

MIRACLE Academy

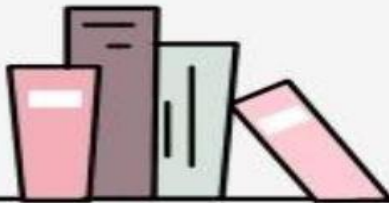
سموم
زميلتكم حلا عبد الجابر



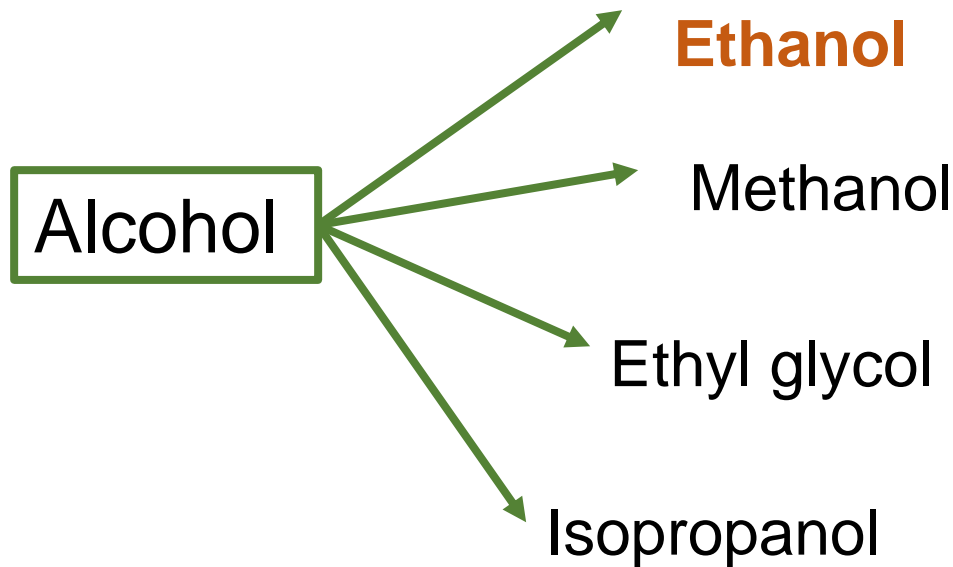
لجان الدفوعات

قال تعالى (يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

اللهم وجّهنّا لما خلقتنا له، واصرفنا عمّا نهيتنا
عنه، اللهم اجعلنا من جند الخير، دُلّنا عليك أرشدنا
إليك فهّمنا عنك علّمنا منك، وأعِدنا من مضلات
الفتن ما أحييتنا.



Alcohol Toxicology



الـ Ethanol يعتبر:

The most alcohol constituent in alcohol beverage

تناول الكحول ممكن يكون بغرض الإنتحار و ممكن لأ ، هسا الـ Ethanol toxicity بتعمل
CNS toxicity بسبب انه بتأثر على الـ Thiamine B1 absorption كمان الـ Abuse
بسبب Loss of capability to malnutrition balance ، ولازم كمان ما يسوقوا لأنه
يكون عندهم CNS depression و Ataxia غبتزيد نسبة الـ Trauma يعني الحوادث.

Ethanol

- Ethanol is the alcohol constituent of “alcoholic” beverages
- The most commonly abused intoxicating substance and co-ingested with other drugs in suicide attempts.
- “Proof”is the term used to describe the ethanol content of alcoholic beverages

Proof معناها كم بحتوي المشروب الكحولي على Ethanol حيث انه الـ Ethanol يعتبر

The most alcohol constituent in alcohol beverage

Ethanol

- Serious **neurologic, GI, nutritional, & psychiatric disease** accompany chronic alcoholism. 6% of annual deaths may be attributable to alcohol
- Abuse is highly associated with **major trauma** (motor vehicle collisions, fires, burns, falls)

Ethanol....properties

- Ethanol also commonly called *alcohol*, *spirits*, **ethyl alcohol**, and **drinking alcohol**
- It is a **volatile**, **flammable**, colorless liquid with a strong chemical odor. Clear and colorless liquid at room temperature.
- Low molecular weight (46.05 Daltons)
- Highly miscible in water
- Low solubility in lipids and dense tissue (bone)

اللي بالأخضر هي صفات بتخص الكحول

- Does **not bind** significantly to plasma proteins
- Rapid, **passive diffusion** through membranes

الإيثانول ما يرتبط بالـ Plasma protein لذلك كل الجرعة رح تكون متواجدة بالجسم عدا عن انه بصيرله Distribution سريع لأنه بتوزع داخل الجسم عن طريق الـ Passive diffusion

Ethanol....absorption

- 80% of ingested alcohol is absorbed from the small intestine.....small amount is absorbed from mouth, esophagus, and stomach
- In healthy adult, peak absorption occurs within 30-120min , this depends on the several characteristics:

1)food, product characteristics.

