| | |
|---|---|
| كلية: الصيدلة | مقرر: سموم تطبيقية وجنائية |
| الرمز:PHPP 839 | مدرس المقرر: د. رزان زهيري |

# المحاضرة الأولى

## التسممات الجنائية Criminal Poisonings

لمحة تاريخية

علم السموم ما بعد الوفاة Postmortem Toxicology

# المحاضرة الأولى

## مدخل إلى التسممات الجنائية

## Criminal Poisonings

**لمحة تاريخية:**

بدأ التطور التاريخي لعلم السموم مع سكان الكهوف cave dwellers الذين استخدموا خلاصات نباتية وحيوانية في أدوات الصيّد والحروب.

أشار القدماء إلى سم الشوكران Cicuta Virosa أو (Northen water Hemlok) المعروف بقاتل البقر ويؤدي تناول كميات قليلة منه إلى وفاة الإنسان.

استخدم القدماء الأفيون Opium مع الشكران كمزيج في تنفيذ حكم الإعدام, واستخلصوا سموم حيوانية ونباتية وتمّ وضعا ضمن أدوات الحرب بما يدعى بسموم السهام arrow poisons .

**Hemlok) Cicuta Virosa (**

**Opium**

من بين الضحايا المشهورين في حالات الوفاة بالعقاقير السابقة الفيلسوف اليوناني سقراط و كليوباترا ملكة مصر وذلك بمزيج من خلاصتَي نباتيّ الشكران والأفيونات.

**سموم السهام: arrow poisons**

استخدمت خلاصات نباتية وحيوانية كأسلحة في الصيد hunting weapons

مثال ستروفانتوس Strophantus و Adenium or Chondrodendron species

**Adenium or Chondrodendron species** **Strophantus**

**arrow poisons**

استخدم في أمريكا غاز الإعدام حمض سيان الماء لتطبيق حكم الإعدام على الخارجين عن القانون, و كان يُستحصل عليه بسكب حمض قوي كحمض كلور الماء فوق أطباق تحوي ملح السيانور وفي غرف مغلقة ليتم استنشاقه من قبل المحكومين, كما استخدم غاز أول أكسيد الكربون في العصور الحديثة في المانيا أثناء حروبها في تطبيق برنامج الموت الرحيم على المعاقين عقلياً وعلى السجناء أيضاً.

استخدم قديماً الزرنيخ والمعروف بسّم الملوك, حيث كان الملك يتناول جرعات قليلة من الزرنيخ وعلى فترات زمنية متباعدة, فبحسب اعتقادهم السائد قديماً أنّ تناولهم جرعات قليلة ستعطيهم قوة فيما لو تم دس مقدار كبير فلن يؤثر بهم لأنّهم أصبحوا أقوياء, من بين المشاهير نابليون بونابرت وتم التثبت من حقيقة سبب وفاته بالكشف عن الزرنيخ في شعره وبعد مئة عام من وفاته.

كان الكشف عن الزرنيخ هاجزاً كبيراً لدى الكثير من العلماء لصعوبة الكشف عنه, فقد استخدم منذ عهد الآشوريين مروراً بالإغريق والرومان. فهو السمّ الأبيض الذي يشبه الطحين والذي لا لون له ولا رائحة له, ويسبب الوفاة خلال يومين تقريباً من تناوله بأعراض هضمية كالإقياء (بلون أسود) والإسهال مع آلام بطنية و تشنجات عضلية.

في العصور الوسطى برز العالم والطبيب السويسري ***باراسيلسوس*** ***Paracelsus*** والمعروف بأب السموم **قديماً**, صاغ هذا العالم العديد من النظريات التي شكّلت هيكل علم السموم والصيدلة والعلاجات حتّى يومنا هذا.

