

كلية الصيدلة
Faculty of Pharmacy



Metals

Fall, 2023 by Dr . ISAM AI NASER

Authors FRANK A. BARILE

Metals

Fall, 2022 by Dr . ISAM AI NASER

Authors FRANK A. BARILE

المعادن هي الأكثر عددًا من بين جميع العناصر. على الرغم من أن بعضها ضروري في النظم البيولوجية ، إلا أنها عادة ما تكون مطلوبة فقط بكميات ضئيلة. إن المعادن الأساسية الزائدة يمكن أن تكون سامة إن لم تكن قاتلة. تشارك في التفاعلات الأنزيمية، كما في حالة الحديد في نقل الأكسجين. ومن المعروف أيضًا المعادن تتحد مع الجزيئات التي تتواجد بشكل طبيعي ، مثل البروتينات ، تثبطها أو تغير من نشاطها.

- **INTRODUCTION**
- Metals are the most numerous of all elements. Even though some are necessary in biological systems, they are usually required only in trace amounts.
- Even essential metals in excess can be toxic if not fatal.
- They are involved in enzymatic reactions or, as in the case of iron, are involved with oxygen transport.
- They are also known to combine with normally occurring molecules, such as proteins, and inhibit or alter their activity.

Physiological Role of Metals

- تشارك هذه المركبات في مجموعة متنوعة من العمليات الفيزيولوجية. على سبيل المثال:
 - يحفز الحديد التفاعلات الأنزيمية المرتبطة بنقل الأكسجين.
- تعمل المعادن مثل Ca^{+2} و K^{+} و Na^{+} كأيونات أساسية حيوية للنقل العصبي وتقلص العضلات.
- إن معظم وظائف المعادن مرتبطة بتفاعلات نقل الإلكترون.
- إزاحة هذه الإلكترونات من مكانها أو التنافس بين المعادن في تسيير التفاعلات تؤدي إلى حدوث تسمم.
- تولد المعادن الجذور الحرة ، والتي قد تؤدي إلى تدمير الغشاء و العضيات.
- These compounds are involved in a **variety of physiological processes.**
 - For instance: Fe catalyzes enzymatic reactions involved with **oxygen transport.**
 - Metals such as Na^{+} , K^{+} , and Ca^{+2} , operate as essential ions vital **for neurotransmission and muscle contraction.**
 - Most metals function are involved in **electron transfer reactions.**
 - Misplacement of these electrons or competition between metal transfer reactions, can result in toxicity.
 - Metals generate **free radicals**, which may result in membrane and organelle degradation.

CHELATION THERAPY

يعتمد التعرض السام للعناصر المعدنية لحد كبير على نوع التعرض (الاستنشاق ، الامتصاص الجلدي ، أو الابتلاع) ، و حالة المعدن (الملح أو عنصر أو بخار) ، والجرعة ، والمدة.

يلعب القليل من العوامل الكيميائية كترياق بتحييد أو إنهاء أو تحسين تأثير التعرض للمعادن

يقلل العلاج بالممخلبات حمولة أنسجة الجسم من المعادن التي يتم امتصاصها وتوزيعها.

تحتوي الممخلبات على واحد أو أكثر من مواقع الربط للمعدن ، والتي تختلف وفقاً لبنية المعدن وخصائصه.

- Description
Toxic exposure to metallic elements depends largely on the type of exposure (inhalation, dermal absorption, or ingestion), **the species** (salt, element, vapor), **dose**, and **duration**.
- In the case of a few **chemical agents**, **antidotes** are available for **neutralizing, terminating, or improve** the effects of metal exposure.
- **Chelation therapy decreases the body burden of metals** that have been absorbed and distributed to body tissues.
- **a Chelators have one or more binding sites for the metal**, the affinity of which varies according to the structure and properties of the metal.

من الناحية المثالية ، يجب أن يكون
للمخلّبات مخاطر قليلة مرتبطة باستخدامها
العلاجي.

يجب أن يكون مركب المخلّب المعدني قابلاً
للذوبان في الماء لتعزيز التخلص من خلال
الكلية دون التسبب في سمية إضافية.

يمكن للمخلّبات أيضاً نقل المعادن من مواقع
آمنة في حجيرات فسيولوجية إلى مناطق
أكثر خطورة (على سبيل المثال ، الرصاص
المحبوس في العظام الذي يتم إطلاقه في
الدورة الدموية الجهازية بواسطة المخلّب).

من المستحسن تناوله عن طريق الفم ،
خاصة لعلاج سمية المزمنة بالمعادن

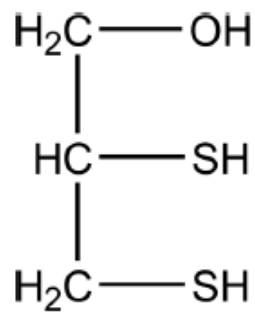
- **Ideally**, chelators should have **minimal risks involved with their therapeutic use**.
- The chelator-metal complex **should be water soluble** to enhance elimination through the kidneys **without causing additional toxicity**.
- Chelators can also shift metals from safe locations in physiological compartments to more dangerous areas (e.g., Pb trapped in bone released into the systemic circulation by the chelator).
- **oral administration** is desirable, especially for treatment of chronic metal toxicity.

The toxicologically important chelators:

- Chelators can bind to essential metals or cause the movement of metals from storage sites, thus increasing potential for toxicity.

