

الباب الثالث

آليات فعل السموم و الملوثات البيئية
على الجهاز التناسلي

آليات الفعل (Modes of action) :

تعد المعلومات المتاحة و المعروفة عن العمليات الأساسية المنظمة للتطور و طريقة فعل السموم المؤثرة على الجهاز التناسلي في الجنين (Embryo / Feto toxic agents) أو المركبات المشوهة (Teratogenic agents) غير كافية .

وهنا توضح عدد من المسارات و التي من خلالها تتداخل بعض المواد الغريبة كالمواد السامة و الملوثات البيئية و الكيماويات ولو نظريا مع التناسل و التطور .

وعموما فالسموم التناسلية و المواد السامة للجنين و كذلك المواد المشوهة له تسبب تأثيراتها الخطرة من خلال عدة مسارات متتابعة :

١- الآليات (Mechanisms) :

ربما تسبب المواد السامة التناسلية واحد أو أكثر من أنواع التغيرات التالية :

- ١-١- شذوذ كروموسومي (Chromosomal aberrations).
- ١-٢- اضطراب في الانقسام الخلوي و اضطراب في الأنظمة الأنزيمية .
- ١-٣- تغيرات في تركيب الحمض النووي و تخليق البروتين .
- ١-٤- نقص في كمية المكونات الأساسية اللازمة للتخليق الحيوي .
- ١-٥- اضطراب في تنظيم الماء و أوزان الأليكتروليات .
- ١-٦- تغيرات في صفات الغشاء .

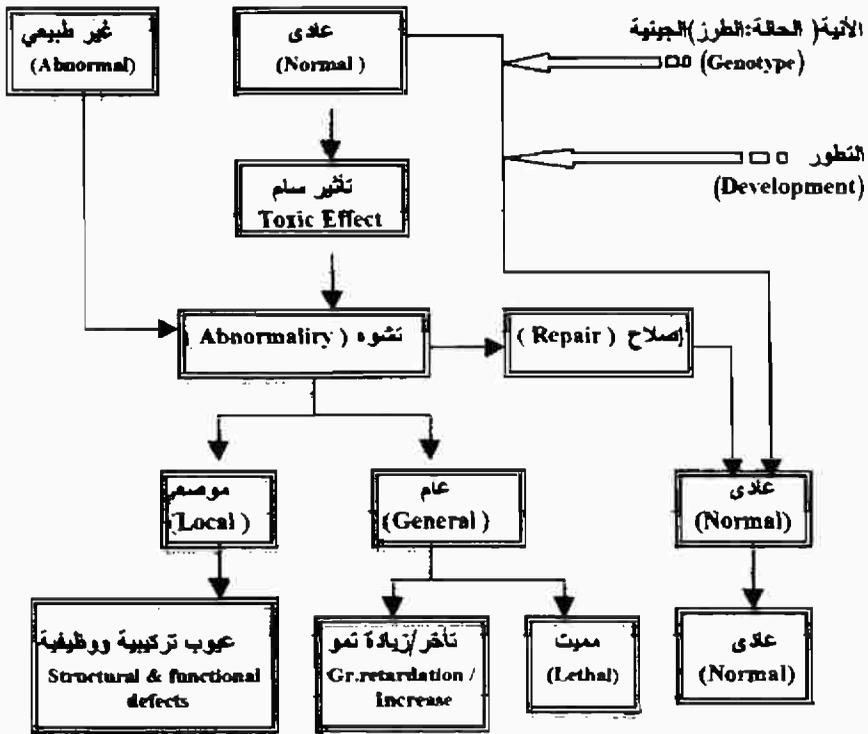
٢- نشوء المرض (Pathogenesis) :

- ربما تقود الاضطرابات السابقة و آلياتها إلى تشوهات في تخليق أو تكوين الجنين و التي تصبح ظاهرة بالمسارات التالية :
- ٢-١- زيادة أو نقص في معدل الموت الخلوي .
 - ٢-٢- حبس التخليق الحيوي .
 - ٢-٣- اضطراب ميكانيكي في تركيب الأنسجة .

- ٢-٤- اضطراب من الخلية للخلية المجاورة (Cell to cell contact) .
 ٢-٥- زيادة في تكوين النمط المورفولوجي الوراثي (Morphogenic pattern) .

٣- التكوين اللاشكلي : اللامورفولوجي (Dysmorphogenesis) :

في حالة ما إذا كان التلف الناتج كبير حتى أن عمليات الصيانة اللازمة ليست كافية لهذا المستوى ، فإن التكوين اللامورفولوجي سيحدث لأن عدة خلايا تتكون بالتأثير على التركيب و الوظيفة الناضجة للأفراد المتطورة ، شكل رقم (١-٣) .



شكل رقم (١-٣) : التطور العادي والغير عادي

٤ - التأثيرات (Effects) :

تتنافس عدد كبير من التأثيرات الشوهية للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية السامة التناسلية : كالأضطرابات الوظيفية و الإخصائية و التركيبية والعيوب التطورية كالتشوهات (Malformation) وتأخر النمو (Growth retardation) و الموت بالرحم (Intrauterine death) :

٤-١- الإضطرابات الوظيفية بعد الولادة :

بالنسبة للكائنات المتلائمة (adapted) للحياة بعد الميلاد حيث التكوين وتكشف الأعضاء يحدث طبيعيا في الرحم فإن هذه العمليات تأخذ مكانها خاصة بالنسبة للكائنات الحساسة لتأثيرات الكيماويات والكحولات والإصابة الفيروسية كالإصابة بفيروس الروبيلا (Rubella) أو بالبلازما السامة (Toxic plasma) .