ميّز العالم **باراسيلسوس** تركيز كل مادة كيميائية على حدى على عكس اليونانيين الذين استخدموا الخليط و المزائج في التسمم, ونوّه إلى **التمييز** بين **الجرعة والعلاج.**

***What is there that is not poison?***
***All things are poison and nothing (is)***
***without poison. Solely the dose***
***determines that a thing is not a poison."***
***Paracelsus (1493–1541)***

قال Paracelsus أنّ الجرعات الصغيرة قد تكون مفيدة والجرعات الكبيرة قد تكون سامة, وهذا يتوافق بيومنا هذا مع **مصطلح العلاقة بين الجرعة والاستجابة relationship between dose and response**

استخدم **Paracelsus** الزئبق mercury في علاج مرض الزهري وقد شفي على يده حوالي 300 مريض, وله مؤلفات هامة بقيت مرجعاً للكثيرين.

برز العالم شييلل ***Scheele*** **الذي** قام بتسخين عينة الزرنيخ في محلول يحوي الزنك وحمض النتريك لينطلق غاز AsH3 والذي يُمّيز برائحة تشبه رائحة الثوم, لكن لتمييز هذه الرائحة الوصفية ولتأكيد التفاعلات بحاجة إلى وفرة من المادة.

## *Carl Wilhelm Scheele 1775*

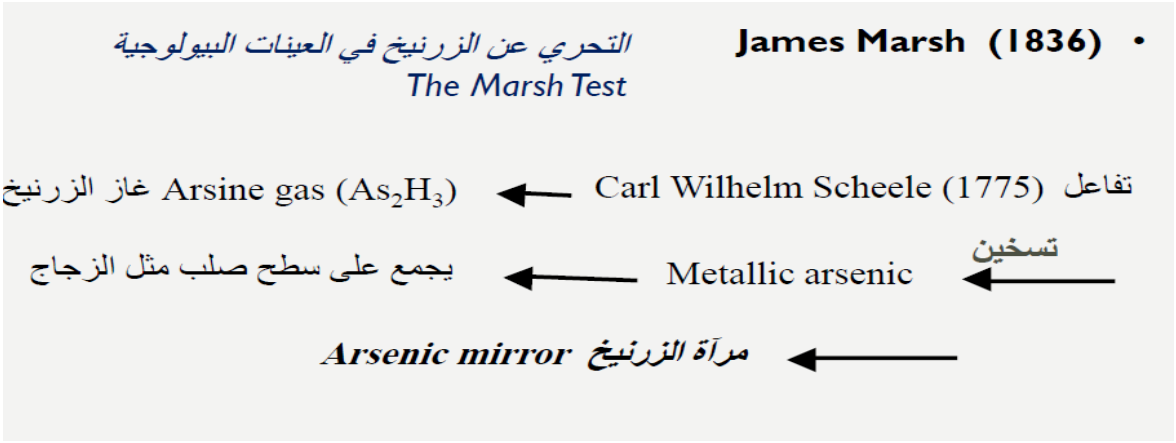
***تحويل ثلاثي أكسيد الزرنيخ باستخدام حمض النتريك والزنك في العينات غير البيولوجية***

$$As2O3 + 6Zn + 12\ HNO3 \rightarrow 2AsH3 + 6Zn(NO3)2 + 3H2O$$

بحلول عام 1832 ظهرت **جريمة جون بودل** الذي اتهم بمقتل جده ليحصل على الإرث بوضع الزرنيخ في فنجان القهوة, وقد برز في هذه الفترة **العالم** ***Marsh*** قام **مارش** بترسيب الزرنيخ على هيئة كبريت الزرنيخ وذهب لتقديمه لهيئة المحكمة لكن حين وصلوله للمحكمة كان اللون قد زال, ولم يكن لديه دليلاً كافياً لإقناع هيئة

المحكمة بثبوت الدليل ضد **جون بودل** بالرغم من ثبوت شرائه الزرنيخ من عند الصيدلي. زاد ذلك الأمر إصرار وعزيمة العالم **مارش** في البحث عن طريقة يُدين فيها المجرم الحر الطليق, و أخيراً وبعد مرور **عشر سنوات** وبعد جهد كبير توصل إلى تجربته الشهيرة والمعمول بها للوقت الحالي, وتمّ إعادة فتح ملف الدعوى ضد جون بودل مرة أخرى.

