

الباب الثامن

حركية (كينيتيكية)

السموم و الملوثات البيئية

obeikandi.com

حركية (كينيتيكية) السموم و الملوثات البيئية

تهدف دراسة حركية السموم و الملوثات البيئية أثناء حركتها فى الأنظمة البيولوجية (Biological systems) إلى :

• تقدير الوقت الحركي: عامل الزمن اللازم لامتنصاص (Absorption) وتوزيع (Distribution) وإعادة توزيع (Redistribution) السموم البيئية وتحولاتها الحيوية: التمثيل (metabolism) أي الديناميكية الكلية للأخذ (total Intake Dynamico) . ولتفهم كيف ومتى ولماذا يحدث امتداد حركتها و بالتالي تآثر معدل إعادة توزيعها مما يتيح بالتالي التنبؤ بحمل الدم (Load) (أو الهيموليمف و الليمف وأمد بقاء جزيئات السموم و الملوثات البيئية بعد التعرض ونهائية وجوده . فكثيرا ما يعتمد تأثير المادة السامة أساسا على كميتها (سواء التركيز أو الجرعة) بأنسجة الجسم ودورة بقاءها و كلها أساسيات حركية ترتبط بالفترة الزمنية المنقضية من بداية التعرض .

• دراسة تأثيراتها السامة (Toxic effects) سواء العكسية أو الغير عكسية (Reversible & Non Reversible effects)

• دراسة تأثيراتها الفسيولوجية و البيوكيميائية الناجمة عن تأثيراتها السامة العكسية والغير عكسية وكيفية قياسها (Assessment) .

• حركية تخلص جسم الكائن الحي منها أو من ممثلاتها (Metabolites) خارج الجسم سواء بالإفراز أو الإخراج وطرحها خارج الجسم ، فالسمية تحدث غالبا فقط بعد تشبييع السعة المحدودة والمحددة لمواقع التخزين والارتباط ومسارات التخلص الأخرى من هذه السموم (كالتفاعلات الأولية والثانوية) و إنتاج مركبات سطحية نشطة أو غير نشطة تنتج فيما بعد مكونات نشطة يمكنها أحداث حركات مختلفة النمط ، لذا فعلماء التوكسيكولوجي (السمية) يتعلق عملهم بالتحكم أو السيطرة فى حركة وتراكم (Accumulation) جزيئات السموم بالجسم لمحاولة إزالتها وطرحها خارجه بعد معرفة المستويات الآمنة (Safty levels) منها بالجسم وحساب ذلك رياضيا وتحليليا من خلال استخدام موديلات رياضية (Mathematical Models) فى محاولة جادة ملموسة لتوضيح مساراتها وتداخلها وارتباطها مع المكونات الخلوية خاصة على المدى الطويل .

ولدراسة حركية السموم تكون المعاملة بمؤثر (جزئيات سامة معروفة) تحت ظروف بيئية متحكم فيها ومعلومة مع إمكانية قياسها مع عامل الزمن ثم تسجيل النتائج دوريا وكتابة أي ملاحظات في نفس الوقت الإلمام بالمفاهيم الأساسية (Basic concepts) ضرورة واجبة التعامل مع هذه النتائج ومحاولة محاكاة هذه الأنظمة لدراسة أعمق وبتخصص و تخصيص أدق وهي :

أسية النمو والهدم (Exponential Growth & Decay)

يرتفع مستوى تركيز السم تدريجيا أثناء دراسة التعاطي المزمن (Chronic Administration) لمستويات معينة ثم يظهر بعض النقص رغم استمرارية التعاطي لنفس الجرعات لاحتمال حدوث تمثيل وتراكم وتخزين وإزالة لها بالنظام البيولوجي وكلها عمليات تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى (First order) معتمدة على التركيز حيث التغير في معدل التركيز بالنسبة للوقت متناسب مع التغير اللحظي للنقص :

فإذا كان α هي قيمة تركيز السم بالأنسجة (المتغير) فإن معدل التغير اللحظي فيه بالنسبة لأي لحظة زمنية (t) هي :

$$K = dt / dx \text{ (ثابت التناسب) } \cdot C \text{ (تركيز السم) } .$$

أي أن ارتفاع قيمة تركيز الدم (α) يصرع من معدل التغير (النقص) حيث للثابت K له أبعاد زمنية .

فإذا كانت قيمة α هي تركيز السم عند اللحظة (t₀) فإن الصيغة التكاملية للمعادلة الأسية هي :

$$x_t \text{ (تركيز السم بالأنسجة) } = C_0 \text{ (التركيز عند بداية التعرض) } \cdot e^{-\alpha t}$$

لو t₀ = C₀ - k_{0.434} حيث x دالة الزمن ويمكن حسابها في أي لحظة بعد t₀

ويتوقع قيمة لو x كدالة للزمن نحصل على المنحنى التالي :

$$\text{ميله} = k_{0.434} \text{ والقاطع : لو } \alpha_0 .$$

ولوصف فترة نصف الحياة (Half life : t_{0.5}) : معدل إختفاء نصف جزئيات السم α :

فإذا كانت t₁ , t₂ نقط زمنية محددة القيمة مثل قيمة α عند زمن محدود t₂ , t₂ α هي : 1/2 القيمة t₁ X , t₁ ، شكل رقم (1-8) :

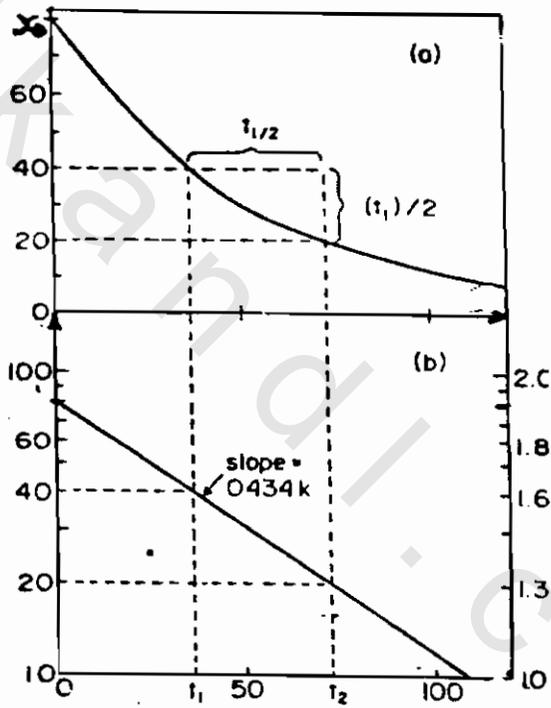
$$k \cdot (t_1 - t_2) = 1/2 = X_{t_1} / X_{t_2}$$

$$K / 0.693 = K \cdot 0.434 / 2 \text{ لو } = K / 2 \text{ لن } = t_1 - t_2$$

حيث يمكن إختبار الزمن جبريا عند α_0, t

فالفئات بين هاتين النقطتين هي فترة نصف الحياة وهي قيمة ثابتة تعتمد على الثابت K فقط .

