



سم‌شناسی و پایش بیولوژیک (سرنوشت سموم در بدن (جذب))

دکتر نادر رحیمی

دانشکده بهداشت
دانشگاه علوم پزشکی ایلام

توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک

✓ توکسیکوکینتیک:

- مطالعه حرکت دارو در بدن شامل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع است.
- آنچه بدن با ماده سمی می کند (اثر بدن بر سم).

✓ توکسیکودینامیک:

- مطالعه اثرات سمی مواد زنبیوتیک (بیگانه) بر روی سیستم های زنده است.
- آنچه ماده سمی با بدن می کند (اثر سم بر بدن).

توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک

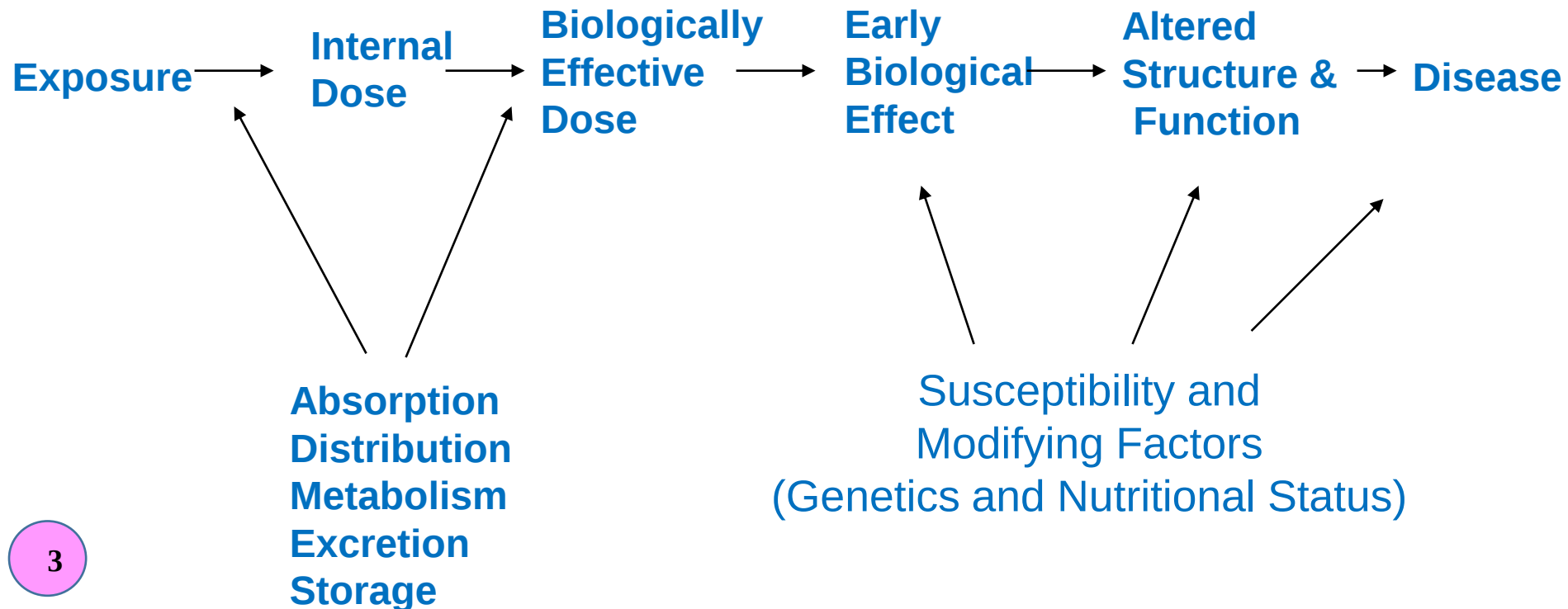
Toxicokinetics

What We do to the Chemical

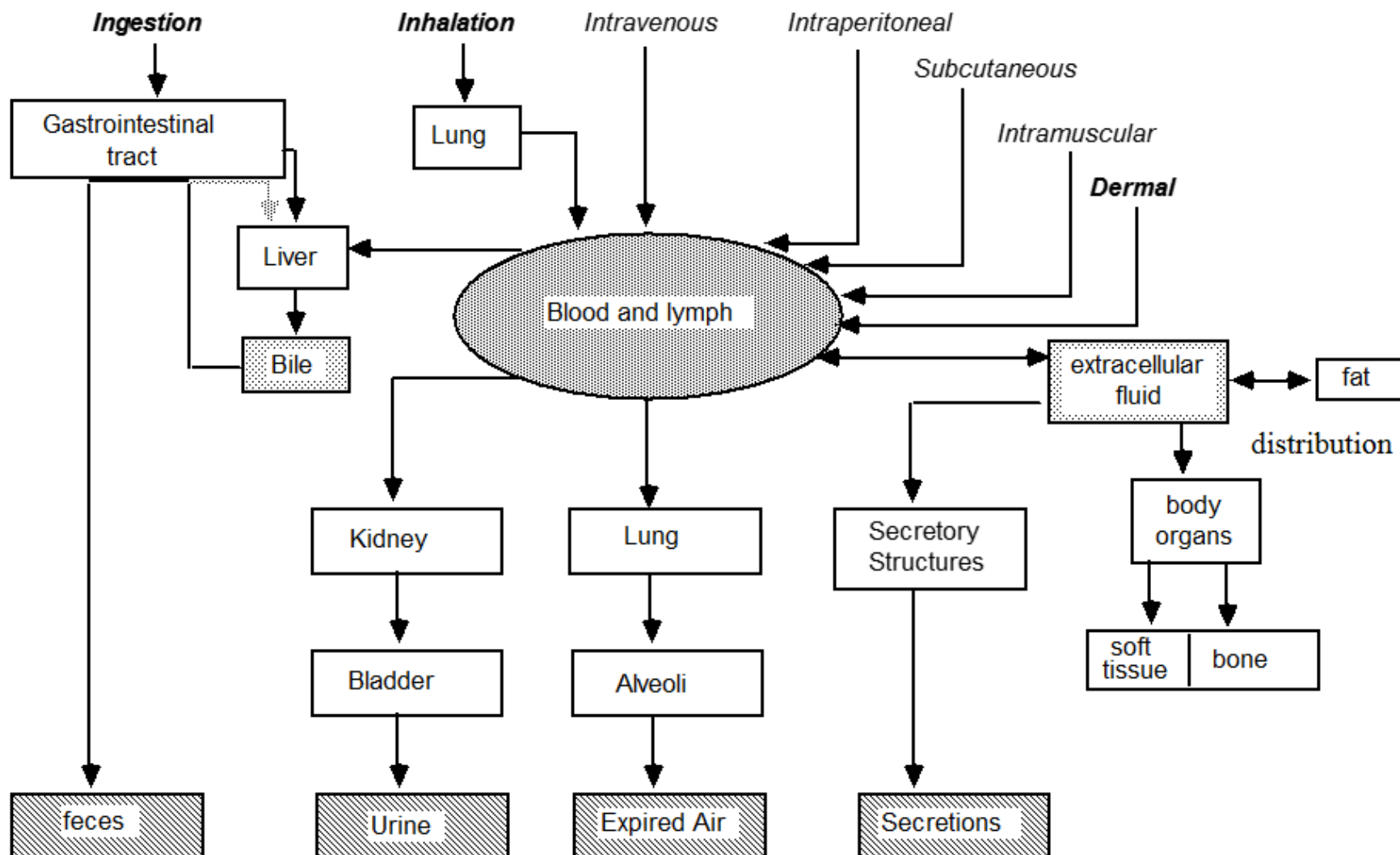


Toxicodynamics

