

الباب الثامن

السموم و الملوثات البيئية المشوهه
وتكوين التشوهات (التشوه)

obeikandi.com

تكوين التشوهات (Teratogenesis)

أثبتت الدراسات أن معدل حدوث التشوهات في الأطفال حديثي الولادة قد وصل إلى ٢% تقريبا في الولايات المتحدة الأمريكية . وتشمل هذه التشوهات كل ما يحدث عن الطبيعي بدءا من تشوه الأصابع إلى ظهور أطفال في هيئة (Monsters) ، هذا بالإضافة إلى أنه لو أخذنا في الحسبان النقص في القوى العقلية أيضا ، فإن النسبة ترتفع إلى ١٠% ، فقد يولد الأطفال مشوهين نتيجة لفعل الكيماويات على الجهاز التناسلي لأحد الوالدين .

فمثلا إذا كان التأثير مباشر على الزيجوت فيكون هذا التغيير طفري ، أو قد يكون التأثير خطأ تكوين في الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء ، وهنا يكون التأثير تشوهي .

أو قد يكون التأثير السام للمواد الكيماوية على الأعضاء التي تنمو والتي تؤدي إلى تأخير في النمو أو قد يؤدي التأثير السام إلى ضمور في الكائنات بعد الولادة ، بمعنى آخر فإن المواد الكيماوية قد تكون ذات تأثير سام على الكائنات الحيوانية الحية قبل الولادة بالإضافة إلى ما بعدها .

وعليه يظهر الجنين في رحم الأم نفس التأثير الذي يمكن رؤيته في الطفل بعد الولادة وبالأخص الإضطرابات في وظيفة أو تركيب الخلايا ، والأنسجة والأعضاء التي قد يمكن أو لا يمكن إصلاح أنفسها ، ففي حالة التأثير الشامل تكون النتيجة موت الجنين قبل ولادته .

وقد كان التأثير التشوهي الذي أحدثته مادة الثاليدوميد (Thalidomide) في حوالي ١٠,٠٠٠ طفل من شعوب ألمانيا واليابان واجزاء متفرقة من العالم ، والعاهات التي نتجت من جراء تعاطي الأمهات لهذا العقار الأثر الذي أدى إلى إزعاج الرأي العام ، هذا علاوة على أن هذا التأثير أعطى علم التوكسيكولوجي بعدا هاما .

وكانت مادة الثاليدوميد (Thalidomide) تعتبر من المواد الغير سامة حتى سنة ١٩٦٠-١٩٦١ ، فهي مادة مهدئة يتعاطاها معظم الأفراد قبل النوم للتهنية .

وقد نلت الملاحظات الإكلينيكية حدوث التشوهات بصورة مفاجئة وتراينت بصورة مذهلة ، فعندما حدثت هذه الحالة في ألمانيا كانت في بادئ الأمر لم تتعد ٠,٣ لكل ١٠٠٠ طفل ، وفجأة ارتفعت حالات التشوه في الأطفال حتى أصبحت تعد بالمئات وأعلنت الحالة الوبائية عندما أثبتت مادة (Thalidomide البرينة المظهر أنها وراء هذه الكارثة ، ومن الدراسات المختلفة وجد أن هذه المادة تسبب التشوه في الأطفال عندما تتناولها الأمهات الحوامل في المدة التي تتراوح بين ٣٥-٥٠ يوم من الحمل ، ولم يحدث أي تشوه بين الأطفال عندما تناولته الأمهات قبل أو بعد هذه الفترة .

وكان لهذه الحالة الأثر النفسي السيئ على التوكسيكولوجيين ، 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 الأعراض تشوه منذ ظهورها في الولايات المتحدة سنة ١٩٠٦ .

ومنذ سنة ١٩٦٢ إتجهت أنظار العالم وقوانينها إلى ضرورة دراسة أي مادة تدخل في تركيب العقاقير ، وذلك من حيث تأثيرها الوراثي ، ولم يقتصر الإهتمام على ذلك فقط ، بل تعداه إلى أنه قد نص القانون الذي سنته هيئة الاغذية والعقاقير (Food and Drug and cosmetic act) لسنة ١٩٣٨ على إيجاد طريقة علمية لإستعمالها في الدراسة لمدة ثلاثة أجيال وسميت (The three generations . two litter test) وهذا الطريق هو عبارة عن إختبار لإنتاج الصغار (Litter-yield test) والتي يمكن تعريفها بأنها : عدد النجاج (Off spring) لكل ولادة واحدة (Litter) في الحيوانات التي تتجب أكثر من جنين في الحمل الواحد .

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

- ١- التكاثر (Reproduction) .
- ٢- دراسة حدوث التشوهات (Teratology) .
- ٣- الحمل المتأخر (Late pregnancy) ، والرضاعة ، بالإضافة الى دراسة النمو بعد الولادة .

- وتتخلص الخطوط الأساسية لدراسة علم التشوه فيما يلي :
- تتوقف الحساسية لحدوث التشوه على الآتية الجينية : الطراز العرقي (Genotype) للجين والكيفية التي يتفاعل بها مع الظروف والعوامل 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 الحدوث في إنتاج تسلسل غير طبيعي من التطور .
- رد الفعل أو الاستجابة للمواد المسببة للتشوه تتلخص في الموت ، والتشوهات ، وتأخير النمو بالإضافة إلى الإعاقة الوظيفية ، ويزداد حدوث هذه الحالات بازدياد الجرعة وعدد مرات تكرار التعرض لها ، وهذه الزيادة تتدرج من لا تأثير 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 كيميائية أو طبيعية (physical) أو غذائية أو وراثية .

و تعرف المادة المشوهة : المحدث للتشوه (Teratogen) : بأنها المادة التي تحدث تأثيراً تشوهاً أي لها القدرة على إحداث التشوه (Teratogenesis) .

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

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

ولمعرفة ما إذا كانت مادة ما لها تأثير تشوهي أم لا ، يجب أن نعطي الجرعة التي تعطي 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 كيميائية ، أو قبل طرح أي عقار جديد للاستعمال من توفّر 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 التشوهات (Teratogenicity) تكون نتيجة لضرر أو موت لبعض الخلايا الخاصة أثناء تطور الكائن الحي عند مرحلة يكون فيها أكثر 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 التجرّيع (Dosage)

• وجود عوامل أخرى مؤثرة مثل سوء التغذية ، وكلها عوامل لها دور مهم في حدوث التشوهات .

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

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

وظهور التشوهات في الجهاز العصبي المركزي (CNS) هي أكثر حدوثا من غيرها من التشوهات التي يمكن إنتاجها بواسطة المواد المسببة لهذه الظاهرة .

