جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

مقرر علم السموم

Toxicology

إعداد:

الأستاذ الدكتور عصام الناصر

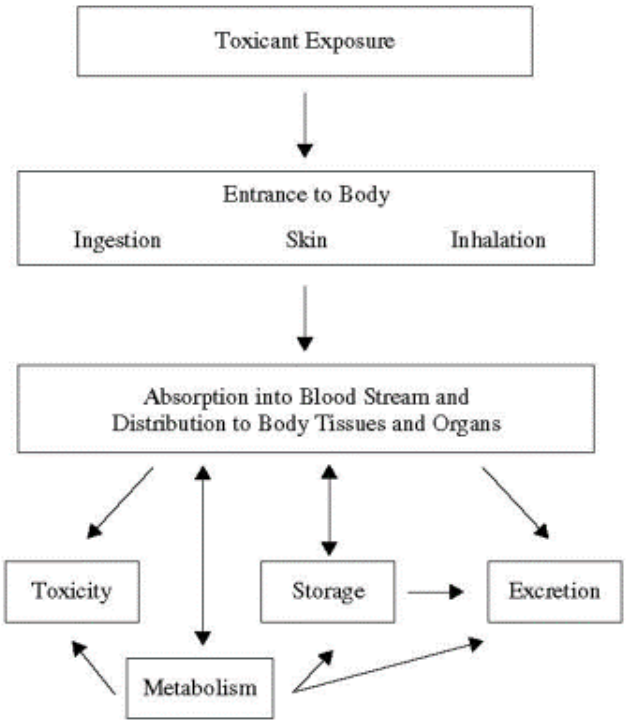
العام الدراسي :2023

المرجع العلمي:

Clinical Toxicology Principles and Mechanisms

Authors FRANK A. BARILE

3.طريقة دخول السم الى الجسم :

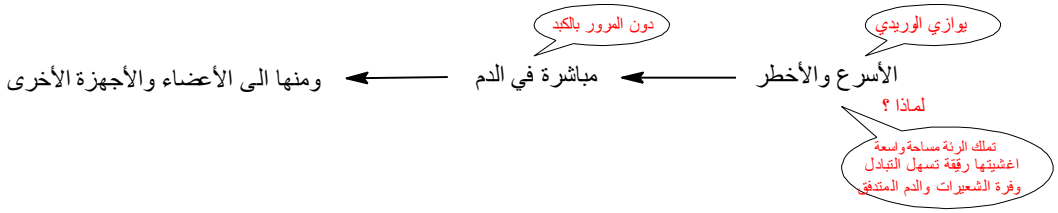


يدخل السم الى الجسم عبر عدة طرق هي:-

1. الرئتين او عن طريق جهاز التنفس Inhalation :

• يوفر امتصاص سريع وتأثير سريع (شديد الخطورة لأنه يتجاوز الحاجز الكبدي، مساحة سطح الأسناخ الرئوية
حوالي 150 م ٢)

تكون المواد بشكل غاز أو رذاذ أو جزيئات صغيرة جدا

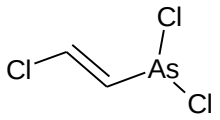


امثلة:

- سوائل ذات ضغط بخار مرتفع (ماء البروم Bromine (Br_2) dissolved in water
سوائل متطايرة بدرجة حرارة الغرفة مثل كحول، سيانيد الهيدروجين، بنزين، كلوروفوم)
- مواد صلبة متصعدة (زئبق)
- اجسام صغيرة الأبعاد مع الغبار (رصاص، زنك، الفحوم الهيدروجينية متعددة الحلقات PAHs)
- غازات (CO, كبريتيد الهيدروجين)
- غازات الحروب-Cl_2،CNCl،HCN، $COCl_2$ فوسيجن، غاز الخردل،$(CH_2CH_2Cl)_2S$ ارسين ASH_3، lewisite .

2-chloroethenylarsonous dichlride

Lewisite



- **الخواص الانذارية**

بعض المواد تملك خواص انذارية مثل :

- **H_2S** (رائحة البيض الفاسد),
- **الأمونيا** مخرش ولهذا ممكن الابتعاد عنه
- بينما **CO** لا يمتلك أي رائحة ولهذا يسمى القاتل الصامت.

