الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة – كلية الصيدلة

الألمنيوم وسميته

دراسة أعدت لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد:

ريم ياسر مهنا

إشراف:

د.فاتن علي الشب

العام الدراسي ٢٠٢٠-٢٠٢١

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

" لم يبق للآخرين ما يقدمونه لي .. فإن والدي قد فعل كل شيء "

إلى داعمي ومشجعي الدائم .. من رأيت انعكاس نجاحي وفرحي بريقاً في عينيه.

(بابا: ياسر مهنا)

"إذا رزقت بفرحة فابدأ بها مع أمك "

إلى من علّمتني معنى الحنان والعطاء ... معنى الصبر والقوة والحب .. من كان دعاؤها ورضاها بوصلتي في المسير .. إلى أجمل ابتسامة في حياتي وأروع امرأة في الوجود.

(ماما: غادة البودي)

إلى من جسدوا الحب بكل معانيه .. فكانوا لي الأب والأم .. إلى من دعموني في مسيرتي الجامعية.إلى مثلي الأعلى وقدوتي في الحياة.

(د.سهام - حميدة – د.محمود- د.مفيد)

إلى المحبة التي لا تنتهي .. والخير بلا حدود.. الى من بهم أكبر وعليهم أعتمد .

(د.هزار – د.سليمان – علاء)

إلى من كانت أصواتهم ملهمي في الدراسة ...إلى من بعثروا أقلامي واسماءهم ملأت محاضراتي ...

(ولاء-مضر-آية-آنا-رهف-زين-يزن- لونا-زينة)

إلى أختي التي لم تنجبها أمي... إلى من ساندتني وخطت معي خطواتي الأصعب ...

إلى توأم الروح والقلب ... إلى من عليها أعتمد وبها أثق ...

(عـزيـــزة غـــديـــر)

إلى من جمعتني بها رحلة الحياة... وأسعدتني الأيام برفقتها... إلى زينة ذكرياتي...

(زينـــة عـــروس)

إلى من كانوا برفقتي ومصاحبتي في مسيرتي الجامعية...

إلى من كانوا لي أوفياء .. إلى من أجمل ذكرياتي كانت معهم...

(شام-أسماء-آية)

إلى التي غمرتني بالحب والتقدير والنصيحة والإرشاد ... إلى دكتورتي وأهل الفضل عليّ ... من ساهمت في إنجاز هذا المشروع .

(د. فاتن علي الشب)

إلى من وقف بجانبي لأصل الى ما أنا عليه الآن... إلى من قدم لي كل أنواع الدعم

إلى من شجعني وكان واثق بي ... إلى من قال لي " **مابينخاف عليكي** "

(.....)

إلى كل هؤلاء أهدي هذا المشروع المتواضع.

ريم ياسر مهنا

ملخص

يعتبر الألمنيوم من أكثر المعادن وفرة في القشرة الأرضية (Al) وقد تعددت طرق التعرض له. يمكن أن يتم التعرض للألمنيوم Al عن طريق استنشاق الجزيئات؛ تناول الطعام، الماء والأدوية؛ التماس الجلدي؛ التطعيم وغسيل الكلى. اضافة الى ذلك تستخدم أملاح الألمنيوم كعامل مضاد للتعرق في مستحضرات التجميل تحت الإبط لكن آثار الاستخدام الواسع وطويل الأمد والمتزايد لا تزال غير معروفة خاصة فيما يتعلق بالثدي الذي يعد مجال موضعي للتطبيق. تؤدي التأثيرات السامة لـ Al إلى الإجهاد التأكسدي، التحفيز الزائد، التغيرات المناعية، السمية الجينية، التأثير المحرض للالتهابات .. الخ. وتشمل الحالات المرضية المرتبطة بالتسمم بالالمنيوم التأثيرات الرئوية، القلبية الوعائية، الهضمية، العصبية، الغدية الثديية، ومرض الزهايمر .. الخ.

Abstract

Aluminum is one of the most abundant metals in the earth's crust (Al) and there are many ways of exposure to it. Exposure to Al can be done by inhaling the particles; take food, water and medication; cutaneous contact; Vaccination and dialysis. In addition, aluminum salts are used as an antiperspirant agent in underarm cosmetics, but the effects of widespread, long-term and increasing use are still unknown, especially with regard to the breast, which is a topical field of application. The toxic effects of Al lead to oxidative stress, overstimulation, immune changes, genotoxicity, pro-inflammatory effect, etc. The pathological conditions associated with aluminum poisoning include pulmonary, cardiovascular,

digestive, neurological, mammary glandular, and Alzheimer's disease...etc.

الفهرس

١ الألمنيوم..... ١

٢ حمل الجسم من الألمنيوم ٣

٣ تعرض البشر للألمنيوم ٣

٣.١ التعرض للألمنيوم عبر المستحضرات الصيدلانية ٦

٣.١.١ مضادات الحموضة ٧

٣.١.٢ المسكنات الموقاة ٧

٣.١.٣ مادة مساعدة في اللقاحات..... ٧

٤ طرق التأثير، التصريف غير الجهازي والمصادر..... ٨

٤.١ الجلد ٩

٤.٢ الانف ١٠

٤.٣ الرئة ١١

٤.٤ القناة الهضمية ١١

٥ تأثير ألمنيوم أواني الطبخ..... ١٣

٥.١ آثار الطهي على الصحة العامة بأدوات الطهي المصنوعة من الألمنيوم .. ١٦

٦ التأثيرات على الصحة ١٧

٦.١ آلية التأثير السمية ١٨

٦.٢ التأثيرات المنسوبة إلى الألمنيوم..... ١٨

٦.٢.١ تحفيز الأكسدة ١٨
٦.٢.٢ التحفيز الزائد Excitotoxin ١٩
٦.٢.٣ تحريض الالتهاب ١٩
٦.٢.٤ الاستمناع ١٩
٦.٢.٥ التطفير ١٩
٦.٣ التأثيرات الجانبية للتعرض للألمنيوم..... ٢٠
٦.٣.١ التأثيرات الرئوية ٢٠
٦.٣.٢ التأثيرات القلبية الوعائية ٢٠
٦.٣.٣ التأثيرات الهضمية ٢٠
٦.٣.٤ التأثيرات العصبية ٢١
٦.٣.٥ التأثيرات العضلية الهيكلية ٢١
٦.٣.٦ التأثيرات العظمية ٢٢
٦.٣.٧ التأثيرات الإنجابية والإنمائية ٢٢
٦.٣.٨ التأثيرات الكبدية، الكلوية والبنكرياسية ٢٣
٦.٣.٩ التأثيرات على الغدة الثديية أو الثدي..... ٢٣
٧ الاستقلاب ٢٤
٨ إطراح الألمنيوم ٢٥
٩ الألمنيوم ومرض الزهايمر ٢٦
١٠مضادات التعرق الحاوية على الألمنيوم وسرطان الثدي..... ٣٢
١٠.١ أدلة تدعم دور مستحضرات التجميل تحت الإبط في سرطان الثدي ٣٤

١٠.٢ تورط أملاح الألمنيوم ٣٤
١١الواسمات الحيوية المستخدمة لتحديد التأثيرات المحدثة بالألمنيوم ٣٧
١١.١ الواسمات المستخدمة لتحديد التأثيرات المحدثة بالألمنيوم ٣٧
١٢التداخلات مع المواد الكيميائية الأخرى ٣٨
١٣الأشخاص الأكثر عرضة للتسمم ٣٩
١٤تشخيص وعلاج التسمم بالألمنيوم ٣٩
١٥المراجع..... ٤٢

جدول الاختصارات

الاختصار	التعبير باللغة الانكليزية	التعبير باللغة العربية
AD	Al-zheimer's disease	مرض الزهايمر
APP	Amyloid precursor protein	طليعة بروتين الأميلويد
NFT	Neurofibrillary tangles	التشابك الليفي العصبي
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية
OTC	Over the counter	دون وصفة طبية
PHF	Paired helical filaments	خيوط حلزونية مقترنة
SP	Senile plaques	لويحات الشيخوخة
UOQ	Upper outer quadrant	الربع الخارجي العلوي

مقدمة

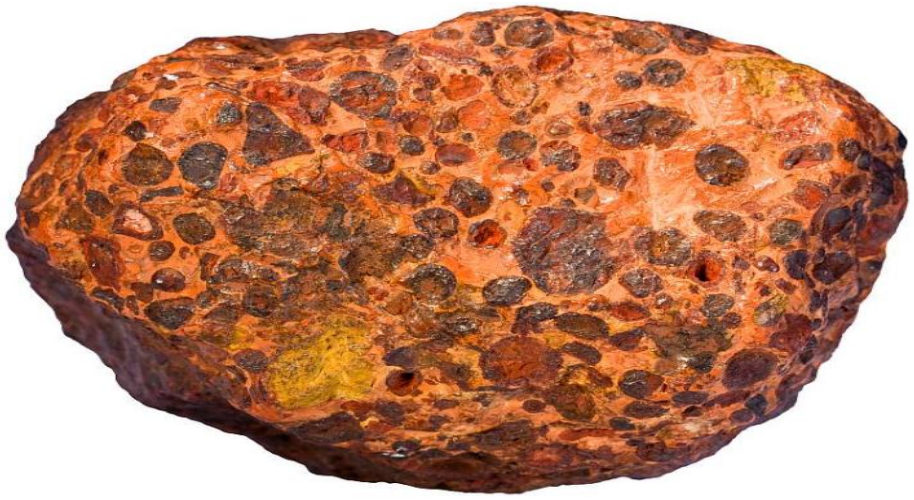
يعتبر الألمنيوم عنصر وفير جداً في الطبيعة، متوزع على نطاق واسع، يوجد في معظم الصخور، التربة، الماء، الهواء والأطعمة بالتالي سيكون الانسان عرضة لمستويات منخفضة من الألمنيوم جراء تناول الطعام، شرب الماء وتنفس الهواء.

يوجد العديد من العوامل التي تحدد ما إذا كان سيتم حدوث أذية عند التعرض للألمنيوم. تشمل هذه العوامل الجرعة (المقدار)، المدة وكيفية التعرض. يجب أيضاً التفكير في أي مواد كيميائية أخرى يتم التعرض لها بالإضافة للعوامل التالية العمر، الجنس، النظام الغذائي، نمط الحياة والحالة الصحية.

١ الألمنيوم [١]

يعتبر الألمنيوم من أكثر المعادن وفرة في القشرة الأرضية إضافة الى كونه عنصر تفاعلي للغاية ولا يوجد أبداً كمعدن حر في الطبيعة. فقد تم العثور عليه مع عناصر أخرى أكثرها شيوعاً الأكسجين، السيليكون والفلور. توجد هذه المركبات الكيميائية بشكل شائع في التربة والمعادن (مثل الياقوت والفيروز)، والصخور (خاصة الصخور النارية) والطين. يتم الحصول على الألمنيوم كمعدن من الفلزات الحاوية على الألمنيوم وبشكل خاص البوكسيت في المقام الأول. معدن الألمنيوم خفيف الوزن، ذي لون أبيض فضي.

يستخدم معدن الألمنيوم في صناعة علب المشروبات، الأواني والمقالي، الطائرات، السكك والسقوف، والرقائق المعدنية. غالباً ما يستخدم معدن الألمنيوم المسحوق في المتفجرات والألعاب النارية. في حين تستخدم مركبات الألمنيوم في العديد من التطبيقات الصناعية المتنوعة والمهمة مثل الشب ألمنيومums (كبريتات الألمنيوم) في معالجة المياه والألومينا في المواد الكاشطة وبطانات الأفران.



الشكل ١. فلز البوكسيت الذي يستحصل الألومنيوم منه

يوجد الألمنيوم في المنتجات الاستهلاكية التالية:

- مضادات الحموضة
- المواد القابضة
- الأسبرين الموقى (مستحضرات أسبرين مع مضاد حموضة)
- المضافات الغذائية
- مضادات التعرق
- مستحضرات التجميل

يتواجد الألمنيوم بشكل طبيعي في التربة، الماء والهواء. يمكن أن تكون المستويات العالية في البيئة ناتجة عن تعدين ومعالجة خامات الألمنيوم أو إنتاج معدن الألمنيوم، سبائكه ومركباته. يتم إطلاق كميات صغيرة من الألمنيوم في البيئة من محطات الطاقة والمحارق التي تعمل بالفحم.

لا يتخرب الألمنيوم في البيئة. يمكنه فقط تغيير شكله أو الارتباط أو الانفصال عن الجسيمات. تستقر جزيئات الألمنيوم الموجودة في الهواء على الأرض أو تغسلها الأمطار. على أية حال يمكن أن تبقى جزيئات الألمنيوم الصغيرة جداً في الهواء لعدة أيام. كما لا تنحل معظم المركبات المحتوية على الألمنيوم في الماء إلى حد كبير إلا إذا كان الماء حمضياً أو شديد القلوية.

٢ حمل الجسم من الألمنيوم [٢]

حمل الجسم من الألمنيوم هو مجموع ذرات الألمنيوم المرتبطة بالجسم في أي لحظة من الزمن؛ ويشمل الألمنيوم على سطح الجلد، الألمنيوم في الشعر والأظافر، الألمنيوم المرتبط بالإفرازات الخارجية في الفم، الأنف، الأذن، الرئة، المعدة، الأمعاء الدقيقة، المسالك البولية والتناسلية؛ والألمنيوم في البراز في الأمعاء الغليظة. كما يشمل أيضاً الألمنيوم المرتبط بجميع المقصورات الجهازية كالظهارة، الدم، اللمف، العرق، الدموع، الأنسجة، الأعضاء والعظام. تم العثور على الألمنيوم في جميع أنحاء الجسم، و في حال لم يتم العثور عليه مباشرة يكون ذلك انعكاسا ليس لغيابه ولكن للحدود الدنيا للكشف التحليلي للطرق والأجهزة المستخدمة. من الواضح أن الحمل الحقيقي للألمنيوم بالنسبة للفرد ليس بعد كمية يمكن الوصول إليها بالوسائل التقليدية على الأقل ليس لشخص حي، في حين أن قياسات حمل الجسم متاحة إلا أنها في الواقع تقديرات غير مباشرة للحمل الجهازي على سبيل المثال محتوى الألبومين في البول.

