تفريغ علم السموم

المحاضرة: First lec ch1 Dr. Saba

الصيدلاني/ة: Jeneen Alhasan

COURSE OUTLINE

طريقة العلاج و ال steps للtesting و شو تعمل اول ما تشوف المريض و كيف تسويله decontamination و اول ما يوصلك ع ايش رح تتفقد ، هاي كلها اسئلة ممكن تيجي بالامتحان

الاسئلة كلها من شرح المادة

☐ 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,

References

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)
3. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 8th Ed. 2013 by Curtis D. Klaassen (ISBN: 978-0071769235)
4. Poisoning and Drug Overdose, 6th Ed. 2012 by Kent R. Olson (ISBN: 978-0071668330)
5. 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: 978-0-07-180184-3)

1. Clinical toxicology : principles and mechanisms, 2nd Ed. 2010 by Barile, Frank A. (ISBN: 978-1420092257)

Introduction:

TOXICOLOGY IN PERSPECTIVE

DEFINITIONS & TERMINOLOGY

- Toxicology is the study o 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

طول عمرنا منسمع عن اشي سام و منخاف منه، بس الجسم أصلا في كتير سموم بتعرضلها بس بتخلص منها، في elimination و إذا كان fast enough ما في accumulation ف احنا ما علينا خطر

الفكرة من بداية 1493 اللي همة هدول اللي بلشوا ال toxicology كعلم , Paracelsus قال انه the dose makes the poison يعني الجرعة هي اللي بتحدد هاد سام ولا ما بيأثر

مثل ال homeopathy يستخدموا سم بكميات قليلة كنوع من أنواع العلاج فال poisons can be used for other causes

ال toxins نوعين: biological جاي من ال animals و النوع التاني inorganic poison زي ال iron و ال lead

ال toxicology هو فرع من افرع ال pharmacology

ال toxicology الجديدة بلشنا نشوف ال toxicology التابعة لتغير الDNA بالخلايا و التغير الخلوي اللي بسوي cancer بس احنا ما رح نفوت فيه لأنه فش النا دور كبير في علاجه

TOXICOLOGY DISCIPLINES

- **Environmental toxicology**:

  focuses on the impacts o 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

أنواع ال toxicology

- environmental toxicology اللي هو ال toxicology الناتج عن تلوث المي و تلوث الهواء و تلوث ال soil و هاد مش اختصاصنا بس هو فرع من افرع ال toxicology لأنه في بعض الأحيان كتير ناس بتموت من بئر ملوث بس هاي الأشياء مسؤولة عنها وزارة البيئة مش احنا

- industrial toxicology اللي هي ناتجة عن المصانع، الAsbestos اللي طلع بسوي lung problems كان بالأول موجود في صناعات البناء بس ما كان حد عارف و ما كان في اله حد معين للاستخدام و هلا صار في عليه قوانين، ممنوع يكون موجود بالمصانع و ممنوع يعطوه للموظفين و هاد علم لحاله تابع لوزارة الصناعة و التجارة و همة المفروض يتابعوا المواد السامة هاي و إذا الناس بتعرضوها أو لا

- clinical toxicology احنا دورنا هون، في بعض الأمراض بتصير من ال toxins و في بعض الأدوية ممكن تكون سبب لل toxicity يعني adverse effects أو drug drug interaction

TOXICOLOGY DISCIPLINES

- **Veterinary toxicology**
- **Forensic toxicology**: is the use of toxicology to aid medical and legal investigation of death is a hybrid o analytic chemistry and fundamental toxicologic principles that focuses primarily on the medicolegal aspects o the harmful effects o 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

- veterinary اللي هو بخصوص ال animals اللي برضو تابعين للزراعة و مش شغلنا

- forensic هاد تابع للطب اللي هو الطب الشرعي، لما تيجي حالة و يعرفوا إذا تسمم أو كيف توفى و هدول غالبا بيشتغلوا مع القضاء و مش اختصاصنا

- nanotoxicology اللي هو صار عنا مشكلة بالـ nanoparticles اللي امتصاصها بسبب صغرها يتم دخولها على الخلايا بدون اي مانع و هدول اخطر اشي في كتير أنواع من ال toxicology الها دخل بالحروق و ال chemical wounds مش بس اللي ذكرناهم فوق

What is a Poison??