2. داخل الانف Intranasal

- طريق شائع لإدخال بعض الأدوية مثل:
  - sympathomimetic amines
  - corticosteroids
  - الكوكائيين (بودرة ناعمة)
- يوفر امتصاص سريع نظرا للشبكة الدموية الغزيرة في الأنف لكنه لا ينافس الاستنشاق الرئوي بالسرعة.

3.الحقن الوريدي IV :

شائع عند مدمني المخدرات و يكون التأثير هنا سريعا و خطيرا.

4. الحقن العضلي و تحت الجلد IM , SC:-

- اقل خطورة من الأنواع السابقة.

5. الجهاز الهضمي و خاصة عن طريق الفم Orally :

- الأكثر شيوعا وفيه السم يتغير بسبب عصارة المعدة والاستقلاب (المرور الأولي الكبدي

- المعدة مكان للهضم بالدرجة الأولى
- الامتصاص يتم بشكل أساسي في الأمعاء (سطح امتصاص واسع)
- يساعد الإسهال و الإقياء على ا طراح المادة السام

6.**الجلد Dermal :**

- تدخل الفوسفوليبيدات في تركيب الجلد و لذلك فالسموم و خاصة المنحلة في الدسم (الولوعة بالشحوم) تدخل بشكل اكبر عبر الجلد و تصل الادمة (epidermis)

أمثلة:

فينول- دي نترو قينول- الكلوروفورم-رباعي كلور الكربون- انيلين- نتروبنزن-رباعي ايتيل الرصاص- مبيدات حشرية كلورية- النيكوتين.

7. **الأغشية المخاطية:**

- تتمتع مخاطية الانف والفم والعين والبلعوم والمهبل والرحم بقدرة كبيرة على امتصاص المواد المختلفة أكثر من الجلد.
- السبب عدم وجود الطبقة التي تحمي الجلد ورقة الأغشية وغزارة التروية الدموية وخاصة عند الالتهابات.

يمكن ترتيب خطورة التعرض للمادة السامة وفق الاتي:

iv > inhale > ip > im > ingest > topical

الامتصاص

- القسم الاكبر من السموم الداخلة عن طريق الفم يمتص من **الامعاء** يعتمد الامتصاص عن طريق جهاز الهضم على ما يلي:

A.الشكل الفيزيائي الذي دخلت فيه المادة السامة الى الجسم :

- حيث ان امتصاص المواد المنحلة اسرع من امتصاص المواد الصلبة قليلة الانحلال **فمثلا** يمتص ثالث اوكسيد الزرنيخ As_2O_3 بعد ان يتحول في المعدة الى كلوريد الزرنيخ$AsCl_3$.

B.درجة التشرد:

- إن درجة التشرد تخضع لعاملين PH الوسط (معدة أو أمعاء) و PKa المركب الكيميائي الداخل للجسم
- العديد من المواد السامة تظهر السلوك الحمضي /القلوي، حموض مانحة للبروتون أو أمينات متبرتنة ويعتبر PH الوسط عاملاً هاما في امتصاصها.

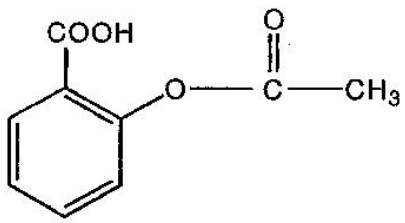
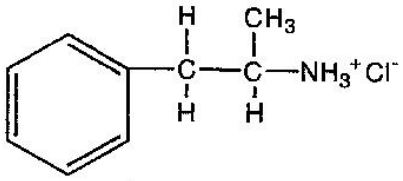
acid: $pH = pK_a + \log([A^-]/[HA])$ for an acid: $pK_a - pH = \log([HA]/[A^-])$

base: $pH = pK_a + \log([HA]/[A^-])$ for a base: $pK_a - pH = \log([A^-]/[HA])$

- مثال عند PH يقارب (1) وسط المعدة كثير من المركبات السامة التي قيمة الـ (pka =3.2) يكون معظم هذا المركبات في شكل الغير متشرد يستطيع أن يعبر الأغشية الحيوية بسهوله.

