الباب الثامن

السموم و الملوثات البيئية المشوهه وتكوين التشوهات(التشوه)

تكوين التشوهات (Teratogenesis)

أثبتت الدراسات أن معدل حدوث التشوهات في الأطفال حديثي الـــولادة قد وصل آلي ٢% تقريبا في الولايات المتحدة الأمريكيـــة . وتشـــمل هـــذه التشوهات كل ما يحيد عن الطبيعي بدءا من تشوه الأصابع آلي ظهور أطفـــال في هيئة (Monsters) ، هذا بالإضافة إلي أنه لو أخذنا في الحسبان النقـــص في القوى العقلية أيضا ، فإن النسبة ترتفع إلي ١٠% ، فقـــد يولـــد الأطفـــال مشوهين نتيجة لفعل الكيماويات على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين .

فمثلا إذا كان التأثر مباشر على الزيجوت فيكون هذا التغير طفـــري ، أو قد يكون التأثير خطأ تكوين في الخلايا أو الأنسجة أو الأعضـــاء ، وهنـــا يكون التأثير تشوهي .

أو قد يكون التأثير السام للمواد الكيماوية على الأعضـــاء التـــي تنمـــو والتى تؤدى إلى تأخير فى النمو أو قد يؤدى التأثير السام إلى ضمـــور فـــي الكائنات بعد الولادة ، بمعنى آخر فإن المواد الكيماوية قد تكـــون ذات تـــأثير سام على الكائنات الحيوانية الحية قبل الولادة بالإضافة إلى ما بعدها .

وعليه يظهر الجنين في رحم الأم نفس التأثير الذي يمكن رؤيتـــه فـــي الطفل بعد الولادة وبالأخص الإضطرابات في وظيفة أو تركيـــب الخلايـــا ، والأنسجة والأعضاء التى قد يمكن أو لا يمكن إصلاح أنفسها ، ففـــي حالـــة التأثير الشامل تكون النتيجة موت الجنين قبل ولادته.

وقد كان التأثير التشوهى الذي أحدثته مادة الثاليدوميد(Thalidomide) فـــي حوالي ١٠,٠٠٠ طفل من شعوب ألمانيا واليابان واجزاء متفرقة من العـــالم ، والعاهات التي نتجت من جراء تعاطي الأمهات لهذا العقار الأثر الـــذي أدى إلى إزعاج الرأي العام ، هذا علاوة علـــى أن هـــذا التـــأثير أعطـــى علـــم التكسيكولوجى بعدا هاما .

وكانت مادة الثاليدوميد (Thalidomide) تعتبر من المواد الغير سامة حتى سنة ١٩٦٠-١٩٦١ ، فهي مادة مهدئة يتعاطاها معظم الأفـــراد قبـــل النـــوم للتهدئة .

وقد دلت الملاحظات الإكلينيكية حدوث التشـــوهات بصـــورة مفاجئـــة وتزايدت بصورة مذهلة ، فعندما حدثت هذه الحالة في ألمانيا كانت في بـــادئ الأمر لم تتعد٠,٣ لكل ١٠٠٠ طفل ، وفجأة ارتفعت حالات التشوه في الأطفال حتى أصبحت تعد بالمئات وأعلنت الحالة الوبائية عندما أثبتت مادة (Thalidomide) البريئة المظهر أنها وراء هذه الكارثـــة ، ومـــن الدراســـات المختلفة وجد أن هذه المادة تسبب التشوه في الأطفال عندما تتناولها الأمـــهات الحوامل في المدة التي تتراوح بين ٣٥-٥٠ يوم من الحمل ، ولم يحـــدث أي تشوه بين الأطفال عندما تناولته الأمهات قبل أو بعد هذه الفترة .

وكان لهذه الحالة الأثر النفسي السيئ على التكسيكولوجين ، فبالرغم من أنهم يعرفون جيدا القاعدة النظرية بأنه قد يحدث أي ضرر من إستعمال العقاقير ، وأن كانت هذه المادة لم تبد أي مفعول أو إحداثها الاعراض تشوه منذ ظهورها في الولايات المتحدة سنة ١٩٠٦ .

ومنذ سنة ١٩٦٢ إتجهت أنظار العالم وقوانينها إلى ضرورة دراســة أي مادة تدخل في تركيب العقاقير ، وذلك من حيـــث تأثيرهـــا الوراثـــي ، ولـــم يقتصر الإهتمام على ذلك فقط ، بل تعداه إلى أنه قد نص القانون الذي ســـنته هيئة الاغذية والعقاقير (F ood and Drug and cosmotic act) لسنة ١٩٣٨ علـــى إيجاد طريقة علمية لإستعمالها في الدراسة لمدة ثلاثة أجيال وســـميت (The three generations . two litter test) و هذا الطريق هو عبارة عن إختبار لإنتـــاج الصغار (Litter-yield test) والتي يمكن تعريفها بأنها : عدد النتاج (Off spring) لكل ولادة واحدة (Litter) في الحيوانات التي تنجب أكثر من جنين في الحمل الواحد .

لكن كان يصيب هذا الإختبار عدم مقدرته على إكتشاف التشوهات التـــي تحدث في الأعضاء الداخلية ، أو التي تحيد عن الوضع الطبيعي في الـــهيكل العام ، وعليه أضيفت مادة لتصحيح هذا القانون لسنة ١٩٦٦ لتتجه الأبحـــاث في ثلاث أنماط (phases) :

١- التكاثر (Reproduction) .

٢- دراسة حدوث التشوهات (Teratology) .

٣- الحمل المتأخر (Late pregnancy) ، والرضاعة ، بالإضافة الـــى دراســـة النمو بعد الولادة .

وتتلخص الخطوط الأساسية لدراسة علم التشوه فيما يلي :

- تتوقف الحساسية لحدوث التشوه علي الآتية الجنينية : الطراز العرقي (Genotype) للجنين والكيفية التي يتفاعل بها مع الظروف و العوامل البيئية المختلفة .
- تتوقف حساسية الأجنة للمواد المسببة للتشوه على الوقت الذي يتعرض له الجنين ومدى تأثيره الضار عليه .
- تعمل المواد المسببة لحدوث التشوه بطرق خاصة ومميزة فميكانيكية عمل هذه المواد المسببة للتشوه على كل من تطور الخلايا والأنسجة هو مقدرتها على الحث في إنتاج تسلسل غير طبيعي من التطور .
- رد الفعل أو الاستجابة للمواد المسببة للتشوه تتلخص في الموت ، والتشوهات ، وتأخير النمو بالاضافة إلى الإعاقة الوظيفية ، ويزداد حدوث هذه الحالات بازدياد الجرعة وعدد مرات تكرار التعرض لها ، وهذه الزيادة تتدرج من لاتأثير إلى مستوى مميت شامل .

ويعرف علم التشوهات (Teratology) بأنه العلم الذي يقوم بدراسة التشوه الذي يحدث للأجنة داخل رحم الأم ، نتيجة تعرضها لضغوط سواء أكانت مركبات كيماوية أو طبيعية (physical) أو غذائية أو وراثية .

و تعرف المادة المشوهه : المحدثة للتشوه (Teratogen) : بأنها المادة التي تحدث تأثيرا تشوهيا أي لها القدرة علي إحداث التشوه (Teratogenesis) .

ومن أمثلة الضغوط الطبيعية (Physical teratogenesis) : تأثير الإشعاع وخاصة أشعة إكس (X – ray) و الحرارة والضغط الجوى .

أما التشوه الذي يحدث نتيجة التأثير الكيماوي (Chemical teratogenesis) فهي تلك المظاهر الشاذة الناتجة من المركبات الكيماوية ومثل تلك الكيماويات الصناعية وتلوث الهواء أو الماء بالسموم و الملوثات البيئية أو العقاقير الكيماوية وغيرها .

ولمعرفة ما إذا كانت مادة ما لها تأثير تشوهي أم لا ، يجب أن نعطى الجرعة التى تعطى أقصى درجة تشوه مع أدنى معدل لحدوث تسمم الجنين .

ولقد بدأ علم التشوهات (Teratology) بدراسة التشوهات في الثلاثينات

بواسطة الدراسات والتجارب التي قام بها العالم Hale ، فقد كانت له بصمات بهذا الصدد وفي هذا المجال ، حيث إحداث التشوهات في أجنة الخنازير بتقديم غذاء للأمهات خال من فيتامين أ ، هذا وقد يحدث هذا التشوه أيضا نتيجة جرعة أعلى من المفروض من فيتامين أ في الغذاء .

وقد تقدم هذا العلم بسرعة فائقة نظرا لما أحدثته مادة الثاليدوميد (Thalidomide) في الأطفال في الستينات ، وفي حوالي السبعينات بدأ الاهتمام بالمبيدات التي تسبب حدوث التشوهات ، وذلك نتيجة للدراسات والأبحاث التي قامت بها معامل (Bionetics) و قام بنشرها معهد السرطان القومي ، حيث أشار التقرير إلى أصابع الاتهام لكثير من المبيدات الحشرية والفطرية ، وخاصة تلك المادة Chlorophenoxy (2.4.5-T) التي إستعملها الجيش الأمريكي في فيتنام والتي كانت تحدث تجريد الأشجار من أوراقها .

وقد خطى علم التشوهات (Teratology) خطوات سريعة نحو التقدم نظرا لتعرض مجاميع البشر في العالم بأسره إلى عديد من المواد السامة في بيئته .

وأصبح الآن من الضروري وقبل استعمال أي مادة كيماوية ، أو قبل طرح أي عقار جديد للاستعمال من توفر موافقة هيئة Food and Drug and (Cosmotic Act FDA) .

ومن المعروف أنه في حالة العقاقير يمكن معرفة الكمية بالضبط التي قد يتعرض لها الكائن الحي ، وذلك من الجرعة الموصى بها ، أما في حالة المبيدات و التعرض لها فتتحكم فيها عوامل عدة أهمها الموقع الجغرافي .

وحدوث التشويهات (Teratogenicity) تكون نتيجة لضرر أو موت لبعض الخلايا الخاصة أثناء تطور الكائن الحي عند مرحلة يكون فيها اكثر ما يمكن من الحساسية . ولتحديد تأثير التشوه (Teratogenic effect) لابد من معرفة :

- وقت التعرض للمواد السامة و الملوثات أو العقاقير المختلفة
- الطريق الذي تسلكه المادة
- الجرعة (Dose)
- وعدد الجرعات
- نظام التجريع (Dosage)

- وجود عوامل أخري مؤثرة مثل سوء التغذية ، وكلها عوامل لـــها دور مهم في حدوث التشوهات .

وعليه يمكن القول بأن التحكم في أي عامل من العوامل السابق ذكرهـا يمكنها نظريا إنتاج أو إحداث التشوه نتيجة إستخدام أي مادة .

وعليه يمكن تعريف التأثير المشوه أو التشـويهي (Teratogenic effect) بأنه تلك المظاهر الشاذة (Abnormalities) التي تحدث في الأجنـة الأحيـاء أثناء عملية تكوين أعضائها (Embryonic organogenesis) .

وظهور التشوهات في الجهاز العصبي المركزي (CNS) هي أكـثر حدوثا من غيرها من التشوهات التى يمكن إنتاجها بواسطة المـواد المسـببة لهذه الظاهرة .

وكما سبق ذكره فإن تقدير ما إذا كانت المادة تحدث تشوها من غـيره ، لابد لنا من تقدير الجرعة التى تعطى أعلى معدل تشوهي وفى نفس الوقـت تعطى أقل معدل لحدوث التسمم في الجنين ، فمثلا الطريق الذي تسلكه المـاده يجب وضعه في الإعتبار ومعرفة كيفية تعرض الكائن الحي في حياته لمثـل هذه المواد المؤثرة .

فالمبيدات يتعرض لها القائم بعملية الرش أمـا عـن طريـق الجـهاز التنفسي أو عن طريق الجلد كذلك لابد من معرفة الوقت الذي يحـدث فيـه تمييز الأعضاء في الأجنة (Organogenesis) فمثلا في نوع مـن الحيوانـات الهامستر (Hamster) نجد أن تكوين الأعضاء المختلفـة تحـدث بيـن اليـوم السادس والعاشر من حدوث التلقيح بينما بالفئران (Rats) يحدث هذا التمييـز للأعضاء المختلفة من اليوم السادس وحتى الخامس عشر من حدوث التلقيح .

هذا بالإضافة إلى عدد مرات إعطاء الجرعة و نظام التجريع ، فـهي لا تقل أهمية في حدوث تشوهات الأعضاء المختلفة في الأجنة ، فبعض العلمـاء يعطى جرعة واحدة لمجموعة من الحيوانات في اليوم الأول ثم يعطي نفـس الجرعة لمجموعة أخرى في اليوم الثاني وهكذا حتى يعرف بـالضبط المـدة التى يحدث فيها تزايد الأعضاء (Proliferation) ، بينما آخرون يعمدون إلـى إعطاء نفس الحيوانات جرعة كل يوم من السادس إلى العاشـر أو الخـامس عشر مثلا ، وذلك لإحداث مثل هذه التشوهات .