وكما سبق ذكره فإن تقدير ما إذا كانت المادة تحدث تشوها من غيره ، لا بد لنا من تقدير الجرعة التي تعطى أعلى معدل تشوهي وفي نفس الوقت تعطى أقل معدل لحدوث التسمم في الجنين ، فمثلا الطريق الذي تسلكه المولده يجب وضعه في الإعتبار ومعرفة كيفية تعرض الكائن الحي في حياته لمثل هذه المواد المؤثرة .

فالمبيدات يتعرض لها القائم بعملية الرش أما عن طريق الجهاز التنفسي أو عن طريق الجلد كذلك لا بد من معرفة الوقت الذي يحدث فيه تمييز الأعضاء في الأجنة (Organogenesis) فمثلا في نوع من الحيوانات الهامستر (Hamster) نجد أن تكوين الأعضاء المختلفة تحدث بين اليوم السادس والعاشر من حدوث التلقيح بينما بالفئران (Rats) يحدث هذا التمييز للأعضاء المختلفة من اليوم السادس وحتى الخامس عشر من حدوث التلقيح . هذا بالإضافة إلى عدد مرات إعطاء الجرعة و نظام التجريع ، فهي لا تقل أهمية في حدوث تشوهات الأعضاء المختلفة في الأجنة ، فبعض العلماء يعطى جرعة واحدة لمجموعة من الحيوانات في اليوم الأول ثم يعطى نفس الجرعة لمجموعة أخرى في اليوم الثاني وهكذا حتى يعرف بالضبط المدة التي يحدث فيها تزايد الأعضاء (Proliferation) ، بينما آخرون يعطون إلى إعطاء نفس الحيوانات جرعة كل يوم من السادس إلى العاشر أو الخامس عشر مثلا ، وذلك لإحداث مثل هذه التشوهات .

وقد جرى العرف على أن يكون هناك مستوى معين من حجم الجرعة لكل المواد التي تختبر لقابليتها لإحداث التشوهات لكن هناك

اعتراض على إختبار ذلك بالنسبة للمبيدات حيث أن الكائن الحي يتعرض لها دائماً بجرعات قليلة بعكس ما يحدث في العقاقير .

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

فمثلاً يعتبر الكورتيوزون سبباً للتثسوه في الفئران (Mouse) ، بينما لا يحدث شيئاً في الفئران (Rats) ، كذلك فمادة الثاليدوميد (Thalidomide) فهي مادة مسببة للتثسوه في الإنسان بينما لا يحدث فيها شيء في معظم سلالات الفئران (Rats) .

الفرق بين التغيرات السامة (Toxicologic Changes) والتغيرات التثسوية
: 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 أثناءها 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 تؤدي إلى موت الجنين أما إذا كانت كمية المادة المؤثرة قليلة فإن تأثيرها سيقصر 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 مصحوباً أيضاً بتأخير النمو العقلي .

أما تأثير المواد السامة على الجنين أثناء الولادة فهذا يرجع إلى المواد المستخدمة أثناء الولادة كالمادة المخدرة والمواد التي تسهل الولادة هذا بالإضافة إلى أن للتسمم يحدث أيضاً في حياة الأطفال الصغار فمثلاً للتأثير

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

كذلك فإن للتأثير السام لحمض البوريك المستخدم في بودرة الأطفال ، معروفة 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 التكميولوجية 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 يبقى 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 التي يتعرض لها الكائن الحي وتتأثر به الأجهزة البيولوجية الداخلية هو وصول هذه المادة الغريبة (Xenobiotic) أو أحد نواتج ايضها أو نواتج تحللها أو تحويلها وذلك إلى المكان المناسب من الأجهزة البيولوجية هذه وذلك بكمية وتركيز كاف ولمدة كافية للحدث وإظهار الاستجابة سواء أكانت هذه الاستجابة سمية أو حدوث مظاهر شاذة أو تشوهات .

فلو فرض وأستطعنا التحكم في مثل هذه العوامل فمازالت هناك اختلافات كثيرة بين الكائنات الحية والأفراد لمادة أو مركب كيميائي ما .
وقد يعزى بعض هذه الاختلافات إلى عوامل تكون مؤثرة على الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي (الإيض) بالإضافة إلى الإخراج ولكن وهنا لابد من ذكر وجود عوامل أخرى تؤدي إلى وجود الاختلافات في مظاهر الإستجابة لمادة ما وعليه تقسم هذه العوامل المؤثرة على الإستجابة 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 الخارجية على حد سواء .

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

وكثير من التضاد المصحوب بكيفية تفسير النتائج المتحصل عليها في تجارب السمية المقارنة (Comparable Toxicologic) ما هو إلا محصلة الإخفاق في ملاحظة تأثير التغيرات التي تحدث لمثل هذه العوامل ووضعها في الاعتبار عند تحمل مسئولية تقدير "حد الأمان" للمواد أو عند محاولة إكتشاف أسباب السمية في الطب الشرعي (Forensic toxicology) أو كما في حالة السمية الإكلينيكية (Clinical Toxicology) لتشخيص ومعالجة التسمم .

وتركيب المادة المستخدمة وما قد تحتويه من شوائب أو ملوثات تكون في حد ذاتها ذات سمية سواء أكلت أقل أو أكثر من المادة الأصلية نفسها أو قد تغير هذه الشوائب والملوثات من مدى رد فعل أو استجابة الأجهزة البيولوجية في الكائن الحي كذلك فإن وجود مثل هذه الشوائب والملوثات قد يختلف من عينة إلى أخرى .