مثال : Strong basic, acidic drugs in stomach 1

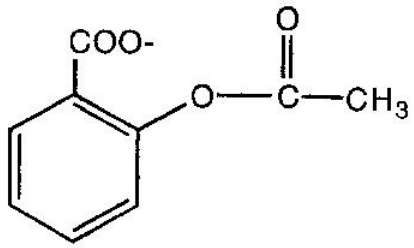
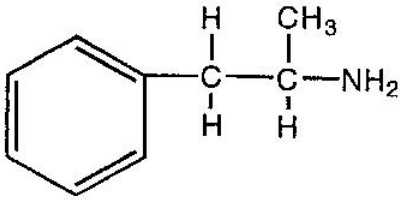
Structure, Chemical Properties and Behavior in the Stomach Environment (pH = 2) of Aspirin and Amphetamine Hydrochloride

Compound Properties	ASA	Amphetamine HCl
Structure		
pKa	~3	10
Nonionic:ionic ratio	10:1	$1:10^8$
Acidic/basic nature	Free acid, highly lipophilic	Protonated, hydrophilic, very low lipophilicity
Absorption	Favorable	Not favorable

Note: ASA = acetylsalicylic acid (aspirin); HCl = hydrochloride salt.

مثال 2: Strong basic, acidic drugs in Proximal small intestine

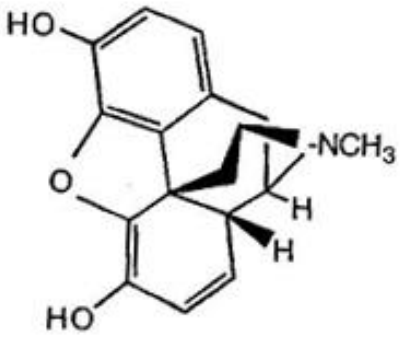
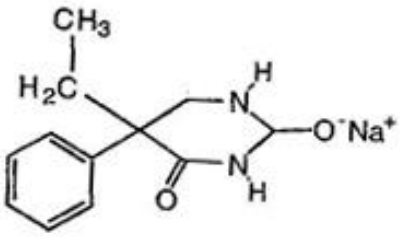
Structure, Chemical Properties and Behavior in Proximal Small Intestine (pH = 8–10) of Aspirin and Amphetamine Hydrochloride

Compound Properties	ASA	Amphetamine HCl
Structure		
pKa	~3	10
Nonionic:ionic ratio	10^{-5}:1 to 10^{-7}:1	10^{-2}:1 to 1:1
Acidic/basic nature	Proton donor, very low lipophilicity	Some ionization, lipophilic
Absorption	Not favorable	Favorable

Note: ASA = acetylsalicylic acid (aspirin); HCl = hydrochloride salt.

مثال:3 Weakly basic, acidic drugs in stomach

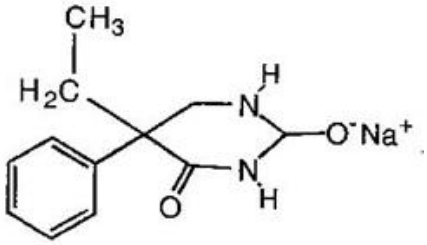
structure,chemical propertis and behavaior in stomach enviroment (pH=2)

Compound Properties	Morphine SO_4	Na Phenobarbital
Structure		
pKa	8.2–9.9	7.3
Nonionic:ionic ratio	1:10^7	10^5:1
Acidic/basic nature	Amphoteric nature (weak base), some ionization, low lipophilicity	Weak acid, nonionic, lipophilic
Absorption	Not favorable	Favorable

Note: Na = sodium salt; SO_4 = sulfate salt.

مثال 4: Weakly basic, acidic drugs in Proximal small intestine

Structure, Chemical Properties and Behavior in Proximal Small Intestine (pH = 8–10) of Morphine Sulfate and Sodium Phenobarbital

Compound Properties	Morphine SO_4	Na Phenobarbital
Structure		
pKa	8.2–9.9 (mean = 9.0)	7.3
Nonionic:ionic ratio	10:1 to 10^{-1}:1	10^{-1}:1 to 10^{-3}:1
Acidic/basic nature	Amphoteric nature (acts as very weak acid), mostly protonated, lipophilic	Weak acid, some ionization, low lipophilicity
Absorption	Favorable	Some absorption over length of intestinal tract

Note: Na = sodium salt; SO_4 = sulfate salt.