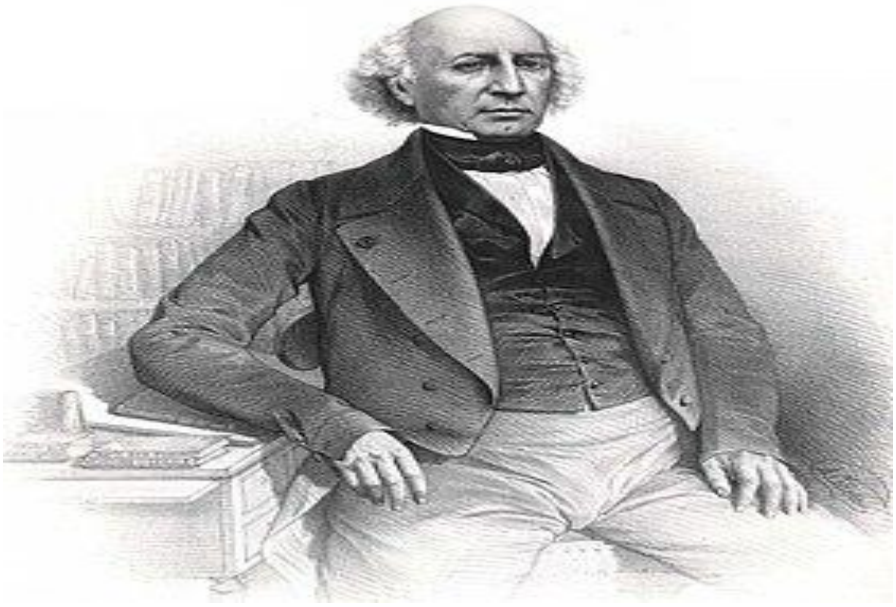
قام ***مارش*** بتعريض غاز هيدروجين الزرنيخ المتولد من تفاعل الزنك مع حمض الآزوت أو حمض الكبريت وتسخين الغاز الناتج ليترسب على سطح صلب **كالمرآة** (أو جدران الأنابيب المغلقة) إلى **زرنيخ معدني رمادي اللون**.




إنّ هذا الاختبار حساس لتراكيز ضئيلة, و قد أمكن تطبيقه على العينات الحشوية مباشرة ومن هنا وإضافةً إلى أورفيلا في قضية آل لافارج تمت ولادة علم السموم.

ومن بعده أتى العالم الكيميائي والسّمومي **والطبيب الإسباني Orfila** عام 1818 م, ويدعى أب السموم Father of Toxicology في العصر الحديث, فهو أوّل عالم سموم استخدم مواد التشريح autopsy material والتحليل الكيميائي

chemical analysis بشكل منهجي كدليل قانوني على التسمم, فهو الذي وضع الأسس **لعلم السموم الجنائي والطب الشرعي** عبر سلسلة من اختبارات التحكم control experiments والتي كانت ميلاد علم السموم الجنائي.



***ORFILA 1818***

اشتُهر العالم ماتيو أورفيلا في ذلك العصر و خاصةً بعد **قضية *آل لافارج*** الذي قُتل بتناوله كعكة تحوي السم الأبيض (الزرنيخ) و من قبل زوجته, وأثبتَ تواجد الزرنيخ في معدة الضحيّة بعد تحديات وصعوبات كثيرة واجهته, حيث استعان باختبار مارش Marsh .

كما ميّز أورفيلا بين الزرنيخ المتواجد في الجثة عن الزرنيخ المتواجد في التربة والذي قد يلّوث الجثة.

**أتى من بعد مارش العالم Magendie** وطالبه البارع كلودبرنارد **Claude** Bernard عام 1850م درس آلية عمل الإيميتين emetine والستركنين strychnine وسموم السهام "arrow poisons".