2)age, gender, weight, and other factors (GI motility, blood flow and gastric emptying)

في عوامل كثير بتأثر على متى يوصل الأمتصاص للـ Peak يعني اعلى Level of ethanol بالجسم، كمان اذا عند المريض Heart failure فهالشى رح يقلل الـ Blood flow للـ GI و بالتالي رح يتأثر الـ Absorption و الـ Peak

Ethanol....metabolism

- A typical **non-tolerant** adult.....metabolized 7-10g of ethanol/hour (one drink);
- **Tolerant individuals** may metabolize ethanol faster 30-40mg/dl/hr .

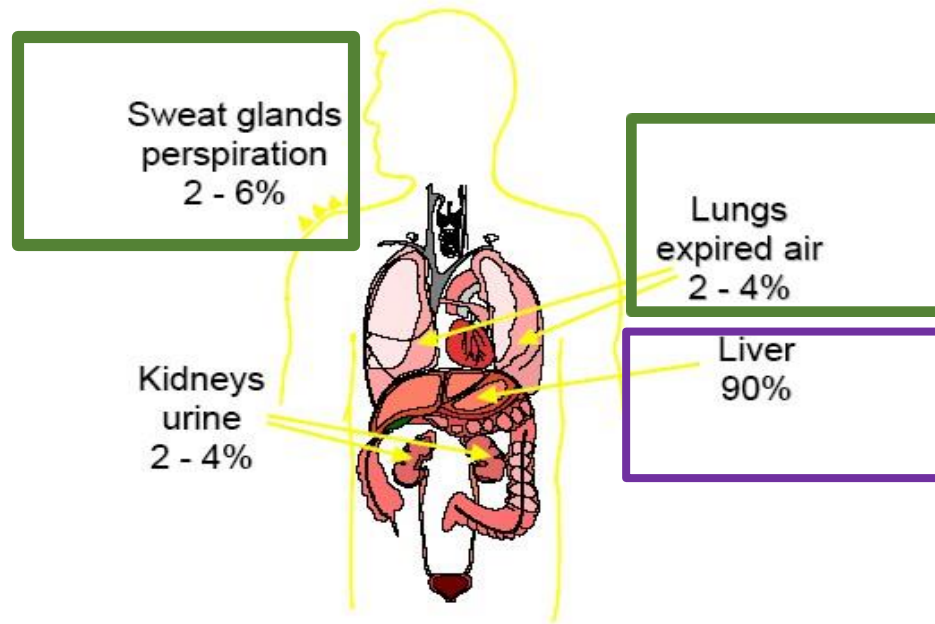
الـ Metabolism عند اللي مش متعودين عليه اللي همه non tolerant مش سريعة بالمقابل اللي بكون tolerant و متعود رح تكون الـ Metabolism عنده سريعة، و طبعا الـ Liver هو الـ Main site of metabolism و هو أكثر Organ يتضرر من الـ Alcohol overdose على المدى البعيد

- ~90% of ethanol is metabolized in the liver, small amount excreted unchanged by the kidney, the lungs (breath alcohol), & sweat glands
- Follows zero-order kinetics.....

الشرطة تستخدم الـ Breath test عشان تعرف إذا الشخص شارب كحول
أو لا ، و من خلال الـ Urine

الـ Peak بتطلع خلال ساعتين فالـ BAC (Blood alcohol concentration)
برتفع ثم بصير rapid distribution ، و الكحول يتبع الـ Zero order kinetic
يعني مش Ratio و اكم دخل للجسم اكم رح تكون سرعة الـ Metabolism و إنما في
Constant amount بتخلص منها الجسم معناها Toxicity اسهل

Alcohol Metabolism & Excretion (Elimination)



