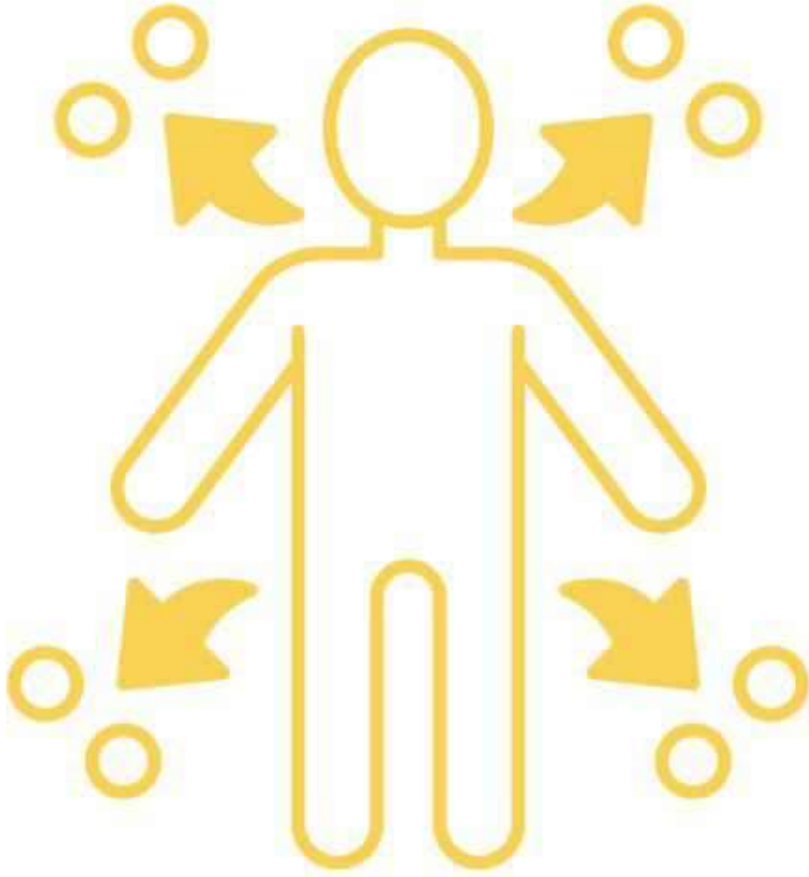


MIRACLE Academy



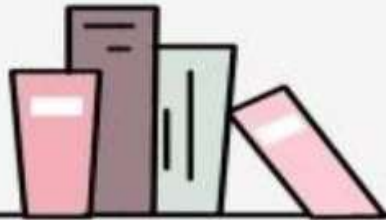
سموم
زميلتكم حلا عبد الجابر



لجان الدفوعات

قال تعالى (يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

اللهم وجّهنّا لما خلقتنا له، واصرفنا عمّا نهيتنا
عنه، اللهم اجعلنا من جند الخير، دُلّنا عليك أرشدنا
إليك فهّمنا عنك علّمنا منك، وأعِدنا من مضلات
الفتن ما أحييتنا.



COURSE OUTLINE

☐ TOXICOLOGY IN PERSPECTIVE

- Definitions and terminology
- Review of relevant toxicodynamic principles
- Review of relevant toxicokinetic principles
- Factors affecting toxicity

☐ GENERAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF POISONED PATIENTS

- Evaluation of the patient
- Initial assessment
- Certain toxicokinetics
- Identification of patient and toxicant

COURSE OUTLINE

☐ Decontamination:

- Inhalation exposure
- Ocular exposure
- GIT decontamination
- Enhancement of elimination
- Extracorporeal methods

☐ Toxidromes

☐ INDUSTRIAL AND HOUSEHOLD TOXICOLOGY

- Nitrates and nitrites
- Carbon monoxide
- Cyanide

☐ Heavy metals: LEAD, IRON

☐ Pesticides

COURSE OUTLINE

☐ CLINICAL TOXICOLOGY

- Analgesics
 - Salicylates
 - Paracetamol (Acetamenophen)
 - NSAID

☐ DRUGS OF ABUSE

- Opioids
- Alcohol intoxication
- Nicotine
- Sympathomimetics
- OTC drugs abuse and misuse: hypervitaminosis, antihistamines,

Referenc

1. **Casarett & Doull's: Essentials of Toxicology, 3rd Ed. 2015 by Curtis Klaassen and John Watkins III (ISBN: 978-0071622400)**
2. **Casarett & Doull's: Essentials of Toxicology, 2nd Ed. 2010 by Curtis Klaassen and John Watkins III (ISBN: 978-0071622400)**
1. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 8th Ed. 2013 by Curtis D. Klaassen (ISBN: 978-0071769235)**
2. **Poisoning and Drug Overdose, 6th Ed. 2012 by Kent R. Olson (ISBN: 978-0071668330)**
3. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th Ed. 2014 by Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, and Lewis R. Goldfrank (ISBN: 978-0-07-180184-2)**



Introduction

n:

TOXICOLOGY IN PERSPECTIVE

DEFINITIONS & TERMINOLOGY

- Toxicology is the study of the adverse effects of chemicals on living organisms.
- **Poisons**: are drugs that have almost exclusively harmful effects
- However, Paracelsus (1493–1541) famously stated that ***“THE DOSE MAKES THE POISON”***
- **Toxins??** biologic origin, ie, synthesized by plants or animals, in contrast to inorganic poisons (lead and iron)
- Toxicology: is the branch of pharmacology that deals with the undesirable effects of chemicals on living systems
- Modern toxicology goes beyond this....study of molecular biology using toxicants

□ ال **toxicology** هو جزء من ال **pharmacology**، هو أساساً علم الصيدلة و للناس اللي بتشتغل بالـ **Drug information center** و اللي بتشتغلوا مراكز سموم كمان هم صيادلة

□ لما نسمع سموم، أول شغلة بتيجي ببالنا انه هو الشي اللي فقط يؤدي إلى **harm**، وهيك كان تفكيرهم زمان أي انه اي شي غير نافع .
اللي هو **Drugs that have almost exclusive harm effect**

و لكن حتى هدول الـ **harmful substances** في علم جديد اسمه الـ **Homeopathy** **حكينا عنه بالفايتو**، المهم فكرة هالعالم انهم بعالجوا الناس سموم مخففة

□ هاد الـ **Homeopathy** يعملوا من النباتات السامة او سموم الحيوانات كميات قليلة على اسا انه يحسن المناعة .