لذا تعزى الميكانيكية لمعادلة من الدرجة الأولى وعلية فالتغيرات الأسية تعزى لحركية معادلة من الدرجة الأولى و التي توصف بمعادلات تفاضلية خطية تتميز بأنصاف حياة $t_{0.5}$.



شكل رقم (٨-١) : إضمحلال السمية (X) مع الزمن (t)

توقيع المنحنى (Curve fitting)

تعد درجة ملائمة المنحنيات لبيانات التجارئة الأسية الإجراء القياسى لدراسة دينامكية التخلص من المادة السامة فإذا كانت سلسلة القياسات الكمية (التركيز) للسم بالجسم مجدولة كدالة للوقت على ورق نصف لوغاريتمى تكون دينامكية التخلص من السم موضحة بيانيا بفترات نصف الحياة لمنحنى بصورة خط مستقيم .

أما إذا كان النموذج اللوغاريتمى لبيانات التجارب لا تقارب الخط المستقيم فمن غير المستحب أن يكون التناقص نتيجة الخطأ التجريبي (تغيرات بيولوجية) وربما تكون البيانات متناسبة كدالة ثنائية الأسية (Bi exponential) أو عديدة الأسية (Poly exponential):

$$\dots\dots + {}^b B e + {}^a A e = \alpha (b)$$

حيث b, a, B, A ثوابت تقدر من البيانات

نماذج الحركية (Kinetic Models):

يسهل الوصف الكمي وتقييم مآل سم بجسم ما عند تمثيل الجسم كنظام متداخل الحجيرات (Inter Connected Compartments) يتكون من عدد من الحجيرات تعمل كل منها كواحدة في علاقة متغير مع باقى الحجيرات بتغير مستوى السم بالجسم .

وبلغة الحركية فإن كل حجيرة تشير للأنسجة وسوائلها و التي تميز كل منها على الأخرى حركيا وهنا يتبادر سؤال ما هي مكونات الحجره و التي سوف تعمل على الصفات الخاصة بجزئى السم (حجمه - شكله - ليوفيليتة - موأتمته للارتباط) .

ونموذج الحركة ببساطة دالة تمثيلية للعمليات التي يمكن بها وصف حركة جزيئي السم مع الوقت بنظام حيوي فإذا كان تركيز السم فى سلسلة عينات متتابعة من دم حيوان تتخفف أسيا مع الوقت فان الموديل الحجيرى والهيدروليكي والرياضي يمكنها وصف الدالة الأسية وكلها نماذج متكافئة الحركية .

فالتحليل الحركي يتعلق باستشاق نموذج حجيرى تكويني (Formal Compartment) لتوضيح كيفية إزالة جزيئات الملوث البيئي السام مع الوقت وطالما النظام يتصرف كوحدة فالتفسير الرياضي لهذا : هو الجسم بأكمله يتكون من العديد من هذه المقاطع و التي تسلك سلوكا مشابها وهنا تكون المعادلة:

$$\alpha \text{ (تركيز السم بالانسجة)} = \sum_{i=1}^{n+1} C_i \alpha^{tk_i} \dots$$

حيث K_i ثابت التفاعل للقطعة ، n عددها ، C_i تركيز السم عند $t=0$

وطالما أن كل حجرة تتبع علاقة بهذه المعادلة فإن جميع التفاعلات سوف تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى .

وبالنسبة لعمليات الإزالة للسم من الجسم:

$$C \text{ (تركيز السم بالجسم)} = \sum_{i=1}^{n+1} C_{i0} e^{-kt_i}$$

حيث C_{i0} تركيز السم عند الزمن $t=0$.

وبتوقيع التركيز لوغاريتميا مقابل الوقت نجد أن الأنسجة ذات العلاقة ثنائية الطور (Bi phasic Relation) كالكبد والدم فكل منهما يتكون من حجرتين للتمثيل والارتباط بعكس النسيج الدهني ذو العلاقة الخطية فيقوم بعملية واحدة و هي التخزين.

$$CV <= \frac{QT}{CA} <= \frac{CT}{CA}$$

إتزان الكتلة والانتقال المحدد (Mass Balance & Flow limited)

يعمل الدم على توزيع السم من مكان امتصاصه لأجزاء أخرى من الجسم خلال بركة الدم (Blood Pool) بسرعة كافية حتى يمكن إعتبار أن تركيز الدم أساس متماثل . فالشكل السابق يمثل حجرة فسيولوجية (عضو أو نسيج) يدخل إليه السم ويغادر الحجرة مع تيار الدم ثم ينضح أو ينتقل من الأنسجة أو قد يدخل في تفاعلات طبيعية مختلفة (الارتباط ...) وتكون النتيجة هي تجزئته بين الأنسجة (T) والدم (B) والمعتمد على ميل السم لكل وسط منهما.

وعند الإتزان فإن هذا التوزيع التجزيئي \textcircled{R} يعبر عنه رياضياً كمعدل تركيز للأنسجة/ دم:

$$\cdot c_q [CT/Co] = RT$$

والوضع أو الانتقال المباشر بين الحجر المتجاورة والتحويلات الأنزيمية يحدث مجموعة من التغيرات يعبر عنه بمعادلة تفاضلية للتوازن الكلية :

$$\begin{aligned} & \text{معدل التغير للسم بالجسم} = \\ & |(\text{معدل الداخل مع الدم Influx} - \text{معدل الخارج مع الدم efflux})| \\ & + (\text{معدل الانتشار أو الانتقال للداخل in} - \text{معدل الانتشار أو الانتقال للخارج out}) \\ & + (\text{معدل التكوين} - \text{معدل التحول} + \text{معدل الامتصاص} - \text{معدل الإخراج})|. \end{aligned}$$

فإذا كان معدل تغير كتلة السم بالحجيرة يرجع للانتقال بتدفق الدم وحدة فيمكن تمثيلها بمعادلة أتران:

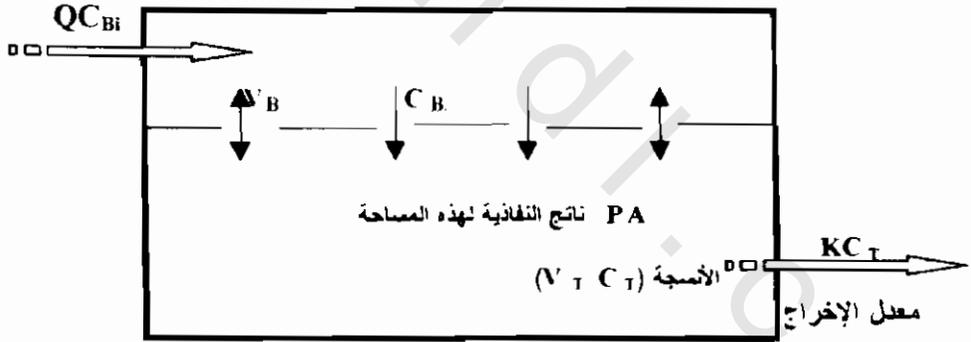
$$\begin{aligned} & \text{ثابت حجم الغرفة } V_T = dC_T/dt = \\ & |Q_T (\text{معدل سريان الدم})| - |C_A (\text{تركيز السم بالدم الشرياني})| \\ & - |Q_T (\text{معدل سريان الدم الشرياني})| C_T (\text{معدل تركيز السم بالدم الوريدي})|. \end{aligned}$$

