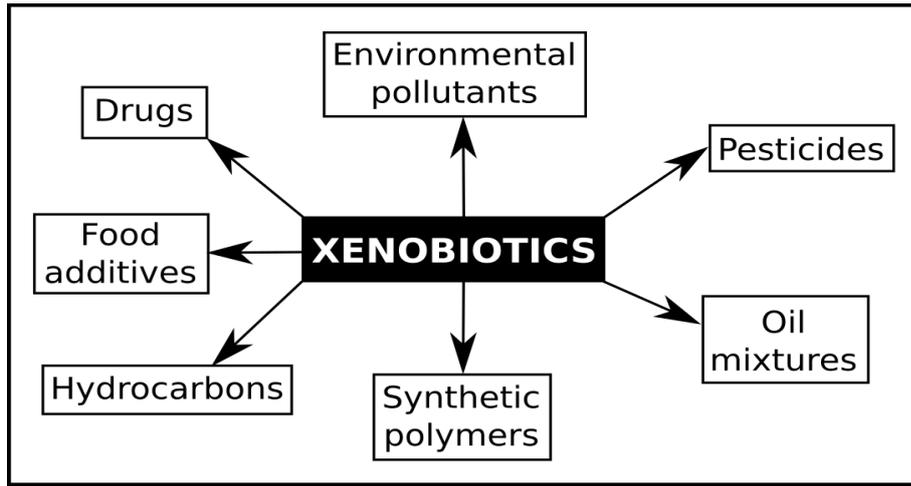


علم السموم Toxicology

تتكون كلمة **Toxicology** من قسمين : الاول **Toxicum** وتعني باللاتينية (السم) و اصلها كلمة **Toxicon** و التي تعني القوس المسموم في اللغة اللاتينية . و القسم الثاني **Logia** و تعني العلم او البحث في اللغة اليونانية . و بشكل عام فان علم السموم (هو العلم الذي يدرس التفاعل الضار بين المواد الكيميائية و الانظمة البيولوجية) **المواد السامة هي مواد تنتج من :**

- النباتات **Phytotoxins**
- الحيوانات **Zootoxins**
- البكتيريا **Bacteriotoxins**
- المواد المصنعة من قبل الانسان و لا توجد في الجسم في الحالة الطبيعية **Xenobiotics**



يمكن اعتبار علم السموم هو اقدم العلوم و ذلك لان الانسان القديم كان عليه التمييز بين المواد التي يمكن تناولها و بين المواد الضارة .

لعلم السموم في الوقت الحالي اهمية كبيرة بسبب وجود عشرات الآلاف من المواد الكيميائية في كل نواحي الحياة و معرفة مدى سمية هذه المواد و استعمالاتها لرفاهية الانسان تجعل من علم السموم علما ذو اهمية كبيرة .

يعتمد علم السموم على العديد من العلوم الاخرى و منها :

- علم العقاقير حيث يفيد في دراسة طائفة من المركبات و العقاقير السامة ذات المنشأ النباتي
- علم الأدوية حيث هناك علاقة وثيقة بين علم السموم و الادوية من حيث اسلوب البحث المشترك
- الكيمياء الحيوية لدراسة الاستقلاب و التأثير على المستوى الجزيئي
- الكيمياء التحليلية لمعرفة طرق الكشف و التحليل الكمي و الكيفي للمادة السامة
- الكيمياء العضوية و الكيمياء الصيدلانية لآخذ فكرة عن البنية الكيميائية للمركبات السامة مما يسهل تصنيفها في مجموعات تبعا لبنيتها
- الفيزيولوجيا لمعرفة تأثير السموم على النسيج و الاعضاء المختلفة في الجسم
- علم الجراثيم

تاريخ علم السموم :

العصور القديمة :

ذكرت بردية ايبيرس (اقدم مخطوطة علمية مكتشفة حوالي ١٥٠٠ قبل الميلاد) معلومات متعلقة بالعديد من السموم المعروفة مثل :

- الشوكران Hemlock و هو السم الرسمي عند اليونان و قد تم اعدام سقراط باستخدام الشوكران الذي وضع في شرابه
 - الافيون Opium و كان يستخدم كسم و ترياق في آن واحد
 - خانق الذئب Aconite (البيش) كانت تطلى به السهام عند الصينيين
 - المعادن مثل الرصاص و النحاس و الانتومان
- كما ان ديسقوريدس الطبيب اليوناني قد صنف النباتات و تأثيراتها العلاجية و السمية

العصور الوسطى :

ذكرت السموم بشكل واضح في حالات مأساوية حيث استخدمت السموم و خاصة الزرنيخ في مواد التجميل و الحادثة المشهورة في فرنسا على يد كاترين التاجرة التي تم ادانتها بالعديد من التسممات و من بينها اكثر من ٢٠٠٠ طفل .

عصر النهضة :

اشتهر العديد من علماء السموم في هذه الفترة و منهم :

- بارازيلسوس Paracelsus و هو طبيب و كيميائي سويدي من القرن الخامس عشر و هو الذي ميز بين الخصائص الدوائية و الخصائص السامة لبعض المواد الكيميائية و اعتقد ان كمية الجرعة هي الحد الفاصل في هذا المجال و الجرعة الصحيحة هي التي تفرق بين السم و الدواء (كل المواد هي عبارة عن سموم لا توجد مادة غير سامة الجرعة الصحيحة هي التي تميز السم من الدواء)
(All things are poisonous and nothing is without poison only the dose makes anything not poisonous)
- ماثيو أورفيليا Orfila و هو عالم فيزيائي اسباني الاصل ١٨١٨ و يعتبر الاب الروحي لعلم السموم الحديث حيث اهتم بتأثيرات السموم و طرق استخلاصها و تحليلها و ركز على اهمية التحليل و الكشف و بهذا وضع مبدأ علم السموم الشرعي Forensic Toxicology .
- كلود بيرنارد Claude Bernard ١٨١٣ - ١٨٧٨م حيث توصل الى معرفة فعل الكورار في الجسم و وصف تفاعل اول اوكسيد الكربون مع الهيموغلوبين

العصر الحديث :

- رودولف بيترز Rudolf Peters و زملاؤه توصلوا الى اكتشاف ترياق ديميركابول Dimercaprol عام ١٩٤٥ و الذي استخدم كترياق خاص لعلاج التسمم بالغازات السامة التي تحوي على الزرنيخ
- بول ميلر Paul Muller اكتشف اهمية مادة DDT كمبيد حشري ١٩٤٤-١٩٤٥
- ويلي لانج و جيرارد شريدر Willy Lange & Gerhard Schrader اكتشفا العديد من المركبات الفوسفورية العضوية التي استخدمت كمبيدات حشرية

العلماء العرب :

- ابن سينا ٩٨٠-١٠٣٧م له كتاب القانون اورد فيه سردا علميا رائعا لسموم كثيرة من اصل نباتي و حيواني
- جابر بن حيان ٧٢٠-٨١٣م يعتبر اشهر كيميائي عربي له كتاب السموم و دفع مضارها ذكر فيه السموم النباتية مثل الشوكران و الافيون و الحنظل

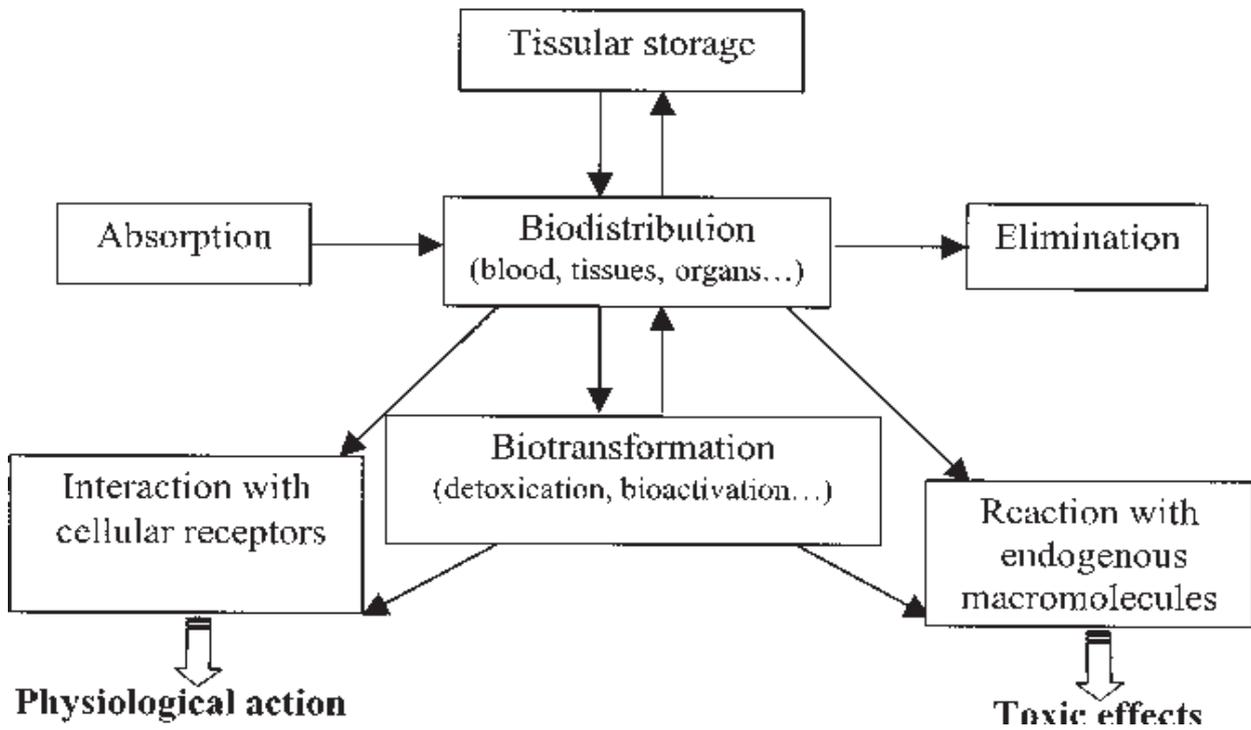
- ابو بكر الرازي ٨٥٤-٩٢٦م من اشهر علماء الطب و الكيمياء و اول من حضر الكحول بصورة نقية و ذلك بنقطير المواد النشوية و السكرية بعد تخميرها
- موسى بن ميمون ١١٣٥-١٢٠٤م وضع كتابا متخصصا في السموم (السموم و ترياقاتها) ١١٩٨ و الذي يعتبر مرجعا هاما في الاسعافات الاولية في مجال التسمم و الانتحار بسموم الحشرات و الافاعي و الكلاب المسعورة

المادة السامة :

الدخول الى علم السموم هو كلمة السم و لكن اعطاء تعريف للمادة السامة له صعوبة خاصة و حتى الآن لم يعط تعريف دقيق و سهل و علمي للمادة السامة و الاسباب تعود الى ان التسمم و السمية ليست محددة بخواص مثل اللون او الشكل او الرائحة او اي خواص فيزيائية او كيميائية اخرى .
و بشكل عام يعرف السم :

(هو اي مادة خارجية المصدر تدخل الجسم الحي بكميات محددة و تحت ظروف محددة و تؤدي الى اضطرابات وظيفية معينة او تؤثر على عدة وظائف حيوية و يتمثل هذا الاضطراب بتثبيط هذه الوظيفة او الوظائف الامر الذي يؤدي غالبا الى الموت .)

و عليه فان علم السموم يدرس طبيعة المادة السامة و دخولها الى الجسم و توزيعها و استقلالها و آلية تأثيرها و الاعراض و العلامات التي تحدثها و الآليات التي سببت هذه الاعراض و طرق علاجها و كيفية الكشف عن هذه المواد



الجرعة Dose :

نميز في علم السموم و بحسب كمية المادة الممتصة في الجسم :

- الجرعة السمية **Toxic Dose** : هي كمية المادة التي اذا دخلت الجسم تؤدي الى ظهور تأثيرات سمية
- الجرعة القاتلة **Lethal Dose** : هي الجرعة التي تؤدي الى الموت في اغلب الاحيان و تقدر mg/Kg او g/Kg او mol/Kg او m mol/Kg

تدرس السمية عادة على حيوانات التجربة كالجرذان و الفئران و الكلاب و الأرانب و لقياس السمية الحادة تتبع الخطوات التالية :

- ١ - استعمال نوعين على الأقل من الحيوانات (جرذان و فئران او جرذان و كلاب)
- ٢ - اعطاء السم للحيوانات بطريقتين مختلفتين على ان تكون احدهما هي الطريقة التي تدخل فيها المادة السامة الى الجسم (اذا كانت المادة السامة تدخل عن طريق الفم يجب قياس السمية عن طريق الفم ، اما اذا كانت تدخل عن طريق الجلد فيجب قياس السمية عن طريق الجلد)
- ٣ - استعمال عدة تراكيز من المادة السامة و ذلك حسب سميتها
- ٤ - استخدام مجموعة المراقبة Control group و التي تعطى فقط المادة التي استخدمت في اذابة المادة السامة
- ٥ - استعمال ١٠-٥ حيوانات للجرعة الواحدة على الأقل حسب نوع الحيوان
- ٦ - تسجل الوفيات التي تحصل بين الحيوانات خلال ٢٤ ساعة الاولى من تناول السم
- ٧ - تحسب الجرعة القاتلة لخمسين بالمئة من حيوانات التجربة LD50

تصنف السموم حسب شدتها باستخدام LD50 كما في الجدول التالي :

WHO acute toxicity classification

WHO Toxicity classification		Rat LD50 (mg of chemical per kg of body weight) solid			
Class	Description	Solids (oral)	Liquids (oral)	Solids (dermal)	Liquids (dermal)
Ia	Extremely hazardous	<5	<20	<10	<40
Ib	Highly hazardous	5-50	20-200	10-100	40-400
II	Moderately hazardous	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III	Slightly hazardous	>500	>2000	>1000	>4000

امثلة نوع الحيوان و طريقة اعطاء السم	LD50	الفئة
ستريكنين (جردان - تجويف البطن) نيكوتين (جردان - وريد)	اقل من ٥ ملغ/كغ من وزن الجسم	شديدة السمية Extremely Toxic
بيكروتوكسين (جردان تحت الجلد)	٥ - ٥٠ ملغ/كغ	عالية السمية Highly Toxic
فينوباربيتال (جردان الفم) DDT (جردان الفم)	٥٠ - ٥٠٠ ملغ/كغ	متوسطة السمية Moderately Toxic
ملح الطعام (جردان تجويف البطن) كبريتات الحديد (جردان الفم)	٥٠٠ ملغ - ٥ غ/كغ	قليلة السمية Slightly Toxic
ايتانول (فئران الفم)	٥ - ١٥ غ/كغ	غير سامة عمليا Practically Nontoxic
الماء او البلاستيك عن طريق الفم	اكثر من ١٥ غ/كغ	غير ضارة نسبيا Relatively Harmless

اما اهم العوامل التي تؤثر على السمية :

١ - عوامل ذات علاقة بالمادة السامة :

- التركيب الكيميائي و الفيزيائي مثل الوزن الجزيئي و التركيب الصيدلاني
- وجود الشوائب مع المادة السامة
- مقدار ثبات المادة لعوامل التخزين و البيئة من حرارة و ضوء و رطوبة
- مقدار انحلال المادة بالماء او بالسوائل العضوية

٢ - عوامل تتعلق بظروف التعرض :

- مقدار الجرعة المستخدمة و تركيزها
- طريقة التعرض للمادة السامة
- عدد مرات التعرض
- طريقة ادخال السم الى جسم الكائن الحي
- وقت التعرض (الساعة - اليوم - الفصل - السنة)

٣ - عوامل تتعلق بالكائن الحي :

- نوع الحيوان
- عمره و وزنه
- جنس الحيوان ذكر او انثى
- وضع الحيوان السمي و الغذائي

٤ - عوامل تتعلق ببيئة الكائن الحي :

- درجة الحرارة والرطوبة النسبية
- شدة الاضاءة و فترة التعرض لها

- الضغط الجوي
- عدد الحيوانات في القفص الواحد و كيفية معاملتها كاعطاء الطعام و الشراب
- الظروف الكيميائية

تصنيف المواد السامة :

يمكن تصنيف السموم بعدة طرق :

- ١ - حسب المنشأ : حيواني - نباتي - معدني - عضوي ..
- ٢ - حسب مكان التأثير : دموية - تنفسية - كبدية - قلبية
- ٣ - حسب آلية التأثير : تثبيط انزيمات - تضاد فيزيولوجي
- ٤ - حسب الشكل الفيزيائي : غازية - طيارة - جروفة - صلبة
- ٥ حسب الصفات الكيميائية : حمضية - قلوية
- حسب السمية : قوية - متوسطة - خفيفة ...