وتعاقب هذه التأثيرات ليس بالضرورة أن يحدث عند الميلاد كالتشوهات ولكن ربما تصبح واضحة خلال السنوات الأولى من الحياة أو في مرحلة النضج (Adulthood) وتكون في صورة إضطرابات وظيفية للأعضاء . و الفترة الحساسة (Sensitive period) لا تماثل فترة الحساسية لحث العيوب التركيبية والتي نسبيا ما تكون قصيرة وتتراهن أساسا مع فترة تكوين الأعضاء والتطور وقد تتأخر كثيرا فترة الحساسية لحث الاضطرابات الوظيفية أو قد تستمر حتى بعد الميلاد ، وهذه حقيقة خاصة للتطور بالجهاز العصبي و الأعضاء التناسلية و التي تستمر لمدة طويلة بعد الميلاد . و تشمل الاضطرابات الوظيفية كل من الاضطرابات التمثيلية واضطرابات في جهاز المناعة و الاضطرابات التناسلية والاضطرابات السلوكية .

وتتداخل بعض المواد الكيميائية مع أنظمة الإنزيمات وتقود بدورها إلى إضطرابات في العمليات البيوكيميائية فعلى سبيل المثال تسبب تغيرات في التمثيل والإخراج للمواد الغذائية .

أما الإضطرابات المناعية فغالبا لا تظهر حتى بعض الوقت عقب الميلاد وتتحدد طبيعة وطول بقاء العيب الناشئ على حدوث التعريض وقت مرحلة التطور .

في حين لا تظهر العيوب التناسلية نفسها إلا بعد البلوغ (Puberty) . أما الإضطرابات السلوكية فربما تكون ناتجة بسبب اضطراب في التكوين المورفولوجي و الوظيفة الناضجة للجهاز العصبي المركزي و لكن أيضا خلال الاضطرابات في تكوين جهاز الغدد الصماء .

٤-٢- اضطرابات الخصوبة (Fertility disorders) :

إن تكوين وتطور الجهاز التناسلي لهو عمليات معقدة تتضمن عملية تكوين الجاميطات (Gametogenesis) وتطور الأعضاء التناسلية وهرمونات الجنس والسلوك الجنسي .

ونظرا لطول المدة بين التكوين والنضج الوظيفي و الذي يأخذ وقت طويل قبل الولادة (Prenatally) تحث العيوب و التي تصبح ظاهره وهي عدة فترات حساسة تظهر المواد الكيميائية تأثيراتها الضارة خلالها والتأثير الأكثر وضوحا هو خفض الخصوبة (Reduced fertility) .

وخلال فترة قبل الولادة فإن تكوين / حجرة الخلايا الجرثومية الأولية ربما تضطرب ، فيكون الجنين الإثنوي (Female fetus) حساس بدرجة خاصة لتداخل الكيماويات ولهذا فكل خلايا البيضة (Oocytes) تتكون قبل الميلاد و لهذا لا تتكون خلايا جنسيه أوليه بعد الميلاد ولهذا فتأثيرات هذه المركبات تتداخل مع عملية تكوين البويضة (Oogenesis) مرة أخرى .

أما تكوين المنى (Spermatogenesis) فلا تبدأ حتى بعد الميلاد و حتى البلوغ .

ومع أن التعريض قبل الولادة للمواد الكيماوية ربما يؤثر أيضا على حيوية الذكور سواء مباشرة خلال التداخل مع تكوين الخلايا الجرثومية (Germ cell) أو غير مباشرة بالتحكم الهرموني في عملية تكوين المنى والقوة الجنسية ، جدول رقم (٣-١) .

و تلعب الهرمونات أيضا دورها الهام في التطور والتكشاف (Differentiation) و وظيفة الأعضاء التناسلية ، فتخليق الهرمونات الاسترويدية ربما يتأثر خلال التأثير على الإنزيمات التي تتضمنها أو خلال التداخل مع مستقبلات الهرمون . فالنقص في هرمونات الإندروجينات (Androgens) خلال تطور الأعضاء التناسلية ربما يؤدي إلى تأنيث الأعضاء الذكورية بالجنين ، كما أن الزيادة في الإندروجينات تؤدي إلى تكبير الجنين المؤنث .

كذلك تتداخل بعض التأثيرات في الكبد مع التمثيل للهرمونات الجنسية مؤدية لحدث الإخصاب ومثل هذه المواد المحثة لتأثيرات في الكبد أثناء فترة ما قبل الولادة هي :

- البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinated Biphenols : PCB.s)
- مركب تترا كلورو داي بنزون ديوكسين (Tetrachloro Dibenzon Dioxine : TCDD)

وبعد الميلاد فإن عملية تكوين المنى بالذكور ربما تتأثر حتى تصبح غير كافية أو غير عادية كذلك حركتها وتحللها وربما تقل سعة الإخصاب أو تغيب . كذلك فعيوب تغيريه تشريحية في طبقة الطلائية الجرثومية (Germinal epithelium) و التي تؤدي للعقم .

أما بالنسبة للإناث فعمليات التبويض (Ovulation) وفترة الدورة (Menstrual) و الإخصاب والغرس (Implantation) وبقاء الحمل وأثناء المخاض : الوضع (Parturition) والرضاعة وسلوك الأم (Maternal behavior) ربما يتأثر .

٤-٣- العيوب التركيبية الغير طبيعية (Malformations) :

حيث تضم العيوب التركيبية كل الأشكال الغير عادية (Abnormalities) و التي تكون مرئية أو يمكن إثبات وجودها (Demonstrable) عند الميلاد أو عند الإجهاض (Abortion) .

