

الباب الثالث

الملوثات البيئية والسموم المؤثرة معديا
(السموم المعدية)

الفصل الأول

السموم الزرنيخية :

- ١- السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ
- ٢- السموم الزرنيخية خماسية التكافؤ
- ٣- أعراض السمية في الثدييات و الإنسان :
 - أ - أعراض السمية الحادة
 - ب- أعراض السمية الحادة المزمنة
- ٤- الأعراض الهستولوجية
- ٥- طريقة فعلها السام

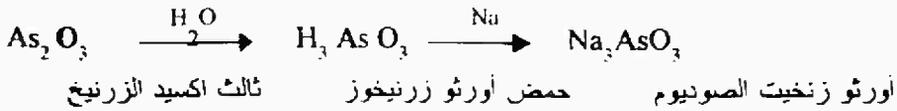
السموم الزرنيخية : Arsenical Poisons

أُستُخدمت كثير من المركبات الزرنيخية الغير عضوية في عمليات مكافحة ولفترة طويلة من الزمن مثل هيدريت الزرنيخ (غاز الأرسين) و زرنيخات الرصاص ، والذي أنتشر استخدامه وبنطاق واسع وحتى الستينات كسموم تؤثر على الآفات تأثيرا معديا بروتوبلازميا (Protoplasmic) حيث ترسب البروتين كما أنها تتحد مع مجاميع السلفهيدريل (S-H) بالأنزيمات وتثبطها.

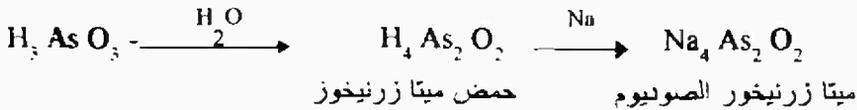
وتوجد مركبات الزرنيخ في صورة تكافئين :

١-السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ (Trivalent) :

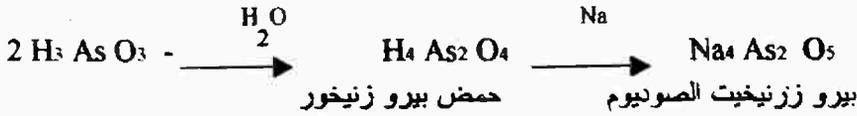
ومصدرها ثالث أكسيد الزرنيخ (أكسيد الزرنيخوز : الزرنيخ الابيض Arsenious trioxide: Arsenious oxide) . ويحتوى على ٧٥% تقريبا زرنيخ و تتسامى على درجة ١٢٠-١٥٠ م . و محاليله المخففة كلما كانت حامضية كلما كانت ذات أثر سام أكبر. و بذوبانه في الماء يتكون حمض الزرنيخوز (Arsenious acid) و أملاحه تسمى بالزرنيخيات (Arsenites) ، و هي أكثر نوبانا في الماء و بالتالى أكثر سمية و خطرا حيث ترتبط درجة سُميتها (فاعليتها البيولوجية) طرديا مع معدل معدل ذوبانها في الماء و عليه فالعوامل المحددة لدرجة ذوبانها في الماء هي نفسها العوامل المحددة لدرجة سُميتها ومن الحمض تشق أملاح الحمض المناظرة :



وعند نزع جزئى ماء من جزئى حمض أورثوزرنيخوز يتكون حمض ميتا زرنيخوز (m-arsenious acid) ومنه تشق أملاح الحمض المناظرة :



أما عند نزع جزئى ماء من جزئين من الحمض يتكون حمض بيروزرنيخوز (Pyroarsenious acid) ومنه يشتق ملح الحمض المناظر :



و يلاحظ أن الأملاح السابقة للأحماض الثلاثة :

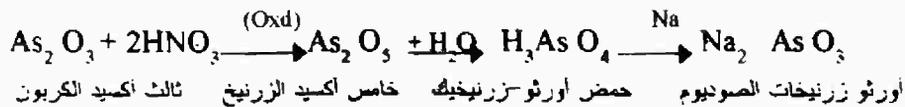
أ- شديدة السمية لشدة ذوبانها العالي في الماء و لهذا تستخدم كسموم حشرية (Herbicides) حيث تعزى السمية و كما سبق لافراد حمض الزرنيخور بعد ذوبانها في الماء . و تكون آلية قتلها بترسب بروتين البروتوبلازم الخلوى كذلك الاتحاد مع مجاميع السلفهيدريل (-SH) خاصة بالأنزيمات و تثبيتها .

ب- تثبط أنزيمات التنفس وتحول السكريات لمواد غير كربوهيدراتية .

ج- تثبط الانقسام الميتوزى .

د- تستخدم محاليلها كسموم فطرية (Fungicide) خاصة مع التينيا (Teniicide) كما تستخدم كسموم حشرية (Insecticide) خاصة مع السموم الطبية والبيطرية حيث يجهز منها الورق القاتل للذباب كما تغمر بها حزم الحطب وتوزع بين أشجار الموالح لقتل ذبابة الفاكهة كما تستخدم كطعوم سامة (Poisons baits) للجراد النطاطات والحفار .

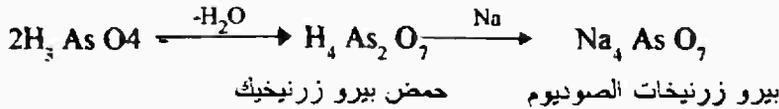
٢- السموم الزرنيخية خماسية التكافؤ (Penta valent) : ومصدرها خامس أكسيد الزرنيخ (أكسيد الزرنيخيك Arsenic oxides : Arsenic Pentaoxide) و يحتوى على ٦٥% زرنيخ و يذوب أكسيد الزرنيخيك فى الماء مكونا حمض الزرنيخيك (O-Arsenic acid) وهو أقل ذوبانا و منه يشتق ملح الحمض المناظر أورثو زرنياخات الصوديوم (Sod. O- arsenate)



و عند نزع جزئى ماء من حمض أورثو-زرنىخىك يتكون حمض ميتازرنىخىك (m- arsenic acid) ومنه يشتق ملح الحمض المناظر ميتا-زرنىخات الصوديوم (Sod. M- Arsenate) :



أما عند نزع جزئى ماء من جزئين حمض أورثوزرنىخىك يتكون حمض بيروزرنىخىك (Pyro - arsenic acid) و منه يشتق ملح الحمض المناظر : بيروزرنىخات الصوديوم (Sod - pyro - arsenate) :



و يلاحظ أن أملاح الأحماض الثلاثة السابقة (أملاح حامضية أو قاعدية) أقل فى سميتها عن سابقتها لانخفاض معدل ذوبانها فى الماء عن السابقة (وذلك لانخفاض معدل ذوبان حمض الزرنىخىك عن حمض الزرنىخوز) ولكن يعيبها درجة ثباتها العالى .

و مما سبق فإن سمية هذه المجموعة من المركبات تتحدد باعتباران
هما :

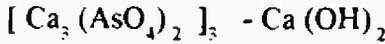
أ- النسبة المئوية للزرنىخ الكلى بالمركب : فكلما زادت النسبة المئوية للزرنىخ الكلى بالمركب كلما زادت درجة سمية و ذلك بجانب التأثير السام للكاتيون المعدنى الداخلى فى تركيب الجزئى فالفاعلية البيولوجية (السمية) هى محصلة سمية الجزء الزرنىخى + سمية الجزء الكاتيونى بالجزئى .

ب- النسبة المئوية للزرنىخ الذائب : فكلما زادت نسبتها زادت درجة سمية المركب وفى نفس الوقت يزداد الضرر على الكائنات الحية و لهذا يضاف اليها المصححات (Correctors) مثل أيدروكسيد الكالسيوم حيث تتحدد مع

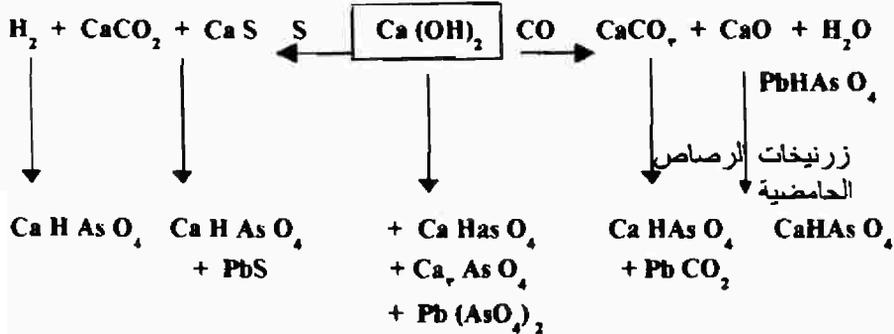
الزرنِيخ الذائب (سواء حمض الزرنِيخوز أو حمض الزرنِيخيك تبعاً لنوعِية الحمض المشتق منه المركب) ويتكون زرنِيخت أو زرنِيخات الكالسيوم .

كذلك تزداد درجة سميتها بزيادة درجة نعومة حبيبات المركب . كما تزداد أيضاً خطورتها في المناطق الصناعية (حيث زيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون بالجو المحيط) أو بالمناطق الساحلية (لوجود نسبة عالية من الأملاح خاصة كلوريد الصوديوم والامونيا) وهو ما يظهر أثره على سبيل المثال على المادة المصححة في مركب زرنِيخات الرصاص [Lead arsenate (Primary-Plumbic)] .

فكما سبق تضاف المادة المصححة [إيدروكسيد الكالسيوم : $Ca(OH)_2$ Lime] كمادة مصححة للفعل السام الخطر لحمض الزرنِيخيك المنفرد فتتكون مرة أخرى زرنِيخات الكالسيوم من جديد و لكن ليست في صورة مركب غروي و لكن في صورة مخلوط من زرنِيخات الكالسيوم القاعدية و هيدروكسيد الكالسيوم و هي في الغالب ليست زرنِيخات كالسيوم ثلاثية :



و في الجو السابق يتحد ثاني أكسيد الكربون الملوث للجو مع هيدروكسيد الكالسيوم و يتكون كربونات كالسيوم أو يتحد مع الكبريت الملوث للجو خاصة بمناطق تكرير البترول والمناطق الصناعية فيتكون كبريتور الكالسيوم وهنا لا تتمكن من أداء عملها:



شكل رقم (٣-١) : رسم تخطيطي يوضح دور المواد المصححة

زيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون بالجو كملوث بيئي يؤدي لزيادة انفراد الزرنيخ الذائب فيها تبعاً لقانون الاتزان الكيميائي (كذلك الحال مع الأمونيا) و في نفس الوقت تكون هيدروكسيد الكالسيوم كمصحح تحولت إلى كربونات كالسيوم مما يؤدي لاختلاف الناتج الأخير عما مفروض ان يكون : $(CaHAsO_4)$.

