



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

نکات طلایی سم شناسی کاسارت جهت آمادگی آزمون ها (۱)

سمیت فلزات و حلال ها و سمیت کبدی و کلیوی

نویسنده: سمیه کرمی مهاجری

همکاران: شکبیا فرهادپور، متین صادقی، دکتر امیر امیرخانی و نیلوفر رشیدی پور

Are you ready for toxicology exam?



در بحث سم شناسی ، سمیت فلزات و حلال ها و سمیت کبدی و کلیوی
مرجع سم شناسی کاسارت در قالب متنی ساده و قابل فهم برای آمادگی دانشجویان داروسازی و
سم شناسی جهت آزمون های جامع و ورودی دوره های تحصیلات تکمیلی جمع آوری گردیده
است.

سم‌شناسی	: کرمی مهاجری، سمیه، ۱۳۶۲ -
عنوان و نام پدیدآور	: نکات طلایی سم‌شناسی کاسارت جهت آمادگی آزمون‌ها (۱) : سمیت فلزات و حلال‌ها و سمیت کبدی و کلیوی/ نویسنده سمیه کرمی‌مهاجری، همکاران شکبیا فرهادپور...[و دیگران]: [برای] دانشگاه علوم پزشکی کرمان.
مشخصات نشر	: تهران: قوی سپید، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری	: ۱۰۸ص: مصور، نمودار.
شابک	: ۱۷۰۰۰۰۰ ریال: 978-622-93646-7-3
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: همکاران شکبیا فرهادپور، متین صادقی، امیر امیرخانی، نیلوفر رشیدی‌پور.
یادداشت	: کتاب حاضر برگرفته از کتاب " Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons,9th ed,2019" به ویراستاری کرتیس‌دی کلاسن است.
یادداشت	: کتابنامه: ص: ۱۰۹.
موضوع	: سم‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی) Toxicology -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: فرهادپور، شکبیا، ۱۳۷۵ -
شناسه افزوده	: کلاسن، کرتیس دی، ۱۹۴۸ - م.
شناسه افزوده	: Klaassen, Curtis D.
شناسه افزوده	: کاسارت، لوئیس ج.
شناسه افزوده	: Casarett, Louis J.
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
رده بندی کنگره	: RA۱۱۹۸
رده بندی دیویی	: ۶۱۵/۹۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۵۸۷۱۰۶
اطلاعات رکورد کتابشناسی	: فیبا

نکات طلایی سم شناسی کاسارت جهت آمادگی آزمون‌ها(۱) سمیت فلزات و حلال ها و سمیت کبدی و کلیوی

مؤلف: دکتر سمیه کرمی مهاجری

با همکاری : شکبیا فرهادپور، متین صادقی، دکتر امیر امیرخانی و نیلوفر

رشیدی پور

ناشر: انتشارات قوی سپید

شمارگان: ۲۰۰ نسخه

تعداد صفحه و قطع : ۱۰۸ / وزیری

چاپ و صحافی: ایران کهن

نوبت چاپ: اول، بهار ۱۴۰۳

قیمت: ۱۷۰۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۹۳۶۴۶-۷-۳

تهران شهرک غرب بلوار فرحزادی برج افق طبقه ۷ واحد ۵۳ - ۸۸۵۸۲۹۵۱

تمامی حقوق مادی و معنوی این اثر برای صاحب اثر محفوظ است . لذا هرگونه تکثیر و بازنویسی مطالب به هر نحو ممکن در هر گونه رسانه، کتاب، مجله، جزوه لوح فشرده و ... بدون اجازه کتبی صاحب اثر شرعاً حرام و پیگرد قانونی دارد

فهرست مطالب

فهرست مطالب	۳
معرفی علم سم شناسی	۸
علم سم شناسی	۹
سم چیست؟	۱۰
سم شناس کیست؟	۱۰
زیرشاخه های علم سم شناسی	۱۱
انواع اثرات نامطلوب	۱۴
واکنش های آلرژیک	۱۴
واکنش های منحصر به فرد	۱۵
سمیت فوری در مقابل سمیت تاخیری	۱۶
اثرات سمی برگشت پذیر	۱۷
اثرات سمی غیر قابل برگشت	۱۷
سمیت موضعی در مقابل سمیت سیستمیک	۱۷
اندام هدف برای سمیت یک ترکیب	۱۸
فعل و انفعالات مواد شیمیایی	۱۸
تحمل و تاب آوری!	۲۱
عوامل موثر بر رخ دادن یا ندادن یک پاسخ سمی	۲۲
ویژگی های مواجهه با سموم؛ مسیر و محل مواجهه	۲۲
ویژگی های مواجهه با سموم؛ مدت و دفعات مواجهه	۲۴
رسم نمودار غلظت-زمان برای مطالعات توکسیکوکینتیک	۲۵
روابط دوز-پاسخ؛ پایه و اساس سم شناسی مدرن	۲۶
تقسیم بندی روابط دوز-پاسخ	۲۷
روابط دوز-پاسخ فردی یا درجه بندی شده	Error! Bookmark not defined.
روابط کمی دوز-پاسخ	۲۸
برون یابی دوز در میان گونه ها؛ آلومتری	۳۱
اشکال منحنی دوز-پاسخ	۳۳
منحنی های دوز-پاسخ یکنواخت	Error! Bookmark not defined.
اثرات سمی حلال ها و بخارات	۳۵
نکات مقدماتی در خصوص حلال ها	۳۶

حلال هایی که به طور روزمره امکان مواجهه با آنها از منابع در دسترس وجود دارد. ۳۶
آیا تماس مزمن با حلال ها باعث انسفالوپاتی یا سندرم Chronic solvent-induced encephalopathy می شود؟ ۳۷

سه نوع انسفالوپاتی ناشی از حلال با توجه به علائم بالینی ۳۷

سوء مصرف حلال ها ۳۷

آلودگی محیطی با حلال ها ۳۸

راههای جذب حلال ها به ترتیب شیوع مسمومیت ۳۸

توزیع حلال ها در بدن ۴۰

متابولیسم حلال ها ۴۰

فاکتور های دخیل در حساسیت افراد به حلال ها ۴۱

هیدروکربن های کلره ۴۴

تری کلرو اتیلن (TCE) ۴۴

تتراکلرواتیلن پرکلرواتیلن (PERC) ۴۶

متیلن کلراید ۴۶

تترا کلرید کربن (CCl₄) ۴۷

کلروفرم ۴۷

هیدروکربن های آروماتیک ۴۸

بنزن ۴۸

تولوئن ۴۹

اتیل بنزن و گزیلن ۴۹

استیرن ۴۹

دی اتیلن گلیکول ۴۹

پروپیلن گلیکول ۵۰

اترهای گلیکول: اتیلن گلیکول مونوآلکیل ۵۰

سوخت و افزودنی های سوخت ۵۱

متیل ترشیاری بوتیل اتر ۵۲

سوخت جت یا jet proplant 8 (Jp-8) ۵۲

کروزول: C₆-C₁₂ ۵۲

دی سولفید کربن (CS₂) ۵۲

فلزات و شبه فلزات سمی ۵۴

نکات مقدماتی ۵۵

فاکتور هایی که سمیت با فلزات را تحت تاثیر قرار می دهند: ۵۵

پروتئین های اختصاصی برای اتصال به فلزات ۵۶

پروتئین های ناقل غشا ۵۶

تشکیل کمپلکس فلز با شلاتور یا Chelation ۵۷

همودیالیز همراه با شلاتور تراپی در مسمومیت با فلزات ۵۹

سمیت فلزات و مکانیسم های دخیل در سمیت ۵۹

آرسنیک ۵۹

برلیوم (Be) ۶۲

کادمیوم (Cd) ۶۴

Chromium(Cr) ۶۶

نیکل Ni ۶۷

کبالت (Co) ۶۸

تری والانت کرومیوم Cr III ۶۶

Copper (Cu) ۶۹

Magnesium Mg^{2+} ۷۰

مولیبدن Mo ۷۰

سلنیوم Se ۷۱

Zinc (Zn) ۷۲

گالیم (Ga) ۷۴

Gold (Au) ۷۵

لیتیم Li ۷۵

پلاتین (Pt) ۷۶

Error! Bookmark not defined. Minor Toxic Metal

آنتی مونی (Sb) ۷۷

باریم (Ba) ۷۸

ژرمانیوم Ge ۷۹

ایندیوم In ۷۹

Ag نقره ۷۹

Tin (Sn) ۸۰

وانادیوم Vi ۸۱

Error! Bookmark not defined. Heavy metals

آلومینیوم (Al) ۸۲

Error! Bookmark not defined. آنتی موآت

بیسموت ۸۲

Error! Bookmark not defined. کروم

اثرات سمی مواد بر بافت کبد ۸۲

Error! Bookmark not defined. Hepatic function

Error! Bookmark not defined. Structural organization

تقسیم بندی یک لوبول ۸۵

Error! Bookmark not defined. Acinus

Error! Bookmark not defined. Acinar zonation

انواع سلولهای موجود در بافت کبد ۸۶

سلول های اندوتلیال ۸۷

Kupfer Cells ۸۷

Error! Bookmark not defined. Bile

Error! Bookmark not defined. Bile formation

Error! Bookmark not defined. Molecular mechanism of Bile formation

نقض صفرا در دفع فلزات ۸۸

تغییر ساختاری در کانال های صفراوی ۸۹

Error! Bookmark not defined. Sinusoidal damage

Error! Bookmark not defined. Distraction of cyroston

Error! Bookmark not defined. Fatty liver

فیروز و سیروز ۹۱

اثرات سمی مواد بر بافت کلیه ۹۲

واکنش های سمی کلیه ۹۳

آناتومی عملکردی کلیه ۹۳

مناطق آناتومیک ۹۳

واحد عملکردی کلیه ۹۳

عروق کلیوی و گلومرول ۹۳

سرنوشت خون در کلیه و فیلتراسیون مطلوب ۹۴

لوله پروگزیمال ۹۴

حلقه هنله ۹۵

لوله دیستال و مجرای جمع کننده ۹۵

پاسخ های پاتوفیزیولوژیک در کلیه ۹۵

آسیب حاد کلیه ۹۵

Error! Bookmark not defined. Chronic Kidney Disease

دلایل حساسیت کلیه به سمیت ۹۷

آسیب انتخابی در بافت کلیه ۹۸

آسیب گلومرولی ۹۸

لوله پروگزیمال ۹۸

حلقه هنل/توبول دیستال/جمع آوری آسیب مجرای ۹۹

آسیب پاپیلاری ۹۹

ارزیابی عملکرد کلیه ۱۰۰

مکانیسم های بیوشیمیایی / واسطه های آسیب سلول های کلیوی ۱۰۱

مرگ سلولی ۱۰۱

سمیت ذاتی یا سمیت بوسیله تولید واسطه های سمی. **Error! Bookmark not defined.**

نفروتوکسیکانت های خاص ۱۰۲

فلزات سنگین ۱۰۲

$\alpha 2u$ -گلوبولین القا شده شیمیایی نفروپاتی ۱۰۴

هیدروکربن های هالوژنه ۱۰۴

اسید Aristolochic و سموم قارچی ۱۰۵

عوامل درمانی ۱۰۶

مراجع ۱۰۸

فصل ۱

معرفی علم سم شناسی



بسان درختی است گردنده دهر
گهی زهر بارش گهی پادزهر

تعریف علم سم شناسی

- ❖ علم مطالعه اثرات نامطلوب ترکیبات شیمیایی، بیولوژیکی، یا فیزیکی روی موجودات زنده و محیط
- ✓ ترکیبات شیمیایی مصنوعی: مواد سمی که اگر چه ممکن است به طور طبیعی تولید شوند، اما توسط سیستم های بیولوژیکی تولید نمی شوند. مواد شیمیایی بر حسب تقسیم بندی می شوند:
- حالت فیزیکی (گاز، گرد و غبار، مایع)
 - اندازه (نانوذرات)
 - پایداری شیمیایی یا واکنش پذیری (منفجره، قابل اشتعال، خورنده)
 - ساختار شیمیایی عمومی (آمین آروماتیک، هیدروکربن هالوژنه و غیره)
 - توانایی ایجاد سمیت (بسیار زیاد سمی، بسیار سمی، کمی سمی و غیره)
 - مکانیسم های بیوشیمیایی سمیت (محرک، اکسید کننده، عامل آلکیل کننده، مهار کننده کولین استراز و مختل کننده غدد درون ریز)
 - شرایط خاص مواجهه با آن (آلاینده های محیطی، مواجهه های شغلی، و سموم حاد و مزمن)

مثال برای آلاینده های محیطی:

- دیوکسین (۲،۳،۷،۸-تتراکلرودیابنزو-p-دیوکسین^۱) که حین تولید و/یا احتراق مواد شیمیایی آلی کلردار تولید می شود و سمیت پوستی به نام کلرآکنه تولید می کند.
- تولید پلی آروماتیک هیدروکربن ها که از احتراق مواد آلی از طریق آتش سوزی جنگل، احتراق زغال و کشیدن سیگار تولید می شوند.
- آلودگی منابع آب با فلزات سمی مانند آرسنیک و سموم کشاورزی (آفت کش ها (۲)) و دارو های شیمیایی از دیگر مواد شیمیایی سمی می باشند.

- ✓ سموم بیولوژیک: توکسین هایی که از گیاهان و موجودات میکروبی سرچشمه می گیرند و یا زهرهایی که توسط حیوانات به منظور آسیب رساندن به شکارچیان آزاد می شوند.

مثال برای توکسین:

- آفلاتوکسین که توسط قارچ آسپرژیلوس که روی غذاهایی مانند ذرت و آجیل رشد می کند؛ تولید و منتشر می شود و منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان کبد می شود.

¹ TCDD

نکته: رشته های مرتبط با علم سم شناسی: شیمی، زیست شناسی، فیزیولوژی، آسیب شناسی، ارماکولوژی، زیست شناسی مولکولی، فیزیک و آمار

سم چیست؟

تقریباً هر ماده شیمیایی شناخته شده ای در صورت وجود مقادیر کافی، پتانسیل ایجاد سمیت را دارد. پاراسلسوس (۱۴۹۳ تا ۱۵۴۱)، پزشک، دانشمند و فیلسوف سوئیسی/آلمانی/اتریشی، این را به خوبی بیان می کند، که «چه چیزی وجود دارد که سم نباشد؟ همه چیز سم است و هیچ چیز بدون سم نیست. فقط دوز تعیین می کند که یک چیز سم نیست. این اصل اغلب با این جمله خلاصه می شود که «دوز تعیین کننده سم است.»

معیار کشندگی حاد برای یک ماده شیمیایی بیولوژیک

Lethal dose 50 یا LD50: دوز مورد نیاز از مواد شیمیایی برای ایجاد مرگ در ۵۰ درصد حیوانات تحت درمان معادل دوز کشندگی ۵۰ می باشد. مواد شیمیایی از جهت توانایی ایجاد سمیت و یا مرگ متفاوت هستند.

— مواد بسیار سمی: LD50 در حد میکروگرم مانند سم بوتولینوم

— مواد نسبتاً بی ضرر: LD50 در حد بیش از چندین گرم مانند اتیل الکل

✓ نکته: معیارهای کشندگی حاد مانند LD50 به طور دقیق طیف کاملی از پاسخ های سمی یا خطرات مرتبط با قرار گرفتن در معرض یک ماده شیمیایی را منعکس نمی کند.

— به عنوان مثال، برخی از مواد شیمیایی ممکن است اثرات سرطان زا، تراژونیک یا عصبی رفتاری در دوزهایی داشته باشند که هیچ آسیب حاد یا کشنده ای ایجاد نمی کنند.

عوامل موثر بر حساسیت افراد و گونه های مختلف در مقابل سموم

سن، ژنتیک، رژیم غذایی، بیماری های زمینه ای و مواجهه همزمان با سایر سموم

وظایف سم شناس

- ✓ بررسی و ارتباط بین ماهیت سموم
- ✓ شناسایی رویکردهایی برای پیشگیری یا کاهش آسیب وارده به سلامت انسان، حیوان و محیط
- ✓ شناسایی مکانیسم های سلولی، بیوشیمیایی و مولکولی اثر سموم
- ✓ تعیین میزان اختلالات عملکردی در اندام های حیاتی
- ✓ ارزیابی احتمال وقوع یک رویداد نامطلوب با بررسی رابطه بین دوز و راه تماس با سموم با اثرات نامطلوب

○ به این بررسی "ارزیابی ریسک"^۱ می گویند به معنای تخمین کمی از اثرات بالقوه یک ماده شیمیایی بر سلامت انسان و محیط زیست در سطوح خاص مواجهه (مانند باقیمانده آفت کش ها در غذا و آلاینده های شیمیایی در آب آشامیدنی)

زیرشاخه های علم سم شناسی

سم شناسی مکانیسمی که مکانیسم های سلولی، بیوشیمیایی و مولکولی دخیل در سمیت را شناسایی می کند.

کاربرد نتایج مطالعات مکانیسمی:

۱- در تعیین اینکه آیا یک پیامد نامطلوب (مانند سرطان و نقایص مادرزادی) مشاهده شده در حیوانات آزمایشگاهی ممکن است در انسان رخ دهد؟

مثال ها:

- مکانیسم های رایج (مهار استیل کولین استراز، القای استرس اکسیداتیو) مسئول سمیت اکثر حشره کش های ارگانوفسفره در انسان می باشند (۵).

- شیرین کننده ساخارین منجر به سرطان مثانه در موش ها می شود ولی در انسان ها خیر؛ به این دلیل که مطالعات مکانیسمی نشان داده اند که سرطان مثانه تنها در شرایطی القا می شود که غلظت بالای ساخارین در ادرار یک رسوب کریستالی را در مثانه تشکیل می دهد.

۲- در طراحی و تولید مواد شیمیایی ایمن جایگزین و در درمان های مسمومیت شیمیایی و درمان بیماری

مثال: تجویز تالیدومید در سال ۱۹۶۲ به عنوان یک داروی آرام بخش برای زنان باردار بدلیل ایجاد نقایص مادرزادی ممنوع شد. مکانیسم مولکولی تالیدومید تداخل با بیان ژن های مسئول تشکیل عروق خونی (فرآیندی به نام رگ زایی) می باشد. جالبه بدونید با درک این مکانیسم، تالیدومید به عنوان یک درمان ارزشمند برای برخی از بیماری های عفونی (مانند جذام) و مولتیپل میلوما با محدودیت مصرف در بارداری مورد استفاده قرار می گیرد.

۳- کمک به درک بهتر دانش فیزیولوژی پایه، فارماکولوژی، زیست شناسی سلولی و بیوشیمی ظهور تکنولوژی های جدید در زیست شناسی مولکولی و ژنتیک اکنون ابزارهایی را برای سم شناسان مکانیسمی فراهم می کند تا دقیقاً تفاوت انسان ها با حیوانات آزمایشگاهی را در پاسخ به مواد سمی کشف کنند.

سم شناس ارزیابی خطر^۲

¹ Risk assessment

² Hazard assessment toxicologist

یک سم شناس ارزیابی خطر، آزمایش سمیت را انجام می دهد که اطلاعات جامعی را برای ارزیابی ایمنی یک ماده شیمیایی برای انسان و محیط زیست و برای برآوردن الزامات مهم نظارتی ارائه می دهد.

آزمایش های سمیت شامل: سیستم های کشت سلولی یا حیوانات آزمایشی
خطر یک ماده شیمیایی یا عملی است که باعث آسیب می شود، در حالی که ریسک احتمال اینکه یک خطر منجر به آسیب شود، می باشد. ریسک بر اساس میزان قرار گرفتن در معرض خطر تعیین می شود.

سم شناس نظارتی

بر اساس داده های ارائه شده توسط سم شناسان توصیفی و مکانیسمی، تصمیم می گیرد که آیا یک دارو یا سایر مواد شیمیایی دارای ریسک به اندازه کافی کم (یا در مورد داروها، ریسک مطلوب) است تا برای یک هدف مشخص به بازار عرضه شود.

✓ برخی سازمان ها و قوانین نظارتی:

○ سازمان غذا و دارو (سازمان غذا و دارو)^(۱)

▪ صدور مجوز فروش به داروها، لوازم آرایشی و افزودنی های غذایی در بازار ایالات

متحده بر اساس قانون فدرال غذا، دارو و آرایشی (FFDCA^۲)

▪ تامین حمایت مالی برای پاکسازی محل های حاوی مواد شیمیایی سمی با

اجرای قانون پاسخ زیست محیطی جامع، جبران خسارت و بدهی است.

○ آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده (EPA^۳)

▪ نظارت بر تولید و کاربرد مواد شیمیایی بر اساس قانون فدرال حشره کش، قارچ

کش و جونده کش (FIFRA^۴)، قانون کنترل مواد سمی (TSCA^۵)، حفاظت

از منابع و قانون بازیابی (RCRA^۶)، قانون آب آشامیدنی ایمن و قانون هوای

پاک

○ اداره ایمنی و بهداشت شغلی وزارت کار (OSHA^۷)

▪ جهت اطمینان از وجود شرایط ایمن و سالم در محل کار

○ موسسه ملی ایمنی و بهداشت حرفه ای (NIOSH^۸)

^۱ Food and Drug Administration

^۲ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

^۳ Environmental Protection Agency

^۴ Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act

^۵ Toxic Substances Control Act

^۶ Resource Conservation and Recovery Act

^۷ Occupational Safety and Health Administration

^۸ National Institute for Occupational Safety and Health

- بخشی از مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC^۱) در وزارت بهداشت و خدمات انسانی (DHHS^۲) و مسئول انجام تحقیقات و ارائه توصیه هایی برای پیشگیری از آسیب و بیماری مرتبط با شغل
- کمیسیون ایمنی محصولات مصرفی (CPSC^۳)
- مسئول محافظت از مصرف کنندگان در برابر مواد خطرناک خانگی
- وزارت حمل و نقل (DOT^۴)
- تأیید حمل و نقل بی خطر مواد سمی در تجارت های بین ایالتی با استفاده از برچسب و بسته بندی مناسب
- کمیسیون تنظیم مقررات هسته ای (NRC^۵)
- نظارت بر استفاده غیرنظامی از مواد هسته ای برای حفاظت از سلامت و ایمنی انسان ها و محیط زیست

سم شناسی پزشکی قانونی

برای کمک به تعیین علت مرگ و تعیین شرایط و موقعیت آن در تحقیقات پس از مرگ

سم شناسی بالینی

در قلمرو علم پزشکی است که به بیماری های مرتبط با مواد سمی در زمینه طب اورژانس و مدیریت مسمومیت مربوط می شود.

✓ وظایف سم شناس بالینی:

- ۱- تلاش ها برای درمان بیماران مسموم با داروها یا سایر مواد شیمیایی
- ۲- توسعه تکنیک های جدید برای درمان مسمومیت ها
- ۳- ارائه اطلاعات عمومی در مورد درمان و پیشگیری اغلب از طریق شبکه ملی مراکز کنترل مسمومیت

سم شناسی محیطی یا بهداشت محیط

بر تأثیر آلاینده های شیمیایی در محیط بر موجودات بیولوژیکی شامل انسان، ماهی، پرندگان، حیوانات زمینی و گیاهان تمرکز دارد.

¹ Centers for Disease Control and Prevention

² Department of Health and Human Services

³ Consumer Product Safety Commission

⁴ Department of Transportation

⁵ Nuclear Regulatory Commission

✓ اکوتوکسیکولوژی یک حوزه تخصصی در سم شناسی محیطی است که بر اثرات مواد سمی بر پویایی جمعیت در یک اکوسیستم تمرکز دارد.

انواع اثرات نامطلوب

همانطور که داروهای تجویزی اثرات مختلف دارند و معمولاً تنها یکی از این عملکردها درمانی است و تمام پاسخ های دیگر به عنوان عوارض جانبی در نظر گرفته می شوند. مواد شیمیایی هم طیف گسترده ایی از انواع اثرات نامطلوب دارند که برخی مضر و برخی دیگر مضر نیستند.

✓ گاهی از اثرات نامطلوب دارو ها برای درمان بیماری دیگری استفاده می شود:
به عنوان مثال، داروی سیلدنافیل در ابتدا برای کاهش فشار خون تجویز شد و در بیماران مرد نعوظ پایدار را به عنوان یک عارضه جانبی ایجاد می کرد و امروزه برای درمان اختلال نعوظ تحت نام تجاری Viagra تجویز می شود.

واکنش های آلرژیک

آلرژی شیمیایی و حساسیت بیش از حد واکنش های نامطلوب سیستم ایمنی بدن به یک ماده شیمیایی در پاسخ به مواجهه قبلی با آن ماده شیمیایی یا یک ماده شیمیایی که از نظر ساختاری مشابه است، می باشد.

✓ پس از ایجاد حساسیت با مواجهه قبلی، واکنش های آلرژیک بعدی در اثر قرار گرفتن در معرض دوزهای نسبتاً بسیار کم مواد شیمیایی ایجاد شود.

✓ برای یک فرد خاص، واکنش های آلرژیک می تواند وابسته به دوز باشد:
به عنوان مثال، شدت پاسخ آلرژیک به پیچک سمی یا سماق سمی به میزان قرار گرفتن پوست در معرض روغن های اوروشیول موجود در برگ ها مربوط می شود.

✓ اما، بیشتر مواد شیمیایی و محصولات متابولیکی آنها به اندازه کافی بزرگ نیستند که توسط سیستم ایمنی به عنوان یک ماده خارجی شناسایی شوند.

○ راه حل هوشمندانه: «المرء علی دین خلیله و قرینه؛ انسان بر کیش دوست و همنشین خود است.»

😊 این مواد شیمیایی ابتدا با یک پروتئین خودی یا درون زا، که هاپتن نامیده می شود، برای تشکیل یک آنتی ژن (یا ایمونوژن) دوست می شوند و کمپلکس هاپتن-پروتئین (آنتی ژن) قادر است سیستم ایمنی را برای تشکیل آنتی بادی در یک بازه زمانی ۱ یا ۲ هفته ای تحریک کند.

✓ پس از مواجهه بعدی با ماده شیمیایی، آنتی ژن توسط آنتی بادی هایی که قبلاً در بدن تولید شده بود، شناسایی می شود که منجر به طیفی از پاسخ های آلرژیک با شدت های مختلف (از خفیف تا شوک آنافیلاکتیک کشنده) می شود.

برخی از واکنش های حساسیت زا، مانند واکنش های آلرژیک به آجیل، صدف، و سایر غذاها و همچنین برخی از آنتی بیوتیک ها و زنوبیوتیک ها ممکن است شدید و گهگاه کشنده باشند.

واکنش های منحصر به فرد

این واکنش به واکنش غیر طبیعی یک فرد به یک ماده شیمیایی بر اساس ژنتیک یا سایر عوامل حساسیت فردی از جمله استرس التهابی، عفونت، اختلال عملکرد میتوکندری و عوامل محیطی اشاره دارد.

ویژگی های واکنش های منحصر به فرد

- ✓ از نظر کیفی شبیه به آنچه در افراد دیگر مشاهده می شود، است؛ اما به دلیل حساسیت شدید آن افراد خاصی در دوزهای پایین رخ نیز می دهند.
- ✓ ممکن است با تاخیر شروع شوند.
- ✓ معمولاً وابسته به دوز نمی باشند.

عوامل موثر در بروز واکنش های منحصر به فرد:

- ✓ تفاوت های فردی در توانایی تشکیل یک واسطه واکنشی (معمولاً از طریق اکسیداسیون به یک واسطه الکتروفیل)
- ✓ تفاوت های فردی در توانایی سم زدایی واسطه های فعال (معمولاً از طریق هیدرولیز یا کونژوگه کردن)
- ✓ تفاوت های فردی در توانایی ایجاد یک پاسخ ایمنی از طریق آنتی ژن های لکوسیت انسانی (HLA^۱) و همچنین سلول های T
- ✓ تفاوت های فردی در توانایی در مسیر های مرگ سلولی

- واکنش های منحصر به فرد در پوست شامل علائم پوستی از خفیف تا شدید و تهدید کننده زندگی: علائم شامل بثورات ماکولوپاپولار، کهیر، واکنش های دارویی همراه با ائوزینوفیلی و علائم سیستمیک، نکروز اپیدرمی سمی و سندرم استیونز جانسون

¹ Human Leukocyte Antigens

مثال های واکنش های منحصر به فرد در پوست: دی نیتروکلروبنزن (مواد تشکیل دهنده صنعتی)، پمپراسیلین (آنتی بیوتیک)، آباکاویر (دارو ضد ویروس ¹HIV)، آلوپورینول (دارو نقرس)، نویراپین (داروی ضد ویروس HIV) و کاربامازپین (داروی ضد تشنج)

- واکنش های منحصر به فرد در کبد شامل سمیت کبدی یا کلستاتیک

مثال های واکنش های منحصر به فرد در کبد: هالوتان (بیهوش کننده)، نیتروفلورانتوئین (آنتی بیوتیک)، آموکسی سیلین/کلاوولونات (آنتی بیوتیک)، و فلوکلوکساسیلین (آنتی بیوتیک)

- واکنش های منحصر به فرد در سیستم خونساز شامل درگیری سلول های خونی

مثال های واکنش های خونی منحصر به فرد دارویی: هپارین (ضد انعقاد)، آلفا متیل دوپا (داروهای ضد فشار خون)، و کلرامفنیکل (آنتی بیوتیک)

- واکنش های منحصر به فرد در سیستم ایمنی: واریانت های ژنتیکی در HLA ها که پروتئین های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی را در انسان رمزگذاری می کنند، به شدت در واکنش های حساسیت بیش از حد برای تعدادی از داروها و مواد شیمیایی نقش دارند.

مثال های واکنش های ایمنی منحصر به فرد دارویی: واریانت ژنتیکی HLA-B*57:01 یک فاکتور خطر مهم برای واکنش های حساسیت بیش از حد ناشی از قرار گرفتن در معرض داروی اچ آی وی آباکاویر (سمیت پوستی) و آنتی بیوتیک فلوکلوکساسیلین (سمیت کبد) است. به طور مشابه، آلل HLA-B*15:02 یک عامل خطر برای واکنش های دارویی منحصر به فرد از جمله سندرم استیونز-جانسون مرتبط با داروی ضد تشنج کاربامازپین است.

سمیت فوری در مقابل سمیت تاخیری

اثرات سمی یک ماده شیمیایی می تواند به سرعت پس از یک بار قرار گرفتن در معرض آن ایجاد شود یا ممکن است برای مدتی به تعویق بیفتد.

سمیت فوری: اثرات سریع سیانید هیدروژن یا گازهای اعصاب مانند سارین (سلاح شیمیایی) بر سیستم قلبی عروقی، تنفسی و عصبی و در نهایت مرگ در عرض چند دقیقه

تشخیص سمیت تاخیری مواد شیمیایی ممکن است ماهها یا سالها طول بکشد:

✓ ۲۰ تا ۳۰ سال بعد: افزایش ریسک ابتلا به سرطان واژن در دختران زنانی که در دوران بارداری

دی اتیل استیل بسترول را برای جلوگیری از زایمان زودرس دریافت کرده اند.

✓ حداقل تا چند روز بعد: سمیت عصبی تاخیری پس از قرار گرفتن در معرض برخی

حشره کش های ارگانوفسفره (۲) و تری اورتوکرسیل فسفات به علت ایجاد باند کووالانسی در

آنزیم نوروپاتی تارگت استراز است.

¹ Human Immunodeficiency Virus

اثرات سمی برگشت پذیر

احتمال برگشت پذیر شدن پاسخ سمی تا حد زیادی به توانایی بافت آسیب دیده برای سازگاری، ترمیم و بازسازی بستگی دارد.

✓ بنابراین، برای بافت هایی مانند کبد و دستگاه گوارش که توانایی بالایی در بازسازی دارند، بسیاری از آسیب ها برگشت پذیر هستند.