Classification of poisons

1. According to their mode of action or chief symptoms.
2. On the basis of chemical analysis.
3. Medico-legal classification

Classification of poisons

Based on the chief symptoms they produce

1. Corrosives- strong acids, strong alkalis, metallic salts.
2. Irritants- organic, inorganic.
3. Systemic- cerebral, spinal, peripheral, CVS, asphyxiants.
4. Miscellaneous- food poisoning & botulism.

3. Systemic

a) Cerebral

- CNS depressants – Alcohol, opioids, hypnotics, general anesthetics.
- CNS stimulants – Amphetamines, Caffeine
- Deliriant – Datura, Cannabis, Cocaine

b) Spinal – Nux vomica

c) Peripheral – Conium, Curare

d) Cardiovascular - Aconite, Quinine, HCN

e) Asphyxiants – CO, CO₂ , H₂S

4) Miscellaneous – Food poisoning, Botulism.

Classification of Poison according to motive or nature of use:

• Homicidal:

- Arsenic, Aconite, Digitalis, Abrus Precatorius, Strychnos Nux Vomica.

• Suicidal:

- Opium, Barbiturate, Organophosphorus, Carbolic Acid, Copper Sulphate.

• Accidental:

- Aspirin, Organophosphorus, Copper Sulphate, Snakes Bite, Ergot, Co, Co₂, H₂s.

• Abortifient:

- Ergot, Quinine, Calotropis, Plumbago.

سنعتمد في دراستنا التصنيف التالي للمواد السامة :

١ – السموم الغازية : CO ، CO₂ ، H₂S ، SO₂ ، CL₂ ، F₂.....

٢ – السموم الطيارة : ايتانول ، ميتانول ، حمض سيان الماء ، كلوروفورم

٣ – السموم القابلة للجرف ببخار الماء : فينول ، انيلين ، نثروبزنز ...

٤ – السموم المعدنية : مثل الرصاص و الزرنيخ و الزئبق

٥ – السموم العضوية الثابتة

٦ – الحموض و الاسس

و يقسم علم السموم الى :

علم السموم العام :

يبحث في الامور التالية :

١ – مصادر التسمم

٢ طرق دخول المادة السامة الى الجسم

٣ – التوضع الانتقائي للمادة السامة في الجسم

٤ – استقلاب المادة السامة و آلية تأثيرها هي و مستقبلاتها على المستوى الخلوي و الجزيئي و على مستوى الاعضاء و النسيج

٥ – طرق طرح المادة السامة

٦- علاج التسمم

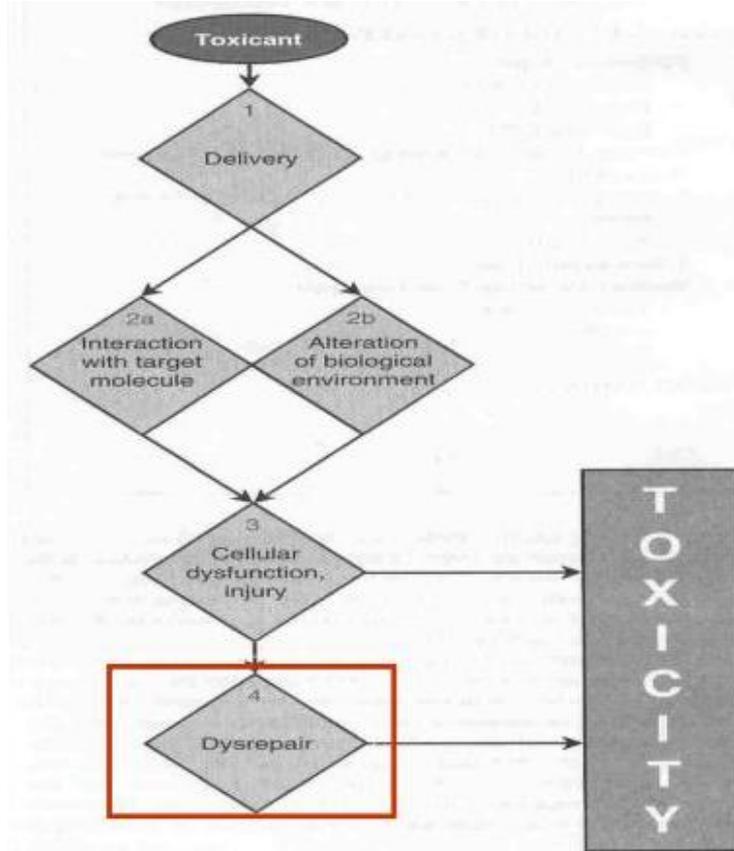
٧ – طرق الكشف و المعايرة و التعليق على النتائج

علم السموم الخاص :

يدرس المادة السامة بحد ذاتها

التسمم Poisoning :

هو دخول المواد السامة الى الجسم و قدرة هذه المواد على اظهار اعراض التسمم و تتراوح هذه الاعراض بين الخفيفة (مثل الصداع و الدوار و الغثيان) و القوية (تشنجات - اختلاجات - سبات - موت) و ذلك تبعا للعلاقة بين الجرعة و شدة التسمم .



انواع التسمم :

١ - التسمم الحاد Acute Intoxication :

يمكن ان نميز بين ثلاثة انواع للتسمم الحاد :

- التسمم الحاد : هو دخول كميات كبيرة نسبيا من المادة السامة الى الجسم دفعة واحدة و ظهور اعراض حادة و تصادف معظمها في حوادث مثل الانتحار او التسميم او الازهال
- التسمم فوق الحاد او الصاعق : يحصل خلال دقائق معدودة و لا يمكن في هذه الحالة اسعاف المتسمم
- التسمم تحت الحاد : هو اخذ كميات كبيرة من المادة السامة على دفعات متتالية مما يؤدي الى ظهور اعراض اخف و تختلف عن الحادة

٢ - التسمم المزمن Chronic Intoxication :

هو دخول المادة السامة الى الجسم بمقادير قليلة متكررة و خلال فترة طويلة من الزمن يتميز هذا النوع من التسمم بظهور اعراض نوعية تحددها طبيعة المادة السامة حيث تظهر هذه الاعراض فجأة و دون سابق انذار ، و تتميز الاضطرابات الناتجة عنها بانها غير قابلة للعكس ،

تتراكم المادة السامة تدريجيا و بشكل انتقائي في عضو او نسيج معين من الجسم حتى تصل الى عتبة التأثير السمي حيث تظهر عن ذلك اعراض التسمم و يصبح هذا التأثير على درجة عالية من الخطورة اذا كان الامر متعلقا بمادة مسرطنة

٣ - الادمان او التعاطي Addiction :

هو اخذ كمية متزايدة من المادة السامة مثل تعاطي المورفين و الكوكائين و الهيروئين

أنماط التسمم او الشكل الطبي الشرعي للتسمم :

١ - التسمم الانتحاري Suicide Poisoning :

تتزايد هذه الحالة من التسمم مع نزاييد ضغوطات و مشاكل الحياة و تعاضم الازمات النفسية التي يتعرض لها الانسان (الحقد و الحب و الغيرة و الكراهية و المادة و الشرف و غيرها) حيث يعطي الفرد عند ذلك الحكم على نفسه و قد يكون التسمم الانتحاري فرديا و قد يكون جماعيا كما حدث في امريكا الجنوبية حيث قتل ٩٠٠ شخص انفسهم بزعمامة مدمن مخدرات كان يدعي النبوة حيث اجبر هؤلاء الاشخاص بطريقة ما على تناول سيانيد البوتاسيوم يفضل المنتحر استخدام سم متوفر و رخيص الثمن ، ذو طعم مقبول ، ذو سمية عالية يحدث الوفاة بسرعة بدون الم و هو اكثر شيوعا عند النساء و اكثر المواد استعمالا لهذه الغاية (المهدئات ، المنومات ، المبيدات الحشرية ، الباراسيتامول ،) و كثير من حوادث التسمم هذه تنجم عن تجاهل الصيدلي للانظمة التي تضبط بيع هذه الادوية

٢ - التسمم الجنائي أو الاجرامي Criminal Poisoning :

هو تسميم متعمد من قبل شخص ضد شخص آخر . و يكون التسمم الاجرامي اما فرديا او جماعيا قسريا (كما فعل النازيون في الحرب العالمية الثانية عندما سمموا اسرى الحرب الذين كانوا يحتجزونهم بسيانيد البوتاسيوم) يفضل المجرم استخدام سم متوفر و رخيص الثمن ، عديم الطعم و اللون و الرائحة ، ذو سمية عالية ، لا يوجد ترياق له يمكن مزجه و اعطاؤه مع الطعام او الشراب ، اعراض التسمم به تشبه اعراض بعض الامراض الطبيعية ، لا يحدث تغييرات نوعية بعد الوفاة .

لقد تبين نتيجة الاحصائيات في التسممات الاجرامية بين القلويدات و السموم الاخرى قتيبين ان التسمم الاجرامي بالقلويدات اقل بكثير من غيرها و ذلك للاسباب التالية :

- صعوبة الحصول عليها
- معرفة الناس بها و بتأثيرها اقل من السموم الاخرى
- لا تترك اي أثر او تبدل على الاعضاء كما تفعل السموم المعدنية و بالتالي فان تشريح الجثة لا يعطي الفاحص اي معلومات مفيدة
- اما التسمم الاجرامي بالقلويدات من خلال تناول النباتات التي تحويها او القلويدات النقية فيتم عن طريق اشخاص لديهم صلة بهذه المواد و هم الصيادلة و الاطباء ...

٣ - التسمم العرضي Accidental Poisoning :

هو أكثر انواع التسمم مصادفة و يتزايد بتزايد استعمال المركبات الكيميائية في المعالجة الدوائية و الصناعة و الزراعة و الاغذية ، و يتعرض الاطفال لهذا الشكل من التسمم اكثر من غيرهم نظرا لانهم يتعرفون على مختلف المواد عن طريق افواههم فيضعون فيها كل ما يقع في ايديهم .

يمكن تقسيم التسمم العرضي الى :

■ التسمم الدوائي :

هذا التسمم شائع نظرا لانتشار الادوية المختلفة و سهولة الحصول عليها و كثرة استعمالها و كون الحدود الفاصلة بين التأثير العلاجي و التأثير السمي لبعض الادوية غير واضحة غالبا ما يسهل تخطيها حيث تمتلك كل مادة دوائية تأثير سمي معين ناجم عن الفرق الضئيل بين التأثيرين العلاجي و السمي (مثل الديجوكسين و الكولشيسين)

يحدث التسمم الدوائي للأسباب التالية :

- خطأ من قبل الطبيب : في التشخيص او الجرعة الموصوفة
- خطأ من قبل الصيدلي : في تركيب الدواء او تبديله او عدم تطبيق تعليمات الطبيب
- خطأ من المريض : عدم اتباع تعليمات الطبيب و الصيدلاني في استعمال الدواء
- وجود مواد سامة احيانا في تركيب بعض الادوية او تلوث الدواء عند استعمال جهاز واحد لتحضير عدة انواع من الادوية ، او وجود شوائب في المادة الاولية التي يصنع منها الدواء كوجود الزرنيخ في كبريتات المغنسيوم المسهلة او وجوده في حمض الكبريت التجاري الذي يستعمل لاماهة المواد النشوية ، او وجود الرصاص في نترات البزموت القلوية .
- التأثيرات الجانبية لبعض الادوية و اخطرها تلك الناتجة عن الادوية بطيئة التأثير مثل مركبات الديجيتال التي تتراكم في الجسم حتى الوصول الى الحد السمي و تظهر عندها اعراض التسمم و قد تكون مميتة ، و كذلك قد تحدث الادوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية نزوفا هضمية

Therapeutic index (TI) LD50/ED50 The lower TI -
the smaller the margin of safety, e.g. digoxin, 2.0

- تعميم نتائج التجارب التي اجريت على الحيوانات على الانسان و هذا غير صحيح دائما لان رد فعل جسم الانسان تجاه دواء معين قد يختلف كثيرا عن النتائج التي ظهرت على الحيوان مثل (يستخدم الانسان الكينين لمعالجة الملاريا لكن تركيز مماثل يسبب العمى للكلاب - المورفين مسكن مركزي و مهديء و منوم للانسان و لكنه مهيج و منشط للقطط - الاتروبين سام للانسان و عديم السمية عند المجترات و الارانب لانها قادرة على حلمته ..) . و مما يزيد الامر صعوبة الحاجة لعدد كبير من حيوانات التجربة لدراسة التأثيرات الجانبية لبعض الادوية ، و كذلك فان دراسة تأثير الادوية على بعض الاعضاء عند الحيوانات و مقارنتها بما يحدث عند الانسان امر ممكن فيما يتعلق بالكبد و الكلية و النخاع الشوكي لكن لا يمكن التنبؤ عن تأثير الادوية فيما يتعلق بالجملة العصبية و الجلد .
 - انتهاء مفعول المادة الدوائية فلمعظم الادوية فترة محددة تكون ضمنها ذات فعالية ايجابية و انقضاء ما يسمى بعمر النصف الحيوي يجعل من المادة الدوائية في بعض الاحيان مادة سامة لتحولها الى مركب سام يسبب العديد من الاضطرابات التي قد تنتهي بالموت (النتراسيكلين يتحول الى مادة سامة بعد فترة من تصنيعه)
 - استعمال الدواء بقصد الانتحار او القتل او ارتكاب الجرائم كالجنسية مثلا
 - الاخطاء الوراثية و منها الخطأ الولادي الاستقلابي و الناتج عن فقدان او تشوه بروتين ما و خاصة البروتين الانزيمي فقد لوحظ ان المواد الدوائية تؤثر تأثيرا حادا في الافراد المصابين بهذا الخطأ (تناول الباربيتيورات من قبل الاشخاص الذين لديهم نقص وراثي في استقلاب اصبغة البورفيرين الى اصابتهم بنوبات تتميز بظهور كميات كبيرة من اصبغة البورفيرين في الدم و البول و يصبح لون البول احمر) .
 - المؤازرة Synergism و هي ان يدعم دواء تأثير دواء آخر فيزيولوجيا (الحقن الوريدي لشوارد الكالسيوم اثناء العلاج بالديجيتال يؤدي الى الموت لان الكالسيوم يزيد من مفعول الديجيتال)
 - عوامل مختلفة : تزداد حالة المصابين بالقرحة الهضمية سوءا عند تناولهم جرعة عادية من الاسبيرين
- الحوامل اكثر تحسسا للكافيين من الاشخاص العاديين
الكهول اكثر تحسسا للفيتامين D من الاشخاص الآخرين
تسبب المواد المنشطة اضطرابات عصبية شبيهة بالصرع عند التعرض للنور الشديد او الضجيج
يوصى بعدم تناول المشروبات الكحولية مع المهدئات

يؤدي التعرض لنور الشمس عند بعض الافراد الذين تناولوا مركبات سلفاميد او مضادات حيوية الى تسمم خطير .

