تنظیم کننده: مرجان واحدی

فاطمه مهمان دوست

درس: کنترل مسمومیت

استاد: دکتر خدایار

جلسه:مسمومیت با فلزات ۲

فلزهای سنگین کادمیوم و جیوه

کادمیم

کادمیم بیشتر در پوسته ی زمین به صورت ترکیب با کلر، اکسی‌ژن و گوگرد یافت میشود. مقادیر خیلی کمی از آن در هوا است که ناشی از پروسه های صنعتی در دمای بالا مثل ذوب فلزات و لحیم کاری است.

محصول جانبی ذوب فلزات برای استحصال فلزاتی مانند روی و مس است. عمدتا در آبکاری فلزات، تولید پیگمان ها، باتری ها، پلاستیک و به عنوان جاذب نوترون در راکتور هسته ای از کادمیوم استفاده می شود.

تاریخچه ی کادمیوم

در سال 1940 مردم ژاپن برنج هایی را مصرف میکردند که غنی از کادمیم بود.

سمیت حاد با آن موجب نارسایی کلیوی، کم خونی و درد میشود که به این دردها Itai-Itai (ouch ouch) میگویند. در درد اوچ اوچ تراکم استخوان کم میشود و منجر به استئوپرز می شود.

Itai Itai disease (cadmium contamination + diet low in calcium & vitamin D)

یکی از راه های تماس عمده ی آن سیگار است. یک بسته سیگار 5تا 10 برابر بیشر از غذا کادمیوم وارد بدن میکند.

از طریق غذا به مقدار کمی جذب می شود. اگر رژیم غذایی حاوی کلسیم کم و و ویتامین دی کمتری باشد سمیت شدید تر است. کادمیوم در غلات، دانه‌ها و سبزیجات برگ دار مانند اسفناج و کاهو یافت می شود. هیچ نقش بیولوژیکی برای کادمیوم شناخته شده نیست و کادمیوم صرفاً یک عامل سمی است در خون از طریق اتصال به آلبومین و پروتئین هایی با وزن مولکولی پایین و metallothionein منتقل میشود.

بیشترین مقدار آن در کلیه ها و کبد یافت می شود و دفع آن از کلیه بسیار آهسته است. نیمه عمر آن ۳۰ سال می باشد در نتیجه باید منابع آن به صورت کنترلی شناسایی بشود تا مقدار کمتری از آن به بدن ما برسد زیرا به راحتی وارد بدن می شود اما به راحتی دفع نمی شود. هر چقدر که سن فرد بالاتر برود میزان کادمیوم و بدن او بیشتر خواهد شد.

کادمیوم از طریق اتصال به گروه سولفیدریل، پروتئین هایی که ممکن است نقش ساختاری داشته باشند، کانال یونی باشند و

یا بخشی از گیرنده عملکرد آن ها را تغییر می‌دهد. همچنین با ریزمغذی‌ها مانند آهن و روی رقابت می کند و در نهایت عملکرد آنزیم ها را مختل می کند. رقابت آن با کلسیم برای باند شدن به سایت های تنظیمی پروتئین ها است. پس از جذب کادمیوم با metallothionein و پروتئین های با وزن پایین متصل میشود و در کلیه ها فیلتر می شود و در کلیه ها کمپلکس شده و باعث آسیب به کلیه می شود.

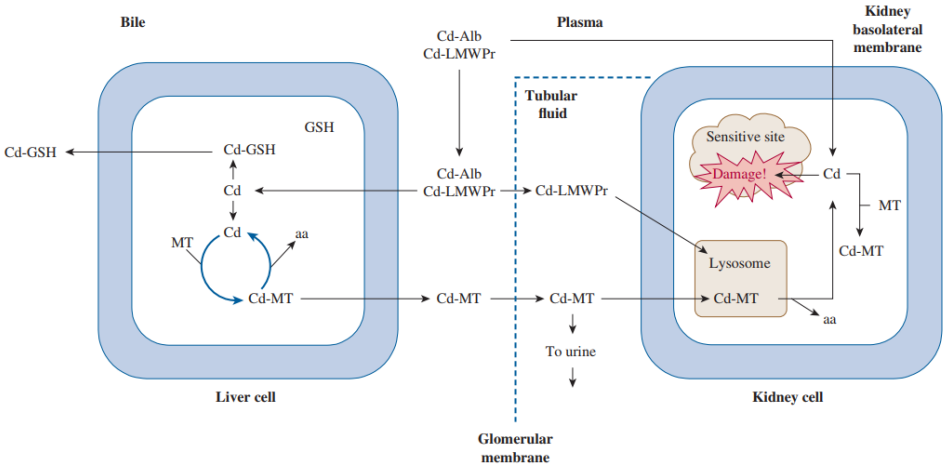
کادمیوم طبق طبقه بندی یارک کارسینوژن قطعی است.

