

المبادئ العامة في علم السموم (Basic principles of toxicology)

أ.د علا مصطفى

1-مراحل تطور علم السموم:

لاحظ الانسان القديم منذ بداية تطور الحضارة البشرية من خلال بحثه عن الغذاء فيما يحيط به من المملكة الحيوانية و النباتية أن بعض هذه المكونات يسبب له الأذى و سميت بالمواد السامة Toxics و بعضها الآخر يعطي الشعور بالرضا و الصحة و دعيت بالأطعمة Food و التي من بينها ماوجده يفيد في تصحيح الحالة المرضية فدعاها بالأدوية Drugs.

تم استخدام النباتات السامة من قبل الإنسان القديم في طلاء أسلحته بالنباتات السامة لزيادة تأثيرها القاتل ومن هنا جاء تعبير Toxicology (L. *toxicum* = poison; G. *toxicom* = arrow poison; logia: science or study)

في العصور الوسطى (Middle ages 476-1453)

كان القتل عن طريق دس السم شائعاً في أوروبا و بشكل خاص في مؤامرات الصراع على السلطة أو الميراث. تكاثفت الجهود بهدف الحد من هذه الممارسة و العمل على تطوير ترياقات Antidotes لعلاج التسممات الحاصلة.

من مراجع علم السموم الأساسية لعدة مئات من (1135-1204)تعتبر رسالة موسى بن ميمون « السم و الترياق» السنوات

عصر النهضة (1493-1541) Paracelsus

ولدى الحديث في تاريخ علم السموم لا بد من المرور بالعالم باراسيلوس فالتاريخ لا يتسى هذا الطبيب السويسري الذي خلص الممارسة الطبية من السحر و الشعوذة (حيث كانت المعرفة بالسموم مقتصرة بفتنة قلة من الأفراد ا و انو يستخدمون هذه المعرفة للهيمنة و السطوة و التصفية البشرية و اطلق عليهم صفة السحر و الشعوذة)

اذن جاء هذا الطبيب ليرسي المبدأ الرئيسي لعلم السموم عندما كتب مقولته الشهيرة : كل مادة هي سم و لاتوجد مواد ليست سم و انما الذي يفصل بين استخدام المادة كدواء او استخدامها كسم هي الجرعة

فالجرعة هي التي تخلق السمية “The Dose Makes The Poison” و هو الذي اقترح استخدام التجربة كمصدر للمعلومات الطبية و ان لم ينفذها. حيث أن جميع المعارف المتعلقة بسمية المواد و طرق العلاج منها التي سبقت هذا التاريخ لم تكن الا ملاحظات متوارثة لا تستند الى برهان علمي

(Father of toxicology) Mathieu orfila 1787-1853

عالم اسباني قام بحيازة دكتوراة في الكيمياء الطبية medical chemistry في باريس حيث تتلمذ على يد علماء عظام في هذا المجال. و من ثم انتقل للتدريس في كلية الطب في باريس حيث سلط الضوء على أهمية الكيمياء في الطب و كيف يمكن ان يكون للكيمياء دور في تشخيص سبب المرض و امكانية البحث عن المواد المسؤولة عن المرض أو ربما الموت في الاوساط الحيوية ووضوح أهمية التحليل الكيميائي للأوساط الحيوية بهدف الكشف و التحري عن السموم . حيث قام بايجاد فرع او مجال جديد يشكل نقطة التقاء بين الكيمياء و الطب و السموم استخدم هذا المجال بشكل رئيس لغايات شرعية للتحري عن اسباب الوفاة مما دعى لتسميته بابو السموم الشرعي و قد كان يتم استدعائه من قبل المحاكم الشرعية ليقدم لهم يد العون في الكشف عن غموض اي قضية يشك بوجود السم فيها

مما سمح له باخذ كم هائل من الملاحظات التشريحية و الاختبارات الكيميائية التي مكنته من تأسيس قاعدة بيانات و قام بتنظيم جميع المعلومات المتاحة على الأعراض السريرية للسموم و الترياق الممكنة

ولكنه لم يكتفي بالجانب التحليلي الكيميائي و تطبيقاته في المجال الطبي الشرعي و انما انتقل الى مجال التجربة على الحيوانات و خاصة الكلاب حيث قام بالكثير من التجارب على الحيوانات بغرض معرفة تأثيرات بعض المواد : الأعراض التي تسببها ، ميز بين الجرعات العلاجية و الجرعات السامة للمواد، حدد فترة التأثير ، و الجرعات التي يمكن اعطاؤها تبعا لطرق الاعطاء فموي او حقني او تحت الجلد

وكان كاتبنا ناجحا لديه الكثير من المؤلفات في هذا المجال و لعل اهم كتاب قام بتأليفه على الطلاق و احدث ثورة في مجال علم السموم و من حينها تم اعطاء هذا العلم اسمه toxicology (كانت تسمية المواد السامة موجودة اما علم السموم لم يكن موجود اذن هو علم حديث) اعطيت معاملة من قبل هذا العالم من خلال كتابه الصادر في بداية القرن الثامن عشر (traite des poisons)

Claud bernard 1813-1878

كان العالم كلود برنارد اول من اهتم بدراسة اليات التأثير الفيزيولوجي للمواد السامة و تركز اهتمامه بشكل خاص حول تأثير الكورار (سم نباتي المنشأ يسبب شلل عضلات الحجاب الحاجز مما يؤدي إلى الموت خنقاً) و غاز اول اكسيد الكربون.

ترافق ظهور الاصطناع الكيميائي و دخول مركبات جديدة الى الوسط المحيط بالانسان بزيادة الاهتمام بعلم السموم و لم تعد المواد التي يهتم بها علم السموم مقتصرة على المركبات الطبيعية المنشأ

شهد عام 1962 نقلة نوعية في علم السموم عندما صدر كتاب Rachel Carson عن الربيع الصامت و Silent spring الذي يتناول موضوع تأثير المواد الكيميائية على البيئة و كانت نتيجته إحداث وكالة حماية البيئة الأمريكية EPA

وقعت في فترة الربيع الصامت حادثة التاليدومييد الشهيرة

التاليدومييد (Thalidomide)، مهدئ للحوامل ظهر في ستينات القرن الماضي مع دعاية بأنه آمن للحوامل (استخدم كبديل جيد للباربيتورات الغير امنة) ولكن الشركة المنتجة كانت مخطئة فقد ولد جيل من الأطفال بلا أقدام أو أيدي.. كما كانت هناك ولادات أخرى بأيد أو أرجل شبيهة بالزعانف وهي حالة تعرف باسم فقمية الأطراف. واشتملت

