





اصول سم شناسی و پایش بیولوژیک

دکتر نادر رحیمی

دانشکده بهداشت

دانشگاه علوم پزشکی ایلام

اهداف کلی درس

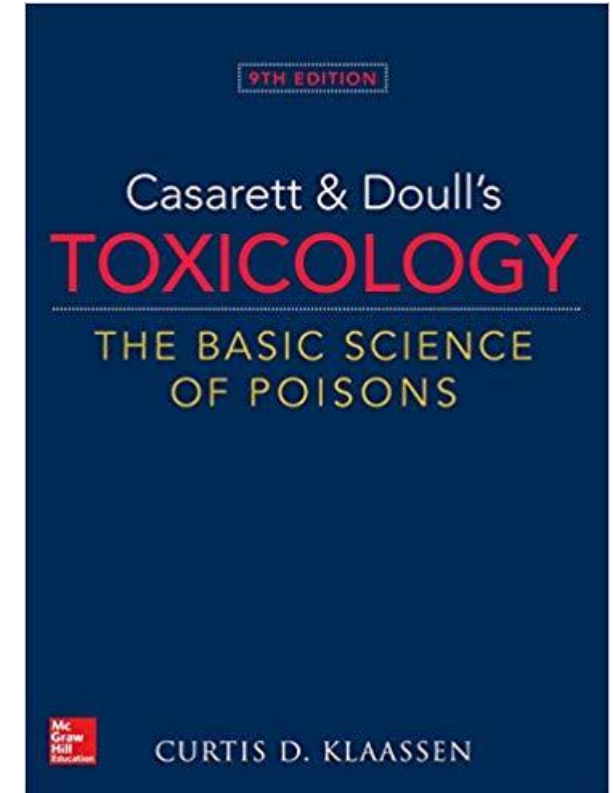
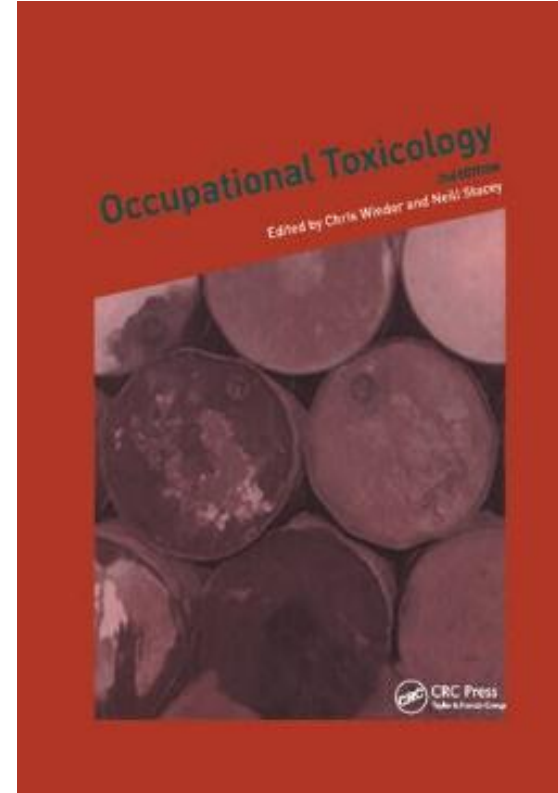
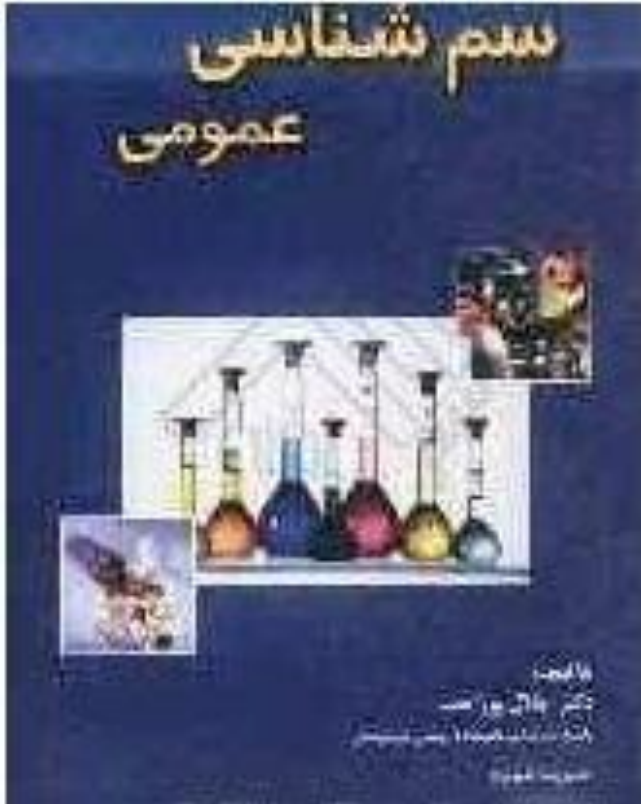
- ❖ آشنایی با اصول، مقدمات، تعاریف، اهمیت و ضرورت سم‌شناسی
- ❖ آشنایی با توکسیکوداینامیک و توکسیکوکینتیک سموم
- ❖ مکانیسم اثر و سم‌شناسی ارگان‌های هدف
- ❖ آشنایی با پایش بیولوژیکی، شاخص‌های مواجهه و اثر بیولوژیکی
- ❖ آشنایی با شاخص‌ها و استانداردهای مواجهه و طبقه‌بندی سموم
- ❖ آشنایی با اصول سم‌شناسی تجربی و کار با حیوانات آزمایشگاهی



سر فصل مطالب دوره آموزشی

- ❖ تاریخچه، تعاریف، اهمیت و ضرورت سم‌شناسی و طبقه‌بندی سموم
- ❖ توکسیکودینامیک
- ❖ توکسیکوکینتیک سموم شامل:
 - جذب و توزیع سموم
 - تغییرات زیستی و متابولیسم
 - تجمع و دفع سموم
- ❖ انواع مکانیسم اثر و تاثیر سموم بر ارگان‌های هدف (آسیب‌های کبدی، کلیوی، خونی، تنفسی و عصبی)
- ❖ مفهوم و کاربرد ارتباط دوز - پاسخ
- ❖ تداخلات مواجهه همزمان با مواد شیمیایی، مصرف دخانیات و مخدرها
- ❖ سم‌شناسی تجربی و کار با حیوانات آزمایشگاهی
- ❖ اصول پایش بیولوژیکی
- ❖ انواع نشانگر زیستی (نشانگر مواجهه، نشانگر اثر و...)
- ❖ شاخص و استانداردهای مواجهه مانند SHS, LD50, NOEL, NOAEL

منابع



کلیات سم شناسی

تاریخچه، تعاریف، اهمیت و ضرورت سم شناسی و طبقه بندی سموم و...



