



## السلام عليكم \*

نبدأ معكم أعزائي الطلاب بالمحاضرة الثالثة من مادة علم تأثير الأدوية بالقسم العملي \*\*. بعد أن تعلمنا كيفية ربط عضلة أمعاء الأرنب إلى جهاز الكيموغراف وشاهدنا تقلصاتها ونظمها الطبيعي.

سنقوم اليوم بإضافة مادة دوائية ونشاهد تأثيرها على العضلة.

العضلات الملساء المعوية تحتوي ألياف تتصل مع بعضها بنقط اتصال هي عبارة عن قنوات شاردية تمرر شوارد الصوديوم والكالسيوم بشكل دوري فالحركة المستمرة تؤدي إلى تغيرات في كمون غشاء الليف العضلي فتولد النظم طبيعي وبالتالي العضلات الملساء المعوية لا تحتاج إلى تعصيب ودي أو نظير ودي حتى تتقلص فهي تملك حركة ذاتية. كما في القلب توجد ناظمة الخطى تحافظ على النظم الذاتي للقلب (نحتاجها في عمليات القلب المفتوح) وبالعضلات الملساء يوجد لدينا ناظمة خطى تدعى بخلايا كاجال.

### تذكرة

الأسيتيل كولين هو ناقل عصبي نظير ودي، ينشط الحركة الحوية للأمعاء (يقلصها).  
الأسيتيل كولين يؤثر على المستقبلات الموسكارينية (في العضلات الملساء)  
والنيكوتينية (في العقد واللوح العصبي العضلي).

## أماكن تواجد المستقبلات المسكارينية :

- M1 في الخلايا العصبية قبل المشبك وفي الخلايا الجدارية المع .
- M2 في القلب .
- M3 في العضلات الملساء المعوية .
- M4, M5 في الجهاز العصبي المركزي CNS .



ملاحظة عملية: يجب معرفة نمط المستقبل المسكاريني لأنه عند تصميم دواء يؤثر بمستقبل معين يجب معرفة كيفية تفعيل المستقبل الهدف ونواتج تفعيله وشلل التفاعلات الذي يحدث داخل الخلية بعد التفعيل.

يؤثر على المستقبلات الموسكارينية  $M_3$  في الأمعاء (سنأخذها ونتوسع فيها في القسم النظري)  
← زيادة تقلص الأمعاء.

### آلية عمل المستقبل M3 :



- ↔ هي مرتبطة ببروتين GK (هو عبارة عن بروتين يتألف من ثلاث وحدات ألفا وبيتا وغاما).
- ↔ يرتبط الأستيل كولين في مكانه بأنزيم فوسفوليبياز سي (المرتبط بأخر وحيدة من البروتين) فيتفعل بروتين GK ويحدث تبدلات في البنية الفراغية للبروتين .
- ↔ ينفصل الأنزيم فوسفوليبياز C عن الوحيدة الأخيرة من البروتين فيؤثر على PIP2 (فوسفوليبيدات موجودة على غشاء الخلية) الذي:
- ↔ ينشط إلى دي اسيل غليسول DAG (له مراحل متقدمة بحيث آخر مرحلة هي تحريض للإفرازات المعوية)
- ↔ وأنيستول ثلاثي الفوسفات IP3 (يحرر الكالسيوم من مخازنه في الشبكة الأندوبلازمية)
- ↔ فيزداد مستوى الكالسيوم في داخل الخلية وهذا الارتفاع يؤدي إلى التقلص العضلي.



الجرعة المؤثرة	الجرعة العظمى
هي أدنى جرعة من الدواء تعطي التأثير الملحوظ والواضح.	هي أدنى جرعة من الهادة الدوائية تعطي أعلى استجابة وتأثير (يعني ههها زدنا الجرعة لن تزيد الاستجابة بعد هذا الحد).

في هذه الجلسة سنحدد الجرعة المؤثرة والجرعة العظمى للأستيل كولين.

### خطوات العمل بشكل عام

1 • تسجيل النظم الطبيعي لمدة 30 ثانية (مسافة 5cm على الورقة).

2 • حقن الأستيل كولين 0.05 ml وتسجيل الاستجابة الموافقة (الجرعة المؤثرة).

