



السمية المتعلقة  
بالأدوية (١)

الباراسيتامول Paracetamol

I. الاستقلاب

- الطريق الأول
- الطريق الثاني
- الطريق الثالث
- الطريق الرابع

II. أي طريق استقلابي يسبب السمية؟

III. لماذا تختلف الحرائق الدوائية عن الحرائق السمية؟

IV. سمية الباراسيتامول على الأعضاء

V. أهم العوامل التي تؤهّب لحصول السمية

١. ازدياد تواتر الجرّاءات:
٢. نقص قدرة الأقتران الغلوكوروني والسلفاتي
٣. الأذية الكبدية والكلوية:
٤. اختلال التوازن بين السيتوكروم والغلوتاتيون:
٥. يمكن لكمية الغلوتاتيون أن تتأثّر بوجود مواد أخرى كالكحول
٦. تحرّض بعض الأدوية السيتوكروم كالباربيتورات ،

VI. مراحل التسمم بالباراسيتامول:

المرحلة الأولى:

المرحلة الثانية:

المرحلة الثالثة:

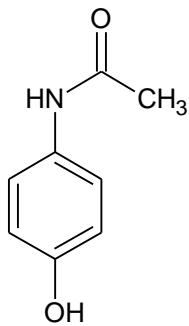
المرحلة الرابعة:

VII. العلاج

١. الإسعاف الأولى:
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)

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

**كيفية التسمم بالباراسيتامول:**

- دون قصد : يسبب احتواء العديد من المستحضرات على كمية ما من الباراسيتامول سواء مع الكودائين أو الكافيين أو غيره، مما يجعل من السهولة أن يتناول المريض عدة جرعات من الباراسيتامول خلال فترة قصيرة يؤهب بذلك لحصول السمية وخصوصاً إذا توافرت عوامل داخلية.
- عمداً : بقصد الانتحار، مثلها المهدئات كالديازيبام 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.

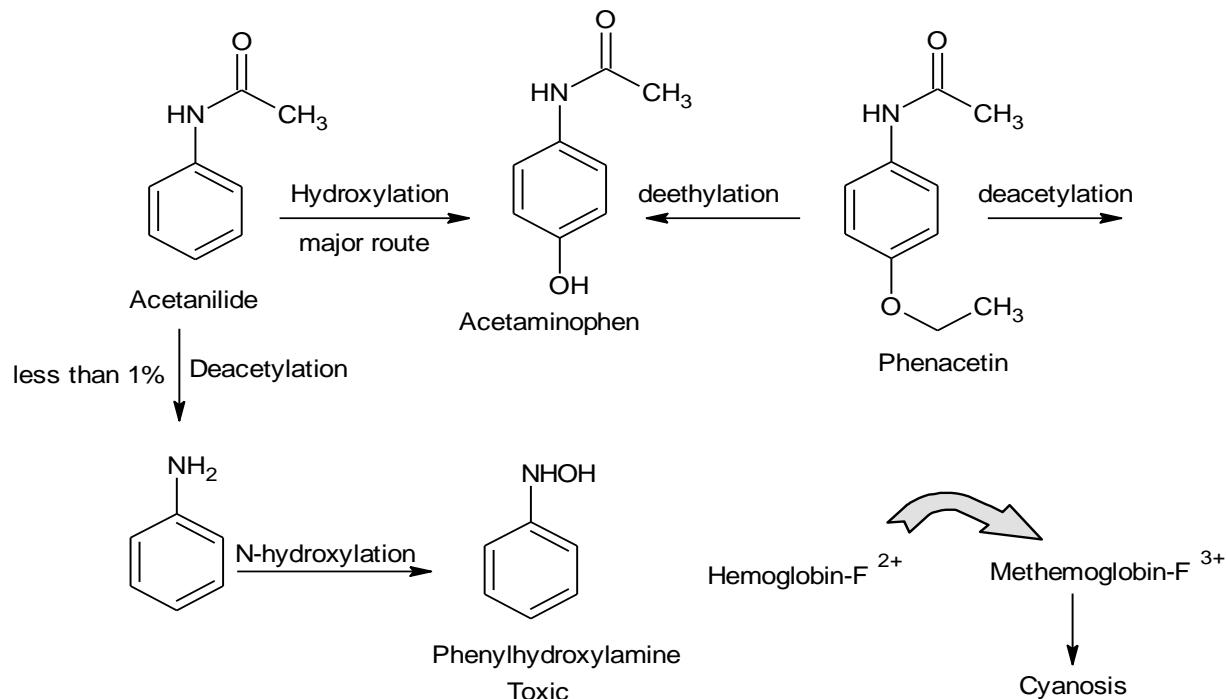
**ينتج الباراسيتامول في الجسم عن أحد المركبين التاليين: الفيناستين أو الأستالينيد**

### الفيناستين : **Phenacetin**

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

## الأستالينيد :Acetanilide

- يسبب مشاكل (جلدية، فقر دم، ازرقاق الجلد cyanosis) حلّ الباراسيتامول مكانه من خلال تفاعل الهدركسلة .