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

- ١- عوامل تختص بالمادة نفسها :
 - ١-١- التركيب الكيميائي (درجة الحموضة (pH) و إختيار الأيونات).
 - ٢-١- الخواص الطبيعية (حجم الجزيئات Particle size و طريقة عمل المخاليط) .
 - ٣-١- وجود الشوائب والملوثات .
 - ٤-١- ثبات المادة ، وخواص وظروف التخزين .
 - ٥-١- نوبان المادة السامة في السوائل البيولوجية بجسم الكائن الحي .
 - ٦-١- المادة العاملة .
 - ٧-١- وجود المواد المسائلة مثل مواد الاستحلاب ، والتنشيط والتلوين والتغليف الخ
- ٢- عوامل تتلخص في كيفية التعرض للمادة السامة أو المؤثرة :
 - ١-٢- الجرعة وتركيزها والحجم المعطى منها .
 - ٢-٢- الطريق الذي تسلكه المادة والسرعة والمكان الذي تعطى عنده المادة .
 - ٣-٢- المدة وعدد مرات التعرض .
 - ٤-٢- وقت التعرض للمادة (الوقت من اليوم - أو الفصل من السنة)
- ٣- تختص بالكائن الحي نفسه :
 - ١-٣- النوع والسلالة (الوضع التقسيمي)
 - ٢-٣- المناعة .
 - ٣-٣- التغذية .
 - ٤-٣- الهرمونات (الحمل) .
 - ٥-٣- السن - الجنس - وزن الجسم - البلوغ .
 - ٦-٣- الأمراض .
- ٤- العوامل البيئية وعلاقتها بالكائن الحي :
 - ١-٤- الحرارة والرطوبة .
 - ٢-٤- الضغط الجوي - ارتفاعه أو انخفاضه .
 - ٣-٤- مكونات الغلاف الجوي .
 - ٤-٤- الضوء والإشعاعات .
 - ٥-٤- التمكين (Housing) و التقيص (Caging) .
 - ٦-٤- الضوضاء والعوامل الجغرافية المؤثرة .
 - ٧-٤- العوامل الاجتماعية .
 - ٨-٤- 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 لا بد من إجراء التجارب في المحيط الواقعي والحقيقي تماما . هذا علاوة على المستحضرات التي تظهر بها المواد المختلفة لها تأثير إيجابي أو سلبي قد يغير من إستجابة الكائن لها مباشرة أو قد تعمل على تغيير طبيعة المادة أو قد تؤثر على درجة ذوبانها وبالتالي على درجة امتصاصها بواسطة الأجهزة البيولوجية داخل جسم الكائن الحي 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 لنويان المادة السامة أو لعمل معلق منها . وتبذل المحاولات للحصول على هذه الوسائط أو المواد الحاملة (Carriers) بحيث لا يكون لها تأثير سمي أو أي نشاط فارماكولوجي أو أنها تعمل على تغيير المادة الفعالة الأصلية . وطبيعة الحال فإن أهم هذه الوسائط هو الماء أو المحاليل الفسيولوجية كالجليكولات (Glycols) والبولي إيثيلين (Polyethelene) والزيت النباتية أو مادة (Dimethyl sulfoxide) بالإضافة إلى المذيبات العضوية المختلفة .

فإذا كانت المواد المراد اختبار سميتها وفعاليتها لا تذوب في تلك الوسائط المذكورة سابقا ، فيمكن عمل معلق فيها باستخدام الراتنجيات 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 التي تعمل على زيادة في تأثيرها السمي أو فاعليتها فتسمى هذه المواد بالمحسنات (Adjuvants) فإذا كانت هذه المحسنات تؤثر على نفس المكان البيولوجي (Biological receptor) الذي تؤثر عليه المادة الأصلية أطلق عليها الإضافات (Additives) . أما إذا اختلفت المادة الأصلية الفعالة عن الإضافات المحسنة في تأثيرها على مكان بيولوجي مخالف أطلق على فعل المادة المحسنة الاصطلاح تنشيط (Synergistic) . ومن أهم أمثلة المحسنات مادة (Piperonyl Butoxide) والمستخدم لتنشيط فعل مبيدات البيريثرينات الحشرية (Pyrethrins) وكذلك استخدام مادة (Mercapto benzothiazole) لتنشيط فعل المبيدات الفطرية من مجموعة دايثيو كاربامات (Dithiocarbamates) .

كذلك فقد يضاف إلى مستحضرات (Formulation) المادة الكيماوية المرغوب في دراسة تأثيرها بعض المواد لجعلها في تحضير أو تجهيز مناسب ومقبول الاستعمال وتسمى هذه المركبات بالمواد الرابطة (Binding Agents) وظيفتها العمل على تأخير امتصاص المادة الفعالة الأصلية و تقلل من سميتها ومن أمثلة هذه المواد الكاؤولين وبعض مستخرجات البترول .

وجدير بالذكر فإن المواد المستخدمة في تجهيز المستحضرات المختلفة والتي تؤثر على امتصاص المادة الفعالة الأصلية وبالتالي على تأثيرها وسميتها هي تلك المواد المستخدمة في تغليف المادة الفعالة وتأخير إنفرادها (Release) . كذلك المادة الفعالة (Active Ingredient : AI) التي تفتت إلى حجم دقيق جدا يسهل معه امتصاصها .

وكثير من المواد التي يجب دراستها جيدا حالة تجهيز المستحضرات المختلفة ودراسة تأثير سميتها هي المواد التي تضاف للعقاقير والأطعمة المتعددة مثل مواد التلوين (Coloring) والمواد التي تعطي طعم معين : نكهة (Flavoring) والمواد المضادة للأكسدة (Antioxidants) وتلك التي تساعد على ثبات المواد (Emulsifiers) والمواد التي تقلل من الجذب السطحي (Surfactant) كلها مواد تؤثر على سمية المواد التي تخلط معها ويجب وضعها في الاعتبار عند دراسة وتقدير السمية .

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

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

والتغلب على جميع الصعوبات التي تتجم من استخدام المخاليط والمستحضرات المختلفة ومدى صعوبة التأكد من تأثيرها الفعلي يجب استخدام المواد النقية دون أي إضافات بالرغم من أن مثل هذا النقاء أيضا لن يعطي الصورة الحقيقية لفعال 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 أوجه من أهمها ما له علاقة بجرعة المادة السامة وصفاتها الطبيعية و الكيماوية و صفات و كيفية و وقت تعرض الكائن الحي لها تعدد مرات التعرض بالإضافة إلى طرق هذا التعرض ، كلها عوامل تؤثر على مدى سمية هذه المادة .

و عادة يتعرض الكائن الحي تحت التجربة إلى التعرض الحاد ، بمعنى أن يكون التعرض لمدة قصيرة وهي 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 يقترن من ظروف التعرض المزمن حيث أن هذا التعرض يكون عن طريق الرئة فيكون لمدة أطول مما لو تعرض لها الكائن الحي عن طرق أخرى .

و غالبا ما يتعرض الكائن الحي إلى المواد الكيماوية المختلفة بطرق متعددة مما يؤدي 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) < القم (Oral) < العاملة الطعية (Topical)

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

كذلك فإن إعطاء الجرعة بطرق متعددة يؤدي إلى اختلاف في معدل
الامتصاص والتوزيع وعليه فقد يتغير التأثير أو الاستجابة فمثلا عند إعطاء
القران 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 فإنه من المتوقع حدوث تأثير أو استجابة بسيطة من جرعة
من مادة ما إذا قسمت الجرعة الكاملة على فترات فمثلا جرعة مقدارها ٥٠٠
ملليجرام قد تؤدي إلى ظهور تأثير أو استجابة سريعة ، بينما لو أعطيت هذه
الجرعة على يومين متتاليين تكون الأعراض اقل حدة ، في حين لو أعطى
٥٠ مللجم 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 الإفراس الأول أو حدث الإفراسين معا فقد لا
تكون هي الصورة الحقيقية لمادة معينة .

فعند التعرض المزمّن نجد أن إزداد معدل إعطاء المادة عن معدل
إزالتها من جسم الكائن الحي يؤدي 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 يؤدي إلى تجمع الجرعة الكاملة في
المدة المحدودة لحدوث السمية المزمّنة وكنتيجة لذلك فإن 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 وحدث الأثير أو الضرر الغير عكسي فإنه يكون في نهاية مدة إعطاء الجرعة ويكون مساويا للتأثير أو الضرر الناتج عند إعطاء الجرعة دفعة واحدة .

