

اصول سم شناسی

Principle of toxicology

مقدمه‌ای بر سم شناسی:

- ✓ سم‌شناسی مطالعه‌ی اثرات نامطلوب عوامل شیمیایی و فیزیکی بر روی موجودات زنده می‌باشد.
- ✓ یک سم‌شناس، برای بررسی ماهیت این اثرات نامطلوب (شامل: مکانیسم عمل سلولی، بیوشیمیایی و مولکولی) بر روی سلامت انسان، حیوان، و محیط زیست و همچنین، ارزیابی احتمال وقوع آنها، آموزش داده می‌شود.
- ✓ ارزیابی خطر تخمین کمی (quantitative) اثرات نامطلوب بالقوه، بر روی سلامتی انسان و میزان تماس محیطی با انواع مختلفی از مواد شیمیایی است (برای مثال، باقیمانده‌ی آفت‌کش‌ها در غذا، آلوده‌کننده‌ها در آب آشامیدنی).
- ✓ تنوع اثرات ناخوشایند بالقوه و گوناگونی مواد شیمیایی در محیط، سم‌شناسی را به یک علم گسترده تبدیل کرده، که اغلب تخصص در یک زمینه‌ی سم‌شناسی را می‌طلبد. جامعه‌ی ما وابسته به مواد شیمیایی است و نیاز به ارزیابی خطرات بالقوه، سم‌شناسان را به یک بخش به شدت مهم از فرایند تصمیم‌گیری در سلامت جامعه تبدیل کرده است.

زمینه‌های مختلف سم‌شناسی:

فعالیت‌های حرفه‌ای سم‌شناسان به سه گروه اصلی تقسیم می‌شود:

- توصیفی یا Descriptive toxicologist
- مکانیسمی یا Mechanistic toxicologist
- قانونگذاری یا Regulatory toxicologist

۱. **سم شناس مکانیسمی:** یک سم‌شناس مکانیسمی با شناسایی و درک مکانیسم‌های سلولی، بیوشیمیایی و مولکولی سروکار دارد که مواد شیمیایی از طریق آنها اثرات سمی خود را بر روی موجود زنده اعمال می‌کنند. نتایج حاصل از مطالعات سم‌شناسی مکانیسمی در بسیاری از زمینه‌های سم‌شناسی، با اهمیت هستند. مثال: آفت‌کش‌های ارگانوفسفره از مهمترین و خطرناک‌ترین مواد شیمیایی پیرامون انسان هستند. این سموم، برای از بین بردن آفات در کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند (هرچند که امروزه، مصرف آنها به دلیل عوارض جانبی بسیار خطرناک به ویژه در کودکان، منع شده است). داده‌های حاصل از مطالعات مکانیسمی نشان داده‌اند که مهار آنزیم استیل کولین استراز، مکانیسم اصلی سمیت این ترکیبات است. با دانستن این مطلب، می‌توان پتانسیل نسبی سموم ارگانوفسفره را

ارزیابی کرد. به بیان ساده تر، هرچقدر توانایی که سم ارگانوفسفره در مهار آنزیم استیل کولین استراز بیشتر باشد، نشان می دهد که سم مورد نظر خطرناک تر است!

پس ، با دانستن مکانیسم سمیت یک ماده، ارزیابی خطر انجام می دهیم و تصمیم می گیریم که آیا از ترکیب مورد نظر استفاده کنیم یا خیر!

سوال: آیا می توان به تمام اطلاعات حاصل از سم شناسی مکانیسمی اعتماد کرد؟! به مثال زیر توجه کنید:

■ شیرین کننده‌ی صناعی ساخارین، که به طور گسترده در رژیم غذایی انسان مورد استفاده قرار می گیرد، موجب سرطان مثانه در موش های آزمایشگاهی می شود. مطالعات نشان داده اند که سرطان مثانه، تنها تحت شرایطی القا می شود که غلظت ساخارین به میزانی در ادراک بالا باشد که یک رسوب کریستالی تشکیل دهد ولی در مثنای انسان حتی بعد از مصرف گسترده در رژیم غذایی نیز، چنین غلظت بالایی ایجاد نمی شود. بنابراین سرطان مثانه ایجاد شده در موش ناشی از ساخارین، ارتباطی با انسان ندارد!