***1850 STAS - OTTO***

تمّ عزل القلويدات من قبل العالم الكيميائي البلجيكي ***STAS*** و من قبل العالم الألماني ***OTTO*** باستخدام حمض الخل ***Acetic acid*** في الايتانول من أنسجة القتيل ***Gustave Fougnie.***

وبسرعة وُضعت طريقة ***OTTO - STAS*** في ***عزل*** القلويدات كالكولشيسين والستركنين والمورفين والناركوتين والنيكوتين, **استخلاص سائل سائل** Liquid-Liquid Extraction, حيث يتم هضم المواد في الايتانول بوسط حمضي ثم ترسيب المواد الدهنية وتنقية بالايتر أو الكلوروفوم.

**ومن هذا الوقت أصبح الأوربيون على حذر من علماء السموم الشرعيين وأنّ دليلاً ما سيقام ضد المجرمين.**

# Postmortem Toxicology

## علم السموم ما بعد الوفاة

## مقدمة:

يهتم علم السموم ما بعد الوفاة Postmortem Toxicology بالتقصي عن المواد التي كان لها الدور في حدوث الوفاة في العينات المأخوذة من الجثة وإعادة توزعها بعد الوفاة.

أصبح هذا العلم يحتل مكانة كبيرة في الاستقصاء عن الموت وخاصة مع التوسع الهائل في استخدام العقاقير الدوائية وغير الدوائية و مع دخول مواد جديدة في السوق, وهذا يتطلب جهداً كبيراً بين الأطباء و اختصاصي علم السموم.

تطورت الطرائق التحليلية كثيراً مع التقدم التقني في الأجهزة كأجهزة الاستشراب ومواد التحرّي و خاصة على المستوى الجيني, و أصبحت دراسة العوامل الجينية بعد الوفاة من العوامل الهامة التي قد تساهم في تفسير سبب الوفاة, كحالة غياب إحدى الجينات قد تسبب عدم استقلاب وعدم تحمل عقار ما من قبل العضوية والتسبب في الوفاة, كما أصبح هناك مواد جديدة تساعد في التحري والكشف عن ارتباطات DNA مع مركبات سامة والتي يطلق عليها بعد ارتباطها ( **Adducts**).

**سنستهل دراستنا بتوضيح بعض الأمور التي تطرأ على الكائن الحي بُعيد وفاته, والتبدلات التي تحدث للجثة في الساعات والأيام الأولى.**

## ما هو تعريف الموت

### مراحل الموت: Stages of Death

يتكون جسم الإنسان من 60 تريليون خلية, يحوي الدماغ على **billion** 20 خلية, ويحوي جذع الدماغ **Brain stem** على **billion** **1** خلية, وعندما تموت الخلايا الجذعية الدماغية يموت الفرد.

- **الموت الجسدي Somatic Death**

هو الموت الذي لا رجعة فيه لشخص كائن حي, حيث يموت الفرد من توقف القلب وموت الدماغ وجذع الدماغ **brain stem cells** , وهنا في هذه المرحلة تصدر شهادة الوفاة.

- **الموت الجزيئي Molecular Death**

تبدأ هذه المرحلة بعد 2-3 ساعة من الموت الجسدي ويستمر الموت الجزيئي حتى التحوّل إلى الهيكل العظمي, وتتوقف فيها النشاطات والفعاليات الكيميائية الحيوية **Biochemical molecular activity**

قد تحتفظ الكريات البيض **leucocytes** بحركة آميبية وقد تكون الحيوانات المنوية **spermatozoa** متحركة بعض الوقت بعد الوفاة, وفي هذه المرحلة يبدأ الجسم **بالتفكك والتحلل** من لحظة الموت.

**تقسم المرحلة إلى ثلاث مراحل:**

## *أولاً: إزرقاق و تخشب و برودة: تبدأ حوالي الساعة من الوفاة حتى مرور 12 ساعة*

يصبح لون الجسم بُعيد الوفاة باهتاً جداً وشاحباً بسبب خسارة الدورة الدموية, ويتوقف القلب عن النبض وبسبب الجاذبية الأرضية يستقر الدم في الأجزاء السفلية من الجسم.

