

تازه های مسمومیت با ترکیبات سرب

مهرداد رفعتی رحیم زاده (MSc)^۱، مهرآور رفعتی رحیم زاده (PhD)^۲، سهراب کاظمی (MPhil)^۳، علی اکبر مقدم نیا (PhD)^{۴*}

۱- گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- گروه فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۳/۷/۶، اصلاح: ۹۳/۸/۶، پذیرش: ۹۳/۹/۵

خلاصه

سابقه و هدف: مسمومیت با سرب یکی از مشکلات کلینیکی مهم است که بر همه ارگانهای بدن تاثیر داشته و قربانیان زیادی در هر سال به همراه دارد. این مطالعه مروری به جنبه های کلی مسمومیت با ترکیبات سرب می پردازد.

مواد و روشها: برای این مطالعه مروری با استفاده از کلید واژه های clinical, toxicokinetic & toxicodynamic, lead in the environment, manifestation, chelating agents و در Pubmed, googlescholar و منابع مرجع توکسیکولوژی منتشر شده از سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۴ جستجو به عمل آمد.

یافته ها: سرب به صورت فلز در صنایع مربوطه استفاده می شود. ترکیبات آلی سرب مثل تترا اتیل و تترا متیل سرب نیز برای احتراق موتور های بنزینی استفاده می شده است. مصرف نمک های سرب غیر آلی نیز در ترکیب با عناصر دیگر، دیده می شود. بیشترین جذب سرب در سیستم تنفسی و معده-روده ای است. ترکیبات سرب در سیستم عصبی، هماتوپوئیتیک، کلیوی، قلب و عروق، تولید مثل و استخوان تظاهرات بالینی بوجود می آورند. برای تشخیص مسمومیت با سرب از روش اندازه گیری سرب در خون، ادرار، مو و ناخن استفاده می شود. برای درمان مسمومیت با سرب، روشهای سم زدایی (شستشوی معده)، استفاده از عوامل کلیت کننده سنتی و جدید به صورت ترکیب درمانی، همچنین به کارگیری آنتی اکسیدانها، ویتامینها و بالاخره نانو پارسیکل های دارویی رایج می باشند.

نتیجه گیری: با توجه به بررسی انجام شده، پیشنهاد می گردد نواحی آلوده به ترکیبات سرب شناسایی شوند، تا ضمن افزایش آگاهی از طریق آموزش افراد ساکن در این نواحی، از بروز مسمومیت های ناشی از سرب پیشگیری گردد.

واژه های کلیدی: ترکیبات سرب، دیمر کاپرول، دی مرکاپتو سوکسینیک اسید، آنتی اکسیدانت ها.

مقدمه

در سالهای اخیر به علت توسعه جوامع و نیز سهولت دسترسی به داروها و سموم، میزان شیوع مسمومیت ها بطور چشمگیری افزایش یافته است. این عوامل مسمومیت با منشاء طبیعی یا شیمیایی، می توانند آثار مخربی بر انسان داشته باشند (۱و۲). سو استفاده از بعضی داروها، استفاده از عوامل محیطی، صنعتی، محصولات کشاورزی و بعضی از ترکیبات غذایی به صورت عمدی و یا تصادفی می توانند علت مسمومیت باشند (۳و۴). مسمومیت با فلزات به خصوص "فلزات سنگین" که به طور طبیعی در پوسته زمین موجودند و می توانند هوا و خاک را آلوده کنند، از مهمترین مشکلات اکولوژیک و نگرانی اصلی، در بهداشت و سلامت مردم می باشند (۵-۷). یکی از مهمترین آلوده کننده های فلزی از گذشته تاکنون، سرب است که استفاده از آن توسط انسان به ۶۰۰۰ سال و تاریخچه مسمومیت با آن نزدیک به ۲۵۰۰ سال قبل بر می گردد (۸). علت آلودگی با آن در

نتیجه فعالیت در معادن و عمل گداختن بوده است. همچنین در گذشته بیشتر رنگها و بنزین مورد استفاده در خودروها حاوی ترکیبات معدنی و آلی محتوی سرب بودند. از سرب برای لعاب ظروف سفالی آشپزخانه و در لوله های انتقال آب استفاده می شد. سرب از طریق خاک وارد بافت های گیاهان می شود (۷و۸). علیرغم موفقیت های قابل توجه در تولید بنزین های بدون سرب، به علت تماس گسترده با آن از سایر منابع از جمله تولیدات مختلف صنعتی حاوی سرب مثل رنگهای حاوی سرب، تماس گسترده در کارگاه های سنتی لعاب دهی ظروف و پس ماند های صنعتی حاوی سرب، هنوز در خیلی از نقاط جهان آلودگی با سرب به عنوان یک مشکل مهم خصوصا در کودکان باقیمانده است (۹).

ساختمان: سرب (Pb)، با عدد اتمی ۸۲ و وزن اتمی ۲۰۷/۲ شناخته می شود. این عنصر بدون بو و به رنگ سفید مایل به آبی براق و درخشان با نقطه ذوب ۳۲۷/۵

* مسئول مقاله: دکتر علی اکبر مقدم نیا

E-mail: Moghadamnia@yahoo.com

آدرس: بابل، جاده گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه فارماکولوژی. تلفن: ۰۱۱-۳۲۱۹۹۵۹۲-۶

و نقطه جوش ۱۷۵۰ درجه سانتیگراد است. سرب دو و چهار ظرفیتی بوده، خیلی نرم، قابل انعطاف و یک هدایت کننده الکتریکی ضعیفی می باشد (۱۰).

توکسیکو کینتیک: جذب سرب از فردی به فرد دیگر متفاوت است ولی بستگی به فرم شیمیایی و نوع تماس با آن دارد (۱۱). عمدتاً از طریق سیستم تنفس و گوارشی جذب می شود. مسمومیت شغلی، بیشترین اهمیت را در ورود سرب به بدن را دارد. جذب سرب غیر آلی از طریق پوست ناچیز است. هر چند ترکیبات سرب آلی، به دلیل قابلیت حل در چربی، به سهولت از طریق پوست سالم هم جذب می شود (۱۲).

انتشار، ذخیره، دفع: تا ۹۹ درصد سرب موجود در خون به هموگلوبین گلبولهای قرمز متصل می گردد و تنها ۱٪ آن در سرم قرار دارد و از طریق انتشار در اختیار بافت قرار می گیرد. سرب ابتدا در بافت‌هایی مانند کلیه و کبد پخش شده و سپس در پخش مجدد در اختیار سیستم اسکلتال و مو قرار می گیرد. نیمه عمر حذف آن در خون در حدود ۳۰ روز است. بخشی از سربی که در اختیار استخوان قرار می گیرد، با بالا رفتن سن از ۷۰٪ در بچه‌ها به ۹۵٪ در بزرگسالان رو به فزونی است و نیمه عمر حذف آن حدود ۲۰ سال می باشد. سرب در استخوان‌های ترابیکولر بیشتر متحرک بوده، لذا از نظر برگشت، زمان کوتاهتری نسبت به استخوان‌های کورتیکال به خود اختصاص می دهد. ممکن است سرب آزاد شده از استخوان در تامین ۵۰٪ میزان سرب خون شرکت داشته باشد. بنابراین آن را می‌توان یک منبع موثر درونی در نظر گرفت (۱۳). نود درصد سرب هضم شده از طریق مدفوع و ادرار دفع می‌گردد. چنانچه استنشاق شود از مسیر کلیه ها دفع می شود. همچنین سرب از طریق تعریق و شیر مادر نیز دفع می گردد (۱۱).

توکسیکودینامیک: شدیدترین اثر سرب در سیستم عصبی اتفاق می افتد، که بیشترین آسیب پذیری در خلال رشد بوجود می‌آید، مسمومیت با سرب در بچه‌ها شدیدتر از بزرگسالان است (۱۴). یکی از عوامل اصلی در مسمومیت با سرب جانشینی آسان و سریع سرب با کلسیم می باشد. سرب توانایی عبور از سد خونی-مغزی (BBB) را دارد. چرا که بخش عمده ای از آن ها توانایی جانشینی یونهای کلسیم (Ca^{2+}) را دارد. بر اساس مطالعات انجام شده، سرب به داخل مغز هم منتقل می شود (۱۵). زمانی که سد خونی-مغزی در معرض سطوح سرب با غلظت بالا قرار می‌گیرد، پلاسما به داخل فضای بینابینی مغز به حرکت در می‌آید و موجب ادم می شود. مسمومیت سیستم عصبی مرکزی با غلظت بالای سرب در خون منجر به آنسفالوپاتی می‌گردد و به دلیل دیفیوژن، موجب ادم مغزی که اثر اصلی آن روی مخچه می باشد (۱۶).

این نوع صدمه مغزی منجر به اختلال در خواندن، محاسبه، نقصان در حافظه کوتاه مدت، فقدان شناخت و درک بینایی از اشیاء، تغییرات شناختی، اختلالات رفتاری و اختلالات در ضریب هوشی می‌شود (۱۴). مطالعات اخیر اپیدمیولوژی بیان کننده این نکته اند که ممکن است در پایین ترین سطوح خونی، سرب بر عملکرد کلیه تاثیر بگذارد. در مطالعه Ekong و همکاران نشان داده شد که سرب با غلظت زیر $5 \mu\text{g/dL}$ می تواند به کلیه آسیب برساند (۱۷). Muntener و همکارانش طی آزمایشی که در افراد بزرگسال ایالت متحده که با سطح پایین سرب در خون مواجه بودند انجام دادند، وجود بیماری مزمن کلیه را گزارش نمودند (۱۸). از عوارض دیگر سرب، صدمات اکسیداتیو آن به ارگان‌های تولید مثل می باشد. سرب موجب کاهش مواردی همچون حرکت اسپرم، شمارش اسپرم متحرک و مقدار نفوذپذیری اسپرم-اووسیت (SOPR) در موش می شود

(۱۹). Menke و همکاران خطر مرگ به علت بیماریهای قلبی عروقی و سکنه مغزی را به دلیل وجود سرب در خون به مقدار $2 \mu\text{g/dL}$ مطرح نمودند (۲۰). مطالعات حیوانی نشان داده است که افزایش رشد سلولهای صاف عروق، در تشکیل پلاکهای آترواسکروتیک نقش خواهد داشت. بالا بودن غلظت سرب موجب استرس اکسیداتیو شده، که اثرات خود را در قلب و عروق خواهد گذاشت (۲۱). در مطالعه Ding و همکارانش افزایش تولید هیدروکسیل و پر اکسیداسیون چربی و ایجاد استرس اکسیداتیو در سلولهای اندوتلیال آنورت، تقلید اثرات مطرح شده در حیوانات در معرض سرب را بازگو می‌کند (۲۲). به طور کلی، سطح پایین سرب توانایی تولید استرس اکسیداتیو در انسان را دارد. این امر به علت ایجاد رادیکالهای آزاد، موجب بیماریهای زیادی می شود.