إن هذه القياسات مفيدة بشكل خاص في مقارنة التغييرات النسبية في حمل الجسم من الألمنيوم بين الأفراد أو بين السكان. على أية حال فهي أقل إفادة حول مكان وجود الألمنيوم في الجسم أو احتمال حدوث سمية جهازية.

٣ تعرض البشر للألمنيوم [٢]

يُظهر التحليل الأخير أنه لتلبية الطلب العالمي السنوي الحالي على الألمنيوم يجب صب ١١ كغ من المعدن لكل شخص على سطح الأرض. يملك الألمنيوم الذي تستخرجه الصناعة من مخازنه الخاملة القدرة على التأثير على الكائنات الحية بما فيها الإنسان. إذا تعرض البشر بشكل مباشر على سبيل المثال لـ ٠.١٪ فقط من هذه الإمكانية، فإن تعرضنا اليومي الحالي يعادل ٣٠ ملغ من الألمنيوم. على أساس

مماثل كان تعرضنا للألمنيوم ١ ملغ يومياً في عام ١٩٥٠ فإنه سيصل إلى ١٠٠ ملغ يومياً بحلول عام ٢٠٥٠ بالتالي يبدو أنه لا مفر من التعرض البشري المتزايد للألمنيوم! إذاً ما هي العوامل الرئيسية التي تساهم في متوسط التعرض اليومي للألمنيوم؟

يعد الهواء الذي نتنفسه مساهماً هاماً في حمل الألمنيوم في الجسم حيث أن الجسيمات القائمة على الألمنيوم ذات الأحجام، الأشكال والتراكيب المختلفة لا تعد ولا تحصى هي مكونات أساسية للهباء الجوي سواء فوق المناطق النقية على كوكب الأرض مثل القطب الجنوبي، أو المراكز الصناعية للاقتصادات سريعة النمو مثل الصين. إذا تلقينا ١٠٠ نانوغرام من الألمنيوم لكل متر مكعب من الهواء النظيف فإن تعرضنا للألمنيوم من خلال التنفس الطبيعي يقدر بحوالي ١.٤ مكروغرام في اليوم. و يعتب هذا أقل تعرض ممكن للألمنيوم من التنفس وسيكون من غير المنطقي أن نقترح أن غالبية هذا الألمنيوم سيتم الاحتفاظ به في الرئة وظهارة الشم. يمكن بسهولة زيادة هذه القيمة ألف مرة إلى ١.٤ ملغ يومياً في العديد من المناطق الصناعية. يمكن أيضاً أن يتأثر التعرض للألمنيوم عن طريق التنفس بشكل كبير بأنشطة محددة كالتعرض الصناعي/في مكان العمل، التعرض المعتاد مثل تدخين السجائر والقنب، وتعاطي الكوكايين والهيروئين. يعد الألمنيوم مكون مهم في العديد من صيغ الضبوبات لمستحضرات التجميل وخاصة مضادات التعرق وهذه بشكل خاص ومن خلال الاستخدام المنتظم ستساهم بشكل كبير في التعرض للألمنيوم من خلال التنفس.

يعد النظام الغذائي عامل مهم آخر يساهم في حمل الجسم من الألمنيوم. تفاوتت قياسات تناول الألمنيوم في الوجبات الغذائية الكاملة من حوالي ١ إلى أكثر من ٢٠ ملغ في اليوم. على أية حال فإن هذه التقديرات متحفظة لمتوسط الوارد اليومي ولا تأخذ دائماً في الحسبان العوامل الأخرى مثل التلوث الناجم عن الطهي، أدوات

الطهي أو منتجات معينة ذات حمل عالي من الألمنيوم. من المؤكد أن هذه البيانات لا تأخذ في عين الاعتبار أنماط الأكل ا
لفردية حيث قد تشكل بعض المنتجات أو أنواع المنتجات على سبيل المثال الأطعمة السريعة أو الجاهزة نسبة كبيرة من النظام الغذائي الإجمالي للفرد. لا يتم تضمين المكملات الغذائية مثل الفيتامينات سواء كانت منتجات "طبيعية" أو غير ذلك في هذه التقديرات الخاصة بتناول الألمنيوم على الرغم من كونها مكونات منتظمة في النظام الغذائي للعديد من الأشخاص وعلى الرغم من تلوثها على نطاق واسع بالألمنيوم، وتجدر الإشارة إلى أن كل الوارد الغذائي يساهم في حمل الجسم من الألمنيوم حتى يتم إطراحه بالطبع.

غالباً ما تكون مستحضرات التجميل المطبقة موضعياً، منتجات الجلد، الشعر والنظافة مصادر مهمة للألمنيوم إما عن قصد عند إضافة الألمنيوم إلى المستحضرات أو عن غير قصد عند وجود الألمنيوم كمواد ملوثة. يمكن القول إن مضادات التعرق هي أهم المصادر في حمل الألمنيوم حيث أن استخدامها يتضمن وضع حوالي ٢ غرام من الألمنيوم على الجلد كل يوم. يساهم هذا الألمنيوم في حمل الجسم حتى يتم غسل بقاياه عن سطح الجلد ربما بعد ٢٤ ساعة. بالمثل يعادل محتوى الألمنيوم في العديد من واقيات الشمس ما يصل إلى ٥ غرام من الألمنيوم يتم وضعه على الجلد خلال يوم واحد فقط على الشاطئ. يمكن حساب بيانات مماثلة للعديد من المنتجات الأخرى التي يتم تطبيقها على سطح الجلد مثل كريمات الجسم ومستحضرات التسمير والمكياج بما في ذلك منتجات الشفاه. يجب أن يعني الانتظام في تطبيق العديد من المنتجات على الجلد والشعر أنها تزيد حمل الجسم إلى حد كبير.

إن الألمنيوم عنصر مقصود وغير مقصود في العديد من الأدوية بما في ذلك الأدوية التي تصرف بوصفة طبية والأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية. تشمل التطبيقات القصدية الأسبرين الموقى ومضادات الحموضة حيث يمكن تناول عدة

غرامات من الألمنيوم على أساس يومي، المواد المساعدة المستخدمة في التطعيم وعلاجات الحساسية حيث يتم حقن ما يصل إلى ملغ من الألمنيوم مع مستضد أو مسبب للحساسية. قد تشمل هذه الفئة أيضاً استخدام الألمنيوم في الأطراف الاصطناعية في الجراحة وطب الأسنان. لكل من هذه التطبيقات للألمنيوم في الطب القدرة على إضافة حد كبير إلى حمل الألمنيوم بالإضافة للتعرض على مدى فترة طويلة من الزمن.

يعتبر حمل الجسم من الألمنيوم كيان ديناميكي وهو نتيجة تعرض الفرد للألمنيوم والكميات التي يطرحها الجسم في أي فترة معينة. لا يمكن التنبؤ به تماماً ويجب تقديره من خلال قياسات تعرض الألمنيوم لكل فرد. يمكن الوصول إلى هذا من خلال قياسات غير جراحية لإفراز الألمنيوم على الرغم من أن هذه المؤشرات ربما تكون مفيدة فقط كمؤشرات على التسمم المحتمل بالألمنيوم. الافتراض بأن حمل الجسم من الألمنيوم أعلى من "الطبيعي" من شأنه أن يجعل الفرد أكثر عرضة للألمنيوم بالإضافة إلى التحديات اللاحقة من الألمنيوم. بطبيعة الحال فإن التأثيرات النوعية للألمنيوم سترتبط بمواقع مستهدفة معينة مثل الدماغ، وقد لا يتنبأ عبء الجسم بحد ذاته بمثل هذه السمية بدقة. إن فهم التعرض وحمل الألمنيوم مشكلة بيولوجية للنظام ويتطلب بيانات مستمدة من المقاربات البيئية، في الجسم الحي و-in silico.

٣.١ التعرض للألمنيوم عبر المستحضرات الصيدلانية [٣]

على الرغم من المفهوم المحدود لسمية الألمنيوم إلا أن أملاح الألمنيوم تستخدم بشكل واسع كأدوية. يتم استخدام بعض الأدوية المحتوية على الألمنيوم مثل مضادات الحموضة ومسكنات الألم الموقاة لفترة طويلة من الزمن باعتبارها أدوية دون وصفة طبية OTC، كما تستخدم أملاح الألمنيوم كسواغات في تحضير عدد من اللقاحات، السموم المضعفة، وحقن المحسسات.

٣.١.١ مضادات الحموضة [٣]

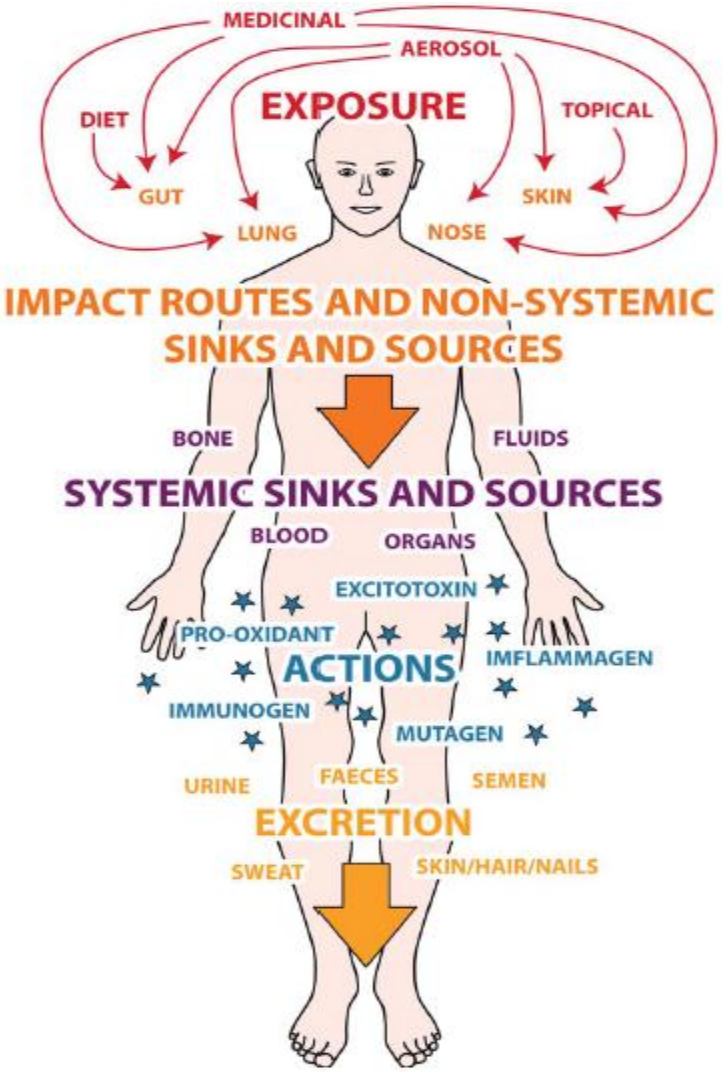
تستخدم مضادات الحموضة على نطاق واسع بدون وصفة طبية كخط العلاج الأول ضد الارتجاع المعدي المريئي الخفيف وحرقة المعدة، ويمكن العثور على كميات كبيرة من الألمنيوم في مضادات الحموضة. عند تناول هذه المنتجات بأقصى جرعة يومية موصى بها من الناحية الصحية، يمكن أن تزيد من وارد الألمنيوم بما يتراوح بين ٢٧٧ و ٣٨٠٩ ملغ/يوم اعتماداً على المنتج الذي يتم استهلاكه.

٣.١.٢ المسكنات الموقاة [٣]

يتم تضمين مركبات الألمنيوم مثل هدروكسيد الألمنيوم في مستحضرات مختلفة للأدوية لتحسين انحلال المادة الفعالة من المستحضر الصلب. تعد NSAIDs حموض عضوية ضعيفة الانحلال بالبيئة الحمضية للمعدة، يعني هذا أنه عند دخول الحمض لداخل الشكل الجرعي يقوم بترسيب المادة الفعالة وبالتالي يقل التحرر. بإدراج الألمنيوم في الصيغة يمكن الحفاظ على بيئة دقيقة معتدلة لفترة طويلة مما يمكن الدواء من التحرر في المعدة بشكل أسرع وكمية أكبر. كما تدرج أملاح الألمنيوم في مستحضرات NSAIDs لتقليل الحموضة المعدية لتقليل التهيج الموضع الناتج عن التأثيرات الجانبية لـ NSAIDs.

٣.١.٣ مادة مساعدة في اللقاحات [٣]

تستخدم أملاح الألمنيوم على نطاق واسع كمادة مساعدة في اللقاحات البشرية والبيطرية أو علاج فرط الحساسية. يحسن ادمصاص المستضد على سطح المادة المساعدة كهيدروكسيد الألمنيوم وفوسفات الألمنيوم خصائص الدواء عن طريق إطالة استجابات المستضد وخصوصاً بعد التطعيم الأولي. لقد أثبتت مزايا أملاح الألمنيوم كمادة مساعدة للقاحات مختلفة وخاصة للكزاز والدفتريا. لكن كمية الألمنيوم التي تبقى في الجسم بعد التلقيح الأولي صغيرة جداً و من غير الممكن أن ترتبط بسمية مزمنة.