فلو حدث تبادل سريع بين الدم والأنسجة وأن تركيز السم بالدم الوريدي يترك هذه الحجيرة ويترن مع الأنسجة ، وفي حالة السريان المحددة هذه فإن المعادلة الثانية تبسط كما سبق :

$$(C_T/R_T - C_A) Q_T = dC/dt = V_T$$

فعندما تكون حركة السم بالجسم سريان محدد فإن معدل وكمية سريان الدم للأنسجة المختلفة سوف تحدد التوزيع الأولي نتيجة كتلة الأنسجة و ميلها للسم تحدد التوزيع النهائي.

وسلسلة معادلات بقاء المادة يتحصل عليها من كل مركب وهذه المعادلات في علاقة متبادلة (Interrelate) مع مقاطع (ترم) تمثل تغير الكتلة بين الحجيرات أو التحول الداخلي بين مكونات التفاعل الكيماوي. والشكل التالي رقم (٨-٢) يبين كيفية نقل معيار (Lumped parameter) ينشق من توازن الكتلة لشرح الافتراض بأنسجة الدم وحجيرات الأنسجة . والمعدل الذي عنده المركب سيحمل بعيدا بالدم هو $Q C_{Bo}$.



حيث أن : Q : معدل تدفق الدم

V_B : حجم حجيرة الدم للعضو

V_T : حجم حجيرة الدم للأنسجة

C_B : تركيز الدم الداخل

C_T : تركيز الدم للخارج

شكل رقم (٨-٢): كيفية نقل مركب خلال حجيرة في الجسم

وعموما فالمركب الكيميائي سيتغير بين حجيرات الدم والأنسجة والتغير يمكن أن يتأثر بالعديد من العمليات الحادثة بجدر أوعية الشعيرات الدموية أو بالأنسجة أو بخلاياها.

والميكانيكية يمكن أن تكون معقدة وغير معروفة غالبا ، ولكن يكون النموذج كافي لوصف التأثير الكلي (Overall effect) لأي عملية في الترم الرياضي البسيط ففي الشكل نجد أن التغير (التبادل) بين الدم والأنسجة يفترض أنه متماثل لذا يشار إليه بالسهم المزدوج أما الرمز (PA) فيعطي ناتج النفاذية لمساحة التبادل A .

وبافتراض معدل التبادل أنه خطي في الفرق بين التركيز الحر غير المتداخل (PA) وهو ثابت التناسب وبالرغم من توظيف المعدل الغير خطي فيمكن إدراكه وتقديره. و لارتباطه بالدم أو مكونات الأنسجة فإن التركيز الكلي بالحجيرات يكون بالضبط غير متماثل للتركيز الحر. والتركيز الكلي عادة ما يكون سهل تقريره تجريبيا عن التركيز الحر ، وهنا فإن النموذج عادة ما يتكون من مقاطع (ترمات) من المكونات المرتبطة ببعضها معياريا مثل معدل التوزيع المتزن بالحجيرات. وتحول المركب خلال التفاعلات وعمليات الإفراز و الإخراج (Excretion) من الأنسجة أو من الجسم عادة ما تكون غير مفهومه. وفي حالة عمليات التبادل الحجيري فإن التغير الرياضي غالبا ما يكون كافي أو ملائم لتمثيل معدلات التحول والإخراج فمن الشكل نجد أن عزل المركب بالأنسجة متري كعملية منها التركيز بالأنسجة خطي والثابت (K) ويكون من ثوابت الدرجة الأولى

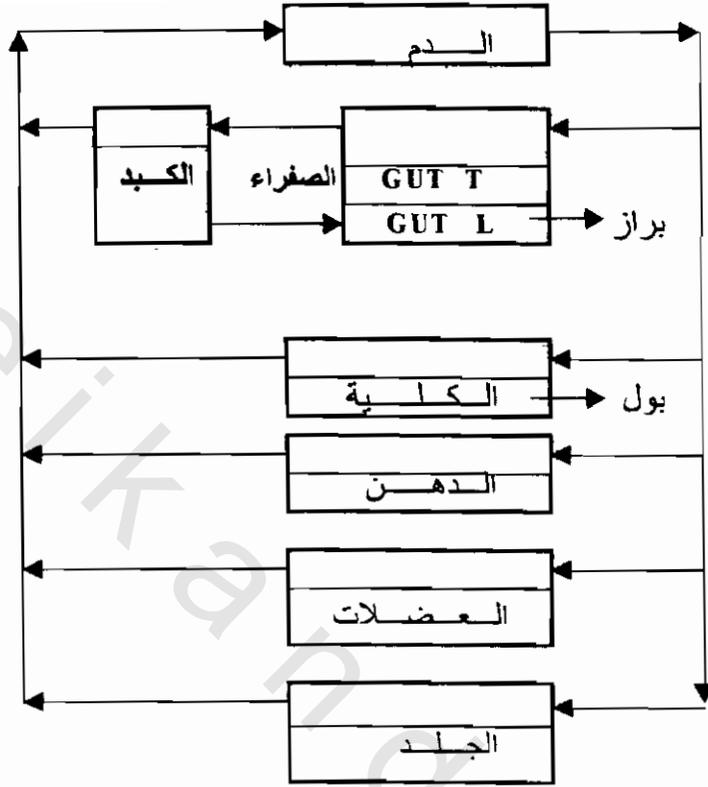
والشكل التالي رقم (٨-٣) يوضح رسم تخطيطي لنموذج يعبر عن كل الجسم وغالبا ما يكون ملائم لكل السموم الليبوفيلية فحجيرات الدهن والعضلات والجلد تم تضمينها بالرسم وهي في نفس الوقت أعضاء تخزين

هامة للسموم الذائبة بالدهون فحجيرات الكبد والأمعاء والكلية يظهر تأثيرها في التمثيل الإخراجي أو الطرح خارج الجسم .

ويمثل كل وأي نموذج العمليات الفسيولوجية ببساطه ولدرجة تظهر أو تحقق المعلومات الطبيعية والكيميائية : معدل سريان الدم ، حجم العضو ، الثوابت التي تمثل ارتباط السم مع معايير أخرى لا تعتمد عموما على طرق دخول السم للجسم. وبمقارنة النموذج التمثيلي مع البيانات التجريبية فإن شكل حجم المعيار الحركي الغير معلوم يمكن تقديره وكذلك فرض أي عمليات ميكانيكية غير معلومة لاختبارها.

