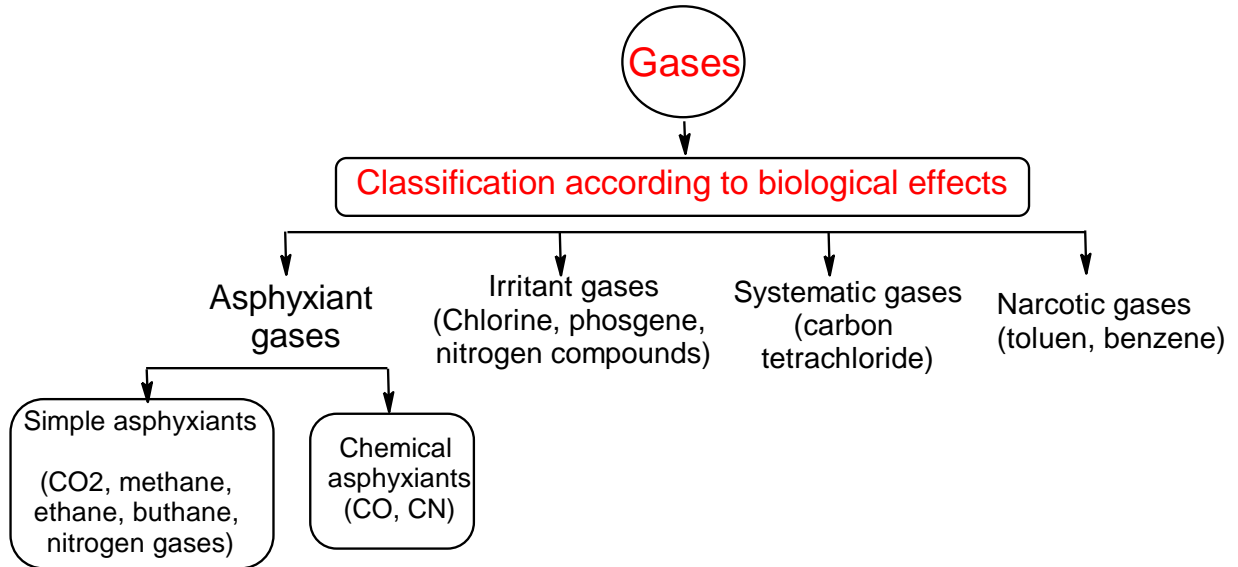


السموم الغازية و الطيارة (Volatile and gaseous poisons)

مقدمة عامة:

يعتبر الجهاز التنفسي من الطرق الشائعة لدخول السموم إلى العضوية الأسهل و الأسرع و الأكثر سمية. يوجد الكثير من السموم الخطيرة التي تدخل العضوية عبر الاستنشاق (التنفس) على هيئة غازات (gaz), أبخرة لمركبات طيارة (vapors), رذاذ (aerosols) أو أجزاء صغيرة تتواجد في الهواء (particles). التسممات الحاصلة عبر الاستنشاق تكون من النمط الحاد أو المزمن و غالبا ما تكون في الأوساط المهنية.

السموم الغازية و الطيارة



1. الغازات الخانقة Asphyxiant gases

وهي غازات غير مخرشة عديمة الرائحة و اللون تحرم أنسجة الجسم من الاكسجين مسببة حالة من نقص الأوكسجة hypoxia مسببة حالة الاختناق. و هنا نميز نوعين simple and chemical

1.1 الغازات الخانقة البسيطة Simple asphyxiants

هي عبارة عن غازات أو أبخرة تعمل على التقليل من نسبة الأوكسجين المستنشق في الهواء المحيط (FiO_2): Fraction inspired oxygen) لدى تواجدها بتركيز عالية و الموت الحاصل بهذا النوع من الغازات يعود الى نقص الأوكسجة أو hypoxemia

لا يكون لتلك المركبات أي تأثير فيزيولوجي بالتركيز المنخفضة و معظم الخطورة التي تشكلها تأتي من خصائصها الاشتعالية أو الانفجارية.

إن الانخفاض في FiO_2 في الجو المحيط (21%) الى 15% يتسبب في أعراض حادة من نقص الأوكسجة خلال دقائق بعد التعرض للمركبات الخانقة البسيطة. تتظاهر الأعراض ب:

- تنبيه ذاتي autonomic stimulation: زيادة في افراز الادرينالين يتسبب في تسرع القلب و تسرع التنفس و ضيق في التنفس.

- نقص أكسجة دماغية cerebral hypoxia: تروح, هذيان, عدم تناسق و اضطراب.

ولدى وصول ال FiO_2 الى أقل من 6% يحدث الموت بسبب ال hypoxemia

Simple asphyxiants include: H: Hydrogen, Helium; E: Ethane, Ethylene; N:

Nitrogen, Neon; C: Carbon dioxide; A: Acetylene, Argon; M: Methane; and P:

Propane, Propylene

تتضمن الغازات الخانقة البسيطة:

- الهيدروكربونية الأليفاتية :

methane (CH₄), ethane (C₂H₆), propane (C₃H₈), butane (C₄H₁₀), isobutane (C₄H₁₀), and liquefied petroleum gas (LPG). LPG is a mixture mainly of propane, n-butane, and isobutan

تمتاز تلك المركبات بتأثيرها المثبط للجملعة العصبية المركزية و لعضلة القلب (أكثر الأعضاء حساسية للاكسجين) من خلال الإنقاص في معدلات الاكسجين الجوي. لدى تواجد هذه الالكانات بتراكيز 14% (و مافوق فإنها تعمل على إنقاص الحدود الطبيعية للاكسجين (20%) الى أقل من الحدود الحرجة (18%) الضرورية لعمل الدماغ و القلب) 140.000ppm

- الغازات الخاملة: Helium, neon, argon, xenon, krypton, radon

- الاكسجين و ثاني أكسيد الكربون

1-2-1..الغازات الخانقة الكيميائية (Chemical asphyxiates):

و هي غازات تسبب نقص أكسجة الأنسجة من خلال التداخل مع نظام نقل الاكسجين (اول اكسيد الكربون) أو التنفس الخلوي (السيانيد) .

1-2-1-1التسمم بأول أكسيد الكربون (Carbon Monoxide poisoning)

هو غاز عديم الرائحة و اللون و الطعم و غير مخرش لدى مروره في الطرق التنفسية و كامل الامتزاج مع الهواء , و سريع الانتشار فيه لذلك يدعى بالقاتل الصامت "*silent killer*". حيث إن هذه الخصائص التي يتمتع بها يمنع ضحاياها من التنبه لخطر وجوده و بالتالي يفتك بهم دون أي مقاومة.

تعود التأثيرات السامة لهذا الغاز الى ألفته العالية للارتباط مع الهيموغلوبين و تشكيل (COHb)
 Carboxyhemoglobin و هو شكل معطل من الهيموغلوبين غير قادر على نقل الاكسجين الضروري
 لتنفس الخلايا و انتاج الطاقة اللازمة للقيام بالوظائف الخلوية المختلفة. و على اعتبار ان هناك أنسجة تحتاج
 للاكسجين أكثر من غيرها كال CNS و القلب فمن الطبيعي أن تكون الأكثر تأثراً بنقص الاكسجين الحاصل
 لدى التعرض ل CO حتى و إن كان هذا النقص لا يدوم لفترة طويلة

كيفية التسمم و مصادره:

يعتبر أول اكسيد الكربون (CO) من سموم البيئة بامتياز و أغلب التسممات الحاصلة هي تسممات عرضية
 وإن كانت التسممات القصدية موجودة (الانتحار).