■ التسمم الغذائي :

- تحسس البعض من اغذية هي غير سامة مثل البيض و السمك
- تناول مشروبات او مياه او اغذية حيوانية او نباتية سامة (سامة بطبيعتها كبعض الاسماك و الرخويات و بعض الفطور و بعض البقوليات) او ملوثة بالجراثيم او الفطور او المركبات الكيميائية او فاسدة بسبب سوء تحضيرها او سوء حفظها او انتهاء فعاليتها .
- تناول مادة سامة وصلت الى الطعم بشكل غير مباشر مثل تناول عسل جمع من رحيق ازهار نباتات سامة

■ التسمم الزراعي :

- بسبب استعمال المبيدات الحشرية او تناول منتجات زراعية ملوثة بها او تناول لحوم او منتجات حيوانات تغذت على محاصيل زراعية ملوثة بالمبيدات
- التسمم المهني او التسمم الصناعي :
- يحدث عند تعامل العمال مع مواد سامة و التي يمكن ان تصل الى اجسامهم عن طريق التنفس (غبار وابخرة) او عن طريق الجلد او الجهاز الهضمي عند تلوث الاطعمة التي يتناولونها او عدم غسل اليدين جيدا قبل تناول الطعام . تتزايد حوادث التسمم المهني مع نمو و تطور الصناعات الكيميائية
- ان التعامل اليومي مع المواد السامة يسمح بوصولها الى الجسم بكميات قليلة تتراكم تدريجيا في النسيج المختلفة و عندما يصل تركيزها الى العتبة السمية تسبب التسمم المزمن
- الاستعمال غير الحكيم لبعض المنظفات و مستحضرات التجميل

■ تلوث الهواء

(تكون معظم حالات التسمم الحاد عبارة عن حوادث اجرامية او تنجم عن الجهل و الاهمال ، اما حالات التسمم المزمن فغالبا ما تكون مهنية المنشأ) .

العوامل التي تلعب دورا في تأثير السموم على الانسان :

١ - الكمية و التركيز :

يزداد التأثير السمي للمادة السامة كلما ازدادت الكمية المتناولة منها و كلما ازداد تركيزها و قد تسبب الجرعة الكبيرة من السم الموت سريعا بالصدمة العصبية و قبل ان تظهر الاعراض و العلامات النوعية الخاصة بالسم ، و تنشذ عن هذه القاعدة بعض المواد مثل الزرنيخ و الذي يعد ساما بجرعة صغيرة اما اذا اخذت منه كمية كبيرة فانه يسبب اقياء سريع و شديد يخرج معظم السم من المعدة و قد يتخلص الجسم منه .

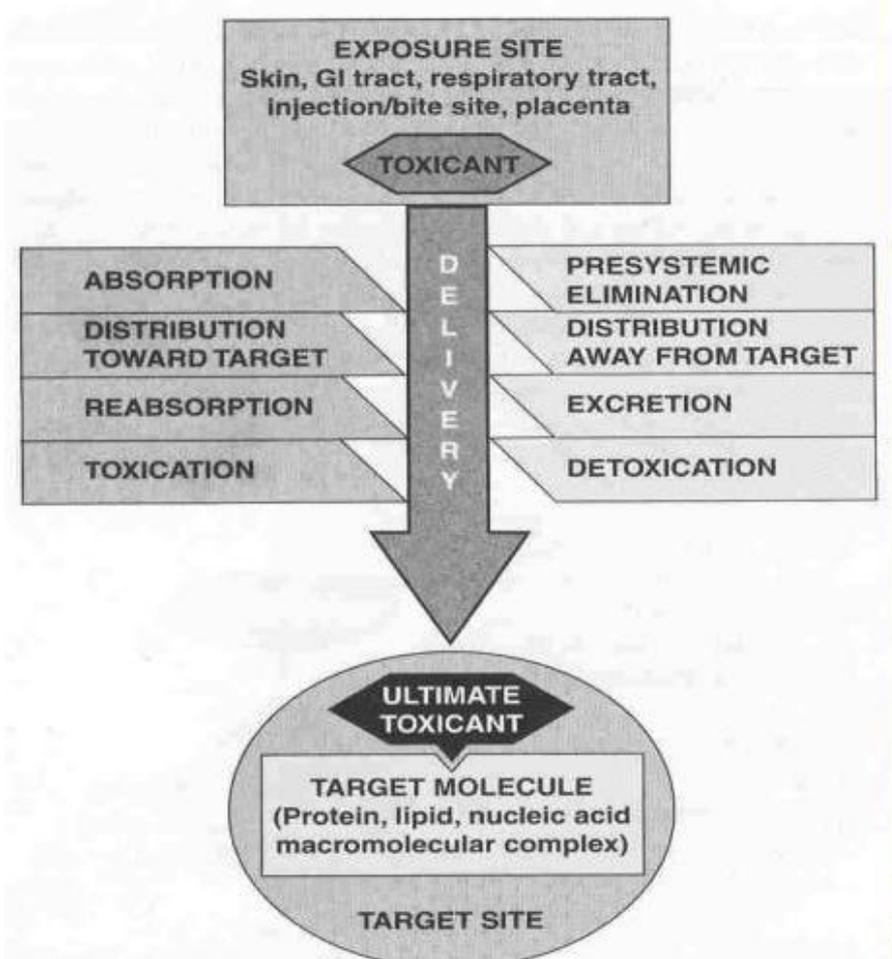
٢ - الحالة الفيزيائية للمادة السامة و انحلالها في الماء او السوائل العضوية الاخرى :

- يظهر تأثير السم عندما يصل الى الدم و منه يتوزع الى بقية النسيج و الاعضاء
- اذا كان السم بشكل غاز او بخار فانه يصل الى الدم بسرعة عند استنشاقه
- اذا كان السم على شكل سائل او محلول فيصل الى الدم بعد امتصاصه من الاغشية المخاطية لجهاز الهضم او عبر الجلد او الاغشية المخاطية التي يقع بتماس معها ان كان قادرا على النفوذية عبرها
- عندما يكون السم على شكل مسحوق او مضغوطات فانه يمتص بعد انحلاله
- اذا كان السم على شكل مسحوق غير قابل للانحلال مثل كبريتات الباريوم فانه لا يمتص و لا يؤدي الى التسمم

٣ - طريقة دخول السم الى الجسم :

ان السموم لا تبدي تأثيرها الا بعد وصولها الى الاعضاء و النسيج المختلفة و توضعها فيها (باستثناء التأثيرات الموضعية لبعض السموم على الجلد او النسيج الظهارية المخاطية كمخاطية الفم مثلا ...)

فالشرط اللازم لحدوث التسمم يقتضي وصول السم الى الدم او اللف او البلاسما الخلوية حيث يبدأ التأثير السمي على المستويين الخلوي و الجزيئي .
 و بطبيعة الحال فان التأثير السمي للمادة لا يعتمد على الكمية المطلقة التي دخلت الجسم و انما على الكمية الممتصة منها و على التركيز النهائي للمادة السامة في الجسم .
 التسمم يعتمد الى حد ما على طريقة دخول المادة السامة الى الجسم و طريق الدخول هذا يؤثر بدوره على سرعة وصول السم الى الدم و بالتالي على سرعة ظهور اعراض التسمم .



يدخل السم الى الجسم عبر عدة طرق هي :

❖ **الرئتين او عن طريق جهاز التنفس :**

يدخل السم عن هذا الطريق اذا كان بشكل غاز او بخار او جسيمات دقيقة (السموم السائلة و الصلبة التي تتميز ابخرتها بتوتر مرتفع نسبيا) و هو اسرع الطرق و اخطرها فالسم يصل مباشرة الى الدورة الدموية بسرعة (لا تقل كثيرا عنها في حالة الحقن الوريدي) و منها الى اعضاء و اجهزة هامة و بخاصة الجملة العصبية دون ان يمر بالكبد الذي يعترض و يعدل بعض السموم الداخلة عن طريق الفم و لان الرئة تملك مساحة واسعة (اكبر من مساحة الجلد ٥٠ مرة حيث تمتد الظهارة الرئوية على مساحة قدرها ١٥٠ متر مربع) و تسمح رقعة اغشية خلاياها بتسهيل عملية التبادل الغازي و يساعد في ذلك وفرة الشعيرات الدموية فيها و غزارة الدم المتدفق اليها .

يلعب حجم الجزيئات الداخلة الى الرئتين دورا في التأثير السمي ، فالجزيئات الكبيرة كجزيئات بعض المعادن مثل السيليس تمتلك تأثيرا موضعيا ، بينما الجزيئات الصغيرة تمتص عن طريق جهاز التنفس و تدخل الى الجسم حيث تؤدي الى تسممات مزمنة .

❖ الحقن الوريدي :

غير شائع عدا عند مدمني المخدرات و يكون التأثير هنا سريعا و خطيرا

❖ الحقن العضلي و تحت الجلد

❖ الجهاز الهضمي و خاصة عن طريق الفم :

و هو اكثر الطرق شيوعا في وصول السموم الى الجسم و ذلك في الحالات الجنائية و الانتحار و التسممات الغذائية و التسممات الطارئة عند الاطفال .

قد تتخرب العديد من السموم الداخلة عن طريق الفم مثل سموم الافاعي و بعض السموم النباتية بواسطة العصارات الهاضمة و لكن دخول هذه السموم بطرق اخرى يمكن ان يؤدي الى حدوث التسمم .
يمتص القليل من السموم عن طريق الفم كما ان المعدة هي عضو افرازي اكثر من كونه عضو امتصاصي فالقسم الاكبر من السموم الداخلة عن طريق الفم يمتص من الامعاء
يعتمد الامتصاص عن طريق جهاز الهضم على ما يلي :

١ - 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 بعد ان يتحول في المعدة الى كلوريد الزرنيخ

٢ - درجة التشرذ : كلما كانت المادة اكثر تشرذا كلما كانت اكثر امتصاصا

٣ - مساحة المعدة و الامعاء

٤ - غزارة تدفق الدم الى الجهاز الهضمي اثناء عملية الهضم و الامتصاص

٥ - كمية و نوعية محتويات المعدة وقت تناول السم : اذا كانت المعدة فارغة يكون السم اسرع امتصاصا و اشد تأثيرا ، اما اذا كانت المعدة ممتلئة بالطعام فان ذلك يقلل من سرعة وصول السمالي الامعاء و بذلك تظهر اعراض التسمم بشكل ابطأ و بصورة تدريجية و اقل حدة ، (يشذ عن هذه القاعدة سيانيد البوتاسيوم فوجود الطعام في المعدة يحرض على افراز حمض كلور الماء الذي يحول سيانيد البوتاسيوم الى HCN الشديد السمية كما ان نوعية الطعام في المعدة دور في شدة التسمم :

المواد الدسمة تؤخر بشكل عام من سرعة افراغ المعدة و بالتالي من سرعة حدوث التسمم و خاصة في حالة السموم المتحلة بالماء مثل الزرنيخ ، و لكنها تسرع من امتصاص السموم المنحلة بالدم مثل المركبات اتلفوسفورية العضوية و رابع كلور الكربون و المركبات النتريية و الامينية العطرية و بعض الاملاح المعدنية كالتاليوم و مركبات الكلور العضوية

البروتينات ترسب الكثير من السموم كالمعادن و القلويدات و تعطل تأثيرها

السكريات التي تحتوي على وظائف الدهيدية تعطل امتصاص بعض السموم و خاصة HCN لانه يتحد مع

الالدهيدات اتحادا انضماميا (تفاعل سيان هيدرين) .

يلعب الكبد دورا هاما في تخليص الجسم من بعض انواع السموم بابطال مفعولها و طرحها خارج الجسم و هذا يفسر التأثير السمي المعتدل لبعض السموم التي دخلت عن طريق جهاز الهضم بالمقارنة مع تأثيرها عند دخولها الى الدم مباشرة .

❖ الجلد :

تدخل الفوسفوليبيدات في تركيب الجلد و لذلك فان تماس الجلد مع بعض السموم و خاصة المنحلة في الدسم و التي تدخل بشكل اكبر (فينول – انيلين – نتروبنزن – تاليوم – مبيدات حشرية كلورية – نيكوتين ..) عبر الجلد و تصل الادمة حيث تغزر الشعيرات الدموية كما ان اذيات البشرة المختلفة كالسحجات و الحروق و الجروح و التقرحات تسهل في دخول المادة السامة عبر الجلد .

❖ الأغشية المخاطية :

تتمتع مخاطية الانف و الفم و العين و البلعوم و المهبل و الرحم بقدرة كبيرة على امتصاص المواد المختلفة فتساهم في ادخال السموم الى الجسم بشكل اسرع بكثير من الجلد نظرا لرقتها و عدم حمايتها بالطبقة التي تحمي الجلد ، و غزارة ترويتها الدموية خاصة اذا كانت بحالة التهاب و هذا ما يسبب تسلمات خطيرة عبر الاغشية المخاطية ، فعلاج العين بالاتروبين قد يسبب احيانا التسمم بالاتروبين مخاطية المثانة السليمة نادرا ما تمتص المواد التي تكون بتماس معها تتميز مخاطية المهبل و الرحم بقدرة عالية على امتصاص الادوية و عرفت حالات عديدة من التسمم عند حقن الكوكائين او املاح الزئبق موضعيا .

٤ – سرعة امتصاص و اطراح السم من الجسم

٥ – نوعية المواد التي تدخل الجسم مع المادة السامة

٦ – عمر المتسمم و حالته الصحية :

الاطفال و الشيوخ اشد تأثرا بالسموم من الشباب و خاصة بالمخدرات مثل الافيون

و لكن الاطفال يتحملون بعض انواع السموم مثل الاتروبين و الزرنيخ و الكلوروفورم اكثر من الكبار

يسبب التعرض لاشعة الشمس حدوث تسمم خطير عند بعض الاشخاص الذين تناولوا مضادات حيوية او خافضات السكر ،

مرضى الكبد و الكلية يتأثرون بالسم اكثر من الاصحاء

كما تتعلق شدة التأثير بالسموم بحالة الجهاز العصبي المركزي و النشاط الهرموني و بنية الجسم و نشاط انزيماته و

الوزن و 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 خلقي وراثي في الانزيمات

اللازمة لاستقلاب هذه السموم (المصابين بنقص انزيم G6PD عرضة لانحلال الدم عند تعرضهم للاسبيرين ، و الذين

لديهم نقص وراثي في استقلاب اصبغة البورفيرين يصابون عند تناولهم الباربيتوريات بنوبات تتميز بظهور كميات

كبيرة من صبغ البورفيرين في الدم و البول)

كذلك فان بعض العوامل الخارجية كالبرد و الحر و الضجيج و تغيرات الضغط اتلجوي تزيد من شدة التأثير بالسم و تزيد

من خطورة التسمم

٧ – الاعتياد و التحمل المكتسب :

لوحظ ان تناول السموم 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 سمينها و طرحها

تلاحظ هذه الظاهرة في كثير من السموم مثل (التبغ ، الكحول ، الافيون ، المورفين ، الكوكائين ، المنومات و المهدئات

، الزرنيخ ،) و لكن معظم السموم المعدنية لا تسبب الاعتياد .

