تنظیم کننده: ملیکا میرزایی

پریا حاتمی راد

درس:کنترل مسمومیت

استاد:دکتر خدایار

جلسه:۲

تاریخچه و مقدمه ی مسمومیت

عوامل شیمیایی در محیط زندگی انسان ها وجود دارد و تماس با این عوامل اجتناب ناپذیر است پس باید تعامل با آن ها را یاد بگیریم تا کمتر آسیب ببینیم.

مسمومیت(Poisoning)

به اثرات سو وابسته به دوز که بعد از تماس با عوامل شیمیایی،داروها و یا زنوبیوتیک ها رخ می دهد مسمومیت می گویند.

براساس نظریه ی پاراسلسوس تنها عامل شکل دهنده ی سمیت،دوز است به این صورت که در دوز های بالا عواملی که حتی غیر سمی هستند مثل اکسیژن یا آب ایجاد مسمومیت می کنند و برعکس آن دوز خیلی پایین از مواد سمی مثل آرسنیک و سیانید اثر سویی بر انسان ها ندارد.

تقریبا اغلب سموم اثرات وابسته به دوز دارند و پاسخ افراد به به علت تفاوت در پلی مورفیسم ژنتیکی،القا یا مهار آنزیمی، مواد آلاینده ی دیگر و ایمنی اکتسابی متفاوت است.

مسمومیت می تواند local باشد(مثلا پوست،چشم و ریه ها) یا سیستمیک. بروز این دو نوع سمیت به راه تماس، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی سم،مکانیسم عمل آن بستگی دارد.

شدت و برگشت پذیری مسمومیت هم به توان شخص یا بافت هدف که تحت تاثیر سن و بیماری زمینه ای است بستگی دارد.

منابع این بحث

- Goldfrank's Toxicologic Emergencies
- Poisoning and Drug Overdose
- Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, Haddad and Winchester

- Medical Toxicology (Diagnosis and Treatment of Human Poisoning), Ellenhorn
- Pharmacology texts (Katzung, Goodman and Gillmans, Modern Pharmacology, Rang and Dale Pharmacology)

اهداف درس کنترل مسمومیت برای داروسازان

این مبحث هم اهمیت basic وهم اهمیت clinical دارد.

۱)شناسایی و معرفی آنتی دوت ها (مثلا پاراکوات و فسفید ها).مواد سمی می توانند به عنوان دارو هم کاربرد داشته باشند (Curare از tubocurarine، ricin از کرچک، Picrotoxin، Tetrodotoxin، Botulinum، Arsenic Trioxide)

۲)شناسایی و معرفی آنتی دوت های بهتر

۳)کمک به تشخیص و درمان مسمومیت

۴)شناسایی،تشخیص و اندازه گیری داروها و سموم در نمونه های بیولوژی(مثلا خون، ادرار، بزاق، مو و ناخن)

۵)شناخت اصول برخورد با فرد مسموم

۶)بدست آوردن درک و اطلاعات کافی از مسمومیت و overdose دارویی

۷)کمک به تصمیم گیری درباره ی علت مسمومیت: اتفاقی، عمدی(خودکشی یا جنایی)، شغلی، محیطی

۸)آموزش و آگاه سازی مردم

۹)کنترل و پیشگیری مسمومیت ها

سم شناسی بالینی(Clinical toxicology or Hospital toxicology)

ارزیابی سم شناسی شامل:

- بدست آوردن شرح حال بیمار با حداکثر جزییات و جمع آوری نمونه های مناسب
- آنالیز داده های سم شناسی بر اساس نمونه های موجود
- تفسیر یافته های آنالیتیکی