### I. الاستقلاب

#### الطريق الأول

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

#### الطريق الثاني

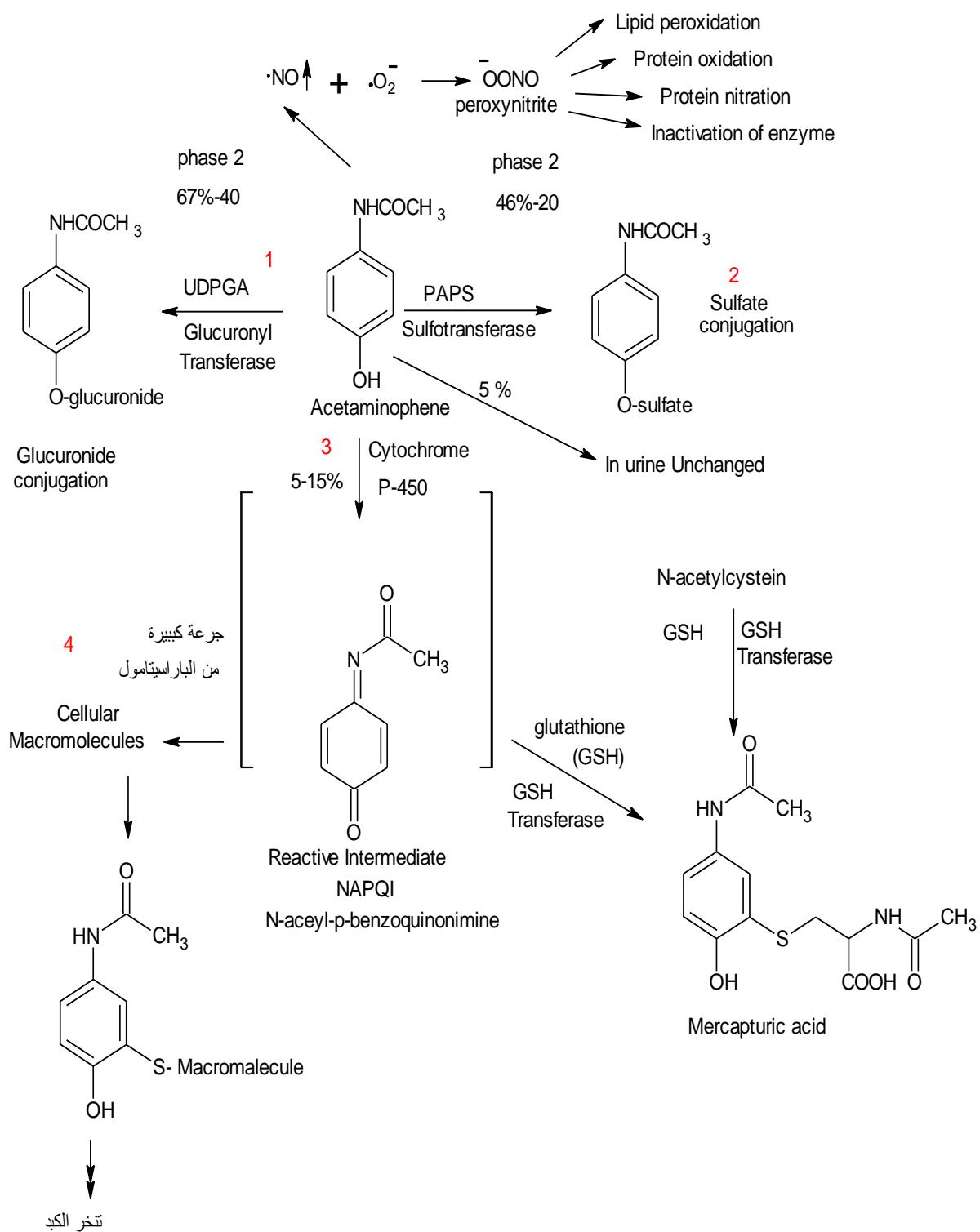
- نسبة ٤-٢٠٪ يتم اقتارانها بالكبريت Sulfate (تفاعل سلفنة) بوجود حمض الكبريت المنشط PAPS و sulfate transferase وتعطى مشتق كبريتني منحل ويُطرح بالبول (طريق آمن).
- أي أن جزء كبير من الجرعة يخضع لتفاعلات الاقتaran.