تاریخچه سم‌شناسی

✓ از نظر تاریخی سم‌شناسی اساس درمان و طب تجربی را تشکیل می‌دهد.

✓ تاریخ سم‌شناسی به انسان‌های اولیه برمی‌گردد که سموم حیوانی و عصاره‌های گیاهی را به منظور شکار، جنگ، قتل و آدم‌کشی بکار می‌بردند.

✓ Eber Papyrus در ۱۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح دارای اطلاعات در مورد اغلب سموم شناخته شده از جمله **شوکران** (سم دولتی یونانی‌ها)، **آکونیت** (سم نیزه چینی)، **تریاک** (هم به عنوان سم هم به عنوان پادزهر)، گیاه **بلادونا** (آتروپین)، فلزاتی مثل **سرب**، **مس** و **آنتیموان** بود.

✓ بقراط حدود ۴۰۰ سال قبل از میلاد اصول سم‌شناسی بالینی را در ارتباط با فراهمی زیستی در درمان مسمومیت‌ها روشن ساخت.

تاریخچه سم‌شناسی

✓ Dioscorides یک پزشک یونانی دربار روم بود که سموم را به سه دسته گیاهی، حیوانی و معدنی تقسیم کرد که هنوز هم به عنوان یه تقسیم‌بندی مناسب به نظر می‌رسد. او همچنین استفاده از تهوع‌آورها در مسمومیت‌ها و استفاده از عوامل محرک و شیشه‌های مکنده در درمان نیش مار را بنیاد نهاد.

✓ پادشاه Mithridates ششم که بسیار ترس از سموم داشت به طور منظم از مخلوطی شامل ۳۶ ترکیب سمی استفاده می‌کرد تا از قتل خویش پیشگیری کند. در زمان دستگیری‌اش توسط دشمنان، تلاش او به منظور خودکشی به علت مصرف ترکیب پادزهر که از قبل استفاده می‌کرد به شکست انجامید و اصطلاح **میتريداتیک** که به معنی مخلوط پادزهر یا محافظت کننده می‌باشد از این داستان گرفته شده است.

✓ مسمومیت در روم در طول قرن چهارم قبل از میلاد به حالت اپیدمی رسید تا اینکه Sulla اولین قانون ضد مسمومیت را صادر کرد و بعداً این قانون شامل توزیع کننده‌های سهل‌انگار داروها نیز شد.

سم‌شناسی

سم‌شناسی علم مطالعه اثرات مضر عوامل مختلف بر موجودات زنده است.

استفاده از موجودات زنده مشخص می‌کند که گروه هدف ما در سم‌شناسی علاوه بر انسان، حیوانات، گیاهان و همه موجودات زنده می‌باشد.

کلمه بررسی یا مطالعه به جنبه های مختلف مانند جمع‌آوری، آزمایش، مقایسه، ارزیابی و مرور موضوعات سم‌شناسی اشاره دارد.

عبارت عامل یا عوامل به این علت مورد استفاده قرار می‌گیرند که اگرچه اغلب با مواد شیمیایی سروکار داریم، ولی برخی فاکتورهای دیگر مانند سموم طبیعی تولید شده توسط میکروارگانیسم‌ها، اشعه، گرد و غبار و... نیز در محدوده کاری سم‌شناسی قرار می‌گیرند.

عبارت اثرات مضر به اثرات ناخواسته و نامطلوب اشاره دارد و از آسیب به یک بافت تا مرگ را شامل می‌شود.

حیطه‌های سم‌شناسی

□ سم‌شناس توصیفی (Descriptive Toxicologist):

- ✓ این سم‌شناس با انجام تست‌های مختلف ارزیابی سمیت (تست‌های سمیت حاد تا مزمن)، می‌تواند در مورد سلامت یک ترکیب شیمیایی نظر دهد.
- ✓ سم‌شناس توصیفی در مورد شدت سمیت یک ترکیب نظر می‌دهد.
- ✓ اطلاعات حاصل از فعالیت این سم‌شناس که از خصوصیات یک ترکیب شیمیایی به دست می‌آورد برای وضع قوانین و مقررات مربوط به مصرف یا مواجهه با ترکیب شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

حیطه‌های سم‌شناسی

□ سم‌شناس مکانیسمی (Mechanistic Toxicologist)

