

السمية المتعلقة
بالأدوية (١)

الباراسيتامول Paracetamol

I. الاستقلاب

الطريق الأول

الطريق الثاني

الطريق الثالث

الطريق الرابع

II. أي طريق استقلابي يسبب السمية ؟

III. بماذا تختلف الحرائك الدوائية عن الحرائك السمية؟

IV. سمية الباراسيتامول على الأعضاء

V. أهم العوامل التي تؤهب لحصول السمية

١. ازدياد تواتر الجرعات:

٢. نقص قدرة الأقران الغلوكوروني والسلفاتي

٣. الأذية الكبدية والكلى:

٤. اختلال التوازن بين السيروترون والغلوتاتيون:

٥. يمكن لكمية الغلوتاتيون أن تتأثر بوجود مواد أخرى كالكحول

٦. تعرض بعض الأدوية السيروترون كالباربيتورات ،

VI. مراحل التسمم بالباراسيتامول:

المرحلة الأولى:

المرحلة الثانية:

المرحلة الثالثة:

المرحلة الرابعة:

VII. العلاج

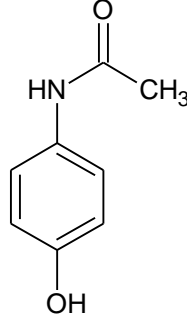
١. الإسعاف الأولي:

٢. في المشفى:

٣. كيف يعطى ال NAC ؟

المسكنات من أكثر الأدوية استخداماً وهي موجودة في كل بيت، وبالتالي أكثر الأدوية التي يتم التسمم بها إما عمداً أو عن غير قصد. أشهرها : الباراسيتامول والأسبرين.

الباراسيتامول Paracetamol



Paracetamol

Acetaminophene, N-acetyl-p-aminophenol (APAP)

- ✓ يعدّ الباراسيتامول آمناً بالجرعات العلاجية (جرعته العلاجية كبيرة نسبياً حوالي 4 g باليوم) .
- ✓ من أكثر الأدوية انتشاراً والتي تصرف دون وصفة (OTC, Over the counter drugs) .
- ✓ من أكثر المسكنات التي تسبب حالات دخول للمشفى سنوياً.

كيفية التسمم بالباراسيتامول:

دون قصد : بسبب احتواء العديد من المستحضرات على كمية ما من الباراسيتامول سواء مع الكودائين أو الكافئين أو غيره، مما يجعل من السهولة أن يتناول المريض عدة جرعات من الباراسيتامول خلال فترة قصيرة يؤهب ذلك لحصول السمية وخصوصاً إذا توافرت عوامل داخلية.

عمداً : يقصد الانتحار، مثلها المهدئات كالدiazepam التي تعتبر أيضاً من أكثر الأدوية المستخدمة بالانتحار (دون ألم، ينام المريض ولا يستيقظ).

- استخدام الباراسيتامول مع أدوية أخرى، وخاصة مثبطات الجهاز العصبي أو الكحول .

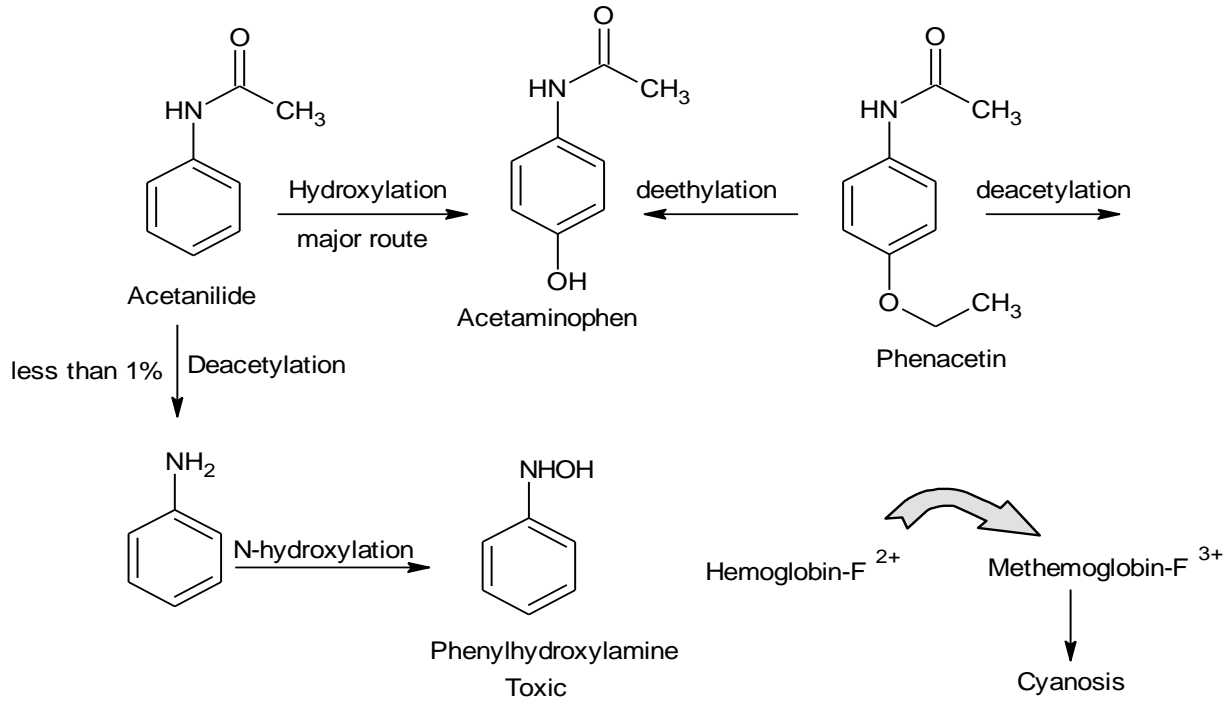
ينتج الباراسيتامول في الجسم عن أحد المركبين التاليين: الفيناسيتين أو الأستالينيد

الفيناسيتين : Phenacetin

- استعمل حتى العام 1983 حين اكتشف تأثيره المسرطن وتمّ منعه من قبل الـ FDA ، يستقلب في الجسم إلى باراسيتامول بتفاعل نزع الكيل (deethylation) .
- يسبب الفيناسيتين سمية عند بعض الناس بعملية deacetylation: (أنظر المحاضرة الثانية , استقلاب وحركية المادة السامة , الفروق الجينية والتأثير على الإستقلاب)

الأسيتالينيد Acetanilide:

- يسبب مشاكل (جلدية, فقر دم, cyanosis) ازرقاق الجلد (methemoglobin), حلّ الباراسيتامول مكانه من خلال تفاعل الهيدركسلة.