التشوهات الأخرى على فقد الأذنين أو تشوهها أو شذوذ في تكون الحبل الشوكي أو القلب أو بعض الأعضاء الأخرى.. وقد بلغ عدد الأطفال المولودين بتشوهات بسبب استخدام التاليدوميد نحو 12,000 طفل في 46 دولة حول العالم. ان علم السموم تطور بطريقة مختلفة عن تطور باقي العلوم اذ أن تطوره قد ارتبط بالحدث وتم بشكل متقطع و لم يكن نتيجة سلسلة من البحوث والعمل العلمي المتواصل

ارتبط تطور علم السموم باسماء عدد من العلماء والذي يعتبر بالقليل و ببعض الحوادث التي ساهمت في تسليط الضوء على مدى أهمية هذا العلم و ضرورة تطويره لتجنب الكثير من الكوارث البشرية و الطبيعية

وقد كان المرجع الذي الفه CASARETT and DOULL اول مرجع عن modern toxicology او علم السموم الحديث الذي شكل نهضة في هذا العصر. حيث ساهم هذا المرجع والذي يدعى ب THE BASIC SCIENCE OF POISON باعطاء لمحة عامة و شاملة لهذا العلم و عمد على رسم ملامح هذا العلم و ارساء دعائمه

2- تعريف علم السموم:

من الصعب ايجاد تعريف واحد لعلم السموم و ربما كانت هذه الفكرة هي السمة المميزة لعلم السموم فهو علم متعدد المعارف و المجالات و الاختصاصات كما سنرى

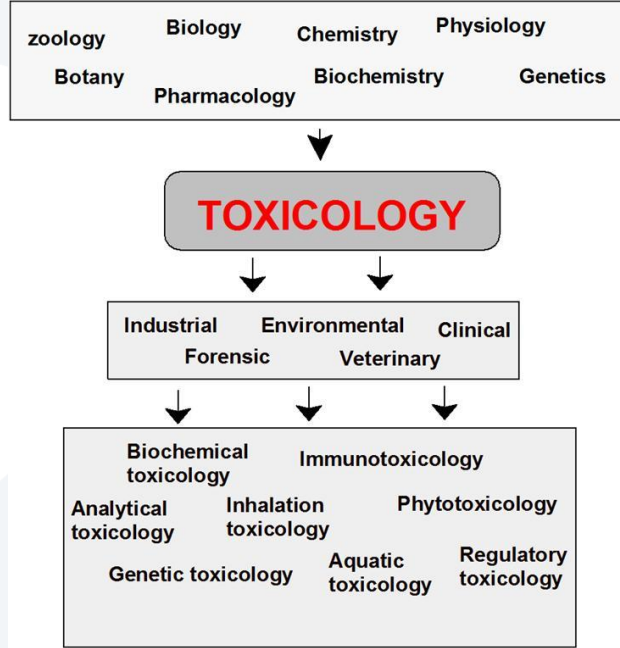
من التعارف الكلاسيكية لعلم السموم ما ورد كعنوان للمرجع الشهير في علم السموم CASARETT and DOULL أنه العلم الأساسي للمواد السامة: TOXICOLOGY: THE BASIC SCIENCE OF POISONS

يفسر هذا التعريف بأنه علم يهتم بكل ما يتعلق بالمادة السامة : خواصها الفيزيائية و الكيميائية، طرق دخولها للجسم ، الأعراض التي تسببها و آليات تأثيرها. كما تتناول الشروط التي تظهر فيها هذه التأثيرات السامة و طرق معالجتها اضافة الى اعتبارات شرعية و اجتماعية. علم السموم هو المجال العلمي الذي يرى الوجه السيء من المادة الكيميائية من حيث ما يمكن أن تسببه من أذية للعضوية الحية

تعرف المادة السامة بأنها كل مادة قادرة على إحداث الضرر في العضوية الحية. هذا الضرر يمكن أن يتمثل بإتلاف المكونات البنوية أو إحداث اضطرابات وظيفية معينة وقد تنتهي بالموت

3- موقع علم السموم بين العلوم الأخرى و علاقته بها:

لم يأتي علم السموم من الفراغ و انما هو علم مستعير borrowing science يستمد معارفه بطريقة اصطفاية من علوم كثيرة و يقدم معارفه الى علوم أخرى فهو يستفيد من الكيمياء و علوم الاحياء و النبات و الحيوان و الفيزيولوجيا و لعل علاقته مع الأدوية هي الأقوى و الأمتن و كثيرا ما يدعى اختصاص علم الادوية بعلم الأدوية و السموم ، كيف لا و المجالان يشتركان بتأثير ال xenobiotics (المواد الخارجية) على الكائنات الحية. يضع علم السموم معارفه في خدمة مجالات عديدة ك مجال البيئة و الصناعة و الطب و المجال الشرعي و نشأ عنه اختصاصات فرعية كعلم السموم التحليلي و العلم السموم المناعي التشريعي و الجيني و غيره



4-المجالات التي يساهم فيها علم السموم وفروعه المختلفة

1-4 الطب Medicine: الطب السريري: يهتم بالعناية بالمتسمم (أغراض تشخيصية، علاجية ووقائية)

الطب الشرعي: في حال التسممات الجنائية (Criminal poisoning)-الطب البيطري

2-4 علم الأدوية والعلوم الصيدلانية Pharmacology: دراسة سمية الدواء، حرائكه السمية في الجسم والأذيات الناجمة عن فرط الجرعة الدوائية

3-4 الصحة الاجتماعية Social Health: يهتم بالمخدرات و مركبات الإدمان المشروعة (الأدوية النفسية) و الغير مشروعة (الهيروئين و الكوكاين) و المشاكل الصحية و الاجتماعية الناتجة عنها

4-5 الصحة الغذائية Alimentary Health : يهتم بسلامة الغذاء و خلوه من المواد السامة الناتجة عن عمليات التصنيع الغذائي و المضافات الغذائية من مواد حافظة أو منكهات أو ملونات و غيرها

4-6 الصحة المهنية Professional Health

الزراعة agriculture: المبيدات الحشرية، المواد الاصطناعية المستخدمة في التلقيح، المواد التي يتم إضافتها لغذاء المواشي

الصناعة الكيميائية Chemical industry: المواد السامة التي تدخل في الصناعات الكيميائية كالمحلات ومكونات المواد البلاستيكية، المواد الناشئة عن صناعة الورق، المنتجات البترولية. و منه نشأ علم السموم المهني

Professional toxicology الذي يهتم بدراسة الآثار الحادة أو المزمنة الناجمة عن التعرض للمواد السامة في أمكنة العمل الصناعية والزراعية

7-4 البيئة Environment: يشكل تلوث الهواء و الماء و التربة وموضوع النفايات الصناعية و البشرية التي تطرح إلى البيئة مصدر من مصادر تعرض الإنسان للسموم. غالباً لا يؤدي هذا التعرض إلى سمية حادة و إنما قد تظهر الأعراض السمية على المدى الطويل. يهتم علم السموم البيئي بدراسة تلوث الهواء و المياه و التربة (مصدر المواد السامة ، تراكمها الحيوية في البيئة طرق دخولها للجسم و تأثيرها على الإنسان و الكائنات الحية و التوازن الحيوي).