□ احنا متعودين اذا حكينا سموم انه اول شي يخطر عبالنا المواد الكيميائية والحافظات والأدوية المركبة، ولكن السموم معناها أكبر من هيك، حيث انه مش كل اشى طبيعي و مستخلص طبيعي آمن حيث انه السموم كانت بدايتها من النباتات ثم حتى عن طريق بعض الـ insects والـ animal العاديين و طبعاً هدول بسموهم الـ **Biological origin**

□ في عنا سموم بالطبيعة العادية مثل الـ Iron & lead هدول بسموهم **inorganic poison**

□ في عنا أيضاً السموم اللي هي **chemical poison**

□ بالـ modern toxicology صاروا يحكوا عن الـ particle الصغار
اللي ممكن تأدي السموم جديدة بما يسمى nano particles، وهي particle
بتفوت بمسام الجسم بدون ما تضطر تعبر من barrier ولا حتى الرئة بتقدر
توقفها ولا حتى الخلية بتقدر توقفها، حيث انه هالنوع من انواع السموم الجديدة
اللي وصلت لمحل الـ molecular biology

□ عشان الواحد يتسمم لازم يكون في absorption mechanism، فمثلا
بالـ biological wars بلشوا يطلعوا الـ nano particles بحيث حتى لو
الواحد لابس كمامة او الواحد ما بلعها برضه رح يمتصها جسمه و تدخل اله من
الهوا الجلد عالرئة

□ آخر شي رح نحكيه هون انه Paracelsus قال انه

dose makes the poision

Poision هو أي شي ال effect تبعه harmful ولكن حكوا

فيما بعد انه حتى at low doses ال harmful ممكن ما

يكون harmful

الفكرة تاعتنا انه ال Dose هي اللي بتعمل ال Toxins

TOXICOLOGY DISCIPLINES

□ Environmental toxicology:

focuses on the impacts of chemical pollutants in the environment on biological organisms, study the effects of chemicals that are contaminants of food, water, soil, or the atmosphere

□ Industrial (occupational) toxicology:

- Toxic exposure in the work place or during product testing

□ Clinical (medical) toxicology: Clinical toxicology is concerned with disease caused by or uniquely associated with toxic substances focus on the diagnosis, management and prevention of poisoning or ADEs due to medications, occupational and environmental toxins, and biological agent

الـ toxicology أنواع :

1) Environmental toxicology

هدول بهتموا فيهم اللي دارسين بيئة اللي هو تسمم المي تسمم الهوا و تسمم الأكل، بيكونوا بالعادة دارسين انتاج حيواني و انتاج نباتي

2) Industrial (occupational) toxicology

هاد متعلق بالمصانع، لأنه هي الـ materials والمصانع اللي بصنعوا مواد carcinogenic مثل المصانع اللي بتحضر أدوية الكيمو، في عنا هون toxicology تابعة للتصنيع أو مكان العمل

3) Clinical (medical) toxicology

هاد ناتج غالبا عن الأدوية و ممكن يكون تابع للـ adverse effect of environmental toxins or agents

أكثر شي رح نشوف الـ Environmental & clinical

TOXICOLOGY DISCIPLINES



- ❑ **Veterinary toxicology**
- ❑ **Forensic toxicology**: is the use of toxicology to aid medical and legal investigation of death is a hybrid of analytic chemistry and fundamental toxicologic principles that focuses primarily on the medicolegal aspects of the harmful effects of chemicals on humans and animals
- ❑ **Nanotoxicology**: is the study of the toxicity of nanoparticles (<100 nm diameter). Because of large surface area to volume ratio, nanomaterials have unique properties compared with their larger counterparts

4) Veterinary toxicology

هون الـ toxicology على الحيوانات و كمان هاد
بهم الإنتاج الحيواني انه ايش الأشياء اللي يتسمم
الحيوان

الغريب انه مش كلشي بسمم الإنسان بسمم الحيوان و العكس صحيح،
فمثلا الأرناب ما بتسمموا من نبتة *atropa belladonna* لكن
الإنسان ممكن يتسمم منها، و كمان الكلاب ما بتقدر تاكل شوكلاتة
على *level* معينة ممكن تتسمم

5) Forensic toxicology

هو اللي يسموه الطب الشرعي اللي كيف الأشخاص ماتت و
من شو متسممين اذا تسمم، وهذا العلم يطبق على الإنسان و
الحيوان، مثلاً لو في مزرعة دجاج و ماتت بنقدر نعرف
كيف و بشو تسممت من خلاله

6) Nanotoxicology

علم تصنيع الـ nano particles و هاد صار علم لحاله فال
properties of nano particle تختلف عن الـ properties
of origin substances فمكن الـ origin substance مش
سام لكن لما صارت nano particle صارت سامة

What is a Poison??

“All substances are poisons;
there is none that is not a poison.