وقد جرى العرف على أن يكون هناك مسـتوى معيـن مـن حجـم الجرعة لكل المواد التى تختبر لقابليتها لإحـداث التشـوهات لكـن هنـاك

إعتراض على إختبار ذلك بالنسبة للمبيدات حيث أن الكائن الحي يتعرض لها دائما بجرعات قليلة بعكس ما يحدث في المعامل .

أما نوع الحيوانات المستخدمة في التجربة لدراسة حدوث التشوه فله أهمية كبيرة حيث توجد اختلافات كبيرة جدا بين الأنواع المختلفة بعضها عن بعض حتى بين السلالات داخل النوع الواحد .

فمثلا يعتبر الكورتيزون سببا للتشوه في الفئران (Mouse) ، بينما لا يحدث شيئا في الفئران (Rats) ، كذلك فمادة الثاليدوميد (Thalidomide) فهي مادة مسببة للتشوه في الإنسان بينما لا يحدث فيها شئ في معظم سلالات الفئران (Rats) .

الفرق بين التغيرات السامة (Toxicologic Changes) والتغيرات التشوهية Teratogenic Changes :

١-التغيرات السامة (Toxicologic Changes) :

السمية التي تحدث أثناء تطور الكائن الحي ، مثلها مثل ما يحدث للأفراد البالغين يمكن تعريفها بأنها التأثير الضار (Deleterious) للمواد الكيماوية المختلفة .

وتستطيع هذه السمية أن تؤثر على الكائن الحي الذي في حالة نمو وتطور بعدة طرق أهمها أنها تؤثر على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين أو كلاهما كذلك فإن المواد السامة يمكن أن تؤثر على الكائن الحي(الجنين) أثناء فترة الحمل وقبل الولادة (Prenatal) أو أثنائها أو ما بعدها .

وعادة عند تعرض الجنين أثناء نموه وتطوره قبل الولادة إلى المادة السامة فإن تأثيرها عادة يظهر بعد الولادة .

فإذا كانت كمية المادة السامة كافية فإنها تؤدى إلى موت الجنين أما إذا كانت كمية المادة المؤثرة قليلة فإن تأثيرها سيقتصر على تأخير نمو عضو ما بجسم الجنين وقد يصل هذا التأخير في النمو إلى أقصاه في الجنين بأكمله ولا يستطيع هذا الكائن أن يعوض هذا التأخير بعد الولادة ويكون تأخير نمو الكائن الحي مصحوبا أيضا بتأخير النمو العقلي .

أما تأثير المواد السامة على الجنين أثناء الولادة فهذا يرجع إلي المواد المستخدمة أثناء الولادة كالمادة المخدرة والمواد التى تسهل عملية الولادة هذا بالإضافة إلى أن التسمم يحدث أيضا في حياة الأطفال الصغار فمثلا التأثير

المميت لمادة هكسا كلورو فين (Hexachlorphene) قد نال إهتماما كبيرا مثلها في ذلك مثل مادة جلوتامات أحادى الصوديوم (Monosodium glutamate) وتأثيرها على نمو المخ في القئران الحديثة الولادة .

كذلك فإن التأثير السام لحمض البوريك المستخدم في بودرة الأطفال ، معروفه جيدا في مجال السمية .

والتغيرات التي تحدث نتيجة السمية قد تكون تغيرات فسادية : إنحلالية (Degenerative changes) ، فقد تشمل النظم الحيوية أو التشريحية أو الفسيولوجية بالإضافة إلى النظم البيوكيميائية والتي تكونت بالفعل حتى وإن لم يكن التكوين هذا قد أكتمل تماما وهكذا نجد أن التغيرات التكسيكولوجية تحدث في أي وقت أثناء تطور الكائن الحي .

وعند تواجد أجنة ميتة أو إعادة امتصاصها (Resorbing) في رحم الأم في حيوانات التجارب ، فهذا معناه كلية موت الجنين أثناء تطوره فإذا تبقى جزء كبير من جسم الجنين الميت مع عدم وجود دليل على حدوث الفساد (Degeneration) أو الإمتصاص ، دل ذلك على أن الموت حدث في وقت متأخر من الحمل وعلى العكس من ذلك عندما يتبقى جزء بسيط من جسم الجنين فيمكن الإستنتاج بأن موت الجنين قد حدث في وقت مبكر من الحمل سواء أكان هذا أو ذاك فلا يمكن الإستنتاج بأن سبب الوفاة هو حدوث عملية التشوه (Teratogenesis) .

فقد يكون الموت المبكر نتيجة لحدوث التشوه أو قد يكون نتيجة لحدوث السمية أو قد يكون كلا السببين معا .

أما في حالة حدوث الموت المتأخر فهو عامة نتيجة حدوث السمية أو السمية مصحوبة بإضعاف التأثير لحدوث التشوه والذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

إن الأساس في حدوث السمية لأي مادة من المواد التى يتعرض لها الكائن الحي وتتأثر به الأجهزة البيولوجية الداخلية هو وصول هذه المادة الغريبة (Xenobiotic) أو أحد نواتج إيضها أو نواتج تحللها أو تحويلها وذلك إلى المكان المناسب من الأجهزة البيولوجية هذه وذلك بكمية وتركيز كاف ولمدة كافية للحث وإظهار الاستجابة سواء أكانت هذه الاستجابة سمية أو حدوث مظاهر شاذة أو تشوهات .

فلو فرض وأستطعنا التحكم في مثل هـــذه العوامـــل فمـــازالت هنـــاك إختلافات كثيرة بين الكائنات الحية والأفراد لمادة أو مركب كيماوي ما .

وقد يعزى بعض هذه الاختلافات إلـــي عوامـــل تكـــون مؤثـــرة علـــى الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي (الإيض) بالإضافة إلـــى الإخـــراج ولكن وهنا لابد من ذكر وجود عوامل أخرى تؤدى إلى وجود الإختلافات في مظاهر الإستجابة لمادة ما وعليه تقسم هذه العوامل المؤثرة على الإســـتجابة أو السمية إلى :

١- عوامل تخص المادة المؤثرة نفسها .

٢- عوامل أخرى تتلخص في كيفية التعرض للمادة المؤثرة ، علاوة على

٣- عوامل تختص بالكائن الحي نفسه سواء في بيئته الداخلية أو الخارجيـــة على حد سواء .

والجدول التالي رقم (٨-١) يبين ويلخص كل العوامل والظروف التـــى يتعرض لها الكائن الحي وتكون ذات تأثير فعال في إظهار مدى استجابته لـها ومظاهر هذه الاستجابة .

وكثير من التضاد المصحوب بكيفية تفسير النتائج المتحصل عليـــها فـــي تجارب السمية المقارنة (Comparable Toxicologic) مـــا هـــو إلا محصلـــة الإخفاق في ملاحظة تأثير التغيرات التى تحدث لمثل هذه العوامل ووضعـــها في الاعتبار عند تحمل مسئولية تقدير "حد الأمان " للمواد أو عنـــد محاولـــة إكتشاف أسباب السمية في في الطب الشرعي (Forensic oxicology) أو كما في حالة السمية الإكلينيكية (Clinical Taxicology) لتشخيص ومعالجة التسمم .

وتركيب المادة المستخدمة وما قد تحتويه من شوائب أو ملوثات تكون في حد ذاتها ذات سمية سواء أكانت اقل أو اكثر من المادة الأصلية نفسها أو قـــد تغير هذه الشوائب والملوثات مـــن مـــدى رد فعـــل أو اســـتجابة الأجـــهزة البيولوجية في الكائن الحي كذلك فان وجود مثل هذه الشوائب والملوثات قـــد يختلف من عينة إلى أخرى .

جدول رقم (٨-١):العوامل والظروف المؤثرة التى يتعرض لها الكائن الحي

١-عوامل تختص بالمادة نفسها :

١-١- التركيب الكيماوي (درجة الحموضة (pH) و إختيار الأليونات).

١-٢- الخواص الطبيعية (حجم الجزيئات Particle size و طريقة عمل المخاليط) .

١-٣- وجود الشوائب والملوثات .

١-٤- ثبات المادة ، وخواص وظروف التخزين .

١-٥- ذوبان المادة السامة في السوائل البيولوجية بجسم الكائن الحي .

١-٦-المادة الحاملة .

١-٧- وجود المواد السائلة مثل مواد الاستحلاب ، والتنشيط والتلوين والتغليف الخ

٢- عوامل تتلخص في كيفية التعرض للمادة السامة أوالمؤثرة :

٢-١- الجرعة وتركيزها والحجم المعطى منها .

٢-٢- الطريق الذي تسلكه المادة والسرعة والمكان الذي تعطى عنده المادة .

٢-٣- المدة وعدد مرات التعرض .

٢-٤- وقت التعرض للمادة (الوقت من اليوم - أو الفصل من السنة)

٣- تختص بالكائن الحي نفسه :

٣-١- النوع والسلالة (الوضع التقسيمي)

٣-٢- المناعة .

٣-٣- التغذية .

٣-٤- الهرمونات (الحمل) .

٣-٥- السن - الجنس - وزن الجسم - البلوغ .

٣-٦- الأمراض .

٤- العوامل البيئية وعلاقاتها بالكائن الحي :

٤-١- الحرارة والرطوبة .

٤-٢- الضغط الجوى - ارتفاعه أو انخفاضه .

٤-٣- مكونات الغلاف الجوى .

٤-٤- الضوء و الإشعاعات .

٤-٥- التسكين (Housing) و التقفيص (Caging) .

٤-٦- الضوضاء والعوامل الجغرافية المؤثرة .

٤-٧- العوامل الاجتماعية .

٤-٨- العوامل الكيميائية .

وبالتالي لا يمكن الحصول على نفس النتائج عند تكرار التجربة ، هذا بالإضافة إلى أن استعمال المواد النقية تماما في تجارب تقدير الاستجابة والتأثير لا يعطى النتائج الحقيقية والصادقة حيث إستحالة إنتاج المواد الكيميائية وغيرها على نطاق واسع بمثل هذا النقاء التام وعليه عند تقدير مدى إستجابة كائن حي لمادة معينة لابد من إجراء التجارب في المحيط الواقعي والحقيقي تماما . هذا علاوة على المستحضرات التي تظهر بها المواد المختلفة لها تأثير ايجابي أو سلبي قد يغير من إستجابة الكائن لها مباشرة أو قد تعمل على تغير طبيعة المادة أو قد تؤثر على درجة ذوبانها وبالتالي على درجة امتصاصها بواسطة الأجهزة البيولوجية داخل جسم الكائن الحى تحت التجربة.

أما التأثير الغير مباشر فيتلخص في تغيير وتبديل درجة حساسية هذه الأجهزة البيولوجية لمثل تلك المواد السامة .

عادة يكون الوسط الذي تجهز به المستحضرات المختلفة هو السائل سواء أكان هذا الوسط لذوبان المادة السامة أو لعمل معلق منها . وتبذل المحاولات للحصول على هذه الوسائط أو المواد الحاملة (Carriers) بحيث لا يكون لها تأثير سمى أو أي نشاط فارماكولوجى أو أنها تعمل على تغيير المادة الفعالة الأصلية . وطبيعة الحال فإن أهم هذه الوسائط هو الماء أو المحاليل الفسيولوجية كالجليكولات (Glycols) والبولي ايثيلين (Polyethelene) والزيوت النباتية أو مادة (Dimethyl sulfoxide) بالإضافة إلى المذيبات العضوية المختلفة .

فإذا كانت المواد المراد اختبار سميتها وفاعليتها لا تذوب في تلك الوسائط المذكورة سابقا ، فيمكن عمل معلق فيها باستخدام الراتنجات مثل (Tragacanth , Acasia) ... الخ أو قد تعلق في الغرويات المصنعة مثل كاربوكسي ميثيل سيليلوز (Carboxymethyl Cellulose) أو الميثيل سيليلوز (Methyl Cellulose).

وحيث أن المادة السامة يختلف تأثيرها وتختلف استجابة الكائن الحي لها باختلاف المادة الحاملة لها وما إذا كانت في صورة معلق (Suspension) أو في صورة محلول حقيقي وجب دراستها جيدا مثلها في ذلك مثل المادة الأصلية تحت الاختبار .