۵ تا ۱۰ درصد کادمیوم از طریق خوراکی جذب می شود اما جذب زمانی زیاد می شود که رژیم غذایی از جهت کلسیم، پروتئین و آهن غنی نباشد.

در جمعیت عمومی خانمها غلظت خونی بالاتر از کادمیوم را دارند به دلیل کاهش ذخایر آهن که این موضوع در خانم های باردار بیش از پیش اهمیت پیدا می‌کند.

Once absorbed, cadmium is very poorly excreted and only about 0.001% of the body burden is excreted per day.

در کبد کادمیوم اتصالش با پروتئین ها شکسته شده و با پروتئینی به نام GSHکه یک پروتئین غنی از گروه سولفیدری یا SHاست باند می شود که ممکن است دوباره این اتصال شکسته شود و یا کادمیوم به صورت کمپلکس دوباره وارد خون بشود و این کمپلکس وارد کلیه بشود و در کلیه شکسته شده و کادمیوم به صورت فری در بافت های حساس آسیب را نشان بدهد. وقتی کادمیوم در معرض بافت ها باشد در آن بافت ها بیان ژن های شرکت کننده در سنتز metallothionein نقش دارند را افزایش میدهدکه این افزایش یک افزایش جبرانی است که باعث میشود کادمیوم در بافت گیر بیفتد و احتباس پیدا کند و سمیت آن بیش از پیش می شود.



Cadmium transport, protein binding, and toxicity. aa, amino acids; Cd-Alb, Cd–albumin; Cd-LMWPr, Cd associated with low-molecular-weight proteins; GSH, glutathione; MT, metallothionein.

رابطه نشان‌دهنده متابولیسم و کادمیوم و سمیت آن است که از کتاب casarett and doulls گرفته شده است.

از نظر تنفسی کادمیوم استنشاق شده بیشتر از ۶۰ بار سمی تر از کادمیوم خوراکی است. بخارات فلزات و گرد و غبار می توانند منجر به پنمونیا، ادم ریوی و هموراژی بشوند. استنشاق حاد این بخار فلز ممکن است باعث تب و لرز شده و ظرفیت

حیاتی و fev1 را کاهش می‌دهد.

علائم اولیه آن شبیه آنفولانزا است و علائم تاخیری آن مانند آسم شامل درد قفسه سینه، تنگی‌نفس، برونکواسپاسم و خلط خونی است. علائم مزمن آن نیز این گونه است که عملکرد ریوی و ظرفیت حیاتی را به شدت کاهش می دهد و مختل می کند.

در کلیه ها منجر به آسیب کلیوی شامل آسیب توبولار و گلومرولار است که منجر به دفع پروتئین ها می شود.

عارضه ی آسیب توبولار پروتئیناوریا است.

موارد زیر طی آسیب کلیوی در ادرار ظاهر میشود و باعث نفروپاتی پیشرونده ده و غیر قابل برگشت می شود. سمیت وابسته به دوز است، GFRکم میشود و تشکیل سنگ کلیه نیز بیش از پیش میشود. کرونیک رنال فیلر نیززخواهیم داشت.

The predominant proteins include β2-microglobulin, N-acetyl-β-d-glucosaminidase (NAG), and metallothionein, as well as retinol-binding protein, lysozyme, ribonuclease, α1-microglobulin, and immunoglobulin light chains

در آسیب به اسکلت منجر به ضایعات استخوانی، شکستگی کاذب، استئومالاسی و استئوپروز میشود. استئومالاسی و استئوپرز موجب افزایش کلسیم در ادرار و کاهش فسفر می شوند.