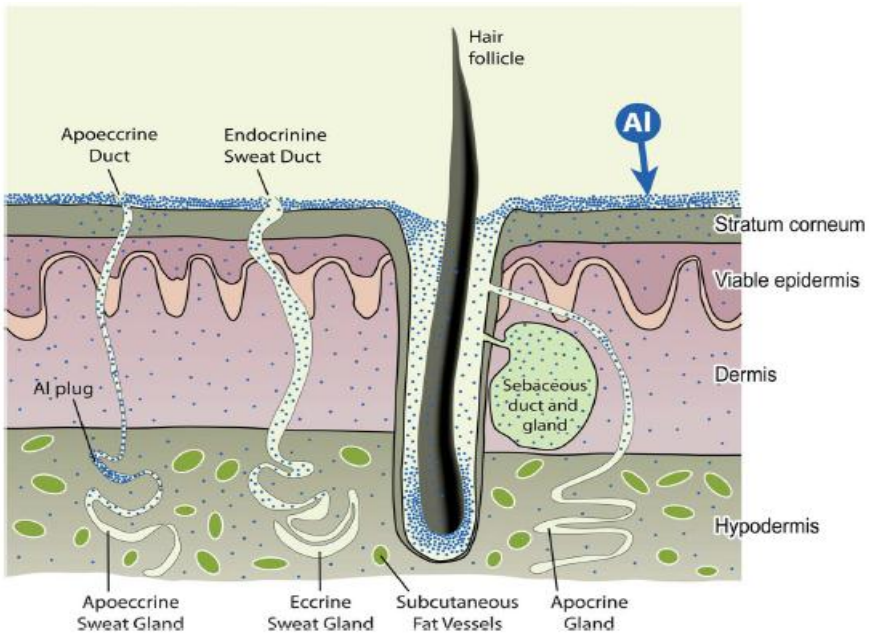
الشكل 2. التعرض الألمنيوم. مخطط يوضح العلاقات بين التعرض، والأهداف الفورية التي تتوسط في التعرض، مصادر الألمنيوم المتوفر بيولوجياً مع آليات التأثير المفترضة وأخيراً إطراح الألمنيوم

٤ طرق التأثير، التصريف غير الجهازي والمصادر [٢]

يعد كل سطح خارجي من الجسم وخاصة الجلد، الأنف، الرئة والجهاز الهضمي طريقاً لامتصاص الألمنيوم في الجسم ويساهم بتصريف الألمنيوم بشكل مباشر في الحمل الكلي للجسم من الألمنيوم. تاريخياً تم اعتبار طرق التأثير الأربعة الرئيسية هذه فقط على أنها حواجز أمام الامتصاص والتراكم الجهازي اللاحق للألمنيوم في حين أنها في الواقع مساهمات كبيرة في حمل الجسم الكلي للألمنيوم، والأهم من ذلك أنها أيضاً أهداف للفعالية الحيوية وبالتالي سمية الألمنيوم.

٤.١ الجلد [٢]

الطبقة الخارجية من الجلد أو الطبقة القرنية عبارة عن طبقة مستأصلة من الخلايا الغنية بالكيراتين والموجودة داخل المصفوفة بين الخلوية اللبيدية. قد ينطوي نقل الألمنيوم المطبق موضعياً كمضاد تعرق أو واقي شمسي عبر هذه الطبقة على انتشار منفعل عن طريق كل من المسارات الخلوية وبين الخلوية) ومن المتوقع أن يكون بالحد الأدنى. تتخلل الطبقة القرنية السليمة قنوات الغدد العرقية المُفترزة apoeccrine والناتحة eccrine وكذلك بصيلات الشعر مما يسمح للألمنيوم بالوصول إلى البشرة، الأدمة وتحت الجلد. في حين أن الدليل حتى الآن هو أن نسبة صغيرة جداً من الألمنيوم في مضاد التعرق المطبق موضعياً يدخل مجرى الدم ليتم إطراحه في النهاية عبر الكلى، فإن هذه الملاحظة لا تمنع وجود مثل هذا الألمنيوم داخل هياكل الجلد ولا تمنع كذلك دخول هذا الألمنيوم إلى الجهاز اللمفاوي. يجب أن تأخذ طبيعة مركبات الألمنيوم الموجودة في المستحضرات الموضعية، كمية الألمنيوم التي غالباً ما يتم تطبيقها وانتظام العديد من هذه التطبيقات في الاعتبار أن الجلد يمثل طريق تصريف مهم للألمنيوم ومصدراً ثابتاً للألمنيوم المتوفر حيوياً على الصعيدين الموضعي والجهازي كما هو موضح في **الشكل ٣**.



الشكل ٣. يعد الجلد معبر للألمنيوم المطبق موضعياً وسيعمل كمصدر للألمنيوم التفاعلي حيوياً لكل من الهياكل داخل الجلد والدوران الجهازي

٤.٢ الانف [٢]

عندما يدخل الألمنيوم في تجويف الأنف على سبيل المثال بشكل رذاذ مضاد للتعرق أو بشكل جزيئات محمولة بالهواء فإنه يتم توجيهه إما نحو النسيج الظهاري التنفسي أو الظهارة الشمية والإمداد العصبي لتجويف الأنف. ينحل الألمنيوم الذي يؤثر على ظهارة الجهاز التنفسي سواء إما في طبقات المخاط المبطنة للظهارة أو سيتم نقله على سبيل المثال كجسيم عن طريق الأهداب باتجاه مؤخرة الحلق عن طريق إزالة الغشاء المخاطي الهدبي. ينقل هذا الأخير الألمنيوم إلى القناة الهضمية بينما الألمنيوم الذي يتخلل طبقات المخاط سيبقى داخل ظهارة الجهاز التنفسي ويكون مصدر موضعي وجهازي للألمنيوم المتوفر بيولوجياً. أهداب الظهارة الشمية غير متحركة وبالتالي سيتواجد الألمنيوم الذي يؤثر على هذا السطح على مساحة كبيرة للارتباط بهذا السطح والانحلال في الطبقة المخاطية التي تغطي الظهارة. تكون الظهارة الشمية متصلة بشكل أساسي مع العصب الشمي والبصلة الشمية وتقدم طريقاً لامتصاص الألمنيوم كمعقدات أو جسيمات إلى الدماغ.

٤.٣ الرئة [٢]

تمثل الرئة التي تتكون من كل من المسالك الهوائية الموصلة والجهاز التنفسي، مساحة كبيرة للتفاعلات مع الألمنيوم المحمول بالهواء. يتم "تخديم" كل من مجرى الهواء والظهارة السنخية بواسطة طبقات ديناميكية من المخاط والتي قد تساعد في إزالة الألمنيوم من الرئة وتوفر ركيزة لالتقاط وتفكيك المزيد من أشكال الألمنيوم الأولية. تتنوع ظهارة الرئة فيما يتعلق بتكوينها لأنواع مختلفة من الخلايا (في الظهارة السنخية على وجه الخصوص) بالإضافة لعدد لا يحصى من البروتينات وقنوات النقل. تعني الطبيعة الديناميكية للغاية لظهارة الرئة أنها يجب أن تكون موقعاً لتراكم الألمنيوم وسطح لامتصاص الألمنيوم إلى أنسجة الرئة والوصول إلى الدوران الجهازي.

٤.٤ القناة الهضمية [٢]

الجهاز الهضمي هو المتلقي الفوري للألمنيوم المتناول والألمنيوم الذي تمت إزالته من الأنف والرئة عن طريق الغشاء المخاطي الهدبي. يمكن اعتباره طبقة واحدة من الخلايا التي تقدم حاجز فيزيائي للمهيجات والمواد المستضدية مع توفير سطح للوظائف الأساسية مثل الامتصاص والإفراز، وهو عبارة عن ظهارة ذاتية التجديد باستمرار تحتوي على خلايا جذعية لأنواع مختلفة من الخلايا بما في ذلك الخلايا المخاطية. يقدم الجهاز الهضمي مجموعة واسعة من بيئة التعرض للألمنيوم والتي تتأثر بشكل كبير باختلافات pH الأمعاء وبالتالي توفر فرصاً لامتصاصه، والاحتفاظ به في الأنسجة أو الغشاء المخاطي وإطراحه في البراز.

الغذاء – المصدر الرئيسي للتعرض	تتسبب الأطعمة غير المصنعة مثل الفواكه الطازجة، الخضروات واللحوم بقدر ضئيل جداً من التعرض يمكن إضافة مركبات الألمنيوم أثناء معالجة الأطعمة، مثل: • طحين • مسحوق الخبز • عوامل التلوين • عوامل منع التكتل
الهواء	يأخذ الناس كمية قليلة جداً من الألمنيوم من التنفس. يكون معظم الألمنيوم الموجود في الهواء على شكل جزيئات صغيرة معلقة من التربة (الغبار). قد تكون مستويات الألمنيوم في المناطق الحضرية والصناعية أعلى.
الماء والتربة	تركيز الألمنيوم في المياه الطبيعية (على سبيل المثال البرك، البحيرات والجداول) أقل بشكل عام من ٠.١ ملليغرام لكل لتر (ملغ/ل). يستهلك الناس عموماً القليل من الألمنيوم من مياه الشرب. يتم معالجة المياه أحياناً بأملاح الألمنيوم أثناء معالجتها لتصبح مياه شرب. ولكن حتى مع ذلك لا تتجاوز مستويات الألمنيوم بشكل عام ٠.١ ملغ/لتر.
المستحضرات الاستهلاكية	يتعرض الأشخاص للألمنيوم في بعض مستحضرات التجميل، مضادات التعرق، الأدوية مثل مضادات الحموضة. • تحتوي مضادات الحموضة على ٣٠٠–٦٠٠ ملغ من هيدروكسيد الألمنيوم (حوالي ١٠٤–٢٠٨ ملغ من الألمنيوم) لكل مضغوطة، كبسولة أو ٥ مل من الجرعة السائلة. يتم امتصاص القليل من هذا النوع من الألمنيوم إلى مجرى الدم.

	• قد يحتوي الأسبرين الموقى على ١٠-٢٠ ملغ من الألمنيوم لكل مضغوطة • قد تحتوي اللقاحات على كميات صغيرة من مركبات الألمنيوم لا تزيد عن ٠.٨٥ ملغ/جرعة

٥ تأثير ألمنيوم أواني الطبخ [٤]

يعد وارد الألمنيوم من أوعية الطعام مثل أواني الطهي، العلب، والأغلفة وإطلاقه اللاحق في البيئة مصدر قلق متزايد للصحة العامة. حيث يستخدم الألمنيوم على نطاق واسع في تصنيع أواني الطهي نظراً لقابليته العالية للسحب مما يسهل الثني والضغط إلى عدة أشكال، التوصيل الحراري العالي، خفة الوزن، المتانة، التوافر والقدرة على تحمل تكاليفه. على أية حال إن الألمنيوم النقي شديد الطراوة وبالتالي غالباً ما يتم مزجه مع معادن وعناصر أخرى مثل السيليكون، الزنك، النحاس، المغنيزيوم، المنغنيز والليثيوم لتشكيل سبائك أقوى وأقسى.

تتميز هذه الأواني بموصلية عالية للحرارة وبالتالي تطبخ الطعام بشكل جيد، فهي خفيفة الوزن، سهلة التنظيف، متينة وبأسعار معقولة نتيجة سهولة توفر الألمنيوم. يتم استخدام مجموعة متنوعة من أواني الطهي والأواني المصنوعة من الألمنيوم في جميع أنحاء العالم وبعضها مصنوع محلياً وغير مطلي بطبقة أوكسيد حيث يكون لكل نوع فوائده وعوامل الخطر الخاصة به. تستخدم أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم النامي. يعتمد ترسب المواد من أي نوع من أدوات الطهي أيضاً على نوع المواد المستخدمة في تصنيعها ودرجة حرارة الطهي.

يعتمد صانعو الأواني في البلدان النامية على منتجات الألمنيوم مثل الملاعق المكسورة، الألواح، أواني الألمنيوم القديمة، العلب وغيرها من الحاويات التي تم

استخدامها والتخلص منها والتي يلتقطونها من الشوارع، المزاريب وصناديق النفايات. يذهب صانعو الأوعية أيضاً إلى مصلحي الدراجات، ثني الحديد والورش الميكانيكية للحصول على أجزاء الألمنيوم المستعملة من المولدات، الدراجات النارية والمركبات.

هناك استخدام واسع النطاق لأواني طهي الألمنيوم الرخيصة في العديد من البلدان وبالتالي فإن تقييم مدى التعرض للمعادن من هذا المصدر وتقديم الحلول له أهمية قصوى. يتم تناول ما معدله ٣٠ ملغ من الألمنيوم يومياً من خلال الطعام، الماء والأدوية. تم الإبلاغ أن الوارد اليومي من الألمنيوم ليكون ١٨-٣٦ ملغ في اليوم قبل ١٩٨٠م. حددت منظمة الصحة العالمية في عام ١٩٨٩م الوارد الأسبوعي المسموح به من الألمنيوم لكل كيلوغرام من وزن الجسم عند ٧ ملغ. بالتالي يجب ألا يتلقى الشخص الذي يبلغ وزنه ٦٠ كغ أكثر من ٦٠ ملغ من الألمنيوم يومياً. المصدر الأساسي لاستهلاك الألمنيوم في ظل الظروف البيولوجية هو الغذاء. تشمل المصادر الرئيسية للألمنيوم في النظام الغذائي الألمنيوم المضاف صناعياً (في منتجات الحبوب، الجبن المعالج والملح) والجرعات العالية من الألمنيوم الطبيعي (في الشاي، الأعشاب والتوابل). نظراً لعوامل المحتوى الطبيعي للألمنيوم في الطعام وتفاعله مع مواد التخزين وأدوات الطهي فإن تركيز الألمنيوم في الطعام ليس ثابت دائماً. الهواء الذي نتنفسه مساهم رئيسي في التعرض للألمنيوم. يتأثر هذا بأنشطة مثل التعرض في مكان العمل والعادات مثل تدخين الحشيش، الكوكائين والهيروئين. يكاد يكون من المستحيل تجنب التعرض للألمنيوم بسبب الوجود المكثف لهذا الأيون المعدني في كل من المواد الغذائية وفي الغلاف الجوي.