I. الاستقلاب

الطريق الأول

الباراسيتامول مركب قطبي لذلك فإن نسبة ٤٠-٦٧٪ منه تدخل إلى الطور الثاني وتخضع لتفاعل اقتران غلوكوروني بوجود الـ UDP-GA و UDP-GT وتعطى مشتق غلوكوروني منحل يُطرح خارج الجسم (طريق آمن).

الطريق الثاني

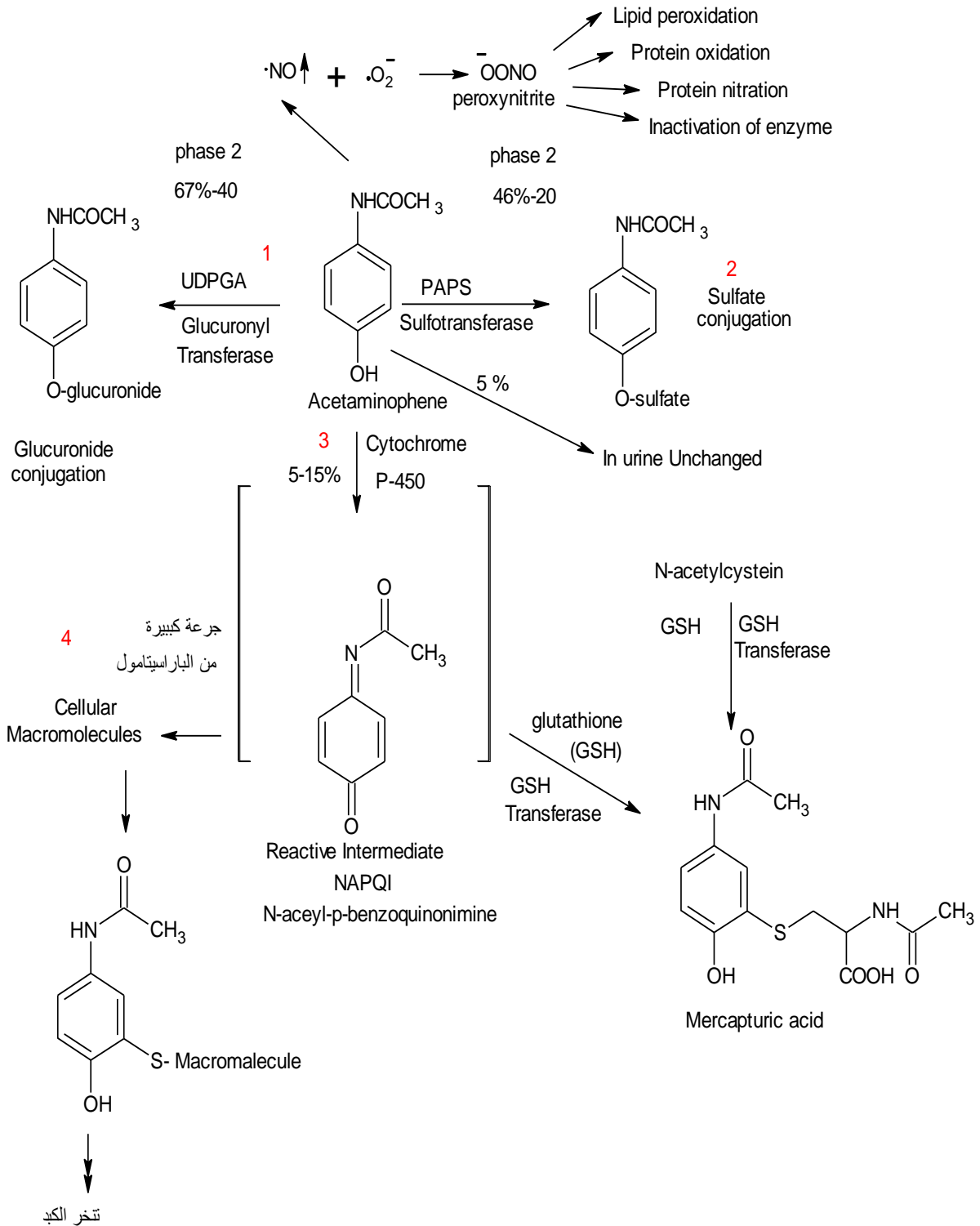
- نسبة ٢٠-٤٦٪ يتم اقترانها بالكبريت Sulfate (تفاعل سلفنة) بوجود حمض الكبريت المنشط PAPS و sulfate transferase وتعطى مشتق كبريتي منحل ويُطرح بالبول (طريق آمن).
- أي أن جزء كبير من الجرعة يخضع لتفاعلات الاقتران.

الطريق الثالث

يتم أكسدة كمية قليلة من الباراسيتامول بواسطة أنزيمات السيتوكروم، أشهرها CYP1 E2 (أنزيم استقلاب الإيثانول) بالإضافة P-450.

- وينتج من الأكسدة مستقبلاً غير ثابتاً هو الـ NAPQI (N-أستيل بارا بنزو كينون إيمين)، (Electrophile)، وهو مركب غير مستقر وشديد التفاعل.

- يتخلص الجسم من هذا المركب من خلال اقترانه مع مجموعة الغلوتاتيون - لأنه يملك ألفة كبيرة لمجموعة السلفهيدريل الموجودة فيها - ويعطي بعد الإقتران مشتق مركبتيورك يطرح بسهولة عن طريق البول.



