

طيف الجرعة السامة Spectrum of toxic dose

عرف العالم الاغريقي جالينوس السم بأنه اي مادة او عامل له القابلية على احداث ضرر جسيم في النظام الحيوي بتركيزه القليلة. وقد اعترض ابن رشد على تعريف جالينوس في عدم تحديده للمادة السامة وكميتها. و يعرف السم ال poison بأنه كل مادة مهما اختلف مصدرها و نوعيتها و كميتها لها القدرة بذاتها او مركباتها الايضية او مشتقاتها المحدثه بواسطة النظام الحيوي على احداث ضرر جسيم بالنظام الحيوي سواء كان ملحوظا ام غير ملحوظ مؤقتا ام دائما ، انيا او متأخرا . ومن ذلك نستنتج ان افضل تعريف للمادة السامة هو:- اي مادة او مركباتها الايضية تعطى بجرعة غير مناسبة (كالعمر او وجود حمل) بكمية غير مناسبة بحالة غير مناسبة و بعدد مرات غير مناسبة . ويعرف الطيف ال Spectrum بأنه المدى الحاصل من بداية ظهور ابسط اشكال التسمم (التأثيرات الجانبية الضارة) الى حين انهيار النظام الحيوي . بينما تعرف ال Dose بأنها كمية المادة السامة التي لها القابلية على احداث طيف التأثير السام . في حين تعرف ال Dosage بأنها الشكل الصيدلاني الذي يحتوي على الجرعة . و عموما يتحدد طيف الجرعة على عاملين هما:-

1- الجرعة الفعالة Effective Dose

2- الجرعة القاتلة Lethal dose

و كل من العاملين له طيف خاص به قد يكون متداخلا او غير متداخل مع الاخر ، و يبدأ طيف الجرعة الفعالة بتميز حدوث احد ضررين اثنين قبل انهيار النظام الحيوي :-

1- اما حدوث ضرر ضمن طيف سريري لا يخص حادث معين Event و انما يحدث واحدا او سلسلة من الاضرار بالنظام الحيوي في جهاز او عدة اجهزة من هذا النظام و اكثرها ضررا هو الموت (نهاية الطيف) .

2- لا يحدث ضرر سريري ملحوظ و السبب في ذلك يرجع الى عاملين :-

أ- تأثير المادة السامة يكون ميكروسكوبي لا ينعكس على الشخص في الان بل من الممكن ان ينعكس بعد مدة (الحاد مقابل المزمن) و ذلك بعد ان يفسر الضرر الميكروسكوبي الى ضرر سريري واضح للعيان.

ب- لا يحدث ضرر على الشخص نهائيا حتى ميكروسكوبي و ذلك لان النظام الحيوي سعة احتوائيته Buffering capacity لتأثير المادة السامة بالاعتماد على ما يمتلكه ذاتيا من طرق مضادة لحدوث السمية.

تقييس الخطورة Risk measurement

تقيس الخطورة لكل مادة سامة مختبريا بأستخدام عدد من انواع الحيوانات اللبونة و ذلك لاحداث تقاطعها و اسقاط الاعراض السامة التي تسقط عليها منحى الاعراض السامة التي من الممكن حدوثها في الانسان ، ويستخدم لهذه الحالة مختبريا نوعين من القوارض مع نوع اخر من الحيوانات اللبونة دون مرتبة الانسان اكبر سعة و اقل سرعة في الاستقلاب الايضي الفائق في حين يكون الانسان اكبر سعة و اقل سرعة في الاستقلاب الايضي و تتلخص الفروقات بين القوارض و الانسان ما يلي :-

1- Mass index (الوزن / المساحة السطحية)