جدول رقم (٣-١): أمثله للمركبات الكيميائية المؤثرة على أعضاء الجهاز التناسلي :

اسم المركب (مجموعة)	الجهاز التناسلي الذكري	الجهاز التناسلي الانثوي
١- الستيرويدات (Steroids)	الستيروجين الطبيعي الستيروجين المخلق (مضاد الستيروجين) الإندروجين (مضاد الإندروجين) البروجستين	الستيروجين الطبيعي الستيروجين المخلق الأندروجين البروجستين
٢- مواد العلاج المؤلكة (Alkylating chemotherapeutic agents)	إسترات حمض ميشان سلفونيك (EMS,MMS) نيتروز بوري (MNU,BCNU,CCNU) الهيدروكسيلات (بروكاربازين) إيثيلين إيمينات (TEM,TEPA) مركبات الخردل النيتروجينية (سكلو فوسفاميد)	
٣- مضادات التمثيل (Antimetabolites)	مضاد حمض الموليوك (ميثوتركسات) حمض الموليوك (6-MP, 5-FU, Azo) بوريدين - سينتوزين - أرابينوسيد	
٤- عقاقير مضادة للرجفة (Antitumor)	أكتينومييسين - أريباسين - بليومييسين - دايو ميسين	
٥- عقاقير متنوعة : ٥-١- للعلاج النفسي Psychopharmacology ٥-٢- موقفات الأدرين (Adrenergic blocking) ٥-٣- مدرات البول (Diuretics) ٥-٤- مضادات الإصابة (Antiinfections)	ريزدين - فينوثازين مثبطات قزيم مونوامين أكسيديز جوانثيدين ثيلين - سيبرولاكتون هايكثرون - نيتروفورين	ريزدين - فينوثازين سكلو فوسفاميد - أمفيتامين - سيروتونين مثبطات قزيم مونوامين أكسيديز
٦- مخدرات متطايرة (Volatile Anesthesia)	هالوثان - ميثوكسي فلوران	
٧- قوومة سكر (Hypoglycemia)	كلور بروباميد	
٨- إدمان كحولي (Chronic alcoholism)	تترا إيثيل ثورلم داي سلفيد	

اسم المركب (المجموعة)	الجهاز المتسلسل الفكري	الجهاز المتسلسل الانثوي
٩- آثار عناصر (Trace elements) :	كلاميوم-زنق-ميتال الزنق-بورون-رصاص	
١٠- مبيدات حشرية عضوية كلورينية:	دنت-ديلدين-كلوردان-كبيون-بنزين هكسا كلوريد	دنت ومثلاته و مملكتاه
١١- مبيدات حشرية عضوية فوسفورية :	مثبطات اقزيم الكولين استيريز	مثبطات اقزيم الكولين استيريز
١٢- مبيدات حشرية عضوية كربلمائية :	كارباريل	كارباريل
١٣- مبيدات حشائمية عضوية	ماركوات- دياكوات -D-2,4-2,4,5-T	
١٤- مبيدات فطرية :	اينثيلين داي بروميد - داي ثيو-كارباميت- ١ و ٢- داي برومو- ٣- كلوزوبروبان (DBCP)	
١٥- مبخرات (Fumigants) :	اينثيلين داي بروميد	
١٦- اصبغات اغذية (Food additives)	نيتروجورن- داي اينثيل سيل- سسترون (DES) سيكلامات - افلاتوكسين	نيتروجورن- داي اينثيل سيل- سسترون (DES) سيكلوهكسيل امين- نيترور امين
١٧- كيمويات صناعية :	بيرين- تولوين- زيلين- اينسول - فينيل كلوريد- هكسا فلوروهكسان - بيغولات عديدة الكلور (BCB.s) و (TCDD)	حمض الفنتاليك واسترته - بيغولات عديدة الكلور (BCB.s) و DEMP
١٨- الاشعاع: اشعة $\alpha \beta \gamma$	اشعة $\alpha \beta \gamma$ و اشعة ايس- نظائر اوكسيد الثيونوم	
١٩- عوامل طبيعية	التمخيز	

وهناك معايير أساسية لتقدير أثر الكيماويات المشوهة (Teratogenicity) في حيوانات التجارب ،فالتشوهات التركيبية عادة ما تكون ثابتة وتتميز بتغيرات تشريحية .

والعيوب التركيبية أساسا تحدث في فترة الجنين (Embryonic) ، بينما العيوب الوظيفية تظهر خلال فترة الجنين (Fetal) والمراحل الأخيرة من التطور .

والتكوين المورفولوجي هي عمليات معقدة تشمل التزايد الخلوي (Proliferation) و الهجرة (Migration) والتداخل وفي النهاية يؤدي إلى تكشف وتنظيم الأفراد : ففي الجنين الذكرى فإن أغلب أعضاء الأجهزة تتكون في الفترة بين الأسبوع الثالث (أسبوع عقب الإخصاب) والعاشر بعد أول يوم من آخر دورة طمث .

ويمكن التمييز بين التشوه الفردي و العديد فمصطلح الأعراض المترامنة (مجموعة أعراض تظهر في وقت واحد : (Syndrome)) والمستخدم للإشارة إلى نمط مميز (Recognizable pattern) من التشوهات و التي يفترض أن لها نفس السبب مثل (Fetal alcohol syndrome) و الذي يتميز بترامن تشوهي بالقحفي وجهي (Craniofacial) ونهايات الجهاز العصبي المركزي والأوعية القلبية (Cardiovascular) . أما الإصطلاح (Anomaly) فيطلق علي التشوهات الناتجة من تغيرات تركيبية و كمثال لها هو (Anencephaly) و الذي يكون غائب كاملا من أنسجة المخ و متحدًا مع تشوهات الأذن و العيون و الرقبة . في حين أن تداعي الخواطر (Association) نمط مميز للتشوهات و التي لا تكون له أعراض مترامنة (Syndrome) أو (Anomaly) ، وكمثال لها هو (VATER) و المميزة بتشوه الفقرات (مستقيم -قصبه هوائية -مريئ -والكلية)

٤-٤-٤- تأخير النمو (Growth retardation) :

تأخير النمو في الذكور تعنى تأثير عام للسم أو المواد المشوهة (Teratogenic) .

