

الباب الخامس

الإنتقال عبر المشيمة

و التمثيل الغذائي و سمية الملوثات
العنصرية (المعدنية)

obeikandi.com

الانتقال خلال المشيمة والتمثيل الغذائي وسمية المعادن (Placental Transport , Metabolism and Toxicity of Metals)

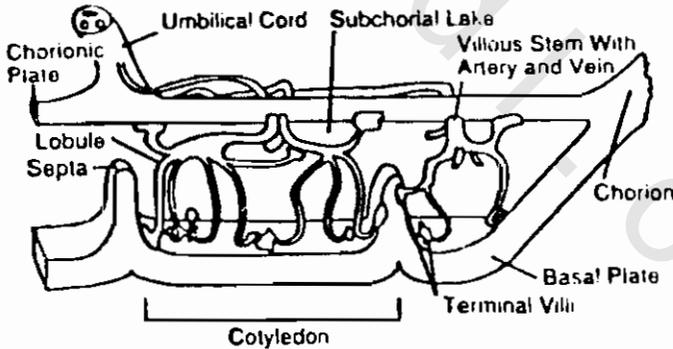
تعتبر المشيمة عضو عامل بين الأم ونمو وتطور الجنين ، فتعمل على تغيير التركيب وتلعب أدواراً هامة أثناء نمو الجنين فهي تقوم بوظيفة كل من الرئة والجهاز الهضمي والكلية بالإضافة إلى عملها كالغدة الصماء فمن حيث التركيب نجد أن المشيمة في الإنسان تكون من النوع (Hemo-mono chrial) بمعنى أن البلاستوسيسيت (Blastocyst) يغزو (Endometrium) مزبلاً بذلك الأنسجة الضامة من طبقة (Endometrial) وتآكل الأوعية الدموية لئلا يحدث تصبغ طبقة المشيمة (Syncytiotrophoblast) الوحيدة على الإتصال المباشر بدم الأم و تغطي طبقة المشيمة (Syncytiotrophoblast) هذه بزوائد دقيقة تعمل على زيادة مساحة السطح والحصول على المواد الغذائية وتبادل الغازات .

ويختلف تركيب سطح المشيمة في الإنسان عن بقية الحيوانات المستخدمة في التجارب المعملية ما عدا الجردان (Primates) والتي تحتوي على طبقات إضافية (Trophoblast) تعمل على فصل دم الأم عن الجنين كما في الأرانب و الفئران الكبيرة والصغيرة أو كما في أمهات الكلاب والتي تحتوي مشيمتها على طبقة من خلايا الطلائية الداخلية (Endothelium) والتي تعمل على منع الإتصال المباشر بين الأم والمشيمة .

وكيس المح المشيمي (Yolk sac placenta) و (Lagomorph) في الفئران الكبيرة يستمر في وظيفته طوال فترة الحمل وعليه يلعب دوراً حرجاً في منع نقل الجلوبيولين المناعي (Immunoglobuline) أما بالنسبة للإنسان فلا يعتقد أن كيس المح يستمر في وظيفته أكثر من ثمانية أسابيع من الحمل .

ويبين الرسم التوضيحي شكل رقم (5-1) قطع سطحي في مشيمة الإنسان في صفيحة الكوريون (Chorionic plate) بينما السطح الوجهي للجنين يتجه للصفيحة السفلى بالإضافة لوجود منطقة التلامس النسيجية بين الأم والجنين . وتدخل أوردة وشرابين الجنين المشيمة عن طريق الحبل السري (Umbilical cord) الذي يحتوي على اثنتين من الأوردة وشریان واحد ،

وتتفرع الأوردة حتى تصل إلى فلقات المشيمة (Cotyledons) في القاعدة و تدخل هذه الأوعية إلى الزوائد (Villi) و التي تتفرع بدورها حتى تنتهي بالزوائد الطرفية التي تحاط بدم الأم و المعروفة باسم (Lacuna : Sub-chorial lake) . ويدخل دم الأم للمشيمة عن طريق شرايين الرحم اللولبية (Uterine spiral arteries) والمرتخي من الجهة الطرفية ولا يستجيب لأي من المواد الموسعة (Vaso active) التي تمر في الأوعية بينما يترشح دم الأم الموجود بين المسافات البينية للزوائد مما يسمح بنقل الأكسجين و نواتج التمثيل الغذائي . ويكون حجم الدم الموجود في الزوائد المختلفة (Intervillous) ما يقرب من ٢٣-٣٨ % من حجم المشيمة . و نظرا لكبر السطح المعرض من المشيمة لحجم كبير من دم الأم حتى تقوم المشيمة بوظيفتها العادية فإن ذلك يدعو إلى تعرضها بنفس القدر إلى المواد السامة و خاصة المعادن كالسيوم و الكاديوم التي تتشابه مع المواد والعناصر الضرورية . فتنمك بعض المعادن السامة من النفاذ إلى المشيمة و تتركز هناك أو قد تنتقل إلى الجنين عبر ميكانيكية نقل الغذاء إليه و لطالما يزداد إحتياج الجنين للمواد الغذائية بزيادة فترة الحمل فعليه يزداد أيضا التسمم المشيمي بواسطة المعادن السامة .



شكل رقم (٥-١) : قطع سطحي في صفيحة الكوريون بالمشيمة

العقاقير والسموم والملوثات البيئية المشوهة للأجنة

تقدر عدد المواد التي اختبرت ويعتقد أنها تسبب حدوث التشوه بحوالي ما يزيد عن ٢٣٠٠ مادة كيميائية تتبع مجاميع كيميائية مختلفة حيث وجد أن ٢١% منها تحدث التشوه في معظم أنواع حيوانات التجارب في حين أن ٧% منها عبارة عن مواد كيميائية تسبب حدوث التشوه في أكثر من نوع من أنواع حيوانات التجارب بينما ٦٣% من هذه المواد لا تسبب التشوه أما ما تبقى من هذه النسبة وهي ٩% فمشكوك في نتائجها العملية . وفيما يلي شرح بشيء من التفصيل لبعض أمثلة لأفراد المجموعات الكيميائية :

١- مواد لها تأثير سام على التطور :

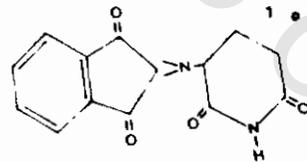
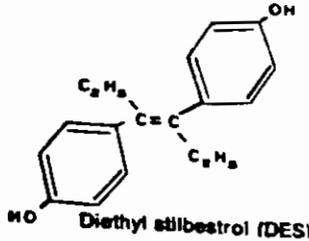
١-١- الثاليدوميد (Thalidomide) :

أرتفع عدد حالات الأطفال حديثي الولادة المشوهين بدرجة ملحوظة فبلغ ٥٨٥٠ حالة من سنة ١٩٦٠ وحتى ١٩٦٢ نتيجة تعاطي أمهاتهم مركب الثاليدوميد (Thalidomide) حيث أوقف استعماله كلية .

وأهم التشوهات الذي أحدثها هذا العقار تتلخص في غياب أحد الأطراف (Amelia) أو درجات متفاوتة من قصر العظام الطويلة في الأطراف وخاصة الأيدي (Phocomelia) وهذا بالإضافة إلى تشوهات في القلب والعينين والجهاز الهضمي والجهاز البولي علاوة على تشوهات في الأذنين .

١-٢-١- داي أثيل بسترول (Diethyl stilbestrol) :

وهو هرمون الإستروجين المصنع والغير ستيرويدي (Nonsteroid) وقد استعمل في الولايات المتحدة الأمريكية وعلى نطاق واسع منذ سنة ١٩٤٠ و حتى سنة ١٩٧٠ لكونه مركب يمنع حدوث الإجهاض ويحث المشيمة على إنتاج كل من هرمون الإستروجين والبروجيستيرون حيث أدى استعمال

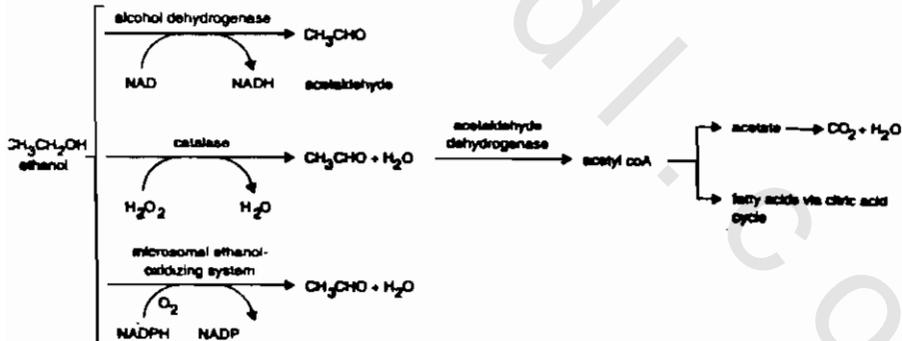


الثاليدوميد (Thalidomide)

الأمهات (ثمانية عشرة علما) لهذا المركب قبل حدوث الحمل وبمدة تصل إلى ثمانية عشرة أسبوعا تسبب في حدوث تشوهات في الجهاز التناسلي بنسبة ٧٥% لإثبات الأطفال المولدين من هؤلاء الأمهات أما ذكور الأطفال فقد تسبب هذا العقار في حدوث (Epididymal cysts) وضمور الخصي ونقص في حجم السائل المنوي ونوعيته وتستمر فرصة حدوث التشوه بتقدم الأمهات في العمر (حتى سن ٢٢ عام بعدها تقل الفرصة) .

٣-١ الإيثانول (Ethanol) :

بالرغم من أن عملية التسمم بواسطة الكحول معروفة منذ الأزل إلا أن ضرره على الأجنة و الأطفال حديثي الولادة لم تتفاهم إلا سنة ١٩٧٠ حيث ثبت أن أعراض موت الأجنة نتيجة التشوه بالكحولات (Fetal Alcohol Syndromes : FAD) والتي تشمل القحفي وجهي (Carniofacial) وكذلك المظهر الرديء أو الشاذ (Dysmorphism) وتأخر النمو في الأطفال حديثي الولادة و التي تكون مصحوبة بتأخر في الحركات العضلية الإرادية وتأخر في النمو الذهني والعقلي (Intelligence quotient : Iq) والتي إنخفضت إلى ٦٨% فقط. والميكانيكية التي يؤثر بها كحول الإيثيل أو ممثلاته ، شكل رقم (٥-٢) في أحداث التشوه غير معروفة و إنما الملاحظ موت مرتفع في مجموع الخلايا الحساسة .



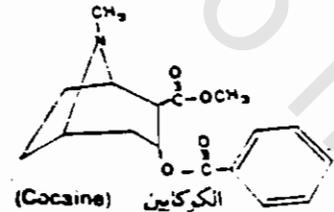
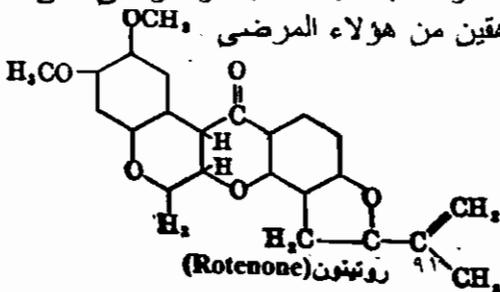
شكل رقم (٥-٢) : تمثيل كحول الإيثيل

١-٤- الكوكايين (Cocime) :

وهو مركب نباتي المنشأ يستخرج من الكوكا وهو مخدر موضعي له صفة التأثير علي إنكماش الأوعية (Vasoconstrictor) هذا بالإضافة إلى أن الكوكايين يمنع الانتقال العصبي نتيجة العرقلة السريعة لممرات الصوديوم وتناول الأعصاب للمواد : كاتيكول أمينات (Catechol amines) و مركب ٥- هيدروكسي تريبتامين (5- hydroxy tryptamine) وعملية تأثير الكوكايين على الأجنة معقدة ومتضاربة في نفس الوقت حيث يكون من الصعب تبيين أعراضه بالضبط بسبب العوامل العديدة والمختلفة التي تتداخل في إظهار الأعراض كالحالة الاجتماعية و التدخين والإمان الكحولي بالإضافة إلى أخذ عقاقير أخرى لها تأثير متكاتف و سوء على الكائن الحي ومع هذا فتوجد بعض الأعراض التي تشير إلى تأثير الكوكايين مثل آلام الوضع المبكرة (Microcephalyces) و تطور (Prosencephalic) و بالإضافة إلى نقص ملحوظ في وزن الأطفال حديثي الولادة هذا كما يؤثر الكوكايين على هؤلاء الأطفال فيضطرب النوم ويزداد الارتعاش عندهم وقلة الأكل أو التغذية مؤديا كل هذا إلى أعراض الموت الفجائي للأطفال وكذلك من الأعراض الهامة لمثل هذه المادة تثبيط نقل وعمل المشيمة .

١-٥- الروتينويدات (Retinoids) :

إن مقدرة الزيادة في فيتامين أ (Retinol) للحث على وجود التشوهات معروف منذ أربعين عاما تقريبا حيث تحدث هذه التشوهات في الوجه والأطراف والجهاز العصبي المركزي للأجنة ، بينما يتفوق التشوه العظمي في ظهور كل تلك الأعراض وقد وضعت المحاذير على مثل هذه المواد وخاصة بالنسبة للأمهات الحوامل وأظهرت التأثيرات التشوهية التي يحدثها فيتامين أ والمواد الروتينوية (Retinoids) وبالأخص حمض (13-cis etenoid : Iso tretinoin : Accutane) وذلك بالنسبة للأطباء والمرضى على حد سواء وخاصة من في سن المراهقين من هؤلاء المرضى .



٦-١ - حمض الفالپرويك (Valproic acid) :

يستخدم حمض ألفا ليرويك (٢- propyl pentanoic acid) كمادة فائقة للتخلص و استعملت في أوروبا سنة ١٩٦٧ بينما استعملت في الولايات المتحدة الأمريكية بعد حوالي عشر سنوات . ونتيجة للحالات المشوهة التي ظهرت في كل من أوروبا و الولايات المتحدة الأمريكية في الأجنة والأطفال حديثي الولادة لأمهات يتعاطين مادة الفالپروات (Valproate) نظرا لإصابتهن بمرض الصرع فقد أُنْجِبت أنظار الهيئات الصحية المسؤولة إلى إيقاف استعماله ووضعها في قائمة العقاقير التي تحدث التشوه في الإنسان .