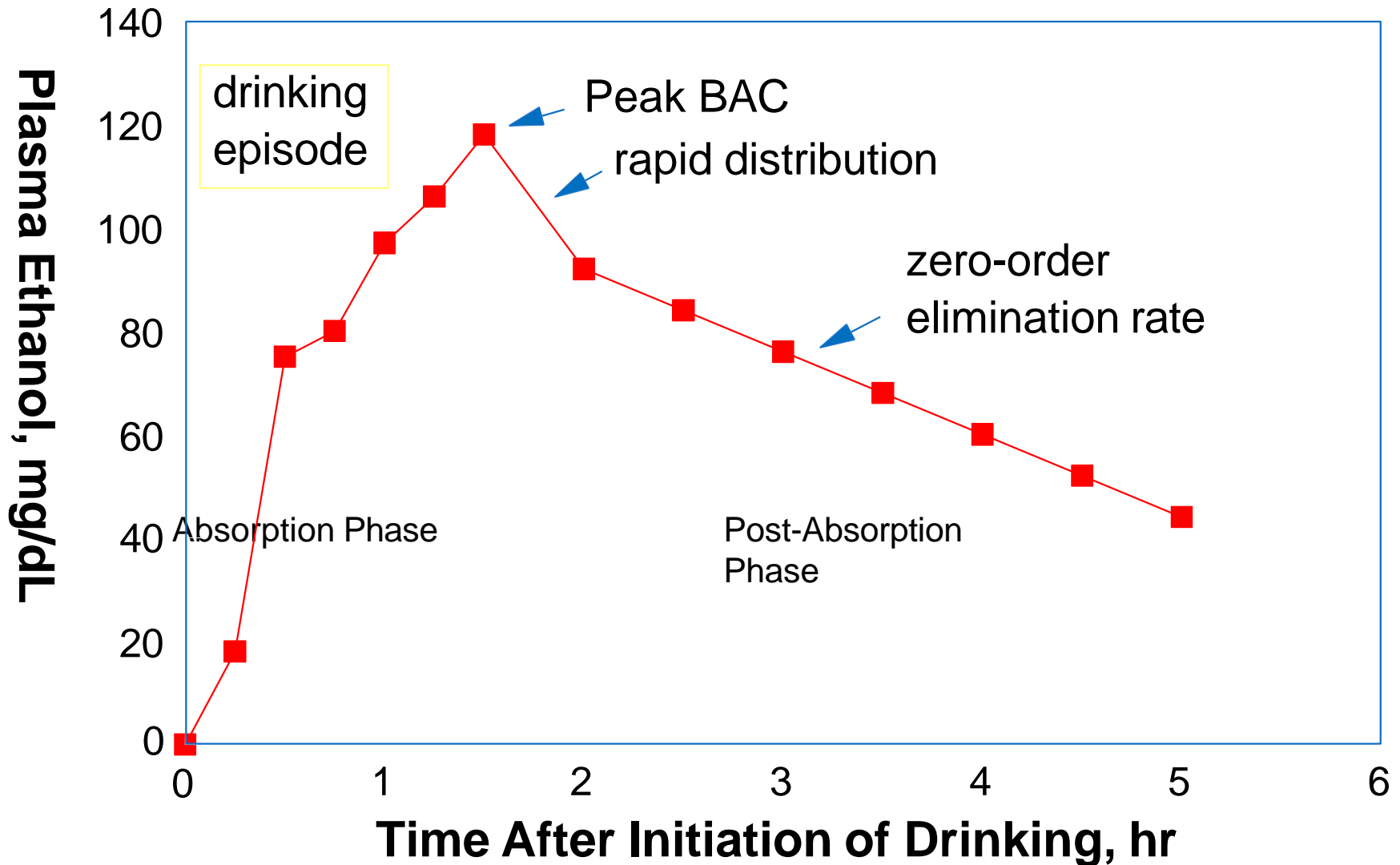
اكثر شي بنلاقي التخلص من الكحول عن طريق النفس و الـ Sweat gland

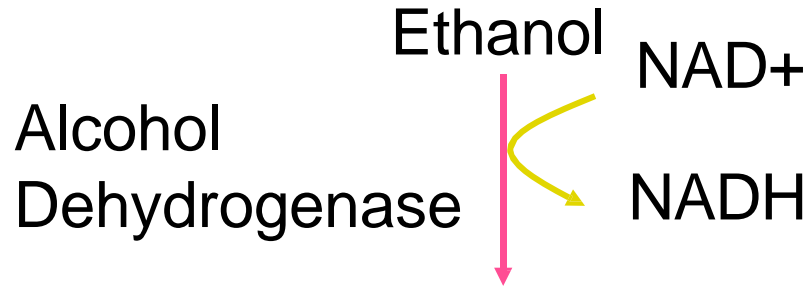
بطلع عن طريق الـ Kidney و لكن هو ليس الـ Major وبنعتبره الـ Minor ، فأهم Route هو الرئة و بتطلعه عن طريق النفس والـ Sweat gland via diaphoresis