ويصفة 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 وفي 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 آخر من جسم الكائن الحي ولو لم يصل إليها فمثلا خلايا 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 فلا بد 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 لا بد من إستعمال عدة تركيزات من هذه المادة وذلك عند تناولها عن طريق الفم بحيث يكون الحجم الإجمالي المستخدم لكل مستوى جرعة ثابتا نسبيا وبحيث يكون حجم المحلول صغيرا بالنسبة لحجم الكائن الحي المستعملة مع المادة . ويفضل أن يكون هذا الحجم في حدود ٢-٣% من وزن جسم الحيوان المعطى له هذه المادة .

٢- التغيرات التشوهية (Teratogenic Changes) :

وهي الحيادة 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 تؤدي 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 على تطور الأجنة (Maternal factors affecting development) :

١-١- العامل الوراثي :

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

والتكوين الوراثي للأم الحامل له تأثير فعال و مؤكد على 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 الأولى أعطت نسبة أعلى 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 آباء سود و ذلك بعد التصحيح لسلالة الأمهات .

ففي الفئران وجد أن صفة الشفاه أو الحلق المشقوق في أجننتها تتوقف على الآتية الجينية بالأمر (Genotype) وليس على الجنين كذلك فإن إستجابة الأجنة ذات الجينات المختلفة (Heterozygous) لطفرة صفة الذيل المموج (curly) تتوقف أيضا على الآتية الجينية للأمر .

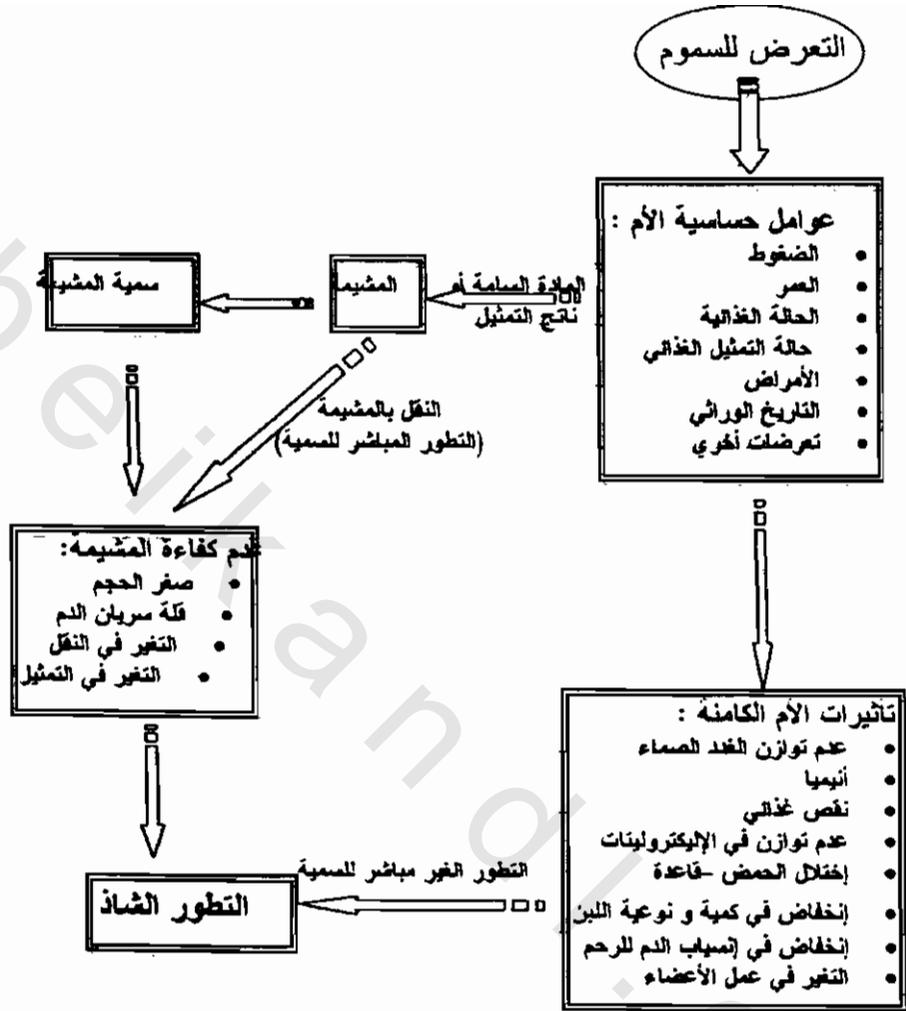
و تستطيع المادة السامة أثناء تطور الأجنة من الوصول به إلى التطور الشاذ و ذلك من خلال أي من العوامل المدونة في الشكل أو بمجموع من هذه العوامل و التي تتضمن عوامل حساسية الأمر و هي تؤدي إلى إستجابتها إلى السموم و كذلك فإن التأثيرات التي تتعرض لها الأمر فهي بالتالي تؤثر على نمو الجنين . كذلك فإن معظم المواد 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 بإضعاف 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 العظمي هذا بالإضافة إلى نقص في الوظائف الفسيولوجية أو البيوكيميائية أو الفعلية وهذه الوظيفة الأخيرة قد تكون نتيجة عضوية أو نفسية و عادة فإن الضرر الفعلي أو الوظائف 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 إلى موت الأمر حيث تكون عدم المقدرة في التحكم في مستوى سكر الدم هو المسبب الرئيسي وراء المرض الذي يحدث قبل الولادة .

هذا بالإضافة إلى تعرض الأمر 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 الأمر 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 على إحداث التشنج في التجارب المعملية على الحيوان . كذلك فإصابة الأم بأمراض تسبب الحمى وارتفاع الحرارة في الثلاثة شهور الأولى من الحمل تؤدي إلى 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 الألمانية في الشهور الأولى من الحمل .

١-٢- سوء تغذية الأم (Maternal Malnutrition) :

يوجد مجال واسع جداً من عدم كفاية التغذية والتي تؤثر على حمل الأم فمن نقص في البروتين إلى نقص في الفيتامينات والعناصر النادرة والعوامل المساعدة لعمل الإنزيمات كلها أسباب وراء التأثير الضار على الحمل هذا بالإضافة إلى أن إعطاء الأم الحامل ٤ ملليجرام من حمض الفوليك ساعد على 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 الناتج فقد يؤدي إلى ظهور صفة التشوه نتيجة نقص الغذاء للفيتامينات الهامة وربما أيضا لنقص الأحماض الأمينية . أما الصوم الحاد أو المدد الصغيرة من التعرض للجوع والتي تتراوح بين يوم ويومين أثناء تكوين الأعضاء فهي لا تؤدي إلى حدوث التشوهات بل نجد ظهور علامات الوهن والضعف على الأم الحامل أكثر منها على جنينها .