The toxicologically important chelators:

- **Dimercaprol**
- **Ethylene diamine tetra acetic Acid (EDTA)**
- **Penicillamine**
- **Succimer (dimercapto-succinic acid, DMSA)**
- **Deferoxamine**
- **Unithiol**



Dimercaprol

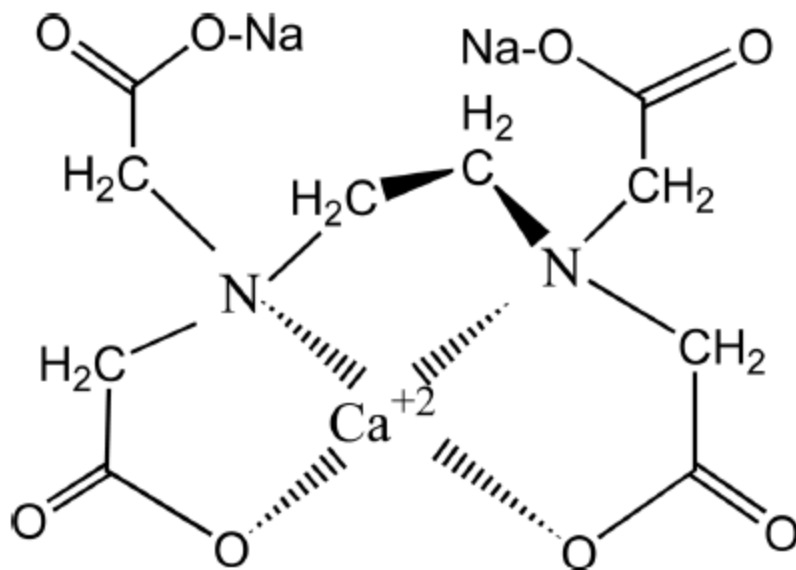
هو عامل مخلب فعال للمعادن الثقيلة
 مثل الزئبق غير العضوي و Bi و Cd و
 Cr و Co و Ni و Sb و Au
 تشكل هذه المعادن روابط داخل الخلايا
 مع ذرات الكبريت في جزيئة ال-BAL
 ان المعدن المرتبط غير قادر على
 اختراق أغشية الخلايا ويتم التخلص منه
 بسهولة من خلال الإفراز الكلوي.

- Dimercaprol [2,3-dimercapto-1-propanol, British anti-Lewisite (BAL).
- Is an effective chelating agent for heavy metals such as As, inorganic Hg, Bi, Cd, Cr, Co, Ni, Sb, and Au
- These metals form intracellular ligands with sulfur atoms in BAL.
- Thus the bound metal is unable to penetrate cell membranes and is readily eliminated through renal excretion.

Ethylenediaminetetraacetic Acid

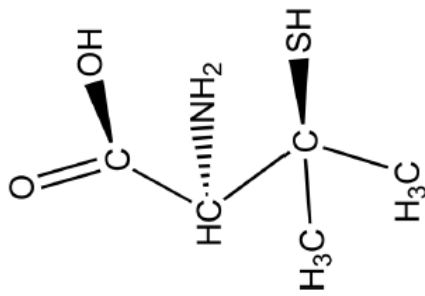
EDTA

- Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) forms four or six bonds with metal ions and chelates both transition metal ions and main-group ions.



EDTA

- EDTA هو المخلب الأفضل عند السمية بالرصاص.
- كما يستخدم EDTA كمضاد تخثر لوحدة الدم في بنوك الدم. يمنع التخثر عن طريق عزل أيونات Ca^{+2} اللازمة للتخثر الدموي
- يعطى EDTA عن طريق الوريد
- تستخدم أيضًا في علاج التسمم الحاد بـ Cd و Fe .
- EDTA is the chelator of choice for **Pb toxicity**.
- EDTA is also used as an anticoagulant for stored blood in blood banks; it prevents coagulation by sequestering Ca^{+2} ions required for clotting
- EDTA, administered IV, is also used in the treatment of acute Cd and Fe poisoning.



Penicillamine

البنسيلامين (كوبريمين) هو عامل مخلب للزئبق والرصاص والحديد والنحاس.

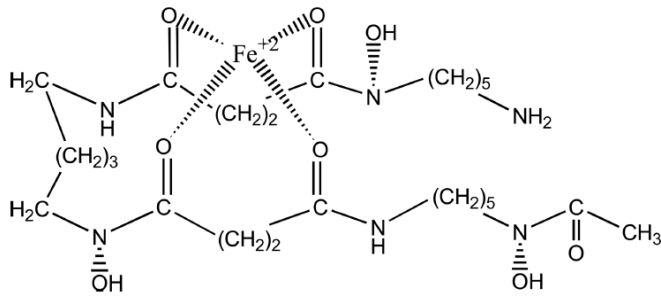
إنه يشكل معقدات قابلة للذوبان ، مما يقلل من المستويات السامة للمعدن. يمتص البنسيلامين بشكل جيد من الجهاز الهضمي و يطح عن طريق البول.

يقلل الطعام من امتصاص البنسيلامين بنسبة تزيد عن ٥٠٪.

لا ينبغي استخدامه في المرضى الذين لديهم حساسية من البنسلين.

أو عند وجود مشاكل كلوية لأن إطراره يتم فقط عبر البول.

- Penicillamine (cuprimine) is a chelating agent for Hg, Pb, Fe, and Cu.
- It forms soluble complexes, thus decreasing toxic levels of the metal.
- Penicillamine is well absorbed from the gastrointestinal (GI) tract and excreted in urine.
- Food decreases the absorption of penicillamine over 50%.
- penicillamine it should not be used in patients who are allergic to penicillin.