و في أحيان كثيرة يضاف إلى المستحضرات بعض المواد التى تعمل على زيادة في تأثيرها السمي أو فاعليتها فتسمى هـذه المـواد بالمحسـنات (Adjuvants) فإذا كانت هذه المحسنات تؤثر على نفس المكـان البيولوجـي (Biological receptor) الذي تؤثر عليه المادة الأصلية أطلق عليها الإضافـات (Additives) . أما إذا إختلفت المادة الأصلية الفعالة عن الإضافات المحسـنة في تأثيرها على مكان بيولوجي مخالف أطلق على فعـل المـادة المحسـنة الاصطلاح تنشيط (Synergistic) . ومن أهم أمثلة المحسنات مادة Piperonyl (Butoxide) والمستخدمة لتنشيط فعل مبيدات البيريثرينات الحشرية Pyrethrins ( ) وكذلك استخدام مادة (Mercapto benzothiazole) لتنشيط فعـل المبيـدات الفطرية من مجموعة دايثيو كاربامات (Dithiocarbamates) .

كذلك فقد يضاف إلى مسـتحضرات (Formulation) المـادة الكيماويـة المرغوب في دراسة تأثيرها بعض المواد لجعلها فـي تحضـير أو تجـهيز مناسب ومقبول الاستعمال وتسمى هذه المركبات بالمواد الرابطة Binding) (Agents وظيفتها العمل على تأخير امتصاص المادة الفعالة الأصلية و تقلـل من سميتها ومن أمثلة هذه المواد الكاؤلين وبعض مستخرجات البترول .

وجدير بالذكر فإن المواد المستخدمة في تجهيز المستحضرات المختلفـة والتي تؤثر على امتصاص المادة الفعالة الأصلية وبالتـالي علـى تأثيرهـا وسميتها هي تلك المواد المستخدمة في تغليف المادة الفعالة وتأخير إنفرادهـا (Release) . كذلك المادة الفعالة (Active Ingredient : AI) التي تفتت إلى حجـم دقيق جدا يسهل معه امتصاصها .

وكثير من المواد التى يجب دراستها جيدا حالة تجـهيز المسـتحضرات المختلفة ودراسة تأثير سميتها هي المواد التي تضـاف للعقـاقير والأطعمـة المتعددة مثل مواد التلوين (Coloring) والمواد التي تعطى طعم معين : نكهة (Flavoring) والمواد المضادة للأكسدة (Antioxidants) وتلك التي تساعد علـى ثبات المواد (Emulsifiers) والمـواد التـي تقلـل مـن الجـذب السـطحي (Surfactant) كلها مواد تؤثر على سمية المواد التى تخلـط معـها ويجـب وضعها في الاعتبار عند دراسة وتقدير السمية .

كذلك يعتبر مدى ثبات المادة المؤثرة ودرجة حموضتها وشقها الأيونـى وارتباطها بمجاميع أخرى بالأجهزة البيولوجية بجسم الكائن الحي من الأهمية

بمكان ويجب وضعها في الاعتبار والدراسة ضمن العوامل التي تختص بالمادة السامة نفسها .

وللتغلب على جميع الصعوبات التي تنجم من استخدام المخاليط والمستحضرات المختلفة ومدى صعوبة التأكد من تأثيرها الفعلي وجب استخدام المواد النقية دون أي إضافات بالرغم من أن مثل هذا النقاء أيضا لن يعطى الصورة الحقيقية لفعل وتأثير المادة تحت الاختبار نظرا لاختلاف ما يستنتج من الأبحاث التي تجرى في المعامل مع ما يحدث من أضرار مرتبطة بالواقع العام الحقيقي عند استخدام المادة .

وتعتبر العوامل ذات العلاقة بكيفية التعرض للمادة السامة من أهم العوامل التي يجب دراستها ووضعها في الاعتبار عند تقييم تقدير مدى تأثير وسمية المادة . فقياس درجة التسمم لها عدة اوجه من أهمها ما له علاقة بجرعة المادة السامة وصفاتها الطبيعية و الكيماوية وصفات وكيفية ووقت تعرض الكائن الحي لها تعدد مرات التعرض بالإضافة إلى طرق هذا التعرض ، كلها عوامل تؤثر على مدى سمية هذه المادة .

وعادة يتعرض الكائن الحي تحت التجربة إلى التعرض الحاد ، بمعنى أن يكون التعرض لمدة قصيرة وهى مدة ليست مجردة ولكن جرى العرف والاتفاق على اعتبارها ٢٤ ساعة كذلك يحدث التعرض الحاد عند إعطاء المادة بجرعة واحدة ويكون امتصاصها سريعا تزول التأثيرات أو الاستجابة أو السمية بزوال المؤثر أي أن الاستجابة أو التأثير يكون عكسيا.

وقد يمتد هذا التعرض الحاد لساعات طويلة كما يحدث مع المواد الطيارة مثل الغازات و الأبخرة وإذا أمتد هذا التعرض لمدة كافية فانه يقترب من ظروف التعرض المزمن حيث أن هذا التعرض يكون عن طريق الرئة فيكون لمدة أطول مما لو تعرض لها الكائن الحي عن طرق أخرى .

وغالبا ما يتعرض الكائن الحي إلى المواد الكيماوية المختلفة بطرق متعددة مما يؤدى إلى اختلافات في معدل الامتصاص والتوزيع ويكون أسرع طرق وصول المادة إلى المكان البيولوجي الذي سيؤثر عليه هو عن طريق الوريد حيث يتم دخول المادة إلى الدورة الدموية مباشرة .

ويمكن ترتيب سرعة امتصاص المواد القابلة للذوبان ترتيبا تنازليا كما يلي :

الوريد (Intravenous) > الإستنشاق (Inhalation) > الغشاء البريتوني (Intraperitoneal) > تحت الجلد (Subcutaneous) > العضل(Intramuscular) > الجلد (Intradermal) > الفم (Oral) > المعاملة السطحية (Topical)

وقد تعطى الجرعة مرة واحدة وبكمية قليلة جدا لا يحدث عنها أي تأثير أو استجابة ، ولكن عند تكرارها على مدى طويل (تعرض مزمن) تحدث تأثيرا محسوسا .

كذلك فإن إعطاء الجرعة بطرق متعددة يؤدى إلى اختلاف في معدل الامتصاص والتوزيع وعليه فقد يتغير التأثير أو الاستجابة فمثلا عند إعطاء الفئران جرعة من مادة الكوكايين المخدر الموضعي(Cocaine) عن طريق الوريد أو الغشاء البريتوني فإنها تحدث تشنجات تنتهي بموت الحيوان بينما إعطاء نفس الجرعة تحت الجلد(Subcutaneous) فإنها تحدث نوعا من الهياج في الحيوان وليس التشنج أو الموت .

وكقاعدة عامة فانه من المتوقع حدوث تأثير أو استجابة بسيطة من جرعة من مادة ما إذا قسمت الجرعة الكاملة على فترات فمثلا جرعة مقدارها ٥٠٠ ملليجرام قد تؤدى إلى ظهور تأثير أو استجابة سريعة ، بينما لو إعطيت هذه الجرعة على يومين متتالين تكون الأعراض اقل حدة ، في حين لو أعطى ٥٠ ملليجم أسبوعيا وعلى مدى ١٠ أسابيع قد لا تظهر الأعراض أو الاستجابة إطلاقا ويفترض في هذا المثال التخلص من المادة إما عن طريق التمثيل الغذائي (الإيض) أو الإخراج كذلك يفترض عدم وجود تأثير أو استجابة وإذا حدث مثل هذا التأثير أو الاستجابة فإنها تزول في المدة بين إعطاء الجرعات فإذا حدث الإفتراض الأول أو حدث الإفتراضين معا فقد لا تكون هي الصورة الحقيقية لمادة معينة .

فعند التعرض المزمن نجد أن إزدياد معدل إعطاء المادة عن معدل إزالتها من جسم الكائن الحي يؤدى إلى تراكمها به حتى يصل هذا التراكم إلى مستوى ثابت يكون معدل الإزالة مساويا لمعدل الإعطاء أو التعرض في حين أن انخفاض معدل الإزالة الشديد يؤدى إلى تجمع الجرعة الكاملة في المدة المحدودة لحدوث السمية المزمنة وكنتيجة لذلك فان الجرعة بعد الإنتهاء من إعطاء سلسلة الجرعات تتساوى مع الجرعة الكاملة التي تعطى في مرة واحدة بمعنى أن المادة تتراكم في جسم الحيوان تحت التجربة بتركيزات متساوية في المكان الذي سيحدث به التأثير .

وقد يكون التراكم في الضرر والتأثير وليس في المادة ، فعند تعدد إعطاء الجرعة وحدوث الأثير أو الضرر الغير عكسي فإنه يكون في نهاية مدة إعطاء الجرعة ويكون مساويا للتأثير أو الضرر الناتج عند إعطاء الجرعة دفعة واحدة .

وبصفة عامة يمكن القول بأن المواد التي يتعرض لها الكائن الحي في السمية المزمنة تكون غير عكسية كما سبق قوله ، بمعنى أن الأعراض أو الاستجابة لايمكن أن تزال بزوال المادة المسببة كذلك فإن الجرعة تعطى على فترات إما أن تكون يومية أو أسبوعية وأن تكون المدة محددة وفى هذه الحالة قد يحدث بعض الأعراض الحادة في كل مرة تعطى فيها الجرعة هذا بالإضافة إلى أن أعراض السمية المزمنة تظهر بعد فترة زمنية معينة أي لا تظهر مباشرة وتختلف هذه الأعراض في شدتها كما وتظهر في أماكن مختلفة من جسم الكائن الحي .

أحيانا كثيرة يكون تأثير المادة السامة موضعيا ونفس الوقت يحدث تأثيرها في مكان أخر من جسم الكائن الحي ولو لم يصل إليها فمثلا خلات الرصاص التي تؤثر على الجلد عند مكان امتصاصها ثم تنقل داخليا حيث تحدث تأثيرها على مكونات الدم كذلك تأثير الأحماض على الجلد والكلية بالرغم من عدم وصولها إلى الكلية .

وعليه فلابد من أن نفرق بين ما إذا كان العضو أو الجهاز الحيوي هما المكان الذي يصل إليه تأثير المادة السامة أو أنهما أماكن تجميع وتخزين هذه المادة المؤثرة فالرصاص يخزن بالعظام بينما تأثيره يكون على مكونات الدم.

أثبتت الأبحاث العديدة أهمية تركيز المادة المستخدمة تحت التجربة فقد وجد أنها تلعب دورا هاما في إحداث التأثير والاستجابة في الكائن الحي .

وعليه لابد من إستعمال عدة تركيزات من هذه المادة وذلك عند تناولها عن طريق الفم بحيث يكون الحجم الإجمالى المستخدم لكل مستوى جرعة ثابتا نسبيا وبحيث يكون حجم المحلول صغيرا بالنسبة لحجم الكائن الحي المستعملة معه المادة . ويفضل أن يكون هذا الحجم في حدود ٢-٣% من وزن جسم الحيوان المعطى له هذه المادة .

٢-التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) :

وهي الحياد عن الوضع الطبيعي أو حدوث المظاهر الشاذة أو التشوهات التي تحدث في الأجنة والتأثير على نموها . فلو كان هذا التأثير على النمو نجد أن المظهر الغير طبيعي هو أما أن تكون حالة القزم أو زيادة ملحوظة في الحجم مثل هذه التغيرات تكون عادة نتيجة التأثير السام .

أما التغيرات (Alterations) التي تصاحب تكوين الخلايا والأنسجة والأعضاء محدثة تغيرات فسيولوجية وبيوكيميائية مثل التغيرات التي تؤدى إلى الضمور فهذه يطلق عليها التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) وطالما تكونت مثل هذه الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء بالإضافة إلى النظم الفسيولوجية و البيوكيميائية فلا يحدث تغيير تشوهي إطلاقا .

بمعنى آخر فإن أقصى وقت في نمو الجنين يمكن للمواد الكيماوية أن تحدث به تشوهات هو في نهاية عملية تكوين أعضائه والتغيرات التشوهية هذه قد تكون في الوظيفة أو في التكوين أثناء تطور الخلايا و الأنسجة .

أسباب حدوث المظاهر الشاذة أثناء فترة الحمل(Etiology of Congenital Malformations) :

١-عوامل الأمومة المؤثرة علي تطورالأجنة (Maternal factors affecting development) :

١-١- العامل الوراثي :

تتسبب الوراثة في حدوث تشوهات عن طريق جين أو إتحاد و تجمع كروموسومي و يؤدي إلي الإرتباط بالجنس (Sex-linked) أو توزيع و إنتشار تشوهات موجودة بالعائلة و ذلك من فرد إلي فرد .