— چند روز پس از قرار گرفتن در معرض استامینوفن ← پاسخ تطبیقی کبد شامل تکثیر سلول های کبدی باقی مانده مرکز لوبولار و تمایز سلول های بنیادی بیضی شکل

— به دلیل تکثیر سریع سلول های اپیتلیال ناحیه کریپت روده، دستگاه گوارش به سمیت سلولی داروی ضد سرطان بسیار حساس است، اما همچنین قادر به ترمیم و بازسازی پرزهای روده با انتروسیست های جدید است.

محدودیت هایی برای این ظرفیت ترمیم وجود دارد، و دوزهای بسیار بالا ممکن است بر این پاسخ تطبیقی غلبه کند که منجر به از دست دادن دائمی عملکرد و نارسایی بالقوه کشنده کبدی شود.

اثرات سمی غیر قابل برگشت

سیستم عصبی مرکزی توانایی بسیار محدودی برای تقسیم و جایگزینی نورون های آسیب دیده دارد که آسیب را تا حد زیادی غیر قابل برگشت می کند.

از دست دادن مداوم نورون های دوپامینرژیک تحت تاثیر نورو توکسین ۱-متیل ۴-فنیل پیریدینیوم منجر به علائمی شبیه پارکینسون می شود.

سرطان ها و نقایص مادرزادی ناشی از قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی، پس از وقوع، اغلب به عنوان اثرات سمی غیر قابل برگشت در نظر گرفته می شوند.

به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض داروی ضد رگ زایی تالیدومید در دوران جنینی از تشکیل اندام های دست ها و پاها جلوگیری می کند که اثری که قابل برگشت نیست. در نتیجه، بچه ها با دست ها و پاهای کوتاه یا از دست رفته به دنیا می آیند که به آن فوکوملیا می گویند.

✓ بنابراین، درک ظرفیت بازسازی و ترمیم اندام هدف برای مقابله با اثرات سمی یک ماده شیمیایی مهم است.

سمیت موضعی در مقابل سمیت سیستمیک

اثرات موضعی در در محل تجویز دارو یا تماس با سم رخ می دهند که در خصوص مواد بسیار واکنش پذیر مانند اسیدها و بازهای قوی رخ می دهد.

- گاز کلر با بافت ریه در محل تماس واکنش نشان می دهد و باعث آسیب و تورم ریه ها می شود (اثرات موضعی).
- تترااتیل سرب در محل تماس، اثراتی را بر روی پوست ایجاد می کند.

اثرات سیستمیک مستقیم مستلزم جذب و توزیع یک ماده سمی از نقطه ورود آن به محل دوری است که در آن اثرات مخرب ایجاد می شود.

- جذب مقدار بسیار کمی از گاز کلر در جریان خون عواقب مرگبار خواهد داشت (اثر سیستمیک).
- سرب تترااتیل بعد از ورود به خون اثرات معمول خود را بر سیستم عصبی مرکزی و سایر اندامها ایجاد می کند.

اثرات سیستمیک غیرمستقیم ناشی از وقایع ثانویه آسیب سم بر یک سیستم می باشد.

- آسیب کلیه پس از سوختگی شدید با اسید یک اثر سیستمیک غیر مستقیم است زیرا ماده سمی به کلیه نمی رسد.

اندام هدف برای سمیت یک ترکیب

درجه سمیت سیستمیک همه مواد در همه اندام ها مشابه نمی باشد، ولی در عوض، آنها معمولاً سمیت عمده خود را فقط در یک یا دو اندام ایجاد می کنند. این مکان ها به عنوان اندام های هدف سمیت برای یک ماده شیمیایی خاص شناخته می شوند.

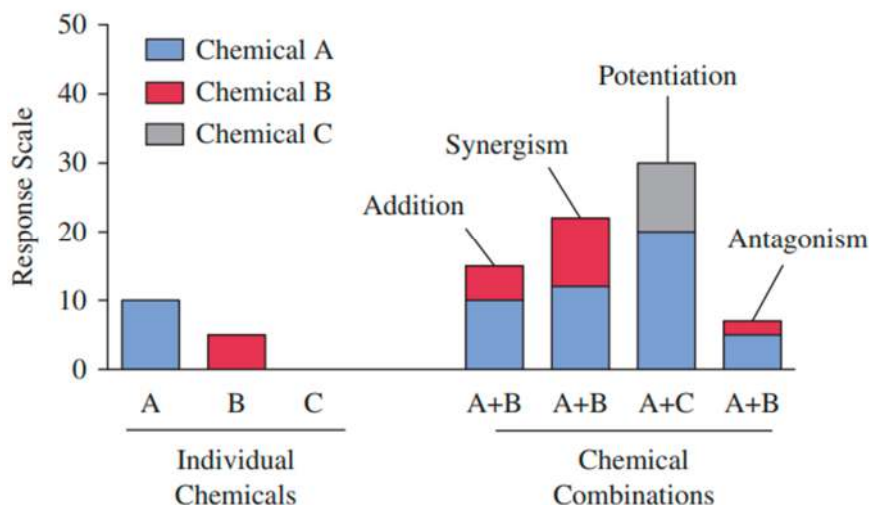
✓ اندام هدف سمیت همیشه محل بالاترین غلظت آن ماده شیمیایی نیست، اگرچه ممکن است در برخی موارد درست باشد.

- سرب در استخوانها تجمع می یابد، اما اثرات سمی آن در بافت های نرم، به ویژه مغز رخ می دهد.

- حشره کش دی کلرودی فنیل تری کلرواتان به دلیل خاصیت شیمیایی چربی دوست در بافت چربی متمرکز می شود، اما هیچ اثر سمی شناخته شده ای در بافت چربی ایجاد نمی کند. با این حال، اندام های هدف اولیه برای سمیت دی کلرودی فنیل تری کلرواتان، مغز و دستگاه تناسلی زنانه است.

فعل و انفعالات مواد شیمیایی

چگونه مواد شیمیایی مختلف در بدن انسان ممکن است با یکدیگر تعامل داشته باشند؟ این فعل و انفعالات ممکن است بر تعدادی از فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله جذب، اتصال به پروتئین، سیگنال دهی گیرنده، و تبدیل زیستی و دفع یک یا هر دو سموم متقابل تأثیر بگذارد.



تصویری از پاسخ ها به دنبال فعل و انفعالات شیمیایی مختلف. داده ها پاسخ تئوری به سه ماده شیمیایی مختلف را به تنهایی یا در ترکیب نشان می دهد. همانطور که نشان داده شده است، مواد شیمیایی A و B هنگامی که به تنهایی استفاده می شوند پاسخ های قابل اندازه گیری دارند، در حالی که ماده شیمیایی C اینگونه نیست. چهار مثال مختلف از فعل و انفعالات شیمیایی، یعنی اثرات افزایشی یا Addition، هم افزایی یا Synergism، تقویت یا Potentiation، و آنتاگونیسم یا Antagonism، ترسیم شده است.

انواع فعل و انفعالات بین داروها، سموم و غذایی:

- اثر افزایشی: پاسخ های ترکیبی دو ماده شیمیایی برابر با مجموع پاسخ ها به هر ماده شیمیایی به تنهایی است ($2+3=5$).

به عنوان مثال، در مسمومیت همزمان با دو حشره کش ارگانوفسفره، مهار آنزیم های استیل کولین استراز ($AChE^1$) بر اساس توانایی نسبی هر یک در مهار $AChE$ معمولاً افزایشی است.

- اثر هم افزایی: پاسخ های ترکیبی دو ماده شیمیایی بسیار بیشتر از مجموع پاسخ ها به هر ماده شیمیایی به تنهایی است ($2+2=20$).

برای مثال، تتراکلرید کربن و اتانول ترکیبات سمی برای کبد هستند، اما درمقایسه با میزان آسیب در یک دوز معین به هنگام تجویز تکی، در تجویز همزمان آسیب کبدی بسیار بیشتری نسبت به انتظار ایجاد می کنند.

¹ Acetylcholinesterase

- تقویت: یک ماده روی یک بافت یا سیستم خاصی سمیت ایجاد نمی کند، اما وقتی به ماده شیمیایی دیگر اضافه می شود، آن ماده شیمیایی را بسیار سمی تر می کند ($10 = 1 + 9$).

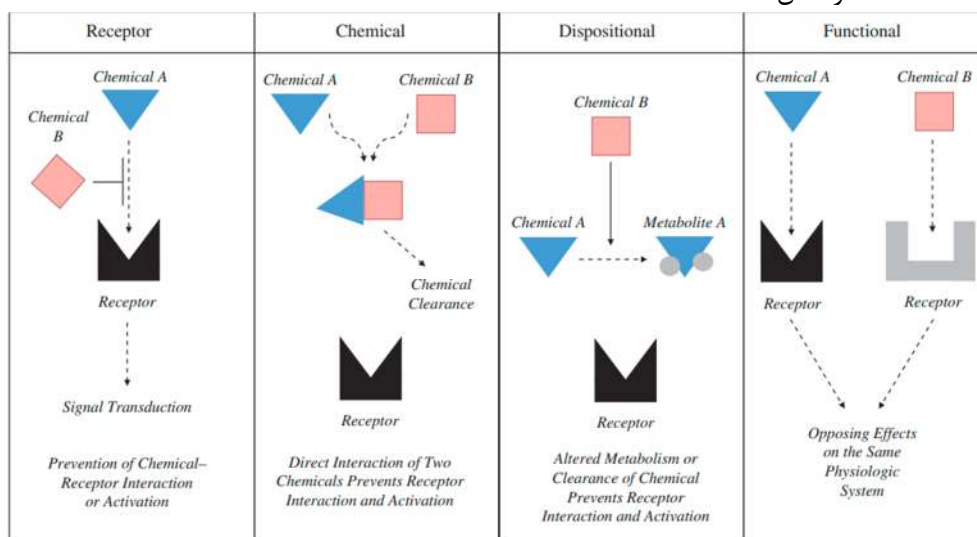
برای مثال ایزوپروپانول به خودی خود سمیت کبدی ندارد، اما زمانی که آن را در ترکیب با تتراکلرید کربن تجویز می کنند، سمیت کبدی تتراکلرید کربن بسیار بیشتر از زمانی است که به تنهایی تجویز می شود.

- آنتاگونیسم: دو ماده شیمیایی که با هم تجویز می شوند با اعمال یکدیگر تداخل داشته باشند یا یکی با عمل دیگری تداخل داشته باشد. کاربرد آنتاگونیسم در سم شناسی و داروشناسی:

۱. شناسایی مکانیسم های مهم سمیت

۲. در ایجاد پادزهر مطلوب

آنتاگونیسم می تواند با مکانیسم های متعددی رخ دهد. در شکل زیر چهار نوع مختلف شامل گیرنده یا Receptor، شیمیایی یا Chemical، Dispositional و عملکردی یا Functional از نشان داده شده است.



۱- آنتاگونیسم گیرنده یا مسدود کننده: دو ماده شیمیایی که به یک گیرنده متصل می شوند، اثر کمتری نسبت به افزودن اثرات جداگانه شان با هم ایجاد می کنند ($8 = 4 + 4$) یا زمانی که یک ماده شیمیایی جلوی اثر ماده شیمیایی دوم را می گیرد ($1 = 0 + 1$).

✓ این تداخل در درمان بالینی مسمومیت ها مورد استفاده قرار می گیرد:

- نالوکسون نوعی آنتاگونیست گیرنده، اثرات تضعیف کنندگی تنفسی مورفین و سایر مخدرهای شبه مورفین را با اتصال رقابتی به همان گیرنده درمان می کند

- استفاده از داروی ضد استروژن تاموکسیفن برای کاهش خطر ابتلا به سرطان سینه در میان زنانی است که در معرض خطر بالای این سرطان مرتبط با استروژن هستند. تاموکسیفن به عنوان یک آگونیست نسبی، به طور رقابتی از اتصال استرادیول به گیرنده آن جلوگیری می کند.

- درمان مسمومیت با حشره کش ارگانوفسفره با آتروپین از طریق مسدود کردن فیزیولوژیک "برهم کنش لیگاند-گیرنده"

۲- **آنتاگونیسم شیمیایی یا غیرفعال سازی:** صرفاً یک واکنش شیمیایی مستقیم بین دو ترکیب است که محصول سمی کمتری تولید می کند. مثال ها:

- اسید ۲،۳-دی مرکاپتوسوکسینیک اسید (¹DMSA؛ سوکسیمر) با اتصال به یون های فلزی مانند آرسنیک، جیوه و سرب منجر به کاهش سمیت آنها می شود.

- استفاده از پروتئین سولفات به عنوان یک پروتئین قوی با وزن مولکولی کم با تشکیل کمپلکس پایدار با هیپارین، فعالیت ضد انعقادی آن را ملغا می کند.

۳- **آنتاگونیسم فارماکوکینتیکی:** تغییر در جذب، توزیع، تبدیل زیستی (متابولیسم) یا دفع یک ماده شیمیایی به نحوی که غلظت و/یا مدت حضور ماده شیمیایی در اندام هدف کاهش یابد. مثال ها:

- جلوگیری از جذب یک ماده سمی با استفاده از زغال چوب فعال

- افزایش دفع یک ماده شیمیایی با تجویز یک دیورتیک اسمزی یا تغییر در pH ادرار

- افزایش فعالیت آنزیم های متابولیسمی با فنوباریتال ➡ افزایش متابولیسم ضد انعقاد وارفارین ➡ کاهش سمیت

- مهارکننده فعالیت آنزیم میکروزومی (مانند پیپرونیل بوتاکسید) ➡ کاهش تولید متابویت سمی حشره کش ارگانوفسفره پاراتیون ➡ کاهش سمیت پاراتیون

۴- **آنتاگونیسم عملکردی:** دو ماده شیمیایی با ایجاد اثرات متضاد بر عملکرد فیزیولوژیکی یکسان، که اغلب از طریق مسیرهای سیگنالینگ متفاوت اتفاق می افتد، یکدیگر را خنثی می کنند (۰ = ۴+ -۴). مثال:

- نوراپی نفرین وریدی با فعال کردن گیرنده های α-آدرنرژیک کاهش فشار خون ناشی از مسمومیت شدید با باربیتورات که در اثر فعال شدن گیرنده های را GABA_A ایجاد شده است، را خنثی می کند.

تحمل و تاب آوری!

فرآیند تحمل: قرار گرفتن مکرر (روزها یا هفته ها) در معرض یک ماده شیمیایی می تواند اثرات دارویی یا سمیت آن را کاهش دهد.

✓ انواع تحمل:

۱- تحمل متقاطع: مواد شیمیایی که از نظر ساختاری مرتبط می باشند، باعث کاهش پاسخ می شوند.

¹ Dimercapto Succinic Acid

۲- تحمل موضعی: مقدار ماده شیمیایی که به محل اثر می‌رسد در طول زمان کاهش می‌یابد و منجر به کاهش واکنش بافت می‌شود. مثال:

— فنوباریتال، نوعی باربیتورات، با افزایش بیان آنزیم‌هایی در کبد که مسئول متابولیسم آن به محصولات غیرفعال دارویی هستند، نسبت به خود در کبد تحمل ایجاد می‌کند.

۳- تحمل شیمیایی یا سلولی: ناشی از در دسترس بودن کمتر گیرنده‌ها و/یا واسطه‌ها (مانند انتقال دهنده‌های عصبی) است. مثال:

— با قرار گرفتن مکرر در معرض مورفین {که به گیرنده اپیوئیدی متصل می‌شود}، پروتئینی به نام بتا آرسستین-۲ به گیرنده مواد اپیوئیدی متصل می‌شود که منجر به حساسیت زدایی و ایجاد تحمل به مورفین می‌شود.

نکته: در مورد مکانیسم‌های سلولی مسئول تغییر پاسخ بافت به یک ماده شیمیایی سمی نسبتاً کمتر از آنچه در مورد تحمل موضعی شناخته شده است، شناخت وجود دارد.

عوامل موثر بر رخ دادن یا ندادن یک پاسخ سمی

برای القای مسمومیت در یک سیستم بیولوژیکی لازم است که غلظت‌های کافی از شکل "فعال" یک ماده شیمیایی در محل اثر برای مدت زمان لازم تجمع یابد. بسیاری از مواد شیمیایی در شکل «طبیعی» خود سمیت نسبتاً کمی دارند، اما وقتی توسط آنزیم‌های بدن "فعال" می‌شوند، به واسطه‌هایی تبدیل می‌شوند که با بیوشیمی و فیزیولوژی سلولی طبیعی تداخل دارند.

✓ بنابراین، سمی بستگی دارد به:

- ۱- ویژگی‌های شیمیایی ماده
- ۲- ویژگی‌های فیزیکی ماده
- ۳- نحوه و میزان مواجهه
- ۴- نحوه متابولیزه شدن ماده
- ۵- غلظت شکل فعال ماده در محل(های) هدف خاص
- ۶- غلظت ماده شیمیایی در ناقل آن
- ۷- حجم کل ناقل
- ۸- ویژگی‌های ناقلی که سیستم بیولوژیکی در معرض
- ۹- حساسیت کلی سیستم بیولوژیکی به آسیب

ویژگی‌های مواجهه با سموم؛ مسیر و محل مواجهه

✓ راه‌های اصلی ورود مواد شیمیایی سمی به بدن:

۱- دستگاه گوارش (بلع)، ۲- ریه ها (استنشاق) و ۳- پوست (سطحی، زیرجلدی یا جلدی)

✓ مسیرهای ورود به بدن به ترتیب اثربخشی از زیاد به کم:

۱- مسیر داخل وریدی: ورود مستقیم مواد شیمیایی به جریان خون که منجر به بیشترین اثر و سریع ترین پاسخ می شوند.

۲- استنشاقی

۳- داخل صفاقی

۴- زیر جلدی

۵- عضلانی

۶- داخل جلدی

۷- دهانی

۸- جلدی: منجر به کمترین اثر و کند ترین پاسخ می شوند.

✓ نکات مهم تاثیر گذار در سمیت یک ترکیب:

- ناقل یا ماده بی اثری که ماده سمی در آن حل شده است و سایر ترکیبات فرمولاسیون می توانند به طور قابل توجهی جذب شیمیایی را پس از بلع، استنشاق یا مواجهه موضعی تغییر دهند.

- مسیر تجویز می تواند بر سمیت مواد شیمیایی تأثیر بگذارد:

به عنوان مثال، یک ماده شیمیایی که بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می کند، اما به طور موثر در کبد سم زدایی می شود، زمانی که به صورت خوراکی تجویز می شود نسبت به زمانی که از طریق استنشاق داده می شود کمتر سمی است، زیرا مسیر خوراکی مستلزم آن است که قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک و سپس سیستم عصبی مرکزی تقریباً تمام دوز از کبد عبور کند.

- مسیرهای مختلف ورود مواد سمی به بدن با انواع خاصی از مواجهه مرتبط است. مثال ها:

مواجهه شغلی با مواد شیمیایی اغلب ناشی از تنفس هوای آلوده (استنشاق) و/یا تماس مستقیم و طولانی مدت پوست با این ماده (مواجهه با پوست) است.

مسمومیت های تصادفی و خودکشی اغلب از مسیر خوراکی اتفاق می افتد.

اطلاعاتی که از مقایسه دوزهای سمی (TDs^1) یک ماده شیمیایی با روش های مختلف قرار

گرفتن در معرض اغلب بدست می آید:

✓ اگر ماده شیمیایی به آسانی و به سرعت از تمام سد ها جذب شود: $TD \text{ خوراکی} = TD \text{ پوستی}$ = $TD \text{ وریدی}$

¹ Toxic Dose

✓ اگر TD پوستی چندین برابر بزرگتر از TD خوراکی باشد، احتمالاً پوست مانع موثری برای جذب ماده شیمیایی ایجاد می کند.

ویژگی های مواجهه با سموم؛ مدت و دفعات مواجهه

طبقه بندی مدت و دفعات مواجهه حیوانات آزمایشگاهی با مواد شیمیایی:

- ۱- مواجهه حاد به قرار گرفتن در معرض یک ماده شیمیایی در کمتر از ۲۴ ساعت اطلاق می شود. نکات:
 - ✓ مواجهه حاد معمولاً به یک بار مصرف اشاره دارد ولی مواجهه مکرر ممکن است در یک دوره ۲۴ ساعته برای برخی از مواد شیمیایی کمی سمی یا عملاً غیر سمی بکار می رود.
 - ✓ مواجهه حاد از طریق استنشاق به تماس مداوم برای کمتر از ۲۴ ساعت و اغلب به مدت ۴ ساعت اشاره دارد.
 - ✓ پس امکان مواجهه مکرر فقط مربوط به تماس تحت حاد، تحت مزمن و مزمن نیست، بلکه با توجه به سمیت ماده در سمیت حاد هم می توان انجام داد.
 - ✓ مواجهه حاد با مواد شیمیایی که به سرعت جذب می شوند احتمالاً اثرات سمی فوری ایجاد می کند، اما می تواند سمیت تاخیری هم ایجاد کند که ممکن است اثرات آن مشابه اثرات سمی مواجهه مزمن باشد یا نباشد.

۲- مواجهه تحت حاد به تماس مکرر با یک ماده شیمیایی به مدت ۱ ماه یا کمتر گفته می شود.

۳- مواجهه تحت مزمن به تماس مکرر با یک ماده شیمیایی به مدت ۱ تا ۳ ماه می گویند.

۴- مواجهه مزمن به تماس مکرر با یک ماده شیمیایی به مدت بیش از ۳ ماه اشاره دارد و معمولاً به مطالعاتی با حداقل ۱ سال تجویز دوز مکرر اشاره دارد. نکته:

- ✓ مواجهه مزمن با یک ماده شیمیایی سمی ممکن است بعد از هر بار مصرف، علاوه بر اثرات طولانی مدت، سطح پایین یا مزمن ماده سمی، اثرات فوری (حاد) داشته باشد.

طبقه بندی مدت و دفعات مواجهه انسان با مواد شیمیایی

در انسان، توالی و مدت مواجهه در مقایسه با مطالعات حیوانی کنترل شده به خوبی تعریف نشده است. با این حال، برخی از اصطلاحات مشابه برای توصیف موقعیت های مواجهه انسان به شرح زیر است:

۱- مواجهه حاد: مسمومیت های عمدی و غیر عمدی

۲- مواجهه در محیط کار یا مواجهه محیطی شامل مواجهه:

— حاد (تماس تصادفی یا عمدی)

— تحت مزمن (به طور مکرر در طی چند هفته یا چند ماه رخ می دهد)

— مزمن (به طور مکرر برای چندین ماه یا سال رخ می دهد)

در سال ۱۹۸۴، نشت متیل ایزوتیوسیانات از یک شرکت شیمیایی منجر به مواجهه حاد و مسمومیت در بیش از ۲۰۰۰۰۰ نفر، با تخمین مرگ و میر ۲۰۰۰ نفر در ۲۴ ساعت اول در هند شد.

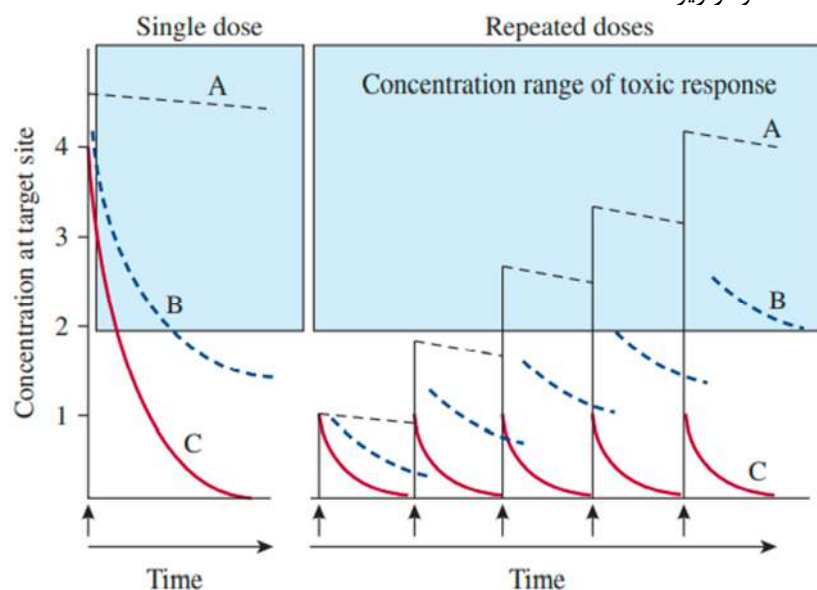
✓ برای بسیاری از مواد شیمیایی، اثرات سمی ناشی از یک بار مواجهه کاملاً متفاوت از اثرات سمی ناشی از مواجهه مکرر است.

به عنوان مثال، تظاهرات سمی اولیه و حاد بنزن، ناتوانی در سیستم عصبی مرکزی است، اما مواجهه مکرر می تواند منجر به سمیت مغز استخوان و افزایش خطر ابتلا به سرطان خون شود.

رسم نمودار غلظت-زمان برای مطالعات توکسیکوکینتیک

مراحل رسم نمودار غلظت-زمان:

— نمونه برداری از خون یا بافت در زمان های مختلف پس از مواجهه ← تعیین غلظت خونی
یک ماده شیمیایی ← رسم نمودار با غلظت های محاسبه شده در زمین های مختلف مشابه نمودار زیر



نکات رابطه بین سرعت پاکسازی و دفعات مواجهه مواد شیمیایی بر اساس شکل بالا:

✓ در تجویز تک دوز سمی

— ترکیب C که سرعت پاکسازی بیشتری دارد به سرعت پاکسازی شده و در نتیجه اثرات سمی بروز نمی کند.

— ماده B مدت زمان بیشتری برای خروج از محدوده سمی نیاز دارد.

— ماده A که سرعت پاکسازی کمتری دارد برای مدت زمان بیشتری در دوز سمی باقی می ماند.

✓ در تجویز مکرر دوز غیر سمی

— برای ماده A که سرعت پاکسازی بسیار کمتری از توالی مصرف (زمان بین هر دوز مکرر) دارد، غلظت سمی تنها با دو دوز به دست می آید.

— برای ماده B که دوز های بعدی دقیقا در زمان نیمه عمر پاکسازی ماده (زمان لازم برای حذف ۵۰ درصد ماده شیمیایی از جریان خون) تجویز می شوند، غلظت سمی تا دوز چهارم حاصل نمی شود.

— برای ماده C که در آن سرعت پاکسازی بسیار کوتاهتر از فرکانس دوز است، غلظت سمی در محل اثر، بدون در نظر گرفتن تعداد دوزهای تجویز شده، هرگز حاصل نخواهد شد.

نکات:

ممکن است با هر دوزی (کم یا زیاد) آسیب سلولی یا بافتی رخ دهد، حتی اگر خود ماده شیمیایی در حال تجمع نباشد.

باید توجه داشت که آیا فاصله بین دوزها برای ترمیم کامل آسیب بافت کافی است یا خیر.

اثرات سمی مزمن زمانی ممکن است رخ دهد که ماده شیمیایی در سیستم بیولوژیکی انباشته شود (سرعت جذب از سرعت تبدیل زیستی و/یا دفع بیشتر شود)، اثرات سمی برگشت ناپذیری ایجاد کند، یا زمان کافی برای سیستم بدن وجود نداشته باشد تا بتواند آسیب سمی را بین فواصل دفعات مواجهه بازیابی کند.

روابط دوز-پاسخ؛ پایه و اساس سم شناسی مدرن

رابطه بین "دوز" و "پاسخ" یک ماده شیمیایی: ارتباط بین مقدار یک ماده سمی تجویز شده و میزان تغییرات قابل مشاهده در یک سیستم بیولوژیکی است.

چه لازم داریم برای محاسبه این روابط؟

۱- دوز ماده شیمیایی تجویز شده یا اندازه گیری شده در محیط (دوز خارجی)

۲- مقدار ماده شیمیایی جذب شده و یافت شده در محل فعالیت بیولوژیکی (دوز داخلی)

دوز ماده شیمیایی یا سمی، معمولا به صورت جرم یا غلظت بیان کرد.

✓ واحدهای غلظت بستگی به حالت ماده شیمیایی دارد:

— مثال برای حالت جامد: غلظت داخلی داروی ضد درد استامینوفن در خون بیش از ۱۵۰ میلی

گرم در لیتر چند ساعت پس از مصرف، مواجهه سمی در نظر گرفته می شود.

— مثال برای حالت گاز: غلظت آلاینده هوا اغلب به صورت مقادیر مایع یا گاز عامل سمی در یک

متر مکعب هوا (mg/m^3) بیان می شود.

— مثال برای حالت مایع: بیان غلظت بر اساس واحدهای جرم ماده نسبت به تعداد کل واحدهای جرم است. به عنوان مثال، وجود سرب در آب آشامیدنی باید کمتر از ۱۵ قسمت در میلیارد (ppb) باشد. راه دیگر برای توصیف این استاندارد آب آشامیدنی ۱۵ میکروگرم در لیتر است.

نکته: هنگام تجویز مواد شیمیایی به انسان و حیوان، دوزها معمولاً به صورت میلی گرم در کیلوگرم بیان می شوند.

✓ واکنش‌های سمی یک ماده شیمیایی وقتی از دوزهای پایین تر به سمت دوزهای بالاتر می رود، متفاوت است؟!

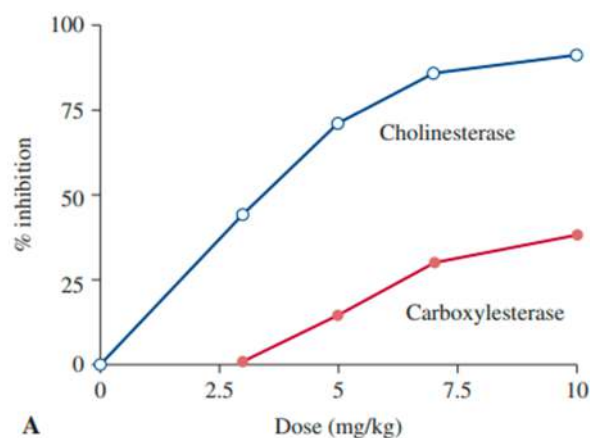
یک ماده شیمیایی خاص، احتمالاً چندین اثر مختلف مولکولی، بیوشیمیایی و سلولی (پاسخ) وجود دارد که هر کدام رابطه «دوز-پاسخ» خاص خود را دارند، شامل:

- تغییرات در اتصال گیرنده
- در دسترس بودن کوفاکتور آنزیمی
- انرژی سلولی
- نشانگرهای آسیب سلولی یا اندام
- از دست دادن ذخایر ATP سلولی در مقابل تحریک تکثیر سلولی
- تفاوت در اندازه یا میزان یک پاسخ خاص (مانند تغییرات هیستوپاتولوژیک متوسط در مقابل شدید در یک بافتی که در معرض مواد شیمیایی بیشتر قرار دارد)
- در نتیجه، به نوبه خود، احتمالاً انواع مختلفی از پاسخ‌ها در افزایش دوزها وجود دارد.

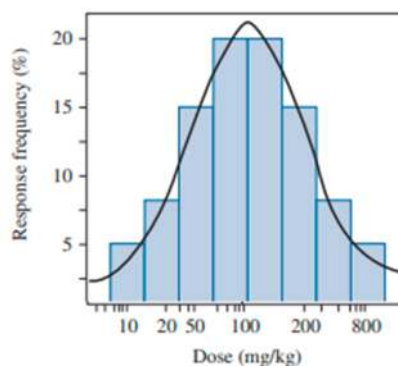
تقسیم بندی روابط دوز-پاسخ

- (۱) رابطه دوز-پاسخ فردی یا پاسخ "درجه بندی": توصیف واکنش یک موجود به افزایش دوزهای یک ماده شیمیایی
- (۲) رابطه کمی دوز-پاسخ در سطح جمعیت: ارزیابی توزیع پاسخ های فردی به دوزهای مختلف در یک جمعیت

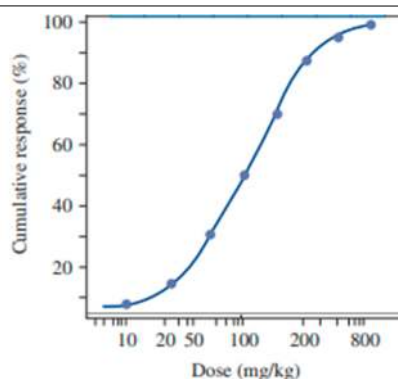
✓ شکل زیر یک نمونه از رابطه دوز-پاسخ فردی یا درجه بندی شده بین دوزهای مختلف حشره کش ارگانوفسفره کلرپیریفوس و میزان مهار دو آنزیم مختلف استیل کولین استراز و کربوکسیل استراز را نشان می دهد.