II. أي طريق استقلابي يسبب السمية، أو أين تبدأ السمية ؟

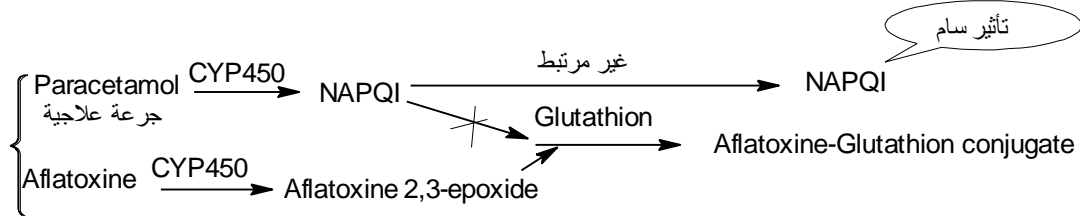
- بما أن الباراسيتامول يحوي وظيفة قطبية فهو مركب polar فإن قسم كبير منه يدخل مباشرة إلى phase 2 ويخضع لتفاعلات الإقتران وقسم ضئيل منه يدخل إلى phase 1 ويخضع لتفاعل الأكسدة.
- تبدأ المشاكل بالظهور عند زيادة الجرعة، لأن الطريقتين الأولى والثاني سيشبعان ويصبحان غير قادرين على أخذ النسب المفترض بهما أخذها من الجرعة الجديدة، فتدخل كمية أكبر عبر الطريق الثالث، وبالتالي كمية أكبر من ال NAPQI مما يستنفذ الغلوتاتيون الذي لم يعد قادرا على مجارة كمية ال NAPQI.

الطريق الرابع:

- بسبب استنفاد كمية الغلوتاتيون يصبح مركب ال NAPQI حرا وبالتالي يذهب بطريق مهاجمة ال Macro molecule والخلايا الكبدية ويقوم بتخريب للخلايا (خاصة الكبدية يسبب في النهاية تنخر كبدي) وبالتالي السمية تأتي من الطريق الرابع
- يؤدي NAPQI أيضا إلى زيادة في كمية ال NO الذي يتحد مع المواد فوق المؤكسدة ويعطى مركبات البيروكسي نتريت التي تسبب تخريب لأغشية الخلايا .

الجرعة العلاجية ممكن تسبب سمية ؟

- ✓ في حال إعطاء شخص باراسيتامول بالجرعة العلاجية و تواجد مادة تتنافس مع ال NAPQI على الغلوتاتيون مثل الأفلاتوكسين ، فإن المادة التي لا ترتبط مع الغلوتاتيون تسبب سمية وفي حال كانت المادة الغير مرتبطة هي ال NAPQI الناتجة عن أكسدة الباراسيتامول عندها ستحدث سمية بالجرعة العلاجية.



III. بماذا تختلف الحرائك الدوائية عن الحرائك السمية؟

- تختلف حركية الدواء بشكل كامل حينما يصبح بجرعته السامة، حيث يطول زمن الامتصاص، ويطول الزمن الذي يستغرقه الدواء للوصول للذروة maxT ، كما يزيد زمن الإطراح.
- أي بشكل عام تزداد فترة بقاء الدواء في الجسم مما يتيح الفرصة لأنزيمات السيتوكروم بالعمل (CYP2E1) .

الحرائك الدوائية	الحرائك السمية	
30-45 min	٢ ساعتين	الامتصاص
٣ ساعات	أكثر	الإطراح
٣-٢ ساعات	أكثر	العمر النصف
٢ ساعتين	٤	ال Tmax

IV. سمية الباراسيتامول على الأعضاء:

- أول الخلايا التي تتأذى هي خلايا الكبد، لأن استقلاب الباراسيتامول الأساسي كبدي.
- غالباً لا تتطور الأذية الكبدية وتصبح فشلاً كبدياً دائماً لأن الخلايا الكبدية تملك قدرة عالية على التجدد.
- وتكون الخطورة في انتقال الأذية لباقي الأعضاء (الغير قابلة للتجدد) وأول الأعضاء المصابة بعد الكبد هي الكلية (الأنبوب القريب) تؤدي لفشل كلوي، يليها الدماغ فتسبب السمية اعتلالاً دماغياً لأن الباراسيتامول قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي (هلوسة، هذيان، تغير الحالة العقلية)، وينتقل في ذات الوقت للبنكرياس.

الجرعة العلاجية العظمى: Maximum Therapeutic dose

- تكون أقصى جرعة مسموح بها من الباراسيتامول للبالغين 4 غ في اليوم. أي بمعدل 1 غ كل ست ساعات.
- و بعد تدخل ال FDA تم تخفيضها الى 3 غ .
- عند الأطفال تكون ٧٥ ملغ لكل ١ كغ.
- الجرعة السامة:

- تبدأ عند البالغين من: ٧,٥ غرام.

- عند الأطفال: ١٥٠ ملغ لكل ١ كغ، أي حوالي الضعف.

V. أهم العوامل التي توجب لحصول السمية:

١. ازدياد تواتر الجرعات: هذا يعيق لاستقلاب والإطراح، ويؤدي الى تراكم الجرعة السامة.

٢. الأذية الكبدية والكلى:

أذية كبدية سوء الاستقلاب يؤدي الى تراكم جرعات كبيرة لا تستطيع الدخول بطريقي الاقتران الأول والثاني (الاقتران

الغلوكوروني والسلفاتي) مما يؤدي الى زيادة الاستقلاب السيتوكرومي وتكون NAPQI

أذية كلوية تؤدي الى تأخر إطراح NAPQI عبر الكلية.

٢. اختلال التوازن بين السيتوكروم والغلوتاتيون:

بعض الأشخاص يملكون مخزوناً ضئيلاً من الغلوتاتيون من البداية بسبب تعرضهم لسوء تغذية، أو الصيام الطويل جداً،

أو الحميات القاسية وبالتالي خطر السمية لديهم أكبر فتزيد لديهم كمية NAPQI الغير مطروحة.