والتكوين الوراثي للأم الحامل له تأثير فعال ومؤكد علي نمو الأجنة سواء أكان ذلك في الحيوان أو الإنسان فظاهرة الشفة المشقوقة أو الحلق المشقوق (Cleft lip & / or Palate) أصبحت أكثر حدوثا في الإنسان الأبيض عنه في الإنسان الأسود فأجنة أمهات السلالة الأولي أعطت نسبة أعلي لهذا التشوه بالمقارنة بأجنة الأمهات السود بعد التصحيح لسلالة الأباء بينما الأجنة الناتجة عن الأباء ذوي اللون الأبيض لم تتعد في نسبة حدوثها هؤلاء من أباء سود وذلك بعد التصحيح لسلالة الأمهات .

ففي الفئران وجد أن صفة الشفاه أو الحلق المشقوق في أجنتها تتوقف علي الآتية الجينية بالأم (Genotype) وليس علي الجنين كذلك فإن إستجابة الأجنة ذات الجينات المختلفة (Heterozygous) لطفرة صفة الذيل الممسوح (Curly) تتوقف أيضا علي الآتية الجينية للأم .

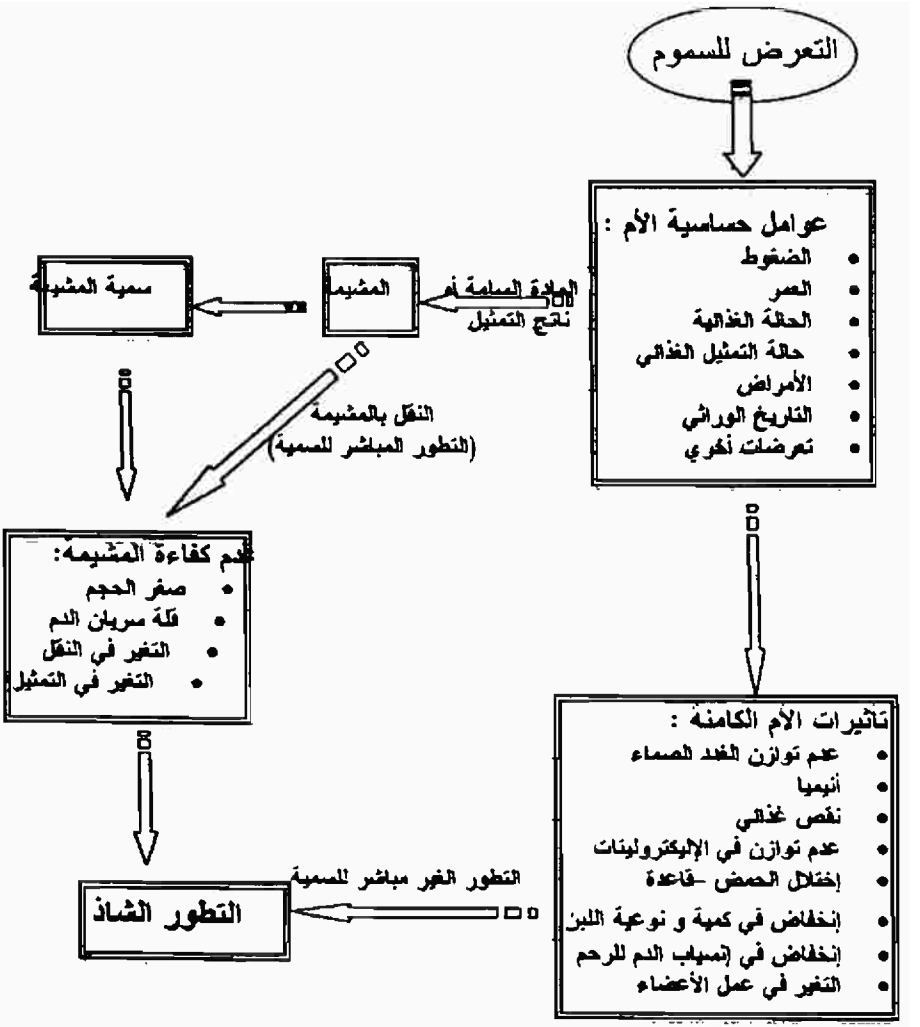
و تستطيع المادة السامة أثناء تطور الأجنة من الوصول به إلي التطور الشاذ و ذلك من خلال أي من العوامل المدونة في الشكل أو بمجموع من هذه العوامل و التي تتضمن عوامل حساسية الأم و هي تؤدي إلي إستجابتها إلي السموم و كذلك فإن التأثيرات التي تتعرض لها الأم فهي بالتالي تؤثر علي نمو الجنين . كذلك فإن معظم المواد الكيماوية تستطيع النفاذ خلال المشيمة حيث تكون الهدف للسمية . و عادة و في كثير من الأحوال فإن السمية أثناء التطور تكون نتيجة لشكل العوامل ، شكل رقم (٨-١) أو السمية المصحوب باضعاف التأثير لحدوث التشوه و الذي يكون قد حدث مبكرا أثناء الحمل .

ويمكن ملاحظة التشوهات التي تحدث في الجنين أثناء الحمل ، عند الولادة فتكون إما في صورة عدم حيوية الكائن الحي المولود أو قد يكون التشوه تشريحي في عضو أو نسيج أو الهيكل العظمى هذا بالإضافة إلى نقص في الوظائف الفسيولوجية أو البيوكيمياتية أو الفعلية وهذه الوظيفة الأخيرة قد تكون نتيجة عضوية أو نفسية وعادة فان الضرر الفعلي أو الوظائفي له لا يظهر عند الولادة فقد تؤخر ملاحظته حتى البلوغ .

١-٢-الأمراض :

حيث يعتبر ضغط الدم المرتفع عامل خطر لتكوين أو حدوث التشنج المفاجئ أثناء الحمل و سمية الدم (Toxemia) . فضغط الدم المرتفع يؤدي إلي موت الأم حيث تكون عدم المقدرة في التحكم في مستوي سكر الدم هو المسبب الرئيسي وراء المرض الذي يحدث قبل الولادة .

هذا بالإضافة إلي تعرض الأم الحامل للإصابة ببعض الأمراض خاصة فيروس الروبيلا (Rubela) و فيروس (Cytomegalo virus) لهما علاقة وثيقة بموت الجنين أو حدوث التأخر العقلي و العمي أو الصمم . أما إصابة الأم بتسمم البلازما (Toxoplasma gondii) و المؤدي لإصابة الأطفال حديثي الولادة بالأمراض (Hydrocephaly & Choriretinitis) .



شكل رقم (٨-١) : العلاقة بين عوامل حساسية الأم و التمثيل الغذائي و الحث علي التغير في فسيولوجيا الأم ونقل المشيمة و السمية و سمية التطور

والعامل الشائع لحدوث كثير من الحالات المرضية هو الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) والذي يعمل علي إحداث التشوه في التجارب المعملية علي الحيوان . كذلك فإصابة الأم بأمراض تسبب الحمي وإرتفاع الحرارة في الثلاثة شهور الأولي من الحمل تؤدي إلي ولادة أطفال مشوهة وغالبا ما يكون التشوه في الجهاز العصبي المركزي .

فيعتبر مرض الأم (Maternal diseases) مبكرا أثناء الحمل وإصابتها بأي فيروس من أهم أسباب حدوث التشوه في الأطفال والمثال على ذلك إصابة الأم بفيروس الحصبة الألماني في الشهور الأولى من الحمل .

١-٣-سوء تغذية الأم (Maternal Malnutrition) :

يوجد مجال واسع جدا من عدم كفاية التغذية والتي تؤثر علي حمل الأم فمن نقص في البروتين إلي نقص في الفيتامينات والعناصر النادرة و العوامل المساعدة لعمل الإنزيمات كلها أسباب وراء التأثير الضار علي الحمل هذا بالإضافة إلي أن إعطاء الأم الحامل ٤ ملليجرام من حمض الفوليك ساعد علي خفض النقص في الأنابيب العصبية (Neural tube) بما يعادل ٧٠ % من الحالات وعليه أصبح معلوما ضرورة إعطاء الإناث في سن الحمل مادة الفولات (Folate) . ويؤثر سوء التغذية الطويل الأمد على كل من الخصوبة ونوعية وجوده النتاج فقد يؤدى إلى ظهور صفة التشوه نتيجة نقص الغذاء للفيتامينات الهامة وربما أيضا لنقص الأحماض الأمينية . أما الصوم الحلد أو المدد الصغيرة من التعرض للجوع والتي تتراوح بين يوم ويومين أثناء تكوين الأعضاء فهى لا تؤدى إلى حدوث التشوهات بل نجد ظهور علامات الوهن والضعف على الأم الحامل اكثر منها على جنينها .

١-٤- فسيولوجيا الأم (Maternal physiology) :

إن كيفية إمتصاص المركبات الكيماوية والسموم والملوثات البيئية أثناء الحمل ومدي وصولها إلي الجنين و الشكل الذي تصل به إليه من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير علي الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة والمحتوي الجنيني(Embryonic compartments) تشكل عوامل منفصلة تتداخل مع بعضها البعض ليكون لها تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال فترة الحمل .

فعلي سبيل المثال التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء فترة الحمل تشمل الجهاز الهضمي و الدورة الدموية و الجهاز الإخراجي علاوة علي الجهاز التنفسي . وتلعب هذه العوامل الفسيولوجية جميعها دورا هاما لنمو جميع الإحتياجات للجنين في صورة إمداده بالطاقة وإزالة الفضلات فيكون التأثير قوي و مؤكد لعملية الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي إضافة إلي إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية .

فعند إنخفاض حركة الأمعاء في الأم و عدم تصريف محتوي القناة الهضميةلمدة طويلة فتؤدي إلي الإحتفاظ بالمركبات الكيماوية في جزء من الجهاز الهضمي العلوي بينما يزداد خرج القلب (Cardiac Output) بدءاً من الثلاثة شهور الأولي للحمل وتستمر طوال فترته وبينما يزداد حجم الدم يصاحبه إنخفاض في تركيز كل من بروتين البلازما و الضغط داخل الأوعية الدموية المحيطية (Peripheral) .

فأرتفاع حجم الدم عن حجم الكرات الدموية الحمراء يؤدي إلي حدوث الأنيميا وتورم عام مكونا ما يقرب من ٧٠ % في المساحات ما بين الخلايا فيتغير بدوره حجم توزيع المادة الكيماوية والكمية المرتبطة مع بروتين البلازما بالإضافة إلي إزدياد الدم للكلي والترشيح خلال الكبيبات(Glumerular).

وبالإضافة إلي التغيرات الفسيولوجية للإناث الحامل توجد أدلة محدودة لتغير معدل التمثيل الغذائي الإنزيمي للكيماويات والعقاقير حيث وجدت زيادة في وزن الكبد بحوالي ٤٠ % في الفئران الكبيرة مصحوبة بقلة في نشاطها حيث أن إنخفاض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسيجينيز(Mono oxygenase) في كبد الأم أثناء الحمل يرجع إلي إنخفاض المستويات الإنزيمية والتثبيط التنافسي(Competitive inhibition) بواسطة الإستيرويدات(Steroids) بالإضافة إلي أن إناث الفئران الكبيرة الحامل تكون أقل إستجابة لمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) الذي يعمل علي حث أنظمة السيتوكروم مونو أكسيجينيز الكبدية (Cytochrome Mono oxygenase) .

١-٥-الضغوط (Stresses) :

إن تفهم قوة التأثيرات الناتجة من الضغوط الفسيولوجية للأمهات تعطي فكرة لتفسير ما يحدث من سمية أثناء التطور والذي يلاحظ في حيوانات التجارب عند تعرضها للجرعات السامة .

فتعرض أمهات الفئران الكبيرة أو الصغيرة الحامل للإزعاج والضوضاء خلال فترة الحمل أظهرت تطور للسمية(Developmental toxicity) فأدت إلي موت أجنة الفئران الكبيرة بينما أحدث شقوق في حلق أجنة الفئران الصغيرة مصحوب بإندماج في ضلوعها وحدوث(Encephalooceles) ويصعب الحصول علي النتائج المؤكدة لتأثير الضغوط علي تطور الإنسان وبالرغم من كثرة الإشارة لوجود إرتباط بين الضغوط المختلفة والتأثيرات الضارة والتي تشمل قلة وزن الأطفال عند الولادة وتشوهات أثناء الحمل .

٢-العوامل الطبيعية (Physical Factors) :

يمكن بسهولة إبراز تأثير العوامل الطبيعية في إظهار صفة التشوه وذلك باستخدام بيض الفراخ كنموذج معملي لذلك حيث نجد أن الحرارة الغير ملائمة والرطوبة وتغيير وضع البيض كلها عوامل تلعب دورا مهما في إظهار صفة التشوه في الكتاكيت الناتجة من مثل هذا البيض أما في أجنة الإنسان فتحدث صفة التشوه عند تعرض الأمهات إلى الأشعة تحت الحمراء والإشعاع وخاصة أشعة إكس .