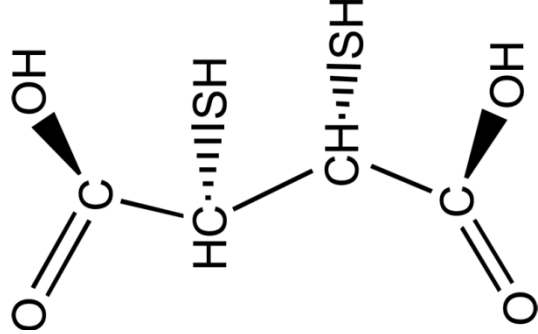
Deferoxamine هو مادة **مخلبة لكل من Al و Fe (II)** تم استخدامها في علاج التسمم الحاد والمزمن بالحديد و من الحمل الزائد للألمنيوم.

يتم عزله من البكتيريا Streptomyces. إنه غير فعال عن طريق الفم و يعطى تحت الجلد.

يزيل ديفيروكسامين كلاً من الحديد المربوط والحر من الهيموسيديرين والفيرييتين ولكن ليس من الهيموغلوبين أو الترانسفيرين أو السيتوكروم.

Deferoxamine

- Deferoxamine is an Al and Fe(II) chelator that has been used in the treatment of acute and chronic Fe poisoning and for aluminum overload.
- It is isolated from the bacteria Streptomyces.
- It is not effective orally and requires continuous **subcutaneous administration** to achieve efficient Fe excretion.
- Deferoxamine is removes both free and bound Fe from hemosiderin and ferritin but not from hemoglobin, transferrin, or cytochromes.



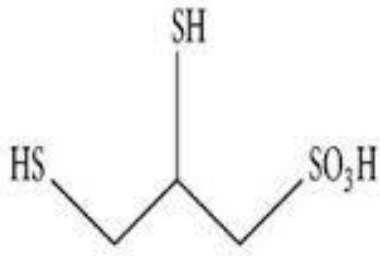
Succimer DMSA

(DMSA) يستخدم في علاج التسمم الحاد
بالرصاص عند الأطفال.

يتحد Succimer مع الرصاص في
المصل وي طرح عن طريق الكلى.
يتم امتصاص DMSA من الجهاز
الهضمي.

يرتبط حوالي ٩٥٪ من DMSA بالنهاية
السيستينية لألبومين المصل.

- Succimer (dimercaptosuccinic acid, DMSA)
- is used in the treatment of **acute Pb especially in children.**
- Succimer combines with Pb in the serum and **is excreted by the kidneys.**
- DMSA is absorbed from the GI tract.
- About 95% of circulating DMSA binds to cysteine residues on circulating albumin.



Unithiol (DMPS)

Unithiol هو ملح الصوديوم القابل للذوبان في الماء لحمض السلفونيك ٢،٣ دي مركبتوا البروبان- (DMPS)

تشير الأدلة السريرية والتجريبية إلى أن DMPS قادر على إزالة الزئبق غير العضوي المحتجز في الأنسجة البشرية.

يخترق DMPS النيفرون الكلوي و يرتبط بالزئبق المتراكم في أنسجة الكلى..

سريريًا ، يقلل DMPS حمولة الجسم المزمنة من الزئبق ويعزز الإفراز الكلوي.

- Unithiol is the water-soluble sodium salt of 2,3-dimercapto-1-propane sulfonic acid (DMPS) .
- Clinical and experimental evidence suggests that DMPS is capable of removing inorganic Hg sequestered in human tissue reservoirs.
- Experimentally, DMPS penetrates renal nephrons and promotes accumulated Hg mobilization from renal tissues.
- Clinical, DMPS reduces chronic Hg body burdens and enhances renal excretion.

ANTIMONY(Sb)

- الخصائص الكيميائية
- يتميز Sb بخواصه المعدنية و الامعدنية ويشار إليه أحياناً باسم الفلزات.
- إنه قابل للاشتعال بأشكاله الغبار والبخار عند تعرضه للحرارة أو اللهب.
- ينبعث منه أبخرة سامة من الستيبين (هيدريد الأنثيمون) عند تسخينه أو عند ملامسته للحمض.
- Chemical Characteristics
- Sb displays both metallic and nonmetallic characteristics and is sometimes referred to as a metalloid.
- It is moderately flammable in the forms of dust and vapor when exposed to heat or flame. When heated or on contact with acid, it emits toxic fumes of stibine(Antimony hydride).

ANTIMONY

يستخدم Sb

كعامل مقوي في الصفائح المعدنية
ومعادن الأنابيب ، في تصنيع دهانات
بطاريات ، والسيراميك ، وفي تقوية
البلاستيك والمعادن والزجاج.

تمت إضافة أكاسيد ال Sb إلى الملابس
للمقاومة للاحتراق.

يستخدم سريريا لمعالجة الإصابة
بالطفيليات مثل اللشمانيا

Uses

- Sb is used as solder, for metal sheets and pipe metal, in the manufacturing of storage battery, paints, and ceramics, and in enamels for plastics, metals, and glass.
- Sb oxides have been added to clothing as flame retardants.
- It has been used clinically for its anti-infective properties and in the treatment of parasitic infections, such as leishmaniasis .

Mechanism of Toxicity

إن التسمم بـ Sb يشابه التسمم بالمعادن الثقيلة الأخرى، سميته عن طريق تكوين ligands المركبات والمكونات العضوية الخلوية.