وعمليات التوزيع عادة ما تكون كمية مماثلة لما في حيوان آخر وعلى الأقل لكل الثدييات. وكثيرا من الاختلافات الكمية في سلوك الحركية تلاحظ لنفس السم في أنواع عدة من الحيوانات والتي تختلف بوضوح في طبيعتها خاصة في المعايير المقاسة الغير معتمدة مثل معدل السريان وأحجام ومساحات التبادل. وهذه المعايير وجدت أنها تتدرج مع وزن الجسم لمدى تتراوح من $3/2$: 1 وعليه فإن مقياس الكينيتيكية السريعة يمكن اجراؤها قبل عمل تجارب توضيحية لتفصيلها.

وعموما حدوث عمليات التوزيع والتمثيل والإخراج لعدد من الحيوانات تكون تم وضعها كافية فإن النماذج سوف تمد بقياس معدلي للمقارنات بين الأنواع وبالتالي تتدرج (Scale) لتتبع حركيتها بالإنسان .



شكل رقم (٨-٣): نموذج (معدل) لحركية العمليات الفسيولوجية بالجسم

نماذج تحليل الحركية (Toxic Kinetic Analysis Models)

تعتمد على قابلية انطباق المنحنيات على بيانات التجارب (عينات الدم - نواتج الإخراج) وتعدد الحجرات وحجمها والمشتقة من البيانات يعتمد بقوة على صفات الإزالة لجزيئي السم والتي سوف لا تتطابق مباشرة مع تحديد حقيقي مباشر للأنسجة الداخلية بالجسم.

- ولطالما هناك احتمالين كافيين لأغراض التحليل الحركي للسم وهما :
- تفسير الحجيرة المشتقة (Interpretation of derived comp)
 - متغيرات النموذج و التي تمثل وظيفتها مجموعات لنسيج متجانس لها صفات عامة و متعلقة بإزالة السم من الجسم.

نموذج الحجيرة الواحدة (One Compartment Model) :

فيمثل الشكل التالي رقم (٨-٤) تأثير عامل على تركيز السم بالبلازما بعد الامتصاص عقب الحقن الوريدي أو الاستنشاق. فيشير الخط لحدوث توزيع سريع للمركب خلال حجيرة مستقلة من الجسم و يصف الإزالة بمعادلة حركية من الدرجة الأولى لا تعتمد على الجرعة حتى يصل تركيز السم بها للنصف (1/2)، وخلالها فإن نصف عدد جزيئات السم يخرج من الحجيرة بعمليات متنوعة (تمثيل حيوي - مسارات إخراج وإفراز مختلفة).

ويتناسب الحجم الظاهري لتوزيع السم مع كميته وتركيزه بالبلازما ، وليس للثابت وحتى قياس من الناحية الفسيولوجية ولا يعزى للحجم الحقيقي ، فبعض الأعضاء تركز السم لمدى ولو أن لبعضها القدرة على إزالته والتخلص منه من البلازما و عليه يظهر السم :

حجم ظاهري كبير لتوزيعها (V_a) =

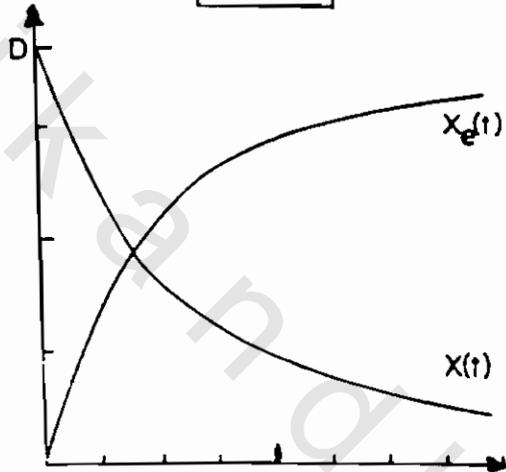
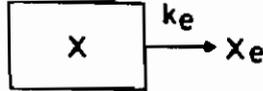
الجرعة بالوريد (IV) = تركيز السم بعد الحقن (C₀) / (C₀₀ - Au Co - Co₀)

حيث A_u : المساحة الكلية تحت المنحنى والممثلة للتركيز بالبلازما مع الوقت من الصفر وحتى الوقت المستغرق مع إضافة مساحة (trapezoids) المتكونة بكل عيتين متتاليتين :

١- إزالة من الدرجة الأولى (First Order Elimination) :

فهي أبسط النماذج الحجرية لوصف الجسم كحجرة واحدة متجانسة تتوزع السم خلالها بانتظام بكل الأوقات ، فإذا كانت الإزالة تقترب من حركية درجة أولى فإن معدل الفقد يوصف بالمعادلة:

$$K_e = -dx/dt \text{ (ثابت معدل الإزالة من الدرجة الأولى). } X \text{ (كمية السم عند الوقت } t \text{)}$$



شكل رقم (٨-٤) : منحنى إزالة من الدرجة الأولى

يحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\text{الميل} = K_e / 2.303 \text{ أو من العلاقة } K_e = 0.683/t_{1/2}$$

حيث يزال الملوث السام بإفراز نشط صفراوي من درجة النصف فإذا كانت كمية الملوث ضئيلة قبل التقديم السريع لكمية معلومة (D) ، فإن الكمية الكلية الابتدائية للسم بالجسم تكون تقريبا:

$$D = X_0$$

$$D = X_1 =$$

حيث تعطي K_e كمية السم كدالة صريحة للوقت ونصف الكمية المتبقية في أي وقت (t) .

فنموذج التحليل الحجيري يمد بالوصف المفيد عن أثر الوقت الكلي اللازم لإزالة السم . فنموذج الحجر الفسيولوجية كأحدى النماذج المتكونة باستخدام التغيرات الفسيولوجية والبيوكيميائية كمعدل سريان الدم والأنسجة و حجم الأعضاء و معدل التمثيل ، ثم التقدير الجيد لهذه المتغيرات و التي عادة ما يكون صعب ومتغير .

وطالما أن إطار العمل الفسيولوجي يمد بالعديد من المميزات فإن التحديد الطبيعي للحجر ومعدل التحولات يسهل دمج المعلومات والمعرفة الموجودة حول السلوك الكلي للنظام بالنموذج .

فالتغيرات الفسيولوجية مع الوقت خلال التعرض المزمن للسم مثل التي ترجع للنمو الطبيعي أو نقص التمثيل ومعدل الإخراج يمكن تقديمها طبيعياً و الأكثر من ذلك الأساسيات المنطقية لشرح وتفسير حركة السم بجانب قاعدة البيانات الأصلية.