٣-العوامل البيئية (Environmental Factors) :

جدير بالذكر أن للعوامل البيئية تأثير في مدى إستجابة الكائن الحي للمواد المختلفة التي يتعرض لها وهذا التعرض قد يؤدى إلى حدوث السمية أو حدوث تشوهات ومظاهر غير طبيعية ، وذلك في حالة تعرض الأمهات الحوامل لهذه العوامل .

وهناك شقين للعوامل البيئية فإما أن تكون عوامل بيئية داخلية (Internal Environmental Factors) وتشمل الوضع التقسيمي للكائن الحي (Taxonomic Classifications) .

ومن الأهمية بمكان إعتبار نوعية الفوارق الموجودة بين الحيوانات التي تنتمي إلى مواضع تقسيمية مختلفة حيث أنها تعتبر القاعدة الأساسية لمعرفة أو التنبأ بما قد يحدث عند محاولة دراسة وتعيين حد الأمان لمادة ما في أنواع مختلفة من الحيوانات ليستعملها الإنسان بأمان .

ولا يمكن أن يكون هذا التقدير سليما إلا إذا أجرى الاختبار على الكائن الحي نفسه الذي سيستعمل مثل هذه المواد وليس على حيوانات التجربة التي

ما زالت الأبحاث في حاجة ماسة إليها لتقدير درجة استجابتها للمواد والمركبات الكيماوية المختلفة الموجودة في البيئة المحيطة بها .

وجميع المحاولات الخاصة بتقدير حد الأمان(Safety margin) للمواد المختلفة تصطدم بالفوارق الكبيرة الموجودة بين المجاميع التقسيمية المختلفة وكلما تقاربت هذه الفوارق كلما أمكن التنبأ برد فعل المركب في مجموعة ما تكون قريبة من حيث التقسيم وذلك إلى المجموعة التي أجريت عليها التجربة .

وحيث أن المقارنة بين المجاميع المختلفة تتأثر بالتركيب الوراثي لكل مجموعة فليس من المستغرب أن توجد فوارق كبيرة جدا في درجة الاستجابة لأي مركب كيماوي .

وعليه يلجأ التكسيكولوجيون عادة إلى إنتهاز هذه الفرصة لإيجاد مبيدات أو مركبات كيماوية مميتة بالنسبة لبعض الكائنات الحية ، بينما تكون في حدود الأمان بالنسبة لكائنات حية أخرى .

كذلك فدرجة حساسية الأجهزة الداخلية في جسم الكائن الحي ذات أهمية قصوى عند التعرض لتفسير درجات المدى لاستجابة الكائنات الحية لعقار ما أو أي مادة كيماوية ، فهذه الحساسية تختلف باختلاف الوقت من اليوم الذي تعطى عنده الجرعة أو التي يتعرض لها الكائن بطريقة أو بأخرى كذلك الفصل من السنة لابد من أخذه في الإعتبار .

ومعظم الإختلافات ترجع إلى عادات الأكل والنوم للحيوانات تحت الإختبار أو التجربة ، فمثلا الفئران التي تعتبر حيوانات ليلية نجد أن معدتها تكون مملوءة بأكبر كمية من الطعام في الصباح أكثر منه بعد الظهر وعليه فاختلاف سمية بعض المواد ولتكن مادة الكافيين(Caffeine) تكون اشد تأثيرا مع الحيوانات الجائعة عن تلك ذات المعدة الممتلئة بالطعام .

وترجع الإختلافات في الاستجابة لمركب ما إلى :

١-سرعة التمثيل الغذائي .

٢-نوعية نمط (Pattern) التمثيل الغذائي فمثلا لا تستطيع الكلاب القيام بعملية التمثيل الغذائي لمادة(Aryl amines) لهذا اختلفت الكلاب عن الإنسان والأرانب في التمثيل لمادة (p-amino benzoic acid) .

٣-الإختلاف في إفراز العصارة المرارية أو نشاط الكليتين فمثلا وجد أن مبيد الفئران (Squill : Rodenticide) تؤثر على الفئران بينما لا تؤثر على

الإنسان ويرجع السبب في أن الفئران معروف عنها أنها لا تتقيأ وعليه تحتفظ بالمادة السامة داخل أنسجتها حيث تحدث التأثير والاستجابة بينما الإنسان يتخلص منها بواسطة تقيئها .

٤-التركيب الوراثي للكائن الحي يعتبر من الأسباب التي تؤدى إلى وجود إختلافات بين الكائنات الحية التي تنتمي إلى نفس النوع وعليه تحدد درجة حساسيتها واستجابتها إلى المركبات المختلفة .

٥-درجة المناعة عند الكائن فكما سبق ذكره توجد علاقة وثيقة بين سمية مركب ما تعرض له كائن حي والجرعة التي أعطيت له بحيث تكون بالقدر الذي يظهر التأثير أو الاستجابة على معظم أفراد المجموعة تحت التجربة .

أما الحساسية فهي على العكس من ذلك ليس لها علاقة بالجرعة المعطاة وتظهر فقط على جزء ضئيل من أفراد المجموعة فالتكسيكولوجيين لا يعتبرون الحساسية أنها درجة من درجات السمية .

٦-تلعب التغذية دورا هاما في الإختلافات الموجودة بين الكائنات ومدى استجابتها أو رد فعلها عند التعرض للمواد الغريبة (Xenbiotics) فنوع الغذاء ووقت تناوله تؤثر تأثيرا ملحوظا على درجة امتصاص المواد السامة وعليه تستعمل الحيوانات التي منعت عنها التغذية لفترة ما فوجد أن صوم الفئران لمدة ساعتين أدى إلى قلة الجليكوجين (Glycogen) في الكبد بينما صومها لمدة ٨ ساعات أدى إلى قلة الجلوكوز في الدم وتغيرات في نشاط الإنزيمات التي تعمل على التمثيل الغذائي للمواد السامة .

كذلك فقد وجد أن نوع الغذاء المحتوى على قدر قليل من البروتين أدى لزيادة سمية كثير من السموم المختلفة مثل أفلاتوكسين(Aflatoxin) واي ميثيل نيتروز أمين(Dimethyl nitrosamine) .

ويمكن القول بصفة عامة بأن الجرعة التي تعطى عن طريق الفم على معدة خاوية تحدث تأثيرا ملحوظا لأنها تمتص بسرعة وفي وقت قصير عن مثيلتها التي تعطى بعد وجبة غذائية .

كذلك هضم جرعة معينة يوميا مخلوطا مع الغذاء أقل تأثيرا منها لو أدخلت نفس الجرعة إلى المعدة عن طريق أنبوبة .

وأيضا فإن تركيز المادة في الدم والأنسجة المختلفة يكون أقل عما لو أعطيت هذه المادة متوالية خلال اليوم وذلك لأن الإنزيمات الميكروسومية

(Microsomal enzymes) وعملية الإخراج ، وطرق الدفاع الأخرى قد تزيل تأثيرها السام في حالة التركيز المنخفض ، بينما قد تعجز عن فعل ذلك في التركيز المرتفع .

٧- الجنس : عادة توجد بعض الإختلافات البسيطة بين الذكور والإناث التابعة لنفس النوع من حيث استجابتها للعقاقير والمواد الكيماوية المختلفة ، وعليه فعند إجراء التجارب ، لابد من استعمال كلا من الجنسين . وقد لوحظت الاختلافات في درجة استجابة ذكور و إناث الفئران لبعض المبيدات الفسفورية العضوية مثل الجوثاثيون (Guthion) البراثيون (Parathion) و مركب (EPN) فالإناث أكثر حساسية عن الذكور بينما كانت الذكور أكثر حساسية من الإناث بالنسبة للميثيل براثيون(Methyl Parathion) ويرجع هذا الإختلاف إلى الهورمونات .

كذلك وجد أن الحمل يؤدى إلى إزدياد درجة الحساسية أو الاستجابة لبعض المبيدات مثله في ذلك مثل العمر ووزن الجسم ومرض الكائن الحي ووجود البكتريا في جهازه الهضمي وكلها عوامل لها تأثيرها في درجة الاستجابة أو رد الفعل للعقاقير والمركبات الكيماوية المختلفة والتي يجب وضعها في الإعتبار عند دراسة السمية أو حدوث التشوه والمظاهر الشاذة .

أما الشق الأخر لتأثير العوامل البيئية فهو يختص بتلك العوامل الخارجية والمحيطة بالكائن الحي أو الحيوان تحت التجربة وهى عوامل ذات أهمية كبيرة طالما لها القدرة على إحداث أو التأثير على إستجابة الكائن الحي للمواد السامة التي يتعرض لها وعملت على إحداث تغيرات داخلية فيه وتنقسم هذه العوامل إلى :

- عوامل بيئية طبيعية (Physical Environmental Factors)
- وعوامل بيئية كيماوية (Chemical Environmental Factors)
- بالإضافة إلى العوامل البيئية الاجتماعية (Social Environmental Factors)

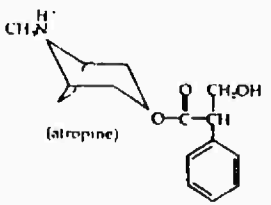
وأهم مكونات العوامل البيئية الطبيعية التي درس تأثيرها على الكائنات الحية سواء المعملية أو الإنسان تتلخص في الحرارة والضغط والإشعاع بالإضافة إلى وجود عوامل أخرى أثبتت نتائج التجارب المعملية أهميتها في تأثيرها على الكائنات الحية مثل المغناطيسية (Magnetism) والإهتزاز (Vibration) والجاذبية (Gravity) بالإضافة إلى السرعة (Acceleration) .

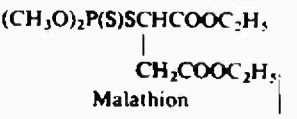
٣-١-الحرارة (Temperature) :

يتأثر تركيز المادة السامة أو أحد نواتج تمثيلها والتي تهاجم المكان أو المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) بعدد من العمليات هي الامتصاص والتخزين والتمثيل الغذائي بالإضافة إلى الإزالة وكل من هذه العمليات يعتمد في نشاطه على الحرارة البيئية (Temperature- Dependent) بغض النظر بالإرتفاع أو الإنخفاض فهي تؤثر في مدى استجابة أو رد فعل الحيوانات والإنسان للمواد السامة .

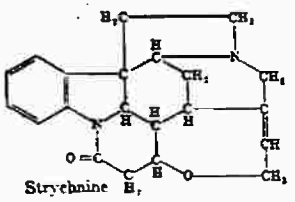
هذا بالإضافة إلى أن في معظم الحالات نجد أن المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) إما أن يكون إنزيم أو جهاز إنزيمي وعليه يمكن التنبأ بحدوث التغيرات التي تؤثر مباشرة على عمليات تنظيم الحرارة بجسم الكائن الحي وهى بذلك تغير من استجابته لارتفاع أو انخفاض الحرارة وعليه عند دراسة العلاقة بين تأثير حرارة البيئة وإستجابة الكائن الحي للمادة السامة لابد من أن نضع في الاعتبار تأثيرها على جهاز تنظيم الحرارة بجسمه وعلى هذا الأساس فمن المتوقع أن استجابة الكائن الحي للمادة السامة تزيد بإرتفاع الحرارة في البيئة المحيطة به وتنخفض بإنخفاضها ولكن إستمرار الاستجابة يمتد ويطول نتيجة التعرض لدرجة الحرارة المنخفضة .

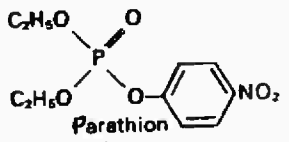
ويوجد كثير من المواد السامة التي تتمشى مع هذه النظرية (الحرارة مرتبطة مباشرة مع تضاعفها (Magnitude) بينما يكون هذا الإرتباط عكسيا مع إستمرارية الاستجابة) وتوجد بعض الشواذ لشقيها فأثبتت الدراسات أن الكولينشيسين (Colchicine) يكون أكثر سمية للفئران عنه في الضفادع مع إزالة هذا الفرق في السمية عند رفع درجة حرارة جسم الضفادع ويعزى السبب في ذلك إلى وجود ناتج ايض للمركب أكثر سمية عن المركب الأصلي وكذلك زادت إستمرارية الاستجابة في الضفادع بانخفاض الحرارة وعلى العكس من ذلك فإن انخفاض درجة الحرارة حث على زيادة سمية كل من الإستركنين (Strychnine) والنيكوتين(Nicotine) والأتروبين (Atropine) ومبيد المالاثيون (Malathion) .