✓ بر اساس شکل بالا، در دوزهای بالاتر کلرپیریفوس (۵ میلی گرم بر کیلوگرم و بالاتر)، هر دو آنزیم مهار می شوند، اما میزان مهار برای کولین استراز بیشتر از کربوکسی استراز خواهد بود. بنابراین، علائم و نشانه‌های بالینی کلرپیریفوس یک رابطه مشابه با روند دوز-پاسخ آنزیم کولین استراز مغز را دنبال می‌کند.

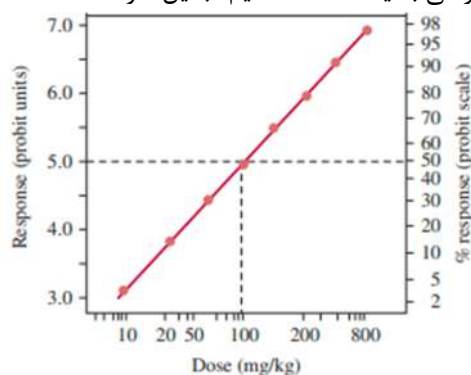


شکل بالا، پاسخ های دوز کمی با توزیع نرمال، زنگی شکل یا گوشن را نشان می دهند و میله‌ها نشان‌دهنده درصد حیواناتی هستند که در هر دوز پاسخ دادند. بعلت تفاوت های ژنتیکی تنها تعداد کمی از حیوانات به کمترین دوز (حساسیت بالا به دارو) و بالاترین دوز (مقاوم به دارو) پاسخ دادند. تعداد بیشتری از حیوانات به دوزهای حد واسط بین این دو حد پاسخ دادند.



اگر تعداد افرادی که در هر دوز متوالی پاسخ می دهند با هم جمع شوند، یک رابطه تجمعی و کمی دوز-پاسخ سیگموئیدی مثل شکل بالا به دست می آید که نشان می دهد با کمترین دوز (۶ میلی گرم بر کیلوگرم)، ۱ درصد از حیوانات پاسخ دادند. منحنی سیگموئیدی با توزیع نرمال مانند این به پاسخ ۰٪ با کاهش دوز نزدیک می شود و با افزایش دوز به ۱۰۰٪ نزدیک می شود، اما - از نظر تئوری - هرگز از ۰٪ و ۱۰۰٪ عبور نمی کند. با این حال، حداقل ED هر ماده شیمیایی که پاسخ اعلام شده همه یا هیچ را برمی انگیزد، دوز آستانه نامیده می شود.

از آنجایی که در منحنی سیگموئید معمولاً اندازه‌های نمونه به خصوص در دوزهای پایین و بالا به اندازه کافی بزرگ نیست، معمولاً توصیف منحنی دوز-پاسخ از این نوع نمودار عملی نیست. بنابراین، بر اساس شکل زیر واحدی به نام پروبیت استفاده می شود تا تنظیم داده‌های کمی از یک توزیع جمعیت عادی فرضی به یک خط مستقیم تبدیل شود.



در یک جمعیت با توزیع نرمال، میانگین $\pm$ انحراف معیار معادل ۶۸.۳ درصد از جمعیت، میانگین ± 2 انحراف معیار نشان دهنده ۹۵.۵ درصد از جمعیت، و میانگین ± 3 انحراف معیار معادل ۹۹.۷ درصد از جمعیت است. از آنجایی که داده‌های دوز-پاسخ کمی معمولاً توزیع گوسین را نشان می‌دهند، می‌توان درصد پاسخ را به واحدهای انحراف از میانگین یا انحراف‌های معادل نرمال ($NEDS^1$) تبدیل کرد.

¹ Normal Equivalent Deviation

بنابراین، NED برای یک پاسخ ۵۰٪ است. $NED \pm 1$ با پاسخ ۸۴.۱ درصد برابر است. به طور سنتی، واحدهای NED با افزودن ۵ به مقدار تبدیل می شوند تا از اعداد منفی جلوگیری شود. این واحدهای تبدیل شده واحدهای پروبیت نامیده می شوند. پس پروبیت در واقع یک NED بعلاوه ۵ است. در این تبدیل، یک پاسخ ۵۰ درصد به پروبیت ۵ تبدیل می شود، ED50 با کشیدن یک خط افقی از واحد پروبیت ۵، که نقطه پاسخ ۵۰ درصدی است، به خط دوز-اثر به دست می آید. اطلاعات مربوط به ED برای ۹۰٪ یا ۱۰٪ از جمعیت نیز ممکن است توسط یک روش مشابه استخراج شود.

✓ در "دوز-پاسخ" در سطح جمعیت

○ پاسخ مشاهده شده ادغام روابط تجمعی دوز-پاسخ فردی در چندین رویداد سلولی،

مولکولی و بیوشیمیایی است.

■ در نتیجه، اثرات نامحسوسی که در دوزهای پایین رخ می دهند (مثلاً تغییرات در بیان ژن در پاسخ به یک ماده شیمیایی که عامل رونویسی هسته‌ای را فعال می کند، مانند اتصال دیوکسین ها به «گیرنده هیدروکربن آریل»، ممکن است کمتر از پاسخ هایی باشد که در دوزهای بالاتر ظاهر می شود (به عنوان مثال، نکروز سلولی).

○ برخلاف رابطه دوز-پاسخ درجه بندی شده، روابط دوز-پاسخ در یک جمعیت طبق تعریف کمی "یا همه یا هیچ کدام" در طبیعت تعریف می شوند، یعنی در هر دوز داده شده معین، یک فرد در جمعیت به عنوان "پاسخ داده" یا "بدون پاسخ" طبقه بندی می شود. بنابراین، محور عمودی کسری از جمعیت پاسخ دهنده باشد، و محور افقی محدوده دوزهای تجویز شده است.

○ یک رویکرد پرکاربرد برای تخمین پاسخ یک جمعیت به مواجهه سمی "دوز موثر" (ED1) است. معمولاً از نقطه میانی یا ۵۰ درصد سطح پاسخ برای جمعیت استفاده می شود که باعث افزایش مقدار «ED50» می شود. با این حال، هر سطح پاسخ، مانند ED1، ED30 یا ED30 را می توان انتخاب کرد.

○ در جایی که مرگ نقطه پایانی اندازه گیری شده است، ED50 می تواند به عنوان "دوز کشنده" یا LD50 نامیده شود. در حالی که مرگ یک نقطه پایان کمی آشکار برای اندازه گیری است، باید توجه داشت که می توان از هر پاسخ کمی استفاده کرد.

¹ Effective Dose

برون یابی یا تعمیم دوز در میان گونه ها

- ✓ در زمینه سم شناسی، محققان اغلب روی چندین گونه جانوری کار می کنند و به نوبه خود نیاز به مقایسه دوز از یک گونه به گونه دیگر وجود دارد.
- ✓ فاکتور تعمیم در توسعه دارو مهم است تا بتوان داده های تولید شده در حیوانات آزمایشگاهی را برای توجیه و طراحی آزمایش های بالینی در انسان استفاده کرد.
- استفاده از وزن بدن که معمولاً برای محاسبه دوز یک ماده شیمیایی استفاده می شود برای تعمیم آن بین گونه ها بی اثر است.

برون یابی دوزها در بین گونه ها اغلب نیاز به آلومتری دارد.

- ۱- آلومتری: زمینه ای از مطالعه که روابط بین وزن بدن و سایر پارامترهای بیولوژیکی و فیزیکی مانند میزان متابولیسم پایه (مصرف کالری)، ضربان قلب و جریان خون را بررسی می کند. رابطه بین وزن بدن و سایر پارامترهای فیزیولوژیکی مختلف را می توان با فرمول زیر به دقت تخمین زد:

$$Y = aW^b$$

Y : پارامتر بیولوژیکی مدنظرمانند سرعت متابولیک

a و b: ثابت هایی هستند که به هم مربوط می شوند: زمانی که b برابر با ۱ باشد، بهترین حالت است. با این حال، مقادیر b از ۰.۶۷ تا ۰.۷۵ باشد هم مطلوب می باشد.

- ۲- استفاده از مساحت سطح بدن (BSA^1) به جای وزن بدن: یک رویکرد ساده برای تخمین دوز در بین گونه ها:

$$BSA = 10.5 \times \text{وزن بدن [گرم]}$$

نظر سازمان غذا و دارو برای محاسبه حداکثر دوز اولیه توصیه شده برای اولین بار در آزمایشات بالینی یک داروی تحقیقاتی در انسان:

استفاده از داده های حیوانی، آلومتری سطح بدن و ترکیب یک فاکتور ایمنی که مستلزم آگاهی از سطح بدون عوارض جانبی قابل مشاهده ($NOAEL^2$) از مطالعات حیوانی است.

¹ Body Surface Area

² No Observed Adverse Effect Level

✓ NOAEL بالاترین دوز شیمیایی آزمایش شده در یک گونه حیوانی است که در مقایسه با حیوانات شاهد سمیت قابل توجهی ندارد.

طبق جدول زیر می توان با استفاده از دوز NOAEL در حیوانات، تبدیل به دوز معادل انسانی (HED^1) با استفاده از BSA را انجام داد:

تبدیل دوزهای حیوانی به دوزهای معادل انسان (HED) برای یک فرد ۶۰ کیلوگرمی بر اساس مساحت سطح بدن	
گونه ها	تقسیم دوز حیوانی بر حسب میلی گرم بر کیلوگرم (mg/kg) بر:
موش	۱۲.۳
همستر	۷.۴
موش صحرایی (رت)	۶.۲
موش خرما	۵.۳
خوکچه هندی	۴.۶
خرگوش	۳.۱
سگ	۱.۸
میمون	۳.۱
مارموس	۶.۲
میمون سنجاب	۵.۳
بابون	۱.۸
میکرو خوک	۱.۴
مینی خوک	۱.۱

✓ برای گونه هایی که در جدول ذکر نشده اند، باید از معادله زیر برای محاسبه HED استفاده شود:
 دوز حیوان بر حسب میلی گرم بر کیلوگرم $\times$ (وزن حیوان بر حسب کیلوگرم/وزن انسان بر حسب کیلوگرم)
 $\times 0.33$

۳- **مدل سازی محاسباتی:** به ویژه مدل سازی فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی ($PBPK^2$)، به طور فزاینده ای برای مقیاس بندی دوزها در گونه ها استفاده می شود. مدل سازی $PBPK$ از پارامترهای فیزیولوژیکی کلیدی و داده های مکانیکی برای توصیف و پیش بینی ریاضی جایگاه مواد شیمیایی استفاده می کند. نمونه هایی از عوامل حیاتی مورد استفاده در این ارزیابی ها عبارتند از: حجم بافت، سرعت انتشار،

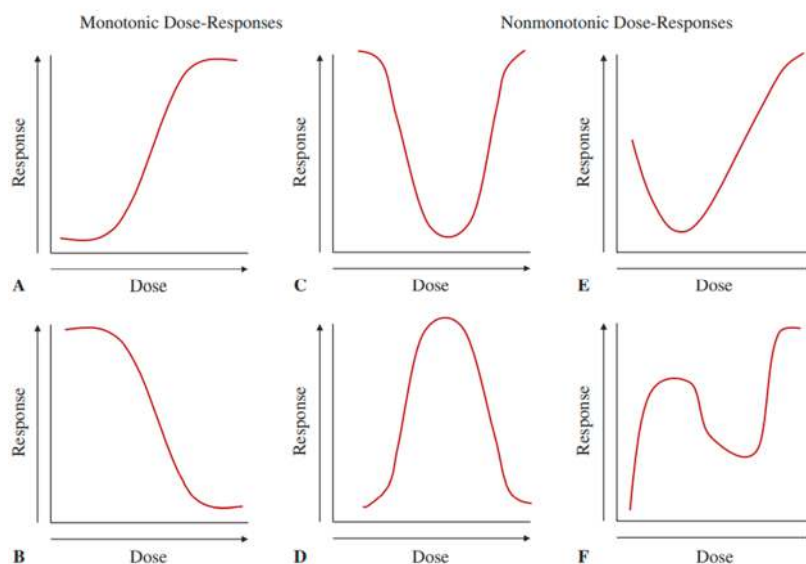
¹ Human Equivalent Dose

² Physiological based pharmacokinetic modeling and simulation

پرفیوژن، انتقال، نفوذپذیری غشاء و ضرایب تقسیم. مدل های توکسیکودینامیک توکسیکوکینتیک را نیز می توان توسعه داد که به طور کمی روابط بین قرار گرفتن در معرض و پاسخ های بیولوژیکی را مشخص می کنند.

اشکال منحنی دوز-پاسخ

در امتداد منحنی های دوز-پاسخ یکنواخت، انتقال های وابسته به دوز وجود دارد که در مکانیسم (های) سمیت مهم هستند. این انتقال ها ناشی از فرآیندهای مختلفی از جمله فعال سازی شیمیایی (به عنوان مثال، بوتادین) و سم زدایی (به عنوان مثال، متیلن کلرید)، تخلیه سوبسترا (به عنوان مثال، استامینوفن)، فعل و انفعالات گیرنده (به عنوان مثال، هیدروکسی فلوتامید)، ترمیم (به عنوان مثال، وینیل کلراید)، و هموستاز تغییر یافته (به عنوان مثال، منگنز) می باشند. شیب های مختلف در امتداد انتقال وابسته به دوز مشاهده می شود که با درجه درگیری این مکانیسم های مختلف تغییر می کند. اشکال منحنی دوز-پاسخ مونوتونیک یا یکنواخت در شکل زیر ماهیت «سربالایی» (منحنی A) یا «سرازیری» (منحنی B) دارند.



در روابط دوز-پاسخ غیر یکنواخت یا غیر مونوتونیک چندین نقطه عطف در امتداد منحنی وجود دارد که شکل را به دوفازی دره یا U شکل [منحنی C]، تپه کامل یا U معکوس [شکل D]، دره یا J شکل [شکل E]، یا شبیه یک «ترن هوایی» با چندین نقطه عطف بالا و پایین [منحنی F] تغییر می دهد. ✓ مواد مغذی ضروری می توانند منحنی های U شکل و U شکل معکوس را نشان دهند.

✓ برخی از مواد شیمیایی در مواجهه کم (که «اثرات هورمیک» یا «هورمیس» نامیده می شوند) برای ارگانیسم مفید هستند و در دوزهای بالاتر مضر هستند.

✓ برون یابی شکل پاسخ های دوز یکنواخت در دوزهای پایین با موارد زیر قابل انجام است:

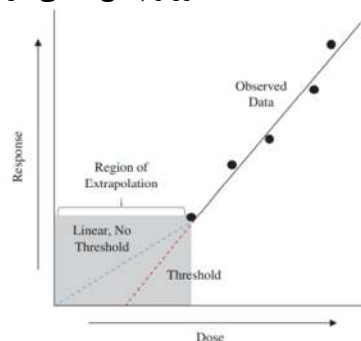
۱. ارزیابی آستانه یا Threshold (دوزی که در آن اولین سمیت مشاهده می شود)

— در دوزهای کمتر از این سطح، احتمال پاسخ فردی صفر است.

— شناسایی آستانه به پاسخ مشخص اندازه گیری شده، حساسیت اندازه گیری و تعداد افراد مورد مطالعه بستگی دارد.

۲. با استفاده از برون یابی خطی و غیر آستانه ای

— مدل های خطی و غیر آستانه ای فرض می کنند که رابطه مستقیم و متناسبی بین دوز و پاسخ، حتی در دوزهای بسیار پایین، وجود دارد.



مثال: مفهوم آستانه برای مواد شیمیایی غیرسرطان زا با استفاده از یک رویکرد توصیف کیفی خطر شناخته شده به عنوان آستانه نگرانی سم شناسی (TTC^1) اعمال شده است. TTC نشان می دهد که سطوحی از قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی وجود دارد که کمتر از آنها خطر سلامتی انسان قابل ملاحظه نیست و اولین بار در زمینه ایمنی مواد غذایی پیشنهاد شد و امروزه به مواد آرایشی و ناخالصی های موجود در آماده سازی های دارویی گسترش یافته است.

¹ Threshold of Toxicological Concern

فصل ۲

اثرات سمی حلال ها و بخارات



آری ز نور آتش و از لطف آب پاک
رفعت بجز نصیب دخان و بخار نیست

نکات مقدماتی در خصوص حلال ها

- ✓ حلال ها اغلب برای حل کردن، رقیق کردن یا پخش کردن مواد نامحلول در آب استفاده می شوند.
- ✓ حلال ها دسته ای از مواد شیمیایی آلی با خصوصیات زیر می باشند:
- چربی دوست، فرار، اندازه مولکولی کوچک، فاقد بار الکتریکی، جذب سریع از پوست و ریه
- ✓ منشا بیشتر حلال ها: نفت، گازوئیل و بنزن
- ✓ تقسیم بندی حلال ها بر اساس ساختمان مولکولی و گروه عاملی: هیدروکربن آلیفاتیک (بیشتر کلرینه اند مثل هالوکربن ها) - الکل - اتر - استر/استات - آمید/آمین - آلدهید/کتون - مخلوط اینها
- ✓ عوامل اصلی سمیت ذاتی حلال ها: ۱. تعداد اتم های کربن ۲. اشباع و غیراشباع بودن و تعداد باند های دوگانه ۳. شکل (خطی، شاخه دار، حلقوی) ۴. حضور گروه های عاملی
- ✓ چربی دوستی عموماً با افزایش تعداد اتم های کربن و/یا آلوزن افزایش می یابد، در حالی که فراریت کاهش می یابد.

مثال ها:

- حضور ساختار آلدهیدی در ترکیب ← افزایش تحریک پذیری ترکیب
- حضور ساختار آمین و آمید در ترکیب ← افزایش حساسیت زایی ترکیب
- هیدروکربن هایی که به شدت تحت متابولیسم قرار می گیرند ← سیتوتوکسیک و موتاژن
- هیدروکربن های غیراشباع با زنجیره کوتاه ← سرطان زا
- تری کلرواتان و تری کلرواتیلن ← هر دو هیدروکربن با سه گروه کلر هستند ولی تری کلرواتان برخلاف تری کلرواتیلن سرطانزا است.
- 2,4-diaminotoluene بر خلاف 2,6-diaminotoluene سمیت کبدی دارد.
- سمیت ان-هگزان به دلیل متابولیت گاما دی کتون ۵,۲-هگزاندیون می باشد، در حالی که دی کتون های بدون ساختار گاما این سمیت را ندارند.

حلال هایی که به طور روزمره امکان مواجه با آنها از منابع در دسترس وجود دارد.

- آلاینده های آب ← کلروفرم، تری کلرو استیک اسید، دی کلرو استیک اسید و ...
- مشروبات الکلی ← اتانول و متانول
- سیگار ← بنزن و استیرن
- بنزین ← بنزن، تولوئن، ۳،۱-بوتادی ان
- خشکشویی ← تتراکلرواتیلن
- انواع چسپ ها ← تولوئن

چرا تماس مزمن با حلال ها باعث انسفالوپاتی یا سندرم Chronic solvent-induced encephalopathy می شود؟

حلال ها لیپوفیلند بنابراین به راحتی وارد بافت های لیپوفیل مانند مغز می شوند. به عنوان مثال، -n هگزان و دی سولفید کربن منجر به دژنراسیون سیستم عصبی مرکزی و محیطی که این عارضه به نام های سندرم نقاش، سندرم حلال ارگانیک، و سندرم سایکوارگانیسم مشهور می باشد. علائم این سندروم ← سردرد، اختلال خواب، خستگی، همراه یا بدون اختلال نوروسایکولوژیک

سه نوع انسفالوپاتی ناشی از حلال با توجه به علائم بالینی

Type 1: فقط علائم غیر اختصاصی ← گیجی، اختلال حافظه و تمرکز، وابستگی به دیگران در انجام کار های روزمره
Type 2A: تغییرات رفتاری و شخصیتی، گیجی، مشکلات احساسی و تغییر در رفتار و اشتیاق برای انجام کار ها
Type 2B: اختلال در عملکرد ذهنی شامل اختلال حافظه، کاهش ظرفیت یادگیری و علائم نورولوژیک
Type 3: زوال عقل ← کاهش استعداد و حافظه و علائم نورولوژیک
Type 1 و Type 2 ← مواجهه طولانی مدت با دوز های پائین تا متوسط
Type 3 ← مواجهه طولانی مدت با دوز های بالا شبیه موارد مسمومیت با حلال ها در Solvent abusers

سوء مصرف حلال ها^۱

به دلیل ارزانی و در دسترس بودن این ترکیبات و همین طور عدم منع قانونی برای خرید حلال ها، موارد سوء مصرف و مسمومیت با حلال ها وجود دارد.
حلال ها به صورت Sniffing یا Snorting از طریق بینی و یا دهان و یا از طریق استنشاق بخارهای از کیسه پلاستیکی یا کاغذی (Bagging) یا از پارچه آغشته به حلال (Huffing) مورد استفاده قرار می گیرند.

استنشاق حلال به سرعت منجر به بروز اثرات سرخوشی و آرام بخشی مشابه تاثیر ترکیبات هالوسینوزن می شود:

— حلال های عملکرد انواع کانال های یونی با لیگاند از جمله آن هایی که توسط گلیسین، گاما آمینوبوتیریک اسید و N-متیل-D-آسپاراتات فعال می شوند، را تغییر می دهند.

¹ Solvent Abuse

- قرار گرفتن در معرض سطح بالای تولوئن با افزایش انتقال عصبی دوپامینرژیک در مزولیمبیک (مسیر پاداش) ارتباط دارد که زمینه ساز سوء مصرف حلال ها است.
- تولوئن و همچنین تری کلرواتیلن باعث افزایش سروتونین می شوند.
- تقریباً همه هالوکربن ها دپرسیون سیستم عصبی مرکزی ایجاد می کنند اما اگر سوء استفاده برای سالها ادامه یابد می تواند منجر به آسیب سایر ارگان ها هم شود که به chronic solvent abuse مشهور است.

- مصرف مزمن ان-هگزان و متیل-ان-بوتیل کتون منجر به نوروتوکسیسیته می شود.
- حلال ها در دوز های بالا منجر به دیسکرازی خونی، تخریب کلیه و کبد در افرادی که سو مصرف حلال دارند مشاهده می شود. آریتمی نیز در غلظت های بالای برخی حلال ها مثل بنزن، تولوئن و تری کلرواتان بوجود می آید.

آلودگی محیطی با حلال ها

بسیاری از مواد ارگانیک فرار ($VOCs^1$) مثل پیشران های مورد استفاده در اسپری ها (aerosol propellants)، پاک کننده ها و غیره بخار می شوند. رهایی حلال در اتمسفر طی فرایند تولید، پردازش، ذخیره سازی $VOCs$ رخ می دهد و فعالیت های حمل و نقل، که منجر به افزایش غلظت نقطه ای حلال ها در هوا در مجاورت منابع می شود. بادهای حلال را رقیق و پراکنده می کنند و غلظت $VOCs$ ها در اتمسفر کم است.

توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک حلال ها

حلالیت و لیپوفیلیته دو خصلت مهم حلال هاست که روی توکسیکوکینتیک (دریافت و انتشار مواد شیمیایی در بدن) و توکسیکودینامیک (تاثیر مواد شیمیایی بر بدن با توجه به مقدار و مدت زمان حضور آنها در بافت ها) آنها موثر است.

- ✓ حلالها اکثراً فرارند.
- ✓ حلال های محلول در چربی مانند هیدروکربن های آروماتیک و هالوکربن ها به راحتی از محیط با غلظت بالا به داخل بافت بوسیله انتقال غیر فعال منتقل می شوند.
- ✓ حلال های محلول در آب مانند الکل ها و گلیکول ها

راههای جذب حلال ها به ترتیب شیوع مسمومیت

استنشاقی (راه اصلی)

¹ Volatile Organic Chemicals

ترکیبات VOCs استنشاقی در آلوئول جذب می شوند که از لحاظ فاکتور blood air partition coefficient (BAPC) با هم متفاوت می باشند.

- ✓ حلال های هیدروفیل BAPC بالا دارند و به راحتی جذب می شوند.
- ✓ جذب سیستمیک از طریق استنشاق به میزان بارگیری بافت و متابولیسم بافتی بستگی دارد.
- ✓ حلال های بسیار فرار بعد از جذب ریوی از طریق بازدم دفع می شوند.
- اثر عبور اول ریوی برای تری کلرواتیلن در هر دوزی ثابت است.
- ✓ حلال ها با استنشاق مستقیماً وارد خون شده در نتیجه ارگان های غیر از کبد مانند سیستم عصبی مقادیر بالایی از حلال را دریافت می کنند. این اتفاق دو دلیل دارد: ۱- تمام برونده قلبی از ریه ها عبور می کند در حالی که ۲۰ درصد برونده قلبی از دستگاه گوارش می گذرد و ۲- سطح جذب حلال ها از طریق آلوئول ها ۲۰ برابر سطح جذب در سیستم گوارشی است.
- ✓ متابولیسم VOC ها وابسته به دوز ماده شیمیایی است و دفع از طریق هوای بازدمی وابسته به سرعت جریان خون در ریه و سرعت تهویه آلوئول ها دارد.
- حلال ها هر چه لیپوفیل تر و فرار تر باشند بعلت BAPC بالا سریع تر از طریق هوای بازدمی دفع می شوند (مثل تولوئن در مقایسه با استون).
- تولوئن چند دقیقه بعد از تنفس وارد خون می شود و بی هوشی رخ می دهد و به سرعت دفع می شود.
- استون محلول در آب بوده و در آب بدن پخش می شود بنابراین کلیرانس آن به Vd و متابولیسم کبدی و دفع بازمی آن بستگی دارد.

گوارشی

- ✓ جذب گوارشی حلال ها خوب است.
- وجود غذا آن را به تاخیر می اندازد.
- روغن ذرت در روده باعث تاخیر در جذب تتراکلرید کربن می شود.
- ✓ بعد از جذب گوارشی، از طریق ورید پورت به کبد وارد شده و حلال هایی که متابولیسم بالا دارند تحت تاثیر اثر عبور اول کبدی قرار می گیرند.
- اثر عبور اول کبدی برای تری کلرواتیلن وابسته به دوز است.
- کبد قادر است VOC ها را حذف کند به شرطی که مقدارش آنقدر نباشد که متابولیسم اشباع شود.
- گاوآژ کردن حلال (یکبار دوز بالا) بیشتر از انفوزیون گاستریک طی چند ساعت ایجاد مسمومیت می کند.

پوستی:

- ✓ جذب از طریق پوست منجر به بروز اثرات موضعی و در صورت نفوذ به استراتوم کورنئوم (سد پوست در جذب غیرفعال) منجر به اثرات سیستمیک نیز می شود.
- ✓ سرعت جذب پوستی حلال بستگی به غلظت مواد، سطح تماس، مدت تماس، ضخامت و بههم پیوستگی استرانوم کورنئوم، لیپوفیلیسیتی حلال دارد.
- ✓ میزان نفوذ پوستی توسط آزمایشات حیوانی تعیین می شود.

توزیع حلال ها در بدن

- ✓ ۹۰ تا ۹۵ درصد حلال های لیپوفیل توسط گلبول های قرمز منتقل می شوند.
- ✓ به پروتئین های پلاسما و هموگلوبین به خوبی متصل نمی شوند.
- ✓ به جایگاه های هیدروفوب فسفولیپید، لیپوپروتئین و کلسترول متصل می شوند.
- ✓ روش تماس هم در میزان ذخیره در بافت های لیپوفیل و سمیت موثر است.
- ✓ چربی بدن نقش مهمی در حذف حلال های چربی دوست دارد.
- ✓ سطح جریان خونی این حلال ها و چربی دوستی به سرعت طی فاز حذف پایین می آید که به آن فاز توزیع مجدد می گویند که منجر به ورود آن ها از خون به بافت ها می شوند.

متابولیسم حلال ها

- حلال هایی که حلالیت کمی در آب دارند تحت تاثیر اثر عبور کبدی به صورت محلول در آب در آمده و از طریق ادرار یا صفراوی دفع می شوند.
- ✓ متابولیت های حلال ها دو دسته اند:

1- غیر فعال (Nonactive) یا Detoxification

- مثل تولوئن که به متابولیت های هیدروکسیل و کربوکسیل متابولیزه شده که پولاریته بالایی دارند و قادر به نفوذ به سیستم عصبی نمی باشند.

۳- فعال (Bioactive)

- مثل بنزن که در بدن اکسید می شود به کینون و سمی کینون و منجر به سمیت خونی و لوکمی می شود.

بیوترانفورماسیون حلال های چربی دوست بوسیله آنزیم های سیتوکروم p450 (CYP450) کاتالیز می شود. ایزوآنزیم های 2E1, 2C19, 1A2, 2C9, 3A4, 2D6 نقش مهمی در متابولیسم دارند. مثال ها:

ایزو آنزیم 2E1 با تمایل بالا و ظرفیت کم می باشد که مسئول اصلی متابولیسم TCE و بنزن است ولی نه برای تولوئن.

ایزو آنزیم $2B_{1/2}$ تمایل پایین و ظرفیت متابولیسمی بالا دارد و $1A_1$ مسئول متابولیسم او-کروزول است.

✓ Physiological Modeling برای پیش بینی غلظت خونی ترکیبات و غلظت بافتی آنها

این دو مدل برای اولین بار برای پیش بینی سمیت و مکانیسم اثر گاز های بیهوشی طراحی شدند:

۱. توکسیکوکینتیک بر پایه فیزیولوژی ((Physiologically based toxicokinetic (PBTK) ارتباط بین دوز و تداخل بافت-ماده شیمیایی و اثرات توکسیک آنها را پیش بینی می کند.
۲. توکسیکوداینامیک بر پایه فیزیولوژی (Physiologically based toxicodynamic (PBTK)) نیز تاثرات بافتی را مدل سازی می نماید.

فاکتور های دخیل در حساسیت افراد به حلال ها

۱-فاکتور های داخلی:

سن:

- ✓ حساسیت نوزادان و کودکان به جونده کش ها و سایر مواد شیمیایی بیشتر است.
- متغیرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی در این دوره بیشتر رخ می دهد.
- به این دوره، دوره رشد یا window of vulnerability می گویند که حساسیت نوروں ها، سیستم اندوکرین و سیستم ایمنی به مواد شیمیایی بیشتر است.
- با اینکه جذب گوارشی خیلی از ترکیبات با توجه به سن تغییر نمی کند و بسیاری از مواد با انتقال فعال سریع جذب می شوند، جذب ترکیبات VOCs در بچه ها بعلا بالا بودن بازده قلبی و تنفسی آنها نسبت به بزرگسالان بیشتر است ولی سطح آلوئولی نسبت به بزرگسالان کمتر است.
- میزان اتصال به پروتئین ها در بچه ها کم و آب خارج سلولی زیاد است بنابراین مواد لیپوفیل در بافت چربی جمع می شوند.
- تغییر در متابولسم دارو ها با افزایش سن بیشتر می شوند.
- ✓ حساسیت به حلال ها در افراد مسن زیاد است.
- سطح خونی حلال های آبدوست در افراد مسن بیشتر است.
- با افزایش سن، آب بدن کمتر و چربی بیشتر می شود بنابراین ترکیبات VOC وارد بافت آدیپوز شده و کمتر وارد سایت های متابولیسم و حذف می شوند.
- افراد مسن به خاطر فعالیت پایین الکل دهیدروژناز به اثرات دپرسیون سیستم عصبی مرکزی توسط اتانول حساسند و صدمات کبدی هم به سبب زیاد شدن التهاب ناشی از عدم ترشح سیتوکین ها بیشتر است.