٢-٢- عقاقير ذات تأثير ضار (Drugs of Abuse) :

١-٢- أمفيتامين (Amphetamine) :

يعمل هذا العقار وما يشابهه إلى حدوث التشوه في كل من الإنسان والحيوانات فمعاملة الفئران الصغيرة بمادة (Dextro amphetamine) عن طريق العشاء البريتوني في اليوم الثامن من الحمل قد أدت إلى ازدياد عدد الأجنة الممتصة بينما وصلت نسبة حدوث التشوه إلى ٣٨% من الأجنة وشمل التشوه عيوب خلقية في القلب في حوالي ١٢% من الحالات ، بينما وصلت نسبة الشفة المشقوقة إلى ١٨% بالإضافة لعيوب في العينين تعادل ٨% . وعلى العكس فالسيدات الحوامل اللاتي أعطين نفس العقار أثناء تكون الأعضاء في الأجنة لم تسفر عن أي تشوهات في القلب بالرغم من سمية الأمفيتامين لأجنة الفئران الصغيرة خاصة بالثلث الأول والثاني من الحمل .

٢-٢ مواد الهلوسة (Hallucinogens) :

أدت دراسة تأثير هذه المواد على حيوانات التجارب إلى معرفة حدوث تأثيرات غير مستحبة فعند معاملة إناث من حيوانات القوارض شبيه بالجرذ (Hamster) في اليوم الثامن من الحمل وبجرعة من أي من المواد التالية :

• Lysergic acid diethyl amides : LSD

• Mescaline

• 2-bromo-d - Lysergic acid diethylamide

و التي أدت إلى وجود كثير من التشوهات مثل :

• Excencephaly

- Spina bifida
- Intraparietal meningocele
- Cephalocele
- Hydrocephalus
- Meningocele
- Edema & Hemorrhage of Spinal Parietal & Frontal areas

وذلك عند تشريح الأمهات فى اليوم الثانى عشر من الحمل بينما الأجنة التى لم يحدث بها أى تشوه كانت أحجامها صغيرة جدا .

وعند حقن مادة (Lysergic acid diethyl amides : LSD) فى الفئران عند اليوم السابع من الحمل أدى ذلك إلى حدوث الإجهاض بعد أربعة أيام من المعاملة و مع وجود تشوه فى ٥٧ % من الأجنة الناتجة . وفى جميع الأحوال حدث تشوه ونقص فى تكوين المخ بينما أدت المعاملة أيضا إلى إزاحة أو إنحراف فى موضع العينين . كذلك فقد وجد أن مثل هذه الحالات تحدث فى إناث الإنسان الحامل فى اليوم الثانى عشر لليوم الثانى والعشرين . هذا ولم يظهر أى تأثير تشوهي فى أجنة الفئران المعاملة فى اليوم السابع وحتى اليوم السادس عشر من الحمل وقد يرجع السبب إلى اختلاف الجرعات المستخدمة أو الاختلاف فى نوع حيوانات التجارب .

٢-٣- ماريونا (Marihuana) :

بالرغم من أن بعض الأبحاث المنشورة تشير إلى أن مادة (Tetrahydra cannabitol) تحدث سمية فى الأجنة فإن البعض الآخر قد أعلن أن هذه المادة لا تحدث السمية فى الأجنة إلا عند الجرعات العالية وفى نفس الوقت قد لا تكون محدثه للتشوهات بالأجنة .

٢-٤- مواد مخدرة (Narcotics) :

لا يعتبر المورفين (Morphine) مادة محدثه للتشوه بالفئران الصغيرة والكبيرة ولكنها تؤثر بطريقة ما على الأجنة فالأطفال حديثي الولادة لأمهات أعطين مورفين أثناء الولادة ظهرت عليهم علامات (Pinpoint pupils) بينما

حدث هبوط للأطفال حديثي الولادة لأمهات عوملان اما بالمورفين أو مركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) أو مركب الميتادون (Methadone) أو مركب ليفورفانول (Levorphanol) بالإضافة إلى مركب دايهيدروكودايين (Dihydrocodaine) . كذلك فمركب (Meperidine) ومركب ألفا-بروديين (Alphaprodine) والبنثو باربيتال (Pento barbital) ومركب بروميثازين (Promethazine) قد أدوا إلى خفض مؤكد لخاصية الإنتباه (Span af attention) لمؤثرات الرؤيا في الأطفال حديثي الولادة عمر يومين وحتى أربعة أيام .

٢-٥ الباربيتيورات (Barbiturates) :

توجد تأكيدات دامغة بأن مركبات الباربيتيورات سواء قصيرة أو متوسطة أو طويلة المفعول تنفذ بنجاح إلى حاجز المشيمة وهذا بالإضافة إلى أن نصف الجرعات المميتة تكون أقل في حالة الجنان حديثي الولادة سواء من أمهات جنان صغيرة أو جنان كبيرة وذلك عن طريق تأثيرها على البالغين . والنسبة بين الجرعة القاتلة للنصف للبالغين إلى مثيلتها في حديثي الولادة هي ١,٢٥ وعدم إكمال حاجز المخ الدموي (Blood Brain Barrier : BBB) ففى الحيوانات حديثه الولادة يثبت وصول البنثو باربيتال إلى المخ وهو ما يشير إلى إرتفاع سمية وحساسية صغار الحيوانات له وذلك بالمقارنة بالبالغين .

٣-عقاقير تؤثر على الجهاز العصبى المركزى للأجنة :

٣-١-مواد التخدير (Anesthetics) :

يؤدي إستنشاق أكسيد النتروز (Nitrous Oxide) إلى صغر حجم الأجنة وضغط سائل النخاع المخي الشوكي (Cerebrospinal) فى فراغ الجمجمة (Hydrocephaly) ، بينما يسبب الكلوروفورم التشموهات فى الجنان الكبيرة فى حين أن الأثير والهالوثان (Halothane) وميثوكسى فليوران (Methoxy flurane) لا تحدث أى تأثير تشوهي . أما وجود حالات الهبوط فى الجنان حديثي الولادة فيرجع إلى تركيز مادة الإثير فى الأنسجة ودم الجنان بالقرب من وقت الولادة نتيجة لزيادة تركيزه فى دم أمهاتهم وطول فترة تخديرهم .

٣-٢ مواد التحذير الموضعي :

لم يثبت أي تأثير تشوهي بالنسبة لمواد التحذير الموضعي بالرغم من أنسة يجب وضع تأثيره في الإعتبار عند دراسته وعواقبه على الأجنة فقد وجد أن مواد التحذير الموضعي المستخدمة عند الولادة تؤدي لهبوط عند حديثي الولادة وتشنجات (Spasticity) ونقص في نمو العقل يستمر بفترة الطفولة .

٤- المواد المضادة للحساسية (Antihistamines) :

تعتبر مادة بيريميثامين (Pyrimethamine) من المواد التي لا تتشط المسواد الهيستامينية ($C_5H_9N_3$: Histamines) فادي أستعمالها على الفئران الكبيرة الحامل في اليوم التاسع إلى حدوث ٤٣% من المظاهر الغير طبيعية أما عند إعطاء هذا العقار في وقت متأخر عند اليوم الثالث عشر من الحمل وبجرعة ١٠ ملليجرام / كجم ظهرت أعراض غير طبيعية (Abnormalities) في ٩٨% من الأجنة بينما أدى خفض الجرعة للنصف لإتخفاض النسبة إلى ٧٢% .
والعقاقير المضادة للحساسية والمحتوية على سلسلة من مجموعة إيثيل أمين مثل عقار ميثايبيريلين (Methapyrilene) ودايفينيل درامامين (Diphenyl dramamine) بالإضافة إلى بروميثازين (Promethazine) لم تحدث تشوهات بالأجنة كذلك فإن مركب (Dimethyl dramamine) وهو ملح (8-Chlorothicophilline) للمركب (Diphenyl dramamine) لا يحدث تشوه بالفئران الكبيرة المتأولته لمدة ثلاثة أيام قبل حدوث الحمل وأيضا طوال فترة الحمل كلها .
أما تلك المركبات المحتوية على مجموعة إيثيل أمين بحلقة مثل مركبات ميسليزين (Meclizine) ومركب كلوروسيكليزين (Chlorcyclizine) فشديدة التأثير التشويهي وناتج التمثيل الغذائي للمركبين نور-كلوروسيكليزين فيمحتمل مسؤولية تجاه تكوين التشوه فالمعاملة بمادة سيكلزين في اليوم العاشر وحتى اليوم الخامس عشر تؤدي إلى حدوث إعادة امتصاص للأجنة بنسبة ٣٠% بينما تحدث تشوه بنسبة ٤٠% وتلخصت في حدوث شق في سقف الفم وفكوك قصيرة (Brachygnathia) وأفواه صغيرة (Microstomia) بالإضافة لتقوية (Ossify) في عدد من العظام مع وجود عتامة عند تشريح العين (Cataracts).
وبالرغم من أن الكلوروسيكليزين أكثر قوة في إحداثه للتشوهات من السيكلزين إلا أنه لا يحدث كثير من نسب موت الأجنة كما يحدثه المركب الأخير .

٥- مهدئات الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous system Depressants): بالرغم من أن المهدئات مثل (Tranquilizers) لا تحدث تغيرات تشريحية شاذة مؤكدة (Anatomic malformations) إلا أن الشواهد تشير بأن تأثيرها يأتي متأخرا في حياة الصغار حديثي الولادة فمعاملة الفئران الصغيرة بالريسيريبن (Reserpine) أو ميبروبامات (Meprobamate) أخرت نمو وتطور صغارهن في حين المعاملة بالعقار كلوربرومازين (Chlorpromazine) أنتجت صغار ذوى نمو أسرع من هؤلاء الذين لم تعامل أمهاتهم هذا بالإضافة أنها أدت الى عدم السمع الوراثي وقلة النشاط والانتفاعلات في الفئران حديثة الولادة وكان تأثير ميبروبامات على الفئران حديثة الولادة هو ضعف التعلم بينما لم تحدث مع العقارين الآخرين وعند معاملة الفئران الصغيرة أثناء الثلث الأوسط من الحمل بمادة ريسيريبن أو بمادة ٥-هيدروكسي تربتوفان فأدت إلى زيادة نسبة الموت وإعادة امتصاص الأجنة .

فقد ثبت أن العقار كلوربرومازين ينفذ خلال مشيمة الإنسان ولكن لم يثبت أى تأثير ضار بالأطفال حديثي الولادة بينما ينفذ الريسيريبن مسببا احتقان الأنف (Congestion) لمدة ٥-٦ أيام مع سكون تام وغيوبوبة فى ١٠% من الأطفال حديثي الولادة .

٦- المواد المزيللة للألم والخافضة للحرارة (Analgesis & Antipyretics) : Salicylates

الساليسيلات مواد قادرة على إحداث تشوهات بدرجة كبيرة جدا بالفئران الكبيرة مسببة إعادة امتصاص وتشوهات بالهيكل العظمى والأوعية الدموية بالحبل الشوكي بالأجنة وإنشقاق الشفة وعدم حركة الأمهات الحوامل خاصة باليوم العاشر من الحمل ويحدث على حدوث التشوه فى الأجنة . ومعاملة الفئران الحوامل عديمة الحركة بمادة مهدئة كبنثوباربيتال الصوديوم أو كلوربرومازين تؤدي إلى إنعدام تأثير الساليسيلات على الحث بعدم الحركة وتكوين التشوهات فى الأجنة كما تعمل على خفض تخليق السكريدات العديدة المخاطية (Mucopolysaccharides) أو يرجع التشوه للأكسدة الفوسفورية أو إلى احتمال تأثيرها على التوازن الإليكتروليتي .

ولا يعتبر الأسبرين ساما للأجنة البشرية إنما مروره عبر المشيمة يؤدي لنزيف في الأطفال حديثي الولادة وإنسياب لمادة البيلروبين المرتبطة عند التعرض لكميات كبيرة منه قرب ميعاد الولادة .

٧- كيمائويات علاج السرطان (Chemical Therapeutic Agents):

لعقاقير علاج الأورام خاصية تثبيط نمو إنقسامات الأنسجة السريع وعلية فكثير منها لها القدرة على أحداث التشوهات بالرغم من عدم وجود علاقة بين ميكانيكية إحداث التشوه وبين عملية إنقسام وتميز الخلايا (Cellular Proliferation) . ويمكن تقسيمها صيدلانيا لأربعة مجاميع :

٧-١- مضادات نواتج التمثيل (Antimetabolites) :

تشابه هذه المواد فى تركيبها البنائى المكونات الحيوية ومن أمثلتها مضادات نواتج التمثيل الغذائى والتي لها تأثير فعال فى علاج مرض السرطان كمشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبيريميديات والجلوتامين فحمض ميثيل فوليك مضاد لفعال حمض الفوليك ومعيب لحدوث التشوه . حيث أدت المعاملة المبكرة بمركب أمينوبترين والمستخدم كمادة مجهزة للسيدات الحوامل إلى إجهاضهن مع حدوث تشوهات بالأجنة كسقف الفم المشقوق (Anecephaly) و (Hydrocephalic) و (Meningocele) . وأدى إستخدامه على الفترة الكبيرة لإعادة امتصاص الأجنة أو موتها دون حدوث تشوهات.

٧-٢ المواد المؤكدة (Polyfunctional Alkylating Agents) :

بالرغم من أن بعض مركبات غاز الخردل النيتروجيني والمركبات التي تحاكي فى تأثيرها عمل الإشعاع تعتبر مواد مسببة لحدوث التشوهات فى الحيوانات إلا أن تأثيرها غير واضح وغير مؤكد حدوثه فى الإنسان . فمعاملة أمهات الفترة الصغيرة عند اليوم العاشر والأثنى عشر من الحمل بمركب الخردل النيتروجيني أحدثت تشوهات فى العين والأنز والجهاز العصبى بينما عند معاملة الفترة الكبيرة بنفس المركب حدثت تشوهات وعند معاملة الفترة بتركيزات مرتفعة فى اليوم ١٤-١٦ من الحمل أدت إلى نقص فى وزن الأجنة وقلطحة الرأس وشق فى سقف الفم مع غياب أضلع بالهيكل العظمى أحيانا أما عند المعاملة فى اليوم الثانى عشر وهو أكثر أيام الحمل حساسية فقد أدى إلى حدوث سمية حادة للأجنة مع

وجود بعض المظاهر الغير طبيعية بعدد قليل من الأجنة التي عاشت كما وجد أن الأجنة تكون أكثر حساسية عند جرعات تعادل ربع أو سدس ما تتحمله أماتهم .