■ یکی دیگر از کاربردهای سم شناسی مکانیسمی، در طراحی و تولید مواد شیمیایی ایمن تر و همچنین، در درمان مسمومیت با مواد شیمیایی و درمان بیماری های مسموم کننده است. داروی تالیدوماید در اروپا و استرالیا به عنوان یک داروی ضد تهوع برای زنان حامله به فروش می رسید. این دارو در سال ۱۹۶۲ ممنوع شد، به دلیل اینکه اگر دارو در یک دوره حیاتی در حاملگی مصرف شود باعث نقائص زاینبار در هنگام تولد می شود (کوتاهی اندام های انتهایی یا Phocomelia). اما امروزه، مطالعات مکانیسمی نشان داده اند که این دارو ممکن است یک مکانیسم عمل ملکولی منحصر به فرد داشته باشد که با بیان ژن های خاص مسئول تشکیل عروق خونی (آنژیوژنز) مداخله می کند. با درک این مکانیسم ، تالیدوماید به عنوان یک عامل درمانی که ممکن در درمان بیماری های عفونی خاص (برای مثال جذام و ایدز)، بیماری های التهابی مختلف، و بعضی از انواع سرطان بسیار موثر باشد، دوباره کشف شد!!!

■ اکنون مشخص شده است که درصد کمی از جمعیت به طور ژنتیکی فاقد توانایی سم زدایی داروی شیمی درمانی، ۶-مرکاپتوپورین هستند، که در درمان بعضی از اشکال سرطان خون استفاده می شود. کودکان خردسال مبتلا به سرطان خون که برای این صفت ژنتیکی هوموزیگوت هستند (حدود یک در ۳۰۰ نفر) ممکن است اثرات سمی جدی را از یک دوز درمانی استاندارد این دارو تجربه کنند. زمینه های جدید "فارماکوژنومیکس" و "توکسیکوژنومیکس" یک موقعیت شگفت انگیز را در آینده برای سم شناسان مکانیسمی فراهم می آورد که افراد از نظر ژنتیکی حساس را شناسایی و از تماس های محیطی مضر محافظت کنند، و دارو درمانی را بر پایه ی آرایش ژنتیکی هر فرد اختصاصی کرده که تاثیرگذاری را افزایش داده و سمیت را به حداقل می رساند.

۲. یک سم شناس توصیفی به طور مستقیم با تست های سم شناسی سروکار دارند.

➤ از جمله تست های سم شناسی: سیستم کشت سلول (Cell culture) و یا استفاده از حیوانات آزمایشگاهی

➤ کاربرد سم شناسی توصیفی: ارزیابی خطر یک ماده شیمیایی خاص برای انسان و محیط

۳. یک سم شناس قانونگذار، بر پایه‌ی داده‌هایی که به وسیله‌ی سم شناسان توصیفی و مکانیسمی فراهم آورده شده است، تصمیم می‌گیرد که آیا یک دارو یا دیگر مواد شیمیایی به منظور خرید و فروش برای یک هدف (مثلا درمانی، صنعتی، کشاورزی و...) یا تماس انسان و محیط، متعاقب استفاده از آن ماده، به میزان مناسب کم خطر باشند.

سازمان غذا و دارو (FDA)

دادن مجوز به داروها، مواد آرایشی، و افزودنی‌های غذایی طبق قانون غذا، دارو و مواد آرایشی فدرال

آژانس حمایت از محیط زیست آمریکا (EPA)

مسئول قانونگذاری اکثر مواد بر طبق قانون حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و جوندگش‌های فدرال، قانون کنترل مواد سمی، قانون حفظ و بهبود منابع، قانون آب آشامیدنی سالم، و قانون هوای پاک است.

سازمان ایمنی و سلامت شغلی (OSHA)

برای اطمینان از شرایط ایمن و سالم در محیط کار تاسیس شد.

سازمان ملی برای ایمنی و سلامت شغلی (NIOSH)



مسئول انجام تحقیقات و ارائه‌ی پیشنهادات برای جلوگیری از آسیب‌ها و بیماری‌های مربوط به کار است.