The right dose
differentiates a poison and a remedy”

Paracelsus (1493-1541)

مش كلشي بالدنيا بسمم لأنه الموضوع يعتمد على
الجرعة، فحتى المي بجرعة عالية بتعمل تسمم

Water

Fatal disturbance

Intoxication?

- ❑ Water poisoning...fatal disturbance in brain functions when the normal balance of electrolytes in the body is pushed outside of safe limits (e.g., hyponatremia) by overhydration
- ❑ Intravenous LD₅₀ of distilled water in mouse is 44ml/kg
- ❑ Intravenous LD₅₀ of isotonic saline in mouse is 68ml/kg

عملوا تجربة على الـ rats مرة اعطوهم مي بالوريد و ثاني مرة اعطوهم isotonic saline، على 44ml/kg ماتوا الفيران من المي و على 68ml/kg ماتوا من الـ isotonic saline فعلى جرعة كبيرة وارد يقتل مش بس يسمم بس .

حتى كمية كبيرة من الهوا ممكن تقتل فمن احد الحالات الغريبة انه واحد من المرضى شال الـ IV line و طلع و لما رجع يحطها كان في كمية هوا كبيرة فيها، حيث انه لما التمرريض يحطوها بايد المريض بفرغوا الهوا منها، فهون لما المريض رجعها و هي معببة هوا سببته جلطة بسبب كمية الهوا الكبيرة

What is a Poison??

☐ *Poisoning or exposure??*

- ☐ Many people consider that poisoning start the moment exposure occurs
- ☐ In reality, we are exposed to a wide variety of toxic substances each day from food and water that we ingest, and air that we breath
- ☐ We do not display toxic symptoms, we are not actually poisoned

□ إذا الإنسان تعرض لشيء سام بجرعة بقدر الجسم يتخلص منها و رجع تعرضها بعد فترة فبكون كأنه لم يتعرض له من قبل لأنه الجسم بكون تخلص منه، لكن تكمن المأساة لما يكون الـ half life طويلة و يضل منه trace و تضل تتجمع بالجسم، مثال على هي السموم اللي هو التدخين، عشان هيك بنهتم نعرف من المدخنين هل هم بدخنوا بشكل مستمر و اكم سيجارة باليوم ولا بالأسبوع، اللي بدخن كل فترة و فترة وضعه آمن أكثر لكن بالطبع التخفيف بهدف قطعه فيما بعد أصح و آمن أكثر مستقبلاً

Our body need 36 hours to get rid of nicotine

What is Response?

- ❑ **Change from normal state** – could be molecular, cellular, organ, or organism level.....**the symptoms**
- ❑ The **degree** and spectra of responses depend upon **the dose and the organism**
- ✓ **Immediate vs. Delayed (carcinogenic)**
- ✓ **Reversible vs. Irreversible (liver vs. brain, teratogenic effect)**
- ✓ **Local vs. Systemic**
- ✓ **Graded vs. Quantal.....degrees of the same damage vs. all or none**
- ❑ **Allergic Reactions & Idiosyncratic Reactions....ADRs**

السموم بتصير لأنه في عنا response فبالتالي ال response
هو اللي بقتلنا لكن الدرجة هي اللي بتختلف ففي منها :

1) reversible

مثل الضرر على الكبد فهو بجدد نفسه و يزيبط وضعه

2) Irreversible

مثل لو تضرر الدماغ أو الجنين تأثر و صار ال effect عنده
teratogenicity

كمان السموم تختلف من حيث سرعة التأثير هل هو :

1) immediate

Such as :cyanide

2)Delayed

Such as : carcinogenic

فمثلا ما بنفع الواحد هيني بدخن وما صارلي شي لأنه سرطان الرئة ما بطلع بيوم و ليلة أو بأسبوع

كمان تأثير السموم يختلف اذا كان موضعي أو على كامل الجسم

1)Local

فمثلا واحد اخذ NSAIDs بصير عنده تقرح بالمعدة

2) Systemetic

Graded

بختلفوا السموم عن بعض كمان بالـ response
بعتمد هاد الجرعة فمثلا ممكن حد ياخذ 100mg هي
ما رح تنفع لوجع الراس فبضل يزيدها لحد ما تجيب
معه الـ 625 mg مفعول فلما يضل يزيد و يوصل
الجرعة السامة هون بدخل بالـ toxicity

بتكون جرعات متعددة على شخص واحد

Quantal

هون بنشوف عالـ 625 mg اكم واحد بروح
وجع راسه، اذا كانت هي الجرعة عندها
50% من الشعب بروح وجع راسه بسموها
effective dose 50

هون جرعة واحدة على عدة أشخاص

Dose

- ❑ The amount of chemical entering the body

- ❑ This is usually given as:

*mg of chemical / kg of body weight =
mg/kg*

- ❑ The dose is dependent upon:

- The environmental concentration
- The properties of the toxicant
- The frequency of exposure
- The length of exposure
- The exposure pathway

كثير مهم لما نحكي عن الـ toxicity نحكي عن الـ Dose
لأنه في شي اسمه :

Toxic dose 50:

جرعة بالدراسات سببت تسمم لنصف
اللي قاموا بالتجربة و لم تقتلهم

Lethal dose 50:

جرعة قاتلة و عندها توفي نصف اللي
عملوا تجربة الدوا بهي الجرعة

لو مثلا حد تسمم من السوية طب هون كيف رح نحدد الجرعة اللي اخدها من المادة؟؟

وقتها بنشوف الـ Environmental concentration، يعني بنشوف اكم تركيز الـ CO بالمكان اللي
كان فيه وكمان بناخد فحص دم لنقيس الـ Arterial blood gases