5-1 اختصاصات علم السموم تبعاً للعلوم الأخرى التي يستند إليها

1-5 علم السموم التحليلي **analytical toxicology**: (مزيج من الكيمياء التحليلية و علم السموم العام)

على اعتبار أن الانسان يتعرض، بشكل عرضي أو مقصود، إلى المواد السامة فإن علم السموم التحليلي هو ضرورة للكشف عن المركب و تحديد تراكيزه في السوائل الحيوية (الدم ، رشفة المعدة ، الاقياءات، ...) و في العيوات التي يتم الاشتباه فيها. يدخل علم السموم التحليلي في المجال الشرعي في حال كانت التحاليل السمية ضمن سياق قضائي أو جنائي (جريمة قتل، انتحار) و يدعى حينها بعلم السموم الشرعي **forensic toxicology**

2-5 علم السموم الحيوي **Biotoxicology**: (مزيج من الكيمياء الحيوية و الجزئية و علم السموم العام)

➤ هو فرع كبير من فروع علم السموم فهو يدخل في الاختبارات السمية التي يخضع لها أي دواء جديد أو أي مادة كيميائية جديدة قبل السماح بتسويقها. إضافة إلى أنه يسمح بدراسة الحرائك الدوائية و السمية للمواد و مستقبلاتها داخل الجسم و التعرف على آليات تأثيرها في الأحياء المختلفة للعضوية (الأعضاء المستهدفة، تأثيرها على الخلايا و الجزيئات (DNA و الأنزيمات).

➤ تفيد المعلومات التي يتم الحصول عليها من علم السموم الحيوي باقتراح العلاج المناسب لحالة التسمم (علم السموم السريري) و في معرفة المركبات التي يمكن البحث عنها في الأوساط الحيوية في حال الشك بالتسمم بمركب معين (مركب أم و مستقبلاته) (علم السموم الشرعي أو التحليلي). إن تقييم سمية مادة ما تسمح بتحديد تراكيز المواد المسموحة و الممنوعة و شروط استخدامها (علم السموم التشريعي **regulatory toxicology**)

6- أنماط التسممات (Types Of Poisoning)

1-6 التسممات الجنائية **criminal poisoning**:

يعتبر هذا النمط من التسممات أكثر فصول علم السموم إثارة و قد عرف التاريخ قصصاً شهيرة عن استخدام المواد السامة في تصفية الأعداء او في صراعات السلطة و الميراث. مثلما ذكرنا ان انتشار و الارتفاع في حالات التسمم الجنائية دفعت بالسموميين التحليليين الى تطوير الاساليب و التقنيات المستخدمة لكشف و معايرة المواد السامة في الأوساط الحيوية إن قائمة السموم التي يتم توظيفها لأغراض جنائية ليست بالطويلة و تتضمن :

الزنيخ و مشتقاته، أملاح الزئبق، الأحماض الكاوية، الستركنين، المواد المخدرة، حمض السيانور و أملاحه، الباربيتورات و الأدوية النفسية، الاكونيتين، فوسفور الزنك

6-2 التسممات الانتحارية suicidal poisoning:

ان تناول السم بغرض الانتحار هو احد انماط التسممات الذي شاع منذ القديم و تسجل في كل عام ملايين من حالات الانتحار عن طريق تناول القصدي لجرعات قاتلة من المركب

من أكثر المواد التي يتم تناولها بشكل قصدي بغرض الانتحار:

الأدوية النفسية مع او بدون كحول، الغاز الذي يخرج من عوادم السيارات (CO) ، المبيدات الحشرية، السيانورات، الانسولين، الستركنين، المحلات العضوية

6-3 التسممات العرضية accidental poisoning

يوجد العديد من المصادر للتسممات العرضية

التسممات الناجمة عن الجهل او الإهمال او عدم الانتباه ..:

- عدم التمييز بين سوائل الشرب و السوائل الخطرة،
- التسمم بأول اكسيد الكربون الناتج عن وسائل التدفئة السيئة
- تناول الفطور السامة
- استخدام مزيج من مستحضرات التطهير المنزلية مثل محاليل الهيبوكلوريت بالتزامن مع محاليل الأحماض و القلويات القوية

التسممات الدوائية :

- تشكل الأدوية المنزلية مصدر تسممات عرضية شائعة لدى الأطفال
- التسمم بفرط الجرعة الدوائية و هنا يتم استخدام الادوية بجرعات عالية اما بهدف الحصول على شفاء سريع او لأغراض ادمانية كاستخدام المسكنات المورفينية و المهدئات (يعتبر سوء استخدام الأدوية من أكثر حالات التسمم الدوائي شيوعا)
- تدخل التأثيرات الجانبية للأدوية كحالات التحسس في مجال التسمم الدوائي العرضي

التسممات الغذائية :

تشكل الأغذية مصدر التسمم الأهم من بين كل مصادر التسمم في الوقت الحاضر. يمكن تقسيم حالات التسمم الغذائي الى الأنماط التالية:

- التسممات نتيجة عدم التحمل: يبدي بعض الأشخاص تحسناً نوعياً دون غيرهم اتجاه بعض الأغذية كالحليب و البيض و الفريزو و بعض انواع السمك
- التسممات بالأغذية السامة:

✓ بعض الأغذية تحوي على مواد سامة كالأسمك السامة، الفطور السامة

✓ تكتسب بعض الأغذية سمية (سمية مكتسبة) نتيجة :

- تشكل مادة ال acrylamide في الأغذية الحاوية على السكاكر البسيطة لدى تعريضها لحرارة تفوق ال 120 C° بغرض تحميصها (الخبز المحمص، القهوة المحمص، اللوز المحمص) و هو سم عصبي
- تشكل فطور العفن Molds الذي تنتج بدورها السموم الفطرية (mycotoxines). عادة ماتصادف هذه الذيفانات في الحبوب و الفواكه نتيجة التخزين الغير جيد لها مما تشكل مصدر لتسمم الإنسان، اهم تلك السموم الفطرية:

* Citrinin (سم كلوي) ترافقت مع مرض الرز الأصفر في اليابان

* Ergot Alkaloids يتسبب بأعراض سمية حادة و سريعة Human ergotism و يمكن ان نميز نمطين منه: الغنغريني Gangrenous يصيب الدم و الأطراف و التشنجي Convulsive الذي يصيب ال CNS.

