سم شناسی

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

نیم سال دوم ۹۸-۹۷

جلسه اول

موضوع: سم شناسی

سم شناسی

سم یا دارو

سموم و بیماری ها

سموم و محیط زیست

مدرس: دکتر خدایار

T O X I C O L O G Y

Ahvaz -University of Medical Sciences

Cover Designed By IranPuyesh

Toxicology

سم شناسی علم مطالعه سموم است

عواملی که بتوانند اثرات مضر روی ارگان ها و افراد ایجاد کنند را سم می گویند، نام دیگر عوامل سمی poison یا toxicalagent است.

دسته بندی عوامل سمی براساس منشا

۱) بیولوژیک : toxin است ویک نمونه از آنها venom (همان زهر که حیوان برای دفع از خودش استفاده میکند) است.

۲) غیربیولوژیک

در بحث سم شناسی وظیفه ما شناخت عوامل سمی و پیشگیری از آسیب رسانی انها و همچنین گاها استفاده دارویی برای درمان بعضی بیماری ها ست.

(paracelsus) پاراسلسوس (پدر علم سم شناسی) میگوید:

همه مواد سمی هستند حتی اب، هیچ چیزی نیست که سمی نباشد و در واقع تنها دوز تعیین کننده است(اثر سم وابسته به دوز است) یعنی مواد در دوزهای متفاوت میتوانند سم ، دارو یا ماده مغذی باشند؛ مثلا نمک طعامی که ما در طول روز مصرف میکنیم اگر همه را یکجا مصرف کنیم میتواند به بدن اسیب بزند و سمیت ایجاد کند.

نظریه پاراسلسوس درست است اما یک عیب دارد اینکه در مورد مواد carcinogen، اثر سمی وابسته به دوز نیست بلکه این مواد در هر دوزی سمی هستند ، حتی یک مولکول انها؛ در واقع response انها بلافاصله بعد از صفر اغاز میشود .

مثلا در مورد ماده کارسینوژن آرسنیک که همه ما در معرض اثرات سمی ان هستیم ، باید گفت که حتی یک مولکول ان نیز سمیت ایجاد میکند ، ا ما برای این سمیت باید مسیر سختی را طی کند و برای بروز اثر سمی خود زمان نیاز دارد(اثر مزمن) ؛ ودر واقع هرچه بیشتر در معرض ان قرار بـ گیریم احتمال بروز سرطان و جهش بیشتر میشود.

- پس اثر آسپیرین وابسته به دوز است اما اثر آرسنیک وابسته به دوز نیست و در هر سطحی از دوز سمیت ایجاد میکند اما بروز و شدت اثر ان بـ سته به میزان در معرض بودن ، کم یا زیاد میشود.

جمله ای که همیشه در سم شناسی استفاده میشود این است که ما همیشه در معرضیم و عوامل سمی از هر طرف به ما میر سند اما در برخی مکان ها بیشتر و در برخی مکان ها کمتر

Exposure→ admit→dissolution→biotransformation →elemination

نکات جمله بالا:

۱) تبدیل زیستی یا biotransformation ← دقت کنید که برای سم از واژه بیوترانس فورمیشن استفاده میکنیم چون ماده مضر است اما برای دارو که یک ماده سودمند است از متابولیسم استفاده میکنیم.

۲) هیچ عامل سمی ای به صفر نمیرسد و سموم (As, Pb ,....)در همه جا هستند . مثلا هیچ برنجی بدون ارسنیک نیست یا در پسته آفلوتوکسین وجود دارد .

پس چه کنیم؟ ایا نباید برنج و پسته را بخوریم؟ خیر ، بلکه برای این مواد level تعیین میشود و در واقع اگر میزان ماده سمی در انها از حد مجاز عبور کرد دیگر نباید ان را مصرف کرد و البته باید گفت که با گذشت زمان تعیین میزان این levelها سخت گیرانه ترخواهد شد چون با گذشت زمان بیشتر در معرض این عوامل سمی خواهیم بود.

