الفصل السادس

العوامل التى تؤثر على التسمم

يعتمد التأثير الملاحظ لسم ما، ليس فقط على الفروق الطبيعية بين الأفراد، ولكن أيضاً على مجموعة من العوامل الأخرى، كالجرعة والعمر والنمو، والشدة أو الكرب، الذى يقع تحت تأثيره الحيوان، حال تعرضه للسموم والملوثات، وغير ذلك من العوامل التى سوف نتعرض لها فى هذا الفصل.

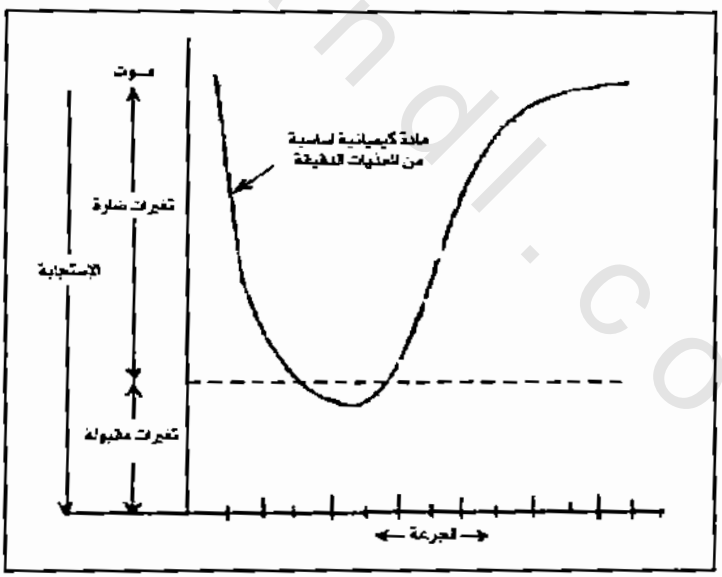
أولا: الجرعة.

تعتبر الجرعة Dose من العوامل الهامة فى تحديد سمية المواد المختلفة، ومن ثَمَّ فلها أهمية خاصة فى علم السموم، ولابد من تحديدها لبيان الحدود التى تكون عندها المادة سامة من عدمه. وهناك بعض العناصر الثقيلة كالزنك والنحاس مثلاً، يُنظر إليها لأول وهلة كسموم، فالزنك يؤدى التسمم به إلى تهتك الصفائح الخيشومية فى السمك، واضطرابات كيموحيوية أخرى فى الثدييات، إلا إن هذا العنصر يُكَوِّن جزءًا لا يتجزأ، فى كثير من الإنزيمات الهامة فى الجسم، مثل إنزيم الفوسفاتيز القاعدى.

وبالمثل فإن التسمم بعنصر النحاس يؤدى إلى تحلل كريات الدم الحمراء، كما يؤدى إلى القيئ والإسهال، وغيرها من مظاهر التسمم الأخرى، عندما يتناوله الإنسان بتركيزات عالية، إلا إنه لا غنى عن هذا العنصر الهام بمقادير قليلة؛ وذلك لأن هذا العنصر، الذى يعتبر من المُغذيات الدقيقة الأساسية، فهو هام لتصنيع مركب يعرف بالسيريولوبلازمين، ومن ثم فهو يُعْتَبر إنزيما ضروريا لعملية الاستفادة بعنصر الحديد، وبالتالى فإن غيابه يؤدى إلى الأنيميا أو فقر الدم. وعلى ذلك فالنحاس لا يمكن اعتباره سمًا، حينما يتناوله الإنسان بمقادير قليلة، بل يعتبر عنصرا لا غنى عنه فى هذه الحالة. أما عنصر الحديد، فعلى

الرغم من أن الجرعة الكبيرة منه تؤدى إلى التسمم، فإن جرعة يومية مقدارها ٥ مجم بالنسبة للرجل، وجرعة مقدارها ١٠مجم بالنسبة للمرأة يوميًا، هام لتجديد كرات الدم الحمراء التي تتجدد بمعدل قدره ١٪ يومياً.

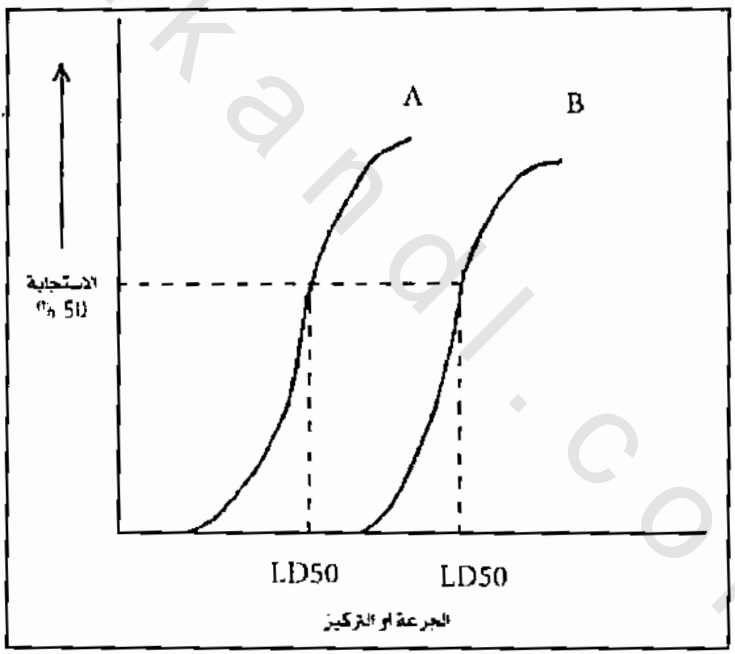
كذلك فإن عنصر اليود مطلوب بجرعات منخفضة جدًا، لتصنيع هرمونات الغدة الدرقية، أما ملح الطعام فمطلوب أيضًا؛ لتزويد الجسم بكل من عنصرى الصوديوم والكلور، الهامين للجسم، بيْد أن الكثير منه يؤدى إلى اختلالات مَرَضية فى الجهاز القلبى الوعائى، قد تودى بحياة المريض. وحتى الفيتامينات فإنها مطلوبة أيضا بالمقادير المناسبة فقط. أما إذا زادت كمية هذه العناصر والمواد زيادة كبيرة، فقد ينجم عن ذلك تسمم قاتل وعلى ذلك فإن هذه المواد تسمى بالمغذيات الأساسية الدقيقة، ومن أمثلة هذه المواد عناصر الزنك والنحاس والحديد واليود وملح كلوريد الصوديوم، وبعض الفيتامينات، لاسيما دهنية الذوبان منها (انظر شكل رقم ٦).