تفقد الجزيئات العضوية قدرتها على العمل بشكل صحيح، مما يؤدي إلى تعطيل أو موت الخلايا المصابة.

يؤدي ارتباط المعادن بالأكسجين والكبريت والنيتروجين إلى تعطيل الإنزيمات الأساسية أو وظيفة البروتين.

- Like other metals, Sb produces its toxicity by the formation of ligands with cellular organic compounds and constituents.
- the molecules lose their ability to function properly, which leads to disruption or death of affected cells.
- The binding of metals to oxygen, sulfur, and nitrogen inactivates essential enzymes or protein function.

Toxicokinetics

لا يستقلب الـ Sb ولكنه يرتبط بالجزئيات الكبيرة، ويتفاعل تكافؤياً مع مجموعات SH والفوسفات ، ويتم إفرازه عن طريق البول والبراز.

يعتمد امتصاص Sb من الجهاز التنفسي على حجم الجسيمات الموجود بها.

إن تواتر تواجد المركبات ذات التكافؤ الخماسي من Sb أعلى في الكبد والطحال بينما الأشكال ثلاثية التكافؤ تواتر تواجدها أكبر في الغدة الدرقية.

- Sb is not metabolized but binds to macromolecules, reacts covalently with SH and phosphate groups, and is excreted via the urine and feces.
- The absorption of Sb from the respiratory tract is dependent on particle size.
- Pentavalent forms of Sb have been detected more frequently in the liver and spleen and trivalent forms with greater frequency in the thyroid gland.

Signs and Symptoms of Acute Poisoning

أعراض وعلامات التسممات الحادة.

- يؤدي التسمم الحاد نتيجة الابتلاع العرضي أو الانتحاري لمركبات Sb، إلى الوفاة في غضون عدة ساعات.
- تشمل أعراض التسمم الحاد بـ Sb القيء والإسهال المائي والانهييار وعدم انتظام التنفس وانخفاض حرارة الجسم.
- قد يؤدي التعرض الحاد لأشكال أخرى إلى تساقط الشعر وانخفاض الوزن، واضطرابات جلدية وتلف الكبد، أذية قلبية وكلوية.
- إن استنشاق غبار Sb من قبل عمال المصانع ينتج عنه تهيج في جهاز الهضم و الأغشية المخاطية للأنف
- In humans, acute poisoning has occurred as a result of accidental or suicidal ingestion of Sb compounds, with death following within several hours.
- Symptoms of severe Sb poisoning include vomiting, watery diarrhea, collapse, irregular respiration, hypothermia.
- Acute exposure to other forms may result in hair and weight loss, skin problems, and damage to heart liver and kidneys.
- Inhalation of Sb dust by factory workers produce GI irritation, probably as a result of Sb dust transported via the nasal mucosa.

Treatment of Acute Poisoning

- إن أفضل علاج لتسمم الحاد لـ Sb عند كشفة بالدم هو استخدام السكسومير (DMPS) أو BAL ،
- على الرغم من أن BAL قد يكون العلاج الأكثر فعالية لمركبات Sb ثلاثية التكافؤ في الدوران ولكن تأثيره العلاجي ضعيف عند التعرض لغاز الـ Stibine
- عند التسمم بمركبات الانتمونيا الخماسية التكافؤ ينصح بغسيل الدم.
- Treatment for acute Sb poisoning is best accomplished by using DMPS or BAL,
- although chelation is only indicated when blood Sb levels are detected.
- BAL may be the most effective treatment for trivalent Sb in the circulation, although
- this treatment has little effect following stibine gas exposure.
- Dialysis has been recommended for treatment of pentavalent Sb exposure

ARSENIC (As)

الزرنيخ (As) هو عنصر موجود
بشكل طبيعي وليس معدنًا حقيقياً
ويعتبر فلز.

تعتبر الأشكال العضوية عادة أقل
سمية من الأشكال غير العضوية.

بعض المركبات العضوية هي
غازات

CHEMICAL CHARACTERISTICS

- Arsenic (As) is a naturally occurring element that is not a true metal but a metalloid.

Organic forms are usually considered to be **less toxic than the inorganic forms**.

Some organic As compounds are gases

ARSENIC (As)

التواجد والاستخدام

الزرنيخ الغير عضوي موجود في المياه الجوفية والمياه السطحية والعديد من الأطعمة مثل الأرز والحبوب.

تم استخدامه سريريا كعامل مضاد للسرطان.
إن الشكل ثالث أكسيد الزرنيخ (As_2O_3) هو
مكون رئيسي للطب الصيني التقليدي (TCM)
ويستخدم لعلاج سرطان الدم **promyelocytic leukemia**.
تم استخدام محلول **Fowler's solution** (زرنيخ البوتاسيوم) كعلاج لمرضى
الربو.

اليوم ، تستخدم مركباته الغير العضوية بشكل
اساسي كمواد حافظة للأخشاب والمبيدات حشرية
ومبيدات الاعشاب وفي إنتاج السبائك المعدنية

OCCURRENCE AND USES

- Inorganic As is found in groundwater, surface water, and many foods such as rice and grains.
- As has been used clinically as an anticancer agent.
- As trioxide (As_2O_3) is a major ingredient of traditional Chinese medicine (TCM) and is used effectively against acute **promyelocytic leukemia**. **Fowler's solution (potassium arsenite)** had been used as a treatment for patients with **asthma**.
- Today, inorganic As compounds are mainly used as wood preservatives, insecticides, and herbicides and in the production of metal alloys.