3 • نوقف الجهاز للغسل ثلاث مرات والراحة (يتم إفراغ محلول تايرود من الأنبوب الحاوي على العضلة والتعبئة من جديد).

4 • يدار الجهاز ويسجل النظم الطبيعي لمدة 30 ثانية (مسافة 5cm على الورقة).

5 • حقن الأستيل كولين 0.1 ml وتسجيل الاستجابة الموافقة

6 • نوقف الجهاز للغسل والراحة.

7 • يدار الجهاز ويسجل النظم الطبيعي لمدة 30 ثانية (مسافة 5cm على الورقة).

8 • حقن الأستيل كولين 0.15 ml وتسجيل الاستجابة الموافقة.



وهي تعلمتو الخياطة شبدكن  
أحلى من هالمصلحة





نقارن المرحلة مع المرحلة 8 بمقارنة الاستجابة الناتجة، فإن كانت متماثلة كانت الجرعة المحقونة في المرحلة 5 هي الجرعة العظمى. وإلا فإننا نتابع زيادة كمية الاستيل كولين المحقونة بالتدريج حتى نصل إلى استجابتين متماثلتين لكميتين متتاليتين من الاستيل كولين.



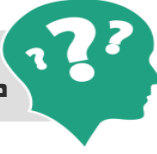
### خطوات العمل بالتفصيل

1. بعد ربط العضلة وتعليق ورقة الرسم والتأكد من عمل إبرة الحبر نشغل الجهاز ونترك العضلة تتقلص بشكل طبيعي في البداية.
2. حيث عند تسليم التقرير يجب أن يكون النظم الطبيعي موجود في البداية وبمسافة جيدة حوالي 5cm على ورقة الرسم.
3. في هذا الوقت، نأخذ بلسرنغ أنسولين منزوع الإبرة 0.05 ml من الاستيل كولين (يجب التخلص من الفقاعات وذلك بالنقر على السرنغ للتأكد من دقة الحجم المأخوذ من المادة الدوائية).
4. نحقن الاستيل كولين داخل الأنبوب الذي يحوي العضلة، (بالقرب من العضلة وليس بداخلها).
5. فنلاحظ زيادة بتقلص عضلة الأمعاء وارتفاع بمستوى الشكل المرسوم على الورقة، فنوقف الجهاز ونبعده عن المحبرة.
6. نقوم بغسل العضلة بتفريغ السائل من الأنبوب الحاوي على العضلة (عن طريق الخرطوم الجانبي) والذي كان يحوي الاستيل كولين.
7. ثم نعيد ملأه بالسائل المغذي فقط (دون الاستيل كولين) وننتظر لمدة دقيقة إلى دقيقتين ثم نعيد إفراغه (نكرر هذه الطريقة من ثلاث إلى أربع مرّات).





8. وكلّما زاد عدد مرات الغسيل كانت النتائج أفضل) مع ملاحظة أن الغسيل يتم على مبدأ الاستخلاص أي انتقال المادة حسب مدرج التركيز.
9. حيث ينتقل الاستيل كولين من التركيز المرتفع (في العضلة) إلى التركيز المنخفض (سائل تايرود).
10. لذلك نترك السائل أثناء الغسيل دقيقتين لتكتمل عملة الاستخلاص وتخرج كامل كمية الاستيل كولين الموجودة في العضلة حتى نتأكد من عدم وجود أي آثار لمادة دوائية قد تؤثر على نظم حركة العضلة.



كيف نستدل على أن الغسيل كان كافياً وأن العضلة لم تعد تحوي على آثار من المادة الدوائية؟

✓ نستدل على ذلك من عودة الرافعة إلى وضعها الذي كانت عليه عندما سجلت النظم الطبيعي، ونعيد وصل الإبرة إلى الجهاز ونشغل الجهاز لرسم نظم طبيعية لمسافة 5cm .

11. نحقن 0.1 ml من الاستيل كولين مع إبقاء تشغيل اسطوانة الرسم فنلاحظ زيادة تقلص العضلة وارتفاع تدريجي بمستوى الشكل المرسوم عما كان عليه بعد إضافة 0.05 ml من الاستيل كولين.

12. نقوم بزيادة 0.05 ml إلى الكمية السابقة في كل مرة.