ويعد النمو الجنيني في الشهور الأخيرة (Fetal growth) معيار هام في تقدير المركبات المشوهة ، فتعاطى المركبات و بجرعات سامه للأم ربما

تسبب تأخر نمو الرحم (Intro uterine growth retardation) و هو ما يظهر نفسه في صورة تغيرات بالجسم أو وزن العضو بالجنين أو بالجنين خلال الشهر الأول (Neonate) وتأخر النمو قد يكون عكسي أو غير عكسي أو ربما يكون معوض لها .

ومن أمثلة هذه المركبات الكحوليات و الوارفارين كمضاد للتجلط (Warfarin) و كذلك المواد المخدرة (Narcotics) وكذلك يظهر مع أطفال الأمهات المدخنة خلال الحمل وهو ما يعطى مواليد منخفضة الوزن ، أيضا بعد الإمداد الغير كافي بالأكسجين أو الغذاء للجنين يؤدي لتأخر النمو . كذلك تسمم الأمهات الحوامل بالرصاص (Toxemia) و الذي يقلل من سعة المشيمة و الذي يؤدي بدوره لإعطاء مواليد منخفضة الوزن .

٤-٥- الموت خلال الرحم (Intra uterine death) :

يفقد عدد كبير من أنواع الحمل المبكر : البيض المخصب : (Fertilized ova) قبل الأوان الطبيعي للحمل (full term) وهو ربما يحدث في الفترة بين الإخصاب (Fertilization) و الغرس (Implantation) وتمثل نسبتها ٣٠-٨٠ % أو عند وقت الغرس وتمثل نسبتها ٢٠-٦٠% أو خلال المراحل المختلفة عقب الغرس و لهذا يفترض أن حوالي الربع فقط (٢٥%) من الإخصاب الكلى يقود لميلاد طفل .

ولقد عرف الإجهاض (Abortion) بعدة طرق مختلفة و عرفته منظمة الصحة العالمية (WHO) على أساس مفهوم وزن الحمل كقياس أو على أنه أبعاد أو طرد (Expulsion) لنواتج الحمل بوزن ٥٠٠ جرام أو أقل بعد ٢٠ أسبوع في حين ميلاد الطفل بوزن ٥٠٠ جرام و قبل ٣٧ أسبوع من الحمل يعرف على أنه ميلاد قبل ناضج أو غير مكتمل (Permatute birth).

ويسمى طرد الحمل بعد ١٦ أسبوع وقبل ٢٨ أسبوع من الحمل بالخلاص الغير ناضج (Immature delivery) وهو ما يعطى ميلاد لطفل قبل الأسبوع ٢٨ ، أما قبل الأسبوع ٣٨ فيسمى بالخلاص قبل الناضج (Premature delivery) وهو ما يعطى ميلاد غير ناضج (Premature birth) .

وموت الجنين غالبا ما يصاحب بشنوذ كروموسومي و تشوهات في
الذرية وعموما فالتشوهات الخطرة تؤدي لموت الجنين .
و الإجهاض التلقائي هو الطريق الوحيد الاختياري للحمل الغير طبيعي
، ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد التنويه بصعوبة
فحص نواتج الإجهاض .

و عند بلوغ النسبة المئوية للتشوهات ٢% في جنين الشهر الأول (Neo nato)
فإنها تؤدي إلى ٥٠% إجهاض .

و التشوهات الغير طبيعية المتكرر ملاحظتها تتضمن عيوب في الأنبوب
العصبي (Neural tube) و الشق الحلقى (Cleft plate) و شق الشفاه (Cleft lip) و
الأزمع : زيادة عدد الأصابع في اليد (Poly dactyly) و عيوب قلبية .
والموت الحمى عدة أسباب : كالعنوى و التعرض للكيمائيات و الملوثات
البيئية و العوامل الغذائية و الشنوذ الكروموسومي ، وقد يكون ذلك الموت
من خلال تأثير مباشر للمادة أو الملوث الكيمائي أو من خلال طريق غير
مباشر وذلك عن طريق تأثيره السام على الأم أثناء الحمل خاصة و يجب
الأخذ في الاعتبار هنا صعوبة التمييز بين التأثير المباشر و التأثير الغير
مباشر ، وفي كلتا الحالتين فغالبا ما يعتمد على جرعة المركب أو الملوث
الكيميائي .

و فقد الحمل غالبا ما يحدث قبل أو بعد الزرع فإذا مات الجنين مبكرا في
الحمل (Gestation) فإنه يعاد امتصاصه وفي هذه الحالة لا يظهر إلا مكان
الامتصاص . أما إذا حدث الموت في مراحل متأخرة فاحتمال إعادة
الامتصاص بعيد وهنا تكون النتيجة جنين ميت في الرحم ويتم طرده وأبعاده

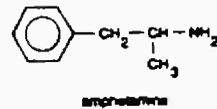
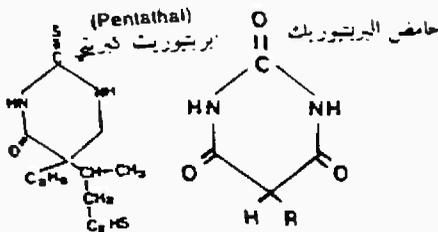
٤-٦- تأثيرات أخرى (Other effects) :

بجانب التأثيرات السابقة توجد تأثيرات أخرى كتأثيرات العقاقير على
الأجنة في الشهر الأول (Neonates) و عادة ما تكون هذه التأثيرات نتيجة
تعاطي الأم للعقاقير الطبية خلال الثلاث شهور الأخيرة من الحمل (Last
trimester) أو خلال الخلاص . وبالرغم من أن هذه التأثيرات قد تكون
خطرة ولكنها غالبا ما تكون عكسية .