بصرف النظر عن المصادر الأخرى للألمنيوم الغذائي تعتبر أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم مصدراً محتملاً لارتشاح الألمنيوم إلى المشروبات، الماء والطعام في ظل ظروف تجريبية متنوعة يتم تعديلها عن طريق تغيير مستويات السترات، الكلوريدات، الفلوريدات، pH والأسيتات. أظهرت التقارير أن الأطعمة الحمضية مثل الطماطم، الأطعمة البسيطة مثل الزيوت والحبوب تؤكسد سبائك

الألمنيوم وهناك قلق من امتصاص الألمنيوم من أواني الطهي. من المرجح أن يحدث ارتشاح الألمنيوم من أواني الطهي بسبب عدة عوامل مثل درجة الحرارة، درجة الحموضة أثناء الطهي وتحرر الأيونات مع مرور السنوات. أكدت العديد من التقارير أن ارتشاح الألمنيوم يعتمد بشكل كبير على pH ودرجة الحرارة ووجود عوامل معقدة من السبائك المستخدمة في صنع أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم. يبدي الألمنيوم سلوك خامل في المحاليل المائية بسبب طبقة اكسيد الالمنيوم ألمنيوم$_2O_3$ المدمجة الواقية على سطحه. على أية حال تزداد قابلية انحلال هذا الفيلم الواقي في الوسط الحمضي والقلوي. يمكن تفسير ارتشاح الألمنيوم إلى المحاليل المائية من خلال التفاعل الكيميائي أدناه الذي يحدث على سطح أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم، ثم تتفاعل أيونات الألمنيوم الحرة المنبعثة مع الأحماض العضوية والمركبات الأخرى الموجودة في الطعام:

$$\text{ألمنيوم}_2O_3 + 6H^+ \rightarrow 2\text{ألمنيوم}^{3+} + 3H_2O$$

يوفر استخدام أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم طريقاً مهماً لدخول معدن الألمنيوم إلى الطعام ومن ثم إلى البشر الذين يستهلكون مثل هذه الأطعمة. يمكن أن يعرض الألمنيوم الموجود في أواني الطهي خاصة في حالة الأطباق الحمضية مثل صلصة الطماطم الإنسان لاستهلاك كميات كبيرة من الألمنيوم. أظهرت العديد من الدراسات أن عملية الارتشاح تزداد بإضافة الملح وحمض الستريك إلى أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم ومع زيادة محتوى الفلوريد في ماء الطهي. في الآونة الأخيرة أصبح تغليف اللحوم والأسماك قبل الطهي في الفرن ممارسة شائعة أدت إلى الاستهلاك المفرط للألمنيوم المتسرب من رقائق الألمنيوم مع مخاطر صحية محتملة. تشير دراسات ارتشاح الألمنيوم من رقائق الألمنيوم باستخدام أنواع مختلفة من اللحوم (دجاج، لحم بقري، لحم الشاة، جاموس ، الديك الرومي) في محاليل غذائية مختلفة من عصير الطماطم، حمض الستريك، خل التفاح، الملح والتوابل المعبأة بورق الألمنيوم والمطبوخة في الفرن عند درجات حرارة وفترات زمنية مختلفة

إلى أن الطهي يزيد من تركيز الألمنيوم في اللحوم البيضاء والحمراء، وفي الدواجن التي لها قيم ارتشاح للألمنيوم تتراوح بين ٥٩.٨٣-٢٢٠.٢٠ ملغ/كغ. بالنسبة لشرائح السمك المشوية، المخبوزة والملفوفة بورق الألمنيوم يعتمد ارتشاح الألمنيوم على مدة الشواء، قيمة pH للطعام، درجة حرارة التسخين، تشكل ووجود أي مواد أخرى. تشير دراسات أخرى إلى أن الألمنيوم يتسرب من الرقائق لا سيما في الماء المقطر وكذلك الأوساط الحمضية والقلوية. تم التأكيد أن ارتشاح الألمنيوم أعلى بكثير في الأوساط الحمضية والمائية مقارنة بالأوساط الكحولية والمالحة. تؤدي ظروف ارتفاع درجة الحرارة أيضاً إلى زيادة معدل حركة الألمنيوم في الوسط الحمضي والمائي. لمحتوى الدسم في اللحوم بالإضافة إلى عملية الطهي تأثير على ارتشاح الألمنيوم مع الدجاج النيء، ولحوم صدور الديك الرومي التي تحتوي على كميات من الألمنيوم أعلى من لحم الدجاج النيء ولحم فخذ الديك الرومي على التوالي. تم العثور أن كمية الارتشاح عالية في المحاليل الحمضية وأعلى مع إضافة التوابل.

٥.١ آثار الطهي على الصحة العامة بأدوات الطهي المصنوعة من الألمنيوم [٤]

هناك معلومات محدودة حول الآثار الصحية المباشرة للطهي باستخدام أواني الطهي المصنوعة من الألمنيوم، ومع ذلك هناك قلق متزايد على الصحة العامة نتيجة لاستهلاك الألمنيوم والمعادن الأخرى من أواني الطهي. تشكل خمسة وثلاثون معدن مصدر قلق لصحة الإنسان وفقاً لتقارير المركز الدولي لمعلومات السلامة والصحة المهنية، ويعاني حوالي مليار شخص على مستوى العالم من بعض أشكال الأمراض المرتبطة بهذه المعادن. على الرغم من أن العديد من هذه المعادن تلعب أدواراً مهمة في جميع أشكال الحياة يمكن أن يكون لبعضها تأثيرات غير مرغوب فيها عند التراكيز العالية. تم اكتشاف تراكيز عالية من الألمنيوم في أنسجة المخ لمرضى الزهايمر، اعتلال الدماغ لغسيل الكلى، ومرض باركنسون. كما تم الإبلاغ عن سمية

الألمنيوم خاصة عند كبار السن والأشخاص المصابين بالفشل الكلوي. يمكن للأمعاء امتصاص أملاح الألمنيوم وتركيزها في العديد من الأنسجة البشرية وخاصة الدماغ، العظام والغدة الدرقية. يعتبر العظام والكبد هما النسج الأكثر شيوعاً التي تتأثر بزيادة الامتصاص و/أو انخفاض إزالة الألمنيوم. يتباطأ معدل نمو خلايا الدماغ البشري بوجود الألمنيوم. يصبح هذا الانخفاض في معدل النمو أكثر وضوحاً عند زيادة تركيز الألمنيوم. يمكن أن يتسبب التعرض للألمنيوم في حدوث سمية تناسلية للذكور، مع وجود تراكيز عالية من الألمنيوم في الحيوانات المنوية والسائل المنوي للإنسان التي تم الإبلاغ عن تأثيرها على حيوية الحيوانات المنوية وحركتها، تراكم الألمنيوم في الخصية، التغيرات الهيكلية في الخصية مثل تشكل الخلايا العملاقة، تنخر الخلايا والحيوانات المنوية وانخفاض كبير في الخصوبة. تحدث هذه السمية التناسلية نتيجة للآليات المختلفة التي قد تشمل التدخل في تشكل الحيوانات المنوية وتكوين الستيروئيد، تحفيز الإجهاد التأكسدي، إتلاف إشارات الخلايا، تعطيل حاجز الدم في الخصية، وتعزيز فوة أكسدة الدهون والتأثير على نظام الغدد الصماء. يمكن ربط الضرر التأكسدي وتسمم الخصيتين الناجمين عن الألمنيوم بانخفاض نشاط أسيتيل كولين استراز (AChE) في الخصية. يمكن لأيون الألمنيوم أن يثبط عمليات الاستقلاب المختلفة لدى البشر من خلال التنافس مع أيونات أخرى مثل المغنيزيوم، الكالسيوم، الحديد، الفوسفور والفلورايد في تفاعلات كيميائية مختلفة.

٦ التأثيرات على الصحة [٥]

تنشأ التأثيرات السامة للألمنيوم ألمنيوم بشكل رئيسي من نشاطه المؤكسد الذي ينتج عنه الإجهاد التأكسدي، هجوم الجذور الحرة وأكسدة البروتينات الخلوية والدهون. يتم تحويل عديدة الببتيدات البروتينية إلى هياكل ثانوية عندما تتفاعل الأيونات معها من خلال الأحماض الأمينية المحتوية على الأكسجين، السلاسل الجانبية والعمود الفقري

للبروتين مما يؤدي إلى التمسخ النهائي، تغيرات توافقية، وهيكلية كما في البيتا أميلوئيد.

يتم تحفيز تراكم وترسب بيتا–أميلوئيد عن طريق التعرض للألمنيوم والذي يرتبط بمرض الزهايمر وقد تكون هذه الظاهرة مسؤولة عن ترسب اللويحات العصبية، موت الخلايا العصبية وخلل في الأعصاب. تم تحفيز الرجفان والتجمع لهرمون الأميلين عن طريق التعرض للألمنيوم مما يؤدي إلى تكوين بنية صفائح مطوية β مما قد يؤهب لأذية خلايا البنكرياس.

٦.١ آلية التأثير السمية [١]

آلية التأثير السمية للألمنيوم غير معروفة، ولكن من المعروف أن العنصر يتنافس في الأنظمة البيولوجية مع الكاتيونات، وخاصة المغنيزيوم على الرغم من اختلاف حالة الأكسدة، والارتباط بالترانسفيرين والسترات في الدم. قد يؤثر أيضاً على أنظمة المرسال الثاني وتوافر الكالسيوم، يرتبط مع مكونات نواة الخلية بشكل غير عكوس. لقد ثبت أيضاً أن الألمنيوم يثبط تكوين الأنابيب الدقيقة العصبية. على أية حال هناك حاجة إلى مزيد من التجارب قبل اقتراح الآلية.

٦.٢ التأثيرات المنسوبة إلى الألمنيوم

٦.٢.١ تحفيز الأكسدة [٢]

على الرغم من وصفه بأنه "المؤكسد غير النشط"، فإن الألمنيوم محفز قوي للأكسدة ويمكن أن يمارس هذا التأثير من خلال تكوين كاتيون جذري شبه مرجع لفوق أكسيد الألمنيوم O_2^{2+}ألمنيوم. إن الأدلة التي تدعم كل من تكوين هذا المركب ونشاط الأكسدة والاختزال في الجسم الحي آخذة في الازدهار وتشير إلى أن نشاطه المؤكسد مهم لتراكيز الألمنيوم التي توجد عادة في جميع أنحاء الجسم.

٦.٢.٢ التحفيز الزائد Excitotoxin [٢]

إن الدليل على الضرر الناجم عن التحفيز الزائد شائع في النماذج الحيوانية للتسمم بالألمنيوم وقد تورطت السمية الناتجة عن الألمنيوم في أمراض التنكس العصبي البشري. السمة المشتركة لهذه المسارات هي الزيادة المرتفعة والمستمرة في الكالسيوم الحر داخل الخلايا وهي خاصية ثابتة للسمية في مرض الزهايمر على سبيل المثال.

٦.٢.٣ تحريض الالتهاب [٢]

يرتبط تعرض الإنسان للألمنيوم ارتباطاً وثيقاً بشلالات الالتهابات في مجموعة واسعة من الأمراض. من المحتمل أن يتم التوسط في النشاط الالتهابي للألمنيوم من خلال مجموعة واسعة مماثلة من الآليات كنشاطه المحرض للأكسدة، وتواسطه لعدد لا يحصى من الأحداث المحرضة للالتهابات.

٦.٢.٤ الاستمناع [٢]

عُرف استمناع الألمنيوم منذ ١٠٠ عام على الأقل وما زال يشكل اليوم الأساس لاستخدام أملاح الألمنيوم كمواد مساعدة في التطعيمات وعلاجات الحساسية. ما يثير الدهشة هو عدم اليقين فيما يتعلق بآلية تأثيره والأدلة المتزايدة على سميته لدى الأفراد المعرضين للإصابة. تحرض المواد المساعدة للقاح المعتمدة على الألمنيوم استجابة خلطية قوية متواسطة بإفراز الأضداد النوعية تجاه المستضدات وبشكل خاص IgG

٦.٢.٥ التطفير [٢]

تم التعرف على الخواص التطفيرية للألمنيوم لسنوات عديدة. على أية حال فإن الأبحاث المحددة حول قابليته للتطفير، السرطان والتأثيرات المسخية في البشر نادرة للغاية حيث تركز غالبية الدراسات على التأثيرات في السلالات الخلايا فقط. قد يكون الوضع على وشك التغيير مع زيادة الاهتمام مؤخراً بدور محتمل للتعرض للألمنيوم في سرطان الثدي.

٦.٣ التأثيرات الجانبية للتعرض للألمنيوم

تشمل التأثيرات الناجمة عن التعرض للألمنيوم التي تم الإبلاغ عنها في الدراسات:

٦.٣.١ التأثيرات الرئوية [٥]

تشمل الآفات الرئوية المرتبطة بالتعرض للألمنيوم أثناء إنتاج منتجات ألمنيوم الالتهاب الرئوي الحبيبي، الورم الحبيبي الرئوي، التليف الرئوي، الداء البروتيني السنخي الرئوي، والتهاب الرئة الخلالي التوسفي. قد يكون الربو ناتجاً عن التعرض للألمنيوم، على الرغم من أن الربو بين العمال قد يكون بسبب عوامل كيميائية أخرى مثل الغازات والدخان. نادراً ما تم الإبلاغ عن متلازمة الخلل الوظيفي التفاعلي في المجاري الهوائية بين عمال المصاهر. تم الإبلاغ عن أن التعرض الفموي الحاد لفوسفيد الألمنيوم يسبب الوذمة الرئوية عند الأشخاص بعد التناول العرضي أو الإرادي. من المحتمل أن تكون السمية ناتجة عن تكوين غاز فوسفين شديد السمية بدلاً من التعرض للألمنيوم.

