جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

مقرر علم السموم

Toxicology

إعداد :

الأستاذ الدكتور عصام الناصر

العام الدراسي :٢٠٢٣

المرجع العلمي :

Clinical Toxicology Principles and Mechanisms

Authors FRANK A. BARILE

تصنيف السموم

ممكن تصنيف المواد السامة إما فيزولوجيا أو كيميائيا**:**

التصنيف الفيولوجي (أو حسب العضو المستهدف) **:**

١.**السموم الدموية :** هو تأثير المركبات الكيميائية الدوائية و الغير دوائية على تركيب الجهاز الدموي و عملية التخثر الدموي و تشكل النسيج الدموي (تركيب الدم و وظائفه) الكريات الحمراء (السعة الناقلة الأوكسجينية للهيموغلوبين وتأثره بالغازات السامة مثل HCN،CO) ، الصفيحات و دورها في تشكل خثرة الفيبرين (السموم الحيوانية) و الكريات البيضاء المعتدلة و الحامضية و الأساسية و فعاليتها المضادة للجراثيم.

إن العوامل السامة تتداخل مع تكوين الكريات البيضاء وتحدث ما يسمى leukemogenic agents العوامل المحدثة للابيضاض.

التخثر:
بعض سموم الأفاعي من فصيلة colubrides تؤدي إلى تباطؤ تفاعلات التخثر الدموي، وبعضها الآخر من فصيلةViperides تسبب تنشيط تفاعلات التخثر

المواد التي تسبب ترسب شوارد الكالسيوم مثل حمض الحماض وأملاح الفلور تنقص من قابلية الدم للتخثر

الكريات الحمر:
ارتفاع عدد الكريات الحمراء (زيادة تركيز الدم في ملم^{3}) ا لسموم الغازية كغاز الكلور و الفوسجين
انحلال الكريات الحمر :التسمم بزرنيخ الهيدروجين
تشكل جسيمات Heinz داخل الكريات الحمر :التسمم بالمركبات العطرية
اخفاض عدد الكريات الحمراء بسبب التسمم بالرصاص
الكريات البيضاء:
نقص الكريات البيضاء :التعرض للإشعاع، وكذلك التعرض لمركبات السلفا، والتسمم بالبنزين، والأدوية المضادة لانقسام الخلايا.
ازدياد الكريات البيض :في المراحل الأولى من بعض التسممات المعدنية.

تأثير السموم على الهيموغلوبين
ترتبط بعض السموم مع الهيموغلوبين دون أن تغير من تركيبه، أي تنافس الأكسجين على الإرتباط به مثل غاز CO أو ترتبط بالهيموغلوبين محولة إياه إلى مركب مختلف من حيث البنية الجزيئية الفراغية(ميتهيموغلوبين)مثل المركبات العطرية النيترية(كالنيتروبنزين)، المركبات الأمينية (كالأنيلين)، مركبات النتريت والكلورات
التسمم بالرصاص يؤدي إلى تغير واضطراب في عملية تشكل الهيموغلوبين وتراكم صباغ يعرف باسم كوبروبورفيرين Coproporphyrine

الصفيحات الدموية
بعض السموم كالبنزين وأدوية السرطان يمكن أن تنقص عددها وتؤدي إلى النزوف

٢. السموم الكبدية:

إن كون الكبد هدف لكثير من المركبات الكيميائية و الأدوية و المسقلبات ذات الانتشار الدوراني الواسع.

- السمية الكبدية نتيجة التعرض الصناعي للفينيل كلورايد ولرباعي كلور الكربون المعروفة منذ عقود و تناول الكحول.

- التسمم الكبدية من جراء تناول مركبات دوائية اثبت لاحقا تأثيرها سمي كبدي كما عند تناول الدواء المضادة لفرط سكر الدم من النمط ٢ Rezulin و الذي تم اكتشاف تأثيره السمي عند أكثر من ٨٠٠٠٠٠ حالة مرضية خلال ستة سنوات الذي دفع لسحبة كوصفة دوائية من أسواق الدواء .