➕ علاوه بر سه گروه اصلی نام برده شده، تعدادی دیگر از زمینه‌های تخصصی سم‌شناسی مانند سم‌شناسی

قانونی، بالینی، و محیطی وجود دارد.

✓ **سم‌شناسی قانونی** مخلوطی از شیمی تجزیه و اصول پایه‌ی سم‌شناسی است. این زمینه اساساً با ابعاد پزشکی-قانونی اثرات مضر مواد شیمیایی و داروها بر روی انسان و حیوانات سروکار دارد. تخصص یک سم‌شناس قانونی در درجه‌ی اول کمک به کشف دلیل مرگ و مشخص کردن چگونگی آن در تحقیقات پس از مرگ است.

✓ **سم‌شناسان بالینی**، پزشکانی هستند که آموزش‌های تخصصی در اورژانس پزشکی و مدیریت مسمومیت کسب کرده‌اند.

✓ **سم‌شناس محیطی** بر روی اثرات آلوده‌کننده‌های شیمیایی در محیط، روی موجودات زنده تمرکز دارد. اگرچه سم‌شناسانی که با اثرات آلوده‌کننده‌های محیطی بر روی سلامتی انسان سروکار دارند متناسب با این تعریف است، این تعریف عموماً با مطالعه‌ی اثرات مواد شیمیایی بر روی موجودات زنده‌ی غیرانسانی مانند ماهی، پرندگان، حیوانات زمینی، و گیاهان در ارتباط است.

توکسیکولوژی چیست؟

(۱) مطالعه اثرات جانبی روی انسان و حیوانات

(۲) مطالعه اثرات جانبی مواد شیمیایی روی موجودات زنده

(۳) مطالعه اثرات جانبی مواد شیمیایی و میکروارگانیسم‌ها

(۴) مطالعه اثرات جانبی داروها روی انسان

پاسخ: گزینه ۲

کدام مورد زیر از وظایف یک **Regular Toxicologist** نمی‌باشد؟ (ارشد سم‌شناسی وزارت بهداشت ۹۳)

(۱) اطمینان از سالم بودن (خطر پایین) یک دارو یا ترکیب شیمیایی

(۲) تعیین استاندارد برای مقادیر مجاز ترکیبات شیمیایی در آب

(۳) تعیین روش‌های پیشگیری از بروز مسمومیت در کارکنان صنایع

(۴) تعیین استاندارد برای مقادیر مجاز ترکیبات شیمیایی در هوا و فضاها‌ی صنعتی

پاسخ: گزینه ۳

یک سم شناس قانون گذار، بر پایه داده هایی که به وسیله سم شناسان توصیفی و مکانیسمی فراهم آورده شده است، تصمیم می گیرد که آیا یک دارو یا دیگر مواد شیمیایی به منظور خرید و فروش برای یک هدف (مثلا درمانی، صنعتی، کشاورزی و...) یا تماس انسان و محیط، متعاقب استفاده از آن ماده، به میزان مناسب کم خطر باشند و همچنین در تعیین استاندارد مقدار مجاز مواد شیمیایی در آب آشامیدنی، هوا و فضاهای صنعتی درگیرند.

انجام تست های سمیت مربوط به کدام مورد از جنبه های سم شناسی است؟ (دکترای سم شناسی ۸۸)

۱) سم شناسی توصیفی

۲) سم شناسی بالینی

۳) سم شناسی قانونی

۴) سم شناسی محیطی

پاسخ: گزینه ۱

علت استفاده از داروی تالیدوماید در درمان سرطان چیست؟

۱) درمان تهوع ناشی از شیمی درمانی

۲) افزایش تولید رادیکال های آزاد در سلول های سرطانی

۳) اثر آنتی آنژیوژنز

۴) جلوگیری از تکثیر سلول های سرطانی

تعیین استانداردهای میزان بخار مواد، در آب و هوا مربوط به کدامیک از موارد زیر است؟ (دکترای سم شناسی ۸۸)

۱) سم شناس مکانیسمی (Mechanism)

۲) سم شناس بالینی (Clinical)

۳) سم شناس قانونی (Forensic)

۴) سم شناس مقرراتی (Regulatory)

پاسخ: گزینه ۴

سم شناس قانون گذار=سم شناس مقرراتی=سم شناس قانونی!