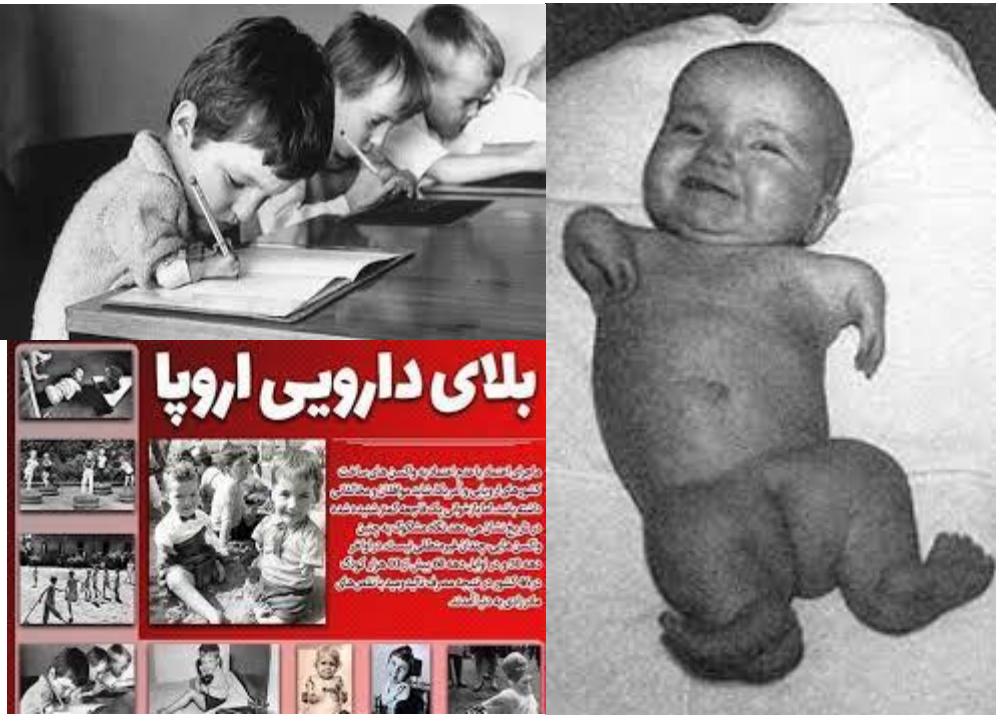
- این سم‌شناس با بررسی اثرات سمی یک ترکیب شیمیایی بر موجود زنده، مکانیسم سلولی، مولکولی و بیوشیمیایی ترکیب را مشخص می‌کند.
- نتایج کار سم‌شناس مکانیسمی برای طراحی و تولید ترکیبات شیمیایی جایگزین سالم‌تر، درمان منطقی مسمومیت با ترکیبات مختلف و درمان بیماری‌ها مفید خواهد بود.
- در ارزیابی خطر (Risk assessment) داده‌های مکانیسمی بسیار مفید واقع می‌شوند.

حیطه‌های سم‌شناسی

مثال سم‌شناس مکانیسمی:

✓ تراژدی تالیدوماید

- تایید در اروپا و استرالیا به عنوان داروی آرام بخش و ضد تهوع در دوره بارداری.
- به دنیا آمدن نوزادانی با اندام‌های حرکتی کوتاه در سال ۱۹۶۲.
- مطالعات مکانیسمی مشخص کرد که این دارو با مکانیسم مولکولی خاص می‌تواند بیان ژن‌های مسئول آنژیوژنز را مهار و مانع رگ‌زایی شود.
- با درک این مکانیسم این دارو مجدداً مورد مطالعه قرار گرفت و دریافتند که تالیدوماید برای درمان بیماری‌هایی همچون سرطان می‌تواند مفید باشد. بنابراین مجدداً وارد بازار شده و مصرف آن فقط در خانم‌های باردار ممنوع گردید.



حیطه‌های سم‌شناسی

✓ سم‌شناس قوانین و مقررات (Regulatory Toxicologist)

- این سم‌شناس بر اساس داده‌های سم‌شناس توصیفی و مکانیسمی، می‌تواند در مورد سالم بودن یک دارو یا ترکیب شیمیایی نظر دهد و نقش مهمی در تعیین استاندارد برای مقدار مجاز ترکیبات شیمیایی در هوا، فضاها، صنعتی و آب‌های نوشیدنی دارد.

- از جمله سازمان‌های تنظیم‌کننده قوانین می‌توان به سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، آژانس حفاظت محیط زیست (EPA)، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سازمان ایمنی و بهداشت حرفه‌ای (OSHA) اشاره کرد.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۱- سم‌شناسی قانونی (Forensic toxicology):

اصولا در ارتباط با اثرات شیمیایی منجر به مرگ بر روی انسان و حیوان می‌باشد و سعی می‌کند علت مرگ ناشی از مسمومیت‌های احتمالی را تشخیص دهد.

۲- سم‌شناسی تجزیه‌ای (Analytical toxicology):

با روش‌های مناسب حساس و دقیق به شناسایی و اندازه‌گیری ترکیبات سمی و متابولیت‌های در نمونه‌های بیولوژیک مانند سرم، پلاسما، خون ادرار و بافت یا نمونه‌های غیربیولوژیک مانند آب و هوا و غذا می‌پردازد. این شاخه **کلید مطالعه** در سایر شاخه‌های سم‌شناسی است.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۳- سم‌شناسی محیطی (Environmental toxicology):

این شاخه از سم‌شناسی به مطالعه چرخه سموم و متابولیت‌هایش در محیط زیست و زنجیره غذایی و اثرات آن روی موجودات زنده به خصوص غیر انسانی می‌پردازد.

یک شاخه تخصصی از سم‌شناسی محیطی اکوتوکسیکولوژی (Ecotoxicology) می‌باشد که به طور اختصاصی به بررسی اثر ترکیبات سمی بر روی داینامیک و چرخش جمعیت در یک اکوسیستم می‌پردازد.

۴- سم‌شناسی شغلی (Occupational toxicology):

این شاخه اختصاصاً اثرات سمی ترکیبات شیمیایی که افراد با مشاغل مختلف ممکن است با آن تماس داشته باشند را بررسی می‌کند و روش‌های پیشگیری از بروز مسمومیت‌های احتمالی را پیشنهاد می‌دهد. این شاخه بخش مهمی از بهداشت حرفه‌ای است.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۵- سم‌شناسی نظامی (Military Toxicology):

این شاخه به مطالعه ترکیبات سمی که می‌توانند به عنوان سلاح جنگی استفاده شوند و راه‌های مقابله با مسمومیت‌های ناشی از آن‌ها می‌پردازد.

۶- سم‌شناسی اقتصادی (Economic Toxicology):

این شاخه از سم‌شناسی به بررسی اثرات اقتصادی کاربرد یک ترکیب شیمیایی در صنایع، مشاغل کشاورزی و خسارات ناشی از مسمومیت با آن ترکیب شیمیایی می‌پردازد.

۷- سم‌شناسی سیستم ایمنی (Immunotoxicology):

به بررسی اثرات یک ترکیب شیمیایی بر سیستم ایمنی در اثر مواجهه شغلی، محیطی یا در اثر مصرف دارو می‌پردازد.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۸- سم‌شناسی آبزیان (Aquatic toxicology):

به مطالعه اثرات یک ترکیب شیمیایی بر روی آبزیان از جمله ماهی‌ها می‌پردازد.