۳) وظیفه ما

الف) risk assesment است ، یعنی باید تعیین کنیم که چقدر در معرضیم و ایا این میزان برای ما خطرناک است یا خیر

ب) در هر یک از مراحل گفته شده در بالا ما باید تلاش کنیم که risk کاهش پیدا کند

ج) همچنین از راه هایی که میتوانند جلوی اثر سم را بگیرند نیز استفاده کنیم مثل شست و شوی معده و دیورز

۴) پس exposure نشان از مسمومیت نیست و این exposure یا سایر مراحل باید به دوز خاصی برسند (وابسته به دوزها) یا اینکه زمان طولانی یا دفعات زیاد در معرض باشیم (برای عوامل کارسینوژن یا موادی که در بدن تجمع می یابند)

۵) اثرات سوء مواد سمی میتواند حاد یا مزمن باشد که در حالت مزمن اثرات بعد از مدت طولانی نمایان میشوند

سم یا دارو؟

گفتیم که سم عاملی است که میتواند به ارگان ها اسیب بزند اما در مورد دارو میگوییم دارو میتواند اثرات مطلوب یا نامطلوب ایجاد کند

سم ها در دوز کم ممکن است دارو باشند و دارو اگر overdose شود ،سمی است

عوامل سمی میتوانند فیزیکی باشند مثل نور ،صدا، فشار، گرما،تابش و همچنین میتوانند شیمیایی باشند مثل دارو ها که اغلب در این دسته قرار دارند.

در هر صورت عوامل سمی میتوانند فعالیت ارگان ها را تغییر دهند که هدف از آن

۱) گاهی سمیت است که به عنوان عامل toxic میشناسیم

۲) گاهی درمانی است که به عنوان medicine میشناسیم

در بحث سم شناسی بیشتر به جنبه سمی ان دقت میکنیم و این که این عامل چگونه باعث آسیب میشود

اما در بحث فارماکولوژی بیشتر دقت میکنیم که چه عاملی میتواند یک مسیر را به لحاظ درمانی اصلاح کند

قبل از ادامه مبحث سم یا دارو به چند نکته جامانده اشاره میکنم و دوباره به بحث قبلی برمیگردیم

۱) سم شناسی با علوم دیگر در ارتباط است

الف) کاربردی : بالینی ،محیطی ، شغلی، قانون گذاری (regulation)

ب) basic: زیست ،شیمی ،پاتولوژی،ژنتیک، فارماکولوژی

- سم شناسی در واقع هم basic است هم کاربردی
- regulation toxicology بوسیله دو بخش انجام می شود:

a) enviromental protection agency یا EPA (همان سازمان حفاظت از محیط زیست)

b) FDA (Food and Drug Administration)

۲) مسمومیت

در چهار حالت اتفاق می افتد :

الف) اتفاقی

ب) عمدی – خود شخص یا دیگران (جنایی) به زور یا مخفیانه باعث ان میشوند

ج) شغلی– که برای ان طب کار وجود دارد ، افراد کارمند در بخش های خاص (مثل کارخانه چسب سازی، پتروشیمی، آفت کش و ...)

تست های دوره ای دارند که اگر عوارض نشان داده ، ساعت کاری کاهش یابد یا بخش کاری عوض شود.

د) محیطی – آلودگی هوا و اب ، که ممکن است تاخیری باشد یا حاد که در موارد حاد اقداماتی انجام میشود ولی متاسفانه برای تاخیری ها کاری نم یکنند .

مدیریت اولیه مسمومیت :

این چهار مورد در ابتدا بررسی و اقدام میشود « ABCD

Airway راه هوایی/ breathing تنفس /circulation گردش خون/ dextrose (که D چند مورد است شامل :Decantamination

،

Don’t forget، Drug،Dextrose)

- D شامل دکستروز(سوخت) ، O2، نالوکسان ، تیامین برای مسمومیت در شرایط حاد است و اگر به هر فرد مسمومی این مواد را بدهیم اشتباه نکردیم زیرا جان او را نجات میدهیم

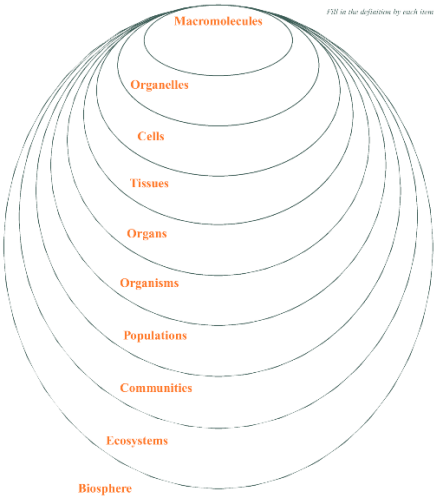
(نکته: مثلا تیامین برای فرد الکلی مناسب است)

- در اخر بعد از مدیریت اولیه ،سم را به صورت اختصاصی شناسایی کرده و با ان مقابله اختصاصی میکنیم