مکانیسم مسمومیت با سرب: مطالعات انجام شده در رابطه با مکانیسم مسمومیت با سرب در زمینه های مختلف، بر اساس تظاهرات مسمومیت انجام گرفته است. استرس اکسیداتیو موجب عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و توانایی سیستمهای بیولوژیک در جهت واکنش حد واسط برای سهولت در عمل سم زدایی یا ترمیم صدمات می‌شود. بیشترین موارد مسمومیت توسط سرب، آغاز روند استرس اکسیداتیو سرب به واسطه دو مسیر متفاوت همزمان روی خواهد داد. نخست، تولید انواع اکسیژن واکنش پذیر (ROS) مانند هیدروپراکسید (HO_2) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و دوم، تخلیه ذخیره آنتی اکسیدان (۲۳).

سیستم دفاعی آنتی اکسیدان بدن موجب عدم تولید انواع واکنش پذیری اکسیژن می شود. بیشترین اهمیت نقش آنتی اکسیدانی را در سلول ها، گلوپروتئین (GSH) به عهده دارد که یک تری پپتید دارای گروه سولفیدریل است و در بافتهای پستانداران به وفور یافت می شود. آنتی اکسیدانت ها موجب کاهش فعالیت رادیکال های آزاد می شوند (۲۴). گلوپروتئین هم به شکل احیا GSH و اکسیده شده به صورت گلوپروتئین دی سولفید (GSSG) وجود دارد. فرم احیاء شده گلوپروتئین شبیه حالت احیاء شده گروه تیول موجود در سیستمین، سبب واکنش با انواع اکسیژن می شود. که بعد از دادن الکترون، به سهولت با دیگر مولکولهای گلوپروتئین ترکیب شده و به ساختارگلوپروتئین دی سولفید در می‌آید. گلوپروتئین می‌تواند توسط آنزیم گلوپروتئین ردوکتاز، گلوپروتئین دی سولفید تولید کند. در شرایط طبیعی، ۹۰٪ کل محتوی گلوپروتئین به شکل احیاء شده (GSH) و در حدود ۱۰٪ به شکل اکسید شده (GSSG) می باشد. اما در شرایط استرس اکسیداتیو، غلظت گلوپروتئین دی سولفید بیشتر از گلوپروتئین است (۲۳).

سرب توانایی به اشتراک گذاری الکترون را داشته و می تواند زوج الکترون تشکیل دهد. این تماس بین سرب داری اربیتال تک الکترون و گروه سولفیدریل رخ خواهد داد. این نتایج در سنتز گلوپروتئین از سیستمین از طریق گاما-گلوتامیل در برابر مصرف شدن گلوپروتئین صورت می پذیرد (۲۳). به طور مشابه، سرب توسط آنزیم هایی مانند دلتا آمینولولینیک اسید دی هیدروژناز (ALAD)، گلوپروتئین پراکسیداز (GPx) و گلوپروتئین-اس-ترانسفراز غیر فعال می‌شود، که موجب کاهش سطوح گلوپروتئین می شود (۲۱).

پراکسیداسیون چربی یکی از بیومارکرهای تعیین کننده استرس اکسیداتیو بوده و یکی از بیشترین موارد جستجو در بررسی انواع واکنش زایی اکسیژن روی غشاء چربی است. رادیکال آزاد تولید شده، الکترون ها را در محاصره چربی موجود در داخل غشاءهای سلول قرار داده و صدمه سلولی تحقق می‌یابد. به غیر از پراکسیداسیون چربی، سرب موجب اکسیداسیون هموگلوبین شده، که به طور

خودکار، که احتمالاً اثرات مستقیم مسمومیت عصبی با سرب است (۲۹). یکی از اثرات همتوپوئیتیک سرب آنمی می باشد. فروکلاناز یکی از آنزیمهای حساس به سرب است که موجب تحریک آهن متصل به حلقه پورفیرین می شود. در مسمومیت با سرب، ممکن است آهن باند شده به پروتئین در موکوس دئودنوم انسان دیده شود. علت این مسئله به حالت رقابتی سرب با آهن در اتصال به هم بستگی دارد. به طور کلی، سرب موجب مهار دلتا-آمینولولینیک اسید سنتتاز، دلتا آمینولولینیک اسید دهیدروتاز و فروکلاناز می شود. اندازه گیری غلظت پروتوپورفیرین اریتروسیته (EP) یا پروتوپورفیرین-روی (ZPP) برای تعیین میزان سرب مورد استفاده قرار می گیرد (۳۰). نکته قابل ذکر، تأثیر سرب در مسیر طبیعی سنتز سیستم هموگلوبین است. سرب میل ترکیبی بالا به گلبول قرمز دارد. در نتیجه کوتاه شدن عمر اریتروسیته ها، و نقصان سنتز هم اتفاق می افتد (۳۱). سرب ممکن است موجب تغییرات مورفولوژیک اریتروسیته ها به صورت افزایش سلولهای خونی با ساختارهای نامنظم شود که منجر به پیشرفت آنمی خواهد شد (۳۱). آنمی فقط در موارد شدید در مسمومیت با سرب اتفاق می افتد. همچون نقصان با آهن، میکروسیتیک و هیپوکرومیک دیده می شود (۱۳).

تماس با سرب، منجر به افزایش بروز اختلالات بالینی قلبی عروقی مثل بیماری عروق کرونر، بیماری شریان محیطی و دیگر اختلالات در عملکرد قلبی عروقی مانند افزایش شیوع هیپرتروفی بطنی، افزایش توده بطن چپ، کاهش کسر پرتابی، تغییرات در ریتم قلبی همچون نقصان هدایت داخل بطنی، افزایش فاصله QRS و افزایش فشار خون می شود (۳۲). همچنین استرس اکسیداتیو که سبب نقصان عملکرد نیتریک اکسید هدایت شده می شود و نیز فروکش کردن فعالیت کلینژیک؛ بالا رفتن فعالیت سمپاتیک در دو شرایط کاهش فعالیت عروق و افزایش دانسیته گیرنده بتا آدرنژیک کلیه؛ فعالیت سیستم رنین، آلدوسترون، آنژیوتانسین؛ افزایش تولید اندوتلین و ترومبوسکان؛ کاهش گشاد شدگی عروق و بالا رفتن پروستاگلاندین های منقبض کننده عروق؛ بالا رفتن کلسیم (Ca^{2+}) سلول از طریق مهار فعالیت Na-K ATPase؛ تحریک پمپ تبادل Na- Ca^{2+} ؛ کاهش محتوی گوانیلات سیکلاز بافت عروقی و افزایش فعالیت پروتئین کیناز C نیز در مسمومیت با سرب دیده می شود (۳۳ و ۳۴).

اما مهمترین تظاهرات مسمومیت با سرب در سیستم قلبی عروقی، هایپرتانسیون است. همچنین صدمه به اندوتلیال عروق و اختلالات در عملکرد منجر به آترواسکلروز، ترومبوس و صدمه بافتی می شود. این امر در شرایط مزمن در حیوانات تجربی موجب افزایش آترواسکلروز می شود (۳۵). در واقع سرب در شروع آترواسکلروز در هایپر پلازی اینتیمال شرکت می کند، که آغازگر هایپرتانسیون و دیگر اختلالات قلبی عروقی است (۳۶ و ۳۵). مطالعات انجام شده نشان داد که تماس طولانی مدت با سرب موجب افزایش خفیفی در فشارخون سیستول و دیاستول می شود (۳۷).

نشانه های معده-روده ای مسمومیت با سرب قابل اهمیت و غیر اختصاصی است که ناراحتی در اپی گاستر، تهوع، استفراغ، یبوست، نفخ، بی اشتها یا اشکال در اشتها و از دست دادن وزن که در مقادیر متوسط سرب در خون مشاهده شده و در غلظت های بالا دردهای کرامپی شکم به طور متناوب دیده می شود (۳۸ و ۳۹). در ابتدا امکان دارد، انسداد رودهای، انسداد کاذب، زخم پپتیک، پانکراتیت، آپاندیسیت، لنفادنیت مزانتریک، کتوز دیابتیک یا سنگ های کلیوی تشخیص داده شود که با تشخیص های غلط، اغلب ارزیابی های معده-روده های

مستقیم سبب همولیز سلولهای قرمز خون می شود. این اتفاق در نتیجه دلتا آمینولولینیک اسید دی هیدروژناز (ALAD) صورت می گیرد، که افزایش غلظت سوبسترا آمینولولینیک (ALA) در خون و ادرار را به همراه دارد. افزایش آمینولولینیک اسید، تولید هیدروژن پراکسید و رادیکال سوپراکسید را فراهم نموده و با تأثیر بر اکسی هموگلوبین منجر به تشکیل رادیکال های هیدروکسیل می شود (۲۵). پیشرفت مکانیسم های ذکر شده در بالا در سلول قابلیت آسیب پذیری به استرس اکسیداتیو را بالا برده و ممکن است مسمومیت با سرب به مرگ سلولی منتهی شود (۲۳).

تظاهرات بالینی مسمومیت با ترکیبات سرب: سرب دارای اثرات تخریبی وسیعی است، که سیستم عصبی، قلبی عروقی، تولید مثل، سلولهای گلبول های قرمز و کلیه ها را مورد هدف قرار می دهد. در این میان آسیب پذیری کودکان نسبت به بزرگسالان بیشتر است (۲۶). در دهه های اخیر، یافته های قابل توجهی در مورد اثرات سرب در سیستم عصبی به لحاظ شناخت مکانیسم ها و به ویژه از نظر سلولی، منتشر شده است. مغز از اجزایی است که بیشترین مطالعه در رابطه با مسمومیت با سرب در آن انجام شده است. مطالعات انجام شده به طور مستقیم شامل مرگ سلولی، برانگیخته شدن میانجی های عصبی، آزاد شدن و تغییر گیرنده های این میانجی، تغییر در عملکرد میتوکندری، پیامبر ثانویه و سلول های اندوتلیال مغزی عروقی می باشد که بروز این نشانه ها به صورت فوری و یا با تأخیر رخ می دهد که موجب نقصان در حافظه، اشکال در بینایی، مشکلات شناختی-رفتاری، رشد سیستم عصبی، صدمه مغزی و عقب ماندگی ذهنی می شود (۲۷). بدون شک مسمومیت با سرب، اثراتی بر روی سیستم عصبی، عصبی-رفتاری و رشد در کودکان باقی می گذارد.