٤. يمكن لكمية الغلوتاتيون أن تتأثر بوجود مواد أخرى كالكحول أو أدوية معينة

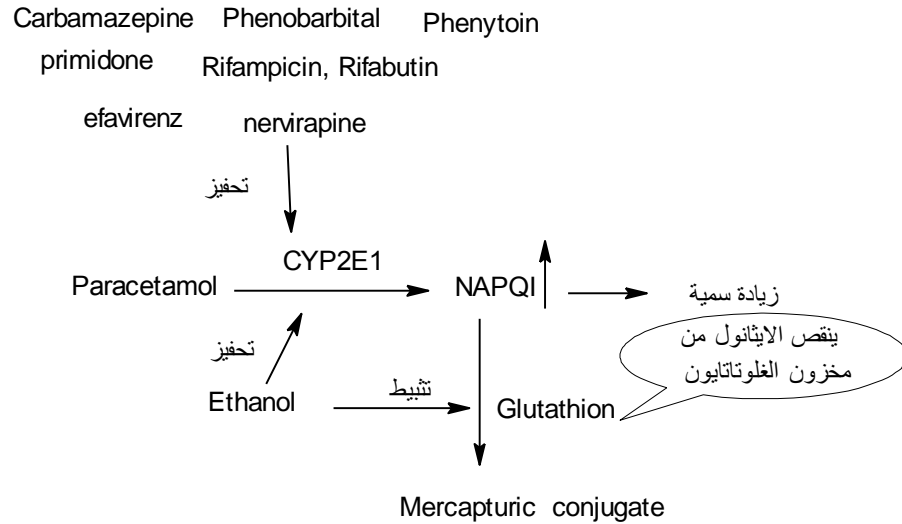
- الكحول ينقص كمية الغلوتاتيون الميتوكوندري في الجسم و يتنافس مع الباراسيتامول على أنزيم السيتوكروم

CYP2E1, ولكن يحرضه وينتج عن ذلك كمية اضافية من NAPQI.

- بعض الأدوية التي تؤثر باستقلاب الباراسيتامول من خلال تحفيز CYP2E1

Carbamazepine, Phenobarbital, Phenyton, Primidone, Rifampicin, Rifabutin,

Efavirenz, and Nevirapine



VI. يمكن تقسيم التسمم الباراسيتامول إلى أربع مراحل:

TABLE 18.1 Stages of Acetaminophen Toxicity

Stage	Time post ingestion (hr)	APAP plasma concentration (mg/dL) ^a	Signs & symptoms	Laboratory findings
1. Preclinical toxic effects	4	≥ 150	Anorexia, nausea, vomiting, pallor, diaphoresis, malaise, confusion, hypotension, arrhythmias	Hepatic transaminases (AST, ALT) rising
	8	≥ 75		
	12	≥ 35		
	24	≥ 5		
2. Hepatic injury	24–72	≥ 1 (at 72 hr)	Clinical improvement, right upper quadrant pain; hepatic and renal function deterioration	Transaminases peaking; bilirubin and PT ^b elevated
3. Hepatic failure	72–96	≥ 1	Hepatic centrilobular necrosis; jaundice, coagulopathy, encephalopathy (coma); reappearance of nausea & vomiting, arrhythmias, acute renal failure, death	Peak levels of AST (20,000 U/mL) and ALT
4. Recovery	4–14 days	≥ 1	Resolution of hepatic dysfunction and recovery if liver damage reversible	Return to baseline levels

المرحلة الأولى: ٤-٢٤ ساعة؛ Preclinical toxic effects

- غالباً تكون هذه المرحلة بلا أعراض (إقياء، تعب وشعور بالضيق عند البعض)
- في البداية يكون تركيز الباراسيتامول عالي (أكثر من ١٥٠ mg/dL) ومع مضي الساعات ينخفض تركيزه إلى أن يصل إلى ٥ mg بعد ٢٤ ساعة.
- يتم استقلاب الباراسيتامول بالطرق الثلاث السابقة، ويرتفع بالمقابل تركيز مركب الـ NAPQI وتبدأ أنزيمات ALT و AST بالظهور لكن بشكل ضعيف.

المرحلة الثانية: من ٢٤ حتى ٧٢ ساعة Hepatic injury.

- يكون تركيز الباراسيتامول بعد ٣ أيام من تناوله منخفض جداً (أقل من 1mg/dL) حيث تم استقلابه بالكامل ، وبالمقابل فإن تركيز الـ NAPQI يكون مرتفعاً بشكل كبير.
- بالإضافة لأعراض العامة (المرحلة الأولى) تظهر أعراض أخرى نتيجة وصول الباراسيتامول للجملعة العصبية، وتبدأ الأذية الكبدية.
- ارتفاع واضح في أنزيمات ALT, AST التي تعدّ مؤشرات للتحري عن سلامة الكبد.
- خلل بعمل الكلية، بالإضافة الى ارتفاع في تركيز PT (Prothrombin time)

المرحلة الثالثة: ٣-٤ أيام بعد التسمم. Hepatic failure

- ✓ مرحلة الأذية الكبدية Hepatic phase ، من ثلاث إلى أربع أيام بعد التسمم.
- ✓ هنا تكون إصابة الكبد مؤكدة وتصل مستويات الـ ALT, AST إلى 20000 وحدة (
- ✓ عدم إسعاف المصاب في هذه المرحلة سيؤدي لحصول فشل كبدي ووفاء.
- ✓ يمكن أن يبدأ الفشل الكلوي في هذه المرحلة، وكذلك الاعتلال الدماغي الناتج عن الإصابة الكبدية
- اعتلال كبدي دماغي بالإضافة للأذية البنكرياس، تتطور للغيبوبة، أو الوفاة بسبب حصول مشاكل في عوامل التخثر

✓ المرحلة الرابعة: ٤-١٤ يوم

- ، تعدّ مرحلة نقاهة Recovery
- إذا لم يسعف المريض بالمرحلة الثالثة فنهايته الموت، وإذا أسعف فإنه يدخل بالمرحلة الرابعة.
- الشخص الناجي من المرحلة الثالثة يعود كبده للعمل ولا يعاني من فشل كبدي مزمن.
- باستثناء الأعضاء التي تأذيت بشكل كامل و بشكل غير عكوس (في حال حدوث فشل كلوي فهو غير قابل للتعافي).

VII. العلاج

١. الإسعاف الأولي:

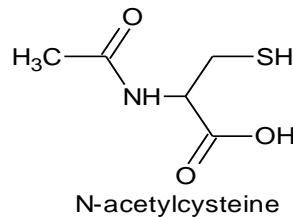
- إذا أسعف المريض مباشرة (خلال ١-٢ ساعة من تناوله الجرعة الزائدة) نلجأ لغسيل المعدة ويستخدم الفحم الفعال بدل الترياق، ويمكن أن يستعمل الفحم للتسمم بالباراسيتامول حتى مرور حوالي ٨ ساعات من التعرض.

٢. في المشفى:

ترياق الباراسيتامول هو الـ N-acetylcysteine أو الـ NAC.