کدامیک از عوارض زیر ناشی از اثرات ترانوژنی تالیدوماید در نوزاد انسان است؟ (دکترای سم شناسی ۸۱)

۱) کوتاهی اندام های انتهایی

۲) کوچکی سر و صورت

۳) شکاف سقف دهان

۴) افزایش رویش موی صورت

پاسخ: گزینه ۱

مشخصات کلی یک پاسخ سمی:

یک سم را می توان به عنوان هر عاملی که قادر به برانگیختن یک پاسخ مخرب در سیستم بیولوژیک است ، تعریف کرد. پاسخ سمی ایجاد شده ممکن است به عملکرد ارگانیسم آسیب برساند و یا حتی موجب مرگ شود. پاراسلسوس (۱۴۹۳-۱۵۴۱)، پزشک، دانشمند، و فیلسوف، عامل سمی را اینگونه تعریف کرده: تمام مواد سم هستند. دوز تعیین می کند که چه ماده ای سم نیست.

یک تعریف مهم!!!!!!

LD₅₀: دوز مورد نیاز از ماده شیمیایی، برای ایجاد مرگ در ۵۰ درصد از حیوانات آزمایشگاهی

LD₅₀، به صورت میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان مورد آزمایش بیان می شود

Agent	LD ₅₀ (mg/kg)	
Ethyl alcohol	10,000	} slight
Sodium chloride	4,000	
BHA/BHT (antioxidants)	2,000	
Morphine sulfate	900	} moderate
Caffeine	200	
Nicotine	1	} high
Curare	0.5	
Shellfish toxin	0.01	} Extremely high (<1 mg/kg)
sarin	0.001	
Botulinum toxin	0.00001	

Table 2-1 Approximate Acute LD₅₀s of Some Representative Chemical Agents

Agent	LD ₅₀ , mg/kg*
Ethyl alcohol	10,000
Sodium chloride	4,000
Ferrous sulfate	1,500
Morphine sulfate	900
Phenobarbital sodium	150
Picrotoxin	5
Strychnine sulfate	2
Nicotine	1
d-Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.00001

*LD₅₀ is the dosage (mg/kg body weight) causing death in 50 percent of exposed animals.

همان طور که در جدول بالا می بینید، برخی از ترکیبات، در دوزهای بسیار پایین به شدت سمی هستند. سم بوتولینوم و اتیل الکل را در نظر بگیرید: LD₅₀ بوتولینوم ۰,۰۰۰۰۱ mg/kg body weight و اتیل الکل ۱۰۰۰۰ mg/kg body weight می باشد. این نشان می دهد که بوتولینوم با دوز ۰,۰۰۰۰۱ mg/kg می تواند موجب

مرگ ۵۰ درصد از حیوانات مورد آزمایش شود، و دوز اتیل الکل برای ایجاد پاسخ مشابه (ایجاد ۵۰ درصد مرگ)، ۱۰۰۰۰ mg/kg است. بنابراین، بوتولینوم نسبت به الکل بسیار سمی تر است.

نکته:

باید توجه کرد که LD₅₀، به طور دقیق، طیف کامل سمیت یک ماده‌ی شیمیایی را منعکس نمی‌کند. برای مثال، بعضی از مواد شیمیایی ممکن است در دوزهایی که هیچ علائمی از سمیت ایجاد نمی‌کنند، دارای اثرات سرطان‌زایی، تراژونیک، یا عصبی-رفتاری باشند.

از نظر LD₅₀ کدامیک سم قوی تر است؟ (دکترای ۸۹)

(۱) سولفات مورفین

(۲) اتانول

(۳) نیکوتین

(۴) Dioxin

پاسخ: گزینه ۴

واحد اندازه گیری LD₅₀ کدام است؟ (دکترای ۸۸)

(۱) ml

(۲) mg/cm²

(۳) mg/kg

(۴) mol/kg

پاسخ: گزینه ۳

طبقه‌بندی عوامل سمی

عوامل سمی را به شیوه‌های گوناگونی طبقه‌بندی می‌کنند: ➤

✓ بر اساس اندام‌های هدف (کبد، کلیه، سیستم خونساز و...)