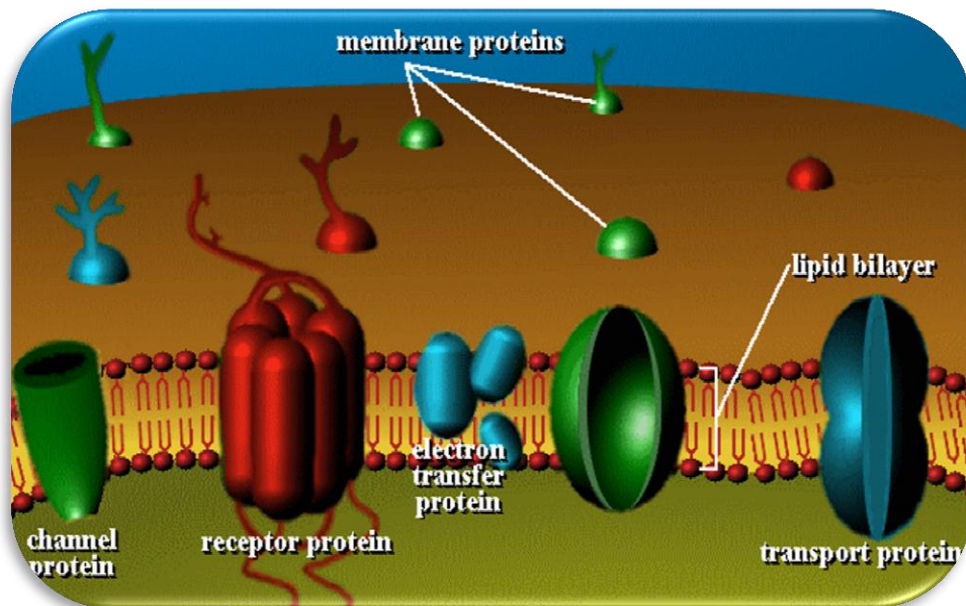
What the Chemical Does to Us



مسیرهای جذب، توزیع و دفع مواد سمی



نقل و انتقال از خلال غشا سلول ها



✓ هر ماده‌ای که به گردش خون سیستمیک وارد شود باید از غشا سلولی عبور کند.

✓ مهمترین ویژگی غشاهای سلول از دیدگاه سم شناسی: نفوذپذیری انتخابی

✓ ویژگی‌های فیزیک و شیمیایی مواد جهت عبور از غشا:

- اندازه - قابلیت حل شدن - مشابهت با ملکول داخلی - قطبیت بار یونی

✓ روش‌های عبور مواد از غشاهای بیولوژیکی:

- فیلتراسیون
- انتشار ساده یا انتقال غیر فعال از خلال فسفولیپید غشا
- انتشار تسهیل شده
- انتقال فعال

۱- فیلتراسیون

✓ ملکول‌های کوچک ممکن است از میان منافذی که توسط جابجایی پروتئین‌ها در میان دو لایه فسفولیپیدی ایجاد شده است بر اساس شیب غلظتی عبور کنند مثل اتانول و اوره.

✓ همچنین ملکول‌های کوچک محلول در آب نیز می‌توانند همراه با جریان مقادیر زیاد آب که از غشا عبور میکند، عبور نمایند.

۲- انتشار ساده

- ✓ **مهم ترین** مکانیسم جذب ترکیبات سمی و خارجی است که میزان انتشار و غلظت با یکدیگر مرتبط هستند.
- ✓ در انتشار ساده هیچ پروتئین غشایی نقشی ندارد.

✓ **سرعت انتقال بستگی به عوامل زیر دارد:**

- ۱- **اختلاف غلظت** ماده شیمیایی در دو طرف غشا
 - ۲- میزان **سهولت** عبور یک ملکول از میان بخش داخلی لیپوفیل غشا که به سه عامل **حلالیت در چربی، اندازه ملکول و درجه یونیزاسیون** ملکول بستگی دارد.
- این غشاها شامل غشا بین **لوله گوارشی و خون، پلاسما و مغز و مایع مغزی نخاعی و ریه به خون** هستند.