٨ – التأثير التآزري و التضادي

٩- خاصية التراكم و الإصطفاء :

تمتلك بعض المواد السامة خاصية التراكم في الجسم عند دخولها بكميات متلاحقة و بفواصل زمنية قصيرة و ذلك بسبب بطء استقلالها او سوء طرحها من الجسم

مثلا مركبات الفوسفور العضوية تبقى في الجسم بجرعات قاتلة حتى يومين ، اما الستريكنين و الزرنيخ و الميتانول تبقى لعدة ايام ، و تبقى المعادن الثقيلة في الجسم لعدة اشهر و يبقى الذهب و الفضة لعدة سنوات

يحدث توزيع المادة السامة في الجسم مباشرة بعد امتصاصها و وصولها الى الدم و اللمف و تتوضع في السوائل بين الخلايا و داخلها ، و تتحد بعض المواد السامة في الدم مع مواد بروتينية و تشكل احتياطا للسم في الجسم يمكنه الانفصال عن البروتين عندما ينخفض تركيز السم في الدم ، كما يتحرك السم بين داخل الخلية و خارجها عند تغير التركيز بينهما و ذلك بحسب امتصاص السم و استقلابه و اطراحه

بشكل عام تصل الكمية الاكبر من السم سريعا الى الرئتين و القلب و الكبد و الدماغ و الكليتين الا ان بعض المركبات السمية تمتلك خاصية التراكم في بعض اعضاء الجسم و ذلك بحسب الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للمادة السامة و الطبيعة الكيميائية للنسيج و هذه بعض الامثلة :

- الكحول ينحل في الماء بجميع النسب الممكنة لذلك ينتقل الى الدم منحلا فيه و يدخل الى الكبد و يستقلب قسم منه
 - اما القسم الباقي فيتوزع عن طريق الدم ليتوضع في كل اعضاء الجسم
 - تتوضع السموم التي تنحل في الدسم (مخدرات - مهلوسات - منومات ...) بكميات كبيرة نسبيا في الاعضاء الغنية بالدسم مثل الكبد و الدماغ و قشر الكظر
 - تتمتع شوارد الفلوريد من الناحية الكيميائية بخصائص تجعلها تتحد مع شاردة الكالسيوم لذلك فهي تنتقي النسيج الغنية بالكالسيوم مثل العظام و الاسنان
 - يتركم الزئبق في الدم مرتبطا ببروتيناته
 - المركبات الباربيتورية تتوضع انتقائيا في الكريات الحمراء
 - تتوضع شوارد الزرنيخ حيث يكثر الجذر SH (الشعر و الاظافر و العظام)
 - يتركز كل من الديجيتالين و الادرينالين في القلب
 - يتركز الرصاص و الزرنيخ و الزئبق و البزموت و الفضة في الكبد و هو العضو الذي تمر فيه المواد السامة و يحتبس بعضها في خلاياه
 - يتركز البنزن في نقي العظام
 - يتركز اليود في الغدة الدرقية
 - يتركز الكلوروفورم في غدة الكظر
- تفيد معرفة توضع السموم في الاعضاء في الكشف عنها و معايرتها و كامثلة :
- يتم التحري عن الميتانول في العصب البصري
 - الزئبق و الكادميوم في الكلية
 - المنومات و المخدرات و ثلاثي كلور الايتيلين في الجملة العصبية
 - البنزن في النخاع الشوكي
 - الهالوجينات العضوية و الفوسفات العضوية تتركز في الانسجة الدهنية و تبقى لسنوات عديدة (خاصة المركبات الكلورية العضوية)

يختلف التوضع الانتقائي للسموم في النسيج المختلفة بحسب طبيعة التسمم فيما اذا كان حادا او مزمن فمثلا في حالات التسمم الحاد بالرصاص يتوضع معظم الرصاص في الكبد و الكليتين اما في التسمم المزمن فيتوضع في نقي العظام و الشعر و الاظافر

الزرنين في التسمم الحاد يتوضع في جهاز الهضم و الغدد الملحقة به اما في التسمم المزمن فيتوضع في الجملة العصبية و الشعر و الاظافر و العظام
 ١٠ - استقلاب المواد السامة : سنفرده له بحثا كاملا
 ١١ - اطراح المواد السامة :

Excretion

- ◆ **Hydrophilic, ionized chemicals**
 Renal glomeruli-hydrostatically filter
 Proximal renal tubular cells-active transport
 Hepatocyte
- ◆ **Nonvolatile, highly lipophilic chemicals**
 Excretion by the mammary gland
 Excretion in bile in association with biliary micelles
 and /or phospholipid vesicles
 Intestinal excretion
- ◆ **Volatile, nonreactive toxicant**
 Pulmonary capillaries into the alveoli

يقوم الجسم بطرح السموم للتخلص من تأثيراتها و يتم ذلك بعد مدة تختلف باختلاف عمر الشخص و صحته و باختلاف السم ، و يتم الاطراح عبر طرق مختلفة اهمها :

- **الكليتان** : تطرح عن طريقهما السموم التي تتحلل في الماء و تشمل اغلب المواد السامة من شوارد و املاح معادة ثقيلة و سموم عضوية و مواد اخرى كما هي او مستقلباتها او مقترناتها و تؤدي الى تغيرات تنخرية و اذيات مختلفة في الكليتين ، و لهذا فان تحليل البول له اهمية كبيرة في علم السموم و خاصة في حالات التسمم المزمن و في حالات مراقبة علاج التسممات المزمنة .

Reabsorption

- Renal tubule
 diffusion-lipid solubility, ionization (pH)
 carriers and transporters-
 peptide transporter sulfate transporter (chromate & molybdate),
 phosphate transporter (arsenate)
- Intestinal mucosa
 Biliary, gastric, and intestinal excretion
 secretion by salivary glands and exocrine pancreas
 lipid solubility

- **جهاز التنفس** : حيث تطرح السموم الطيارة و الغازية (غاز الفحم ، كبريت الهيدروجين ، حمض سيان الماء ، الكحول ، الايتير ، الكلوروفورم ، البنزن) و تزداد سرعة الاطراح عن طريق الرئتين بزيادة سرعة تبخر او تطاير المادة السامة و انحلالها في الدم و التنفس و تدفق الدم الى الرئتين .

- **الانبوب الهضمي و الغدد الملحقة به :** يطرح عبر هذا الطريق ليس فقط السموم التي دخلت عن طريق الجهاز الهضمي و انما ايضا سموم دخلت الجسم بطرق اخرى لان السموم تنتقل بسرعة الى الدوران العام ثم الى الكبد ثم الصفراء التي تحملها الى الامعاء ، الا ان الاطراح عن طريق الصفراء هو ظاهري لان الجسم يمتص جزءا من السم خلال مروره في الانبوب الهضمي
يطرح من خلال الجهاز الهضمي المورفين و اغلب الشوارد المعدنية كالزرنبيخ و الرصاص و الزئبق الذي يحدث تقرحات مختلفة في الامعاء الغليظة
للغدد اللعابية اهمية كبيرة في الاطراح فيلاحظ مرارة اللعاب عند تناول الكينين و التهاب الفم في التسمم بالزئبق و الرصاص .
- **الجلد و الغدد العرقية :** فالزرنبيخ يعاير في الشعر و الاظافر في التسمم المزمن به ، و يطرح الزرنبيخ و الزئبق و الرصاص و البزموت و المورفين بواسطة العرق .
- **الثدي :** يشارك الثديان في اطراح بعض السموم مثل الزرنبيخ و الزئبق و الكحول و النيكوتين و المورفين و الكينين و الستريكنين و كثير من الادوية التي تنتقل عن طريق الغدد الثديية الى الرضيع و تسبب له اضرارا مختلفة
- **الغدد الدرقية :** تساهم في اطراح بعض السموم مثل الفيولولات التي تطرح بكميات ضئيلة باختصار يمكن القول بان تاثير المادة السامة في العضوية يتعلق بثلاثة عوامل هي :
 - ١ - عامل الزمن : سرعة وصول المادة السامة الى الجسم و سرعة طرحها منه (مدة تاثير السم)
 - ٢ - عامل المكان : وصول السم من السطح الخارجي الى الدم ثم خلال ٢٣ ثانية الى الاوساط المختلفة داخل الجسم
 - ٣ عامل التركيز : تركيز السم في الاوساط المختلفة داخل العضوية و نميز مرحلتين :
 - مرحلة سمية حيث تكون المادة السامة موجودة داخل العضوية
 - مرحلة الاختلاط حيث تكون العضوية قد تخلصت من المادة السامة

Mechanisms of Toxicity

Step1- Delivery from the site of exposure to the target

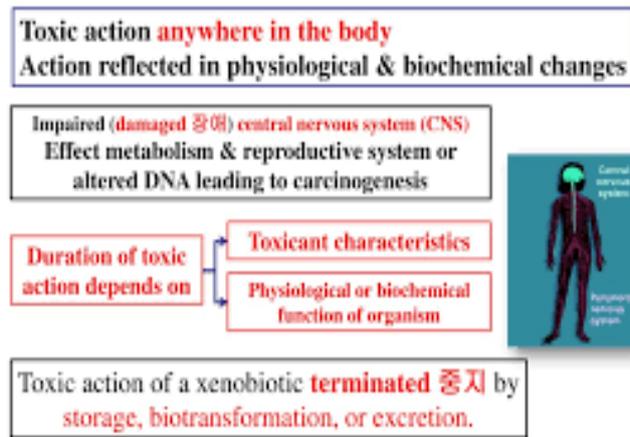
Step2- Reaction of the ultimate toxicant with the target molecule

Step3- Cellular dysfunction and resultant toxicitie

Step 4- Repair or Dysrepair

مر علم السموم بمرحلة وصفية سرعان ما تحولت الى مرحلة تجريبية ، و لقد كان الباحث سابقا من تاريخ علم السموم يدرس تأثير السم على مستوى الجسم ككل ثم بدأ الباحثون بدراسة تأثير السم على مستوى الاعضاء و النسيج و مع تقدم علوم الكيمياء الحيوية و التحليلية و الفيزيولوجيا انتقل علم السموم الى مرحلة جديدة هي المرحلة الجزيئية

MECHANISM OF ACTION



تأثير المادة السامة على مستوى النسيج و الاعضاء :

١ - التأثير في الدم :

مهما يكن الطريق الذي سلكته المادة السامة الى الجسم فانها ستصل الى الدم و لا بد ان يكون لهذه السموم تأثير على مكوناته و هي : البلازما و الكريات الحمراء و الكريات البيضاء و الصفائح الدموية

❖ التأثير على البلازما :

- يوجد العديد من السموم تؤدي الى تبديل PH الدم و حدوث الاحمضاض مثل الكحول و الباربيتوريات ، كما يسبب التسمم بالمواد الغازية المستخدمة في التخدير مثل الايتير و الكلوروفورم انخفاض درجة حموضة البلازما و هبوط في كمية المواد ذات التفاعل القلوي التي توجد في البلازما و ارتفاع في كمية شوارد البوتاسيوم
- تؤثر السموم المعدنية على بروتينات البلازما
- تحدث بعض السموم تغير في الشوارد الدموية فمثلا يسبب التسمم بالفلور او حمض الحماض نقص في تركيز شوارد الكالسيوم مما يؤدي الى نقص قابلية تخثر الدم و تطاول زمن النزف
- تنقص قابلية الدم للتخثر في التسمم بالبزنز و عند التعرض لسموم الافاعي من فصيلة Colubrides بينما تسبب الافاعي من فصيلة Viperides زيادة قابلية تخثر الدم
- تؤدي بعض السموم الى خفض تركيز شوارد الكالسيوم و المغنزيوم و الزنك كما في حالة التسمم المزمن بالرصاص و التسمم الحاد بالكحول

- يخفض التسمم الحاد بالكحول نسبة السكر في الدم
- تزداد البولة الدموية في القصور الكلوي نتيجة تآذي الكلية في بعض التسممات مثل الزئبق
- قد تتأثر هورمونات البلازما احيانا كتأثر التيروكسين في التسمم باليود

❖ التأثير على الكريات الحمراء :

- يزداد تركيزها في بعض حالات التسمم المسببة لوذمة رئوية مثل الكلور و الفوسجين و الكلوربيكرين و ذلك بسبب نتوح البلازما الى خارج الاوعية الدموية اثر التخريش الذي يصيب الرئتين (العدد هنا لا يزداد و لكن التركيز يزيد) ، يزداد عددها في التسمم المزمن باول اوكسيد الكربون و عند المدخنين
- ينقص عدد الكريات الحمراء بسبب تخربها بتأثير بعض السموم مثل زرنخ الهيدروجين و الرصاص و الفوسفور و السابونينات و المركبات الامينية العطرية (هذه السموم تؤدي الى انحلال الكريات الحمراء و خروج الهيموغلوبين الى البلازما و جميع السموم التي تؤدي الى انحلال الكريات الحمراء و خروج الهيموغلوبين الى البلازما تؤدي الى آفات كلوية)
- كما يحدث نقص في الكريات الحمراء بسبب نقص في عملية التصنيع و ذلك بسبب التأثير المباشر على نقي العظام كما في التسمم المزمن بالبنزن و عند التعرض للاشعة السينية او النووية او المواد المشعة و قد يتغير شكل الكريات كما في التسمم بالرصاص الذي يؤدي الى ظهور كريات حمراء ذات بنى حبيبية قاعدية Basophile ولوعة بالاصبغة ذات التفاعل القلوي ، اما التسمم بالمركبات الامينية او النترية العطرية فيؤدي الى تشكل كريات حمراء ذات جسيمات تتلون بالاصبغة الحيوية (مثل ازرق الكريزول او النيلة) تدعى جسيمات هانز Heinz bodies ، كما تظهر كريات حمراء ذات نوى قي التسمم بالزرنخ او الكينين

❖ التأثير على الهيموغلوبين :

- الهيموغلوبين هو عبارة عن اتحاد الغلوبين مع الهيم و يتكون الهيم من بروتوبورفيرين و حديد ثنائي بواسطة انزيم Chelatase
- كثير من السموم تؤثر على وظيفة الهيموغلوبين مما يؤدي الى اضطرابات بعيدة المدى ينعكس تأثيرها على العضوية

يمكن تصنيف السموم التي تؤثر في الهيموغلوبين في مجموعتين :