ومع **التخشب الموتي Rigor mortis** يحدث من الساعتين إلى 6 ساعات وقد يستمر إلى 84 ساعة, يصبح الجسم في هذه المرحلة متيبساً ولا يمكن طيّه, فتشّد العضلات بسبب التبدلات التي تحدث على المستوى الجزيئي وخاصة في درجات الحرارة المرتفعة, و بمرور الوقت ترتخي العضلات وتستعيد قابليتها للطيّ.

يبرد الجسم فيفقد القدرة على تنظيم حرارته, وترجع درجة حرارته إلى حرارة الوسط المحيط به.

**تشمل علامات الموت:**

**البرودة الرميّة: Algor mortis**

**الزرقة الرميّة: Livor mortis وهي كلمة لاتينية تعني تغير لون الموت ويتميز باللون الأرجواني المزرق ( بنفسجي غامق).**

**التيبس الرّمي أو الجيفي : Rigor mortis يمتاز بتصلب العضلات.**

1 2 3

PM staining. (1) shows a fresh death, where PM staining has not yet appeared. (2) shows a body lying on the back for about 12 hours. Full pm staining has appeared. Note that pressure areas, including those caused by clothes are devoid of pm staining. (3)PM Staining in a person dead for 18 h. Note intense PM staining, and especially its absence on pressure areas, which is typical “butterfly-like” over the scapular region. A peculiar tattoo is also visible on right side of back and right arm.

**ملاحظة:** يرفض العديد من علماء الأمراض لاستخدام كلمة "زرقة" لوصف مظهر الظهر، مؤكدا ذلك لا يمكن أن تعكس الوضع الحقيقي قبل الوفاة.

## *ثانياً: تحلّل الجثة corpse decomposition*

من علامات تحلل الجثة اكتساب الجسم **مسحة خضراء** مع **انفصال الجلد** عن الجسم,

يتحرر الهيموغلوبين الناتج عن تحرر الكريات الحمر ويرتبط مع غاز كبريت الهيدروجين H2S لتشكيل السلفهيموغلوبين **sulfhemoglobin الذي** يتوضع **في:** الرقبة **neck** , الكتفين **shoulders** , الصدر chest , جذور الأطراف **roots of limbs** وجوانب البطن والفخذين ويبدو فيما بعد **المظهر رخامي Marbled بلون** أخضر محمر **Reddishgreen** و مظهر متآكل ( 36-48) ساعة أيّ 3 لـ 4 يوم ليتحول إلى **أخضر داكن أو أسود.**

هذا التغيّر في اللون يعطي فكرة عن زمن الوفاة ويمكّن من التمييز عن الكدمات والضرب على جسد الضحية قبل الوفاة والتي تتحول من **الأحمر المزرق إلى الأزرق المسود.**

عندما ينفصل الجلد عن يدّي الإنسان تسمى هذه المرحلة **تشكل القفازين.**

تحدث ظاهرة أخرى تسمى **بالتجزع** **Marbling** حيث تهاجر أنواع من البكتريا في البطن إلى الأوعية الدموية مما يؤدي إلى اكتسابه لوناً أرجوانياً مخضوضراً ويبدو الجلد ( الجذع والساقين والذراعين) متجزعاً كالدماغ.

وإذا بقيت العين مفتوحة تكتسب لون أحمر برتقالي إلى أسود **.tach noire**

**التجزع مظهر رخامي**

***إذاً مرحلة تحلل الجثة :***

***التحلل الذاتي أو autolysis:*** يحدث بعد الموت تحطم وتمزق للأغشية الخلوية أو تحلل للخلايا والأعضاء من العمليات الكيميائية التي تقوم بها الأنزيمات الحالة للغلوكوز والبروتين والليبيد, تهاجم هذه الأنزيمات الأنسجة وتسبب عملية هضم ذاتي وفق عمليات كيميائية تتأثر بالحرارة فقد تسرعه أو تبطئ التفاعلات الكيميائية. وبالتالي الأعضاء الأكثر غنى بهذه الأنزيمات كالبنكرياس والمعدة سيكون **تحللها أسرع** وتنبعث فيها روائح كريهة.