#### الطريق الثالث

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

- وينتج من الأكسدة مستقلاً غير ثابت هو ال NAPQI ( N-أستيل بارا بنزو كينون إيمين)، 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 مركتويورك يطرح بسهولة عن طريق البول.



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

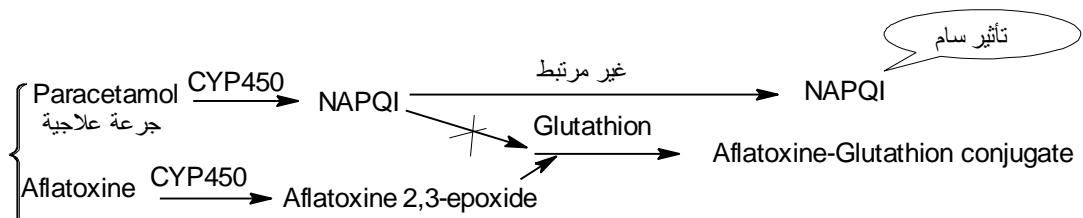
- بما أن الباراسيتامول يحوي وظيفة قطبية فهو مركب polar فان قسم كبير منه يدخل مباشرة إلى phase 2 ويُخضع لتفاعلات الإقتран وقسم ضئيل منه يدخل إلى phase 1 ويُخضع لتفاعل الأكسدة.
- تبدأ المشاكل بالظهور عند زيادة الجرعة، لأن الطريقين الأول والثاني سيُشبعان ويُصبحان غير قادرين على أخذ النسب المفترض بهما أخذها من الجرعة الجديدة، فتدخل كمية أكبر عبر الطريق الثالث، وبالتالي كمية أكبر من الـ NAPQI مما يستنفذ الغلوتاتيون الذي لم يعد قادرا على مجاراة كمية الـ NAPQI.

### الطريق الرابع:

- بسبب استنفاد كمية الغلوتاتيون يصبح مركب الـ NAPQI حرا وبالتالي يذهب بطريق مهاجمة الـ Macro molecule والخلايا الكبدية ويقوم بتخريب للخلايا (خاصة الكبدية بسبب في النهاية تخر كبدى) وبالتالي السمية تأتي من الطريق الرابع
- يؤدي الـ NAPQI أيضا إلى زيادة في كمية الـ NO الذي يتحد مع المواد فوق المؤكسدة ويعطى مركبات البيروكسى نتریت التي تسبب تخريب لاغشية الخلايا.

### الجرعة العلاجية ممكن تسبب سمية؟

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



## III. لماذا تختلف الحرائق الدوائية عن الحرائق السمية؟

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

الحرائق السمية	الحرائق الدوائية
٢ ساعتين	30-45 min
أكثر	٣ ساعات
أكثر	٣-٢ ساعات
٤	٢ ساعتين
	$T_{max}$

#### IV. سمينة الباراسيتامول على الأعضاء:

- أول الخلايا التي تتأذى هي خلايا الكبد، لأن استقلاب الباراسيتامول الأساسي كبدى.
- غالباً لا تتطور الأذية الكبدية وتصبح فشلاً كبدياً دائماً لأن الخلايا الكبدية تملك قدرة عالية على التجدد.
- تكون الخطورة في انتقال الأذية لباقي الأعضاء (الغير قابلة للتجدد) وأول الأعضاء المصابة بعد الكبد هي الكلية (الأذيب القريب) تؤدي لفشل كلوي، يليها الدماغ فتسبّب السمينة 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.
- وبعد تدخل الـ FDA تم تخفيضها إلى ٣ غ.
- عند الأطفال تكون ٧٥ ملغر كل ١ كغ.

#### • الجرعة السامة:

- تبدأ عند البالغين من: ٧٥ غرام.
- عند الأطفال: ١٥٠ ملغر لكل ١ كغ، أي حوالي الضعف.

#### V. أهم العوامل التي تؤهّب لحصول السمينة:

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

##### ٢. الأذية الكبدية والكلوية:

أذية كبدية سوء الاستقلاب يؤدي إلى تراكم جرّعات كبيرة لا تستطيع الدخول بطريقى الاقتران الأول والثانى (الاقتران الغلوکوروني والسلفاتي) مما يؤدي إلى زيادة الاستقلاب السيتوکروم و تكون NAPQI

أذية كلوية تؤدي إلى تأخير إطراح NAPQI عبر الكلية.