ترياق للتسمم بالباراسيتامول، الأذية الكبدية.

فعال في المرحلة الأولى من التسمم، خلال 8 ساعات من الجرعة السامة.



- ✓ يجب أن تعطى الجرعة الأولى من الترياق خلال الثمان ساعات الأولى من التعرض. وتكون نسبة نجاحه في معاكسة الأذية الكبدية إذا أُعطي خلال هذه الفترة **100%**
- ✓ إذا تأخرنا في إعطاء الترياق بعد هذه الفترة تزداد احتمالية بقاء الضرر.

✓ يملك ال NAC أربع آليات عمل:

١. يقتترن مباشرةً بال. NAPQI
٢. يعتبر طليعة للغلوتاثيون و يتحول إليه و يقتترن بدوره مع ال. NAPQI
3. يزيد من الاقتران السولفاتي للباراسيتامول.
4. مضاد أكسدة.

يتم إعطاء NAC كمحلول ١٠٪ أو ٢٠٪ للإعطاء عن طريق الفم أو من خلال التنظير الأنفي المعدي (NG). الحماية ضد السمية الكبدية هي ١٠٠٪ خلال ثماني ساعات من تناول APAP. ومع ذلك ، تنخفض الفعالية عند تناوله بعد ٨ ساعات ، على الرغم من أن علاج NAC قد يكون مفيداً حتى بعد ٣٦ ساعة من تناول الدواء.

البروتوكول العلاجي للتسمم بالباراسيتامول هو ١٤٠ ملغ/كغ جرعة إسعافية فموية تليها 17 جرعة ٧٠ ملغ / كغ كل ٤ ساعات ليصبح المجموع ١٣٣٠ ملغ / كغ خلال ٧٢ ساعة ، تعاد المعالجة في حال اعطت النتائج المخبرية مستويات سمية من الاسيتامينوفين.

الأسبرين Aspirin

I. الحركية الدوائية:

II. ماذا يحصل عند التسمم بالأسبرين (الحركية السمية)؟

III. آلية سمية الأسبرين:

المرحلة الأولى:

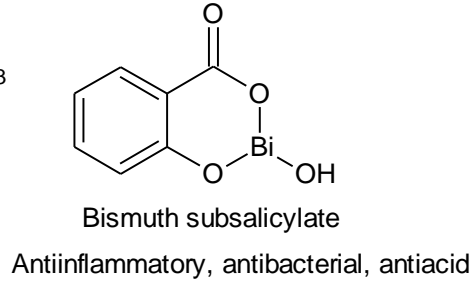
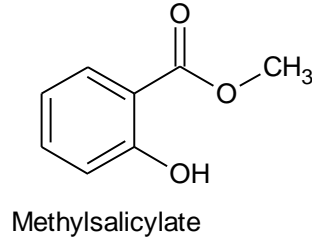
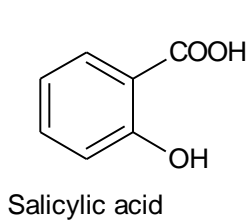
المرحلة الثانية:

المرحلة الثالثة:

المرحلة الرابعة:

IV. معالجة التسمم بالأسبرين:

- الأسبرين أو حمض الخل الصفصافي : مضاد تكّس صفيحات (Antiplatelet) ، وإذا زادت نسبته يسبب نزوفات، وله دور مضاد التهاب غير ستيرويدي وخافض حرارة ومسكن ألم.
- ربع حالات التسمم بالمسكنات (٢٦ %) تعود للأسبرين
- تغلب السمية المزمنة عليه، وغالباً تكون لدى كبار السن بسبب تعاطيهم عدة أدوية تحوي على الساليسيلات (مسكن، مضاد روماتيزم، مضاد تكّس صفيحي) ..، كما يمكن لكبار السن الخطأ وتناول الجرعة مرتين، ونتيجة معاناتهم من العديد من المشاكل الصحية يصعب تشخيص إصابتهم بالتسمم.
- المستقلب الأساسي للأسبرين هو حمض الساليسليك (حمض الصفصاف) .



- الشكل الآخر المتوافر تجارياً هو الميثيل ساليسيلات الذي يتحول أيضاً لحمض الصفصاف (تتوفر الميثيل ساليسيلات بشكل كريمات موضعية لتخفيف الآلام) ويتوافر أيضاً حمض الصفصاف بشكل بزموث ساليسيلات.
- يحتوي زيت شجرة الوينترجرين (Betula oil) Oil of wintergreen على كمية مكثفة من الميثيل ساليسيلات بتركيز حوال ٥٣٠ ملغ/مل ٣٠ (مل تعادل حوالي ٧,٧ حبة أسبرين)، تصنع منه الزيوت الرياضية port creams

حادثة تسمم

توفت العداة Arielle newman عن عمر ١٧ سنة في عام ٢٠٠٧ ولدى تحديد سبب الوفاة، تبين وجود نسبة عالية جداً من الساليسيلات في جسدها على الرغم من عدم تناولها لمنتجاته فمويّاً، ولدى التحقيق تبين أنها استعملت كمية كبيرة من كريم الميثيل ساليسيلات (دهن مكثف بمساحة كبيرة من الجلد أدى الى امتصاص جهازى كبير، يزداد هذا الأمتصاص بوجود جروح أو حروق). سجلت كأول حالة وفاة بكريم ساليسيلات.

I. الحرائك الدوائية:

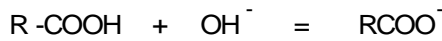
بما أن الأسبرين مادة حمضية فإن جزء منه سيمتص بشكله الغير متأين في المعدة .

- عمره النصفى ٢-٤ ساعات.
- عبر حليب الأم ينتقل الى الطفل وعبر المشيمة الى الجنين.
- يتحول الأسبرين و ميتيل الساليسلات في الجسم إلى حمض الصفصاف.
- يطرح وسطياً حوالي ١٠ % من حمض الصفصاف في البول دون تغيير
- المجال المحدد للإطراح لحمض الصفصاف هو بين ٢ % إلى 30 % ويتبع اطراحه لدرجة حموضة البول, يعني ذلك:

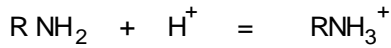
✓ كلما كان البول حمضياً أكثر كلما كان حمض الصفصاف أيضاً أقل تشرداً وبالتالي يعاد امتصاصه أكثر، واطراحه اقل.