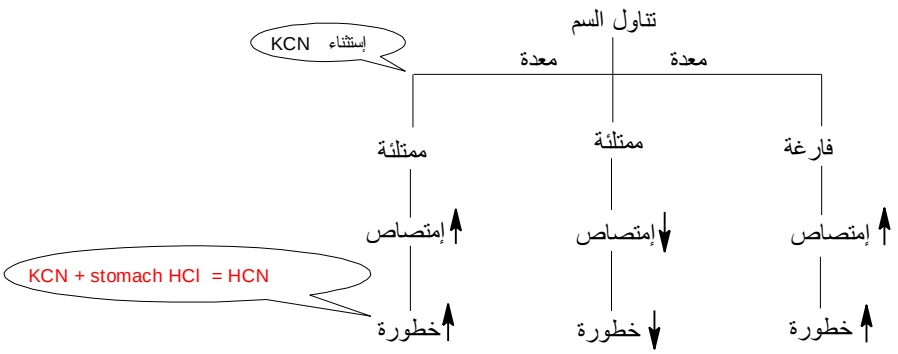
C.مساحة المعدة و الامعاء.

- مساحة الامعاء اكبر من مساحة المعدة.

D.غزارة تدفق الدم الى الجهاز الهضمي اثناء عملية الهضم و الامتصاص.

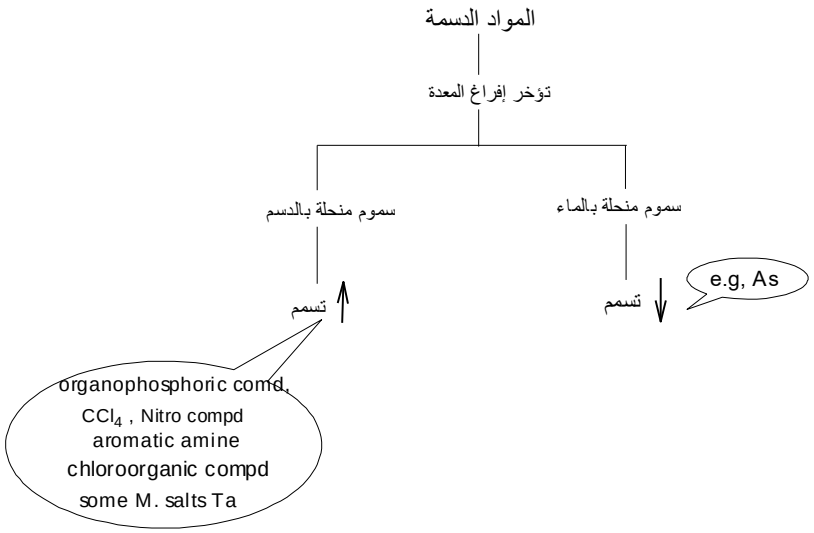
- غزارة اكبر يؤدي الى امتصاص اكثر.

E.كمية محتويات المعدة وقت تناول السم و تأثير PH المعدة



G.نوعية الطعام في المعدة**:**

المواد الدسمة



البروتينات

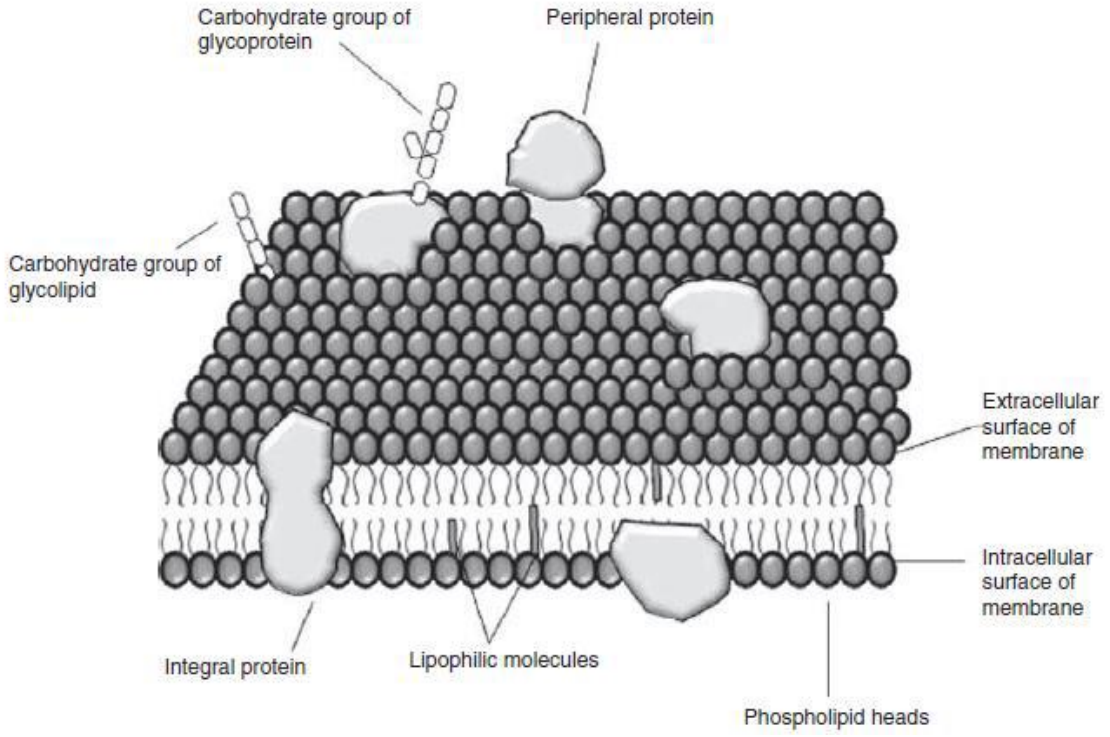
ترسب الكثير من السموم كالمعادن و القلويدات و تعطل تأثيرها.