شكل رقم (٦): يوضح منحنى جرعة/ استجابة لمادة من المغذيات الأساسية الدقيقة.

هذا، وتتحدد سمية المركبات المختلفة، عادة عن طريق متوسط الجرعة القاتلة، وتسمى أيضاً بالجرعة القاتلة للنصف (LD50)، وتُعَرَّف بأنها تلك الجرعة التى تقتل ٥٠ حيواناً من ١٠٠ حيوان تحت التجربة، وعلى ذلك فإنه من المناسب ومن الشائع أيضًا فى علم السموم، أن يتم رسم البيانات، على هيئة منحنى، يوضح العلاقة بين جرعة المادة الكيميائية والنسبة التراكمية للحيوانات التى تُظهر استجابة (كالموت)، ومثل هذه المنحنيات تُعْرَفُ بمنحنيات جرعة/ استجابة.

هذا، ويبين شكل (٧) العلاقة بين الجرعة / والاستجابة لمادتين. وقد يتم تجميع البيانات بطريقة تجريبية، على النحو التالى:



شكل رقم (٧): يوضح منحنى جرعة/ استجابة.

تعطى مجاميع متجانسة، من نوع معين من الحيوانات، كالفئران مثلاً، محلولا من المادة الكيميائية المراد تعيين جرعتها القاتلة للنصف، عن طريق معين من طرق الإعطاء (كالفم أو الجلد أو الحقن فى الجسم)، ويمكن عن طريق التجريب، اختبار الجرعة التى لا تقتل جميع الحيوانات ولا تُبقى أيضاً على جميع الحيوانات.

وقد تكون الجرعة مبدئية صغيرة جدًا، إلى الحد الذى لا تؤدى إلى قتل أى من الحيوانات على الإطلاق. وفى المجاميع التالية من الحيوانات، فإنه يمكن زيادة الجرعة، بتضاعف عددى ثابت مقداره ٢ أو على أساس لوغارتمى، حتى يمكن الحصول على أعلى جرعة تؤدى إلى قتل جميع الحيوانات فى المجموعة التجريبية؛ نتيجة لتعرضها للمادة الكيميائية. وعلى ذلك، فإن ما يجب ملاحظته وتدوينه فقط، خلال هذه التجربة، هو موت أو بقاء الحيوانات فى هذه التجربة. وتحت هذه الظروف، فإن النتائج، التى تم الحصول عليها، فى هذه التجربة، يتم تمثيلها بيانياً فى الشكل رقم (٧).

حيث يمكن استنتاج أنه ليس هناك مادة كيميائية آمنة تمامًا، كما يمكن أيضا استنتاج أنه ليس هناك مادة كيميائية ضارة تماماً.

وهذا المعنى يرتكز على المقولة التى تفيد بأن أية مادة كيمائية يمكن أن تقتحم أى نظام حيوى دون أن تؤثر فيه، طالما أن تركيز هذه المادة أقل من مستوى الحد الأدنى الفعال (المؤثر)؛ وعلى ذلك، فإن جميع المواد الكيميائية لها تأثير مضاد، غير مرغوب فيه، فقط فى حالة اقتحامها النظام الحيوى بتركيزات عالية.

فلو أننا اعتبرنا أن هذا التأثير المنتظر، هو من النوع: استجابة أو عدم استجابة على الإطلاق، ومن ثم يرتبط باستمرار الحياة أو توقفها، فإن تحديد ذلك فى هذا السياق يصبح على هذا النحو: الاستجابة تكون بموت الحيوان أو النظام الحيوى، وعدم الاستجابة تكون ببقاء الكائن الحى أو النظام الحيوى.

وأن المادة الكيمائية ذات تأثير متدرج عند تركيز ما بين الحدين الأدنى والأعلى، وتعيين هذا المدى أو المجال من الجرعات هو أساس تعيين العلاقة بين الجرعة والاستجابة.

ولو أننا ألقينا نظرة على الشكل رقم (٧) فسوف نجد جرعة المركب الكيميائى «A» قد تكون صغيرة للغاية للدرجة التى لا يحدث عندها أية وفيات.

ولكن بزيادة الجرعة، فإن المنحنى السيجمويدى S، يمكن الحصول عليه، بحيث إنه عند درجة من التركيز عالية، فإن ١٠٠٪ من حيوانات التجربة تموت نتيجة لتعرضها لمادة الاختبار الكيميائية.

أما القيمة المتوسطة للجرعة التى تؤدى إلى موت ٥٠ ٪ من الحيوانات تحت الاختبار، فتسمى – كما قلنا سابقاً – الجرعة القاتلة للنصف LD50، وهى الجرعة التى يمكن تحديدها – بدرجة كبيرة من الدقة – لأية مادة كيميائية، وتتحدد على أساسها سمية هذه المادة. وجدير بالذكر، أنه كلما قلت هذه الجرعة (القاتلة للنصف) كانت سمية المادة عالية، والعكس صحيح (قارن بين الجرعة (A) للمبيد الأكثر سمية والجرعة (B) للمبيد الأقل سمية، انظر أيضا الجدول رقم ٤).

وعلى الرغم من أن سمية المادة تزيد – بشكل عام – بزيادة الجرعة فإنه، فى بعض الحالات، قد يسلك الحيوان سلوكاً فسيولوجياً معينًا، قد يؤدى إلى تقليص سمية المادة الكيميائية، فى حالة إعطائها الحيوان بكمية كبيرة، فى حين أن جرعة أقل بكثير من هذه المادة، قد تودى بحياة هذا الكائن؛ وكمثال واضح لذلك: فإن إعطاء الحيوان جرعة كبيرة من عنصر الزرنيخ يستتبعه تهييج المعدة، الأمر الذى يُفضى إلى القيئ، والذى قد يؤدى بدوره إلى إفراغ المعدة من المادة السامة، فينتج عن ذلك تأثير سام، أقل بكثير منه فى حالة إعطاء الحيوان جرعة صغيرة من هذا السم.

جدول(٤) : قيم الجرعات القاتلة للنصف LD50 لمجموعة من المواد الكيميائية متدرجة من المواد الأقل سمية إلى أكثرها سمية.