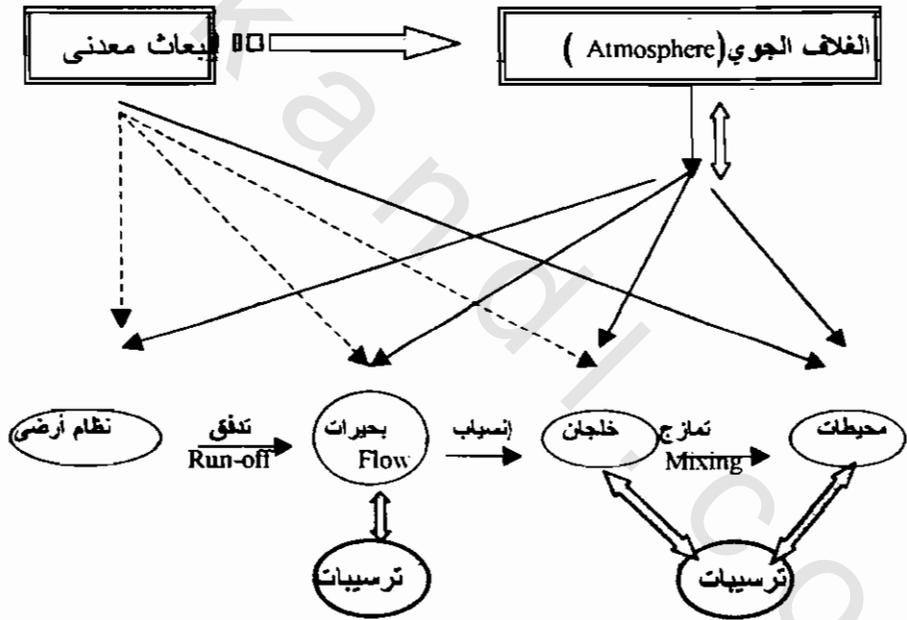
ومركب سيكلوفوسفاميد (Cychlo phosphamide) المضاد للورم والمحتسوى على جزئية الخردل النيتروجيني ذو تأثير فعال في إحداث التشوه في الفئران الكبيرة والصغيرة فاستعمال ٢٠ ملليجرام / كجم في اليوم الخامس عشر والسادس عشر من الحمل أدى إلى حدوث تحلل في النواة لجزئيات صغيرة (Karyorrhexis) و (Pyknosis) بالإضافة إلى زيادة فى كسر الكروموسومات (Hyperchromatosis) وفى جدر نواه الخلايا بأجزاء المخ والأنسجة الميزانكيميية (Mesenchymal) . أما عند إعطائه للفئران الكبيرة عند اليوم الثاني عشر من الحمل أدى إلى خفض فى إنزيم البوليميريز بحمضي النواة بينما المعاملة بمركب الثاليدوميد فأدت إلى إتخفاض فى إنزيم البوليميريز الريبوسومي فقط .

وقد أدى حقن مركب ن-ميثيل-ن-نيتروز يوريا المحدث للأورام فى الغشاء الجريبتوني للفئران الكبيرة إلى حدوث تشوهات فى الأجنة . أما معاملة مركب كلور أمبيوسيل (Chlorambucil) باليوم الثاني عشر من الحمل أحدث تشوهات فى كلي وحالب أجنة الفئران الكبيرة بنسبة ٩٥% وقد حدث نفس التأثير لطفل حديث الولادة لأم أستعملته أثناء الثلاثة شهور الأولى من الحمل ، كما أن مركب تراي إيثيلين ميلامين (Triethylene melamine) يحدث نفس تأثير المركب السابق إلا أنه أقل قوة .

٨-التغيرات التشوهية بالأجنة الناجمة عن العوامل البيئية والعوامل الغير فارماكولوجية

(Teratogenic changes induced by environmental & non pharmacological factors)
تؤدي كثير من الضغوط والعوامل الفيزيوكيميائية لأضرار بأجنة الحيوانات الحامل فالحرارة الشديدة سواء المرتفعة أو المنخفضة تسبب كثير من المظاهر الشاذة وكذلك المعادن المختلفة والأملاح حيث تختلف المعادن عن بقية المواد السامة الأخرى فى كونها لا يخلقها أو يحطمها الإنسان ومع هذا فإن إستعمالها بواسطة البشر وتؤثر على الصحة بطريقتين :

□ الطريق الأول وهو النقل البيئي (Enviromental transport : Anthropogenic) بمعنى أن الإنسان أو عاداته أو كلاهما يمد مكونات النظام البيئي بها .
 □ الطريق الثاني وهو تغيير الخصائص أو الأشكال الأيوكيميائية لها .
 فالمعادن أقدم السموم التي عرفها الإنسان فنحصل على الرصاص بكميات كبيرة كمنتج ثانوي عند تعدين وإستخراج الفضة وكذلك الزرنيخ تحصل عليه أثناء تعدين كل من النحاس والقصدير وأستعمله قدماء المصريين في تزيين وتجميل المقابر . و يصل عددها بالجدول الدوري إلي ٨٠ منهم ما لا يقل عن ثلاثون معدن سامة للإنسان وأهمية بعض هذه المعادن النادرة مثل إنديم (Indium) والجاليم (Gallium) تزداد نتيجة للاستعمالات الحديثة في الإلكترونيات الدقيقة وعلاج الأورام وكثير من التقنيات الحديثة .
 ويتم إعادة توزيع المعادن طبيعيا في البيئة بواسطة الدورات الجيولوجية والبيولوجية ، الشكل رقم (٣-٥)



شكل رقم (٣-٥) : طرق إنتقال العناصر النادرة ف البيئة

و تعمل مياه الأمطار على إذابة ونقل الأحجار والمواد الخلم (Ores) الى المجارى المائية ثم نقلها إلى المحيطات ليتم ترسيبها أو تحمل بواسطة مياه الأمطار إلى مكان ما على الكرة الأرضية ، أما الدورة البيولوجية فهي تشمل التركيز البيولوجي لها بواسطة النباتات والحيوانات وإضافتها إلى الدورات الغذائية المختلفة والتي قد تتعدى دورات عادات المجتمع كما هو الحال مع الزئبق فالنشاط الصناعي للإنسان قد يخفض بدرجة كبيرة الوقت الذي تستمر أو تمكث فيه المعادن أو قد تكون مركبات جديدة أو قد تسرع في إنتشارها في أنحاء العالم فتلوث البيئة بالمعادن ما هو إلا انعكاس للمناخ الطبيعية بالإضافة إلى النشاط الصناعي .

و يوجد اهتمام كبير ليس فقط من حيث تأثير الجرعات الحادة وما تسببه من أضرار بل أيضا ينصب الإهتمام الأكبر على التعرض المجرى للجرعات المزمنة وما تسببه من أضرار على المدى الطويل حيث علاقة السبب مع التأثير غير واضحة أو قد تكون أقل من مستوى معرفتها (Clinically) وهو ما يؤدي لمستوى من التأثير الذي يحدث تغييرا في دليل أو مؤشر هام (Index) أو في أداء الأفراد كإنخفاض مستوى الذكاء المتوقع (Intelligence Quotients : IQs) في الأطفال الصغار نتيجة تعرضهم لمعدن الرصاص .

وعادة ما يكون من الصعب وأحيانا من المستحيل وخاصة عندما نفتقد التخصصية إلقاء مسئولية التأثير السام على مركب بالتحديد حيث قد يرجع هذا التأثير لعدة مواد أو حتى اتحاد لبعضها فالتحدى هنا يكمن فى الحاجة الماسة لمعرفة المعلومات الكمية (Quantitative) الخاصة بالجرعة ومستواها فى الأنسجة مع المعرفة التامة وفهم التمثيل الغذائي للمعادن خاصة على مستوى الأنسجة فمعظم المعادن تؤثر على العديد من الأعضاء والأجهزة إلا أن لكل معدن تأثيره المتخصص والذي يمكن تحسسه فى جهاز أو عضو معين .

وإستعمال المؤشرات البيولوجية (Biological Indicators) لتأثير السمية فى عضو ما تقيد كثيرا فى علاج الأمراض أو الوقاية منها . فإنزيمات الهيم تشير إلى السمية بمعدن الرصاص بينما تثبيط عمل الأوعية البولية يعطى فكرة عن التعرض لمعدن الكاديوم فى حين تشير التأثيرات العصبية إلى التعرض لكل من الرصاص والزئبق .

٨-١- عنصر الرصاص (Lead : Pb) :

يعتبر الرصاص من أهم وأكثر المعادن التي لاقت إهتماما كبيرا لتأثيره الضار على الكائنات الحية بكل أوجه الحياة ومكونات النظام البيئي وجميع النظم الحيوية فأشار Orfila ١٨١٧ إلى أن الرصاص والتسمم به هو الذي نال الإهتمام الأعظم عن غيره .

ونظر لسميته على الجهاز العصبي وفي نفس الوقت لا توجد حاجة بيولوجية ماسة لتواجده لذا فالإهتمام ينصب على تعيين الجرعة التي عندها يصبح هذا المعدن ساما ، والتي تتوقف على العمر والظروف المختلفة للكائن الحي . وأكثر مجاميع الكائنات الحية حساسية له هي الأطفال في سن النمو بالإضافة إلى الأجنة .

ويجد الرصاص طريقة إلى الأفراد عن طريق الغذاء والهواء المحيط نتيجة لإحتراق الوقود المحتوى عليه فيبيث عادم السيارات ما يقرب من ٢٠% يتحمله البالغون بينما ٣٥% أو أكثر يتعرض له الأطفال وفي الصناعات المختلفة كالبويات . ويختلف تركيز الرصاص في الهواء باختلاف مصادره وعادة لا تصل إلى ١,٠ ميكروجرام / متر مكعب وخاصة عند إنتاج وإستخدام وقود السيارات الخالي من الرصاص . ويتواجد الرصاص في الهواء الجوى إما في حالة صلبة كمسحوق أو ذرات من ثاني أكسيد الرصاص أو يكون في حالة بخار . أما بالنسبة لمياه الشرب التي تدخل المنازل فهي تحتوى على أقل من ٠,٠٠٥ بيكوجرام (جرام = ١٠^٦ ميكروجرام = ١٠^٩ نانوجرام = ١٠^{١٢} بيكوجرام) وعلية فإن ما يحصل عليه الفرد يوميا من مياه الشرب يكون عادة في حدود ١٠ ميكروجرام .

ويختلف إمتصاص الرصاص خلال الجهاز الهضمي باختلاف الأعمار فيمتص الأطفال حوالي ٤١% من مجموع ما تتعرض له أجهزتهم الهضمية فيما تتخفف هذه النسبة إلى ٥- ١٥% في البالغين في حين يمتص تقريبا كل الرصاص الذى يترسب في الرئة . ويعد مستوى الرصاص في دم الإنسان أكثر المؤشرات البيولوجية لدراسة فيوجد على الأقل إتجاهين لحركية : الرصاص المتحرك فى الأنسجة الرخوة والمترسب منه فى الهيكل العظمى والذي تبلغ فترة نصف حياته حوالي ٢٠ سنة كما يتركز بالمادة الرمادية

بالجهاز العصبي المركزي بينما طريق إخراج الأساسى بالبول وإرتفاع تركيزه بالدم عن ٤٠٠ نانو جرام/ملل ينتشر بجميع أجهزة الجسم بما فيها الجهاز التناسلي مسببا العقم والإجهاض مع موت الأطفال حديثي الولادة .

ويكون الجهاز العصبي والكلى الهدف الأساسى لسمية الرصاص وترتفع سميته خاصة بالجهاز العصبي الذي يكون فى حالة تطور فى الأطفال .

وعلى مستوى الخلية يتداخل مع تخليق البروتين ويثبط عمل إنزيمات الغشاء والميتوكوندريا بالإضافة الى تعطيل التخليق البيولوجي للهييم محدثا أنيميا ويؤثر على يروتينيات الدم بالكبد والمخ والكلى فإخفاض بروتين الهييم فى المخ يؤثر على الجهاز العصبي بينما إنخفاضه فى الكليتين يؤثر على مستوى (1.25-(OH)-Vitamine) ودورها الهام فى تنظيم التمثيل الغذائى للكالسيوم ، فالرصاص يشبه فى صفاته الكالسيوم ويتنافس معه فى تنشيط الإنزيمات المنظمة كما يحدث نقص فى النقل العصبي عن طريق تثبيط عمل المواقع الكولونية ويؤدى إلى إعاقة كل من إمتصاص الدوبامين بواسطة (Synaptosomes) بالإضافة الى إعاقة امتصاص حمض جاما-أمينو بيوتريك .

وينفذ الرصاص خلال المشيمة مؤديا لتأثيرات سلوكية ونقص شديد بوزن أجنة الفئران الكبيرة التى تعرضت للرصاص فى ماء الشرب (١٠٠ ميكروجرام / لتر) طوال فترة حملها بالإضافة لوجوده بأنسجة الأجنة طوال فترة الحمل وخاصة بأواخر فترة الحمل .

كذلك فتعرض بيض الفراخ أو الفئران الصغيره له يؤدى لحدوث نزيف فى المخ (Cerebral hemorrhage) و (Hydrocephaly) وتشوهات فى الجهاز العصبي لصغارهم بينما لم يكن للمادتين رابع إيثيل الرصاص وثالث إيثيل الرصاص أى تأثير تشويهي .

وتعرض الأمهات حديثي الحمل (١٦ يوم) لمعدن الرصاص ولمدة ٨ ساعة / يوميا / ٨ أسبوع أدى لإرتفاع مستواه فى أجنتهن عن مستواه بالأمهات وبعد مرور ٣ شهور أجهضت الأمهات بدون سبب محدد واضح وهو ما يشير بأن مستواه بدم الأجنة لا يحدده بالضرورة مستواه فى دم أمهاتهم إنما يحدده ما يتحرر من المتراكم منه بكبد وعظام الأجنة . فأثبتت الدراسات أنه ينفذ خلال المشيمة وأن الأفراد بالمدن (Urban) يعانون من أرتفاع مستوياته بالدم بالمقارنة بهؤلاء الذين يعيشون فى الريف .

كينيتيكية سمية الرصاص (Toxicokinetics) :

يمتص البالغون كمية من الرصاص تتراوح بين ٥- ١٥% عن طريق الغذاء ولا تحتفظ أجسامهم بأكثر من ٥% مما أمتص وهذه النسبة تصل في الأطفال إلى ٤١,٥% في المتوسط ويحتفظون بحوالي ٣١,٨% مما أمتص. ويتوقف امتصاصه بواسطة الرئة على عوامل كثيرة بالإضافة إلى التركيز مثل حجم الهواء المستنشق يوميا (بهينة بخار أو نرات) كذلك حجم الذرات المتوزعة في الهواء (فكلما قل حجمها كلما زادت نسبة احتفاظ الرئة به ولحسن الحظ فإن ٩٠% من نراته الموجودة بالهواء لا تراكم بها) . ويتواجد معظم الرصاص الموجود بالدورة الدموية في أغشية خلايا الدم الحمراء أو في اليهوجلوبين وبالرغم من أن تواجده بالبلازما والميرم غير محدد ويصعب قياسها وتقديرها إلا أنه يشير لإحتمال تسرب جزء من الرصاص يعادل ما تحتوية الأنسجة الرخوة أو نهاية الأعضاء التي تكون أماكن للارتباط وغالبا ما تكون في حالة تعادل بينها وبين ما يوجد في داخل خلايا الدم الحمراء والبلازما .