والجسم ليس وحده متماثلة مفردة يتوزع فيها السم ولكن يتوزع خلال الجسم بتركيزات تختلف من نسيج لآخر وعادة ما تقوم حالة ائزان ديناميكي توزيعي بين الأنسجة حيث معدل التركيز بالأنسجة / دم ثابت وتحت هذه الظروف فإن كمية السم الكلية بالجسم ستكون متناسبة لتركيزه في الدم :

$$VC = X$$

حيث V : ثابت التناسب الملائم

C : تركيز السم بالدم أو البلازما

فإذا كان التركيز الأولي في الدم (Co) معلوم فإن حجم التوزيع الظاهري يمكن تقديره

$$D = \sqrt{\text{حجم التوزيع الظاهري}} \cdot \text{الكمية الكلية المقنمة} / \text{Co (التركيز الأولي بالدم)}$$

وبجمع المعادلتين يحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\begin{aligned} \text{الميل} &= Ke - / 2303 \quad \text{أو من العلاقة} \quad Ke = 0.683/t \cdot 1/2 \\ C_t &= e^{-Ke} D/V \\ C_t \text{ لو} &= C_t \text{ لو} - D/V - (0.434) \end{aligned}$$

وكطريقة بديلة لقياس حركية إزالة السم والتحكم في ظهوره بالإفرازات بأفترض أن الإزالة حركية من الدرجة الأولى فان معدل ظهور السم في الإفراز سوف يتناسب مع الكمية الكلية لحظيا بالجسم :

$$\begin{aligned} Ke &= dx_t / dt \quad (\text{ثابت معدل الإزالة : درجة أولى}) \cdot X \\ \text{حيث } x_t & \text{ كمية السم في البول} = \text{صفر} . \end{aligned}$$

وطالما أن المعادلة السابقة تعطي كمية السم بالجسم كدالة صريحة مع الوقت

$$\begin{aligned} D &= X e^{-Ke} (t) \\ \text{لو} &= D / X e^{-Ke} (t) - D \end{aligned}$$

ب- امتصاص من الدرجة الأولى : (First Order Absorption)

أفترض كما سبق أن أخذ الملوث البيئي لحظي مقارنة بالتوزيع والفصل . فإذا كان الأخذ أكثر قريبا لعمليات امتصاص درجة أولى ، فإن معدل التغير في كمية المركب بنموذج غرفة واحدة مع فصل درجة أولى فان المعادلة السابقة تصبح :

$$X_1 \cdot K_e = dx/dt$$

$$K_a X_a + K_e x = dx/dt$$

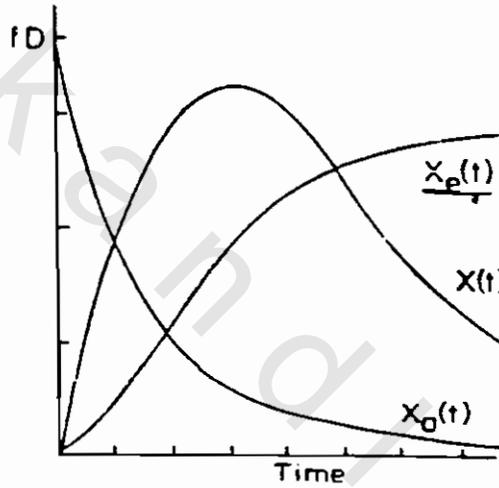
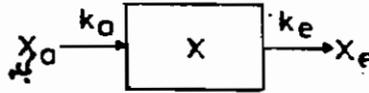
حيث : $K_e X$: عرفا من قبل

K_a : معدل ثابت الامتصاص الظاهري (درجة أولى)

X_a : كمية السم عند موقع الامتصاص ، شكل رقم (٨-٥) .

إن معدل الفقد من موقع امتصاص للسم

$$x \cdot K_e = dx/dt$$



شكل رقم (٨-٥): منحنى امتصاص من الدرجة الأولى

وبفرض أن : $Df = X_a$ حيث قيمة (f) : هي الجزء الممتص من الجرعة .

و بحل المعادلة بالمعادلة السابقة : $Df = K_a (t)$ إذن

$$K_e + K_a x = dx/dt$$

نحصل على :

$$X_e(t) = Df / K_e K_a (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$$Df = \frac{K_a K_e}{(k_e - k_a)} [e^{-k_a t} - e^{-k_e t}]$$

ويحل هذه المعادلة مع السابقة : $x K_e = dx_e / dt$ ويتكاملها تعطى الكمية المترجمة المخرجة سابقا .

والمقطع الأول: بالمعادلتين السابقتين هو الإسهام (Contribution) لمعزى و الذي يعزى إلي D .
والمقطع الثاني: بالمعادلتين السابقتين يعزى للكمية الأولية (X) و التي لا تساوى صفر بالجسم .

ويتوقع $X(t), X_a(t)$ مقابل الوقت يظهر المنحنى السابق (b) .
فإذا كانت X_e أقل بكثير عن Df ومعدل الامتصاص يقارن بسرعة التخلص فإن بعد فترة قصيرة من الوقت يهمل المقطع e^{-kt} وتصبح المعادلة:
$$D - D_e f = x(t)$$

وهي تماثل المعادلة السابقة و المتحصل عليها بفرض امتصاص لحظي حيث : $X_0 = \text{صفر}$ ، ونفس التحليل يجري على $X_e(t)$.

٤- الدخل (المدخل) الثابت (Constant Input) :

إذا كان التعرض أو أخذ وتناول الملوث بطريقة مزمنة (كالغذاء الملوث) ويخرج من الجسم ببطيء فإن معدل الجرعة عادة ما يعامل على انه مدخل ثابت ، شكل رقم (٨-٦) وبفرض نموذج ذو حجرة واحدة يكون :
معدل التغير في كمية السم بالجسم هي : $D + xK_e = dx/dt$
وبفرض أن : $X_0 = D$

D : ثابت الدخل بعد الجرعة / الوقت

X_0, K_e سبق تعريفهم حيث $X_0 = X(0)$

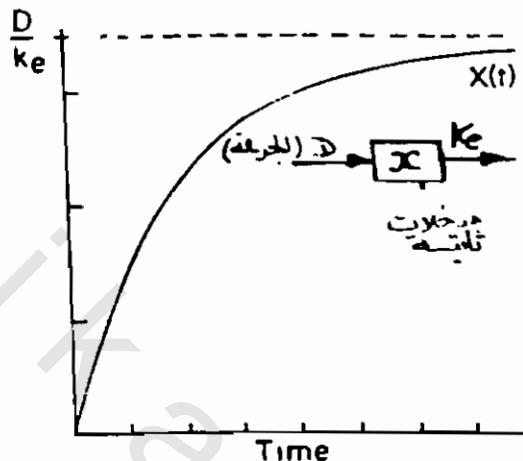
إذن $X_{(t)} = D / K_e (1 - e^{-kt})$ وتصف تراكم السم مع الوقت في الجسم .