والأمثلة التي تتضمن الأعراض الناجمة على الأجنة في الشهر الأول بسبب استخدام الأمهات للعقاقير المخدرة (Narcotics) و كذلك العقاقير النفسية (Psychopharmacological) و الحبوب المنومة (Sleeping pills) أو الخافضة للضغط (Hypertension) نتيجة استخدام الأم للمواد المضادة للضغط العالي (Anti-hypertensive) أو المخفضة للسكر (Hypoglycemia) كذلك أدوية اليرقان (Hyperbilirubinemia : Jaundice) كتعاطي السلفوناميد .
وتأثيرات أخرى ربما تحدث خلال فترة الحمل فالباربيتورات والكحول والأمفيتامينات والديازيبام (Diazepam : Valium) تؤثر على نوم الجنين (REM) .

٤-٧- تسرطن المشيمة الناقلة (Transplacental carcinogenesis) :

تكون أنسجة الجنين (Embryonic fetal tissues) شديدة الحساسية للتسرطن لنشاط خلاياه المولد العالي (Proliferate activity) . وتسرطن المشيمة الناقلة هو تطور للنشوء الورمي (Neoplasia) في قطع سليل المرأة (Off spring) و المتعرضة لتأثيرات هذه المركبات خلال الحمل مثل مركبات النيتروز والهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات و الميكوتوكسينات .
وبالنسبة للجنين الذكري فهناك مركب واحد معروف في أنه مسبب لتسرطن المشيمة الناقلة وهو داي إيثيل أسيتيل بسترول (DES) .
أما أدينوكارسينوما المهبل (Adenocarcinomas) فلوحظ في المرأة الشابة والتي تعاطت أمها مركبات مسببة للإجهاض المتوعد (Threaten abortion) .
وبصفة عامة تتزامن الفترة الحساسة لتسرطن المشيمة الناقلة مع تكوين الأعضاء المتأخر ومع قلة من الاستثناءات فإن الأورام لا تظهر نفسها حتى مرحلة البلوغ (Adult hood) .



وفي نفس الوقت فبعض المركبات لها كل من التأثير المسرطن والمشوه و لكن هذا لا يتضمن أو يلمح لكل صفات المسرطنات وأيضاً المشوهات . فمركب داي إيثيل أسيثيل بسترول (DES) هو الوحيد المعروف كمسبب للتشوهات الغير طبيعية كالأورام الغدية : أدينوماس (Adenomas) والأورام السرطانية الغدية : أدينو كارسينوما (Adenocarcinoma) للعضو المستهدف كعنق الرحم والمهبل (Cervix & Vagina) .

٤-٨-التأثيرات المباشرة و الغير مباشرة :

إن إصابة الجنين (Embryo / Fetus) المتطور ربما تكون مباشرة أو غير مباشرة . و السبب الأساسي للإصابة الغير مباشرة هي :

- التغيرات في كيس المح والمشيمة (Yolk sac & placenta) .
- التغير في الدورة الدموية بين الأم والجنين (Embryo / Fetus) .
- ببعض الحالات يكون مرض المشيمة نفسه هو المسبب للتشوهات الجنينية الغير طبيعية فالتغيرات في المشيمة الأكثر غلبة تكون نتيجة أمراض بالأم أو شنوذ كروموسومي في الجنين أو الإناث التي تعاني من أورام بالمشيمة أو زيادة في وزنها وهو ما يؤدي لنقص في وزن الجنين ويحدث بالمشيمة الغير كفي (Insufficieny placenta) نتيجة للتغيرات في الإمداد الدموي بالأم والناج عن الإسداد المشيمي (Infarction) نقص في وظيفة المشيمة .

ويحث مركب ترايبان بلو (Trypan blue) علي التأثيرات الشوهية في الفئران (rat) و تزي هذه التأثيرات علي أنها ليست من تداخل مباشر مع الجنين و لكن من كونها إضطرابات في وظيفة النقل لكيس المح مسببة إمداد غير كافي بالغذاء للجنين .

كذلك فقد تكون المشيمة عضو مستهدف للكيموويات و المركبات و الملوثات و السموم البيئية و العقاقير الطبية و التي في النهاية تؤدي إلي تأثير تشوهي أو تأثيرات أخرى علي التناسل كما في حالة الكادميوم (Cadmium) و مثل هذه المركبات ربما تسبب نقص في وظيفة المشيمة لتداخلها مع النقل المشيمي والدورة المشيمية الرحمية و وظيفة الغدد الصماء و التمثيل المشيمي خلال التحولات الحيوية .

و أيضا التغيرات الفجائية في الدورة الدموية بين الأم و الجنين ربما تكون سبب لتطور هذه التأثيرات . كذلك تعد التقلصات (Spasms) في شرايين الأم تؤدي إلى زيادة في نقص الأكسجين : هيبوكسيا (Hypoxia) ، أما مشتقات الأمين للأرجوت (Argotamine) أو مستخلصات الأرجوت فإنها تسبب موت الجنين كنتيجة للتأثير الإقباضي الوعائي الشديد (Vasoconstriction) .