السكريات

التي تحتوي على وظائف ألدهيدية تعطل امتصاص بعض السموم و خاصة HCN لأنه يتحد مع الالدهيدات بتفاعل الإضافة (Nucleophilic addition) .

آليات نقل السموم على المستوى الخلوي

يلعب الغشاء السيتوبلازمي للخلية الدور الأساسي في عملية الامتصاص على المستوى الخلوي. يتكون الغشاء السيتوبلازمي من طبقتي فوسفولبيدات (محبة للماء من الخارج وكارهة للماء من الداخل)كما يحوي على بروتينات وقنوات مائية كما يوضح الشكل.



أنماط النقل عبر الغشاء

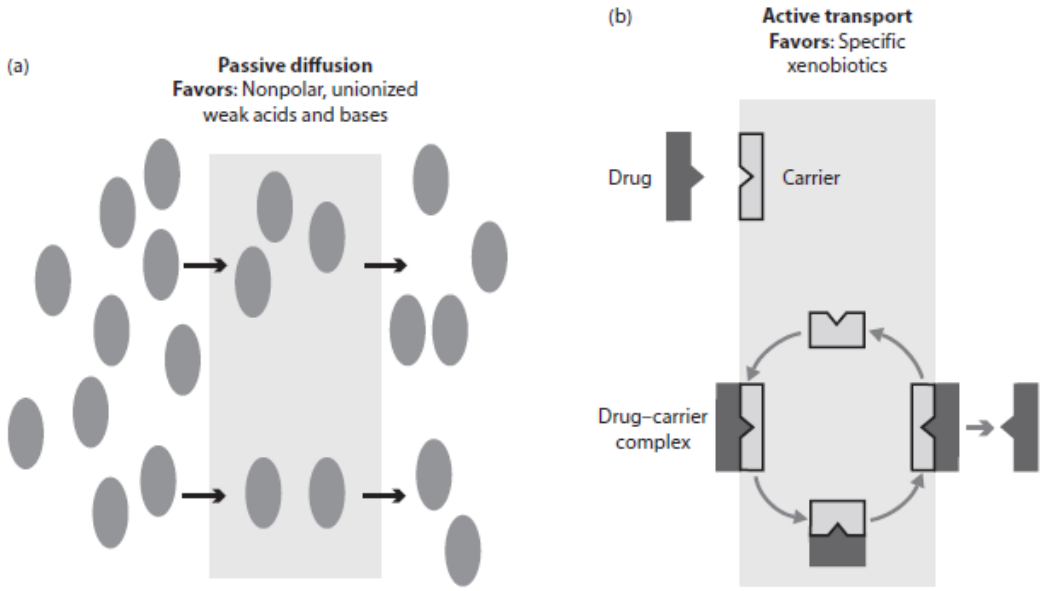
١. الانتشار المنفعل (السلبي Passive diffusion)لا يحتاج الى طاقة ويقسم الى:

- الانتشار البسيط Simple diffusion يشمل المواد المحبة للدسم والتي يبلغ وزنها أقل من 500 Da
- الانتشار المسهل Facilitated diffusion يتم بواسطة بروتينات ناقلة نوعية ويشمل المواد المحبة للماء والتي تشابه في بنيتها المواد الإندوجن الموجودة بشكل طبيعي في الجسم مثل الغلوكوز، النواقل التي تنقل سلبيا شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم في الجسم تنقل أيضا المعادن السامة كالكادميوم والرصاص.