اهداف Analytical toxicology

۱)Diagnosis (D): تشخیص مسمومیت

۲)Identification of poisons (I): مشخص کردن نوع سم

۳)Management and treatment of poisoning (M): درمان مسمومیت

۴)Prognosis (P): پیش آگهی

۵)Law enforcement (L): مسائل قانونی

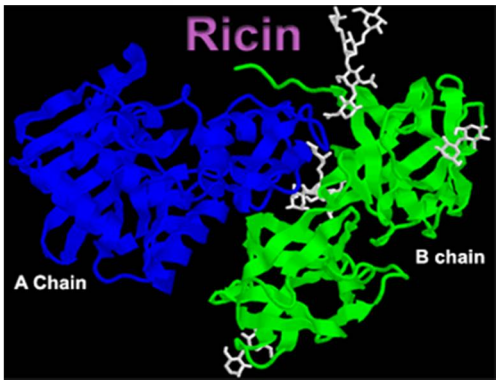
۶)Education and research (E): آموزش و تحقیق در این زمینه

معرفی چند نوع سم

۱)ricin از دانه های کرچک

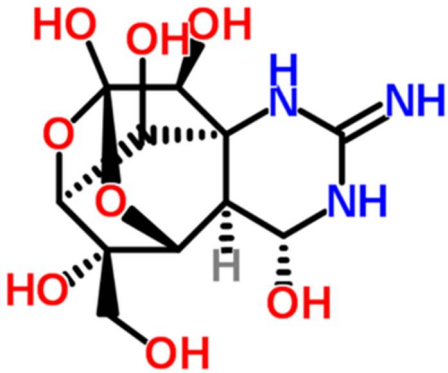






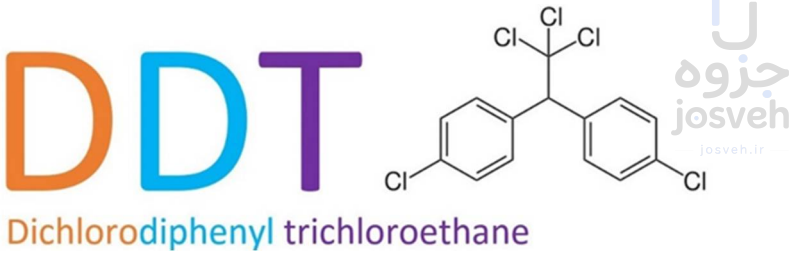
۲) TTX یا tetrodotoxin از ماهی Puffer fish: این ماهی فقط source و ذخیره کننده ی این سم محسوب می شود و از جلبک ها و باکتری هایی که تغذیه می کند وارد بدنش می شود و خودش تولید کننده ی آن نیست.





۳)DDT و مشتق آن DDD: DDD همان mitotane است که در درمان کارسینوم های آدرنوکورتیکویید و سندرم کوشینگ مصرف می شود.