✓ کاربرد (آفت‌کش، حلال، افزودنی غذایی و ...)

✓ منبع (سموم جانوری و گیاهی)

✓ اثرات (سرطان‌زایی، جهش‌زایی، آسیب کبدی و...)

✓ حالت فیزیکی (گاز، گرد، مایع)

- ✓ پایداری
- ✓ واکنش پذیری شیمیایی (انفجاری، قابل اشتعال، اکسیدکننده)
- ✓ ساختار شیمیایی (آمین‌های آروماتیک، هیدروکربن‌های هالوژنه، و ...)
- ✓ پتانسیل سمیت (بسیار سمی، خیلی سمی، نسبتاً سمی، و...)
- ✓ مکانیسم عمل بیوشیمیایی (برای مثال، عوامل آلکیل‌کننده، مهارکننده‌های کولین‌استراز، ایجادکننده‌های متهموگلوبین)

یک طبقه‌بندی مفرد برای تمام طیف عوامل سمی قابل کاربرد نیست. ترکیب سیستم‌های طبقه‌بندی یا طبقه‌بندی بر اساس فاکتورهای دیگر ممکن است برای فراهم آوردن بهترین سیستم رده‌بندی برای یک هدف خاص لازم باشد.

توکسین (*Toxin*): به طور کلی به سموم تولید شده توسط سیستم‌های بیولوژیک مانند گیاهان، جانوران، قارچ‌ها، یا باکتری‌ها اشاره دارد.

Toxicant (توکسیکانت): به مواد سمی تولید شده توسط فعالیت‌های بشر یا محصولات جانبی این فعالیت‌ها گفته می‌شود.

➤ زرالنون، که به وسیله‌ی یک کپک تولید می‌شود یک **Toxin** است، در حالیکه "دی‌اکسین" [2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)]، که در طی تولید ویا سوزاندن مواد شیمیایی آلی کلره‌ی خاص ایجاد می‌شود، یک **Toxicant** است.

➤ بعضی از **Toxicant** ها می‌توانند هم توسط فعالیت‌های طبیعی و هم انسانی تولید شوند. برای مثال، هیدروکربن‌های پلی‌آروماتیک با سوختن مواد آلی تولید می‌شود که ممکن است هم از طریق فرایندهای طبیعی (برای مثال، آتش‌های جنگلی) و هم از طریق فعالیت‌ها انسانی (برای مثال، سوزاندن ذغال سنگ برای تولید انرژی؛ کشیدن سیگار) اتفاق افتد. آرسنیک، یک سم فلزی، ممکن است به عنوان یک آلاینده-ی طبیعی آب‌های زیرزمینی باشد یا ممکن است آب‌های زیرزمینی را در پی فعالیت‌های صنعتی آلوده کند. به طور کلی، چنین مواد سمی به **Toxicant** برمیگردند تا به **Toxin** به دلیل اینکه اگرچه آنها به طور طبیعی تولید می‌شوند، ولی به وسیله‌ی سیستم‌های بیولوژیک تولید نمی‌شوند.

نحوه تقسیم بندی سموم کدامیک از موارد زیر را شامل نمی شود؟ (دکترای ۸۷)

- ۱) اندام هدف
 - ۲) موارد مصرف
 - ۳) منبع استخراج
 - ۴) نقطه ذوب
- پاسخ: گزینه ۴

طیف اثرات نامطلوب

➤ طیف اثرات نامطلوب مواد شیمیایی گسترده است.

برای مثال، هر دارو تعدادی از اثرات را ایجاد می کند، اما معمولاً تنها یک اثر در ارتباط با هدف اصلی درمان است؛ همه‌ی اثرات دیگر به عنوان اثرات نامطلوب یا اثرات جانبی آن دارو هستند.

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۳۳۳۳۸۰۰۲ (رشت)

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)

فروشگاه اینترنتی:

Shop.nokhbegaan.ir