الـ Liver هو الـ Main site of metabolism وهو أكثر Organ يتضرر من الـ Alcohol overdose على المدى البعيد

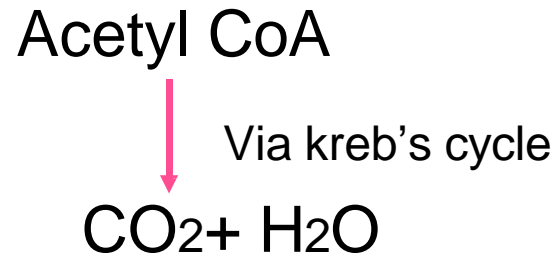
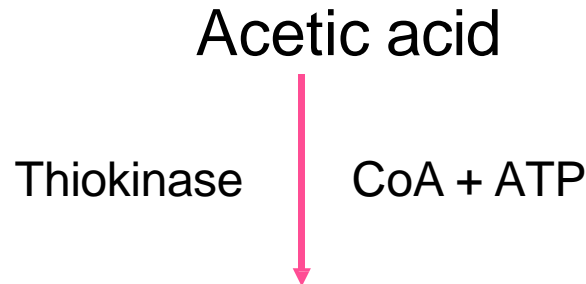
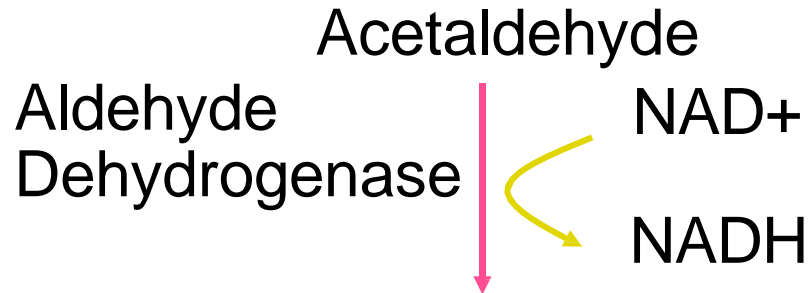
نفس ما حكينا بعد ساعتين بوصول الـ Peak و بتم التخلص منه عن طريق Zero order kinetic

Concentration-Time Relationship of Ethanol





شرحها بالاسلايد اللي تحت هاي



كيف بصير الـ Metabolism of alcohol؟؟

- (1) يتحول الـ Ethanol الى Acetaldehyde عن طريق انزيم Alcohol dehydrogenase و بمساعدة الـ Coenzyme التي اسمه NADH .
- (2) يتحول الـ Acetaldehyde الى Acetic acid بواسطة انزيم Aldehyde dehydrogenase
- (3) يتحول الـ Acetic acid الى Acetyl CoA بواسطة Thiokinase و $\text{CoA} + \text{ATP}$
- (4) يدخل الـ Acetyl CoA الى Krebs cycle ثم ينتج $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Notes

الـ Gender يلعب دور بالـ rate of absorption and metabolism of alcohol فبالتالي رح نلاقي الـ BAC بين الرجال و النساء مختلف

الـ Disulfiram من الادوية لعلاج الـ Alcoholism رح يمنع تصنيع الـ Acetic acid فبالتالي رح يتراكم الـ Acetaldehyde و رح يعمل :

1) Nausea 2) Vomiting 3) Abdominal pain 4) Flushing 5) Dizziness

لما تكون كمية الكحول كبيرة بصير انتاج الـ NADH عالي فبتصير الـ Ratio تاعت الـ NADH للـ NAD^+ عالية ، و هالشئ بتسبب في تكوين Reducing agent بتسبب Lactic acidosis and alcoholic ketoacidosis لأنه بتقل كمية الـ NAD المهمة لعمل الانزيمات اللازمة للتخلص من الـ Lactic acid مثلاً.

رسمه الـ Metabolism للكحول كانت مقطعة بأكثر من سلايد و كل مرحلة محطوط عندها نوت فأنا جمّعت المراحل بسلايدة و شرحتها مرة وحدة زي ما شفتوا قبل عشان اسهل ، و شرحت معهم النوتس اللي كانوا عند مراحل معينة ، و هي هون حطيتلكم شو كانت النوتس اللي بالسلايدات اللي شرحتهم فوق لما وضحت الـ Metabolism of alcohol .