البحث الوبائي : الإبيديميولوجي (Epidemiological Research) :
يدرس علم الأمراض الوبائية (الأمراض السائدة الإنتشار) وجود و عدد الحالات المرضية الموجودة نتيجة إنتشار مرض سائد (وبائي) معين و هناك طرق مختلفة للبحث الوبائي يمكن إستخدامها لتقدير تأثيرات المواد الكيميائية و السموم و الملوثات البيئية :

١-دراسات وصفية (Descriptive studies) :

و تقوم هذه الدراسات بتوصيف التظاهرات الغير طبيعية (Abnormalities) تبعا لحالات تكرارها (Frequency) ونوع الجنس و السلالة السائدة بها أكثر و متغيرات أخرى مختلفة .
و الدراسات الوصفية تكون مفيدة بدرجة خاصة في تكوين الإفتراضات (Hypothesis formulating) عن العلاقة المحتملة بين التعرض للمواد الكيماوية و وجود العيوب التطورية (Developmental defects) فهي في العادة إستعادية في طبيعتها (retrospective) مثل دراسات الحالات و دراسات المراقبة للمسح (surveillance) :

١-١-دراسة الحالة (Case studies) :

تصف دراسة الحالة واحد أو أكثر من حالات العيب التطوري (Developmental defect) و التي يمكنها أن تعطي زيادة للشك أو الإشتباه و الذي ربما يكون علاقة بين الجرعة المعلومة من المركب أو العقار أو الملوث و العيب الناجم . وفي العديد من الحالات ذات الصلة فإن مثل هذه

الحالات لا يمكن وأن تترسخ أو توطد بشيء من التأكيد ولكن دراسات الحالة ربما تمد بإشارة أولي بأن المادة الكيميائية أو الملوث لها تأثير عكسي علي التطور فحمض فالبرويك (Valproic) و الريتينويك (Retinoic) و الوارفلرين علي سبيل المثال و التي تأكد مؤخرا أنها مركبات مشوهة (Teratogenic) كنتيجة لدراسات الحالة .

فالتأثيرات التشويفية تعزي في بعض الأوقات إلي استخدام العقار بطريقة جانزة و غير عادلة وهو ما حدث مع عقار بنديكين (Bendectin) و المستخدم خلال حالات الحمل يعتبر عقار تشوهي علي أساس دراسة الحالة و لكن مع الدراسات المكثفة و المتحكم فيها جيدا أظهرت أخيرا أنه ليس المسبب .

١-٢- دراسات مراقبة (مسح) : (Surveillance studies) :

حيث تجمع المعلومات روتينيا ثم تحلل وينشر التقرير الخاص بهذه النتائج دوريا و عادة ما تنفذ هذه الدراسات علي مجاميع كبيرة من الكائنات المعامل و أغلب أشهر عاملين مشوهين هما فيروس الروبيلا (Rubella) و عقار الثاليدوميد (Thalidomide) و يجب أخذ دراسات المسح بعين الإعتبار كوسيلة مساعدة في البحوث الوبائية المتقدمة .

٢- الدراسات التحليلية (Analytical studies) :

و تقدر هذه الدراسات التحليلية قيمة المشاركة بين العوامل المحتملة و التشوهات (Malformation) وربما تكون هذه الدراسات ذات طبيعة إستيعادية (retrospective) أو متوقعة (prospective) و أهدافها تكون في إيجاد علاقة بين المادة الكيميائية و العيوب الغير طبيعية خاصة مع تتبع أي تغيرات يمكن أن تحدث :

٢-١- دراسات القطاع العرضي (Cross-Sectional studies) :

وتهدف هذه الدراسات للوقوف علي كيفية حدوث التغيرات الغير طبيعية في مجموع ممثل و كيفما تكون أي علاقة ناتجة عن عامل مسبب

(causal factor) . فالدراسات التي تسجل كل حالات التعريض لعقار خاص علي سبيل المثال تتضمن مثل هذا النوع من البحث .

و يعيب هذه الطريقة أن الذاكرة تلعب دور هام فالنقير النهائي (Over reporting) غالبا ما يأخذ مكانه وهذا يستوجب (Entail) بأن التّشوهات الغير عادية تكون قررت باستمرار عن الحالات العادية فعلي سبيل المثال حمض الريتينويك (retinoic acid) أدى إلي ٨٤ حالة عيب تطوري بينما في الدراسة المتوقعة فإنخفض وأظهر ٣٨ حالة فقط .

و البحث الإبيديميولوجي له أيضا نقاط ضعف ففي حالة العقاقير فإن الحصر يكون بسيط جدا وغالبا ما يأخذ الحذر فالمرضي و اللذين وصف لهم العقار ربما يلعبوا أيضا دورا هاما في تطور و نمو العيب .

أما في حالة التّعرض المهني (Occupational exposure) فالبحث فيها أكثر صعوبة لإستمرارها فترة طويلة ومع طول مدة التعريض فغالبا ما يكونوا غير مدركين لذلك وهو نفسه ما يحدث في التعرض البيئي (Environmental exposure) .

كما أن هناك صعوبة أخرى في تقدير مادة ربما تكون هي العامل المسبب وفي نفس الوقت يكون في الغالب التعريض لأكثر من مادة . فغالبا ما يكون تعامل العاملين بالزراعة و معاملة الكيماويات مع العديد من الكيماويات المختلفة وإحتمالية التداخل بين هذه الكيماويات ربما يحدث ويعطي زيادة في التأثيرات و ربما تأثيرات جديدة ففي الغالب من الصعب تقدير ما هو المسبب الحقيقي لزيادة الضرر خاصة إذا ما كانت هناك زيادة طفيفة في تكرارها و أبعد من ذلك فهناك أيضا حاحات إبيديميولوجية في المراجع تشير بخطورة التعرض المهني علي التطور الجنيني (Embryo / Fetus development) فالخطورة عادة ما تحدث حالة التعرض للمستويات التي تكون سامة للأم كما تتضمن العيوب التطورية في نواتج الإجهاض (Abortion) .