2- Metabolism rate

3- المساحة السطحية Surface area

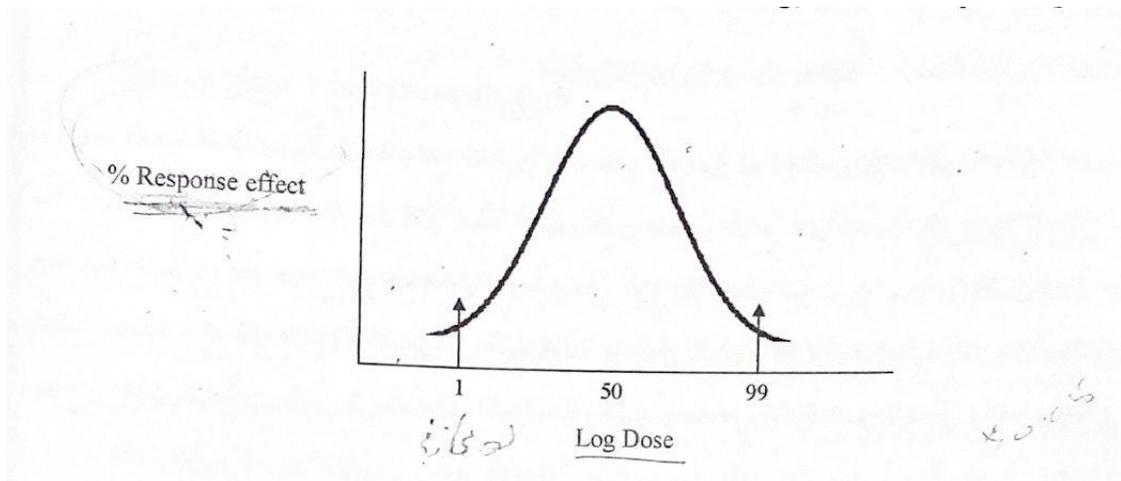
4- Life span مدة الحياة (العمر Age)

5- عدد الاجيال خلال دورة الحياة (في الانسان يبلغ معدل عدد الاجيال 3 خلال دورة حياته بينما في القوارض يصل الى 50 جيل)

هذه الطريقة البحثية تستخدم لمعرفة تأثيرات السم على النوع كما تهيب فرصة لدراسة الاعراض التي يمكن ان تحدث في الانسان بالمقارنة مع مثيلاتها من الحيوانات ، و ايضا دراسة المركبات الايضية و طرق ازالتها من النظام الحيوي لذا فأن تقييس خطورة اي تأثير جانبي سمي يتدرج بشكل طردي في معظم الاحوال و يلاحظ واضحا في التأثير السمي المتراكم Accumulative toxicity و الذي ينتهي بالقتل Lethality .

منحنى الطيف التائيري مع الجرعة Dose response curve

يبدأ هذا المنحنى بطور عدم التأثير (طور الخمود Lag phase) و يحدث بسبب عدم وصول المادة الى تركيز مؤثر (اي ضمن قابلية الاستيعاب للنظام الحيوي) و بعد ذلك تبدأ سلسلة من التأثيرات السامة حسب حساسية النظام الحيوي المتعرض حيث ان الانظمة الحيوية لنفس النوع او اللانواع تختلف اختلافا معنويا بدرجة التأثير (الحساسية) للمادة السامة . و تبدأ هذه السلسلة من ED₁ الى ED₉₉ شكل يوضح منحى التوزيع الطبيعي للجرعة و التأثير .



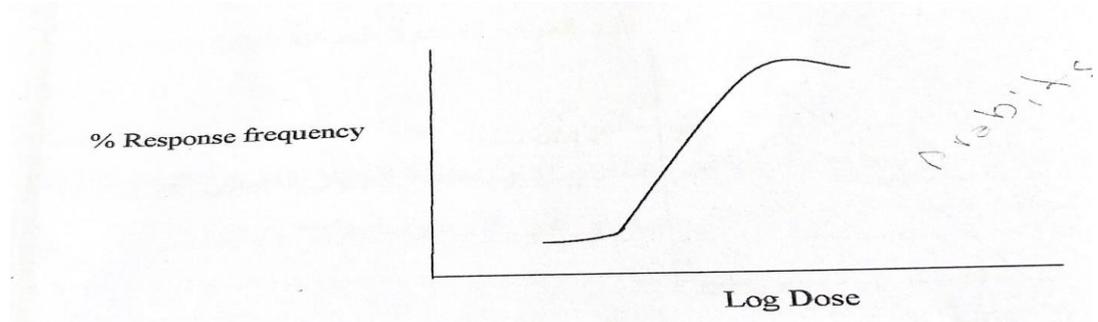
تعريف ED_1 :- بأنها تلك الجرعة التي لها القابلية على احداث التأثير السام في فرد واحد من اصل 100 فرد من الانظمة الحيوية المتعرضة لنفس النوع .