* Patuline (سم عصبي و جيني): يفرز على الفواكه من قبل Aspergillus clavatus

* Aflatoxine B (عامل مسرطن للكبد): يتم إفرازه من ال Aspergillus flavus التي تنمو على فستق العبيد

- التسممات بالأغذية الملوثة بالأحياء الدقيقة:

يدعى هذا النمط من التسممات بالتسممات الجماعية لانها تحدث عادة عند تجمعات من الأشخاص لدى تناولهم وجبات مشتركة ملوثة بالجراثيم أو ذيفانها.

من أهم الأمثلة التسمم الوشيقي :

نتيجة الحفظ السيء للأغذية يتكاثر فيها نوع من الجراثيم تدعى بالعصيات الوشيكية (clostridium botulinum) و التي تقوم بدورها بإفراز الذيفان البوتيلى Botulic toxin وهو أكثر السموم المعروفة خطورة يمكن القضاء على هذه الجراثيم و ذيفانها بالحرارة الا أن المشكلة تكمن في أبعادها المقاومة.

أهم الأعراض السريرية المرافقة للتسمم الوشيقي هو شلل في العضلات، جفاف في الفم، امساك و احتباس بول، و الأعراض الأشد خطورة شلل العضلات التنفسية و احدث اضطرابات في الوعي مما قد يؤدي الى الموت.

أصبح للذيفان البوتيلى استخدامات في المجال التجميلي (اسمه التجاري ال Botox) حيث أن حقنه بكميات قليلة تحت الجلد يؤدي الى حدوث شلل في عضلات المنطقة المحقونة و يمنعها من التقلص مما يحد من ظهور التجاعيد

من العوامل الأخرى التي تجعل من الغذاء مصدراً للتسمم

- المبيدات الحشرية والعشبية
- الملوثات الصناعية والاشعاعات ونواتج السيارات
- الملونات الغذائية و المواد الحافظة و المواد التي يتم بها تغليف الأغذية
- معالجة الحيوانات المخصصة للاستهلاك البشري ببعض الأدوية لتحسين و زيادة البروتين الحيواني كالاستروجينات التي تعتبر عوامل مسرطنة

7-المواد السامة:.

1-7السمية: متى تبدأ؟

لدى التحدث عن السمية يتم ربطها بشكل تلقائي بالموت والتدمير ولكن ماهي المادة السامة؟ هل كل المواد السامة تسبب الموت والتدمير؟ ماذا عن العكس أي هل تعتبر باقي المواد الغير سامة مواداً " آمنة يوجد عاملين أساسيين محددين لسمية مادة ما:

* الجرعة: كل مادة هي سم عند جرعة معينة:

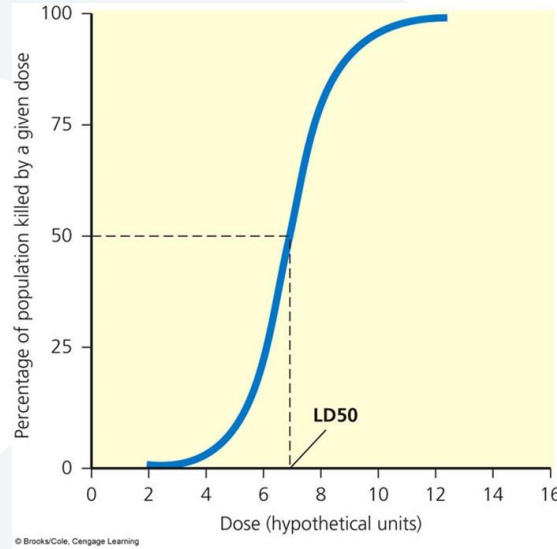
في حال استنشاق كميات كبيرة من الاكسجين او شرب كمية زائدة من الماء يمكن ان تسبب التسمم وحتى الموت. بالمقابل المواد الكلاسيكية السامة مثل الزرنيخ و السيانيد فهي تعتبر مواد آمنة و لا تسبب اي اعراض تسممية في حال استخدمت بجرعات صغيرة الخلاصة من هذا الكلام هي أنه لا يمكن الفصل بين المواد التي تعتبر سامة عن تلك الغير سامة من وجهة نظر علم السموم كل المواد هي سامة حسب الجرعة

* عامل الخطورة: او ما يسمى ب hazard factor

تعتبر المادة سامة عندما يكون عامل الخطورة لديها عالي وهو لا يتعلق بالأذية السمية التي يمكن ان تسببها المادة بل يتعلق بإمكانية الوصول للمادة : يتضمن التغليف و التوافر ، تواجدها في أماكن غير محمية .حيث يمكن للمواد السامة الكلاسيكية ان تمتلك عامل خطورة منخفض في حال كانت مغلقة بغلاف مقاوم، مغلقة بشكل محكم، امكانية تواجدها في المنزل او المحيط ضئيلة جدا بالمقابل يمكن ان يكون للمواد ذات السمية الضئيلة عامل خطورة عالي في حال كان الوصول اليها سهلا من قبل الاطفال او البالغين او متواجدة بكثرة في المحيط.

2-7تحديدالسمية:

متى تعتبر المادة الكيميائية سامة أو ماهو المقدار المتناول من المادة كي تنشأ أعراض التسمم؟ تسبب المواد الكيميائية تأثيرات سامة عندما تصل إلى الانسجة المستهدفة بتركيز حرجة. يتم التعبير عن هذه التراكيز الحرجة بقيمة تسمى LD50 او Lethal dose 50% وهي بالتعريف التقدير الاحصائي لجرعة وحيدة من المادة المراد اختبارها و التي يمكن أن تقتل 50 بالمئة من حيوانات التجربة



hypothetical dose-response curve showing determination of the LD50, the dosage of a specific chemical that kills 50% of the animals in a test group.

Toxicologists use this method to compare the toxicities of different chemicals

الجدول التالي يوضح مدى دور هذه القيمة في تقويم سمية مادة حيث أن هناك مواد تسبب الموت بمقدار لا يتجاوز الميكروغرامات و عليه يمكن تصنيفها كمواد شديدة السمية. في المقابل يلاحظ في هذا الجدول التالي وجود مواد امنة نسبيًا حتى لو تم التعرض لعدة غرامات منها اذن يسمح مفهوم ال LD50 تحديد الجرعة الخطيرة من اي مادة كيميائية

TABLE: Approximate LD50 of a selected variety of chemical agents

Agent	Animal	Route	LD50 mg/kg
Ethyl alcohol	Mouse	Oral	10.000
Sodium chloride	Mouse	Intraperitoneal	4.000
Ferrous sulfate	Rat	oral	1.500
Morphine sulfate	Rat	Oral	900
Phenobarbital	Rat	Oral	150
DDT	Rat	Oral	100
Picrotoxin	Rat	subcutaneous	5
Strychnine sulfate	Rat	intraperitoneal	2
Nicotine	Rat	Intravenous	1
curare	Rat	Intravenous	0.5
Hemicholinium	Rat	Intravenous	0.2