ويخترق الرصاص المشيمة بحيث يكون مستوي ما يوجد بالحبل الدموي موازي لمستواه في دم الام والذي يتناقص مستواه بدم الأم تدريجيا أثناء الحمل ربما بسبب تخفيف مكونات الدم وبتراكم الرصاص في أنسجة الأجنة بما ذلك المخ ويكون متناسبا مع مستواه بدم الام . ومعظم التعرض البيئي لمعدن الرصاص يكون في صورة مركبات غير عضوية حتى ولو وجد في الاغذية فالرصاص المضاف إلى غذاء حيوانات التجارب يكون يكون أقل في تفاعلة البيوكيميائي من خلايا الرصاص بينما التعرض للرصاص العضوي له نموذج لنمط سمي موحد ومعروف .

تأثيراته العصبية السلوكية والتطورية :

تعرض الأطفال لتركيزات عالية تصل إلى ٨٠ ميكروجرام/ديسلتر تسبب أمراض في المخ (Encephalopathy) وتتلخص أعراضها في نسيان أو غيبوبة (Lethargy) وقىء وحساسية وفقد الشهية ودوخة أو دوام مؤديا لفقد المقنرة على توافق العضلات الإرادية مع انخفاض في التنبيه (Consciousness) والذي قد ينتهي بغيبوبة ثم الموت حيث يري تورم شديد بالمخ نتيجة لخروج السوائل من الأوعية الدموية الدقيقة مصحوبا بفقد في الخلايا العصبية مع

زيادة في الخلايا اللاصقة (Glial cells) فإذا ما حدث الشفاء يكون مصحوبا بالصرع أو التأخر العقلي وفي أحيان كثيرة تحدث أمراض بالعيون أو عمى.

ميكانيكية تأثيره وسمية الجهاز العصبي :

نظرا لتعدد تطور الجهاز العصبي وفرصة تداخل الرصاص في نظام التطور العصبي الطبيعي فقد قسم تأثير الرصاص إلى مجموعتين كبيرتين :

• تأثير مورفولوجي شديد ومؤكد وهو تدهور البرنامج الزمني للإتصالات بين الخلايا فينتج عن ذلك تغيرات في الدورة العصبية كما بحث على التميز المبكر جدا للعقد العصبية التي تهجر إليها الخلايا حيث تتمركز في مواقعها أثناء تكوين الجهاز العصبي المركزي .

• تأثير فارماكولوجي يتداخل مع ميكانيكية وظيفة النقل بالشبك ويعتقد أنه يحل محل الكالسيوم وأيضا الزنك في الحالات التي تعتمد على الأيونات في نهاية الأطراف العصبية : الشبك (Synapses) فيكون مسنولا عن إعاقة نظم الانتقالات العصبية المختلفة مثل مواقع النقل الكوليني والنورأدريناليني و (GABergic) والدوبامينية وقد لوحظ أن التركيزات الجزئية من الرصاص تعمل على تنشيط إنزيم بروتين كينيز بالشعيرات الدموية الدقيقة بالمخ والذي يعتمد على الكالسيوم في عمله كمرسل ثان في تنظيم عملية الأيض الخلوية فإذا ما حدثت الإعاقة من الرصاص تكون النتيجة إنهيار تماسك الحاجز الدموي المخي بالإضافة إلى أنه قد يحل محل الكالسيوم في تفاعلات (Calmodulin) المعتمدة على الكالسيوم فيثبط إنزيم (Membrane-bound Na-K ATP ase) ويتداخل مع طاقة الأيض ورغم أن هذا التأثير عكسي وإزالة الرصاص من المواقع النشطة ممكنة إلا أنه حتى الآن لا توجد معلومات تشير إلى خفض مستويات الرصاص في الدم سواء بالإبتعاد عن التعرض أو بواسطة العلاج بمسكه مخلبياً (Chelation) فيؤدي لإزالة من المواقع الجزئية الحساسة .

ومخ الجنين أكثر المناطق حساسية لتأثير الرصاص لعدم إكمال نمو الحاجز الدموي المخي بالإضافة إلى أن خلايا الطلائية الداخلية التي تحدث النمو والتطور وتكون الشعيرات في المخ الغير تام النمو تكون أقل مقاومة لتأثيراته عن مثيلتها بالمخ التام النمو لأنها تسمح بوصول السوائل

والكاثيونات (كالرصاص) إلى مكونات المخ تحت التكوين بما في ذلك خلايا الأستروسيت والأعصاب .

تأثيراته على الأعصاب المحيطة (Peripheral Neuropthy) :

يعتبر تأثيره السام على الأعصاب المحيطة من نماذج تواجهه فى جسم الكائن الحى وخاصة مايسببه من أعراض بارتخاء القدم والرسغ (Foot & Wrist drop) بعمال النفاشة المتعرضة له بحكم وظيفتهم . وقد يحدث فساد (Degeneration) للخلايا العصبية مع إزالة الغشاء الميليني (Demyelintion) بعد تآكل وإنهيار خلايا شوان (Schwann) بالإضافة لإحتمال حدوث فساد واليريان (Wallerian degeneration) بالنهايات العصبية للساق ومؤخرة الجسم والأعصاب الحسية أقل تأثراً بالمقارنة بتكوين وعمل الأعصاب الحركية التى قد يتأثر عملها وحركتها بوجوده بالدم بمستوى يصل إلى ٤٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل .

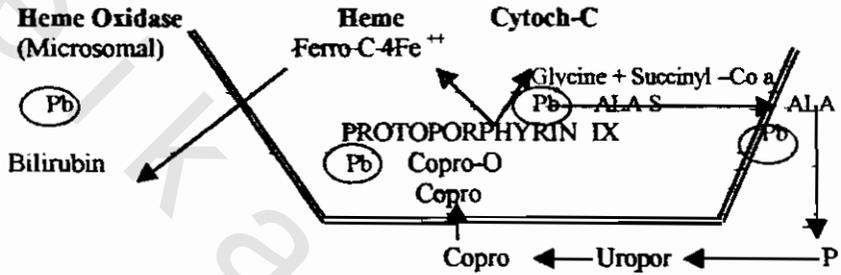
تأثيره على مكونات الدم (Hematological effects) :

يحدث الرصاص كثير من التأثيرات على مكونات الدم كالأثيميا حيث تكون خلايا الدم الحمراء صغيرة جدا بالإضافة لكونها صبغية (Hypochromic) كما يحدث فى نقص الحديد وزيادة عدد الخلايا الشبكية (Reticulocytes) وتصبغ بصبغة قاعدية نتيجة لتنشيط إنزيم بيريميدين-٥-نيوكليوسيداز فتوجد علاقة عكسية بين تنشيط الإنزيم وتركيزه بالدم فوجد أن المستوى الحرج لتنشيط الإنزيم بالدم (٤٤ ملليجرام/ ١٠٠ ملل بالإضافة إلى العلاقة الموجبة والمؤكدته لتراكم البيريميدين والزنك والبروتوبورفيرين فتشيط نشاط الإنزيم وتراكم نيوكليوتيد البيريميدين تؤثر على ثبات وحيوية أغشية خلايا الدم الحمراء بتغير طاقة تمثيل الخلية .

وتنتج الأثيميا عن سببين أساسين :

- الأول : قصر دورة حياة خلايا كرات الدم الحمراء .
- الثاني : عرقلة تخليق الهيم فقصر دورة حياتها يرجع لزيادة هشاشة أغشية جدارنها مصحوبة بتنشيط إنزيم (Sodium- Potassium depenent ATP إنزيم ase) والمعتمد على الصوديوم والبوتاسيوم ،شكل رقم (٥-٣) فيوضح مدى تأثيره على الهيم وتخليقه فالإحتمال السائد بأن هذا التأثير ينصب على تنشيط إنزيم (o-Aminolevulinic Acid Dehydrase : ALA-D) مما ينتج

علاقة أسية سالبة بين الإنزيم والرصاص بالدم . كما يعمل الرصاص على خفض نشاط إنزيم (Ferro chetataze) الذي يعمل ويساعد على إدخال أيون الحديد في حلقة البورفيرين أثناء تكوين الهيم وتحصل الزيادة في البروتوبورفيرين محل الهيم في جزيء الهيموجلوبين وعتما تنتشر خلايا الدم الحمراء والمحتوية على البروتوبورفيرين نجد أن الزنك يمسك في منتصف الجزيء في نفس المكان الذي عادة يشغله الحديد ويتميز خلايا الدم الحمراء المحتوية على بروكو بورفيرين الزنك بأنها شديده الوهج فتعطى فكرة عن التسمم بالرصاص .



شكل رقم (٥-٣) : أماكن تخليق الهيم والأماكن المتأثرة بالرصاص

ويعتقد أن الإرتفاع في تخليق الهيم يحدث على الزيادة في معدل نشاط الخطوة الأولى من مسار تكوين الهيم وذلك نتيجة تحكم (Negative feedback) لإنزيم (Aminolevulinic Acid Synthetase) مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج الحمض (ALA : Aminolevulinic Acid) بينما الإرتفاع في نشاط (D - ALA) يؤدي إلى زيادة الإخراج البولي للحامض . وبتعاطي حيوانات التجارب معدن الرصاص مسبقا أدى إلى إرتفاع معدل نشاط إنزيم (Heme oxygenase) مؤديا لإرتفاع في تكوين البليروبين . والتغيرات التي تحدث في معدل نشاط الإنزيمات وخاصة (D - ALA) بالدم المحيطي وإفراز الحمض في البول لهما علاقة وثيقة بالمستويات الحقيقية للرصاص في الدم وتخدم كدليل بيوكيميائي مبكر للتعرض .

وحساسية بعض الأشخاص لتأثير الرصاص على أيض الهيم قد يكون له علاقة بالتشابة الوراثي للهيم فمثلا الجين (D - ALA) له أثبتين من الأليلات الشائعة وهما : (DI- ALA) و (D2- ALA) فيؤديا إلى متشابهات بالنظام الإنزيمي ومكونا بذلك ثلاثة من شبيهات الإنزيم (Phenotypes) وهما : (D¹¹- ALA) و (D¹²- ALA) و (D²²- ALA) .

تأثيره على الجهاز البولي :

منذ القدم وتأثير الرصاص على الجهاز البولي معروف نتيجة التعرض له في الصناعات المختلفة و لكن مع التقدم العلمي والحضارى أدى الى تراجع مثل هذه الأمراض فالتسمم بالرصاص قد يكون حاد ويزول التأثير بزوال المعدن أو قد يكون مزمن لا رجعة منه .

فتسمم الجهاز البولي بالرصاص يكون أساسا في التغييرات الوظيفية أو التكوين المورفولوجي بالخلايا الأنبيبي القريبة وتتحصر الأعراض السريرية في خفض وظائف الانتقال المعتمدة على الطاقة بما فى ذلك ظهور الأحماض الأمينية و الجلوكوز فى البول و إنتقال الأيونات .

ويعتقد أن التغييرات الوظيفية ذات علاقة بتأثير الرصاص على التنفس والفسفرة بالميتوكوندريا والتي يمكن رؤيتها ميكروسكوبيا كتكوين معقد من البروتين والرصاص يظهر فى خلايا الإنابيب البولية على هيئة أجسام معتمه متشابهة ومحببة لصبغة الأيوسين وتحتوى هذه الأجسام فى منتصفها أجسام أكثر كثافة ويحتوى معقد البروتين على كمية كبيرة من أحماض الأسبارتيك والجلوتاميك و قلة السيستين .

تأثيره على الجهاز التناسلى :

يعتبر الرصاص معدن سام للجاميطات بالذكور وإثاث الحيوانات بالإضافة إلى حدوث تشوهات كروموسومية لعمال صناعة البطاريات والمحتوية دمانهم على مستويات منه أعلى من ٦٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل . كذلك إنخفاض عدد الحيوانات المنوية وقل نشاطها وتغير شكلها بالرجال عندما إنخفض مستوى الرصاص بهم إلى ٤٠ ميكروجرام/١٠٠ ملل بالإضافة إلى إنخفاض بوظائف الغدد الصماء فى الخصى .

٨-٢- الزئبق (Mercury) :

ينساب سنويا من القشرة الأرضية ما يقرب من ٢٧٠٠ - ٦٠٠٠ طن زئبق بالإضافة إلى ما يقدر بحوالي ١٠٠,٠٠٠ طن أخرى تتولد من المناجم والعمليات الصناعية التي تستخدمه كصناعة لب الورق والصودا الكاوية ولا تتوقف إضافة الزئبق إلى البيئة عند هذا الحد وإنما تتعداه نتيجة وقود الحفريات (Fossil fuels) وإنتاج الأسمنت والتعدين ورماد الإحتراق (Incineration).

ومن الأهمية بمكان هو المعرفة والتمييز بين حالات التعرض الزئبقي فيوجد بصورة غير عضوية (بخاري ومعدني) أو بصورة عضوية ويتحول كل من الزئبق العضوي وغير عضوي بفعل البيئة فيتأكد الزئبق المعدني إلى زئبق غير عضوي ثنائي الرابطة خاصة في وجود المواد العضوية كما بالبيئة المائية ويعتبر هذا التحول هاما حيث دورة الزئبق في محيط الكرة الأرضية ووجود الزئبق في حالة البخارية كمنبع ينساب إلى المحيط الخارجي للأرض وهناك منبع آخر وهو أكلة الزئبق ثنائي الرابطة وتحولته إلى داي ميثيل الزئبق بفعل نشاط البكتريا اللاهوائية.

وتشمل دورة الزئبق في الكرة الأرضية في بث بخار الزئبق الذي يتحول إلى حالة ذائبة وعلية يتواجد في التربة والماء عن طريق الترسيب وعادة يمكن بخار الزئبق في الجو بين ٠,٤-٣ سنوات بينما الزئبق القابل للزوبان تكون مدة ثباته في حدود بضعة أسابيع .