Bone lesions occur late in severe chronic poisoning

Pseudofractures

علائمacute :

Ingestion

Food poisoning

Inhalation

Bronchitis

Interstitial pneumonitis

Pulmonary edema

A condition that mimics metal fume fever

راه های تماس در کودکان

کودکانی که با خاک بازی می کنند ریسک سمیت با فلز کادمیوم را دارند.

علائمchronic :

دیسفانکشن کلیه و بیماری های استخوانی، آنمی خفیف، از بین رفتن حس بویایی (anosmia) و تغییر رنگ دندان ها به

زرد .

ارزیابی:

1.رادیوگرافی سینه

2.تست های کلیوی شامل

Serum electrolytes, BUN, serum creatinine, urinary creatinine, cadmium in blood & urine, urinary protein

3. تست های CBC وLFT

اندیکاتورهای مستقیم بیولوژیک:

1.غلظت ۲۴ ساعته ادراری کادمیوم بازتابی از تماس بدن با آن را نشان میدهد

2.غلظت خونی آن

3. غلظت کادمیوم در مو قابل اعتماد نیست زیرا ثابت است اما غلظت آرسنیک و جیوه در مورد قابل اعتماد است.

هیچ ارتباط کمی بین فلزات کادمیوم در مو و خون و بدن وجود ندارد.

اندیکاتورهای غیرمستقیم کادمیوم:

Urinary $ß_2$-microglobulin – evaluate urine levels > 300 μg/g creatinine

Urinary RBP (urinary excretion of retinol-binding protein) for proximal tubule injury assessment

Urinary metallothionein (MT)

درمانacute :

درمان خاصی ندارد و درمان حمایتی شامل تجویز مایعات، اکسی‌ژن رسانی، تهویه مکانیکی، اگر مسمومیت از راه خوراکی باشد شستشوی معده و استفراغ(زغال فعال تاثیر چندانی ندارد)است.

درمانchronic

باید دید راه تماس چیست. برای مثال اگر راه تماس از طریق شغل اوست شغلش را عوض کند. اگر در محل زندگی وجود دارد محل زندگی را تغییر میدهد.

در درمانchelation تراپی موثر نیست.BAL، پنیسیلامین و EDTA نباید مصرف شوند زیرا باعث می‌شوند کمپلکس بیشتر در کلیه بماند و ریسک سمیت کلیوی را بیشتر میکنند.

جیوه

در پوسته زمین به صورت ناچیز وجود دارد. جیوه فلزی در دمای اتاق مایع است و می‌تواند تشکیل بخار بدهد. از نظر شیمیایی واکنش پذیر است و به سهولت با کربن و گوگرد به صورت اشکال آلی و غیرآلی یافت می شود.

راه های اصلی جذب جیوه بسته به نوع آن متفاوت است؛

Elemental Mercury:

Respiratory tract

(less toxic than), Hg^{2+} (more toxic) Inorganic: Hg^{+}

GI, Skin (minor)

Organic: Alkyl, Aryl

GI, Skin, Respiratory tract (minor)

جیوه ی المنتال= جیوه ی صفر

Form	Absorption		Toxicity	
	Oral	Inhalation	Neurologic	Renal
Elemental (metallic) mercury				
Hg^0 liquid	Poor	N/A[a]	Rare	Rare
Hg^0 vapor	N/A[a]	Good	Likely	Possible
Inorganic mercuric salts				
Hg^{2+}	Good	Rare but possible	Rare	Likely
Organic (alkyl) mercury				
RHg^{+}	Good	Rare but possible	Likely	Possible

[a]N/A, not applicable.

در جدول تفاوت در آسیب کلیوی و عصبی خوانده شود.

اگر جیوه به صورت مایع خورده شود در ابتدا سمیتی ندارند اما تبدیل به بخار می شود و بخار آن سمیت دارد.

بیماری میناماتا در اثر سمیت با جیوه ایجاد میشود.

جیوه بیشتر سمیت عصبی می دهد که به آن erethism میگویند که باعث تحریک پذیری، کاهش اعتماد به نفس، افسردگی و بی علاقگی میشود.

به بیماری جیوه، بیماری mad hatter disease هم گفته میشود زیرا در گذشته کلاه دوزان از جیوه در تهیه کلاه استفاده می کردند که در واقع همان ارتیسم مزمن است.

فرم آلی جیوه تراتوژن است.