يوضح الجدول التالي التأثير السمي لبعض المركبات الكيميائية والدوائية على الوظائف الفيزيولوجية للكبد

TABLE 4.3 Functions of the Liver and Characteristics of Chemicals Agents Associated with Hepatotoxicity

Physiologic liver function	Associated pathways	Representative drug or toxins	Resulting damage
Biochemical homeostasis	Glucose storage and synthesis	CCL_4, ethanol, insulin	Hypoglycemia
	Cholesterol synthesis and uptake		Hypercholesterolemia, fatty liver
Protein synthesis	Clotting factors, albumin, lipoproteins (LDL, VLDL)	Iron, metals, aspirin	Hemorrhage Hypoalbuminemia Fatty liver
Bioactivation and detoxification	P450 isozymes	CCL_4, acetaminophen	Increased sensitivity to drug interactions, drug overdose
	Glutathione/GSH levels	Acetaminophen	
	Oxygen-dependent bioactivation	Allyl alcohol, ethanol, iron	
Bile formation and secretion	Bilirubin and cholesterol synthesis; uptake of lipids and vitamins	Amoxicillin	Bile duct damage, malnutrition, gallstones, steatorrhea

Abbreviations: LDL, low-density lipoproteins; VLDL, very low-density lipoproteins; GSH, reduced glutathione;

٣. السموم الكلوية

تؤثر السموم على الوحدة الوظيفة للكلية (النفرون)

إن دور النفرون في وظيفة الكلية يتضمن – ضبط التركيب الشاردي للدم و تركيزها، طرح نواتج تحطم الاستقلابية ،تنظيم حجم السوائل خارج الخلوي و الحفاظ على الضغط الدموي و تنظيم التوازن الحمضي القلوي.

بالإضافة لدور الكلية الاستقلابي في اصطناع الهرمونات الهامة مثل الرينين و الارتيبيوتين و الضرورية في تنظيم الضغط الدموي و الاستقرار الدموي على التوالي.

وكذالك دور الكلية في تحويل فيتامين D3 للمستقلب الفعال ثنائي الهيدروكسيل1,25.

إن التعرض المباشر للعوامل السمية للنفرون يؤدي إلى ضرر بنيوي شديد في أحد مكونات النفرون .

مثال: القصور الكلوي الحاد(Acute renal failure (ARF هو المظهر الأكثر شيوعا للتعرض للسموم الكلوية ،بالنتيجة هبوط معدل التصفية الكلوية Glomerular filtration rate مثل التعرض للمعادن الثقيلة الكادميوم، الزئبق و الكروم)

ترتبط سمية بعض الأدوية والمركبات الكيميائية بالموقع التشريحي للنفرون والتي تعزز القصور الكلوي الحاد المتعلق بالأذية التشريحية لأحد أجزاء النفرون.

مثال:

١-الأذية قبل الكلويةPrerenal .: تنتج من المدرات ، الموسعات الوعائية المضادة لارتفاع الضغط الدموي، مثبطات الانزيم المحول للأنجيوتنسين

٢-تضيق الأوعية الشريانية الشعرية Vasoconstriction of arterioles تنتج من

cyclosporin, antiinflammatory nonsteroidal drugs (NSAIDs)

٣-البلورات البوليةCrystalluria . تنتج من :sulfonamides, acyclovir, ethylene glycol

٤- سمية النبيب الكلوي القريب و البعيد Proximal and distal toxicity تنتج من

.aminoglycosides, vancomycin

٥-أذية البطانة الوعائية الكبيبية :Glomerular capillary endothelial damage تنتج من

.cocaine, quinine, conjugated estrogens

٦-Glomerular damage : تنتج من مركبات الذهب و البنسلين و NSAIDs

٤. السموم التنفسية

- كثير من السموم الاستنشاقية تؤدي الى أذية رئوية منها منقول مباشر بالهواء مثال :

(NO_2, H_2S, Cl_2, SO_2)

ومنها منقول بشكل غير مباشر عبر الدم مثل مركبات Monocrotaline من القالوئيدات الموجودة في الأعشاب، الحبوب و العسل تؤدي إلى ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي.