اي اشي بتعطيه بنسبة عالية رح يأثر عليه سلبا و يكون **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)

Water 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**

مش مهم الـ doses هون

- Intravenous LD_{50} of distilled water in mouse is 44ml/kg
- Intravenous LD_{50} of isotonic saline in mouse is 68ml/kg

ممكن حدا إذا أخد ال **water IV** يسويله **hyponatramia** اللي بخلي الخلايا اللي بفوت فيها مي تتفجر فبالآخر هو **lethal**

اي اشي ممكن يكون سام بس اللي بفرق هو ال **dose**

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

اذا انت تعرضت ل poison لا يعني انه انت تسممت بس هاد الحكي بعتمد على ال quantity تاعت المادة السامة و بعض المواد السامة بالـ microgram زي ال cyanide بتكون كتير خطرة بالمقابل كميات كبيرة من السموم الأخرى ممكن ما تأثر عليك إذا ما وصلت level معين من ال dose

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) ← ما بين الا بعد سنين
  - ✓ Reversible vs. Irreversible (liver vs. brain, teratogenic effect)
  - ✓ Local vs. Systemic ← زي الحروق
  - ✓ Graded vs. Quantal……degrees of the same damage vs. all or none
- Allergic Reactions & Idiosyncratic Reactions….ADRs
  - ↳ kind of response

ع شو بعتمد التسمم؟

اول اشي نوع الـ response لهاد ال toxin

ال molecular and cellular change زي ال carcinogenic agents إنهم يفوتوا عالخلية و بغيروا الDNA فبتصير الخلايا تتكاثر و برضو ال cyanide بفوت عالخلية و برتبط بالميتوكندريا و بمنع ال respiration تبع الخلية

نفس الجرعة على حدا كبير بالعمر مريض و عنده liver problems أو kidney problems ممكن يأدي إلى toxic effect و ممكن حدا صغير ببساطة جسمه يقدر يسوي elimination لل toxin فال organism للشخص اذا عنده أمراض أو عمره صغير أو كبير أو إذا female أو male كلها هاي بتفرق و ال dose بتفرق

- graded يعني كل ما زادت الجرعة زاد ال response
- quantal يعني يا بصير response يا بصيرش زي ال بنسلين يا بتتحسس يا ما بتتحسس

السؤال اللي ممكن يجي من هاد السلايد انه response تاع toxin معين خطر لأنه ....
الخيارات بتكون
- delayed
- irreversible
- systemic
- graded,quantal

Dose

كم mg/kg اخدت من ال toxin عشان يبين ال effect

مهم انه نعرف كيف نحسب ال 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

Exposure: Pathways

- 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

ال pathway مهم لأنه اذا تسممت ب اشي IV كتير اخطر من ال topical

- الGI عادةً بحميها ال first pass effect لأنه الكبد يمتص نص المادة بحلل جزء كبيرة منها بالـ first pass effect بس في أساليب انه هاي الأدوية ممكن يصير فيها أخطاء ف we cant skip the first pass effect يعني ال first pass effect بالـsuppositories منعمللها skip لأنه ما بوصل للكبد فبمتص dose كاملة

الinhalation كتير سريع لأنه مساحة الرئة كبيرة و ال blood supply كتير عالي فهو كتير خطر