انتشار ساده

✓ قانون فیک برای بررسی سرعت انتشار مواد از غشا:

$$V = KA (C_2 - C_1)$$

V = سرعت انتشار

A = سطح جذب منطقه

K = عدد ثابت

C_1 = غلظت ماده در داخل غشا

C_2 = غلظت ماده در خارج غشا

درجه یونیزاسیون

✓ بجز ملکول‌های یونیزه خیلی کوچک که از منافذ غشا عبور می‌کنند، تنها اشکال **غیریونیزه** بیشتر الکترولیت‌ها قادر به عبور از غشا هستند.

✓ درجه یونیزاسیون در مایعات بدن به **pH محیط و pKa** بستگی دارد. این رابطه به صورت **معادله هندرسون-هاسلباخ** بیان می‌شود:

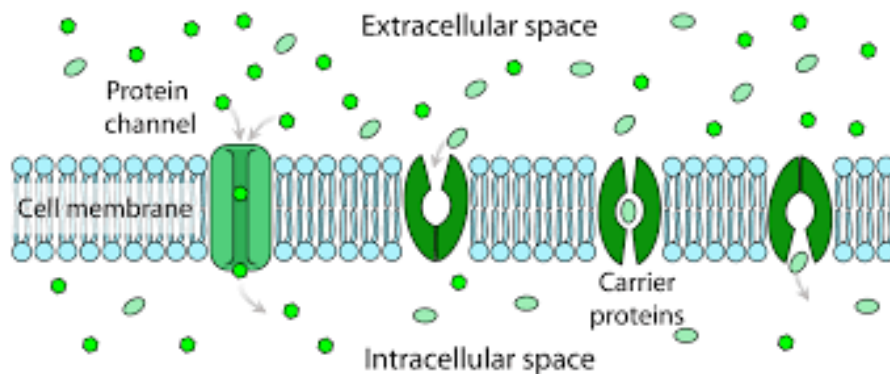
$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{\text{شکل غیر یونیزه}}{\text{شکل یونیزه}} \quad \text{برای اسیدها:}$$

$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{\text{شکل یونیزه}}{\text{شکل غیر یونیزه}} \quad \text{برای بازها:}$$

- وقتی pH با pKa برابر باشد، نیمی از اسید یا باز یونیزه شده و نیمی از آن غیر یونیزه می‌ماند.
- اسیدها در pH کمتر از pKa، کمتر یونیزه می‌شوند بنابراین بهتر جذب می‌شوند.
- بازها در pH بیشتر از pKa، کمتر یونیزه می‌شوند بنابراین بهتر جذب می‌شوند.