در مطالعه Ibrahim و همکاران بیان شده است که اگر چه نمی توان ارتباط محکمی از نظر علائم با میزان سرب در خون برقرار کرد، اما بعضی مقادیر جهت پیشگویی تعیین وضعیت مورد استفاده قرار می گیرد. کمترین مقدار سرب ($50-100 \mu g/dL$) موجب تغییرات دقیق شناختی-رفتاری می شود. این امر جهت تشخیص افتراقی با وضعیت طبیعی رشد مشکل می باشد. در سطح متوسط سرب ($70-80 \mu g/dL$) کودکان ممکن است کاهش فعالیت از خودشان نشان دهند و از بازی کردن لذت نبرند و یا رشدشان نسبت به همتایان کمتر شود. این علائم به نشانه های پری آنسفالوپاتی طبقه بندی شده اند و بیشترین مورد در سن ۱ تا ۵ سال اتفاق می افتد ولی با مسمومیت شدید سرب (بیشتر از $70 \mu g/dL$)، ممکن است دچار آنسفالوپاتی با کما، تشنج، تغییر وضعیت ذهنی و نشانه های ثابت افزایش فشار داخل جمجمه مواجه شوند (۲۸).

اثرات نوروتوکسیک که در بزرگسالان به لحاظ شغلی مطرح می گردد، زمانی که میزان سرب در خون آنها بیشتر از $40 \mu g/dL$ باشد با اختلالات عصبی رفتاری همراه شود. نورپاتی محیطی جزء تظاهرات کلاسیک مسمومیت با سرب در بزرگسالان است و اختلال در عملکرد عصب حرکتی هنگامیکه سطح سرب خون کمتر از $40 \mu g/dL$ باشد، به وجود می آید که اندازه گیری الکتروفیزیولوژیک سرعت هدایت عصب، این امر را آشکار می کند (۱۳). مسمومیت با سرب ممکن است در سیستم عصب عضله از دو راه متفاوت اتفاق افتد. نخست، سندروم غالب حرکتی در شرایط تحت حاد که به طور سنتی توام با دوز بالای مسمومیت با سرب بوده که احتمالاً به طور ثانویه موجب علائم پورفیری شده است. در ثانی، تظاهرات طولانی مدت، با اختلال حسی خفیف و پلی نوروپاتی

غیر لازم و جراحی های شکمی برای بیمار انجام می شود. تظاهرات بالینی با دردهای شکمی به صورت مزمن یا عود کننده اغلب پراکنده بوده و ماهیت کرامپی دارند که "کولیک سرب" نامیده می شود و با پدیده انسداد معده-روده ای همراه است (۳۹و۴۰).

به دلیل جذب نسبتاً بالای سرب در سیستم اسکلتال، اهمیت این سیستم در مسمومیت با سرب افزایش می یابد. بیش از ۹۰ درصد سرب در بدن بزرگسالان در استخوان ها ذخیره می شود. سرب دارای نیمه عمر طولانی در استخوان است و می تواند با مکانیسم های متابولیک و هموستاتیک ناشی از عملکرد هورمون پاراتیروئید، کلسی تونین، ویتامین D و دیگر هورمونهایی که در متابولیسم کلسیم موثر هستند، تنظیم شود. سرب جانشین کلسیم در استخوان شده و عمل متابولیسم استخوان در اثر آن مختل می شود. سرب در استوبلاست ها، استئوکلاست ها و کندروسیت ها اثر می گذارد. در واقع موجب کاهش غلظت 25 و 1 - دی هیدروکسی ویتامین D_3 و مهار استئوکلسین می شود، همچنین بر پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP)، فاکتور تبدیل کننده رشد- β (TGF- β)، فعال کننده پروتئین- 1 ، فاکتور هسته ای- κ B (NF- κ B) در کندروسیت ها اثرات تعدیلی دارد (۴۲و۴۱). علاوه بر این سرب بر پوکی استخوان و ترمیم شکستگی تاثیر مستقیم دارد (۴۳). هنگامیکه کودکان معرض مسمومیت شدید با سرب قرار می گیرند، افزایش رسوب کلسیم در مناطقی که کلسیفیکاسیون موقت انجام می گیرد، صورت می پذیرد، که این امر منجر به نقصان رشد استخوان و کوتاه قامتی و همچنین مهار معدنی شدن مینا و عاج در دندانها می شود (۴۲و۱۳).

سرب به دو صورت کلی آلی و غیر آلی تقسیم بندی شده است، ترکیبات غیر آلی سرب عمدتاً به واسطه ذرات یا بخار استنشاق می شوند، که اندازه ذرات آن کمتر از 1 میکرومتر می باشد. ذرات مزبور می توانند از طریق راه هوایی حمل شده و پس از رسیدن به آلئولها بلافاصله جذب خون شوند. در پستانداران، سرب بر سیستم های مختلف تاثیر گذاشته، که ریه ها یکی از مهمترین محل های ورود سرب به بدن است (۴۵و۴۴). آلودگی محیط روی مرفولوژی و فیزیولوژی سیستم تنفس تاثیر می گذارد. در این بین، سرب در پاتوژن آسم، بیماری انسدادی مزمن ریه و سرطان ریه تاثیر گذار است (۴۶). تحقیقات بیانگر این نکته اند که شیوع اختلالات تنفسی در کارگران صنعتی که با ترکیبات سرب در تماس هستند، نسبت به کارگران غیر صنعتی و کشاورزان که با آفت کش ها و ترکیبات شیمیایی دیگر مواجه می شوند، بیشتر است (۴۷). همچنین کاهش مشهودی در نمره آزمون عملکردی ریه (PFT) مثل نسبت حجم بازدم با فشار در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی با فشار (FEV_1/FVC)، حداکثر حجم تهویه ریوی (MVV) (۴۴) و پیشرفت نشانه های تنفسی بمانند سفتی قفسه سینه، خلط، سرفه دیده می شود، اما شیوع کمتر ویز با بیماری انسدادی مزمن ریه نسبت به آسم وجود دارد و حضور ویز، شیوع بالای موکوس غلیظ، کوتاهی تنفس بیشتر اختلالی همچون آسم را مطرح می کند (۴۶). نکته قابل ملاحظه دیگر اینست که؛ استات سرب نیز به طور بالقوه در حیوانات تجربی کارسینوژن است (۴۸).

کلیه ها محل اولیه تجمع سرب هستند و در معرض قرار گرفتن طولانی مدت با آن در مسمومیت های شغلی یا محیطی، از ارگانهای هدف می باشند که در وضعیت های بحرانی قرار می گیرند. در شرایط شدیدتر اثرات نفروتوکسیک حاد یا مزمن بروز می کنند، هر دو نوع نفروپاتی حاد و مزمن در انسان مشاهده

شده است (۵۰و۴۹). در نفروپاتی حاد ناشی از سرب، تغییراتی از نظر عملکرد ایجاد می شود؛ این تغییرات مثل کاهش حمل موادی که برای انتقال نیاز به انرژی دارند یا ایجاد سندرومی که مشابه سندروم فانکونی است که با آمینواسیدواری، گلیکوزوری، و فسفاتوری همراه است. این تغییرات متعاقب بروز اشکال در تنفس سلولی در سطح میتوکندری و اختلال فسفوریلاسیون و تعلق در شروع درمان اتفاق می افتند. یافته های پاتولوژیک بیانگر وجود اجسام بیگانه (Inclusion bodies) در هسته سلولهای لوله ای کلیه خواهد بود، که در نتیجه تشکیل کمپلکس سرب- پروتئین می باشند (۴۲). تصور بر این است که وجود اجسام بیگانه در هسته لوله های پروگزیمال جزء علائم پاتوگنومونیک نفروپاتی در اثر سرب است که فقط در خلال سالهای اولیه تماس با سرب روی می دهد (۵۱). اما نفروپاتی مزمن ناشی از سرب، یک اختلال عملکرد کلیه با میزان بروز بالا است. تحقیقات علمی نشان داده اند که سرب در سطوح مختلف روی ارگانهای تولید مثل یا روی عوامل اندوکرینی که کنترل تولید مثل را بر عهده دارند اثر می گذارد (۵۲). سرب در غیر طبیعی بودن ارگانهای تولید مثل (اختلال در مرفولوژی و عملکرد گناد ها در موارد نازایی و کاهش لیبیدو)، اختلال مادرزادی از نظر ساختمان (تغییر ساختاری و رشد جنین در داخل رحم) نقش دارد (۵۳). مسمومیت با سرب موجب کاهش باروری در مردان و زنان خواهد شد (۵۲).

سرب تغییراتی از نظر بافت شناسی و فیزیولوژی تخمدان و رحم به وجود می آورد و در رشد فولیکولها در تخمدان، کم و زیاد شدن دوره تخمگذاری دخالت دارد. محور گنادی آدنوهیپوفیز هیپوتالاموس ممکن است تحت تاثیر سرب قرار گیرد؛ در این صورت نقش کلیدی در کنترل متفاوت فاکتورهای مختلف در تولید مثل بازی می کند (۵۴). وجود سرب در طبیعت و تماس با آن، افزایش خطر سرطان در راقوت می بخشد. که این نتایج در ترکیبات غیر آلی سرب هم گزارش شده است (۵۵). نکته حائز اهمیت اینست که کارگرانی که به نوعی در معرض سرب قرار می گیرند، وقوع سرطان ریه، معده، کلیه و مغز در آنها بیشتر گزارش شده است (۵۶و۵۵).

تشخیص: برای تشخیص تماس با سرب، اندازه گیری آن در نمونه های بیولوژیک افراد در معرض، می تواند کمک کننده باشد. در این راستا، اندازه گیری مستقیم آن در خون یا بررسی پارامترهای بیوشیمیایی مثل اندازه گیری کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN) و تست های هماتولوژیک یا سنجش دلتا- آمینولینیک اسید در ادرار در تشخیص موارد مسمومیت با سرب به کار می روند (۵۷). خون- اختصاصی ترین و موثرترین روش اندازه گیری غلظت سرب، بررسی سطح آن درسلول های خونی است، زیرا بیش از ۹۵ درصد سرب در خون در اریتروسیتها جمع می شود (۵۸)؛ و از نظر بالینی بازتاب مسمومیت اخیر و قدیمی می باشد (۴۲).

گزارش شده است که آستانه غلظتی شروع اثرات مضر ناشی از سرب، از در خون، غلظت $10 \mu\text{g/dl}$ می باشد (۵۹). اگر چه سطح سرب خون بیش از 10 میکروگرم در دسی لیتر را باید بالا در نظر گرفت، ولی به ندرت نشانه های بالینی در مقادیر زیر $60 \mu\text{g/dl}$ ثبت شده اند (۶۰). اما گزارش شده است که حتی میزان سرب کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$ در خون می تواند بر رشد جسمی و ذهنی کودکان تاثیر گذارد (۵۹) و اگر غلظت خونی آن در افراد در معرض سرب (مثل کارگران کارخانجات مربوطه) بیش از $60 \mu\text{g/dl}$ باشد، باید به محیط کاری عاری سرب انتقال داده شوند (۶۱).