- السموم التي تتحد معه دون ان تشوه بنيته الفراغية ثلاثية الابعاد كما في التسمم بغاز CO الذي يتحد مع الهيموغلوبين ليعطي كاربوكسي هيموغلوبين (الحديد فيه ثنائي) و ينافس الاوكسيجين مسببا نقصا في كمية الاوكسيجين التي تصل الى الخلايا .
- السموم التي تتحد مع الهيموغلوبين محدثة تبدا في بنية الجزيء الفراغية مثل المشتقات النترية العطرية كالنتروبزن و المشتقات الامينية العطرية كالانيلين و مركبات النتريت و الكلورات مشكلة الميتهيموغلوبين حيث يكون الحديد فيه ثلاثي التكافؤ غير قادر على نقل الاوكسيجين من الرئتين الى خلايا الجسم المختلفة اما التسمم بالرصاص فانه يسبب اضطرابات في عملية تشكل الهيموغلوبين بتثبيط بعض الانزيمات مما يؤدي لظهور صبغ الكوبروبورفيرين Coproporphyrin III الذي يطرح في البول و يدل على التسمم بالرصاص

❖ التأثير على الكريات البيضاء :

- تؤثر السموم في العدد الكلي للكريات البيضاء زيادة او نقصانا
- النقصان : ينقص عدد الكريات البيضاء في السموم التي تؤثر على نقي العظام مثل البنزن و الاشعة السينية و النووية ، كما تستطيع مركبات السلفاميد و البيراميدون احداث نقص واضح في عدد الكريات البيضاء لدى البعض

- الزيادة تحدث في الايام الاولى من حدوث التسمم ببعض المواد ذات التأثير على نقي العظم حيث يزداد عددها في حالة التسمم ببعض الشوارد المعدنية مثل الرصاص ، و في حالة التسمم بالطفيليات او بعض الديدان لانها تفرز ذيفانات سامة تسبب ارتفاع عدد الكريات البيضاء و تزداد ايضا في الحالات الالتهابية
- تتغير الصيغة الدموية بتأثير بعض السموم فمثلا تزداد اللمفاويات في التسمم بالبنزن و الاشعاعات كما تزداد القاعدية في التسمم المزمن بالرصاص

❖ التأثير في الصفائح الدموية :

ينقص عدد الصفائح بشكل واضح في التسمم بالبنزن و بعض المركبات المستخدمة في علاج السرطان و عند التعرض للاشعة السينية و النووية

٢ - التأثير في نقي العظام و في الجهاز البطني الشبكي :

تتخرب هذه الانسجة المولدة لعناصر الدم و تضرر عند التسمم بالبنزن او التعرض لجرعات كبيرة من المواد المشعة ثم يعقب هذا الضمور تضخم مرضي اما عند التعرض لجرعات صغيرة من المواد المشعة فتتضخم هذه النسيج في البداية ثم تتخرب و هذا ما يسبب زيادة لعناصر الدم في الايام الاولى من التعرض .

٣ - التأثير على الجهاز الهضمي :

يمكن النظر الى ظاهرتي الاقياء و الاسهال على انها ردود فعل دفاعية لتخليص الجسم من السموم و تشاهد هذه الاعراض في اغلب حالات التسمم لذلك لا يمكن فصل هذه الاعراض عن التأثير النوعي للمادة السامة التقيؤ الناتج عن تقلص عنيف و مفاجيء للحجاب الحاجز و عضلات البطن يحدث نتيجة التأثير المباشر على الجملة العصبية المركزية مثل تأثير الابومورفين او يحدث نتيجة التأثير المخرش لانواع معينة من السموم في النهايات العصبية المعدية مثل الايبريكا او مركبات النحاس اما ظاهرة الاسهال فتحدث اما نتيجة تنشيط الحركات الحوية المعوية نتيجة الاثارة التي تحدثها المادة السامة في الجملة العصبية نظيرة الودية ، او بسبب تخريش مخاطية الامعاء و حدوث افراط في افراز الغدد المعوية لسوائل الجسم في الامعاء .

امثلة على تأثير بعض السموم على جهاز الهضم :

- التأثير المباشر للمواد الكاوية مثل الحموض و الاسس القوية و الفينولات يسبب تخريش مخاطية الجهاز الهضمي و يسبب تقرحات متفاوتة الشدة
- التسمم الحاد بجميع الشوارد المعدنية يسبب حرقة على طول جهاز الهضم
- التسمم المزمن بالرصاص يسبب مغص معدي قوي (احد الاعراض المميزة للتسمم المزمن بالرصاص) ملاحظة : لون القيء يمهد للباحث طرق تحري بعض السموم فمثلا :
- اللون الازرق للقيء يمكن ان يدل على التسمم بمبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية
- اللون الازرق المخضر يدل على كبريتات النحاس
- اللون البني يدل على خثرات دموية

٤- التأثير على الكبد :

يشكل الكبد خط الدفاع الرئيسي للجسم ضد معظم المواد السامة التي تدخل الجسم لانها تستمر به و تؤذيه الدم الآتي من الامعاء يمر بواسطة الوريد البابي الكبدي و يمر دم الدوران العام بواسطة الشريان الكبدي و هكذا فان جميع السموم التي تدخل الى الجسم عن طريق جهاز الهضم او التي تدخل الى الدم مباشرة تمر عاجلا او آجلا في الكبد و تترك بصمتها فيه .

ياخذ التأثير على الكبد اشكالا متعددة :

- تليف قد يتطور الى تشمع : كما في حالة التسمم المزمن بالكحول و رابع كلور الكربون و التتراسيكلين
 - استحالة شحمية : كما في التسمم بالفوسفور و الزرنيخ و بعض انواع فطور الامانيت
 - يرقان : التسمم بزرنيخ الهيدروجين
 - سرطان الكبد : عند التعرض المزمن لبعض الملونات من مجموعة آزو AZO مثل دي ميتيل امينو آزوبنزن او التعرض لبعض السموم الفطرية مثل الافلاتوكسين ، كذلك التعرض لبعض الامينات العطرية و مركبات الكلور العضوية
 - تنخر الكبد : يحدث في التسمم بالباراسيتامول
 - تضخم الكبد : في التسمم بمبيدات الحشرات الكلورية العضوية
- اما التأثير على وظائف الكبد فيشاهد في العديد من السموم :
- التسمم بالكاديوم يؤدي الى ارتفاع الفوسفاتاز القلوية
 - التسمم بمشتقات الذي كوماول يؤدي الى نقص تشكل البروترومبين و تآثر عملية تخثر الدم
 - يقبض المورفين بشدة فتحة القناة المرارية الواصلة بين الكبد و الاثنى عشر فيحدث انحباس الصفراء في الكبد و مع تكرار ذلك تتلف القنوات المرارية الدقيقة داخل الكبد و يصاب المريض باليرقان الانسدادي
 - الكوكائين يسبب تخرب في الخلايا الكبدية خاصة المجاورة لفرع وريد الباب و تتشكل الياف نسيجية مكان الخلايا التالفة مما قد يسبب تليف كبدي
 - ترتفع الخمائر الكبدية في التسمم بالامفيتامينات و يحدث التهاب شديد في الكبد

٥- التأثير على الكلية :

تتأثر الكلية بشدة بالكثير من المواد السامة للأسباب التالية :

- سريان الدم السريع و المتكرر فيها
 - قدرتها على تركيز المواد و التحولات الحيوية للمركبات السمية الى مستقبلات
 - هي الطريق الرئيسي لطرح اغلب السموم من الجسم
- تسبب بعض السموم تبديلا في بنية الجسيمات الكلوية محدثة تخيشا او التهابا في الكلية او اضطرابا في افراز البول و هذا التأثير يمكن ان يكون مباشر او غير مباشر .

التأثير المباشر :

من اهم الامثلة على التأثير المباشر هو التسممات المزمنة بالمعادن الثقيلة و خاصة شوارد الزئبق و الكاديوم في حالة التسمم بالزئبق في المرحلة الاولى يصاب النسيج الخلوي و يتخرب و يظهر في هذه المرحلة على التسلسل :

- ظهور الدم في البول
 - بروتين في البول
 - خلل في افراز البول
 - انقطاع في البول مما يرفع من تركيز البولة و الكرياتينين في الدم
 - تظهر اعراض الاحمضاض
- يظهر تأثير الزئبق على اغشية الخلايا الانبوبية القريبة باتحاده مع زمرة SH الموجودة في بروتينات تلك الاغشية .

يحدث الكادميوم تآذي النبيبات الكلوية القريبة حيث يرتبط الكادميوم في الكلى ببروتين الميتالوثيونين Methallothionen الحاوي على كمية كبيرة من زمرة SH القادرة على الاتحاد مع المعادن مما يحمي الكلى من هذا المعدن الا انه قد يتحرر المعدن من الميتالوثيونين داخل الخلية و يسبب تلف للكلى .

يمكن ان يسبب الرصاص بعد امتصاصه عبر النبيبات الكلوية ضرر للميتوكوندريا و يثبط وظائفها يؤدي التسمم برابع كلور الكربون الى التهاب الكلية عن طريق التأثير المباشر في نسيجها

التأثير غير المباشر :

يشاهد في الكثير من السموم :

- السموم التي تسبب انحلال في الدم مثل زرنينج الهيدروجين
- السموم التي تسبب تشكل الميتهيموغلوبيين
- التسمم بالغليكول و الذي يستقلب في الجسم الى حمض الحماض و الذي يتحد بدوره مع الكالسيوم مشكلا راسب حماضات الكالسيوم و يؤدي الى تخريش النسيج الكلوي

ان معظم التسممات المزمنة تتميز باشكال من القصور الكلوي على درجة عالية من النوعية لذلك فان متابعة فحص البول في التسممات المزمنة تعطينا فكرة واضحة عن الاصابة و مدى تطورها .

٦- التأثير على الجهاز التنفسي :

الوظيفة الاساسية للرئة هي تزويد الانسجة بالاكسجين و طرح CO2 و تتمتع الرئة بمساحة سطحية كبيرة و تعبرها كمات كبيرة من الدم مما يعرضها ايضا للمواد السامة التي في الدورة الدموية و كما هو الحال مع كل من الكبد و الكلى فان الرئة تحتوي على مستويات عالية من انزيمات الاستقلاب الحيوي للمواد السامة و بالتالي فهي تلعب دورا هاما في تنشيط و تثبيط السموم و كذلك تقوم بتبادل احجام كبيرة من الهواء ، و تدخل و تطرح عبر الطريق التنفسي الغازات السامة و ابخرة السوائل سريعة التبخر و الغبار و الجزيئات الدقيقة المعلقة في الهواء مما يؤدي الى تاثر الرئة بكثير من السموم ان الانسان المتوسط يستنشق في حالة الراحة ما بين ١٦-١٨ مرة في الدقيقة و يدخل في كل عملية شهيق حوالي ٥٠٠ مل من الهواء (كمية الهواء التي تدخل الرئتين خلال ٢٤ ساعة تقدر ١١-١٢ متر مكعب) و لهذا و مهما كان تركيز المادة السامة في الهواء منخفضا فانها ستدخل الجسم و يزايد تركيزها بسرعة في الدم و النسيج المختلفة و ذلك بشكل طردي مع تركيزها في الهواء و مع مدة التعرض للوسط الحاوي على السم . ان السموم التي تدخل الى الرئتين يمكن ان تسبب :

- **تأثير موضعي :** مثل الغازات المخرشة و الخانقة (كلور ، فوسجين ، SO2 ، NO2 ، O3 ...) حيث تتمثل الاعراض بما يلي : سعال شديد - سيلان انفي و لعابي - تخرش الرئتين - وذمات
 - تؤثر في تفاعلات التبادل الغازي في الرئتين
 - بعض الغازات السامة يمكن ان تعبر الظهارة المخاطية التنفسية دون التأثير فيها لتصل الى الدم و من ثم تنتشر في انحاء الجسم
 - الغازات السامة تحدث تخرشا في المجاري التنفسية فيصاب المتسمم بصعوبة في التنفس يرافقتها تقلصات عضلية عنيفة و خاصة عضلات الصدر و الحجاب الحاجز
- يطلق على الاعراض السابقة اسم **الخنيق Suffocation** حيث يبقى تركيز الاوكسجين في الهواء طبيعيا و ينتج الخنق عن تأثيرين متعاكسين :
- تخرش المجاري التنفسية العلوية حيث يؤدي الى تباطؤ في عملية الشهيق و الزفير

- تخرش المجاري التنفسية السفلية حيث يؤدي الى العكس تماما اي تسارع الحركات التنفسية و يجد المتسمم نفسه امام نوعين من الحركات الانعكاسية فينشأ الشعور بالخنيق و هذا ما تسببه الغازات الخانقة المذكورة اعلاه

اما تجريد الانسان من الاوكسجين لمدة اكثر من دقيقتين فيؤدي الى ما يعرف بالاختناق **Asphexie** حيث تتميز هذه الظاهرة بتوقف حركات التنفس نتيجة :

- التأثير المباشر على مركز التنفس في البصلة السيسائية (المورفين)
- نتيجة عدم وصول الاوكسجين الى الخلايا (اول اوكسيد الكربون)
- نتيجة تثبيط التنفس الخلوي (HCN يتحد مع انزيمات السيتوكروم اوكسيداز)

٧- التأثير على الجلد :

باعتبار الجلد هو نقطة التماس الاساسية الاولى مع المواد السامة لذلك تظهر عليه التأثيرات التالية :

- احمرار الجلد : عند التعرض لبعض السموم المعدنية و النباتية او لدغ الحشرات
- تغير لون الجلد مع اعراض جلدية مختلفة عند التسمم بالرصاص و الزرنيخ و التالسيوم
- الحروق عند التعرض للسموم الاكالة
- السرطانات : و تسببها الزيوت الثقيلة كالانتراسين بتفاعلها البطيء على الجلد مؤدية الى تشكل نسيج سرطاني
- التفقعات الجلدية : الناجمة عن اليود و عن مركبات القطران المختلفة
- التهاب الجلد الذي يحدث نتيجة التأثير المخرش للمذيبات الكلورية العضوية و المشتقات الامينية العطرية
- التحسس الجلدي : تختلف درجته حسب الشخص حيث تسببه بعض المواد الغذائية او الدوائية مثل الباربيتوريات و الساليسيلات و السلفاميدات و غيرها و اخطرها هو البنسيلين

٨- التأثير على الحواس :

بعض السموم توسع الحدقة مثل الاتروبين و بعض السموم تضيق الحدقة مثل المبيدات الحشرية الفوسفورية و اخرى تسبب عدم القدرة على تمييز الالوان مثل السانتونين ، يسبب التسمم باملاح التالسيوم الحول نتيجة التأثير على العضلات المحركة للعين ، اما التسمم بالميتانول فقد يسبب العمى هناك سموم تسبب اضطرابات سمعية كالطينين في الاذن مثل الكينين و الكلورال و الاسبيرين يثبط كيريت الهيدروجين مركز الشم .