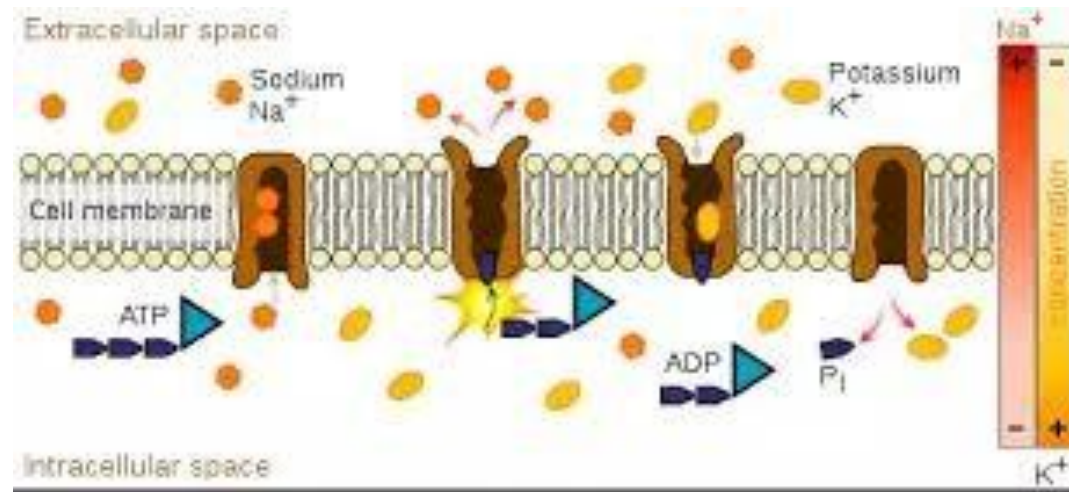
۳- انتشار تسهیل شده

- ✓ نیاز به ملکول‌های پروتئین‌های حامل دارد.
- ✓ پروتئین‌های حامل از کل ضخامت غشا عبور کرده و از هر دو طرف خارج می‌شوند.
- ✓ انتقال مواد غذایی ضروری مثل قند و اسید آمینه به داخل گلبول قرمز و دستگاه عصبی مرکزی.
- ✓ از نظر مقدار ماده منتقل شده، انتشار تسهیل شده با انتشار ساده یکسان است ولی انتشار تسهیل شده سریعتر است.



۴- انتقال فعال

- ✓ علاوه بر نیاز به ملکول‌های حامل، به انرژی نیز احتیاج دارد.
- ✓ انتقال حتی بر خلاف شیب غلظت نیز صورت می‌گیرد.
- ✓ ATP منبع انرژی لازم برای انتقال فعال برخلاف شیب غلظت است.



فرآیندهای انتقال اختصاصی

✓ فاگوسیتوز:

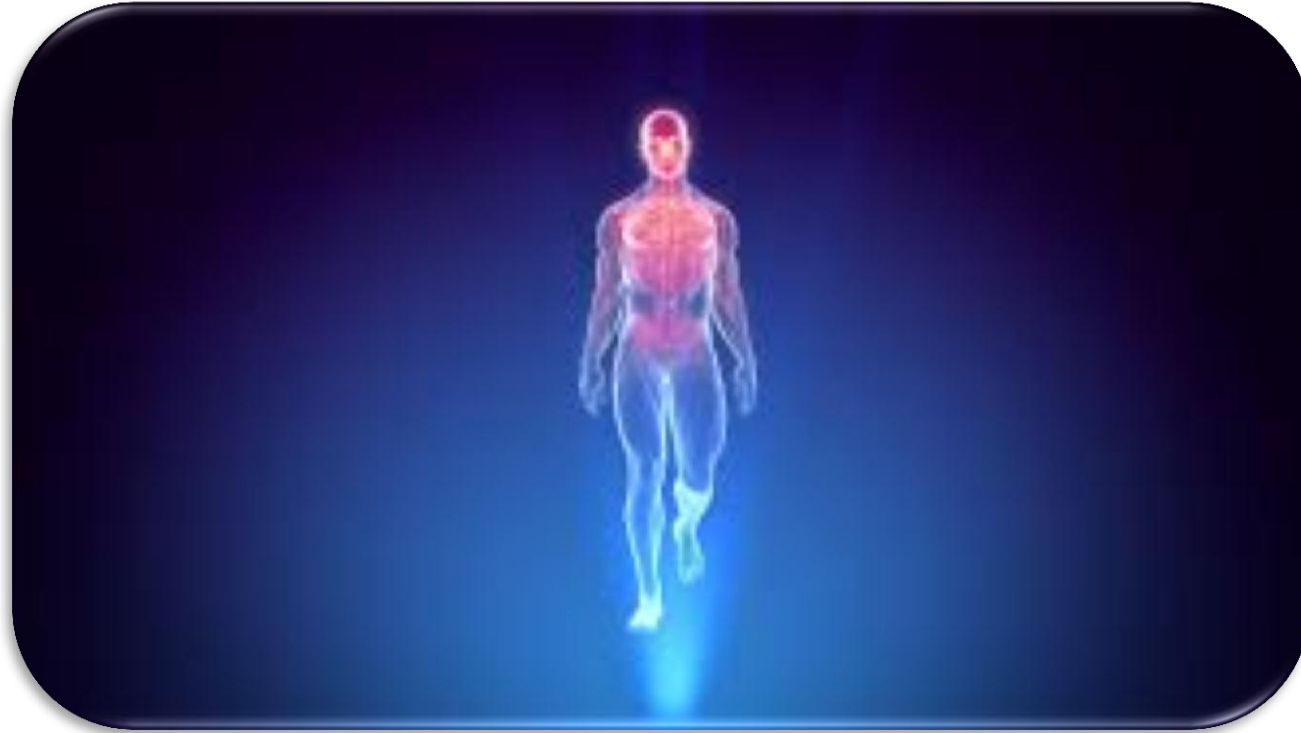
- برداشت مواد اضافه توسط **ماکروفازهای آلوئولی در ریه** (مانند برداشت آزبست)
- در سیستم رتیکولواندوتلیال در کبد و طحال برای ماکرومولکول‌هایی مثل پروتئین‌ها.