جنس:

- ✓ چربی بدن زنان بیشتر از مردان است.
- سطح تولوئن و تری کلرواتیلن در زنان کمتر است.
- ✓ تفاوتی در مقدار CYP450 زنان و مردان وجود ندارد.
- ✓ زنان به اتانول حساس تر اند.
- ✓ مصرف قرص های ضدبارداری خوراکی و تغییرات ورمونی دوران حاملگی روی متابولیسم و کینتیک مواد اثر دارند.

ژنتیک:

پلی مورفیسم و بیوترانسفورماسیون و آنزیم های متابولیزه کننده تفاوتی بر عملکرد CYP450 ندارند.

۲- فاکتور های خارجی:

ترکیبات مهار کننده و القا کننده CYP450:

- ✓ مصرف داروها یا القا کننده های ایزو آنزیم های CYP450 بخصوص 2E1 و 2B1/2
 - القای متابولیسم اتانول و سایر الکل ها، استون و سایر کتون ها، پیریدین و پیریدازین، ایزونیاژید، استامینوفن، کلرزوکسازون
 - القای آنزیم های سم زدایی مانند اپوکسید هیدرولاز، گلوکوروئیل و سولفوترانسفرازها
- ✓ ترکیبات آلی گوگرد موجود در سبزیجات آلیوم
 - القای آنزیم های فاز II
- ✓ اتانول
 - به طور رقابتی از تبدیل زیستی تری کلرواتیلن جلوگیری می کند.
- ✓ دیسولفیرام، آمینوتریازول، دی الیل سولفید، دی هیدرو کاپائین، فنیل اتیل ایزوتیوسیانید، ترانس و سیس دی کلرواتیلن ولی نه تری کلرواتیلن
 - مهار 2E1
- ✓ فلاونوئیدهای موجود در آب گریپ فروت و فلاونوئیدهای موجود در شراب قرمز
 - مهار CYP3A4 و افزایش سطح خونی دارو ها
- ✓ برگاموتین، یک فورانوکومارین موجود در گریپ فروت و آب لیموترش
 - مهار فعالیت CYP3A4 و P-گلیکوپروتئین روده
- ✓ گیاه اکیناسه و مکمل John's wort
 - القای CYP3A4 در روده کوچک
- ✓ جینکو بیلوبا

○ مهارکننده های قوی CYP1B1, CYP1A1 و CYP1A2 نو ترکیب انسانی

سبک زندگی:

۱- ورزش و فعالیت فیزیکی:

- ✓ ورزش باعث افزایش جذب ترکیبات VOCs و تهویه آلوئولی و افزایش برون ده قلبی و جریان خون ریه می شود.
- ✓ مواد با BAPC بالا جذب خوب ریوی دارند و تهویه ریوی یک محدود کننده سرعت جذب برای این مواد است.
- ✓ جریان خون ریوی و متابولیسم هم برای Uptake مواد xenobiotic محدود کننده است.
- ✓ ورزش سنگین باعث افزایش برون ده ریوی برای مواد پلار می شود.
- ✓ جریان خون کلیه و کبد با ورزش کاهش می یابد بنابراین ترشح ادراری و متابولیسم کاهش می یابد. ورزش سبک باعث افزایش برون ده مواد برای مواد چربی دوست می شود.

۲- تغذیه (diet):

- ✓ وجود غذا در مسیر معده ورودی باعث کاهش جذب مواد می شود.
- ترکیبات VOCs همراه مواد چربی دوست مدت بیشتری در معده می مانند چون چربی باید امولسیفیه و جذب شود.
- مصرف غذا منجر به افزایش جریان خون در کبد می شود که باعث افزایش بیوترانسفورماسیون کبدی دوزهای پائین حلال ها شود ولی اثری روی متابولیسم دوز های بالای حلال ها ندارند.
- ✓ تجمع چربی زیاد و افزایش اجسام کتون و استونی منجر به افزایش فعالیت 2E1 در کبد می شود.
- ✓ محدودیت مصرف کالری باعث کاهش احتمال تومور توسط مواد شیمیایی می شود.
- روزه داری طولانی مدت باعث کاهش سطح تولید گلوکوتائون (آنتی اکسیدان اندوژن) دارد.
- گلوکوتائون نقش کلیدی در مسمومیت زدایی متابولیت های الکتروفیل ناشی از حلال ها دارد.
- روزه داری کوتاه مدت باعث القا 2E1 و افزایش متابولیسم هیدروکربن های آروماتیک و هالوکربن های هیپاتوتوکسیکی CCl4 می شود.

۳- Clock time:

- ✓ پروسه های بیولوژیکی و فیزیولوژیکی که روی توکسیکوکینتیک نقش دارد، ریتمیک می باشند.

- ✓ سمیت مواد زمانی زیاد می شود که مواد در طول مراحل اولیه سیکل تاریکی یا هنگام شب (Dark/inactive) تجویز شوند.
- کمتر شدن سطح گلوکوتاتیون در این زمان باعث افزایش صدمات کبدی می شود.
- مصرف مواد محدود کننده در طول خواب باعث لیپولیز و ایجاد استون و القا 2E1 و افزایش صدمات کبدی و سلولی CCl4 می شود.
- ✓ فعالیت بالای آنزیم آلکیل کومارین و آلکیلز در طول سیکل active/wake یا در روز با طول ترشح هورمون رشد ارتباط دارد.
- ✓ جریان خون کبدی و سطح استون قبل از صبحانه کاهش می یابد. فعالیت متابولیزه کننده اتانول و نیکوتین در طول active/wake افزایش می یابد.

بیماری ها:

- ✓ مشکلات کبدی
 - سیروز و هپاتیت منجر به اختلال متابولیسم و کلیرانس کلیوی، کاهش سطح 2E1، کاهش سطح 1A2 و کاهش سطح گلوکوتاتیون می شود.
 - کاهش وزن کبد باعث کاهش فعالیت آنزیم های کبد و کاهش جریان خون پورت و در نهایت القا متابولیسم حلال ها می شود.
- ✓ نارسایی کلیوی منجر به کاهش پروتئین و کاهش دفع متابولیت ها می شود.
- ✓ دیابت منجر به افزایش فعالیت متابولیکی منجر به افزایش خطر مواد زنبیوتیک می شود و افزایش کتون بادی ها باعث افزایش استون و القا 2E1 می گردد.
- ✓ اختلالات هورمونی ناشی از دیابت با کاهش تولید هورمون های تیروئیدی، هورمون رشد و تستسترون در تنظیم میزان فعالیت آنزیم های کبدی اختلال ایجاد می کند.
- ✓ بیماری های عفونی
- ✓ منجر به افزایش حساسیت به سمیت سلولی حلال ها می شود. LPS
 - باکتری های g⁻ با رهایی واسطه های التهابی و تغییر در غشای سلولی و تغییر در سیگنال داخل سلولی و بیان ژن منجر به این افزایش حساسیت به حلال ها می شوند.
 - اندوتوکسین هم با افزایش فعالیت سلول های کوپلر برای رهایی واسطه های التهابی و سیتوتوکسیک در هپاتوسیت در این ازدیاد حساسیت دخیل می باشند.

هیدروکربن های کلره

تری کلرواتیلن

- ✓ جذب و متابولیسم
 - این ترکیب جذب گوارشی و تنفسی بالا دارد.

○ مقدار کمی از آن بوسیله گلو تاتیون-S- ترانسفراز با گلو تاتیون کونژوگ می شود و باقی مانده بعد از اکسیداسیون توسط CYP2E1، متابولیت های تری کلرواتیلن اکسید، اپوکسید و کلرال (متابولیت اصلی) تولید می کند. کلرال در نهایت به متابولیت کلرال هیدرات (داروی سداتیو و هایپنوتیک) اکسید می شود. کلرال هیدرات مجدد به تری کلرو استیک اسید و TCOH اکسید می شود.

○ متابولیت TCOH به گلو کورونیک اسید متصل شود و از طریق ادرار دفع می شود. در مسیر کونژوگاسیون تری کلرواتیلن با گلو تاتیون ترکیب (S-(1,2-dichlorovinyl)GSH, S-(1,2-DCVG)) تولید می شود که از طریق صفرا به روده ها دفع می شود و به S-(1,2-dichlorovinyl)-Lcysteine (DCVC) تبدیل می شود. متابولیت DCVC دوباره جذب شده و توسط کبد جذب می شود و بخشی از آن توسط N-استیل اسیون سم زدایی می شود. مقداری از DCVC توسط کلیه ها جذب می شود و در آنجا توسط آنزیم بتالیاز به S-(1,2-dichlorovinyl)thiol (DCVSH) متابولیزه می شود. سپس DCVSH به محصولات بسیار واکنش پذیر از جمله سولفوکسید DCVC، کلروتیوکتن و تیونوآسیل کلراید تبدیل می شود. کلروتیوکتن و مواد مشابه ناپایدار مشابه قادر به اتصال کووالانسی به پروتئین های سلولی کلیه و DNA هستند. این منجر به سمیت ژنی و سمیت سلولی، با هیپرپلازی احیا کننده و به طور بالقوه کارسینوم سلول کلیه می شود.

✓ اثرات سمی و مکانیسم های سمیت

○ باعث ایجاد سمیت های غیرسرطانی شامل بیماری های خود ایمنی، اختلال در سطح ایمنی، مشکلات تولید مثلی در جنس مذکر می شوند.

○ اثر دپرسیون سیستم عصبی مرکزی آن بعلا متابولیت آرامبخش آن به نام تری کلرواتانول (TcoH) می باشد.

○ سرطان کبد ← تری کلرواتیلن و دی کلرواتیلن تری کلرو استیک اسید و کلرال هیدرات

○ سرطان کلیه DCVC ← روی توبول پروگسیمال اثر کرده و واکنش می دهد با گروه تیول، ناپایدار است و بعد از تغییر شکل شیمیایی باعث آلکیلانسون نوکلئوفیل می شود ← ایجاد موتاسیون در DNA و تغییر نسخه برداری

○ واکنش با پروتئین های میتوکندری و سیتوزول و اختلال همئوستاز کلسیم، کاهش ATP و نکرور توبولار

○ سرطان ریه ← استنشاق تری کلرواتیلن و ایجاد کلرال هیدرات نقش اصلی در ایجاد سرطان سیستم تنفسی

• سلول های کلارا ریه باعث متابولیسم تری کلرواتیلن تری کلرواستیک اسید کلرال هیدرات می شوند و تجمع کلرال هیدرات بعلا فعالیت کم الکل دهیدروژناز که کلرال هیدرات را به TCOH تبدیل می کند، می شود. کمبود

گلوکوروئید ترانسفراز نیز که باعث ایجاد TCOH می شود در نهایت باعث تجمع کلرال هیدرات می شود.

تتراکلرواتیلن پر کلرواتیلن

✓ جذب و متابولیسم

- تماس استنشاقی
- متابولیسم سیستمیک مشابه تتراکلرواتیلن پر کلرواتیلن
- جذب گوارشی و ریوی خوب
- تجمع در بافت چربی
- دفع به طور تغییر نیافته از طریق هوای بازدم
- بعد از ورود به کبد با آنزیم p450 متابولیسم می شود ولی به مقدار کمتر از تری کلرواتیلن، متابولیت تری کلرواتیلن را تولید می کند که با گلوکوتایون گنژوگه شده و DCVC تولید می کند:

- مسیر ۱: DCVC در کلیه استیل شده و از طریق ادرار دفع می شود.
- مسیر ۲: DCVC تحت تاثیر بتالایز دی کلروتیوکتون واکنش پذیر تولید می کند که با ماکرومولکول های سلول باند شده و فعالیت آنها را تحت تاثیر قرار می دهد.
- ✓ دی کلروتیوکتون باعث سمیت کلیوی تتراکلرواتیلن پر کلرواتیلن و موتاژنسیته، سمیت هپاتورنال محدود می شود. این واکنش بسیار کند تر از مسیر اول است بنابراین سمیت کلیوی کمتر ایجاد می شود.

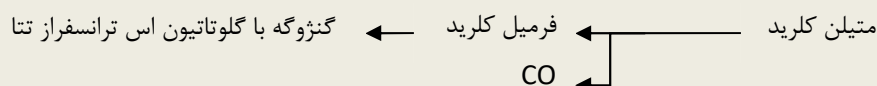
متیلن کلراید

✓ جذب و متابولیسم

- دی کلرومتان یا متیلن کلرید، به سرعت از طریق ریه جذب و به سرعت به سطح خونی پایدار می رسد.
- ۵ درصد دفع بازدمی به صورت تغییر نیافته دارد

✓ اثرات و مکانیسم سمیت

- با افزایش سطح کربوکسی هموگلوبین و هیپوکسی منجر به اثرات سمی در سیستم عصبی مرکزی می شود.
 - در کبد و ریه سرطان زا است و منجر به نکروز کلیه می شود.
 - مکانیسم سرطانزایی در کبد و ریه: متابولیت کنژوگه در ریه و کبد به ترکیب GSCH₂Cl تبدیل می شود که بعد از شکسته شدن گلوکوتایون و فرم آدهید ایجاد می کند و فرم آلدهید با ماده ژنتیکی Aduet و با پروتئین کراس لینک یا DPX (مارکر تشخیصی) تشکیل می دهد.
- CYP2E1



○ *فرم آلدئید - aduct RNA ، مارکر بهتری از DPX می باشد.

تترا کلرید کربن

✓ اثرات سمی

- سمیت کبدی- کلیوی و سرطان زایی و کاهش اوزون در اتمسفر می شود.
- در موش به شدت سمیت کبدی می دهد ولی در انسان سمیت کلیوی هم دارد.
- ✓ مکانیسم های سمیت:
 - هپاتوسلولار در ارتباط با پلی زوم و ریبوزمها شبکه اندوپلازمیک ← مهار پروتئین سازی و تجمع تری گلیسرید
 - تتراکلرید کربن خوراکی طی متابولیسم کبدی ← لیپید پرواکسیداسیون، پیوند کوالان با ماکرومولکول ها، مهار فعالیت ATPase میتوکندری و مهار فعالیت آنزیم های میکروزوم ← آنزیم های سیتوپلاسم از سلول های کبدی مرده وارد جریان خون می شوند فعالیت این آنزیم ها باعث نکروز کبد می شود.
 - تتراکلرید کربن با p450 متابولیزه می شود به رادیکال CCl_3^0 ← اتصال کووالانسی به چربی و پروتئین ها ← تخریب غشا و مهار آنزیم
 - $Cl_3COO^- \cdot CCl_3^0 + O_2$ ← تولید رادیکال تری کلرو متیل پروکسی ← حمله به اسید چرب غیر اشباع ← تولید رادیکال آزاد ارگانیک ← پراکسید ← سیتوتوکسیک
 - فعالیت اکسیداتیو تتراکلرید کربن در کبد ← افزایش فعالیت فاکتور هسته کاپا B ← ایجاد التهاب با واسطه سیتوکین ها
 - اختلال در هموستاز کلسیم ← افزایش کلسیم سیتوزولی بعثت تخریب غشا و ورود کلسیم به داخل ← افزایش فعالیت PLA_2 که منجر به افزایش تخریب غشا، تغییر فعالیت کالمودلین و فسفریلاز و تحریک ترشح سیتوکین و ایکوزانوئید از سلول های کوپرر
 - در دوز پایین توسط 2E1 و در دوز بالا توسط 3A متابولیزه می شود.

کلروفرم

✓ اثرات سمی و مکانیسم های سمیت

- کلروفرم یا تری کلرومتان یک حلال بی هوش کننده، هپاتونروتوکسیک، ترانوژن ضعیف، ولی سمیت تناسلی آن مشخص نشده است.
- متابولیسم با 2E1 و بعد گنزوگه با گلوکاتایون ← تولید متابولیت فعال مثل فسژن
- ایجاد هپاتورنال توکسیسیتی

- برای نکروز هیپاتورنال و تکثیر سلولی متابولیسم کلروفورم با 2E1 ضروری است و این آسیب مرتبط با بیان ژن هایی مثل MYC و FOS می باشد.

- فسژن + فسفاتیدیل اتانول آمین موجود در غشا میتوکندری ← تجمع کمپلکس این دو در غشا درونی میتوکندری و مهار فعالیت میتوکندری
- فسژن باعث افزایش آپوپتوز کبدی و نکروز کبدی و افزایش کلسیم داخل سلولی و ایجاد تومور کلیه و کبد می شود.

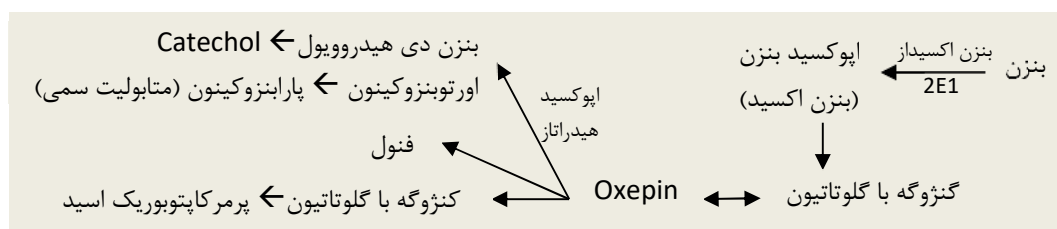
- در سال ۱۹۷۹ مشخص شد که کلروفورم موجود در خمیردندانها باعث ارتباط بین تستسترون و فعالیت MFO (مولتی فرانکشنال اکسیداز) کلیوی می تواند منجر به تومور کلیوی در مردان شود.

هیدروکربن های آروماتیک

بنزن

✓ منابع

- مشتق از پتروئوم می باشد.
- در سیگار وجود دارد.
- منجر به سمیت خونی می شود.
- تماس مزمن با بنزن منجر به تخریب مغز استخوان و آنمی آپلاتیک، لوکوپنی و ترمبوسیتوپنی و یا ترکیبی از آنها می شود (۷). افرادی که از آنمی آپلاستیک نجات می یابند در حالت preneoplastic می باشند که میلو دیس پلازی نام دارد بعلت پیشرفت لوکمی میلوژنیک (acute myleogent lueakemy; AML).
- بنزن ایجاد سرطان پوست و ملانوم می کند.
- متابولیت های بنزن در ادرار ترشح می شوند.



✓ متابولیت سمی دیگر موکون الدهید می باشد که از باز شدن حلقه بنزن بوجود می آید و به صورت موکونیک اسید در ادرار ترشح می شود ولی مارکر تشخیصی نیست. متابولیسم اولیه بنزن در کبد

صورت می گیرد و البته در مغز استخوان در مرحله بعد متابولیزه می شود که منجر به میلو توکسیسیتی می شود. بیومارکر های تماس با بنزن ترشح ادراری متابولیت ها مانند فنول، کاتکول، هیدروکینون، تری هیدروکسی بنزن و فنیل مرکاپتوتریک اسید می باشند.

تولون

- ✓ جذب، متابولیسم و دفع
 - جذب خوب گوارشی و استنشاقی
 - بدون تغییر دفع بازدمی می شود.
 - بعلت جریان خون بالا و چربی دوستی در مغز تجمع می یابد و در بافت چربی بیشترین غلظت را دارد.
 - به خوبی متابولیزه می شود. تولون تحت تاثیر P450 به بنزیل الکل (بیشترین مقدار) و کروزل تبدیل می شود. بنزیل کروزل تحت تاثیر الکل دهیدروژناز به بنزوئیک اسید تبدیل می شود که در نهایت کونژوگه و از طریق ادرار دفع می شود.
- ✓ ارگان هدف تولون و سایر آلکیل بنزن ها سیستم عصبی مرکزی است که باعث سردرد، گیجی، عدم تمرکز، دپرس تنفسی، مرگ، اختلالات عصبی-رفتاری می شود.

اتیل بنزن و گزیلن

- ✓ جذب گوارشی و ریوی خوب بر اساس جریان خون، افزایش چربی بافت وارد بافت می شود.
- ✓ تحت تاثیر P450 کبدی آلکیل بنزن تولید می کند. گزیلن منجر به افزایش وزن کبد و القا P450 نیز می شود.
- ✓ حساسیت در سیستم تنفسی فوقانی با افزایش چربی دوستی افزایش می یابد.
- ✓ اثر بر سیستم عصبی مرکزی، سمیت ملایم و گذرا در کبد و کلیه از اثرات سمی این ترکیبات می باشد.

استیرن

- ✓ در سیگار وجود دارد و سرطان زا است.
- ✓ استیرن تحت تاثیر P450 کبدی، متابولیت استیرن اکسید (اپوکسید) را بوجود می آورد که تحت تاثیر اپوکسید هیدراتاز و بعد کونژوگه با گلو تاتیون غیر فعال می شود.
- استیرن اکسید خودش ایجاد باند با پروتئین و نوکلئیک اسید باعث سمیت ژنتیکی و آسیب کروموزومی می شود.

دی اتیلن گلایکول

- ✓ اثرات سمی
 - مشخصه ویژه این حلال: سمیت کلیوی حاد

- التهاب کبد و پانکراس
- تظاهرات مغزی، نوریت بینایی، انسفالوپاتی و ادم رتینال
- فلج
- ✓ جذب، متابولیسم و دفع
- جذب سیستم گوارشی کامل و سریع ← سریعاً در بدن پخش می شود ← دفع کلیوی (بنابراین در موارد مسمومیت قابل همودیالیز است).
- باند اتری دی اتیل کلیکول شکسته نمی شود بنابراین خود اتیلن گلیکول و متابولیت هایش بوجود نمی آیند.
- درمان با ۴-متیل پرازول چون مثل اتیلن گلیکول تحت تاثیر الکل دهیدروژناز متابولیزه و به ۲-هیدروکسی اتوکسی استیک اسید تبدیل می شود.

پروپیلن گلیکول

- ✓ از نظر سازمان غذا و دارو بی ضرر می باشد و در وسایل آرایشی و... مورد استفاده قرار می گیرد.
- ✓ دوز های بالا باعث دپرسیون سیستم عصبی مرکزی و اسیدوز متابولیک می شود، اسفنالوپاتی و همولیز
- ✓ جذب گوارشی بالا و توزیع سریع در آب بدن
- ✓ متابولیسم: پروپیلن گلیکول تحت تاثیر الکل دهیدروژناز متابولیزه و لاکتات تولید می شود که منجر به اسیدوز متابولیک می گردد. لاکتات در نهایت می تواند طی مسیر گلوکونئوژنز به پیرووات و در مرحله بعد گلوکز تبدیل شود.
- آتاکسی بعلت افزایش سطح لاکتات خون

اترهای گلیکول: اتیلن گلیکول مونوآلکیل

- ✓ هم خصوصیات اتری و هم الکلی دارند.
- ✓ در حلال های آلی و آبی حل می شوند.
- ✓ متابولیسم:
- ۱- اتیلن گلیکول مونو-آلکیل اتر تحت تاثیر الکل دهیدروژناز به آلوکسی استیک اسید متابولیزه می شود (سمیت تولید مثلی و خونی و تکاملی و ایمنی).
- ۲- آلوکسی استیک اسید تحت تاثیر دالکیلز به اتیلن گلیکول و آلکیل آلدهید تبدیل می شود.
- ۳- اتیلن گلیکول مونو-آلکیل با گلوکوکورونید سولفات کنژوگه و وارد راه های متابولیسمی دیگر می شود.

※سمیت تولید مثلی این اترها

- اثر سمی بر تولید اسپرم، آتروفی بیضه و لوله سمی فروس و سرغیدنرمال اسپرم، نکروز سلول اسپرماتوسیت، کاهش شمارش و تحرک اسپرم، ناباروری
- لاکتات ← روی سلول اسپرم اثر می گذارد.
 - 2ME (۲متوکسی اتانول) و 2EE (۲اتوکسی اتانول) ← افزایش تجمع اکسیژن و کاهش سطح ATP در اسپرماتوسیت
 - متوکسی استیک اسید ← اتصال به باز پورین یا پیرمیدین ← اختلال در سنتز DNA اسپرم
 - 2ME ← بلاک کانال کلسیم و اختلال در کلسیم همئوستاز ← افزایش کلسیم داخل سلولی

*سمیت تکاملی

- مشکلات اسکلتی، اکس سفالی، هیدروسفالی، نارسایی کاردیووسکولار، اختلال در حساب کردن، اختلال در لوله عصبی جنین
- مکانیسم مثل مکانیسم اتانول و رتینوئیک اسید در تراژنوسیتی است.

*سمیت خونی

- بعلت اختلال در تعادل اسمزی و کاهش غلظت ATP همولیتیک است
- 2ME باعث ترومبوز و شکستگی استخوان در زنان می شود نه مردان

*سمیت ایمنی و سرطانی

- افزایش سلول های کشنده (Natural killer) سیستم ایمنی، آتروفی تیموس، کاهش آنتی بادی، کاهش تولید اینترفرون ها توسط اسپلنوسیت ها

سوخت و افزودنی های سوخت

- گازوئیل شامل هیدروکربن های C4 تا C12 می باشد.
- ✓ تماس استنشاقی، سفالوپاتی مزمن، اختلال ذهنی حرکتی
 - ✓ سوختگی های نازو فارنکس ← تهوع و استفراغ و اسهال و تحریک سیستم گوارشی
 - ✓ اگر داخل ریه آسپیره شود باعث تخریب اپیتلیال ریه، ادم و پنومونی می شود، بنابراین نباید از روش القا تهوع برای درمان استفاده کرد.
 - ✓ حساس کردن قلب به کاتکول آمین و القا MFO^۱ و افزایش فعالیت UDP گلوکوروئیل ترانسفراز ← سندرم کشنده گزالین
 - 2 آلفا میکرو گلوبولین نفروپاتی: پروتئین اساسی که در سندرم کشنده گزالین تجمع می یابد.

¹ Mixed Function Oxidase System

- القا متابولیسم استروژن و آتروفری رحم
- سمیت نفروپاتی و کلیوی در ارتباط با سمیت ژنی و سمیت تقسیم سلولی بعلت سنتز DNA
- استنشاق مزمن منجر به آدنوم هیپاتوسلولار و سرطان می شود.

متیل ترشیاری بوتیل اتر

- ✓ به بنزین افزوده می شود و برای انسان کارسینوژن است.
- ✓ منجر به لوکمی و لنفوما، ۲ آلفا گلوبولین نفروپاتی، تومور بیضه با تحریک تکثیر سلولها می شود.
- ✓ تماس مزمن با آن منجر به سرطان کبد و کلیه می شود.

سوخت جت یا 8 jet proplant (Jp-8)

هیدروکربن های آلیفاتیک و آروماتیک می باشند که منجر به اختلال عملکرد ریوی و ایمنی، التهاب برونش و افزایش ضخامت اپیتلیوم برونش و کاهش تعداد سلول های ایمنی غدد لنفی، مغز استخوان و گردش خون محیطی، کاهش وزن تمیوس و طحال و تغییر در لنفوسیت های T و B و ماکروفاژ ها می گردد.

کروزول: C6-C12

اثر سمی بر پوست و ریه دارد و منجر به تحریک مزمن پوست می شود.

دی سولفید کربن

- ✓ در تهیه سلوفان و ریون کاربرد دارد.
- ✓ مکانیسم های سمیت
- ۱- واکنش مستقیم با گروه سولفودریل و آمینواسید و پپتیدها و تولید دی تیوکاربامات و دی تیوکربرات
- ۲- متابولیسم میکروزومال دی سولفید کربن و تولید واسطه های سولفوری که به بافت ها و ماکرومولکول ها متصل می شود.
- ۳- دی سولفید کربن با گلوکوتایون کنژوگه شده و متابولیت ۲- تیوتیازولیدین کربوکسیلیک اسید را بوجود می آورد که ترشح ادراری دارد (بیومارکر برای تشخیص مواجهه با دی سولفید کربن). سمیت روی اسپرم، سمیت پوستی و شنوایی از جمله تاثیرات سمی این ترکیب می باشد.
- ✓ ارگانهای هدف و سمیت
 - سمیت سیستم عصبی مرکزی
 - سمیت کاردیووسکولار
 - سمیت عصبی
 - آنسفالوپاتی مزمن و حاد

- پلی نوروپاتی
- پارکینسون
- نارسایی بدون علامت سیستم عصبی مرکزی و محیطی یا دژنراسیون نورونی
- افزایش کلسترول خون

فصل ۳

فلزات و شبه فلزات سمی



سبز است ماه و گفت کزو روید
در خاک ملح و، سیم به سنگ اندر
مریخ زاید آهن بد خو را
وز آفتاب گفت که زاید زر
برجیس گفت مادر ارزیز است
مس را همیشه زهره بود مادر
سیماب دختر است عطار د را
کیوان چو مادر است و سرب دختر
این هفت گوهران گدازان را
سقراط باز بست به هفت اختر

نکات مقدماتی

گالیم و تالیم در تهیه میکروالکتروود و درمان آنتی توموری مورد استفاده قرار می گیرد.
فلزات در خون و ادرار و مو قابل شناسایی است.
از طریق اسپکتروفتومتری، فلورسنس، یا X ray می توان فلزات را در بافت ها تعیین کرد.
سمیت با فلزات بر اساس دوز در سطح سلولی با دو فاکتور زیر تعیین می شود: ۱- valence state -۲
ligand banding

- ✓ فلزات با کاربرد درمانی:
 - طلا (درمان رماتیسم)
 - لیتیم برای افسردگی
 - گالیم درمان هیپرکلیسمی
 - باریم به عنوان داروی حاجب در رادیوگرافی

فاکتور هایی که سمیت با فلزات را تحت تاثیر قرار می دهند:

- ۱- تداخل با فلزات دیگر (سرب، کلسیم و آهن) در جذب
- ۲- تشکیل کمپلکس پروتئین و فلز
 - ✓ افزایش پروتئین غذا ← کاهش جذب کادمیم و سرب
- ۳- سن و مرحله پیشرفت
 - ✓ کودکان و افراد مسن به سمیت فلزات حساس ترند.
- ✓ جذب گوارشی در کودکان بالاتر است، خصوصا برای سرب، شیر بعلت محتوای روغنی باعث افزایش جذب فلزات می شود.
- ✓ بالابودن تقسیم سلولی در کودکان ← افزایش خطر سمیت ژنتیکی با این فلزات در کودکان
- ۴- فاکتور های مربوط به سبک زندگی
 - ✓ مصرف سیگار (تماس غیر مستقیم با فلز کادمیوم که عوارض ریوی دارد).
 - ✓ اعتیاد به الکل (منبع سرب)
- ۵- فرم های شیمیایی متنوع فلزات سمیت های گوناگونی دارند.
- ۶- وضعیت سیستم ایمنی بیمار
 - ✓ جیوه، طلا، برلیوم، پلاتین، کروم، نیکل بعلت واکنش با IgE بر سیستم ایمنی تاثیر می گذارد و باعث شوک آنافیلاکسی و واکنش ازدیاد حساسیت شامل ادم، یورتیکاریا و شوک آنافیلاکسی سیستمیک می شوند.
 - ✓ حساسیت سایتوتوکسیک در اثر واکنش IgG با آنتی ژن یا هاپتن در سطح سلول رخ می دهد.

- ✓ سرب و کلسیم به همراه ویتامین D در استخوان مینرالیزه می شوند و می تواند تولید سلول های سیستم ایمنی را دچار مشکل کند.
- ✓ طلا ارگانیک باعث ترمبوسیتوپنی می شود.
- ✓ کمپلکس های ایمنی در بافت اپیتلیال کلیه ذخیره می شوند (گلوامرول ها)، بنابراین طی درمان با طلا و یا مسمومیت با جیوه پروتئین اوری رخ می دهد.
- ✓ فلزات در پوست منجر به ایجاد گرانولوم (برلیوم و زیرکونیوم) و التهاب درم (کروم و نیکل) می شوند.