۹- سم‌شناسی تغذیه‌ای (Nutritional toxicology):

به بررسی اثرات مضر یک ترکیب شیمیایی از جمله افزودنی‌های غذایی، شرایط نگهداری و نوع بسته‌بندی مواد غذایی که ممکن است منجر به بروز عوارض سمی در جمعیت انسانی و یا حیوانی گردد، می‌پردازد.

۱۰- سم‌شناسی دارویی (Pharmaceutical Toxicology):

این شاخه از سم‌شناسی به مطالعه اثرات جانبی و مسمومیت‌های حاصل از مصرف بیش از حد داروها پرداخته و راه‌های درمانی مسمومیت‌ها با دارو را پیشنهاد می‌دهد.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۱۱- سم‌شناسی ناقص الخلقه‌زایی (Reproductive toxicology):

به مطالعه اثر یک ترکیب شیمیایی بر رشد و بروز اختلال در تکامل جنین و احتمال ناقص الخلقه‌زایی می‌پردازد.

۱۲- سم‌شناسی سرطان‌زایی (Oncologic toxicology or Carcinogenicity):

به مطالعه عوامل و وقایع بیوشیمیایی، شیمیایی و مولکولی می‌پردازد که با اثر بر رشد سلولی باعث افزایش تعداد سلولها و نهایتاً وقوع سرطان می‌شوند.

۱۳- سم‌شناسی اپیدمیولوژیکی (Epidemiological toxicology):

به مطالعه ارتباط بین مواجهه با ترکیب شیمیایی و شیوع بیماری‌ها و مسمومیت‌ها در جوامع انسانی، شهرها و کشورها می‌پردازد.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۱۴- سم‌شناسی قوانین و مقررات (Regulatory Toxicology):

این شاخه در تلاش است با وضع قوانین مختلف اثرات ترکیبات سمی بر سلامت انسان و محیط زیست را به حداقل برساند.

۱۵- آسیب شناسی ناشی از سموم (Toxicopathology):

شاخه ای از علم پاتولوژی است که به مطالعه اثرات ترکیب سمی و آسیب‌های ناشی از آن در سطح مولکولی، سلولی، بافت یا اندام می‌پردازد.

شاخه‌های مختلف سم‌شناسی

۱۶- سم‌شناس بیوشیمیایی و مولکولی (Molecular & biochemical toxicology):

مطالعه وقایع در سطح بیوشیمیایی و مولکولی شامل آنزیم‌هایی که متابولیسم سموم را بر عهده دارند، تولید واسطه‌های فعال، اثر سموم یا متابولیت‌های آن‌ها بر ماکرومولکول‌ها و بیان ژن جزئی از این علم است.

۱۷- پیگیری عوارض ناشی از سموم (Toxicovigilance):

این شاخه به مطالعه عوارض پس از مسمومیت با ترکیبات مختلف می‌پردازد.

تعریف سم و طبقه‌بندی آن

✓ **سم** به هر عاملی گفته می‌شود که در یک سیستم بیولوژیک اثرات مضر یا آسیب ایجاد کند.

✓ **ترکیبات سمی را می‌توان به روش‌های مختلف تقسیم‌بندی کرد.**

- براساس اندام هدف (کبد، کلیه، خون و...)
- براساس کاربرد ترکیب (آفت‌کش‌ها، حلال‌ها، افزودنی‌ها و ...)
- براساس منشا تولید (گیاهی، جانوری، معدنی)
- براساس اثر روی بدن (سرطان، جهش، آسیب کبدی و...)
- بر اساس حالت فیزیکی (گازی، بخار و مایع و جامد)
- واکنش‌پذیری شیمیایی (قابل اشتعال، اکسنده، کاهنده)
- بر اساس ساختار شیمیایی (آمین آروماتیک، هیدروکربن آروماتیک)
- براساس جداسازی آن‌ها از نمونه‌های بیولوژیک و غیر بیولوژیک (فرار، آلی و معدنی)

طبقه‌بندی مواد شیمیایی از لحاظ سمیت حاد

LD50 استنشاقی (mg/kg)	LD50 پوستی (mg/kg)	LD50 خوراکی (mg/kg)	میزان سمیت
$250 >$	$250 >$	$5 <$	فوق‌العاده سمی (Super toxic)
250 - 1000	250 - 1000	5 - 50	به شدت سمی (Extremely toxic)
1000 - 10000	1000 - 3000	50 - 500	خیلی سمی (Very toxic)
10000 - 30000	3000 - 10000	500 - 5000	نسبتاً سمی (Moderately toxic)
> 30000	> 10000	> 5000	کمی سمی (Slightly toxic)

تعریف سم و طبقه‌بندی آن

✓ **Poison:** ترکیباتی گفته می‌شود که منشا زیستی داشته و توسط اندامی اختصاصی تولید و ذخیره می‌شود. مانند سم مار یا زنبور.

✓ **Toxin:** ترکیباتی سمی گفته می‌شوند که منشا بیولوژیک دارند و توسط گیاهان، حیوانات، قارچ‌ها و باکتری‌ها تولید می‌شود. آفلاتوکسین که توسط قارچ آسپرژیلوس فلاووس به وجود می‌آید.

✓ **Toxicant:** به ترکیباتی سمی گفته می‌شود که طی فعالیت‌های انسانی مانند کارخانه‌ها به وجود می‌آیند، مانند دیوکسین که جزء ترکیبات آلی کلرینه هستند.

تعریف سم و طبقه‌بندی آن

پاراسلسوس پدر علم سم‌شناسی: همه ترکیبات سم هستند، این دوز آن ماده است که تعیین می‌کند سمی باشد یا غیر سمی.

LD50 mg/kg	ترکیب شیمیایی
۱۰۰۰۰	اتیل الکل
۴۰۰۰	سدیم کلراید
۱۵۰۰	فروس سولفات
۹۰۰	مورفین سولفات
۱۵۰	فنوباریتال سدیم
۵	پیکروتوکسین
۲	استریکنین سولفات
۱	نیکوتین
۰/۵	دی-توبوکورادین
۰.۲	همی کولینیوم-۳
۰.۱	تترودتوکسین
۰.۰۰۱	دی اکسین
۰.۰۰۰۱	سم بوتولونیوم

- ✓ **LD₅₀**: دوزی از ترکیب شیمیایی است که می‌تواند موجب مرگ ۵۰ درصد از موجودات مورد آزمایش شود.
- برای هر حیوان متفاوت است.
 - پتانسیل یک ترکیب برای کشندگی را در مواجهه حاد نشان می‌دهد اما نمی‌تواند تمام جوانب سمیت را نشان دهد.
 - براساس میلی‌گرم به هر کیلوگرم وزن بدن فرد یا حیوان بیان می‌شود.