وتكون قيمة البحث الإبيديميولوجي محدودة أيضا بعدد كبير من العوامل و التي يحتاج لأخذها في الإعتبار مثل سمة الحياة (Life style) و العادات

الغذائية و العمر والسلالة (race) و تعرض الأباء (Paternal) و التشخيص الغير سليم . و يعد تسجيل عيوب المواليد الروتيني مصدر آخر هام للبيانات الإبيديميولوجية و التي تعضد تكرار العيوب التطورية و التي في هذه الحالة يمكن تتبعها و تتبع مسبباتها و تقديرها .

٢-٢-دراسات مراقبة الحالة (Case-control studies) :

حيث يقارن هذا النوع من الدراسة تكرار الإضطرابات التطورية و زيادة التعريض لمادة ما لها جهد تشويهي مع مجموعة للمقارنة لا تعطي عيوب تطورية ، فنقطة البداية عادة ما تكون هي الأفراد الظاهر بها عيوب تطورية بينما مجموعة الكونتزل (المقارنة) تتكون من أفراد لها عيوب أو بدون أي عيوب تطورية علي الإطلاق . و هذه الدراسات عادة ما تكون إستيعادية (retrospective) .

وكمثال تمدنا به هذه الدراسة عند إستخدام العقاقير علي الأمهات أظهرت عيب تطوري متخصص حيث تقارن النسبة المنوية لمستخدمي هذه العقاقير بين الأمهات مع النسبة المنوية للمستخدمين خلال مجموعة الكونتزل للأنهات التي لها طفل بدون أو يعيب مختلف ، حيث يلعبن الأمهات دور هام فإختيار مجموعة المقارنة ربما تسبب أيضا مشاكل في هذا الصدد .

و تتميز هذه الدراسة بسرعتها النسبية و الكافية منطقيا و لهذا فهي الطريقة الشائعة في البحث للأطباء (Physicians) .

٢-٣-دراسات جماعية (Cohort studies) :

و هذه الدراسات عادة ما تكون متوقعة (Prospective) حيث تسجل إستخدام العقاقير أو التعرض للمواد الكيماوية خلال الحمل و تطور العيوب عند الميلاد . و تكرار العيوب التطورية يقارن بالتبعية مع الأمهات التي لم تستخدم هذه العقاقير أو التي لم تتعرض لها .

و تتميز هذه الطريقة بوضوح العلاقة و التي يمكن دراستها بين التعريض والتأثير والقياسات تكون عالية النوعية و التداخل المحتمل و الممكن فرضه و يعيها تطلب بعض السنين قبل التوصل إلي نتائج لأن استخدام عدة عقاقير أو التعرض لعدة عقاقير أو مواد كيميائية يكون غير عادي أو لأن عدة شواذ يكون نادر ففي حالات ما فإن عدد كبير من المواد يحتاج إليها الأخصائي لتقييم النتائج .

فعلي سبيل المثال التدخين خلال فترة الحمل يؤدي إلي ولادة أطفال ناقصة الوزن حيث أقرحت علاقة بين التدخين و التعقدات المترتبة خلال فترة الحمل ، جدول رقم (٣-٢) :

جدول رقم (٣-٢) : العلاقة بين التدخين و التعقدات المترتبة عليه خلال فترة الحمل

الصفة	غير المدخنين	تدخين أقل من ٢٠ سيجارة / يوم	تدخين ٢٠ سيجارة / يوم
عدد المواليد	٢٨٢٥٨	١٥٢٢٨	٦٥٨١
الموت قبل الولادة	١٠٠٠ / ٢٢,٣٠	٢٨	٣٢,٤٠
Premature detachment of placenta	١٦,١٠	٢٠,٦٠	٢٨,٩٠
Placenta obstructs cervix	٦,٤٠	٨,٢٠	١٣,١٠
Hemorrhages نزيف	١١٦,٥٠	١٤١,٦٠	١٨٠,١٠
Premature of rupture of membrane	١٣,٨٠	٢٣,٣٠	٣٥,٨٠

سبل التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس (Six-linked routes of Elimination)

يكون التخلص من السموم والملوثات البيئية كمواد غريبة (Xenobiotics) من خلال الطرق الصغرى (Minor routes) بواسطة الإنتشار السلبي (Passive diffusion) خلال أغشية الجدر الخلوية و توازنها مع المواد التي تليها في الإزالة وتحدث الإزالة بمثل هذه الطرق في حالات عرضية للوظيفة الكبرى للعضو .

وعليه فإن إفراز أو إخراج أو التخلص من أي مادة سامة من الجسم يمكن و أن تخدم في التخلص من المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية و معدل إزالتها بهذه الطرق الصغرى يعتمد على تركيزها في الدم و مدى قابليتها للتحرك من خلال الأغشية الخلوية و الحجم المزال .

و هناك مسارات أو طرق (Pathways) أخرى للتخلص من المواد الغريبة عن طريق اللبن (Milk) أو البيض (Eggs) أو الأجنة (Fetus) و كلها طرق مرتبطة و مقنطرة على إناث الأنواع وهي مقيدة بدرجة قليلة للأم و لكن قد تكون ذات درجة تأثير على صحة أو بقاء النسل الناتج .

١- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق اللبن :

- اللبن عبارة عن مستحلب (Emulsion) للبيدات في المحاليل المائية للبروتين لذا فقد يحتوي على :
- مركبات تكون موجودة في المحاليل المائية لجسم الأم قد تم إمتصاصها على بروتينات دم الأم .
 - أو في صورة محاليل في دهون دم الأم والتي يمكن أن تمر خلال الأغشية الخلوية الثديية .