مثال أخر النفتالين تنتج تنخر شديد في ظهارة الشعب الرئوية.

-بعض العوامل التي تؤدي الى استجابة سمية رئوية حادة يوضحها الجدول التالي:

Acute Pulmonary Responses and Associated Select Toxic Agents

Common pathology	Toxic agents
Bronchitis	Arsenic, chlorine, chromium (VI)
Hard metal disease	Titanium and tungsten carbides
Silicosis	Silica
Pulmonary edema	Histamine, paraquat, phosgene, beryllium (berylliosis), nitrogen oxide, nickel
Bronchoconstriction	Histamine, cholinergic drugs, prostaglandins, leukotrienes, β-adrenergic inhibitors
Acute pulmonary fibrosis	Paraquat, bleomycin

-بعض العوامل التي تؤدي إلى سمية رئوية مزمنة يوضحها الجدول التالي:

Chronic Pulmonary Responses and Associated Select Toxic Agents

Common pathology	Toxic agents
Chronic pulmonary fibrosis	Paraquat, bleomycin, aluminum dust, berrylium,
Asthma	Isocyanates, tobacco smoking, air pollution, ozone
Carcinoma	Asbestos fibers (asbestosis), tobacco smoking, metallic dusts, mustard and radon gases, formaldehyde, chromium, arsenic,

٥. السموم العصبية

إن العوامل السمية العصبية تقسم حسب التأثير السمي على أجزاء العصبون على النحو التالي

Neuronopathy : مثل مركبات ميثيل الزئبق و مركبات الكاتيكول أمين

Axonopathy : مركبات أكريلاميد ، الكلوروكوين، اليتيوم، مركبات الفسفور العضوية.

Myelinopathy interference with neurotransmission: مثال هكساكلوروفين ،الرصاص النيكوتين ،الأمفيتامين.

-سموم تؤثر على الدماغ بالاثارة الفيزيائية و النفسية و قلة النوم و حدوث التشنجات الصرعية المتقاربة.

مثل Picrotoxin مركب سام من مستخلص نباتي، الكافيئين و الغازات المخدرة مثل الايتر و الكلورافورم.

-سموم تؤثر على المخيخ تؤدي إلى عدم تناسق الحركات والاتزان مثل الأغوال

-سموم تؤثر على البصلة السيسائية مركز التنفس و طرح CO_2 ، السموم المخدرة توقف حركات التنفس

-سموم مؤثرة في النخاع الشوكي مثل الستركنين

-سموم مؤثرة في سائل النخاع الشوكي مثل الكلوروفورم والأفيون

-سموم تؤثر على مركز الحرارة في الدماغ المتوسط (الحدبات التؤمية) مثل الأغوال و الكينين وِAconitine و المسكنات جميعها خافضة للحرارة ، بينما الفينول يؤدي إلى رفع الحرارة

سموم تؤثر على زمن chronaxie (المدة الزمنية المستخدمة لقياس سرعة انتقال التنبيه للألياف العضلية)

الكورار يسبب ارتفاع الكروناكسي و الستركنين يخفضه.

-سموم تأثر على الجملة العصبية الإعاشية الودي و قرب الودي

الأدرينالين و الافدرين تؤثر في الجملة الودية و قرب الودية بشكل مشابه توسع الحدقة، تسرع القلب، تضيق الأوعية الدموية، توسع القصبات.

-سموم تأثر على الجملة الودية مثل الأرغوتامين و البروكائين

سموم تؤثر على الجملة شبه الودية مثل البيلوكاربين والاسيتل كولين والميسكارين

-سموم تؤثر على الحواس مثل اضطراب السمع الكلورال و الكينين

سموم تؤثر على البصر و تمييز الألوان مثل كسانتونين.

٦. السموم العضلية العصبية :

(carbamates ,organophosphates ,snake venom ,botulinum toxin)

7.السموم القلبية الوعائية

أن لتفاعلات الدوائية الجانبية والمواد الكيميائية و xenobiotics تحدث تأثير سمي على القلب والدورة الدموية.