✓ والعكس صحيح كلما كان البول قلويّاً كان اكثر تأينا ويزداد إطراحه .

يؤدي رفع قلوية البول في حالات التسمم بالعقاقير الحمضية ، مثل الأسبرين ، إلى جعل هذه العقاقير تشكل أملاح أيونية ، الأمر الذي سيؤدي إلى انخفاض اعادة الامتصاص الأنيوبي بشكل كبير, حيث أن مرور الشكل المؤين لعقار عبر غشاء دهني يكون أكثر صعوبة .



في حالات التسمم بالعقاقير القاعدية مثل الأمفيتامينات ، يؤدي زيادة حمضية البول إلى تقليل اعادة الامتصاص.



الحركية السمية:

يقترن بالغليسين بنسبة ٧٥ % ويعطي مركباً يسمى ساليسيلوريك أسيد (Salicyluric acid ثلاث أرباع الجرعة) الذي يسمى أيضاً حمض الصفصاف البولي.

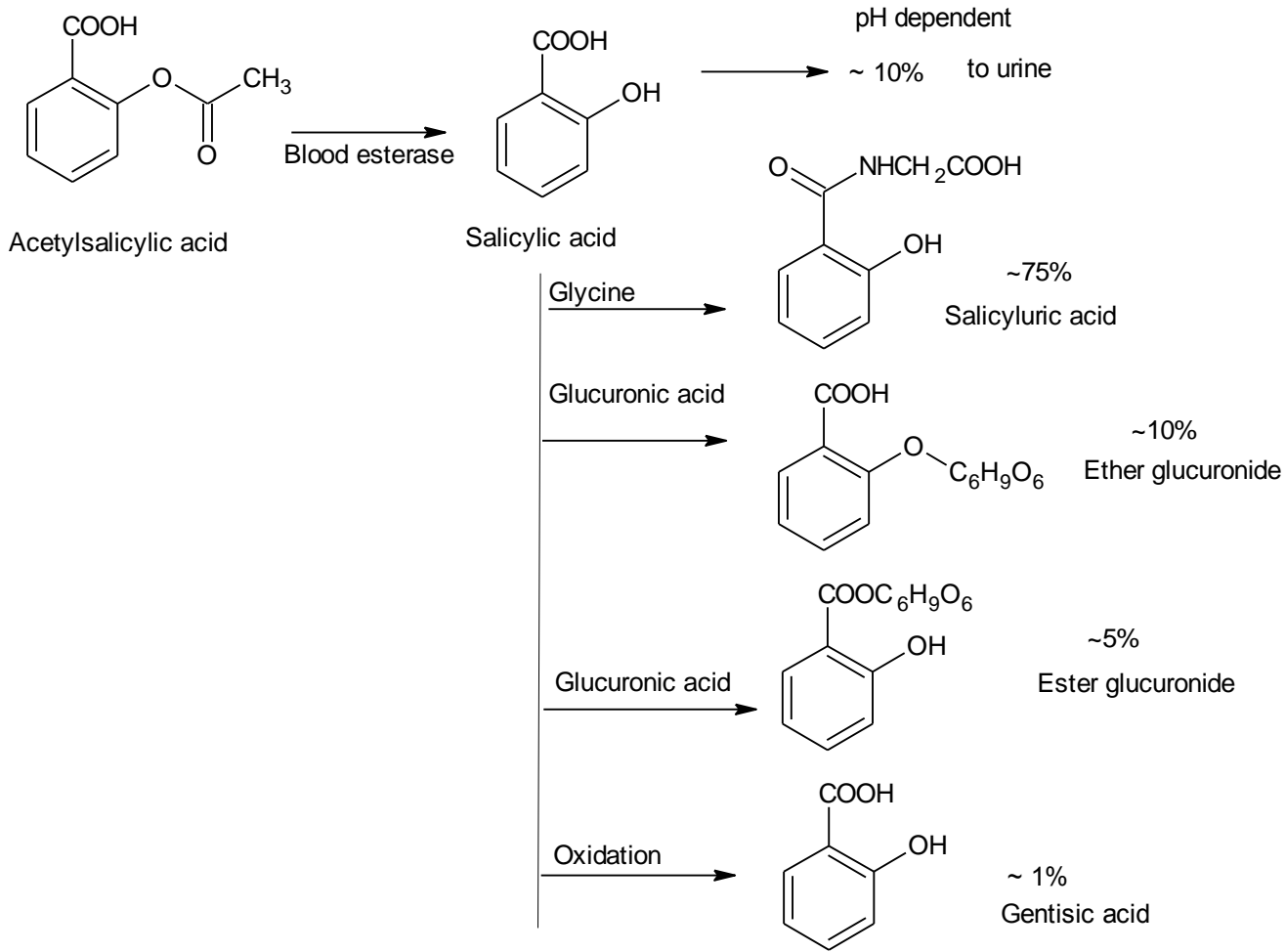
يقترن بالغليكورونيك بإحدى طريقتين:

١. عبر وظيفة $OCOCH_3$ يعطي مركب فينوليكي غليكورونيد (بنسبة حوالي ١٠ % من الجرعة).

٢. عبر وظيفة OH يعطي مركب أسيل غليكورونيد (بنسبة حوالي ٥ % من الجرعة)

نلاحظ أن نسبة كبيرة من الجرعة تخضع لتفاعلات الاقتران حوالي 90%

الطريق الرابع لحمض الصفصاف هو الأكسدة ويعطي حمض الجنتيسيك (١%)



II. ماذا يحصل عند التسمم بالأسبرين (الحركة السمية)؟

- ينقص الارتباط بالبروتين ليصل إلى 75 % أي أن الجزء الحر سيزداد، بالتالي سيزداد القسم الذي يسبب أذية،
 - يتوزع الأسبرين بشكل أكبر للخلايا.
- بالجرعة السمية يرتفع نصف العمر إلى ٢٠ ساعة ، وتثبت الكمية المطروحة بغض النظر عن الجرعة الداخلة. يتغير الإطار من الدرجة الأولى (جرعة علاجية) إلى الدرجة صفر (جرعة سمية) (تتمثل أذية حمض الساليسليك بإحداثه بنفسه حماض (على عكس الباراسيتامول التي تعود سمّيته إلى مستقبلاته)

لماذا تتحول درجة الإطار للدرجة صفر؟

بسبب حصول حالة إشباع للإنزيمات. أكثر قسمين يتعرضان للإشباع هما الإقتران بالغليسين والإقتران الغلوكوروني (يمثلان القسم الأكبر من الاقترانات ٧٥ % , ١٠ %).