ولقد لوحظ من الناحية التوكسيولوجية أن سمية سلسلة المركبات الزرنيخية (Arsenites) و الزرنيخات (Arsenates) لا ترتبط ببساطة بنوبانها في الماء و لكن ترتبط و بقوة بدرجة نوبانها عند تركيز أس أيون الهيدروجين ($pH = 9$) و هو الوسط القلوي الغالب ملاحظته في أمعاء الحشرات وربما يمكن للشخص أن يتخيل الاتزان الغير سهل للذوبان فأحدهما يعطى مواد لها جهد سمية لا يتحقق حيث ظهر أن أغلب المواد المتعاطاه تمر خلال المعى بدون تغير فعلى سبيل المثال فجرة زرنيخات الرصاص المتعاطاه لديدان الحرير أظهرت أن ٩٥% تمر خلالها و يبقى ٢% بالأنسجة المعوية حتى تقذف بالقى (regurgitated) في النهاية .

٣- أعراض السمية في الثدييات و الانسان :

ألم ووجع بالمعدة (Stomach pains) وتقلصات عنيفة بالمعدة (Severe convulsions) و الأم حادة و حرقنة بالمريء و البطن وإسهال (Diarrhea) و قيئ (Vomiting) و هبوط متوقع سريع (Precipitous) في ضغط الدم مع برودة لانخفاض درجة حرارة الجسم تقود لصدمة (Shock) و هذا الهبوط في الضغط ناتج لحدوث توسيع (dilation) و نفاذية في الشعيرات الدموية مع بول نموى و شحوب في اللون.

وفي الحالات الشديدة يتأخر الموت لحوالى ١٤ يوم و يكون مسبوق بقيئ و اسهال شديد (profuse diarrhea) للتأثير المباشر على القناة المعوية . أما في الحالات التحت مميتة فان (Polynuritics) ربما تظهر مع ألم و عدم استجابة للأطراف ويرافق الأضطراب العصبى ضعف جنسى وصولها للدم يؤدي لتكسير كرات الدم الحمراء

وإستنشاق الهواء الملوث بأبخرة الزرنيخ أو غبار الزرنيخ أو إحدى غازاته ووصولها للجهاز التنفسي تؤدي لتهييج الأنسجة المخاطية المبطننة للمجرى التنفسي وباستمرار ترسيبها ومع زيادة المحتوى الرطوبي يؤدي لبقع بني صغيرة بالجلد خاصة بجانبى القصبة والجفون والرقة ثم تمتد للجلد والبطن والظهر وقد تتعفن وتؤدي لأوكزيمات خاصة فى الثياب الرطبة بالجسم .

وترسيبها بالانف يؤدي لتآكل الحاجز الأنفى ويصاحب ذلك تورم سرطاني لذا تزداد الاصابة مع العمال العاملين بمصانع تصنيع هذه المركبات خاصة كثيرى العرق منهم.

أما أعراض التسمم المزمن بها فتكون فى صورة :

سيولة اللعاب (Salivation) وفقدان الشهية والقئى وآلام حادة بالجهاز الهضمى وإسهال ، والتهاب بأغشية الاتف و اللثة و عطس متواصل وتقرحات جلدية وتلونها بلون رمادى لظهور مرض (Herps) بالجلد وتشمع الكبد وتلف الشعيرات الدموية. ويترسب مبيبات الزرنيخ بأنسجة الجسم خاصة الشعر والأظافر والجلد (حيث تعد إحدى طرق اخراج الزرنيخ من الجسم بجانب البول) ، كما يفرز باللين و هو ما يعد خطر كبير على الرضع (البشر - الحيوانات) أثناء فترة الرضاعة .

أما نقصه بالجسم فيؤدي لضعف النمو و خشونة الجلد و ضعف النشاط الجنسى ونقص حمض اليوريك وزيادة فى معدل ترسب الدم (Haematocrite) و ضعف و التواء الأرجل خاصة عند نقص الأرجنيين لوجود علاقة تضاد بينهما .

و يلاحظ ظهورها فى البول والبراز و أى إفرازات أخرى خلال أسبوع لخمسة أسابيع من التعرض حيث يستمر ظهورها بالبول لمدة ١٤ يوم و يستمر ظهورها بالبراز عقب التعرض و لمدة ٧٠ يوم. و تتناول الكميات الصغيرة و لفترة طويلة يكسب الجسم مناعة ضد الكميات الكبيرة وهو ما يسمى باحتمال الزرنيخ (Arsenic tolerance) . كما أن تناول الجرعات الكبيرة لا يمكن التخلص منها بسرعة (بول - براز) ولكن يتم تجميعها وتراكمها (Accumulation) بالكبد و الكلى و الأنسجة

الدهنية (دهون الكبد والكلية) فتؤدي لشحوب لونها. والزيادة في تركيزها عن سعة تجمعها و تراكمها بالدهون (دهن الكبد و الكلية) فانها تتوزع على باقى أنسجة الجسم كالعظام و الأسنان و الجلد و الشعر و الأظافر .

٤- الأعراض الهستولوجية :

• تحلل الخلايا الطلائية بالقناة الهضمية و تفتت أنويتها (فهى المسنولة عن عمليات الهضم و الامتصاص).

• تؤدي التركيزات المرتفعة منها لانفصال الخلايا الطلائية عن الغشاء القاعدي لتحلل بروتوبلازم جدر الخلايا (Plasmolysis) ثم تمر الخلايا الطلائية داخل القناة الهضمية فتتلف تاركة الغشاء القاعدي بدون خلايا .

• ظهور فجوات و فراغات بالسيتوبلازم وتجمع الكروماتين النووي الذى يذوب أو يتلاشى .

• انخفاض حجم الدم و المركبات النتروجينية غير البروتينية حيث تعمل خلايا الدم كمصيدة لاحاطة الجزيئات الزرنيخية فتتخفف عدد الخلايا للخمس (من ٣٠,٠٠٠ الى ٧,٠٠٠ / مل) مع تكسر جدارها.

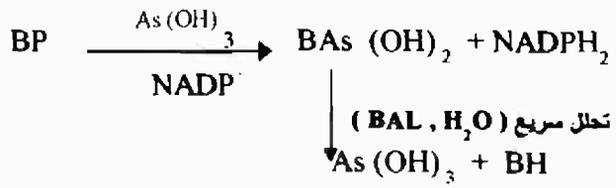
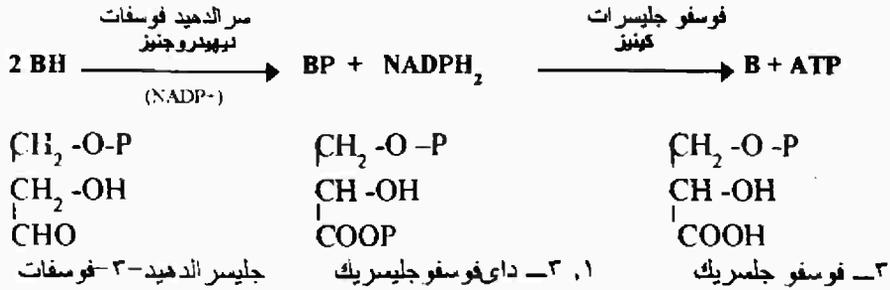
• انقسام الخلايا بكثرة مع ظهور فراغات و تحلل الكروماتين (Chromatolysis) فتتكسح و تتحول لكتلة قابلة للصبغ .

• ظهور بقع سوداء بالخلايا الطلائية والعضلات لاتحاد الزرنيخ مع الكبريت وتكوين مركبات كبريتية غير ذاتية .

٥- طريقة فعلها السام (Mode of action):

تؤدي السموم الزرنيخية لترسيب البروتين خاصة (Arsenites) المركبات الزرنيخية وهو ما يسمى بعملية الزرنخة (Arsenolysis) حيث أن إختزال الزرنيخات الى زرنيخيت شرط اساسى واجب (Perquisik) لنمو الضرر البيوكيميائي ، فالزرنيخ فى صورة زرنيخيت يمكن وأن يحل محل

الفوسفور في تفاعلات الفسفرة (Phosphorolysis) و التي محصلتها إنتاج
 جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات أى أن فعلها يرتبط بمنع تكوين الطاقة
 (Antienergy) من خلال منع عملية الفسفرة التأكسدية لجزيئات الأدينوسين
 داي فوسفات (ADP) الى أدينوسين تراى فوسفات (ATP) مما يؤدي
 لعدم تكوين الناتج المنفسر (BP) مما يؤدي بدوره للفقْد المستمر في
 مصدر الطاقة لتحلل المركب سريعاً بعد فوات الفرصة لتكوين
 الأدينوسين تراى فوسفات فمسار التمثيل السليم يتضمن أكسدة تلافائية و
 فسفرة للمركب (B) باستخدام الفوسفور الغير عضوي كمصدر للفوسفور
 و الإختزال التلقائي للمركب نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد الموكسد
 (NADP) الى صورته المختزلة (NADPH)₂ :



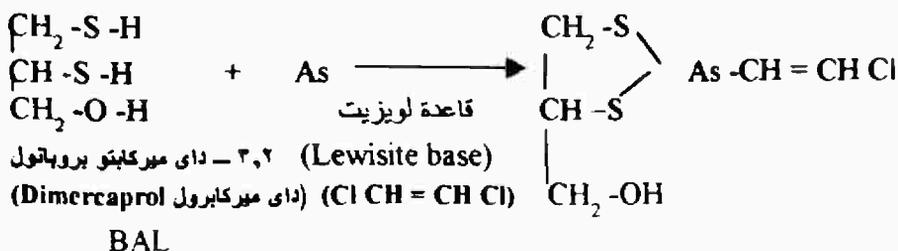
شكل رقم (3-2) : شكل تخطيطي يوضح مكان تدخل السموم

الزرنيخية

2- وهناك نظرية فعل أخرى تتخلص أليتها في مقدرة جزيئات المركبات
 الزرنيخية على الاتحاد والارتباط بمجموعات السلفهيدريل (S-H) بالمستقبل

الحيوى أو البيوكيميائى وبمعدل يتراوح بين ٢٠ - ٨٠ % فتحدث ترسيب كلى للبروتين (تجلط كلى) خاصة مع التركيزات العالية.