المادة	حيوان التجربة	طرق إعطاء الحيوان المادة السامة	نتيجة الجرعة القاتلة LD50
١ – كحول إيثيلي	الفأر	عن طريق الفم	١٠,٠٠٠,٠٠٠
٢ – كلوريد الصوديوم	الفأر	في التجويف البريتوني	٤,٠٠٠
٣ – كبريتات الحديدوز	الجرذ	عن طرق الفم	١,٥٠٠
٤ – كبريتات المورفين	الفأر	عن طريق الفم	٩٠٠,٠٠٠
٥ – صوديوم فينوباربيتال	الفأر	عن طريق الفم	١٥٠,٠٠٠
٦ – د. د. ت	الفأر	عن طريق الفم	١٠٠,٠٠٠
٧ – كبريتات الاستركنين	الفأر	في التجويف البريتوني	٢,٠٠٠
٨ – نيكوتين	الفأر	الحقن الوريدى	١,٠٠٠
٩ – تترودوتوكسين	الفأر	الحقن الوريدى	٠,١٠٠
١٠ – ديوكسين	خنزير غينيا	الحقن الوريدى	٠,٠٠١
١١ – سم البوتيولينوس	الجرذ	الحقن الوريدى	٠,٠٠٠٠١

ثانيا: اختلاف النوع Species variation:

على الرغم من أن الملامح الأساسية لاحتواء الكيماويات نفسها ثابتة لا تتغير، فى معظم الثدييات، كما وصفناها آنفا، فإنه توجد بعض الفروق، لابد من التنويه إليها. وعلى سبيل المثال فإن تنوع تركيب الجلد واختلاف مواقع وكثافة الشعر، كل ذلك قد يؤثر على احتواء السموم. فحينما نقارن بين سمية المواد فى الأنواع المختلفة – ولاسيما عند عمل محاولات للربط بين نتائج اختبارات السمية التى تجرى على حيوانات التجارب والإنسان – فلابد من مراعاة هذه الاختلافات.

إن الحاجة لمبيدات الحشرات الفعالة، قادت كثيراً من الباحثين لدراسة عمليات امتصاص السموم المستخدمة عن طريق مصادر الغذاء، وخاصة النباتات، وعن طريق الجهاز الهضمى للحشرات، ودراسة التسمم عن طريق الملامسة (أو الاتصال المباشر) عن طريق النفاذية المباشرة للجسم من خلال الجليد cutide.

وعلى الرغم من وجود اختلاف كبير فى التركيب الجليدى بين الحشرات، فإن كثيراً من الأنواع الأرضية، تمتلك طبقة من الشمع، تقع فوق الجليد، تنفذ من خلالها المواد القابلة للذوبان فى الدهون بسرعة، وذلك قبل أن تنتشر بوضوح على الجانبين، لتغطى الجليد بأكمله. وعلى سبيل المثال، فإن الـ د.د.ت الموضوع على الصدر الأمامى للصرصور، قد تم تعيينه فى الأجنحة، خلال فترة زمنية قصيرة جدًا. إن الآلية التى يتم بها مرور المواد، خلال طبقات الجليد السفلية ودور الجهاز القصيبى، إن وجد، ليس واضحًا. أما الطيور فقد بات واضحاً أنها تُراكِم السموم، لاسيما مبيدات الآفات، من الطعام الذى تستهلكه، والكيماويات التى تلوث ريشها، قد تعبر أيضاً إلى جسمها عن طريق المعى (gut)، نتيجة لحركة مناقيرها فى ريشها. ومثلُ البشر تماماً، فإن الطيور التى تعيش فى المدن هى قاب قوسين أو أدنى من خطر الملوثات الجوية، وعلى ذلك فقد تم تعيين مستويات مرتفعة من الرصاص فى طيور الحمام، فى المدن الكبيرة، التى تتميز بحركة دائبة للسيارات وملوثاتها. وقد بات معروفاً أن السموم يمكن احتواؤها عن طريق جلد الأقدام، فإن هناك محاولات قد تم بذلها، لمكافحة بعض الآفات كالطيور، وذلك بوضع الكيماويات فى الأماكن المعروفة، كمحطات أو مهابط هذه الطيور وأماكن تعشيشها. إن الحيوانات المائية قد تحتوى (تمتص) السموم عبر سطح الجسم كله، أو عن طريق المعى gut، أو عن طريق تراكيب الجهاز التنفسى المتخصصة.

وقد دلت التجارب على أن الأسماك، على سبيل المثال، يمكن أن تمتص الملوثات الموجودة فى الماء عبر أسطح خياشيمها، وعبر مخاطية مَعْيِها، من الماء المُبْتلع، أو من خلال الطعام الملوث. وتُمْتَص بعض الكيماويات من خلال المخاط الموجود على طبقة البشرة، وعلى الرغم من التجارب المعملية الكثيرة والحقلية أيضاً، فلا يوجد بوضوح ما يشير إلى أن أيا من هذه الطرق - إن وجدت - هى الأكثر أهمية من غيرها على وجه العموم.

وعلى ذلك، فإن الاختلافات القائمة بين الأنواع المختلفة من الكائنات الحية، سواء فى تركيبها التشريحى والدقيق، أو فى تركيبها الكيميوحيوى، أو فى

وظائفها الفسيولوجية، ذات تأثير واضح على سمية المواد المختلفة. ولنأخذ ملمحا واحدا كمثال لهذه الاختلافات، وأثرها على سمية المواد، ونقصد بذلك تركيب الجلد، الذى يختلف من نوع ما من أنواع الحيوانات إلى نوع آخر، سواء فى مواقع الشعر أم كثافته أم سمك طبقته، وكل ذلك يؤثر على دخول المواد جسم الحيوان عن طريق الجلد؛ وعلى ذلك فعند عقد المقارنات، أو ربط النتائج بين الحيوانات المختلفة. أو بين الحيوان والإنسان، فلابد من أن تؤخذ هذه الاختلافات فى الاعتبار.

وفى ضوء ما أسلفناه. فإن استخدام مبيد حشرى فعال مثل د. د.ت.، فى مقاومة الحشرات، فإنه عند ملامسته لها، حتى وإن كان على هيئة مسحوق (بودرة)، فإنه ينفذ إلى أجسامها بسهولة، من خلال الجليد الكيتينى لهذه الحشرات، فى حين أن هذا المبيد يكون أقل سمية فى حالة تعرض الحيوانات الثديية له عن طريق الجلد؛ إذ إن جلودها وأغشيتها المخاطية غير منفذة – نسبيا – لهذا النوع من المبيدات، لاسيما فى صورته تلك.