الجرعة العلاجية

٦٥٠ ملغ كل اربع ساعات أو حوالي ٣٩٠٠ ملغ في اليوم.

الجرعة السامة للأسبرين

- ابتداء من ١٥٠ ملغ/كغ (١٠ غرام) , ٣٠٠ ملغ/كغ سمية معتدلة (٢١ غرام) , ٥٠٠-٣٠٠ (٣٥ غرام) سمية شديدة, أكبر من ٥٠٠ مميتة

III. آلية سمية الأسبرين:

المرحلة الأولى:

- بما أن حمض الساليسليك مادة حمضية، عند دخوله الجسم يسبب اختلالاً في التوازن الحمضي القلوي وبالتالي يؤثر على pH الدم حيث تنخفض نتيجة هذا الاختلال درجة الحموضة (حماض استقلابي metabolic acidosis) كذلك يؤثر الأسبرين في هذه المرحلة على وظيفة الصفائح ويؤدي إلى زيادة زمن النزف وزيادة زمن التخثر prothrombin time(PT)

المرحلة الثانية:

- نتيجة الحماض الاستقلابي يحدث لدينا تنشيط للمراكز التنفسية (تتحفز المراكز بهدف تعديل الانخفاض) مما يؤدي إلى فرط في التهوية **hyperventilation** وزيادة بإطراح غاز CO_2 مما يؤدي إلى انخفاض بضغط غاز الـ CO_2 (P_{CO_2}) وبالتالي قلاء تنفسي **respiratory alkalosis** أي تتظاهر هذه المرحلة:

- بالإضافة إلى تسرع في التنفس ووذمة رئوية وعدم انتظام ضربات القلب وقد تبدأ حالة جفاف بسيطة.
- هذه الأعراض مميزة للتسمم بالأسبرين عند البالغين.

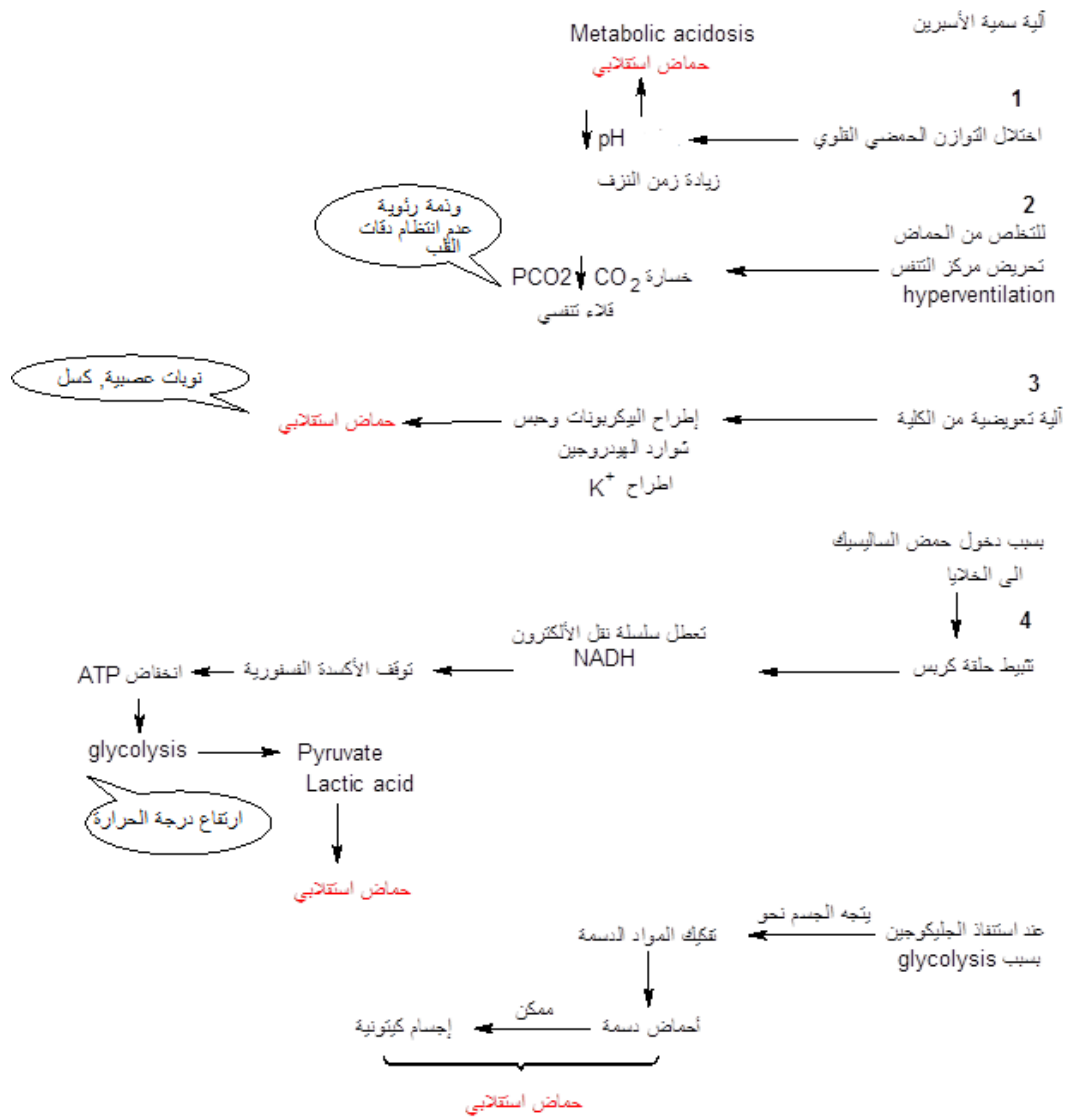
المرحلة الثالثة :

تتحسس الكلية للقلونة التنفسية فتقوم بآلية معاوضة تتمثل بالتالي:

- زيادة بتشكيل وإطراح البيكربونات وإحتباس الهيدروجين مما يؤدي لزيادة الحماض استقلابي .
- أثناء إطراح البيكربونات تطرح معها شوارد البوتاسيوم مما يؤدي إلى خلل باستتباب الشوارد وبالتالي جفاف .
- كما تظهر في هذه المرحلة السمية العصبية المتمثلة بتهيج، ارتخاء كامل، كسل، أرق، نوبات صرع (seizure) وقد يدخل المريض في غيبوبة.