13. في البداية 0.05 ml ← ثم 0.1 ml ← ثم 0.15ml.



علل زيادة التأثير عند زيادة كمية المادة الدوائية المضافة؟

✓ نتيجة زيادة عدد المستقبلات التي ارتبطت بالمادة الدوائية.



Rockabye Baby.. Rockabye



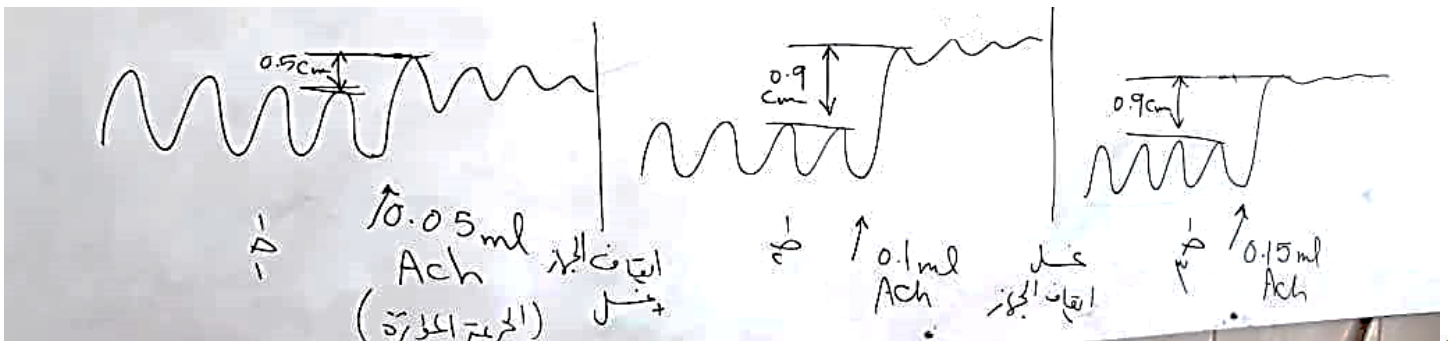
إلى أي حد تستمر الزيادة بالتأثير مع ازدياد التركيز؟

✓ تستمر الزيادة بالتأثير (الاستجابة) إلى حد معين يسمّى التأثير الأعظمي Emax وهو قمة التأثير التي لا يزداد عنها ازدياد العامل المؤثر (مهما زدنا الجرعة لن يعطي أكثر من هذا التأثير) ويقابل Emax ← Cmax التركيز الأعظمي وهو قمة التركيز التي مهما ازدادت قيمة التركيز بعدها لا تسبب زيادة بالتأثير.

### ملاحظات هامة جداً:

- في بعض الجلسات بدأنا بوضع 0.1 مل ثم 0.2 ثم 0.3 من الأستيل كولين وبعض الجلسات الأخرى بدأنا بوضع 0.05 مل ثم 0.10 ثم 0.15 من الأستيل كولين.
- في مخبر الأدوية لا أحد تظهر نتيجته مثل الآخر
- ونفس الشخص لو اشتغل على عضلة واشتغل على عضلة أخرى يمكن أن تظهر له نتائج مختلفة، الفكرة ألا تقارن عملك مع زملائك فلكل عضلة عدد مستقبلات مختلفة.
- عند دخولك إلى مخبر الفارما، تأكد من أن الجهاز الذي ستعمل عليه يعمل بشكل سليم وحرارة الماء 37 درجة والإبرة مليئة بالحبر وتعمل بشكل مناسب.
- ثم قم بإفراغ سائل التايروود الموضوعة في الحمام المائي واملأها من جديد بالسائل من آخر المخبر وضعها في الحمام المائي الخاص بجهازك الذي ستعمل عليه.
- ثم اذهب لسماع شرح الدكتور وقبل البدء بالعمل يكون سائل تايروود قد أصبح دافئ.
- عندها اغسل الأنبوب الذي نضع به العضلة بالسائل الدافئ مراراً واملأها بعد ذلك بالسائل، ثم ابدأ كما تعلمنا سابقاً بتخييط العضلة وربطها للجهاز وهكذا...

طريقة كتابة تقرير الجلسة:









**RBCs**