ينتج ال CO عن كل عملية احتراق ناقصة للمواد التي يدخل الفحم في تركيبها كالخشب و مشتقات البترول
 $2C + O_2 \rightarrow 2CO$ مما يجعل وسائل التدفئة المعتمدة على احتراق هذه المواد و القيام بالشواء في
 المنازل أكبر مصدر للتسمم بهذا الغاز في حال لم تتم هذه العملية بشكل سليم و يتضاعف الخطر في حال
 حدوث التعرض في أماكن مغلقة و غير مهواة جيداً. كما أن الاحتراق الناقص لغاز الميثان الطبيعي يتسبب
 في انطلاق ال CO.

عادة يتواجد ال CO في هواء الجو بتراكيز اقل من 0.001% لأن معظم ال CO المتشكل عن الاحتراق
 الغير الكامل يرتفع إلى طبقات الجو العليا حيث يتم أكسدته بسرعة إلى CO₂. ومع ذلك فإنه يبقى الملوث
 الأكثر انتشاراً (pollutant).

كذلك, تتحرر كمية كبيرة جداً من ال CO من عوادم السيارات (و خصوصاً ذات المحرك الانفجاري) ما
 يجعله السم البيئي الأكثر خطراً في المدن المزدحمة أما عندما يتم تشغيل السيارات في الكراجات المغلقة فإن
 الحالة تصبح كارثية لأن كمية كبيرة من هذا الغاز السام تنطلق لحظة تحول البنزين الى الحالة الغازية و
 اشتعاله بالشرارة الكهربائية.

وبشكل عام معظم الأشخاص الذين يقضون في حوادث الحرائق يكون بسبب استنشاقهم للغاز السام CO
 اكثر من تعرضهم للحرارة أو الحروق.

يعتبر المحل الصناعي الشهير ثنائي كلور الميثان (CH₂Cl₂) methylene chloride من أحد مصادر التسمم حيث يستعمل في تحضير الدهانات و المنظفات المنزلية, اضافة الى أنه يدخل في تركيب الصباغات و طلاء الأظافر و قد تزايد استخدامه كمحل في في مستحضرات العناية الشخصية الارذاذية, فضلا عن استخدامه بحالته الغازية في تطهير الأماكن (fumigant). يصل هذا المحل عبر الاستنشاق او الهضم الى الجسم و يستقلب في الكبد ليعطي ال CO

من المصادر الهامة أيضاً للتعرض ل CO هو دخان السجائر الذي يحوي على 3-6% من CO مسبباً تلوث الجو بهذا الغاز بدرجة تفوق 8 مرات الحدود المسموح بها في بيئة العمل. من تدخين علبة أو علبتين سجائر يوميا يولد تراكيز دموية من ال CO مقدرة من 1.9 الى 3%.

عادة يحتوي الدم على تراكيز منخفضة من ال CO أقل من 1% . يعزى تواجد ال CO بشكل طبيعي في الدم الى تشكله الداخلي (endogenous formation) نتيجة استقلاب الهيموغلوبين أو غيره من المركبات رباعية النوى البيروولية (tetrapyrrols). هذه التراكيز تعتبر منخفضة و غير كافية لإحداث الأذية.

الأشخاص الأكثر عرضة للتسمم ب CO:

- (1) الأطفال لأن الطفل سرعة التنفس لديه مرتفعة مما يجعله يستنشق كميات كبيرة من الغاز
- (2) مرضى القلب (arteriosclerotic cardiovascular heart disease) الذين يعانون من نقص تزويد القلب بالاكسجين, إن وجود ال CO سيؤدي الى انخفاض في كمية الاكسجين الواردة للقلب مما يزيد من الأذية القلبية.
- (3) الاشخاص الذين يعانون من امراض رئوية انسدادية مزمنة (chronic obstructive pulmonary disease)
- (4) الأشخاص الذين يعانون من فقر الدم (anemia) حيث يكون المخزون لديهم من الاكسجين متدني.
- (5) الشيخوخ
- (6) الحوامل: و هنا يظهر خطر التدخين فالأم الحامل قد تكون سليمة لكن الجنين ليس لديه امكانية للاستفادة من دم ناقص الاكسجين مما يؤثر على نموه.

- (7) في الغرفة التي يوجد بها شخص طويل و آخر قصير فالطويل يتأثر بال CO اكثر من القصير
 (8) رجال الأطفال نسب ال CO عالية في الدم لديهم لتعرضهم الكبير لدخان النيران.

قديمًا كانوا يربون الطيور في المناجم و أماكن العمل المغلقة لمعرفة نوعية الهواء (air quality) وذلك لأن الطيور هي الأكثر حساسية لتراكيز الاكسجين المنخفضة, في حال موتها فهو دليل ان تراكيز الاكسجين في الهواء متدنية جدا و لا تلائم حياة البشر او ربما احتواء الهواء على غازات سامة كالميتان و هنا على عمال المناجم مغادرة المكان او اتباع اجراءات تدبيرية لحماية انفسهم.

آلية التسمم (Mechanism of toxicity)

التأثير على الهيموغلوبين:

يعد أول اكسيد الكربون من سموم الدم حيث أن تأثيره السمي الأساسي يكون على خضاب الدم (الهيموغلوبين)

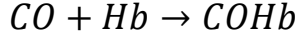
يحتوي الهواء الجوي على 20% اكسجين. يتم دخول الاكسجين الى العضوية عبر الاستنشاق حيث ينتقل الى الحويصلات الرئوية و لدى تماسه مع أغشية الحويصلات يتم ارتباطه مع الهيموغلوبين المتواجد في الكريات الحمراء مشكلا الاوكسي هيموغلوبين (يرتبط الهيموغلوبين مع اربع جزيئات اكسجين) حيث يتم انتقاله عبر الدم الى كافة الأنسجة حيث يتخلى هناك عن الاكسجين و يعود الهيموغلوبين محملا بثاني اوكسيد الكربون و يطرح عبر هواء الزفير وفق الية اختلاف الضغط الجزئي للغازات.

