جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

مقرر علم السموم

Toxicology

إعداد :

الأستاذ الدكتور عصام الناصر

العام الدراسي :2023

المرجع العلمي :

Clinical Toxicology Principles and Mechanisms

Authors FRANK A. BARILE

الاستجابة للجرعة السامة

Toxic Dose-Response

علاقة الجرعة بالاستجابة, Dose-response relationship

ترتبط الاستجابة للجرعة السامة بكمية المادة الداخلة للجسم وتقدر عادة mg/kg

-تعتمد هذه الجرعة على

* **تركيز المركب السام في الوسط**
* **خواص المركب السام**
* **تكرارية التعرض**
* **طول فترة التعرض**

الإستجابة تكون محدودة Local أو جهازية Systemic

* **Local – the effect occurs at the point of contact**
* **Systemic – effect occurs away from the point of contact, typically to organ system**

Local	Systemic
Contact with acid causing a chemical burn	**Exposure to lead causing damage to the kidneys**
Isocyanates , Ozone exposure causing lung irritation(Asthma)	**Exposure to hydrogen fluoride causing pulmonary edema**
Aldehyde splash in the eyes.	**Exposure to arsine causing hemolysis of red blood cells**

أنواع درجة الإستجابة:

درجة الاستجابة للجرعة The graded dose response:تصف علاقة اختبار مادة منفصلة أو نظام مع تزايد مستمر للجرعة الكيميائية .

مقدار الاستجابة للجرعة The quantal dose response:تحدد بواسطة توزع الاستجابة لزيادة الجرعة عند عينة إحصائية لمادة الاختبار أو نظام الاختبار.

مثال عن درجة الاستجابة للجرعة:

دراسة تأثير زيادة الجرعة من المركبات الكيميائية المختلفة على تكاثر الخلية الحية في الزجاج تركيز المركب الكيميائي يتناسب عكسا مع عدد الخلايا المتبقية حية في نظام المستعمرة الخلوية.

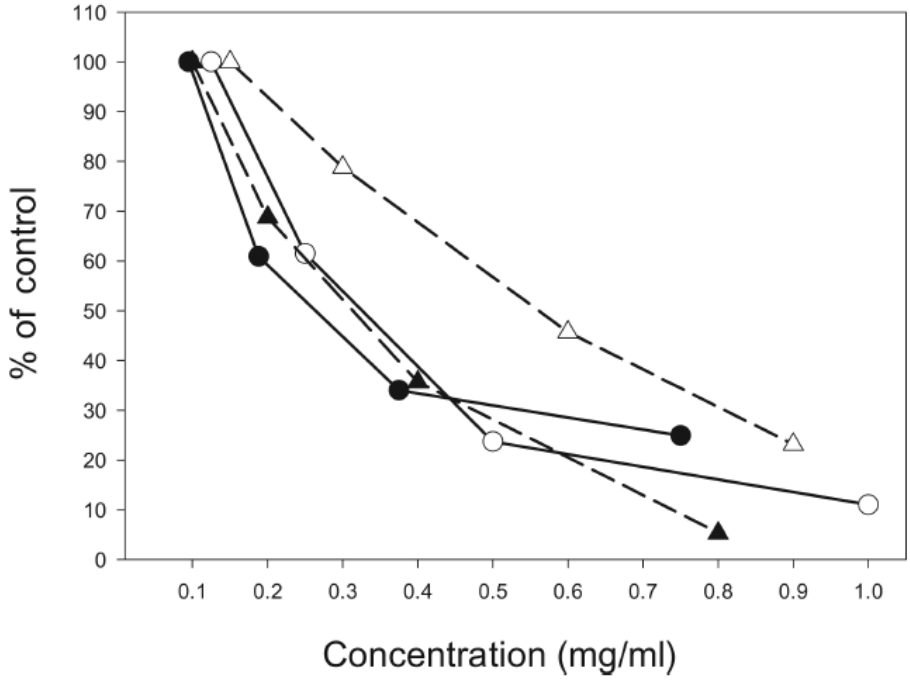


FIGURE 7.1 Graded dose-response curve for caffeine HCl (○), chloramphenicol HCl (●), atropine sulfate (△), and phenol (▲). The graph illustrates the percent of viable human lung cells capable of proliferating in a cell culture system in response to increasing concentrations of the chemicals. *Abbreviation*: HCl, hydrochloride salt. *Source*: From Refs. 1 and 2.