Some metabolism of ethanol occur in the stomach in men but smaller amount in women...gender- related differences in BAC (Blood Alcohol Concentration)

Oxidation of acetaldehyde is blocked by disulfuram.....drug used to treat alcoholism..... N, V, abdominal pain, flushing, headache and dizziness

In chronic alcoholics this pathway increases the NADH/NAD⁺ratio.....generate an excess of reducing agents in the liver.....development of lactic acidosis and alcoholic ketoacidosis

نحكي اخر معلومتين متعلقين بتأثير الكحول قبل لنبلش بتأثيره على الـ CNS

✓ الـ Inhibition للـ Enzymes المهمة لعمل الـ NAD^+ حكيما قبل انه بيتوقف التخلص من الـ Lactic acid فمعناه بصير فيما بعد عند المريض lactic acidosis وكم ان بيؤدي لتصنيع الـ Fatty acids و تراكم الـ Triglycerides وهالشى اللي يسبب Ketoacidosis

✓ الكحول بكون free radical بتروح بتعمل Oxidative stress يعني رح يعمل Tissue damage مثل ما بنشوف بروح بضرب الكبد و بعمل Non fatty acid liver cirrhosis وكم ان بعمل Pancreatitis و Ulcers و Esophagitis

- **Mechanisms underlying hepatic disease resulting from heavy ethanol**
- Increase in NADH during ethanol oxidation....limit the rate of ethanol metabolism AND
- Enzymes requiring NAD^+ are inhibited.....lactate and acetyl CoA accumulates (also produced in quantity from ethanol-derived acetic acid)
- This supports fatty acid synthesis and the storage and accumulation of TGs. Ketone bodies accrue, exacerbating lactic acidosis
- Ethanol induces CYP2E1 and is metabolism by the CYP2E1 pathway limiting regeneration of reduced glutathione.....enhances oxidative stress

الكحول بكوّن free radical بتروح بتعمل Oxidative stress يعني رح يعمل Tissue damage مثل ما
 بنشوف بروح بضرب الكبد و بعمل Non fatty liver cirrhosis و كمان بعمل Pancreatitis و Ulcers
 و Esophagitis

Mechanism of toxicity

- Like sedative-hypnotic ethanol is a **CNS depressant**
- Although almost every neurotransmitter system is affected.....do not appear to have specific receptor
- Ethanol seems to potentiate the activity of GABA by interacting with GABA_a-receptor chloride channel

هي السلايدة بتشرح عن الـ Effect of ethanol on CNS

Mechanism of toxicity

- Alcohol also appears to inhibit glutamate function at the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor.....alcoholic "blackouts" (period of memory loss with high intoxication)
- GABA & NMDA receptors though to be involved in the withdrawal seizures

الكحول يمنع الـ Glutamate يعمل وظيفته على الـ NMDA receptor
وهالشي بيسبب بما يسمى Blackouts اللي بتعني بنسى شو الاحداث اللي صارت
و هو تحت تأثير الكحول

Drug-drug interactions

- Acute intoxication: **may block the metabolism of drugs** such as benzodiazepine, barbiturates, phenytoin, tricyclic antidepressants; **also synergistic effects** with sedative hypnotic agents
- Chronic intoxication: **stimulates microsomal enzymes (cytP450)** and **increase metabolism** of isoniazid, phenytoin, tolbutamide, warfarin, & acetamenophen
- Disulfiram effects

Clinical symptoms	BAC	Brain
Mild Decreased inhibitions Slight visual impairment Increase confidence	0.05-0.1%	Frontal lobe
Moderate Ataxia Slurred speech Decreased motor skills Diplopia Altered equilibrium	0.1-0.3%	Parietal lobe Occipital cerebellum
Sever Vision impairment Disequilibrium Stupor	0.3-0.5%	Occipital cerebellum Diencephalon
Fatal Miosis, decrease BP, HR and Temp.; Respiratory failure, coma	More than 0.5%	Medulla

Clinical presentation of intoxication

- **CNS** (prominent):
- **low BAC** associated with euphoric feeling, disinhibited actions;
- **at high BAC** cause depression, slurred speech, ataxia, nystagmus
- **Higher levels**....respiratory depression, coma
- **GI:** acute intoxication (N, V, abdominal pain);
chronic intoxication (esophagitis, gastritis, ulcer disease, pancreatitis,, alcoholic hepatitis, cirrhosis)