بازال گانگلیون، اینسولا و تالاموس باشد و احتمال ادم مغزی، دمیلیزاسیون مغز و جسم سفید مخچه و ضایعاتی در عروق مغز به نفع صدمه عروقی، در سیستم اعصاب محیطی نوروپاتی دمیلینه شده مشاهده شود (۷۴ و ۷۷). تماس با سرب، موجب افزایش عوارض کلیوی خواهد شد و نوروپاتی به اثبات رسیده است. اسید اوریک خود یک عامل نفروتوکسیسیته است و مقادیر پائین آن برخلاف اعتقادات گذشته، فیبروز توبولواینتریستیسیال، آرتروپاتی شریان آوران، هایپرتروفی گلومرولر، گلومرولو اسکلروز و هایپرتانسیون گلومرولر را به همراه خواهد داشت. لذا نمونه های خونی به لحاظ بررسی [انترژن اوره خون، کراتینین سرم، و اسید اوریک]، همچنین بررسی ادرار از نظر [ان-استیل-بتا-دی-گلوکوزامینیداز (NAG)]، پروتئین باند شده با رتینول (RBP)، و کراتینین [لازم است (۷۸)].

درمان:

حذف آلودگی و مراقبتهای حمایتی اولیه: مهمترین جنبه درمان، جلوگیری از تماس مستقیم با سرب است. از نظر شغلی، این مسئله در بزرگسالان به عنوان یک مشکل اصلی تلقی می شود که بستگی به عملکرد در حوزه سلامت عمومی، اجتماعی و حتی سیاسی دارد (۴۲).

نکته دیگر، باقی ماندن سربی است که از طریق خوراکی وارد سیستم معده- رودهای شده است. ذغال فعال (Charcoal active) به طور نسبی میل ترکیبی پائینی نسبت به خیلی از فلزات داشته و ارزش آن از نظر جذب سرب غیر آلی از طریق معده -روده ای با تردید مطرح می شود. گزارشاتی در دست اند که نشان می دهند شستشوی کامل روده می تواند سرعت دفع گوارشی سرب را افزایش دهد. دریافت پلی اتیلن گلیکول و الکترولیت ها از طریق دهان یا لوله نازوگاستریک با سرعت تجویز ۲۰ تا ۳۰ میلی لیتر در کیلو گرم وزن بدن در ساعت می تواند موجب حذف سرب شود (۵۸). در زمینه مراقبتهای حمایتی، سه هدف کلیدی دنبال می شود: (۱) کاهش یا طبیعی شدن فشار داخل مغزی؛ (۲) نگهداری برون ده ادراری که به قدر کافی سرب از طریق ادرار دفع شود؛ و (۳) کنترل تشنج با داروهای ضد تشنج (۵۸).

بالا رفتن فشار داخل مغزی نشانه ای از شرایط پیشرونده کاهش هوشیاری، ادم پایی، اختلال در اعصاب مغزی، غیر طبیعی بودن پاسخ مردمکها و نقصان عملکرد اعصاب مسئول تطابق می باشد. بالا رفتن فشار داخل مغزی توسط تصاویر مغزی یا اندازه گیری مستقیم فشار داخل مغزی مورد تأیید قرار می گیرد (۵۸)، در صورتی که بیمار کاتتر داخل بطنی داشته باشد، می توان با تخلیه مایع مغزی-منخاعی، مقدار فشار داخل مغزی را پائین آورد. همچنین نیاز است بالای تخت بیمار، به اندازه ۳۰ درجه بالا آورده شود (۷۹).

متداول ترین دیورتیک اسموتیک مانیتول است که به مقدار ۰/۲۵ تا ۱/۵ گرم در کیلوگرم محلول ۲۰ درصد به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به صورت داخل وریدی تزریق می شود (۸۰). هایپرونتیلیاسیون کوتاه مدت از طریق ایجاد هایپوکاپنی و انقباض عروق، موجب پائین آوردن فشار داخل مغزی می شود (۷۹). اگر تشنج اتفاق بیفتد، بیمار در وضعیت لترال قرار گرفته به طوریکه سر ۳۰ درجه بالا قرار گیرد، تا آسپیراسیون به حداقل برسد. اکسیژن از طریق مجرای بینی با استفاده از کانولای ماسک داده شود. استفاده از لورازپام وریدی به مقدار ۰/۱ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲ تا ۳ دقیقه (حداکثر مقدار ۸ میلی گرم) توصیه می شود و متناوباً می توان از دیازپام به مقدار ۰/۲ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن داخل وریدی و با سرعت ۵ میلی گرم در دقیقه استفاده کرد. اگر تشنج

ادرار- ممکن است تجمع اولیه سرب جذب شده در کلیه ها اتفاق افتد. پس از فیلتراسیون گلومرولی سرب وارد لوله های نفرونی شده و سپس در اثر جذب مجدد وارد خون می شود و به دلیل حالت فیزیکی سرب که به صورت ذرات کوچک می باشد، در سرتاسر بدن گسترش می یابد (۶۲).

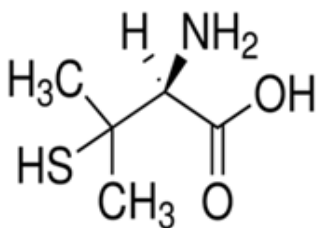
نیمه عمر سرب در خون انسان ۲۵ روز است و به این جهت اندازه گیری میزان سرب خون یک شاخص مفید است. هر چندکه وجود سرب در ادرار یک شاخص مفیدتر به عنوان تصویری از کل سرب بدن محسوب می شود (۶۳). با افزایش تماس با سرب، کاهش یا مهار فعالیت آمینولولینیک اسید دهیدروتاز (ALAD) صورت می پذیرد و فعالیت غیرمستقیم آمینولولینیک اسید سنتتاز (ALAS) به واسطه تنظیم بازخورد منفی ناشی از سرب، موجب افزایش آمینولولینیک در بافتهای مختلف و پلاسما می شود؛ در نتیجه دفع آمینولولینیک در ادرار (ALA-U) بالا می رود. بر این اساس، اندازه گیری آمینو لو لینیک (ALA-U) برای بررسی اثرات سرب توصیه می شود (۶۴ و ۶۵). قابل ذکر است آستانه دقیق اثر غلظت سرب در خون به هنگامی که بتوان از طریق آمینولولینیک اسید ادرار قابل تشخیص باشد بالاتر از $40 - 35 \mu\text{g/dl}$ عنوان نموده اند (۶۶). برای تعیین آمینولولینیک اسید روش فلئورومتريک با کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC) که دارای حساسیت و دقت بیشتری نسبت به روش کالریمتری است، استفاده می گردد (۶۷ و ۶۸).

مو و ناخن- علاوه بر بافتهای کبدی و کلیه و همچنین خون و ادرار، نمونه های ناخن، دندان و مو نیز جهت آنالیز سرب مورد استفاده قرار می گیرند (۶۹) برای اندازه گیری سرب مو و ناخن بیشتر از دیگر نمونه های تشخیصی جهت بررسی آثار غلظت های فلزات موجود مطرح می شوند زیرا کمتر دستخوش تغییرات بدنبال مصرف مواد غذایی، هوا و آب قرار خواهند گرفت، از این رو در یک دوره طولانی وضعیت تغذیه ای ثابت باقی می ماند (۷۰). جمع آوری نمونه ها از مو و ناخن ساده و غیرتهاجمی است و تغییرات سرب در نمونه ها در خلال نگهداری ثابت باقی می ماند (۷۱).

مقدار کل سرب بدن یک انسان ۷۰ کیلویی، تقریباً ۴۰۰ - ۱۰۰ می باشد. این مقدار با پیشرفت سن افزایش می یابد. سرب در استخوانها، ناخن و مو سه تا پنج برابر بیشتر از سایر بافتهای تجمع می یابد (۷۲). این مقادیر در مدت طولانی در این نمونه ها می ماند؛ بنابراین، غلظت آنها آینه ای از غلظت سرب در سایر بافتهای بدن است (۷۳).

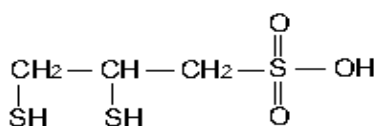
روشهای دیگر اندازه گیری سرب- مسمومیت با سرب یا پلامبسم (Plumbism) بر روی ارگان های مختلف تاثیر خواهد داشت (۷۴). رادیوگرافی معمولی به طور خاص بر روی استخوانها، باند های سرب در اپیفیزیال استخوانهای بلند، همچنین خطوط ضخیم متافیزیال، باند های عرضی یا "باند سربی" به خصوص در استخوان دستها و زانو ها را نشان داده است (۷۵). در عکس های ساده قفسه سینه، محل اتصال دنده غضروفی به طور برجسته آشکار است (۷۶). به علاوه در گسترش لام خونی اریتروسیت های بازوفیلیک نقطه دار (basophilic stippling) و آنمی همولیتیک میکروسیتیک هیپوکرومیک مشاهده می شود (۷۴).

در مغز، الکتروآنسفالوگرافی به طور خفیف افزایش فعالیت موج دلتا را نشان می دهد. ارزیابی به عمل آمده به وسیله سی تی اسکن و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، نشان داده اند که تصاویر متغیر بوده که می توان در گیری جسم سفید،

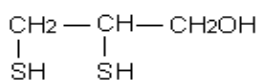


شکل ۲. D-Penicillamine (DPA)

دیمرکاپرول (British Anti Lewisite=BAL)، یک عامل کیلیت شناخته شده در درمان فلزات سنگین است. بیش از ۶۰ سال است که BAL سنتز شده و هنوز جزء تجویزهای پزشکان است. BAL در آن زمان انقلابی در درمان مسمومیت با فلزات سنگین بوجود آورد. در خلال جنگ جهانی دوم، BAL خطر صدمه یا مرگ را به حداقل رساند و امروزه نیز یکی از داروهای موثر در درمان مسمومیت با فلزات سنگین محسوب می شود (۸۹). شکل ۳ فرمول شیمیایی BAL و آنالوگ های آن یعنی DMSA و DMPS را نشان می دهد.