يوضح المخطط نسبة الاستجابة المئوية للخلايا الرئوية المتكاثرة في المستعمرة الخلوية في الزجاج مع زيادة الجرعة الكيميائية .

مقدار الاستجابة الكمية للجرعة السامة :

تصف العلاقة عادة من حيث الاستجابة إما موجودة أو غير موجودة

يعبر عنها بواسطة LD50 (حساب إحصائي يحدد الجرعة القاتلة ل 50% من حيوانات التجربة)

القيمة الأصغر من LD50 الأقوى تأثير.

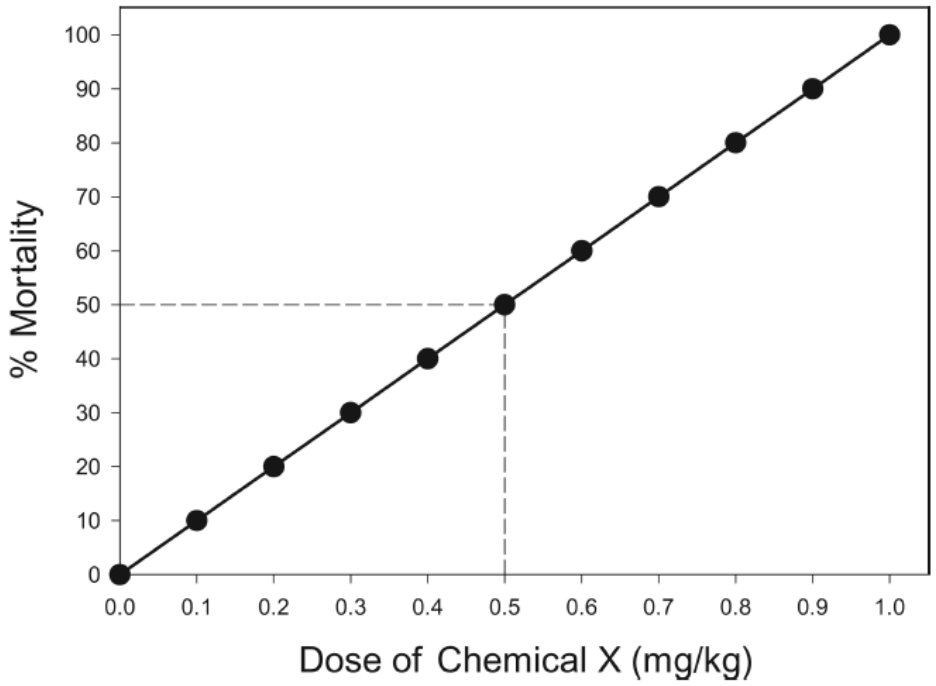


FIGURE 7.2 Quantal dose-response curve showing the experimental derivation and graphic estimation of the LD_{50}. *Abbreviation*: LD_{50}, lethal dose 50%.

العوامل التي تؤثر على تحديد الجرعة لإجراء تجارب LD50 :

- اختيار الأنواع.

- وقت يوم التعرض.

-بشكل عام، يجب أن تكون نفس الأنواع من نفس العمر والجنس والسلالة والوزن وحتى المربي.

-تحسب LD50 بإعطاء حيوانات التجربة جرعة وحيدة ومراقبة التأثيرات خلال 24 ساعة (Acute) exposure