پروتئین های اختصاصی برای اتصال به فلزات

- ✓ فلزات در خون بعد از جذب به آلبومین و هموگلوبین متصل می شوند.
- ✓ پروتئین های متالوتیونین هم به فلزات اصلی بدن هم به فلز سمی (Cu, Cd, Ag, Zn) متصل می شود.
- ✓ ترانسفرین یک گلیکوپروتئین است که به یون فریک (Fe^{3+}) متصل می شود و آهن را از میان غشا با آندوسیتوز منتقل می کند. فلزات Al^{3+} , Mn^{2+} هم می توانند به ترانسفرین متصل شوند.
- ✓ فریتین فلزات را در رتیکولوم اندوپلاسمیک کبد، استخوان، طحال ذخیره می کند و قادر به اتصال به کادمیوم، Zn، Be و Al می باشد. سلول های کوپفر بعد اتصال به رسپتور های سلول های کبدی و ورود به کبد، مسئول فاگوسیتوز گلبول قرمز پیر و فرسوده و رهاسازی آهن به صورت فریتین می باشند.
- ✓ سرولوپلاسمین یک گلیکوپروتئین حاوی اکسیداز و مس است که Fe^{2+} را به Fe^{3+} تبدیل می کند باعث تحریک بازجذب آهن با مکانیسم غیر وابسته به ترانسفرین می شود.

پروتئین های ناقل غشا

- این پروتئین ها فلزات را به صورت یونی (از طریق کانال هایی مثل کلسیم) و اتصال به لیگاند اندوژن مثل فسفات و سولفات منتقل می کنند.
- ✓ وانادیت و آرسنات از لحاظ ساختاری شبیه فسفات هستند و می توانند از سایت های اتصال منتقل شوند. کرومات، مولیبدن و سلنات شبیه سولفات می باشند و توسط سولفات ترانسپورتر منتقل می شوند.
- ✓ ترانسپورتر های پپتید و اسید آمینه و ناقلین محلول های ارگانیک فلزات را به صورت ترکیب با اسید آمینه، پپتید و بی کربنات از غشا رد می کنند.
- ✓ مس و روی با اتصال به اسید آمینه هیستیدین، متیل مرکوری با اتصال به اسید آمینه هیستیدین از هپاتوسیت به صفرا منتقل می شود و با گلوکاتانیون کمپلکس تشکیل می دهد،

- ✓ سرب و روی با اتصال به بی کربنات به داخل ترکیب $Zn(HCO_3)_2$ را تشکیل می دهد و به گلبول قرمز وارد می شوند.
- ✓ در بیماری ویلسون و Menk's اختلال ژنتیکی در ارتباط با ناقل وابسته ATP به فلز مس رخ می دهد.

تشکیل کمپلکس فلز با شلاتور یا Chelation

فلزات با گروه های OH, -COOH, SH, NH, N در ترکیب لیگاند واکنش می دهد (البته در صورتی که به صورت محلول باشد) و این یکی از مکانیسم های حذف این ترکیبات از بدن می باشد.

✓ انواع شلاتورها:

۱- شلاتور ۳ و ۲ دیمر کاپرول یا (BAL) British Antilewisite

- ✓ اولین بار در جنگ جهانی اول برای درمان مسمومیت ناشی از سلاح شیمیایی لوپسایت که حاوی آرسنیک است استفاده شد.
- ✓ فلزاتی مثل آرسنیک به گروه SH- موجود در BAL (که دی تیول است) متصل می شوند.
- ✓ قادر به اتصال به جیوه، آنتی مونی، بیسموت، کادمیوم، کروم، کبالت، طلا و نیکل می باشد و در درمان آنسفالوپاتی ناشی از سرب (درمان کمکی) استفاده می شود.
- ✓ ترکیب BAL باعث افزایش ترشح ادراری کادمیوم می شود، بنابراین غلظت آن در کلیه بالا می رود.
- ✓ با جیوه غیرآلی باند می شود ولی برای متیل و فنیل مرکوری نمی باشد.
- ✓ برای سمیت سلیوم و تالیوم استفاده نمی شود.
- ✓ ترکیب BAL به صورت عضلانی تجویز می شود و فرومولاسیون آن پایه روغن بادام زمینی دارد که می تواند منجر به بروز شوک آنافیلاکسی شود.

۲- دی مرکاپتوپروپان سولفونیک اسید

- ✓ فرم محلول در آب BAL می باشد و سمیت BAL و عوارض نامطلوب آن را ندارد.
- ✓ برای کاهش سطح سرب خون در کودکان، کاهش عوارض کلیوی سرب و جیوه فلزی از آمالگام مورد استفاده قرار می گیرد.
- ✓ مزیت نسبت به EDTA : ۱- خوراکی است ۲- عوارض جانبی ندارد.

۳- دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید

✓ آنالوگ دیگر BAL می باشد و ۹۰ درصد آن به شکل دی سولفید است که با هر کدام از انتهای گوگرد پیوند S-S- با مولکول سیستئین برقرار می کنند و منجر به کاهش سطح سرب در خون و مغز می شوند.

✓ مزیت بر EDTA : ۱- خوراکی است ۲- انتخابی برای سرب می باشد ۳-safe تر است

○ ولی منجر به افزایش ترشح اداری کلسیم و روی نیز می گردد.
○

۴- اتیلن دی آمین تترااستیک اسید (EDTA)

✓ تمایل بالا به کلسیم دارد و منجر به ایجاد تتانی هیپوکالمیک (عارضه) می شود که اولین پیک این عارضه ۲۴ ساعت بعد یعنی بعد از خروج سرب از بافت نرم به ادرار می باشد.

✓ EDTA جذب گوارشی کمی دارد بنابراین تزریقی است و روش انتخابی برای سمیت سرب می باشد.

✓ خروج سرب از بافت استخوانی آهسته تر است.

✓ درمان ترکیبی به همراه BAL و دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید ➡ کاهش عوارض

✓ در مقابل سدیم EDTA، کلسیم EDTA باعث نفروتوکسیسیتی می شود.

۵- دی متیل تری آمین پنتا استیک اسید

✓ دی متیل تری آمین پنتا استیک اسید تمایل زیادی به کلسیم دارد و باید با آن نمک کلسیم استفاده شود.

✓ برای شلات کردن پولوتونیوم هم قابل استفاده می باشد.

۶- دسفروکسامین

✓ یک هیدروکسیل آمین با وزن مولکولی بالا برای شلات کردن آهن است، تمایل بالا به فریک و تمایل کم به کلسیم دارد.

✓ برای جذب آهن از فریتین و هموسیدرین رقابت می کند ولی توانایی برداشت آهن از ترانسفرین و هموگلوبین و آنزیم ها ندارد.

✓ جذب گوارشی پائین بنابر این به صورت تزریقی استفاده می شود.

✓ عوارضی شامل کاهش فشار خون و راش های پوستی و کاتاراکت دارد.

✓ در درمان هموسیدروزیس موثر می باشد ولی در درمان هموکروماتوزیس غیر موثر است.

۷- دی تیوکاربامات

✓ در سمیت نیکل کربونیل انتخابی

✓ اگر به صورت خوراکی بکار رود منجر به مسمومیت خفیف و اگر به صورت تزریقی تجویز شود سمیت متوسط و شدید دارد.

۸- متیل اکسی بنزیل گلوتامین

✓ کادمیوم متصل به متالوتیونین را از بافت حذف می کند و کمپلکس کادمیوم با این ترکیب بیشتر وارد صفرا می شود تا به کلیه و باعث حذف اثرات نوروکسیسیستی کادمیوم می شود.

۹- پنی سیلامین و N استیل سیستئین

✓ دی متیل سیستئین برای حذف مس از بدن بیماران مبتلا به بیماری ویلسون و حذف سرب و جیوه و آهن بکار می رود.

✓ عناصر اصلی مثل روی، کبالت و منیزیم را هم حذف می کند و ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت با اثرات ایمنولوژیک برای افراد حساس می نماید، بنابراین، داروی Trien یا تری اتیلن تترا آمین 2HCl تجویز می شود که یک شلاتور خوراکی است.

✓ برای کاهش غلظت خونی سرب سرب و عوارض آن در بچه ها استفاده می شوند.

✓ N استیل سیستئین یک عامل موکولیفیک خوراکی و تزریقی است، تامین کننده گلوتاتیون و free radical scavenger است.

✓ با جیوه و سایر فلزات کمپلکس محلول می دهد و منجر به کاهش سمیت و افزایش دفع متیل مرکوری در حیوانات می شود.

همودیالیز همراه با شلاتور تراپی در مسمومیت با فلزات

همودیالیز تنها قادر به حذف فرم آزاد فلزات از خون می باشد ولی اکثر فلزات در گلبول قرمز و یا به صورت باند با پروتئین در خون و سایر بافت ها حضور دارند. بنابراین بکارگیری یک شلاتور می تواند در مرحله اول فلز را از محل تجمع وارد خون نماید و آنرا قابل حذف طی دیالیز می کند.

✓ استراتژی های ترکیبی مورد استفاده برای فلزات مختلف:

۱- دفروکسامین برای حذف آلومینیوم همراه همودیالیز

۲- دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید برای حذف مرکوری همراه با دیالیز

۳- EDTA و گلوتاتیون برای حذف کادمیوم

سمیت فلزات و مکانیسم های دخیل در سمیت

آرسنیک

انواع فرم های در دسترس آرسنیک

۱- نمک های غیرارگانیک

- تری والانت: ارسنیک تری اکسید، سدیم ارسنیت، ارسنیک تری کلرید
- پنتاوالانت: ارسنیک پنتواکسید ارسنیک اسید، ارسنات سرب و کلسیم

۲- فرم های ارگانیک:

- ارسانلیک اسید
- فرمهای متیله طی متابولیسم در میکروارگانیسم های آب و خاک

✓ فرم نامحلول: سلنیک اسید

منابع آرسنیک

آب آشامیدنی، معادن، شیشه سازی

توکسیکوکینتیک

✓ جذب بیشتر گوارشی و پوستی می باشد.

- اگر دوز و میزان تماس بالا باشد سمیت سیستمیک هم می دهد.
- اکسید ارسنیک تری والان از طریق استنشاق جذب ریه می شود که به سبب و ساختار های شیمیایی بستگی دارد.

✓ دفع:

- آرسنیک بیشتر در داخل ادرار ترشح می شود.
- نیمه عمر فرم ارگانیک (متیله) حدود سی سال می باشد که از نیمه عمر فرم عنصری بیشتر است.
- آرسنیک در عرق ترشح می شود و در ناخن و مو هم ذخیره می شود و ایجاد Mee's line (خطوط سفید روی ناخن) می کند که ۶ هفته بعد از بروز علائم سمی ظاهر می شود.
- زمان تماس از روی اندازه گیری فاصله خطوط سفید از پایه ناخن و سرعت رشد ناخن (0.1mm/day) اندازه گیری می شود.
- وجود ارسنیک در مو ممکن است بعثت مسمومیت نباشد بلکه بعثت شرایط محیطی هم باشد.

✓ متابولیسم:

- آرسنیک عنصری در کبد متیله می شود و مونومتیل ارسنیک تولید می شود. طی متابولیسم ارسنیک پنتاوالانت به ارسنیک تری والانت و بعد از متیلاسیون به مونومتیل ارسنیک و مونومتیل ارسنیک تبدیل می شود. ارسنیک تری والانت همچنین با اس-

آدنوزیل متیونین واکنش می دهد و منجر به انتقال گروه متیل از سولفور به آرسنیک می شود. فرم متیله در مقایسه با عنصری واکنش کمتری با بدن دارد و کمتر سیتوتوکسیک است و بیشتر به ادرار ترشح می شود. این فرایند متیله شدن اشباع پذیر است آرسنیک تری والانت تولید مونومتیل آرسنیک (که متابولیت اصلی آن است) مهار می کند و در غلظت های بالاتر هر دو فرم متیله کاهش می یابند.

✓ مکانیسم سمیت:

- فرم سه ظرفیتی سمی تر است و فرم پنج ظرفیتی کمترین اثر را روی آنزیم ها دارد.
- فرم سه ظرفیتی روی گروه SH- آنزیمها یا پروتئین اثر می گذارد.
- با افزودن یک مونوتیول (گلوکاتیون) بعضی از این اثرات معکوس می شود.
- اثر بر آنزیم هایی که دو گروه تیول دارند با تجویز دی تیولی مثل BAL و دی مرکاپتوپروپانول معکوس می شود.

مکانیسم سمیت سلولی

- ۱- اثر بر آنزیم های میتوکندری و اختلال چرخه تنفسی که با واسطه NAD^+ عمل می کنند.
 - ۲- واکنش آرسنیک با کوفاکتور دی هیدرولپوپتیک اسید که برای شروع چرخه کربس لازم است.
 - ۳- مهار سوکسینیک دهیدروژناز و اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو که منجر به تحریک فعالیت ATPase میتوکندری می شود.
 - ۴- مهار فعالیت وابسته به انرژی میتوکندری از طریق رقابت با فسفریلاسیون اکسیداتیو و مهار احیا NAD^+ وابسته به انرژی و مهار تنفس میتوکندری که در نهایت منجر به کاهش ATP و افزایش H_2O_2 و تولید گونه های اکسیژن واکنش دهنده و تخریب DNA و پروتئین و کارسینوژن می شود.
 - ۵- کاهش متالوتیونین در حیوانات آزمایشگاهی
- شدت سمیت: آرسنیک سه ظرفیتی < آرسنیک پنج ظرفیتی < مونومتیل آرسنیک < دی متیل آرسنیک

علائم سمیت

✓ علائم تماس حاد از راه خورکی:

- تب، بی اشتهایی، هپاتومگالی، ملانوزیس، آریتمی، تغییر در الکتروکاردیوگرام و نارسایی قلبی و عروقی، علائم دستگاه تنفسی فوقانی، نوروپاتی محیطی، تخریب موکوس، تحریک ویزیکول، کاهش انتقال حسی در سیستم عصبی محیطی (اثر بر آکسون و...)، آنمی، لوکمی، گرانولوسیتوپنی، اختلال در سنتز هموگلوبین و افزایش ترشح ادراری پورفیرین

✓ علائم تماس مزمن:

- اختلال در سیستم عصبی محیطی و سیستم عصبی مرکزی، اختلال حسی، پاپرانتزی، تندرns عضلانی، ضعف، نوروپاتی محیطی و اختلال حرکتی
- آسیب کبد، سیروز، آسیب پارانشیم کلیه و افزایش سطح آنزیم های کبدی

- بیماری عروق محیطی در صورت خوردن آب آلوده ← منجر به سیانوز و پدیده رینود
- دیابت شیرین و اثرات ایمنوتوکسیک
- در حیوانات باردار ← بسته به زمان و روش مصرف ← ناهنجاری جنینی ولی در انسان اثبات نشده است.
- منجر به سرطان پوست و سرطان ریه نیز می شود.

شناسایی آرسنیک

- ✓ آرسین در خون، ادرار (بهترین مورد چون راه اصلی دفع است) و مو شناسایی می شود
 - میزان آرسنیک مثل سرب در خون کامل (نه سرم) اندازه گیری می شود.
- آرسنیک در غذای دریایی وجود دارد و غلظت ادراری آن در افراد معمولی که غذای دریایی نمی خورند برابر با $10\mu\text{g/L}$ می باشد و در کسانی که غذای دریایی مصرف می کنند برابر با $1000\mu\text{g/L}$ می باشد.

درمان مسمومیت با آرسنیک

- ✓ درمان سمیت حاد: درمان علامتی، جایگزین مایعات (سرم)، تنظیم فشار خون، BAL (هر ۴ روز، 3mg/kg) بعد پنی سیلایمین خوراکی یا سوکسی مر
- ✓ درمان سمیت مزمن: BAL یا پنی سیلایم

سمیت گاز آرسین و مکانیسم های دخیل در سمیت

- ✓ گاز آرسین ($\text{As} + \text{H}_2 \rightarrow \text{AsH}_3$)، ترکیب همولتیک قوی است.
- ✓ علائم سمیت: تهوع، استفراغ، کوتاهی تنفسی، سردرد، ایجاد هموگلوبینوری و واکنش همولتیک و آنمی و مرگ
- ✓ راهکار های درمانی در مواجهه بیشتر درمان علامتی است و از شلاتور ها نیز می توان استفاده کرد.

برلیوم (Be)

برلیوم ترکیب صنعتی است و از ذغال بدست می آید و در صنعت آلیاژ کاربرد دارد. در واکنش های هسته ای، اشعه ایکس و سیگار و لامپ های فلورسنت وجود دارد.

توکسیکوکنتیک

- ✓ جذب گوارشی فقط در pH اسیدی معده که به فرم یونیزه است صورت می گیرد.
- Be با فسفات موجود در دستگاه گوارشی کمپلکس نامحلول تشکیل می هد.
- ✓ بعد از دو هفته نیمی از آن از بدن حذف می شود و بقیه به آهستگی حذف می شوند.

- نیمه عمر ۳ ساعته دارد، به سرعت از خون پاک می شود و بیشتر وارد استخوان می شود (مثل سرب) کمی هم به سایر بافت ها و کبد وارد می شود.

اثرات سمی بر پوست

- ✓ تماس پوستی با ترکیبات محلول در آب ➡ ایجاد پاپولوویزیکولار و واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری
- ✓ تماس پوستی با ترکیبات نامحلول ➡ ایجاد گرانولوماتوز، نکروز و زخمی که خوب نمی شود و سریعاً پیشرفت می کند (تست برلیوم پچ برای ارزیابی حساسیت به این ترکیب وجود دارد).

اثرات سمی بر سیستم ریوی

- ✓ از طریق تنفس آئروسول های محلول بخصوص محلول فلورید، پنومونی حاد شیمایی ایجاد می شود.
- ✓ بیماری گرانولوماتوز مزمن (برلیوزیوس) و بیماری مزمن برتلیوم در کارگران کارخانجات لامپ فلورسنت که در معرض فرم نامحلول برلیوم مثل برلیوم اکسید می باشند ایجاد می شود.
- ✓ برلیوم مانند آنتی ژن منجر به فعال شدن سیستم ایمنی سلولی و ایجاد گرانولوماتوز ریوی می شود که علائمی مانند کوتاهی نفس، سیانوز، هیپرتروفی استئو آرتروپاتی (clubbing of finger) دارد. در عکس رادیوگرافی miliary mottling دیده می شود و در مشاهدات هیستولوژی، آلوئولهای حاوی گرانولوم مثل سارکوئیدوزیس قابل مشاهده است.
- ✓ در مراحل آخر مسمومیت محل آسیب دیده از مایع، لنفوسیت و پلازما پر می شود و جاینت سل ها و اینتر لوکین ۲ در محل آسیب زیاد می شود.
- ✓ کارسینوزن: افزایش احتمال سرطان ریه شاید بعلت کاهش سنتز DNA ولی موتاژنسیته در سیستم باکتری ایجاد نمی شود.

جیوه (Hg)

- ✓ کلیه ها هدف اولیه برای تجمع Hg^{2+} هستند و منجر به نکروز لوله پروگزیمال می شود.
- جذب کلیوی Hg^{2+} سریع است.
- ۵۰٪ از دوز غیر سمی Hg^{2+} در کلیه ها به یک لیگاند درون زاد مانند گلوکاتینون، سیستئین یا آلبومین یا برخی از غشای پلاسمایی متصل می شوند.
- یون جیوه از کلیه ها دفع می شوند و اندازه گیری سطح خونی و ادراری می تواند برای تعیین مقدار آن مورد استفاده قرار بگیرد (۴).
- ✓ نشانگرهای اولیه سمیت کلیوی جیوه شامل افزایش دفع ادراری آنزیم هایی مانند آلکالین فسفاتاز و گاما گلوکاتامیل ترانسفراز، کاهش GFR ناشی از آسیب گلومرولی و آسیب توبولی می باشد
- ✓ اختلال عملکرد میتوکندری عامل اولیه و مهمی در مرگ سلولی ناشی از جیوه معدنی در امتداد توبول پروگزیمال است. استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم هموستاز یون کلسیم نیز مهم هستند

✓ آسیب کلیوی ناشی از جیوه با واسطه سیستم ایمنی منجر به نفریت گلومرولی ثانویه در پاسخ به تولید تولید آنتی بادی علیه غشای پایه گلومرولی و رسوب کمپلکس های ایمنی رخ می دهد.

کادمیوم (Cd)

فلز سمی دنیای مدرن به حساب می آید. در رنگ، پلاستیک، فرایند گالوانیزه کردن، در باتری ها نیکل و کادمیوم، سوخت های فسیلی، سیگار و محصول جانبی معادن روی و سرب وجود دارد. منابع غذایی بعثت آلودگی آب و هوا به این فلز آلوده می شوند.

توکسیکوکنتیک:

- ✓ جذب گوارشی پائین دارد (۵ تا ۸ درصد) که با مصرف آهن و کاهش پروتئین افزایش می یابد.
- ✓ کاهش کلسیم به علت افزایش افزایش ساخت پروتئین باند با کلسیم ← افزایش جذب Cd^{2+}
- ✓ غلظت کادمیوم در مردان بیشتر است زنان است بعثت کاهش جذب گوارشی بعثت کاهش جذب Fe در زنان ، کاهش فریتن ← افزایش جذب کادمیوم
- ✓ جذب از طریق ریه به حلالیت کادمیوم بستگی دارد ← ۳۰-۱۵ درصد
- ✓ ۵۰ درصد کادمیوم دود شده (سیگار) جذب می شود. داخل ادرار ترشح می شود ولی ایجاد کمپلکس با گلوپتاتین و دفع صفراوی هم ممکن است.
- ✓ کادمیوم ساخت متالوتیونین را القا می کند و در کبد به صورت Cd -متالوتیونین ذخیره و یا وارد کلیه می شود در لیزوزوم تجمع می یابد ← کاتابولیز به ← متالوتیونین + کادمیوم ← نفروتوکسیک

- جفت نیز متالوتیونین تولید می کند و به کادمیوم متصل می شود.
- ✓ کادمیوم در شیر ترشح می شود و کلیرانس آن از بافت های نرم به آهستگی رخ می دهد.

سمیت کادمیوم

- ✓ سمیت حاد
 - خوراکی: تهوع و استفراغ در روده ها
 - کادمیوم باعث نارنجی شدن لثه می شود.
 - استنشاقی: ایجاد پنومونی شدید مواد شیمیایی (COPD)
- شدت سمیت: کادمیوم استات، کادمیوم کلراید و کادمیوم کربنات < کادمیوم سولفات نامحلول
- ✓ سمیت مزمن: بیماری ریوی محدود کننده و آمفیتزم و بیماری کلیوی توبولی (پروگسیمال) ← بیماری کاردیووسکولار و شکل اسکلتی

- بیماری ریوی مزمن: برونشیت، فیروز پیش رونده در راه های هوایی پایین، آمفیزم، کاهش حجم باقی مانده، کاهش فعالیت آنتی تریپسین α_1 در سرم
- نفروتوکسیسیته: اختلال توبولی و گلومرولی کلیوی برگشت ناپذیر:
 - ۱- پروتئین اوری توبولار شامل پروتئینوزن مولکولی پائین:

1- β_2 -microglobulin (β_2 -M)

2- Retinal binding pro (RBP)

3- Lysosomal Enzymes

- N-Acetyl-glucos Amidane (NAG)

- Ribonuclease

6- Imonoglobulin light chain

۲- پروتئین های با وزن مولکولی بالا: Albumin , tranferrin

برخلاف آرسنیک که سیروز کبدی می دهد در نارسایی گلومرول و توبولار هم کادمیوم در کبد تجمع کرده و بعلت تشکیل کمپلکس کادمیوم و متالوتیونین و یا کادمیوم و تیونین اثر مضر بر کبد ندارد.

- اثرات اسکلتی: نفروتوکسیسیته ➡ افزایش دفع کلسیم و Renal calculi
 - درد استخوان، استئومالاسی و استئوپروزیس
 - ایجاد سندرم Itai-Itai با علائم دفرمه شدن استخوان ها و نارسایی کلیوی حاد، درد استخوان و کاهش سطح ویتامین D
- کادمیوم روی Ca و فسفر استخوان اثر دارد و در فرایندهای کلسیفیکاسیون و دکلسیفیکاسیون و remodling bone اختلال ایجاد می کند.
- سطح سرمی ویتامین D3 در ارتباط با هورمون PTH و بتا ۲-میکروگلوبولین است.
- اثرات قلبی و عروقی و افزایش فشارخون: افزایش فشار سیستولی، تغییر میوکارد، اختلال عملکرد هدایتی قلبی در اثر:
 - ۱- در اثر کاهش فسفات در میوکارد
 - ۲- کاهش انقباض میوکارد
 - ۳- کاهش تحریک سیستم هدایتی قلب
- نورولوژیک: رفتار غیر نرمال
 - سد خونی مغزی اپی تلیال سل های عروقی با اتصالات محکم دارد که مانع از ورود کادمیوم به مغز می شود.
 - سلول های اپی تلیال فلزات سنگین را از خون و مایع مغزی و نخاعی جمع می کند. متالوتیونین در سلول های گلیال با کادمیوم کمپلکس تشکیل می دهد.

- کارسینوژن:
- ارتباط سرطان ریه و پروستات با کادمیوم (نوع کلراید) استنشاقی اثبات شده اما فرم خوراکی خیر
- ایجاد تومور خوش خیم در محل تزریق با در ریه
- ✓ مارکر های سمیت کادمیوم: این مارکر ها اختصاصی نیستند.
- $\beta 2$ -میکروگلوبین ادراری
- Retinal Binding Protein
- N-Acetylglucosaminidase
- متالوتیونین برای اتصال به کادمیوم ادراری
- $\alpha 1$ -میکروگلوبولین
- $\alpha 2$ -میکروگلوبولین ادراری: مارکر اولیه در پروتئین اوری توبولار ولی نمونه باید از لحاظ pH کنترل شود و در ادرار بیمار ناپایدار است.
- مهمترین مارکر: افزایش کادمیوم ترشح شده در ادرار تا زمانی که سایت های برای باند شدن کادمیوم و متالوتیونین است و ترشح ادراری رخ نمی دهد.
- بیشتر کادمیوم ادرار به متالوتیونین متصل است بنابراین متالوتیونین را اندازه گیری می کنند.
- تکنیک رادیوایمنوآسی (RIA) ← برای اندازه گیری کمپلکس متالوتیونین و کادمیوم در خون
- ✓ درمان: دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید، کلسیم EDTA همراه با گلوکاتیون
- کروم (Cr)
- ✓ اشکال Cr:
- Cr^{6+} و Cr^{2+}
- Cr^{6+} مهم ترین شکل کرومات صنعتی به صورت فروکرومیوم و آلیاژ با نیکل و Co هم وجود دارد. فروکرومیوم در صنایع فولاد زنگ نزن استفاده می شود.
- Cr^{3+} و Cr^{5+} : دو فرم کروم در سیستم های بیولوژیک
- تری والانت کرومیوم Cr^{3+} کوفاکتور عمل انسولین می باشد و کمبود آن منجر به مقاومت به انسولین می شود.
- سدیم کرومات و دی کرومات سدیم
- سدیم کرومات و دی کرومات سدیم به عنوان نگهدارنده چوب، سیمان، فسیل، آب و فاضلاب

✓ توکسیکوکینتیک

کروم بیشتر وارد گلبول قرمز می شود و از غشا سلولی از طریق ناقل آنیونی مثل سولفات و فسفات عبور می کند. ترشح ادراری بستگی به حالت اکسیداسون Cr دارد .
○ Cr^{3+} کمتر از Cr^{6+} سمی است ولی در بدن Cr^{3+} به Cr^{6+} تبدیل می شود.

✓ سمیت Cr

○ سمیت بیشتر تصادفی است. Cr^{6+} باعث تخریب گلومرول و توبولی کلیوی می شود،
○ در تماس مزمن: ایجاد زخم در پوست و پرفوراسیون سپتوم بینی
کارسینوژن: در ریه واسطه های فعال ایجاد می کند که با پروتئین و DNA کمپلکس ایجاد کرده و منجر به موتاسیون، مهار پروتئین سنتتاز و مهار نسخه برداری ژنی می شوند.

نیکل (Ni)

نیکل فلزی از سولفید و سیلیکات اکسید ساخته می شوند. در صنایع ذوب فلزات و الکتروود ها و آلیاژ ها کاربرد دارد .

✓ افزایش احتمال سرطان تنفسی با کربونیل نیکل ← سمیت شدید و کشنده و درماتیت آلرژیک
✓ تماس تنفسی (راه معمول)، پوستی و خوراکی دارد.
○ ذخیره و جذب و حذف از ریه بستگی به غلظت و اندازه ذره ایی آن دارد اگر کمتر از $10\mu m$ باشد در اندام های تحتانی رسوب می کند.
○ سرعت جذب پوستی وابسته به سرعت نفوذ در اپیدرم (نیکل سولفات ۵۰ بار کمتر از نیکل کلراید سرعت نفوذ دارد).

✓ نیمه عمر فرم های محلول در آب:

○ نیکل سولفات ← ۳-۱۰ روز

○ نیکل اکسید ← ۱۰۰ روز

هر دو باعث سرطان ریه و سینونزال می شوند.

✓ نیمه عمر ادراری نیکل ← ۳۵-۳۰ ساعت است

○ نیکل تزریقی به حیوان ← تحریک کلیه، ریه، پوست، هیپوفیز، آدرنال، تخمدان و بیضه

✓ نیکل تزریقی به حیوان ← تحریک کلیه، ریه، پوست، هیپوفیز، آدرنال، تخمدان و بیضه

✓ هیستدین، سیستئین، اسپارتیک اسید و متالوتیونئین در کبد و کلیه داخل سلول با نیکل باند می شوند که در انتقال نیکل در سرم و صفرا و ادرار نقش مهمی دارند.

- ✓ نیکلوپلاسمین ← متالوپروتئین مخصوص نیکل (آلفا گلیکوپروتئین) و موثر در ترشح ادراری و صفراوی
- ✓ نیکل برای متابولیسم اوره در کشت سلولی soybean لازم است.
- ✓ نیکل با روی و مس تداخل دارد.
- ✓ کارسینوژنسیته نیکل :
 - بروز سرطان ریه (فرم های محلول در آب نیکل)
 - تومور های بینی و سینوس (بیشتر با کربونیل نیکل)
 - Ni3S2 در محل تزریق سرطان ریه ایجاد می کند.
- ✓ مکانیسم سرطان زایی با فرم یونی نیکل
 - از طریق افزایش تراکم کروماتین DNA و DNA موجود در هتروکروماتین که در حالت طبیعی برای افزایش تراکم هیپر متیله می شود.
 - تولید اکسیژن فعال
 - تداخل نیکل با DNA بعلت جایگزینی با Zn^{2+} در سایت باندینگ پروتئین DNA
- ✓ سمیت نیکل کربونیل:
 - شدیداً سمی ← سردرد، تهوع، استفراغ، درد قفسه سینه و اپی گاستر بعد سرفه، افزایش سرعت تنفس، سیانوز، علائم سیستم گوارشی و ضعف، تب، لوکوسیتوزیس و اختلال تنفسی
- ✓ درمانیت: تست پوستی نیکل وجود دارد مثل پچ پوستی Be
- ✓ برای تعیین تجویز شلاتور سطح خونی نیکل کربونیل تعیین کننده است: سدیم دی اتیل دی تیوکاربامات و پنی سیلایم و دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید شلاتور های مورد استفاده هستند.