ويعضد ذلك فعلها على روابط الكبريت بالمستقبل (ذات الدور البالغ الأهمية فى المحافظة على شكل البروتين المميز) أنه عند حقن أو البال (BAL) يمنع استمرار التسمم بها لتنافسها مع جزئيات الزرنيخ على مجموع السلفهيدريل كما بالمعادلة التالية :



و الرأى السائد فى آلية فعلها يعزى الى قيام جزئيات الزرنيخ بتثبيط أنزيمات التنفس (Inhibition of Respiratory Enzymes) ، كذلك يرتبط بالمرافق الأترىمى (أ) (Co-) enzyme(A) المرتبط بأنزيمات نزع الهيدروجين من المركبات الحيوية بالجسم مثل الكربوهيدرات و البروتينات و الدهون .

و يلاحظ أن الزرنيخات الغير عضوية يمكن وأن تسبب نمو التخثر (Coagulation) للبروتينات عند تركيزات عالية ويظهر أن غالبية الفعل تكون أيضا على مجموعات السلفهيدريل (-SH) والموجودة بمواقع أنزيمية نشطة كذلك روابط الكبريت التى تربط السلاسل الببتيدية ببعضها (روابط ثنائية الكبريت) و التى تلعب دور كبير فى وجود وثبات تركيبة معظم البروتينات .

ومن خلال الآيات الزرنخة الثلاثة (Arscnolysis) و عملها كمضاد لمجموعات (SH) الانزيمية (Anti-SH enzymes) و تجمع البروتينات (Protein-Coagulation) وهنا نعود للسؤال : ما هو سبب التسمم بالزرنيخيت والزرنيخات الغير عضوية بالفقرىات واللاقارىات (حشرات) ؟ ففى الفقارىات فان الضرر يكون من الصور الذائبة بتركيزات منخفضة وعليه فان نمو التأثيرات

البروتينية المحتملة غير هامة ومن عمل قاعدة لويرنت (Lewisite) فان أنزيم البيروفيك أكسيديز هو الأنزيم الأكثر حساسية و لكن تثبيط أنزيم البيروفيك أكسيديز سوف يزيد مستويات البيروفات في الدم و كبديل فإذا كانت عملية الزنخة هي عامل أولى و الميتوكوندريا بالحيوانات المسممة سوف تظهر هذه العوامل في الفقرات المسممة . و الحيوانات المسممة تظهر نقص في سكر الدم وجليكوجين الكبد وزيادة بجليكوجين العضلات .

ويعالج التسمم بمضادات التسمم (Anti tode) والمحتوية على تركيز عالى من مجموعات السلفهيدريل (-SH) كالجلوتاثيون و السيستين (Cysteine) و البال (PAL) حيث تتحد مجموعات السلفهيدريل بها وتبعدها عن مكان الفعل لحين التخلص منها .

الفصل الثاني

السموم الفلورونية :

الفلوريدات

الفلور أسيتات

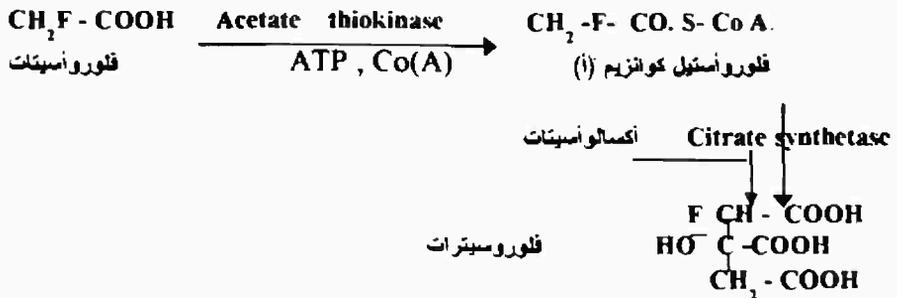
الفلور أسيتاميدات

الأعراض الناتجة عن الجرعات المميّنة

أستخدمت كثيرا من مركبات الفلور في مختلف الأنشطة كذلك
 الفلور أستيات وبعض المشتقات الأميدية (Amidic derivatives) و الفلور
 ايثانول و الفلور أسيتاميد (Fluoroacetamide). و تظهر الفلوريدات مدى
 متفاوت واسع من أعراض التسمم و التي تعتمد على كون السمية حادة أو
 مزمنة (قبي - إسهال - فقد الشهية (Anorexia) و ألم بالجسم)، كما تختلف
 درجة سميتها باختلاف المركب و نوعية الكائن . كما تظهر الاعراض
 التشريحية في صورة التهاب و انتفاخ ونزيف (hemorrhage) و تتركز
 بأنسجة القناة المعد معوية حيث تعد أنسجة المعدة حساسة جدا له.

فاذا كان التسمم مزمن (chronic poisoning) فيظهر تنقب العظم
 (Osteoporosis) و نقص الأستساح (هيوبلاسيا: Hypo plasia) بالأسنان كما
 يعيق و يثبط انتقال الصوديوم و هنا تتضطرب انتقال السوائل خلال جدر
 الخلايا المعوية . كما أنه يثبط العديد من الانزيمات مثل أنزيم : أدينيل سيكليز
 (Adenyl cyclase) و أنزيم : الأستيل كولين أستيريز (Acetyl cholinesterase)
 وهذا ما يوضح سبب الإسهال في أعراض التسمم .

فمركب صوديوم فلورو أسيتات و المستخدم كسم للقوارض (Rodenticides)
 أو مركب فلور أسيتاميدو المستخدم كسم حشري (Tritox) و الذي يمثل بالجسم
 الى فلوروأستيات وهذا الناتج التمثيلي هو السم الفعلي (Actual toxicant) ، شكل
 رقم (٣-٣) :



شكل رقم (٣-٣) : مسار تكوين المركب السام الفعلي للسموم الفلورونية

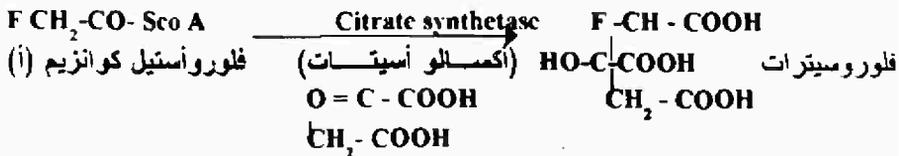
ولكن أنزيم (Aconitase) و الذي يستخدم السيترات لا يحولها الى فلورو ألفا-كيتوجلوتارات و لكن يسد هذا المصار فتزداد السيترات بالجسم وهذا الأنزيم (دورة كربس) هام في أكسدة الكربوهيدرات مما يؤدي للموت .

الأعراض الناتجة عن الجرعات المميّنة للفلورأسيتات :

بعد فترة تتراوح بين : ٢٠ - ٦٠ دقيقة تظهر الأعراض التالية :

- ١- تأثيرات كولونية خاصة التشنجات (Colonic effects especially tonic Convulsion)
- ٢- انخفاض واضح في درجة حرارة الجسم مع زيادة معدل ضربات القلب .
- ٣- زيادة مستوى السيترات (Citrate) بمعظم الأنسجة خاصة القلب و الكلى .
- ٤- الموت (Death)
- ٥- وجد أنه لا يؤثر على تثبيط أى أنزيم من ضمن ٤٨ أنزيم تم اختبارها .
- ٦- وجد أن له تأثير مثبط متأخر (Latent inhibitor) نتيجة تمثيل تحولي (metabolic conversion) وهو ما سماه العالم (Peters) بالتخليق المميّنت (Lethal synthesis) حيث يؤدي لتخليق مشتق نشط يؤدي لتراكم السيترات وهو حمض الفلوروأستيك ويحتاج لتكوينه أنزيم منشط للخلايا وهو فلورو أسيتيل كوانزيم (أ) و الذي يقوم بتكثيف الأكسالو أسيتات بلامسة أنزيم محفز للتكثيف ليعطى فلورو سيترات كما بالمعادلة التالية :

أسيتات ثيوكينيز



ومن الواضح ان كلا من الأتريمين : الأتريم المنشط للأسيتات والأتريم المنشط للتكثيف لا يتأثرا ولا يعاقا بمواد التفاعل الغريبة بينما الاتواع الملامسة للعمليات التالية هو أتريم الاكتيز (Aconitase) فهو حساس للفلوروسيترات ويعاقق بها (bloaked).

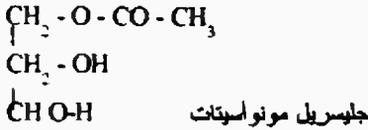
ولأن السترات تمثل بعد ذلك بانزيم (Aconitase) و لأن السيترات تتراكم و بتركيزات سامة كما سبق فليس معروف عما اذا كان الموت راجع لدورة حمض الستريك مما يؤدي بدوره لأضطراب عنيف فى التفاعلات المنتجة للطاقة وهو ما يعزى اليه الاتخفاض فى درجة حرارة الجسم ، أو قد يرجع لتراكم السترات فتكون هى العامل الأكبر ولو لحظة فى التفاعل المباشر أو الغير مباشر مع الكالسيوم و تكوين معقد معه .