٩- التأثير على القلب و الاوعية الدموية :

ان جميع السموم التي تؤثر على القلب تتمتع بتأثير منشط و مقوي للعضلة القلبية اذا اعطيت بجرعات قليلة و لكن في حالة زيادة الجرعة ينقلب هذا الفعل الى تأثير مؤدي للعضلة القلبية تصنف السموم حسب تأثيرها على عضلة القلب الى :

- سموم تسرع من ضربات القلب Tachycardique : مثل النيكوتين و الكحول و الاتروبين و الكافيين
 - سموم تبطيء من ضربات القلب Bradicardique : مثل الديجيتالين و التسمم المزمن بالرصاص
- هناك بعض السموم التي تؤثر على الاوعية الدموية و تقسم الى :
- سموم تؤدي الى توسع الاوعية الدموية Vasodilator : مثل الاسيتيل كولين
 - سموم تؤدي الى تضيق الاوعية الدموية Vasoconstrictor : مثل الارغوتامين

١٠- التأثير على الجهاز العصبي :

يعرف التسمم العصبي على انه تغيرات سلبية اما في بنية او وظيفة الجهاز العصبي من جراء تعرضه لمادة كيميائية سامة ، تحدث اغلب السموم تأثيرات مختلفة في الجملة العصبية غالبا ما تكون مركبة تصيب اقسام مختلفة من الجملة العصبية و كمثال على ذلك غازات التخدير ذات التأثير العام مثل الايتر و الكلوروفورم حيث تؤثر في البداية على الدماغ ثم على النخاع الشوكي فتتوقف جميع المنعكسات توفقا تدريجيا و قد تؤثر في مرحلة لاحقة على البصلة السيسائية فتثبط مركز التنفس و يتوقف التنفس .

على المستوى الجزيئي قد تعيق المادة السامة تصنيع البروتين و الانزيمات اللازمة لصنع الناقل العصبي فيؤدي ذلك الى الاخلال في وظيفة الدماغ و تراجع النواقل العصبية ، و قد تعطل المادة السامة عمل مضخة الصوديوم و البوتاسيوم عبر الاغشية مما قد يؤثر على انتقال الاشارات و النبضات العصبية و المواد السامة التي تؤثر على الوظائف الحسية و الحركية قد تعيق عمليات التعلم و التفكير هناك شرائح معينة من الناس و اصحاب مهن هم اكثر عرضة للاصابة بالتسمم العصبي كالأجنة و الاطفال و المسنين و العاملين في مجال المواد الخطرة و المدمنين على المخدرات يعد الجهاز العصبي و لاسيما في طور النمو شديد الحساسية للسموم العصبية فالجهاز العصبي ينمو بنشاط لتكوين شبكاته المتنوعة في حين ان الحاجز الدماغي لم يكتمل نموه و لم تكتمل بعد منظومته الخاصة لتنشيط السمية ، اضافة الى ان بعض السموم قادرة على عبور الحاجز الدماغي .

يمكن تقسيم تأثير السموم على المراكز العصبية على النحو التالي :

- سموم تؤثر على الدماغ : تظهر اعراض اثاره فيزيائية و نفسية و يفقد المصاب القدرة على النوم و يصاب بتشنجات صرعية مثل البيكروتوكسين و الكافيين
- سموم تؤثر في المخيخ : تؤدي الى عدم تناسق في الحركات الارادية مثل التسمم المزمن بالزئبق ، و عدم التوازن الذي ينجم عن التسمم الحاد بالكحول
- سموم تؤثر في البصلة السيسائية : غالبا ما تؤثر على مركز حركات التنفس مثل :
غاز CO2 منشط
اللوبيلين منشط

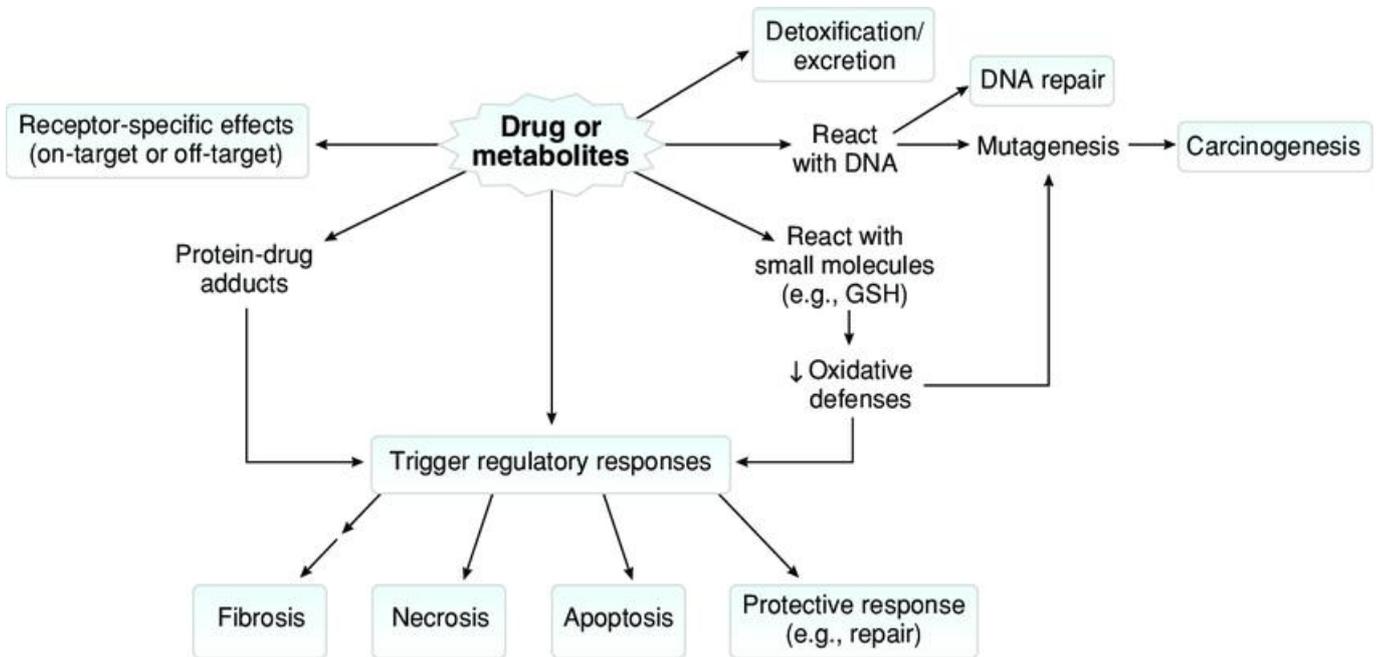
المورفين و الباربيتوريات و غازات التخدير مثبتة

- سموم تؤثر في النخاع الشوكي : للنخاع الشوكي دورا مهما في نقل التنبيهات العصبية للافعال الانعكاسية و تحدث المواد السامة فرط اثاره لعصبونات الترابط الموجودة في النخاع الشوكي و لذا فاي تنبيه مركزي او محيطي يسبب تشنجات و تقلصات عضلية عامة و مؤلمة و هذا ما يحدث في التسمم بالستريكنين
- سموم تؤثر في مركز تنظيم الحرارة :
سموم ترفع درجة الحرارة مثل بعض مركبات ثنائي الفينول و الامفيتامينات
سموم تخفض درجة الحرارة مثل الكحول و الكينين ، الباراسيتامول ، الاسبيرين ، الاكونيتين
التسمم الحاد بالزرنيخ يؤدي الى عدم تشكل (ATP ,ADP,AMP)
- سموم تؤثر على الجملة العصبية الذاتية التي تتألف من القسم الودي و نظير الودي :
تؤدي السموم التي تؤثر على الجملة الودية مثل الادريالين و الارغوتامين و البروكائين الى توسع الحدقة و تسرع دقات القلب و تضيق الاوعية الدموية و ارتفاع الضغط الدموي و توسع القصبات الهوائية و يحدث عكس ذلك في السموم التي تؤثر على الجملة نظيرة الودية مثل الاسيتيل كولين و البيلوكاربين و المسكارين و الايزيرين

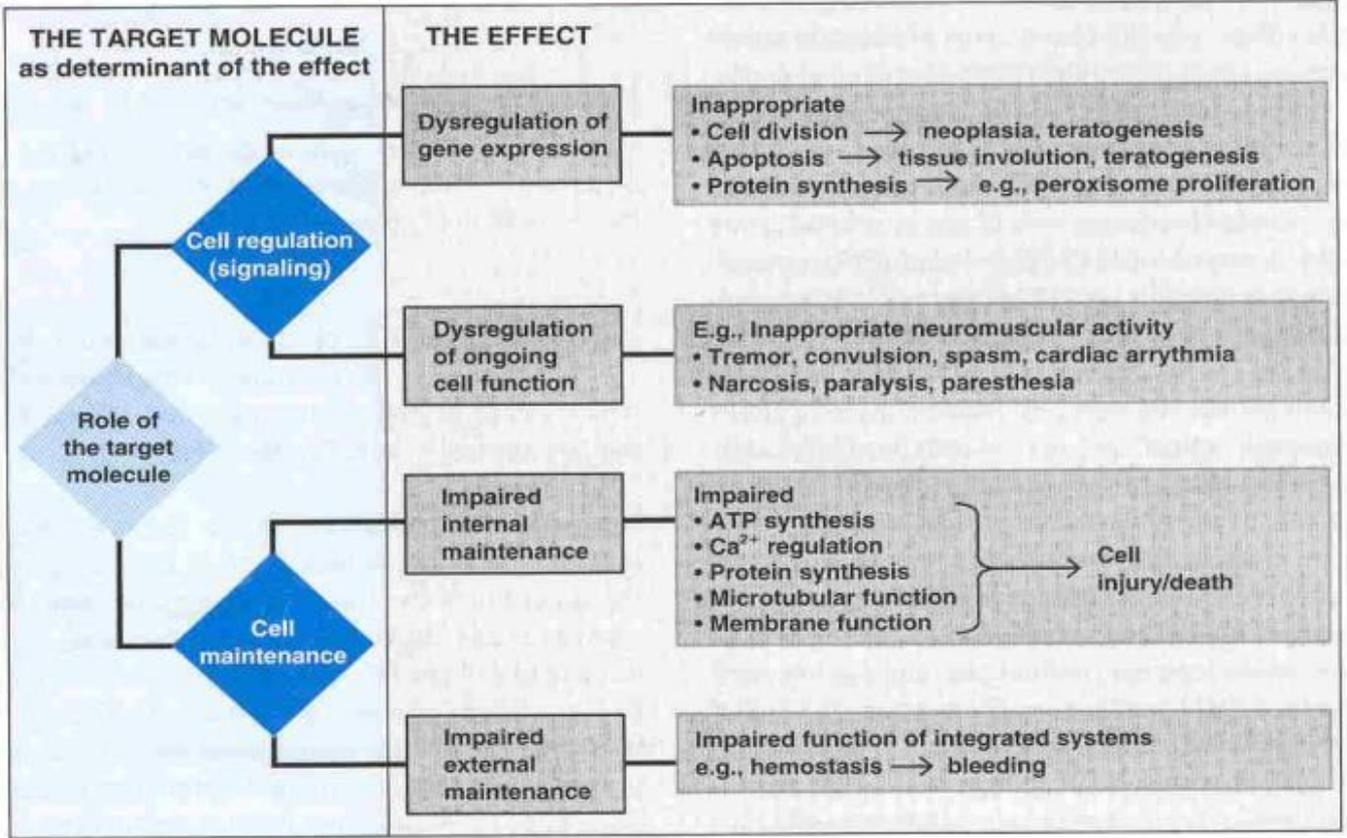
(يؤثر الرصاص حتى بالجرعات المنخفضة على الفهم و القدرة على التعلم و يمكن ان يثبط الاتزان العضلي عند الاطفال و قد تصل الحالة الى الاغماء و الاختلاجات ، اما التسمم بالزئبق فيؤدي الى تراجع في النمو و فقدان التوازن و صعوبة في الكلام و تناقص رؤية قد يصل الى العمى ، و تعد مركبات الزئبق من السموم العصبية القوية التي ادت الى حالات تسمم واسعة على المستوى العالمي) .

١١ - السموم المسرطنة : نذكر بعض الامثلة عن المواد السامة التي يمكن ان تسبب التسرطن :

- الافلاتوكسين Aflatoxin : يسبب سرطان الكبد
- العديد من المركبات العضوية مثل المركبات الهيدروكربونية العطرية عديدة الحلقات و النتروزامينات و النتروزاميد
- مركبات غير عضوية مثل الكاديوم و الكروم و النيكل و الرصاص و الزرنيخ
- مركبات هرمونية : فسرطانات الخصية و المبيض و الثدي و الرحم قد تكون نتيجة خلل في الهرمونات مثل الاستروجين
- التبغ او التدخين و هو مزيج من النيكوتين و السيانيد و الكاديوم و اول اوكسيد الكربون و العديد من المسرطنات التي تسبب غالبا سرطان الرئة
- عن طريق الاكل و الشرب



تأثير المواد السامة على المستوى الخلوي و الجزيئي :



ان فهم آلية تأثير المواد السامة في الجسم الحي على المستوى الجزيئي و بالتالي معرفة التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تتأثر بهذه السموم هو المفتاح الاساسي لمعالجة الاضطرابات الوظيفية التي يحدثها دخول هذه السموم الى الجسم و يطمح العلماء الى معرفة آلية تأثير السموم على مستوى المركبات الجزيئية لعضيات الخلية اي على مستوى الجزيئات البروتينية و خاصة الانزيمية منها و الحموض النووية و الكربوهيدرات و الدهون .
 لمعرفة آلية تأثير سم من السموم يجب البحث عن التفاعل الذي ادى وجود هذا السم في الجسم الى منع حدوثه و غالبا ما يكون هذا التفاعل هو تفاعل انزيمي .