١-٤- فسيولوجيا الأم (Maternal physiology) :

إن كيفية إمتصاص المركبات الكيماوية والسموم والملوثات البيئية أثناء الحمل ومدى وصولها إلى الجنين و الشكل الذي تصل به إليه من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير على 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 .

فعلى سبيل المثال التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء فترة الحمل تشمل الجهاز الهضمي و الدورة الدموية و الجهاز الإخراجي علاوة على 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 إلى إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية .

فعند إنخفاض حركة الأمعاء في الأم و عدم تصريف محتوى القناة الهضمية لمدة طويلة فتؤدي إلى الإحتفاظ بالمركبات الكيماوية في جزء من الجهاز الهضمي العلوي بينما يزداد خرج القلب (Cardiac Output) بدءا 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 إلى حدوث الأثيميا وتورم عام مكونا ما يقرب من ٧٠ % في المساحات ما بين الخلايا فيتغير بدوره حجم توزيع المادة الكيماوية والكمية المرتبطة مع بروتين البلازما بالإضافة إلى إزدياد الدم للكلبي والترشيح خلال الكبيبات (Glomerular) . وبالإضافة إلى 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 بقلّة في نشاطها حيث أن إنخفاض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسيجينيز (Mono oxygenase) في كبد الأم أثناء الحمل يرجع إلى إنخفاض المستويات الإنزيمية والتنشيط التنافسي (Competitive inhibition) بواسطة الإسترويدات (Steroids) بالإضافة إلى أن إناث الفئران الكبيرة الحامل تكون أقل إستجابة لمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) الذي يعمل على حث أنظمة السيوكروم 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 إلى موت أجنة الفئران الكبيرة بينما أحدثت شقوق في حلق أجنة الفئران الصغيرة مصحوب باندماج في ضلعها وحدثت (Encephalocetes) ويصعب الحصول على النتائج المؤكدة لتأثير الضغوط على تطور الإنسان وبالرغم من كثرة الإشارة لوجود ارتباط 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 معلمي 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 يؤدي 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 التسي

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 التسمية المختلفة وكما 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 التوكسيكولوجيون عادة إلى إنتهاز هذه الفرصة لإيجاد مييادات أو مركبات كيماوية مميّنة 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 لا بد من أخذه في الإعتبار .

ومعظم الاختلافات 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 الاختلافات 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- الاختلاف في إفراز العصارة المرارية أو نشاط الكلتيين فمثلا وجد أن مييد 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 تؤدي إلى وجود اختلافات 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 الاختلافات الموجودة بين الكائنات ومدى استجابتها أو رد فعلها عند التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) 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 السبروتين أدى لزيادة سمية كثير من السموم المختلفة مثل أفلاتوكسين (Aflatoxin) وداي 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 .

وأیضا 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 الاختلافات البسيطة بين الذكور والإناث التابعة لنفس النوع من حيث استجابتها للعقاقير والمواد الكيماوية المختلفة ، وعليه فعند إجراء التجارب ، لا بد من استعمال كلا من الجنسين . وقد لوحظت الاختلافات في درجة استجابة ذكور و إناث الفئران لبعض المبيدات الفسفورية العضوية مثل الجوثاثيون (Guthion) الباراثيون (Parathion) و مركب (EPN) فالإناث أكثر حساسية عن الذكور بينما كانت الذكور أكثر حساسية من الإناث بالنسبة للميثيل بلاراثيون (Methyl Parathion) ويرجع هذا الاختلاف إلى الهرمونات .

كذلك وجد أن الحمل يؤدي 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 والمحيطية بالكائن الحي أو الحيوان تحت التجربة وهي عوامل ذات أهمية كبيرة طالما لها القدرة على إحداث أو التأثير على إستجابة الكائن الحي للمواد السامة التي يتعرض لها وعملت على إحداث تغييرات داخلية فيه وتنقسم هذه العوامل إلى :

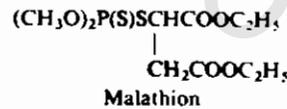
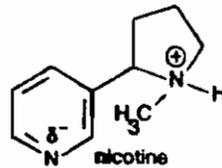
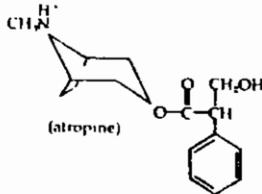
- عوامل بيئية طبيعية (Physical Environmental Factors)
 - وعوامل بيئية كيماوية (Chemical Environmental Factors)
 - بالإضافة إلى العوامل البيئية الاجتماعية (Social Environmental Factors)
- وأهم مكونات العوامل البيئية الطبيعية التي درس تأثيرها على الكائنات الحية سواء العملية أو الإنسان تتلخص في الحرارة والضغط والإشعاع بالإضافة إلى وجود عوامل أخرى أثبتت نتائج التجارب العملية أهميتها في تأثيرها على الكائنات الحية مثل المغناطيسية (Magnetism) والإهترزاز (Vibration) والجاذبية (Gravity) بالإضافة إلى السرعة (Acceleration) .

٣-١- الحرارة (Temperature) :

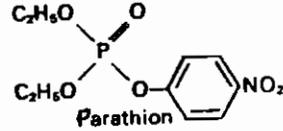
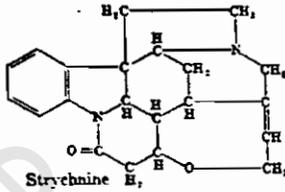
يتأثر تركيز المادة السامة أو أحد نواتج تمثيلها والتي تهاجم المكان أو المستقبل البيولوجي (Biological Receptor) بعدد من العمليات هي الامتصاص والتخزين والتمثيل الغذائي بالإضافة إلى الإزالة وكل من هذه العمليات يعتمد في نشاطه على الحرارة البيئية (Temperature- Dependent) بغض النظر بالارتفاع أو الإخفاض فهي 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 وهي بذلك تغير من استجابته لارتفاع أو انخفاض الحرارة وعليه عند دراسة العلاقة بين تأثير حرارة البيئة وإستجابة الكائن الحي للملحة 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 بارتفاع الحرارة في البيئة المحيطة به وتخفض بانخفاضها ولكن إستمرار الاستجابة يمتد ويطول نتيجة التعرض لدرجة الحرارة المنخفضة .

ويوجد كثير من المواد السامة التي تتمشي مع هذه النظرية (الحرارة مرتبطة مباشرة مع تضاعفها (Magnitude) بينما يكون هذا الارتباط عكسيا مع إستمرارية الاستجابة) وتوجد بعض الشواذ لشقيها فأثبتت الدراسات أن الكوليتيسين (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 إيض 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 الملاثيون (Malathion) .