بينما تعرف ED_{99} :- بأنها تلك الجرعة التي لها القابلية على احداث التأثير السام في 99 فرد من اصل 100 فرد من الانظمة الحيوية المتعرضة لنفس النوع .

ان المتوسط بين ED_1 و ED_{99} هو ED_{50} الذي يعرف بأنه مقدار الجرعة السامة التي تؤثر في نصف عدد الانظمة الحيوية المتعرضة لنفس النوع و الذي يعد المقياس النموذجي لمقارنة المواد السامة فيما بينها و بين تأثيراتها على الانظمة الحيوية . يتبع منحنى رسم الدالة (ED) نفس منحنى التوزيع الطبيعي الاحصائي Normal Distribution من التمعن في المنحنى التوزيع الطبيعي للوغارتم الجرعة مقابل النسبة المئوية لعدد مرات التأثير ل 100 نظام حيوي نجد ان تأثير المادة السامة يمر بطورين احدهما في اقصى اليمين و الاخر في اقصى الشمال و يمثلان الافراد الذين لهم استجابة غير طبيعية (حساسية) فأما تكون الاستجابة شديدة و متطرفة او استجابة ضعيفة و تسمى هذه الظاهرة لذوي الاستجابة المتطرفة Idiosyncrasy و من الامثلة على الاستجابات المتطرفة هو نشر الهنود الحمر تدخين ورق التبغ لتخدير الجنود الامريكان و القبض عليهم في حين استخدم الامريكان و الاوائل نشر شرب الخمر بين الهنود الحمر للسيطرة عليهم فكانت استجابة الجنود الامريكان للتبغ ضعيفة بمرور الزمن و زيادة عدد مرات الاستعمال بل اصبحت

منبها بينما كان الخمر ذو استجابة شديدة بمرور الزمن و زيادة عدد مرات الاستعمال ، عموما هنالك نوعان من Idiosyncrasy :-

- 1- نوع له علاقة بشدة التأثير المذكور اعلاه.
- 2- نوع له علاقة بنوع التأثير مثل المورفين ذو تأثير مخدر على الانسان في حين يكون تأثيره منبه عصبي على الخيل .



طيف الاضرار الغير المرغوبة

هنالك طيف واسع من الاضرار غير المحبذة المحدثه بواسطة المواد الكيميائية فقسم منها خطير جدا و يهدد الحياة وقسم اخر ممكن التعامل معه بسهولة او اهماله فكل عقار يحدث مجموعة من الاثار بالنظام الحيوي و لكن واحدا منها على الاغلب هو المرغوب به لاجداث تأثير علاجي و البقية تسمى الاضرار الجانبية التأثير العلاجي Therapeutic effect :- و هو ذلك التأثير المحدد و بالشدة المحددة المحدث بواسطة مادة كيميائية معينة (الدواء) او مستخلص نباتي معين (سام) على النظام الحيوي و يكون مرغوبا به . وتعرف الاضرار الجانبية Side effect :- هي مجموعة من التأثيرات الغير مرغوب بها المحدثه بواسطة المواد الكيميائية (الدواء) على النظام الحيوي و الخارجة عن الطيف العلاجي لتلك المادة .

انواع الاضرار الجانبية :-

1- يكون من نفس التأثير العلاجي مثل (القرفة) قادرة على ايقاف الافراز الحامضي للمعدة في حالة علاج القرحة المعدية و لكن ايضا تسبب جفاف الفم و الحلق مما يعرقل عمليات التذوق و هضم السكريات بواسطة انزيم الامليز المفرز مع اللعاب.

2- من غير فصيلة التأثير العلاجي مثل (جوزة الطيب) تناولها بجرعة كبيرة تعتبر من المواد المخدرة المسكنة للالم لكنه يثبط حركة التنفس.

3- ان يكون التأثير الدوائي في جانب و الضرر الجانبي في جانب اخر مثل مضادات الهستامين (لزنجيل) تستخدم في حالة الحساسية و التحسس لغرض العلاج لكنها مثبتة للجهاز العصبي المركزي و تحدث التسكين و النوم ، و فيما يلي انواع الاضرار الجانبية او الغير مرغوب بها :-

أ- الحساسية و تفاعلاتها Allergic reacation

ب- الاضرار التي تحدث بسبب التأثير العلاجي غير المتوقع الشدة.