Mechanism of Toxicity

- ترتبط آلية السمية بتعطيل فعالية الإنزيمات الرئيسية.
- لا يتفاعل الزرنيخ خماسي التكافؤ غير العضوي مع المواقع نشطة للإنزيمات مباشرة ولكنه يتحول أولاً إلى ثلاثي التكافؤ.
- الشكل خماسي التكافؤ غير سام بينما الشكل الثلاثي سام.
- يرتبط الزرنيخ ثلاثي التكافؤ مع الموقع الفعال للإنزيم بمجموعات –SH و –OH
- The mechanism of As toxicity is related to the inactivation of key enzyme systems.
- Inorganic pentavalent As does not react with the active sites of enzymes directly **but first reduces to trivalent As** before exerting toxic effects.
- Bonding of trivalent As to –SH and –OH groups interferes with enzyme activity.

يتم تعطيل البيروفات
ديهيدروجيناز بالآرسين ثلاثي التكافؤ
بالتالي يتوقف انتاج ATP
يثبط الأرسين فعالية أنزيم
السكسوينيك دي هيدروجيناز
الميتاكوندري
و يثبط آلية الفسفرة التأكسدية و بذلك
تعطل جميع الوظائف الخلوية
المعتمدة على الطاقة.

- Inactivation of pyruvate dehydrogenase with trivalent As will prevent generation of adenosine-5-triphosphate (ATP).
- As targets and accumulates within mitochondria, thus inhibiting succinic dehydrogenase activity and oxidative phosphorylation, a process that results in disruption of all energy dependent cellular functions.

ARSENIC (As)

الحراك السمي

يمتص كل من الزرنيخ بشكله الخماسي و الثلاثي بشكل جيد عن طريق الفم وعن طريق الاستنشاق.

كما يتم ميثيله في الجسم بالتناوب مع اختزال AS خماسي التكافؤ إلى AS ثلاثي التكافؤ ، والذي يكون الأكثر سمية.

تستقلب معظم الثدييات الزرنيخ الى حمض أحادي ميثيل أرسونيك غير الفعال (MMA) وحمض ثنائي ميثيل أرسينيك (DMA) ، وبالتالي يطرح بسهولة في البول.

يعتبر الكبد موقعًا مهمًا من الميثيلة، خاصة بعد المرور الأول عبر الكبد.

TOXICOKINETICS

- Arsenate and Arsenite are well absorbed by both oral and inhalation routes.
- As is methylated in the body by alternating reduction of pentavalent As to trivalent As, the latter of which is the more toxic form.
- Most mammals metabolize As to inactive mono-methylarsonic acid (MMA) and dimethylarsinic acid (DMA), which are then readily excreted in the urine.
- the liver is an important site of As methylation, especially following first passage through the liver.

Signs and Symptoms of Acute Toxicity

أعراض وعلامات التسممات الحادة.

يعاني المرضى الذين يعانون من التعرض الحاد من ألم واضطرابات في الجهاز الهضمي يتميز بالغثيان والقيء وآلام البطن والإسهال.

الموت شائع في المرضى الذين تناولوا جرعات كبيرة.

يترافق التسمم الفموي الحاد بظهور أعراض تنفسية خطيرة مثل الوذمة الرئوية والضيق التنفسي.

- Patients with acute exposure experience GI distress characterized by nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea.
- Death is common in patients who have ingested large doses.
- Serious respiratory effects such as pulmonary edema and respiratory distress may be seen with acute oral poisoning.

Signs and Symptoms of Acute Toxicity

- غالبًا ما يُلاحظ عند المرضى الذين يعانون من سمية حادة، انخفاض ضغط الدم ، وعدم انتظام دقات القلب ، والطعم معدني في الفم ورائحة الثوم في التنفس ، وكذلك الهذيان.
- من اعراض الشائعة و علامات التسممات الحادة بالزرنيخ عند البشر فقر الدم وقلة الكريات البيض.
- Hypotension, tachycardia, and complaint of a metallic taste in the mouth and garlic odor on the breath, as well as delirium, are often noted in patients with acute toxicity.
- Anemia and leukopenia are common effects of acute As poisoning in humans.

Signs and Symptoms of Chronic Toxicity

- تتميز السمية المزمنة بالتغيرات في تصبغ الجلد و أخمص القدمين ، وأعراض جهازية هضمية وفقر الدم وسرطان الجلد ، وأمراض كبدية .
- في المرضى الذين عولجوا بمحلول فلور **Fowler's solution** ، والذي يحتوي على زرنିخ البوتاسيوم ، شوهدهم ارتفاع ضغط الدم البابي.
- ترافق التسمم المزمن بـ As_2O_3 بأذية عصبية.
- Chronic As toxicity is characterized by **changes in skin pigmentation**, plantar and GI symptoms, anemia, skin cancers, and liver disease.
- In patients treated with Fowler's solution, which contains potassium arsenite, portal hypertension has been seen.
- Nerve injury was associated to As_2O_3 .