## *ثالثاً: مرحلة التعفن (التخمر) Putrefaction*

تدعى هذه العملية بحسب غوف ( عملية إعادة التدوير التي تعتمدها الطبيعة) أي العمل المتضافر من البكتريا والفطور والحشرات والعوامل الرميّة و مع مرور الوقت حتى **مرحلة تشكل الهيكل العظمي.**

تنتقل البكتيريا المتواجدة في الجهاز الهضمي إلى الأوساط الحيوية والأحشاء وتسبب حادثة التخمر التي تقوم بها الأنزيمات البكتيرية bacterial enzymes ومن أهمها ***Cl. Weelchii*** كلوستريديوم ويلتشي التي تعمل على إفراز أنزيم الليستيناز الذي يحل جدران الكريات الحمر مسبباً انحلال الدم.

## Effects of gases

## Development of foul smelling compounds

تتجمع الغازات بين البشرة والأدمة وتتشكل فقاعات وبثور **Blisters** تحت الجلد والتي يجب تمييزها عن بثور ما بعد الوفاة **postmortem blisters**, وتتشكل البثور أولاً في المناطق التي تحوي الأنسجة فيها على كمية أكبر من البلازما.

**العمليات الكيميائية في التعفن هي إرجاع البروتينات والمركبات الهيدروكربونية إلى :**

**(amino acids, CH4, CO, CO2, H2,**

**H2S, mercaptans, NH3 and PH3)**

وهذه الغازات تعطي رائحة كريحة للجثة, كما يتم نزع الكربوكسيل من الأحماض الأمينية كاالليسين وينتج غاز ثنائي أكسيد الكربون و **putrescine** و **cadaverine**

**putrescine [NH2(CH2)4NH2]**

**cadaverine [NH2(CH2)5NH2].**

وهذين المركبين الأخيرين ذوا **رائحة كريهة جداً**.

إنّ اللون الأصلي للزرقة الرُميّة هو البنفسجي الغامق كما هو واضح في الصورة, وإنّ **أيّ تغيير عن هذا اللون** يدّل على أنّ الوفاة قد حدثت بسبب التعرّض **لمادة** ما.

كما في حالة التسمم بالسيانيد فيتبدل اللون إلى **اللون الزهري** الفاتح بسبب ارتباط السيانيد مع الحديد الثلاثي المتواجد في السيتوكروم في السلسلة التنفسية, مما يؤدي إلى تثبيط التنفس وعدم القدرة على استخدام الأكسجين المتواجد في الخلية وهذا يُفسر لماذا يصبح لون الدم الوريدي مشابه للون الدم الشرياني (دم مؤكسج) ومن ثمّ تلون الجثة **باللون الوردي.**

في حال التسمم بغاز CO يتشكل كربوكسي هيموغلوبين ذو اللون الأحمر الكرزي وزيادة تركيز الكربوكسي هيموغلوبين في الجثة يُضفي عليها اللون **الأحمر الكرزي.**

إنّ تلون الجثة باللون **البني الشوكولا** يُشير إلى التسمم بالنتريت والنترات والكلورات والأنيلين ونترو البنزن بسبب تلون الدم بالبني الشوكولا (لون الميتهيموغلوبين).

## *Various colors of post mortem lividity associated with cause of death:*

1. **Normal** – Bluish pink which later turns into bluish purple
2. **Carbon monoxide** – Bright cherry red
3. **Cyanide** – Pink
4. **Phosphorous** – Dark brown or yellow
5. **Nitrates, Chlorates, Aniline, Nitrobenzen, bromates, potassium bicarbonate** – Chocolate brown
6. **Hydrogen sulphide H2S** – Bluish Green
7. **Opiates** – Black

## Postmortem redistribution (PMR)

تتغير مستويات الدواء مباشرة بعد الوفاة وهو ما يعرف بظاهرة إعادة التوزع بعد الوفاة Postmortem redistribution (PMR) فمن المهم جداً تحديد الأدوية الشرعية وغير الشرعية ( التي يساء تناولها) قبل الموت لتقييم تسببها في الوفاة, وتقدير التركيز إذا كان هو سبباً في الوفاة.