Exposure: Pathways

في مواد أو أدوية بلعها بيسم لکن لو IV|ما بتسم فبرضه الـ route مهم

□ Routes and Sites of Exposure:

- ✓ **Ingestion** (GIT), (first pass effect)
 - Ex. Lidocaine and Verapamil (antiarrhythmic drugs)
- ✓ **Inhalation** (Lungs): rapid absorption, because of large alveolar surface area
- ✓ **Dermal/Topical** (Skin), absorption varies with area of application and drug formulation, but usually absorption is slower than other routes
- ✓ **Injection**
 - Intravenous, intramuscular, intraperitoneal

□ Typical response of Routes and Sites of Exposure:

i.v > inhalation > i.p > i.m > oral > topical

ترتيب سرعة الإستجابة، حيث انه أصعب واحد الـ IV
اما الـ inhalation فهو صعب لأنه الـ aleveoli حواليه blood
vessels كثير مساحة التقاء كبيرة مع الدم و مساحة سطحها اصلا كبيرة

Exposure: Duration



وقت التعرض مهم فمثلا استنشاق اول أكسيد الكربون من الصعوبة اله حد بعدين بننخنق

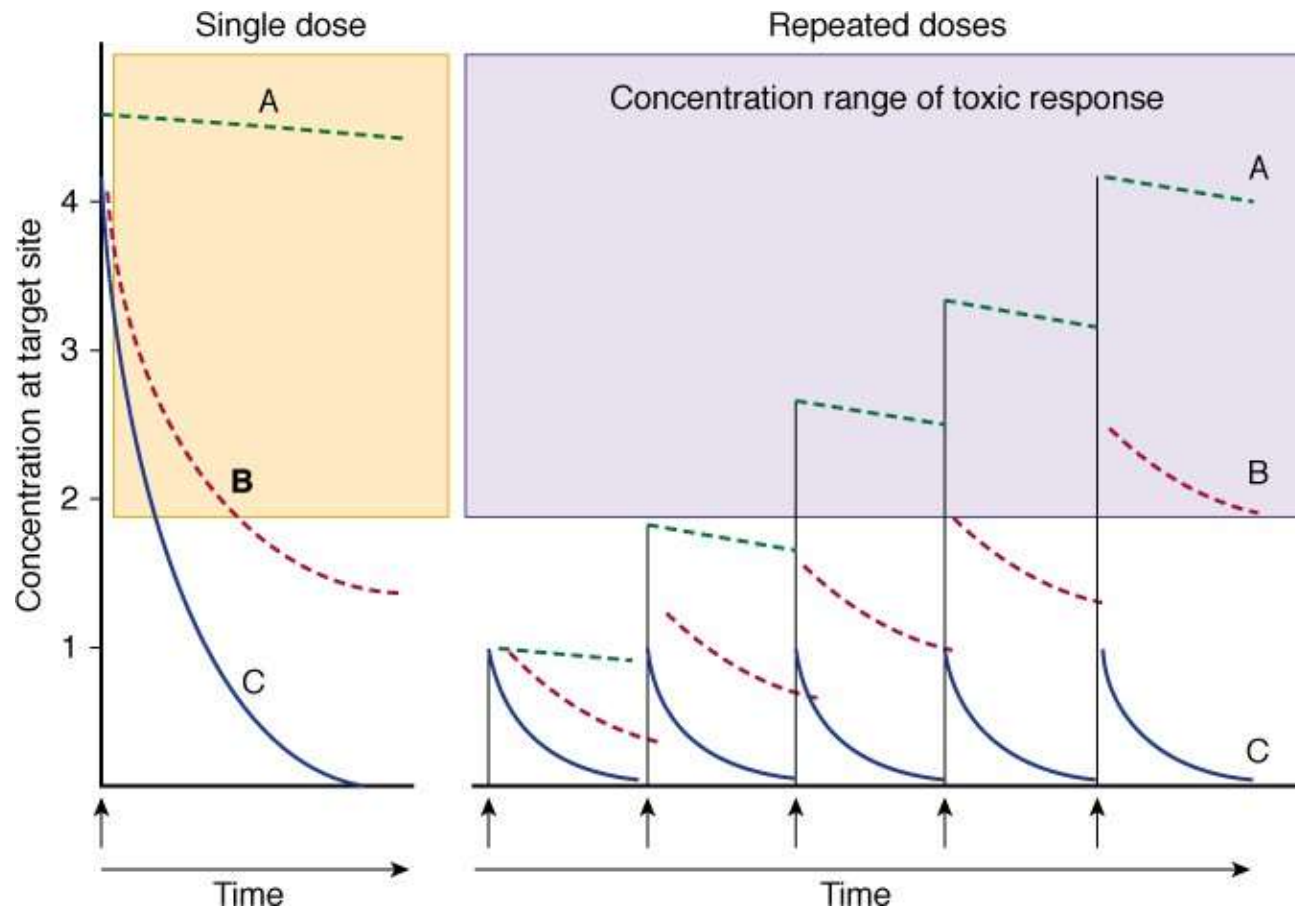
- Toxicologists usually divide the exposure of experimental animals to chemicals into 4 categories.....:

حفظ

Acute	< 24hr	Usually 1 exposure
Sub-acute	1 month	Repeated exposure
Sub-chronic	1-3 months	Repeated exposure
Chronic	> 3 months	Repeated exposure

- Over time, the amount of chemical in the body can build up, it can redistribute, or it can overcome repair and removal mechanisms

The other time-related factor that is important in the temporal characterization of repeated exposures is the **frequency** of exposure