2,3-Dimercapto 1- propanesulfonic acid (DMPS)



2,3-Dimercapto 1- propanol (Dimercaprol, BAL)



Meso-2,3-Dimercaptosuccinic acid (DMSA)

شکل ۳. فرمول شیمیایی DMPS, BAL, DMSA

آکادمی کودکان آمریکا، درمان وریدی کیلیت کننده های دیمرکاپرول و کلسیم دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات را برای سطوح سرب بالاتر از ۷۰ میکروگرم در دسی لیتر توصیه می کند (۹۰). بعضی از پزشکان اعتقاد دارند که نخست دیمرکاپرول داده شود و به دنبال آن کلسیم دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات به دیمرکاپرول اضافه شود، و گروه دیگر معتقدند که ممکن است ترکیب دیمرکاپرول و کلسیم دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات موجب نزول سریعتر غلظت سرب در خون شود (۹۱). دوز دیمرکاپرول (BAL) ۲۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز به صورت داخل عضلانی در شش دوز منقسم (۴/۱۶ میلی گرم در کیلوگرم در هر تزریق) برای دو الی پنج روز تجویز می شود (۹۲).

عوامل کیلیت کننده جدید: سوکسیمر meso 2,3-dimercaptosuccinic acid (Succimer, DMSA)، از دهه ۱۹۵۰ به عنوان آنتی دوت مسمومیت

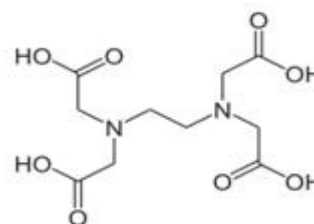
بیمار بیش از ۵ دقیقه ادامه داشت و یا بیش از دو بار دچار تشنج جنرالیزه تونیک-کلونیک در مدت یک ساعت شده باشد، اقدامات بیشتری لازم است؛ که در این مورد فوسفنی توئین (fosphenytoin) به مقدار ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم (طوری که بیش از ۱۵۰ میلی گرم در دقیقه نشود) تجویز می شود. در صورت وجود حساسیت به این دارو، می توان از فنوباریتال استفاده نمود (۸۱).

نکته دیگر اینکه عمدتاً سرب از طریق کلیه دفع می شود؛ و این دفع در صورتیکه برون ده ادراری در حد ۱ تا ۲ میلی لیتر در کیلوگرم در ساعت باشد، به حد مطلوب خود می رسد. حجم مایعات ورودی هم باید به دقت مدیریت شوند که از افزایش حجم و بدتر شدن ادم مغزی اجتناب شود. در بعضی موارد استفاده از دیورتیک های موثر بر قوس هنله و در موارد ثانوی دریافت مانیتول برای درمان ادم مغزی نیاز است (۵۸).

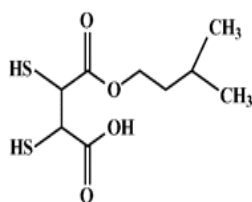
عوامل کیلیت کننده: عوامل کیلیت کننده، ترکیبات آلی یا معدنی هستند که در مسمومیت با فلزات سنگین مورد استفاده قرار می گیرند. کیلیت کننده ها مولکولهایی هستند که توانایی باند شدن با فلزات را دارند. کیلیتکیلیت کننده های خوب هنگامیکه به فلزات سنگین باند می شوند، غلظت آزاد فلز را پایین آورده و کمپلکس تشکیل شده، به سهولت از طریق ادرار دفع می شود و در نتیجه سطح مسمومیت کاهش می یابد (۸۳و۸۲).

عوامل کیلیت کننده سنتی: اتیلن دی آمین تترااستیک اسید (EDTA)، یک ترکیب آمینو اسید با میل ترکیبی بالا به سرب، آلومینیم، روی، آهن و کادمیوم است (شکل ۱). کلسیم-اتیلن دی آمین تترااستیک اسید (Ca-EDTA) و سدیم-اتیلن دی آمین تترااستیک اسید (Na-EDTA) دو ترکیبی هستند که از طریق وریدی تجویز می شوند؛ زیرا جذب گوارشی آنها ضعیف بوده و گزارش شده است که از طریق وریدی دفع سرب سریعاً انجام می گیرد (۸۴). در دوز ۳ گرم، اثرات یکسانی در کیلیتکیلیت کردن سرب دارند. البته کلسیم-اتیلن دی آمین تترااستیک اسید از طرف انجمن غذا و دارو آمریکا (FDA)، برای درمان موارد جدی مسمومیت با سرب هم توصیه شده است (۸۵).

بیشترین دفع سرب از ادرار (اندازه گیری شده در ادرار ۲۴ ساعته)، پس از دریافت ۳۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن، یعنی بالاتر از ۲ گرم Ca-EDTA به صورت اینفیوژن وریدی، گزارش شده است (۸۶). پنی سیلامین، کریستالی سفید رنگ، محلول در آب و از مشتقات پنی سیلین است. که ایزومر D- آن ارجح است (شکل ۲)، زیرا ایزومر دی-پنی سیلامین نسبت به ال- سمیت کمتری دارد (۸۷). دوز آن ۱/۵-۰/۵ گرم ۳ تا ۴ بار در روز است که حداقل یک ساعت قبل از غذا برای مدت ۵ روز مصرف می شود. در بزرگسالان، معمولاً یک گرم در روز حتی در درمان طولانی بمدت ۳-۴ ماه به خوبی تحمل می شود. در خلال درمان طولانی مدت، دوز نباید از مقدار ۴۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن در روز تجاوز نماید (۸۸).

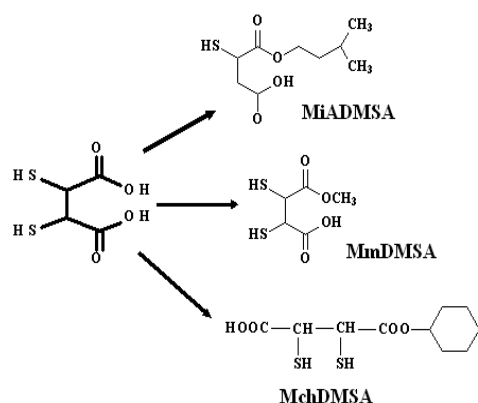


شکل ۱. EDTA



شکل ۴. فرمول شیمیایی MiADMSA

MiADMSA می تواند از دو طریق استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. نخست آن که می تواند فلزات سنگین را از ارگانهای هدف جذب کند و در مرحله بعد از طریق گروه های سولفیدریل، گونه های واکنش دهنده اکسیژن (ROS) را جمع نماید (۹۹). MiADMSA دارای خواص چربی دوستی است و اندازه مولکول آن اجازه برداشت فلزات سنگین را داده و اثرات درمانی بهتری را فراهم می کند (۹۸). دیگر آنالوگ های جدید DMSA، مونومیتیل دی مرکاپتو سوسینیک اسید (MmDMSA) و متوسیکلو هگزیل دی مرکاپتوسوسینیک اسید (MchDMSA) می باشند. MmDMSA ها دارای گروه زنجیره مستقیم و شاخه های متیل هستند، ولی MchDMSA دارای زنجیره حلقوی کربن هستند (شکل ۵). هر دوی آنها خواص چربی دوستی داشته و امکان نفوذ به داخل سلول را دارند. هر دوی آنها جزء عوامل کبلیت کننده های هستند که از طریق خوراکی تجویز می شوند (۱۰۰).



شکل ۵. مونواستر های جدید دی مرکاپتوسوسینیک اسید (DMSA)

ترکیب درمانی: امروزه، یکی از موضوعات اصلی در درمان مسمومیت با فلزات سنگین استفاده از روش ترکیب درمانی است. استفاده از DMSA با MiADMSA نسبت به تک دارویی با MiADMSA موثر تر است. در این صورت، نه فقط پر اکسیداسیون چربی کنترل می گردد بلکه فعالیت کاتالاز نیز کم می شود. لذا، با کاهش دوز کبلیت کننده عوارض جانبی نیز کمتر می شود (۱۰۱ و ۸۲). در مطالعه Flora و همکاران نشان داده شد که ترکیب DMSA و MiADMSA اثرات بالایی در کاهش میزان سرب خون دارد و از نظر بهبودی بالینی مخصوصا در مغز نسبت به تک درمانی شرایط بهتری را فراهم می کند (۱۰۲) و در مطالعه دیگر Flora مشخص شد که ترکیب DMSA و CaNa2EDTA علیه مسمومیت مزمن با سرب، دفع قطعی بیشتری را به همراه داشته و سبب اصلاح پارامترهای بیوشیمیایی ناشی از سرب گردید؛ ضمن

با سرب در روسیه، ژاپن و چین مورد استفاده قرار گرفته است (۹۳). DMSA یک آنالوگ محلول در آب دیمرکاپرول است. در انسان، سوکسیمر باعث افزایش دفع ادراری سرب و کاهش غلظت خونی آن می شود. تصور بر آن است که در برداشت سرب از بافت نرم موثر واقع شده است، اما برای کبلیت کردن سرب در استخوان موثر نیست (۹۴ و ۸۷). در آمریکا، فقط نوع خوراکی دارو عرضه می شود؛ در حالیکه شکل تزریقی داخل وریدی آن به طور موفقیت آمیزی در مناطق دیگر به کار می رود. در بدن دارو به اسید آمینه سیستئین اتصال می یابد و احتمالا در کلیه ها محلول دی سولفیدی با نسبت ۱ به ۱ و ۲ به ۲ تشکیل می شود، که گمان می رود عناصر فعال کبلیت کننده، همین کمپلکس ها باشند. نیمه عمر حذف DMSA تغییر شکل یافته تقریبا ۴-۲ ساعت است (۸۷).

DMSA به مقدار ۳۰ mg/kg/day به مدت ۵ روز تجویز می شود و سپس ۲۰ mg/kg/day برای ۲۱-۱۴ روز ادامه می یابد. دوز پائین تر DMSA به دنبال توقف عمل کبلیت کردن موجب باند مجدد با سرب در خون می شود (۹۵). یون تیول 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (acid(Unithiol, DMPS)) یک عامل کبلیت کننده دی مرکاپتو است که آنالوگ محلول در آب دیمرکاپرول می باشد و از سال ۱۹۸۵ در روسیه و کشور های دیگر اتحاد جماهیر شوروی سابق و از سال ۱۹۷۶ در آلمان در دسترس می باشد. نیمه عمر حذف DMPS (داروی اصلی و فراورده های تغییر شکل آن) تقریبا ۲۰ ساعت می باشد (۸۷).

ترکیبات آن به اشکال مختلف از طریق دهان، داخل وریدی، رکتال، یا موضعی تجویز می شود. بعد از تزریق وریدی آن منحصر از طریق کلیوی دفع می گردد (۹۶). فرآورده های آبی DMPS (معمولا ۵۰ mg/ml در آب استریل) را می توان با ۳-۵ mg/kg هر ۴ ساعت از طریق اینفیوژن آهسته وریدی طی ۲۰ دقیقه تجویز نمود. در صورت اینفیوژن وریدی سریع، ممکن است موجب انقباض عروق و افت فشار خون گردد. در صورتیکه طی چند روز درمان، وضعیت قلبی-عروقی و گوارشی بیمار تثبیت گردید، می توان درمان خوراکی با دوز ۴-۸ mg/kg هر ۸-۶ ساعت را ادامه داد (۸۷).