۳) سم ها از مولکول گرفته تا بیوسفر ، از انسان تا حیوان یا گیاه همه را در بر میگیرند :

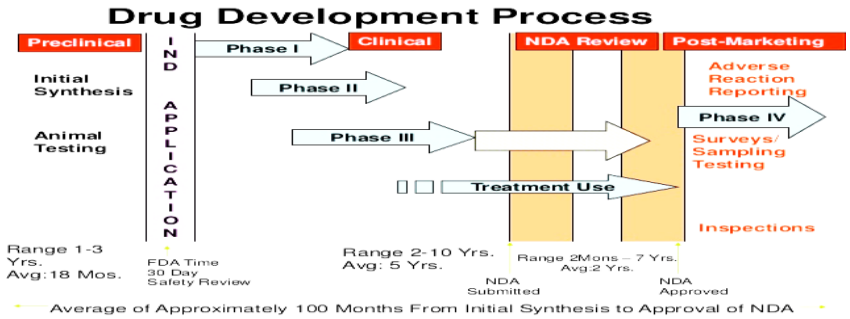
مثلا سم کرچک سم ریبوزوم است که عملکرد ریبوزوم را در تولید پروتیین متوقف میکند و باعث مرگ سلول و در نهایت اسیب به بافت میشود.

یا گاز های گلخانه ای (عامل گرم شدن زمین) یا cfc (عامل سوراخ کردن اوزون و باران اسیدی) که هر دو سم های بیوسفر محسوب میشوند.



ادامه مبحث سم یا دارو

درمورد سم تکلیف واضح است باید از سم دوری کنیم اما درمورد دارو تکلیف چیست؟ و دراصل باید بدانیم چرا درس سم شناسی در داروسازی تدریس میشود؟



این اسلاید را بخوبی یاد بگیرید و به ان دقت کنید . برای یادگیری بیشتر نکاتی در مورد ان می گوییم (نمیدونم مهمه یانه)

دارو از زمان سنتز شدن تا زمانی که از (NDA (new drug application، approve بگیرد مراحل زیادی را طی میکند:

در واقع در فاز preclinical به صورت ابتدایی از مواد طبیعی یا مصنوعی سنتز میشود و سپس روی حیوانات تست میشود که حدودا ۳-1 سال طول میکشد،سپس وارد (IND (investigational new drug میشود(مدت زمان ۳۰ روزه FDA برای بررسی safety دارو) و بعد از ان دارو وارد فاز clinical شده که خود ۳ فاز دارد و حدود ده سال طول میکشد .

- سپس از submitt NDA میگرد و برای درمان استفاده میشود که تقریبا ۲ سال طول میکشد و اگر روند مناسبی داشته باشد NDA approved میگیرد و پس از ان وارد فاز چهار یعنی post marketing میشود که تحت نظارت (inspections) است تا اگر مشکلی داشت از بازار خارج شود.

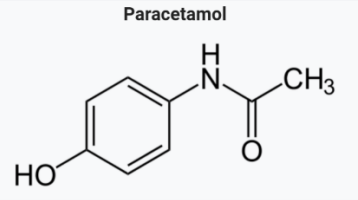
*همه ی این اسلاید را توضیح دادیم که بگوییم مطالعه سم شناسی برای داروسازان به علت adverse drug reaction یا ADRاست و این که بدانیم تا چه حد safety و efficacy دارو برای ما مهم است و چه هزینه های گزافی برای ان پرداخت میشود .(به عنوان مثال یک دارو ی موثر در کاهش قند خون که به کبد اسیب بزند داروی مناسبی نیست)

*در واقع drug approve،اهمیت safety دارو را نشان میدهد.

● پس در نتیجه هدف اصلی داروسازان از مطالعه سم شناسی در drug approve و بررسی safety و efficacy دارو است و مسائل دیگر راجع به سموم و اینکه چطور عمل میکند و راه مقابله با ان چیست در درجه های بعدی قرار دارند.

بررسی سمیت داروی استامینوفن

ساختار استامینوفن در شکل زیر:



ساختار شیمیایی پاراستامول

استامینوفن در بدن متابولیز شده و به NAPQI تبدیل میشود ، اگر برای استامینوفن overdose رخ دهد راه های متابولیکی که ان را بی اثر میکند اشباع میشود و در نتیجه وارد مسیر Cyp2 E1 میشود که تشکیل NAPQI بیش از حد میدهد و درنتیجه این متابولیت باعث تخلیه ذخایرGSH شده (چون درواقع GSH این متابولیت را خنثی میکند) و با اتمام GSH ؛ NAPQI به پروتئین ها حمله کرده که در نهایت باعث مرگ هپاتوسیت میشود.