Tetrodotoxin	Rat	Intravenous	0.1
Dioxine	Pig	Intravenous	0.001
Botulinus	Rat	Intravenous	0.00001

تم الاتفاق على تصنيف المواد الكيميائية تبعاً لشدة سُميتها وخطورتها استناداً على قيم الـ LD50 الخاص بها من مادة بالغة السمية إلى مادة عالية السمية، مادة سامة جداً، مادة ذات سمية متوسطة، مادة ذو سمية خفيفة . مادة آمنة أو غير سامة . يجب تذكر أن قيمة الـ LD₅₀ تم تحديدها على حيوانات التجربة إن تطبيق هذه المعلومات على الإنسان يحتاج إلى الكثير من التجارب الإضافية وإن كان مقبولاً إلى حد ما أن مضاعفة الجرعة عشر مرات يمكن أن يكون جرعة مقبولة عند الإنسان. بالواقع لا يوجد تركيز معين أو حد فوّه يسبب الوفاة للشخص وتحتّه يعيش وإنما يوجد مجال بين حد أعلى و حد أدنى يختلف حسب الأشخاص، حيث يوجد أشخاص من عاش فوق الحد الأعلى و آخرون توفون تحت الحد الأدنى. رغم كل نقاط الضعف التي يتصف بها مفهوم الـ LD₅₀ في تمثيله لسمية جرعة من مادة وخاصة أنه يمثل السمية الحادة وحدها إلا أنه وسيلة مثالية لتوضيح دور الجرعة في سمية مادة.

من العوامل التي تؤثر على قيم LD50:

نوع الحيوانات المستخدمة في التجارب (جرذان- أرانب) وطريقة وزمن الإعطاء ، كما يجب أن تكون نفس الأنواع من نفس العمر والجنس والسلالة والوزن ويجب أن تكون رعاية الحيوانات متشابهة مع الاهتمام بدورات الضوء والظلام والتغذية

إن تحديد الجرعة المميتة 50 تعاني من الاختلافات (الاختلافات بين المختبرات في القيم) التي تجعل قيمة الجرعة المميتة 50 فقط "قيمة تقديرية"

Toxicity Ratings and Average Lethal Doses for Humans

Rating	LD50, Oral dose
Practically nontoxic	>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	<5mg/kg

فرضت السلطات الصحية وضع هذه النسبة على كل العبوات التجارية للمبيدات الحشرية و مواد التعقيم المنزلية والمركبات الكيميائية التي تكون في متناول الشخص في حياته اليومية.

أيضاً لتحديد LD50 أهمية أخرى ألا وهي هو مقارنة القيمة مع ED50

ED50: جرعة مادة كيميائية فعالة علاجياً في 50٪ من الأشخاص الذين يتلقونها
من خلال المقارنة بين LD50 و ED50 ، يمكن حساب المؤشر العلاجي (TI) أو هامش الأمان
المؤشر العلاجي (TI): يتم تعريفه على أنه نسبة LD50 إلى ED50

ED: Effective dose

(therapeutic dose of a drug)

TD: Toxic dose

(dose at which toxicity occurs)

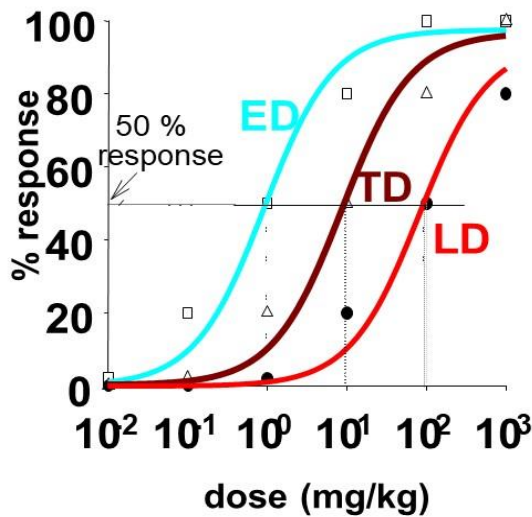
LD: Lethal dose

(dose at which death occurs)

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

$$OrTI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

يستخدم TI كمؤشر للسمية المقارنة لمادتين مختلفتين ؛ بيان تقريبي للسلامة النسبية للدواء. كلما زادت النسبة ، زاد الأمان النسبي. عندما ينتقل منحنى LD50 إلى اليسار ، تصبح قيمة TI أصغر وبالتالي يكون للمركب هامش أمان منخفض (يكون أكثر سمية)



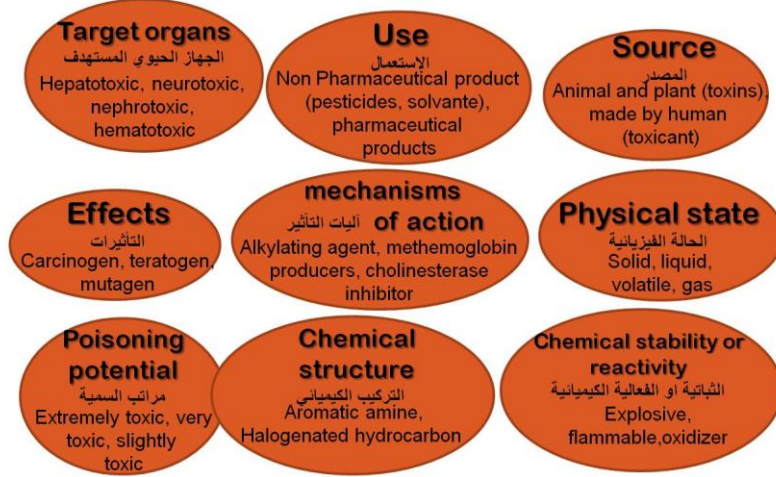
ED₅₀: dose at which 50% of population therapeutically responds.

(In this example, ED₅₀=1 mg/kg)

TD₅₀: dose at which 50% of population experiences toxicity (TD₅₀=10 mg/kg).

LD₅₀: dose at which 50% of population dies (LD₅₀=100 mg/kg).

طرائق تصنيف المواد السامة Classification of toxic substances



8-مصادر التعرض للمواد السامة:

* التوكسينات (TOXINS)

وهي مواد سامة يتم افرازها من أنظمة بيولوجية (نباتات، حيوانات، فطور، بكتيريا).

ونذكر على سبيل المثال ال myristicin المتواجد في جوزة الطيب حيث أن تناول 2-3 حبات من جوزة الطيب تقتل طفل عشر سنوات ال cyanogene المتواجد في اللوز(تناول 10 لوزات تقتل طفل) مادة ال solanine التي تعطي طبقة خضراء في البطاطا وهي مادة سامة جداً

وهناك بعض أنواع الفطور التي تؤكل تحوي على ال gyromitrin في الحالة الاعتيادية تتحول لمادة سامة أما عند الطبخ فهذا المركب يتخرب مما يحول دو تحوله الى مادة سامة

* (TOXICANTS)

وهي مواد سامة ناتجة عن النشاطات البشرية: المواد السامة المنبعثة مع دخان المعامل و عوادم السيارات و محطات البنزين كالمعادن الثقيلة (الرصاص والزرنيخ)

9-عوامل تبدل السمية (FACTORS THAT INFLUENCE TOXICITY)

مثل ما ذكرنا سابقا أن الجرعة و عامل الخطورة هما المحددان الرئيسيان لسمية المادة . ولكن توجد العديد من العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على هذه السمية .