##### ٢. اختلال التوازن بين السيتوکروم والغلوتاتيون:

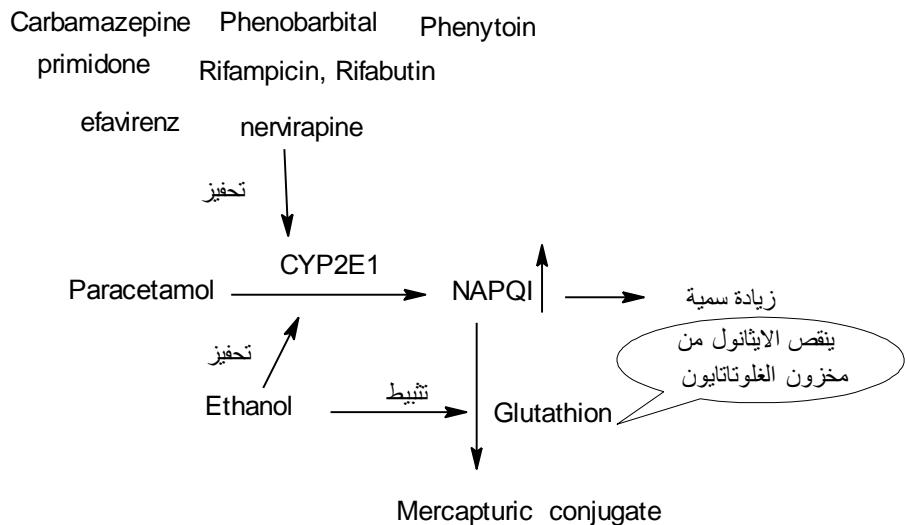
بعض الأشخاص يملكون مخزوناً ضئيلاً من الغلوتاتيون من البداية بسبب تعرضهم لسوء تغذية، أو الصيام الطويل جداً، أو الحميات القاسية وبالتالي خطر السمينة لديهم أكبر فتزيد لديهم كمية NAPQI الغير مطروحة.

##### 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 السيتوکروم 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 بالباراسيتامول إلى أربع مراحل:

TABLE 18.1 Stages of Acetaminophen Toxicity

Stage	Time post ingestion (hr)	APAP plasma concentration (mg/dL) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> 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 (أقياء, تعب وشعور بالضيق عند البعض)
- في البداية يكون تركيز الباراسيتامول عالي (أكثر من ١٥٠ mg/dL) و مع مضي الساعات ينخفض تركيزه إلى أن يصل إلى ٥ mg بعد ٢٤ ساعة.
- يتم استقلاب الباراسيتامول بالطرق الثلاث السابقة، ويرتفع بالمقابل تركيز مركب ال NAPQI و تبدأ أنزيمات AST و ALT 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 ، وبال مقابل فإن تركيز ال NAPQI يكون مرتفعاً بشكل كبير.
- بالإضافة للأعراض العامة (المرحلة الأولى) تظهر أعراض أخرى نتيجة وصول الباراسيتامول للجملة العصبية، وتبدأ الأذية الكبدية.
- ارتفاع واضح في أنزيمات ALT, AST التي تعد مؤشرات للتحري عن سلامه الكبد.
- خلل بعمل الكلية، بالإضافة إلى ارتفاع في تركيز (Prothrombin time) PT

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

- ✓ مرحلة الأذية الكبدية Hepatic phase ، من ثلاثة إلى أربع أيام بعد التسمم.
- ✓ هنا تكون إصابة الكبد مؤكدة وتصل مستويات ال ALT, AST إلى 20000 وحدة (
- ✓ عدم إسعاف المصاب في هذه المرحلة سيؤدي لحصول فشل كبدي ووفاة.
- ✓ يمكن أن يبدأ الفشل الكلوي في هذه المرحلة، وكذلك الإعتلال 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
- ، تعد مرحلة نقاوة 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:

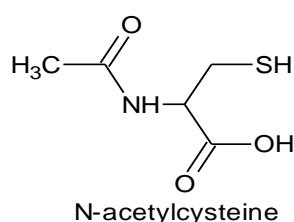
- إذا أسعف المريض مباشرة (خلال ٢-١ ساعة من تناوله الجرعة الزائدة) نلجأ لغسيل المعدة ويستخدم الفحم الفعال بدل الترياق، ويمكن أن يستعمل الفحم للتسمم بالباراسيتامول حتى مرور حوالي ٨ ساعات من التعرض.

### ٢. في المشفى:

ترياق الباراسيتامول هو ال N- acetylcysteine أو ال NAC

ترياق للتسمم بالباراسيتامول، الأذية الكبدية.