Treatment of Acute Poisoning

- يمكن أن يتم تأخير أو منع الامتصاص في حالات التعرض لجرعة عالية عن طريق استخدام كميات كبيرة من الماء أو غسل المعدة أو المسهلات التي تقدم في غضون ساعات قليلة من التعرض.
- Delay or prevention of As absorption in cases of high-dose oral exposure may be accomplished by useing of large volumes of water, gastric lavage, or cathartics initiated within a few hours of exposure.
- Chelation therapy is indicated for acute As poisoning, including BAL and D-penicillamine.
- تعالج حالات التسمم الحاد بالزرنينخ بالعوامل الخالبة BAL و D -البنسيلامين

Carcinogenesis

- العديد من الدراسات الوبائية تشير إلى أن:
 - التعرض للاستنشاق لمركبات غير عضوية من الزرنيخ يزيد من احتمال الإصابة بسرطان الرئة.
 - إن ابتلاع مركبات الزرنيخ غير العضوية يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان الجلد، كما لوحظ حدوث لسرطانات الخلايا القاعدية.
- There is convincing evidence from many epidemiological studies suggesting that **inhalation exposure to inorganic As compounds increases the possibility of developing lung cancer.**
- **The ingestion of inorganic As** results in increased risk of **skin cancers**, and **basal cell carcinomas** have also been noted.

IRON

التواجد والاستخدام:

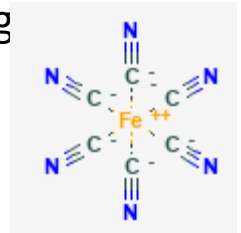
Ferric ferrocyanide ، مادة صلبة زرقاء داكنة ، صبغة غير متبلورة تستخدم في الطلاء وتبييض الغسيل.

يستخدم الفريسيانيد البوتاسيوم Potassium ferricyanide في معالجة و تخطط الورق

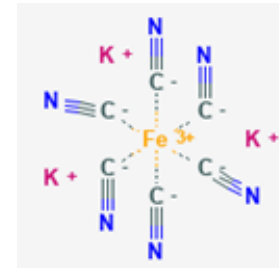
أيضاً طبياً تستخدم مركبات Fe في علاج فقر الدم ناقص الصباغ (نقص Fe).

Occurrence and Uses

- Ferric ferrocyanide, a dark-blue, amorphous solid is used as a pigment in paint and in laundry bluing



- Potassium ferricyanide is used in processing blueprint paper.



- Fe compounds are also employed in the treatment of hypochromic or Fe-deficiency anemia.

Signs and Symptoms of Acute Toxicity

- يمر المتسمم الحاد بالحديد بخمس مراحل أساسية
١. تحدث سمية هضمية في غضون ساعات قليلة من الابتلاع. تشمل الأعراض الغثيان والقيء والإسهال.
 ٢. تبدأ فترة الاستقرار النسبي بعد ٦ إلى ١٢ ساعة تقريباً بعد الابتلاع في التسمم الحاد
 ٣. الصدمة والحمض يحدث بعد عدة ساعات ، وحتى ٤٨ ساعة بعد الابتلاع.
 - تحدث صدمة نقص حجم الدم استجابة لفقدان السوائل والدم من الأمعاء تترافق بالصدمة القلبية عادة بعد ٢٦ إلى ٤٨ ساعة من الابتلاع
 ٤. يحدث التسمم الكبدي في غضون يومين من الابتلاع وهو ثاني أكثر سبب شائع للوفاة في التسمم Fe.
 - هذا يعود إلى ارتفاع الجذور الحرة نتيجة فرط نشاط الكبد تتمتع خلايا الكبد بنشاط استقلابي مرتفع يساعد على إنتاج الجذور الحرة.
 ٥. وأخيراً ، يحدث تندب و تضيق في الجهاز الهضمي بعد أسبوعين إلى أربعة أسابيع من الابتلاع.

- 1. **GI toxicity** occurs within a few hours of ingestion. Symptoms include nausea, emesis, and diarrhea.
- 2. **A period of relative stability** begins approximately 6 to 12 hours after ingestion in severely poisoned patients.
- 3. **Shock and acidosis** may occur a few hours, and up to 48 hours, after ingestion.
Hypovolemic shock occurs in response to fluid and blood losses from the gut. Cardiogenic shock usually occurs 26 to 48 hours after ingestion
- 4. **Hepatotoxicity** occurs within two days of ingestion and is the second-most common cause of death in Fe poisoning. Liver cells have a high metabolic activity that favors production of free radicals.
- 5. **Finally, GI scarring** occurs two to four weeks after ingestion. (injury to the gut lumen heals by scarring and stenosis).

Treatment of Acute Poisoning

- علاج التسممات الحادة
- يوجه علاج التسمم الحاد نحو إزالة Fe من الجهاز الهضمي من خلال تحريض القيء وغسل المعدة.
- يعتبر مخلّب Fe الديفيروكسامين العلاج المناسب للتسمم الحاد بـ Fe.
- Treatment of acute poisoning is directed toward removal of Fe from the GI tract by the induction of vomiting and gastric lavage.
- Deferoxamine is an Fe chelator and is the treatment of choice for acute Fe overload.

Clinical Monitoring

حساب % تشبع الترانسفيرين يقيس بشكل غير مباشر مخازن الحديد (الحديد المصل والسعة الرابطة للحديد).

يرتبط ارتفاع فيريتين المصل جيداً بارتفاع مخازن الحديد، يمكن أيضاً أن يرتفع بأمراض الكبد والالتهابات والأورام الخبيثة.

يعد تعداد الدم الكامل (CBC) أيضاً مقياساً غير مباشر لمخازن الحديد لأن متوسط حجم الجسم (MCV) لكرات الدم الحمراء يزداد مع زيادة حمولة الحديد

يتم تحديد مخازن الحديد الزائدة عن طريق خزعات نخاع العظام والكبد.