و يكون العلاج بنقص مستويات الكالسيوم الحرة فى المساحات الحيوية حيث ترتبط ميكانيكية فعلها بتكوين معقدات مع الاتريمات الداخلى فى تركيبها الكالسيوم و الحديد و الماغنسيوم مثل الفوسفاتيز الحامضى (Acid phosphatase) فتتمنع اتحاد الكربوهيدرات بالفوسفات (تمنع الفسفرة) ، كذلك أنزيم الفوسفوليز (Phospholase) و أنزيم ATP-ase مما يؤدي فى النهاية لحفظ الطاقة لتثبيتها بالأتريم المحلل للأدينوسين ترائى فوسفات و هو ما يعزى اليه تسفير الانقباضات كذلك تثبيط أنزيم السكسينيك ديهدروجينيز (Succinic dehydro genase) و الإينوليز (Enolase) و الفوسفو جلوكو ميوتيز (Phospho - gluco mutase) فتعيق تمثيل الكربوهيدرات ، كذلك تثبيط أنزيم السيبتوكروم أكسيديز (Cytochrom oxidase) و الكاتاليز (Catalase) و الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و اليورينيز (Urinase) كما أن لها فعل تثبيطى جزئى على أنزيم الكولين استيرير (Choline esterase).

أما بالنسبة للسمية بالحشرات فهى مثبتة كامن يحتاج لتحويلها لمشق نشط يتحد مع المرافق الأتريمى (أ) ويتكون فلورو أستيل كو أنزيم (أ) يتكاتف مع الأوكسالوخلات فيتكون فلوروخلات المؤثرة على أنزيم الاكوميوتيز فتتراكم السترات مباشرة . و كما سبق تتراكم السترات بطريق مباشر أو غير

مباشر لتكوين معقد بين الفلورأستيك و الكالسيوم فيحدث نقص بالكالسيوم بالمراكز الحيوية كما بالشكل التالي رقم (٣-٤) :

و لم يعرف مضاد (Anti-dote) جيد للتسمم بالفلورو أسيتات إلا أن المونوأسيتين (Monoacetin) : جليسريل مونو أسيتات قد يفيد بعض الشيء : أما الاتقباضات فيمكن معالجتها بالباربيتورات (Barbiturates) .

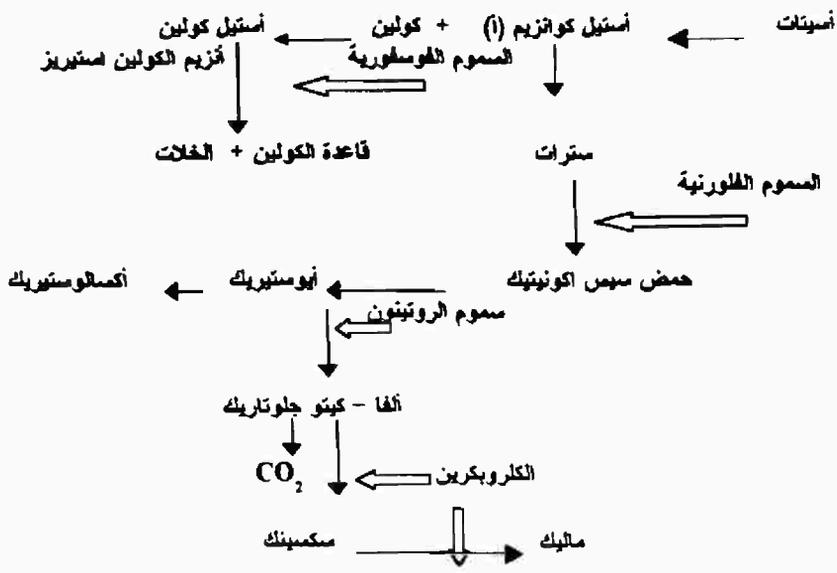


و هناك إيضاحات بأن الفلورأسيتات تقتل الحشرات (الصرصار الأمريكي) بنفس الميكانيكية وذلك بمدلولية الاعراض الظاهرة كالاتقباضات و المتبوعة بالانهيار (Prostration) وتراكم السيرات .

ومن المحتمل أن الفلوراستياميد يقتل الثدييات والحشرات بواسطة تفاعل تحليل مائي مسبق الى فلوراسيتات أى يحدث للفلور أسيتاميد تفاعل تخليق مميت (تحول تمثيلي) (Lethal Synthesis) على ثلاثة خطوات و يؤكد ذلك تراكم السيرات المساحي عقب استخدام الفلورا أسيتاميد مثل ما حدث عقب التسمم بالفلورو أسيتات .

و من نتائج أبحاث السمية أمكن معرفة و تتبع السمية الاختيارية فكانت للصرصار الأمريكي / للفئران = ٠,٤ . للفلورو أسيتات ، ٢,٦ للفلور أسيتاميد حيث التحلل المائي للفلوراستياميد الى فلور أسيتات يحدث سريعا فى الصرصار عن الفأر وهذا هو السبب فى الاختيارية الأعلى.

و من المحتمل أن الاستبدالات المختلفة لمركب : ن-فلوروأستياميد يتحلل مائيا أيضا لفلورو أسيتات بالرغم من الإحتمال المتردد (Faint possibility) بان كسر يمكن أن يحدث عند دخول الكو أنزيم (أ) ويتكون الناتج فلورأسيتيل كوأنزيم (أ) .



شكل رقم (3-4) : مكان فعل المسموم الفلورونية والفوسفورية العضوية و الروتينونات

و من هنا نسال : لماذا تظهر الضفدعة غير حساسة للفلوروأستيات طالما المركب يؤدي لتراكم السستيرات أكثر من باقي الثدييات. و لماذا لا تتسمم D) *ichapetallum cymosum* بالفلوروأستيات الخاصة بها بداخلها ؟ و لماذا يظهر الكبد كميات صغيرة رائدة من السستيرات.

وبالرغم من أن زرنیخات الرصاص المتعادلة (Paradoxically) بالضفدعة لا يظهر مثل هذه الزيادة ١٠٠ ملج /كجم فلوروأستیک تؤدي لزيادة المستوى من ١٠٠ - ٩٠٠ ميكروجرام /جم/٦ساعة ؟

و لماذا تجهيزات كبد الحمام (Piacon) و المحتوية على الانزيم المنشط للفلور أستيات و الانزيم المكثف لا يحول الفلور أستيات الى فلور سترات ؟ و لماذا تحول الخميرة الفلور أستيات الى أحماض فلور مثل فلور بيوتريك ، فلور هكساتويك أكثر من تحويلها لفلورو سترات .

و من المحتمل أن مثل هذه المركبات تلعب دورا في التسمم ؟ و مركب آخر له معنوية غير معلومة هو الفلورو أستيو أستيات و السذى ينتج عند المعاملة الدورانية لكبد الفئران (Perfuse) بالفلوروأستيات .

و تخليق الفلور سترات أقل فاعلية عن التخليق الحيوي للمركبات وقد أظهر أنه يحتوى على عدة مكونات وحتى تتم الأجابه على بعض هذه الأسئلة ما زال عنصر الشك من حيث الميكانيكية الدقيقة لفعل الفلور على الأعضاء موجود .

أما فلوريد الصوديوم (Sod-Fluoride) و الذى انتشر استخدامه كثيرا و كطعم (Baits) للآفات إلا أن سميته على النبات (Phytotoxicity) و العوامل الجوية (Weathering) أدت لمنع

إستخدامه بالرغم من أن بعض المركبات مثل فلوسيليكات الباريوم ($BaSiF_6$) والصوديوم سيليكو فلوريد (Na_4SiF_6) و الصوديوم الومنيوم فلوريد : الكريوليت , (Na_3AlF_6) والتي تلعب دورها البطئى خلال انقواد الفلور تدريجيا (كما بالزرنیخات) .

و يؤثر فلوريد الصوديوم على النمو و التطور الجنينى (Embryonic developing) وظهور التشوهات الخلقية (Teratogenesis) فأعراضه بالتدبيبات الغير بشرية والانسان والنااتجة عن التسمم بطريق الفم تكون ضعف الناتجة عن التأثير المباشر على القناة المعد معوية (قيئ و اسهال) والنااتجة عن امتصاص الفلوريد بالقناة المعدية والمتوزعة بصفة عامة فى الجسم (تشنجات وانخفاض ضغط الدم و الموت) .

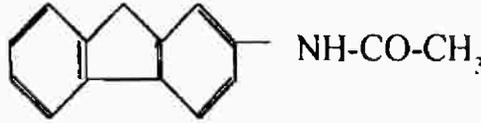
و عموما فالأعراض تتمثل فى سيولة اللعاب (Salivation) والام وتقلصات شديدة (convulsions) بالمعدة وقيئ (Vomiting) وإسهال (diarrhea) لحدوث تلف شديد بالأنسجة المخاطية المبطنة للجهاز الهضمى حتى يحدث الموت لفشل فى عملية التنفس لانخفاض حاد بمعدل التنفس والنبض حيث تأثيرها المباشر على عضلة القلب مريبك ومحير كما بالعديد من المثبطات الأخرى (زرنیخات - مالونات - فلوراستيات) و التى تسبب زيادة ممتدة فى قوة تقلص وانقباض العضلة .

ومن المحتمل أن الفلوريد يلعب دوره على الانزيمات كمثبط للفوسفاتيز و ATP-ase وهذا المسار يكون فى حالة زرنیخات الرصاص المتعادلة (Paradoxical) والذى يظهر فعلا فاعلية النظام الفسيولوجى . كذلك يكون الفلوريد معقدات مع الانزيمات المحتوية على معادن كالماغنسيوم مثل الفوسفاتيز والفوسفوريليز و ATP-ase، فالفوسفاتيز القلوى غير حساس والعكس مع الفوسفاتيز الحامضى ، كذلك انزيم البيرو فوسفاتيز بكرات الدم الحمراء يثبط بدرجة ٩٠% (وبواسطة 1.0×10^{-5} مولر) .

كذلك فالانزيمات المحتوية على المعادن كالكالسيوم والحديد مثل انزيم السكسنيك ديهدروجيز والايونليز والفوسفوجلوكوميوتيز والسيوكروم اكسيديز والبيرواكسيديز والكاتاليز أما انزيمات اليوريكيز (Uricase) و الكربونيك أنهيدريز والنيترات المختزل فيتأثر قليلا وعليه يمكن القول بان الفلورين يظهر تأثيره وفعله المميت عن طريق التأثير على أى من هذا العدد الكبير من الانزيمات البادئة (Key enzymes) .

لذا فليس من الممكن بدقة تقنين الضرر المؤدى للموت و يجب الأخذ فى الاعتبار بانه ليس للفلوريد فعل على النقل المحورى (Axonic transmission) .

كذلك فمركب ٢-أستيل أمينوفلورين يحت تكون النيوبلاسيا فى الجزء الغذى بمعدة الفئران .