وقد قاد ذلك علماء السموم، للبحث الحثيث، نحو إيجاد أنواع من السموم متخصصة (نوعية)، بحيث تؤثر على نوع معين من الحيوانات، دون أن تؤثر على الأنواع الأخرى، ومن الأمثلة الواضحة فى هذا الشأن: مركب نوربورمايد norbormide، وهو مادة قابضة للأوعية الدموية، ومن الناحية الكيميائية فهو مادة نيتروجينية حلقية غير متجانسة، ذات سمية منخفضة جدا بالنسبة للإنسان والحيوانات الأليفة والأسماك والطيور، وحتى بعض أنواع القوارض كالفئران mice، بيْد أنها تعتبر سما زعافا بالنسبة للجرذان rats. وهكذا، يمكن استخدامها، بشكل فعال، وبنجاح هائل فى مكافحة هذا النوع من القوارض، حينما يكتسب مناعة ومقاومة لمبيد وارفارين warfarin – مادة مضادة للتجلط تستخدم كمبيد للآفات ولاسيما القوارض كالجرذان.

بل إن هناك ما هو أكثر من ذلك، حيث تبين وجود اختلافات، حتى بين الأنواع المتقاربة، وعلى سبيل المثال فإن حساسية الجرذ البُنى، وهو أحد أنواع

جنس الراتس Rattus لبيد القوارض «أنتو» antu عالية جدًا، بعكس الأنواع الأخرى، التى تنتمى لهذا الجنس.

وبالمثل، فإن تغذية عجول الفريزيان Friesian الصغيرة (عمر ٣ أشهر) بعليقة تحتوى على مادة جوسيبول gossypol – الموجودة فى بذرة القطن – بجرعة تتراوح بين ٢٣ إلى ٤٢ مجم/ كيلوجرام، يؤدى إلى هلاكها، بينما لا تُبدى عجول جرسى Jersey (من العمر ذاته) أية آثار تسممية، حتى وإن زيد معدل الجوسيبول إلى ٨٢ مجم/ كيلوجرام. أما ماشية البراهما Brahman فهى أكثر حساسية من ماشية هرفوردز Herfords، من حيث التأثيرات السامة، لمادة كروتوكسيفوس crotoxyphos (مادة تستخدم على هيئة رذاذ أو فى صورة مسحوق «بودرة» لمكافحة الطفيليات الخارجية فى الماشية).

ومن بين السموم الغذائية، التى تعتمد أيضا على نوع الحيوان، نبات السرخس bracken، ذلك الذى يشكل سما قويا بالنسبة للخيول والجرذان، حيث يحتوى هذا النبات على إنزيم ثيامينيز، الذى يحطم فيتامين ب١ (الثيامين) وهو إنزيم هام وخطير جدا لهذين النوعين من الحيوانات، ذلك أن هذه الحيوانات تعتمد فى احتياجاتها من هذا الفيتنامين على الغذاء فقط، بينما نجد الأمر يختلف تماما بالنسبة للحيوانات المجترة؛ إذ إن هذه الحيوانات تستطيع أن تستعيض عن المصدر الخارجى لهذا الفيتامين، وذلك لقدرتها على تصنيعه. وكذلك، فإن الأرانب التى تتناول كميات كبيرة من نبات البلادونا nightshade القاتل لكثير من الحيوانات، دون أن يؤثر عليها؛ وذلك لأن أكبادها تحتوى على إنزيم من نوع إستيريز esterase، يقوم بسرعة بتكسير مادة أتروبين atropine، وعلى ذلك لا تتأثر الأرانب بهذا النبات القاتل، والأمثلة فى هذا الصدد كثيرة، وحسبنا ما ذكرناه منها.

وعلى ذلك، فإن سمية المادة لا تعتمد على طبيعتها الكيماوية فحسب، وإنما تعتمد أيضا – وبقدر كبير – على نوع الحيوان، أو بالأحرى على خصائصه الفسيولوجية والكيميوحيوية، ومن ثم استجابته التسممية لهذه المادة أو تلك.

ثالثًا: العمر والنمو.

يبدو أن الجسم يكون أكثر حساسية وقابلية للسموم فى مرحلة ما قبل الولادة. حينما يصل النمو إلى أقصى معدل له. وفى مرحلة التمايز differentiation، تلك التى تتم بالنسبة للأنسجة والأعضاء، نتيجة التغذية النسبية للحاجز المشيمى بالنسبة للمواد دهنية الذوبان، فإن الجنين النامى (ناتج عملية الإخصاب) يكون معرضاً لمعظم المواد، التى تناولتها الأم، أو دخلت جسمها. إنها أيضاً تعتمد على أيض الأم، لنزع سمية المواد الغريبة؛ وذلك بسبب عدم كفاية أنظمة الجنين الإنزيمية، فى تلك المرحلة من النمو. وقد تُسبب المواد السامة نُمُوا شاذاً ينجم عنه عيوب تركيبية، أو وظيفية، والتى يمكن تعيينها عند الولادة.

إن دراسة مثل هذه العيوب يعرف بعلم التشوه الجنينى Teratology. هذا وتتمثل أكثر التأثيرات شدة – من الناحية التشوهية – فى الموت، بَيْد أن هناك أيضاً تأثيرات (عيوب) أقل شدة بكثير، بحيث تبدو غير ذات بال. هذا، وقد أوضحت الدراسات التجريبية، التى تتم على الحيوانات، وبعض الدراسات الاستعادية retorospective الخاصة بحدوث تشوهات بشرية، أن درجة حساسية الجنين للمواد المشوِّهة ليست واحدة ، فى جميع مراحل النمو.

والواقع أن الجنين يمر بثلاثة أطوار مختلفة من النمو.

فترة ما قبل التمايز عند حدوث التفلج وتكوين البلاستولة ، وتستمر هذه الفترة منذ حدوث الإخصاب وحتى اليوم السابع عشر تقريباً بالنسبة للانسان.

فترة تكوين الأعضاء (التعضى)، وذلك عند حدوث التمايز وتكوين معظم أنسجة الجسم وأعضائه (وتستمر هذه الفترة إلى اليوم الخامس والخمسين تقريبا)، ويُعرف الجنين حتى هذا الوقت بالجنين المبكر embryo.