هون نفس اللي حكيناه قبل لكن تم اضافة توضيح شو الاعراض اللي بتطلع عالشخص لما يكون الـ BAC لسا قليل و شو بصير لما يرتفع

Clinical presentation of intoxication

- Alcohol inhibits gluconeogenesis.....hypoglycemia
 - Hypoglycemia may develop 6-36h after acute alcohol consumption; & may be associated with malnutrition in chronic alcoholism
 - Some malnourished patients develop alcoholic ketoacidosis characterized by ion gap metabolic acidosis
- Vasodilatation (contributes to hypothermia)
- Recovery from acute ethanol poisoning is usually rapid, if liver and kidneys are healthy

بعد ما يتم شرب الكحول فبصير بعد 6 لـ 36 ساعة نزول بسكر الدم ، وبصير عندهم Hypothermia بسبب الـ Vasodilation ، لكن طبعا طالما مال الكبد و الكلية شغالين عند الشخص و ما تتضرروا فيرجع يصحح لما يتخلص الجسم من الكحول

Clinical presentation of intoxication

- Ethanol **interferes with thiamine** (vitamin B1) absorption and ethanol-induced hepatic disease leads to decreased thiamine storage
-**Wernicke-Korsakoff syndrome** (diplopia, blurred vision, ataxia, confusion, & psychosis)
- Tolerance and dependence (psychological & physical)
- **Alcohol withdrawal in tolerant individuals:** characterized by hyperadrenergic state (tremor, anxiety, headache, diaphoresis, tachycardia, insomnia & hallucinations)

Laboratory

1. Serum ethanol concentration (BAC):
variation in kinetic and tolerance make
difficulty to associate conc. to clinical
findings
 - BAC 80-100mg/dl.....intoxication
 - BAC >400mg/dl associated with fatalities
2. Exhaled air ethanol analyzer “breathalyzers”
3. Saliva ethanol assay: estimate BAC
4. Serum glucose

المريض اللي متعود عالكحول صعب نعتمد بس على الـ Blood concentration لأنه الأعراض عند جرعة معينة عند شخص متعود ما رح تكون نفسها عند اللي مش متعود فاللي متعود جرعة قليلة ما رح تطلع نفس حدة الأعراض عند اللي مثلا مش متعود عليه ، فيعني بيعطي Indication لكن بنكمل لباقي الفحوصات لنتأكد مثل فحص النفس مثلا.

Treatment

Tx means treatment

- **Mild/moderate acute intoxication:** hydration
- **Severe acute intoxication:** airway/breathing
 1. Circulation: **hypovolemia**..... Tx with **fluids**
 2. Altered mental status...naloxone, dextrose, thiamine (DONT cocktail)
 3. Sod. Bicarbonate to correct lactic acidosis
 4. GI decontamination not indicated (rapid abs.) unless other drug ingestion is suspected
 5. Activated charcoal poorly adsorb alcohol but may be given if other drugs or toxins were ingested
 6. **Hemodialysis** if symptoms are severe and extremely high BAC (> 0.4%)

Treatment

- **Withdrawal syndrome:**
 1. Prevent seizures, delirium, arrhythmias
 2. Detoxification with long-acting BZD (diazepam)

- **Pharmacotherapy of Alcoholism :**
- Naltrexone
- Disulfuram

رح يكون العلاج متركز انه نعالج اعراض الانسحاب والـ Seizure اللي ممكن يعاني منها ، و
كمان رح يكون عنا علاج Pharmacology يعني حل للـ Alcoholism .

Other Alcohols

Methanol

- **Sources-** oral exposures, skin or inhalation: (perfumes, solvents, paint remover)
- Elimination is by oxidation to formaldehyde, formic acid and CO₂
- Although methanol produces mainly inebriation, its metabolic products may cause **visual disturbance** (progress to blindness), **metabolic acidosis** due to formic acid production and **death** due to **respiratory depression** after a characteristic latent period of 6–30 hours

المريض اللي تناول الـ Methanol رح نلاقي عنده غباش بالنظر و ممكن يتحول لعمى و ممكن نلاقي عنده
Metabolic acidosis لأنه بعملية الـ Metabolism of methanol يتكون الـ **Formic acid** اللي
بسبب هالشي.
و كمان ممكن بالأخير الشخص يموت بسبب الـ **Respiratory depression** فمعناها تذكروا رح نحتاج
ABC كأول تصرف بس يجي مريض ماخذ الـ Methanol