2- acetylamino fluorene

والمماكن الفلورينى الأخر ن ، ن- ٧,٢ - فلورينيل داى أستياميد (N.N- 2,7-fluorenyl di acetamide) يمكن استخدامه لشرح تطورات الضمور والهيبربلاسيا والنيوبلاسيا بوضوح بمعدة الفئران و فى بعض الحالات يظهر ادينوكارسينوما بالامعاء .

و تظهر الاعراض المزمنة فى صورة تأثيرات ضارة (Deleterious) على الأسنان والعظام والتي تضعف وتصبح هشّة سهلة الكسر كما تخزن بها وزيادة مستواها بها تظهر فى صورة بقع ملونة بالأسنان (Fluorosis) ويفرز الزائد فى البول واللبن مع فقد الشهية وشحوب وصفرة بالوجه .

في حين تكون الاعراض بالحشرات تتضمن الاثارة الزائدة (Hyper excitability) المتبوعة بثبات أو بِلادة أو ترهل (Torpor) وخمول (Sluggish) ثم هبوط نبضى حتى الموت الذى يحدث خلال ٤-٤٨ ساعة وهنا يلاحظ موت موضعى حاد (Local necrosis) بالانسجة الطلائية (الاييسليوم) بالمعى الوسطى (Mid gut severe necrosis in epithelium tissue) في حين أن الاعراض الهمتولوجية تتمثل في ترسيب موضعى لمحتويات جدر الخلايا من الكالسيوم اللازم لصلابتها فتظهر كبقع بالخلايا الطلائية للمعى و تمثل اقصى استجابة حادة للتركيز الموضعى العالى. كما يحدث تآكل بالانسجة الطلائية للأمعاء كأقصى استجابة فيتحلل السيتوبلازم والنواة (لذا يعالج التسمم باملاح الكالسيوم أو ماء الجير كمادة مضادة للتسمم فترسب الفلوريد فى صورة فلوريد كالسيوم). فالهيدروكسلة الأئزيمية تحتاج للأكسجين والنيكوتين أمين داى نيوكليوتيد المختزل (NADH) المعتمدة على الهيدروكسلة وهى المسنولة هذا التنشيط فى حين أن النيتروأمينات والنيتروزأميدات ون-ميثيل نيروز يوريا لا تحتاج لهذا التنشيط وهى تحتاج لتفاعل تنشيطى لأظهار التسرطن حيث تفاعلها الأولى هو الأكلة .

الفصل الثالث

النيتروز أمينات و الأمينات لأروماتية

النيتروز أمينات

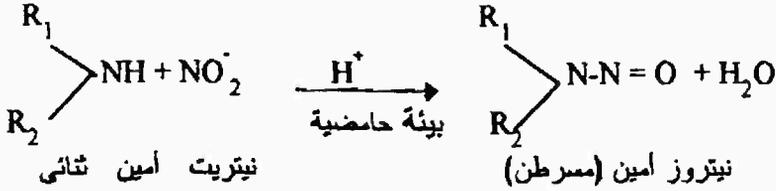
الأمينات الأروماتية

الميثيموجلوبينميا

التسرطن

النيتروزأمينات (Nitrosamines) :

و هي نواتج تفاعل بين الأمينات والنيتريت (nitrite) فى بيئة حامضية حيث يمكن وان تتحول الأمينات المتعاطاة (I ngested) فى الغذاء أو العقاقير المحتوية على أمين و فى وجود النيتريت إلى نيتروز أمين



و النيتروز أمينات مواد مسرطنة أساسا للقناة المعد معوية و هي فى تكوينها اما أن تكون خارجية المنشأ أو داخلية المنشأ (المعدة). فالخضروات النامية فى تربة غنية بالنيتريت تحتوى على نترات و التى تقوم الكائنات الحية الدقيقة بتحويلها الى نيتريت .

كذلك تستخدم النترات و النيتريت فى حفظ اللحوم مع الأخذ فى الاعتبار أن عمليات الطهى (cooking) تسمح بتكوين النيتروز أمين ، و فى بعض الأحيان تتواجد النيترات فى مياه الشرب .

أما النيترات الداخلية المنشأ فيمكنها أن تتحول إلى نيتريت بالبكتيريا الموجودة فى الفم أو الموجودة فى أكثر من منطقة بالقناة المعد معوية . وصيغة النيتريت كمكون عادى (حقيقى) للعاب و يتكون داخليا بتفاعلة مع الامونيا فى الامعاء .

و بعض العقاقير الجلدية تحتوى على مجاميع أمين و التى يمكنها على الأقل أن تنمو بالتفاعل مع النيتريت فى المعدة وتكون مركبات : ن-نيتروز وهى مركبات مسرطنة للمريء فى المعدة كما فى الجدول التالى رقم (١-٣) .

فمثلا مركب ن-ميثيل-ن-نيترو-ن-نيتروز جوانيديين تحت
الفئران على تكوين القرحة الكيمائية و ميتابلاسيا الامعاء وضمور
مخاطية المعدة.

أما مركب ميثيل نيتروز جواندين و الملوث لمياه الشرب يؤدي لتغيرات
في طبقة المخاطية (I. mucosal) كالتالى :

- أديما والتهابات فى الطلانية
- تغيرات حويصلة فى الغدد (cystic changes).
- فقد فى الطلانية الغدية (glandular Epi. loss) بجانب
هيبوبلاسيا و كارسينوما بدرجات مختلفة .

الامينات الأروماتية :

تعد الامينات الأروماتية هى المسئولة عن نوعين من التغير السام
ألا وهما :

أ- الميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) :

ب- التسرطن الخفيف : مثل الامينات الاروماتية وحيدة الخلية (Mono cyclic aromatic amines.) و أكثر الامينات ذات التأثير المسرطن هى
الامينات الأروماتية ذات الحلقتين أو أكثر فهي تظهر تأثير متخصص
عضوى ، فسرطان المثانة البولية هو أقوى الانواع المعروفة جدا
لتأثيرها ولكن اختياراتها يكون للكبد أوللصدر (breast).

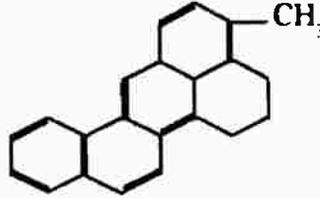
وتعد عملية ن- هيدروكسلة (N- hydroxylation) المتنوعة بعملية
(glucuronidation) فى الكبد ، وبعد خروج المادة وافرازها
بالصفراء فأنها تصل للقولون وهنا ينفصل الارتباط عنها بواسطة
بكتيريا الامعاء .

الفصل الرابع

الهيدروكربونات الأروماتية
عديدة الحلقات

الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات (Aromatic hydrocarbons poly cyclic)

توجد كذلك المركبات الأروماتية الهيدروكربونية العديدة الحلقات كمكونات في المواد الغذائية التجارية ، فمركب: ١ ، ٢ ، ٥ ، ٦ - داي بنزين انتراسين له تأثيرات سرطانية كذلك المركب : ٢٠ - ميثيل كولانثرين .



20- methyl cholanthrene

و تكون أول التغيرات في الشكل الخارجي (المورفولوجية) الملاحظة في اخاديد ليبركون حيث تتحول الطلائية الى هيبربلاسيا وفي بعض الأحيان إلى نسيج مصنف كاذب مع العديد من الانقسامات الميتوزية .

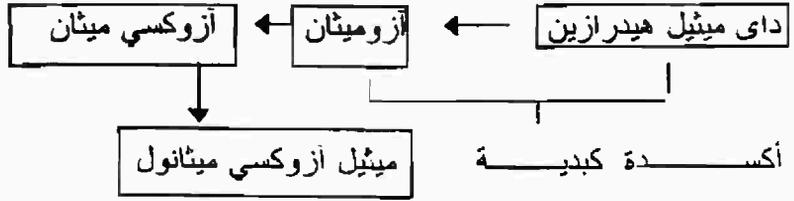
وقد تمتد عمليات تكوين الكارسينوما الى الطبقة المصلية (Serosa) ويكون أنتقال العلة من مكان لآخر (metastases) الى الغدد اللمفية الأصلية .

وبالفتران فان السرطان ينمو في الجزء الغدي من المعدة و الجزء الأمامي منها وقد يتكون بمريئ الانسان المعامل بمركب الميثيل كولانثرين .

أما مركب الداي ميثيل هيدرازين (dimethyl hydrazine) وتركيبات المشتقة مثل ازوكسي ميثان (Azoxy methane) فغالبا ما يستخدم كنموذج في تجارب الأورام القولونية و يحتاج الى عملية تنشيط لأظهار أثره المسرطن حيث ينشط في الامعاء أو الكبد ففي الكبد فان نواتج تمثيلها تفرز في الصفراء و تصل الى الامعاء .

والتركيزات القليلة منه تسبب سرطان كبدى ومريئى والتركيزات العالية تسبب ورم قولونى .

ويتأكسد مركب داي ميثيل هيدرازين بالكبد الى آزوميثان والذى يتحول بدروه سريعا الى آزوكسى ميثان كما بالشكل التالي رقم (٣-٥) :



شكل رقم (٣-٥) : الأكسدة الكبدية لمركب داي ميثيل هيدرازين إلى آزوميثان

أما الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية فتظهر أعراض غثيان (Nausca) و فقد الشهية (Anorexia) و قيئ و ألم بالبطن وإسهال ونزيف .
و سمية الهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية تكون فى التتابع التالى :
المركبات الفلورونية < المركبات الكلورونية < المركبات البروميديية < المركبات اليودية .

والتأثيرات الموضوعية لا تظهر انها تلعب دور هام فى حث السمية المعوية وهذا ما يظهر فى الاعراض المتشابهة سواء عند تعاطيها بالفم أو المتعاطاه عن غير طريق المريئ (parenteral) وغالبا ما تنتهى السمية المعوية الناتجة عن الهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية بتأثيرات اصابة الكبد .

والتمثيل التنشيطي (metabolic activation) هو الآلية المحتملة التي تشارك في حدث التثقب الورمي : تكوين الاورام الخبيثة(نيوبلاسيا)المعد معوية . فالآلية المتوقعة للسمية المعوية والتسرطن بمركب داي كلوروايثان هي تكوين المستارد الكبريتي وهو نوع من الجزئيات المزلكلة (alkylating molecules) .