أمثلة عن التأثير السمي القلبي الوعائي المرتبط بالمركبات الدوائية :

Drug classification	Representative agents	Cardiotoxic effects	Mechanism of cardiotoxicity
Agents used in the treatment of CV disease			
Antiarrhythmic: Class II	Propranolol, metoprolol, atenolol	Heart block	β-Adrenergic receptor inhibition
Cardiac glycosides	Digoxin	↓ AV conduction	Na^+, K^+-ATPase inhibition
Catecholamines	Epinephrine, isoproterenol, norepinephrine	Tachycardia	β_1-Adrenergic receptor stimulation

VA: Atrioventricular node العقدة الأذينية البطينية.

أمثلة عن التأثير السمي القلبي الوعائي المرتبط بالمركبات الغير دوائية :

Representative agents	Cardiotoxic effects	Mechanism of cardiotoxicity
Ethanol	↓ Conductivity	Oxidative stress
Gram-negative bacteria	Bacterial endocarditis	Cardiogenic shock
Carbon tetrachloride, chloroform, triochloroethane	Altered conduction	↑ Adrenergic sensitivity
Cadmium, lead	Negative inotropy	Altered Ca^+ homeostasis
Acetone	Altered conduction	↑ Adrenergic sensitivity
Toluene, xylene	Altered conduction	↑ Adrenergic sensitivity

Abbreviation: CV = cardiovascular.

يمكن أن نقسم السموم المؤثرة على القلب إلى مسرعة ومبطئة

السموم المسرعة لعضلة القلب tachycaridia إذا تجاوزت ضربات القلب ٨٠ ضربة /دقيقة مثل

الكافيئن، التبغ ،النكوتين ، الايتانول الادرينالين و الامفيتامين

السموم المبطئة لعضلة القلب bradycardia الديجيتال ، الأزيرين، الرصاص في حال التسمم المزمن.

تأثير السموم على الأوعية الدموية

الموسعة مثل الأسيتل كولين

المقبضة الأرغوتامين (من فطر مهماز الشيلم) و الأتروبين.

٨- العوامل السمية على الجهاز التكاثري

إن التعرض للكيميائيات الصناعية و المهنية دق ناقوس الخطر في الـ ٥٠ سنة الماضية بتأثيرها على صحة وسلامة الإنسان.

ومثل باقي الغدد الصماء الغدد الجنسية الذكرية والانثوية تحافظ على التكاثر وبقاء النوع.

لذاك، المركبات الكيميائية و الأدوية حاليا تعتبر مثل **Environmental estrogens** استروجينات بيئية, إذ أن بنيتها تشابهة أو لا تشابه الهرمون، لكن عندها قوة تخريبية للغدد الصماء .

مثال، مقدرة المعادن الثقيلة على تغيير اصطناع السيتروئيدي.

للأسف الاسباب المرضية والتأثيرات السمية غير مدروسة.

٩ - السموم الجلدية:

يعتبر الجلد من أكبر الأعضاء حجما في الجسم وهو خط الدفاع الأول ضد الجراثيم والمركبات السامة تقسم العوامل السامة الجلدية إلى سموم جلدية تؤدي إلى إلتهابات جلدية Dermatitis وبشكل أقل العوامل التي تؤدي للتسمم الضوئيPhototoxicity

العوامل السمية المرتبطة بالأذية الجلدية مبينة بالدول التالي:

Reaction	Common chemicals or toxic agents associated with dermatotoxicity
Allergic contact dermatitis	Topical antibiotics, antiseptics; preservatives, cosmetics; plant resins, leather products, industrial solvents, cleaning products, paints;
Carcinogenic changes	UV light, ionizing radiation, arsenic
Chemical burn	Inorganic and organic acids or bases; ammonia; liquids or concentrated vapors of halides, oxides; phenol, phosphorous; organic solvents
Irritant dermatitis	Any chemical or drug at low dose having this potential when applied topically
Photoallergy	Topical salicylic acid derivatives; hexachlorophene; camphor, menthol, phenol

تشمل تفاعلات التماس الجلدي(contact dermatitis reaction)

١- التهاب الجلد التماسي التحسسي allergic contact dermatitis - وهو نوع تفاعل فرط الحساسية المتأخر.