تعریف سمیت و طبقه‌بندی آن

✓ **سمیت** را می‌توان اثر مضر یک ترکیب شیمیایی بر موجود زنده تعریف کرد. سمیت به دو نوع **حاد** و **مزمن** تقسیم می‌شود.

✓ **سمیت حاد (Acute toxicity)**

- اثرات سمی است که طی یک مدت کوتاه پس از تجویز تک دوز یا تجویز چند دوز (چند بار مواجهه) طی ۲۴ ساعت اتفاق می‌افتد.
- یکی از شاخص‌هایی که جهت نشان دادن سمیت حاد استفاده می‌شود LD_{50} است.
- LD_{50} تنها شدت سمیت یک ترکیب را نشان می‌دهد و معادل سمیت حاد نیست.

تعریف سمیت و طبقه‌بندی آن

✓ سمیت مزمن (Acute toxicity)

عبارت است از آسیب‌هایی که به دنبال تماس مکرر با دوزهای نسبتاً پایین طی مدت طولانی با ترکیب شیمیایی به وجود می‌آید. سمیت مزمن به دو دسته تقسیم می‌شود.

۱- سمیت مزمن گاهی در اثر تماس مکرر یا طولانی با ترکیب شیمیایی به وجود می‌آید. مثلاً تماس طولانی مدت با کادمیوم می‌تواند منجر به آسیب کلیوی شود.

۲- گاهی پس از مدت طولانی به دنبال تنها یک یا چند بار مواجهه محدود با ترکیب شیمیایی حاصل می‌شود (سمیت تاخیری). مثلاً مواجهه با دی متیل آمین می‌تواند باعث ایجاد تومور کلیوی شود یا در اثر مواجهه با ترکیبات ارگانوفسفره، نوروپاتی (سمیت عصبی) حاصل می‌شود.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ تماس یا مواجهه (Exposure)

- یک ماده سمی برای ایجاد اثر نامطلوب، ابتدا باید با موجود زنده تماس پیدا کند به این معنی که موجود زنده از طریق مسیر خاصی (هوا، خاک، غذا) در معرض تماس با ماده شیمیایی قرار می‌گیرد.

✓ دز (Dose)

- کل مقدار ماده سمی که در یک زمان مشخص وارد بدن موجود زنده می‌شود. این کمیت می‌تواند به صورت مقدار در واحد وزن یا مقدار در سطح بدن بیان شود.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ سمیت موضعی (Local Toxicity)

- اثرات نامطلوب یا ناخواسته‌ای که در محل تماس ماده سمی با عضو مورد نظر ظاهر می‌شود.
- توانایی اسید در سوزاندن چشم‌ها و التهاب مجاری تنفسی فوقانی و سوختگی پوست مثالی از این نوع سمیت می‌باشد.

✓ سمیت سیستمیک (Systemic Toxicity)

- اثر نامطلوب یا ناخواسته‌ای است که پس از جذب ترکیب، در یک عضو آسیب پذیر دور از نقطه ورود سم به بدن مشاهده شود.
- برای مثال: تماس مزمن با جیوه از طریق تنفسی منجر به اثرات نامطلوب در سیستم کلیوی و اعصاب مرکزی می‌گردد.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ سمیت برگشت‌پذیر (Reversible Toxicity)

- اثر نامطلوب یا ناخواسته‌ای که در صورت قطع تماس می‌تواند به حالت اولیه برگردد.
- برگشت‌پذیر بودن مسمومیت به چند عامل بستگی دارد. این عوامل عبارتند از وسعت تماس، طول زمان یا مقدار سم و نیز توانایی بافت آسیب دیده برای مرمت و بازسازی مجدد.
- سمیت کبد بر اثر تماس حاد با استامینوفن و بازسازی سلول‌های کبدی مثالی از این نوع سمیت است.

✓ سمیت تاخیری (Delayed or Latent Toxicity)

- یک اثر نامطلوب یا ناخواسته که مدت‌ها پس از شروع یا پایان تماس ظاهر می‌شود.
- سرطان رحم بزرگسالان بر اثر تماس با DES (دی‌اتیل استیل بسترول) نمونه‌ای از این سمیت است.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ دز جذب شده یا داخلی (Internal/Absorbed Dose)

- مقدار واقعی ماده سمی که در داخل بدن موجود زنده جذب شده و بصورت سیستماتیک در سراسر بدن توزیع می‌شود.

✓ دز وارد شده به اندام هدف (دز موثر یا دز دریافت شده)

- مقدار ماده سمی که به اندام هدف رسیده و آن عضو را تحت تاثیر نامطلوب قرار می‌دهد.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ واکنش آلرژیک (Allergic reaction)

- عکس العمل نسبت به یک سم که در اثر واکنش سیستم ایمنی به تغییر شرایط بوجود می‌آید.

✓ واکنش ایدیوسینکرازی (Idiosyncratic reaction)

- عکس العمل نسبت به ماده سمی که در بعضی از افراد در حد تماس پائین‌تر از سایر افراد جمعیت اثر مشابهی ایجاد می‌کند. این واکنش یک واکنش ژنتیکی است و مثالی مناسب در این مورد حساسیت به نیترات به دلیل کمبود NADH می‌باشد. این ترکیب باعث احیاء متهموگلوبین می‌شود.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ مکانیسم سمیت (Mechanism of toxicity)

- فعل و انفعالات بیولوژیکی که در ماده سمی رخ می‌دهد و باعث سمیت درموجود زنده می‌شود.
- مثلاً خفگی ناشی از منوکسید کربن باعث اتصال CO به هموگلوبین است که از انتقال اکسیژن به خون جلوگیری می‌کند.