فعال في المرحلة الأولى من التسمم، خلال ٨ ساعات من الجرعة السامة.



✓ يجب أن تعطى الجرعة الأولى من الترياق خلال الثمان ساعات الأولى من التعرض . وتكون نسبة نجاحه في معاكسة الأدية 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:

1. يقترن مباشرةً بالـ NAPQI.

2. يعتبر طليعة للغلوتاتيون و يتحول إليه و يقترن بدوره مع الـ NAPQI.

3. يزيد من الاقتران السولفاتي للباراسيتامول.

4. مضاد أكسدة.

يتم إعطاء NAC ك محلول ١٠٪ أو ٢٠٪ ل لإعطاء عن طريق الفم أو من خلال التقطير الأنفي المعدي (NG).

الحماية ضد السمية الكبدية هي ١٠٠٪ خلال ثمان ساعات من تناول APAP.

ومع ذلك ، تتحفظ 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 ملغرفة جرعة إسعافية فموية تليها ١٧ جرعة ٧٠ ملغرفة / كغ كل ٤ ساعات ليصبح المجموع ١٣٣٠ ملغرفة / كغ خلال ٧٢ ساعة ، تعداد 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:

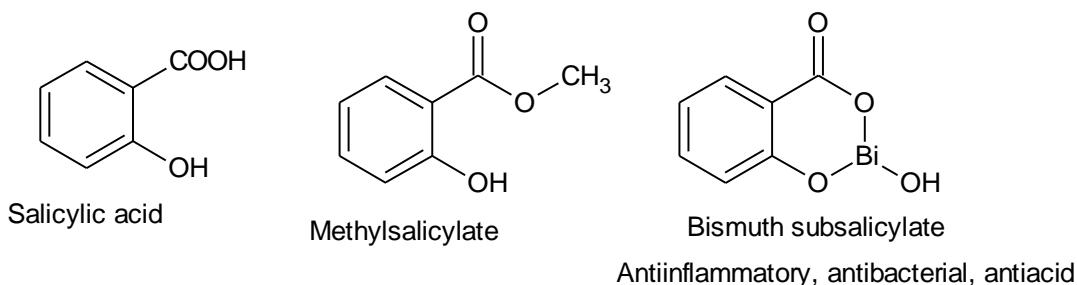
المرحلة الثانية:

المرحلة الثالثة:

المرحلة الرابعة:

### IV. معالجة التسمم بالأسبرين:

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



- الشكل الآخر المتوافر تجارياً هو الميتييل سالسيلات الذي يتحول أيضاً لحمض الصفاصاف (تتوفر الميتييل سالسيلات بشكل كريمات موضعية لخفيف الآلام). ويتوافر أيضاً حمض الصفاصاف بشكل بزموت سالسيلات.
- يحتوي زيت شجرة الوبينترغرين ( Betula oil ) على كمية مكتفة من الميتييل سالسيلات بتركيز حوال ٥٣٠ مل/مل ( مل تعادل حوالي ٧٧ جبة أسبرين)، تصنع منه الزيوت الرياضية port creams

### حادثة تسمم

توفت العداء Arielle newman عن عمر ١٧ سنة في عام ٢٠٠٧ ولدى تحديد سبب الوفاة، تبين وجود نسبة عالية جداً من السالسيلات في جسدها على الرغم من عدم تناولها لمنتجاته فموياً، ولدى التحقيق تبين أنها استعملت كمية كبيرة من كريم الميتييل سالسيلات( دهن مكثف بمساحة كبيرة من الجلد ادى الى امتصاص جهازي كبير، يزداد هذا الامتصاص بوجود جروح أو حروق). سجلت كأول حالة وفاة بكريم سالسيلات.

## I. الحرائك الدوائية:

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

- عمره النصفـي ٢-٤ ساعات.
- عبر حليب الأم ينتقل إلى الطفل وعبر المشيمة إلى الجنين.
- يتـحـولـ الأـسـبـرـينـ وـ مـيـتـيـلـ السـالـيـسـلـاتـ فـيـ الجـسـمـ إـلـىـ حـمـضـ الصـفـصـافـ.
- يـطـرـحـ وـسـطـيـاـ حـوـالـيـ ١٠ـ %ـ مـنـ حـمـضـ الصـفـصـافـ فـيـ الـبـولـ دـوـنـ تـغـيـيرـ.
- المجال المحدد للإطراح لحمض الصفصف هو بين ٢ % إلى ٣٠ % ويتبع اطراحته لدرجة حموضة الـبـولـ،ـ يـعـنـيـ ذـلـكـ:

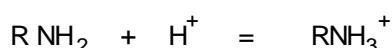
✓ كلما كان البول حمـضـياـ أـكـثـرـ كلـمـاـ كـانـ حـمـضـ الصـفـصـافـ أـيـضـاـ أـقـلـ تـشـرـداـ وـبـالـتـالـيـ يـعـادـ اـمـتـصـاصـهـ أـكـثـرـ،ـ وـاطـرـاحـهـ أـقـلـ.