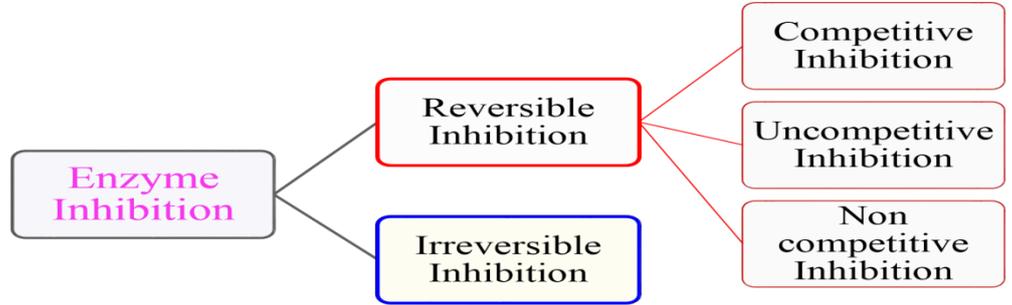
١ - تثبيط الفعاليات الانزيمية :

يتوقف عادة التفاعل الانزيمي بسبب :

- عدم وجود المواد المتفاعلة فمثلا وجود السم في القناة الهضمية يؤدي الى عدم امتصاص تلك المواد من الجسم او انها ترتبط بها في الدم مؤدية الى تشكل مركب غير قابل للتفاعل
 - الانزيم الذي ينجز هذا التفاعل يكون بحالة مثبطة لان جزيئات السم تكون مرتبطة بالانزيم
 - عدم توفر الانزيم لان المادة السامة اوقفت تركيبه
- و هذا قد يؤدي الى نتائج وخيمة خاصة اذا كان التفاعل الانزيمي يرتبط بوظائف الحياة الاساسية كالتنفس مثل التسمم بالسيانيد و اول اوكسيد الكربون
 يكون تأثير السموم على المستوى الخلوي و الجزيئي : اما بتثبيط الفعاليات الانزيمية ، او بتثبيط تركيب البروتينات ، او بالتاثير في قابلية النفوذ الخلوية

١ - تثبيط الفعالية الأنزيمية :

الانزيمات هي مواد بروتينية ذات جزيئات ضخمة و تتألف من عدد كبير نسبيا من الحموض الامينية ، و لكل جزيء انزيمي شكل فراغي ذو ثلاثة ابعاد مميزة ، و يوجد في كل جزيء انزيمي منطقة تتألف من عدد ضئيل نسبيا من الحموض الامينية يطلق عليها اسم الموقع الفعال و هذا الموقع هو الذي ينجز التفاعل الذي يقوم به الانزيم ، و اي تبدل يصيب جزيء الانزيم او البروتين عامة يؤدي الى فقدان هذا الانزيم لفعاليتها الانزيمية جزئيا او كليا تدعى المادة السامة التي ترتبط بالانزيم (المثبط Inhibitor) و يمكن ان يكون تثبيط المادة السامة للانزيم قابلا للعكس او غير قابل للعكس



■ التثبيط العكوس :

يكون ارتباط المادة السامة المثبطة بالانزيم غير وثيق و نميز هنا شكلين للارتباط :

١ - التثبيط التنافسي Competitive inhibition : يتعلق ارتباط الانزيم بتركيز كل من المادة السامة المثبطة و المواد الاصلية Substrate التي يرتبط بها عادة

و بدرجة تألف كل من المادة المثبطة و المواد الاصلية مع الانزيم ،

يرتبط الانزيم عادة بالمادة ذات التركيز الاعلى ، لكن من حيث التألف Affinity اذا كانت درجة ارتباط

جزيئات المادة المثبطة بجزيئات الانزيم اقوى من درجة ارتباط جزيئات المواد الاصلية فانه ليس من الضروري ان يكون تركيز المثبط اعلى حتى يتم تثبيط الانزيم كليا .

فمثلا عند التسمم بغاز CO تتحد جزيئاته بجزيئات الهيموغلوبين اتحادا قابلا للعكس في نفس الموقع الذي تتحد فيه جزيئات الاوكسيجين بالهيموغلوبين ، ان اتحاد CO بالهيموغلوبين يمكن الا يحدث او يحدث بشكل قليل اذا

كان تركيز الاوكسيجين عالي ، لكن و بما ان درجة ارتباط CO بالهيموغلوبين اعلى من درجة ارتباط O2 بالهيموغلوبين و بالرغم من توتر O2 الجوي الذي هو ١٤% فان توترا من CO يساوي فقط ٠,٠٤٧ ، يكفي

لجعل كمية الهيموغلوبين المرتبطة بهذا الغاز تعادل كميته المرتبطة بالاوكسيجين

٢ - التثبيط غير التنافسي Noncompetitive inhibition : تتحد المادة المثبطة بمكان آخر من الجزيء غير

الموقع الفعال الذي ترتبط به المادة الاصلية و لذلك لا يوجد منافسة على الارتباط بالموقع الفعال للانزيم

و يستطيع هنا جزيء المادة الاصلية ان يرتبط بالموقع الفعال للانزيم فيتشكل معقد من الجزيئات الثلاثة و لا

يتشكل بالتالي ناتج التفاعل الذي كان سينتج لولا المادة السامة

و يكون هذا النمط من التثبيط مستقل عن درجة تركيز المادة الاصلية و يتعلق فقط بدرجة تركيز المادة المثبطة فالمادتان لا تتنافسان ايضا في درجتي تركيزهما

يوجد عدد من السموم مثل السموم المعدنية (زرنيخ - نحاس - فضة ...) تسبب التثبيط اللاتنافسي عن طريق

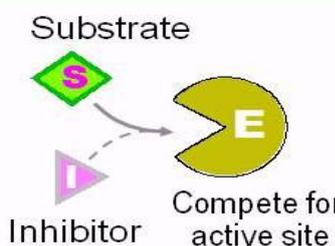
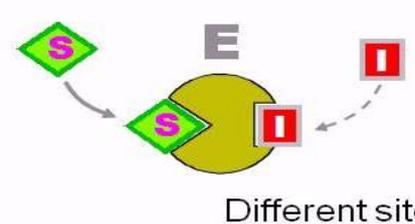
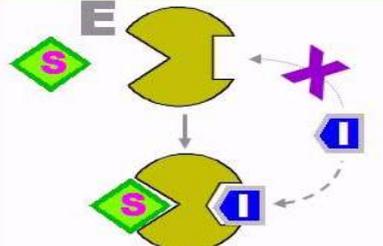
ارتباطها بزمرة التيول SH الموجودة عادة في جزيء الانزيم (لا تشكل بالضرورة جزءا من الموقع الفعال)

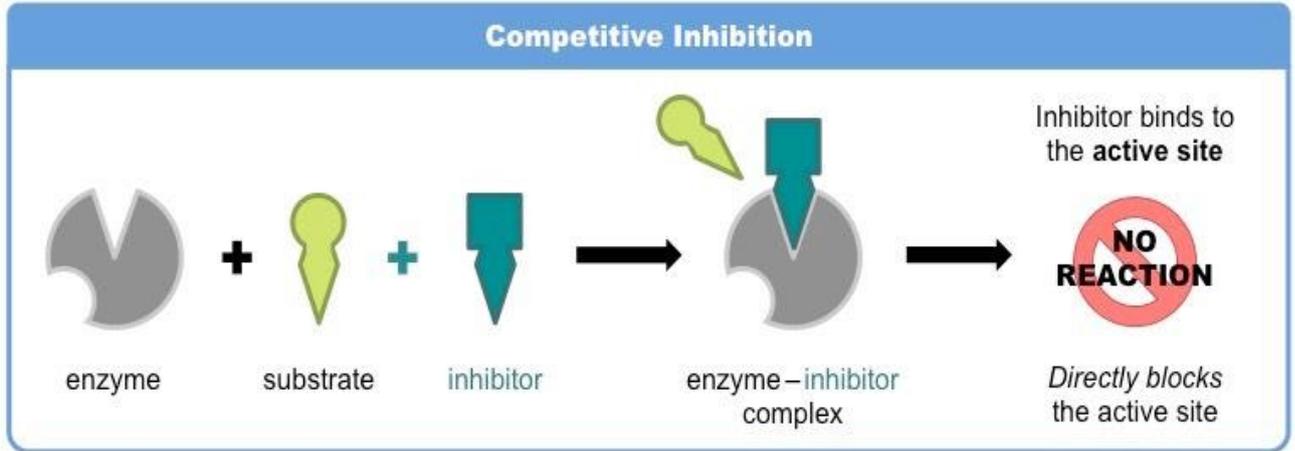
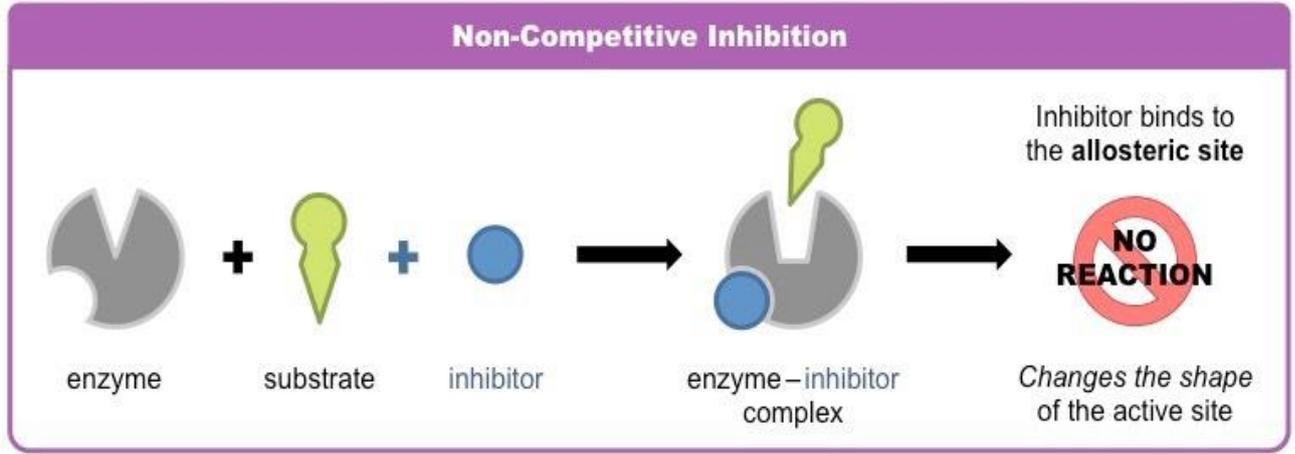
او انها تؤكسدها كما يفعل مركب اليودوأسيتاميد

ان وجود بعض المواد المساعدة للمادة الاصلية Cosubstrats (هذه المواد تعتبر عوامل اساسية من اجل فعالية الانزيمات) مثل الغلوتاتيون تحوي زمرة SH في وسط التفاعل يمكن ان تحمي الانزيمات من التأثير السمي لبعض المواد التي توجد في خلايا الجسم بشكل طبيعي .
 ■ التثبيط غير العكوس :

- اذا ارتبط جزيء المادة السامة ارتباطا قويا بالموقع الفعال للانزيم يصبح التفاعل الانزيمي غير قابل للعكس لان الموقع الفعال يصبح مشغولا بصورة دائمة بجزيئات المادة السامة فلا تتمكن جزيئات المادة الاصلية من الوصول اليها و نقول بان الانزيم اصبح بحالة مثبطة و اذا كان الوسط حاويا على كمية كافية من المادة المثبطة فان التثبيط يكون كليا و يفقد الانزيم فعاليته لحدوث التثبيط غير العكوس يجب ان يتحقق شرطان :
- تفاعل ارتباط المثبط مع الانزيم غير قابل للعكس
 - ان تتوفر كمي كافية من المادة المثبطة بحيث ترتبط مع جزيئات الانزيم

Enzyme Inhibition (Mechanism)

▶ Competitive	▣ Non-competitive	◀ Uncompetitive
 <p style="text-align: center;">Substrate Inhibitor Enzyme (E) Compete for active site</p>	 <p style="text-align: center;">Substrate (S) Enzyme (E) Inhibitor (I) Different site</p>	 <p style="text-align: center;">Substrate (S) Enzyme (E) Inhibitor (I) Enzyme-Substrate Complex (ES)</p>
$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ EI	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ $EI + S \rightleftharpoons EIS$	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ $\downarrow \uparrow$ EIS
<p>[I] binds to free [E] only, and competes with [S]; increasing [S] overcomes inhibition by [I].</p>	<p>[I] binds to free [E] or [ES] complex; Increasing [S] can not overcome [I] inhibition.</p>	<p>[I] binds to [ES] complex only, increasing [S] favors the inhibition by [I].</p>



٢ - تثبيط تركيب و تصنيع البروتينات :

تؤثر السموم على نوعي الحموض النووية DNA و RNA (mRNA , rRNA , tRNA) و ينجم عن هذا التأثير اضطراب في تركيب البروتينات و يصبح هذا التأثير مورثا اذا تناول DNA ، و يصيب فقط الخلايا التي تتعرض للتأثير اذا تناول هذا التأثير انواع RNA .

آلية التأثير في المادة الوراثية :

كما هو معروف ان الحمض النووي الوراثي منقوص الاكسجين يتكون من سلسلة من وحدات متتابعة و مرتبطة فيما بينها ارتباطا كيميائيا تسمى النيوكليوتيدات Nucleotides (يتكون كل نيوكليوتيد من سكر الريبوز منقوص الاوكسجين و حمض الفوسفور و احد اربع اسس آزوتية هي : Adenin ، Guanine ، Cytosine ، Thymine) (A , T , G , C) و يتصل الادينين دوما بالتيمين برابطتين هيدروجينيتين ، و الغوانين دائما بالسيتوزين بثلاثة روابط هيدروجينية ، و لكي تتكون السلسلة عديدة النيوكليوتيد تتصل كل واحدة من هذه الاسس بالسكر الخماسي منقوص الاوكسجين الذي يتحد بحمض الفوسفور .

يوجد الحمض النووي الوراثي داخل الكروموزومات على شكل شريطين متوازيين ملتقين حول بعضهما بشكل حلزوني و يتصلان مع بعضهما بواسطة روابط هيدروجينية ، و يوجد على جانبي كل شريط اسس آزوتية حيث يتصل كل اساسين بزوتينين مع بعضهما كما ذكرنا .

تتابع الاسس الأزوتية الاربع على طول السلسلة عديدة النيوكليوتيد في هذا الحلزون المزدوج يجعل الحمض النووي قادر على حمل المعلومات الوراثية على هيئة شيفرة و الحروف المستخدمة لهذه الشيفرة مكونة فقط من اربع حروف ترمز للاسس الأزوتية ، و ترمز كل مجموعة من مجموعة النيوكليوتيدات الى معلومة وراثية معينة (مورثة Gene) فالجين هو عبارة عن تسلسل اعداد معينة من النيوكليوتيدات (مئات الى عشرات الآلاف) و يختلف تركيب الاسس في الجينات اختلافا كبيرا و تتالى ٢٠٠-١٤٠٠٠ مرة بتعاقب فريد مميز يختلف من فرد الى آخر باستثناء التوائم الحقيقية و هذا ما يدعى بالبصمة الوراثية و التي تكون متطابقة عند الشخص الواحد في جميع خلايا الجسم (فالبصمة الوراثية للكريات البيضاء عند شخص ما متطابقة مع بصمة وراثية من اي خلية في اي جزء آخر من الجسم نفسه و متطابقة ايضا مع بصمة وراثية من اي سوائل الجسم كاللعاب و السائل المنوي) و تبين ان التركيب اتلنيوكليوتيدي DNA لا يتعق بالعمر و لا بنوع التغذية و لا بالوسط الخارجي تعمل الاسس الأزوتية الاربعة كحروف في شيفرة تترجم بعد ذلك الى بروتينات معينة تتشكل بواسطتها كل تراكيب الجسم اي ان الشيفرة الوراثية كامنة في تتابع النيوكليوتيدات على سلسلة جزيء DNA و لكل شخص حمض نووي وراثي خاص به يختلف عن غيره من الناس .

عندما يبدأ تضاعف جزيء DNA ينفصل شريطا الحلزون عن بعضهما حيث يصطنه الواحد منهما الشريط النخر المتمم له فاذا حدث استبدال اساس آزوتي بأخر فان هذا التغيير يصبح موروثا في الاجيال اللاحقة ، و نظرا لان تسلسل النيوكليوتيدات في ثلاثيات متتالية يحدد تسلسل الحموض الامينية في جزيء البروتين الذي تشرف هذه المورثة على تركيبه فان استبدال اساس آزوتي بنخر في المورثة يجعل البروتين الجديد المتشكل مختلفا عن البروتين السوي و نقول ان المورثة اصبحت طافرة .

التاثير في الحموض النووية الريبية :

اذا اثرت المادة السامة على الحمض الريبى الرسول فان التاثير يكون في اصطناع البروتين في مرحلة النسخ اي نسخ المورثة على شكل mRNA ، اما اذا كان التاثير على الحمض الريبى الناقل فان تثبيط تركيب البروتين يكون في مرحلة الترجمة اي ترجمة رموز mRNA بوضع الحموض الامينية في جزيء البروتين وفقا لهذه الرموز .