٢- حرق كيميائي Chemical burn - تخثر ناتج عن تآكل شديد نتيجة تفاعل كيميائي.

٣- إلتهاب الجلد المهيج Irritant dermatitis - تفاعل غير مناعي للجلد نتيجة تعرض العامل المهيج للجلد يتميز بالأكزيما exzematous أو الحكة itching أو الاندفاعات السميكة thickened eruption.

٤- Photoallergy

-السمية الضوئية : حساسية مفرطة للأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي الناتج عن التعرض الجهازي أو الموضعي يتميز بظهور بثور حمراء متقرحة ، بالإضافة إلى فرط تصبغ وسماكة جلدية.

بينما التحسس الضوئي: يمثل النوع الرابع من فرط تحسس مناعي متأخر.

التأثير على المستوى الخلوي والجزيئي

تؤثر المواد السامة المختلفة على أنزيمات الأغشية الحيوية أو عمليات تصنيع البروتين مما يؤدي الى اضطراب الوظيفة الحيوية للخلية وموتها أحياناً

يحدث قسم هام من التداخلات الدوائية/السمية نتيجة تحريض أو تثبيط أنزيميات الأغشية الخلوية.

أمثلة عن المحرضات : الباربيتورات، الكاربامازيبين، الفينيتوئين، الايتانول، الريفامبين والأومبيرازول

أمثلة عن المثبطات : مضادات الفطور من زمرة الآزول، مضادات الالتهاب من زمرة الماكروليد، مضادات الفيروسات،حاصرات بيتا، TCAs .

آليات تأثير السموم على الاغشية الحيوية

يمكن أن تحدث أذية الغشاء بعدة آليات:

- تفعيل الفوسفولیباز بواسطة شوارد الكالسيوم Ca +2 ، أو الأشعة فوق البنفسجية أو الأكسجين الحر يؤدي إلى تأذي أغشية الجسيمات الكوندرية، والشبكة السيتوبلاسمية الداخلية، والغشاء النووي
- تغير الضغط الحلولي (خلل في نفوذية الشوارد يؤدي الى تغير الضغط وتمزق الغشاء).
- تأثير الأجسام الضدية المخرب للغشاء السيتوبلازمي.

إن أكثر أسباب أذية الغشاء في التسممات الحادة هو تأثير super oxide للأغشية الليبيدية و للجسيمات الكوندرية وللجسيمات الحالة.

إن ازدياد الفيتامينات الذوابة في الدسم مثل vit.D و vit.A تسبب اضطراب نفوذية أغشية الجسيمات الحالةLysosom وتخربها.

التصنيف الكيميائي ويهم المحلل الكيميائي :

١. السموم الغازية

- اول اكسيد الكربون وكبريت الهيدروجين وغازات الحروب

٢. السموم الطيارة

- الكحولات , البنزين حمض السيانيد, والكلوروفورم

٣. السموم العضوية الثابتة Persistent organic pollutants

- Organochlorine pesticides DDT
- Polychlorinated biphenyl(PCB)
- Dioxine

٤.السموم المعدنية

- مثل الزرنيخ, الزئبق والرصاص

٥. السموم من زمرة الحموض المركزة والقلويات المركزة.

تصنف سريريا حسب سرعة التأثير:

أ. سموم سريعة التأثير:

- السيانيد
- CO
- الباراثيون (Parathion)

ب. سموم ذات تأثير متأخر ساعات، أيام (بدون أعراض مبكرة):

- باراسيتامول
- الباراكوات
- ميثانول , ايتيلين غليكول
- التاليوم

تصنف حسب نوعية التأثير:

- مسرطنة Cytotoxic
- محدثة للطفرات Mutagenic
- مشوهة للأجنة Teratogenic

تصنف حسب الاستعمال:

- أدوية
- مبيدات
- منظفات
- مضافات غذائية
- صناعية