الجزيئات المتشردة تمر بصعوبة عبر الغشاء لذلك تلعب بنية المركب قيمة PKaو pH الوسط دورا هاما في عبور المواد.

يخضع لعملية الانتشار المنفعل السموم الغير قطبية، ذات الطبيعة الحامضية / القلوية الضعيفة الغير متشردة.

٢. النقل الفعال Active transport يحتاج الى طاقة ATP وينقل المواد عكس تدريج التركيز ويخضع للإشباع. العديد من المركبات الأندوجن تنتقل عبر النقل الفعال مثل الحموض الأمينية، الحموض الدسم، الفيتامينات C, B12 ، أملاح الصفراء والعديد من الشوارد المعدنية.



- **تؤثر العديد من العوامل على عملية الامتصاص عبر الغشاء:**

- الوزن الجزيئي MW كلما كان صغيرا كلما كان الامتصاص أسرع عن طريق الانتشار السلبي
- الانحلالية بالماء/الدسم المواد المنحلة بالدسم أسرع مرورا
- القطبية كلما نقصت القطبية كان الانتشار أكبر
- مساحة السطح يزداد الامتصاص بازدياد مساحة المنطقة
- الجريان الدموي يزداد الامتصاص بازدياد التروية
- pHيحدد كون المادة منحلة أو لا(حمض أو أساس)
- زمن التماس يتناسب الامتصاص عكسا مع حركية الامعاء ومع زمن افراغ المعدة

- **عوامل متفرقة عمر المتسمم و حالته الصحية وطبيعة التغذية**

- الاطفال و الشيوخ اشد تأثرا بالسموم من الشباب .
- مرضى الكبد و الكلية يتأثرون بالسم اكثر من الاصحاء.
- الجنس (النساء اكثر تأثرا بالسموم خاصة في حالات الطمث و الحمل)
- **للوراثة** دور في التسمم اذ يتأثر بعض الاشخاص بشكل كبير بالسموم نتيجة وجود خلل وراثي في الانزيمات اللازمة لاستقلاب هذه السموم **مثلا**:
  - المصابين بنقص **انزيم G6PD** عرضة لانحلال الدم عند تعرضهم للاسبيرين.

- والذين لديهم نقص وراثي في استقلاب اصبغة **البورفيرين** يصابون عند تناولهم الباربيتوريات بنوبات تتميز بظهور كميات كبيرة من صباغ البورفيرين في الدم و البول.

- **العوامل الخارجية** كالبرد و الحر و الضجيج و تغيرات الضغط الجوي تزيد من شدة التأثر بالسم و تزيد من خطورة التسمم.

- **الاعتياد و التحمل المكتسب :**

- تناول السم بمقادير قليلة و متدرجة في الزيادة و لفترة طويلة يؤدي الى ضعف ضررها و اعتياد الشخص عليها و ذلك لازدياد مقاومة الانسجة لها و ازدياد قدرتها على التخلص من سميتها و طرحها تلاحظ هذه الظاهرة في كثير من السموم

مثل (التبغ , الكحول , الافيون , المورفين , الكوكائين , المنومات و المهدئات و الزرنيخ)

- و لكن معظم السموم المعدنية لا تسبب الاعتياد.

VII.أسباب التسمم الدوائي:

- ✓ جرعة عالية
- ✓ تداخل دوائي
- ✓ خطأ في إعطاء الدواء من قبل الطبيب أو الصيدلي أو المريض.
- ✓ طريقة تناول الدواء
- ✓ انتهاء صلاحية
- ✓ عوامل وراثية
- ✓ عوامل فيزيولوجية مرضية

✓ جرعة عاليةOver dose

يحدث بسبب:

- زيادة الجرعة المتناولة.
- إصابة كبدية، إصابة كلوية تؤدي لعدم طرح الدواء وتراكمه بالجسم.
- هامش علاجي ضيق للدواء مثل الكولشيسين ، الديجوكسين...
- عدم الالتزام بوقت إعطاء الدواء
- خلل في ارتباط الدواء ببروتينات البلازما

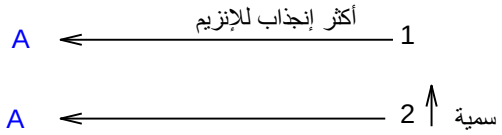
مثال:

دواء اطراحه بطيء والمفروض ان تؤخذ منه حبة واحدة مساء، ولكن المريض أخذ حبة في المساء

وحبة أخرى في الصباح ,الجسم لم يتمكن من اطراح الدواء فيتراكم ويصبح جرعة زائدة يعني سمية.