عندما يصل اول اكسيد الكربون الى العضوية عبر الاستنشاق فإنه يرتبط بالهيموغلوبين مسببا نقص أكسجة الخلايا (Hypoxia). يتم نقص الاكسجة بسبب:

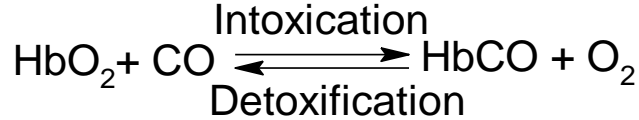
(1) انخفاض كمية الاكسجين المرتبطة بالهيموغلوبين في الكريات الحمراء

إذا خيرنا الدم في أيهما يرتبط بالاكسجين أو CO₂ فإنه سيأخذ ذو التركيز الأعلى, و لكن لو خيرناه بين الاكسجين و CO₂ و CO فسيختار ال CO. السبب في ذلك أن الحديد في هيموغلوبين الدم يكون رابطة

قوية مع أول أكسيد الكربون و هي رابطة أقوى من الاكسجين او ثاني اكسيد الكربون حيث يشكل
 الكاربوكسي هيموغلوبين او الخضاب المتقحم



يعمل اول اكسيد الكربون على ازاحة الاكسجين من معقده مع الهيموغلوبين ليرتبط هو معه و لكن هذا
 الارتباط عكوس وفق التفاعل التالي و الذي يشكل ايضا مبدأ معالجة التسمم به:



يمكن أن يعود و يتفاعل الاكسجين مع الكاربوكسي هيموغلوبين و يزيح أول أكسيد الفحم من معقده مع
 الأكسجين و يحرر الهيموغلوبين مما يزيد من الأكسجة و بالتالي انقاذ المتسمم.

أثبت العالم نيكلو (nicloux) أن ألفة الخضاب ل CO تفوق ألفته ل O₂ ب 240 مرة حيث أن تعرض
 الخضاب لمزيج غازي مكون من (1) حجم واحد من أول أكسيد الكربون و (240) حجم من الأوكسجين
 تؤدي الى أن نصف كمية الخضاب المتشكلة تكون بشكل اوكسي هيموغلوبين و الشكل الآخر يكون بشكل
 كربوكسي هيموغلوبين (50% HbO₂ + 50% HbCO). يتشكل 50% HbCO في حال كانت تراكيزه
 في الهواء تقدر بحوالي 1/240th من تركيز الاكسجين

بمعنى آخر فإن مكوث شخص في حيز مغلق حجم الهواء فيه 1000 ليتر (أي 200 ليتر من الأوكسجين
 20%) و يكون حاوي على 1 ليتر من CO (أي أن تركيز ال CO 0.1%) سيؤدي الى أن نصف خضابه
 يكون بشكل كربوكسي هيموغلوبين و النصف الاخر بشكل اوكسي هيموغلوبين.

نستنتج مما سبق أن كمية قليلة جدا من ال CO كافية في التسبب بانخفاض كبير في قدرة الكريات الحمراء
 على نقل الأوكسجين (استنشاق هواء يحوي على 0.1% من ال CO يمكن أن تكون قاتلة)

(2) الانخفاض في الضغط الجزئي الذي يؤمن انتيؤمن تحرر الاكسجين من الاكسي هيموغلوبين
 (نتيجة وجود كربوكسي ال CO) و بالتالي انخفاض توافر الاكسجين في الخلايا.

يتم ارتباط الاكسجين مع الهيموغلوبين في الدم وفقا لآلية الضغط الجزئي للغازات حيث كلما زاد الضغط الجزئي كلما زاد اشباع الهيموغلوبين بالاكسجين حتى الوصول الى حد معين بعده مهما زاد الضغط لا يزداد الاشباع. و من ثم يتم نقله الى الخلايا و تحرره هناك وفقا لآلية (ينتقل من الدم المؤكسج ذو الضغط الجزئي المرتفع للاكسجين pO_2 الى الخلية ذات الضغط الجزئي المنخفض). لدى ارتباط ال CO مع الهيموغلوبين فإنه يؤدي الى انخفاض ال pO_2 و ان هذا الانخفاض يزداد مع ازدياد كمية ال HbCO المتشكلة مما يتسبب في الانخفاض في كمية الاكسجين المتحررة و المتوفرة للأنسجة.

بناء على ما سبق إن مبدأ علاج التسمم بال CO يقوم على التعرض لضغط عال من الاكسجين.

التأثيرات الأخرى:

يرتبط ال CO ايضا مع ال hemoproteins المتواجدة داخل الخلية كالميوغلوبين myoglobin العضلي (و هو بروتين داخل خلوي يحوي الهيم في تركيبه) و بالتالي يؤثر على اكسجة خلايا العضلات الهيكلية و العضلة القلبية. كما أنه يرتبط مع هيموغلوبين الجنين وبعض انزيمات السلسلة التنفسية الميتوكوندرية مثل Cytochrom a3, cytochrom P450 التي تلعب دورا في تنفس الخلايا. (مع احتمال الابطاء في العمليات الاستقلابية للعديد من المركبات) يساهم هذا الارتباط في نقص الأوكسجة الحاصل.

اضافة الى تأثير ال CO على النقل العصبي (guanylat cyclase), توليد الجذور الحرة الاكسجينية.

امتصاص , استقلاب , اطراح (Absorption, metabolism, excretion)

تتعلق تراكيز ال CO في الدم (HbCO) (يتم التعبير عنها بنسبة الاشباع المئوية للخضاب ب CO) بتراكيز ال CO المتواجدة في الهواء المستنشق (يتم التعبير عنها بحجم ال CO في X حجم الهواء او ppm).

CO inhaled (ppm)	HbCO (% saturation)
1	0.49
10	1.94
100	14.45
1.000	62.41
10.000	94.31
100.000	99.40
900.000	99.93

انحلالية ال CO في الماء منخفضة جدا و تعزي التراكيز العالية له في الدم الى الفته العالية للارتباط بالهيموغلوبين.

نصف العمر الحيوي ل CO لدى الشخص السليم يقدر ب 4-5 ساعات. يتناقص العمر الحيوي الى 80 دقيقة لدى اعطاء 100% اكسجين و 23 دقيقة باستخدام ال hyperbaric oxygen.

إن أقل من 1% فقط من ال CO يتم استقلابه داخليا ليعطي CO₂ و الجزء الاكبر يطرح بشكله غير المستقلب و يزداد المعدل الاطراحي له في حال اعطاء الاكسجين النقي (100%)

سمات التسمم (Characteristic of toxicity)

كما ذكرنا سابقا ان استنشاق كمية قليلة جدا من ال CO كافية لتكون مسؤولة عن ظهور أعراض التسمم الحاد و التي تكون متناسبة مع نسبة اشباع الخضاب بال CO المئوية اي نسبة تشكل ال HbCO لان معايرة هذا الاخير لا تفيد الا في تأكيد التشخيص و ليس مؤشر دقيق لشدة التسمم. تتراوح القيم الطبيعية ل HbCO عند غير المدخنين بين 3-5% و لدى المدخنين 6-10% و لا تترافق هذه التراكيز مع ظهور أية أعراض

تظهر الأعراض الحادة للتسمم بشكل خاص في الأعضاء التي تحتاج الى معدلات عالية من الاكسجين كي تعمل كالدماع و القلب.