وكذلك وجد أن المبيدات الفسفورية العضوية أحدثت اختلافات جوهرية في السمية عند تعرض الكائنات الحية لدرجات الحرارة المنخفضة فتزداد سمية مبيد الباراثيون (Parathion) عند الحرارة المرتفعة (Hyperthermia) وعلى العكس من ذلك فإن مادة السارين(Sarin) المثبطة أيضا لإنزيم الكولين استيريز تزداد سميتها عند إنخفاض درجة الحرارة (Hypothermia) .





٣-٢-تأثير الضغط (Pressure Effects) :

تتركز الإهتمامات الحديثة لدراسة التأثيرات المختلفة من حيث الازدياد أو النقص في الضغط البارومترى على سمية العقاقير والمركبات الكيماوية الأخرى وعلاقته بالإستعمال الإكلينيكى (Clinical) لضغط الأكسيجين العالي والإهتمام بتأثير وسمية العقاقير والمواد الكيماوية المتعددة في طب الفضاء .

وقد أمكن إثبات تأثير بعض المواد كالجليكوزيدات وكحول الإيثيل وتأثرهم هم أنفسهم بواسطة الارتفاع وتأثير إرتفاع أو انخفاض الضغط البارومترى على السمية يعزى أساسا إلى التغيرات في ضغط أكسيجين البيئة (Oxygen tension) وليس لتأثير الضغط المباشر أما المورفين (Morphine) فأقل سمية للفئران التي وضعت بأقفاص على إرتفاع شاهق مع إنخفاض في الضغط بينما توتر الأكسيجين(Oxygen tension) معادلا لقيمته بسطح الأرض ولقد تماثلت النتائج مع مثيلتها باستخدام الكلوربرومازين والأمفيتامين بالإضافة للميبريدين وأصبح ثابتا أن التغيرات الواضحة بالضغط تؤدى وبدرجات متفاوتة إلي ضغط(Stress) وهذه بالتالي تؤثر على الاستجابة للسمية وأن حدوث السمية من الملوثات التي قد تتواجد في الفضاء أو تلك الموجودة في النشاطات المتعددة في البحار مثل الغطس تحتاج إلي إهتمامات لمعرفة التداخل والتأثير بين الضغط وغازات البيئة الكلية والمادة السامة .

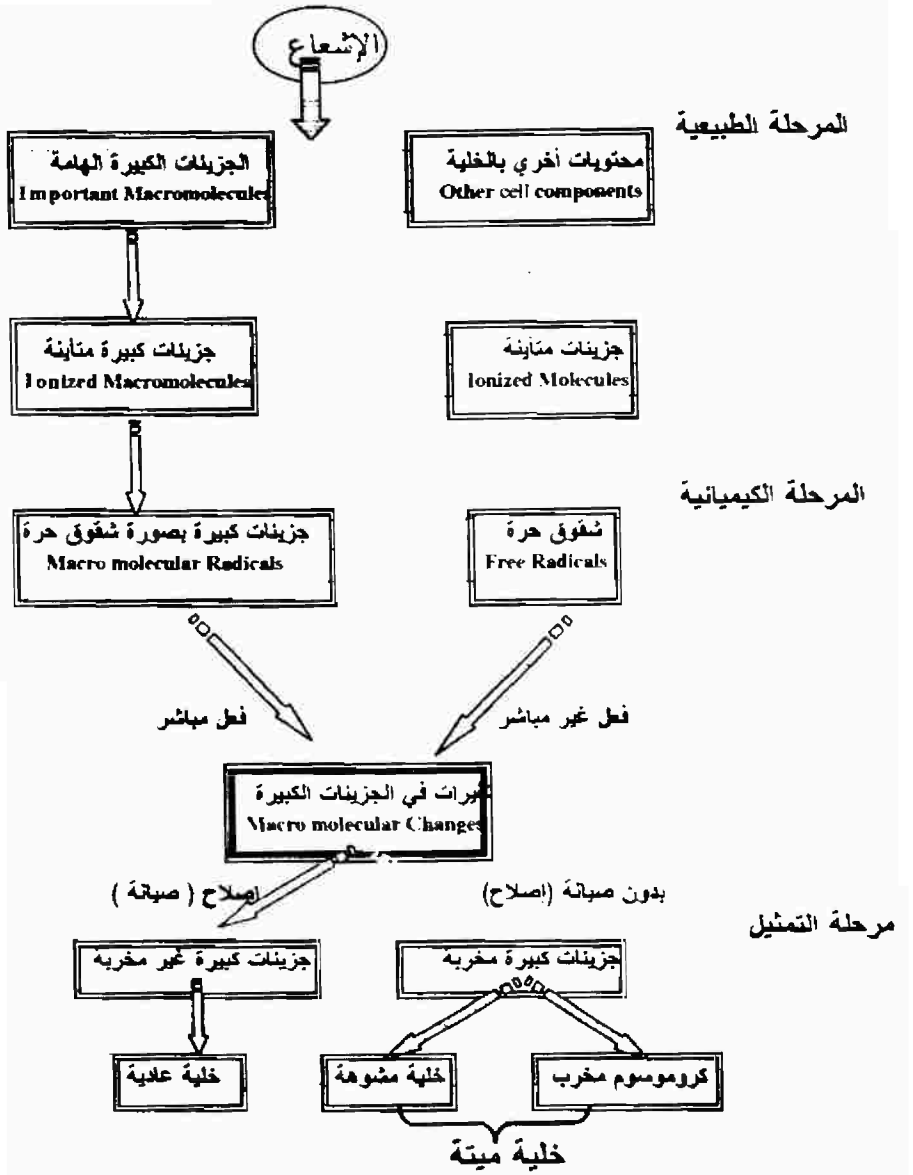
٣-٣-الإشعاع (Radiation) :

من أهم التأثيرات التي تلحق بالخلايا نتيجة الإشعاع هي عدم مقدرتها على النمو الطبيعي والتطور فتعرضها لإشعاع التأين (Ionizing radiation) فإنها تمتص طاقة وعليه تموت بعض هذه الخلايا أو تفقد مقدرتها على الإنقسام والبعض الآخر يحتوى على كروموسومات مشوهة أو ينقل مثل هذه الكرموسومات المشوهة إلى الخلايا الأخرى عند إنقسامها وخلايا أخرى تحمل طفرات وكلما زادت جرعة الإشعاع كلما زادت نسبة التشوهات.

وتعتبر أشعة التأين ذات طابع خاص فتعطى كمية هائلة من الطاقة لبعض ذرات المادة أثناء عملية إشعاعها فلاتنتشر الطاقة بالتساوي على الذرات .

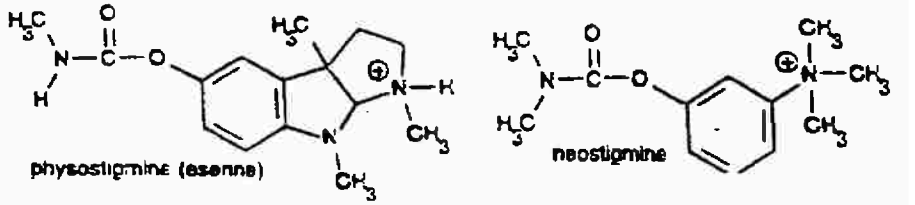
وحيث أن هذه الطاقة تكون عالية جدا فهي تعمل على تنشيط بعض الجزيئات وتدخل في التفاعلات الكيماوية المستمرة وفى كثير من الأحيان تكون هذه التفاعلات الكيماوية العضوية قليلة الضرر بالخلية حيث عديد من مثيلتها من الخلايا تستطيع تعويض وظيفة الخلايا الداخلة في التفاعل وفى أحيان أخرى يحدث ضرر بالغ نتيجة لهذه التفاعلات فترتبك جميع العمليات الحيوية التي تقوم بها هذه الخلايا بمعنى أن إشعاعات التأين تحدث سلسلة من التفاعلات تبدأ بالتفاعلات الكيميائية وتنتهي بإرتباكات فسيولوجية وبعمليات التمثيل الغذائي شكل رقم (٨-٢) .

وتختص مرحلة التغيرات الطبيعية(Physical change stage) بعملية امتصاص الطاقة وعادة تحدث في مدة وجيزة جدا تصل إلى ١٠ $^{-١٣}$ ثانية وفى مساحة تبلغ محيط الذرات أما مرحلة التغيرات الكيميائية Chemical) change stage) فهى الفترة التي تحدث فيها تنشيط الجزيئات وتفاعلاتها مع بعضها البعض ومع محتويات الخلية وتنتهي عندما تصل إلى حالة الاتزان الكيميائي وتستغرق ١٠ $^{-٦}$ ثانية وتشمل مسافة ١٠ $^{-٩}$ من المتر ،أما المرحلة الفسيولوجية (Physiological Stage) فتشمل تسلسل عمليات التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغير البيو كيميائي وتتم في أكثر من ١٠ ^{٦} من الثانية وخطورة هذه المرحلة تتوقف على مدى الضرر الذي حدث وهل يمكن للخلية التغلب عليه أم لا وتوجد محاولات ليست بالكثيرة لدراسة التأثير المحتمل حدوثه من(Ionizing radiation) على استجابة ورد فعل الأجهزة البيولوجية عند تعرضها للمواد السامة.



شكل رقم (٨-٢) : تأثير إشعاعات التأين

ويؤثر التعرض للإشعاع على حواجز الأنسجة الدموية (Boold tissue barriers) فيحدث تغيرات بالأنظمة الإنزيمية وإضطرابات في نوعية نمط (Pattern) الجهاز الإخراجي الطبيعي في كثير من الحيوانات بما فيهم الإنسان ومن المتوقع أن هذا التعرض له المقدرة في التأثير على التوزيع والتمثيل الغذائي والإخراج على الأقل لبعض العقاقير والمواد السامة فمثلا عند تعرض الجسم كله للإشعاع وجد له تأثير خافض ومعتمد على الجرعة (Dose-dependent) لنشاط الإنزيم (Pseudo cholinesterase) في الفئران الكبيرة والصغيرة مع تغيرات في إستجابة الجهاز الهضمي بالفئران الكبيرة لكل من الفيسوستجمين (Physostigmine) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) .



هذا ولم يحدث أي تغيير معنوي عند السمية الحادة لفعل المبيدات الكرباماتية (Cholinergic carbamate) أو المبيدات الفسفورية العضوية وذلك في الحيوانات التي تعرضت أجسامها بالكامل للإشعاع كما لم يحدث تغيير واضح في تأثير ترياق (Antidote) الأتروبين في هذه الحيوانات بينما المواد المهدئة للجهاز العصبي المركزي ذات تأثير معنوي لحدوث تغيرات في الاستجابة ورد الفعل فتزداد سمية الأمفيتامين والبنتيلين تترازول عند تعرض الحيوانات للإشعاع بينما تنخفض مع مهدئات الجهاز العصبي المركزي كالبنتوباربيتول والكلورالوز عند تعرض رأس الكائن الحي فقط للإشعاع مما يرجح أن آليتها المسئولة عن التأثير هي سرعة النفاذ إلى المخ . أما المواد المزيلة للألم (Analgesic) مثل المبيريدين والميثادون والكودايين والمورفين لم تحدث أي تغيير في الاستجابة أو رد الفعل بينما يحدث تغيير معنوي قليل في السمية وإزالة الألم الناتج عن المواد المسكنة والخافضة للحرارة (Antipyretic analgisics) كالأسبرين والأنيلين والأمينوبيرين والأنتيبيرين

٣-٤-العوامل البيئية الكيميائية (Chemical Environmental Factors)

المواد الكيماوية الموجودة في البيئة ذات مقدرة عالية في التأثير على الاستجابة أو رد فعل الكائنات الحية التي تتعرض للمواد السامة بصور متعددة منها التغيير في التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغيرات في امتصاص وتوزيع وإخراج المادة السامة .

وبالرغم من أن كثير من المواد الكيماوية قد أثبت تأثيره في حدوث صفة التشوه في حيوانات المعمل إلا أن قليل جدا من تلك الكيماويات يعمل على إحداث صفة التشوه في الإنسان .