✓ خطر (Hazard)

- طبیعت کیفی اثرات نامطلوب یا ناخواسته که در اثر تماس با عامل فیزیکی یا یک ماده سمی ویژه بوجود می‌آید.
- مثلاً خفگی خطری است که بر اثر تماس شدید با منوکسید کربن ایجاد می‌شود.

اصطلاحات سم‌شناسی

✓ ایمنی (Safety)

- میزان یا احتمال ریاضی که ماده‌ای با دز معین یا شرایط تماس ویژه اثر سمی ایجاد نکند.

✓ خطر احتمالی (Risk)

- میزان یا احتمال اینکه یک ماده با دز معین یا شرایط تماس ویژه، اثر سمی ایجاد کند.

✓ ارزیابی خطر احتمالی (Risk Assessment)

- فرایندی که بوسیله آن پتانسیل (احتمال) اثرات نامطلوب بر سلامتی در اثر تماس تشخیص داده می‌شود.

ویژگی‌های تماس

✓ تا وقتی که عامل سمی یا متابولیت فعال آن به **جایگاه اثر** خود در بدن نرسیده و **غلظت لازم** را برای یک **مدت زمان کافی** جهت تولید علائم سمی ایجاد نکرده است، اثرات سمی یک ترکیب شیمیایی در یک سیستم بیولوژیک ایجاد نمی‌شود.

✓ بنابراین سمیت حاصل از یک ترکیب به **خواص فیزیکی و شیمیایی عامل**، **نحوه مواجهه**، **متابولیسم** ترکیب در بدن بستگی دارد.

ویژگی‌های تماس

گونه حیوانی مورد استفاده در آزمایش سمیت بسته به نوع آزمایش و پاسخ حیوان:

- ۱- موش سوری (Mouse)
- ۲- موش صحرایی (Rat)
- ۳- خوکچه هندی (Guinea pig)
- ۴- خرگوش (Rabbit)
- ۵- سگ (Dog)
- ۶- میمون (Primate)
- ۷- سایر گونه ها شامل موش خرما (Ferret)، هامستر سوری، هامستر چینی.

✓ راه‌های مختلف تجویز در بررسی اثر سمی ترکیبات شیمیایی بر روی حیوانات آزمایشگاهی:

- ۱- خوراکی
- ۲- پوستی (جلدی)
- ۳- استنشاقی
- ۴- داخل وریدی
- ۵- داخل عضلانی
- ۶- زیر جلدی
- ۷- داخل بطن مغز

مدت تماس

✓ سم‌شناسان معمولاً در آزمایشات، تماس حیوانات به ترکیبات شیمیایی را به چهار دسته تقسیم می‌کنند:

۱- **تماس حاد:** تماس با یک ترکیب شیمیایی برای کمتر از ۲۴ ساعت.

۲- **تماس تحت حاد:** تماس‌های مکرر با یک ترکیب شیمیایی برای مدت یک ماه یا کمتر.

۳- **تماس تحت مزمن:** تماس‌های مکرر با یک ترکیب شیمیایی برای مدت یک تا سه ماه

۴- **تماس مزمن:** تماس‌های مکرر با یک ترکیب شیمیایی برای مدت بیش از سه ماه

تداخلات ترکیبات شیمیایی با یکدیگر

✓ با توجه به این که ممکن است یک شخص در یک زمان **چند ترکیب شیمیایی را به طور همزمان** دریافت کند لذا اطلاع از تداخل یک ترکیب شیمیایی با سایر ترکیبات در بدن فرد ضروری است.

✓ تداخل ممکن است در نتیجه **تغییر در سطح جذب، اتصال به پروتئین و متابولیسم و دفع یک یا هر دو سم** تداخل کننده باشد.

انواع تداخلات شیمیایی

۱- اضافی (Additive):

- زمانی که اثر حاصل از تجویز دو ترکیب به طور همزمان برابر با مجموع اثر حاصل از هر یک از ترکیبها به تنهایی باشد. ($3+2=5$).
- مانند تجویز دو سم **ارگانوفسفره** با هم در مهار آنزیم استیل کولین استراز.

۲- سینرژستیک (Synergistic):

- زمانی که اثر حاصل از تجویز دو ترکیب به طور همزمان بیشتر از مجموع اثر حاصل از یک ترکیب به تنهایی باشد. ($2+2=20$).
- مانند تجویز همزمان **تتراکلریدکربن و اتانول** در ایجاد سمیت کبدی و **سیگار و آزیست** در ایجاد سرطان ریه.

انواع تداخلات شیمیایی

۳- تقویتی (Potentiation):

- زمانی که یک جسم دارای اثر سمی بر روی یک عضو یا سیستم معین نیست، اما در مصرف همزمان سبب افزایش سمیت حاصل از ترکیب دیگر شود. ($0+2=10$).
- برای مثال **ایزوپروپانول** سمیت کبدی ندارد ولی وقتی همراه با **تتراکلرید کربن** تجویز شود، سمیت کبدی تتراکلرید کربن بسیار بیشتر از زمانی است که به تنهایی تجویز شود.

۴- مخالفت (Antagonism):

زمانی که تجویز همزمان دو ترکیب شیمیایی با اثرات یکدیگر مخالفت کنند.

$6+4=8$ یا $4+0=1$ یا $(+4) + (-4)=0$ که دارای ۴ حالت است

انواع تداخلات شیمیایی

- **مخالفت عملی (Functional antagonism):**

- زمانی که یک ترکیب شیمیایی از طریق ایجاد اثرات مخالفت بر روی یک **عمل فیزیولوژیکی** اثرات ترکیب دیگر را خنثی کند.
- مثلاً بسیاری از ترکیبات باعث ایجاد تشنج می‌شوند و تجویز بنزودیازپین‌ها باعث مهار تشنج می‌شود.

- **مخالفت شیمیایی یا غیر فعال سازی (Chemical antagonism or inactivation):**

- تداخل شیمیایی بین دو ترکیب که منجر به تولید یک ترکیب با سمیت کمتر می‌شود.
- برای مثال **دیمرکاپرول** به عنوان یک شلاتور سرب، جیوه و آرسنیک، باعث کاهش سمیت آنها می‌شود.