المرحلة الرابعة:

- تثبيط حلقة كريبس (المسؤولة عن تفكيك الحموض)، دخول الساليسيلات للخلايا يثبط حلقة كريبس مما يؤدي إلى تراكم الحموض الدسمة وبالتالي زيادة الحماض الاستقلابي metabolic acidosis ، تثبيط حلقة كريبس يؤثر على السلاسل الناقلة للإلكترون $NADH$ و يقلل من كمية الـ ATP المنتجة من قبل حلقة كريبس، ينتج عن ذلك توقف الفسفرة التأكسدية.
- حتى يعوض الإنسان نقصان الطاقة، يلجأ الجسم لتحليل الغليكوجين glycolysis وزيادة استقلاب الجلوكوز، وبالتالي زيادة حمض اللاكتات والبيروفات و حصول حماض استقلابي metabolic acidosis ، تتمثل المراحل السريرية في هذه المرحلة هو ارتفاع درجة حرارة الجسم Hypothermia (ارتفاع سطحي نتيجة حرق السكر).
- عند نفاذ الجلوكوز يلجأ الجسم لتفكيك المواد الدسمة واعطاء أحماض دسمة تساهم في زيادة الحماض الاستقلابي وقد يلجأ لاستقلاب الحموض الدسمة واعطاء أجسام كيتونية تكون مسؤولة أيضاً عن الحماض الاستقلابي.



✓ نلاحظ أن كل الطرق تؤدي إلى الحمض الاستقلابي

TABLE 16.2
Pathology and Mechanism of ASA Toxicity

Mechanism of Toxicity	Pathological Consequence	Metabolic Compensation	Signs and Symptoms
Elevated ASA serum concentration (acidic substance)	Decreases serum pH	Contributes to metabolic acidosis; alters platelet function (hypoprothrombinemia)	Increases bleeding time
Stimulation of medullary respiratory center	Hyperventilation	Decreases plasma PCO ₂ with respiratory alkalosis	Tachypnea, pulmonary edema, tachycardia, dehydration
Renal compensation for respiratory alkalosis	Kidneys excrete more bicarbonate ions; retain more hydrogen ions	Contributes to compensatory metabolic acidosis; CNS toxicity	Irritability, restlessness, tinnitus, dehydration, seizures, coma
Inhibition of Kreb's cycle enzymes	Accumulation of organic acids (oxaloacetate)	Contributes to metabolic acidosis and lactic acidosis	Gastric irritation, nausea, vomiting
Oxidative uncoupling of electron transport chain	Prevents combination of phosphate with ADP	Decreases formation of ATP, enhanced glycolysis, lactic acid, pyruvic acid; contributes to metabolic acidosis	Hyperthermia, tachycardia, dehydration, cardiovascular collapse, hypoglycemia
	Increases peripheral demand for glucose	Stimulates lipid metabolism, releases fatty acids, contributes to metabolic acidosis	

IV. معالجة التسمم بالأسبرين:

١. غسيل معدة و الفحم الفعال في الساعات الأولى كحد أقصى ٤ ساعات (قبل الامتصاص).
٢. لتخفيف الحمض الاستقلابي نلجأ لقلونة البول حتى $pH = ٧,٥$ ، عبر اعطاء بيكربونات الصوديوم بالحقن، تساهم البيكربونات بالعلاج بوظيفتين:
 - الدور الأول: تقوم بتعديل حالة الحمض.
 - الدور الثاني: تسرع إطراح حمض الساليسيليك عبر الأنبوب القريب.
 - الجانب السلبي لإعطاء البيكربونات أنها تؤدي إلى زيادة في إطراح شوارد K^+ .
٣. تعويض الشوارد بشكل عام ومن أهم هذه الشوارد شاردة البوتاسيوم K^+ بسبب حساسية عضلة القلب لنقصان البوتاسيوم.
٤. إعطاء الغلوكوز مع الانتباه لحالة مريض السكري.
٥. يجب معالجة الأعراض المرافقة للتسمم بالأسبرين كل عرض على حدى، معالجة الوذمة الرئوية ومعالجة الأعراض العصبية الناتجة عن التسمم ومعالجة انخفاض السكر
٦. لا يوجد ترياق محدد للتسمم بالأسبرين على عكس الباراسيتامول، لذلك نحن نتخلص من حمض الصفصاف أولاً ثم نعالج الأعراض.

سؤال لماذا لا يمكن اعتبار البيكربونات ترياق للتسمم بالأسبرين؟

مبدأ عمل الترياق هو:

معاكسة أو منع تأثير السم على مكونات الخلية

- مثل منع تأثير المبيدات الفوسفورية على الكولين استراز أو الارتباط بالمادة السامة والحد من أثرها السام مثل ال NAC والذي يحفز أيضا على تشكيل غلوتاثيون يرتبط مع ال NAPQI ويبطل تأثيره السام.

البيكربونات هنا فقط تسرع إطراح حمض الصفصاف وتعالج عرض الحموضة ، أي لا تعمل على أي من اليات عمل الترياق السابقة. لذلك لا يمكن اعتبار البيكربونات ترياق للتسمم بالأسبرين.

تذكير هام:

- ✓ في حال عدم المعالجة ينتهي التسمم بالأسبرين بالوفاة والتي تحصل بسبب عدم معالجة الأعراض المرافقة للتسمم
- ✓ وفاة نتيجة انخفاض كبير في السكر، أو وفاة نتيجة نوبة صرع شديدة.

نتيجة لذلك:

- فإن استخدام الاسبرين كمسكن ألم وخافض حرارة ومضاد التهاب تراجع كثيرا بين الناس، واعتمدا على الباراسيتامول عوضا عنه .
- أما عند الأطفال فقد منع استخدامه حاليا لأنه قد يسبب متلازمة راي التي تسبب تورم الدماغ وتنخر كبدي .