Exposure: Duration

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

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

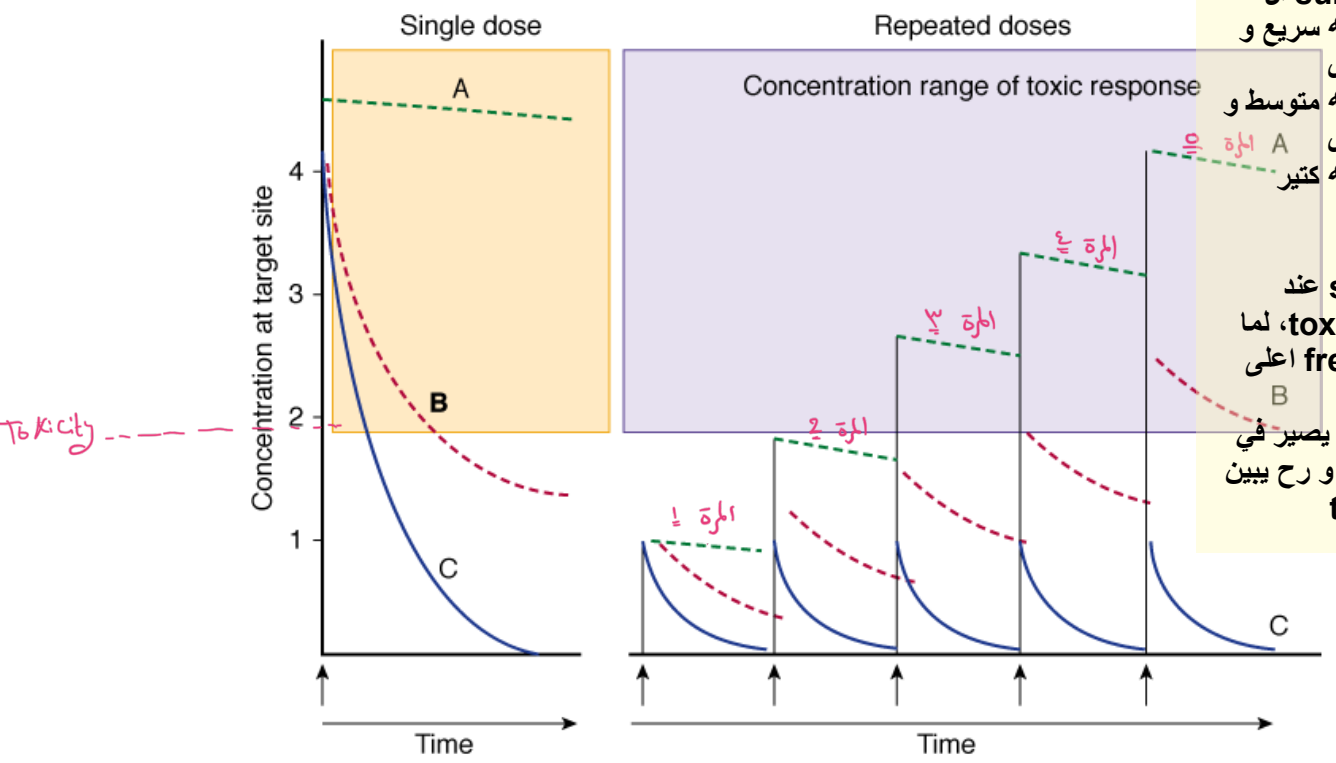
بفرق اذا المريض متعرض هسا للtoxin ولا متراكم عنده الtoxin و صايرله accumulation زي اللي بتعرضوا لل lead الرصاص بروح للعظم بدل الكالسيوم
ف اذا اجيت متأخر و تراكم هاد الرصاص ما رح اقدر اعالج التسمم هاد يعني too late

ف انا بدي اعرف اذا الحالة acute او لا عشان اقدر أتصرف

في كتير اشياء بعد ساعة و نص صعب تتصرف إذا كانت مبلوعة orally لأنه اغلبها بكون عدا المعدة ففي time span عشان اعرف كيف لازم أتصرف بناء على الفترة اللي صارلك متعرض فيها لل toxin

نوع ال substance، هل الخلل اللي بعمله ممكن اصلاحه يعني reversible or irreversible

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



اذا ال **substance A** ال **elimination** تبعه سريع و ال **substance B** ال **elimination** تبعه متوسط و ال **substance C** ال **elimination** تبعه كتير طويل

ال **substance A** عند المرة التالتة صار **toxic**، لما يكون ال **frequency** اعلى من ال **time of elimination** رح يصير في **accumulation** و رح يبين معنا **toxic effect**

The relationship between elimination rate and frequency of exposure

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 بتبينلنا بالمتوسط على اي dose بتبلش تبين الeffect و كلما كان ال dose graded response more
steep يعني منحدر اكتر بكون كلما زدنا ال dose شوي ال response كتير بفرق و هدول الادوية بكون كتير خطرين لأنه فرق صغير بالجرعة بعمل response كبير