ان حساسية النظام الحيوي للمادة العلاجية مرتبطة و متحكم بها بواسطة التركيبية الجينية لذلك النظام الحيوي و لكن في بعض الاحيان نرى افراد من ذلك النظام الحيوي يتأثرون تأثيرا شديدا بالفعالية الدوائية لتلك المادة المستخدمة في العلاج لاسباب عديدة منها مثلا عدم قابليتهم الجينية على تمثيل تلك المادة مما يسبب بقاء التأثير العلاجي لتلك المادة المستخدمة مدة اطول من المتوقع و فعالية اشد.

التأثيرات السمية و طبيعتها:-

التأثير الانى للسم مقابل التأثير المتأخر

تعرف التأثيرات الانية للسم بأنها تلك التأثيرات التي تحصل بسرعة بعد اعطاء او التعرض الى الجرعة الاولى للمادة السامة بعكس التأثيرات السمية المتأخرة لان الاخيرة تحتاج الى مدة طويلة قد تستغرق اياما او سنوات لاحداث ذلك التأثير بعد التعرض للمادة السامة لمرة واحدة او لعدة مرات . ومن الامثلة على التأثيرات السمية الاتية :-

1- التعرض لمادة السيانييد يسبب قصور حاد في قابلية هيموغلوبين الدم على الاتحاد بالاكسجين مما يسبب الاختناق البايوكيميائي ثم الموت.

2- التعرض المباشر او تناول بعض المستخلصات النباتية مثل مستخلص عشبة Ragweed

المسببة للحساسية من قبل الاشخاص المتحسسين يسبب الصدمة المناعية Anaphylatic

shok من ثم الموت .

ومن الامثلة على التأثيرات السمية المتأخرة :-

أ- التعرض او تناول الكلايكوسيدات بجرعات كبيرة لعدة مرات يؤدي الى تراكمه بالجسم و الى الموت و لكن بعد عدة سنوات من ذلك التعرض

ب- التعرض لمادة الزرنيخ بشكل مستمر يسبب تلف الانسجة الدماغية ومن ثم الموت بعد عدة اشهر.

تداخلات المواد الكيميائية

عند تقييم اطراف التأثيرات السمية لعدد من السموم يجب علينا معرفة تداخلات هذه السموم مع بعضها او مع جزيئات كيميائية اخرى تكون موجودة ضمن النظام الحيوي Endogenous عند التعرض لهذه المواد السامة و تتخذ الية هذا التداخل اشكالا متعددة منها:-

- 1- التداخل بتغيير عمليات امتصاص المواد السامة سواء عن طريق الجهاز الهضمي او غيره.
- 2- التداخل بعمليات الايض السمي للمواد السامة .
- 3- التداخل عن طريق ربط المواد السامة بالبروتينات و الشحوم الموجودة بالنظام الحيوي المتعرض.
- 4- التداخل بتغيير عمليات طرح المواد السامة عن طريق الجهاز البولي للنظام الحيوي او غيره

الاستجابة Response

تعرف الاستجابة بأنها اي تأثير للمادة السامة الذي ينعكس كرد فعل من قبل النظام الحيوي بشكل دوائي او فسيولوجي او دوائي او بايوكيميائي و يتناسب رد الفعل (الاستجابة) طرديا مع تركيز المادة السامة بشكل عام حتى تصل الى منتهى الاستجابة التي بعدها للتأثر مهما زاد تركيز المادة السامة .

التركيز القاتل (LC₅₀) Lethal concentration

يعرف ال LC₅₀ بأنه تركيز المادة السامة في المحيط المائي او الهوائي الذي يتعرض له النظام الحيوي و يتسبب في موت 50% من اعداد ذلك النظام هنالك فرق بين LC₅₀ و LD₅₀ هو

- 1- تركيز المادة السامة في ال LD₅₀ مسيطر عليه من قبل الباحث بينما ال LC₅₀ يكون تركيز المادة السامة غير مسيطر عليه لانه في محيط مفتوح (مائي او هوائي)

2- طريقة اعطاء المادة السامة في LD₅₀ من نوع التعرض المقصود (اما الجهاز الهضمي او الجلد او الجهاز الوعائي) بينما ال LC₅₀ تكون طريقة التعرض غير مقصودة و تعتمد على الجهاز البايولوجي المتعرض لذلك السم و الكمية التي يستطيع ان يستخلصها في المحيط المائي او الهوائي او الجلدي لذلك تعتبر طريقة التعرض عن طريق الجلد من الطرق التي يصعب السيطرة عليها كما انها لا تعتمد من قبل الباحثين كعلم السموم الا اذا كان العامل السام لا يمكن التعرض له الا عن طريق الجلد فقط .