أما المرحلة الأخيرة من النمو فهى مرحلة النضج، حينما ينمو الجنين المتأخر كما يطلق عليه فى هذه المرحلة.

هذا، وقد تقتل الكيماويات السامة الجنين المبكر، ويرجع ذلك إلى أن الخلايا المفردة فى هذه المرحلة لا تملك دوراً محدداً سلفا predetermined. ولذلك فإنه

يحتمل ظهور تشوهات أو عيوب فى أعضاء محددة، وعلى الرغم من ذلك، فبسبب النشاط الخلوى العالى للتكون العضوى فى هذه المرحلة، فإن الجنين المبكر يصبح حساسا لأقصى درجة، وهنا يمكن للمواد المسببة للتشوه أن تكون ضارة بشكل خاص؛ ولذلك تسمى هذه الفترة من حياة الجنين، والتى تتسم بالحساسية الفسيولوجية والكيميوحيوية العالية بالفترة الحرجة. وعلى سبيل المثال فإن دراسة التشوهات (العيوب) الهيكلية، الناتجة من التعرض لعقار الثاليدوميد، قد أوضحت أن هذا النوع من التشوه، مرتبط بمرحلة الحمل التى يتعرض عندها الجنين المبكر embryo، أما عند المراحل التالية من التكوين العضوى (التعضى) وطوال فترة النضج كلها، فإن الجنين المبكر والجنين المتأخر يمتلكان جميع الأجهزة العضوية الأساسية؛ وبالتالى فإن تأثير المُشوِّهات teratogens (والكثير منها يعمل عن طريق تعطيل النمو development) – سوف يكون عموماً أقل شدة – وهناك تشوهات محددة تتمثل فى اختزال حجم الأطراف، على سبيل المثال، لا يمكن أن تحدث؛ ذلك أن الأطراف قد تكونت بالكامل فى هذا الوقت.

وبعد الميلاد، فإن الوليد الجديد لابد أن يعتمد على أنظمته الأيضية لإزالة السموم وإخراجها، بيد أن هذه الأنظمة الضرورية، كالإنزيمات الميكروسومية، وتلك الأنظمة الضرورية فى عملية الاقتران مع حمض الجلوكيورونيك، لا تزال غير ناضجة فى هذه المرحلة من الحمل، ولم تنم بالقدر الكافى لكى تنجح فى القيام بدورها، حتى الشهر الثالث من العمر تقريبا. وعلى ذلك، فإن الوليد الجديد وكذلك الجنين المبكر والجنين المتأخر، تكون جميعها حساسة للمركبات الغريبة، ومن ثم يجب حمايتها منها، بما فيها العقاقير، لاسيما إذا لم يكن التعرض لبعضها ضروريا. وقد يحدث التعرض لهذه الكيماويات، من خلال رضاعة الأطفال من صدور أمهاتهم، إذا كانت الأمهات يتناولن العقاقير للعلاج، أو يتعرضن لمواد أخرى نشطة. وعلى سبيل المثال: فإن ثنائيات الفينيل متعددة التكلور PCBs، والتى تتطلب الاقتران بالجلوكيورونايد، قد تم تعيينها فى مستويات تصل إلى ١٠٠ جزء فى البليون، فى لبن الأمهات. بل إن الخطر

يتزايد بالنسبة للأطفال المبتسرين، كما تم رصد ذلك فى الماضى عن طريق وفيات الأطفال المبتسرين المُعالجين بعقار كلورامفينيكول، وهو المضاد الحيوى، الذى يتم تأييضه عادة بالاقتران الجلوكورونيدى. إن المواليد الجديدة لاحول لها ولا قوة، بالنسبة لعمليات الدفاع المناعية الذاتية، ضد سموم البكتريا والكائنات الأخرى المسئولة عن الأمراض، ولذلك فإنها غير قادرة على إحداث استجابة مناعية نشطة لعدم قدرتها على إنتاج الأجسام المضادة الخاصة بها؛ ولذلك فإنها تعتمد على الحماية السلبية (غير المباشرة) المقدمة لها عن طريق الأجسام المضادة (الجلوبيولين المناعىG) التى لها القدرة على عبور المشيمة، التى ترد إليها من الدورة الدموية للأم، وأيضا من خلال الجلوبيولين المناعى G الذى يصل إليها من الرشفات الأولى من لبن أمهاتهم ، والذى يعرف بالمسمار colostrum .

رابعا: الطبيعة الفيزيقية والكيميائية للمادة.

لوحظ أن امتصاص كثير من المواد، بعد امتزاجها بالزيوت، يصبح أكثر سهولة ويسرا عنه فى حالة وجودها فى محاليل مائية. ومن الأمثلة البارزة فى هذا الصدد امتصاص عنصر الفسفور وكثير من مبيدات الحشرات، وعلى ذلك فإن نوع المُذيب له أهمية خاصة بالنسبة للامتصاص الجلدى.

إن الحالة الفيزيقية للمادة، ونعنى بها: وجود المادة على هيئة معينة، فمن حيث الصلابة، قد تكون فى صورة حبيبات خشنة، أو على شكل مسحوق ناعم، أو على هيئة محلول، كل ذلك يؤثر على كمية المادة التى تلزم من سمّ ما ليُحدث تأثيره الضار. وعلى سبيل المثال، فإن سمية مادة فينوثيازين phenothiazine تعتمد كثيرا على حجم دقائقها.

أما بالنسبة للطبيعة الكيميائية للمادة السامة، فإن العلاقة بين التركيب الكيميائى والسمية هى علاقة معقدة؛ وذلك لأن تأثير تغير طفيف فى التركيب الكيميائى للمادة السامة، يمكن أن ينجم عنه تأثير «فارماكولوجى» كبير، ومن الأمثلة الجيدة، التى تضرب فى هذا المقام مادة نالورفين nalorphine، وهى

مادة يمكن تحضيرها من عقار المورفين morphine، وذلك باستبدال مجموعة «ألايل» allyl، ورمزها الكيميائى (CH2 - CH= CH2 -) بمجموعة الميثيل «-CH3» فى مركب المورفين، فنحصل على: «ن – ألاليل مورفين» أو «نالورفين». ومن المعروف أن مادة نالورفين هى من أكثر المواد المضادة فى عملها لمادة المورفين! وهى أيضا مادة تبعث على زيادة معدل عملية التنفس بقدر كبير.