ويعتبر ميثايل الزئبق الذي يتراكم حيويا المصدر الرئيسي لتعرض الإنسان من خلال المواد الغذائية أو من خلال التجميم عن الذهب أو استخراجة كذلك يوجد الزئبق في التركيبات الصناعية التي تستخدم في علاج الأسنان هذا بالإضافة إلى كل من الماء والهواء اللاتي تسهم يوميا في إضافة كمية كبيرة يتعرض لها الإنسان ففي معظم المواد الغذائية يتواجد الزئبق بحالة غير عضوية وكميته تحت المستوى الذي يمكن إكتشافه (٢٠ ميكروجرام / كج من الوزن الطرى) فالأسماك كسمك القرش والسيوف والتونة وأسماك المياه العذبة ومنتجاتها وخاصة بالبحيرات والمجارى المائية الملوثة تحتوى على مستويات أعلى ١٢٠٠ ميكروجرام/كج فأستهلاك ٢٠٠ جرام من السمك تحتوى على ٥٠٠ ميكروجرام من الزئبق/كج والتي تعطى

١٠٠ ميكروجرام زئبق في صورة مثايل الزئبق وهذه الكمية تعتبر نصف ما يمكن تحمله أسبوعيا (منظمة الصحة العالمية سنة ١٩٩٠) حيث أنه يمتص كلية ويتوزع في أنسجة الجسم المختلفة في غضون أربعة أيام .
وقد ثبت بالأبحاث سمية مثايل الزئبق في أجنة الفئران الصغيرة بمجرد التعرض لمرة واحدة بمقدار ٢,٥ - ٧,٥ ميكروجرام/كج كذلك فعند معاملة رحم إناث هذه الفئران بجرعة تساوى ٠,١ مل بمركب (Phenylmercuric acetate) في اليوم السابع من الحمل أو إعطائها هذه الجرعة بالغم في اليوم الثامن من الحمل أدى ذلك إلى حدوث ٩-١٥% أجنة مشوهة على التوالى وإنحصر التشوه في الجهاز العصبي والعينين بالإضافة إلى تشوه الذيل . كما يحدث ميثيل الزئبق التشوه في الفئران الكبيرة وتغيرات سلوكية في نسل القردة عند تعرض الأمهات لجرعات تتراوح بين ٥٠ - ٧٠ ميكروجرام / كجم / يوم قبل وأثناء الحمل بالإضافة إلى تأثير عملية تكوين الحيوانات المنوية في ذكور الفئران الصغيرة عند تعرضها لمجرد ١,٠ ميكروجرام/كجم من مركب ميثايل الزئبق .

أما بالنسبة للإنسان البالغ فلم يثبت تأثير ضار عليه عند تعرضه اليومي وعلى المدى الطويل لجرعة تتراوح بين ٣,٠-٧,٠ ميكروجرام/ كج بينما لا تتأثر الإناث فيحتمل حدوث الضرر للحوامل فأمكن الكشف عن الزئبق وتواجده في مشيمة الإنسان وينتقل ميثايل الزئبق إلى المخ عن طريق حاملات البروتين فيسرع السيستئين وصول ميثايل الزئبق إلى المخ ويشابة المركب الناتج من اتحاد ميثيل الزئبق مع السيستئين لمركب الميثيونين وهو مادة تفاعل لنظام نقل الأحماض الأمينية المتعادلة وتعرض الإنسان لبخار الزئبق يكون عن طريق تركيبات الأسنان حيث تعمل هذه التركيبات على تسبب وإفراغ بخار الزئبق بالغم وعند إزاحة هذه الحشوات يزداد تسبب الزئبق بحدّة . كذلك فإن معدل تسبب الزئبق يزداد بزيادة الضغط على أسطح الأسنان عند المضغ أو عند تنظيفها بالفرشاه وطالما إنفرد الزئبق فإنه يترسب في أنسجة الجسم ثم يفرز خارجة عن طريق الكلى .

وتعرض الإنسان أثناء عملة لبخار الزئبق يؤدي إلى سمية كل من الجهاز البولي والرئة وحدثت اضطرابات في الطمث عند الإناث اللاتي المتعرضة لمدد طويلة تزيد عن ٣ سنوات وتكون مصحوبة بإنخفاض في الخصوبة

كذلك فعند تعرض الإنسان لغذاء ملوث أدى إلى ولادة أطفال بها أشكال عديدة ومختلفة من التشوه فعند تغذية أمهات باليابان على سمك ملوث أدى ذلك إلى ولادة أطفال ذوى نقص عقلى مع وجود شلل فهو ذو سمية مؤكدة إذا أختلط بسلسلة الغذاء بواسطة الأسماك فتمر أما إلى الإنسان أو قد تنتشر فى الغلاف الجوى ثم تعود ثانية القشرة الأرضية أو إلى المسطحات المائية فى صورة ميثيل الزئبق عن طريق مياه الأمطار .

كينيتيكية سمية الزئبق (Toxicokinetics) :

ترجع سمية الأشكال المتعددة للزئبق إلى حالة الكاتيونية بينما ذوبانه وتحولة الحيوي وتوزيعه بالأنسجة يتحكم فيها حالة الرابطة والتكوين الأنيوني فيتبخر الزئبق المعدنى إلى بخار الزئبق عند درجات حرارة جوية كافية وعلية فعظم تعرض الإنسان يكون بالإستنشاق حيث يخرق بخار الزئبق أغشية الجهاز التنفسى ويذوب بالدهون ويميل للتأثير على كرات الدم الحمراء والجهاز العصبى المركزى . ويمتص الزئبق المعدنى ببطء شديد خلال القناة الهضمية بمعدل مواز لمعدل تبخره وعادة لا يكون له أى مضاعفات سمية .

وتحتوى الكلى على نسبة من أملاح الزئبق الغير عضوية أحادية أو ثنائية الرابطة عند التعرض لهذه الأملاح أو الزئبق بينما الزئبق العضوى يميل إلى الوصول للمخ بنسبة أعلى وخاصة فى مؤخر الجزء الخارجى (Posterior cortex) .

أما تخلص الجسم من الزئبق فيكون عن طريق البول أو البراز متوقفا على تجهيزته وحجم الجرعة والوقت الذى يمضي بعد التعرض ، فعند التعرض لبخار الزئبق يتخلص الجهاز التنفس من جزء بسيط عن طريق الزفير فى حين يكون التخلص الأساسى والسائد عن طريق البراز عندما يتعرض الإنسان للزئبق الغير عضوى . ويزاد إفراز الزئبق من الجسم عن طريق البول بمرور الوقت فيفرز ٩٠% من مثايل الزئبق عن طريق البراز سواء أكان التعرض حاد أو مزمن ولا يتغير بمرور الوقت .

وتخترق جميع أشكال الزئبق المشيمة وتصل إلى جنين حيوانات التجارب ونظرا لميل الزئبق المعدنى للذوبان فى الدهون فإن ما تأخذه أجنة

الفئران الكبيرة من الزئبق المعدنى يصل إلى ١٠-٤٠ مرة أعلى مما ينفذ إليها من أملاح الزئبق الغير عضوية بالإضافة إلى أن تركيز مركبات ألكيل الزئبق فى الأجنة تكون ضعف ما يوجد فى أنسجة أمهاتهن بينما يصل مستوى ميثيل الزئبق إلى ٣٠% فى خلايا الدم الحمراء مقارنة بميثيلاتها بالأمهات وبالرغم من أن لبن الامهات يحتوى على نسبة بسيطة من تركيز الزئبق تصل إلى ٥% فقط إلا أن تعرض الفئران حديثة الولادة يزداد بالرضاعة .

التحول البيولوجى والإخراج (Metabolic Transformation & Excretion) :
يتأكسد الزئبق المعدنى بعد امتصاصه فى أنسجة الجسم إلى زئبق ثنائى الرابطة كذلك فإن بخار الزئبق الذى يستنشقه الكائن الحى ويمتص فى خلايا الدم الحمراء يتحول لزئبق ثنائى الرابطة بينما يتحول ميثايل الزئبق لمركبات الزئبق الثنائية الرابطة وذلك بكسر الرابطة بين الكربون والزئبق ، ولا يوجد أى دليل على تكوين زئبق عضوى بصورة أسرع مما يحدث بمركبات الأريل تتحول إلى زئبق غير عضوى بصورة أسرع مما يحدث بمركبات الألكيل ذات السلسلة القصيرة . وقد وجد أن فترة نصف الوقت البيولوجى لميثايل الزئبق حوالى ٧٠ يوما والنسبة لأملاح الزئبق الغير عضوية ٤٠ يوما فى حين تكون بالنسبة للزئبق المعدنى أو بخاره ٣٥ - ٩٠ يوما .

التمثيل الخلوى للزئبق (Cellular Metabolism) :
قد يرتبط الزئبق داخل الخلايا بعدد من النظم الإنزيمية بالميكروسومات والميتوكوندريا مسببا ضررا غير محدد أو موت الخلايا لميله الشديد إلى الارتباط بمجاميع سلفهيدريل فيكون ميثيل الزئبق مركبات معقدة وذاتة مع السيستين والجلوتاثيون فى خلايا الكبد ومنها إلى الحوصلة المرارية ثم يعاد امتصاصها بواسطة الجهاز الهضمى .
ومركبات الزئبق العضوية السائلة تمتص فى الأجزاء والأنسبب القريبة وترتبط مع مستقبلات خاصة فتثبط إنتقال الصوديوم وعند كسر الرابطة بين الكربون والزئبق فى الزئبق العضوى ينساب الزئبق الأيونى الغير عضوى .

و يحث الزئبق (Mercuric mercury) على تكوين وتخليق الثيونين المعدني (Metallothionein) بخلايا الكلى ويختلف (Cadmium-metallothionein) بأن ليس له فترة نصف عمر بيولوجي طويلة ويتركز في ليسوسومات الخلايا الكلوية .

سمية بخار الزئبق :

قد يحدث إستنشاق بخار الزئبق تآكل فى الشعب الرئوية والرئه مصحوبة بارتجافات فى الجهاز العصبى المركزى إذا لم تحدث الوفاة أما التعرض المزمن فيؤدى لظهور أعراض أساسية بالجهاز العصبى المركزى. والأعراض الأولية عند التعرض لبخار الزئبق تكون غير متخصصة وتسمى بالأعراض الخضرية الواهنة (Asthenic-vegetative syndromes) أو الزئبقية الدقيقة (Micro mercurialism) مع وجود أعراض الوهن العصبى بالإضافة إلى ثلاثة أو أكثر من الصفات الإكلينيكية مثل الرجفة وتضخم الغدة الدرقية وزيادة أخذ اليود المشع بالغدة الدرقية ونبض متذبذب منخفض (Tachycardia) و (Dermographism) وإلتهاب فى اللثة وزيادة الروال (Gingivitis) وتغيرات بالدم وزيادة فى إفراز الزئبق فى البول ومع زيادة التعرض تصبح الأعراض أكثر وضوحا بدءا بارتجاف عضلات الأصابع وجفون العين والشفاة وإنهاء بحركات مرتعشة ناتجة فى الأطراف مصحوبة بتغيرات فى الشخصية والسلوك مع فقد الذاكرة وإحباط شديد وقد يصل للهلوسة .

٨-٣- عنصر السيلينيوم (Selenium) :

معدن ضرورى فيوجد فى بعض البروتينات الخاصة والتي تحتوى على سيلينو سيستين (Seleno cysteine) بالثدييات وتشمل إنزيمات جلوتاثيون بيروكسيداز (Antioxidant glutathion peroxidase) وسيلينوبروتين بيروأكسيداز (Selenoprotein Peroxidase) و يودوثيرونيديودونيز (Iodothyronine deiodinase) بالإضافة لمجموعة من البروتينات السيلينية والتي لم يتم تعريفها بعد وهى بروتينات ترتبط بشدة به لدرجة أنه يظل مرتبطا حتى اثناء عمليات تنقية البروتين ويكون بحالة تسمى سيلينيد (Selenid) والذي يتكون نتيجة إختزال السيلينيت (Selenite : $-SeO^{+4}$) والسيلينات (Selenate) .

ويقدر وجود السيلينيوم بالحيوانات والإنسان بقياس تركيزاته ونشاط إنزيم الجلوتاثيون بيروأكسيداز في الدم والبلازما .

وأثناء الحمل أما أن ينخفض سيلينيوم البلازما ونشاط الإنزيم أو يمكثا دون تغير بالإضافة إلى أن معاملة الفئران الصغيرة بالسيلينيت أو السيلينات يؤدي لإنتقال السيلينيوم إلى أنسجة الجنين كذلك فإن السيلينيوم المتكون مسن (Seleno methionine selenate) تتفد خلال مشيمة الجرزان .

وبالرغم من أهمية إلا أنه يعتبر معدن سام ذو آثار غير طيبة وخاصة أثناء التطور فعند تعرض الحيوانات له بمعدل ١٠٠ مرة أعلى من المستويات المسموح بها بمنظمة الصحة العالمية فالجرعة الحادة من السيلينيت تؤدي لإجهاض إناث الفئران الصغيرة الحامل وقد يكون ساما بالنسبة للجهاز التناسلي نتيجة تأثيره على المشيمة وأن جرعة واحدة تعادل ٥٨,٨ ميكرومول / كجم تعطي تحت الجلد للفئران الصغيرة الحامل في اليوم الأنثى عشر تؤدي إلى الإجهاض وموت الأمهات في غضون ٤٨ ساعة بينما إعطاء جرعة تعادل ٢٧ ميكرومول / كجم في اليوم السادس عشر أدت إلى الإجهاض أما الجرعة ٤٠,٠ ميكرومول فأنها تؤدي إلى إجهاض وموت الأمهات وأن معاملة الفئران الحامل في اليوم الأنثى عشر بالجلوتاثيون بمعدل ٢ أو ٥ ملليمول / كجم في وقت مبكر بحوالي ٢٠ دقيقة قبل المعاملة أدت إلى ارتفاع سميته مكونا شقوق حرة (Free radicals) .

٨-٤- عنصر الزرنيخ (Arsenic) :

توجد عدة أشكال للزرنيخ فهو من أصعب المعادن للتعرف عليه نتيجة لكونه معقد كيميائيا فيوجد منه مركبات عديدة ثلاثية التكافؤ كالثالث أكسيد الزرنيخ و زرنيخيت الصوديوم و ثالث كلوريد الزرنيخ أو خماسي التكافؤ مثل خامس أكسيد الزرنيخ و زرنيخات الرصاص و زرنيخات الكالسيوم .

كذلك المركبات الزرنيخية العضوية فقد تكون ثلاثية أو خماسية التكافؤ أو قد تتواجد كنتيجة لعملية الميثلة الحيوية (Biomethylation) بواسطة كائنات التربة والمياه العذبة ومياه البحار . وينتشر توزيعه في أرجاء عديدة من الطبيعة ففي البيئة يكون الزرنيخ خماسيا إلا تحت بعض الظروف المختزلة مثل ماء الآبار العميقة حيث قد يتواجد الزرنيخ ثلاثيا .