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



٢-٣-٢- تأثير الضغط (Pressure Effects) :

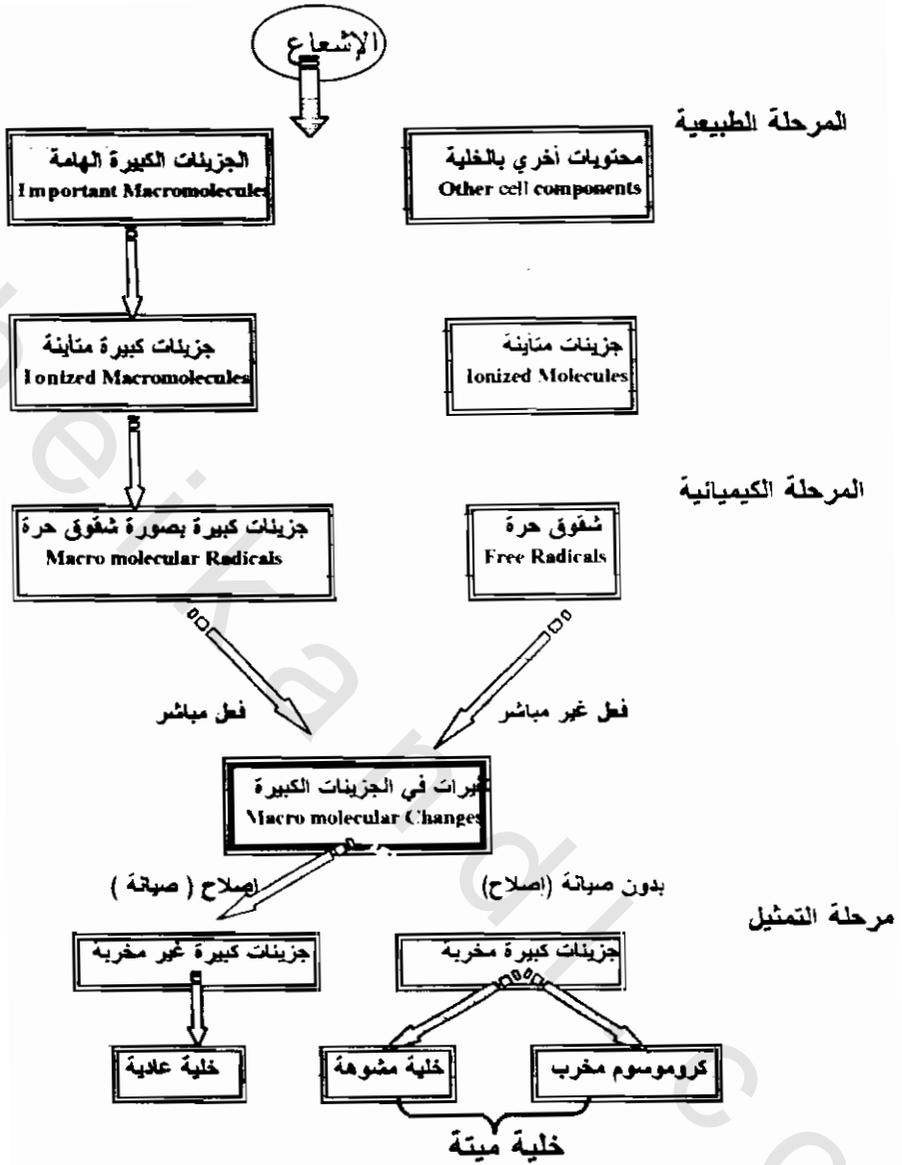
تتركز الإهتمامات الحديثة لدراسة التأثيرات المختلفة من حيث الازدياد أو النقص في الضغط البارومتري على سمية العقاقير والمركبات الكيماوية الأخرى وعلاقته بالإستعمال الإكلينيكي (Clinical) لضغط الأوكسجين العلي والإهتمام بتأثير وسمية العقاقير والمواد الكيماوية المتعددة في طب الفضاء . وقد أمكن إثبات تأثير بعض المواد كالجليكوزيدات وكحول الإيثيل وتأثرهم هم أنفسهم بواسطة الارتفاع وتأثير إرتفاع أو انخفاض الضغط البارومتري على السمية يعزى أساسا إلى التغيرات في ضغط أوكسجين البيئة (Oxygen tension) وليس لتأثير الضغط المباشر أما المورفين (Morphine) فلأقل سمية للفران التي وضعت بأقفاص على إرتفاع شاهق مع إنخفاض في الضغط بينما توتر الأوكسجين (Oxygen tension) معادلا لقيمته بسطح الأرض ولقد تماثلت النتائج مع مثيلاتها بإستخدام الكلوربرومازين والأمفيتامين بالإضافة للمبيريدين وأصبح ثابتا أن التغيرات الواضحة بالضغط تؤدي وبدرجات متفاوتة إلى 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 إلى إهتمامات لمعرفة التداخل والتأثير بين الضغط وغازات البيئة الكلية والمادة السامة .

٢-٣- 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 الكروموسومات المشوهة إلى الخلايا الأخرى عند إنقسامها وخلايا أخرى تحمل طفرات وكلما زادت جرعة الإشعاع كلما زادت نسبة التشوهات.

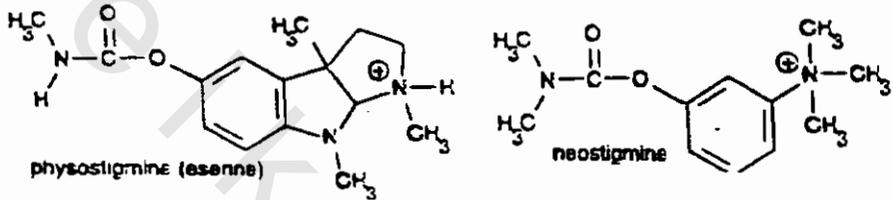
وتعتبر أشعة التأين ذات طابع خاص فتعطى كمية هائلة من الطاقة لبعض نرات المادة أثناء عملية إشعاعها فلا تنتشر الطاقة بالتساوي على الذرات . وحيث أن هذه الطاقة تكون عالية جدا فهي تعمل على تنشيط بعض الجزيئات وتدخل في التفاعلات الكيماوية المستمرة وفي كثير من الأحيان تكون هذه التفاعلات الكيماوية العضوية قليلة الضرر بالخلية حيث عديد من مثيلتها من الخلايا تستطيع تعويض وظيفة الخلايا الداخلة في التفاعل وفي أحيان أخرى يحدث ضرر بالغ نتيجة لهذه التفاعلات فترتبط جميع العمليات الحيوية التي تقوم بها هذه الخلايا بمعنى أن إشعاعات التأين تحدث سلسلة من التفاعلات تبدأ بالتفاعلات الكيماوية وتنتهي بإرتباكات فسيولوجية وعمليات التمثيل الغذائي بشكل رقم (٨-٢) .