✓ والعـكـسـ صـحـيـحـ كـلـمـاـ كـانـ الـبـولـ قـلـوـيـاـ كـانـ أـكـثـرـ تـأـيـناـ وـيـزـدـادـ إـطـرـاحـهـ .

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



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



## الحركـيـةـ السـمـيـةـ:

يقتـرـنـ بـالـغـلـيـسـينـ بـنـسـبـةـ ٧٥ـ %ـ وـيـعـطـيـ مـرـكـبـاـ يـسـمـيـ سـالـيـسـيلـورـيكـ أـسـيدـ (Salicyluric acid) ٣ـ ثـلـاثـ أـرـبـاعـ

الـجـرـعـةـ (ـالـذـيـ يـسـمـيـ أـيـضـاـ حـمـضـ الصـفـصـافـ الـبـولـيـ).

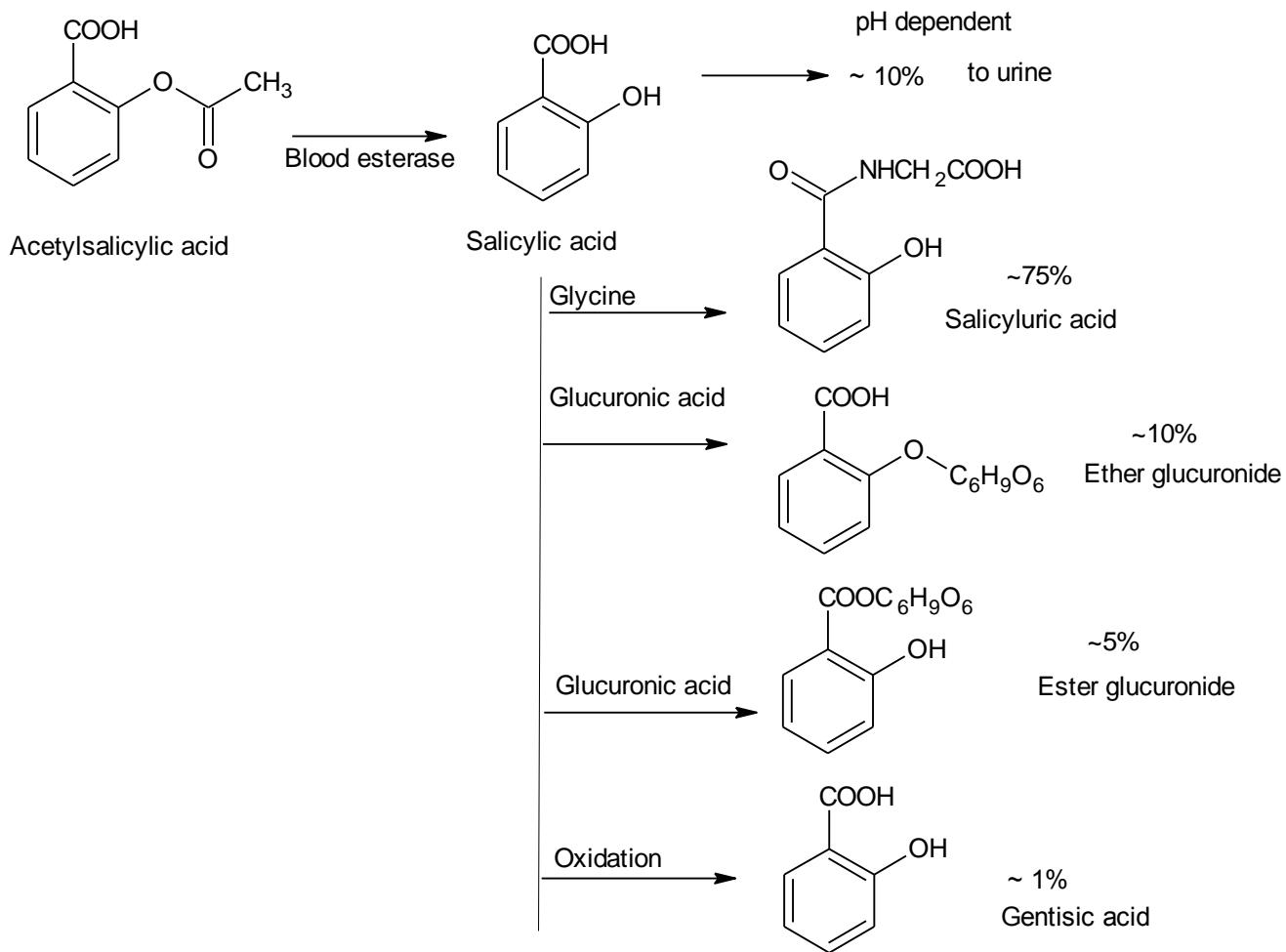
يـقـرـنـ بـالـغـلـيـكـورـونـيكـ بـإـحدـىـ طـرـيقـتـيـنـ:

١. عبر وظيفة  $\text{OCOCH}_3$  يعطي مركب فينوليك غликورونيد (بنسبة حوالي ١٠ % من الجرعة).

٢. عبر وظيفة  $\text{OH}$  يعطي مركب أسيل غликورونيد (بنسبة حوالي ٥ % من الجرعة)

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

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



## ٢.١٠ ماذا يحصل عند التسمم بالأسبرين (الحرکية السمية)؟

- ينقص الارتباط بالبروتين ليصل إلى % 75 أي أن الجزء الحرّ سيزداد، وبالتالي سيزداد القسم الذي يسبب أذية، يتوزع الأسبرين بشكل أكبر للخلايا.

بالجرعة السمية يرتفع نصف العمر إلى ٢٠ ساعة ، وتنبت الكمية المطروحة بغض النظر عن الجرعة الدالة.

يتغير الإطراح من الدرجة الأولى(جرعة علاجية) إلى الدرجة صفر(جرعة سمية)

تتمثل أذية حمض السالسيليك بإحداث بنفسه حموض(على عكس البارسيتامول التي تعود سميتها إلى مستقبلاته)

لماذا تتحول درجة الإطراح للدرجة صفر؟

بسبب حصول حالة إشباع للأنزيمات .أكثـر قسمـين يتـعرضان للإشبـاع هـما الإـقـرـان بالـغـلـيـسـينـ وـالـإـقـرـانـ الـغـلـوكـورـونـيـ (يمـثـلـانـ الـقـسـمـ الأـكـبـرـ مـنـ الـإـقـرـانـاتـ ٧٥ـ%ـ ١٠ـ%ـ)

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)، ٣٠٠-٥٠٠ (٣٥ غرام) سمية شديدة، أكبر من ٥٠٠ مميتة

### III. آلية سمية الأسبرين:

#### المرحلة الأولى:

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

#### المرحلة الثانية:

نتيجة الحمض الاستقلابي يحدث لدينا تنشيط للمراعك التنفسية (تحفز المراعك بهدف تعديل الانخفاض) مما يؤدي إلى فرط في التهوية **hyperventilation** و زيادة باطراح غاز  $\text{CO}_2$  مما يؤدي إلى انخفاض بضغط غاز  $\text{CO}_2$  (P $\text{CO}_2$ ) وبالتالي قلاء تنفسى **respiratory alkalosis** أي تناهياً هذه المرحلة:

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

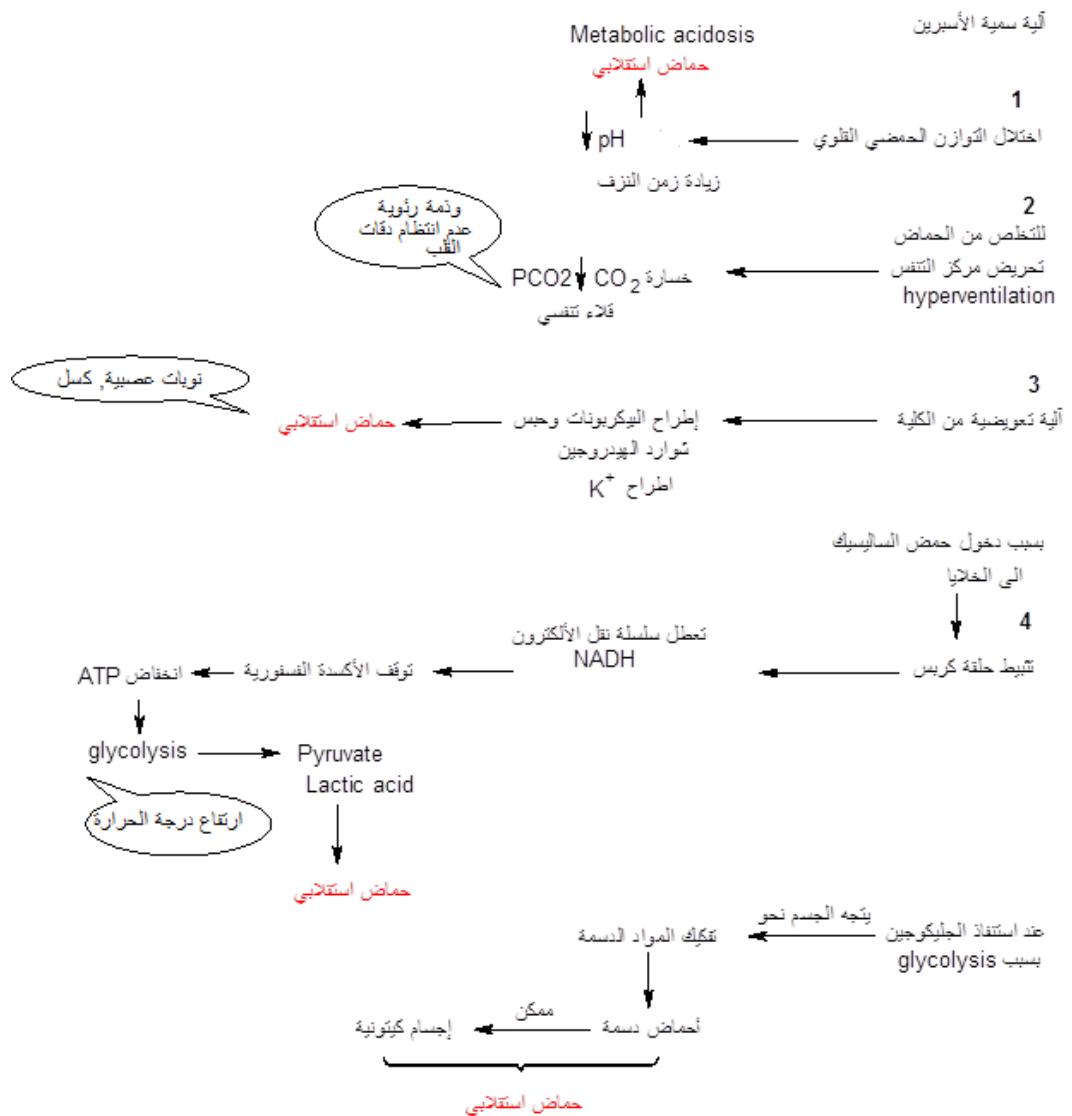
#### المرحلة الثالثة:

تنحمس الكلية للقلونة التنفسية فتقوم بآلية معاوضة تتمثل وبالتالي:

- زيادة بتشكيل واطراح البيكربونات وإحتباس الهيدروجين مما يؤدي لزيادة الحمض استقلابي.
- أثناء إطراح البيكربونات تطرح معها شوارد البوتاسيوم مما يؤدي إلى خلل باستتاب 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:

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



✓ نلاحظ أن كل الطرق تؤدي إلى الحماس 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 $\text{PCO}_2$ 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:

- غسيل معدة و الفحص الفعال في الساعات الأولى كحد أقصى 4 ساعات (قبل الامتصاص).
- لتخفيف الحموض الاستقلابي نجأ لفلونة البول حتى  $\text{pH} 7,5$  ، عبر اعطاء بيكربونات الصوديوم بالحقن، تساهم البيكربونات بالعلاج بوظيفتين:
  - الدور الأول: تقوم بتعديل حالة الحموض.
  - الدور الثاني: تسرع إطراح حمض الساليسيليك عبر الأنابيب القريب.
  - الجانب السلبي** لإعطاء البيكربونات أنها تؤدي إلى زيادة في إطراح شوارد  $\text{K}^+$  .
- تعويض الشوارد بشكل عام ومن أهم هذه الشوارد شاردة البوتاسيوم  $\text{K}^+$  بسبب حساسية عضلة القلب لنقصان البوتاسيوم.
- إعطاء الغلوکوز مع الانتباه لحالة مريض السكري.
- يجب معالجة الأعراض المرافقة للتسمم بالأسبرين كل عرض على حدٍ، معالجة الوذمة الرئوية ومعالجة الأعراض العصبية الناتجة عن التسمم ومعالجة انخفاض السكر .....
- 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 غلوتاتيون يرتبط مع ال NAPQI ويبطل تأثيره السام.

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

تنكير 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 الأسبرين 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 وتتخر كبدي.