٦.٣.٢ التأثيرات القلبية الوعائية [٥]

تم الإبلاغ عن التهاب عضلة القلب السمي، نقص حركة عضلة القلب، تجلط البطين الأيسر واختلال وظيفي في عضلة القلب في حالة تسمم بالفوسفيد. كما تم الإبلاغ عن سكتة دماغية بسبب تجلط الدم في الشريان الدماغي الأوسط الأيمن أنها كمضاعفات متأخرة للتسمم بالفوسفيد. على أية حال قد لا تسبب مركبات الألمنيوم الأخرى آفات قلبية وعائية.

٦.٣.٣ التأثيرات الهضمية [٥]

تم العثور في الخيول على الألمنيوم في الأنسجة، جدران الأوعية الدموية والآفات الحبيبية المصاحبة لالتهاب الأمعاء الحبيبي عند الخيول، وقد ثبت أن للألمنيوم القدرة على تحفيز تكوين الورم الحبيبي في الزجاج. قد يؤثر تناول ألمنيوم عن طريق الفم على الجراثيم المعوية، النفاذية والاستجابة المناعية التي تؤثر على حالات الالتهاب الموضعية. عند الأفراد المؤهلين وراثياً لداء كرون (التهاب مُزمن يصيب

الجهاز الهضمي عامّةً، من الفم وحتّى الفتحة الشرجيّة) يرتبط الألمنيوم بتحريض واستمرار التهاب الأمعاء المزمن الناكس. تتميز أمراض الأمعاء الالتهابية التي تتكون من كيانات مرضية مثل مرض كرون والتهاب القولون التقرحي، بالتهاب معوي مفرط وتشير الأدلة التجريبية في الفئران أن الألمنيوم يعزز الالتهاب المعوي، مما يشير إلى تورط الألمنيوم في إمراضية الأمعاء الالتهابية.

٦.٣.٤ التأثيرات العصبية [٥]

عند البشر يرتبط تراكم الألمنيوم في الدماغ وشعر فروة الرأس بالأمراض التنكسية العصبية مثل الاعتلال الدماغي المرتبط بغسيل الكلى، مرض الزهايمر ومرض باركنسون (الخرف)، التصلب الجانبي الضموري، التصلب المتعدد والتوحد. حيث تواجد الألمنيوم في ٥أدمغة من أصل ١٢ متبرع مصاب بمرض الزهايمر العائلي> ١٠ ميكروغرام/غرام من الوزن الجاف. في التوحد وصل وزن الألمنيوم في أجزاء من الدماغ إلى ١٩ ميكروغرام/غرام من الوزن الجاف. هناك دور للألمنيوم في التصلب المتعدد لأن المرضى يطرحون كميات كبيرة من الألمنيوم في البول، ويتم تسهيل ذلك عن طريق شرب المياه المعدنية الغنية بالسيليكون. ارتبط التعرض تحت المزمن للألمنيوم مع انخفاض عدد الخلايا الجذعية العصبية وإعاقة تكاثر الخلايا وتمايز الخلايا العصبية في دماغ الفئران.

٦.٣.٥ التأثيرات العضلية الهيكلية [٥]

الاعتلال العضلي الرئيسي الناجم عن التعرض للألمنيوم هو التهاب العضل واللفافة البلعمي macrophagic myofasciitis (الورم الحبيبي الألومينيي) المرتبط بألم مزمن للمفاصل، ألم عضلي ومتلازمة التعب المزمن. حدث تنخر للعضلات الهيكلية في الحجاب الحاجز وعضلات البطن المجاورة للصفاق في الفئران بعد الحقن داخل الصفاق للألمنيومlactate . تم الإبلاغ عن ضمور في الألياف العضلية مع تأخر في النمو، في الخنازير النامية والذي ارتبط بنقص فوسفات الدم الناجم عن مكملات هدروكسيد الألمنيوم الغذائية. تم منع تقلص العضلات الملساء الناجم عن أيون

البوتاسيوم عن طريق التعرض للألمنيوم. قد تتغير وظيفة عضلة القلب لدى مرضى السكري من خلال التعرض للألمنيوم، بقدر ما تؤدي سمية ألمنيوم إلى زيادة انخفاض امتصاص الكالسيوم في الشبكة الساركوبلازمية لألياف عضلة القلب لدى هؤلاء المرضى.

٦.٣.٦ التأثيرات العظمية [١]

ارتبط نوعان من تلين العظام بالتعرض للألمنيوم. لوحظ النوع الأول لدى الأفراد الأصحاء الذين يستخدمون مضادات الحموضة المحتوية على الألمنيوم لتخفيف أعراض اضطرابات الجهاز الهضمي مثل القرحة، المغص أو التهاب المعدة. يرتبط الألمنيوم الموجود في مضادات الحموضة بالفوسفور الغذائي ويضعف الامتصاص الهضمي للفوسفور. يرتبط لين العظام والكساح ارتباطاً مباشراً بانخفاض حمل الجسم من الفوسفات. تم توثيق تلين العظام بشكل جيد في مرضى اليوريميائية (وجود مستويات عالية من اليوريا في البول) الذين تعرضوا لغسيل الكلى والذين تعرضوا للألمنيوم عن طريق سائل غسيل الكلى أو الألمنيوم الذي يتم تناوله عن طريق الفم للسيطرة على فرط فوسفات الدم. في حالة مريض اليوريميائية تزداد مستويات الألمنيوم العظمي بشكل ملحوظ ويوجد الألمنيوم بين اتصالات العظم المتكلس وغير المتكلس. يتميز تلين العظام بزيادة التأخر في التمعدن، تعظم السطح، ومستويات منخفضة نسبياً لهرمون جارات الدرق، ومستويات مرتفعة من الكالسيوم في الدم.

يمكن تلخيص الأحداث التالية التي تحدث أثناء التعرض للألمنيوم لتسبب اضطراب في تشكل العظام: (a) التداخل مع توافر الكالسيوم لتكوين العظام على مستوى الامتصاص المعوي والتحكم الهرموني من خلال هرمون جار الغدة الدرقية؛ (b) تثبيط تكوين وتمعدن العظم من خلال خلل تنظيم بانيات العظم؛ و(c) زعزعة ثبات وظائف ناقضات العظم مع تغيير في تكوّن الخلايا العظمية والموت الخلوي المبرمج.

٦.٣.٧ التأثيرات الإنجابية والإنمائية [٥]

قد يتأثر التكاثر البشري سلباً بالتعرض للألمنيوم. يحتوي السائل والحيوانات المنوية على ألمنيوم ويكون للمرضى الذين يعانون من قلة النطاف تركيز ألمنيوم أعلى من الأفراد الأصحاء.

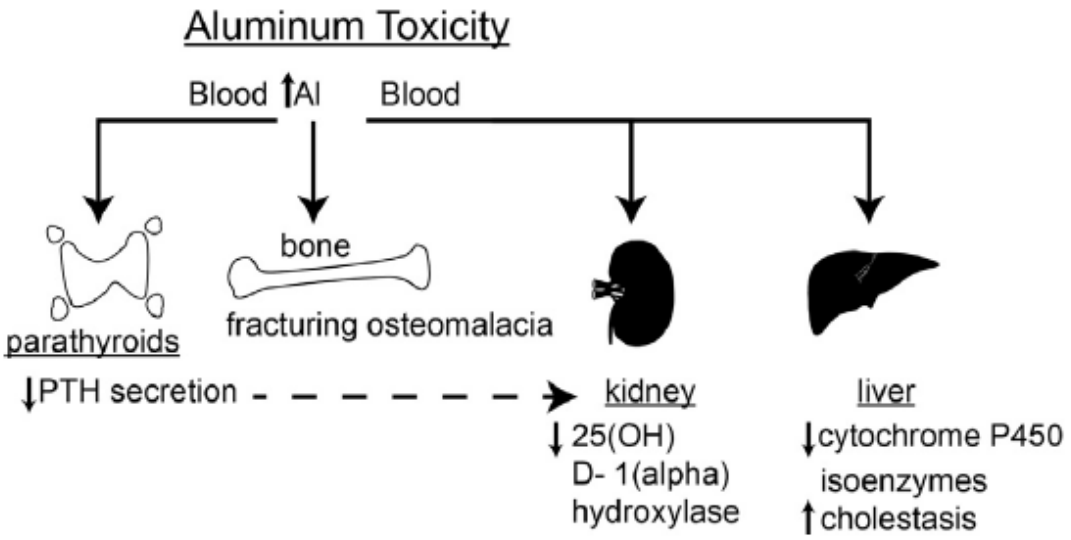
بشكل عام يتسبب التسمم بالألمنيوم في حدوث آفات في الخصيتين والمبيضين مما يؤدي إلى ضعف في تكوين الحيوانات المنوية ووظيفة المبيض المرتبطة بالإباضة، وبالتالي عدم الكفاءة الإنجابية المرتبطة بفشل الحمل وضعف نمو الجنين.

٦.٣.٨ التأثيرات الكبدية، الكلوية والبنكرياسية [٥]

يسبب الألمنيوم إصابات تأكسدية للكلى والكبد مما يؤدي إلى تنكس الأنسجة وتنخرها، وما يرتبط بذلك من اختلالات كيميائية حيوية في المصل، وقد تم الإبلاغ أن تناول حبيبات فوسفيد الألمنيوم حرض التهاب البنكرياس الحاد عند مريض واحد.

٦.٣.٩ التأثيرات على الغدة الثديية أو الثدي

تعد سرطانات وكيسات الثدي حالات من أمراض الغدة الثديية حيث تشير الدلائل الناشئة إلى أن الألمنيوم قد يكون متورطاً في إحداثها. قد تكون مادة كلوروهيدرات الألمنيوم الموجودة في مستحضرات التجميل المضادة للتعرق وغيرها من مستحضرات التجميل تحت الإبط مصدراً مهماً للتعرض للألمنيوم. يكون لمرضى سرطان الثدي مستويات أعلى من الألمنيوم في أنسجة الثدي منها في مصل الدم.



الشكل ٤. التأثيرات السمية للألمنيوم على مختلف أعضاء الجسم

٧ الاستقلاب [١]

يوجد الألمنيوم كعنصر دائماً مرتبطاً بمواد كيميائية أخرى ويمكن أن تتغير هذه الألفة داخل الجسم. في الكائنات الحية يُعتقد أن الألمنيوم موجود في أربعة أشكال مختلفة: مثل الأيونات الحرة، المعقدات منخفضة الوزن الجزيئي، المعقدات الجزيئية الكبيرة المرتبطة فيزيائياً، والمعقدات الجزيئية المرتبطة تساهمياً. يرتبط الأيون الحر Al^{+3} بسهولة بالعديد من المواد والتراكيب؛ لذلك يتم تحديد مصيرها من خلال ألفتها مع كل من الربائط، مقاديرها النسبية والاستقلاب. قد يشكل الألمنيوم أيضاً معقدات منخفضة الوزن الجزيئي مع الأحماض العضوية، الأحماض الأمينية، النيوكليوتيدات، الفوسفات والكربوهيدرات. غالباً ما تكون هذه المعقدات منخفضة الوزن الجزيئي عبارة عن مخلّبات وقد تكون ثابتة جداً. المعقدات فعالة استقلابياً ولا سيما المعقدات غير القطبية. نظراً لأن للألمنيوم ألفة عالية جداً للبروتينات، عديد النيوكليوتيدات والغلكوزامينوغليكان فقد يوجد الكثير من الألمنيوم في الجسم كمعقدات جزيئية كبيرة مرتبطة فيزيائياً بهذه المواد. من الناحية الاستقلابية من المتوقع أن تكون هذه المعقدات الجزيئية أقل فعالية بكثير من المعقدات الأصغر ذات الوزن

الجزيئي المنخفض. قد يشكل الألمنيوم أيضاً معقدات بها جزيئات كبيرة ثابتة جداً بحيث لا يمكن عكسها بشكل أساسي. على سبيل المثال تشير الدلائل إلى أن النواة والكروماتين غالباً ما تكون مواقع ارتباط بالألمنيوم في الخلايا.

٨ إطراح الألمنيوم [١] [٢]

يطرح الألمنيوم من الجسم ومن ثمَّ يُزال من حمل الجسم بعدة طرق منها البراز، البول، العرق، الجلد، الشعر، الأظافر، الدسم والمني. لا توجد بيانات تدعم المقارنات الموثوقة بين المساهمات النسبية لهذه الأنماط المختلفة للإطراح على الرغم من أنه يمكن للمرء أن يظن أن البراز هو الطريق الرئيسي للألمنيوم غير الجهازي والبول للألمنيوم الجهازي. فيما يتعلق بالأول يُشار عادةً إلى أن امتصاص الألمنيوم عبر الجهاز الهضمي أقل من ١٪ من الألمنيوم المتناول وبالتالي يُستنتج أنه يجب إطراح ٩٩٪ في البراز. على أية حال إن هذه البيانات غير مدعومة بدراسة أظهرت أن إفراز الألمنيوم في البراز لدى ٨ رجال على مدى ٢٠ يوماً يتراوح بين ٧٤ و٩٦٪ من الكمية المتناولة. يتم إجراء الدراسات التي تقيس امتصاص الألمنيوم من الجهاز الهضمي بناءً على التغيرات في محتوى الألمنيوم في المصل وأحياناً الدم، وهي عرضة لتقليل تقدير الامتصاص لأنها لا يمكن أن تفسر التوزع السريع المحتمل للألمنيوم من الدم إلى الأنسجة. من الواضح أن غالبية الألمنيوم الذي يدخل الجهاز الهضمي سيتم إطراحه في البراز على الرغم من أن هذه النسبة هي ٩٩٪ أو ٩٠٪ من الكمية المبتلعة لا يزال يتعين توضيحها. هناك أوجه غموض مماثلة تحيط بإفراز الألمنيوم في البول وعلى وجه الخصوص ما قد يشكل الإخراج اليومي للفرد السليم. على سبيل المثال تشير البيانات التي تم جمعها لرجل مرجعي إلى أن ١٠-١٠٠ ملغ من الألمنيوم تطرح في البول كل يوم. تشير البيانات الحديثة للأفراد الذين يتقدمون إلى عيادة حصى الكلى إلى إطراح يومي متوسط يبلغ ٥ ملغ فقط من الألمنيوم، بينما تعطي النتائج الخاصة لـ ٢٠ فرداً من الشباب والأصحاء متوسط

إفراز بولي للألمنيوم يبلغ ٢٧ ملغ لكل ٢٤ ساعة. في حين تم اعتبار البول هو الطريق الرئيسي لإطراح الألمنيوم الجهازي هناك بيانات جديدة مثيرة للاهتمام حول محتوى العرق من الألمنيوم والتي تشير إلى التعرق كآلية فعالة ومهملة لإزالة الألمنيوم من الجسم. إذا كان العرق هو الطريق الرئيسي للتخلص من الألمنيوم الجهازي فقد نحتاج إلى النظر في ذلك في ضوء لاستخدام اليومي لمضادات التعرق. على الرغم من العثور على مناطق أخرى من الأعضاء البشرية تساهم في الإطراح، فإن البيانات التي تصف إطراح الألمنيوم من الجسم غير مكتملة لدرجة أن أي محاولة لنمذجة تعرض الإنسان للألمنيوم من المرجح أن تكون سابقة لأوانها.