انواع تداخلات شیمیایی

- مخالفت با سرنوشت (Dispositional antagonism):
 - زمانی که سرنوشت (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) یک ترکیب شیمیایی طوری تغییر یابد که غلظت یا مدت اثر آن در عضو هدف کاهش یابد.
 - مثلا تجویز شربت اپیکاک یا زغال فعال مانع جذب ترکیبات می شود.
- مخالفت با گیرنده (Receptor antagonism):
 - زمانی که دو ترکیب شیمیایی متصل به یک گیرنده می شوند و اثری کمتر از زمانی که به تنهایی تجویز می شوند ایجاد کنند. به این نوع آنتاگونیست اصطلاحاً بلوک کننده (Blocker) گفته می شود.
 - مثلا نالوکسان باعث مهار گیرنده مورفین می شود.

تحمل (Tolerance)

✓ **تحمل** حالتی از کاهش پاسخدهی به اثر سمی یک ماده شیمیایی ناشی از قرار گرفتن قبلی در معرض آن ماده شیمیایی یا یک ماده شیمیایی مرتبط با ساختار است. مانند **تحمل به مورفین** در صورت مصرف مزمن و مداوم آن.

✓ **دو مکانیسم اصلی مسئول تحمل هستند:**

- یکی به دلیل کاهش مقدار سمی است که به محل اثر می‌رسد که در نتیجه تغییر در سرونشت سم می‌باشد که اصطلاحاً به آن **تحمل سرنوشتی** می‌گویند (Dispositional tolerance).
- دیگری به دلیل **کاهش پاسخدهی بافت** به ماده شیمیایی است.

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

۱- آزمایش سمیت حاد (Acute toxicity test):

اصولا از چهار آزمایش به منظور سمیت حاد استفاده می‌شود:

- رسم منحنی مقدار-پاسخ برای مرگ (تعیین LD_{50}) و یا آسیب‌های احتمالی بافتی
- بررسی سمیت حاد جلدی
- بررسی سمیت حاد چشمی
- بررسی سمیت حاد استنشاقی
- انجام غربالگری اولیه برای جهش زایی

در آزمایش سمیت حاد موارد زیر حاصل می‌شود:

- یک برآورد سمی از سمیت حاد (LD_{50}) برای مقایسه سمیت حاصل از ترکیب جدید با سایر ترکیبات شیمیایی
- شناسایی اعضای هدف و دیگر علائم بالینی سمیت حاد
- مشخص ساختن برگشت پذیر بودن پاسخ‌های سمی
- فراهم آوردن یک راهنما از محدوده دوز جهت سایر مطالعات

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

- ✓ به منظور بررسی LD₅₀ و دیگر اثرات سمی حاد:
- معمولاً از دو روش تجویز (یکی از روش‌ها معمولاً روش تجویز یا تماس با ترکیب مورد نظر است)
- از دو گونه حیوانی (موش سوری و موش صحرایی)
- حداقل ۳ دوز مختلف از ترکیب
- و به صورت تک دوز یا چند دوز در ۲۴ ساعت به حیوان داده می‌شود و میزان مرگ و میر حیوان در ۲۴ ساعت ثبت می‌شود و حیوان‌های زنده به مدت ۷-۱۴ روز مراقبت می‌شوند.
- ✓ در بررسی سمیت حاد پوستی و چشمی معمولاً از خرگوش در تستی به اسم تست Draize استفاده می‌شود.

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

۲- آزمایش سمیت تحت حاد (Subacute toxicity test):

- هدف از انجام سمیت تحت حاد بدست آوردن اطلاعاتی راجع به سمیت یک ترکیب شیمیایی پس از تجویز دوزهای مکرر می‌باشد که در تعیین دوزهای مورد نیاز در مطالعات تحت مزمن استفاده می‌شود.
- مدت انجام این مطالعه یک ماه یا کمتر می‌باشد.

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

۳- آزمایش سمیت تحت مزمن (Subchronic toxicity test):

- مدت تماس بین یک تا سه ماه
- معمولاً از دو گونه حیوانی (موش صحرایی و سگ)
- حداقل ۳ دوز مختلف از ترکیب
- روش تجویز بستگی به روش تجویز یا تماس با ترکیب مورد نظر
- در طول مطالعه باید بهداشت و سلامت حیوانات در نظر گرفته شود و در پایان مطالعه کلیه حیوانات مورد مطالعه کشته شده و بر روی کلیه اعضای آنها آزمایشات مختلف از جمله آزمایشات میکروسکوپی انجام می‌شود.

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

آزمایشات تحت مزمن:

- تعیین رابطه دوز-پاسخ ترکیب شیمیایی (برای ۹۰ روز)؛ در آزمایش باید راه مواجهه مورد نظر برای انسان را مدنظر قرار داد.
- تعیین سطح بدون مشاهده عارضه جانبی (NOAEL)
- تعیین پایین‌ترین سطح برای مشاهده اثر جانبی (LOAEL)
- در این مطالعه عضو یا اعضای که به طور اختصاصی تحت تاثیر تجویز مکرر ترکیب مورد نظر قرار می‌گیرند مشخص می‌شود.
- انجام غربالگری ثانویه برای جهش‌زایی
- آزمایش از نظر مشکلات تولید مثلی و نقایص هنگام تولد
- آزمایش فارماکوکینتیک گونه‌ها (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع)
- انجام تست‌های رفتاری
- آزمایش تداخلات شیمیایی
- امکان پیش‌بینی دوزهای مناسب برای آزمایشات سمیت مزمن

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

۴- آزمایش سمیت مزمن (Chronic toxicity test):

آزمایش سمیت مزمن معمولاً به منظور ارزیابی سمیت تجمعی (Cumulative toxicity) ترکیبات شیمیایی می‌باشد که معمولاً همراه با ارزیابی پتانسیل سرطانزایی ترکیبات شیمیایی مورد مطالعه می‌باشد.

- مدت انجام آزمایش سه ماه تا دو سال یا هفت سال
- گونه مورد آزمایش از با توجه به نتایج مطالعه تحت مزمن انتخاب می‌شود (حداقل چند گونه)
- حداقل دو دوز ترکیب شیمیایی
- روش تجویز بستگی به روش تجویز یا تماس با ترکیب مورد نظر
- در طول مطالعه باید بهداشت و سلامت حیوانات در نظر گرفته شود و در پایان مطالعه کلیه حیوانات مورد مطالعه کشته شده و بر روی کلیه اعضای آن‌ها آزمایشات مختلف از جمله آزمایشات میکروسکوپی انجام می‌شود.