همه ی اشکال جیوه سمیت عصبی را ایجاد میکنند اما بیشتر توسط فرم آلی جیوه ایجاد میشود

جیوه سبب مسمومیت کلیوی هم میشه.

جیوه الی تراتوژن محسوب میشه. جیوه سمیت خود را از طریق سلول های توبولی پروگزیمال ایجاد میکند . جیوه مثل کادمیم با گروه های سولفیدریل و پروتیین های غشایی باند میشه و بازجذب سدیم را مهار می کند.

در اثر مصرف مزمن جیوه حادث میشه و بیشتر در بچه ها رخ میدهد.Acrodynia :

درد در اندام های تحتانی و انتهایی همراه با تغییر رنگ صورتی ایجاد میشود . یک بیماری نادر و ایدیوسنکراتیک است . افزایش فشار خون / تحریک بیش از حد / بی علاقگی / راش ارزنی / بی خوابی

از علایم این بیماری است.Pinkish discoloration

جیوه فلزی است که گردش جهانی دارد و در اکوسیستم ابی دچار تغییر می شود ولی در خاک تقریبا غیر مضر هست. در شرایط بی هوازی و احیا سولفات توسط باکتری ها فرم الی (متیل مرکوری) تشکیل میشه که می تواند در ماهی انباشته بشود و از طریق خوردن ماهی الوده وارد بدن انسان شود.

شیوع :

در دو حادثه تاریخی در ژاپن و عراق به ترتیب 600 نفر و 439 نفر در اثر مسمومیت با جیوه کشته شدند. در ژاپن به علت تخلیه فاضلات کارخانه حاوی جیوه به رودخانه و در عراق خوردن نان های الوده به متیل مرکوری (قارچ کش)



درمان :

در مسمومیت حاد و مزمن مصرف خوراکی سوکسیمر DMSA و یونیتیول DMPS توصیه شده که دفع ادراری جیوه را افزایش می دهد.

پنیسیلامین هم به عنوان درمان خوراکی جایگزین هست که دارای عوارض جانبی بیشتر و دفع ادراری کمتری را دارد.

مسمومیت با جیوه معدنی :

تجویز وریدی یونیتیول (DMPS) یا تجویز عضلانی BAL .

در این حالت جهت شروع درمان منتظر داده های ازمایشگاهی نباشید و درمان را شروع کنید.

مصرف خوراکی سوکسیمر DMSA هم موثر است اما ممکن است بعلت محدودیت های گاستروانتریت یا شوک جذب محدودی داشته باشد.

مسمومیت با جیوه الی :

سوکسیمر خوراکی / ان استیل سیستیین

توجه : در این حالت تجویز BAL باید با احتیاط صورت بگیرد بدلیل پدیده توزیع مجدد به مغز.

زیرا BAL و جیوه الی لیپوفیل هستند و ممکن است باعث هدایت بیشتر به مغز و در نتیجه ایجاد اسیب بیشتر شوند.

جیوه : سمیت فرم متیل مرکوری (الی) از جیوه عنصری یا المنتال بیشتره.

سرب : سمیت فرم یونی محلول در اب از فرم الی (غیر یونی) بیشتره.

ارسنیک :سمیت ارسنیک 3 ظرفیتی از فرم 5 ظرفیتی بیشتره.

کروم : سمیت فرم 6 ظرفیتی از فرم 3 ظرفیتی بیشتره .

در واقع فرم 6 ظرفیتی (کرومات) کارسینوژن است اما فرم 3 ظرفیتی (کرومیوم) در غلظت 200-300 میکروگرم بعنوان ریز مغذی استفاده میشه.

شلات دهنده ها :

شلات دهنده ها چه خصوصیاتی باید داشته باشند ؟

-با فلز مربوطه بخوبی باند بشه و AFFINITY داشته باشد

- سمیت کمی داشته باشد

- بتواند با شلات دهنده های طبیعی رقابت بکند.

- از غشا سلولی نفوذپذیری داشته باشد.

- کمپلکسی که تشکیل می دهد به راحتی قابل دفع باشد

- محلول در اب باشد.

- استراتژی توزیع مشابه فلز سنگین داشته باشد. هر جا فلز رفت این هم باش بره و رفع سمیت بکنه.

EDTA (Ethylenediaminetetraacetate)

Deferoxamine (500 mg and 2g/vial: Desferal)

Dimercaprol (2,3-Dimercaptopropanol, BAL) for deep IM injection only; must not be given IV. Because the vicinal thiol groups are unstable in aqueous solution, the drug is supplied in peanut oil.