The relationship between elimination rate and frequency of exposure

إذا أنا اخذت اي دواو استتيت عليه ممكن ينزل و يرجع للـ
level العادي أو المهم تحت الـ Toxic Dose لكن لو ما
استنى رح يضل يتراكم بالجسم حتى يصل للـ Toxic
level لأنه ما أعطيته فرصة يطلع من الجسم فعشان هيك
بهم اكم مرة تعرضت للـ Toxins

Dose Response Relationship

- The magnitude of drug effect depends on the drug concentration at the receptor site, which is in turn determined by the dose of drug administered and by factors of the drug pharmacokinetic profile
- There is a graded dose-response relationship in each individual and a quantal dose-response relationship in a population

ال Graded يعتمد على عوامل تخص المريض مثل :

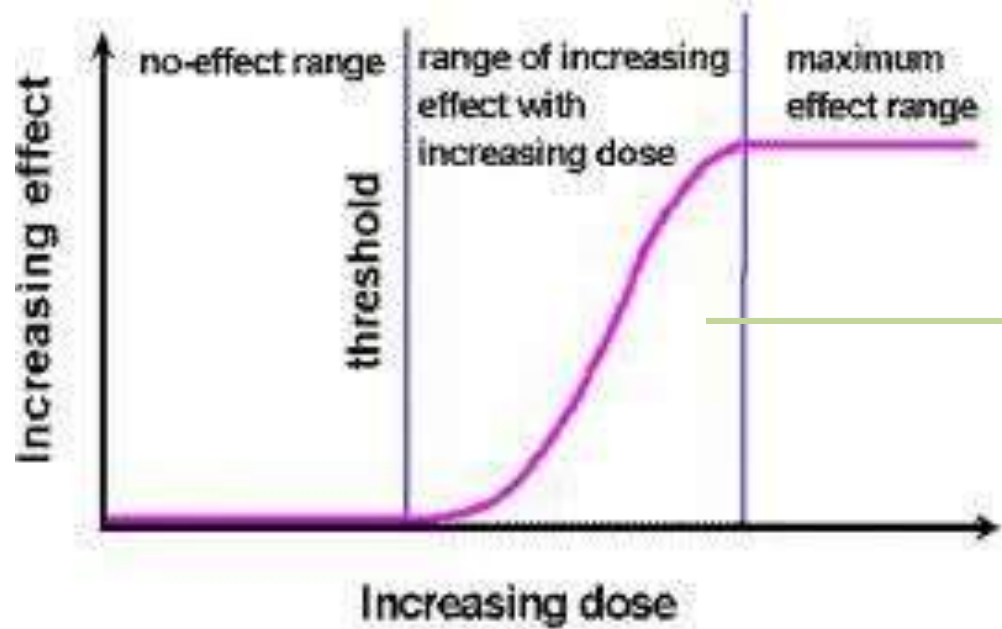
- 1) Fast or slow metabolizer
- 2) Sensitivity to the drug

Graded-dose response relationship

- ❑ The response to a drug is a graded effect, meaning that the the measured effect is continuous over a range of doses
- ❑ Graded dose response curves are constructed by plotting the magnitude of the response against increasing doses of a drug (or log dose)

Dose-Response Relationship

- As the dose of a toxicant increases, so does the response



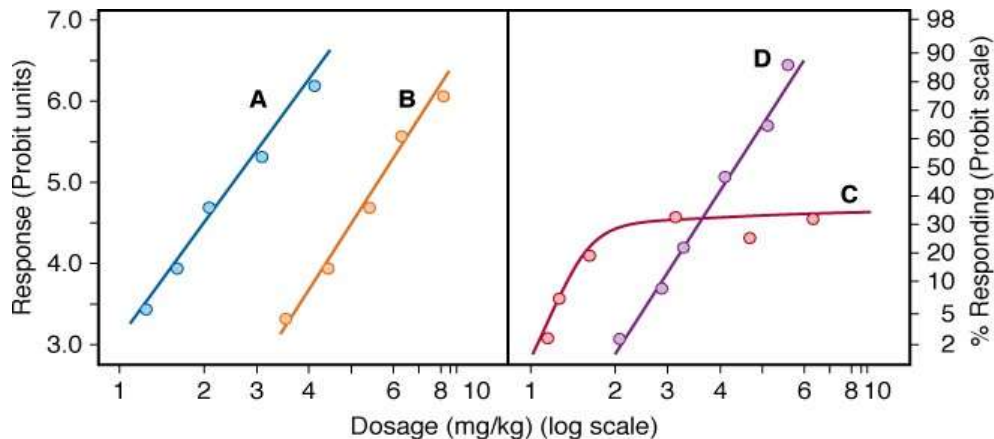
Steep
curve....relative
small dose changes
cause large
response changes

Graded-dose response relationship

- ❑ Two important properties of drugs can be determined by the graded dose response curves:

- ❑ **Potency**

- ❑ **Maximal toxicity**



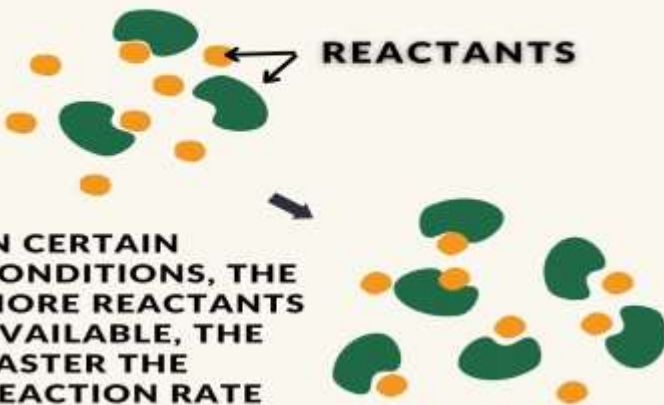
كل ما كان الـ slope مستقيم
أكثر كل مان وضعهم بخوف أكثر
هدول المرضى لانه تغيير بسيط
بالجرعة بعمل toxicity