هذا، ويجب ملاحظة أنه – من الناحية الفسيولوجية – فإن الأشباه والنظائر من المركبات الكيميائية، تعتبر مركبات مختلفة تماما؛ ولذا فإن لها تأثيرات متباينة تماما، ومن ثم تسلك حيالها الخلايا والأنسجة سلوكا مختلفا، وعلى سبيل المثال فإن مركب «د ـ جلوكوز» يمكنه بسهولة دخول الخلايا، بينما لا يسمح لنظيره «ل – جلوكوز» بدخول هذه الخلايا! ويتكرر الحال أيضا بالنسبة للأحماض الأمينية من النوع «د – » والنوع «ل – »، وهذه المركبات تعرف بالنظائر البصرية optical isomers.

خامسا: تأثير الشدة (الكرب stress).

للظروف غير المواتية المحيطة بالكائن الحى تأثير كبير، لاسيما على استعداده للتسمم بالملوثات والسموم المختلفة، وتعرف بعوامل الكرب أو الشدة، ومنها الظروف المَرَضية، وأحواله الغذائية غير المناسبة، كأوجه نقص الغذاء المختلفة، وسوف نلقى الضوء على هذه الظروف فى عُجالة مقتضبة.

أ - الأمراض:

ثمة أعضاء تتسم بأهمية خاصة فى الجسم نظرا لوظائفها الفسيولوجية والحيوية، التى لاغنى عنها، كالكبد، الذى يعتمد عليه الجسم فى كثير من التفاعلات الأيضية المختلفة، وتخليصه للجسم من السموم والمواد الغريبة، والكُلى الذى يعتمد عليها الجسم بشكل أساسى فى طرح النفايات والسموم المختلفة، ضمن إفرازها للبول. ونظرا لما تقدم ذكره، بشأن هذه الأعضاء، فإن أى تلف أو إيذاء لهذه الأعضاء، يترتب عليه تأثير سلبى، لا سيما ذلك الذى

يختص بطرح وإقصاء السموم من الجسم. وعلى سبيل المثال، فإن تخليص الجسم من مركبات الفلورايد يقل كثيرا عند مرضى القصور الكلوى الحاد.

وبالمثل، فإن الكبد المُنهك ، نتيجة الاستهلاك الكحولى الشديد لمدة طويلة، يعوق عملية تخليص الجسم من السموم والملوثات. وكذلك، فقد لوحظ أن التهاب الكبد الخمجى يقلل من تصنيع الجلوكيوروناید. وقد لوحظ أيضا تزايد الشكوى من جراء التلوث البيئى للهواء وزيادة تأثيره التسممى لدى أولئك الذين يعانون من أمراض فى الجهازين القلبى الوعائى والتنفسى.

ويسجل التاريخ الطبى أنه فى ديسمبر من العام ١٩٥٢، حيث اشتد الضباب المشبع بالدخان، لاسيما مع ارتفاع نسبة ثانى أكسيد الكبريت فى الجو، فى هواء العاصمة البريطانية لندن، فقد سُجلت حالات من الوفيات بلغت حوالى ٤٠٠٠ حالة، عزاها المختصون إلى التأثير المتضافر لكل من المرض (الجهاز التنفسى أو القلبى الوعائى) والتسمم الناجم عن الهواء المُلوَّث، وقد تكرر ذلك فى العام ١٩٥٦، مما جعل المسئولين يعجلون بسن قانون «الهواء النظيف».

ب - التغذية:

لاحظ علماء الفسيولوجيا والسموم أن الحيوانات سيئة التغذية، تقل لديها القدرة على مواجهة السموم، وذلك بالمقارنة بالحيوانات المغذاة بعناية، طبقا لضوابط التغذية الجيدة. ولقد أصبح من القواعد الواضحة المستقرة الآن، أن نقص عناصر غذائية محددة، ومكملات غذائية معينة، يؤدى إلى نتائج خطيرة. فقد لوحظ أن لفيتامين C دورا فى تخفيف أعراض التسمم بعنصر الرصاص فى الإنسان، كما أكدت ذلك أيضا التجارب التى أجراها الباحثون على حيوانات التجارب كالفئران وغيرها.

أما نقص عنصر الحديد فى الغذاء ، ففضلا عن أنه يسبب الأنيميا، فإنه أيضا يؤدى إلى زيادة امتصاص ومن ثم التأثير الضار لعنصر المنجنيز، وهذه الظاهرة معروفة لدى من يعانون من الأنيميا بشكل عام.

أما فى حالات النقص الكمى للغذاء، واعتماد الكائن، فى الحصول على الطاقة اللازمة له، على ما اختزنه من دهون فى جسمه، فإنه عند تحريك وتنشيط هذه الدهـون من الناحيـة الأيضية والكيميائية، يتم تحريـر وإطلاق بعض مركبات الكلـور العضوية، فى تيار الدم، مثل مركب DDT الذى كان محصورا ومخزونا ضمن الدهون المخزنة فى الجسم، ومن ثم فإنه فى هذه الحالة قد يؤدى إلى التسمم بهذه المادة.

سادسا: التفاعل بين الكيماويات.

فوجود مركب كيميائى ما فى الجسم قد يضاعف، بشكل مباشر أو غير مباشر، من التأثير السام لمركب كيميائى آخر. فالمواد الكيميائية التى من شأنها أن تغير فى درجة الأس الهيدروجينى للبول (pH) قد تزيد أيضا من مفعول ونشاط بعض أنواع السـموم. وهنـاك بعض المواد التى قد تمثل تحديا لإفـراز مواد أخرى فى البـول. وهنا يجب التنبيه إلى حـدوث بعض التفاعلات السـلبية بين العقاقير المختلفة التى يتعاطاها المرضى بهدف العلاج والاستشفاء.