في اشي اسمه ceiling response قد ما بتعطي جرعة بضل الresponse واحد زي المسكنات

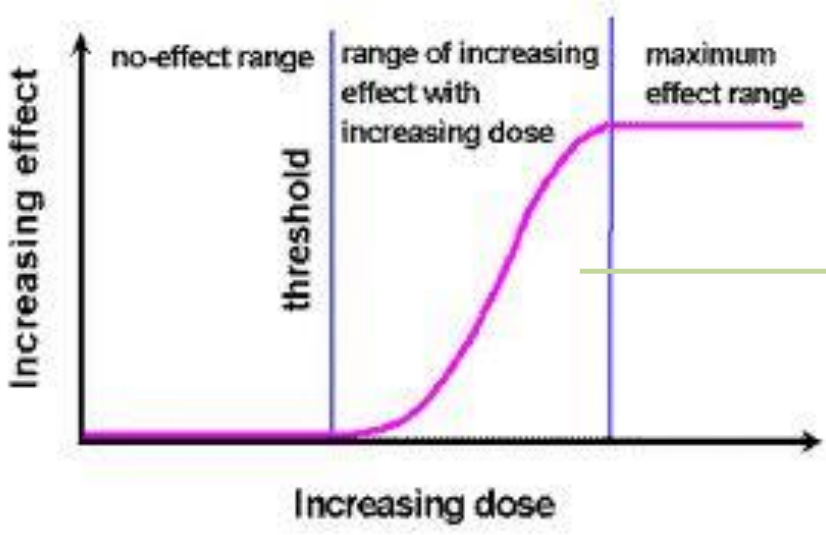
Graded-dose response relationship

- 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

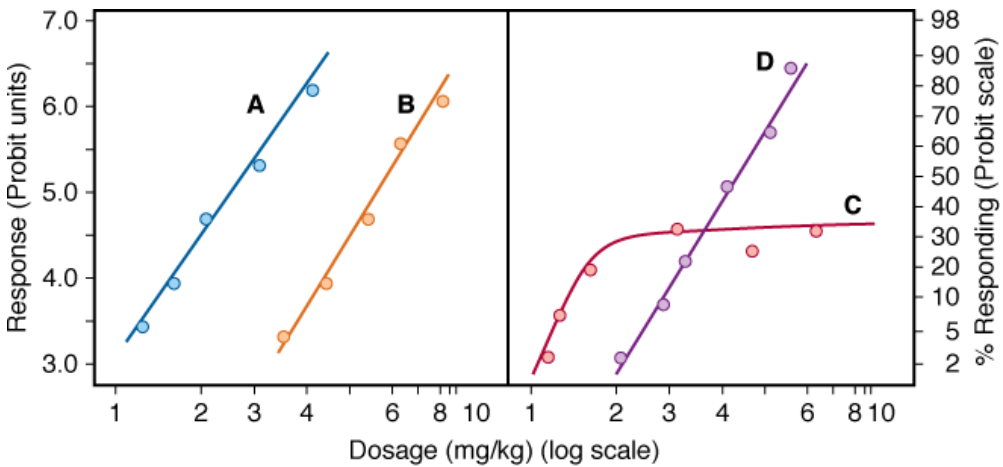


Steep curve….relative small dose changes cause large response changes

Graded-dose response relationship

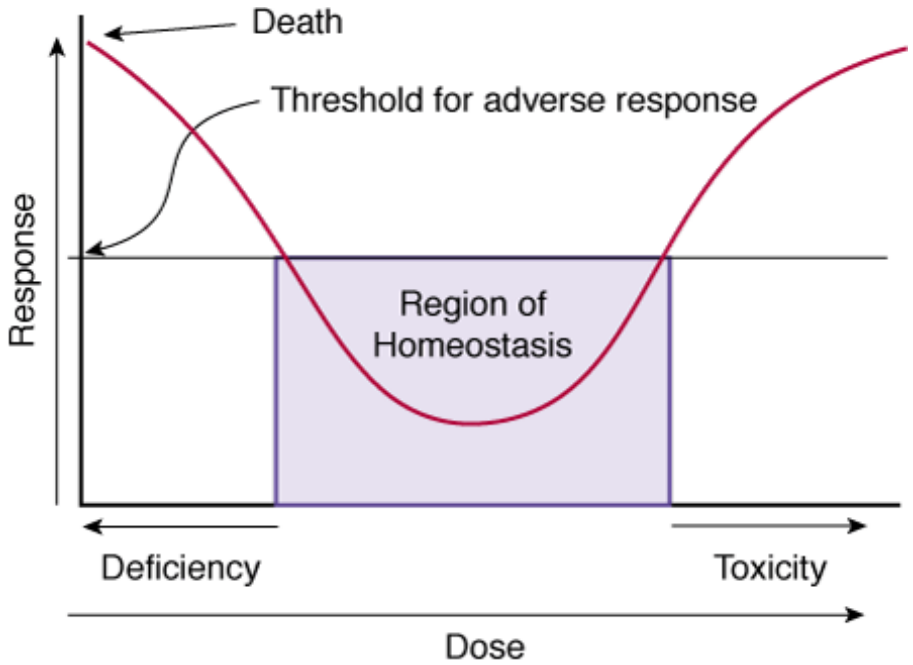
اذا كان كتير potent مجرد ما غيرت في الdose تغير الresponse بشكل كبير و اذا كان في عنا نوع اله maximal toxicity بوصل لنفس الlevel of response هدول اكتر امان