و تعتمد نفس القياسات الامان و قياس درجة السمية لل LD₅₀ في قياس درجة الامان و السمية لل LC₅₀ .

طرق قياس طيف ال LD₅₀ و ال LC₅₀

يتم قياسهما للمواد النشطة فسيولوجيا و بايوكيميائيا و ذلك لان المواد غير النشطة ذات طيف واسع بعيد جدا عن طيف السمية و يعتمد في تقييسهما في عدة طرق لتقدير الجرعة الاولية starting dose في طيفهما و التي يجب ان تأخذ بالاعتبار الحالات الاتية :-

اولا : في حالة المادة السامة معروفة و لها نظائر

1- اذا كان للمادة السامة مشابه في النظام الحيوي و بأحتكاك مباشر معها يتم تقاطع الجرعة السامة للمادة المشابهة مع تلك المادة المجهولة الطيف (المعروفة) و يبدأ بتلك التراكيز تجارب قياس ال LD₅₀ و LC₅₀ .

2- الاعتماد على دراسة التركيب الكيميائي للمادة المراد تقييسها

3- الاعتماد على النشاط الفيزيائي للمادة المراد تقييسها بأعتقاد مرجع مثلا: الاشعاع الذي يبثه اليوانيوم ممكن مقارنته مع الاشعاع الذي يبثه مركبات اخرى نشطة اشعائيا مثلا (اليود النشط) .

4- الاعتماد على النظائر الكيميائية مثلا تقييس الحوامض العضوية بالمقارنة مع مرجع مناسب ال acetic acid الخل مقارنة مع ال citric acid .

مما تقدم يتبين ان الطرق اعلاه تستعمل فقط في حالة وجود نظائر او ما شابه للمادة من الناحية الفيزيائية او الكيميائية او البايولوجية .

ثانيا: في حالة خليط من المواد السامة غير معروفه و ليس لها نظائر معروفة هنالك عدة طرق ابتدائية لتحديد طيف الجرعة السامة او التركيز السام اعتمادا على ما يلي :

- 1- طريقة المتواليه العدديه بأستخدام التراكيز 1،2،3..... الخ .
 - 2- طريقة المتواليه الهندسيه بأستخدام التراكيز 2،4،8... الخ.
 - 3- طريقة المتواليه اللوغارتميه بأستخدام التراكيز 10،100،1000.... الخ.
- بعد تحديد الجرعة الابتدائية لطيف LD_{50} و LD_{50} Starting Dose يجب اخذ تراكيز اقل و اعلى منها لخصر طيف LD_1 و LD_{99} و كذلك LC_1 و LC_{99} .

ملاحظة هامة :

عند تقييس طيف الجرعة السامة يجب مراعاة شرطين هامين :

- 1- العلاقة بين الوقت و التأثير (الموت)
 - 2- طريقة الاعطاء او التعرض للمادة السامة .
- و هذين الشرطين يجب ان يكونا موجودين عند تقييس LD_{50} و LC_{50} للمادة الواحدة و كذلك المقارنة بين مادتين او اكثر من المواد السامة .

تحديد الجرعة المميته الوسطية LD_{50} Determination of LD_{50}

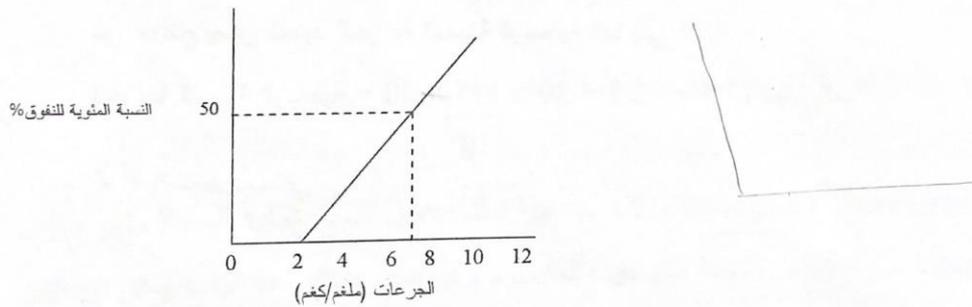
تعرف الجرعة المميته الوسطية بانها الجرعة التي تميت 50% من حيوانات التجربة نتيجة لاعطاء جرعة كبيرة واحدة من السم خلال فترة معينة و غالبا ما تكون خلال 24 ساعة و يمكن تحديدها بعدة طرق :