وتختص مرحلة التغيرات الطبيعية (Physical change stage) بعملية امتصاص الطاقة وعادة تحدث في مدة وجيزة جدا تصل إلى 10^{-12} ثانية وفي مساحة تبلغ محيط الذرات أما مرحلة التغيرات الكيماوية (Chemical change stage) فهي الفترة التي تحدث فيها تنشيط الجزيئات وتفاعلاتها مع بعضها البعض ومع محتويات الخلية وتنتهي عندما تصل إلى حالة الاتزان الكيماوي وتستهلك 10^{-16} ثانية وتشمل مسافة 10^{-9} من المتر، أما المرحلة الفسيولوجية (Physiological Stage) فتشمل تسلسل عمليات التمثيل الغذائي بالإضافة إلى التغير البيو كيميائي وتتم في أكثر من 10^7 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 (Blood tissue barriers) فيحدث تغيرات بالأنظمة الإنزيمية واضطرابات 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 الفيسوستجيمين (Physostigmine) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) .



هذا ولم يحدث أي تغيير معنوي عند السمية الحادة لفعل المبيدات الكرباماتيّة (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 والبنثيلين تترazol عند تعرض الحيوانات للإشعاع بينما تنخفض مع مهدئات الجهاز العصبي المركزي كالبننتوباربيتول والكلورالوز عند تعرض رأس الكائن الحي فقط للإشعاع مما يرجح أن أليتها المسئولة عن التأثير هي سرعة النفاذ إلى المخ . أما المواد المزيلة للألم (Analgesic) مثل المبيريدين والميثادون والكوداين 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 analgesics) كالأسبرين والأنيلين والأمينوبيرين والأنتبييرين

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

المواد الكيميائية 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 التغييرات في امتصاص وتوزيع وإخراج المادة السامة .

وبالرغم من أن كثير من المواد الكيميائية 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 الكيميائية أكثر من غيرها ، وتتلخص فيما يلي :

١. المواد الكيميائية التي تهاجم الزيجوت تمنع تكوين وتطور الكائن الحي لحدوث العقم في أحد أو كلا الوالدين علاوة على حدوث طفرات .

٢. قد تتدخل المواد الكيميائية مع دورة حياة الكائن الثديي عند الحمل فتعمل على منع استمرار خطوة من خطوات عملية الإخصاب وقد تعمل على منع إنقسام الخلايا في حياة الجنين الأولي مع إمكانية حدوث تغيرات طفوية في الزيجوت ويكون تأثيرها مبكرا في عمر الجنين إما أو يحدث الضرر سالف الذكر أو لا يحدث بمعنى أن الخلية قد تتعدى أثر التغيير وتستم في حياتها أو لا تقوى على تحمل التأثير وتموت .

٣. تعمل المواد الكيميائية على عدم تثبيت الكائن المتكون وطرده من الرحم فتكون النتيجة الحث على الحمل الكاذب (Pseudo Pregnancy) .

٤. تؤثر المواد الكيميائية على التطور الطبيعي للمشيمة وذلك بالتغيير 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 تريبيان (Trypan Blue) المسببة للتشوه نتيجة لإرتباطها مع كيس المح في المشيمة (Yolk sac placenta) والموجود أيضا في كل القوارض كالقتران أو الطيور فتمنع نقل ومرور المادة الغذائية الهامة .

٥. عند مهاجمة المواد الكيميائية للجنة في وقت حدوث تكوين الأعضاء يحتمل تكوين تغيرات تشويهية 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 التشويهي للمواد الكيماوية .

٦. أما إذا تعدى الجنين فترة تكوين الأعضاء وبدأ نموه الطبيعي فإن تأثيرها لا يتعدى كونه سمياً وليس تأثيراً تشويهيها 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 تشويهية وإنما يكون التأثير سمياً .

٨. أما في طور الطفولة وما بعدها فإن صفة التشوه لا تحدث إطلاقاً بينما يكون التأثير السمي هو السائد والذي يختلف كميًا 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 الاختلاف كميًا يكون الأساس في الاختلاف بيوكيميائياً ففي مرحلة الطفولة يكون الحاجز الدموي المخي غير مكتمل النمو بالمقارنة بالبالغين وعليه 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) فإثناء 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 (Teratology Parameters) :

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

١. إختيار نوع الحيوان (Choice of Species) :

لا يوجد أي حيوان ندي يستطيع أن يكون إنموذج كاملا لإجراء التجارب المعملية عالية ، بحيث تتوافر فيه كل الصفات التي يتصف بها الإنسان وبحيث يكون له نفس التشابه مع الإنسان في ايض المواد الكيماوية والعقاقير علاوة على وجوب تشابهه 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 ، فلا بد 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 إعاستها 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 فهي في الواقع نوع مهدد بالانقراض .

وبالرغم من أن الكلاب غير مستعملة في التجارب بشكل كبير إلا أن لها من بعض المميزات في دراسة صفة 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 لا بد من حثها ومعاملتها بمادة (Gonadotropin) علاوة

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

لهذا إتجهت كثير من الدراسات لإستخدام الأرانب فهي شائعة الإستعمال تقصر مدة حملها ويمكن التعامل معها بسهولة ويسر إلا أن من أهم عيوبها أنها حيوانات عشبية لا تتشابه إطلاقا في الوظائف الهضمية مع الإنسان أكل اللحوم كما أنها بطبيعتها 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 التشويهية ويرجع ذلك إلى ارتفاع 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 التشويهية نظرا لصغر حجمها وقلة تكاليف تربيتها مع سهولة التعامل معها واستجابتها لإظهار صفة التغيرات التشويهية تقع بين الأرانب والفئران الكبيرة فالفئران الصغيرة لها ميل شديد نحو إظهار صفة سقت 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 التشويهية 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 وفي 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 فإن 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 ٢٤ ساعة بعد الفقس علاوة على أن المواد الكيميائية القابلة للذوبان في الدهون تتركز بكيس المح ثم تمتص بالفراخ عند الفقس هذا بجانب أن بعض المنذبات 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 لا بد وأن نسلك نفس طريقة التعاطي التي ستؤخذ بها وعادة يكون طريقها هو الفم (Oral) فهو الطريق المفضل لإعطاء مادة الاختبار 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 تتقل إلى 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 صعوبة 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 التثوهات يعتبر الوقت الذي تعطى عنده المادة المختبرة من الأهمية بمكان حيث يؤثر تأثيرا ملحوظا على النتائج المتحصل عليها فالمعاملات بمادة تحدث التثوه 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 تؤدي لحدوث تشوهات في الهيكل العظمي بينما إذا أعطيت نفس الجرعة في اليوم الإثني عشر فإنها تسبب شق في سقف الحلق كذلك عند إعطاء مادة سيكلو فوسفاميد (Cyclo phosphamide) وجرعة تعادل ٢٠ ملجم / كج للفئران في كل من الأيام ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢ من الحمل فإن ذلك يؤدي لزيادة عقل أصابع الأطراف الأمامية (Polydactyl) أو اندماج العقل (Syndactyl) أو إنخفاض عددها (Ectrodactyl) أو غيابها (Adactyls) .