عوارض جانبی در خلال درمان با DMSA یا DMPS شامل ناراحتی گوارشی، واکنشهای پوستی، نوتروپنی خفیف، و بالا رفتن آنزیم های کبدی می باشند. به نظر می رسد DMPS نسبت به DMSA از نظر گوارشی بهتر تحمل شود. در بعضی از بیماران، خصوصا بیماران مبتلا به آسم آلرژیک، DMPS ممکن است موجب افزایش حساسیت شود (۹۷). اخیرا، مطالعات زیادی نشان داده است که استرهای DMSA ممکن است به عنوان آنتی دوت برای مسمومیت با فلزات سنگین موثرتر باشند. این ترکیبات به صورت منو و دی استر های DMSA می باشند که می توانند منجر به افزایش دفع بافتی عوامل کبلیت کننده شوند (۸۲).

در میان کیلیتور های جدید، می توان 2,3-monoisoamyl Dimercaptosuccinic Acid (MiADMSA) نام برد که یک آلکیل مونواستر DMSA بوده و یک عامل کبلیت کننده محلول در آب و در عین حال چربی دوست است (شکل ۴). این استر ممکن است به عنوان یک عامل کبلیت کننده در کاستن سرب، جیوه، و کادمیوم موثر باشد (۹۸). MiADMSA می تواند به فضای داخل سلولی نفوذ کرده و به طور گسترده در سلول پخش گردد و توانایی برداشت فلزات سنگین از داخل و خارج سلول را دارد (۹۹).

اینکه توزیع مجدد سرب در هیچ ارگانی ایجاد نشد (۱۰۳). Pande و همکاران دریافتند که آن استیل سیستین (NAC) می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی به همراه DMSA/MiADMSA در مسمومیت با سرب استفاده شود (۱۰۴). به علاوه، نقش مفید لیپوتیک اسید (LA) علیه مسمومیت سرب جهت کیلیت کردن در خون و بافت‌های نرم گزارش شده است (۱۰۵). نقش عوامل آنتی اکسیدان در کاهش عوارض اکسیداتیو مشخص شده است (۱۰۶-۱۰۹). امروزه، همچنین اهمیت بالینی برخی از گیاهان دارویی با اثرات آنتی اکسیدان بالا مثل *Centella asiatica* و نیز گیاهانی که حاوی عوامل تیول (thiol) هستند به اثبات رسیده است. این ترکیبات شبیه عوامل کیلیت کننده عمل می‌کنند. بنابراین استرس اکسیداتیو تحمیل شده توسط سرب با استفاده از این ترکیبات کنترل می‌شود (۱۱۰). گزارشاتی در دست هستند که نشان می‌دهند، برخی ویتامین‌ها مثل ویتامین B_{۱۲} و B_۶ و مواد خوراکی مثل آمینواسید متیونین (methionine)، به دلیل داشتن گروه‌هایی با خاصیت کیلیت کننده‌گی، می‌توانند اثرات مفیدی در کاهش مسمومیت با سرب داشته باشند (۱۱۱ و ۱۱۲).

کاربرد نانو ذرات در درمان مسمومیت با سرب: یکی از شاخه های علوم زیستی، استفاده از نانو تکنولوژی در طب برای سلامت و درمان است. در حقیقت، نانوتکنولوژی انقلابی در علوم پزشکی و ساخت داروها ایجاد نموده است (۱۱۳). فواید اصلی استفاده از مواد نانو ذره در مقایسه با مواد سنتی، افزایش سطح تماس با ماده تولید شده، است. این به آن معنی است که یک امکان زیادی برای توسعه واکنش های شیمیایی، تبادلات فیزیکی و غیره فراهم می‌شود (۱۱۳). این تکنولوژی، کاربرد وسیعی در زمینه ساختمان بافت، سلول، ژن، ابزار و وسایل پزشکی، دریافت دارو و تحقیقات در رابطه با زیست پزشکی، ارزیابی تشخیص و درمان به همراه داشته است (۱۱۴ و ۱۱۵).

یکی از این جنبه ها، نقش تشخیصی و آشکارسازی مسمومیت ها از جمله مسمومیت با سرب می باشد. از دهه گذشته، معیار رنگ سنجی برای آشکار شدن Pb^{2+} در حلال غیر قطبی مطرح شده است. به عبارت دیگر، سنسور های رنگ سنجی تشکیل شده از نانو پ ذره های طلا (GNPs)، به طور گسترده ای برای کشف و آشکار سازی DNA، پروتئین ها و یونهای فلزی و غیره استفاده شده است؛ زیرا گرد آوری نانو ذره های طلا اغلب با تغییرات رنگ توام می شود. به طور کلی، سنسور های رنگ سنجی با استفاده از تجمع و پلیمریزاسیون نانو ذره طلا در سطح پروپ مربوطه عمل می کنند (۱۱۵).

یکی دیگر از کاربردهای نانوتکنولوژی، کمک به کاهش آلاینده های موجود در آب از قبیل میکروارگانیزم ها، آفت کش ها، حشره کش ها و فلزات سنگین (سرب، جیوه، کادمیوم، روی و غیره) است. نانوکاتالیست ها و نانوفیلتر ها می توانند مواد سمی آلاینده آب را جذب کنند. نانو تکنولوژی سبب افزایش درجه خلوص می شود (۱۱۶). برداشت فلزات سنگین به وسیله لوله های نانوکربن (CNTs)، روش موثری در این زمینه است. اکسید شدن لوله های نانوکربن، می تواند کاتیونها را جذب نماید (۱۱۷). Recillas و همکاران نشان دادند که استفاده از نانو ذره های Fe_3O_4, TiO_2, CeO_2 برداشت سرب از آب را افزایش می دهد. همچنین نشان دادند که نانو ذره های Fe_3O_4, TiO_2 خواص سمی نداشته و می توانند به عنوان جاذب $Pb(II)$ استفاده شوند (۱۱۳). همچنین، Saberi، در تحقیق مقایسه ای بین نانو ذره دو فلزی Ni/Fe و نانو ذره Zero-Valent آهن (nZ-VI)، نشان داد که هر دو نانو ذره در برداشت

Pb^{2+} موثر هستند (۱۱۸). بالاخره، باید یاد آور شد که استفاده طولانی مدت از نانو ذرات در پزشکی، نیاز به بررسی بیشتر در زمینه بالینی و سلامت جامعه دارد تا هر گونه نگرانی در جهت استفاده از نانو ذرات برطرف شود.

تجویز پلاسما، دیا لیز صفاقی، همودیالیز و پلاسما فروزیز: تعویض پلاسما در ۳۴ الی ۳۶ ساعت اول بعد از تشخیص مسمومیت آغاز می‌شود. زمانی که زندگی بیمار در معرض خطر قرار دارد، تعویض پلاسما صرفاً در موقعیت اورژانسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر غلظت پلاسمایی ماده سمی بالا باشد و درمان جایگزین قابل اعتمادی وجود نداشته باشد، دفع سریع آن می‌تواند پیشرفت بیماری را متوقف سازد. این روش همچنین، در مواردی که شدت علائم مسمومیت در بیمار اجازه منتظر ماندن برای پاسخ درمان دارویی را را ندهد، کاربرد خواهد داشت (۱۱۹). در مسمومیت با سرب و در شرایط نارسایی کلیه در مرحله انتهایی، قبل از انجام دیالیز صفاقی، ۵۰۰ میلی گرم $Ca-EDTA$ داخل وریدی تجویز می‌شود. میزان برداشت سرب در ماده حاصله از دیالیز به ۴/۵ برابر می‌رسد، که منجر به دفع ۱۶/۸ میلی گرم سرب در ۲۰ ساعت می‌شود.

در بیماران با نارسایی مزمن کلیه، تجویز $Ca-EDTA$ به مقدار ۱ گرم داخل وریدی، پس از چهار روز برداشت سرب از ۰/۱۶ میلی گرم در روز به ۱/۹۳۳ میلی گرم می‌رسد. همچنین مقدار ۱ گرم داخل وریدی $Ca-EDTA$ ، ۱ ساعت قبل از هموفیلتراسیون، سبب افزایش برداشت سرب در بیماران با نارسایی کلیه در مرحله انتهایی می‌شود. همچنین مشخص شده است که سوکسیمر نمی‌تواند موجب افزایش حذف سرب توسط همودیالیز شود (۵۸). همودیالیز بهترین روش برای مواد قابل حل در آب و مواد قابل دیالیز می‌باشد، اما ترکیباتی که باند قوی با پروتئین های پلاسما، ایجاد می‌کنند به وسیله همودیالیز پاک نمی‌شود. در چنین مواردی پلاسمافروزیس موثرترین انتخاب خواهد بود. در این حالت پلاسمافروزیس توانایی برداشت فلزات سنگین متصل به پروتئین پلاسمایی، را دارد (۱۲۰).

نتیجه گیری

مسمومیت با ترکیبات سرب، منجر به اختلال عملکرد سیستم های عصبی، قلبی عروقی، معده-روده ای، تنفسی، ادراری و ارگانهای تولید مثل می‌شود؛ حتی آثار هماتولوژیک و نقصان سیستم ایمنی در اثر مسمومیت با آن دیده شده است. سرب از طریق تماس با رنگ های حاوی سرب، بنزین حاوی سرب، خاک و مواد گیاهی آلوده و برخی از لوازم الکتریکی از قبیل باتری های الکتریکی، سیم لحیم، پوشش کابل های الکتریکی و انتقال می‌یابد. ممکن است تماس با سرب از دوران جنینی و بعد از تولد تا بزرگسالی و حتی تا کهنسالی اتفاق افتد؛ که منجر به تغییرات عریدیه و تظاهرات بالینی در سیستم های مختلف در بدن می‌شود. لذا توجه به این مسئله باید یکی از وظایف مهم سیستم های مسئول سلامت جامعه باشد. بنابراین تصمیم گیرنده های سلامت و سازمانهای خصوصی مرتبط ملزم به حذف منابع آلوده بوده و باید راه حلی برای فراهم کردن غذا و آب آشامیدنی سالم و هوای عاری از سرب پیشنهاد کنند. غربالگری مداوم منابع آب، غذا، خاک و هوا و کنترل افراد مشکوک به آلودگی با سرب با کمک بررسی های آزمایشگاهی و تظاهرات بالینی می‌تواند در کاهش بار مسمومیت کمک کنند. همچنین درمانهای حمایتی و آلوده زدایی و استفاده مناسب از عوامل کیلیت کننده به صورت ترکیب

تقدیر و تشکر

از همکاران کتابخانه مرکزی و کتابخانه زهراوی دانشگاه علوم پزشکی بابل و بیمارستان شهید بهشتی بابل که در تهیه و ارائه اسناد علمی مربوطه، مساعدت نمودند، تقدیر و تشکر می شود.