1- الطريقة اللوغارتميه Logarithmic method

تجرى بأعطاء جرعات متدرجه من السم لمجموعات متساوية من حيوانات التجربة لا تقل كل مجموعة عن 10 حيوانات ثم يسجل عدد النفوق لكل جرعة خلال 24 ساعة ثم تحدد الجرعة المميته الوسطية بعمل منحنى بياني للعلاقة بين نسبة النفوق و الجرعات على ورق لوغارتمي .

مثال : حقنت جرعات متدرجه من سم ما في وريد مجموعات من الفئران كل مجموعة تضم 10 فئران و كانت نسبة النفوق في كل مجموعة كما في الجدول :- تعين الجرعة المميته الوسطية بالطريقة اللوغارتميه.

النسبة المئوية للموت للنفوق %	النتيجة بعد 24 ساعة من الحقن		عدد الحيوانات في المجموعة	الجرعة ملغم/كغم من وزن الجسم	رقم المجموعة
	عدد الأحياء	عدد النفوق			
0	10	-	10	2	1
20	8	2	10	4	2
40	6	4	10	6	3
60	4	6	10	8	4
80	2	8	10	10	5
100	-	10	10	12	6



من النتائج يمكن تحديد الجرعة المميتة الوسطية للسم على أنها 7 ملغم / كغم عند رسم العلاقة بين النسبة المئوية للموت للنفوق و الجرعة ملغم / كغم من وزن الجسم .

2- طريقة بيرنز و كيربر 1953 Behrens and Karber

و تجرى بأعطاء جرعات متدرجة من السم لمجموعات متساوية من حيوانات التجربة مع مراعاة ما يلي :

- 1- ان يكون الفرق بين الجرعات المتتالية ثابتا .
- 2- ان تتحدد اكير جرعة لتحداث نفوق خلال 24 ساعة .
- 3- ان يتحدد اقل جرعة تحت نفوق جميع افراد المجموعة خلال 24 ساعة ثم تتحدد الجرعة المميتة الوسطية حسب القاعدة

الجرعة المميتة الوسطية = اقل جرعة تبدأ بقتل كل حيوانات التجربة - (الفرق بين الجرعات X متوسط النفوق في كل مجموعتين متتاليتين)

عدد حيوانات كل مجموعة

و يوضح المثال التالي طريقة تطبيق هذه القاعدة :-

حققت جرعات متدرجة من سم ما بالعضل في مجموعة من الجرذان و كان الفرق بين كل جرعة و اخرى 5 ملغم و حددت اكبر جرعة لتحداث نفوق 10 ملغم /كغم و اقل جرعة تبدأ بقتل جميع حيوانات المجموعة 30 ملغم /كغم خلال 24 ساعة وسجلت النتائج كما في الجدول :-
تعين الجرعة المميطة الوسطية بطريقة بينز و كيربر

رقم المجموعة	الجرعة ملغم/كغم من وزن الجسم	عدد الحيوانات	عدد النفوق خلال 24 ساعة	(أ)الفرق بين الجرعت	متوسط النفوق في كل جرعتين متتاليتين (ب)	أ × ب	مجموع أ × ب
1	10	10	-	5			
2	15	10	4	5	$2=(4+0)/2$	$10=2 \times 5$	
3	20	10	7	5	$5.5=(7+4)/2$	$27.5=5.5 \times 5$	10×9.5
4	25	10	9	5	$8=(9+7)/2$	$40=8 \times 5$	$125 =$
5	30	10	10	5	$9.5=(10+9)/2$	$47.5=9.5 \times 5$	

من النتائج يمكن تحديد الجرعة المميطة الوسطية كما يلي:-

125

الجرعة المميطة الوسطية = 30 - ----- - 30 = 12.5 - 17.5 ملغم / كغم

10