أما المواد الهيدروكربونية الكلورة ثنائية الحلقة والمستخدمه مثل الكلوردان و الالدين فاتها تظهر سمية معوية مماثلة للسهيدروكربونات الاليفاتية الكلوروية ، كما بالجدول التالي رقم (٣-٢) .

جدول رقم (٣-٢) : السمية المعوية و الكبدية للهيدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية .

Substance	Hepatic	Abdominal Intestinal						Species
	lesion	Vomiting	Diarrhea	pain	hemorrhage	Congestion	Anorexia	
CH_2Cl	x	x				x		Animal Man
CH_2Cl_2	x	x	x	x	x		x	Animal Man
$CHCl_3$	x	x						animal man
CCl_4	x							animal man
$C_2H_5CH_2Cl$	x	x		x	x			animal man
$C_2H_5CH_2Cl_2$	x		x		x	x		animal man
$Cl_2CHCH_2Cl_2$	x	x	x	x	x	x		animal man
Cl_3CCH_2Cl	x	x	x	x	x		x	animal man
	x	x	x	x			x	animal man
	(x)	x		x				

الفصل الخامس

سموم متنوعة

البيفينولات عديدة الكلور (PCBs) (Poly chlorinated bi phenols):

تستخدم البيفينولات عديدة الكلور في الصناعة علي ما يقرب من أربعون عاما وذلك لما لها من مقاومة لفعل الحرارة كما أنها لا توصل التيار الكهربى وغير مشتعلة ولهذا تستخدم في المبادلات الحرارية (heat exchangers) وفي صناعة البلاستيكات والبويات والاصماغ والمواد اللاصقة ولهذا وجدت في النهاية في كثير من الانواع الحيوانية نتيجة أخذها وهضمها مع الطعام والذي ربما يكون له تأثيرات مختلفة واغلبها أهمية هو التهاب غشاء المعدة المخاطى (gastritis) و تضخمة (Hyper trophic) حيث لوحظت أول مشاهدات هستولوجية كتغيرات قوية (drastic) في المجموع الخلوى على مستوى مخاطية المعدة ولقد لوحظ ذلك فى الكلاب من النوع (primates) و فى الخنازير ولم تلاحظ فى الارانب والكلاب و الاغنام.

ويتقدم الحالة يتطور ويتفاقم الضرر (aggravated lesion) و يكون هناك تحول كامل أو كلى إلى خلايا مخاطية مع تضخم زائد (hyper trophy) للطلائية الغنية بالمخاط .

التوكسينات (TOXINS) :

وأحسن مثال لذلك هو توكسين فطر الفيوزاريوم (T_2 - Fusarium Toxin) وهو المكون الرئيسى فى المستخلص الكحولى لمزارع فطر *Fusarium poae* وفطر *Fusarium sporotrichioids* هما المسئولان عن السمية الناجمة عن الخبز المصنوع من الحبوب المخزونة تحت ظروف غير جيدة (inadeqnatly) وهو أحد أكثر السموم سمية و تهيجا ويؤدى إلى هيبربلاسيا فى الفئران وفي بعض الأحيان إلى أورام فى القنأه المعد معوية.

أما مركب كاراجينان (Carragenan) المستخرج من الحشائش البحرية (Red sea weed) وكذلك مركبات الدكستران (dextran sulfate) وهى

مركبات كبريتية للجلاكتوز عديد السكريد وموجود فى مختلف انواع حشائش البحر (sea wood) ويستخدم فى منتجات الغذاء وأدوات التجميل (cosmetics) والعقاقير الجلدية (plarmia ceutials) وأساسا كمواد مثبتة ومستحلبة .

ولقد أستخدم الاول بفرنسا لعلاج قرحة المعدة (peptic ulcer) الذى يقود لالتهابات و التسخ أى تحول نسيج لنسيج آخر (ميتابلاسيا) و تشؤ ورمى (نيوبلاسيا) ، و فى تجارب الفئران أدى الى التهاب غشاء القولون المخاطى (colitis) مع خرايج مدفونة (crypt abscesses) وعدم ترشيع الخلايا (infiltration by neurophils) وقرح صغيرة و ضمور فى طلائية القولون .

و فى الجرعات العالية تتطور الاورام وتتطور القرحة بالأرانب فى القولون مع ورم فى الغشاء المخاطى :سليلا (polyps) و لكن لا توجد آثار لأورام خبيثة .

العقاقير الدوائية

رغم كثافة البحوث والتجارب المطولة والمكثفة التى تجريها شركات الأدوية على أى دواء جديد تحت الاختبار ، إلا أن بعض هذه الأدوية تظهر آثار جانبية متفاوتة فى درجة خطورتها وذلك تبعا لنوعية تركيبها الكيمىاى وطبيعة المرض المستخدمة من أجله

فعلى سبيل المثال العقاقير المستخدمة فى علاج قرحة المعدة (H_2 antagonist cimetidine) حيث وجهه الأنتباة للعلاج على المدى الطويل بواسطة (H_2 Histamine antagonists) وهما مستقبلين مختلفين رؤيا انهما هامين للأنفعال الرئيسية للهستامين و سميأ (H_1, H_2) و الذى ربما ينتج تشؤ ورمى (نيوبلاسيا: Neoplasia) حيث لوحظ تطور بالمرض إلى نيوبلازما (Neoplasma) أى إلى ورم خبيث من أورام حميدة (benign).

ومن المحتمل أن إتحاده مع مجموعة نيترو يعطى نيتروز سيميتدين (Nitros cimetidine) و نيتروز جوانيدين مع تركيبات مشابهه

للتركيبية: ن - ميثيل - ن - نيترو - ن - نيتروز جواندين . حيث
وجد أن تعاطى الكلاب لمدة 3-5 أسبوع من (Cimetidine) لم يحدث
تكوين ميتابلاسيا أو دسبلاسيا أو نيوبلاسيا ولكن يزيد الأورام العليا
الملاحظة عند التعاطى لفترة طويلة (Long term) .

إضافات الأغذية و ملوثاتها (Food additives & Contaminants) :

إضافات الأغذية مواد تضاف للغذاء لحفظ نوعيته (Quality) أو
لتحسين لونه و رائحته وهي مواد خاملة فسيولوجيا ومع ذلك قد تسبب
تأثيرات سامة على القناة المعد معوية و الأكثر أهمية هو احتمالية أن
نواتج تمثيلها الهضمي (Degradative metabolites) بواسطة الكائنات الحية
الدقيقة بالأمعاء تكون ذات سمية عالية عن المركب الأصلي (Intoxication)
بواسطة بكتيريا الأمعاء إلى سيكلو هكسيل أمين ويعتقد ويتوقع أنه مادة
مسرطنة كما أنها تمتص و تخرج في البول بدون تغيير .

و تدخل اضافات الأغذية ،جدول رقم (3-3) الي الجسم عن
طريق الفم عند حرق الغذاء مما يؤدي لتواجد تركيزات عالية منها في
القناة المعد معوية عن أى أنسجة أخرى وهذه التركيزات تسبب اضرار (Lesions)
خاصة الحكة (Irritation) والتحويلات الحيوية سواء بالكائنات
الحية الدقيقة أو بخلايا مخاطية القناة المعد معوية نفسها .

وقد يكون منشأ هذه المواد السامة في الغذاء هي الممثلات
الميكروبية أو نواتج انهيارها و المتكونة خلال عملية هدمها (decomposition)
أو خلال التخزين الغير جيد .

جدول رقم (٣-٣): أمثلة للمواد السامة في الأغذية

المادة السامة	الجوهر اللشط بها	المصدر	المصو المستهف
<u>نباتية</u>	جليكوسينولات	كرنب	الغدد الدرقية
	نيتريت-نترات	سبانخ	ميثيموجلوبيبينيميا
<u>حيوانية</u>	ليوبروتينات	سمك	كفي و صداع
	نيتروز أمينات	نيتريت و امنات ثاثوية	مسرطنة
<u>تجهيز الغذاء</u>	نواتج تمخين	بروتينات	مسرطنة
<u>ملوثات</u>	بقايا مبيدات	فوسفات عضوية	الجهاز العصبي المركزي
<u>أضافات اغذية</u>	مكارين هيدوكسي انيسول البيتيل	غذاء دهون و زيوت	مسرطن مسرطنة

أما بالنسبة للأغذية المحتة لحدوث تغيرات بحيوانات التجربة مثل التضخم (Enlargement) أو أنتفاخ الأعور (cecum distension) كما يحدث في السوربيتول (Sorbitol) أو اللاكتوز و البكتين فهي ليست سامة بنفسها فربما تمتص بالامعاء ببطئ أو لامتص وربما تثبط النشاط الأسموزي أو تسبب قرح .

أما مكونات الغذاء السامة مثل مشتقات النيتروز و المتكونة من النترات المهضومة مع الغذاء فهي مسرطنة لحيوانات التجارب و كذلك الإنسان . فالنترات مكونات طبيعية في النباتات كالسبانخ والحبوب والراوند (rhubarb) كما أنها قد تضاف للغذاء كما سبق كمادة لها تأثير

مضاد للبكتيريا في نفس الوقت تتكون من بكتيريا النترات المختلفة فى الكبد البشرى .

فأكثر من ١٠٠ مركب من النيتروز أمينات والنيتروز أميدات اختبرت على الفئران وكانت أغلبها مسرطنة حيث تأثرت أعضاء القناة المعد معوية السفلى خاصة بالنيتروز أميدات فى حين أثرت النيتروز أمينات أوليا على المريء و البلعوم .

أما التوكسينات النباتية (Phyto toxins) ذات المنشأ الخضرى فكانت مسرطنة معمليا و لكن أستجابتها (relevance) للإنسان لم يتضح اثباتها بعد ، فالعديد من الهيدرازينات مسرطنة و مطفرة (Mutagenic) . والكميات الكبيرة منها الموجودة فى عيش الغراب (المشروم) كذلك الفلافونويد النباتية(Flavonoids) مثل اليورسيتين (Urcetin) الموجودة بالقهوة و الشاي (Kaempferol) و كلاهما لها تأثير سام وراثيا للإنسان وكما سبق فالسيكلومات تتحول بفعل البكتريا الي سيكلو هكسيل أمين وهو نفس الحال مع السكرين ، جدول رقم (٣-٤) .