Phenytoin is a dangerous drug, it is an zero order kinetic drug

نتذكر بس الـ Zero kinetic order:

هون بكون عملية الـ metabolism للدوا تعتمد على الـ saturation of receptors
الـ receptor الباقي ما بنعمله metabolism و بضل بالجسم active اذا كان الدوا بتتبط لما يدخل الـ metabolism

First-order kinetics



REACTANTS

IN CERTAIN CONDITIONS, THE MORE REACTANTS AVAILABLE, THE FASTER THE REACTION RATE

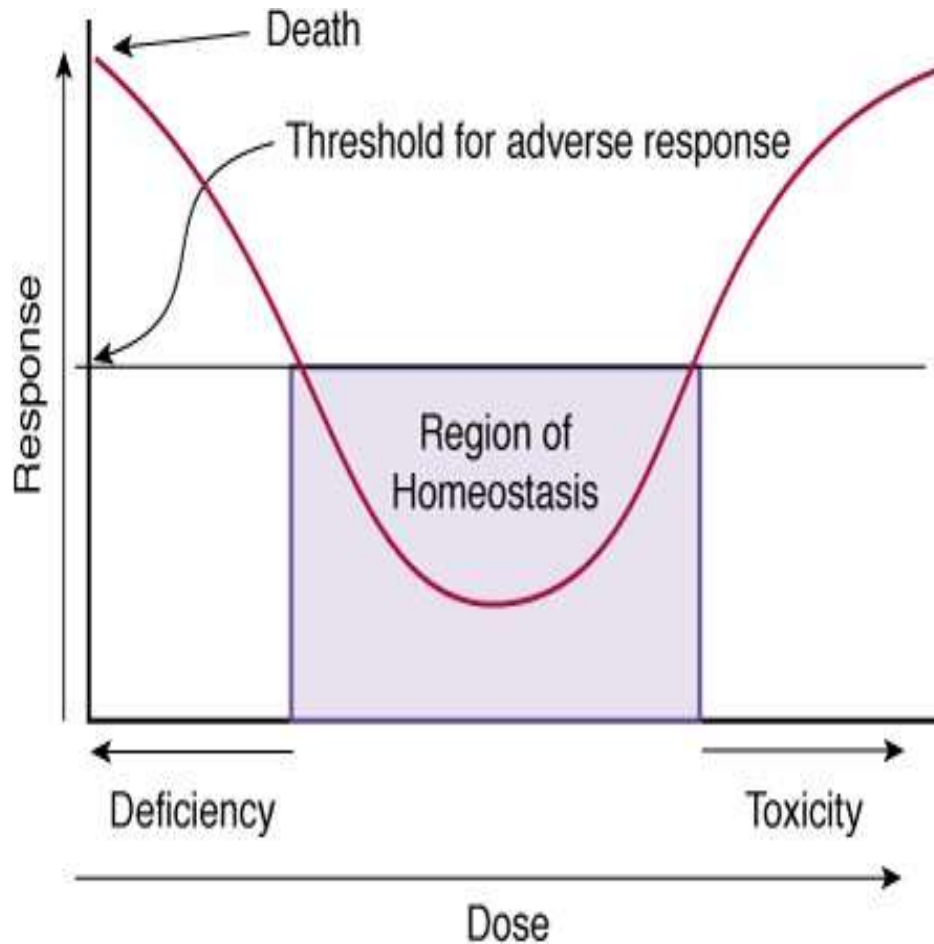
What is First-order kinetics?

First-order kinetics is a chemical reaction in which the reaction rate is directly proportional to the reactant's concentration.

Dose response بتبين الـ potency تاقت الدوا و بين الـ
counseling effect للدوا يعني مثلا NSAIDS خلص اخدت
حبة الثانية ما بتفيد، مثلا 200mg بعدها 400mg ما رح تفيد
اصلا همه نفس التأثير بس مدة التأثير تختلف