هـذا، ويمكن من جهة أخرى، تفسـير هذه التأثيرات السـلبية للتفاعلات، التـى قد تتم بين المـواد المختلفة، فى جسـم الكائن الحى، على أسـاس القدرة التنافسـية المتباينة لهذه المواد على الارتباط بالمواقع النشطة للبروتينات. إذ إن كثـيرا من المواد لها قـدرة على الارتباط، بدرجات متفاوتـة، ببروتينات مصل الـدم مثل بروتين الزلال (الألبيومين)، وفى هذه الحالة تفقد فاعليتها وتأثيرها السـام. وفى هذه الحالة، فإن إزاحة وتحرير جزء من مادة مرتبطة بالزلال عن طريـق مادة كيميائيـة أخرى لها قابلية أكبر من المـادة الأولى بالارتباط بالزلال قد يزيد من تركيز هذه المادة (الأولى) فى الدم إلى الحدود السـامة! وعلى سـبيل المثـال، فإن فالمـادة الحامضية الضعيفة المضادة للتجلط التـى تعرف بالورفارين warfarin، حينما توجد فى الجسـم فإنها ترتبط بنسـبة ٩٨٪، بينما ما يتبقى حرا نشـطا منها لا يتجاوز ٢٪ فقط. إلا إنه فى حالة تعاطى الإنسان مركبا آخر مثـل مادة فينيل بيوتازون phenylbutazone، وهى مادة مُسَـكّنة للآلام ومضادة

للالتهابات، فإنها تسبب تحريرا وإطلاقا لمادة الوارفارين من أماكن ارتباطها. ونظرا للكمية الكبيرة المخزنة (المرتبطة) من هذه المادة، فإنه يلزم فقط تحرير كمية قليلة منها، لتصل إلى الحد الذى يمكن أن تشكل من خلاله هذه المادة مانعا خطيرا للتجلط، ومن ثم تسبب النزيف!

أما الآلية الأخرى التى يمكن من خلالها تفسير زيادة حدة التسمم بمادة فى ظل وجود مادة أخرى، فإنه يتمثل فى التأثير على الإنزيمات، سلبا أو إيجابا أى تنشيطا أو تثبيطا. ذلك أن المواد الغريبة عن الجسم يتم تأييضها (أى التخلص منها) عن طريق الإنزيمات، لاسيما تلك الإنزيمات، التى توجد فى أجساء دقيقة، تُعرف بالميكروسومات microsomes فى الخلايا الكبدية، ومن ثمَّ فإن تأثير هذه المواد الغريبة، التى عادة ما تكون سامة، يصبح رهنا لما يحدث لهذه الإنزيمات الميكروسومية، من تنشيط أو تثبيط، عن طريق كيماويات أخرى، فى الجسم! وعلى سبيل المثال: فإن الكيماويات، التى من شأنها زيادة أعداد الشبكات الإندوبلازمية اللساء وبالتالى المعدلات التى يتم بها تصنيع الإنزيمات، تُعرف بالمواد الحاثة (المنشطة) لهذه الإنزيمات. ونظرا لعدم تخصص هذه الإنزيمات، فإن تحفيزها عن طريق مادة كيميائية ما، قد يكون له تأثير على مواد كيميائية أخرى كثيرة. ومن المواد التى لها تأثير تنشيطى للإنزيمات فى الإنسان مواد الباربيتيورات والكحول الإيثيلى والمركبات الاسترويدية و«ثنائيات الفينيل عديدة الكلورة» PCB، والصبغات ومبيدات الآفات من أنواع الكلورينات العضوية المختلفة.

أما المواد الكيميائية، ذات التأثير التثبيطى لنشاط أو إنتاج الإنزيمات. فإنها تبطئ من تأييض ومن ثَمَّ من التخلص من المركبات الغريبة فى الجسم، ومن هنا فقد ينجم عن ذلك تأثيرات ونتائج خطيرة.

سابعا: الجرعة المفردة والجرعات المتكررة:

من الطبيعى الاعتقاد فى أن عدة جرعات من سم ما سيكون لها تأثير تسممى فعال أكثر من جرعة واحدة. وإذا كان من طبيعة السم أن يتراكم فى الجسم،

نتيجة لامتصاصه بمعدلات تفوق قدرة الجسم لطرحه وإخراجه، أو أن تأثيرات السم نفسها ذات طبيعة تراكمية، كتأثيرات المواد المسرطنة مثلا، فإنه لاشك فى أن التعرض المتكرر لجرعات صغيرة، له مخاطر تفوق التعرض لذات السم بجرعة مفردة لمرة واحدة، وكمثال لذلك مبيد القوارض وارفارين، وكذلك الإشعاع.

وقد ينشأ عن التعرض للمواد السامة بجرعات صغيرة (تحت مميتة) نوعا من التحمل ومن ثم زيادة المقاومة. وقد تحدث مناعة حقيقية، كما فى حالة التعرض لنوع معين من البروتين الأبيض السام، الذى يسمى رايسين ricin، وبعض السموم النباتية الأخرى ، بيّد أن ذلك نادر الحدوث.

وإنه لمن المعتاد، بالنسبة للخلايا والأنسجة، أن تُظهر نوعا من التأقلم، تجاه تأثيرات السموم والملوثات، وأفضل مثال لذلك هو التحمل النيكوتينى، الذى ينشأ لدى مدمنى التدخين. وعلى الجانب الآخر، فإن هناك بعض المواد التى تناقض هذا الاتجاه، كالمورفين، وبعض العقاقير الأخرى التى يساء استخدامها.

هذا، وتعتبر الجرذان من الأمثلة الحيوانية الهامة التى تتحمل الوارفارين وتعتاد عليه، ومن ثم تقاوم تأثيراته بسهولة. كما أن البكتيريا هى الأخرى قد تنشئ نوعا من المقاومة والتحمل لبعض المضادات الحيوية، لاسيما حين يساء استخدامها بكثرة، دون ما حاجة لذلك. هذا وقد لوحظ أيضا أن لبعض الحشرات قدرة على الاعتياد على مادة د.د.ت. فائقة السمية!

ثامنا: حجم الجسم ووزنه:

من الملاحظات الهامة، سواء أكانت حقلية من واقع الحياة، أم تجريبية فى المختبر، أن كمية السم اللازمة لإحداث علامات التسمم لها علاقة مباشرة بوزن جسم الكائن الحىّ، ذلك أن الحجم يحدد كمية الأنسجة، التى تتعرض لفعل هذه الكمية من السم، أو بعبارة أخرى فإن كمية السم المعطاة تتوزع فى كمية من الأنسجة والخلايا، فإذا تحددت الأولى (كمية المادة السامة) فإن تغير الثانية (الأنسجة والخلايا) بالزيادة أو النقصان، سوف يؤثر بالقطع فى نتيجة التسمم بهذه الكمية الثابتة من السم. وبناء على ذلك، فإن الجرعات، فى البحوث

التجريبية، بل وبالنسبة للجرعات العلاجية من الدواء، تتحدد على أساس وزن الجسم، كأن نقول مثلا: إن كمية الجرعة المعطاة هى ٨ ملليجرامات/ كيلوجرام من وزن الجسم.