أما بالنسبة للبيدات الأظعمة الحمية (dietary) فهناك اشتراك بينها وبين موقع الورم وغالبا ما يكون على القولون وربما تكون الدهون الغزيرة (Rancid) هى المكونة للعامل المسبب أما الأحماض الدهنية الغير مشبعة و الكوليسترول فتتأكسد بسرعة بطرق مختلفة للتخضير و ربما تسبب تشوهات بادنة (initiators) أو متطورة (promoters) . والأكثر من ذلك فالهيدرو بيرواكسيدات تعطي شقوق أكسجين و التى بدورها تكون مطفرات (Mutagens) ومسرطنات (Carcinogenesis) ، ويفترض ان الليبيدات تسبب تطور سرطان القولون بالطرق المختلفة التالية :

• زيادة فى تركيزات الأحماض المرارية الثانوية (ليس فى الانسان)

• تغيرات فى الكائنات الحية الدقيقة بالامعاء

• تأثيرها على العقاقير و الممثلةات

جدول رقم (٣-٤) : مآل بعض أضافات الأغذية في القناة الهضمية :

تغيرات بالقناة المعد معوية	اضافة الغذاء
لايغير الامتصاص و الاقراز خلال البول ربما يسبب تغير في الكائنات الحية الدقيقة	سكارين الصوديوم
تنتشر في الاثنى عشر وتكون الفورمالدهيد والامونيا وارتباطات للفورمالدهيد مع البروتينات	هكسا ميثيلين تترامين
تتهار في الامعاء الدقيقة جزئيا ونواتج انهيارها تكون قرح	كاراجينان
تدخل دورة المعدة-العاب ثم تختزل ببكتريا الامعاء الى نترت	نيترات
تتحلل مانيا في الامعاء الدقيقة وتكون أحماض دهنية تمتص	أمترات البوليجليسرول
يمتص ببطينى في الاثنى عشر بالانتشار الملبى ويتفاعل مع الكائنات الحية الدقيقة فنتج مواد نشطة وغازات	سوربيتول

والجدول التالي يوضح بعض الأمثلة لأضافات الأغذية بأقسامها المختلفة تبعا للوظيفة المستخدمة من أجلها وتأثيراتها المتوقعة علي حيوانات التجارب ، جدول رقم (٣-٥):

جدول رقم (٩) : أمثلة لأضافات الأغذية و تأثيراتها المتوقعة

Presumed effect	food additive	Class
carcinogenic to liver (mouse)	Butylated hydroxy toluenc	١- مواد مانعة للتأكسد
carcinogenic to stomach (rat)	(butylated hydroxy anisole)	: (antioxidants)
carcinogenic	(alkyl gallates)	٢- مواد مضادة للبكتيريا
allergy	(benzoic acid)	: antibacterial agents
carcinogenic	(nitros amines)	٣- مواد ملونة :
hypertension	(sodium chloride)	: coloring agents
thyroid carcinogen	(erythrosin)	٤- مواد محلبة :
cecal distension	(caramel colorants)	: sweeteners
allergy	(azo dyes)	٥- مبيدات فطرية :
carcinogenic to bladder	(saccharin)	: fungicides
carcinogenic to bladder	(cyclamates)	٦- مواد نكهة :
carcinogenic to bladder	(o-phenyl phenol)	: flavor enhancer
chinese restaurant syndromic	(mono sodium glutamate)	

أما بالنسبة للمواد الغذائية المطبوخة فان حرارة الطهي تسبب تفاعلات تكون نتيجتها تحلل حرارى (pyrolysis) فيتكون نواتج حرارية عالية التعقيد لها درجات سمية و مطفرة خاصة الهيدروكربونات الاروماتية عديدة الحلقات و المتكونة خاصة عند الشواء (fried roasted or grilled).

أما الغذاء المدخن (smoked) و المشوى (roasted) و عملية تحميص القهوة تعد مصادر أساسية للهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات .

وعليه يرجع التطفر في حالة الأطعمة المطهية جيدا (well cooked) الي التحلل الحرارى للأحماض الامنية و البروتينات ونواتج الانهيار للأحماض الامنية(فالتربتوفان يودى لتأثير مطفر بعد التحلل الحرارى) و السكريات (كرملة السكر) ربما تحتوى على كبيرة من حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) كعامل متلف (DNA - damaging factor) .

أما التحلل الحرارى للبيدات فيعطى مكونات مختلفة لها تركيبات لم يتعرف عليها تماما للآن ولها تأثيرات مسرطنة .

للعقاقير الطبية :

معظم العقاقير المتعاطاه بالفم تسبب تفاعل عكسي (adverse reaction) أو تأثير جانبي (side effect) أو تأثير سام (toxic effect) خاصة على القناة المعد معوية تتراوح بين المتوسط والشديد مثل التهاب الغشاء المخاطى للقولون (colitis) والاغشية الكاذبة (Pseudo membranous) و بعضها يسبب قرحة (ulcer) و تآكل (erosions) و قرحة معدية (peptic ulcer) .

فحمض الأستيل ساليسيليك يسبب ديسبلاسيا لحوالى ٦% من المرض تقريبا فيبدأ بأدماء للقناة المعد معوية عند تركيزات ٥٠ مللج / يوم حيث يقسم المجموع بالنسبة لأعراضة الي مجموعة بها ادماء ومجموعة بدون ادماء . أما الجرعات العادية للعلاج فتقود الي ضغط فى الدم بنسبة ٣ - ١٥ ملل / يوم فى محفظة الامعاء و الاستخدام المزمّن تلاحظ علاقة ارتباط بينة و بين زيادة النزيف بالقناة المعد معوية وتقرحات بالاثنى عشر (التقرح هو فقد فى الاتسجة السطحية للعضو)

نتيجة موت موضعي فيها (تتركز) و الذي يعزي الى التأثير المدمر لها (destruction) فالتقرحات أكثر شيوعا وأكثر أهمية من حيث ضررها الانتهابي . والتقرحات والتي لا تنفذ أو تصل إلى الطبقة العضلة المخاطية تسمى بالتآكل (Erosions) وأغلب التقرحات تكون بالمعدة .

و بالإنسان فإن التقرح المعدي غالبا ما يتطور و يصل لقرب العضلة العاصرة البوابية (pyloric sphincter) والتقرحات فى الأنتى عشر غالبا ما تكون موضعية مع حدود واضحة . وغالبا ما تتطور القرحة المعدية (peptic ulcer) نتيجة الأنتاج الزائد للعصير المعدي وتشمل نزيف وتقوب (perforation) و اختناق (obstruction) .

والعقاقير المسببة للتقرحات غالبا ما تتضمن المواد المسببة للتهيج المباشر والتهاب المخاطية و الهيبوكسيا(نقص الأكسجين) والعقاقير الغير أستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAID.S) و الممييزة تأثيرها بغياب الخلايا الملتهبة.وأهم مايميز قرحة الساليسيلات هو وجود مجموعة الكربوكسيل الغير ماستره .

أما المرض بالروماتيزم (rheumatoid) المزمن و المتعاطين للأسبرين فيظهر في حوالى ٥٠% من المرضى تأكل معدي و ٢٠% حالات قرح معدية . و حدوث القرحة المعدية بتجهيزة الاسبرين والية تكوينه لم تتضح بعد بالكامل ولكن التأثير الواضح هو اضطرب بالمخاطية وتدفق البروتونات للخلايا و يتبع ذلك نزيف.

كما أن الأسبرين ،والعقار المضاد للالتهاب (NS A I Ds) فتؤدى لتثبط تخليق البروستاجلاندين كما أن تطور القرحة المعدية يساهم فى هذه العملية ويقود التثبط الى انقباض الاوعية الدموية وزيادة الافراز المعدي كذلك زيادة فى هشاشة (fragility) الشعبات الدقيقة وزيادة تحلل الفيبرين (fibrinolysis) ويمتد وقت النزيف. كذلك يساعد قرص الاسبرين على تثبيط تخليق الجليكوبروتينات المخاطية. وتزيد الكحولات التأثير الضار بالانسان والفئران .

أما مركب أيوبروفين (Ibepufen) فيظهر له تأثيرات عكسية قليلة عند القناة المعد معوية و تظهر تأثيراته على نسبة تتراوح بين ١٠ - ٣٣% من المرضى. في حين مركب فيتوقع أن له تأثيرات سامة على المعدة في ٢٠ - ٤٢% من المرضى في حين مركب أما مركب ديكوفيناك (dichofenac) فتظهر تأثيراته على نسبة تتراوح بين ١٣ - ٢٠% من المرضى.

أما مركب بينوكسا بروفين (Benoxapufen) و المسحوب من السوق فله تأثيرات خطيرة على الكبد والقناة المعد معوية و الجلد و الاظافر.

أما مركب أسيتامينوفين :بارا-أسيتومول (Acetamins phens) فله تأثير مانع للحمى (antipyretic) و له صفات مسكنة للألام وتأثيراته الجانبية قليلة بالرغم من أنه مدمر للقناة المعد معوية كما يسبب نزيف (hemorrhage) ومثبط متوسط لتخليق البروستاجلاندين و له تأثير مقل أو مخفض للتفرحات المعدية الناتجة للأسبرين في الكلاب .

المواد الأكلة (Crimosives) :

فهي مواد ذات تأثير موضعي فتناولها مع الطعام يؤدي لقيئ و ألم بالبطن و إسهال مدمم و هستولوجيا يظهر موت موضعي (تتكزر) لأنسجة القناة المعد معوية خاصة في المعدة و الجزء القريب من الامعاء الدقيقة مع تكسر في الهيموجلوبين وهو ما يسبب اللون الغامق في البراز (stools) . و المواد القلوية تتلف العضو أوليا بالتحليل المائي الناتج في الانسجة فتظهر جيلاتينية بعض الشئ .

المواد المنظفة (Detergents) :

فتخفف القيئ مثل البولى فوسفات في مساحيق الغسيل و أخذها مع الطعام أو مع البورات يسبب الغثيان (nausea) والقيئ و ألم البطن و إسهال .