في حال التعرض لتراكيز سامة من ال CO عادة ما يكون تطور الاعراض بشكل متتابع (progressive) و يمكن تقسيمها الى طورين:

الطور الاول هو طور الاشباع (حيث يتم فيه ارتباط ال CO بالهيموغلوبين): يبدأ هذا الطور بأوجاع في الرأس مترافقة مع دوخة, اضطراب في الرؤية وأحياناً السمع. هذه الأعراض إضافة الى حدوث الغثيان و الاقياء و الاسهال يمكن أن تتسبب في تشخيص خاطئ على أنها تعود لحالة تسمم غذائي أو انفلونزا. و من ثم يبدأ الميل الى النعاس و رغبة لا يمكن مقاومتها في النوم و التي تمنع المتسمم من ابداء اي ردة فعل في الدفاع عن نفسه و الخروج من مكان الخطر و ان كان يعي لحالته الخطرة. في حال تناول الكحول اثناء التعرض ل CO فإن لذلك تأثير مؤازر لتأثيرات ال CO السامة (additive effect).

في الطور الثاني يدخل المتسمم تدريجياً في السبات و من ثم الموت الذي يحدث عادة نتيجة هبوط قلبي وعائي وهبوط في التنفس

CO inhaled ml.m ³ (ppm)	Duration of exposure	HbCO (% saturation)	Effect
100	8h or+	14.45	mild intoxication (cephalic and respiratory troubles)
500	hours	34.6	moderate intoxication (severe headache, dizziness, vision troubles, nausea, vomiting, collaps)
1.000	hours	62.41	severe intoxication (coma, depressed heart action, and respiratory rate, and possibly death)
10.000	minutes	94.31	Death within a few minutes
100.000	minutes	99.40	
900.000	minutes	99.93	

في حال التدخل في الوقت المناسب لإسعاف المتسمم, يمكن انقاذه من الموت و لكنه لا ينجو من الأذيات التي يمكن أن تطاله و التي عادة ما تكون شائعة الحدوث و هي عصبية نفسية (انفصام شخصية, أعراض باركنسونية, اضطرابات نفسية و ضعف ذاكرة), قلبية وعائية مرتبطة بنقص اكسجة العضلة القلبية, وذمة رئوية.

ان الجنين حساس جدا للتعرض ل CO مما قد يعرضه الى اصابات عصبية خطيرة. على المستوى البيولوجي يمكن ملاحظة حمض استقلابي و ارتفاع في نسبة أنزيمات (ALT) transaminases

أهم العلامات التشريحية التي تميز التسمم ب CO هو تلون الجلد باللون الأحمر الكرزى البراق (Bright cherry-red) الذي يبدأ حول الفم عندما تكون تراكيز ال HbCO تجاوز 25% من ثم تنتشر على الوجه و الأطراف مع تزايد نسبة الكربوكسي هيموغلوبين المتشكلة (يكون لونه احمر براق اغمق من لون الدم الطبيعي).

معظم الوفيات تحدث لدى الأشخاص المتسممين نتيجة توقف القلب في مكان الحادث أو الذين يدخلون المشفى و هم في حالة من السبات (اسعاف متأخر أو تعرض لكميات كبيرة من CO)

✓ التسمم المزمن: إن التعرض المتكرر لأجواء حاوية على CO بنسب ضئيلة او الافراط في التدخين المزمن يتسبب في حدوث أعراض سامة تراكمية و التي تتظاهر ب: اضطراب في الحواس (تقل القدرة على الشم و التذوق و يضعف السمع و عدم التمييز في حال وجود اختلافات في الضوء), اضطرابات حركية (تراجع في التناسق الحركي), قلبية وعائية (حيث يؤدي التعرض المستمر ل CO زيادة خطر التعرض لأمراض الذبحة القلبية

معالجة التسمم (management of poisoning)

Symptomatic treatment

المرحلة الاولى التي يجب البدء فيها مهمة جدا الا و هي اخراج الشخص من الجو السام و التأكد من عدم وجود أي شيء يعيق تنفسه. اضافة لابقاء الشخص المتسمم هادئا دون اي حركة لأن أي حركة للعضلات سيؤدي الى استهلاك اكبر للاكسجين و بالتالي يتناقص الوارد من الاكسجين للدماغ.

يتم اعطاء الاكسجين النقي (100%) بالسرعة القصوى بواسطة ماسك (12l/min) و يتم الاستمرار باعطاء الاكسجين الى ان يصبح ال HbCO أقل من 5%. تستمر هذه العملية لساعات قد تصل ل

24 ساعة في بعض الحالات. اثناء هذه العملية يجب تجنب اعطاء بيكربونات الصوديوم حقنا وريديا و الذي يمكن ان يؤثر على تحرر الاكسجين في الأنسجة.

اضافة الى التهوية الجيدة يتم اعطاء المضادات الحيوية لأن اي اصابة غازية تؤدي الى وذمة حيث أن ال CO غير منحل بالماء و يصل الى الاسناخ الرئوية و يخرب الخلايا و تصبح عرضة للنمو الجرثومي و تتشكل الوذمة . كما يمكن اعطاء الكورتيكوستيرويدات و الادوية المقوية للقلب عند اللزوم و في حال حدوث اختلاجات يعطى الديازيبام.

Specific treatment

اعطاء الاكسجين تحت ضغط عال (Hyperbaric oxygen (oxygen at increased pressure) تتم معايرة ال HbCO و من ثم المعالجة بالاكسجين حسب شدة التسمم (يمكن البدء بالمعالجة من خلال تقييم الأعراض):

أقل من 15% يتم اخراج المتسمم لاستنشاق هواء نقي (fresh air)

أعلى من 15% يتم اعطاء اكسجين نقي (100%) (normobare oxygen)

أعلى من 40% يتم اعطاء الاكسجين النقي تحت ضغط عال (hyperbaric oxygen)

ان تحرر ال CO من ال HbCO يتم بشكل تلقائي خلال (12-18 ساعة) (نصف العمر الحيوي يقدر 5 ساعات). في حال استخدام normobare oxygen ينقص هذا الوقت بمقدار 2-4 مرات ليصبح (3-9 ساعات) (نصف العمر الحيوي 90 دقيقة) أما استخدام ال hyperbaric oxygen فيسرع عملية التحرر و الاطراح (نصف العمر الحيوي 35-22 دقيقة).

سرعة التحرر من ال hemoproteins الاخرى ستكون اكثر بطأً في الهواء المحيط (48-72).

1-2-2-التسمم بالسيانيد**(Cyanide HCN, hydrocyanic acid, prussic acid)****مقدمة:**

هو سائل يتميز بتطايره السريع بالدرجة 26 مئوية ليعطي غاز سيانيد الهيدروجين ذو الرائحة المميزة (رائحة اللوز المر). يعتبر سيانيد الهيدروجين من أشد السموم فتكاً بالإنسان حيث إن استنشاقه بتركيز عال يسبب الموت المباشر اختناقاً.

لهذا المركب أهمية تاريخية و عرف بالحمض البروسي تم عزله لأول مرة من صبغة أزرق بروسيا و استخدم غازه المتطاير (سيانيد الهيدروجين) كأحد غازات الحرب الكيميائية (كان نابليون الثالث أول من استخدمه لهذه الغاية و من ثم استخدم في الحرب العالمية الأولى و الثانية). قام النازيون باستخدام ال Zyklon B و هو مبيد حشري مشتق من ال HCN في عملية الإبادة الجماعية .