وبعد فترة يزيد قيمتي (S) و (t) فإن فترة نصف الحياة تهمل ويهمل المقطع الأسى بالمعادلة وهنا تكون كمية السم بالجسم ثابتة ، وباستخدام المعادلة السابقة : $CV = X$ والتي توضح الحالة الثابتة في مقطع التركيز :

$$D / K_e = C_{ss}$$

حيث C_{ss} التركيز بالحالة الثابتة بالجسم وتظهر كهضبة تتناسب مع الجرعة

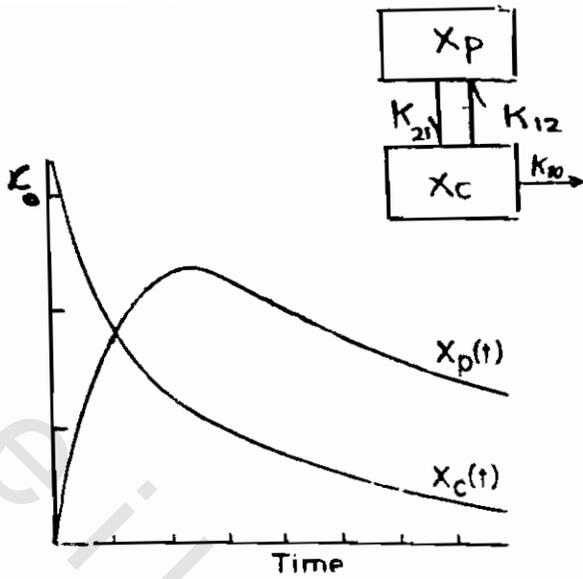
وهنا يتزن الفصل مع المنخلات تماما حيث تمد المعادلة الأخيرة بعلاقة مناسبة للحالة الثابتة لتقديم حجم التوزيع الظاهري إذا كانت D , C_{ss} , K_e معلومة .



شكل رقم (٦-٨) : منحنى يصف تراكم السم مع الوقت

٢- نموذج الحجرتين (Two Compartment Model) :

لا يتوزع وتتزن جزئيات السم سريعا بالجسم لذا فالنموذج ذو الحجرتين سيمد بوصف جيد لحركية إزالة السم ، وهنا تكون الحجرة الرئيسية المركزية تمثل الدم (أو أي عضو دوراني كالكلب أو الكلى) بينما الحجرة الطرفية تطابق الأنسجة أو الأعضاء الفقيرة من حيث دوران الدم (عضلات أو الدهون أو الأنسجة الرخوة (Leant)) و يفترض أن معدل الإزالة و الحركية درجة أولى و أن الفصل يحدث بالغرفة المركزية فقط ، شكل رقم (٧-٨) :



شكل رقم (٧-٨) : منحني نموذج ذو حجرتين يمثل حركية و إزالة السم

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الرئيسية :

$$X_p = X_{c0} : \text{حيث } [X_p K_{21} + X_c \cdot (K_{12} + K_{10})] = dx_c / dt$$

ثابت معدل الإزالة الظاهري K_{10}

معدل ثابت التحرك داخل الغرف من الدرجة الأولى . $K_{12} \cdot K_{21}$

X_0 : التركيز الابتدائي X_c : الكمية بالحجرة المركزية

X_p : الكمية بالحجرة الطرفية

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الطرفية :

$$X_p K_{21} - X_c K_{12} = dx_p / dt$$

و بافتراض أن: $X_p(0)$, $X_c(0)$ ثوابت متخصصة يكون حل المعادلات السابقة

$$(\beta - K_{21} / \beta - \alpha) + {}^1 e [(\beta - \alpha) / (K_{21} - \alpha)] X_0 = X_c(t)$$

(مركزية)

$$[X_0 - K_{12} / (\beta - \alpha)] \cdot ({}^1 e - {}^0 e) = X_p(t)$$

(طرفية)

$$(K_{10} K_{21})^2 - 1/2 (K_{10} + K_{21} + K_{12}) \pm [(K_{10} + K_{21} + K_{12})^2 - 4 K_{10} K_{21}]^{1/2} = [\beta - \alpha]$$

وتسمى بثابت معدل الهدم الظاهري من الدرجة الأولى و يوصف هذا النموذج بنموذج الإنهيار ثنائي الأسية للسم .

٤-التعاطي المزمن (Chronic Ingestion)

عند تعاطي جرعات سم بمعدل ثابت فإن كميةً بالجسم يحدث لها تراكم حتى تصل للحالة الثابتة (Steady State) وتصل للمستوى الهضبي . ويعتمد الوقت المستغرق للوصول للحالة الثابتة على معدل الهدم أو الفصل ، بينما كمية السم بالجسم عند الهضبة تعتمد على الجرعة والفصل ، شكل رقم (٨-٨) .

والتراكم الحادث خلال التعاطي المزمن يعتمد على حركة إزالة السم فعلى سبيل المثال فإن الكمية بالجسم تتبع عدد (n) من الجرعات المتماثلة وحركية جرعاتها المنفردة و عليه تكون :

$$e^{-k_1(2-n)t} + e^{-k_1(1-n)t} = X_n(t)$$

الترم الأول: باقي الجرعة الأولى الترم الثاني: متبقى الجرعة الثانية

حيث : $X_n(t)$ هي الوقت والكمية بعد الجرعة

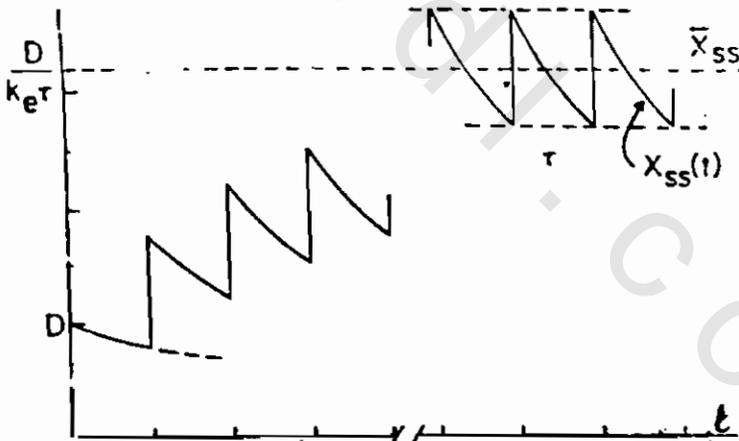
t, n هي الفترة بين الجرعات

وبترتيب المعادلة السابقة تحصل على D :

$$D = X_n(t) / [e^{-k_1(2-n)t} - e^{-k_1(1-n)t}]$$

ويتوقع هذه المعادلة نحصل على المنحنى الثاني

$$D = X_{ss}(t) / [e^{-k_1(2-n)t} - e^{-k_1(1-n)t}]$$



شكل رقم (٨-٨): منحنى التعرض المزمن

فكمية السم بالجسم عند الحالة الثانية $X_{ss}(t)$ تتذبذب بيس الجرعات المتتالية تبعا للمعادلة السابقة والكمية العظمى بالجسم عند الحالة الثانية تحدث عقب كل جرعة تقريبا والكمية الدنيا عند نهاية كل جرعة .