ويبث وينفرد الزرنيخ الغير عضوي للبيئة من عدة منابع (Anthropogenic) تتضمن الصهر الأولى لمعادن النحاس والزنك والرصاص بالإضافة إلى صناعة الزجاج حيث يضاف الزرنيخ للمواد الخام فقد وجد أن تركيزه في هواء المناطق القريبة من أماكن صناعة النحاس قد وصلت خلال ٢٤ ساعة إلى ١ ميكروجرام/ متر^٣ بينما في الأماكن البعيدة لم يتعدى ٠,١ ميكروجرام/ متر^٣ أما بمياه الشرب فيتراوح بين ٥ - ٥٠ ميكروجرام / لتر وقد يزداد تركيزه بمياه الشرب من العيون المعدنية الطبيعية فوصل باليابان ١,٧ ملليجرام /لتر بينما في غرناطة والأرجنتين يصل التركيز إلى ٣,٤ ملليجرام وبالآبار الإرتوازية إلى ١,٨ ملليجرام / لتر . كذلك يحتوى الغذاء مثل اللحوم والخضراوات على مستوى معين من الزرنيخ ففي الولايات المتحدة يحتوى الغذاء اليومي عادة على ٠,٠٤ ملليجرام /يوم في حين قد يصل إلى ٠,٢ ملليجرام/ يوم عند إحتواء الغذاء على أغذية بحرية (الأصداف).

وعموما فإن مجموع ما يحصل عليه الإنسان يوميا عند التعرض الصناعي عادة لا يصل إلى ٠,٣ ملليجرام وكما سبق يتعرض الإنسان للزرنيخ عن طريق الماء أو الغذاء [الأصداف حيث تحتوى على كمية كبيرة منة في صورة مركبات عضوية كأحماض الميثيل والسداي ميثيل زرنيخ بالإضافة إلى فيتامين و كولين و فوسفوليبيدات الزرنيخ . (Arsenobetaine) (Arsenocholine & Arsonium phospholipids) وقد يحدث التعرض للزرنيخ خلال التدخين بالرغم من أنه في الأونة الأخيرة إنخفض محتوى الزرنيخ بنبات الدخان كذلك يحدث التعرض للعمال المشغولين بصناعة المعادن وبتأنتاج المبيدات المحتوية على الزرنيخ علاوة على إحتواء بعض العقاقير عليه .

ويمتص الزرنيخ عادة خلال الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي بينما تفرز معظم الجرعة في البول في حدود يومين ونظر لسرعة تخلص الجسم منه فإن مستواه في الدم يشير إلى التعرض الحديث فلا يصل تواجده في الدم لحالة ثابتة إطلاقا .

وقد لوحظت تأثيراته الضارة بكثير من النظم العضوية بما فيها الجلد مسببا السرطان عند التعرض له بطريق الفم والجهاز التنفس مسببا سرطان الرئة كذلك تأثيراته في كل من الجهاز الهضمي والعصبي والقلب ومحتوى الدم بالإضافة لحدوث كسور في الكروموسومات ولكنه لا يؤدي لحدوث طفرات (Point mutations) كما يؤثر على الجينات التي تنظم نمو الخلية

وبطريقة غير مباشرة يؤدي لحدوث السرطان ووجود الزرنيخ في الماء
بمعدل ٢٠٠ ميكروجرام / لتر/ سنة في البنغال أحدث (Hyper & Hypo
pigmentation وزيادة القرنية (Hyperkeratosis) بالكفين وبطن القدمين .

وينفذ معدن الزرنيخ خلال المشيمة ويحدث تشوهات في كل من الجرزان
والفئران الصغيرة حيث كان مثيل الزرنيخ أقل في تأثيره الشوهي عن
الزرنيخ الغير عضوي في حين كان الزرنيخ الثلاثي أكثر قوة في أحداث
التشوهات عن الزرنيخ الخماسي نتيجة لاختلاف السمية بينهما وليس
لاختلاف حركية المشيمة (Pharmacodynamic) فينفذ معدن الزرنيخ خلال
المشيمة بالأمهات الحامل وإحتواء كبد ومخ الجنين على حوالي ٠,٧٤ ،
٠,١٥ ، ٠,٢٢ ، ٠,٢٢ مليون جرام على التوالي من ثالث أكسيد الزرنيخ / ١٠٠ جرام
أنسجة الرطبة . كذلك حدث كثير من التشوهات في الأطفال حديثي الولادة
مع زيادة في الشذوذ الكروموسومي (Chromosome aberrations) لعاملات
تعرضن لتركيز عال بمصنع للنحاس بالسويد بينما حدث إجهاض لعدد كبير
من النساء المتواجدن على بعد ٥٠ كم من هذا المصنع وزيادة حدوث
التشوهات وتكرار الإجهاض نتيجة التعرض لضرر وراثي مصحوب
بأضرار في وظيفة المشيمة.

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يكون الزرنيخ بالهواء أساسا في صورة أكسيد زرنيخ ويتوقف ترسيبه
وامتصاصه بواسطة الرئة على حجم الجزيئات وشكلها الكيميائي فإعطاء
الفئران الصغيرة زرنيخ مشع سواء أكان ثلاثي أو خماسي التكافؤ عن طريق
الفم خرج منه ٦-٩% عن طريق البراز مما يدل على حدوث امتصاص
كامل تقريبا عن طريق القناة الهضمية . ويحدث امتصاص كامل تقريبا
للزرنيخ الثلاثي أو الخماسي التكافؤ مع إفرازه أساسا عن طريق البول بينما
نصف العمر البيولوجي للزرنيخ الغير عضوي المهضوم حوالي ١٠ ساعات
ويفرز ٥٠-٨٠% منه بطريق البول خلال ثلاثة أيام في حين مثيل الزرنيخ
يستغرق ٣٠ ساعة لإفرازه أو لإخراجه .

ويعتبر الزرنيخ محب للجلد حيث يمكن إزالته منه في هيئة قشور أو في
صورة عرق غزير كذلك يتركز في الشعر وبالأظافر يكون بصورة أشرطة
بيضاء مستعرضة (Mee.s lines) تظهر بعد أسابيع من التعرض .

التحول الحيوي داخل الجسم (Biotransformation In-Vivo) :

يتحول الزرنيخ الغير عضوى داخل الجسم الكائنات بواسطة عملية ميثلة إلى مونو أو داي ميثيل الزرنيخ والنتائج الأخير أساس التحول الحيوي كعملية هدم للسمية (Detoxication) للصور الغير عضوية والأكثر سمية فهذا الناتج يتكون بسرعة ويزال عن طريق الإخراج بسرعة أيضا . وأحيانا يكون التعرض يفوق معدل تحوله حيويا فتحدث السمية لذا يجب أن نضع فى الاعتبار العلاقة بين الجرعة السامة والاستجابة لمثل هذه الصور الغير عضوية فى ضوء المعرفة بالتحول البيولوجى .

تفاعلات الأكسدة والإختزال لصور الزرنيخ الغير عضوى :

تختزل صور الزرنيخ الخماس التكافؤ وتتحول حيويا لثالث أكسيد الزرنيخ وحيث أن عملية ميثلة الزرنيخ الخماسى عملية إختزال فيعتقد أن لإختزال الزرنيخ داخل الجسم علاقة بحدوث عملية الميثلة الحيوية أما عند أخذه بالخلايا الكبدية للفئران الكبيرة وجد أن عملية الميثلة نتجت عن استخدام الزرنيخ ثلاثى التكافؤ بينما لم يحدث أى إختزال مع الزرنيخ الخماسى وعليه أفترح أن الزرنيخ الخماسى يجب وأن يتحول أولا إلى ثلاثى قبل أن يحدث له ميثلة . أما الزرنيخ الثلاثى الغيرعضوى فيتأكسد فى وجود الماء المتحرك وتلعب درجة حموضة المحاليل دورا فعالا فى ثبات الزرنيخ بغض النظر عن كونه ثلاثيا أو خماسيا ويتأكسد الزرنيخ الثلاثى أسرع فى المحاليل القاعدية عنه فى الحامضية فى حين الزرنيخ الخماسى يعتبر ثابتا فى كلاهما فى حين يحدث له إختزال فى درجات الحموضة المنخفضة .

تأثيراته الخلوي (Cellular effects) :

مركبات الزرنيخ ثلاثية التكافؤ هى الشكل الأساسى السام بينما ذات التكافؤ الخماسى يكون لها تأثير بسيط على نشاط الإنزيمات . وتتغير النظم الإنزيمية وكثير من البروتينات المحتوية على الكبريت (Sulphydryl) عند تعرضها للزرنيخ ويرجع ذلك إلى طبيعتها عند اضافة كم زائد من مركب محتويا على كبريت كأستخدام الجلوثاثيون هذا ويمكن إعادة الإنزيمات

المحتوية على مجموعتين من الكبريت إلى نشاطها الطبيعي بإضافة المركبات المحتوية على نرتين كبريت مثل مركب (BAL : 3,4-dimercaptopropanol) وليس المركبات المحتوية على نرة واحدة .

والزرنيخ ذو تأثير فعال على ميتوكوندريا الإنزيمات ويمنع تنفس الأنسجة وهو ما يشير لحدوث سمية خلوية بواسطة الزرنيخ . أما الميتوكوندريا فتعمل على تجميع الزرنيخ في حين تعمل المواد المرتبطة مع المرافق الإنزيمي نيكوتين أدنين داي نيوكليوتيد والتي تكون حساسة جدا للزرنيخ على التدخل في عملية التنفس ويعتقد أن هذه المواد الحساسة تتكون نتيجة تفاعل أيون الزرنيخ مع العامل المساعد (Co factor) لحمض (Dihydrolipoic acid) الضروري تواجده لأكسدة مادة التفاعل .

ويعمل الزرنيخ على تثبيط نشاط إنزيم سكسينيك ديهيدروجينيز ويقوم بفك ازدواج الفسفرة التأكسدية (Oxidative phosphorylation) ويؤدي لحدوث نشاط إنزيم (Mitochondrial ATP ase) فهناك اقتراح بأن الزرنيخ يعمل على تثبيط وظائف الطاقة للميتوكوندريا عن طريقين :

- ♦ طريق التنافس مع الفوسفات أثناء عملية Oxidative Phosphorylation
 - ♦ تثبيط الطاقة المرتبطة باختزال المرافق نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد .
- كذلك تحدث مركبات الزرنيخ على تكوين الثيونين المعدني (Metallothioncin) في الكائنات الحية وتتوقف قدرته على تجهيزته فيكون الثلاثي أكثر تأثيرا يليه الرباعي ثم الرزنيخ أحادي الميثيل ثم الزرنيخ ثنائي الميثيل .

السمية (Toxicity) :

يؤدي ابتلاع جرعة مرتفعة من الزرنيخ ٧٠-١٨٠ ملليجرام إلى الوفاة وتتخلص الأعراض الحادة التي بنهايتها الموت في درجة حرارة مرتفعة وضيق في التنفس أو إختناق وكبير حجم الكبد مع التلوين الفائق للجسم (Melanosis) مع تغيرات في رسم القلب الكهربائي وإنعدام الحساسية في الجهاز العصبي الطرفي خلال ١-٢ أسبوع من التعرض لجرعات عالية فتأكل جدر المحاور والتي يمكن التخلص منها إذا ما أوقف التعرض للزرنيخ ويتعرض الكائن لجرعة مرتفعة مرة واحدة تنتج رعشة مع فقد الأعضاء الحركية لوظيفتها .

ويسبب التعرض المزمن لمركبات الزرنيخ غير العضوى تسمم العصبى سواء الجهاز العصبى المركزى أو الطرفى وتبدأ بتغيرات فى درجة الحساسية مع التتميل (Paresthesia) وضعف فى العضلات يبدأ من الجزء القريب ويتقدم حتى الوصول للجزء البعيد الطرفى ويحدث التعرض المزمن أضرار بالغة بالكبد بداية بمرض الصفراء (Jaundice) وقد يمتد ليصل لحالة التليف (Cirrhosis) أو إستسقاء البطن (Ascites) نتيجة تسمم خلايا برانشيمية الكبد وترتفع إنزيمات الكبد بالدم مع حدوث تحبب وتغير فى التركيب الدقيق للميتوكوندريا مصحوبة بأضرار خلوية غير محددة و قد للجيبليكوجين .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

أدرج ضمن المركبات التى تحدث السرطان فالتعرض المزمن يؤدي لسلسلة من التغيرات بطبقة ايبينثيم الجلد مؤديا الى حدوث تلوين ومنتهايا بحدوث فرط قرنية (Hyper keratosis) وتظهر هستولوجيا كنموات دموية ذات طبيعة صلبة (Verrucose) مع إعادة ترتيب الخلايا الحرشفية لطبقة الايبينثيلم أو خلايا الورم نو الطبيعة الحرشفية .

وقد يتواجد نوعين من خلايا سرطان الجلد يسببها الزرنيخ وهى:

- خلايا السرطان القاعدية ويكون دائما محلى
- الخلايا الحرشفية السرطانية التى تنشأ من الأماكن القرنية (Keratoic) ويمتد سريانه من مكان لآخر .

ويختلف سرطان الجلد الناجم من التعرض للزرنيخ عن الناتج من التعرض للأشعة فوق البنفسجية فى كونه يحدث فى أماكن من الجسم لا تتعرض لأشعة الشمس كالأنف وبطن القدم كتقرحات متعددة .

ولسرطان الرئة علاقة بالتعرض لهواء مشبع بالزرنيخ وتتراوح مدة الحث على تكوينه من التعرض وحتى ظهوره ٣٥-٤٠ سنة (تأثير مزمن) .

وهناك أورام تحدث فى الأمعاء ذات علاقة بالتعرض للزرنيخ كورم الكبد (Hemangiosarcoma) وورم الغدد اليمفاوية (Lymphomas) وسرطان الدم (Leukemia) والأنف بلعومي والكلى والمثانة .

تأثيره على الجهاز التناسلى والتشوه :

تؤدي الجرعات العالية من مركبات الزرنيخ الغير عضوية لحيوانات التجارب الحامل لحدوث تشوهات مختلفة فى الأجنة والنتاج حديث الولادة متوقفاً ذلك على الوقت الذى أعطيت فيه الجرعات والطريق الذى تسلكه بينما لم يتم ملاحظة مثل هذه الظواهر فى الإنسان المتعرض وظيفياً إلى جرعات زائدة من مركبات الزرنيخ .

أما غاز الأرسين (Arsine) والمتولد تفاعل الأيدروجين مع الزرنيخ وكمنتج ثانوى فى عمليات تنقية المعادن فذو تأثير فعال على مكونات الدم محدثاً دوخه وقئ وصعوبة فى التنفس مع ألم بالرأس وقد يؤدي التعرض له للموت أو يكون مصحوباً بفشل كلوى صفراء وأنيميا بالأفراد التى تتجو من الموت.