فهى مواد مهيجة موضعية و يكون تأثيرها بذلك على الطلائية السطحية و يتحدد تأثيرها بطريقة التعاطى ، فالتعاطى بالقم يتبعه الاحتقان (Hyperemia) و بزيادة الجرعة يظهر الموت الموضعي (التكزز) . فالفورمالدهيد: وهو أكثر مجموعة الألدهيدات سمية . فحاليله المخففة تكون موجودة بصورة بولمر وحيد (monomer) وهو الاكثر سمية أما الصورة العديدة فسميتها تكون عند التركيزات العالية . ويتضمن تأثيره عدة خطوات متتابعة تشمل الاضافة لمجموعة الكربونيل ثم خطوة التكثيف وهو ما يؤدي لتكون قنطرة الميثيلين من المجاميع الوظيفية المميزة فى البروتين .

الايوكسيدات:

وهى مواد اليكتروفيلية لها صفات مؤلثة و لها تأثير موقف (cytostatic) وتأثير سام على الخلايا (Cytotoxic) و تعد حلقة (oxirane) فى الايوكسيدات عالية النشاط وتتفاعل بالاضافة مع حمض الهيدروليك والماء بالقناة المعد معوية فتكون النتيجة تكوين الايكلوروهيدرين و الجايكول على الترتيب.

فالعديد من الايوكسيدات تدخل التفاعل فى بيئة حامضة كبيئة المعدة و هذه التفاعلات يمكن اعتبارها كعمليات ازالة السموم (detoxication) وهناك فرق ضعيف بين السمية الحادة والمزمنة للايوكسيدات وعموما تتلخص أعراض التسمم بها فى: غثيان و قيئ و اسهال ونقص فى الوزن مع فقد فى الخلايا و تسطح المخاطية (flattening) و فقد فى الوظيفة المعوية ونقص فى معدل امتصاص الماء (اعادة الامتصاص) و تكون ونتيجة ذلك أسهال كذلك كبريتات الميثيل وداى ايثيل سلفيد أيضا مواد مؤلثة ونظرا لطبعها المؤلثة فإنها تقسم كمواد مسرطنة (خاصة الايوكسيدات) .

مثبطات انزيم الكولين استريز (Cholin esterase inhibitors):

مثل المركبات الفوسفورية العضوية (كالباراكسون) و الذى يرتبط بالانزيم ارتباطا (تنشيط) غير عكسيا من خلال عملية فسفرة

حمض السرين بالمركز النشط بالانزيم و هو ما يؤدي لتراكم مادة الاستيل كولين فتظهر تأثيرها السام .

أما المركبات الكربماتية العضوية فترتبط (تنشط) ارتباطا عكسيا فيتراكم الاستيل كولين مؤدية لأعراض سامة أو القنساء المعد معوية وتظهر الأعراض في صورة : غثيان و ابيضاض في لون الجلد و قيى و تشنج معوى (Intat-cramps) و تبرز (defecation) مع حدوث إسهال .

وزيادة في نغمة و تضاعف الانقباضات و نشاط موجاتى (peristaltic) لكل من المعدة و الامعاء و هو ما يزيد الاقرازات و هذه الظاهرة تظهر نفسها كنوبات (bouts) فى ألم البطن و هي الآلية المركزية المفرض أنها المسببة للغثيان و القيى .

المعادن (Metals) :

بعض هذه المعادن يكون وجودها ضرورى لوظائف أساسية لأنسجة الأعضاء الا أنها يمكن أن تسبب تفاعلات سامة إذا ما أخذت مع الطعام بكمية كبيرة .

و التسمم المعد معوى المعدنى غالبا ما يتميز بكونه حاد و غالبا ما تختفى الأعراض بعد فترة قصيرة و الجرعة السامة غالبا ما تكون عالية جدا عن الكمية المأخوذة مع الطعام . والأعراض أساسا تكون غير متخصصة و قلما تصاحب بتحورات بيوكيميائية فى الامعاء .

أما التسمم المزمن المعدنى فيتميز بظهور أعراض (صفات) متأخرة فى الظهور و هو ما يعنى بأن الأعراض لا تظهر إلا بعد فترة متأخرة (التسمم بالرصاص) حيث يستمر فى الجهاز العصبى المركزى لسنوات حتى يظهر الأعراض .

و يعتمد التأثير العكسى للمعادن على مكان التعريض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق وملامسة الجلد هي طرق الدخول (التخلل) الرئيسية و غالبا ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية فى الحالات الغير عادية مثل تعاطى على عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة

و يعتمد التأثير العكسي للمعادن على مكان التعريض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق أو ملامسة الجلد هي طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالباً ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية في الحالات الغير عادية مثل تعاطي عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements) المعدنية الوقائية (prophylaxis) كذلك التلوث البيئي بالمنتجات الصناعية وعادم السيارات وأحترق الوقود كذلك العقاقير الطبية المستخدمة في إزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألومنيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدمة لحث عملية القيء فيجب الذكر بأن النحاس رغم كونه معدن مهم و ضروري للجسم وهو في نفس الوقت له سمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة بأملاحه . ويشير لون القيء الأخضر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكآبة (Manic depressive) فوصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدي لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الاثيميا وكبريتات الزنك للجروح و— (Superficial anorectal disorders) فتركيزاتها العادية لا تقود لأي تأثيرات جانبية ولكن أخذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوي . أما تحضيرات الحديد في عقاقير الحديد الخاصة بالاثيميا خاصة مع الأمهات فإن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال الرضع . وزيادة جرعة الحديد فتسبب تهيج في مخاطية المعدة و قيء وإسهال منم كما أنها تسبب الحث على إصابة القناة المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنات الحية الدقيقة وعلية فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينية نمو الممببات المرضية للبكتيريا (pathogenic bacteria) كما أنه يترسب في الأوعية الدموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد للشهية والغثيان والم بالبطن وقرح وموت موضعي لأماكن بالقناة المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيان والقيء تتطور في فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة لأن فتلون البراز أو القيء يشير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المدمم والذي يعزى للمعادن الأكلية (Crooosssive metal) والمسببة لقرح في القناة المعد معوية بمجدول رقم

و يعتمد التأثير العكسي للمعادن على مكان التعريض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق أو ملامسة الجلد هي طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالبا ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية في الحالات الغير عادية مثل تعاطي عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements) المعدنية للوقاية (prophylaxis) كذلك التلوث البيئي بأنبعاثات الصناعة وعدم السيارات وأحترق الوقود كذلك العقاقير الطبية المستخدمة في إزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألومنيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدمه لحث عملية القيئ فيجب الذكر بان النحاس رغم كونه معدن مهم و ضروري للجسم وهو في نفس الوقت له سمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة بأملاحه . ويشير لون القيء الأخضر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكآبة (Manic depressive) فيصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدي لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الاثيميا وكبريتات الزنك للجروح فتركيزاتها العادية لا تقود لأي تأثيرات جانبية ولكن أخذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوي . أما تحضيرات الحديد في عقاقير الحديد الخاصة بالاثيميا خاصة مع الأمهات فإن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال للرضع . وزيادة جرعة الحديد تسبب تهيج في مخاطية المعدة و قيئ وإسهال منم كما أنها تسبب الحث على إصابة القناة المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنات الحية الدقيقة وعلية فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينبة نمو المسببات المرضية للبكتريا (pathogenic bacteria) كما أنه يترسب في الأوعية الدموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد للشهية والغثيان والم بالبطن وقرح وموت موضعي لأماكن بالقناة المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيان والقيئ تتطور في فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة لأن فتلون البراز أو القيئ يشير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المنم والذبي يعزى للمعادن الأكلية (Crooosive (metal) والمسببة لقروح في القناة المعد معوية ،جدول رقم (٣-٦) .

مع اضطرابات بالقناة المعد معوية مثل زيادة الدهون في البراز (Steatorrhea) وهذا ناتج لعدم الكفاءة نشاط أنزيم الليباز (Lipase) خاصة مع مرضى البنكرياس الغير كفاء .
أما الكالسيوم فينشط بعض الأنزيمات و في الامعاء ينشط امتصاص الكالسيوم . أما الالومنيوم خاصة في العقاقير المضادة للحموضة فينتج تغيرات أيضية مثل نقص الفوسفات (Hypo phosphatemia) كما يرسب الفوسفات في الأمعاء ويمنع امتصاص الفوسفور .

جدول رقم (٦٣) : أعراض التسمم المعد معوي بالمعادن :

Symptoms	الأعراض	(Metals)	المعدن
Loss of appetite, nausea, vomiting abdominal pain فقد في الشهية و غثيان وقيء والم بالطن		most metals	معظم المعادن
diarrhea	إسهال	Au , Ba , Cd , F,Hg ,Li ,Na , Sb , Sn , Th , Zn	
constipation	إمساك	Ca , P , Pb	
malabsorption	امتصاص غير طبيعي	Al , Au , Be , Ca , Cd , Fe , Mg , Pb , Zn	
gastro intestinal ulceration , necrosis قرح بالقناة المعد معوية (تتكرر)		Ba , Bi , Cr , Fc , Hg , Na , Sb , Zn	
gastro intestinal infections عدوي بالقناة المعد معوية		Au , Bi , Fe , Th	

أما من الناحية الهستولوجية فإن الضرر يختلف من تقرحات عكسية و موت موضعي للخلايا و ترسب رصاص في الأنوية كذلك تقوب (Perforation) في جدر الأمعاء ويحدث في نفس المساحة المتعرضة بقوة لأحماض قوية ولكن الضرر يكون أكثر من سطحي مع ضمور الخملات كأستجابة لمخاطية الامعاء للمعادن . أما الرصاص فالكميات الكبيرة منه تسبب فقد الشهية (Anorexia) وإسهال وإمساك (constipation) و مغص قولونى (Colic) و أنيميا .

أما الكالسيوم فيسبب أمراض طفيفة ، فيلعب دور هام في ضيق الأمعاء (Obstruction) خاصة في الأطفال حديثى الولادة كما يستخدم لمنع كساح المواليد مواليد الشهر الاول بعد الولادة (neonatal rickets) . أما الكالسيوم المحتوى على مواد حث الحموضة فتشارك