مع أن التسممات التي يسببها ال HCN ومركباته أصبحت نادرة في الوقت الحاضر إلا ان انبعاثه و دوره في السمية التي يحدثها دخان الحرائق أعادت الاهتمام بالتسممات الناتجة عنه.

مصادر و كيفية التسمم بسيانيد الهيدروجين و مركباته:

معظم التسممات الحاصلة بحمض سيانيد الهيدروجين و مركباته هي تسممات عرضية . و من الأخطاء الشائعة النظر الى التسمم بالسيانيد و مركباته أنه لا يحدث إلا عن طريق الهضم من خلال ابتلاع مادة حاوية على السيانيد حيث يمكن ان يحدث التسمم عن طريق الاستنشاق (غاز سيانيد الهيدروجين) كما يتم من خلال الامتصاص عبر الجلد.

1 يتم التعرض للسيانيد و مركباته بشكل رئيسي لدى الأشخاص العاملين في مجال الصناعة. نورد بعض الأمثلة عن المركبات الحاوية على شاردة السيانيد (CN^-) و استخداماتها:

- حمض سيان الماء (HCN)

يستخدم الحمض في عملية التعقيم الغازي (Fumigation) للمستودعات, كمبيد حشري و كمبيد للقوارض في السفن. يستخدم أيضاً في الاصطناع الكيميائي و خاصة اصطناع المواد البلاستيكية المعروفة بالمواد المتماثلة الأكريلية (polyacrylonitile) و هو ينتج ايضاً عند احتراقها (احتراق المواد البلاستيكية و الألياف البولي أكريلية ينتج عنها مركبات حاوية على السيانيد).

- السيانيدات (السيانورات)

هي أملاح حمض سيان الماء. يطلق اسم السيانيدات على المركبات اللاعضوية الحاوية على الرابطة $C \equiv N$ في أملاحها مثل سيانيد البوتاسيوم و سيانيد الصوديوم. تستخدم السيانيدات في الصناعة المنجمية لاستخراج المعادن النفيسة كالذهب و الفضة و صناعة الجواهر و الفولاذ و التصفية الكهربائي (electroplating) و الاصطناع الكيميائي لكثير من المركبات.

- مركبات غير عضوية تدخل شاردة السيانيد في تركيبها

و لكن ليس لها سمية هذه الشاردة .

Metal cyanide complexes form salt – type compounds with alkali or heavy metal cations, such as potassium ferrocyanide ($K_4Fe(CN)_6$) or copper ferrocyanide ($Cu_2[Fe(CN)_6]$)

مثل: الايزوسيانات, التيوسيانات, الفيروسيانورات, الفريسيانورات و تستخدم في صناعات عديدة كصناعة المعادن

• النتريلات

و هي المركبات العضوية الحاوية على الرابطة $C\equiv N$ في أملاحها مثل ال CH_3CN (acetonitrile) و هو محل واسع الاستخدام في أجهزة التحليل الكروماتوغرافية, الأكريلونيتريل و يستخدم في صناعة الألياف الصناعية و المواد البلاستيكية. تمتاز هذه المركبات بسميتها العالية التي تعود الى تحرر شاردة السيانيد CN^- بعد الاستقلاب الكبدي.

• نتروبروسيد الصوديوم

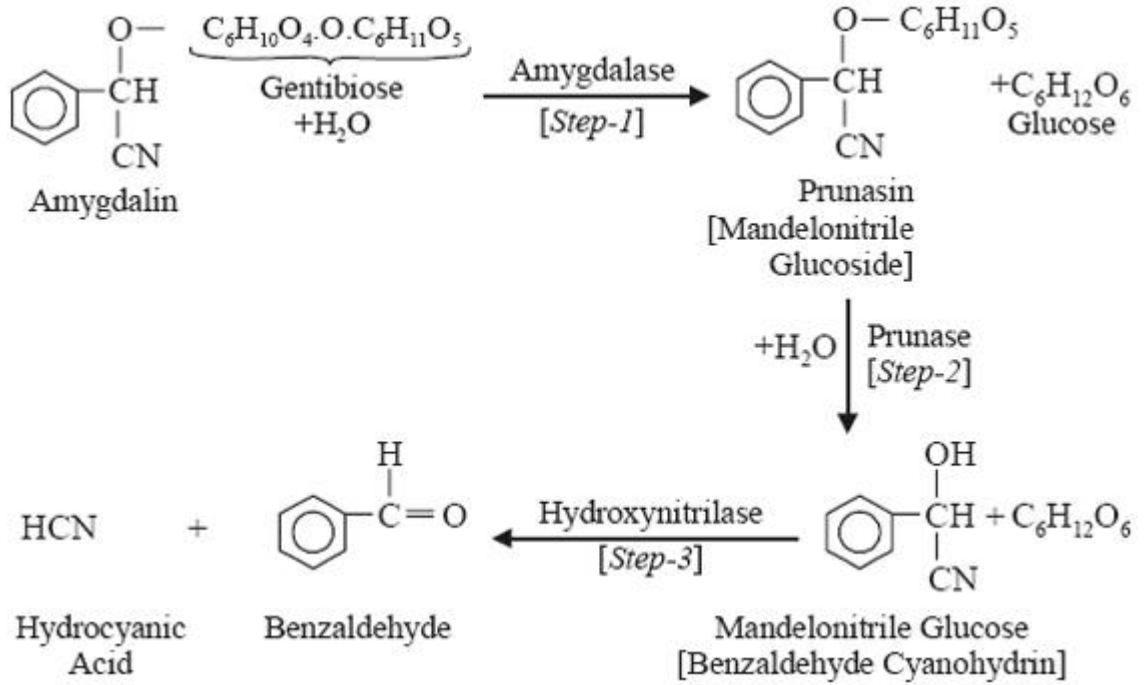
وهو دواء ذات فعالية موسعة للأوعية يعطى كخافض للضغط و يستقلب جزء منه ليعطي HCN . في حال فرط الجرعة من هذا الدواء تزداد كمية سيان الماء المتشكلة مما يتسبب في حالات تسمم شديدة.

• مركبات سيانوجينية هالوجينية

مثل $CNBr$, $CNCL$ و هي مركبات وسائطية في عملية الاصطناع الكيميائي. يعتبر ال $CNCL$ من مركبات الحرب الكيميائية الشهيرة.

2. الاسراف في تناول بذور بعض الفواكه و التي تحتوي على المركبات السيانوجينية كبذور التفاح و الدراق و الكرز و اللوز المر (تناول 10 حبات لوز مر كافية لحدوث التسمم) و هو تسمم شائع لدى الأطفال. وأهمها الأميغدالين و هو غليكوزيدسيانوجيني موجود في هذه البذور يتعرض لعملية حلمهة في المعدة تحت تأثير أنزيمات β glucosidase و ينتج عن عملية الحلمهة تحرر لحمض سيانيد الهيدروجين إضافة للبنزألدهيد و الغلوكوز

Biochemical pathway of amygdalin metabolism



إن هذا التفاعل بطيء في الوسط الحمضي مما يفسر تأخر ظهور أعراض التسمم لدى تناول البذور الحاوية على الاميغدالين.