كل الأدوية الهم counseling effect الا الـ opioids يعني
رح يوقف عند level معين

'U' Shape of the Dose-Response Curve



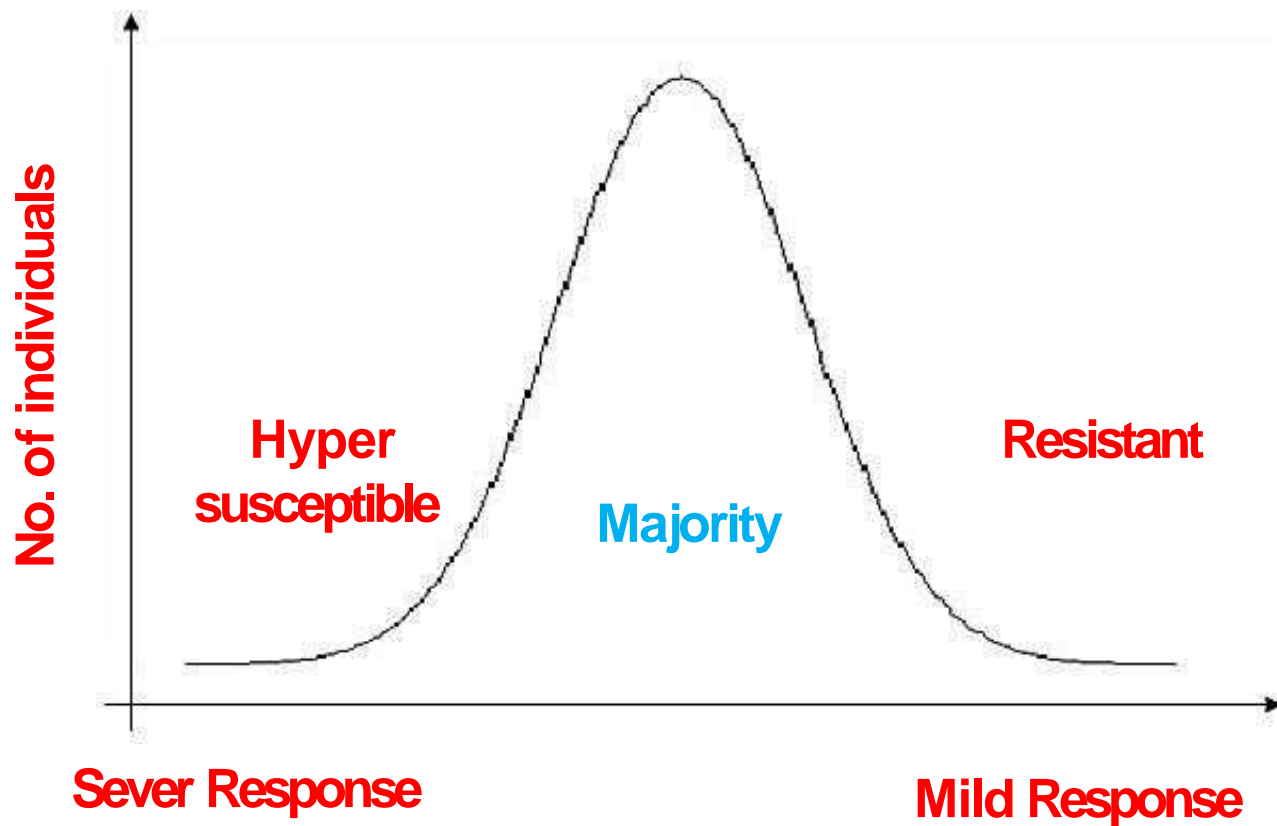
هون مثل الحديد خلينا نشرحه و نوضح فيه
هي الرسمة، فعنا عدم وجود الحديد بالجسم
قاتل و وجوده بكثرة كبيرة قاتل فهو لازم
يتوفر بس بـ **Homeostasis range**

Quantal-dose response relationship

doses in a *population* of individual organisms

- ❑ **Median toxic dose (TD_{50})**: the dose at which 50% of individuals/population exhibit a particular toxic effect
- ❑ If the toxic effect is death of the animal, a **median lethal dose (LD_{50})** may be experimentally defined
- ❑ **Median effective dose (ED_{50})**

Quantal-dose response relationship



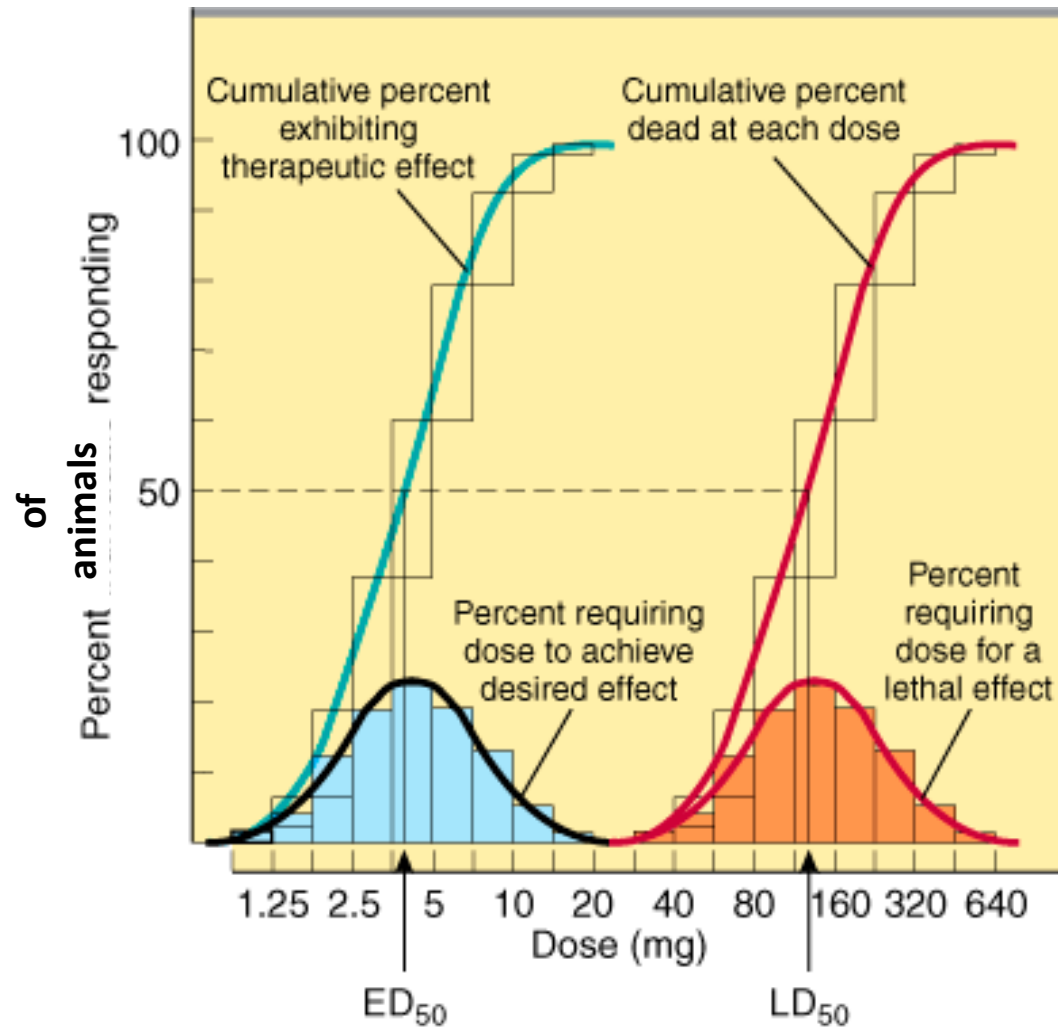
LD₅₀

- ❑ The dose of chemical required to produce death in 50% of the organism exposed to it
- ❑ LD₅₀ is not an absolute description of the compound toxicity in all individuals.....Variations