فالتغيرات في إعادة توزع الدواء PMR تشريحياً Anatomical وفيزيولوجياً physiological تكون على نحو زائف عمّا كانت عليه قبل الوفاة.

إنّ تفسير النتائج أمر صعب بسبب التغييرات الحاصلة بعد الوفاة عن حركية الدواء وعدم الاستقرار. ولذلك اكتسبت ظاهرة **PMR** صفة سميّت بالكابوس العلمي Toxicological nightmare.

يقاس تركيز الدواء في العينات النسيجية, ويعتبر قياس التركيز في الدم هو **المعيار الذهبي** بعد الوفاة **مباشرة.**

يختلف توزع الدم القلبي Cardic blood عن الدم المحيطي peripheral blood

**يحدث انتشار للمواد الكيميائية** المحبة للدسم وذات الوزن الجزيئي العالي من الأنسجة كالقلب والرئتين و الكبد إلى الأوعية الدموية القريبة, **ويتم انتشار المواد** عبر الأوعية الدموية أو من خلال الجدار.

**الدواء غير الممتص من المعدة يعاد إلى القلب والوريد الأجوف السفلي.**

**يؤثر وضعية الجسم على توزع الدواء في الجسم بعد الوفاة.**

تعتبر خصائص الدواء مثل حجم التوزيع، حبها للدسم، وpKa عوامل مهمة, فالأدوية الأساسية المحبة جداً للدسم والتي يزيد حجم توزيعها عن 3 لتر/كجم هي الأكثر عرضة للخضوع لـ **PMR**.

من الأمثلة على ذلك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والديجوكسين، والأمفيتامينات.

# الاستقصاء عن سبب الوفاة يتركز بثلاث محاور

❖ **الأول: التقصي في مسرح الجريمة investigation scene**

**الاستقصاء الطبي الشرعي للموت Medicolegal Death Investigation**

من مهام الطبيب الشرعي التقصي عن الموت المفاجئ أو العنيف, أو الموت غير الطبيعي وغير المتوقع , ومعرفة الطريقة أو الوسيلة التي تمت بها الوفاة.

فقد يكون سبب الوفاة انتحار أو حادث عرضي أو مقصود.

❖ **الثاني: تشريح الجثة autopsy** ففي الحالات التي تكون فيها أسباب الوفاة واضحة عادةً لا يرى الطبيب الشرعي داع لإجراء تشريح للجثة.