ملاحظة: تقل السمية إلى حد ما إذا وجد الكحول والسكر في وقت واحد مع السيانيد والسبب في ذلك أن شاردة السيانيد تستطيع أن تتفاعل مع السكريات لتشكل الأميغدالين وهذا المركب غير ثابت جداً ويتحلل في الماء ليعطي من جديد سكر وسيانيد (في الروايات المتناقلة : كانت هناك محاولات لتسميم مستشارالقيصر الروسي (راسبوتين) عن طريق وضع السيانيد في نبيذه الأحمر وكعكه ولكنه لم يمت والسبب الأكثر احتمالاً لذلك هو أن الكمية الفعالة من السيانيد المبتلع تم تقليلها بسبب تفاعلها مع السكريات في النبيذ وتشكيلها لمركب الأميغدالين الأقل سمية)

3 في المخابر: إضافة الأحماض القوية إلى محاليل السيانورات من الأخطاء المخبرية المشهورة الذي يذهب ضحيتها قلبي الخبرة من الكيميائيين الذين يتعرضون لاستنشاق أبخرة سيانيد الهيدروجين الذي يتحرر بسرعة من هذه العملية .

الجرعة القاتلة (Lethal dose)

لا يستطيع الشخص مقاومة التأثير السمي للسيانورات و يموت خلال دقائق اذا كان التركيز بالهواء المستنشق من سيانيد الهيدروجين يزيد عن 200 ppm و خلال نصف ساعة الى ساعة في حال كان التركيز 100-150 ppm. السيانيدات الهالوجينية هي غازات مخرشة مثل كلور أو بروم السيانوجين و تكون قاتلة لدى استنشاقها بالتركيز (13 ppm) (عادة ما يستخدم سيانيد الهيدروجين و مشتقاته الكلورية كغازات خانقة في الحروب الكيميائية)

أما في حال كان التسمم عبر الهضم بتناول املاح السيانيد فإن الكمية القاتلة هي بحدود 300-200 مغ من سيانيد البوتاسيوم أو الصوديوم (يلاحظ هذا النوع من التسممات في مجال الجريم ة حيث أن بلورات سيانيد البوتاسيوم لا تميز بالعين عن الملح أو السكر العاديين ويمكنها أن تتحل بسهولة في الماء و الشاي والقهوة و استخدام رشة صغيرة منها كافية كي تكون قاتلة).

الأكريلونتريل 6-2غ, الاسيتونتريل 10غ, نتروبروسيد الصوديوم 1غ

آلية التسمم (mechanism of toxicity):

تعتبر شوارد السيانيد من المركبات المانحة للإلكترونات مما يجعلها تميل الى تشكيل معقدات ثابتة مع المعادن (Fe^{+3} , Cu^{+2} ...). تشكل هذه الفعالية الكيميائية لشوارد السيانيد مبدأ التسمم الحاصل بها و الذي ينتج عنه نقص في الأكسجة الخلوية (histotoxic cellular hypoxia) من خلال ارتباطها مع شوارد الحديد الثلاثية ($ferric Fe^{+3}$).

يتواجد في الجسم أكثر من 40 نظام أنزيمي يمكن تثبيطه من قبل السيانيد و يعتبر نظام السيتوكروم أكسيداز (Cytochrome oxidase system) هو الأهم من بينها. تأتي أهميته كونه يشكل أحد المعقدات الناقلة للإلكترون في السلسلة التنفسية. يتثبط هذا المعقد الأنزيمي (الحاوي في تركيبه على شاردة ال ferric) لدى ارتباطه بالسيانيد و بالتالي يتوقف عمله في نقل الإلكترون الى جزيئة الاكسجين و التي تعتبر المرحلة النهائية لعملية الأكسدة (oxidation) المرتبطة بعملية الفسفرة (phosphorylation). نتيجة لتثبيط التنفس الخلوي يتوقف اصطناع ال ATP و لاتستخدم الخلايا الاكسجين التي يصل اليها مما يؤدي الى ارتفاع في نسبة الأكسجين في دم الأوردة (دم مؤكسج) الذي يصبح ذو لون أحمر قاني كدم الشرايين (من العلائم السريرية المميزة

للتسمم بالسيانيد) و هذا ما يفسر عدم ملاحظة الازرقاق (cyanosis) لدى الأشخاص المختنقين نتيجة المتسمم بالسيانيد (الازرقاق عرض شائع لحوادث الاختناق).

ملاحظة: في التسمم بالسيانيد, إن كمية الأكسجين التي تصل للأنسجة لا تتأثر و لكن الخلايا لا تكون قادرة على استخدامه مما يؤدي الى اختناقها و خاصة الخلايا المتواجدة في مركز التنفس بالدماغ (توقف مركز التنفس عن العمل) و هذا يختلف عن حالة التسمم بغاز أول أكسيد الكربون حيث يكون التسمم الحاصل بهذا الغاز ناجم عن عدم حصول الأنسجة على كمية كافية من الأكسجين مما يتسبب الى تعرضها الى نقص الاكسجة (hypoxia). (النتيجة واحدة في كلا حالتى التسمم (hypoxia) و لكن الآلية تختلف).

ترتبط شوارد السيانيد أيضا مع الميتهيموغلوبين الفيزيولوجي الحاوي على شاردة ال ferric و الذي يشكل 2% من الهيموغلوبين (آلية تم الاستناد عليها في المعالجة الترياقية كما سنرى فيما بعد).

توجد العديد من الطرق الاستقلابية التي تتلاقى مع نظام نقل الالكترن . تعمل حلقة كريبس على استخدام البيروفات (pyruvate) و تزويد سلسلة نقل الالكترن بالركازة المانحة للالكترن (succinate). لدى تثبيط نقل الالكترن,تتناقص كمية البيروفات التي تدخل في حلقة كريبس مما يؤدي الى زيادة كمية حمض اللبن (lactate ↔ pyruvate) مسبباً حماض استقلابي (metabolic acidosis).

سمات التسمم بالسيانيد (Characteristics of Poisoning)

و هنا لا بد من ذكر النقاط التالية:

• تتبعث رائحة اللوز المر من الشخص المتسمم من السيانيد (رائحة التنفس, رائحة الأحشاء بعد الموت) (سمة لا تتواجد لدى جميع المتسممين)

• يمتاز السيانيد بسرعة التأثير (بسبب الموت خلال دقائق). إن بداية ظهور الأعراض للتسمم بالسيانيد يعتمد على نمط التعرض . على سبيل المثال تعتبر أبخرة سيانيد الهيدروجين ذات التأثير الاسرع على الإطلاق حيث تحدث الأعراض خلال ثوان و الموت خلال دقائق. في حين لدى تناول أملاح السيانيد بالطريق الهضمي تتأخر الأعراض في الظهور و السبب يعود الى بطئ الامتصاص.

• شدة أعراض التسمم الحاد تحدده الجرعة وزمن التعرض.

في الحالات الخفيفة تتلخص أعراض التسمم بشعور بالقلق و العصبية و تسرع نبضات القلب

في الحالات الشديدة تبدأ الأعراض للتسمم بالسيانيد (early symptoms) في حال الاستنشاق بشعور بالضييق و الدوخة و الصداع و تنتهي بالموت خلال عدة دقائق نتيجة لتوقف القلب المفاجئ .