●ساختار NAPQI هم مهمه که پیدا نشد؛ از استاد بپرسین.

سم هایی که در دوز کم نقش دارویی دارند :

آرسنیک

پادشاه سم ها و سم پادشاهان است و انواع سمیت ها (کلیوی ، کبدی ، قلبی و ...) را میدهد که به صورت آمپول آرسنیک تری اکساید در درمان یک نوع لوسمی (مالتیپل مایلوما) کاربرد دارد و مکانیسم ان القای آپوپتوز در سلول سرطانی است (به کمک تغییر در ژنوم)

سم بوتولیوم:

در درمان ms، مشکلات انقباضی مثل اسپاسم میگرنی یا بیماری Blepharospasm (که به کمک Oculinuml پلک هارا ازهم باز میک نند) ، همچنین برای زیبایی در بوتاکس استفاده میشود (بکمک Botox یا توکسینA بوتولیسم)

مهار کننده های انزیم استیل کولین استراز (Ach) :

سموم ارگانوسفره ، حشره کش ها مثل مالاتیون

اهمیت انزیم Ach استراز به حدی است که مهار ان در کسری از ثانیه منجر به مرگ میشود چون وقتی Achتجزیه نشود سمیت کولینرژیک ایجاد میکند؛ در نتیجه سم های مهارکننده این انزیم به عنوان Nerve gas در جنگ ها به قصد کشتن انسان ها استفاده میشد.

اما از همین سموم برای درمان استفاده میشود:

میاستنی گراویس ⬅ریواستیگمین ، نئوستیگمین

آلزایمر ⬅ریواستیگمین ، گالانتامین ، دونپزیل

گلوکوم ⬅اکوتیوفات

احتباس ادراری ⬅نئوستیگمین

گال ⬅مالاتیون (حشره کش)

سموم و بیماری ها

۱) Itai Itai victim:

مسمومیت ناشی از برنج الوده به کادمیوم که در واقع چون برنج محصول وابسته به اب و خاک است ، پس در صورت الوده بودن اب یا خاک برنج هم الوده میشود.

جیوه ، سرب ، کادمیوم جز فلزهای سنگین هستند و برای مواد غذایی حتما تست فلزهای سنگین انجام میشود.

●مکانیسم سمیت کادمیوم :

اتصال به SH پروتئین ها و مانع عملکرد ان و سپس نشستن به جای ca

کلسیم فانکشنال است اما کادمیوم نه ⬅ایجاد پوکی استخوان که اوچ اوچ نام دارد چون بسیار دردناک است (ouch ouch)

۲) بیماری minimatta در ژاپن : ناشی از جیوه

یک بیماری عصبی ناشی از جیوه است که به علت ریختن پساب حاوی جیوه کارخانه ها به رودخانه ایجاد شد ، جیوه پس از ورود به رودخانه به متی ل مرکوری تبدیل شده و سپس در بدن ماهی تغلیظ میشود ودر انسان مصرف کننده minimatta ایجاد میشود .

همچنین در صورت مصرف زنان باردار ، کودک عقب مانده ذهنی و جسمی زاده میشود (چون متیل مرکوری تراتوژن است)

* بعد از این وقایع قانون گذاری کردند که به جای جیوه از عامل safe استفاده شود یا قبل از ریختن فاضلاب جیوه را مهار کنند و ان را به داخل رودخانه نریزند.

*در واقع عوامل سمی باید تحت کنترل باشند.

۳) بیماری پوستی

الف) هایپر کراتوزیس

ب) hyper pigmentation

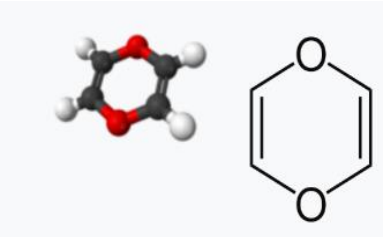
ج)black foot

د) خط سفید روی ناخن

بیماری پوستی که در اثر تماس مزمن با Asایجاد میشود (سمیت ناشی از ارسنیک حاد نیست) ؛ این بیماری ها در هند بنگلادش و ... که از اب چاه استفاده میکردند ایجاد شد زیرا As در اب چاه بیشتر از اب جاری وجود دارد.