٩ الألمنيوم ومرض الزهايمر [٦]

الحقائق المعروفة عن مرض الزهايمر صارخة بشكل مقلق. إن سبب مرض الزهايمر وهذا النقص في المعرفة قد جعل علاجه غير فعال تماماً ناهيك عن الوقاية منه. يشير القليل المعروف عن المرض بقوة إلى البيئة كعامل رئيسي في الإمراضية ليس فقط في الأشكال المتفرقة البحتة للمرض ولكن أيضاً حيث من المعروف أن مواقع الاستعداد الوراثي تساهم في ظهور المرض، تطوره ونتائجه. عامل الخطر الرئيسي في مرض الزهايمر هو الشيخوخة على الرغم من أن هذا لا يمنع العديد من الأفراد من العيش بشكل جيد في العقدين التاسع والعاشر من العمر دون إظهار النوع الظاهري لمرض الزهايمر.

الزهايمر AD تدهور عقلي تدريجي يتجلى في فقدان الذاكرة، عدم القدرة على الحساب، الاضطرابات المكانية البصرية، والارتباك. تشمل الخصائص المرضية العصبية الضمور القشري وتحت القشري، وتشكل التشابك الليفي العصبي الداخلي (NFTs)، ترسب ببتيد بيتا أميلوئيد ($A\beta$) في لويحات عصبية أو لويحات الشيخوخة (SPs)، تشكل خيوط عصبية، فقدان الوظيفة المشبكية، الإجهاد التأكسدي والموت الخلوي المبرمج مما يؤدي إلى فقدان الخلايا العصبية. العوامل المسببة لمرض

الزهايمر غير معروفة بوضوح على الرغم من أن الفرضيات غير المثبتة تضمنت العوامل الوراثية، صدمات الرأس، الإجهاد التأكسدي، العوامل المعدية، والعوامل البيئية كسمية الألمنيوم.

ظهرت فرضية ألمنيوم في الزهايمر بعد الاكتشاف الاستثنائي لـ Klatzo، الذي أظهر أن حقن أملاح الألمنيوم في دماغ الأرانب أدى إلى تكوين NFTs التي ظهرت مشابهة لـ NFTs الخاصة بـ AD. تم تكرار هذه النتائج في القطط بواسطة Crapper حيث أثبتت زيادة مستوى الألمنيوم في دماغ مرضى الزهايمر وهو أول تقرير عن ارتباطه بمرض الزهايمر. منذ ذلك الحين دفعت العديد من التقارير إلى اقتراح أن الألمنيوم هو سبب محتمل للإصابة بمرض الزهايمر. أدت الدراسات اللاحقة باستخدام جرعة منخفضة من أملاح الألمنيوم التي تم تلقيحها داخل الأرانب إلى تكوين NFTs وأول نموذج للسمية العصبية المزمنة للألمنيوم. يعتقد أن فرضية الألمنيوم تستمر في البقاء للأسباب التالية: (١) هناك تأثير سام محدد للألمنيوم في الدماغ؛ (٢) مستويات ألمنيوم مرتفعة في دماغ المرضى المصابين بمرض الزهايمر؛ و(٣) يزداد معدل الإصابة بمرض الزهايمر في المناطق التي يكون فيها الناس أكثر تعرضاً للألمنيوم. على أية حال فقد تم إثارة الجدل حول فرضية الألمنيوم على أساس السمات التالية: (١) ليس كل المرضى المصابين بمرض الزهايمر لديهم مستويات عالية من الألمنيوم في الدماغ، ولا تظهر SPs الشائعة في AD في سمية الألمنيوم التجريبية؛ (٢) لقد ثبت أن NFTs في AD تتكون أساساً من بروتينات تاو غير طبيعية على عكس NFT المستحثة بالألمنيوم والتي تتكون من خيوط عصبية طبيعية؛ و(٣) لا يزداد معدل حدوث الضعف الإدراكي وأعراض الزهايمر، ولكن لوحظ فقط خرف التحال عند مرضى الكلى ذوي مستويات الألمنيوم مرتفعة.

تتألف نظرية الألمنيوم في حدوث الزهايمر من عدة فرضيات:

١. حمل الدماغ من الألمنيوم

يثير الدور المحتمل للألمنيوم السؤال المهم عما إذا كان بإمكان الألمنيوم دخول الدماغ، وإذا حدث فما هي آلية (آليات) الدخول. تم اقتراح ثلاثة طرق يمكن من خلالها دخول الألمنيوم إلى الدماغ من الدوران الجهازي: الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، الطريق الأنفي الشمي والسائل الدماغي النخاعي (CSF). يكون التبادل أسرع من خلال BBB حيث تم تحديد العديد من نواقل الألمنيوم في BBB. تم اقتراح نقل الألمنيوم بواسطة ترانسفرين (Tf) ليكون أحد الآليات بالإضافة لوجود آليات نقل أخرى.

لوحظ أن التغير الجيني لـ Tf، TfC2 مسؤول عن النقل الزائد للألمنيوم إلى الدماغ. من المفترض أن التغييرات في هيكل ووظيفة BBB تكمن وراء النتائج المختلفة المتعلقة بتراكم ألمنيوم في AD. على الرغم من وجود قبط انتقائي للألمنيوم فالسؤال هو لماذا نجد تركيز زائد للألمنيوم في دماغ مرضى الزهايمر.

تُظهر الأدلة من الدراسات السريرية والحيوانية أن محتوى الألمنيوم في الدماغ يزداد مع تقدم العمر مما يشير إلى زيادة التعرض مع تقدم العمر أو انخفاض القدرة على إزالة الألمنيوم من الدماغ مع تقدم العمر. أظهرت دراسة مفصلة للغاية أجراها Savory أن الأرانب المسنة أكثر عرضة لسمية الألمنيوم مقارنة بالأرانب الصغيرة. تحاكي الأحداث المرضية العصبية التي يسببها الألمنيوم (التغيير في نسبة Bax:Bcl-2، الأكسدة، الموت الخلوي المبرمج ... الخ) في الأرانب المسنة الإمراضية العصبية في AD. لقد أثبت Taylor أن الأشخاص الأصغر سناً يمتصون كمية أقل من الألمنيوم عند مقارنتهم بكبار السن، مما يشير إلى أن الشيخوخة تجعل الشخص أكثر عرضة لتراكم الألمنيوم في الدماغ. علاوة على ذلك تم إجراء دراسات لتحديد ما إذا كان المرضى المصابون بالخرف يظهرون ميلاً لامتصاص المزيد من الألمنيوم من نظامهم الغذائي مقارنة بالمتطوعين الأصحاء غير المصابين بالخرف. تشير النتائج إلى زيادة امتصاص ما يقرب من ثلاثة أضعاف للألمنيوم في مرضى AD مقارنة بالشواهد، وقد وجد

أيضاً أن المرضى المصابين بمرض الزهايمر يتعرضون لحمل أكبر من الألمنيوم، مما يعني أن هذا التعرض قد يكون عاملاً مهماً في الإمراضية. تم الافتراض بأن الألمنيوم قد يعمل من خلال التأثير على عدد أو توزيع شحنات سطح الخلية وبالتالي تغيير نشاط BBB.

٢. الألمنيوم وNFTs

تعد NFTs أكثر خصائص ما بعد الوفاة لمرض الزهايمر ثباتاً، حيث تشكل بروتينات ليفية مفسفرة مجمعة داخل السيتوبلازم العصبية، وهي تتكون من خيوط حلزونية مقترنة (PHFs) من بروتينات تاو. يرتبط بروتين تاو بالأنابيب الدقيقة في الخلايا العصبية السليمة، وهو ضروري لشكل ووظيفة الهيكل الخلوي العصبي. يُعتقد أن ألمنيوم يشارك في تكوين PHFs. يحفز الألمنيومATP- مثل الغلوتامات نشاط مستقبلات الغلوتامات ويؤدي إلى زيادة مستوى تاو العصبي. ينتج عن التحفيز بواسطة ألمنيومATP- تركيز عالٍ من تاو غير مرتبط بالأنابيب الدقيقة، ويؤدي التجمع الذاتي لتاو الحر إلى تكوين PHFs. لذلك من الواضح أن الألمنيوم يلعب دور في كل من التعبير غير الطبيعي لتاو وفي الترسب داخل الأعصاب في NFTs.

على الرغم من أن التأثير السمي العصبي للألمنيوم الذي يؤدي إلى تراكم الخيوط العصبية في الخلايا العصبية مثبت جيداً إلى حد ما، فإن الدور المسبب في البدء والتقدم إلى الخرف، وتلخيص الإمراضية الكلاسيكية لمرض الزهايمر مشكوك فيه. على أية حال فقد تم إثبات المحتوى المتزايد من الألمنيوم في NFTs، مما يثبت الاهتمام بالارتباط المحتمل لسمية الألمنيوم في تطور خرف الزهايمر.

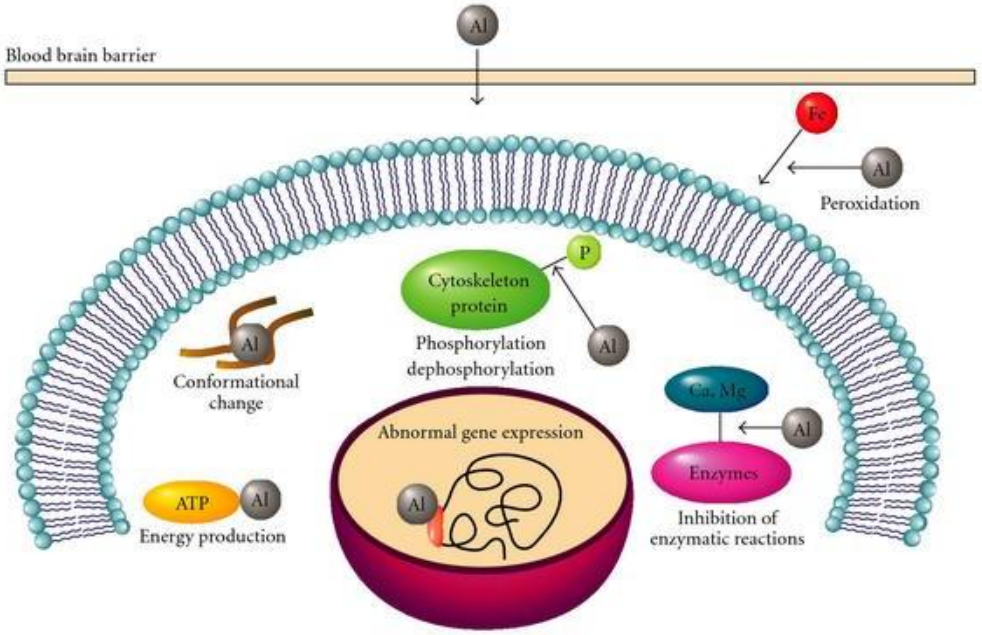
٣. الألمنيوم وAβ:

يعد Aβ المكون الرئيسي للـ SPs في دماغ مرضى الزهايمر، له ميل جوهري لتكوين تجمعات غير منحلة. Aβ عبارة عن ببتيد طويل مكون من ٣٩–٤٣

حمض أميني مشتق من بروتين عبر غشائي أكبر، وهو بروتين طليعة الأميلوئيد (APP). ركزت عدد كبير من الدراسات على التركيب والخصائص التجميعية والسمية العصبية لـ Aβ، ودوره في AD. يعتبر الألمنيوم أحد المساهمين في لويحات الشيخوخة SPs، على تراكم وسمية Aβ. تشترك الآفات العصبية الليفية في اعتلال الدماغ والنخاع التجريبي المحرض بـ ألمنيوم وAD في النشاط المناعي لـ APP، Aβ وα1-chymotrypsin ومقترنات ubiquitin–بروتينات. بالإضافة إلى ذلك لوحظ وجود حمل متزايد من لويحات الأميلوئيد في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي الذي ينطوي على تراكم الألمنيوم في الدماغ. في الوقاءات الفزيولوجية لم يكن لـ Ca^{+2}، Co^{+2}، Cu^{+2}، Mn^{+2}، Na^{+} أو K^{+} بتركيز ١٠ ملي مول أي تأثير على معدل تراكم Aβ. في تناقض حاد عزز الألمنيوم، Fe وZn في ظل نفس الظروف بقوة التجمع. من المعروف أيضاً أن الألمنيوم معدن غير انتقالي يعزز معالجة APP. لقد أظهر Clauberg وJoshi أن الألمنيوم المتراكم في دماغ AD يسرع من توليد Aβ بسبب التحلل البروتيني الخاطئ لـ APP الطبيعي. لقد ثبت أن APP له مجال مماثل لمثبط التربسين البنكرياس البقري، وأن فعالية مثبطات سيرين بروتياز تثبط بالألمنيوم. بالتالي يشارك الألمنيوم بشكل غير مباشر في تنشيط بروتينات السيرين مثل α-chymotrypsin مما يعزز معالجة APP ويؤدي إلى تراكم Aβ واللويحات. أظهرت الدراسات التي أجراها Cherny أن المعادن تحفز تراكم Aβ في الزجاج، والسمية العصبية المرتبطة بها. في تجاربهم الأخيرة على الفئران المعدلة وراثياً التي طورت لويحات Aβ، أظهروا أن ممخلب المعدن clioquinol يمكن أن يقلل من لويحات Aβ عن طريق حلها.