✓ پینوسیتوز:

- برداشت **مایعات** توسط سلول‌ها
- مثل ذرات مواد نامحلول مانند دی‌آمید اورانیوم

جذب



جذب

✓ روندی که طی آن مواد سمی از غشاهای بدن عبور کرده و وارد جریان خون سیستمیک می‌شوند.

- جایگاه‌های اصلی جذب شامل **دستگاه گوارش**، **ریه‌ها** و **پوست** می‌باشد.
- در مطالعات تجربی، ممکن است مواد سمی به حیوان تزریق شوند.
- تزریق معمولاً به صورت داخل وریدی، داخل صفاقی، زیرجلدی و داخل عضلانی انجام می‌شود.

جذب مواد سمی از دستگاه گوارش

- دستگاه گوارش **مهم‌ترین** جایگاه جذب مواد سمی می‌باشد.
- جذب مواد سمی در تمام طول دستگاه گوارش حتی در دهان و مقعد نیز می‌تواند انجام شود.
- تنها یک لایه سلول که **لایه اپی‌تلیال** دستگاه گوارش است مخصوص جذب و دفع مواد است.
- به دلیل وجود چین‌های مخاط روده و وجود پرزها، سطح منطقه جذب وسیع بوده و به دلیل اینکه pH آن بین ۵-۸ می‌باشد خونسازی مطلوب می‌باشد.

✓ جذب اسیدها و بازهای آلی:

- به کار بردن معادله هندرسون هاسلباخ برای اسیدهای آلی با pKa بین ۳-۵ نشان می‌دهد که آنها باید جذب نسبتاً خوبی از معده که محیط اسیدی (pH=1-3) دارد، داشته باشند.
- در مقابل بازهای آلی شدیداً در pH معده یونیزه می‌شوند و جذب ندارند ولی به خوبی در روده جذب می‌شوند.

معیارهای تعیین کننده جذب گوارشی

- محلول بودن در چربی و اندازه ملکول
- تداخل شیمیایی با مواد دیگر
- سن و وضعیت تغذیه فرد
- سرعت عبور غذا از مجرای گوارشی (هرچقدر سرعت کمتر، جذب بیشتر)
- پرزهای روده
- تقلید اندازه، ساختار و شارژ الکتریکی یکی از مواد ضروری بدن (مانند قند، اسید آمینه، کلسیم و سدیم) توسط ماده سمی که می تواند به خوبی توسط سیستم های جذب اختصاصی آن ماده جذب شود.
- مثلاً ۵- فلوراووراسیل توسط مکانیسم انتقالی پیریمیدین جذب می شوند.
- ترکیباتی که در pH معده از نظر شیمیایی ناپایدارند حتی به روده نمی رسند که بتوانند جذب شوند.