Succimer (DMSA, Dimercaptosuccinic acid) is a water-soluble bidentate congener of dimercaprol.

Unithiol (DMPS, 2,3-dimercapto-1-propanesulphonic acid) a water-soluble derivative of dimercaprol, unithiol can be administered orally or intravenously.

Penicillamine به 4 دسته عمده تقسیم میشوند.

دسته اصلی DITHIOL ها هستند که شامل BAL / SUCCIMER / UNITHIOL که در ساختار خود 2 گروه SH دارند.

BAL فقط باید به فرم عضلانی عمیق تزریق شود و بدلیل اینکه گروه های تیول در محلول ابی ناپایدار هستند در Peanut oil فرموله میشود.

اما سوکسیمر و یونیتیول محلول در اب هستند.

دفروکسامین شلات دهنده اهن هست.

شلات دهنده های طبیعی :

Chlorella :

از جلبک بدست می اید و یک محرک قوی سیستم ایمنی هست. و با داشتن گروه های سولفور شلات کننده طبیعی قوی محسوب میشود.

سیر و cilantro هم بعنوان یک شلات دهنده طبیعی محسوب میشود.

Metal	Form Entering Body	Route of Absorption	Target Organs for Toxicity	Treatment[a]
Lead	Inorganic lead oxides and salts	Gastrointestinal, respiratory, skin (minor)	Hematopoietic system, CNS, kidneys	Dimercaprol, EDTA, succimer, unithiol
	Tetraethyl lead	Skin (major), gastrointestinal	CNS	Seizure control
Arsenic	Inorganic arsenic salts	All mucous surfaces	Capillaries, gastrointestinal tract, hematopoietic system	Dimercaprol, unithiol, succimer, penicillamine
	Arsine gas	Inhalation	Erythrocytes	Supportive
Mercury	Elemental	Inhalation	CNS, kidneys	Succimer, unithiol
	Inorganic salts	Gastrointestinal	Kidneys, gastrointestinal tract	Succimer, unithiol, penicillamine, dimercaprol
	Organic mercurials	Gastrointestinal	CNS	Supportive
Iron	Ferrous sulfate	Gastrointestinal	Gastrointestinal, CNS, blood	Deferoxamine, deferasirox

[a] In all cases, removal of the person from the source of toxicity is the first requirement of management.

این هم یک جدول ار کتاب کاتزونگ هست.

تشنج در مسمومیت با متیل مرکوری باید کنترل بشه.

Drugs	Mechanism of Action	Clinical Applications	Pharmacokinetics	Toxicities, Interactions
EDTA (ethylenediamine-tetraacetic acid; edetate)	Chelator of many divalent and trivalent metals	Lead poisoning • poisoning by zinc, manganese, and certain heavy radionuclides	Parenteral	Administered as calcium disodium salt to avoid calcium depletion • nephrotoxicity, ECG changes
Deferoxamine	Chelates excess iron	Acute iron poisoning • inherited or acquired hemochromatosis	Preferred route of administration: Intramuscular or subcutaneous	Rapid IV administration may cause hypotension • neurotoxicity and increased susceptibility to certain infections have occurred with long-term use
Deferasirox: oral iron chelator for treatment of hemochromatosis				
Dimercaprol	Bidentate chelator forms 2 bonds with metal ions	Arsenic and inorganic mercury poisoning • combined with EDTA for lead poisoning	Parenteral	Transient hypertension, tachycardia, headache, nausea, vomiting, paresthesias, fever • thrombocytopenia and increased prothrombin time with long-term use
Succimer: water-soluble congener of dimercaprol used for oral treatment of lead poisoning				
Unithiol: water-soluble congener of dimercaprol used intravenously for initial treatment of severe mercury or arsenic poisoning and used orally for lead poisoning				
Penicillamine	Bidentate chelator	Copper poisoning and Wilson's disease	Oral	Nephrotoxicity, pancytopenia, autoimmune dysfunction, including lupus erythematosus and hemolytic anemia

در مورد کادمیم هیچ درمان خاصی وجود ندارد. مصرف کلسیم / اهن و روی مسمومیت با فلزات سنگین را کاهش میدهد.

.