استجابة لتغير استقلاب أيونات المعدن، هناك تغيير في تركيز Aβ المنحل والمترسب. Aβ هو بروتين معدني يمكنه ربط أيونات المعادن الانتقالية مثل Zn، Fe وCu. وهذا بدوره يعزز تراكم Aβ، الذي يترسب على شكل لويحات أميلوئيد.

تشرح الخصائص المخلبية لـ Aβ لـ Cu، Zn وFe سبب وجود تركيز عالٍ لهذه المعادن في لويحات الأميلوئيد. ينتج عن ارتباط Cu أو Fe إلى Aβ إنتاج H_2O_2 والذي يتضمن إرجاع هذه الأيونات المعدنية، بالتالي فمن المحتمل أن يكون هذا الارتباط بـ Aβ ضرورياً للسمية العصبية للببتيد. لذلك قد لا يكون Aβ ساماً بشكل مباشر ولكنه يعمل بشكل سام عن طريق توليد H_2O_2، مما يسبب أذيات تأكسدية وخلل في الخلايا العصبية. لدعم هذه النتائج يمكن القول بأن لويحات الأميلوئيد يمكن أن تتشكل كاستجابة تعويضية لتقليل الإجهاد التأكسدي. من ثم يبدو أن إنتاج Aβ هو استجابة تنظيمية تساعد الدماغ على معالجة الاستقلاب غير الطبيعي لهذه الأيونات المعدنية. كان يُعتقد دائماً أن المعادن تلعب دور معزز في سمية Aβ. على أية حال تشير الدراسات الحديثة إلى أن المعادن مثل Zn^{+2} وCu^{+2} قد تعوق تكوين تجمعات Aβ، وبالتالي تلعب دوراً وقائياً ضد سمية Aβ. تعطل هذه المعادن تكوين الصفيحة–β وتحفز تكوين تجمعات غير ليفية تعتبر أقل سمية.



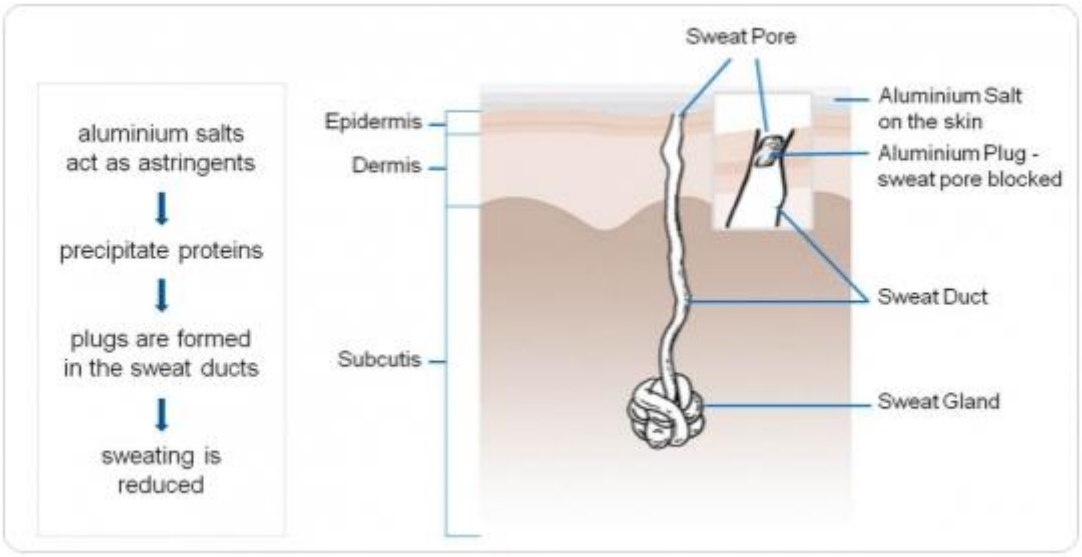
الشكل ٥. العلاقة بين الألمنيوم ومرض الزهايمر

١٠ مضادات التعرق الحاوية على الألمنيوم وسرطان الثدي [٧]

هناك أدلة متزايدة على أن المكونات الكيميائية لمستحضرات التجميل للعناية بالجسم والمزيلة للرائحة تحت الإبط قد تكون متورطة في زيادة الإصابة بسرطان الثدي. تعد أملاح الألمنيوم مثل كلوريد الألمنيوم (ACH) هي المكون الفعال لمضاد التعرق في مستحضرات التجميل هذه. يُعتقد أن طريقة عملها تتضمن سد القنوات العرقية مما يمنع تسرب العرق إلى سطح الجسم، ربما من خلال تكوين سدادة مادية في الجزء العلوي من القناة العرقية والتي تتكون من مزيج من الأملاح المترسبة والخلايا التالفة. يعتبر هذا الإجراء فعالاً لدرجة أن مضادات التعرق تستخدم الآن على نطاق واسع في مستحضرات التجميل. على أية حال من المعروف أن الألمنيوم مادة سامة ولا تزال آثار هذا الاستخدام الواسع النطاق طويل الأمد في جميع أنحاء العالم غير معروفة.

إن استخدام مضادات التعرق على وحول الثدي بشكل مستمر له أساس لاعتباره موقع مستهدف غير جهازي حيث المستويات العالية المطبقة من الألمنيوم بانتظام والمتروكة على الجلد قد تتغلغل موضعياً وتسبب ردود فعل سمية موضعية. تم ربط

معقدات الألمنيوم والزركونيوم بتطور الأورام الحبيبية في موقع تطبيق مضاد التعرق ومن المعروف أيضاً أن استخدام اللقاحات التي تحتوي على الألمنيوم تسبب الحكة موضعياً في موقع التطعيم.



الشكل ٦. آلية تأثير أملاح الألمنيوم كمضادات تعرق

تظهر الدراسات الوبائية أن ٩٠٪ من سرطانات الثدي بيئية في الأصل، ولكن على الرغم من أن فقدان وظيفة جينات BRCA1 أو BRCA2 والتعرض مدى الحياة للإستروجين قد تم تحديدهما على أنهما عوامل خطر، إلا أن الأسباب البيئية الكامنة الأساسية لا تزال غير معروفة. قد يكون التفسير البيئي المعقول لارتفاع معدل الإصابة بسرطان الثدي مرتبطاً بالتطبيق المنتظم طويل الأمد لمنطقة الإبط والثدي لمجموعة متنوعة من المكونات الكيميائية التي لها خصائص سمية معروفة مثل الألمنيوم. ينشأ السرطان من التغيرات الجينية في الخلايا الجسدية للثدي وخاصة الخلايا الظهارية في قنوات الثدي، مما يؤدي بعد ذلك إلى فقدان السيطرة على النمو في الخلايا المصابة. إذا كانت المكونات الكيميائية مزيلات التعرق تحت الإبط متورطة في هذه العمليات، فيجب أن تكون قادرة على أذية DNA والتدخل في المسارات التنظيمية للنمو الطبيعي ولا سيما تلك الخاصة بالإستروجين.

١٠.١ أدلة تدعم دور مستحضرات التجميل تحت الإبط في سرطان الثدي

أقوى دليل داعم لدور مستحضرات التجميل تحت الإبط في سرطان الثدي يأتي من الملاحظات السريرية المنشورة التي يعود تاريخها إلى عقود والتي تظهر عدداً كبيراً غير متناسب من سرطانات الثدي في الربع الخارجي العلوي (UOQ) من الثدي، أي فقط المنطقة الموضعية التي تطبق فيها هذه المواد الكيميائية. أشارت الدراسات المبكرة إلى أن ٣١٪ من السرطانات حدثت في UOQ للثدي، وهو ما قد يتماشى مع التفسير المقبول بأن هناك المزيد من الأنسجة الظهارية المستهدفة في تلك المنطقة. على أية حال يبدو أن نسبة سرطانات الثدي في UOQ تزداد مع عام النشر لتصل إلى مستوى ٦٠.٧٪ في عام ١٩٩٤، وترتفع داخل بريطانيا العظمى سنوياً بطريقة خطية.

يأتي الدليل المستقل على دور مستحضرات التجميل تحت الإبط في سرطان الثدي من التقرير الأخير عن زيادة مستويات عدم الثبات الجيني الموجود في الأرباع الخارجية للثدي. تدل هذه المنطقة المحدودة من التغيرات الجينية على عامل مسبب موضعي غير جهازي. من المقبول منذ فترة طويلة أن مجال الخلايا المعدلة وراثياً سيكون مكان محتمل لظهور السرطان، وإذا خضع هذا الموقع لتطبيق منتظم للمواد الكيميائية على مدى فترة طويلة مما يتسبب في هذا المجال من الخلايا المعدلة وراثياً المحددة في الأرباع الخارجية للثدي، فإن هذا سيكون مكان محتمل لظهور سرطان الثدي.

١٠.٢ تورط أملاح الألمنيوم [٧]

عند استخدامها كمضادات للتعرق تضاف أملاح الألمنيوم بمستويات عالية إلى مستحضرات التجميل. يُسمح بمركب كلوريد الألومنيوم، كلورهيدرات الألمنيوم، ومعقدات كلوريد الألمنيوم الزركونيوم بنسبة تصل إلى ١٥٪، ٢٠٪ و٢٥٪ بالوزن على التوالي. كمضادات للعرق تُترك أملاح الألمنيوم هذه على الجلد حول منطقة

الإبط والثدي ولا تغسل مثل الشامبو والصابون مما يسمح بالتعرض المستمر. علاوة على ذلك غالباً ما تملي الثقافة الغربية استخدام الحلاقة قبل تطبيق مستحضرات التجميل، ويمكن للحلاقة أن تخلق جروحاً وسحجات في الجلد مما قد يوفر طريق سهلاً بشكل خاص للوصول إلى المواد الكيميائية.

في حين كان من المفترض أن الجلد غير المجروح سيكون حاجز فعال لامتصاص الألمنيوم عبر الجلد، فقد تم الآن إثبات امتصاص الجلد لأملاح الألمنيوم المضادة للتعرق الموضعية من خلال جلد الفأر السليم وجلد الإنسان. تم الكشف عن امتصاص الجلد للألمنيوم في البشر من تطبيق واحد لكلوريد الألمنيوم باستخدام نظير ألمنيوم كمتتبع. من جرعة واحدة ٨٤ ملغ من كلوريد الألمنيوم المطبق في مستحضرات التجميل تحت الإبط وجد Flarend ٤ ميكروغرام في الدم. كانت الاستنتاجات من هذه الدراسة أن القبط كان صغيرا والاعتبارات الجهازية مهملة. على أية حال في سياق التعرض اليومي العام للألمنيوم للبشر، تبرز مضادات التعرق على أنها عالية حتى بالنسبة للطعام، والآثار المترتبة على التراكم موضعياً في الثدي مع التطبيق المتكرر لمضادات التعرق (خاصة في سياق الحلاقة) يجب إعادة النظر فيها وأيضاً إعادة النظر في سياق أي اختلافات متعلقة بالعمر. تشير دراسة حديثة إلى امتصاص الألمنيوم من مضاد التعرق تحت الإبط إلى مستوى سام قدره ٤ ميكرو مول في بلازما الدم والذي عاد إلى المعدل الطبيعي (٠.١ – ٠.٣ ميكرو مول) عندما توقف استخدام مضادات التعرق. لا يترك التقرير مجالاً للشك في أن ارتفاع نسبة الألمنيوم بالبلازما كان نتيجة امتصاص الألمنيوم عبر الجلد من مضاد التعرق لدى هذه المرأة، وأن الأعراض المصاحبة لآلام العظام والإرهاق كانت نتيجة لارتفاع نسبة الألمنيوم في البلازما. على أية حال مع هذا الاستخدام الواسع النطاق لمضادات التعرق، فإنه يطرح السؤال عما إذا كان يمكن العثور على مستويات عالية من الألمنيوم لدى الأشخاص الآخرين الذين يستخدمون ممارسات تطبيق مماثلة وما إذا كانت المستويات العالية قد تكون موجودة أيضاً في الثدي.

هناك أدلة على أن أصل سرطان الثدي يمكن أن يكون قبل ظهور الأعراض بسنوات عديدة وأن الثدي قد يكون عرضة بشكل خاص للتسرطن قبل سن البلوغ. نظراً لأن غالبية سرطانات الثدي تظهر عند النساء بعد سن اليأس فمن المثير للاهتمام ملاحظة أن امتصاص الألمنيوم يمكن أن يزداد أيضاً مع تقدم العمر.