- Calculation of % **transferrin saturation** indirectly measures Fe stores (serum Fe and Fe-binding capacity).
- The serum ferritin correlates well with Fe stores, but it can also be elevated with liver disease, inflammatory conditions, and malignant neoplasms.
- A complete blood count (CBC) is also an indirect measure of Fe stores because the mean corpuscular volume (MCV) of the RBC is increased with Fe overload.
- Excessive Fe stores are determined by bone marrow and liver biopsies.

COPPER

التواجد والاستخدام:

يستخدم النحاس على نطاق واسع لعلاج فقر الدم والسرطان والتهاب المفاصل الروماتويدي والسكتة الدماغية وأمراض القلب.

على سبيل المثال ، بشكل ملحوظ يزداد معدل الشفاء من القرحة والجروح عند إعطاء اسبيرينات النحاس.

بينما ثبت أن الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية ، مثل الأيبوبروفين ، تثبط التئام الجروح.

- **Occurrence and Uses**
- It is widely recognized treatment of anemia, cancer, rheumatoid arthritis, stroke, and heart disease.
- For instance, Cu complexes, such as Cu aspirinate markedly increase healing rate of ulcers and wounds.
- While it has been shown that nonsteroidal antiinflammatory drugs, such as ibuprofen, suppress wound healing.

Toxicokinetics

- • Ingested Cu may be absorbed in low stomach pH.
- • Cu bind to albumin and amino acids for transport to the liver.
- • Circulating Cu may also combine with ceruloplasmin in the circulation and return to the liver as ceruloplasmin-bound Cu.
- • Approximately one-half of the Cu consumed is absorbed by the GI tract, two-thirds of which is secreted into the bile and excreted in the feces.
- • Small amounts of Cu are also excreted in the urine, hair, and sweat.
- • Cu has a great affinity for metallothionein involves in Cu storage and transport.
- • High Cu levels stimulate metallothionein synthesis.
- • يتمص الـ Cu المتناول عبر انبوب الهضم في درجة حموضة منخفضة في المعدة.
- • يرتبط النحاس بالألبومين والأحماض الأمينية للانتقال إلى الكبد.
- • يمكن أن يتحد النحاس مع سيرولوبلازمين في الدوران العام ويعود إلى الكبد بشكل مرتبط
- • يتمص حوالي نصف كمية النحاس الداخلة جهازيا بالجهاز الهضمي، ويتم افراز ثلثيها في العصارة الصفراوية و طرحها في البراز.
- • تطرح كميات صغيرة من النحاس أيضاً في البول والشعر والعرق.
- • إن إلفه معدن النحاس للميتالوثيونين عالية (يخزن و ينقل النحاس)
- • تحفز مستويات النحاس المرتفعة على زيادة اصطناع الميتالوثيونين.
- • و بالتالي يرتفع تركيز الميتالوثيونين عند التسمم بالنحاس.

Signs and Symptoms of Acute Toxicity

تنتج معظم حالات التسمم الحاد بالنحاس التي تصيب الإنسان بسبب الجرعات عالية من محاولات الانتحار والابتلاع العرضي للأغذية والمشروبات الملوثة بالنحاس.

يرتبط التسمم الحاد بالنحاس بحالات النزيف وتقرح الغشاء المخاطي المعدي المعوي ، وانحلال الدم الحاد ، والبيلة الهيموغلوبينية. نخر كبدي ، انخفاض ضغط الدم ، عدم انتظام دقات القلب ، تسرع النفس ، اعتلال الكلية.

يمكن أن تظهر متلازمات عصبية مركزيه بما في ذلك الدوار والصداع والتشنجات من جراء التسمم الحاد.

- Most human cases of acute poisonings with high doses of Cu result from attempted suicides and accidental ingestion of contaminated food and beverages.
- Acute Cu toxicity is associated with bleeding and ulceration of the GI mucosa, acute hemolysis, and hemoglobinuria. Hepatic necrosis, hypotension, tachycardia, tachypnea, nephropathy.
- CNS manifestations, including vertigo, headache, and convulsions, can result from acute exposure.

Signs and Symptoms of Chronic Toxicity

- الكبد هو الهدف الرئيسي لتسمم الحاد بـ النحاس .
- مميز لدى الأفراد المرضى بداء ويلسون (اضطراب وراثي يمنع الجسم من إزالة النحاس الزائد ، و بالتالي تراكم النحاس في الكبد والدماغ والعينين والأعضاء الأخرى) ..
- فقر الدم الانحلالي هو عرض ثانوي للنخر الكبدي الذي ينتج من تراكم النحاس في الدورة الدموية ، نتيجة تدمير خلايا الدم الحمراء (RBC).
- The liver is the major target of chronic Cu toxicity.
- characterized in individuals with Wilson's disease.
- Hemolytic anemia is secondary to hepatic necrosis that releases Cu into the circulation, resulting in red blood cell(RBC) destruction.

Treatment of Acute Poisoning

يوصى بحالة التسمم الحاد بالنحاس شرب ٤ إلى ٨ أكواب من الحليب أو الماء إضافة إلى غسل المعدة.

لمنع المزيد من الامتصاص، يوصى بإعطاء الفحم المنشط.

إذا استمرت الأعراض، يتم إعطاء EDTA أو BAL، يليه البنسيلامين.

عند تعرض العين لمركبات النحاس يستخدم الري القوي بالماء.

يتم تطبيق الكورتيكوستيرويدات الموضعية في حالات التهاب الجلد عند التعرض لمعدن Cu.