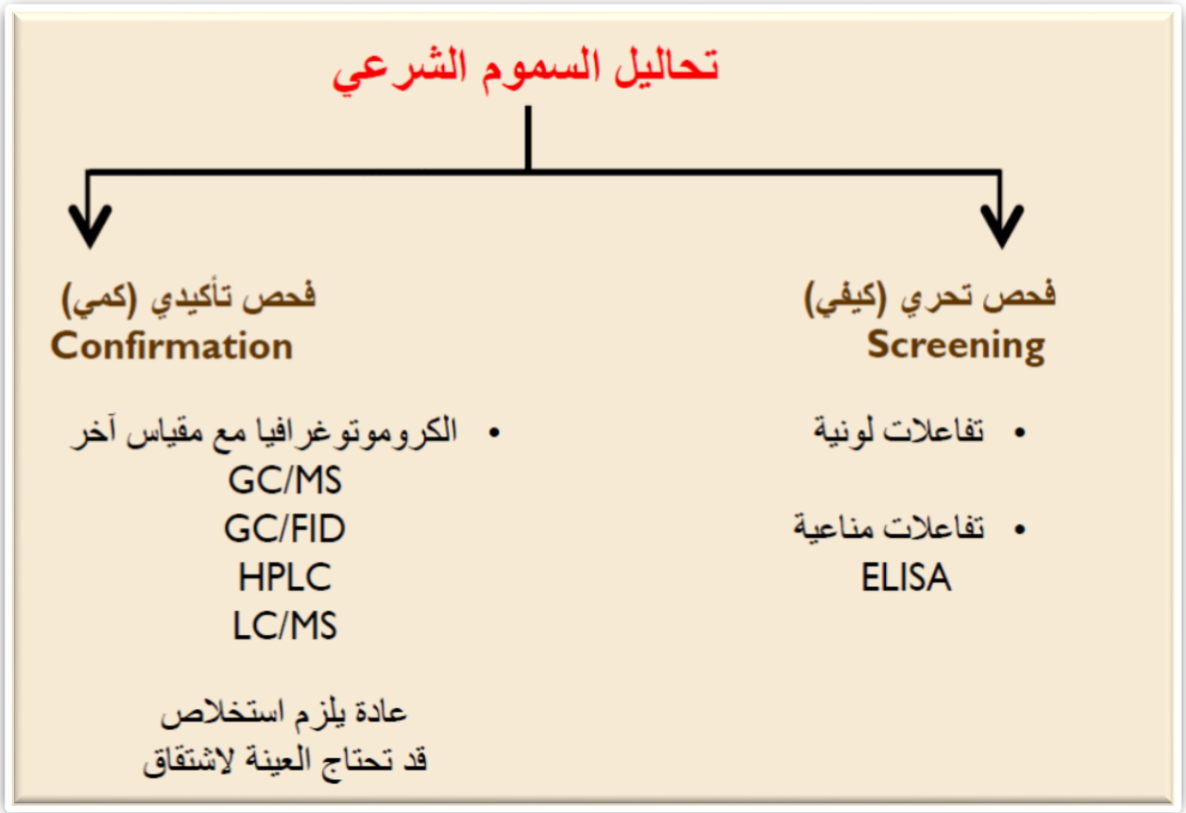
❖ **الثالث: الفحص السمي toxicological detection**

يبدأ الاستقصاء مع التحرّي الكيفي **screening** وبتكلفة رخيصة و سريعة لتحديد **الزمرة** أو العائلة التي يتبع لها العقار, لكن هذه الطرائق غير كافية فلا بدّ من توكيدها بإجراء تحاليل توكيدي **confirmation**

**من أكثر الطرائق الاستقصائية استخداماً هي:**

- كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة
- كروماتوغرافيا الطبقة الغازية
- والأكثر استخداماً الطرق المناعية.

التقنيات المناعية الكيميائية غير دقيقة : عادةً ما تطبق على عينات البول كما في الكشف عن المواد المشدهة في البول, وتقوم على مبدأ تشكل معقد (ضد- مستضد) وتحدد المجموعة التي ينتمي لها العقار أو الدواء كالأفيونات دون أن تحدد هوية العقار المنتمي لهذه الزمرة.



تعتبر مطيافية الكتلة Mass spectrometry method الطريقة الرئيسية المتبعة في الكشف النوعي عن العقاقير المساء استخدامها والمواد المخدرة الغير مشروعة كالأمفيتامين والكوكائين ومستقلباته والأفيونات والحشيش.

يتم التحديد الكمي لهذه العقاقير من خلال طرق الكروماتوغرافيا التي يتم وصلها إلى **جهاز** LC-MS/MS, GC-MS

**LC tandem mass spectrometry** وهو كروماتوغرافيا سائلة موصولة إلى جهازين مطيافية الكتلة مما يمكن طريقة سريعة وسهلة في الكشف عن المواد في الأوساط المعقدة والكشف بكميات ضئيلة جداً بعد ذلك تأتي خطوة **التحديد الكمي** للعقار.

**في المخبر الشرعي وفي النتيجة الإيجابية يجب أن تكون النتيجة مبنية على تحليلين منفصلين على الأقل و كل تحليل يعتمد على مبدأ تحليلي مختلف.**