✓ 15-0 ثانية تسرع في التنفس (tachypnea), تسرع في القلب (tachycardia)

✓ 30-15 ثانية انخفاض في معدل التنفس, بطئ في القلب مع غياب الازرقاق (سمات تدل على

التسمم بالسيانيد

✓ 45-30 ثانية اختلاجات و تشنجات (hypoxic convulsion) ناجمة عن حرمان ال CNS من

الاكسجين

✓ 3-2 دقائق تثبيط تنفسي (respiratory depression) و توقف للتنفس

✓ 8-6 دقائق توقف القلب و الموت

في حال النجاة من الموت فإن المتسم لا ينجو من إصابة دماغية.

قد لا توجد تسممات مزمنة الا في حالات قليلة كما هو الحال لدى المدخنين المزمنين و المسرفين (يمكن أن يتحرر 200 مكغ من احتراق لفافة تبغ) و أهم الأعراض التي لوحظت هي أعراض عصبية و لكن لا تشكل خطر على الحياة (ضمن القدرة الاستقلابية و نزع السمية)

تدبير حالة التسمم بالسيانيد (management of poisoning)

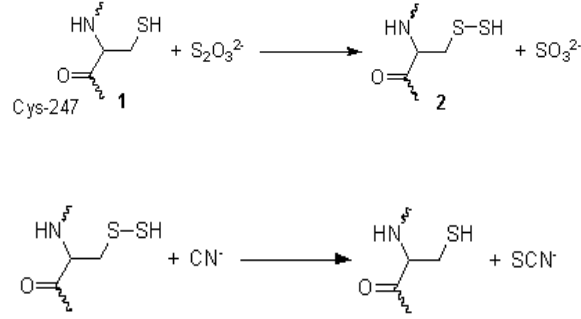
إن فهم آلية التسمم بمادة يسمح باقتراح طريقة للمعالجة و عليه تقوم معالجة التسمم الحاد للسيانيد على مبدأ إنقاص كمية السيانيد المتوفرة للارتباط بالسيتوكروماتوكسيداز و بالتالي الحفاظ على قدرة الخلايا على استخدام الاكسجين في التنفس الخلوي.

في حالات التسمم المزمن بالسيانيد (التعرض لمقادير زهيدة) المعالجة ليست ضرورية حيث يتحرر السيانيد من المعقدات التي يشكلها مع ال Fe^{+3} في السيتوكروماتوكسيداز و الميتهيموغلوبين و يخضع لعمليات نزع السمية و يتحول الى التيوسيانات بوجود انزيم sulfur transferase و التيوسلفات الداخلي المنشأ .

(Thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$) is produced by certain biochemical processes. In the body, thiosulfate converts small amounts of ion cyanide into harmless products)

(built-in detoxification system)

و يتم طرح التيوسيانات عبر الكلية



*This reaction takes place in two steps. In the first step, thiosulfate reacts with the thiol group on Cysteine-247 **1**, to form a disulfide **2**. In the second step, the disulfide reacts with cyanide to produce thiocyanate, itself being converted back into the "normal" thiol **1***

في حالات التسمم الحاد يجب أن تكون المعالجة فورية حتى تكون فعالة (rapidity of treatment is the key to successful therapy). من النادر في حالات التعرض لتراكيز عالية من السيانيد أن يتم اكتشاف حالة التسمم قبل حدوث الموت بسبب التأثير السريع للسيانيد.

إذا كانت تراكيز التعرض للسيانيد عالية و لكن غير قاتلة, يتم نزع سميته وفق نظام نزع السمية السابق حيث يتحول الى تيوسيانات تطرح عبر البول. أما في حال كان التعرض لتراكيز أعلى من السيانيد يتم إشباع طريق نزع السمية مما يسمح للسيانيد بمهاجمة مواقع تأثيره (السيتوكروماتوكسيداز) و يكون الموت محتملاً ما لم يتم إعطاء الترياق النوعي للسيانيد بسرعة.

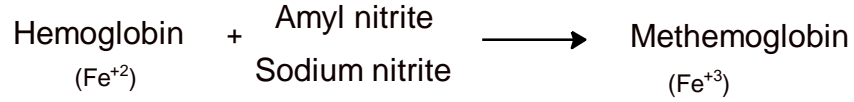
تعتبر حالة التسمم بالسيانيد من الأمثلة الجيدة لحالة يتواجد فيها ترياق نوعي للعلاج (specific antidote)

1- cyanide antidote package و يتضمن:

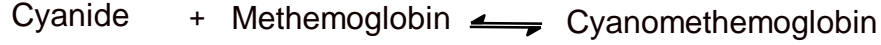
amyl nitrite inhalant, 3% sodium nitrite solution, and 25% sodium thiosulfate solution

بروتوكول إعطاء الترياق

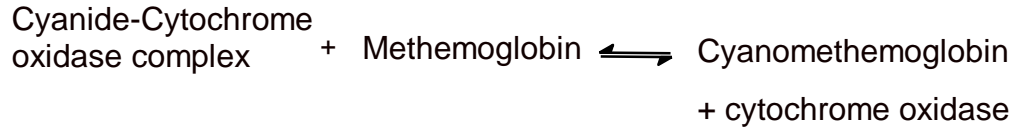
في البداية يعطى ال amyl nitrite عن طريق الاستنشاق يتبعه إعطاء ال sodium nitrite حقناً بالطريق الوريدي. الغاية من إعطاء هذين المركبين هو أكسدة شاردة الحديد الثنائية Ferrous iron المتواجدة في جزيئة الهيموغلوبين الى ال Ferric iron مما يؤدي الى تشكل الميتهموغلوبين (المعادلة A). إن ال amyl nitrite يشكل حوالي 5% متهموغلوبين لذلك يتم مشاركته مع ال sodium nitrite لتشكيل كمية أكبر من الميتهموغلوبين. يمتاز الميتهموغلوبين بألفة اتجاه السيانيد تفوق ألفة السيتوكرومكسيداز حيث يستطيع الارتباط بالسيانيد الحر (المعادلة B) و نزع السيانيد من السيتوكرومكسيداز للارتباط به و تشكيل ال cyanomethemoglobin (المعادلة C). إن التفاعلات B,C هي تفاعلات عكوسة ويمكن أن تأخذ الاتجاه المعاكس حيث يمكن ان يتفكك السيانوميثهموغلوبين و يحرر السيانيد من جديد. مما يفسر تواجد ال thiosulfate في ترياق السيانيد و الذي يشكل المرحلة النهائية حيث يعطى حقناً وريدياً و يرتبط مع السيانيد و يتحرر نتيجة لذلك الميتهموغلوبين (المعادلة D)



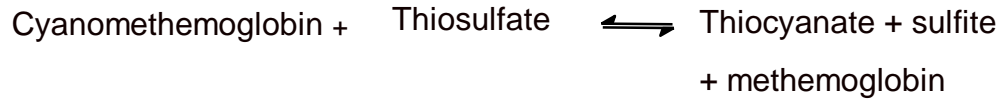
(Equation A)