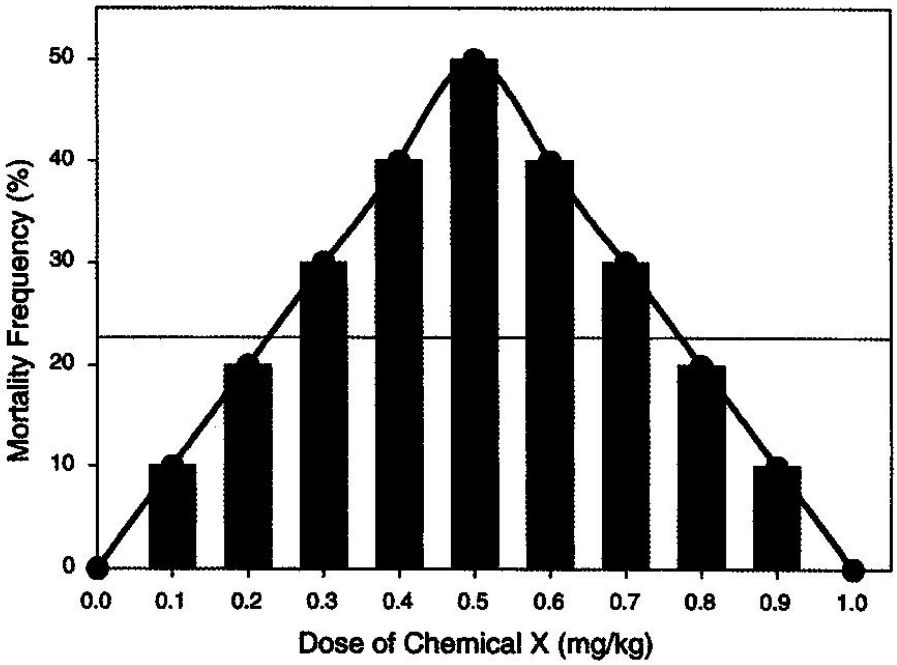
-لا يجوز إعطاء عدة جرعات خلال فترة طويلة (ثلاث أشهر مثلاً)والسبب استثناء أي عوامل اخرى تؤدي الى موت الحيوانات خلال الفترة الطويلة.

علاقة الجرعة بالاستجابة السمية أو معدل الوفيات في اختبارات التأثيرات البيولوجية للمواد الكيميائية

-المجموعة الطبيعية: الأكثر استجابة للجرعة العادية، تتوزع طبيعيا ، بحيث يجتمع العدد الاكبر من المستجيبين للجرعة في نطاق المتوسط.

-مجموعة عالية الحساسية استجابتها للجرعة أقل بكثير من الاستجابة المجموعة الطبيعية (للجرعة العادية)

-مجموعة مقاومة تستجيب لجرعة أكبر بكثير من استجابة المجموعة الطبيعية (للجرعة العادية).



و بالتالي نستنتج تختلف الاستجابة من شخص لآخر(pharmacogenomics) .

ليس بالضرورة أن تسبب نفس الجرعة من المادة السامة نفس الأثر السمي عند جميع الأشخاص.

EFFECTIVE DOSE 50%, TOXIC DOSE 50%, -

يعتبر ED50 مشابهًا لـ LD50 ، مع استثناء مهم يتمثل في أن الأول يستخدم نقطة نهاية مصممة لتحديد التأثير المرغوب فيه لمادة الاختبار التي تطبق على 50%من حيوانات المختبرة و تأثيراته عكوسة.

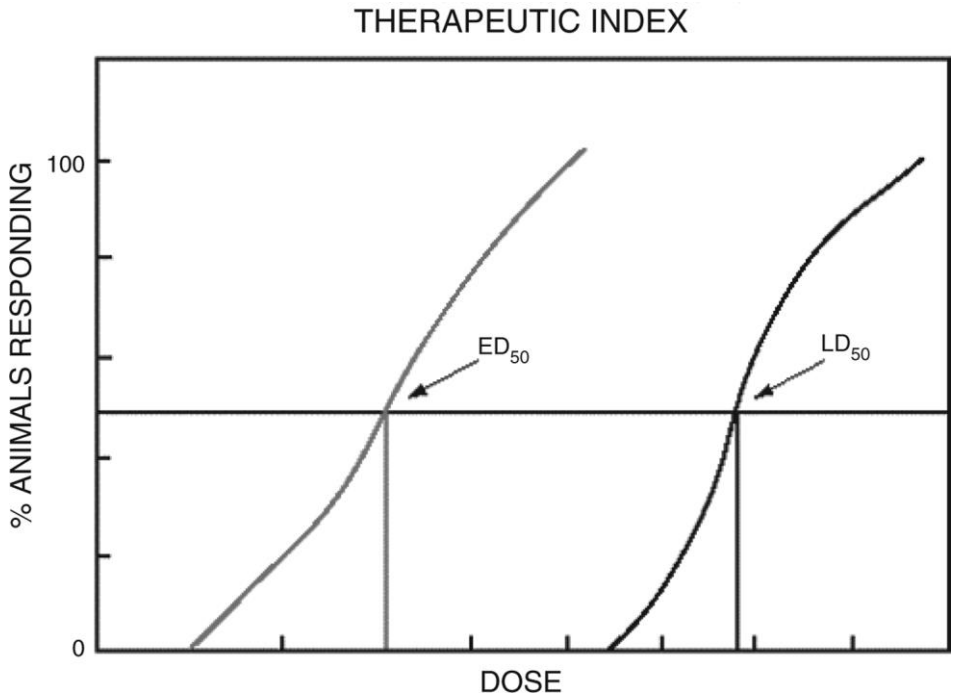
مثل تحديد التأثيرات المرغوبة للعلاج باستخدام عقار مهدئ-منوم أو مسكن بأحد مشتقات المواد الأفيونية.