آزمایشات سم‌شناسی در مطالعات حیوانی

- ✓ آزمایش‌های ناقص‌الخلقه‌زایی (Teratogenicity)
- ✓ آزمایش‌های سرطان‌زایی (Carcinogenicity)
- ✓ آزمایش‌های جهش‌زایی (Mutagenicity)
- ✓ آزمایش سمیت ژنتیکی (Genotoxicity)
- ✓ آزمایش‌های سمیت اختصاصی (Special toxicity test)

انواع مسمومیت و تقسیم‌بندی آن‌ها



عوامل سمی

✓ بیشترین ترکیباتی که می‌توانند باعث بروز مسمومیت شوند، عبارتند از:

- داروها مثلاً به دنبال مصرف بیش از حد مقادیر درمانی و یا مصرف خودسرانه داروها
- مواد مخدر، محرک‌ها، توهم‌زاها، مشروبات الکلی و الکل‌های سمی
- مواد شوینده، پاک‌کننده و سفیدکننده
- مواد آرایشی و بهداشتی
- هیدروکربن‌ها مانند نفت، گازوئیل و بنزین و
- سموم کشاورزی
- فلزات مانند سرب، جیوه و
- گازها مانند منوکسیدکربن، گاز شهری و
- گیاهان و جانوران سمی

انواع مسمومیت‌ها از نظر زمان بروز اثر

✓ مسمومیت‌های فوق حاد (Super Acute)

علائم و نشانه‌های مسمومیت در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه بعد از ورود سم به بدن ظاهر می‌شوند، مانند مسمومیت با گاز سیانور

✓ مسمومیت‌های حاد (Acute)

علائم و نشانه‌های مسمومیت چند دقیقه تا چند ساعت پس از ورود سم به بدن ظاهر می‌گردند، مانند مسمومیت با بسیاری از داروها و یا مواد شیمیایی

✓ مسمومیت‌های مزمن (Chronic)

علائم و نشانه‌های مسمومیت، متعاقب تماس طولانی مدت با مقادیر کم سم در مدت چند سال ظاهر می‌شوند، مانند بسیاری از مسمومیت‌های شغلی و یا محیطی.

انواع مسمومیت‌ها از نظر علت بروز

✓ مسمومیت‌های تصادفی (Accidental)

این نوع از مسمومیت‌ها بیشتر در کودکان، افراد مسن و سالخورده مشاهده می‌شوند.

✓ مسمومیت‌های عمدی (Intentional)

شامل خودکشی (Suicide)، تمارض به خودکشی (Parasuicide)، مسمومیت ناشی از سوء مصرف مواد (Substance Abuse)، و مسمومیت‌های جنایی (Criminal Poisoning) می‌باشد.

انواع مسمومیت‌ها از نظر علت بروز

✓ مسمومیت‌های شغلی (Occupational)

این نوع از مسمومیت‌ها در افراد شاغل در محیط‌های کار صنعتی، کارخانجات و یا کشاورزان مشاهده می‌شوند.

✓ مسمومیت‌های محیطی (Environmental)

این نوع از مسمومیت‌ها بیشتر در جوامع آلوده مانند شهرهای بزرگ و صنعتی که دارای آلودگی محیط زیست از جمله آلودگی هوا، آب و می‌باشند، مشاهده می‌شوند.

✓ مسمومیت‌های غذایی (Food poisoning)

این نوع از مسمومیت‌ها به دنبال مصرف آب و یا مواد غذایی آلوده ایجاد می‌شوند.

راه‌های ورود سم به بدن

✓ راه خوراکی

✓ راه استنشاقی

✓ راه پوستی و مخاطی

✓ راه تزریقی

✓ گزیدگی (Bite or Sting) ، گزیدگی سمی (Envenomation)

ایجاد هرگونه سوراخ شدگی، بریدگی، خراشیدگی و یا پاره شدگی در سطح پوست و یا مخاط فرد مصدوم توسط جانوران را گزیدگی می‌نامند. اگر این گزیدگی با تلقیح زهر به داخل بدن مصدوم همراه باشد به آن گزیدگی سمی می‌گویند، مانند زنبور گزیدگی، عقرب گزیدگی و ...

انواع مسمومیت‌ها از نظر ارگان هدف

- ✓ سمیت سیستم گوارشی
- ✓ سمیت سیستم پوستی
- ✓ سمیت سیستم تنفسی
- ✓ سمیت سیستم قلب و عروق
- ✓ سمیت سیستم عصبی
- ✓ سمیت سیستم کبدی
- ✓ سمیت سیستم کلیوی
- ✓ سمیت سیستم تکاملی و تراتولوژی
- ✓ سمیت ژنتیکی

تعمیم اطلاعات حیوانی برای انسان

✓ دو روش اساسی برای تعمیم اطلاعات حیوانی به انسان از قدیم استفاده می‌شود.

۱- نوع اول شامل تعمیم خطر انسانی به طور مستقیم از دوز آستانه یا NOEL: این روش برای اکثر مسمومیت‌ها و عوارض (به جز سرطان) به کار گرفته می‌شود، زیرا آستانه برای همه این خطرات سلامتی وجود دارد.

۲- نوع دوم مدل به‌طور کلی برای ارزیابی خطر مرتبط با ترکیبات سرطان‌زا استفاده می‌شود. چون هیچ آستانه قابل شناسایی برای این نوع سمیت وجود ندارد، بنابراین هر مواجهه‌ای دارای مقادیری از خطر فرض می‌شود.

A lush Japanese garden scene featuring a calm pond that reflects the surrounding greenery and blossoms. In the foreground, a small, manicured green island sits in the water, with a branch of pink cherry blossoms reaching into the frame from the bottom left. The background is filled with dense foliage, including a large, dark tree on the right and a traditional Japanese building with a red roof partially visible through the trees on the left. The overall atmosphere is peaceful and picturesque.

گرچه منزل بس خطرناک است و مقصد بس بعید
هیچ راهی نیست کان را نیست پایان غم مخور
(حافظ)