السموم الوراثية :

بعض الامراض الوراثية و السرطانية ترجع الى عوامل او مسببات بيئية المصدر و بخاصة تلك المؤثرة على الخلايا الجنسية (حيوانات منوية و بويضات) و ذلك لما لها من تاثير على ظهور الامراض الوراثية و السرطانية في الاجيال اللاحقة و التي ترتفع فيها نسبة العيوب الوراثية و التشوهات تقسم السموم التي تؤدي الى تسمم وراثي الى :

١ - مواد ذات تاثير سام وراثي مباشر (مطفرات مباشرة):

هي غالبا ما تكون محبة للالكترونات مثل الالدهيدات و الايبوكسيدات و الخردل و الايزيديرين و تسبب تغييرات اساسية في المادة الوراثية DNA نتيجة تكون روابط عرضية او من خلال كسر او ادخال مشابهاة للقواعد الأزوتية و هو ما يؤدي بدوره الى فقد شيفرات وظيفية خاصة ينتج عنها تخلق بروتينات مغايرة فتتغير الوظائف الحيوية

٢ - مواد تستقلب في الجسم الى نواتج فعالة نشطة ذات تاثير سام وراثي (مطفرات غير مباشرة) :

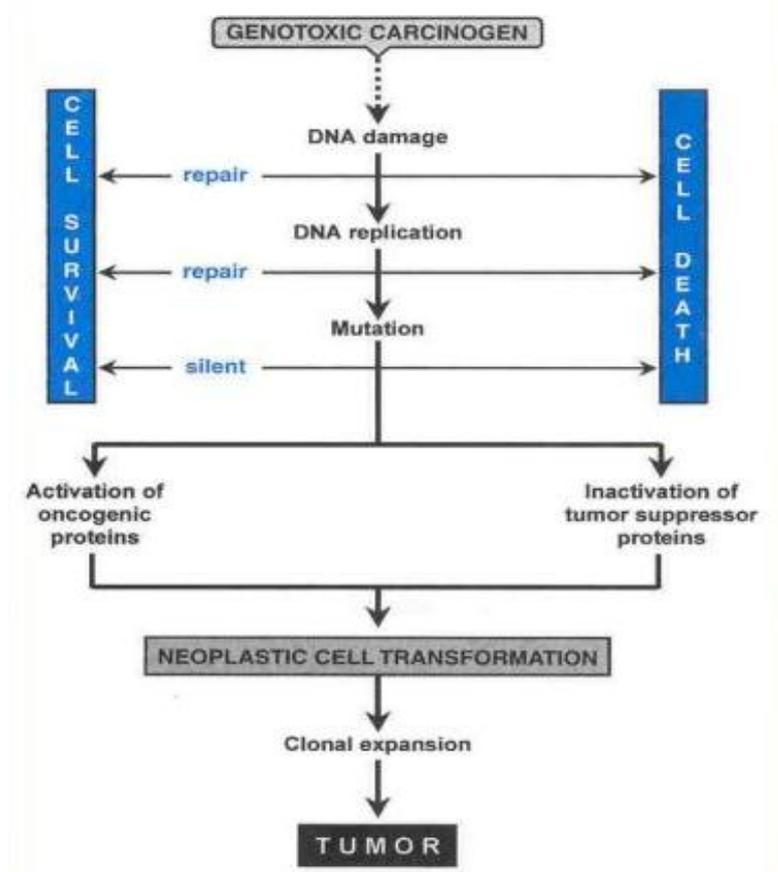
مثل الفحوم الهيدروجينية الحلقية العطرية ، و نظرا لان معظم المواد ذات التاثير المطفر يرجع فعلها الى نواتج استقلالها لذلك تسمى مركبات ما قبل التطفر او قبل التسرطن .

و قد يقع التغيير الحادث بالطفرة الجينية في مكان محدد فتسمى بالطفرة الموضعية و التي يمكن تتبعها و الكشف عنها من خلال التحليل الجيني

و عليه فالطفرات الجينية تكون باحد الاشكال التالية :

- طفرة تلقائية Spontaneous mutation تحدث بشكل طبيعي و بدون سبب واضح
- طفرة مستحثة Induced mutation نتيجة التعرض لمواد كيميائية مطفرة او مواد طبيعية المنشأ مطفرة مثل الاشعة السينية و فوق البنفسجية
- طفرة تركيبية Structural mutation تحدث نتيجة تغيرات في المحتوى اما طفرات احلال او استبدال او تغير الهيكل او الاطار
- طفرات الخلايا الجسدية Somatic cell mutation و يلاحظ هنا علاقة او رابطة بين ظهور الطفرات و الاصابة بالسرطان و هناك نوعين من خلايا السرطان تلعب الطفرات دورا مهما في عملية تنشيطها او التقليل من تنشيطها :

- ١ - جينات محدثة للسرطان Oncogenes و التي تحفز تحول الخلايا الطبيعية الى ورم و تنشأ من جينات ما قبل التسرطن Protooncogenes و الموجودة في الخلايا الطبيعية و التي حدث بها تغير وراثي
- ٢ - جينات كابحة للورم Tumor suppressor genes و مثال عليها جين P53 و لطالما ان عملية التزايد الخلوي الطبيعي خاصة هي ناتج للتوازن بين العمليات المحفزة للنمو مثل عوامل التكاثف و العمليات المحددة للنمو كعامل P53 فان حدوث الطفرات بالمادة الوراثية يخل بهذا التوازن



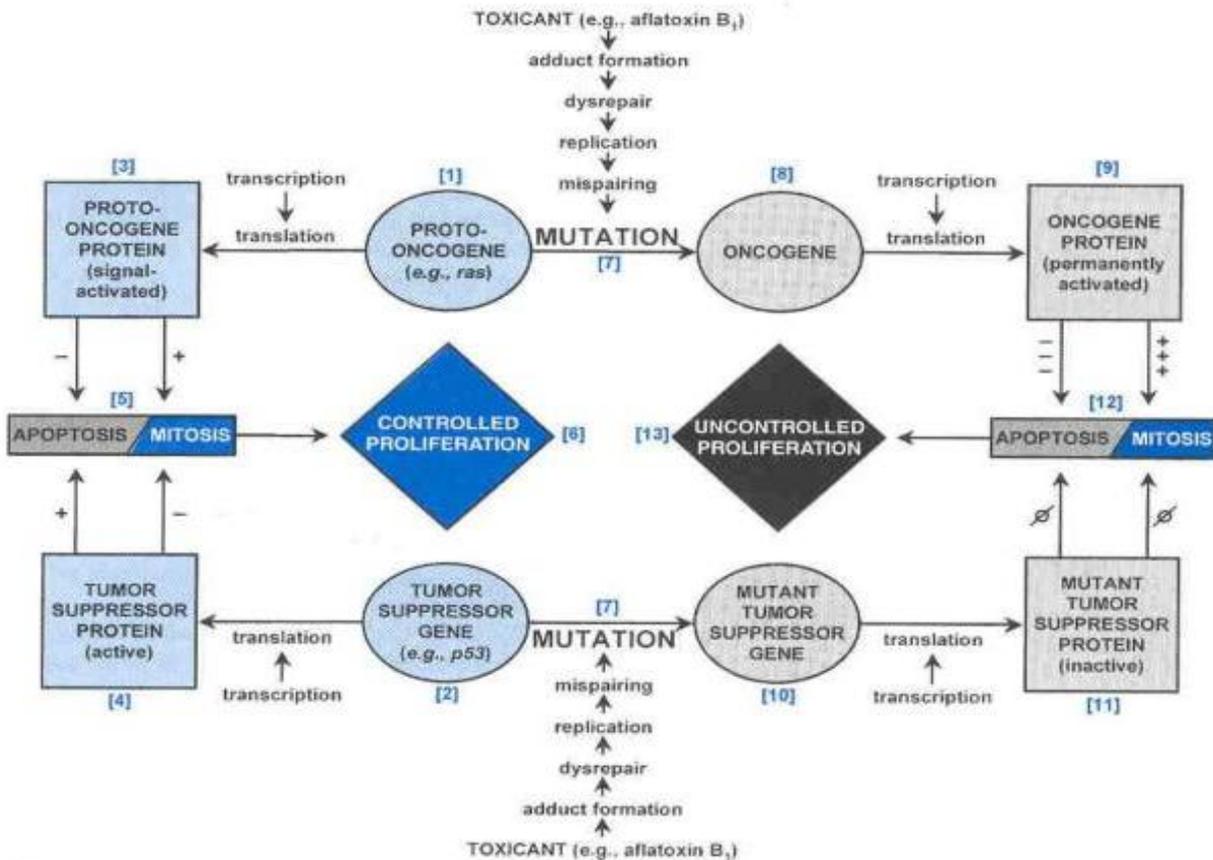


Figure 3-26. A model of cooperation between a proto-oncogene (1) and a tumor suppressor gene (2) before and after mutation.

٣ - التأثير في قابلية النفوذ الخلوية و في وظيفة جدار الخلية :

Toxic alteration of cellular maintenance

Impairment of internal cellular maintenance:

mechanism of cell death

- ◆ ATP depletion (Table 3-6)
- ◆ Ca accumulation (Table 3-7)
- ◆ ROS/RNS generation

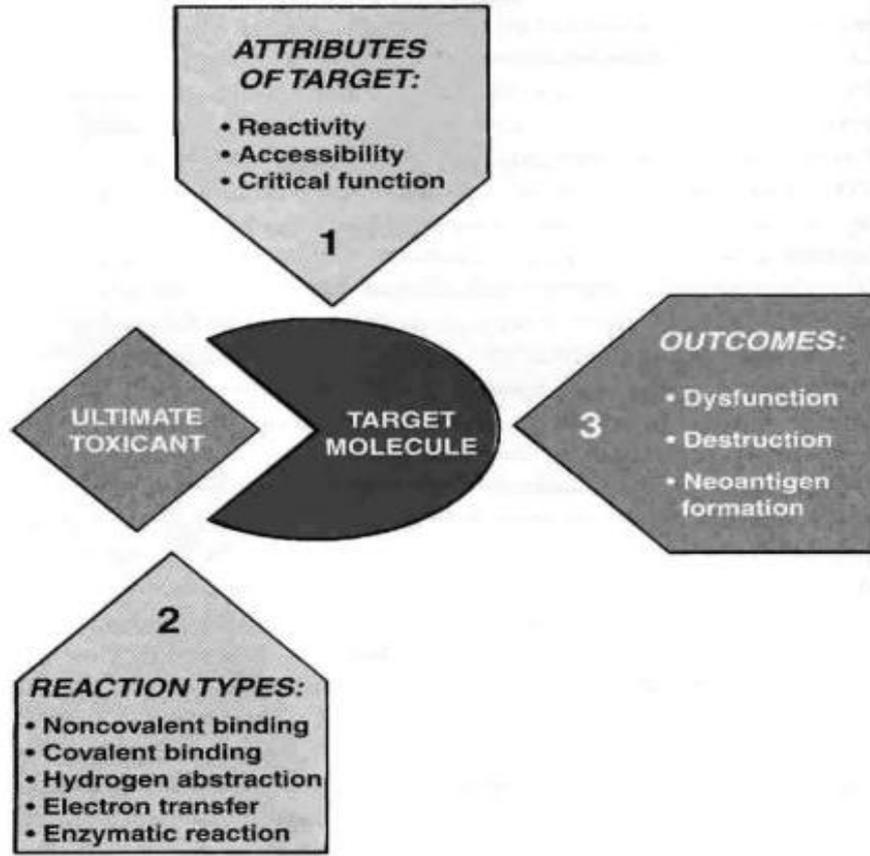


Figure 3-7. Reaction of the ultimate toxicant with the target molecule; the second step in the development of toxicity.

يتألف الغشاء الخلوي من صفيين من جزيئات الليبيدات الفوسفورية تشكل محوره و من جزيئات بروتينية تتوضع جزئياً على المحور ، كما انها تتوضع على صفي الفوسفوليبيدات تستطيع بعض الجزيئات السمية عبور غشاء نمط خلوي معين و لا تستطيع عبور غشاء نمط خلوي آخر ، و لذلك تتراكم المواد السامة المختلفة في نسيج مختلفة من الجسم كما يمكن للمواد السامة ان تبدل في التفاعلات الانزيمية التي تتناول استقلاب مادة ما بتاثيرها على الانزيمات بشكل غير مباشر ، اذ يمكن ان يؤدي تاثير المادة المثبطة على قابلية نفوذ الغشاء الخلوي بالنسبة للمادة الاصلية او بالنسبة للمادة المساعدة للمادة الاصلية لتثبيط قابلية النفوذ هذه او القضاء عليها ، مما يؤثر في سلسلة التفاعلات الانزيمية التي تدخل فيها هذه المواد .

كما ان بعض المواد السامة او الدوائية ترتبط ارتباطاً نوعياً بعضيات خلوية معينة مثل المضادات الحيوية التي ترتبط بالجسيمات الريبية ة يسبب هذا الارتباط تاثيرات موضعية او عامة في الجسم و هناك سموم اخرى تتراكم تراكم نوعياً في عضو دون آخر فمنها ما يتوضع في الكبد او في الرئة او في الكلية او اي عضو آخر و تسبب اذيات مختلفة في هذه النسيج تتدخل بعض السموم في عملية التفاعل بين المستقبلات و المادة الفعالة

- و تؤثر سموم اخرى في انتاج الخلايا للطاقة او تخل بتوازن الكالسيوم في تركيزه بين داخل الخلايا و خارجها فنقوم بعض السموم بتخريب الغشاء البلازمي و تعطيل عمل المضخات المسؤولة عن حفظ هذا التوازن مما يؤدي لزيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلية و اذيتها لانه قد ينتج عن هذه الزيادة :
- استنفاد الطاقة الاحتياطية و خلل في وظيفة الخيوط الدقيقة الداخلة في بناء هيكل الخلية مما يسبب تفككها و انحلالها و تكون بثرات على سطح الغشاء الخلوي و فقدان حيويته
 - تنشيط الانزيمات الحالة فالمستويات العالية من الكالسيوم داخل الخلية تثبط تصنيع ATP داخل الميتوكوندريا ، و نتيجة لنشاط انزيمات الاكسدة عن طريق الكالسيوم قد ينتج عنها زيادة Reactive Oxygen Species (ROS) التي تؤدي الى تلف الاغشية الداخلية للميتوكوندريا .
 - زيادة نشاط انزيمات الاماهاة و التي تؤدي بدورها الى تخريب البروتينات و الفوسفوليبيدات و الحموض النووية و بالتالي تخرب الغشاء الخلوي ، اما تنشيط الانزيمات النووية الداخلة فتؤدي الى تكسير و تحلل ال DNA و مثال ذلك مركبات الديوكسين و خاصة TCDD (تترا كلوروديبينزوديوكسين) الذي يؤدي الى موت الخلايا
- فيزيولوجيا
- و بالتالي فان فرط الكالسيوم الخلوي ينشط العديد من العمليات التي تتداخل مع قدرة الخلايا في المحافظة عهلى تركيبها و تكامل وظيفتها و صيانتها
- من السموم التي تسبب خلل في تركيز الكالسيوم الزرنيخ و الكوبالت و الباراكوات .