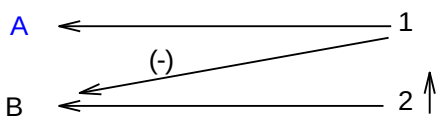
✓ **التداخل الدوائي:**

حالة ١ : لدينا دوائيين 1,2 كلاهما يتم استقلابهما بالمجموعة الأنزيمية نفسها تم تناولهما معا، سوف يستقلب أولاً الدواء الذي له ألفة أكبر للأنزيم والآخر يتراكم ويؤدي إلى سمية.



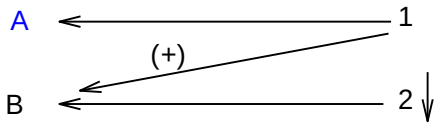
حالة : 2 لدينا دوائيين 1 و 2 وكل واحد منهما له أنزيمه الخاص A و B على الترتيب.

- الدواء 1 عمل على تثبيط الأنزيم B وبالتالي تراكم الدواء 2 في الجسم وأدى إلى سمية.



(-) Inhibition

- الدواء 1 عمل على تنشيط الأنزيم B وبالتالي زاد استقلابه وطرحه ولم نستفيد منه علاجياً.



(+) stimulation

✓ ممكن أن يكون التداخل الدوائي من مادة غذائية، وأكثر مادة تؤدي إلى التداخل الدوائي هي (الليمون الهندي *Grapefruit*)

✓ **خطأ على مستوى الطبيب أو الصيدلي او المريض:**

- خطأ من الطبيب :مثل تشخيص خاطئ، هذا الخطأ يمكن تداركه من قبل الصيدلي.
- خطأ من الصيدلي :عدم تنبيه المريض لكيفية أخذ الدواء.
- خطأ من المريض :أخذ الأدوية من دون وصفة او عدم اتباع تعليمات الصيدلي.

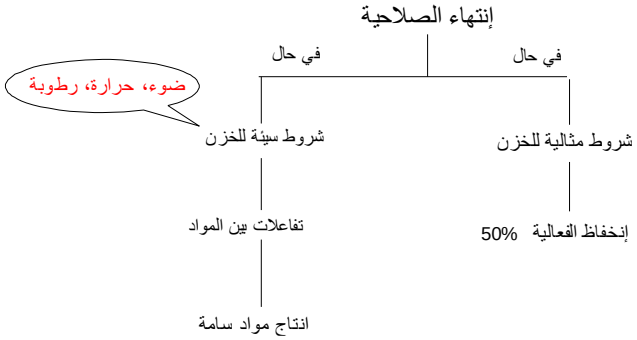
✓ **طريقة الإعطاء:**

أخطر طريقة للإعطاء هي الحقن، لذلك يجب الانتباه جيداً للمواد التي يُسمح بإعطائها بطريقة الحقن.

- البنزوديازيبينات تؤخذ فمويا وتصبح قاتلة عن طريق الوريد IV.
- البنسلين خطر IV
- سموم الأفاعي امنة فمويا

✓ **انتهاء الصلاحية او شروط تصنيع غير ملائمة**

انتهاء صلاحية الدواء لا تسبب سمية إنما يخفض الفعالية (على اعتبار ان شروط التخزين مثالية)، السمية تحدث إذا كان الدواء مخزن بشروط غير ملائمة:

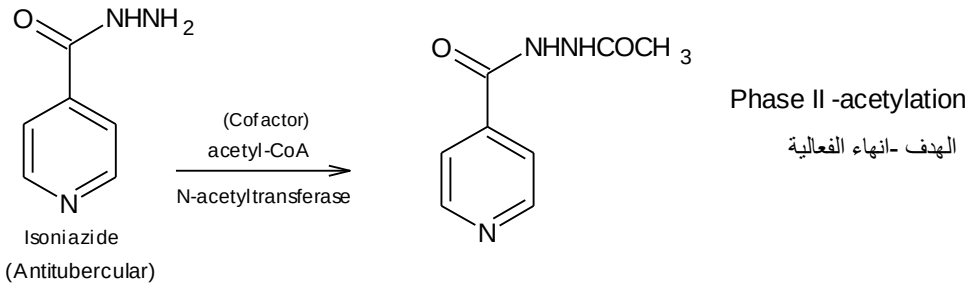


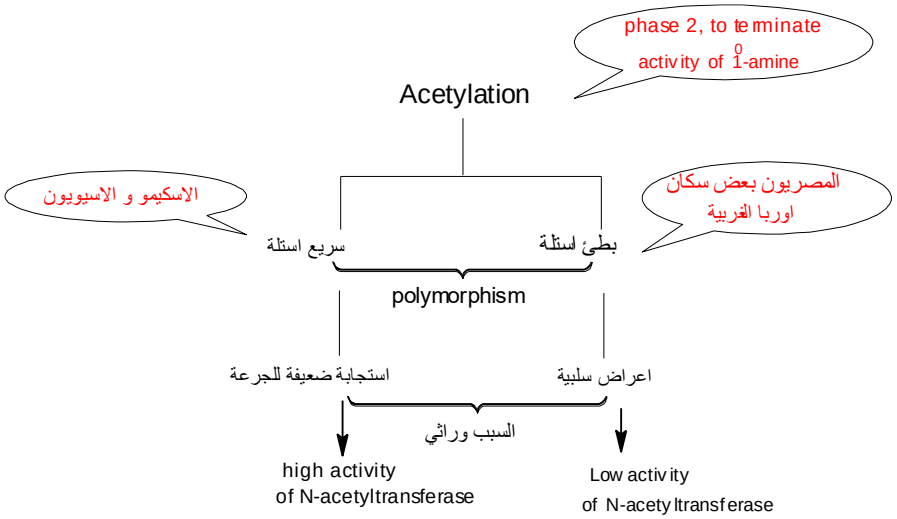
- خطأ في التصنيع ممكن أن تؤدي الى:
  - تلوث الدواء .
  - خطأ في الجرعة.
  - خطأ في المكونات.

✓ **عوامل وراثية:**

مثال ١

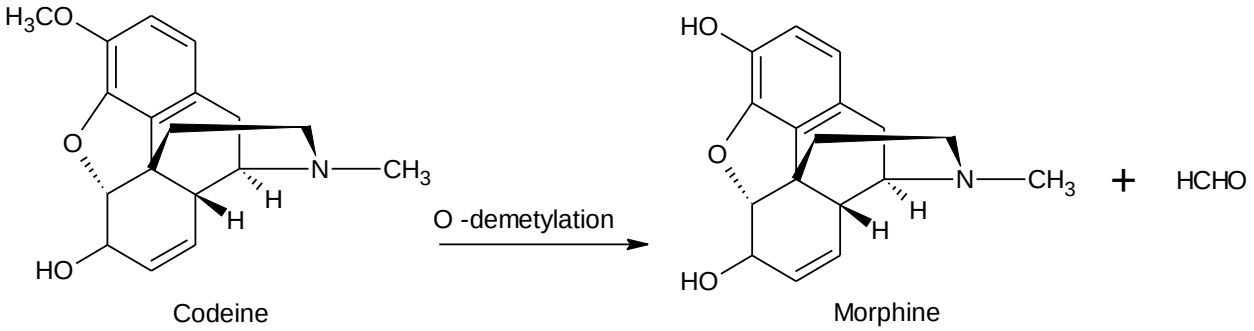
نمط الأستلة للعديد من الأدوية (مثل isoniazide) عند البشر يظهر بنموذجين, حيث يرتبط الدواء إما بطيئا أو سريعا مع acetyl-CoA , مثال:





مثال٢

- العديد من المرضى لا يستجيبون للكودايين ولا لنظائر الكوديين بسبب أن إيزوزيم CYP 2D6 الخاص به لا يستطيع بسهولة نزع مجموعة الميثيل (O-demethylate codeine)لإنتاج Morphine .



Codeine Morphine

- هذا التعدد في المظاهر الجينية (genetic polymorphism) يظهر في حوالي ٨ ٪ من القوقازيين ، ٤ ٪ عند الأميركيين الأفارقة ، وأقل من ١ ٪ في الآسيويين.

مثال٣

نقص المجموعة الانزيمية **G6PD** Deficiency الذي تؤدي إلى مرض الفوال(أنيميا الفول أو فقر الدم الانحلالي).

✓ عوامل فيزيولوجية مرضية

مثال: مرض في الكبد او الكلى أو في الجهاز الهضمي يسبب مشكلة في الامتصاص, الاستقلاب او الاطراح.