في حال التسمم بمادة معينة من المتوقع ان تبدي الضحية علائم و أعراض خاصة characteristic بالمادة التي يتم التسمم بها وغالبا ما يكون التشخيص بالاستناد على اللوحة السريرية و الأعراض الا انه قد لا تظهر هذه الأعراض النوعية عند البعض مما يجعل التشخيص صعبا .

توجد العديد من العوامل التي يمكن ان تغير من ردة الفعل اتجاه العامل السمي لذلك فإنه من المهم الأخذ بعين الاعتبار هذه العوامل لدى اجراء التشخيص و البحث عن سبب التسمم و تسمى بعوامل تبدل السمية.

9-1 تركيب العامل السمي

لدى التعامل مع أي حالة تسمم يتم بشكل دائم البحث عن السم المسؤول و اعتبار ان التسمم حاصل من مركب وحيد موجود بشكل نقي أي:

لا يحوي ملوثات ، لا توجد سواغات او مواد مضافة او ان الضحية لم يأخذ ابدا عقاقير اخرى بشكل مسبق.

ان التعامل مع المادة المسببة للتسمم على انها مادة نقية امر خاطئ حيث غالبا ما تكون التسممات من النمط polyintoxication .

اضافة الى ما سبق فإن التركيب الكيميائي و الفيزيائي للمركب يلعب دور في تحديد سميته: الصلابة اقل سمية من السائلة لانها اصعب

في حال الاستنشاق المركبات ذات الجزيئات الصغيرة اكثر سمية من الكبيرة منها لان الصغيرة تنقل بسهولة للحويصلات الرئوية حيث يتم امتصاصها و تصل للدوران اما الكبيرة فتتوضع في الحلق و الرغامى و تسبب تخريش موضعي

PH المركب يلعب دور في سميته: الحموض و القلويات القوية تسبب حروق موضعية مما يجعل من سميتها محصورة في مكان محدد و موضعي اما الضعيفة فيمكن ابتلاعها بكميات اكبر مما يسبب اذي اكبر

و من العوامل الهامة ايضا و التي تتعلق بتركيب العامل السمي: هو أنه قد يطرأ على المركب تغييرا كيميائيا لدى تعرضها لعوامل مثل الحرارة و الهواء و الرطوبة و يتحول لمركب اخر قد يكون سام و قد يعطي اعراضا يختلف عن المركب المنشأ

9-2 طرق التعرض

يوجد 4 طرق لامتناس السموم: استنشاق، حقني، فموي، جلدي و ترتيبها من الأكثر سمية الى الأقل سمية: استنشاق < حقني < فموي < جلدي. يعد التطبيق الجلدي الموضعي الأكثر امانا.

تؤثر طرق الاعطاء على سرعة ظهور الاعراض، شدة الاعراض، الفترة التي تستمر فيها السمية. يمتاز الطريق الوريدي بسرعة ظهور اعراض التسمم و تأثيرها السمي يكون اعظما على العديد من الاعراض. يمكن من معرفة طريقة دخول السم التنبؤ بدرجة التسمم و العضو المستهدف.

9-3 الجرعة و التركيز

من العوامل الرئيسية المؤثرة على سمية مركب ما هي الجرعة المعطاة في حال كان الاعطاء فمويا او التركيز الذي يتم التعرض عليه في حال كان هناك طرق اخرى للتعرض . و هو المبدأ الرئيسي لعلم السموم كما قلنا أن الجرعة

هي التي تصنع السم فبالتالي اي مركب يتحول الى مادة تسبب السمية في حال تم اعطاؤه بجرعة أعلى من الجرعة الامنة.

عادة الجرعة الامنة يتم حسابها وفقا لوزن الجسم وفي حال عدم توافقها مع الوزن تتحول الى سامة. على سبيل المثال في حال تناول حبوب اسبيرين مخصصة للبالغين من قبل طفل عن طريق الخطأ فإن الخطورة في حدوث التسمم تكون عالية نتيجة تناول هذا الطفل لكمية كبيرة من المادة غير متوافقة مع وزنه. علما الى ان البالغ يحتاج الى كميات أعلى من هذه المادة لكي تتولد ذات الاعراض السمية المتولدة لدى الطفل. فيما يتعلق بتراكيز المواد تعتبر الخطورة الناجمة عن المحاليل الممددة من المركبات المسببة للسمية اعلى بكثير من المحاليل المركزة نظرا لامتصاصيتها العالية وتوافرها الحيوي الكبير

4-9-استقلاب العامل السمي

تعتبر عملية استقلاب العامل السمي من أهم عمليات نزع السمية التي تتم حيث يتحول الى مركبات اكثر قطبية تطرح عن طريق الكلية

لكن لسوء الحظ يوجد العديد من العوامل السامة التي تشد عن هذه القاعدة وتعطي لدى استقلابها مركبات تعادلها في السمية بل وحتى أكثر سمية منها. من الأمثلة الشهيرة عن هذه المركبات هو الميتانول الذي يخضع لعمليات اكسدة لدى استقلابه ليعطي الفورمالدهيد و الفورميك اسيت و هي مستقلبات سامة جدا و هي المسؤولة عن سمية الميتانول

Representive examples of chemicals that metabolized to more toxic substances:

Acetaminophen ,Imipramine , Codeine , Ethylene glycol ,Methanol ,Isopropanol Aniline ,Benzene , Chloroform

5-9-العامل الجيني

بالاضافة للعوامل المتعلقة بالمادة السامة فهناك عوامل متعلقة بالعضوية من هذه العوامل المؤثرة على سمية المركبات ، العامل الجيني. ماذا يعني العامل الجيني ؟ ونخص بالذكر المورثات المشفرة لأنزيمات استقلاب العديد من المركبات . حيث تعطي هذه المورثات او الجينات أشكال ظاهرية متعددة polymorphism بشكل بروتينات (هنا الانزيمات) . كل genotype يعطي نمط ظاهري phenotyp . من الأشكال الظاهرة قد يكون زيادة في تعبير الأنزيم أو نقص في تعبيره أو تشكل لأنزيم غير فعال مما ينعكس على استقلاب المركبات التي تؤثر عليها وهذا يسبب إما في زيادة سمية هذه المركبات او عدم فعاليتها. طبعاً هذا يتم في حالات خاصة لدى البشر.