درمانی، استفاده از آنتی اکسیدانها، ویتامین ها و نانو ذرات نیز ممکن است چاره ساز باشند. نهایتاً، آموزش و پایش مداوم افراد جامعه، خصوصا از سنین پائین می تواند از الزامات مقابله با مسمومیت با ترکیبات حاوی سرب و آثار ناشی از مسمومیت با آن باشد.

An Update on Lead Poisoning

M. Rafati Rahimzadeh (MSc)¹, M. Rafati Rahimzadeh (PhD)², S. Kazemi (MPhil)³,
A.A. Moghaddamnia (PhD)^{*4}

1. Department of Nursing, Babol University of Medical Science, Babol, I.R.Iran.
2. Department of Medical Physics, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R.Iran.
3. Department of Pharmacology, Babol University of Medical Science, Babol, I.R.Iran.
4. Neuroscience Research Center, Department of Pharmacology, Babol University of Medical Science, Babol, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 17(3); Mar 2015; PP:35-50

Received: Sep 28th 2014, Revised: October 28th 2014, Accepted: Nov 26th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Lead poisoning have been reported from many parts of the world. They are one of global clinical problem that effect all body organs and many deaths every year. This review was done to survey toxicological aspects of lead compounds

METHODS: The data bank used in this study is web of science, scopus, pubmed, pubmed central, SID. The keywords are Alzheimer's Disease, medical plants, acetylcholine, antioxidant.

FINDINGS: Metallic lead is used industrial, organic lead eg., tetraethyl and tetramethyl lead in gasoline additives to prevent engine knock, and inorganic lead salts combined with other elements. Majority of absorptive lead through the respiratory and gastrointestinal systems. Lead compounds can lead to clinical manifestation in neurologic system, hematopoietic, kidneys, cardiovascular, reproduction, bones. There are tests available to diagnose poisoning by measuring lead in blood, urine, hair and fingernails. Patients of lead toxicity need to decontamination (GI tract irrigation), supportive cares, use traditional and new chelating agents to combination therapy, also antioxidants, vitamins, and nanoparticle.

CONCLUSION: Based on the survey, it is recommended to detect contaminated areas and consider an educational plan for the exposed people to prevention of lead poisoning.

KEY WORDS: *Lead Compounds, Dimercaprol, Dimercaptosuccinic Acid, Antioxidants.*

Please cite this article as follows:

Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghaddamnia AA. An Update on Lead Poisoning. J Babol Univ Med Sci 2015; 17(3):35-50.

* Corresponding Author; A.A. Moghaddamnia (Phd)

Address: Neuroscience Research Center, Department of Pharmacology, Babol University of Medical Science, Babol, I.R.Iran

Tel: +98 11 32199592-6

E-mail: Moghadamnia@yahoo.com

References

1. Rafati Rahimzadeh M, Moghaddamnia AA. Organophosphorus compounds poisoning. J Babol Univ Med Sci. 2010;12(1):71-85. [In Persian].
2. Moghaddamnia AA. Survey of acute suicidal poisoning in the west of Mazandaran province during the years 1994-97. J Mazandaran Univ Med Sci. 1999;9(22-23):18-25.[In Persian].
3. Moghaddamnia AA, Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2002;8(1):88-94.
4. Paudyal BP. Poisoning: pattern and profile of admitted cases in a hospital in central Nepal. J Nepal Med Assoc 2005;44(159):92-6.
5. Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Moghaddamnia AA. Arsenic compounds toxicity. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(2):51-68. [In Persian].
6. Neustadt J, Pieczenik S. Heavy-metal toxicity-with emphasis on mercury. Integrative Med. 2007;6(2):26-32.
7. Ghelich S, Zarinkamar F, Niknam V. Determination of peroxidase activity, total phenolic and flavonoid compounds due to Lead toxicity in *Medicago sativa* L. Adv Environ Biol. 2012;6(8):2357-64.
8. Hernberg S. Lead poisoning in a historical perspective. Am J Ind Med.2000;38(3):244-54.
9. Lanphear BP. The conquest of lead poisoning:A pyrrhic victory. Environ Health Perspect. 2007;115(10):A484-A5.
10. Juberg DR. Lead and human health:an update,2nd ed. American Council on Science and health. 2000.p.8.
11. Babalola OO, Okonji RE, Atoyebe JO, Sennuge TF, Raimi MM, Ejim-Eze EE, et al. Distribution of lead in selected organs and tissues of albino rats exposed to acute lead toxicity. Sci Res Essays. 2010;5(9):845-8.
12. Staudinger KC, Roth VS. Occupational lead poisoning. Am Fam Physician. 1998;57(14):719-26.
13. Klaassen CD. Casarett & Daull's Toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. NewYork:McGraw-Hill; 2007.p.943-7.
14. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. Med Sci Monit. 2006;12(3):RA57-65.
15. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. Brain. 2003;126(pt 1):5-19.
16. Teo JG, Goh KY, Ahuja A, Ng HK, Poon WS. Intracranial Vascular Calcifications,Glioblastoma Multiforme, and Lead poisoning. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(3):576-9.
17. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. Kidney Int. 2006;70(12):2074-84.
18. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United states population:results from NHANES III. Kidney International. 2003;63:1044-50.
19. Hsu PC, Liu MY, Hsu CC, Chen LY, Guo YL. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. Toxicology. 1997;122(1-2):133-43.
20. Menke A, Muntner P, Batuman V, silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 mol/L (10 g/dL) and mortality among US adults. Circulation. 2006;114(13):1388-94.
21. Ahamed M, Siddiqui MK. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. Clin Chim Acta. 2007;383(1-2):57-64.
22. Ding Y, Gonick HC, Vaziri ND. Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. Am J Hypertens. 2000;13(5 pt 1):552-5.
23. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead:A review with recent updates. Interdiscip Toxicol. 2012;5(2):47-58.
24. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxocology. 2000;153:83-104.

25. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev*. 2006;11(2):114-27.
26. Hsiang J, Diaz E. Lead and developmental neurotoxicity of the central nervous system. *Curr Neurobiol*. 2011;2(1):35-42.
27. Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: A review. *Rev Environ Health*. 2009;24(1):15-45.
28. Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med*. 2006;26(1):67-97.
29. Rubens O, Logina I, Kravale I, Eglite M, Donaghy M. Peripheral neuropathy in chronic occupational inorganic lead exposure: a clinical and electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(2):200-4.
30. Ahn HC, Hwang KY, Kim YB, Lee GS, Lee SS, Ahn KD, et al. Different effects of serum iron status on the relationship between blood lead and zinc protoporphyrin in lead workers in Korea. *J Occup Health*. 1999;41:166-71.
31. Abdel Aziz II, Al Agha SZ, Shehwan OA. Hematological and biochemical studies for gasoline toxicity among gasoline workers in Gaza Strip. *J Al-Aqsa Univ*. 2006;10(S.E):41-58.
32. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease-A systematic review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):472-82.
33. Vaziri ND, Sica DA. Lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(4):314-20.
34. Gonick HC, Behari JR. Is lead exposure the principle cause of essential hypertension? *Med Hypotheses*. 2002;59(3):239-46.
35. Vaziri ND, Gonick HC. Cardiovascular effects of lead exposure. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):426-35.
36. Perwaiz Iqbal M. Lead pollution-A risk factor for cardiovascular disease in Asian developing countries. *Pak J PharmSci*. 2012;25(1):289-94.
37. Elena R, Aristotel C. Lead exposure-hematological and cardiovascular side effects. *Med Connections*. 2012;7(3):39-41.
38. Begovic V, Nozic D, Kupresanin S, Tarabar D. Extreme gastric dilation caused by chronic lead poisoning: A case report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(16):2599-601.
39. Lin NF, Huang PT. Lead poisoning-an often overlook cause of abdominal pain. *Taiwan J Fam Med*. 2005;15:46-53.
40. Masoodi M, Zali MR, Ehsani-Ardakani MJ, MohammadAlizadeh AH, Aiassofi K, Aghazadeh R, et al. Abdominal pain due to lead-contaminated opium: A new source of inorganic lead poisoning in Iran. *Arch Iran Med*. 2006;9(1):72-5.
41. Carmouche JJ, Puzas JE, Zhang X, Tiypatanaputi P, Cory-Slechta DA, Gelein R, et al. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency. *Environ Health Perspect*. 2005;113(6):749-55.
42. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: McGrawHill; 2011. p. 1266-83.
43. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, Puzas E. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ Health Perspect*. 2004;112(11):1200-3.
44. Bagci C, Bozkurt AI, Cakmak EA, Can S, Cengiz B. Blood lead levels of the battery and exhaust workers and their pulmonary function tests. *Int J Clin Pract*. 2004;58(6):568-72.
45. Lahn M, Sing W, Nazario S, Fosberg D, Bijur P, Gallagher EJ. Increased blood lead levels in severe smoke inhalation. *Am J Emerg Med*. 2003;21(6):458-60.
46. Khazdair MR, Boskabady MH, Afshari R, Dadpour B, Behforouz A, Javidi M, et al. Respiratory symptoms and pulmonary function tests in lead exposed workers. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(11):737-42.