أماكن هجوم وتأثير المواد الكيميائية على الجهاز التناسلي والتطور :

توجد في الكائنات الحية الحيوانية عدة نقاط تكون عرضة عن غيرها لهجوم المواد الكيماوية أكثر من غيرها ، وتتلخص فيما يلي :

١. المواد الكيماوية التي تهاجم الزيجوت تمنع تكوين وتطور الكائن الحي لحدوث العقم في أحد أو كلا الوالدين علاوة على حدوث طفرات .
٢. قد تتدخل المواد الكيماوية مع دورة حياة الكائن الثدي عند الحمل فتعمل على منع إستمرار خطوة من خطوات عملية الإخصاب وقد تعمل على منع إنقسام الخلايا في حياة الجنين الأولي مع إمكانية حدوث تغيرات طفرية في الزيجوت ويكون تأثيرها مبكرا في عمر الجنين إما أو يحدث الضرر سالف الذكر أو لا يحدث بمعنى أن الخلية قد تتعدى أثر التغيير وتستمر في حياتها أو لا تقوى على تحمل التأثير فتموت .
٣. تعمل المواد الكيماوية على عدم تثبيت الكائن المتكون وطرده من الرحم فتكون النتيجة الحث على الحمل الكاذب (Pseudo Pregnancy) .
٤. تؤثر المواد الكيماوية على التطور الطبيعي للمشيمة وذلك بالتغير في الوظائف الإنزيمية وليس تركيب المشيمة فأهم وظائف المشيمة كونها مركزا نشطا للتغيرات ووظائف التحول الحيوي لجميع المواد الخارجية والداخلية المنشأ والتي تتعرض لها فالعقاقير قد تؤثر على وظائف المشيمة فترتبط مع أماكن النقل المختلفة بسطح أغشية المشيمة كما يحدث مع أزرق تراپبان (Trypan Blue) المسببة للتشوه نتيجة لإرتباطها مع كيس المح في المشيمة (Yolk sac placenta) والموجود أيضا في كل القوارض كالفئران أوالطيور فتمنع نقل ومرور المادة الغذائية الهامة .

٥. عند مهاجمة المواد الكيمائية للأجنة في وقت حدوث تكوين الأعضاء يحتمل تكوين تغيرات تشوهيه وكلما كانت المهاجمة مبكرة أثناء تكوين الأعضاء كلما زادت فرصة إكتشاف المظاهر الشاذة في الجنين الناتج بينما كلما تقدمت عملية تكوين الأعضاء أصبح من الصعب إكتشاف التأثير التشوهي للمواد الكيماوية .

٦. أما إذا تعدى الجنين فترة تكوين الأعضاء وبدأ نموه الطبيعي فإن تأثيرها لا يتعدى كونه سميا وليس تأثيرا تشويهيا بأي حال من الأحوال .

٧. وبنهاية فترة الحمل تبدأ المشيمة في الضمور والفساد المسببة للتشوه (Degeneration) وهنا فإن تأثير العقاقير المتعرض لها الجنين لا تكون تشوهيه وإنما يكون التأثير سمياً .

٨. أما في طور الطفولة وما بعدها فإن صفة التشوه لا تحدث إطلاقا بينما يكون التأثير السمي هو السائد والذي يختلف كميا في الطفولة عنه في البالغين فقيمة الجرعة القاتلة للنصف لكثير من العقاقير تكون قليلة في الصغار عنها في البالغين بينما بعض العقاقير الأخرى مثل التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي نجد قيمتها تكون أعلى عند الأطفال عنها عند البالغين فعندما يكون هذا الإختلاف كميا يكون الأساس في الإختلاف بيوكيميايئا ففي مرحلة الطفولة يكون الحاجز الدموي المخي غير مكتمل النمو بالمقارنة بالبالغين وعلية نجد أن معظم المواد التي لا تستطيع الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي في البالغين تصل بسهولة في حديثي الولادة مسببة سمية عالية والمثال على ذلك مادة البيلروبين(Bilirubin) فأثناء عملية الولادة لا يستطيع الطفل حديث الولادة إفرازها فتتوزع الزيادة منها في جسمه مسببة للصفراء الفسيولوجية (Physiological jaundice) وقد تتركز في العقد العصبية القاعدية (Basal ganglia) وتسبب مرض (Kernicterus) المميت أو المؤدى للتأخر العقلي في الأطفال الذين يتغلبون على الموت بالإضافة لضعف مقدرتهم على التحول البيولوجي للسموم أما نتيجة للنقص الكامل أو للنمو الجزئي للعمليات الإنزيمية اللازمة لذلك .

معايير التشوه (Teratolgy Parameters) :

لابد وأن نضع في الإعتبار عند دراسة صفة حدوث التشوهات عدة نقاط أهمها :

١. إختيار نوع الحيوان (Choice of Species) :

لا يوجد أي حيوان ثدي يستطيع أن يكون إنموذج كاملا لإجراء التجارب المعملية علية ، بحيث تتوافر فيه كل الصفات التي يتصف بها الإنسان وبحيث يكون له نفس التشابه مع الإنسان في ايض المواد الكيماوية والعقاقير علاوة على وجوب تشابه في مشيمته من الناحية التشريحية ، و إحتوائها على نفس الطبقات الخلوية و في نفس سمكها ، هذا بالإضافة إلى نفس نشاطها في عمليات الإيض . ولا يقتصر الأمر على ذلك ، فلابد أن يعطى الحيوان تحت التجربة الأجنة المتعددة ، مع قصر في مدة الحمل ، وصغر حجم حيوان التجارب مع قلة تكاليف تربيته ، وحتى القردة من سلالة (Rhesus) و التي تجمع إلى حد كبير كل الصفات المذكورة سابقا .

كذلك فبالرغم من أن القردة التابعة لرتبة (Primates) تتشابه إلى حد كبير مع الإنسان في عديد من النواحي إلا أن ندرة هذه الحيوانات وضخامة حجمها وعدم سهولة التعامل معها بالإضافة لإرتفاع تكاليف إعاشتها كما أن لها فترة حمل طويلة وتنتج جنين واحد في كل فترة حمل فإن كل هذه العوامل أدت إلى إستحالة استخدامها كحيوان تجارب لدراسة صفة التشوه. كذلك فإن القردة من النوع شيمبانزى(Chimpanzee) الذي ينظر إليها كحيوانات تجارب بديلة للإنسان فهى فى الواقع نوع مهدد بالانقراض .

وبالرغم من أن الكلاب غير مستعملة في التجارب بشكل كبير إلا أن لها من بعض المميزات في دراسة صفه التشوه ما يدعو إلى استخدامها كحيوان تجارب فنوع الكلاب (Beagle) إستعملت على نطاق واسع كحيوانات تجارب معملية حيث لا يوجد بها كثير من التنوع الوراثي ولكن إرتفاع تكاليف تربيتها بالإضافة لعدم تشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان علاوة على أن فترة حملها ليست قصيرة قد عرقل إستخدامها في التجارب المعملية بكثرة .

وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن القطط يمكن أن تكون مصدرا مقبولا لدراسة صفة التشوه معمليا وخاصة أنها ذات أحجام وتكلفة معقولة إلا أن صعوبة التعامل مع بعض أنواعها بالإضافة إلى أن الرغبة الجنسية : دورة الشبق (Estrus) عندها لابد من حثها ومعاملتها بمادة (Gonadotropin) علاوة

على ذلك أيضا إختلاف فترة الحمل وعدم وجود سلاله موحدة يمكن استخدامها في التجارب المعملية .

لهذا إتجهت كثير من الدراسات لإستخدام الأرانب فهى شائعة الاستعمال لقصر مدة حملها ويمكن التعامل معها بسهولة ويسر إلا أن من أهم عيوبها أنها حيوانات عشبية لا تتشابه إطلاقا في الوظائف الهضمية مع الإنسان آكل اللحوم كما أنها بطيعتها تعطى أجنة ذات مظاهر شاذة لعدم نقائها وراثيا بالإضافة لعدم وجود فترة محددة للحمل بل تتراوح بين ٣٢-٣٦ يوما.

أما خنازير غنيا (Guinea Pigs) فتمتاز بتشابه مشيمتها مع مثيلتها بالإنسان لحد كبير ولكن فترة حملها طويلة (٦٠ يوما) في نفس الوقت تنتج ٤ أجنة فقط في كل حمل .

ويمكن إعتبار الفئران (Rats) حيوانات نموذجية لاستخدامها في التجارب المعملية حيث صغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها وخاصة أن الأنثى الواحدة تعطى من ٨-١٨ جنين أو صغير ولكن يعاب عليها أنها تقادم بشدة حدوث التغيرات التشوهيه ويرجع ذلك إلى إرتفاع معدل التمثيل الغذائي بها مقارنة بالأرانب والفئران الصغيرة كذلك وجود كيس مح المشيمة(Yolk -sac placenta) مبكرا أثناء تكون الأعضاء فعند تعرضه للعقاقير قد يسبب تشوه في الفئران بينما لا يحدث هذا في الحيوانات الراقية .

وتعتبر الفئران الصغيرة (Mouse) من أحسن الحيوانات المستخدمة في التجارب المعملية لدراسة تأثير المواد الكيماوية في إحداث التغيرات التشوهيه نظرا لصغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها واستجابتها لإظهار صفة التغيرات التشوهيه تقع بين الأرانب والفئران الكبيرة فالفئران الصغيرة لها ميل شديد نحو إظهار صفة سقف الحلق المشقوق عن الفأر الكبير ولكن يعيب عليها صعوبة تربيتها حتى تصل عدد التلقيحات الناجحة من ٣٠-٥٠% فقط حتى يحدث الحمل بالإضافة إلى وجود تشوهات تلقائية أعلى منه في الفأر الكبير ولكنة أقل بكثير مما يحدث في الأرانب .

وكثير من دراسات التغيرات التشوهيه إنصبت على إستخدام بيض الفراخ المخصب كحيوانات تجارب لكثرة مميزاتها في تجارب دراسة الأجنة والتشوهات فهي صغيرة الحجم ويمكن التحكم في وقت ودرجة حضانتها والجو المحيط وإمكانية إستخدام أعداد كبيرة منها وفى أي وقت ومع كل هذا لا ينصح بدراسة تأثير العقاقير والمواد الكيماوية المختلفة على مثل هذا النوع

حيث أن الفراخ ليست حيوانات ثديية وتعتبر البيضة نظام حيوي مغلق ليس له وسائل إخراج وعلية فأن حقن المادة الكيميائية المختبرة في البيضة ستظل داخلها حتى يخرج الفرخ وتبقى معه إلى ما بعد الفقس بدون تحول أو فقد إن لم يحدث لها تحلل مائي كذلك يتبقى ٣/١ كيس المح عند الفقس ثم يمتص في خلال ٢٤ساعة بعد الفقس علاوة علي أن المواد الكيميائية القابلة للذوبان في الدهون تتركز بكيس المح ثم تمتص بالفرخ عند الفقس هذا بجانب أن بعض المذيبات مثل الديوكسان (Dioxane) تحدث مظاهر شاذة (Malformations) .

٢-طريقة التعاطي (Route of Administration):

يمكن القول عموما بأن طريقة إعطاء المادة المختبرة يؤثر كثيرا على الجرعة وبالتالي على النتيجة المتحصل عليها فعند دراسة أي من المواد الكيماوية والسموم لابد وأن نسلك نفس طريقة التعاطي التي ستؤخذ بها وعادة يكون طريقها هو الفم (Oral) فهو الطريق المفضل لإعطاء مادة الإختبار إلا أنه في بعض الأحيان تمسك المادة المختبرة بشدة مع الغذاء فتسبب عدم إنتظام في عملية الامتصاص وهنا يمكن إعطاء مادة الاختبار بطريقة أخرى ويفضل الحقن البريتوني فهو يشبه في تأثيره إلى حد كبير إعطاء المادة عن طريق الفم .

وعند إتباع طريقة الحقن بالغشاء البريتوني يجب ألا تحقن المادة في رحم الأم (Uterus) وأن نضع في الإعتبار عدم الحقن المباشر في الجنين الموجود وقت حقن الأمهات الحوامل . كذلك فقد وجد أن المادة المختبرة عند حقنها في الغشاء البريتوني لا تتعرض لفعل الإنزيمات كما يحدث عند إعطائها عن طريق الفم بل تمتاز بكونها تنقل إلي الكبد بسرعة عكس ما يحدث عند إعطاء المادة تحت الجلد (Sub- cutaneously route) .

أما طريقة إعطاء المادة المختبرة عن طريق الوريد فتجرى عندما تكون كمية المادة المختبرة صغيرة جدا أو صعبة الامتصاص كالمعادن الثقيلة (الرصاص) لذا تعطى عن طريق الوريد (Intravenous injection route) .

والتعرض للمبيدات غالبا ما يكون خلال الجهاز الهضمي (Oral Ingestion) أما بالنسبة للقائمين بعمليات الرش يكون تعرضهم عن طريق الجهاز التنفسي (Inhalation route) أو عن طريق الجلد (Intradermal route) .