- Removal from Cu exposure is recommended drinking 4 to 8 oz of milk or water past to gastric lavage is recommended for acute poisonings.
- To prevent further absorption, activated charcoal is suggested.
- If symptoms continue, EDTA or BAL is given, followed by penicillamine.
- Strong irrigation with water is used for ocular exposure.
- Application of topical corticosteroids is applied for cases of Cu dermatitis.

ZINC

التواجد و الاستخدام
يستخدم الزنك على نطاق واسع
كطلاء واقى للحديد .
يستخدم أكسيد الزنك سريريا كمادة
بخواص مطهرة وقابضة.
كما تم استخدام أملاح الزنك في
اللحام الكهربائي.
و كمبيدات للقوارض ومبيدات
للأعشاب الضارة ويضاف للأصبغ
والمواد الحافظة للأخشاب وكعوامل
مساعدة على الذوبان (معلقات
الأنسولين Zn).

Occurrence and Uses

- Zn is used extensively as a protective coating for iron.
- Clinically, Zn oxide has antiseptic and astringent properties.
- Zn salts have also been used in electroplating; for soldering; as rodenticides, herbicides, pigments, and wood preservatives; and as solubilizing agents (Zn insulin suspensions)

Mechanism of Toxicity

- إن الآلية سمية للزنك غير معروفة، أنها تدخل الخلايا من خلال قنوات Fe و Ca.
- قد يكون هذا الطريق شرطاً أساسياً للأذية الخلوية.
- The mechanism of Zn toxicity has not been fully explained, although it enters cells through channels that are shared by Fe and Ca.
- This pathway may be a prerequisite for cell injury.

Toxicokinetics

- ضمن الظروف الفيزيولوجية العادية، يتم امتصاص ٢٠٪ إلى ٣٠٪ من الجرعة الفموية من الزنك عبر مسار الجهاز الهضمي.
- يتأثر امتصاص الزنك بالفوسفور و الكالسيوم ، وبمجرد الامتصاص يتوزع بشكل واسع
- تم العثور على أعلى محتوى في العضلات والعظام والجهاز الهضمي والدماغ والجلد والرئة والقلب والبنكرياس.
- يرتبط حوالي ثلثي الزنك بالألبومين في الدم.
- الطريق الرئيسي للإطراح هو البراز، وبدرجة أقل يطرح عن طريق الجهاز البولي.
- Under normal physiologic conditions 20% to 30% of an ingested dose of Zn is absorbed via the GI route.
- Zn absorption is influenced by phosphorus, Ca, once absorbed, is widely distributed.
- The highest content is found in muscle, bone, the GI tract, brain, skin, lung, heart, and pancreas.
- In blood, about two-thirds of Zn is bound to albumin.
- The principal route of excretion is in the feces and, to a lesser extent, through the urinary system.

Signs and Symptoms of Acute Toxicity

يعتمد مظهر التسممات الحادة على الشكل المبتلع أو المستنشق.

- يسبب استنشاق أكاسيد الزنك آلام في الصدر وسعال وضيق التنفس.

- كلوريد الزنك يؤدي إلى إتلافًا وتآكلًا الأغشية المخاطية.

- الابتلاع الفموي لجرعات كبيرة من كبريتات الزنك يؤدي إلى اضطرابات هضمية مثل القيء والحرقان في الحلق وتشنجات البطن والإسهال.

- Acute toxicity varies depending on the form ingested or inhaled.
- Metal fume ,of inhalation of Zn oxides, causes chest pains, cough, and dyspnea.
- Zn chloride is more damaging and corrosive to the mucous membranes.
- Oral ingestion of large doses of Zn sulfate has been associated with GI distress and alterations of GI tissue, including vomiting, burning in the throat, abdominal cramps, and diarrhea.

Signs and Symptoms of Chronic Toxicity

- Hematological changes with chronic exposure to Zn.
- Long-term administration of Zn supplements has been implicated in cases of anemia.
- أهمها التغيرات الدموية في الصيغة الدموية عند التعرض المزمن لـ Zn.
- أن تناول الحديد للمكملات الغذائية المحتوية على الزنك يؤدي الى فقر الدم.

Clinical Management of Poisoning

- تتضمن التوصيات العامة العلاجية عند التعرض الزائد للزنك بحالة الاستنشاق بإخراج الضحية من منطقة التعرض المباشرة والإرواء بالماء عند تعرض العين والجلد.
- عند التسمم الحادة بمركبات الزنك عن طريق الفم ، لا ينصح بتناول عرق الذهب لتحريض التقيؤ لأنه يؤدي إلى تشكل مركبات الزنك الكاوية.
- -تناول كميات كبيرة من الحليب والجبن قد يقلل من امتصاص الزنك في الجهاز الهضمي بسبب ارتفاع مستويات الفوسفور والكالسيوم في هذه المنتجات.
- للحد من الحمولة الزائدة لجسم من الزنك، يعطى EDTA Ca-disodium و ينصح أيضا باستخدام BAL .
- General recommendations for management of excess Zn exposure include removal of the victim from the immediate area of exposure in the case of inhalation and irrigation with water for ocular and dermal exposure.
- For acute oral toxicity, administration of ipecac to induce vomiting is **not recommended** in the presence of caustic Zn compounds.
- Ingestion of large amounts of milk and cheese may reduce Zn absorption in the GI tract due to the high levels of phosphorus and Ca present in these products.
- To reduce body burdens of Zn, administration of Ca-disodium-EDTA is the treatment of choice, while BAL has also been recommended.