کبالت (Co)

- ✓ نمک آن در رنگ سازی آلیاژ های با مقاومت دمایی بالا مورد استفاده قرار می گیرد.
- ✓ برای تولید ویتامین ب ۱۲ که کاهش آن آنمی پرسینوز ایجاد می کند، کوبالاسیون ویتامین ب ۱۲ توسط باکتری های روده ای انجام می شود و این فرایند نیاز به منواکسید کربن دارد.
- ✓ جذب خوراکی خوب نمک کبالت در ژئوژنوم
- ✓ اطلاعات توکسیکوکینتیک بعد از تجویز رادیوکبالت:
 - ۸۰ درصد ترشح در ادرار و ۱۵ درصد وارد مدفوع و بقیه وارد شیر و عرق می شود. در بافت چربی، مو ناخن ذخیره می شود و بیشتر وارد عضله می شوند.
- ✓ سمیت
 - مقادیر بالای آن برای درمان آنمی باعث ایجاد گواتر می شود.
 - سمیت خوراکی: تهوع، استفراغ، اسهال، حساسیت به گرما

- سمیت بعد از تجویز وریدی: فلاشینگ صورت کاهش فشار خون، تنفس آهسته، تخریب اعصاب، کاردیومیوپاتی در صورتی که بالاتر از ده میکرو گرم در روز مصرف شود.
- سمیت استنشاقی: حساسیت تنفسی
- پوستی ← درماتیت آلرژیک پاپولار قرمز
- در حیوانات تجویز وریدی منجر به تخریب میوکاردا، تخریب سلول های β پانکراس (افزایش گلوکز خون) می شود.
- کارسینوژن نیست.

مس (Cu)

- ✓ جذب سیستم گوارشی آن بوسیله مکانیسم هموستاز تنظیم می شود.
- ✓ در خون به سروپلاسمین و ترانسکوپرین متصل می شود.
- ✓ غلظت خونی نرمال: $120-145 \mu\text{g/l}$
- ✓ مس توسط Copper ATPase به سلول منتقل می شود.
- ✓ راه اصلی دفع: صفرا که نقش اولیه در هموستاز مس دارد.
- ✓ بیشتر در کبد و مغز استخوان ذخیره می شود در این دو مکان با متالوتیونین کمپلکس می شود.
- نسبت به روی و کادمیوم کمتر متالوتیونین را القا می کند. کمپلکس با متالوتیونین ترشح صفراوی مس را تسهیل می کند.
- ✓ مقدار مس در شیر ناچیز است.
- ☞ مس در ارتباط با پروسه های اکسیداسیون بدن مانند متالوآنزیم هایی مثل مونوآمینواکسیداز ها، سیتوکروم اکسیدازها و لیزیل اکسیداز (دخیل در سنتز الاستین و کلاژن) است.
- ✓ زیادی مصرف مس می تواند باعث آسیب های اکسیداتیو در کارگرانی شود که به صورت مزمن در تماس با ترکیبات مس می باشند (۶).
- مس کوفاکتور آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در سیتوزول سلول ها بخصوص مغز، تیروئید، کبد و گلبول قرمز می باشد که اهمیت زیادی در کاهش استرس اکسیداتیو دارد.
- در بیماری ویلسون تجمع مس در کبد، کلیه و مغز و کاهش سروپلاسمین، افزایش دفع ادراری مس، سمیت عصبی، کبدی ف کلیوی و قرنیه، تخریب هیپاتوسنتیکولار بعلت تجمع در مغز بین این بیماری و آنزیم استراز D در گلبول قرمز ارتباط وجود دارد بعلت اختلال در کروموزوم ۱۳
- Indian childhood cirrhosis: التهاب و سیروز کبد ناشی از زیادی مس
- سمیت ایدیوپاتیک با مس بعلت ذخیره کردن شیر در ظروف مسی

- ✓ سمیت سیستم گوارشی مس: تهوع استفراغ و اسهال و خوردن مقادیر زیاد سولفات مس ← نکروز کبدی و مرگ
 - درمان: تجویز پنی سیلامین، تجویز روی (کاهش جذب مس)
- ✓ کمبود مس غیر معمول است و منجر به کاهش وزن نوزاد، آنمی هیپوکرومیک میکروسیتیک، افزایش احتمال آلودگی، ناهنجاری های استخوان، هیپوپایگمنتاسیون مو می شود.
- ✓ مارکر تشخیص:
 - سطح سرولوپلاسمین سرم
 - سطح سرمی مس
 - کاهش دانسیته لیپوپروتئین
 - فعالیت سیتوکروم اکسیداز
- ✓ بیماری Menkes یا Kinky-hair syndrom ناشی از کمبود مس باعث اختلال در بیان ژن مسئول ساخت پمپ ترانسپورتر ATPase است و عدم ورود مس به داخل سلول می باشد، با علائم زیر:
 - موهای مجعد، اختلال در رشد، عقب ماندگی ذهنی، نارسایی نورولوژیک و مرگ در ۵ سالگی، تخریب کورتکس و ماده سفید

منیزیوم (Mg^{2+})

- ✓ در غذا های دریایی، دانه ها، گوشت، حبوبات و ... در آب سخت یافت می شوند.
- ✓ توکسیکوداینامیک
 - کوفاکتور برای آنزیم ها در سیکل گلیکولیز (گلوکز ← پیرووات)
- ✓ توکسیکوکنتیک:
 - جذب کم از سیستم گوارشی
 - افزایش کلسیم باعث کاهش جذب آن می شود.
 - دفع ادراری از طریق فیلتراسیون گلومرولی و باز جذب توبولی دارد، فعالیت آلدوسترون و PTH متاثر از منیزیوم است.
 - افزایش کلسیم باعث تراکم منیزیوم در استخوان می شود.
- ✓ کمبود: نارسایی کلیه و اختلال اندوکراین، تتانی و صرع

مولیبدن (Mo)

- ✓ مولیبدن 3^+ ، 4^+ ، 5^+ ، 6^+ در تهیه آلیاژ وابسته به حرارت مورد استفاده قرار می گیرد.
- ✓ توکسیکوکنتیک

- فرم $5+$ محلول به خوبی از سیستم گوارشی جذب می شود ➡ ورود به کبد
- ☞ کوانزیم گزانتین اکسیداز و دخیل در متابولیسم پورین وجود دارد.
- افزایش مولیبدن ➡ افزایش سطح گزانتین اکسیداز
- ☞ کوانزیم آلدهید اکسیداز و سولفیت اکسیداز
- ☞ در گیاهان برای تثبیت نیتروژن بوسیله باکتری در سنتز پروتئین ضروری است.
- در کبد و چربی و کلیه و خون وجود دارد.
- دفع ادراری
- سطح خونی مولیبدن در ارتباط با سطح آن در گلبول قرمز است.
- ✓ کمبود مولیبدن در اثر تزریق متیونین بوجود می آید و بعلت اختلال در متابولیسم اسیدهای آمینه منجر به اختلال دهان و لثه و کاهش اوره خون، افزایش اکسی پورین خون، اختلال ذهنی و کما
- رفع علائم کمبود با تجویز مکمل آمونیوم مولیبدن
- ✓ کمبود مولیبدن منجر به اختلال در آنزیم سولفید اکسیداز رخ می دهد
- صدمه به مغز، افزایش سولفید و تیوسولفات و کاهش سولفات
- ✓ سمیت مزمن: افزایش اوریک اسید در سرم و ادرار، کاهش اشتها، اسهال، آنمی، کاهش رشد، بیماری شبه نقرص (مثل سرب و اورانیوم)

سلنیوم (Se)

- سلنیت (Se^{4+}) و سلنات (Se^{6+}) و سلنید (Se^{2+}) ➡ موجود در غذا های دریایی، شیر و منابع صنعتی
- ✓ توکسیکوکنتیک
- جذب گوارشی بسیار بالاست (بالای ۵۰ درصد) اگر چه سلنیت نامحلول است.
- سلنیوم فلزی از سیستم گوارشی جذب نمی شود، مثل جیوه فلزی.
- تجمع در کبد، کلیه، میوکارد، بیضه و اسکلت،
- از جفت عبور می کند.
- حضور در شیر و گلبول قرمز در ارتباط با گلوتاتیون است و ۳ برابر غلظت پلاسما است.
- ✓ با اتصال به سولفات به فرم محلول در می آید.
- ✓ دی متیل سلنید
- بوی شیر، سلنوفسفات فرم آنابولیک سلنیوم برای سنتز سلنوپروتئین و سلنو tRNA می باشد
- و برای تنظیم نسخه برداری فاکتور های رشد محیطی، بصورت سلنو متیونین و سلنو سیستئین وجود دارد.
- ☞ سلنوپروتئین ها بخصوص سلنوسیستئین ➡ اثر آنتی اکسیدان در بافت های خارج سلولی
- ✓ کمبود سلنیوم

- عدم تبدیل تیرونین نوع ۱ به T4 و T3 می شود و بروز هیپوتیروئیدی زیرا تیرونین در حضور سلنیوم به T4 و T3 تبدیل می شود.
- بیماری Keshan با کاردیومیوپاتی، کاردیومگالی، تخریب قلب، تخریب فیبر های میوکاردا و جایگزین با فیبروزیس والکار در بچه های زیر ۱۵ سال و زنان در سن باروری
- ☞ کاهش سلنیوم منجر به کاهش فعالیت گلوکاتایون پراکسیداز و در نهایت ایجاد آسیب در میوکاردا می شود.
- White muscle disease: احتمال خونریزی، نکروز کلیه و کبد و قلب ☞ نارسایی قلب
- ☞ مرگ
- ✓ رفع این کمبود با تجویز سلنیوم سدیم
- ✓ سمیت سلنیوم: صرع، پارالیز، تراتوژن و ...
- بیماری Blind staggers با علائم اختلال بینایی، کاهش اشتها، پارالیز و در نهایت مرگ
- بعلت نارسایی تنفسی
- Alkali disease در اسب با کاهش طول مو، کاهش مدت زندگی، بروز ناتوانی، زردی پوست و پارگی پوست
- ✓ تداخلات بیولوژیک:
- کاهش ویتامین E دریافتی در مواد غذایی منجر به افزایش سمیت سلنیوم، ایجاد فرم نامحلول
- نقره، طلا، کادمیوم و جیوه
- تجویز نقره به حیوان ☞ کاهش علائم سمیت سلنیوم
- سلنیوم خوراکی: کاهش اثرات توکسیک کادمیوم روی بیضه و کاهش سمیت متیل مرکوری
- ✓ در مطالعات حیوانی سرطان زا بوده ولی در مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی مشخص شده کمبود آن
- سرطان زا از طریق مهار پرواکسیداسیون چربی ها و تولید مالون دی آلدئید است.

روی (Zn)

- در غذا های دریایی، گوشت، دانه ها و.... یافت می شود. منبع صنعتی نیز دارد.
- ✓ عملکردهای روی در بدن:
- بعنوان کوفاکتور در ساختمان متالو آنزیم ها مانند اکسیدردوکتاز، هیدرولاز، ایزومراز و لیگاز نقش دارد.
- سنتز متالوتیونین را القا می کند.
- به DNA باند می شود و Zinc finger تشکیل می دهد.

- به رسیته‌های استروئیدی هم باند می‌شود.
- با Sys و یا هیستیدین شلات می‌شود و از طریق اتصال به لیپید و پروتئین غشاء منجر به تثبیت غشای سلول می‌شود.
- در عملکرد سیستم ایمنی و سیتوکین ها (IL1, IL6) نقش دارد.
- در متابولیسم ویتامین A نقش دارد. ، روی
- در بیماری ویلسون باعث بالانس منفی مس می‌شود و همراه مس وارد استخوان می‌شود.
- فعالیت هورمون تیموسی تیمولین وابسته به روی است.
- ✓ جذب، توزیع و متابولیسم:
- جذب سیستم گوارشی بصورت هموستاز تنظیم می‌شود (انتقال فعال).
- تحت تاثیر پروستاگلندین های F2 و E2 قرار می‌گیرد.
- جذب گوارشی با مصرف همزمان فیتات، پیکولینیک اسید و مشتقات تریپتوفان کاهش میابد.
- کمبود پیریدوکسین (B6) و تریپتوفان منجر به کاهش جذب روی از سلول های موکوسی روده می‌شود.
- در خون بیش از ۲/۳ باند با آلبومین و بقیه به بتا۲ میکروگلوبولین ها متصل می‌شود.
- روی در ترکیب با متالوتیونئین در غدد عرق، روده، پانکراس و کبد و سیستم گوارشی ترشح می‌شود.
- صفرا راه اصلی دفع روی است، دفع ادراری کم است.
- غلظت روی در کبد در ارتباط با سطح هورمون های آدرنوکورتیکوتروپین، اندوتوکسین، PTH است.
- بیشترین غلظت روی در بدن در پروستات است، بعلت محتوای بالای آنزیمی اسید فسفاتاز در این قسمت
- در مورد روی رابطه دوز پاسخ وجود ندارد، بنابراین اندازه گیری غلظت پلاسمایی مفید نیست.
- سطح روی در ناخن ادرار و پوشش دندان بچه ها قابل اندازه گیری است.
- هموستاز روی متاثر است از سایر فلزات و آنتی بیوتیک ها مثل پنی سیلین و ایزونیازید

✓ بیومارکر های مس:

- متالوتیونئین
- آلکالین فسفاتاز سرم
- سوپر اکسید دیسموتاز موجود در گلبول قرمز
- هورمون تیمولین

✓ دلایل کمبود روی:

- کاهش سطح پروتئین و کالری بعلت سو تغذیه، تغذیه ناکافی همراه با بیماری کبدی (الکسیم مزمن)، پلاگر، کاهش آهن و فولات، کولیت اولتراتیو و بیماری کلیوی مزمن
- ✓ علائم کمبود:
- افزایش استعداد عفونت، ترمیم ضعیف زخم
- ریزش مو، درماتیت
- علائم نوروسایکولوژیک و نورولوژیک
- ☞ کوری شبانه
- ☞ تغییر حالیت بتا آمیلوئید در مغز و ایجاد پلاک های دژنره در مغز
- ☞
- اتروفی بیضه
- آنمی همولتیک
- آرتریت
- افزایش فشار خون
- کاهش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و افزایش رادیکال آزاد و در نهایت تخریب غشای سلولی
- ✓ سمیت:
- دیسترس سیستم گوارشی و اسهال، بخارت آن تب به همراه می آورد.
- کارسینوزن: Testicular cancer

گالیم (Ga)

- ✓ فلز گالیک (Ga^{3+})، گالوس (Ga^{2+}) به عنوان رادیوگالیم در رادیوگرافی استفاده می شوند.
- ✓ نیترات گالیم یا $Ga(NO_3)_3$ غیررادیواکتیو و ضد تومور است.
- ✓ در ترومومتر های با دمای بالا استفاده می شود.
- ✓ جایگزین مناسبی برای جیوه در لامپ است منتها در دمای نزدیک به اتاق مایع است.
- ✓ توکسیکوکنتیک:
- جذب سیستم گوارشی دارد.
- به ترانسفرین متصل و توسط فرایند ترنسپورت Fe^{3+} وارد سلول می شود. غلظتش در استخوان کمتر از یک درصد است و در غلظت های بالاتر وارد کبد، کلیه و طحال می شود.
- ☞ $Ga(OH)_4$ با Fe^{3+} بر سر ترانسفرین رقابت می کند ➡ کاهش Fe^{3+} داخل سلول
- دفع ادراری و نیمه عمر ۴-۵ روز دارد.
- ✓ سمیت:
- کاهش جذب کلسیم و فسفات و مهار استئوکلاست
- نفروتوکسیته وابسته به دوز

- تهوع و استفراغ
- آنمی یا لوکوپنی
- ایجاد تغییرات هورمونی یا بیوشیمیایی
- تجویز گالیم آرسنید ← افزایش سمیت آرسنیک

(Au) Gold

در درمان روماتوئید و بیماری های پوستی نادر مثل لوپوس استفاده می شود.

✓ توکسیکوکنتیک:

- جذب ضعیف سیستم گوارشی
- نمک های محلول تزریقی دفع ادراری و ترکیبات نامحلول دفع مدفوعی دارند.
- Au^{3+} به متالوتیونین متصل می شود و نیمه عمر بالای بیولوژیکی دارد.

✓ سمیت:

- درماتیت
 - استئوماتیتی
 - نمک ارگانیک در درمان آرتریت روماتوئید باعث پروتئین اوری و سندرم نفروتیک می شوند،
- بعلت:

- ۱- بعلت ایجاد کمپلکس ایمنی گلومرولونفریتیس چون طلا مثل هاپتن تولید آنتی بادی می کند و انتقال کمپلکس طلا-پروتئین- آنتی بادی به گلومرول
- ۲- تولید آنتی بادی علیه ساختار توبولی (میتوکندری) توبول پروگریمال

(Li) لیتیم

✓ لیتیم کربنات برای درمان افسردگی، محدوده درمانی باریک دارد.

✓ توکسیکوکنتیک:

- جذب سیستم گوارشی بالا
- توزیع بالا در کبد، تیروئید و استخوان ها
- لیتیم جایگزین سدیم و پتاسیم در مسیر های انتقال پروتئین می شود.
- لیتیم با ناقل $Na/H+exchanger$ وارد سلول هایی می شود که کانال سدیمی وابسته به آمیلوزید دارند.

✓ سمیت:

- لیتیم هیدرید صنعتی یا LiH
- ☞ ایجاد سیانور و سوختگی روی پوست بعلت تولید هیدروکسید
- لیتیم کربنات

☞ ایجاد ترموز، افزایش حساسیت ماهیچه و آتاکسی و تغییرات سیستم عصبی مرکزی (صرع اپیلیتیک، سخن نامفهوم، کما، اختلالات رفتاری و افزایش اشتها) و تغییرات کاردیووسکولار (آریتمی قلبی و افزایش فشار خون)، تغییرات سیستم گوارشی بی اشتها، تهوع استفراغ، تخریب کلیه (حضور آلبومین و گلوکز در ادرار) و هیپوکالمیای موقتی

○ سمیت مزمن

☞ نورو توکسیسیته مزمن، ایجاد مقاومت به هورمون آنتی دیورتیک (ADH) و پلی دیپسی یا پرنوشی ثانویه

○ واکنش های تیروتوکسیک ☞ ایجاد گواتر

○ اثرات مضر بر جنین

✓ درمان: تجویز دیورتیک (آملوراید)، همودیالیز و تجویز آب و الکترولیت

پلاتین (Pt)

✓ سایر عناصر وابسته به پلاتین: رادیوم، روتنیوم، پالادیوم، و فلزات سنگین اسمیوم، ایدیدوم

✓ فرم محلول پلاتین: سدیم کلرو پلاتینات در جواهرات سازی

✓ به صورت مخلوط با ترکیبات زیر در معادن باعث سمیت می شود:

○ پالادیوم تترواکسید ☞ تحریک چشم

○ دوتریوم ☞ زخم چشم و ریه

○ پالادیوم کلراید ☞ جذب پوستی و عارضه ای ندارد.

○ پالادیوم کلونیدال $Pd(OH)_2$ ☞ افزایش درجه حرارت بدن و ایجاد نکروز و بی رنگی در

محل تزریق، همولیز ناچیز و کاهش وزن

✓ اثرات آلرژیک پلاتین مخصوصا در فرم کلراید

○ تغییرات پوستی معمولا بین انگشتان و علائم تنفسی از حساسیت تا آسم (سرفه، عطسه،

کوتاهی نفس) بعلت تماس با گرد و غبار پلاتین

○ به علائم پوستی و تنفسی پلاتین پلاتینیوزیس می گویند.

○ آمونیوم هگزا کلروپلاتینات و هگزا کلروپلاتنیک اسید ☞ آلرژن

✓ اثر ضد تومور برای سرطان سر و گردن و سینه و بیضه و لنفوما - برای اثر ضد توموری باید خنثی باشد.

○ سیس دی کلرو دی آمینو پلاتین ☞ مهار تقسیم سلولی و خصوصیات آنتی باکتریال و واکنش

با گروه NH_3 و باند $-S-S-$ که ایجاد تداخل با اسید های آمینه یا سایت اتصال DNA و

RNA می کند.

✓ سمیت و مکانیسم های سمیت:

- مهار سنتز RNA و پروتئین و DNA پلی مرز از طریق واکنش با بازهای G و C در DNA
- اثرات موتاژن و کارسینوژن: موتاژن قوی در باکتری، ضد تومور بعلت اتصال به DNA و القا فاگوسیتوز از باکتری ولی ممکن است آدنوما تولید کند و پاپیلومای پوستی ← بعلت فعالیت الکیلاسیون در درمان سرطان - ولی افزایش ریسک سرطان مشاهده نشده است.
- نوروباتی: نفروتوکسین، نارسایی دیستال و پروگسیمال در جایی که غلظت پلاتین بالاست و ۹۰ در صد به پروتئین پلاسما متصل می شود و پلاتین باند نشده سریعا از طریق ادرار فیلتر می شود.
- بیشترین غلظت در کبد و کلیه و طحال است.
- نوروباتی، آتروفی پروتئین کورتیکال از نفرون، ایجاد کیست در توبول کورتیکال ← تزریق طولانی مدت

فلزات با سمیت کم

آنتیمونی (Sb)

- ✓ به نقره خاکستری مشهور است.
- ✓ stibin یا آنتیمونی هیدرات یک گاز سمی است.
- استیبین مثل آرسین بی بو و بی رنگ است و همولیز و نارسایی کلیوی ایجاد می کند.
- ✓ حالت های اکسیداسیون آنتیمونی مشابه آرسنیک است (III و V).
- ✓ آنتی مونی تارتارات و سدیم انسویگلوکونات درمان schistosmiasis مورد استفاده قرار می گیرد.
- ✓ جذب سیستم گوارشی و ریوی خوب و منجر به تحریک سیستم گوارشی می شود.
- ✓ SbIII در گلبول قرمز و کبد غلیظ می شود. Sb V بیشتر در پلاسما تغلیظ می شود.
- ✓ SbIII در مدفوع ترشح می شود. Sb V ترشح ادراری دارد
- ✓ پنتا کلرید و تری کلرید و تری اکسید و تری سولفید آنتیمونی
- استنشاق حاد: آب ریزش بینی و ادم حاد ریه
- استنشاق مزمن: رینیت، فارنژیت، التهاب مجاری تنفسی، آمفیزم و بیماری ریوی
- قرمزی و التهاب پوستی گذرا
- ایجاد اختلال در عملکرد قلب و مرگ
- ✓ فرم تری اکسید و تری سولفید
- کارسینوژن و موتاژنسیتی و تراژنسیتی آن نسبت به آرسنیک، کادمیوم و نیکل اهمیتی ندارد.
- ✓ فرم هیدرید (H3Sb) یا Stibine
- گاز سمی که با احیا آنتی مونی بوجود می آید و ایجاد همولیز می کند.

- ✓ سمیت خوراکی: تهوع استفراغ اسهال و درد معده و اختلال الکترولیت، اشکال QT و T غیرنرمال و نارسایی کبدی
- ✓ مکانیسم سمیت آن اختلال د ر فعالیت آنزیم های حاوی تیول است.
- ✓ تشخیص تماس: اندازه گیری سطح ادراری و خونی $Sb V$ ، رادیوگرافی سینه بعد از تماس استنشاقی و ثبت ECG
- ✓ درمان: شارکول فعال، تجویز مایعات، دایمر کاپرول (BAL)، دی مرکاپتو پروپان سولفونیک اسید (DMPS)
- ✓ راهکارهای بعد از تماس با مسمومیت با گاز سیلیبین: دور کردن فرد از محل، درمان حمایتی، قلیایی کردن ادرار و ترانسفیوژن خون

باریم (Ba)

- در صنایع آلیاژ، رنگ و صابون، کاغذ و مداد پاک کن و ... استفاده می شود.
- ✓ باریم فلورسلیکات و کربنات $\leftarrow$ آفت کش هستند.
- ✓ باریم سولفات نامحلول رایواوپک است و سمیت آن وابسته به میزان حلالیت است.
- ✓ آئورسل های ترکیبات محلول باریم از طریق ریه جذب می شوند.
- ✓ محل اصلی ذخیره استخوان و دندان است ولی در کبد، کلیه، طحال و قلب غلظت آن کمتر است.
- در کلیه از همه جا کمتر و باز جذب کلیوی دارد.
- ✓ فرم محلول از طریق سیستم گوارشی مثل کلسیم جذب می شود و بخش زیادی از آن وارد مدفوع می شود.
- ✓ علائم تماس با باریم
 - تهوع، استفراغ و درد اپی گاستر در تماس خوراکی
 - سایر علائم: ضعف حرکتی، تحریک تیموس، تغییر ECG و طولانی شدن QRS
 - باریتوزیس یا پنوموکونیوزیس در اثر استنشاق باریم سولفات و باریم کربنات (باریت)
- ✓ تشخیص سمیت
 - تاریخچه بیمار، آسیب سیستم گوارشی و اندازه گیری CBC ، سطح الکترولیت های سرم و نیتروژن خون و ادرار، قند خون، کراتینین سرم، کلسیم و K^+ ادرار
- ✓ درمان
 - تجویز پتاسیم وریدی
 - درمان تنفسی: هوای تازه و در موارد هیپوکسی اکسیژن تراپی و ونتیلاسیون تجویز می شود.
 - لاواژ سولفات سدیم یا سولفات منیزیم که منجر به رسوب باریوم سولفات می شود، مکمل پتاسیم و چک کردن پتاسیم سرم
 - سولفات منیزیم به صورت IV هم استفاده می شود که برای کلیه های خطر دارد.

✓ LD50 کشنده: 1-15g از کربنات باریم

ژرمانیوم (Ge)

- ✓ Ge^{2+} و Ge^{4+} در ترکیبات ارگانومتالیک بصورت هیدرید و دی متیل وجود دارد.
- ✓ ترکیبات غیر ارگانیک از طریق سیستم گوارشی جذب می شوند ← توزیع وسیع در بدن و بیشترین غلظت در طحال ترشح کلیوی در مو و ناخن هم وجود دارد
- ✓ گاز ژرمان (GeH_4) ← سمیت قلبی و عروقی کلیوی و همودیالز
- ✓ اگر خوراکی مصرف شوند سمیت کمتر است ولی با این حال، مصرف خوراکی ژرمانیوم دی اکسید منجر به نارسایی کلیوی می شود.
- ✓ سرطان زا نیست، مشتقات ارگانیک (اسپیروژرمانیوم) ← سلول سرطان زا را از بین می برد ولی موتاژنزا نیست
- ✓ دی متیل ژرمانیوم اکسید بدشکلی بیضه میاورد.

ایندیوم (In)

- In^{3+} آلیاژ ایندیوم فسفید در صنایع الکترونیک (INP) مورد استفاده قرار می گیرد.
- جذب پایین از سیستم گوارشی دارد و دفع ادرار و مدفوع دارد. ایندیوم کلراید سمیت و نکروز کلیه ایجاد می کند و تجویز استنشاقی فرم تری کلرید آن منجر به اختلال تنفسی و فیبروز می شود.
- فرم فسفید کمتر سمی است.

نقره (Ag)

✓ کاربرد ها:

- نبترات نقره ← تهیه جوهر و جلوگیری از افتالمیا در نوزادان و آنتی سپتسیک و قایض
- سیلورسولفادایازبین ← درمان سوختگی و در تهیه آمالگام
- ✓ توکسیکوکینتیک:
- جذب خوب گوارشی، پوستی و تنفسی
- ترکیب با آلبومین در سرم
- تجمع در کبد
- عبور از سد خونی - مغزی
- ذخیره در سیستم عصبی مرکزی، بخصوص در لیزوزوم نوروں ها
- دفع کلیوی و گوارشی
- ✓ بیماری Argyria در پوست
- کمپلکس نامحلول سولفید نقره با فیبر های الاستین ایجاد
- Argyria صنعتی دو نوع است:

- ۱- Local: ایجاد پچ آلی - خاکستری روی پوست و کنژکتیوسیت چشم
- ۲- General: پیگمنتاسیون وسیع پوستی بخصوص صورت و قسمت های پوشیده نشده ممکن است پوست سیاه شود (لنز چشم مشکل میابد).
- ✓ مصرف خوراکی نیترات نقره منجر به تحریک سیستم گوارشی می شود.
- ✓ در نهایت، به کبد و کلیه صدمه می زند و آرترواسکروزیس هم ایجاد می کند.

تلوریوم (Te)

- ✓ جزو خانواده سولفور و سلنیوم است در ساخت لامپ ، آلیاژ و کاتالیزور کاربرد دارد.
- ✓ فرم سه ظرفیتی تلوریوم جذب سیستم گوارشی دارد و به تلوریت احیا شده و در نهایت متیله می شود و به صورت دی اتیله دفع می شود.
- ✓ تلوریت بوی سیر دارد و بیشتر در کلیه تجمع می یابد. بیشتر دفع ادراری و مدفوعی دارد و راه بعدی ترشح در شیر و عرق می باشد.
- ✓ فرم تلوریت سمی تر است:
- سمیت استنشاقی: تهوع، مزه فلزی در دهان، بی خوابی، بوی سیر از دهان
 - سمیت تزریقی: بوی سیر از تنفس، درد کلیه، سیانوز، تهوع، بی خوابی و کاهش توجه
 - سمیت مزمن فرم اکسید: کاهش رشد و نکروز کبد و کلیه ، مهار اسکوالن مونو اکسیژناز در مسیر سنتز کلسترول
- ✓ تلورید کادمیوم
- التهاب ریه، فیبروز و هیدروسفالی
- ✓ درمان:
- دایمر کاپرول (BAL) ← باعث افزایش تحریک کلیه می شود.
 - اسکوربیک اسید باعث کاهش بوی سیر می شود و باعث معکوس شدن علائم کلیوی می شود.

قلع (Sn)

- به فرم های Stannon یا Sn^{2+} ، stannic یا Sn^{4+} ، بخار هیدرید یا SnH_4 وجود دارد.
- ✓ بیشترین سمیت مربوط به استانیک است که پیوند کووالانسی با یک یا چند کربن برقرار می کنند
- ✓ ترکیبات محلول غیر ارگانیک از سیستم گوارشی جذب محدود دارند و ۹۰ درصد وارد مدفوع می شود.
- ✓ بعد از تزریق وریدی دفع کلیوی دارد و کمتر از مدفوع دفع می شود.
- ✓ غلظت بالا در خون و کبد و به مقدار کمتر در ماهیچه و طحال و قلب و مغز ار قلع وجود دارد.
- ✓ سمیت و مکانیسم های سمیت قلع:
- بعد از تماس استنشاقی

- ☞ قسمت بیشتری از آن به صورت SnO_2 وارد ماکروفاژ شده و تبدیل به قلع ارگانیک (تری متیل یا تری اتیل) می شود که بهتر جذب می شود.
- در بدن فرم تترا اتیل به تری اتیل تبدیل می شود.
- ☞ استنشاق مزمن ☞ پنوموکونیوزیس
- SnH_4 سمیت روی سیستم عصبی مرکزی زیادی دارد، نه همولیز.
 - تزریق فرم غیر آلی ☞ اسهال، پارالیز عضله و تداخل با متابولیسم مس، روی و آهن
 - Sn^{2+} با کانال کلسیم فرم N تداخل دارد و منجر به افزایش اتصال کلسیم به داخل نورون ☞ القا همواکسیژناز
 - ☞ Sn^{2+} بیشتر از Sn^{4+} باعث القا می شود.
 - قلع باعث مهار آنزیم آمینولولونیک دهیدراتاز (سنتز حلقه هم) اما نه قوی تر از سرب
 - ضد سرطان است.
 - فرم تری اتیل و تری متیل آنسوفاتی و ادم مغزی، سردرد، افزایش گلوکوتایون بعلت کاهش تولید کاتکول آمین از آدرنال ایجاد می کنند.
 - تری بوتیل تین و تری فنیل تین باعث درماتیت پوستی و سوختگی و ساپرس سیستم ایمنی می شود.
 - مهار هیدرولیز آدنوزین تری فسفات (ATP) و مهار اکسیداسیون و فسفریلاسون در میتوکندری ☞ سمیت سلولی

تیتانیوم (Ti)

- ✓ به فرم های تیتانیک یا Ti^{4+} و تیتانوس یا Ti^{3+} و تیتانیوم یا Ti^{2+} وجود دارد.
- ✓ ۳ درصد از سیستم گوارشی جذب می شود و از ادرار دفع می شود ولی عمدتاً بعد از مصرف خوراکی دفع مدفوعی دارد.
- ✓ با ترانسفرین باند می شود، اگر وریدی تزریق شود.
- ✓ تیتانیوم منجر به فیبروز سارکوما در محل تزریق هیپاتوم و لنفوم خوش خیم می شود.