يتم حساب TD50 على أساس قياس نقطة النهاية السامة غير المميتة ل50% من حيوانات التجربة لتحديد التأثير الغير مرغوب به و الغير عكوس، مثل تثبيط الجهاز التنفسي.

THERAPEUTIC INDEX-

$$TI = \frac{LD_{50} \text{ or } TD_{50}}{ED_{50}}$$

يزيد TI مع تضخم الفرق بين الجرعة الفعالة (العلاجية) والجرعة السامة.



وحدات الجرع Dose Unite

- ✓ كمية المادة الكيميائية لكل وحدة كتلة من وزن الجسم. mg / kg
- ✓ أو كمية المادة الكيميائية لكل وحدة مساحة من سطح الجلد m^2 / mg .

جدول يوضح العلاقة بين LD_{50} ودرجة السمية

رقم	الوصف	LD_{50} single oral rat mg/kg	LC_{50} 4-hr inhalation rat (Ppm)
1	Super Toxic سمية عالية جدا	اقل من 5	10 >
2	Extremely Toxic سمية الشديدة	5-50	100-10
3	Highly Toxic عالية السمية	500-50	1000-100

4	Moderately Toxic معتدلة السمية	5000-500	10000-1000
5	Slightly Toxic قليلة السمية	15000-5000	100000-10000
6	Nearly Non-Toxic شبه عديمة السمية	أكثر من 15000	100000>

❖ **الجدول** التالي يوضح أنه كلما قلت LD_{50} كلما كانت سمية المادة أكبر والعكس صحيح.

Agent	LD_{50} (mg/kg)
Ethyl Alcohol	7060
Sodium Chloride	3000
Naphthalene	1760
Ferrous Sulfate	1500
Aspirin	1000
Formaldehyde	800
Ammonia	350
Dextromethorphan Hydrobromide	350
Caffeine	192
Phenobarbital	150
Chlorpheniramine Maleate	118
DDT	100
Strychnine Sulfate	2
Nicotine	1
Dioxin	0.0001
Botulinus Toxin	0.00001

المواد ذات قيمة أكبر من 2 g/kg من وزن الجسم تعد ذات سمية خفيفة المواد ذات قيمة أصغر من 1 mg/kgتعد شديدة السمية.

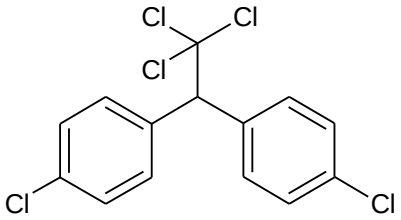
❖ **الكحول الإيتيلي**:

جرعته السمية **7060 mg/kg** أي وسطياً لشخص وزنه 60 kg:

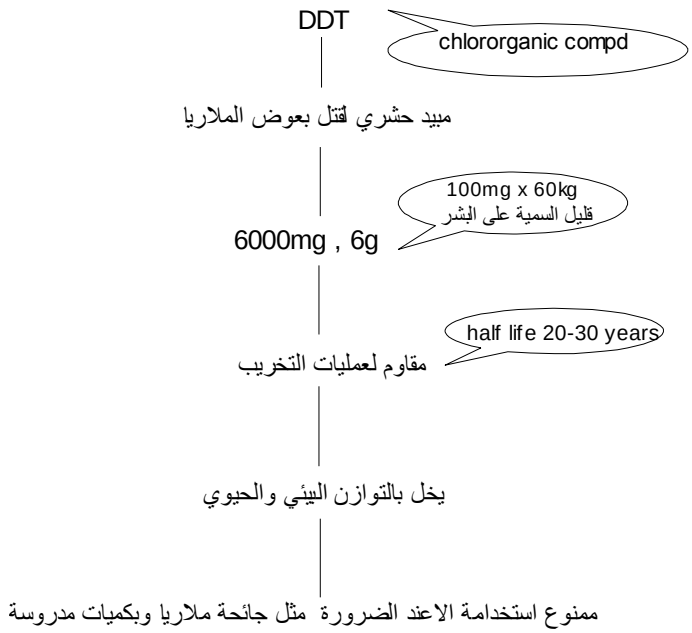
7060*60=423600mg

أي أكثر من 400g وبالتالي احتمال حدوث السمية قليل جدا.

❖ **DDT** (Dichlorodiphenyltrichoroethan)



- مبيد حشري من المبيدات الكلورية العضوية، يستخدم للقضاء على بعوض الملاريا.
- جرعته السمية **100 mg / kg** وبالتالي إذا كان وزن الإنسان 60kgيحتاج إلى جرعة قدرها 6000mgأي 6g وهي جرعة كبيرة نسبياً(علبة كاملة أي قليل السمية على البشر).
- الكلور العضوي وبجميع مركباته لا يتخرب ومنها DDT فنصف عمره في التربة 23-30 سنة.
- بما انه مقاوم جداً لعمليات التخريب ويؤثر على التوازن البيئي والتوازن الحيوي يتم استخدامه في الحالات الخطيرة فقط مثل جائحة ملاريا ولكن بكميات مدروسة .



❖ **الستركينين** : Strychnine

- جرعته السمية **2 mg / kg** وبالتالي **سمية عالية جداً**.

- هو alkaloid يتواجد في حبوب نبتة ال strychnine.
- في الماضي استخدم في كثير من مكونات الأدوية كمحفز للهضم, منشط عصبي ,analeptic وكترياق للتسمم بال barbiturate overdose.
- سبب الكثير من التسممات المميتة من 1920-.1930

آلية السمية

- تنافسيا يثبط ارتباط الغليسن على أقنية الكلور (glycinergic chloride channel) المتواجد بكثرة في CNS وبالذات في spinal cord

اهم الأعراض

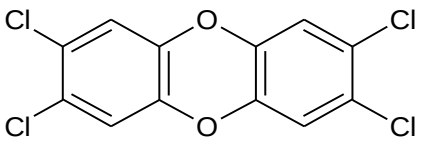
- تقلصات عضلية غير متحكمة، مع تشنجات
- nystagmus تذبذب المقلتين(رأرأة)
- Hyperthermia
- فقدان الوعي بسبب الحماض الاستقلابي الذي يزيد انتاج اللاكتات مؤديا لتقلص العضلات
- فقدان وظائف الأعضاء بسبب الحمى الشديدة وانخفاض الضغط hypotension

❖ **النيكوتين**: Nicotine

- جرعته السمية 1 mg / kg (سمية عالية جدا) المقصود هنا النيكوتين السائل النقي وليس النيكوتين الموجود بالدخان.
- النيكوتين السائل هو القلويد المستخلص من نبات التبغ،(يتميز قلويد النيكوتين عن باقي القلويدات بأنه سائل)

❖ **الديوكسين**:Dioxine

- جرعته السمية 0.0001 mg / kg (سمية عالية جدا)
- صيغته الكيميائية :حلقة سداسية تحتوي على ذرتين اوكسجين.
- أشهر مركب له هو**TCDD** :



2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

- الديوكسينات مجموعة كبيرة من المركبات حوالي **105** مركب أشهرها مركبTCDD
- تقدر سمية كل مركبات الديوكسين الأخرى استناداً إلى سميةTCDD أي أنه مكافئ سمي.

مثال:

سميتة المركب X هي 3TCDD, يعني 3 اضعاف سمية TCDD

- ✓ **TCDD** :مادة نصف عمرها عند الإنسان 7 years وتبقى نشطة، محبة للدسم (وهذا ما يجعل طرحه بطيء جداً).