٨-٥-الكاديوم (Cadmium):

ويستعمل الكاديوم أساساً فى جلفنة الأسطح والطلاء الكهربائى نظراً لصفاته التى لا تآخذ (Noncorroive) كذلك يدخل فى تكوين الدهانات والبلاستيك بالإضافة لإستعماله كمادة للقطب الموجب فى بطاريات النيكل - والكاديوم كما يعتبر الكاديوم ناتج ثانوى من المناجم وصهر الزنك والرصاص والثى تكون المصدر الأساسى للتلوث البيئى فيتواجد بمعدل ٠,٠٥ ميكروجرام / م^٣ ويحتوى الهواء فى الأماكن الغير ملوثة على ما يقرب من ٠,٠١ ميكروجرام / م^٣ فى حين تحتوى اللحوم والسماك والفاكهة على ٥٠ ميكروجرام / كجم أما الحبوب فتحتوى على ١٠ - ١٥٠ ميكروجرام / كجم وأكثر أعضاء الحيوان إحتواء على معدن الكاديوم هى الكبد والكلى بينما تشكل الأصداف البحرية المصدر الأعظم منه فتصل ١٠٠-١٠٠٠ ميكروجرام / كجم حيث تمتص من المياة التى تتواجد بها ثم تمسكه مع البيبتيدات وتقدر الكمية اليومية التى تدخل جسم الإنسان من الغذاء والماء والهواء فى أمريكا الشمالية وأوروبا بحوالى ١٠ - ٤٠ ميكروجرام ويصل مايمتص منه عن طريق جهاز التنفس إلى ١٥-٣٠% بأماكن التعرض المهنى بينما الأفراد الذين لايتعاملون معه مهنياً يصل لهم عن طريق السجائر والدخان فتحوى السجارة على ١-٢ ميكروجرام يستنشق منه أثناء التدخين ٠,١-٠,٢ ميكروجرام . ويقوم النبات بامتصاصه أكثر من أى معدن آخر وهناك عوامل عديدة تساعد على تواجده فى التربة من أهمها

ما يتساقط من الهواء (Fallout) والموجود في مياة الرى بالإضافة لمخصبات الفوسفات والمحتوية عادة على ٢٠ ملليجرام / كجم هذا علاوة على الرواسب الطينية فيحتوى على ١٥٠٠ ملليجرام / كجم مادة الجافة .

ققد وجد أن الفئران الكبيرة والصغيرة التي عوملت بتركيز ١٠٠ جزء في المليون في ماء للشرب أثناء فترة الحمل قد أدى إلى تركيزه في المشيمة مع قلة مستويات الزنك في الأجنة . وقد يرجع سبب ذلك لحد المعدن على الإرتباط مع البروتينات المعدنية بأنسجة الأم والمشية على السواء وينتقل ببطء من الأم إلى جنين الفئران الكبيرة مع ظهور تركيزات عالية في المشيمة عما في كل من أنسجة الأم والجنين نتيجة لاحتفاظ الميثونين المعدني بأنسجة الأم والمشيمة فيقل نقلة للجنين فيعتبر الكاديوم عنصر سام للمشيمة في الحيوانات المتعرضة لجرعة حادة تحت الجلد ٢٠ نانومول فتحدث نزيف في الكلى وغدة الأدرينالين بالفئران الكبيرة الحامل مع حدوث موت موضعي في المشيمة مصحوبة بموت كل من الأم والجنين فسمية المشيمة مسؤولة عن موت أجنة الفئران الكبيرة عند معاملتها باليوم الثامن عشر من الحمل حيث تعمل المشيمة على تراكم الكاديوم كوعاء يقوم بمنع حركة إلى الجنين ويكون ضار جدا له بالرغم من أن المشيمة تأتي في المرتبة الثانية بعد الكبد في وجود هذا المعدن بها فيحدث التسمم موت موضعي وبالتالي طرد الجنين . أما بالنسبة للإنسان إن لم يكن من المدخنين فيكون تعرضه عن طريق الغذاء لتلوث الحبوب والأصداف البحرية وكبد وكلى الحيوانات الملوثة بالكاديوم والأخيرة يكون بها أعلى تركيز فتركيزه بدم البالغين والذين لم يتعرضوا له عادة لا تزيد عن ١ ميكروجرام / DL .

وتدخين السجائر هو المنبع الأساسي لتعرض الأمهات بما يعادل ١٥-٣٠ % استنشاقه وامتصاصه ويؤدي لصفر حجم الاطفال حديثي الولادة مع وجود تكلس في المشيمة .

ويوجد إتجاهين أساسين لسمية المشيمة :

- الأول هو السمية المباشرة للتعرض له
 - الثاني هو عملية الدفاع الخلوى في المشيمة لمنع حدوث السمية
- فبعض هذه العمليات في الإستجابة أو الدفاع تتغير مثل نقص نقل الأحماض الأمينية أو الإختفاض في نشاط إنزيمات :

- إنزيم سكسينيك ديهيدروجينيز (Succinate dehydrogenase)
- جلوكوز-6-ديهيدروجينيز (Glucose-6-dehydrogenase)
- جلوتاثيون بيروأكسيديز (Glutathione peroxidase)

كل هذا مع التعريف في البناء الدقيق (Ultrastructure) للمشيمة ومن وسائل الدفاع الخلوية للمشيمة أن كل من جزيئات الجلوتاثيون والمثيونين المعدني لهما ميل للارتباط مع الكادميوم فيصبح الكادميوم المرتبط غير سام بالنسبة للمشيمة كما تستطيع المشيمة تخليق الجلوتاثيون بينما يتواجد إنزيم جلوتاثيون بيروأكسيديز (Glutathion peoxidase) في الخلايا وخارجها مما يعمل على عدم تسممها به لإنتاج ناتج التمثيل الغذائي (6-ketoprostaglandin) لمادة Prostacyclin . وعند تواجد مادة المثيونين المعدني خارج الخلايا كبروتين غني بالسيسيتين ذو ستة مواقع للارتباط بالمعادن و يعمل على حماية الخلايا من سمية المعادن أما عند تركيزه في النواه فإنه يساعد على حماية حمض الديدزوكسي نيوكليك من تأثير عملية الأكسدة .

حركية السمية (Toxicokinetics) :

يعتبر امتصاص الكادميوم عن طريق الجهاز الهضمي قليل نسبيا (٥-٨%) إذا ما قورن بالإمتصاص عن طريق الجهاز التنفسي ويكون الإمتصاص أعلى عندما يقل محتوى الغذاء من الكالسيوم والحديد مع قلة البروتين فيعمل نقص الكالسيوم الغذائي على حث تخليق الكالسيوم المرتبط مع البروتين وهذا بدوره يسرع من امتصاص الكادميوم . فالنساء ذات مستوى الفريتين المنخفض يتصاعف عندها الإمتصاص الطبيعي لمعدن الكادميوم أما وجود الزنك فيعمل على خفض امتصاصه نتيجة الحث على إنتاج المثيونين المعدني .

وينتقل خلال الجسم عن طريق الدم بإرتباطه بكرات الدم الحمراء وجزيئات البروتين عالية الوزن الجزيئي خاصة ألبومين البلازما وقد ينتقل جزء بسيط منه بواسطة الثيونين المعدني . ويصل مستواه في دم الإنسان البالغ قليل التعرض له لأقل من ١ ميكروجرام / dl بينما بحدوث الولادة أقل من واحد ملليجرام بالجسم فالمشيمة تقوم بتخليق المثيونين المعدني كحاجز يمنع وصول الكادميوم من الأم للجنين أما إذا كان تعرض الأم مرتفع فتكون

النتيجة وصوله للجنين . ولا يتعدى ١ ميكروجرام لكل كيلو جرام من لبن الأمهات في الإنسان والأبقار ويستمر وجوده في جسم الكائن الحي لعدة سنين ويتراكم أساسا في الأنسجة الرخوة خاصة الكلى .

السمية الحادة (Acute toxicity) :

تحدث السمية الحادة نتيجة تعرض الجهاز الهضمي لتركيزات عالية منه في المشروبات (١٦ ملليجرام /لتر) والأغذية الملوثة بينما إستنشاق أبخرة ملوثة به تؤدي لإلتهاب رئوى وتليف الرئة أما عند التعرض لتركيزات قليلة فتتلخص الأعراض المزمنة في أمراض رئوية وتورم بالجسم مع قصور مزمن بالجهاز البولي وتظهر تأثيرات بالأوعية الدموية والهيكل العظمي .

تأثيره المزمن لأمراض الرئة (Chronic Pulmonary disease) :

تتوقف السمية على الوقت ومستوى التعرض وترجع عدم كفاءة الرئة في القيام بوظيفتها الى الإلتهابات الشعبية وتقدم التليف خاصة بالجزء السفلى والتي تؤدي بدورها (Emphysema) مما يؤدي في النهاية إلى صعوبة التنفس وقصور بكفاءة الرئة فتقرحات وموت موضعي وتنفرد الإنزيمات ولا يمكن إصلاح الضرر الذي يلحق بالغشاء القاعدي للحويصلات الهوائية كذلك فقد يؤدي لنقص في نشاط (1-amitypsin) وربما ذلك هو سبب التسمم الرئوى .

تأثيره على سمية النفرونات (Cadmium Nephrotoxicity) :

تحدث السمية بالأتايبب البولية القريبة فيزداد ظهور معدن الكاديوم والبروتين (Proteinuria) والأحماض الأمينية (Amino aciduria) و الجلوكوز (Glucosuria) والبرولين في البول مع إنخفاض في إعادة امتصاص الفوسفات .

ويصل مستوى تركيز الكاديوم الحرج في قشرة الكلى (Renal cortex) والذي ينتج قصور في الجهاز البولي في ١٠% من الأفراد إلى ٢٠٠ ميكروجرام/جرام بينما يصل ٣٠٠ ملليجرام/جرام في ٥٠% من الأفراد ويتبع مستوى الكاديوم في كل من الكبد والكلى نمط موحد فيصل متوسط مستواه بالكبد ٦٠ ميكروجرام/جم بينما يصل بالكلى الى ٣٠٠ ملليجرام / جم.

دور الميتالوثيونين فى سمية الكاديوم
قد يحدث تراكم للكاديوم فى الكلى دون حدوث أعراض سمية ظاهرة
ويرجع السبب لتكوين مركب من الكاديوم والثيونين أو الميتالوثيونين ذو
الوزن الجزيئى المنخفض ويتميز الميتالوثيونين بتكوينه من ٣٠% من
الحمض الأميى سيستين (Cysteine) وغياب الأحماض الأمينية الأروماتية
ومحتواه الكلى من الأحماض الأمينية يصل ٦١% . وعندما يتحد معن
الكاديوم مع الميتالوثيونين يصبح غير سام حتى مستوى معين وبارتفاع
مستواه عن الحد الحرج يصبح ساما والعوامل المحددة لمستواه منفرد أو
مرتبطا مع الميتالوثيونين ليست واضحة تماما فأثبتت التجارب أن تكرار
الحقن بجرعات منخفضة من الكاديوم والميتالوثيونين لمدة عدة أسابيع أدت
لسمية مزمنة بالجهاز البولى لايمكن الرجوع عنها كذلك وجد أن زرع كبد
من فئران تعرضت للتسمم به إلى فئران لم تتعرض له أدى لحدوث موت
موضعي بجهازها البولى وهو ما يؤدي للاعتقاد بالانفراد البطيء لمركب
الكاديوم والميتالوثيونين من الكبد المنزرعة والأنسجة الرخوة الأخرى وعليه
يصبح ساما فى الجزء الطرفى للجهاز البولى بينما كلوريد الكاديوم
وبتركيزات أعلى لا يحدث أى تسمم فى نفس هذا الجزء .

إنعكاسية تأثيراته البولية (The Reversibility of Renal effects) :
يحدث للأفراد المعرضه مهنيا لمعدن الكاديوم قصور فى وظائف
الأنابيب البولية ولا يرجع لحالته الطبيعية ويصاحبه بمرور الوقت إرتفاع فى
كرياتينين السيرم مما يشير لحدوث مرض الكبيبات المتقدم (Glomerulopathy)
حتى ولو أمكن عدم التعرض لهذا المعدن لمدة عشرة سنوات .

تأثيره على النظام الهيكلى (The skeletal System) :
تؤثر سمية الكاديوم على التمثيل الغذائى للكالسيوم فالأفراد المصابة
بالقصور البولى تفرز كم مرتفع من الكالسيوم نتيجة زيادة فقد البول ولكن
بحالات التعرض المزمّن يقل إفراز الكالسيوم عن المستوي الطبيعى
فالتغيرات التى تحدث فى الهيكل العظمى قد تكون ذات علاقة بفقد الكالسيوم

وتشمل ألم في العظام وتورمها (Osteomalacia) وقد يصاحب ذلك تنقب (Osteoporosis) كأعراض ثانوية للتعرض إنما الأساس هو ما يحدث بالكلية .
كذلك فوجود (B₂-Microglobulin) ونسبة إعادة الامتصاص في الأنابيب البولية تشير لحدوث تأثيرات في العظام كنتيجة أساسية للاضطرابات في التمثيل الغذائي لفيتامين د وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) .
هذا بالإضافة إلى الإقتراح بأن وجود الكاديوم في خلايا الجزء الطرفي للأنابيب يؤدي لنقص في وظيفة هذه الخلايا يتبعها إنخفاض تحويل (25 (OH) فيتامين د إلى فيتامين د (1.25(OH) وهذه بالتالي تؤدي لإنخفاض في امتصاص الكالسيوم مع نقص في التكوين المعدني للعظام والأخيرة تسبب الورم (Osteomalacia).

تأثيره على الضغط والأوعية القلبية (Hypertension & Cardiovascular effects)
يعتبر معدن الكاديوم سببا هاما لإرتفاع ضغط الدم في الأفراد المعرضون له خاصة أثناء الإنقباض (Systole) وليس أثناء الإنبساط (Diastole)
أما في الفئران فوجد أن تأثيره يتلخص في :
▪ خفض الفوسفات نو الطاقة المرتفعة والمخزنة بعضلات جدار القلب .
▪ خفض في الإنكماش والإنبساط :مطاطية عضلة القلب (Myocardial) .
▪ إختفاء الإثارة في نظام التوصيل بالقلب .
وقد وجد أن الفئران التي أضيف إلى غذائها النحاس والسيلينيوم والكاديوم أصيبت بإنخفاض ملحوظ في إنزيمات :
▪ جلوتاثيون بيروكسيديز بسيتوسول القلب .
▪ ديسميوتيز (dismutase) .
▪ سوبر أكسيديز (Saperoxidase)
▪ كatalase (Catalase)
مما يشير إلى أن ميتوكوندريا القلب هي المكان الذي يحدث به التفرحات والضرر البيوكيميائي التي يسببها في عضلات جدار القلب .

تأثيره المسرطن (Carcinogenicity) :

وضعت الهيئة العالمية لأبحاث السرطان (International Agency for Research on Cancer) الكادميوم كمادة مسرطنة في كل من الرئة والبروستاتا بالأفراد المعرضة مهينا له خاصة المشتغلون بصناعة البطاريات الداخل في تكوينها النيكل والكادميوم . أما في حيوانات التجارب فقد ثبت قوة الكادميوم كمادة مسرطنة عند حقن الفئران تحت الجلد بمركبات الكادميوم مثل كلوريد أو أكسيد أو فوسفات أو فوسفيد الكادميوم حيث تكونت أورام موضعية (Local sarcoma) .