كذلك فعند حقن الفئران في الوريد بجرعة ٢٥ مجم / 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 التثوهات وعندما تعطى المادة في ظرف يوم قبل أو بعد الوقت الحرج بجرعة أعلى من الجرعة الحرجة يحدث عدد قليل من التثوهات وعلية فإن أكثر عدد يحدث من التثوهات يكون عند تعرض الحيوان أثناء الوقت الحرج وبالجرعة الحرجة .

٤- الجرعة الحرجة (Critical dosage) :

يوجد للمواد المسببة للتثوهات 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 اضطراب في هذا

النظام يعتبر ضرب من الخيال . هذا الاضطراب قد لا يمكن إكتشافه نتيجة لعدم وجود الأجهزة الدقيقة للقياس و ليس نتيجة لعدم حدوثه وعلية 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 البيولوجي لذا لن يلاحظ أي ضرر أو تأثير وقد يعمل النظام البيولوجي 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 تسمى بالمظاهر الغير طبيعية (Malformation) .

يمكن إختيار الجرعة لبعض المواد المسببة للتشوه والتي تنتج أعلى عدد من المظاهر الشاذة التشويهي و التي تعطي أدنى عدد من موت الأجنة من خلال منحنى العلاقة بين الجرعة واللوغاريتم (Log - Dose relationship) .
وعادة ما نجد أن الجرعة المطلوبة لإحداث التشوه في يوم معين من وقت تكوين الأعضاء يختلف باختلاف 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 الآخر إما أن يؤثر بكل الطرق أو لا يؤثر إطلاقا وفي هذه الحالة الأخيرة تظهر الاستجابة للجرعة في منحنى حاد (Steep) أو أن التأثير التشويهي هذا قد أصبح من الحدة الكافية للدرجة التي تعمل على موت الجنين .

تقسيم التشوهات (Malformations) :

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

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 وعملت بحيث تصبح شقافة حيث يتم صبغها بعد ذلك
بصبغة الأليزارين الحمراء (Alizarin) فيظهر الهيكل العظمي بوضوح .
وعموما نجد أن حيوانات التجارب تعمل على تحطيم صغارها المشوهة
فإنات القتران مثلا سواء الكبيرة أو الصغيرة تلتهم صغارها المشوهة حديثة
الولادة بينما الأرناب تظل تطأها بأقدامها حتى الموت ثم تقذفها خارج
عشاشها وعلية فإن القائمون بدراسة صفة التشوه يلجئون دائما إلى 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 (FDA : Food & Drugs Administration) بأن
تلت عدد الأجنة تؤخذ لدراسة هيكلها العظمي بينما الثلث الأخر لدراسة
التشوهات في الأنسجة الرخوة .

دراسة صفة التشوه والسمية بعد الولادة لبعض العقاقير المختارة

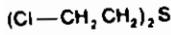
(Teratology and Perinatal Toxicology of Selected Drugs)

أثبتت الدراسات أن عدد المواد المحدث للتشوهات والمعروف عنها إحداثها

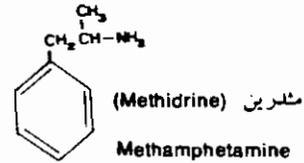
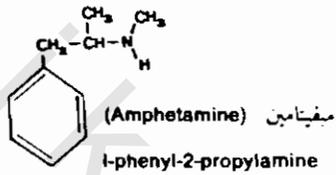
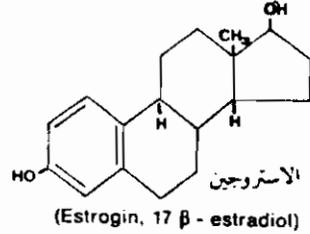
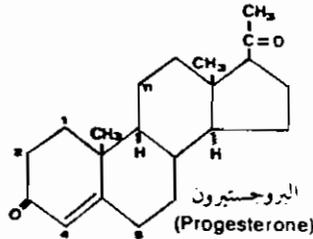
لصفة التشوه في الإنسان تعتبر قليلة وهي :

- الثاليدوميد (Thalidomide)
- هورمونات الإستروجينات 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) .

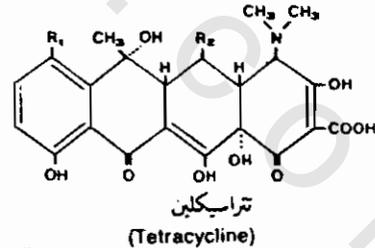
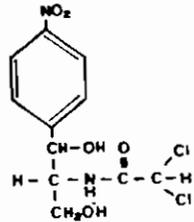


غاز الخردل
(Mustered gas)



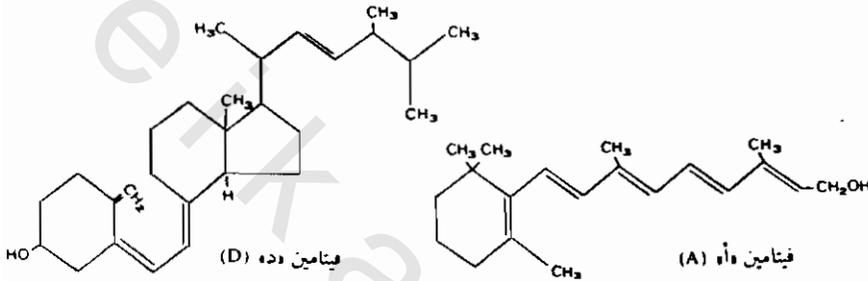
بينما المواد والتي يشك في كونها محدثة للتشوه في الإنسان لفسدت كبيرة وهي :

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



وعلى العكس فإن العقاقير المقيدة الإستعمال والتي تؤخذ للعلاج ولم تظهر أي مظاهر تشويهيه في الإنسان لكنها تحدث هذه الصفة التشويهيه في حيوانات تجارب عديدة مثل :

- الساليسيلات (Salicylates)
- فيتامين أ و د (Vitamins A and D)
- أدرينو كورتكويدات (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 آخر هو أقراص الأسبرين التي تسبب التشوه في الفئران الكثيرة عند جرعة ٣٥٠ ملج/كج وهذه الجرعة نادرًا 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 المتعاطاه يوميا عن طريق الفم أثناء فترة الحمل كلها لا تحدثه ويرجع السبب إلى تحسن إيض هذه المادة نتيجة الحث الذاتي لإتزييمات الميكروسومات الكبدية على إيضها.

• الأيض : التمثيل (Metabolism) :

قد يختلف الحيوان الحامل عن الإنسان في إيض العقاقير بالإضافة إلى اختلافهم 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 إيض بطيء .