جذب گوارشی

✓ اثر گذر اول کبدی:

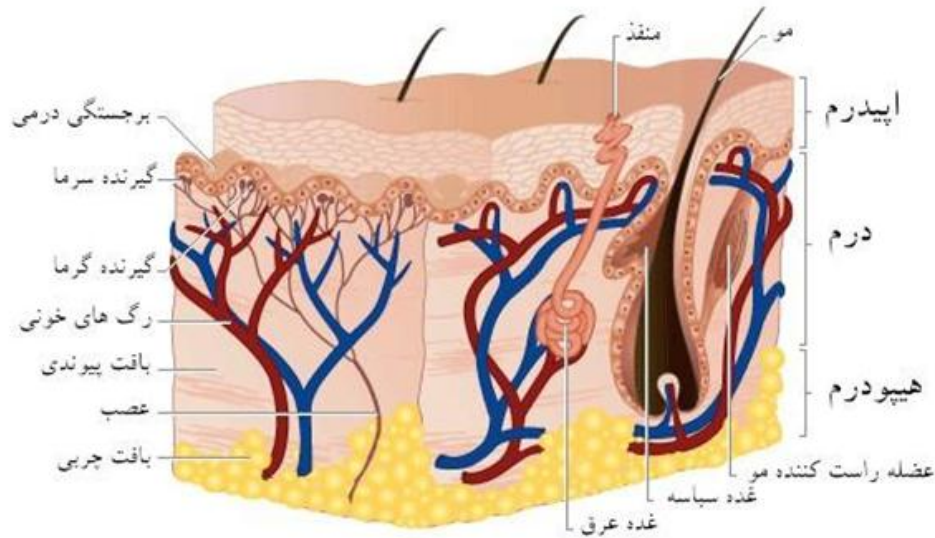
- آنزیم‌های جدار روده و کبد می‌توانند مواد شیمیایی را قبل از رسیدن به جریان خون سیستمیک متابولیزه کنند که به آن **اثر گذر اولیه کبدی** گفته می‌شود و می‌تواند مقدار ماده رسیده به اعضای بدن را کاهش دهد.

• برای مثال بوپرنوفرین:

- به دنبال تزریق وریدی در موش‌ها ۱۰۰ درصد فراهمی زیستی دارد
- وقتی به داخل سیستم پورتال تزریق شود ۴۹ درصد
- وقتی به داخل دئودنوم وارد شود ۱۰ درصد فراهمی زیستی دارد.

پوست

- تمام مواد سمی که از پوست نفوذ می‌کند از مکانیسم **انتشار ساده** استفاده می‌کنند.



- عوامل موثر در جذب پوستی:**

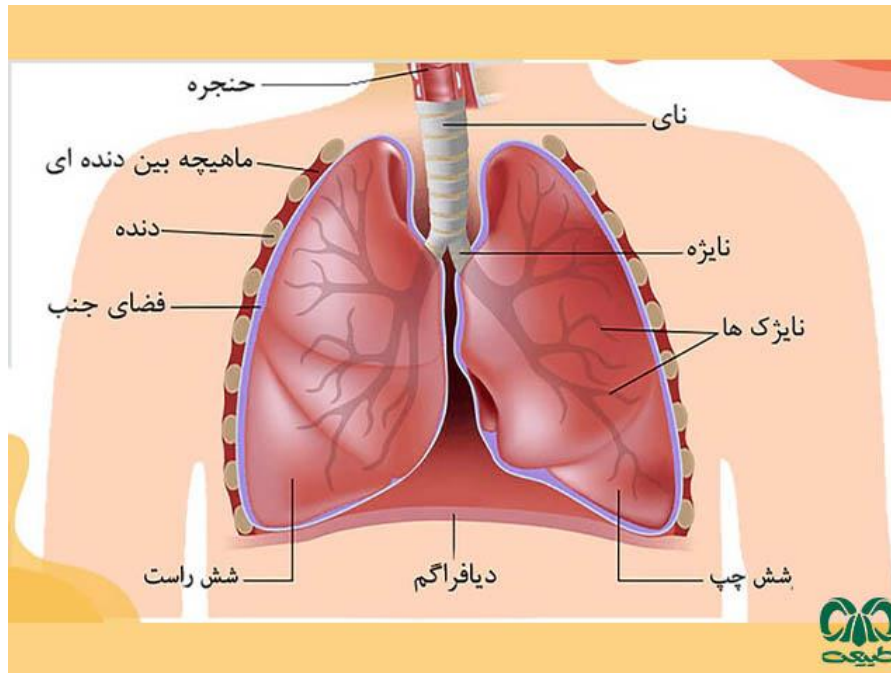
- لیپوفیل بودن ماده سمی، افزایش جریان خون مویرگی در پاسخ به محیط گرم برای دفع گرما، آسیب به پوست، افزایش رطوبت پوست و بعضی حلال‌ها مثل DMSO نیز نفوذپذیری پوست را افزایش می‌دهند.