وانادیوم Vi

- ✓ فرم های ۳،۴ و ۵ بار مثبت آن وجود دارد. فرم محلول آن از ریه به سادگی جذب می شود و جذب سیستم گوارشی پایین دارد. بیشتر در دندان و استخوان ذخیره می شود و راه اصلی دفع از طریق ادرار است.
- ✓ فرم پنتا والان سمیت سمیت تنفسی شامل برونشیت است.
- ✓ وانادیوم پنتواکسید باعث ایجاد رنگ سبز تیره در زبان می شود.
- ✓ حساسیت پوستی و چشمی و سیستم گوارشی ☞ تهوع، استفراغ، درد شکم، تپش قلب، ترمور و تحریک کلیه

آلومینیوم (Al)

- ✓ منابع تماس
 - آلودگی آب، قوطی ها و ظروف، تماس پوستی (دئودورانت های حاوی آلومینیوم)
 - سیمان کلسیم – آلومینیوم فلوروسیلیکات برای استحکام دوباره استخوان بعد از جراحی گوش استفاده می شود.
- ✓ جذب سیستم گوارشی ۱درصد است که تحت تاثیر مکانیسم هموستاز کلسیم تنظیم می شود.
- ✓ تنظیم در استخوان و ریه و نارسایی کلیوی (مصرف زیاد آنتی اسید)
- ✓ سمیت: انسفالوپاتی، آنمی میکروستیک، استئومالاسی، صرع و مرگ
- ✓ سمیت انسفالوپاتی دیالیزی و همچنین استئودیسτροφی در اثر تجمع آلومینیوم بوجود می آید.
- ✓ درمان : حمایتی، دیورتیک

بیسموت

- ✓ ملح ساب سالیسیلات در مشکلات گوارشی استفاده می شود، داروی ضد اسهال هم می باشد.
- ✓ جذب سیستم گوارشی خوب و دفع ادراری سریع دارد.
- ✓ بیشترین غلظت در کبد و کلیه و همچنین جفت ایجاد می شود.
- ✓ سمیت مزمن آنسفالوپاتی ایجاد می کند.
- ✓ راهکار های درمانی: درمان حمایتی، حذف بیسموت با BAL

فصل ۴

اثرات سمی مواد بر بافت کبد



عاشق رنج است نادان تا ابد
خیز و «لااقسم» بخوان تا «فی کبد»
از کبد فارغ شدم با روی تو
وز زبد صافی شدم در جوی تو

کبد از ارگان های اصلی در متابولیسم و دفع مواد می باشد؛ در نتیجه کبد در معرض غلظت بالایی از مواد قرار می گیرد که می تواند منجر به آسیب سلولی و اختلال عملکرد کبد و حتی ارگان های دیگر می شود.

✓ موادی مثل تتراکلرید کربن، بروموبنزن، و یا ونیل کلرید هپاتوتوکسیک می باشند، استفاده از آنها باید محدود شود و هنگام استفاده از آنها باید از لباس های مخصوص و یا رеспیراتور استفاده کنند.

✓ در سال ۲۰۰۵ در صنعت داروسازی نیز سمیت کبدی خیلی از دارو ها باعث خارج شدن دارو از بازار دارویی می شود. مثل تروگلیتازون (Rezulin).

○ در صنعت داروسازی سمیت کبدی (idiosyncratic یا predictable) منجر به

محدود کردن پروسه تولید دارو به ۱- discovery و ۲- development می شود.

✓ در ارتباط با گیاهان دارویی چون معمولاً در ترکیب با هم استفاده می شوند تشخیص ماده موثر در مکانیسم سمیت مشکل می شود.

✓ ماده سمی با مهار ترانسپورتر های کبدی و پروسه های سنتیک می تواند منجر به اختلال عملکرد کبد شود.

○ اختلال عملکرد کبدی به دو صورت است:

۱: بدون آسیب سلولی واضح

۲: همراه با آسیب سلولی واضح

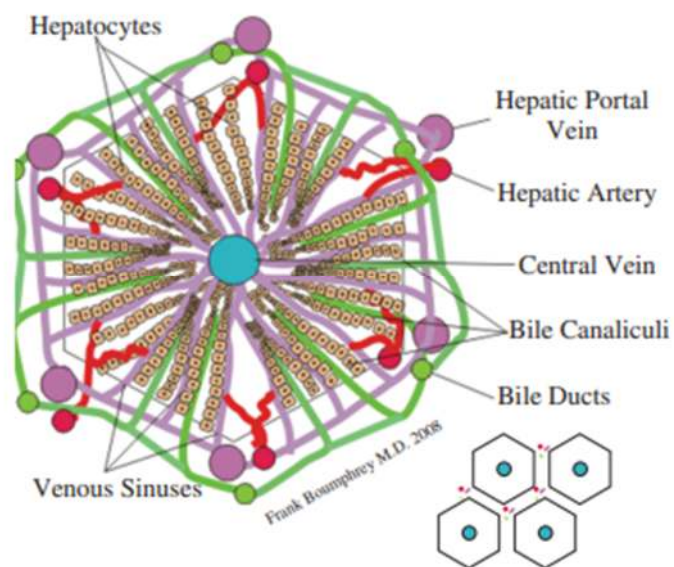
✓ حاد

✓ مزمن: جایگزینی بافت ها و سلول های غیر کارآمد بجای سلول های سالم

اتانول ➡ در ابتدا تجمع چربی در کبد (کاهش متابولیسم چربی و کاهش ساخت لیپوپروتئین ➡ کاهش خروج چربی از کبد ➡ جایگزینی سلول های آسیب دیده با اسکار بافت ➡ سیروز کبدی ➡ نقص در سمیت زدایی، خونریزی غیر قابل کنترل و نقص در سمیت زدایی بیلی روبین

نقش و ساختار کبد

متابولیسم دارو ها و مواد شیمیایی – دریافت ۳۰ درصد گردش خون – افزایش فعالیت هپاتوسیت ها – (دو مورد آخر منجر به افزایش جذب مواد توسط هپاتوسیت ها می شود)



شکل بالا ساختار عملکردی کبد با نام لوپول را نشان می دهد شامل سلول های کبدی که در یک ساختار شش ضلعی سازمان یافته اند:

۱: Portal vein محل ورود خون سیاهرگی از سیستم گوارشی به کبد

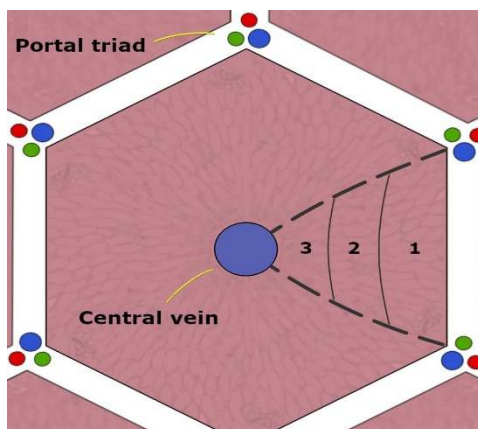
۲: Hepatic Artrial محل ورود خون از سرخرگ از قلب به کبد

۱ و ۲ به سینوس ها ختم می شوند و در نهایت خون در ورید مرکزی یا Central vain تخلیه و از کبد خارج می شود.

سینوس ها بزرگتر و نامنظم تر از ورید های معمولی می باشند.

یک لوپول با اسامی زیر نامگذاری می شوند:

۱- Centrolobular, ۲- Zonal-Mid و ۳- portal-Pre



✓ آسینوس اصطلاحی برای واحد عملکردی کبد یا functional hepatic unit است و به چند منطقه یا Zone با ویژگی های زیر تقسیم بندی می شود:

Zone1 ○

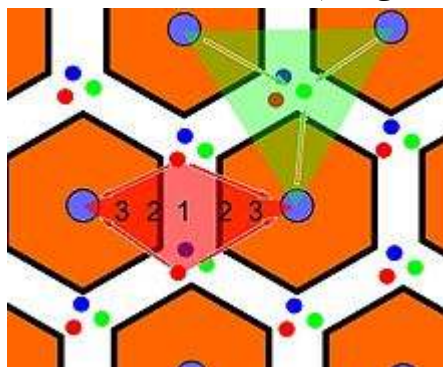
- محل ترشح مقادیر فیزیولوژیک مواد صفراوی
- محتوی ۹ تا ۱۳ درصد اکسیژن
- بالاترین میزان گلوکوتایون را دارا است.
- متابولیسم بالا
- محل اصلی اکسیداسیون چربی

Zone2 ○

- محل اصلی گلوکونئوژنز و سمیت زدایی آمونیاک و تبدیل آن به اوره

Zone3 ○

- محتوی ۴-۵ درصد اکسیژن
- محل اصلی آنزیم P450 که بیان آن با اتانول افزایش می یابد.

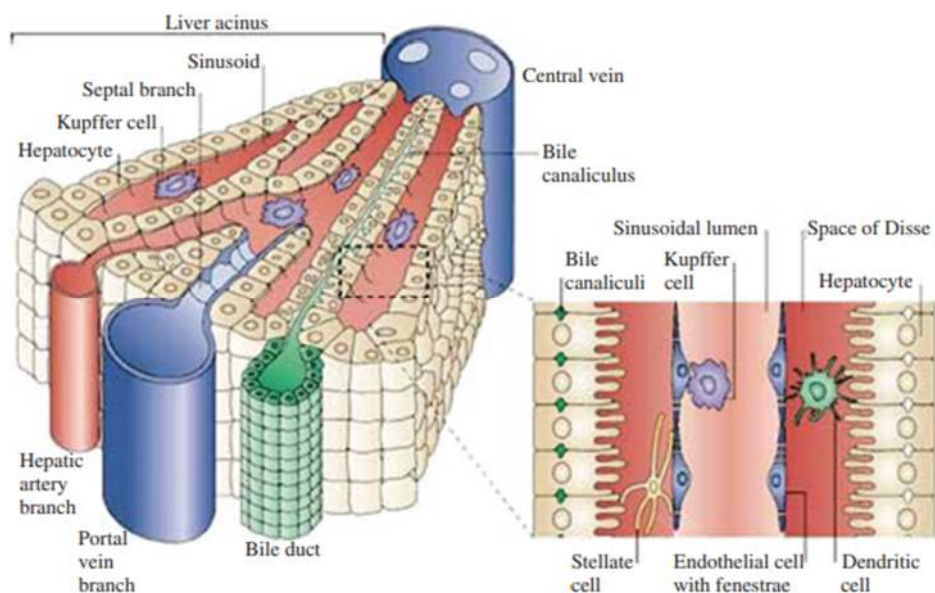


انواع سلولهای موجود در بافت کبد

علاوه بر هپاتوسیت ها سه نوع سلول در سینوس ها وجود دارد :

۱- سلول های اندوتلیال ۲- Kupfer cells-۳ Stellate cells

※ Pit cell ها نیز در سینوس ها وجود دارند: سلول های وابسته به کبد با فعالیت Nutrial killer



سلول های اندوتلیال

جذب لیپوپروتئین ها با استفاده از رستور ApoE، ترشح سیتوکین ها و پروستاتوئید ها، نفوذ سلول های کوچکتر از ۲۵۰ کیلودالتون از طریق این سلول ها صورت می پذیرد.

✓ وجود این تعداد منافذ بزرگ باید بین هپاتوسیت ها و فضای سینوس ها یک غشای پایه وجود داشته باشد تا ورود ترکیباتی مثل آلبومین و مایعات بین سینوس و هپاتوسیت تسهیل گردد، ولی از ورود ترکیبات بزرگی مثل شیلومیکرون جلوگیری می کند.

Kupfer Cells

۸۰ درصد ماکروفاژ های ثابت بدن در لومن و سینوس ها وجود دارند و مهمترین منشا سیتوکین ها و ایکوزانوئید ها می باشد.

Ito Cells

به این سلولها سلول های Fat storing یا Stellate cells هم می گویند. عملکرد: تولید کلاژن و پروتئین های ماتریکس خارج سلولی اکتین عضلات صاف، محل اصلی ذخیره ویتامین A، بین هپاتوسیت ها و سلول های اندوتلیال

صفرا و فرایند تولید صفرا

صفرا حاوی اسیدهای صفراوی، گلوکاتایون، فسفولیپید، کلسترول، بیلی روبین، آنیونهای ارگانیک، پروتئین، فلزات، یونها و زنبیوتیک ها می باشد. نقش صفرا: ۱. برای جذب چربی ها از روده کوچک ضروری است.

۲. حفاظت از روده کوچک از آسیب های اکسیداتیو
 ۳. دفع ترکیبات اندوژن و اگزوژن
 ۴. حفظ هموستاز فلزاتی مثل مس، منگنز، کادمیوم، سلیوم، طلا، نقره و آرسنیک
- صفرا از هپاتوسیت ها به لومن کانلیکوئید و سپس مجاری بزرگتر صفراوی منتقل می شود.
- ✓ لومن کانلیکوئید: ناحیه اختصاصی از غشای پلاسمایی، بین هپاتوسیت های مجاور (Adjasent) که با **Tight junctions** از فضای داخل هپاتوسیت ها جدا شده اند.
- ✓ **Tight junctions**: قابلیت نفوذ آب یا کاتیون های ارگانیک و الکترولیت ها را می دهد ولی در مقابل آنیون های ارگانیک غیر قابل نفوذ می باشد. با این حال، بیلی روبین گلوکورونید، گلوکاتیون و اسید های صفراوی قابلیت نفوذ دارند.

مکانیسم های مولکولی دخیل در تولید صفرا

- ۱- سیستم های جذب وابسته به سدیم و غیر وابسته به سدیم در سطح بازولترال و سینوزونیدال هپاتوسیت ها مسئول انتقال اسید های صفراوی کنژوگه مثل تائورین و گلایسین و گلایسین غیر کنژوگه بوسیله ^۱NTCP یا پلی پپتید برای کوترانسپورتر تائورین وابسته به سدیم یا ^۲OATP است.
- ۲- تمام اسید های صفراوی قبل از ترانسپورت با ^۳BSEP کنژوگه می شوند.
- ۳- بقیه اجزای صفرا توسط ^۴MRP از هپاتوسیت خارج می شوند.
- ۴- اسید های صفراوی و زنبیوتیک ها توسط ^۵BCRP از هپاتوسیت ها خارج می شوند.

نقش صفرا در دفع فلزات

۱. انتشار تسهیل شده از غشای سینوس ها
 ۲. گیرنده های سطح سلول های اندوتلیال
 ۳. ذخیره در لیزوزوم ها یا اتصال به پروتئین ها مثل گلوکاتیون
 ۴. اتصال به ^۲MRP
- بیماری ویلسون: اختلال در عملکرد copper transportin p-type Atpase که در گلژی قرار دارد و انتقال کلسیم به صفرا را مختل می کند.
- سلول های ایپیتلیومی صفراوی یا Biliary epithelial cell حاوی آنزیم های فاز یک و دو است.
- ✓ صفرا راه اصلی دفع برخی زنبیوتیک ها است که منجر به ایجاد زخم روده کوچک ناشی از دفع متابولیت های سمی می شود.

¹ Na⁺-Taurocholate Cotransporting Polypeptide

² Organic Anion Transporting Polypeptide

³ Bile Safe Export Pump

⁴ Multidrug Rentco P-Glycoprotein

⁵ Brenner Cancer Radioactive Pro

- اگر بیان پروتئین MRP2 کاهش یابد بعلت کاهش ریزش صفرا به روده کوچک میزان سمیت متابولیت های سمی زنبیوتیک ها در روده کوچک کاهش می یابد.
- ✓ در نوزادان بعلت تاخیر در تولید اسید های صفراوی و بیان ترانسپورتر های کانکلیولار استعداد ابتلا به زردی زمانی مصرف دارو هایی که با بیلی روبین برای ورود به صفرا رقابت می کنند، افزایش می یابد.
- ✓ نقص ژنتیک در میزان ترانسپورتر ها ریسک ابتلا به آسیب مزمن کبدی و فیبروز در مواجهه با هپاتوتوکسیک ها را افزایش می دهد.
- ✓ کلستاز توسط بسیاری از دارو ها و هورمون ها و فلزات ایجاد می شود.
- ✓ انواع آسیب های مرتبط با سیستم صفراوی یا کلستاز:
- اختلال در تولید صفرا با مهار مستقیم ترانسپورتر BSEP توسط ریفامپیسین، بوستتان و تروگلیتازون که در نهایت بعلت تجمع اسید های صفراوی در کبد، آسیب سلولی ایجاد می شود.
- تغییر ساختاری در کانال های صفراوی شامل اتساع کانال های صفراوی و حضور پلاگ های صفراوی

✓ مکانیزم مولکولی کلستاز :

۱. اختلال در عملکرد سیستم انتقال در غشا کانلیکولار و بازوترال
۲. افزایش hepatic uptake مواد سمی
۳. کاهش ترشح صفراوی

✓ افزایش بازجذب صفراوی پیامد های کلستاز:

- افزایش سطح سرمی موادی که به صورت طبیعی در صفرا می باشند شامل بیلی روبین و اسید صفراوی
- تجمع پیگمانهای زرد رنگ بیلی روبین در پوست چشم و ادرار (زرد روشن تا قهوه ای تیره
- افزایش سطح سرمی آنزیم های موجود در مجاری صفراوی مثل آلکالین فسفاتاز
- حضور باقی مانده (debris) سلول های آسیب دیده در لومن داکتال
- حضور سلول های التهابی در portal triad

آسیب سینوسی

✓ اتساع و انسداد لومن سینوس

○ افزایش قطر منافذ سینوس گلبول قرمز را به دام می اندازد و گلبول های قرمز به فضای disse وارد می شوند.

■ اتساع لومن سینوس یا peliosis به علت استروئید های آنابولیک و دانازول ایجاد می شود.

✓ تخریب پیشرونده سلول های اندوتلیال توسط استامینوفن، گالاکتوز آمین، اندوتوکسین و آنتی fas آنتی بادی منجر به تجمع خون در کبد بعثت کاهش عملکرد سلول های اندوتلیال بعنوان سد می شود و در نهایت شوک های هایپوولومیک ایجاد می کند.

○ میکروسیستئین طی چندین حالت این عارضه را در جوندگان ایجاد میکند ولی مکانیسم آن تاثیر مستقیم روی سینوس ها نیست بلکه با اختلال در فیلامنت اکتین، اسکلت سلولی این عمل را انجام می دهد.

○ شوک های هایپوولومیک جزو بیماری های veno-occlusive دسته بندی می شوند.

■ سیکلوفسفاید و آلكالوئید های پیرولیزیدین (چای های گیاهی)

اختلال در اسکلت سلولی

✓ فالوئیدین با اتصال به اکتین و میکروسیستئین با اختلال در پروتئین های حیاتی اسکلت سلولی منجر به اختلال در اسکلت سلولی می شود.

○ دوزهای پایین میکروسیستئین منجر به هیپرمتیله شدن پروتئین های غشایی و اسکلت سلولی مثل Dyneine می شود.

○ میکروسیستئین موجود در آب آشامیدنی منجر به آسیب هپاتوسیت ها در Zone 3 می شود، زیرا در این مکان تجمع می یابد.

کبد چرب

افزایش چربی کبد بخصوص تریگلیسرید به میزان ۵درصد وزن کبد نرمال را کبد چرب می نامند.

✓ از لحاظ هیستوپاتولوژی سلول های کبدی حاوی وزیکول های گردو خالی با هسته ایی که به کنار رانده شده هستند.

✓ علل کبد چرب

○ علت اصلی مقاومت به انسولین ناشی از چاقی مرکزی و بی تحرکی است.

○ مواجهه حاد با موادی مثل CCl4، دارو های ضد صرع مثل والپروئیک اسید، دارو های ضد ویروس مثل فیالوردین، اتانول، مهار کننده های متابولیک مثل puromycine و

cycloheximide

✓ استاتوز ممکن است خوش خیم باشد و یا منجر به آسیب کبدی شامل فیبروز و سرطان هپاتوسلولار

✓ کبد چرب بیشتر از کبد سالم در معرض آسیب ناشی از مواد شیمیایی و دارو هاست یا حتی اسکیمی هپاتیک

منابع اسید های چرب در کبد:

- ۱- تولید توسط کبد از طریق استیل کوآنزیم A مشتق شده از کربوهیدراتها در سیکلوزول هپاتوسیت ها و در نهایت برای بتا اکسیداسیون به میتوکندری وارد می شود.
 - ۲- ورود از سایر بافت های چربی به کبد (شیلومیکرون)
- ✓ افزایش مصرف غذا، چاقی و مقاومت به انسولین منجر به افزایش ورود اسید های چرب به کبد می شود و تبدیل آن به تری گلیسرید و تجمع تری گلیسرید در کبد منجر به استئاتوز یا کبد چرب می شود.

فیبروز و سیروز

✓ فیبروز

- در اثر آسیب مزمن کبدی و تجمع بافت فیبروتیک اطراف ورید مرکزی، Portal triad و فضای disse و افزایش کلاژن های تیپ ۱ و ۳ و کاهش کلاژن های تیپ ۴ ایجاد می شود.
- تجمع پروتئین های ماتریکس خارج سلولی کاهش منافذ سلول های اندوتلیال منجر به کاهش تبادل مواد غذایی و مواد دفعی بین هپاتوسیت ها و خون سینوسی می شود.

○ ←

✓ سیروز

- تجمع کلاژن ← اختلال در ساختار هپاتوسیت ها ← ایجاد اسکار ← این اسکار های باقی مانده بافت کبد را به ندول هایی که با هپاتوسیت های احاطه شده تقسیم می کند.
- سلول های اصلی در پیشرفت فیبروز Satellite cells ← دخیل در تولید پروتئین

اولین دلیل ایجاد سیروز و فیبروز در انسان، هپاتیت ویروسی است و در رتبه های بعدی بیماری های انسداد عروقی و سینوسی

فصل ۵

اثرات سمی مواد بر بافت کلیه



ورم پهلوی پهلوانان به تیغ
خورم گردهء گردنان بیدریغ

واکنش های سمی کلیه

یکپارچگی عملکردی کلیه پستانداران برای کل هموستاز بدن به دلایل زیر حیاتی است:

- ۱- کلیه نقش اصلی را در دفع ضایعات متابولیک و تنظیم حجم مایع خارج سلولی، ترکیب الکترولیت ها و تعادل اسید و باز ایفا می کند.
- ۲- کلیه هورمون هایی مانند رنین و اریتروپویتین را سنتز و ترشح می کند و سوخت و ساز ویتامین D3 و تبدیل آن به فرم فعال ۱,۲۵-دی هیدروکسی نقش دارد.

✓ کلیه ها به انواع مکانیسم های سم زدایی مجهز هستند و دارای ذخیره عملکردی و ظرفیت های احیا کننده قابل توجهی هستند.

آناتومی عملکردی کلیه

مناطق آناتومیک

در معاینه کلی قسمت ساژیتال کلیه سه بخش به وضوح مشخص شده اند: قشر، مدولا و پاپیلا ✓ قشر

- بخش عمده ای از کلیه
- دریافت درصد بیشتری از جریان خون را (۹۰٪)
- بنابراین، هنگامی که یک ماده سمی از طریق خون تحویل داده می شود به کلیه، درصد بالایی از مواد تحویل قشر داده می شود.
- ✓ قسمت مدولاری و بافت های پاپیلاری
- دریافت ۶٪ تا ۱۰٪ جریان خون در مدولا و ۱٪ تا ۲٪ در پاپیلا
- بعثت جریان کندتر خون و فیلتراسیون، این مناطق برای مدت طولانی در معرض غلظت های بالاتر مواد سمی قرار می گیرند.

واحد عملکردی کلیه، نفرون، ممکن است در سه بخش در نظر گرفته شود: بخش عروقی، گلومرول و بخش لوله ای

عروق کلیوی و گلومرول

شریان کلیوی به طور متوالی به بین لوبار، کمانی و شریان های بین لوبولار تقسیم می شود. هر دو شریان آوران و وایران، به ترتیب برای کنترل فشار مویرگی گلومرولی و سرعت جریان پلاسمای گلومرولی در موقعیت ایده آلی قرار دارد.

در واقع، این شریان ها توسط عصب سمپاتیک عصب دهی می شوند. در پاسخ به تحریک عصبی، آنژیوتانسین II، وازوپرسین، اندوتلین، آدنوزین و نوراپی نفرین میزان فیلتراسیون گلومرولی و خون کلیوی کاهش می یابد.

سلول های اپیتلیال احشایی با یک جسم سلولی (پودوسیت) و یک غشای پایه گلومرولی مشخص می شود. غشای پایه گلومرولی یک ساختار سه لایه مشبک است که بین سلول های اندوتلیال و اپیتلیال قرار دارد.

سرنوشت خون در کلیه و فیلتراسیون مطلوب

بخشی از خون وارد شده به شبکه مویرگی گلومرولی به یک اولترافیلترات تقریباً بدون پروتئین و بدون سلول تقسیم می شود، که از فضای بومن می گذرد و وارد قسمت لوله ای نفرون می شود.

✓ نتیجه تشکیل چنین اولترافیلتراتی نیروهای استارلینگ که حرکت سیال را در سراسر بسترهای مویرگی تعیین می کند، یعنی تعادل بین فشار هیدرواستاتیک بین لوله ای و فشار انکوتیک کلونیدی.

○ بنابراین زمانی که فشار هیدرواستاتیک ترانس مویرگ از فشار انکوتیک پلاسما بیشتر شود، فیلتراسیون مطلوب است.

✓ اولترافیلتراسیون هیدرولیک به نفوذپذیری دیواره مویرگ گلومرولی وابسته است.

○ به طور کلی، فیلتراسیون ماکرومولکول ها با وزن مولکولی یک ماده نسبت معکوس دارد.

○ مولکول های کوچک، مانند اینولین آزادانه عبور می کنند، در حالی که مولکول هایی بزرگ مانند آلبومین محدود شده اند.

○ فیلتراسیون مولکول های آنیونی در مقایسه با مولکول های خنثی یا کاتیونی با همان اندازه محدود می شود.

لوله پروگزیمال

لوله پروگزیمال از سه بخش مجزا تشکیل شده است: S1 (pars convoluta)، S2 pars convolutas و S3

✓ بخش S1

○ قسمت اولیه لوله پیچیده پروگزیمال است و مشخصه ساختار سلول های آن یک حاشیه مسواکی بلند است و یک سیستم واکوئلی لیزوزومی خوب توسعه یافته در غشای قاعده جانبی است. میتوکندری های طویل قسمت پایه ای سلول را پر می کنند.

✓ بخش S2

○ انتهای بخش پیچیده و قسمت اولیه را شامل می باشد. سلول های این بخش دارای حاشیه مسواکی کوتاه تری هستند، واکوئل های آپیکال و میتوکندری کمتر هستند.

✓ بخش S3

- شامل قسمت دیستال بخش های پروگزیمال و تا محل اتصال به نوار بیرونی و داخلی مدولای خارجی گسترش می یابد.

حلقه هنله

- ✓ حلقه هنله شامل قسمت نازک نزولی و صعودی و ضخیم صعودی و نزولی است.
- ✓ تقریباً ۲۵ درصد از سدیم و پتاسیم فیلتر شده و ۲۰ درصد آب تصفیه شده دوباره توسط بخش های حلقه هنله جذب می شود.
- ✓ قسمت نزولی نازک نسبت به بخش بینابینی کلیه ایزواسموتیک است. آب آزادانه نفوذپذیر است و املاح مانند الکترولیت ها و اوره، ممکن است از بینابینی وارد شود.
- ✓ در مقابل، اندام صعودی نازک نسبت به آب و اوره و سدیم نفوذناپذیر است.

لوله دیستال و مجرای جمع کننده

- ✓ ماکولا دنسا شامل سلول های تخصصی است، واقع در بین انتهای اندام صعودی ضخیم لوله هنله و لوله دیستال اولیه، که در نزدیکی به شریان آوران قرار دارد. ماکولا دنسا یک وضعیت ایده آل برای یک سیستم بازخورد مناسب با نام فیدبک توبولوگومرولی (TGF^1) است که به موجب آن محرک دریافتی از ماکولا دنسا به آرتریول های همان نفرون منتقل می شود.
- در شرایط طبیعی فیزیولوژیک، افزایش غلظت در ماکولا دنسا سیگنالی را تحریک می کند که منجر به انقباض شریان آوران می شود.
- در نتیجه کاهش در میزان فیلتراسیون رخ می دهد.
- ✓ اختلال بازجذب لوله ای لوله پروگزیمال که منجر به افزایش مایع/املاح داخل توبولی می شود نیز این سیستم بازخورد را به عنوان فعال می کند.

پاسخ های پاتوفیزیولوژیک در کلیه

آسیب حاد کلیه

یکی از شایع ترین تظاهرات آسیب نفروتوکسیک نارسایی حاد کلیه یا آسیب حاد کلیه (AKI^2) با علائم افزایش کراتینین سرم تا نارسایی کلیوی آنوریک است.

عوامل موثر در کاهش فیلتراسیون گلومرولی (GFR^3) در AKI:

- ۱- عوامل پیش کلیوی (انقباض عروق کلیوی، کاهش حجم داخل عروقی و برون ده قلبی ناکافی) در ۵۵ تا ۶۰ درصد بیماران

¹ Tubuloglomerular Feedback

² Acute Kidney Injury

³ Glomerular Filtration

۲- عوامل پس کلیوی (حالب یا مثانه انسداد) در ۳۵ تا ۴۰ درصد بیماران

۳- عوامل داخل کلیوی (گلوپروپروفن، سلول توبولی) در کمتر از ۵ درصد از بیماران

✓ بیش از ۹۰ درصد از AKI که توسط عوامل داخل کلیوی ایجاد می شود، نتیجه آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن است.

✓ اگر یک ماده شیمیایی باعث التهاب داخل کلیه شود، سپس آسیب لوله ای و عروقی ممکن است کاهش GFR به دنبال داشته باشد.

✓ تغییرات همودینامیک که منجر به انقباض عروق می شود ← هیپوکسی مدولار ← باعث آسیب و/یا کاهش فشار پرفیوژن، فشار هیدرواستاتیک در لوله گلوپرولی و GFR.

○ شرایط هیپوکسیک ← چسبندگی سلول های آسیب دیده و آپوپتوتیک و سلول های

انکوتیک به غشای پایه ← جدا شدن سلول ها از غشای پایه و ظاهر شدن درلومن ←

ایجاد منفذ در پوشش سلول های اپیتلیال ← کاهش GFR

○ سلول های جدا شده ممکن است در مجرای لوله ای تجمع کنند (چسبندگی سلول به

سلول) و/یا بچسبند و یا به سلول های اپیتلیال در پایین دست بچسبند که منجر به

انسداد لوله می شود.

✓ آسیب به عروق کلیوی اندوتلیوم منجر به تولید کموکاین و سیتوکین پیش التهابی می شود ←

چسبیدن نوتروفیل ها به اندوتلیوم عروقی منجر به آسیب مویرگی می شود ← سازگاری برای جبران

به دنبال آسیب

✓ نحوه پاسخ بافت کلیه به آسیب:

۱- با افزایش جبرانی اولیه در سرعت جریان پلاسمای گلوپرولی و فشار هیدرولیک گلوپرولی میزان

GFR باقیمانده کلیه تقریباً ۴۰ تا ۶۰ درصد افزایش می یابد.

۲- با هیپرتروفی سلول های آسیب ندیده

۳- با ترمیم سلولی

۴- سلول های اپیتلیال لوله ای باقی مانده از طریق تمایز زدایی، تکثیر، مهاجرت و تمایز جایگزین

سلول های مرده می شوند.