٨-٦-المنجنيز (Manganese) :

بالرغم من أهمية المنجنيز في تكلس الهيكل العظمي وضرورية تواجده في جميع الكائنات الحية فيدخل كعامل مساعد في عديد من التفاعلات الإنزيمية وخاصة في عملية الفسفرة والكوليسترول وتخليق الأحماض الدهنية إلا أنه يسبب نقص في توافق حركة العضلات الإرادية في الأجنة لحدوث تشوه بالأذن الداخلية بكثير من الحيوانات كالفئران الصغيرة والكبيرة وخنازير غنيا والكناكيت.

وبالرغم من تواجده في الهواء وفي معظم الموارد المائية إلا أن المهم هو أخذه مع الأغذية المختلفة كالخضروات والجزء الخضري من الحبوب والفاكهة والمكسرات والشاي وبعض البهارات تكون غنية جدا به فيتراوح متوسط ما يأخذه الإنسان يوميا ٢-٩ ملليجرام وتمتص القناة الهضمية ٥% وينتقل المنجنيز في البلازما مرتبطا مع (B₁-globulin) ويعتقد أنه ترانسفريتين ثم يتوزع بأنحاء الجسم ويتركز في الميتوكوندريا خاصة بالبنكرياس والكبد والكلى والأمعاء أعلى الأنسجة إحتواء عليه .

ويعتبر نصف عمره في الجسم هو ٣٧ يوما . ويخترق المنجنيز بسهولة الحاجز الدموي المخي ونصف الوقت الذي يتواجد فيه بالمخ يكون أطول من نظيره في أنسجة الجسم كلها .

وطريق الأخراج الأساسي هو البراز نتيجة لإزالته في الحويصلة المرارية ثم إعادة امتصاصه بالأمعاء مما يشير إلى أن الكبد ونظام الجهاز الهضمي لها دورا هاما في إخراج ما يزيد عن حاجة الجسم وعليه تقل السمية الجهازية عند التعرض عن طريق الفم أو الجلد .

ويستخدم المنجنيز في عمل سبائك الحديد الصلب والبطاريات الجافة وأسلاك الكهرباء والسيراميك والكبريت والزجاج والأصباغ والمخصبات بالإضافة إلى أعماه اللحام والمواد المؤكسدة علاوة على إضافتها إلى غذاء الحيوانات فالتعرض الصناعي السام عن طريق الإستنشاق ويكون المنجنيز بصورة ثنائي الأكسيد وخاصة في المناجم يسبب نوعين من الأعراض :

• الأولى : التعرض الحاد والمسبب لإلتهابات رئوية تصل بالأشخاص المهنيين إلى ٣٠ مره أكثر مما يتعرض له الأشخاص الطبيعيين ويؤدي الى وجود تهتكات في طبقة خلايا الإيبيثيليوم بالجهاز التنفسي يتبعها تزايد للأنوية الوحيدة (Mononuclear proliferation)

• الثانية : أكثر خطورة لحدوث الأمراض نتيجة التعرض المزمن وإستنشاق ثنائي أكسيد المنجنيز لمدة تزيد عن سنتين وتشمل هذه الأعراض الجهاز العصبي المركزي وعدم الإتران مصحوبة بعدم القدرة على المشي وإضرابات في الكلام وسلوكيات إجبارية قد تصل إلى الجرى والعراك والغناء فإذا ما أستمرت تتكون أعراض (Parkinson like Syndrome) . يؤدي زيادة امتصاص المنجنيز بطريق الفم إلى نقص شديد في الحديد مرجعه إختلاف الحساسية بين الأفراد .

٨-٧-المغنسيوم (Magnesium) :

يعتبر المغنسيوم عامل مساعد لكثير من الإنزيمات ويرتبط بالفوسفات في كل هذه التفاعلات ويؤدي النقص في هذا العنصر بالإنسان إلى عديد من الأمراض الكلوية والقلبية أما في الحيوانات فيرجع نقص المغنسيوم في أجسامها إلى الرعى في الأراضي التي تفتقر إليه فيؤدي لإهترزات في الأعصاب والعضلات (Neuromuscular irritability) وتكلس وأضرار قلبية وكلوية يمكن تفاديها نتيجة لإصابة نهايات العضلات أساسا كما يحدث في مرض التيتاتوس .

ويعتبر المكسرات (Nuts) والحبوب (Cereals) والغذاء البحري واللحوم مصدر هاما وغنيا في المغنسيوم . وتحتوى مياه المدن على حوالي ٦,٥ جزء في المليون في المتوسط من المغنسيوم وتختلف باختلاف نوعية المياه سواء أكانت مياه عسرة أو عذبة .

وتستخدم سترات أو أكسيد أو كبريتات أو هيدروكسيد المغنسيوم بالإضافة إلى كربونات المغنسيوم كمواد مضادة للحموضة في حين أن هيدروكسيد المغنسيوم :لين المغنسيوم (Milk of Magnesia) يستخدم أيضا لمعادلة (Antidote) التسمم هذا بالإضافة إلى أن كبريتات المغنسيوم تستعمل ظاهريا ضد الإلتهابات وقد تستخدم أيضا كمهدىء عصبى علما بأن أكثر الاستخدامات شيوعا في نوبات (Seizures) التشنج (Eclampsia) المصاحبة لفترة الحمل (Pregnancy) .

كينيتيكية السمية (Toxicokinetics) :

تمتص أملاح المغنسيوم بدرجة قليلة جدا بالأمعاء خاصة الأمعاء الدقيقة وجزء بسيط خلال القولون . ويتنافس الكالسيوم مع المغنسيوم على مواقع الامتصاص فامتصاص الكالسيوم يثبط امتصاص المغنسيوم ويفرز من الجهاز الهضمي بواسطة عصارات الحوصلة المرارية البنكرياسه والأمعاء وعند حقن مغنسيوم مشع عن طريق الوريد فإن سرعان ما يظهر في القناة الهضمية ودائما ما تكون مستويات المغنسيوم في سيرم الدم ثابتة ويعتبر البول طريق الإخراج الأساسي للمغنسيوم تحت الظروف الطبيعية فإذا تواجد في البراز فهذا معناه أنه لم يمتص فهذا العنصر يرشح بواسطة الكبيبات ويعاد امتصاصه بواسطة الأنابيب البولية .

أما في بلازما الدم فيوجد حوالي 65% من المغنسيوم في صورة أيونية وهي ما تظهر في رشح الكبيبات بينما باقى الكمية تكون مرتبطة بالبروتين هذا يظهر المغنسيوم أيضا في العرق واللبن .

ونشاط الغدد الصماء وخاصة هرمونات الأدرينالين (Adrenocortical) والألدوستيرون (Aldosterone) وهرمون الباراثيرويد (Parathyroid) لهم تأثير شديد على مستويات المغنسيوم وترجع للتداخل بين الكالسيوم والمغنسيوم . وتوزيع المغنسيوم عامة يكون ما بين الخلايا بالعظام والعضلات مع تواجد قليل في كل خلايا الجسم ويتضائل وجوده في زيادة تواجد الكالسيوم . السمية (Toxicity) :

يسبب أكسيد المغنسيوم المتولد حديثا حمى أبخرة المعدن (Metal fume fever) مثل أكسيد الزنك وذلك عند استنشاقه ووجود ذرات مغنسيوم في

أنسجة تحت الجلد تسبب تقرحات يصعب إلتئامها وعند إعطاء الماغنسيوم للحيوان سواء أكان تحت الجلد أو في العضلات يؤدي إلى حدوث غرغرينة نتيجة لتفاعله مع سوائل الجسم وتوليد الايدروجين وهيدوكسيد الماغنسيوم . ونتيجة لتعرض المهين بطريق الاستنشاق يؤدي إلى التهاب أغشية العين (Conjunctivitis) والأغشية الأنفية (Nasal Catarrh) والكحة وبصاق غير ملون . ونادرا ما تحدث السمية عند التعرض لأملاح الماغنسيوم عن طريق الفم ولكن قد يحدث من ذلك فشل كلوي فإخفاض حاد في ضغط الدم وشلل تنفسي نتيجة لهبوط في عمل الجهاز العصبي المركزي .

٨-٨-٨- الموليبدنيم (Molybdenum) :

يعتبر من المعادن الضرورية التي تعمل كعوامل مساعدة للإنزيم:

- زانثين أكسيداز (Xanthine Oxidase)
- ألدهيد أكسيداز (Aldehyde Oxidase)

فجوده هام في النباتات حيث أنه يعمل على تثبيت النيتروجين الجوى بواسطة البكتريا في بداية تكوين البروتينات ونظر لهذه الوظائف فهو يوجد في كثير من الأغذية فتعمل الكائنات النباتية والحيوانية الدقيقة في البقاع المائية على تركيز الموليبدنيم بما يعادل ٢٥ مرة قدر وجوده في الماء كذلك تحتوى حيوانات كالأصداق على كمية مرتفعة من هذا العنصر يضاف كميات قليلة جدا منه إلى المخصبات ليحث النبات على النمو ويتناول الإنسان من هذا العنصر يوميا ما يقرب ٣٥٠ ميكروجرام بينما يصل تركيزه في الهواء الجوى في المدن إلى أدنى تركيز له في حين يوجد بالمجاري المائية بما يعادل الثلث ويصل تركيزه في بعض الأماكن إلى ميكروجرام لكل لتر ماء .

هذا والتعرض الزائد لعنصر الموليبدنيم يؤدي إلى حدوث السمية في كل من الحيوان والإنسان ويعتبر الموليبدنيم (MoS₂) هو أهم المصادر المعدنية . ويستخدم هذا المعدن في صناعة سبائك الصلب المستخدمة في مقاومه لدرجات الحرارة العالية والتي تستخدم في التربينات التي تدار بالغاز وفي ماكينات الطائرات الصاروخية هذا بالإضافة إلى إنتاج وتخليق العوامل المساعدة والتشحيم والصبغات .

كينيتيكية السمية (Toxicokinetics):

بالرغم من تواجد الموليبيدينم في عدة أشكال ذات تكافؤات مختلفة إلا أن اختلافات التأثير البيولوجي نتيجتها غير واضحة فالمركبات سداسية التكافؤ والقابلة للذوبان تمتص بواسطة الجهاز الهضمي حتى تصل إلى الكبد وهي تعتبر مكون لإنزيم الزانثين الذي يلعب دورا في التمثيل الغذائي للبيورين وقد ثبت أنه مكون أيضا في إنزيمات ألدهيد أكسيديز (Aldehyde Oxidase) و السلفيت أكسيديز (Sulfite Oxidase) -

ويؤدي تعرض حيوانات التجارب لجرعات زائده إلى زيادة مستويات إنزيم زانثين أكسيديز (Xanthine Oxidase) بالأنسجة .

ويتواجد هذا العنصر في الإنسان أساسا في الكبد والكلية والدهون بالإضافة إلى الدم ففي الكبد يرتبط أكثر من ٥٠% من كميته مع عوامل مساعدة بروتينية في الغشاء الخارجي للميتوكوندريا ويستطيع الانتقال إلى الجزء البروتيني من الإنزيم : أبوانزيم (Apoenzyme) محولا إياه إلى جزئي إنزيمي نشط . ومستوى تركيزه في الأطفال حديثي الولادة منخفض ويزداد مع تقدم العمر حتى سن العشرين ثم يبدأ في الإختفاض بعد ذلك .

ويفرز أكثر من ٥٠% من مستواه عن طريق البول ويكون هذا الإفراز سريعا وفي صورة موليبيدات (Molybdate) أما عندما يزداد مستوى تركيزه داخل جسم الإنسان فقد يسلك جزء منه الخروج عن طريق الحوصلة المرارية وعادة يكون في هيئة سداسي التكافؤ .

وبتعرض خنازير غنيا بالإستمشاق له أدى لزيادة تركيزه بالعظام بينما حقن الموليبيدينم المشع أدى لزيادة في مستواه في الكبد والكلية بالإضافة إلى ظهوره بصورة مرتفعة جدا في الغدد الصماء (Endocrine glands)

السمية (Toxicity) :

عندما تحتوي مراعى البقر والغنم على ٢٠-١٠٠ جزء في المليون منه فإنها تسبب مرضا بها يعرف بأسم (Tear) ويتميز بحدوث أنيميا و معدل نمو فقير مع وجود إسهال ويمكن التخلص من المرض باعطاء الأبقار أو الغنم النحاس أو الكبريتات في غذائها مع إقصاء الحيوانات عن تلك المراعى

أما التعرض لمدة طويلة فيؤدي إلى حدوث تشوهات في مفاصل الحيوانات وقد أثبتت الدراسات العديدة وجود الاختلافات في سمية أملاحه فمثلا تستطيع الفئران الكبيرة تحمل ٥٠٠ ملليجرام / كجم / يوم من كبريتيد الموليبيدينم بينما المركبات سداسية التكافؤ أعطت سمية أعلى . وعند تعرض الفئران الكبيرة لتالث أكسيد الموليبيدينم بجرعة ١٠٠ ملليجرام / كجم / يوم عن طريق الإستنشاق أدى ذلك إلى حدوث تهيجات في العين والأغشية المخاطية إنتهت بالموت . وتعرض الحيوانات المتكرر لجرعات عالية أدى إلى تآكل وتهتك الكبد والكلية . كما تؤدي الزيادة منه إلى تشوه عصبي وإزالة الغشاء الميليني المغلف للأعصاب (Demyelination) بالإضافة إلى تماثل التحلل و التآكل للمادة البيضاء (White matter) في الخراف .

وسمية الموليبيدينم وعلاقته مع المعادن الأخرى وخاصة في حالة الأبقار والغنم مؤكدا فيعمل النحاس على تراكم الموليبيدينم في كبدها وقد يعمل على تضاد إمتصاصه من الغذاء فإذا ما تبادل أسبوعيا إعطاء النحاس مع يأخذه الحيوان من مرعاه من الموليبيدينم أدى ذلك إلى حالة مرضية حيث تعاني الحيوانات من أعراض مرض (Tear) كذلك فإن الكبريتات تحل محل الموليبيدينم في الجسم وقد يرجع ذلك إلى إختزال الأكسيد في الكبد مكونا كبريتيد النحاس (Copper sulfide) وهو بدوره ما يؤدي إلى نقص النحاس الفعال . وبالتغذية على غذاء يحتوي على التنجستات (Tungstate) يحل محل الموليبيدينم هذا بالإضافة إلى أن الموليبيدينم يشجع الإحتفاظ بالفلورايد وعلية يقلل من تآكل الأسنان .