پوست

- بعضی مواد از طریق پوست می توانند باعث مسمومیت سیستمیک شوند:
- حلال های هیدروکربنه مثل هگزان که باعث مسمومیت اعصاب محیطی می شوند.
- تتراکلرید کربن که باعث آسیب کبدی می شود.
- حشره کش های ارگانوفسفره مثل پاراتیون و مالاتیون

ریه

- ریه‌ها دارای منطقه جذب وسیع در حدود ۵۰-۱۰۰ متر مکعب در انسان می‌باشند که دارای خون‌رسانی بسیار مطلوبی است.
- وجود دیواره نازک به ضخامت دو غشا سلولی بین هوای موجود در آلوئول‌ها و جریان خون باعث افزایش سرعت و کارایی عمل جذب از طریق ریه‌ها می‌شود.



ریه

- جریان خون ریوی و سرعت تنفس دو عامل موثر در جذب ریوی هستند.
- ترکیباتی که میزان حلالیت آنها در خون پایین است عمل جذب فقط به سرعت جریان خون بستگی دارد.
(محدودیت پرفیوژن)
- ولی ترکیباتی که میزان حلالیت بالایی در خون دارند عمل جذب اصولاً بستگی به سرعت تنفس دارد.
(محدودیت تهویه)
- بخارات سمی مثل منوکسید کربن، دی‌اکسید گوگرد و هیدروکربن‌های فرار از طریق ریه جذب می‌شوند
- مایعات و ذرات معلق مثل اسید سولفوریک و گرد سیلیس و آذبت نیز در ریه‌ها رسوب کرده و جذب می‌شوند.

اندازه ذرات و میزان نفوذ به ریه

✓ ریه‌ها سه جایگاه اصلی برای ذرات دارند: منطقه نازوفارنژیال، منطقه تراکئوبرونشیال، منطقه آلوئولی

✓ ذرات بسته به اندازه آن‌ها و میزان نفوذشان به عمق ریه به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱. **ذرات قابل استنشاق:** قطر بالای ۱۵ میکرون - تصفیه در مجاری هوایی فوقانی (در نازوفارنکس رسوب می‌کنند)

۲. **ذرات توراسیک:** قطر ۵-۱۵ میکرون - در مجرای هوایی تحتانی گرفتار شده و توسط مژک‌های مخاطی به طرف بالا و حنجره رانده می‌شوند.

۳. **ذرات قابل تنفس:** قطر ۰/۵-۵ میکرون - به انتهای‌ترین واحد ریه (آلوئول‌ها) می‌رسند. این ذرات یا توسط ماکروفاژهای آلوئولی بلعیده و از طریق مژک‌های مخاطی به بالا رانده می‌شوند یا وارد سیستم لنفاتیک و از این طریق وارد جریان خون سیستمیک می‌شوند.

ذرات جامد و مایع در ریه

- هر چقدر ذرات **حلالیت بالایی در آب** داشته باشند **کمتر** می توانند به مناطق پایینی ریه نفوذ کنند.
- هرچقدر ذرات **حلالیت بالایی در چربی** داشته باشند هم **بهرتر** می توانند به مناطق پایین ریه نفوذ کنند و هم بهتر جذب خون می شوند.
- ذراتی که محلول در چربی نیستند توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز شده و به سیستم لنفاوی منتقل می شوند و یا ممکن است مدت ها در آنجا بمانند.