47. Bener A, Almehdib AM, Alwashc R, Al-Neamyd FRM. A pilot survey of blood lead levels in various types of workers in the United Arab Emirates. *Environ Int*. 2001;27(4):311-4.
48. Englyst V, Lundstrom NG, Gerhardsson L, Rylander L, Nordberg G. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ*. 2001;273(1-3):77-82.
49. Ghoniem MH, El-Sharkawy NI, Hussein MMA, Moustafa GG. Efficacy of curcumin on lead induced nephrotoxicity in female albino rats. *J Am Sci*. 2012;8(6):502-10.
50. Rastogi SK. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian J Occup Environ Med*. 2008;12(3):103-6.
51. Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):335-52.
52. Apostoli P, Kiss P, Porru S, Bonde JP, Vanhoorne M. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. *Occup Environ Med*. 1998;55(6):364-74.
53. Queiroz Rd, Waissmann EK. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*. 2006;22(3):458-93.
54. Qureshi N, Sharma R. Lead toxicity and infertility in female swiss mice:A review. *J Chem Bio Phy Sci*. 2012;2(4):1849-61.
55. Waalkes MP, Liu J, Goyer RA, Diwan BA. Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: role of inclusion body formation. *Cancer Res*. 2004;64(21):7766-72.
56. Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans:where are we now. *Am J Ind Med*. 2000;38(3):295-9.
57. Kalahasthi R, Barman T, Raghavendra Rao H. Assessment of the relationship between blood lead levels and hematological parameters among lead acid- strage battery plant workers. *J Environ Occup Sci*. 2012;1(1):1-5.
58. Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Ward Donovan J. *Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. St. Louis: Mosby; 2005:821-36.
59. Binns HJ, Campbell C, Brown MJ. I Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 microg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the centers for disease control and prevention advisory committee on childhood lead poisoning prevention. *Peditrics*. 2007;120(5):e1285-e98.
60. Needleman H. Lead Poisoning. *Annu Rev Med*. 2004;55:209-22.
61. Lormphongs S, Miyashita K, Morioka I, Chaikittiporn C, Miyai N, Yamamoto H. Lead exposure and blood lead level of workers in a battery manufacturing plant in Thailand. *Ind Health*. 2003;41(4):348-53.
62. Wang VS, Lee MT, Chiou JY, Guu CF, Wu CC, Wu TN, et al. Relationship between blood lead levels and renal function in lead battery workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;75(8):569-75.
63. Olusegun Peter A. Total blood and urinary lead levels in battery charging artisans in two metropolitan cities of South West Nigeria. *J Appl Biosci*. 2009;14:796-9.
64. Makino S, Tsuruta H, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Ind Health*. 2000;38(1):95-8.
65. Sakai T. Biomarkers of lead exposure. *Industrial Health*. 2000;38(2):127-42.
66. Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. Critical dose of lead affecting delta-aminolevulinic acid levels. *J Occup Health*. 2003;45(4):209-14.
67. Oishi H, Nomiyaama H, Nomiyaama K, Tomokuni K. Fluorometric HPLC determination of delta-aminolevulinic acid (ALA) in the plasma and urine of lead workers: biological indicators of lead exposure. *J Anal Toxicol*. 1996;20(2):106-10.
68. Lopes Alves AN, Sumita NM, Soriano Fortini A, Pacheco Neto M, Mendes ME, da Silva Duarte AJ. Improvement of an HPLC method to determine urinary δ -aminolevulinic acid. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46(3):171-4.

69. Mehra R, Juneja M. Elements in scalp hair and nails indicating metal body burden in polluted environment. *J Sci Ind Res*. 2005;64(2):119-24.
70. Ayodele JT, Bayero AS. Lead and zinc concentrations in hair and nail of some Kano inhabitants. *African J Environ Sci Technol*. 2009;3(6):164-70.
71. Kim M, Kim K. Biomonitoring of lead and cadmium in the hair and fingernails of elderly Korean subjects. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(2):794-802.
72. Lech T. Exhumation examination to confirm suspicion of fetal lead poisoning. *Forensic Sci Int*. 2006;158(2-3):219-23.
73. Mehra R, Juneja M. Biological monitoring of lead and cadmium in human hair and nail and their correlations with biopsy materials, age and exposure. *Indian J Biochem Biophys*. 2004;41(1):53-6.
74. Atre A, Shinde PR, Shinde SN, Wadia RS, Nanivadekar AA, Vaid SJ, et al. Pre- and post treatment MR imaging findings in lead encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):902-3.
75. Raber SA. The dense metaphyseal band sign. *Radiology*. 1999;211(3):773-4.
76. SinGhal M, Tiwari OP. Lead poisoning. *Indian J Radiol Imag*. 2005;15(2):247-9.
77. Spitz M, Lucato LT, Haddad MS, Barbosa ER. Choreoathetosis secondary to lead toxicity. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):575-7.
78. Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, Todd AC, Ahn KD, Lee SS, et al. Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers. *Environ Health Perspect*. 2005;113(1):36-42.
79. Dunn LT. Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(Suppl 1):i23-7.
80. Ennis KM, Brophy GM. Management of intracranial hypertension: focus on pharmacologic strategies. *AACN Adv Crit Care*. 2011;22(3):177-82.
81. Bhanushali MJ, Helmers SJ. Diagnosis and acute management of seizure in adults. *Hosp Physician*. 2008;44(11):37-42,48.
82. Flora SJ, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745-88.
83. Rooney JP. The role of thiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury. *Toxicology*. 2007;234(3):145-56.
84. Crinnion WJ. EDTA redistribution of lead and cadmium into the soft tissues in a human with a high leadburden - should DMSA always be used to follow EDTA in such cases?? *Altern Med Rev*. 2011;16(2):109-12.
85. Mikirova N, Casciari J, Hunninghake R, Riordan N. EDTA chelation therapy in the treatment of toxic metals exposure. *Spatula*. 2011;1(2):81-9.
86. Iijima Y, Akuzawa N, Hatori T, Imai K, Kitahara Y, Kurabayashi M. Lead intoxication treated with D-penicillamine. *J Med Cases*. 2014;5(4):187-93.
87. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and clinical pharmacology, 12th ed. New York: McGrawHill; 2012. p. 1021-5.
88. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med(Lond)*. 1996;46(1):41-8.
89. Vilensky JA, Redman K. British anti-lewisite (dimercaprol): an amazing history. *Ann Emerg Med*. 2003;41(3):378-83.
90. Coon T, Miller M, Shirazi F, Sullivan J. Lead toxicity in a 14-Year old female with retained bullet fragments. *Pediatrics*. 2006;117(1):227-30.
91. Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(2):271-94.
92. Ellis MR, Kane KY. Lighting the lead load in children. *Am Fam Physician*. 2000;62(3):545-54.

93. Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev.* 1998;3(3):199-207.
94. Crinnion WJ. EDTA redistribution of lead and cadmium into the soft tissues in a human with a high leadburden - should DMSA always be used to follow EDTA in such cases?. *Altern Med Rev.* 2011;16(2):109-12.
95. Bradberry S, Sheehan T, Vale A. Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning. *Q J Med.* 2009;102(10):721-32.
96. Cohen JP, Ruha AM, Curry S, Biswas K, Westenberger B, Ye W, et al. Plasma and urine dimercaptopropanesulfonate concentrations after dermal application of transdermal DMPS (TD-DMPS). *J Med Toxicol.* 2013;9(1):9-15.
97. Farooq Y, Hussain MM, Aleem SB, Farooq MA. Lead intoxication: the extent of problem and its management. *Pak J Physiol.* 2008;4(2):36-41.
98. Flora SJ, Chouhan S, Kannon GM, Mittal M, Swarnker H. Combined administration of taurine and monoisoamyl DMSA protects arsenic induced oxidative injury in rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2008;1(1):39-45.
99. Flora SJ, Bhadauria S, Pachauri V, Yadav A. Monoisoamyl 2, 3-dimercaptosuccinic acid (MiADMSA) demonstrates higher efficacy by oralroute in reversing arsenic toxicity: a pharmacokinetic approach. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110(5):449-59.
100. Flora SJ. Metal poisoning:threat and management. *Al Ameen J Med Sci.* 2009;2(2):4-26.
101. Bhadauria S, Flora SJ. Response of arsenic- induced oxidative stress, DNA damage, and metal imbalance to combined administration of DMSA and monoisoamyl-DMSA during chronic arsenic poisoning in rats. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23:91-104.
102. Flora SJ, Saxena G, Gautam P, Kaur P, Gill KD. Response of lead- induced oxidative stress and alterations in biogenic amines in different rat brain regions to combined administration of DMSA and MiADMSA. *Chem Biol Interact.* 2007;107(3):209-20.
103. Flora SJ, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. Combined therapeutic potential of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodiumedetate on the mobilization and distribution of lead in experimental lead intoxication in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;25(2):233-40.
104. Pande M, Mehta A, Pant BP, Flora SJ. Combined administration of a chelating agent and an antioxidant in the prevention and treatment of acute lead intoxication in rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001;9(4):173-84.
105. Pande M, Flora SJ. Lead induced oxidative damage and its response to combined administration of α -lipoic acid and succimers in rats. *Toxicology.* 2002;177(2-3):187-96.
106. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru.* 2013;21(1):18.
107. Shahaboddin ME, Pouramir M, Moghadamnia AA, Parsian H, Lakzaei M, Mir H. Pyrus bioisieriana Buhse leaf extract: An antioxidant, antihyperglycaemic and antihyperlipidemic agent. *Food Chem.* 2011;126(4):1730-3.
108. Jenabian N, Moghadamnia AA, Karami E, Mir APB. The effect of Camellia Sinensis (green tea) mouthwash on plaque-induced gingivitis: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Daru.* 2012;20(1):39.
109. Mahjoub S, Tamaddoni A, Zanjanchi-Nikoo M, Moghadamnia AA. The effects of beta-carotene and vitamin E on erythrocytes lipid peroxidation in beta-thalassemia patients. *J Res Med Sci.* 2007;12(6):301-7.
110. Saxena G, Flora SJ. Changes in brain biogenic amines and haembiosynthesis and their response to combined administration of succimers and Centella asiatica in lead poisoned rats. *J Pharm Pharmacol.* 2006;58(4):547-59.
111. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):47-58.

112. Surendiran A, Sandhiya S, Pradhan SC, Adithan C. Novel applications of nanotechnology in medicine. *Indian J Med Res.* 2009;130(6):689-701.
 113. Recillas S, Garcia A, Gonzalez E, Casals E, Puntos V, Sanchez A, et al. Use of CeO₂, TiO₂ and FeO₄ nanoparticles for the removal of lead from water Toxicity of nanoparticles and derived compounds. *Desalination.* 2011;277(1-3):213-20.
 114. Linkov I, Satterstrom FK, Corey LM. Nanotoxicology and nanomedicine: making hard decisions. *Nanomedicine.* 2008;4(2):167-71.
 115. Li XK, Wang ZX. Gold nanoparticle-based colorimetric assay for determination of lead(II) in aqueous media. *Chem Res Chinese Univ.* 2010;26(2):194-7.
 116. Pandey J, Khare R, Kamboj JM, Khare S, Singh R. Potential of nanotechnology for the treatment of waste water. *Asian J Biochem Pharm Res.* 2011; 1(2): 272-82.
- Available at:
file:///C:/Documents%20and%20Settings/XPro/My%20Documents/Downloads/Nanotechnology.Pandey.pdf
117. Qu X, Alvarez PJJ, Li Q. Applications of nanotechnology in water and wastewater treatment. *Water Res.* 2013;47(12):3931-46.
 118. Saberi A. Comparision of Pb²⁺ removal efficiency by zero valent iron nanoparticles and Ni/Fe biometallic nanoparticles. *Iranica J Energy & Environ.* 2012;3(2):189-96.
 119. Russi G, Marson P. Urgent plasma exchange :how, where and when. *Blood Transfus.* 2011;9(4):356-61.
 120. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(Suppl 5):v56-v8.