على المستوى الجزيئي من المرجح أن تنطوي أي تأثيرات للألمنيوم على أذية DNA متبوعاً بإشارات شاذة لمسارات النمو. للألمنيوم ملف سمية جينية وقد ثبت أنه قادر على الارتباط بـ DNA. تم الإبلاغ عن حدوث ارتباط قوي نسبياً للألمنيوم(III) بـ DNA مع العمود الفقري للفوسفات في يبش تحت ظروف pH المعتدلة، وتم الإبلاغ أن الألمنيوم يعدل طوبولوجيا DNA عن طريق إحداث تغييرات في تكرار ثلاثي CCG-12. باستخدام مقايسة المذنب Comet assay ثبت أن مستحضرات مضادات التعرق المحتوية على الألمنيوم قادرة على إحداث أذية DNA على مستوى خلية واحدة. بالإضافة إلى التعديلات المباشرة على DNA، فقد ثبت أيضاً أن الألمنيوم يمارس تأثيرات فوق جينية والتي قد تؤدي إلى مجموعة متنوعة من مسارات الإشارات الخلوية الشاذة. تم اقتراح مساهمة الألمنيوم في الإجهاد التأكسدي من خلال تداخله مع عمل عوامل النسخ خاصة HIF-1 وNF-jB ولديه القدرة على احتلال مواقع ربط الزنك الرئيسية الضرورية للوظيفة الطبيعية لإصبع الزنك عوامل النسخ. في هذا السياق فإن مستقبلات الإستروجين هي عامل نسخ إصبع الزنك، وبالتالي يمكن أن يؤثر الألمنيوم على عمل الإستروجين من خلال مستقبلاته. إن مشاركة الإستروجين في حدوث وتطور سرطان الثدي أمر راسخ والمركبات الموجودة في البيئة التي يمكن أن تحاكي عمل الإستروجين قد يكون لها أيضاً القدرة على المساهمة في تطور سرطان الثدي. لقد ثبت أن العديد من المواد الكيميائية البيئية التي تحاكي الإستروجين تتراكم في الثدي البشري، كما تم اقتراح دور مساهم لإسترات ألكيل حمض هيدروكسي بنزويك (بارابين) المحاكي لعمل الإستروجين

وتضاف إلى مستحضرات التجميل كمواد حافظة. أي تدخل إضافي من الألمنيوم يمكن أن يضيف إلى عبء إشارات الاستروجين الشاذة.

١١ الواسمات الحيوية المستخدمة لتحديد التأثيرات المحدثة بالألمنيوم [١]

يتم تعريف الواسمات الحيوية على نطاق واسع على أنها مؤشرات تشير إلى الأحداث في النظم أو العينات البيولوجية. تم تصنيفها على أنها واسمات للتعرض، واسمات التأثير، وواسمات الحساسية.

نظراً للفهم الناشئ لاستخدام الواسمات الحيوية وتفسيرها، فإن استخدام الواسمات الحيوية كأدوات للتعرض في عموم السكان محدود للغاية. الواسم الحيوي للتعرض هو مادة غريبة أو مستقلبها (نواتجها) أو ناتج تفاعل بين عامل غريب وجزيء (جزيئات) أو خلية (خلايا) مستهدفة يتم قياسها داخل جزء من كائن حي.

يمكن قياس الألمنيوم في الدم، العظام، البول والبراز. نظراً لوجود الألمنيوم بشكل طبيعي في عدد كبير من الأطعمة فهو موجود عند الجميع. لسوء الحظ لا يمكن أن تكون مستويات التعرض مرتبطة بمستويات المصل أو البول بشكل دقيق للغاية، ويرجع ذلك أساساً إلى ضعف امتصاص الألمنيوم من أي مسار ويمكن أن يتأثر امتصاصه عن طريق الفم بشكل خاص بالتناول المتزامن لمواد أخرى. هناك ما يشير إلى أن مستويات التعرض المرتفعة تنعكس في مستويات البول، ولكن لا يمكن قياس ذلك بشكل جيد حيث أن الكثير من الألمنيوم قد يطرح بسرعة. يمكن أيضاً قياس الألمنيوم في البراز، لكن لا يمكن استخدام ذلك لتقدير الامتصاص.

١١.١ الواسمات المستخدمة لتحديد التأثيرات المحدثة بالألمنيوم [١]

لا توجد اختبارات بسيطة غير جراحية معروفة يمكن استخدامها كواسمات حيوية للتأثيرات التي يسببها الألمنيوم. اقترح D'Haese استخدام اختبار DFO (ديفيروكسامين) لتحديد الأفراد الذين يعانون من أمراض العظام المرتبطة

بالألمنيوم/الحمل الزائد للألمنيوم. يتضمن هذا الاختبار إعطاء جرعة التحدي من ممخلب deferoxamine للأفراد الذين يشتبه في إصابتهم بأمراض العظام التي يسببها الألمنيوم، لكن قد تتداخل مكملات الحديد مع نتائج الاختبار.

١٢ التداخلات مع المواد الكيميائية الأخرى [١]

من الموثق جيداً أن السترات–مكون شائع في الطعام– تعزز بشكل ملحوظ الامتصاص المعدي المعوي للألمنيوم المتناول بشكل متزامن. تم عرض التأثير مع مجموعة متنوعة من مركبات الألمنيوم والعديد من أشكال السترات في كل من الدراسات التجريبية والسريرية. كانت مشاركة السترات والألمنيوم مسؤولة عن عدد من الوفيات في مرضى اليوريميائية، وقد دفعت الآثار السريرية للتداخل بعض الباحثين إلى تقديم المشورة ضد التعرض المتزامن للألمنيوم والسترات بأي شكل (على سبيل المثال مضادات الحموضة وعصير البرتقال)، خاصة للمرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى.

على عكس السترات من المحتمل أن وجود حمض السيليك (ثنائي أكسيد السيليكون) في الطعام والشراب سيقلل من التوافر الحيوي للألمنيوم من خلال توفير موقع ارتباط تنافسي قوي له داخل محتويات القناة الهضمية، مما يجعل المعدن أقل قابلية للامتصاص. يدعم ذلك دراستان تظهران انخفاض في احتباس الألمنيوم استجابةً لجرعات أعلى من السيليكون عندما تناول المتطوعون كلتا المادتين الكيميائيتين معاً؛ وجد Jugdaohsingh هذا التأثير فقط عندما تم إعطاء السيليكا قليلة البلمرة (لم تؤثر السيليكا الأحادية على امتصاص الألمنيوم). هناك بعض البيانات التي تشير إلى أنه يمكن تعزيز امتصاص الألمنيوم عن طريق هرمون جار الدرق وفيتامين D لكن البيانات غير حاسمة.

١٣ الأشخاص الأكثر عرضة للتسمم [١]

سيظهر السكان الأكثر عرضة للتسمم بالألمنيوم استجابة مختلفة أو معززة عن تلك التي يتعرض لها معظم الأشخاص لنفس المستوى من الألمنيوم في البيئة. قد تشمل الأسباب التركيب الجيني، العمر، الحالة الصحية، التغذوية والتعرض للمواد السامة الأخرى (مثل دخان السجائر). تؤدي هذه المعلمات إلى تقليل إزالة السموم أو إفراز الألمنيوم، أو الإضرار بوظيفة الأعضاء المتأثرة بالألمنيوم.

يكون الأفراد المصابين بالفشل الكلوي الأشخاص المعرضين بشكل رئيسي لخطر حمل الألمنيوم وسميته. في دراسة أجراها frey كان لـ ٨٢٪ من مرضى اليوريميائية غير المعالجين بالتحال و١٠٠٪ من مرضى اليوريميائية المعالجين بالتحال حمل متزايد من الألمنيوم. يمكن أن يؤدي انخفاض وظائف الكلى وفقدان القدرة على إفراز الألمنيوم، ابتلاع مركبات الألمنيوم لتقليل امتصاص الفوسفات، الألمنيوم الموجود في الماء المستخدم في غسيل الكلى، والزيادة المحتملة في امتصاص الجهاز الهضمي للألمنيوم في مرضى اليوريمياء إلى زيادة حمل الجسم من الألومنيوم. ارتبطت الأعباء الجسدية المتزايدة لدى مرضى اليوريميائية بالاعتلال الدماغي لغسيل الكلى (يشار إليه أيضاً باسم خرف غسيل الكلى)، السمية الهيكلية (تلين العظام، آلام العظام، الكسور المرضية، والاعتلال العضلي القريب)، والسمية الدموية (فقر الدم صغير الكريات، فقر الدم ناقص الصباغ). قد يكون الخدج أيضاً حساسين بشكل خاص لسمية الألمنيوم بسبب انخفاض قدرة الكلى.

١٤ تشخيص وعلاج التسمم بالألمنيوم [٥]

يمكن قياس ألمنيوم في الدم، العظام، البول والبراز لتأكيد حمل الألمنيوم والارتباط بالتسمم. تم استخدام مجموعة متنوعة من الطرق التحليلية لقياس مستويات الألمنيوم في المواد البيولوجية وتشمل مطياف الكتلة المسرع، مطياف الامتصاص الذري لفرن الغرافيت، مطياف الامتصاص الذري باللهب، مطياف الامتصاص الذري

الكهروحراري، تحليل بالتنشيط النيوتروني، مطياف الانبعاث الذري للبلازما المقترنة بالحث، ومطياف الكتلة الليزري. يعد التلوث مشكلة كبيرة تمت مواجهتها في تحليل الألمنيوم من قبل جميع الطرائق باستثناء تلك باستخدام الألمنيوم المشع. عند استخدام الطرائق الأخرى يجب التحقق من جميع العناصر المستخدمة أثناء الجمع، التحضير والمعايرة من أجل مساهمة الألمنيوم في الإجراء.

يتم علاج تسمم الألمنيوم بالعامل الممخلب الديفيروكسامين وهو أساس بلوري عديم اللون، تنتجه بكتيريا *Streptomyces pilosus*. من الناحية الهيكلية يتكون من جزيء واحد من حمض الأسيتيك وجزيئين من حمض السكسينيك وثلاثة جزيئات من ١-أمينو-٥ هيدروكسيل أمين البنتان. يستخدم الديفيروكسامين بشكل أساسي كعامل ممخلب للحديد لمعالجة الحديد الزائد. ولكن نظراً للتشابه الكيميائي بين الألمنيوم والحديد، فإنه يمكن أيضاً التخلص من فائض الألمنيوم من الجسم بنجاح.

ثبت أن إعطاء الديفيروكسامين عن طريق الوريد يقلل من حمولة الجسم ويخفف من إصابة العظام والدماغ في المرضى المعالجين بغسيل الكلى وغسيل الكلى البريتوني. كما تم استخدامه بنجاح لعلاج تسمم الألمنيوم عند الأطفال. يبدو أن العلاج بالديفيروكسامين مفيد لأولئك الذين يعانون من سمية الألمنيوم مثبتة؛ على أية حال فإن هذا العلاج لا يخلو من المخاطر. قد يسبب ردود فعل تحسسية مثل الحكة الشروية والتأق. تشمل الآثار الضارة الأخرى عسر التبول، عدم الراحة في البطن، الإسهال، والحمى.

حمض الماليك هو أيضاً ممخلب قوي للألمنيوم يستخدم في علاج تسمم الألمنيوم. تم الإبلاغ عن أن العلاج بحمض الماليك يزيد بشكل كبير من إطراح الألمنيوم في البراز والبول، ويقلل من تركيز الألمنيوم الموجود في الأعضاء والأنسجة المختلفة. تم استخدام عوامل ممخلبة أخرى مثل أحماض الستريك، المالونيك، الأكساليك، والسكسينيك بشكل تجريبي لتقليل حمل الألمنيوم في الجرذان والفئران.

تم استخدام مضادات الأكسدة وكانسات الجذور الحرة مثل السيلينيوم، الميلاتونين، حمض البوريك، وفيتامين C بشكل تجريبي لتخفيف الآثار الضارة للجذور الحرة الناتجة عن التسمم بالألمنيوم. استخدم باحثون آخرون مستخلصات نباتية من بذور الحلبة، بذور العنب، الزنجبيل، مسحوق عشب القمح، الشاي الأسود وغيرها لتخفيف التسمم الناجم عن التعرض للألمنيوم. تم تخفيف موت الخلايا العصبية في الحصين والمرتبط بالتنكس العصبي في الفئران الناجم عن التعرض للألمنيوم بواسطة الكيرسيتين. يعد حمض الكلوروجينيك فعالاً كعامل ممخلب ومضاد للأكسدة في الحماية من سمية الألمنيوم. خفف حمض Chenodeoxycholic التأثير السام العصبي للألمنيوم عن طريق تحسين حساسية الأنسولين.

بشكل عام يتضمن نهج علاج تسمم الألمنيوم بعد التشخيص استراتيجيات تشمل ما يلي: منع تناول الألمنيوم، الحد من امتصاص الألمنيوم، زيادة إطراح الألمنيوم، الحفاظ على وظائف الكلى، وتقليل حمل الألمنيوم عن طريق التمخلب وتحسين التأثيرات السامة بمضادات الأكسدة والعوامل الأخرى التي تقلل السمية.

١٥ المراجع

1. Ingerman, L., et al ., *Toxicological profile for aluminum.* 2008.
2. Exley, C., *Human exposure to aluminium.* Environment Science: Processes & Impacts, 2013. **15**(10): p. 1807-1816.
3. Reinke, C.M., J. Breitkreutz, and H. Leuenberger, *aluminium in over-the-counter drugs.* Drug Safety, 2003. **26**(14): p. 1011-1025.
4. alabi, O.A. and Y.M. Adeoluwa, *Production Usage, and Potential Public Health Effects of aluminum Cookware: A Review.* Annals of Science and Technology, 2020. **5**(1): p. 20-30.
5. Igbokwe, I.O., E. Igwenagu, and N.A. Igbokwe, *aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects.* Interdisciplinary toxicology, 2019. **12**(2): p. 45-70.
6. Gupta, V.B., et al., *aluminium in al zheimer's disease: are we still at a crossroad?* Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2005. **62**(2): p. 143-158.
7. Darbre, P.D., *aluminium, antiperspirants and breast cancer*. Journal of inorganic biochemistry, 2005. **99**(9): p. 1912-1919.