مثال : ال succinylcholine هو مرخي للعضلات الهيكلية عادة ما يعطى بالتسريب الوريدي لدى التخدير العام ينتج عن ذلك ان كل العضلات الهيكلية بما فيها العضلات التنفسية يتم تثبيطها. معظم الناس تعمل على تحويل هذا العقار من شكله الفعال الى مستقلب غير فعال بفضل عملية حلمهة تتم في البلاسما بواسطة الزيم بسودو كولين استراز

تتم المرحلة الاولى من الاستقلاب لنزع السمية بسرعة و يتم اخماد فعالية المركب خلال دقائق . و لدى ايقاف التسريب الوريدي يعود انقباض العضلات الهيكلية بالتزايد و يعود تنفس المريض طبيعيا وتستكمل مراحل الاستقلاب فيما بعد واسطة انزيمات الكبد.

لدى بعض البشر يكون النمط الظاهري atypical مما يجعل الاستقلاب بطيئا مؤديا الى الزيادة في الوقت التي تبقى فيه عضلات التنفس مشلولة مؤديا الى ضيق تنفس مهدد للحياة وقد تستمر ارتخاء العضلات لساعات حتى بعد ايقاف التسريب

بالإضافة الى عوامل أخرى قد تلعب دور في تبدل السمية كالعمر و الغذاء و الحالة الصحية و الجنس و البيئة المحيطة

10-التأثيرات السمية

10-1 السمية العكوسة وغير العكوسة:

التأثيرات السمية للمواد قد تكون عكوسة أو غير عكوسة، ان قدرة النسيج على التجدد وترميم نفسه يحدد اذا كان التأثير عكوس أو غير عكوس. مثلا: الكبد كونه يتميز بقدرة كبيرة على تجديد نفسه فإن أغلب إصاباته تكون عكوسة، بينما ال CNS الخلايا فيه غير قابلة للانقسام وبالتالي الإصابات فيه غالبا غير عكوسة. مع العلم أن التأثيرات المسرطنة والمشوهة للمواد الكيميائية غالبا تكون غير عكوسة.

10-2 السمية الفورية والأجلة(المتأخرة):

-التأثيرات السمية الفورية تحدث بسرعة بعد إعطاء وحيد لمادة ما مثل: السيانيد و الستركنين

-التأثيرات السمية المتأخرة تحدث بعد فترة من الزمن من تناول المادة الكيميائية

مثلا: التأثير المسرطن للمواد الكيميائية يحدث عادة بعد فترة بحدود 20-30 سنة من التعرض للمادة قبل ظهور الأورام ضمن الجسم. وكذلك بعض المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية مثل(triorthocresylphosphate) تعطي سمية عصبية متأخرة هذا التأثير يكون من خلال ارتباط تساهمي مع أنزيم السيرين استراز وهذا بدوره سيؤدي إلى تنكس في عصبونات الجهاز العصبي المركزي والمحيطي.

10-3- السمية الحادة و السمية المزمنة:

ما هو الفرق بين التأثيرات الحادة والمزمنة؟

• التأثيرات الحاد: يحدث مباشرة أو بعد فترة قصيرة من التعرض للمادة وغالبا يكون السبب تعرض لجرعات عالية من المادة

وقد يكون هذا التأثير بسيط(غير خطير)أو شديد؛ مثلا التعرض لكميات قليلة من الأمونيا قد يسبب تهيج في العين أو الحنجرة بينما التعرض لتراكيز عالية قد يؤدي لتأثير رئوية خطيرة وأحيانا مميتة.

- التأثيرات المزمن: عادة تحدث بعد فترة طويلة من التعرض لكميات قليلة من المادة غالباً تتضمن التهاب أو تندب في الأعضاء مثل الرئة أو الكلية.

التأثيرات لسمية المزمنة لاتزال غير معروفة بشكل كامل بالنسبة لبعض المواد الكيميائية مثلاً: العديد من المواد الكيميائية لاتزال لم يتم اختبار تأثيرها المسرطن على الحيوانات.

وبالتالي يكون من الصعب تحديد العلاقة بين التعرض للمادة الكيميائية والمرض بسبب الفترة الطويلة اللازمة لحدوث التأثير

10-4 السمية الموضعية والجهازية:

-التأثيرات السمية الموضعية للمواد الكيميائية تحدث عادة في موقع التماس الأول للمادة الكيميائية مثل: تناول مواد كاوية –استنشاق مواد مخرشة- تماس مادة كيميائية مع الجلد أو العين

-التأثيرات السمية الجهازية تتطلب امتصاص وتوزع للمادة السامة داخل العضوية لإعطاء تأثيرها السام أحياناً بعض المواد يكون لها سمية جهازية وموضعية مثل(تيراتيل الرصاص) له آثار مخرشة للجلد وكذلك سمية على الجهاز العصبي المركزي.

-بالنسبة للسمية الجهازية لا تكون التأثيرات السمية بنفس الدرجة على جميع الأعضاء بل تكون السمية بشكل رئيسي مركزة ضمن عضو واحد أو عضوين وتسمى بالأعضاء المستهدفة من قبل المادة الكيميائية ،وعادة لا يكون هذا العضو المستهدف هو الموقع الذي يحوي أعلى تركيز من المادة الكيميائية مثلاً: الرصاص يتركز في العظام بينما تأثيراته السمية تكون في الأنسجة الرخوة وخاصة الدماغ.

أهم الأعضاء التي تقوم المواد الكيميائية باستهدافها بسمية جهازية هي: الجملة العصبية المركزية < الدم < الأعضاء الحشوية(الكبد-الكلية-الرئة) بينما تعتبر العظام والعضلات أقل الأعضاء التي تستهدفها المواد الكيميائية بسمية جهازية

10-5 التفاعلات التحسسية:

الأشخاص قد يعانون من رد فعل تحسسي من مواد كيميائية ،وهؤلاء الأشخاص يكون لديهم نمط مختلف من الاستجابة عن الأشخاص الذين لا يعانون من الحساسية. هذه الاستجابة عادة تحدث بشكل متكرر عند التعرض لجرعات قليلة

-ليس كل المواد الكيميائية قد تؤدي لرد فعل تحسسي، والمواد التي تسبب حساسية يطلق عليها المحسسات.

الحساسية الكيميائية: هي عبارة عن رد فعل مناعي ناتج عن تعرض لمادة كيميائية مع وجود مسبق لحساسية تجاهها ورد الفعل هذا أحياناً يكون شديد أو مميت.

-تعرض مسبق للمادة الكيميائية غالباً يكون مطلوب لحدوث رد فعل تحسسي متواسط بجهاز المناعة.

-أغلب المواد الكيميائية ومستقلباتها ليست كبيرة بشكل كافي ليتم التعرف عليها كمادة غريبة من قبل جهاز المناعة ولذلك يجب أن تقترن مع بروتين داخلي لتشكيل مستضد.