۵- فاکتورهای رشدی که از منابع محلی و سیستمیک به سلول های اپیتلیال لوله ای می رسند،

ممکن است به هماهنگ سازی کمک کنند.

بیماری مزمن کلیوی

به طور کلی تصور می شود که پیشرفت بیماری مزمن کلیوی است (CKD¹) و نارسایی کلیه در مرحله نهایی صرفاً تابعی از آسیب اولیه کلیه به تنهایی نمی باشد، بلکه مربوط به فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک ثانویه ناشی از آسیب اولیه است.

✓ عوامل که احتمالاً در پاتوژنز نارسایی مزمن کلیه نقش دارند:

○ بدتر شدن عملکرد کلیه ممکن است در مواجهه طولانی مدت در معرض انواع مواد شیمیایی

رخ دهد (مانند مسکن ها، لیتیوم، و سیکلوسپورین)

■ مسکن ها، لیتیوم، سیکلوسپورین، NSAID ها، سرب و کادمیوم ممکن است

نفروپاتی لوله های و بافت بینابینی با از دست دادن پیشرونده عملکرد مزمن

کلیه ایجاد کنند.

○ پیشرفت بیماری مزمن کلیوی، ممکن است نتیجه همودینامیک گلوبرولی در پاسخ به آسیب

کلیوی باشد باشد.

○ محرک های رشد و مهارکننده ها، افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی، واکنشی گونه های

اکسیژن، تجمع لیپید، و صدمه توبول و فضای بینابینی، حساسیت کلیه به آسیب سمی، بروز

و شدت نفروپاتی سمی

دلایل حساسیت کلیه به سمیت

دلایل حساسیت غیرمعمول کلیه پستانداران به مواد سمی:

۱- عوامل داخل کلیوی، ویژگی های منحصر به فرد فیزیولوژیک و آناتومیک این اندام

۲- حساسیت کلیه به مواد وازواکتیو در گردش خون و پاسخ کلیه برای ایجاد تعادل و حفظ جریان خون

کلیوی (RBF²) و GFR با:

✓ افزایش تولید منقبض کننده های عروقی مانند آنژیوتانسین II یا وازوپرسین

○ مهار کننده های ACE ← افزایش RBF

✓ افزایش تولید پروستاگلاندین های گشادکننده عروق

○ زمانی که سنتز پروستاگلاندین توسط NSAID ها سرکوب شود ← کاهش RBF و در نهایت

بروز AKI

¹ Chronic Kidney Disease

² Renal Blood Flow

آسیب انتخابی در بافت کلیه

بسیاری از نفروتوکسین ها اثرات اولیه خود را بر روی بخش ها یا مناطق خاصی از نفرون دارند. دلایل اصلی این آسیب محلی و انتخابی پیچیده است اما تا حدی به تفاوت های میزان جریان خون، انتقال، و تجمع مواد شیمیایی، خواص فیزیکوشیمیایی نسبت داده می شود.

آسیب گلومرولی

- ✓ گلومرول محل اولیه قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و تشکیل کمپلکس های ایمنی است. نفوذپذیری گلومرول به اندازه و بار الکتریکی ذرات بستگی دارد.
- ✓ تعدادی از سموم نفروتوکسین باعث آسیب ساختاری به گلومرول می شوند.
- ✓ سیکلوسپورین، آمفوتریسین B و جنتامایسین نمونه هایی از مواد شیمیایی هستند که اولترافیلتراسیون گلومرولی را بدون تغییر قابل توجه در یکپارچگی ساختاری گلومرول مختل می کند و GFR را کاهش می دهد.
- ✓ آمفوتریسین B با ایجاد انقباض عروق کلیه و کاهش ضریب اولترافیلتراسیون مویرگی گلومرولی GFR را کاهش می دهد.
- ✓ آمینوگلیکوزید جنتامایسین به خاطر ماهیت چند کاتیونی از طریق سلول های اندوتلیال سمیت دارد.
- ✓ سیکلوسپورین نه تنها باعث انقباض عروق کلیه می شود و آسیب عروقی، اما به اندوتلیال گلومرولی نیز آسیب می زند.

لوله پروگزیمال

- ✓ لوله پروگزیمال شایع ترین محل ایجاد آسیب کلیوی است به دلایل زیر:
 - تجمع زنوبیوتیک ها در این بخش از نفرون
 - بر خلاف لوله دیستال، که اپیتلیوم نسبتاً سفت با مقاومت الکتریکی بالا دارد، لوله پروکسیمال دارای اپیتلیوم نفوذپذیر است که به بازجذب ترکیبات کمک می کند.
 - حمل و نقل لوله ای آنیون ها و کاتیون های آلی، پروتئین های با وزن مولکولی کم و پپتیدها، کنژوگه های گلوکوتایون و فلزات سنگین در درجه اول منحصر به لوله پروگزیمال هستند.
 - تفاوت در فعالیت سیتوکروم P450 و بتا لایاز کنژوگه با سیستمین: این دو آنزیم منحصراً در لوله پروگزیمال و با فعالیت ناچیز در لوله گلومرول، لوله های دیستال یا مجاری جمع کننده وجود دارند.
 - سلول های لوله ای پروگزیمال در مقابل آسیب ایسکمیک نسبت به سلول های لوله ای دیستال حساس تر به نظر می رسند.

- هدف اصلی اکثر آنتی بیوتیک های نفروتوکسیک، عوارض داروهای های ضد نئوپلاسم، هیدروکربن های هالوژنه، مایکوتوکسین ها و فلزات سنگین است.
- در حالی که، در لوله هنله/ مجاری جمع کننده ادرار، یون فلوراید و در مدولا/پاپیلا ترکیبات ضد درد بیشتر مطرح است.

حلقه هنله/توبول دیستال/جمع آوری آسیب مجرای

- آسیب ناشی از مواد شیمیایی به ساختارهای لوله ای دورتر، در مقایسه با لوله های نزدیک، یک اتفاق نادر است.
- ✓ ناهنجاری های عملکردی در این مکان ها عمدتاً به صورت اختلال در توانایی تغلیظ و/یا نقص اسیدی شدن ظاهر می شوند.
 - ✓ دارو هایی که با آسیب حاد به لوله دیستال همراه است عبارتند از آمفوتریسین B، سیس پلاتین و متوکسی فلوران.
 - هر یک از این داروها یک پلی اوری مقاوم به ADH را القا می کند، که نشان می دهد نقص متمرکز در سطح اندام بالارونده ضخیم مدول و/یا مجرای جمع کننده رخ می دهد.
 - آمفوتریسین B بسیار چربی دوست است و با استرول های لیپیدی مانند کلسترول اثر می گذارد و در نتیجه کانال ها یا منافذ غشایی تشکیل می شود و غشاء را مختل می کند. بنابراین، آمفوتریسین به طور موثر اپیتلیوم لوله ای باریک بخش دیستال را با اختلال در بازجذب به یک محل نشأت آب و یون ها تبدیل می کند.
 - ✓ مکانیسم های واسطه پلی اوری ناشی از سیس پلاتین کاملاً درک شده نیستند اما فاز اول به وازوپرسین و مهارکننده های سنتز پروستاگلاندین پاسخ می دهد و فاز دوم به وازوپرسین یا مهارکننده های سنتز پروستاگلاندین پاسخگو نیست.
 - ✓ کاهش محتوای املاح پاپیلاری در سمیت کلیوی متوکسی فلوران با اثرات مهارتی متابولیت فلوراید بر املاح مرتبط است.

آسیب پاپیلاری

- پاپیلای کلیه مستعد اثرات مزمن است.
- ✓ مصرف بی رویه مسکن ها هدف اولیه سلول های بینابینی است که به دنبال آن تغییرات دژنراتیو در سلول های مغزی ایجاد می شود.
 - مکانیسم های دقیق آسیب انتخابی پاپیلا توسط مسکن ها مشخص نیست.
 - اتصال کووالانسی به ماکرومولکول های می تواند یکی از مکانیسم ها باشد.
 - مسکن ها با مهار پروستاگلاندین های گشادکننده عروق، منجر به کاهش جریان خون در پاپیلای کلیه و ایسکمی بافتی می شوند.

عدم وجود مدل های حیوانی برای آسیب پاپیلاری مشاهده شده در انسان، منجر به محدودیت در تحقیقات در این زمینه شده است.

ارزیابی عملکرد کلیه

ارزیابی اثرات یک ماده شیمیایی بر کلیه می تواند با استفاده از انواع روش های *in vitro* و *in vivo* انجام شود:

۱- ارزیابی سرم و ادرار

✓ آنالیز ادرار

- اندازه گیری حجم، اسمولالیت و pH ادرار
- اندازه گیری ترکیبات ادرار شامل محتوای آب، الکترولیت ها، گلوکز و پروتئین
- ✓ آنالیز ادرار یک ارزیابی نسبتاً آسان و غیر تهاجمی از یکپارچگی کلی عملکرد کلیوی ارائه می دهد و می تواند پیش بینی در مورد ماهیت ترکیب نفروتوکسیک ارائه دهد.
- افزایش حجم ادرار ناشی از مواد شیمیایی همراه با کاهش اسمولالیت ممکن است نشان دهنده اختلال در توانایی بازجذب باشد.
- ✓ تجزیه و تحلیل همزمان متابولیت های سلولی در سرم و ادرار با استفاده از تجزیه و تحلیل مغناطیسی هسته ای (متابونومیک) می تواند برای شناسایی و نظارت بر سمیت کلیوی اطلاعات نوینی ارائه کند.
- به عنوان مثال، موش هایی که با سم کلیوی HgCl₂ بیمار شده اند از نظر افزایش سطح ترئونین، اسید ایزوبوتیریک، گلوتامات و لیزین در بافت قشر کلیه و افزایش سطح ایزولوسین و لیزین و کاهش سطح فومارات در ادرار آزمایش شده اند و این تغییرات با اختلال عملکرد کلیه همراه بود.

۲- اندازه گیری GFR

✓ نشانگر های مستقیم

- کراتینین یک ترکیب درون زا است که شود با سرعت ثابت در اکثر شرایط از عضلات اسکلتی آزاد می شود و کاملاً با ترشح محدود فیلتر می شود.
- اینولین یک اگزوزن است ترکیبی که به طور کامل بدون بازجذب یا ترشح فیلتر شده است. پس از تزریق اینولین، غلظت سرمی اینولین و غلظت ادرار و حجم ادرار در طول زمان تعیین می شود.

✓ نشانگر های غیر مستقیم

- نیتروژن و اوره خون (BUN¹⁸)
- غلظت کراتینین سرم

¹⁸ Blood Urea Nitrogen

عدم حساسیت بیومارکرهای فعلی اختلال عملکرد کلیه منجر به جستجوهای گسترده برای بیومارکرهای بهتر AKI شده است.

○ سیستماتین C یک پروتئین درون زا ۱۳ کیلو دالتونی است که سیستمین پروتئازها را مهار می کند و یک کاندید مناسب برای جایگزینی کراتینین در اندازه گیری GFR است.

■ با سرعت ثابتی توسط تمام بافت ها آزادانه تولید می شود، توسط گلومرول فیلتر شده و توسط اپیتلیال لوله ای کاتابولیزه می شود؛ بنابراین، استفاده از آن محدود به سطوح سرمی است و نه سطح ادراری.

■ به نظر می رسد سطح سیستماتین C سرم مستقل از قد، جنسیت، سن، توده عضلانی و بیماری های همزمان است و نسبت به کراتینین در تشخیص اختلال خفیف GFR حساس تر می باشد.

۳- ارزیابی هیستوپاتولوژیک کلیه

پس از درمان در شناسایی محل، ماهیت و شدت ضایعه نفروتوکسیک بسیار مهم است.

مکانیسم های بیوشیمیایی / واسطه های آسیب سلول های کلیوی

مرگ سلولی

انواع مرگ سلولی:

✓ انکوز یا نکروز

○ برنامه ریزی نشده

○ طی نکروز اندامک های سلول و سلول متورم می شوند و حجم سلول افزایش می یابد.

○ در نهایت، سلول با آزاد شدن محتویات سلولی پاره می شود و به دنبال آن التهاب گسترده در بافت اتفاق می افتد.

✓ آپوپتوز

○ یک فرآیند کاملاً کنترل شده و سازمان یافته است که فقط سلول های آسیب دیده را تحت تأثیر قرار می دهد.

○ در این فرایند، یکپارچگی اندامک های داخل سلولی حفظ می شود در حالی که حجم سلول کاهش می یابد.

○ در نهایت، سلول به قطعات کوچکی می شکند که توسط ماکروفاژها بدون ایجاد پاسخ التهابی به سلول های مجاور فاگوسیتوز می شوند.

○ کاسپازها، دسته ای از سیستمین پروتئازها هستند که فرایند مرگ سلولی را پیش می برند.

✓ واسطه های ایجاد سمیت

- یک ماده شیمیایی ممکن است به دلایل ذاتی با ماکرو مولکول ها تداخل داشته باشد:
 - واکنش پذیری با ماکرومولکول های سلولی به عنوان مثال، آمفوتریسین B با استرول های غشای پلاسما واکنش می دهد.
- فومونیزین B1 نفوذپذیری غشاء را با مهار اسفنگانین (اسفنگوزین) N-آسیل ترانسفراز افزایش می دهد.
- جیوه دو ظرفیتی به گروه های سولفیدریل پروتئین های سلول های لوبولار متصل می شود.
- ✓ در مقابل، برخی از مواد شیمیایی سمی نیستند تا زمانی که آنها به یک واسطه واکنش زیستی تبدیل می شوند.
- واسطه های واکنشی زیستی که به عنوان عوامل آلکیل کننده نیز شناخته می شوند، ترکیبات دارای کمبود الکترون (الکتروفیل ها) که به سلول متصل می شوند نوکلئوفیل ها (ترکیبات غنی از الکترون).
- استامینوفن و کلروفورم در کلیه موش توسط سیتوکروم P450 به واسطه های واکنش دهنده، N-استیل-پارابنزوکینون ایمین و فسژن متابولیزه می شوند که با اتصال به ماکرو مولکول های حیاتی سلول با فعالیت بیولوژیکی طبیعی آنها تداخل ایجاد می کند.
- ✓ در نهایت، مواد شیمیایی ممکن است به طور غیرمستقیم با القای استرس اکسیداتیو و از طریق افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن، مانند آنیون سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن، و رادیکال های هیدروکسیل آسیب ایجاد کنند.

نفروتوکسیکانت های خاص

سمیت کلیوی فلزات

- ✓ بسیاری از فلزات، از جمله کادمیوم، کروم، سرب، جیوه، پلاتینوم و اورانیوم، نفروتوکسیک هستند.
- ✓ ماهیت و شدت سمیت فلز با توجه به شکل آن متفاوت است.
- نمک های جیوه ارگانیک میزان آسیب کلیوی بیشتر و درجه سمیت عصبی کمتر نسبت به ترکیبات جیوه آلی ایجاد می کند.
- سمیت عصبی با چربی دوستی بالاتر ترکیبات جیوه ارگانیک همراه است.
- ✓ فلزات مختلف دارای کلیرانس اولیه متفاوتی در کلیه هستند.
- دی کرومات پتاسیم و کادمیوم در درجه اول S2 و S1 را بخش های پروگزیمال لوله، تحت تأثیر قرار می دهد.
- کلرید جیوه بر S2 و S3 تأثیر می گذارد.

- ✓ فلزات ممکن است از طریق توانایی خود در اتصال به گروه های سولفیدریل باعث ایجاد سمیت شوند.
 - میل ترکیبی جیوه برای گروه سولفیدریل بسیار بالا و حدود ۱۰ مرتبه بالاتر از میل ترکیبی جیوه برای گروه های کربونیل یا آمینواسید است.
- ✓ سمیت کلیوی جیوه
 - انسان ها و حیوانات از طریق محیط زیست در معرض جیوه عنصری، بخار جیوه، نمک های جیوه و جیوه غیر آلی و ترکیبات جیوه آلی قرار دارند.
 - جیوه عنصری به سرعت در گلبول های قرمز یا بافت ها اکسید می شود و به فرم جیوه غیر آلی تبدیل می شود و در نتیجه توزیع بافتی جیوه عنصری و معدنی مشابه است.
 - به دلیل میل ترکیبی بالایی که برای گروه های سولفیدریل دارد، تقریباً تمام جیوه دو بار مثبت موجود در خون به سلول ها آلبومین، سایر پروتئین های حاوی سولفیدریل، گلوکاتینون و سیستمین متصل می شود.
 - کلیه ها اندام هدف اولیه برای تجمع جیوه هستند و S3 بخش لوله پروگزیمال محل سمیت ابتدایی است. با افزایش میزان تماس یا مدت زمان تماس سایر بخش های S1 و S2 نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرند.
 - جذب کلیوی جیوه با ۵۰ درصد دوز غیر سمی بسیار سریع است و در طی چند ساعت پس از قرار گرفتن در معرض در کلیه ها قابل ردیابی است.
- ✓ سمیت کلیوی کادمیوم
 - قرار گرفتن در معرض مزمن کادمیوم در انسان به واسطه کشیدن سیگار و از طریق غذا صورت می گیرد و منجر به سمیت کلیوی می شود. در محل کار، استنشاق گرد و غبار و دود حاوی کادمیوم راه اصلی قرار گرفتن در معرض است.
 - نیمه عمر کادمیوم در انسان بیش از ۱۰ سال است و بنابراین در طول زمان در بدن تجمع می یابد. تقریباً ۵۰ درصد از بدن بار کادمیوم را می توان در کلیه یافت و یخ زدگی نفروتکس را می توان در زمانی که غلظت کادمیوم از ۵۰ میکروگرم در گرم فراتر رفت مشاهده کرد.
 - کادمیوم اختلال عملکرد لوله پروگزیمال ایجاد می کند (S1 و S2 بخش ها) و آسیبی که با افزایش دفع ادراری گلوکز اسیدهای آمینه، کلسیم و آنزیم های سلولی مشخص می شود، این آسیب ممکن است به نفريت بینابینی مزمن تبدیل شود.
 - یکی از جنبه های بسیار جالب سمیت کلیوی کادمیوم، غیر فعال شدن کادمیوم با اتصال به متالوتیونین است.
- متالوتیونین ها خانواده ای از فلزات با وزن مولکولی کم و غنی از سیستمین هستند پروتئین هایی که تمایل زیادی به کادمیوم و سایر فلزات سنگین دارند.

α2-میکروگلوبولین نفروپاتی

α2-میکروگلوبولین در کبد موش های صحرایی نر سنتز شده و تحت کنترل آندروژن است. به دلیل وزن مولکولی کم (۱۸.۷ کیلو دالتون)، α2-میکروگلوبولین از طریق اندوسیتوز در S2 بخش لوله پروگزیمال بازجذب می شود. بسیاری از ترکیباتی که باعث α2-میکروگلوبولین نفروپاتی می شوند به صورت برگشت پذیر به α2-میکروگلوبولین متصل می شوند و توانایی پروتئازهای لیزوزومال در توبول پروگزیمال را برای تجزیه α2-میکروگلوبولین کاهش می دهند.

گروه متنوعی از مواد شیمیایی، از جمله بنزین بدون سرب، سوخت جت، d-limonene، ۱،۴-dichlorobenzene، tetrachloroethylene، decalin و لیندان باعث نفروپاتی α2-میکروگلوبولین یا نفروپاتی هیالین می شوند

✓ این نفروپاتی در موش های صحرایی نر با تجمع قطرات پروتئین در S2 مشخص می شود.
✓ تماس مزمن با این ترکیبات منجر به پیشرفت این ضایعات و در نهایت بروز نفروپای مزمن می گردد.
○ تماس مزمن با ترکیباتی مانند بنزین بدون سرب منجر به افزایش ریسک ابتلا به آدنوم/کارسینوم کلیه می شود.

✓ داده های کنونی نشان می دهد که انسان در معرض خطر نفروپاتی هیالین نیست، زیرا:

- (۱) انسان α2-میکروگلوبولین سنتز نمی کند.
- (۲) انسان به طور کلی پروتئین های کمتری در ادرار ترشح می کند.
- (۳) پروتئین های با وزن مولکولی کم در ادرار انسان یا از نظر ساختاری به α2-میکروگلوبولین ارتباطی ندارند و به ترکیباتی که به α2-میکروگلوبولین متصل می شوند، متصل نمی شوند و یا شبیه به پروتئین در موش های ماده، سیاه و سفید نر هستند.
- (۴) موش ها پروتئین های با وزن مولکولی کم را دفع می کنند پروتئینی که ۹۰ درصد با α2-میکروگلوبولین همولوگ است، اما اینطور نیست نفروپاتی α2-میکروگلوبولین و تومورهای کلیوی را پس از قرار گرفتن در معرض عوامل ایجادکننده α2-میکروگلوبولین نفروپاتی نشان می دهند.

هیدروکربن های هالوژنه

هیدروکربن های هالوژنه دسته متنوعی از ترکیبات هستند که به طور گسترده به عنوان واسطه های شیمیایی، حلال ها و آفت کش ها استفاده می شود. دو مثال ارائه شده در زیر اهمیت تبدیل زیستی در سمیت کلیوی هیدروکربن های هالوژنه را نشان می دهد:

- ✓ کلروفرم در انواع گونه ها مختلف سمیت کلیوی ایجاد می کند.
- هدف سلولی اولیه کلروفرم، توبول پروگزیمال است، بدون آسیب اولیه به گلومرول یا توبول دیستال.
- پروتئینوری، گلوکوزوری، و افزایش سطح BUN همگی مشخصه سمیت کلیوی ناشی از کلروفرم است.

- سیتوکروم P450 کلروفرم را به تری کلرومتانول تبدیل می کند. که ناپایدار است و HCl آزاد می کند و فسژن می سازد.
- ✓ تترا فلورو اتیلن یک هالو آلکن است.
- تترا فلورو اتیلن در کبد توسط GSH-S-transferases با گلو تاتیون کنژوگه شده و در صفرا ترشح می شود و در نهایت در روده کوچک به کنژوگه اس-سیستئین تجزیه می شود و دوباره جذب شده و به کلیه منتقل می شود. مرکاپتوریک اسید نیز ممکن است در روده کوچک تشکیل شده و دوباره جذب شود.

اسید Aristolochic و سموم قارچی

- مایکوتوکسین ها محصولات کپک ها و قارچ هایی هستند که از جمله آن ها می توان به آفلاتوکسین B1 سیتیرینین، اکراتوکسین ها، فومونیزین ها و پاتولین اشاره کرد.
- ✓ سمیت کلیوی سیتیرینین با کاهش اسمولالیتیه ادرار، GFR، گلیکوزوری و افزایش دفع آنزیم ادراری مشخص می شود.
- محل واکوئل شدن توپول ها ناشی از سیتیرینین و نکروز (پروگزیمال، دیستال) در بین گونه ها متفاوت است.
- با اینکه مکانیسم اصلی سمیت سیتیرینین برای مشخص نمی باشد ولی باین حال مشخص شده که سیتیرینین از طریق ناقل آنیون آلی وارد سلول ها می شود و باعث اختلال در عملکرد میتوکندری می شود.
- ✓ فومونیزین B1 و B2 معمولاً در ذرت و محصولات ذرت یافت می شوند و در گونه های مختلف ایجاد سمیت کلیوی می کند و البته برخی گونه ها بسیار حساس هستند (مثلاً خرگوش ها) در حالی که گونه های دیگر بسیار مقاوم هستند (به عنوان مثال، موش ها). معاینه بافت شناسی کلیه اختلال در غشای قاعده جانبی را نشان می دهد که شامل تورم میتوکندری، افزایش تعداد واکوئل های شفاف و متراکم الکترونی و آپوپتوز در سلول های لوله ای پروگزیمال در محل اتصال قشر و مدولا می باشد.
- تغییرات در عملکرد کلیه شامل افزایش حجم ادرار، کاهش اسمولالیتیه و افزایش دفع پروتئین های با وزن مولکولی کم و بالا است.
- فومونیزین ها از نظر ساختاری شبیه به بازهای اسفنگوئیدی هستند و تصور می شود که سمیت آنها از طریق مهار اسفنگانین N-acyltransferase ایجاد می شود.
- ✓ اسیدهای آریستولوکیک و آریستولاکتام ها محصولات طبیعی موجود در گیاهان جنس Aristolochia و Asarum هستند.
- از Aristolochia به عنوان یک داروی گیاهی برای هزاران سال استفاده می شده است.

- سمیت کلیوی این ترکیب تا سال ۱۹۹۳ گزارش نشده بود و به عنوان اسید آریستولوکیک نفروپاتی شناخته می شود.
- اختلال عملکرد کلیه با اختلال عملکرد توبولی و بینابینی و پروتئینوری
- اسیدهای آریستولوکیک با DNA باند کووالانسی تشکیل داده و ژنوتوکسیک و سرطان زا هستند.

عوامل درمانی

۱- دوزهای زیاد استامینوفن باعث شود سمیت کلیوی و کبدی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می شود. سمیت کلیوی استامینوفن با نکرز لوله پروگزیمال، افزایش BUN و کراتینین پلاسما؛ کاهش GFR و کلیرانس پارآمینو هیپورات؛ افزایش دفع آب، سدیم و پتاسیم؛ و افزایش گلوکز، پروتئین ادرار، و آنزیم های حاشیه مسواکی سلولهای توبولی مشخص می شود.

۲- داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) مانند آسپرین، ایبوپروفن، ناپروکسن، ایندومتاسین و مهارکننده های سیکلواکسیژناز ۲ (به عنوان مثال، سلکوکسیب) به طور گسترده به عنوان مسکن استفاده می شوند. داروهای ضد التهابی سنتز پروستاگلاندین (به عنوان مثال، PGE2 و PGI2) را مهار می کند که گشادکننده عروق می باشند.

✓ حداقل سه نوع مختلف سمیت کلیوی با NSAID مرتبط است.

- AKI ممکن است در عرض چند ساعت پس از مسمومیت رخ می دهد و منجر به کاهش RBF و GFR و الیگوری می شود.

○ سمیت کلیوی برگشت پذیر یا نفروپاتی آنالجزیک بعد از ۳ سال تماس مزمن اتفاق می افتد که معمولاً پس از قطع دارو برگشت پذیر است و بعثت کاهش سنتز پروستاگلاندین ها که جلوی انقباض شدید عروق ناشی از کاتکول آمین ها و آنژیوتانسین II موجود در گردش خون را می گیرد.

- نفریت بینابینی که بعد از ۵ ماه اتفاق می افتد که نادر است.

۳- آنتی بیوتیک های با ساختار آمینوگلیکوزیدی از دو یا چند قند آمینه تشکیل شده اند که در یک پیوند گلیکوسیدیک به یک هسته مرکزی هگزوز متصل شده اند.

✓ اگرچه این دارو ها انتخاب برای بسیاری از عفونت های گرم منفی، استفاده از آنها در درجه اول است به دلیل سمیت کلیوی آنها محدود شده است.

- ایجاد اختلال عملکرد کلیه غیر الیگوریک با کاهش GFR و افزایش سرم کراتینین و BUN توسط آمینوگلیکوزیدها با نارسایی کلیوی

○ پلی اوری یک رویداد اولیه پس از تجویز آمینو گلیکوزید است و ممکن است به دلیل مهار انتقال کلرید در توبول ضخیم بالارو باشد.

○ آمینوگلیکوزیدها کاتیونهای بسیار قطبی هستند. آنها منحصراً توسط گلومرول فیلتر شده و بدون تغییر دفع می شود. آمینوگلیکوزیدهای فیلتر شده تحت بازجذب لوله پروگزیمال قرار می گیرند.

۴- آمفوتریسین B یک داروی ضد قارچ بسیار موثر است که کاربرد بالینی آن به دلیل سمیت کلیوی آن محدود شده است.

✓ اختلال عملکرد کلیوی مرتبط با درمان آمفوتریسین B وابسته به دوز تجمعی و به دلیل اثرات همودینامیک و تاثیر بر توبول ها است و B با کاهش RBF و GFR ثانویه به انقباض عروق شریانی کلیه همراه است.

۵- سیکلوسپورین یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی در جلوگیری از رد پیوند است.
✓ سمیت کلیوی آن از نظر بالینی ممکن است به صورت (۱) اختلال عملکرد کلیه برگشت پذیر حاد، (۲) واسکولوپاتی حاد، و یا (۳) سمیت مزمن کلیوی با فیبروز بینابینی ظاهر شود.

۶- سیس پلاتین سیس پلاتین یک داروی ارزشمند در درمان تومورها است، اما سمیت کلیوی استفاده بالینی آن را محدود می کند.

✓ اثرات اولیه سیس پلاتین کاهش RBF و پلی اوری است که همزمان با افزایش دفع الکترولیت و به دنبال آن آسیب توبولی با دفع ادرای آنزیم است.

✓ اگرچه هدف سلولی اولیه مرتبط با AKI توبول S3 پروگزیمال است، بخش S1 در موش صحرایی، بخش S2 در انسان، لوله های دیستال و مجاری جمع کننده نیز می تواند تحت تاثیر قرار گیرد.

✓ متابولیت های سیس پلاتین قادر به مهار ۷-گلوتامیل ترانس پپتیداز یا بتا لیاژکونژوگه با سیستمین می باشند.

۷- مواد کنتراست رادیویی

جهت تصویربرداری از بافت ها از مواد حاوی ید استفاده می شود که شامل دو دسته اصلی از ترکیبات یونی و مشتقات دیاتریزوات می باشند و ویژگی های زیر را دارند:

(۱) در pH فیزیولوژیک یونیزه می شوند، (۲) به پروتئین متصل نمی شوند، (۳) محدود به فضای خارج سلولی می باشند، (۴) تقریباً به طور کامل توسط کلیه حذف می شود، و (۵) توسط گلومرول فیلتر، ترشح و دوباره جذب می شود.

این عوامل اسمولالیه بسیار بالایی دارند و به طور بالقوه نفروتوکسیک هستند، به ویژه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی موجود، دیابت یا نارسایی قلب یا افرادی که سایر داروهای نفروتوکسیک را دریافت می کنند.

مراجع

- 1- MLA. editor, Curtis D. Klaassen. Casarett and Doull's Toxicology : the Basic Science of Poisons. New York :McGraw-Hill Education, 2019.
- 2- **Karami-Mohajeri, S.**, Ahmadipour A., Rahimi H. R. and Abdollahi M. (2017). "Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: a brief summary of four decades of research." *Arh Hig Rada Toksikol* 68(4): 261-275.
- 3- Lewis S. Nelson, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Silas W. Smith, Lewis R. Goldfrank, Robert S. Hoffma. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. MC Graw-Hill Education, New York, Chicago Etc.; USA 2019.
- 4- Faghihi-Zarandi, A., **Karami-Mohajeri, S.**, Rabouri, M.M., Mohammadhosseini-Heyran, A., Ahmadi, Z. (2022). "Determination of mercury values in urine and air of chloralkali workers by copper nanoparticles functionalized in carboxylic carbon nanotubes and the effects of mercury exposure on oxidative stress." *Analytical Methods in Environmental Chemistry* 5(2): 76-89.
- 5- Fgghihi-Zarandi, A., F. Dabaghzadeh, A. Vaziri, **Karami-Mohajeri S.**, Ghorbaninejad B., Zamani A. and Rahimi-Sadegh K. (2022). "Occupational risk assessment of organophosphates with an emphasis on psychological and oxidative stress factors." *Toxicol Ind Health* 38(6): 342-350.
- 6- Farsipour, B., Faghihi-Zarandi, A., Mozaffari, A., **Karami-Mohajeri, S.** (2019). "Immune response and oxidative stress in workers of a copper concentration factory." *International Journal of Workplace Health Management* 12(4): 258-266.
- 7- **Karami-Mohajeri, S.**, B. Farsipour, A. Mozaffari and A. Faghihi-Zarandi (2018). "air volatile organic compounds (vocs) concentrations, clinical hematology and biochemistry in workers occupationally exposed to vocs." *2018 10(1): 11.*