- Two important properties of drugs can be determined by the graded dose response curves:
  - **Potency**
  - **Maximal toxicity**



Source: Klaassen CD, Watkins JB: *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology, 2nd Edition:* http://www.accesspharmacy.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

‘U’ Shape of the Dose-Response Curve



Source: Klaassen CD, Watkins JB: *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology, 2nd Edition:* http://www.accesspharmacy.com

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

بعض الأشياء لما بتكون مش موجودة بالجسم هاد بسوي toxicity زي الفيتامينات أو ال catalysts مهمين لما يكونوا قليلين بكون response ال toxicity كتير عالي

الregion of homeostasis هاد ال dose بكون وجوده في الجسم منيح و ما بعرض للtoxicity

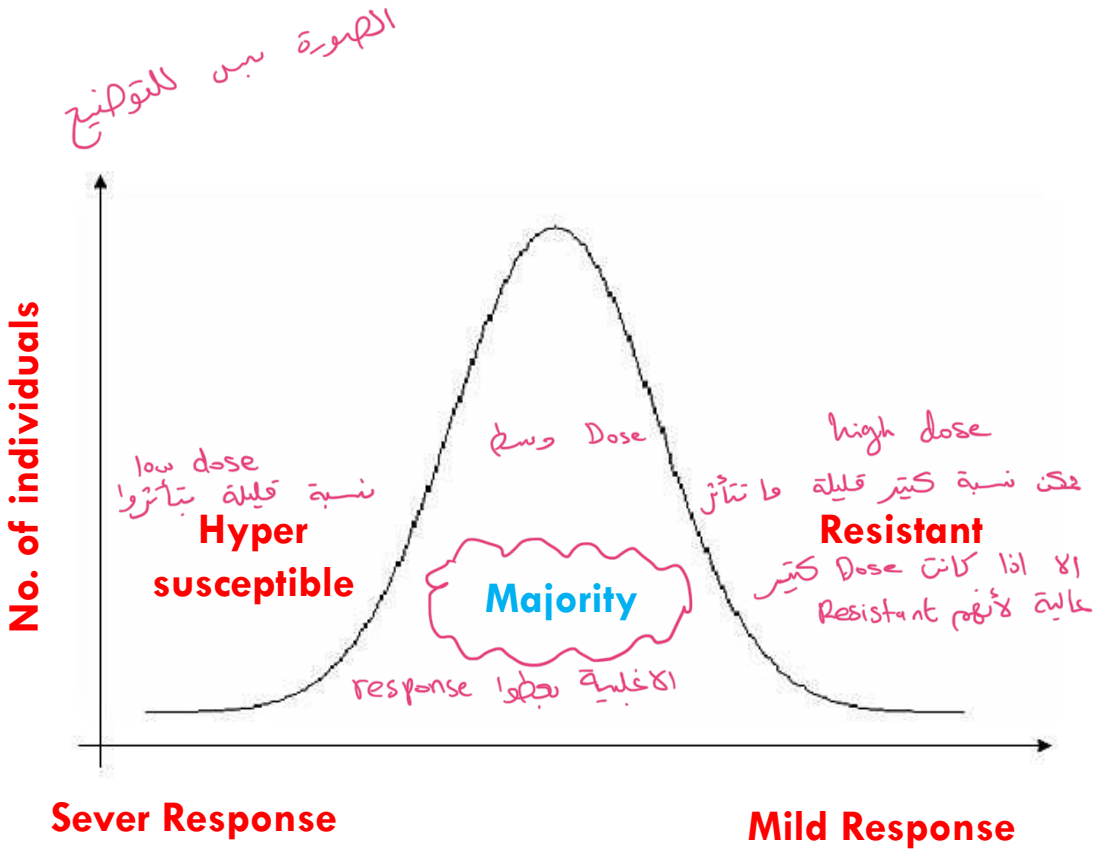
بس الجرعة العالية كتير برضو بتسوي toxicity

Quantal-dose response relationship

- The quantal (all or none) dose-effect curve is often characterizes the distribution of responses to different 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})

لو واحد تعرض لدوا معين زي الإنسولين جرعة قليلة جدا المفروض ما يصير عنده response كبير بس مثلا ال warfarin و ال digoxin هدول بجرعة صغيرة بعطوا عالي response

Quantal-dose response relationship



LD_{50}

- The dose of chemical required to produce death in 50% of the organism exposed to it

- LD_{50} is not an absolute description of the compound toxicity in all individuals…..Variations

ال**LD50** هي ال**50%** من الناس اللي عند هاي الجرعة بموتوا