جزوه
josveh
josveh.ir



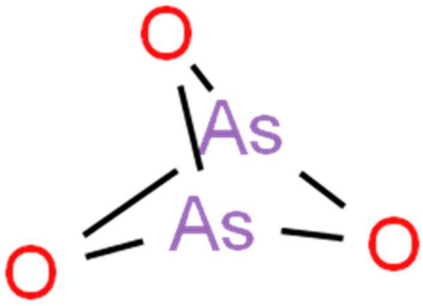




۴)Latrotoxin از عنکبوت بیوه ی سیاه



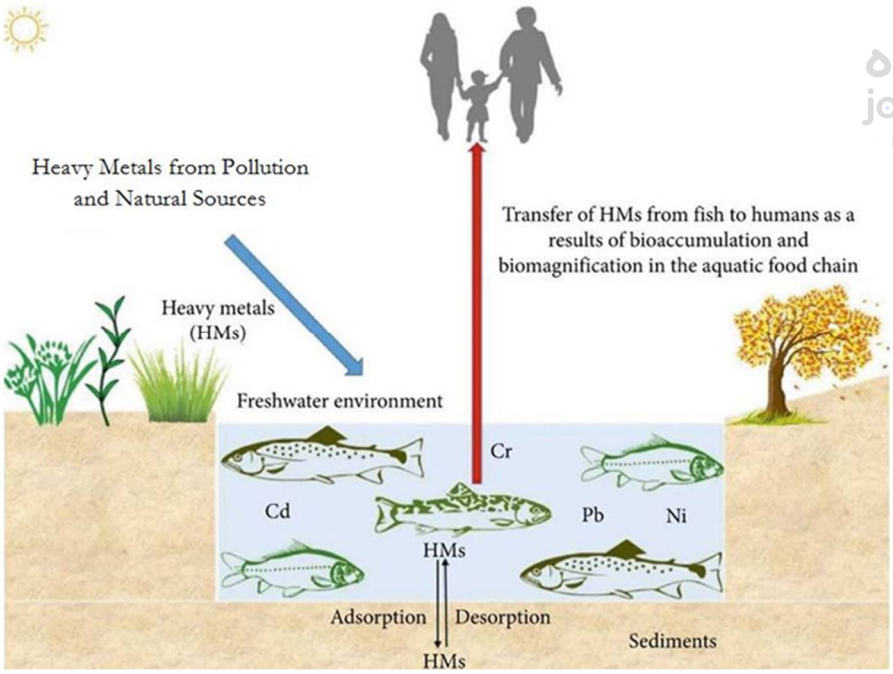
۵)آرسنیک تری اکساید: در درمان cancer کاربرد دارد.