وجدير بالذكر، أن برزيليوس فى القرن السادس عشر، كان أول من لفت النظر إلى العلاقة بين أعراض التسمم وكمية المادة السامة، وقد أثر عنه قوله: إن الجرعة وحدها هى التى تحدد السُّم ودرجة التسمم. ومن الطبيعى أن تختلف الجرعة التى تسبب أعراضا معينة تبعا لحجم الجسم، كما أسلفنا، وبمعنى آخر فإن جرعة ما يختلف ما تؤدى إليه من أعراض فى جسم وزنه ٣٠ كيلوجراما عنها فى جسم آخر وزنه ٨٠ كيلوجراما.

إن العلاقة بين التأثيرات الناجمة عن جرعة معينة ووزن الجسم هى حقيقة جديرة بالاعتبار فقط بالنسبة لنوع محدد من أنواع الحيوان. ومن ناحية أخرى، فإنه من بين العوامل التى لها تأثير كبير، فى هذا الشأن، هو كمية الدهون، تلك التى تختلف من نوع ما من أنواع الحيوان إلى نوع آخر. كما أن جزءا كبيرا من حجم ووزن الجسم قد يُعزى إلى القناة الهضمية ومحتوياتها، كما هو الوضع فى حالة الحيوانات المجترة.

تاسعا: العمر.

ترتفع قابلية التسمم بالمركبات الغريبة – بوجه عام – فى حالتى العمر المبكر جدا (مرحلة الطفولة الباكرة) ومراحل العمر المتأخرة (الشيخوخة)، وعلى النقيض من ذلك، فهناك حالات تشذ عن ذلك إلى حد التناقض معها، وعلى سبيل المثال: فإن الأطفال يمكنهم تحمل تأثير مادة أتروبين atropin بقدر أكبر من البالغين، بيْد أنهم أكثر حساسية لتأثير المورفين. إذ إن قدرة الكائنات صغيرة السن على إزالة السموم والتخلص منها لم تدعَم وتستقر بعد.

أما مشكلة كبار السن فتتركز فى أن احتمال إنهاك أجسامهم وخاصة أعضاءهم الحيوية كالكبد والكلى وارد بدرجة كبيرة، وبالتالى تقل لديهم القدرة على مقاومة السموم والتعامل معها أيضا وإخراجا من الجسم.

عاشرا: جنس الكائن الحى.

فى واقع الأمر، فإن الأمثلة، الدالة على اختلاف الاستجابة التسممية تبعا لجنس الكائن، ذكرا كان أو أنثى، هى جِدُّ قليلة، ويتمثل أبرزها فى عالم الجرذان، التى تعتبر بحق استثناء واضحا فى هذا الشأن، إلى الحد الذى يمكن معه اعتبار الجنسين (الذكور والإناث) كما لو كانا ينتميان إلى نوعين مختلفين، من وجهة نظر علم السموم. وعلى سبيل المثال، فإن للعنصل الأحمر (نبات من الفصيلة الزنبقية) سمية عالية بالنسبة لإناث الجرذان تصل إلى ضعف سميته بالنسبة لذكورها. وعلى النقيض من ذلك ، فإن لمبيدات الحشرات الفوسفورية سمية عالية لذكور الجرذان مقارنة بسميتها للإناث منها. وحينما أعطى هرمون الأنوثة «استراديول» لذكور هذه الحيوانات ، وهرمون الذكورة «تستوسترون» لإناثها ، أدى ذلك إلى عكس حساسية كل منهما ، حيال هذه المبيدات ، إلى الجنس الآخر ؛ مما يدل على أن التأثيرات السامة للمبيدات الفوسفورية فى الجرذان ، مرتبطة بالنسق الهرمونى ومعتمدة عليه.

حادى عشر : الحالة الصحية العامة.

من الملاحظ أن الحيوانات الضعيفة والمريضة أكثر قابلية وأشد حساسية لتأثيرات السموم والعقاقير من مثيلاتها من الحيوانات الصحيحة القوية. ويرجع ذلك فى المقام الأول إلى أن مقاومة الحيوانات الضعيفة والمريضة منخفضة، إضافة إلى أن آليات إزالة السموم فى هذه الحيوانات، وبالتالى قدرتها على التخلص من المواد الغريبة منخفضة، إذ يتأثر كثيرا بظروفها الصحية.

إن أية تأثيرات مَرَضية، تطرأ على الكبد والكلى، فى هذه الحيوانات المريضة أو الهزيلة، يؤثر على عمليات تخليص الجسم من السموم والملوثات؛ حيث إن لهذين العضوين الهامين دورا بارزا، فى أيض وإخراج وإزالة السموم المختلفة بآليات كثيرة، سنتعرض لها فى فصلين تاليين (الفصلين السابع والثامن). وعلى سبيل المثال، فإن التخلص من أيونات الفلورايد F^- السامة يتأثر كثيرا فى

مرضـى الكلى. كما أن تلف الكبد نتيجة الإدمان على الكحول، يؤثر كثيرا على التخلص من كثير من السموم عن طريق هذا العضو الهام.

أمـا بالنسـبة للملوثـات الهوائيـة، فقد بات مـن المعلـوم أن سميتها تزيد كثـيرا، عند أولئك الذين يعانون من أمراض الجهـاز القلبى الوعائى، والجهاز التنفسـى. وعلى ذلك، فإن خطورة التلوث، فى مدينـة كبيرة كمدينة القاهرة، تتضاعف بالنسـبة لمن يعانون من مثل هذه الأمراض، خصوصا بعد تكرار ظهور السـحابة السوداء، فى أجواء هذه المدينة التاريخية: الآهلة بالسكان، والمكتظة بذخائر الآثار الفرعونية، والتراث الأثرى المعمارى الإسـلامى، وربما يسـتلزم الأمـر، فى هذه الحالة، إصدار تشـريعات؛ للحد من معـدلات التلوث، خاصة التلـوث الهوائى، الذى يؤثر على جميع مفـردات البيئة، بما تحتوى عليه من بشر وآثار.

□□□

obeikandl.com