(Equation B)



(Equation C)



(Equation D)

Steps in treating cyanide intoxication

إن هذه الاستراتيجية العلاجية للتسمم بالسيانيد فعالة و لكنها لا تخلو من السمية أيضاً:

- لدى تحول الهيموغلوبين الى ميثيموغلوبين يفقد قدرته على نقل الأوكسجين الى الأنسجة . بذلك تصبح الأنسجة تعاني من انخفاض في كمية الاكسجين التي تصلها (تشكل الميثيموغلوبين) و انخفاض في قدرتها على استخدام الاكسجين (التعرض للسيانيد) و بالتالي يوجد خط رفيع بين عكس سمية السيانيد و البدء في سمية الميثيموغلوبين. من الناحية العملية تكون سمية الميثيموغلوبين ليست بالخطيرة جدا في حال عدم تجاوز نسبتها 40% من الهيموغلوبين و لكن بشكل عام لا يمكن تجاهل الخطورة الناجمة عن هذا المركب مما يستدعي الحذر من اعطاء جرعة زائدة من النتريت التي تتسبب في ارتفاع نسبة ال

methemoglobinemia

- تعمل مركبات ال nitrites على توسيع الأوعية مسببة انخفاض ضغط و هبوط قلبي وعائي .(الاعطاء الوريدي السريع للنتريت يمكن أن يسبب هبوط ضغط حاد)



2 يوجد ترياق نوعي آخر للتسمم بالسيانيد و هو Cyanokit® Antidote (hydroxocobalamin for injection) و هو مركب حاوي على الكوبالت و طليعة ال vitamin B12. يميل هذا لمركب للارتباط مع

السيانيد و تشكيل مركب غير سام (Cyanocobalamin) يطرح في البول.

يعتبر اعطاء الأوكسجين اجراء ضروري في تدبير حالة التسمم بالسيانيد و لكنه ليس ترياق نوعي له. ممكن أن

يكون الاكسجين مفيد في العلاج لسببين:

- يمكن أن يزيح السيانيد من السيتوكروماتوكسيداز
- يمكن أن يكون ضغط الأوكسجين الداخل خلوي المرتفع كافياً لتحويل السيتوكروم من الشكل المرجع الى الشكل المؤكسد له مما يمكن من نظام نقل الالكترون من العمل من جديد.

و عليه يتم استخدام الاوكسجين (100%) بشكل روتيني لدى المرضى الذين يعانون من أعراض تسمم متوسطة إلى شديدة.

2. المخرشات الرئوية (pulmonary irritants)

و نورد أمثلة عن الأذيات السمية الحاصلة في السبيل التنفسي نتيجة التعرض للمخرشات الرئوية :

النفخ الرئوي emphysema وهي أذية تصيب منطقة التبادل الغازي و تتظاهر بصعوبة اطراح CO₂ و استقبال O₂ حيث يزداد حجم الرئة.

الربو asthma هو أذية التهابية تزداد فيها فعالية العضلات الملساء للقصبات الهوائية تتظاهر بتقلص تشنجي للقصبات. يمكن أن تحدث هذه الحالة نتيجة التعرض لمواد مخرشة متواجدة في الهواء مثل الاوزون SO₂ و O₃

الوذمة الرئوية pulmonary edema و هي أذية حادة تصيب جدر خلايا الاسناخ الرئوية (خلايا النمط الخلوي I و خلايا البطانة الشعرية). يتسبب استنشاق بعض الغازات كالأوزون و الكلور في أذية تطل البطانة الشعرية, تؤدي الى زيادة النفوذية وينتج عنها تراكم السوائل مسببة وذمة خلالية و من ثم وذمة سنخية. مما يضعف التبادل الغازي و حدوث قصور تنفسي حاد يكون احيانا مهددا للحياة بسبب النقص في كمية الاكسجين الواصلة للأنسجة. قد تشفى الأذية الحادة بتجديد الظهارة و اعادة امتصاص سائل الوذمة او قد تتطور الى تليف رئوي.

التليف الرئوي fibrosis يؤدي التعرض المزمن لبعض المواد المخرشة للرئة الى تليف الرئة و تتظاهر بزيادة الكولاجين في جدر خلايا الاسناخ الرئوية مما يعيق او يبطئ عملية التبادل الغازي.

تختلف طبيعة التأثيرات المخرشة تبعاً للموقع الذي تظهر فيه في الجهاز التنفسي:

URT: سيلان أنف و دموع, التهاب ملتحمة و حنجرة و جيوب, سعال.

LRT: اقياء, تقبض قسبي, ألم صدري, صعوبة في التنفس, وذمة رئوية و تتطور الأعراض الى الالتهاب. و

في حالة الالتهاب المزمنة تتطور الاذية الى تليف الرئة

أمثلة عن المخرشات الرئوية (pulmonary irritants):

• غاز الكلور (Cl):

تكثر حالات التسمم به لدى الكيميائيين و يستخدم في مستحضرات التعقيم و تعقيم المياه و إزالة الألوان. و

هو غاز مخرش يتسبب لدى استنشاقه بشعور في ضيق التنفس و تضيق الحلق (مرحلة تخريش القسم

السفلي) و في الحالات الأشد يتم تخريش الأوعية الشعرية للأسناخ الرئوية بحمض كلور الماء المتشكل لدى

تفاعل النسج مع غاز الكلور مما يؤدي الى حدوث وذمة رئوية من ثم الاختناق (الغرق الجاف)

• الفوسجين (COCL₂):

يستخدم في مجال الصناعة الكيميائية و الدوائية و هو ناتج عن اكسدة الكلوروفورم. تشابه أعراض التسمم

بالكلور و لكن تأثيره المخرش أشد و تكون الوذمة الرئوية المتشكلة أكثر خطورة.

و من المخرشات الأخرى:

• المشتقات الغازية الهالوجينية : فلور الهيدروجين (HF),

• المشتقات الغازية للكبريت (كبريت الهيدروجين H₂S, بلا ماء الكبريتي (SO₂))

• المشتقات الغازية للأزوت (النشادر NH₃, الغازات النتروزية: اكسيد الأزوت NO, فوق اكسيد

الأزوت N₂O₄ و هو ناتج عن ملامسة اول اكسيد الأزوت للهواء)

توصل الاصطناع الكيميائي الى ايجاد الغازات المسيلة للدموع (lacrimating agents) و هي غازات أقل خطرا من الغازات الحربية ذات السمية الشديدة بحيث يقتصر أذاها على إحداث تخريش في الجهاز التنفسي العلوي URT و تكون مناسبة للدفاع الشخصي و مكافحة الشغب (Crowd control). أغلب المركبات المستخدمة في هذا المجال هي مركبات عضوية للبروم و الكلور:

- بروم البنزيل Bromomethyle-benzene
 - كلور الاسيتون 1-chloro-2-propanone
 - كلور أسيتوفينون 2-chloro-1-phynylethanone
- الكلوروبيكرين trichloronito-methane وهو الاكثر سمية و يستخدم كمبيد حشري.