-الناشب: هو الجزيء الذي يقترن مع بروتين داخلي لتوليد رد فعل تحسسي.

-معقد (ناشب+بروتين=مستضد) يكون قادر على تشكيل اضداد وعلى الأقل يحتاج أسبوع لأسبوعين لتوليد كمية معتبرة من الأضداد.

-التعرض التالي للمادة الكيميائية يؤدي إلى تفاعل ضد-مستضد وبالتالي يحفز حدوث رد الفعل التحسسي والذي يشمل عادة عدة أعضاء ويختلف بشدته ابتداء من تأثيرات جلدية بسيطة وصولاً إلى صدمة تأقية مميتة.

6-10- تفاعلات المواد الكيميائية:

نظراً للعدد الكبير من المواد الكيميائية التي يتعرض لها الشخص في أي وقت مثل المواد الموجودة في مكان عمله والأدوية والأغذية التي يتناولها هذا يجعل من الضروري معرفة كيف يمكن أن تتفاعل أو تتداخل المواد الكيميائية فيما بينها.

قد تحدث هذه التداخلات بعدة طرق:

قد تتداخل المادة الكيميائية مع وسائل الجسم الدفاعية تجاه مادة كيميائية أخرى وتسبب زيادة في تأثيراتها السمية وذلك من خلال تأثيرها مثلاً على (زيادة الامتصاص-الارتباط بالبروتين-الاستقلاب-الإطراح)

التأثير على الاستقلاب يكون إما من خلال تحريض أنزيمي مثل (الكحول والباراسيتامول) أو من خلال تثبيط أنزيمي مثل (الرانتيدين والكحول)

-الجمع بين تأثيرين سميّين لمادتين كيميائيتين قد يكون:

تأثير مضاف **Additive effect** (2+3=5): هذا التأثير يحصل عندما يكون تأثير المركبين معاً يساوي مجموع التأثير الفردي لكلا المركبين عند إعطاء كل منهما لوحده مثلاً إعطاء نوعين من مبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية يكون هناك تأثير مضعف على تثبيط أنزيم الكولين استراز

تأثير تآزري **Synergistic effect**: (2+2=20) هذا التأثير يحصل عندما يكون تأثير المركبين معاً أكبر من مجموع تأثير كل منهما على حدى مثلاً الإيثانول ورباعي كلور الكربون لهما سمية كبدية لكن إعطاءهما بشكل متزامن يؤدي لسمية كبدية أكبر من مجموع تأثيرهما عند إعطاء كل منهما على حدى.

تأثير مقوي **Potentiating effect** (0+2=10): يحدث هذا التأثير عندما لا يكون لمادة ما أي تأثير سمي لكن عند إعطاء مادة أخرى بالتزامن معها تزيد التأثير السمي للمادة الأخرى مثلاً: ايزوبرينول ليس له سمية كبدية لكن عند إعطائه مع رباعي كلور الكربون فإن السمية الكبدية لرباعي كلور الكربون تصبح أكبر من سميتها عند إعطائه لوحده

تأثير مناهض Antagonistic effects ($4+0=1$) أو ($4+(-4)=0$) أو ($4+6=8$): يحدث عند إعطاء مادتين بالتزامن مع بعضهما بحيث يتداخل تأثيرهما مع بعضهما فإما يتناقص التأثير بشكل كبير أو قليل أو يصبح التأثير معدوم ، وهذا التأثير مهم جدا في علم السموم وهو الأساس في مبدأ الترياقات.

-يوجد 4 أنواع رئيسية من المناهضات:

- مناهض وظيفي: يحدث عندما تعطي مادتين كيميائيتين تأثيرات وظيفية متعاكسة مثلا: في حال التسمم بالباربيتورات يحدث هبوط ضغط دم شديد ويمكن معاكسة هذا التأثير السمي من خلال إعطاء وريدي مادة مقبضة للأوعية الدموية مثل النورأدرينالين.

كذلك العديد من المواد الكيميائية عند إعطائها بجرعات عالية تؤدي لحدوث اختلاجات ويتم معاكسة هذا التأثير من خلال إعطاء بنزوديازيبينات.

- **Dispositional antagonism**: يحدث من خلال تغيير على مستوى (الامتصاص-التوزع-الاستقلاب-الإطراح) وبالتالي تركيزه/ أو مدة تأثير المادة الكيميائية ضمن العضو الهدف سيقل.

من الأمثلة على ذلك:

منع امتصاص المادة السامة من خلال إعطاء مقببات أو الفحم الفعال

زيادة إطراح المادة السامة من خلال إعطاء مدرات حلولييه أو تغيير PH البول

التأثير على الاستقلاب: هنا نميز اذا كان المركب الأم هو المسؤول عن السمية (وارفارين) ومستقبلاته أقل سمية بالتالي سيكون تحريض الاستقلاب من خلال إعطاء مركبات محرضة لأنزيمات الاستقلاب (فينوباربيتال) سيققل من سميتها، أما في حال كان المستقلب أكثر سمية من المركب اللأم (مبيد الحشرات الفوسفوري العضوي الباراثيون) في هذه الحالة تثبيط الاستقلاب من خلال إعطاء مركبات مثبطة لأنزيمات الاستقلاب (*piperonylbutoxide*) سيققل من سميته.

- **المناهض الكيميائي chemical antagonism**: هنا يحدث تفاعل كيميائي بين مركبين يؤدي لنواتج أقل سمية مثلا: ديميركابول يمخلب الشوارد المعدنية مثل الزرنيخ، الزئبق، الرصاص وبالتالي يقلل من سميتها.

- **مناهض المستقبل receptor antagonism**: يحدث عندما يكون لدينا مادتين كيميائيتين ترتبطان مع نفس المستقبل يؤديان لتأثير عند إعطائهما معا أقل من التأثير الناتج عن مجموع تأثيرهما عند إعطائهما بشكل منفصل ($4+6=8$) أو عندما يكون لدينا مادة تناهض تأثير المادة الكيميائية الأخرى

-مناهضات المستقبلات غالبا تسمى حاصرات ويتم الاعتماد على هذا المفهوم كثيرا بحالة التسممات.

من الأمثلة على ذلك:

-النالكسون يعتبر حاصر للمستقبلات المورفينية وبالتالي يستخدم لمعاكسة التثبيط التنفسي الناتج عن المورفين أو غيره من المركبات الأفيونية من خلال ارتباط تنافسي مع نفس المستقبل.

-علاج التسمم بمبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية بالأتروبين لا يعتبر مثال عن حاصر تنافسي لمستقبل الكولين استراز بل هو يحصر المستقبل الكولينرجي من زيادة الأستيل كولين الذي يتم زيادة مستوياته بتأثير هذه المبيدات.

=