ومتوسط الكمية عن الحالة الثانية : $X_{ss}(t) f 1/t = X_{ss}$

و بالإحلال في المعادلة قبل السابقة ثم التكامل تحصل على :

$$t/D \cdot t 1/2 \cdot 1.44 = D/rK_{es} = D/tk_{es} = X_{ss}$$

حيث K_e يمكن استبدالها بفترة نصف الحياة تبعا للمعادلة السابقة ويظهر بوضوح أن متوسط كمية السم بالجسم ستتراكم حتى مستوى الحالة الثانية والتي يمكن أن تكون أكثر من مستوى التعاطي إذا كانت فترة نصف الحياة للإزالة طويلة .

وعدم الفهم لمأل حركية السم بالجسم يأخذ أهميته عند التعاطي المزمّن ويجب الذكر بأن الموقف المثالي السابق شرحه (Stress aging) والسمية سوف تزداد خلال التعاطي المزمّن والذي يتغير كدالة فيولوجية و بالتالي تتغير حركية السم خلال وقت التعريض .

نموذج هكساكلوربيفينول : (Hexa chloro Biphenyl)

البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinated biphenyl - PCB.s) مجموعة من المركبات السامة انتشر نطاق استخدامها وتمثل القسم الغالب من الملوثات البيئية حيث يوجد ٢١٠ تركيبة محتملة منها و كلها لها نفس الهيكل الكربوني : البيفينيل (Biphenyl) وتختلف من حيث عدد وموضع ذرات الكلور بها كذلك تتميز كلها بدرجة ثباتها العالي وبقاء متبقياتهما لفترات طويلة والسذي يعتمد على نشاطها في الأنظمة الحيوية ، جدول رقم (٨-١) .

جدول رقم (٨-١): نموذج معايير البيفينولات عديدة الكلور بالفنران

معدل الممثل في الأسجة/الدم										الدم	حجم	حجيرة
6CB		5CB		4CB		2CB		1CB				
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	٢٢.٥	الدم
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	١٤.٠	تجويف المعى
٠.٣	٤	٠.١	١	٠.١	١	٠.٤	٢	٠.١٤	١	٤٥٠	١٢٥	عضلات
٤	١٢	٢	٦	٢	٦	٥	٣	٢	١	٩٦٠	١٠	الكبد
٢	٣٠	٠.١	٧	٠.٣	٧	٠.٣	١٠	٠.٢٥	١٠	٣٠	٤٠	الجلد
٢	٤٠٠	٠.٤	٧٠	٠.٥	٢٢٠	٠.٦	٧٠	٠.٤	٣٠	٢٤	١٧	الدهن

ولقد تتبع إحدى هذه المركبات وهو ٢و٢ و ٤و٤ و ٥و٥ - هكساكلور بيفينيل (6-CB) وتتبع كينيتيكية، جدول رقم (٨-٢) المركب الأصلي وممثلاته الرئيسية بالفئران ومشتقات الجليكورونيدلة. وطالما أن الممثل أكثر قطبية فإنه يتوزع توزيعا معقولا كما يظهر من الجدول التالي في الفئران . حيث كان أكبر معامل توزيع للمركب الأصلي في الأنسجة الدهنية (وهو ما يمثل كمادة شديدة الليبوفيلية) و عليه فالدهن يعتبر كموقع لتخزين أغلب كمية من المركب الأصلي .

وبمجرد سريان الدم لكل وحدة حجم من الدهون تكون قليلة مقارنة بمعدل حركة سريان الدم لكثير من الحشرات بالجسم ويبين تدرج الوقت للتوزيع (Transients) طويل وهو ما بين فعل الزمن (Time course) لتركيز المركب الأصلي في الأنسجة الرئيسية عقب الحقن الوريدي حيث يؤخذ المركب سريعا ويقوة للأعضاء و التي لها سريان عالي كالكبد ثم يعاود توزيعه للدهن . ولأن للمركب معدل حركة وسريان منخفض بالدم نجد أن الدهون تأخذ المركب ببطئ وتستمر مرتفع حتى ٤ يوم ومعدلات التمثيل (الكبد) والإخراج (البراز) ثم تضمينها بالنموذج و الذي يظهر بأن معدل طرحه يتحكم فيه معدل التمثيل .

حيث يمثل الكبد والعضلات والجلد و الأنسجة الدهنية كحجرة يدخلها مركب P.B مع سريان الدم الشرياني بتركيز واحد ثم يغادرها مع سريان الدم الوريدي بتركيز آخر . والسريان المحدد للانتقال فان تركيزه بالدم الوريدي يعتمد على معدل التخزين بالأنسجة / دم .

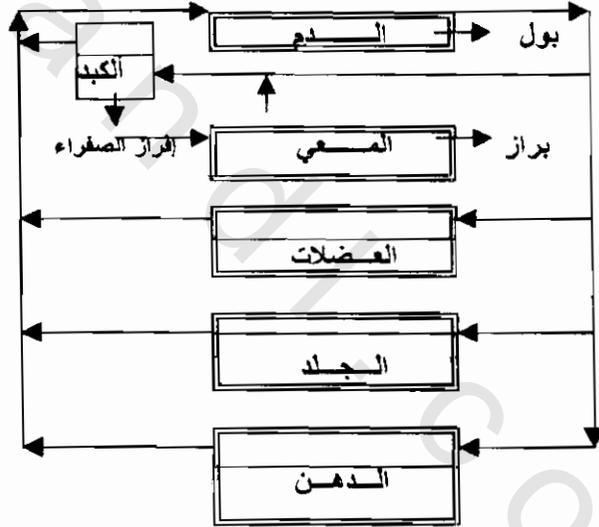
جدول رقم (٨-٢) : ثوابت معايير الحركية (الكينيتيكية) لمركب هكسا كلورو بيفينول و ممثلاته

6CB	5CB	4CB	2CB	1CB	معايير الحركية
٢.٧	٢٣.٤	١٤.٢	١٢٠	٦٠٠	معدل التمثيل (K_m) مل/ ساعة
١.٨	٢	٠.٧	٨	١٢	معدل ترويق الكلي (K_c) مل/ ساعة
١٨	١٨	١٢.١	٢١	١٢	معدل ترويق الحرارة (K_h) مل/ ساعة
٠.٠٠٩٦	٠.٠٠٩٦	٠.٠١	٠.٠٠٩٦	٠.٠٠٩٦	إعادة إمتصاص المعى (K_g) ساعة ^{-١}
٠.٠٤٨	٠.٠٤٨	٠.٠٥	٠.٠٤٨	٠.٠٤٨	نقل الفضلات (K_e) ساعة ^{-١}