ه) عارضه آکنه در اثر سم (dioxin) یا Tcdd که یک ترکیب ارگانوکلره است و مکانیزم سمیت ان تخریب اندوکراین است و به وسیله این س م به رئیس جمهور امریکا حمله شد

*ساختار TCddمهم است



سم و محیط زیست:

مثال هایی از بررسی سم در محیط زیست:

* در کشور ما regulated toxicology برعهده سازمان غذا و دارو است

*فاضلاب اسید معدنی نباید در محیط ازاد شود

*مجسمه ای که در طول سالیان دراز اسیب ندید و طی ۶۰ سال اخیر به علت صناعی شدن کشور ها زیر باران اسیدی تخریب شد

*در گذشته سموم ارگانوکلره مثل (DDT دی کلرو دی فنیل تری کلرواتان) برای از بین بردن حشراتی مثل مالاریا و بیماری طاعون استفاده میشد (امروزه هم در بعضی موارد کاربرد دارد)

قبلا این سم را میخوردند یا حتی ان را به مردم اسپری میکردند و اعتقاد داشتند ddt حشره کش خیلی قوی و غیر مضر برای انسان است . اما امر وزه این سموم جای خود را به سموم ارگانوسفره داده اند ، گرچه سموم ارگانوسفره سمیت بیشتری دارند.

●عیوب سم ارگانوکلره:

۱) پایداری و دوام اثر بالا (در گذشته این دوام اثر بالا به نفع پیشگیری از مالاریا استنباط میشد)

۲) بسیار لیپوفیل و تجمع در بدن انسان

در اثر این دو عامل دوز ماده سمی بالا میرود و باعث ایجاد سمیت میشود و همچنین پایداری ان در محیط موجب ورود ان به خاک ، اب ، گیاهان و ... میشود و انسان و سایر موجودات را از بین میبرد.

● DDT مثالی از ناقص بودن علوم انسان درگذر زمان است.

* سم DDTدر عمق دریا به غلظت 3ppt است و هرچه به سطح نزدیک تر میشود تجمع میابد و تغلیظ میشود. و در نهایت مثلا در عقاب به 25 ppm میرسد

سوال : با توجه به اطلاعات بالا، فاکتور تجمع در عقاب چند است؟ $\frac{25\ ppm}{3\times10-6}= 8\times10^{6}$

این فاکتور بیش از ۸ میلیون برابر است.

●استاد توضیح بیشتری نداد؛برای اطلاعات بیشتر میتونین نوشته های انگلیسی داخل کادر رو مطالعه کنید.

BAF, BCF, BMF

- Bioaccumulation Factor (BAF) is the ratio of a test chemical's concentration in a test organism's tissues to that in the surrounding medium, when all potential uptake mechanisms are included.
- Bioconcentration Factor (BCF) is a specific case of BAF, when the uptake is only from the surrounding medium.
- Biomagnification Factor (BMF) is the ratio of a test chemical's concentration in the tissues of an organism, to that in the organism's prey.

●سموم ارگانوکلره (آلی کلره) و فلزات سنگین در بدن (استخوان، کبد،کلیه و بافت چربی) تجمع می پیدا میکنند و بادوام هستند و درواقع دوز آنها افزایش می یابد که باعث آسیب میشود.(هرچه سم پایدارتر باشد بهتر و راحت تر به بدن مبرسد.)

خانم راشل کارسون درباره سموم ارگانوکلره تحقیقات زیادی کرد و در کتاب بهارخاموش به چاپ رساند.

بهارخاموش: یعنی بهار می آید اما دیگر پرنده ای نیست که آواز بخواند زیرا این سموم مانع از تشکیل پوسته آهکی تخم پرندگان میشود.

دراین کتاب ۱۲ تا از این عوامل سمی نام برده شده که همه آنها منع شدند یا توصیه به کاهش مصرف آنها شد.

چرا سموم ارگانئکلره با این که در قطب شمال استفاده نمیشوند ولی در آن مناطق یافت میشوند ؟

به علت گردش منطقه ای سموم ارگانوکلره: درواقع سموم ارگانوکلره در مناطق گرمسیرتبخیر میشوند و به وسیله باد به مناطق سردتر رفته و به وسیله باران به مناطق سرد فرودمی ایند.

بهمین دلیل است که همه کشورها دراستفاده از سموم معاهده دارند، چون سموم گردش دارند و ممکن است به کشورهای دیگر آسیب بزنند.