٣-الوقت الأمثل للتعاطي (Critical time of Administration) :

عند دراسة التشوهات يعتبر الوقت الذي تعطى عنده المادة المختبرة من الأهمية بمكان حيث يؤثر تأثيرا ملحوظا على النتائج المتحصل عليها فالمعاملات بمادة تحدث التشوه في وقت معين من الحمل قد يتزامن مع تطور سريع في جهاز معين في هذا الوقت بذاته فالجرعات العالية من فيتامين أ (١٥,٠٠٠ وحدة (Iu/kg) / كيلو جرام) للفئران الكبيرة في اليوم الثامن من الحمل تؤدى لحدوث تشوهات في الهيكل العظمى بينما إذا أعطيت نفس الجرعة في اليوم الإثنى عشر فإنها تسبب شق في سقف الحلق كذلك عند إعطاء مادة سيكلو فوسفاميد (Cyclo phosphamide) وبجرعة تعادل ٢٠ ملليجم / كج للفئران في كل من الأيام ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ من الحمل فإن ذلك يؤدى لزيادة عقل أصابع الأطراف الأمامية (Polydactyl) أو إندماج العقل (Syndactyl) أو إنخفاض عددها (Ectrodactyl) أو غيابها (Adactyls) .

كذلك فعند حقن الفئران في الوريد بجرعة ٢٥مجم / كج من مادة نترات الرصاص في منتصف اليوم التاسع من الحمل تحدث تشوهات في الجزء الخلفي من الجنين في حين إعطائها عند اليوم العاشر تسبب موت الجنين ويرجع ذلك لأنه لا يوجد بنهاية اليوم التاسع دورة دموية في الجنين فتتوزع نترات الرصاص بواسطة أوعية بروتين المح(Vitelline) والتي تخدم الجزء الخلفي من جنين الفأر بينما في اليوم العاشر تكون الدورة الدموية تامة النمو وتعمل بكفاءة فتصل نترات الرصاص لكل الجسم مؤدية لموت الجنين.

ويمكن القول بصفة عامة أن إعطاء المادة الغريبة (Xenobiotic) سواء أكانت عقار أو مادة كيميائية أو مادة سامة مختبرة وتحدث تشوه عند الوقت الحرج (Critical time) فإنها تسبب أقصى تأثير من التشوهات وعندما تعطى المادة في ظرف يوم قبل أو بعد الوقت الحرج بجرعة أعلى من الجرعة الحرجة يحدث عدد قليل من التشوهات وعلية فإن أكثر عدد يحدث من التشوهات يكون عند تعرض الحيوان أثناء الوقت الحرج وبالجرعة الحرجة.

٤-الجرعة الحرجة (Critical dosage) :

يوجد للمواد المسببة للتشوهات جرعة معينة يطلق عليها الجرعة الحرجة (Threshold dosage) فلو أدخلت مادة سامة أو عقار عند أي جرعة في النظام البيولوجي الذي يكون في حالة توازن ثابت ولا تحدث أي إضطراب في هذا

النظام يعتبر ضرب من الخيال . هذا الاضطراب قد لا يمكن إكتشافه نتيجة لعدم وجود الأجهزة الدقيقة للقياس و ليس نتيجة لعدم حدوثه وعليه فإن الجرعات التحت حرجة (Sub- threshold) والتي يعتقد أنها لا تحدث تأثير بينما هذا التأثير يكون قد حدث ولم يمكن إكتشافه بواسطة التقنية الحالية أو أن هذا التأثير قد تم إصلاحه بواسطة النظام البيولوجى لذا لن يلاحظ أي ضرر أو تأثير وقد يعمل النظام البيولوجى في الكائن الحي على الوصول إلى حالة جديدة من التوازن (Homeostatic balance) وهنا يختلف نواتج أو محصلة هذا التوازن الجديد عن تلك النواتج العادية والتي تسمي بالمظاهر الغير طبيعية (Malformation) .

يمكن إختيار الجرعة لبعض المواد المسببة للتشوه والتي تنتج أعلى عدد من المظاهر الشاذة التشوهيه و التي تعطى أدنى عدد من موت الأجنة من خلال منحني العلاقة بين الجرعة واللوغاريتم (Log – Dose relationship) .

وعادة ما نجد أن الجرعة المطلوبة لإحداث التشوه في يوم معين من وقت تكوين الأعضاء يختلف بإختلاف الكائنات الحية ، بمعنى وجود علاقة غير مباشرة بين الوقت الحرج والجرعة الحرجة .

فكما سبق عند الوقت الحرج تكون الجرعة الحرجة المطلوبة أقل بكثير من الجرعة التي تستخدم في غير الوقت المثالي للحمل لإحداث صفة التشوه.

وتوجد كثير من المواد المحدثة للتشوه تعمل بكل طرق الميكانيكيات المختلفة ، بينما البعض الأخر إما أن يؤثر بكل الطرق أو لا يؤثر إطلاقا وفى هذه الحالة الأخيرة تظهر الاستجابة للجرعة في منحنى حاد (Steep) أو أن التأثير التشوهي هذا قد أصبح من الحدة الكافية للدرجة التي تعمل على موت الجنين .

تقسيم التشوهات (Malformations) :

تنقسم التشوهات إلى ثلاثة مجاميع تبعا إلي طريقة الكشف عن وجودها إلي :

١ –تشوهات تري بالعين (Gross Malformation) :

صفات هذا النوع من التشوه يمكن رؤيته مباشرة بالعين المجردة خارج جسم الجنين .

٢-تشوهات في الأنسجة الرخوة (Soft - tissue Anomalies) :

وهذه التشوهات يمكن إكتشاف وجودها بتشريح الجنين أو عمل تحضيرات نسيجية له.

٣- تشوهات عظمية (Bone Anomalies) :

وهذه التشوهات يمكن رؤيتها في الأجنة التي إستخلصت منها الأمعاء و الأعضاء الداخلية وعوملت بحيث تصبح شفافة حيث يتم صبغها بعد ذلك بصبغة الأليزارين الحمراء (Alizarin) فيظهر الهيكل العظمى بوضوح .

وعموما نجد أن حيوانات التجارب تعمل على تحطيم صغارها المشوهة فإناث القئران مثلا سواء الكبيرة أو الصغيرة تلتهم صغارها المشوهة حديثة الولادة بينما الأرانب تظل تطأها بأقدامها حتى الموت ثم تقذفها خارج عشاشها وعلية فأن القائمون بدراسة صفة التشوه يلجئون دائما إلي فتح بطن الأمهات الحوامل قبل توقع يوم الولادة ، حتى يمكنهم استخراج الأجنة المشوهة ودراستها بالإضافة إلى فحص الأجنة الميتة التي امتصت في موقعها حتى يمكن الجزم من حدوث الموت مبكرا أو متأخرا أثناء الحمل .

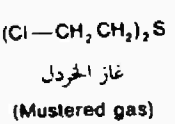
و توصى هيئة الاغذية والعقاقير(Food & Drugs Administration : FDA) بأن ثلث عدد الأجنة تؤخذ لدراسة هيكلها العظمى بينما الثلث الأخر لدراسة التشوهات في الأنسجة الرخوة .

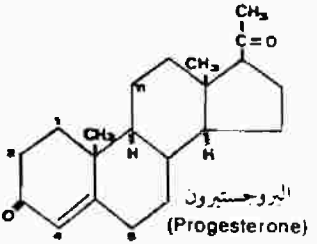
دراسة صفة التشوه والسمية بعد الولادة لبعض العقاقير المختارة
(Teratology and Perinatal Toxicalogy of Selected Drugs)

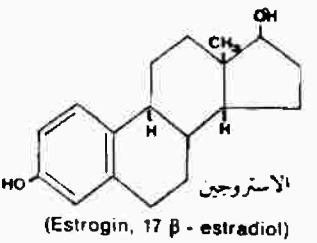
أثبتت الدراسات أن عدد المواد المحدثة للتشوهات والمعروف عنها إحداثها لصفة التشوه في الإنسان تعتبر قليلة وهي :

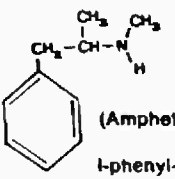
- الثاليدوميد (Thalidomide)
- هورمونات الإستيروجينات والأندروجينات (Androgens & Estrogens)
- فيتامين أ (Vitamin A)
- المواد المستخدمة في العلاج الكيماوي للسرطان (Cancer Chemotherapeutic agents)

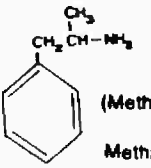
- مضادات التمثيل (Antimetabolites) كالأميثوبترين (Amethopterin)
- مركبات الألكلة (Alkylating compounds) مثل مركب (Busulfan) و مركب (nitrogen mustards) .





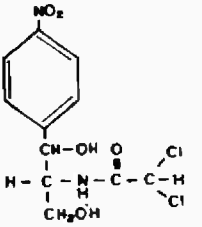


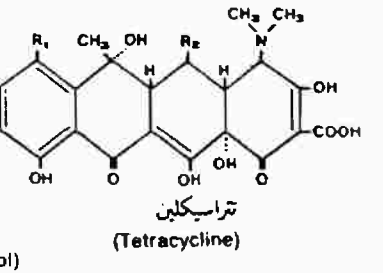




بينما المواد والتي يشك في كونها محدثة للتشوه في الإنسان ليست كبيرة وهي :

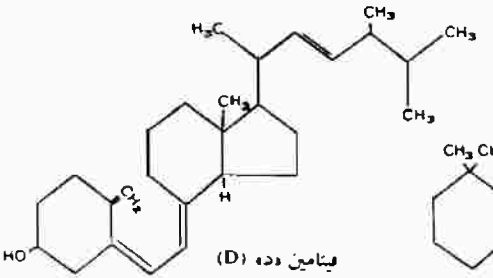
- ميكليزين (Meclizine)
- كينين (Quinine)
- فينمترازين (Phenmetrazine)
- تتراسيكلين (Tetracycline)
- هيدانتوين (Hydantoins)
- سيكلو فوسفاميد (Cyclophosphamide)





وعلى العكس فأن العقاقير المقيدة الإستعمال والتي تؤخذ للعلاج ولم تظهر أي مظاهر تشوهيه في الإنسان لكنها تحدث هذه الصفة التشوهيه في حيوانات تجارب عديدة مثل :

- السالسيلات (Salicylates)
- فيتامين أ و د (Vitamins A and D)
- أدرينو كورتيكويدات (Adreno corticoids)
- أنسيولين (Insulin)
- سلفونيل يوريا (Sulfonyl ureas)
- هيدانتوين (Hydantoins)



وإعتبار مثل تلك العقاقير كمواد محدثة للتشوهات في حيوانات التجارب له عديد من الأسباب أهمها :

- **الجرعة (Dosage) :**

الجرعة الحرجة التي تسبب التشوه بجميع أنواع حيوانات التجارب تعتبر مرتفعة لحد ما بالرغم من أن مثل هذه الجرعة لم يصل إليها الإنسان كمادة (Busulfan) حيث أنها غير محدثة للتشوه في الإنسان عند الجرعة التي تشفى المرض وعلى العكس فهي محدثة للتشوه عند الجرعات التي تستخدم وتسبب الإجهاض . ومثال أخر هو أقراص الأسبرين التي تسبب التشوه في الفئران الكبيرة عند جرعة ٣٥٠ ملليجرام/كجم وهذه الجرعة نادرا ما يصل إليها الإنسان.

- **التوقيت (Timing) :**

عند تعرض حيوانات التجارب لمواد مشكوك في إحداثها للتشوه في وقت محدد فإنها تحدث مظاهر شاذة فمادة دايفينيل هيدانتوين (Diphenyl hydantoin) تحدث إنشقاق في سقف الحلق في الفئران الصغيرة لو أعطيت في المدة من ١١-١٣ يوم من حدوث الحمل بينما الجرعات المتعطاه يوميا عن طريق الفم أثناء فترة الحمل كلها لا تحدثه ويرجع السبب إلى تحسن ايض هذه المادة نتيجة الحث الذاتي لإنزيمات الميكروسومات الكبدية على أيضها.

- **الأيض : التمثيل (Metabolism) :**

قد يختلف الحيوان الحامل عن الإنسان في ايض العقاقير بالإضافة إلى إختلافهم في معدل هذا الإيض فإذا كانت المادة التي تحدث التشوه هي ناتج الإيض فإن كلا النوعين يمكن أن ينتهي تمثيله الغذائي بنواتج مختلفة كذلك فإن معدل التمثيل الغذائي أو الإيض ونقطة الاتزان له تعمل على التحكم في تركيز ناتج التمثيل الغذائي لنقله إلى المشيمة في أي وقت وعندما تكون المادة هي نفسها التي تحدث التشوه فإن معدل الإيض أو التمثيل الغذائي يصبح ذو أهمية كبيرة حيث أن كمية المادة المتاحة وعند نفس الجرعة تكون أقل بكثير في الكائن الحي ذو معدل الإيض السريع عنه في حيوان آخر ذو معدل تمثيل غذائي أو ايض بطئ .