وبفرض حدوث عملية امتصاص من الدرجة الأولى تحدث في الكبد فقط وتمثيل (PCB.s) و توزعها علي أنسجة أخرى مع الدم كذلك أخرجت أيضا مع الصفراء . والممثلات التي تم إخراجها سوف يعاد امتصاصها جزئيا كمواد متحركة لا تنتقل للأمعاء بواسطة سريان الكتلة الغذائية وستخرج أخيرا ممثلات (PCB.s) بالبول أو البراز ، شكل رقم (٨-٩) . ومعادلة أتران الكتلة التفاضيلية لوصف تغير (PCB.s) بكل حجرة هي سلسلة ثابتة :
(2nd sec) من معادلة مماثلة : فمعادلة أتران الكتلة بالكبد :
إن معادلة أتران الكبد :

$$(C_L/R) K_m - (C_L/R_L) Q_2 - C_B Q_L = dC/dt = VL$$

حيث : VL : حجم الكبد
Q₂ : معدل سريان الدم بالكبد
R_L : معدل التوزيع المتزن بالكبد /دم
K_m : ثابت معدل التمثيل من الدرجة الأولى
C_B : تركيزه بالدم
C_L : تركيزه بالكبد



شكل رقم (٨-٩): النموذج الحركي و تركيزات مركب (6-CB) في الفئران عقب جرعة مفردة بالحقن قدرها ٠,٦ مللج/كج

و تكون معادلة أتران الكتلة بالكبد للممثلة هي :

$$= dC_c / dt = V_2$$

$$G_G V_G K_G + (C_1/R_1) K_b - (C_1/R_1) K_m + (C_1/R_1) Q_1 - C_B Q_1$$

حيث K حجم محافظة الأمعاء و $K_b K_G$ ثوابت النضبة المرارية من الدرجة الأولى .

نموذج هكسا برومو بيفينيل (Hexa Bromo Biphenyl):

يمثل الشكل التالي ، شكل رقم (٨-١٠) تخطيط لإزالة هكسا برومو بيفينول (HBB) من الأنسجة المختلفة للفئران (rats) حيث أظهرت النتائج هنا أن عملية تمثيله ليست هامة ويمكن إهمالها وأن التوزيع في الأنسجة كان مماثل لما في حالة مركب بنتا كلورو بيفينولات (PCB.s) وان سريانه محدد الانتقال . فالجرعة بالحقن تعزل ، شكل رقم (٨-١١) ببطيء بالمرارة أولاً حيث إفرازها عن طريق البول يمكن إهماله لضالته كمسار لعزل جزيئات المركب السامة (Elimination) . وقد تم ربط الكمية المخرجة منه بالمرارة في الدرجة الأولى قياساً بتركيز مثيلتها في أنسجة الكبد حيث (Kb) يمثل ثابت الإخراج من المرارة . كما أفترض حدوثها بانتشار ثنائي الاتجاه سلبي وتم قياس ثابت النفاذية (Kg) من النتائج الملاحظة من التعاطي بالقم و التسي

$$D_{g(t)} + M_1 K_1 - = d M_1 / dt$$

حيث : D هي الجرعة g_1 هي دالة الحقن العادية .

وطالما أن الدهون هي الموقع الأعظم للتخزين على المدى الطويل للسموم الليبوفيلية فإن الفقد في الكمية بهذه الأنسجة سيغير التوزيع و الإخراج بمعنوية عالية . كما لوحظ زيادة بوزن الفئران (من ٢٥٠ جم إلى ٤٠٠ جم خلال ٤٢ يوم وكان الجزء المعنوي لزيادة الوزن بالأنسجة الدهنية و لقياس التغير هنا فإن حجم غرفة الأنسجة الدهنية تم حسابه من المعادلات الخاصة بتوقيع البيانات التجريبية للفقد في الوزن كدالة مع الوقت :

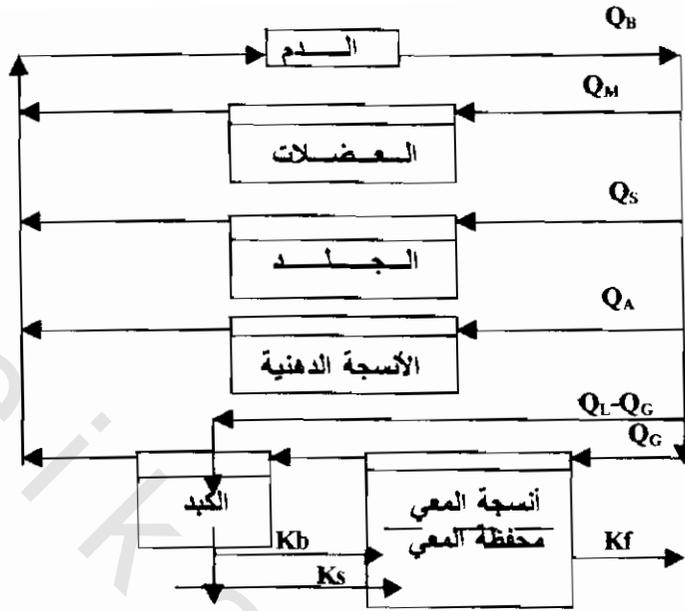
$$(e^{-0.003t} - 1) (0.04 + 0.07) - (t(0.0007 + 1) W_b = V_A(t)$$

حيث : W_b هي وزن الجسم الأولى بالجم t هي الوقت بالساعة .

وتكون معادلة أتران الكتلة لمركب (HBB) في حجيرة النسيج الدهني

$$(d V_A / dt) C_A - (C_A/R_A - C_B) Q_A = d C_A / dt = V_A(t)$$

وهذه المعادلة تصف عزل جزيئات المركب على المدى الطويل حيث تصف معادلة أتران الكتلة هذه المركب في حجيرات الدم والعضلات والجلد و التي وجدت مماثلة لنموذج (PCB.s) السابق بدون إفراز (إخراج) بالبول :



حيث : Q_T, T : معدلات سريان الدم و هي : A, B, G, L, S, M

K_b : معدل الإخراج المراري : K_s : معدل الإنتقال المعوي

K_g : ثابت النفاذية : K_f : معدل الإنتقال بالبراز

شكل رقم (٨-١١) : تخطيط السريان لنموذج حركي لتوزيع هكسا بروموبيفينول

حيث كانت الكمية منه في :

أنسجة الكبد

$$K_b C_1 - (C_1 / R_1) Q_L - (C_G / R_G) Q_G + [GB (Q_G - Q_1)] = d C_1 / d t = V_1$$

من الأمعاء

$$(C_G V_G - C_{GL} V_{GL}) K_G + (C_G / R_G - C_B) Q_G = d C_G / d t = V_G$$

محفظة الأمعاء

$$C_{GL} V_{GL} K_f - K_s M_s + K_b C_G + (V_{GL} C_{GL}) - (V_G C_G) K_G = d C_{GL} / d t = V_G$$

$$Dg(t) + M_s K_s - = d M_s / d t$$

والفسيولوجية المبنية على النماذج الحركية تكمل الأبحاث التجريبية من خلال

١- أعطاء معنى دقيق لمعايير الكينتيكية للتوزيع والتخلص .

٢- المساعدة في تقدير قيم المعايير المجهولة من خلال تصميم النموذج .

٣- يمد بسلوك الكيبينتيكية في الأنواع المختلفة ومحاولة تدريجها (Scaling) ثم

مقارنة هذه النتائج ومحاولة الاستفادة منها مع الإنسان .