و لذلك فإن إحدى طرق التخلص الصغرى للسموم هي إفراز اللبن و المحتوي على مدي واسع من المركبات الغريبة (أربعون مركب) من بينها:

مركبات قطبية : مثل الكحول و الكافيين (Caffeine)
مركبات أقل قطبية :مثل الأدوية و الفيتامينات و بعض الهرمونات
مركبات غير قطبية : محبة للدهون مثل المركبات الهيدروكربونية العضوية
الكلور و نية و الكيماويات الصناعية .

و يعتمد التخلص من المواد الغريبة السامة في اللبن علي فترة نصف العمر لهذه المواد و التي تكون قصيرة لحد ما في المركبات القطبية و الغير قطبية حيث يتم التخلص منها سريعا بطرق الإخراج الرئيسية و عليه تكون النسبة بين الجرعة و التي يتم التخلص منها عن طريق إفرازها مع اللبن ضئيل جدا فنجد أن ٢٥ % من جرعة السموم الكلور و نية فقط و تفرز بلبن الأبقار (كالدلرين و الهكسا كلورو بنزين و الددت) فهي مركبات سامة محبة للدهون بطية التمثيل تحدث تأثيرها السام بالأم الحامل عن طريق المشيمة لذا تظهر علامات السمية علي الأطفال المولدين و ذلك لتعرض أمهاتهم أثناء الحمل لمثل هذه المركبات .

يعد إفراز بعض المواد السامة عن طريق اللبن من الطرق الهامة للإخراج بالجسم بسبب :

- قد يخرج مع اللبن أثناء خروجه من الأم للطفل الرضيع بعض السموم و الملوثات البيئية كالددت .
- تتمكن بعض المتبقيات من الانتقال من الأبقار إلي الإنسان المتغذي علي لبنها أو منتجات هذه الألبان و يكون خروج هذه المواد مع اللبن بالانتشار البسيط و من ثم يكون اللبن أكثر حموضة (6.5 : pH) عن البلازما ، كذلك فالمركبات القاعدية ربما يتم تركيزها في اللبن في حين أن المركبات الحامضية تصل إلي أقصى تركيز في اللبن عن البلازما .

- كما أن جزء من اللبن يكون في صورة دهن (٣-٥ %) و التي قد تصل إلي تركيز عالي في اللبن لأول مرة بعد الولادة و بالتالي فالمركبات الحيوية الغريبة عالية الذوبان في الدهن ستصبح بتركيز عالي في اللبن .
- أما المركبات الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (كالددت) والمركبات الهيدروكربونية العضوية الفلورونية و عديدة الكلور و عديدة البروم و البيفينولات عديدة الكلور تتمركز في اللبن حيث يعتبر إفراز اللبن من الطرق الرئيسية للإفراز من الجسم .
- أما بالنسبة للمعادن كالرصاص و الشبيهة بالكالسيوم و كذلك المركبات المخيلية تفرز أيضا في اللبن .

٢- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن

طريق البيض :

تعد الطرق الفسيولوجية المؤثرة علي التخلص من السموم الغريبة من الجسم في البيض شبيهة لحد كبير مع متبقياتاها في اللبن إلا أن الاختلاف هنا هو حدوث الفصل للجزء الليبيدي : مح البيضة (Yolk) و من المحلول المائي للبروتين يتكون بياض البيضة .

و تتم مثل هذه الدراسات علي الدجاج و السمان و رغم قلة النتائج المتاحة عن مسار التخلص للسموم عن طريق البيض إلا أنها تدل علي السموم المحبة للدهون و كذلك عنصر الزئبق تفرز بكل الأنواع الواضعة للبيض (Egg laying animals) .

أما التخلص من السموم القطبية في البيض فظاهرة مؤقتة (Transient phenomenon) حيث تتركز في البياض بينما المواد الغير قطبية تتمركز بالمح .

و الحيوانات الواضعة للبيض أقل في مقدرة تمثيلها للسموم الغريبة عن باقي الثدييات فالتعرض لمواد غريبة محبة للدهون يكون تأثيرها أكبر علي

الحيوانات الصغيرة الواضعة للبيض و ذلك نتيجة مقدرتها علي تراكم هذه السموم بتركيزات عالية في جسمها كما أن بعض السموم المحبة للدهون كالميركس (Mirex) و المركبات ثنائية الفينيل عديدة البروم لا يتم تمثيلها في الطيور و بالتالي لا يتم التخلص منها سواء بالإخراج الكلوي أو الكبدي و لكن بالطريق الأساسي (البيض) و عليه فالتخلص من مثل هذه المواد بالبيض يكون أقل نفعاً للأم و لكن أيضاً يكون خطراً للكائنات الصغيرة عندما يكون التلوث بصورة أكبر .

٣- طرق التخلص من السموم و الملوثات البيئية المرتبطة بالجنس عن طريق الأجنة :

تراكم المواد الغريبة و عملية التخلص منها عن طريق الأجنة و ذلك نتيجة تعرض الأمهات أثناء الحمل لهذه السموم أو نتيجة توزيعها من مخازنها (Redistribution of a preexisting) بأنسجة الأم علي أنسجة الجنين مارة عبر خلايا أنسجة المشيمة ذات الكفاءة العالية لنقل بعض المواد كالأحماض الأمينية و الجلوكوز و الفيتامينات و الأيونات الغير عضوية و التي يحتاجها الجنين لنموه و تطوره و في نفس الوقت تمنع مرور بعض المواد الغريبة الأخرى نتيجة لصفة الإختيارية (Selectivity) .

و علي أية حال فإختيارية حاجز المشيمة تقتصر و تمنع المواد السامة الغريبة ذات الطبيعة القطبية العالية بينما المواد المحبة للدهون تنتشر سائياً من خلال المشيمة و تتركز في الأجنة بشكل مشابه لما يحدث في أنسجة الأم فالمركبات الهيدروكربونية المهلجنة المحبة للدهون تتركز في كبد الجنين و أنسجته الدهنية .