Toxicity rating chart

حفظ

Rating	Oral Lethal Dose
Partially non toxic	>15 g/kg
Slightly toxic	5-15 g/kg
Moderately toxic	0.5-5 g/kg
Very toxic	50-500 mg/kg
Extremely toxic	5-50 mg/kg
Super toxic	<5 mg/kg

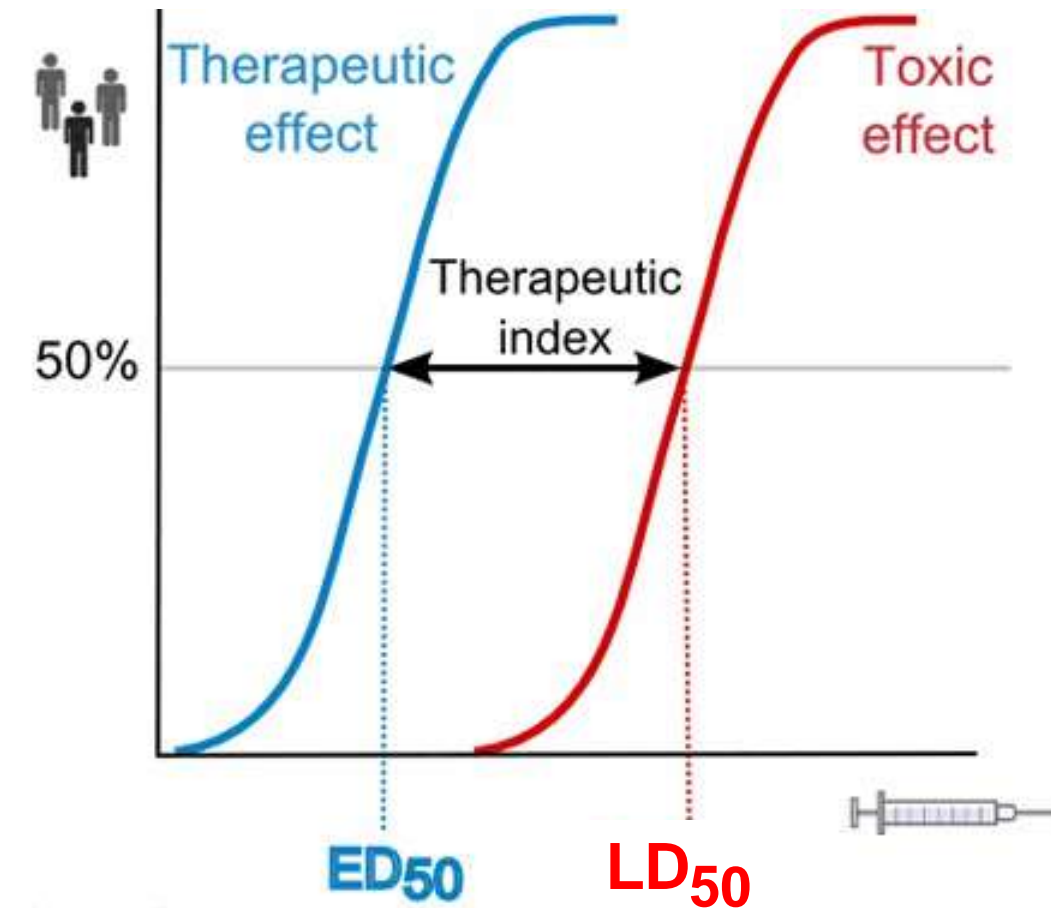


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Assumptions in Deriving the Dose- Response Relationship

1. Confirms that a chemical is responsible for a particular toxic effect
1. Establishes the lowest dose for which an toxicity occurs – threshold of adverse response ($\mu\text{g's} \dots \text{g's}$)
2. Individuals vary in their toxic response to a certain dose of xenobiotic
3. The magnitude of the toxic response is related to the dose.....!!!!



PharmacologyCorner.com

✓ $TI = TD_{50} / ED_{50}$

✓ For non-drug chemicals:
Margin of Safety

كل ما قلت ال TI كل ما كان الدواء اخطر

Shift to the left....shift to the right!!!

!!!.....Molecular Target Concept

Agonist: Activate all receptors

Antagonist: No activation (هون ما بشتغل شي وليس يعاكس عمله)

Inverse agonist: يعاكس عمله

Partial agonist : Activate some agonist أضعف من قوة تأثير الـ

- In the field of pharmacology, an **inverse agonist** is an agent that binds to the same receptor as an agonist but induces a pharmacological response opposite to that of an agonist. A neutral antagonist has no activity in the absence of an agonist or inverse agonist but can block the activity of either.

- **partial agonists** are drugs that bind to and activate a given receptor, but have only partial efficacy at the receptor relative to a full agonist. They may also be considered ligands which display both agonistic and antagonistic effects—when both a full agonist and partial agonist are present, the partial agonist actually acts as a competitive antagonist, competing with the full agonist for receptor occupancy and producing a net decrease in the receptor activation observed with the full agonist alone