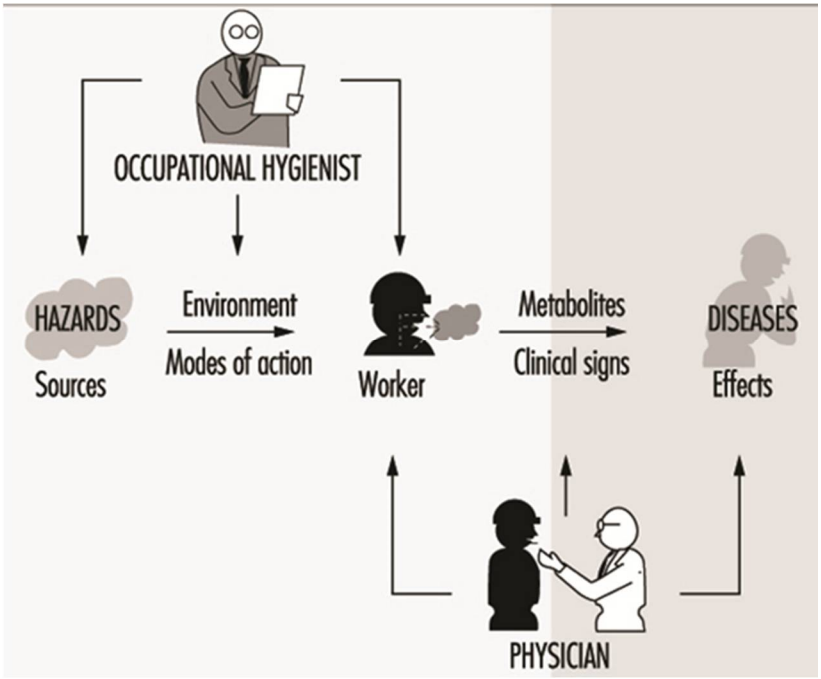


اهمیت علم سم شناسی

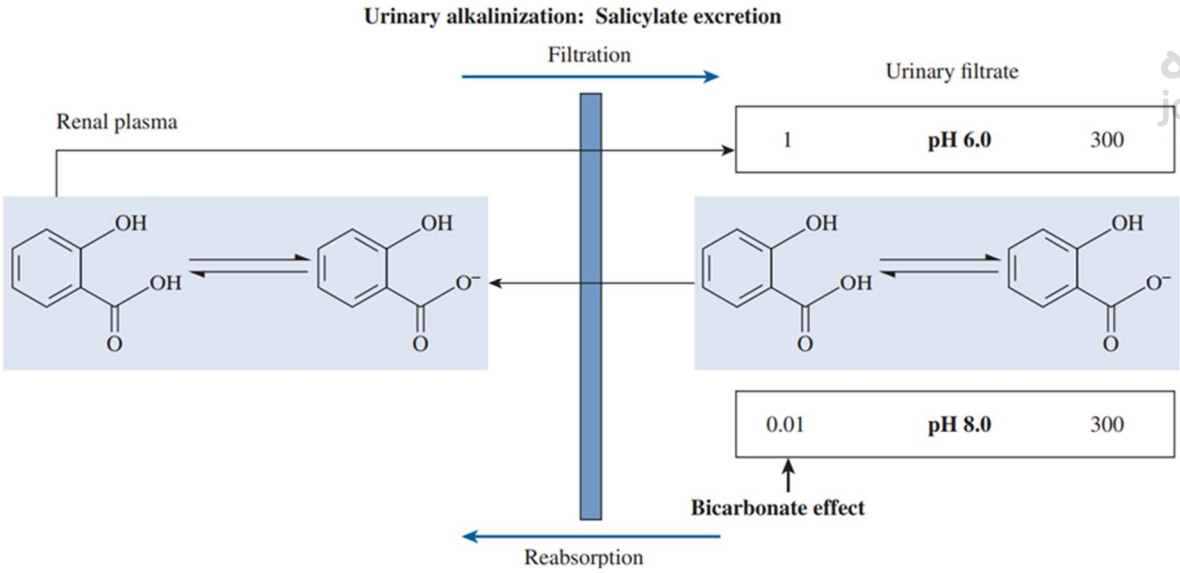
انسان ها جزیی از محیط هستند و از آب،خاک و غذا استفاده می کنند.فلزات سنگین وارد آب می شوند و به انسان می رسند.



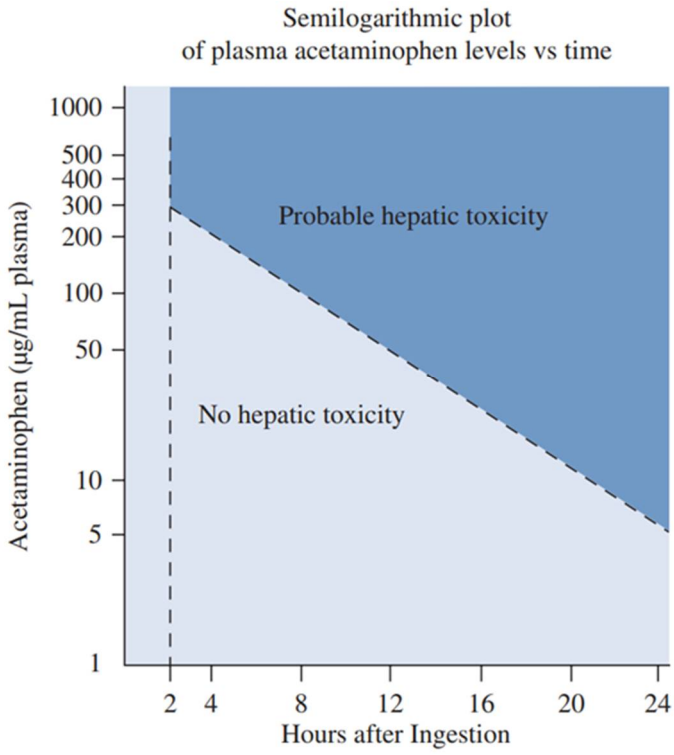
در محیط های کاری وشغلی هم ممکن است مسمومیت ایجاد شود.



در موارد کنترل مسمومیت های دارویی مثلا در سمیت با سالیسیلات ها قلیایی کردن ادرار باعث افزایش دفع دارو می شود.



و یا در سمیت با استامینوفن می توان از قبل پیش بینی کرد که بعد از چه زمانی و تا چه حدی این سمیت باعث آسیب کبدی خواهد شد.بر فرض مثال اگر ۸ ساعت از مسمومیت با استامینوفن گذشته باشد و غلظت خونی آن ۵۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر باشد،طبق جدول زیر احتمال آسیب کبدی زیاد می شود.پس می توان پیش آگهی کرد که آیا آسیب کبدی ایجاد می شود یا خیر.