Methanol Metabolism

Methanol
 CH_3OH

Competitive inhibition
by ethanol

ADH

Very reactive
compound with a brief
half-life of less than
two minutes

Causes metabolic acidosis
and follows zero-order
kinetics with a half-life 2-24
hours

ALDH

Formic acid
 CHOOH

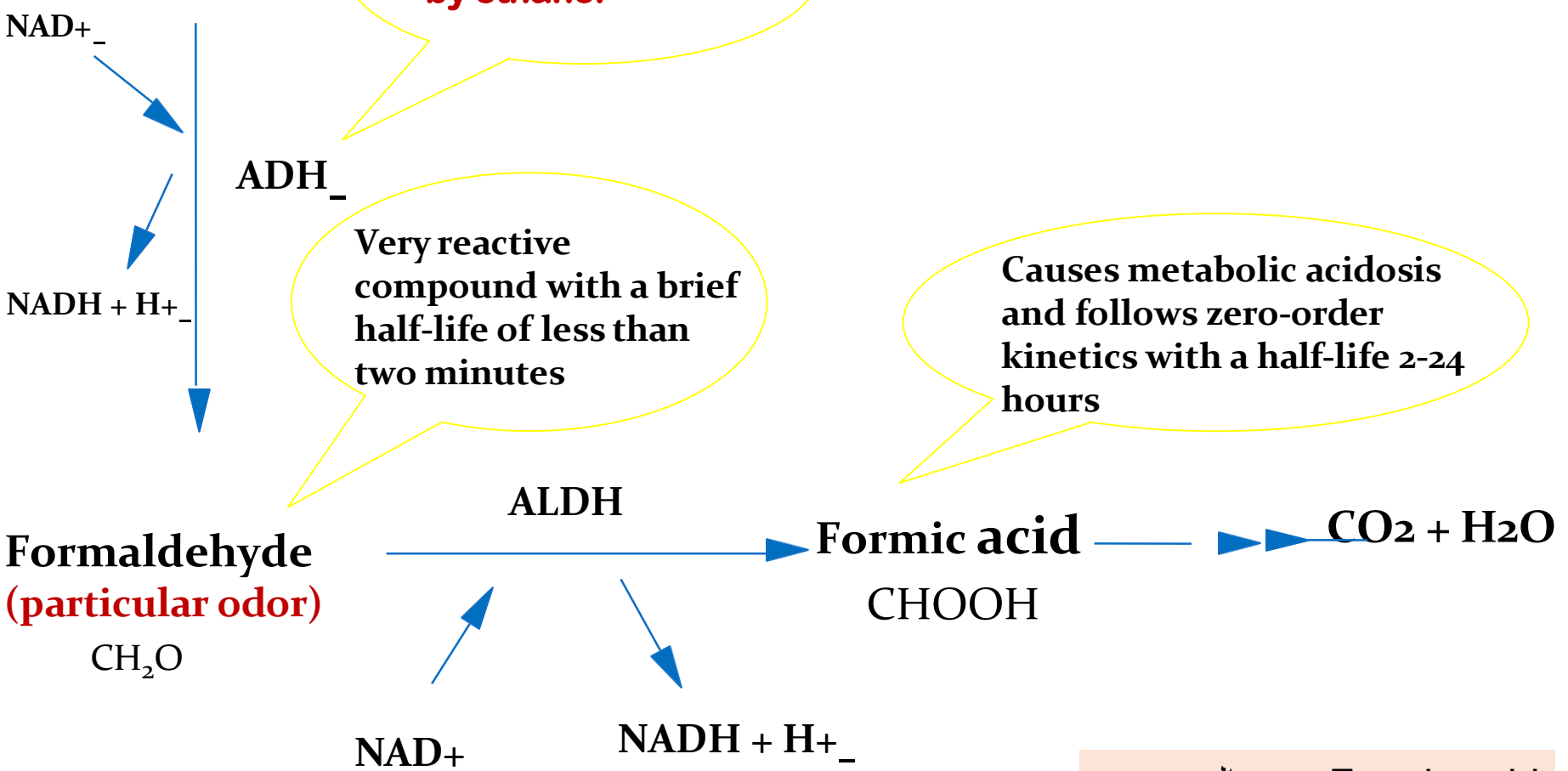
$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Formaldehyde
(particular odor)
 CH_2O