مصادر التسمم

- ✓ ينتج هذا المركب من الحرق العشوائي للنفايات المنزلية.
- ✓ من أخطر المواد التي نصادفها في حياتنا، وهي من أهم المواد التي تُفحص في الحليب المجفف عند استيراده

كيف يصل للحليب المجفف ؟

عند حرق نفايات متواجدة بالقرب من مزرعة أبقار، الدخان الناتج من هذا الحرق يحتوي على كميات كبيرة من ال TCDD ، تستنشق من الأبقار فيصل للدم ومنه للحليب، وللأسف ال TCDD لا تتخرب عند عمليات تصنيع الحليب المجفف.

تأثيراتها السمية :

يؤثر على الكبد وعلى عمل السيتوكروم CYP450

- سمية عصبية.
- سمية هرمونية يؤثر على الإنجاب ويؤثر على نوع الجنين.
- سمية مناعية.
- سمية جلدية لاحتوائها على الكلور.
- له تأثير مسرطن.

السم الوشيقي :Botolinum toxin

- جرعته السمية kg/0.00001 mg (سمية عالية جدا) يسبب ما يُعرف بالتسمم الوشيقي
- Botulinum toxin هو مركب سام ينتج من باكتيريا clostridium botulinum وهو يمنع الحويصلات المحتوية الأستل كولين من الارتكاز على الغشاء المشبكي synaptic membrane لإفراز acetylcholine. يسبب paralysis of muscles الملاحظ عند التسمم به.

مصادر التسمم

1. تسمم البوتيلزم الغذائي

يحدث نتيجة تناول غذاء ملوث ب Clostridium spores التي في شروط الوسط اللاهوائي anaerobic environment ينمو وينتج toxins تسمى Botulinum toxin.

التعريف بالبوتوكس

البوتوكس اسم تجاري وهو عبارة عن دواء يحتوي على البروتين Botulinum toxin عالي النقاوة، يتم حقنه في العضلات في أماكن معينة حول العينين وخطوط التجهم والخطوط الأخرى على الجبهة بهدف التجميل.

آلية عمل البوتوكس التجميلية

- تنقبض بعض عضلات الوجه عند الضحك أو الغضب أو التحديق مما يخلق خطوطًا على الوجه يعمل البوتوكس على تقليل نشاط العضلات مؤقتًا عن طريق شل عضلات الوجه، مما يساعد على تلطيف وتخفيف هذه الخطوط.
- البوتوكس ليس حشوًا للوجه (أي أنه لا يملأ التجاعيد الموجودة) إنه فقط يريح العضلات التي تخلق التجاعيد.

أمكان الحقن

يختلف مكان الحقن تبعًا لحالة المريض ومرضه وفق الآتي:

- يتم الحقن في عضلات الرأس والرقبة عند علاج الصداع النصفي .
- يتم الحقن في الغدد اللعابية لعلاج فرط اللعاب/ اللعاب الزائد.
- يتم الحقن في المثانة لعلاج فرط نشاط المثانة ومشاكل السلس البولي.
- يتم الحقن في عضلات الوجه وحول العينين وبين الحاجبين لعلاج تجاعيد الوجه.

الاستخدامات العامة للبوتوكس

يستخدم توكسين البوتولينوم (البوتوكس) بشكل شائع لأغراض عمليات التجميل إلى جانب علاج مجموعة متنوعة من الحالات الطبية، مثل:

- التشنجات الحادة في الرقبة والكتف (خلل التوتر العضلي العنقي).
- الصداع النصفي المزمن.
- التعرق المفرط.
- الحول (عيون متقاطعة).
- فرط نشاط المثانة.

- خطوط التجهم بين الحاجبين.
- مشاكل الحلق وصعوبة البلع.
- اختلال وظيفي في العضلة العاصرة الشرجية.
- فرط إفراز اللعاب .
- التهاب الأنف التحسسي.
- الاختلال الكبدي.
- خلل التوتر العضلي الفكي (تقلص شديد في الفك والوجه أو اللسان).
- خلل الحنجرة (تقلص قوي في الحبال الصوتية).