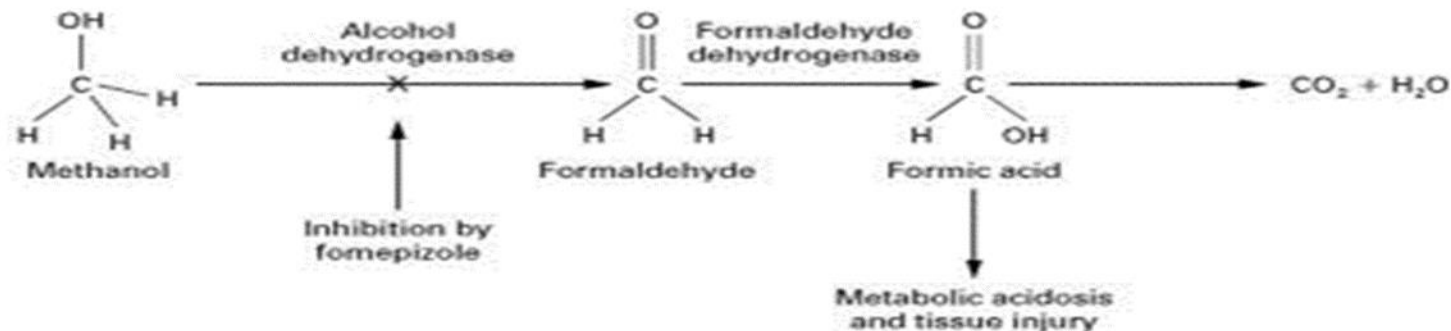
NAD^+

$\text{NADH} + \text{H}^+$

Formic acid يسبب العمى



أوقات يكون الـ **biotransformation** هو السام مثل الـ **Methanol** يتحول لـ **Formaldehyde** ومن ثم إلى **Formic acid** اللي يكون سام و بسبب العمى، فبنروح يا بنعطي ايثانول اللي هو كحول للمريض ، لانه الكحول رح يشغل انزيم الـ **Alcohol dehydrogenase** اللي بتسبب في تحويل الـ **methanol** الى الـ **Formaldehyde** اللي يتحول لـ **Formic acid** ، بس طبعا في حل صيدلاني حيث بنعطي **Fomepizole** .



Management of poisoning

1. Support respiration
2. Suppression of metabolism by alcohol dehydrogenase to toxic metabolite (**fomepizole**, or **ethanol**)
3. Alkalinization to counteract metabolic acidosis
4. Hemodialysis to enhance removal of MeOH and toxic products (formate)

Ethylene Glycol

- In antifreeze preparation and industrial solvent (sweet taste sometimes intentional ingestion for suicide or instead of EtOH)
- Ethylene glycol is metabolized by alcohol dehydrogenase to glycoaldehyde, which is then metabolized to, glyoxylic, and oxalic acids
- These acids, along with excess lactic acid, are responsible for the anion gap metabolic acidosis
- Treated with fomepizole or ethanol, and hemodialysis

تذكروا الى الآن اللي بسبب الـ Metabolic acidosis
هو الـ Methanol and ethylene glycol

بنعالج برضه بـ Fomepizole أو هون بنلجأ أيضاً للـ Hemodialysis

- **Isopropanol....the “blue heaven”**
- Isopropyl alcohol is used widely as a solvent, an **antiseptic**, and a **disinfectant** and is commonly available in the home as a 70% solution (rubbing alcohol)
- It is often ingested by alcoholics as a cheap substitute for liquor
- Isopropanol has 2-3 times the potency of ethanol and causes **hypotension** and **CNS** and **respiratory depression** more readily than ethanol

Not metabolized to toxic organic acids....does not produce a profound anion gap acidosis

Isopropanol

- Approximately 20-50% of isopropanol is excreted unchanged by the kidney, while 50-80% is converted in the liver to **acetone**
- Acetone is excreted primarily by the kidneys, with some excretion through the lungs



Symptoms

- **GI:** vomiting, gastritis with hematoemesis
- **Cardiovascular:** arrhythmia, hypotension
- **Metabolic acidosis** may occur but is usually mild
- **Musculoskeletal:** ataxia, myopathy (rare)
- **Respiratory:** depressed function in overdose

Treatment

- ABCD
- Treat coma, hypotension, hypoglycemia,
- Hemodialysis should be considered when levels are extremely high (500-600mg/dl)