تاریخ سم شناسی

- ✓ دوران باستان
- ✓ قرون وسطی

- ✓ رنسانس: این بازه ی تاریخی، دوره ی نواندیشی است که ببیشتر به اروپا بازمیگردد و زمانی که بیش از یک سوم جمعیت در اثر طاعون سیاه از بین رفتند،تجدید بشری برای اروپا شد تا بتواند خودش را پیدا کند و با عوامل تهدید کننده ی حیات بشر مقابله کند.
- ✓ دوره ی قرن ۱۶ تا ۱۸
- ✓ دوره ی قرن ۱۹ تا ۲۱

پیشرفت های تاریخ سم شناسی از دوره ی رنسانس

اوایل ۱۵۰۰ میلادی: پاراسلسوس پایه های علم سم شناسی را بیان کرد.

۱۸۰۹: مکانیسم عملکرد سموم نیزه ها بیان شد.

۱۸۳۰تا۱۸۴۰: Orfila پدر سم شناسی نوین در زمینه های شناسایی سموم و پایه گذاری سم شناسی قانونی مطالعات بسیاری انجام داد.

۱۹۲۰تا۱۹۳۰ : مطرح شدن بحث سمیت عصبی تاخیری ناشی از مشروبات الکلی از نوع ginger jake که ناشی از ماده ی tri-o-cresylphosphate بود.

۱۹۴۵: معرفی BAL به عنوان آنتی دوت آرسنیک و DDT

۱۹۵۲: G.Schrader که او را به عنوان پدر سموم اعصاب می شناسند توانست ارگانوفسفره ها را معرفی کند.

دهه ی ۱۹۵۰: بیش از ۲۰۰ مورد از ابتلا به بیماری های پیشرفته ی اعصاب در مینی ماتای ژاپن به علت مصرف ماهی های آلوده به متیل مرکوری گزارش شد.

۱۹۸۴: بیش از ۲۰۰۰ کشته در Bhopal هند به علت بیماری های حاد ریوی ناشی از متیل ایزوسیانات.

مسمومیت های گسترده

- موارد جنگی: مثل استفاده از سلاح های شیمیایی در جنگ های جهانی(گاز کلر، گاز فسژن، سیانات و گاز خردل) که باعث مسمومیت و مرگ و میر می شود.
- فجایع صنعتی: مثل حوادث مینی ماتای ژاپن و بوپال هند
- آلودگی های آب و هوا: فاجعه ی London smog و دریاچه ی Lake Nyos eruption
- موارد دارویی: مثلا سندرم eosinophilia-myalgia ناشی از تریپتوفان، سندرم gasping baby ، thalidomide disasters)
- مسمومیت های ناشی از مواد غذایی: مانند St.Anthony`s fire و آفلاتوکسین
- تروریسم داخلی: مانند آزاد کردن گاز sarine در متروی توکیو

تصویر نشان دهنده ی ظروف حاوی سیانید، که در جریان هولوکاست استفاده می شده است.



FIGURE 1-9 Zyklon B, a cyanide-containing substance used during the Holocaust. (From Anonymous: Judaism.)

سم شناسی پیش از میلاد

پادشاه مهرداد ششم (King Mithradates)

در سال ۶۳ پیش از میلاد پادشاه مهرداد ششم به علت ترس از مسمومیت به طور گسترده ای در زمینه ی آنتی دوت ها مطالعه می کرده و پیشتاز توسعه ی آنتی دوت تراپی بوده است. او آنتی دوتی را تهیه می کرده که حاوی بیش از ۳۶ جز مختلف بوده و هر روز آن را مصرف میکرده تا بتواند در برابر زهر عنکبوت، مار و عقرب مقاوم شود.

اسم Mithradatum به یکی از آنتی دوت های مشهور وی تعلق دارد.

سم شناسی بعد از میلاد

سقراط: سقراط را به اتهام آموزش عقاید رادیکال به جوانان با سم شوکران اعدام کردند.

HEMLOCK: گیاه تصویر زیر همان شوکران آبی است که حاوی ماده ی سمی conium می باشد.این ماده در فرد مسموم فلج تنفسی نخاعی ایجاد می کند.

جزوه
josveh
josveh.ir

HEMLOCK

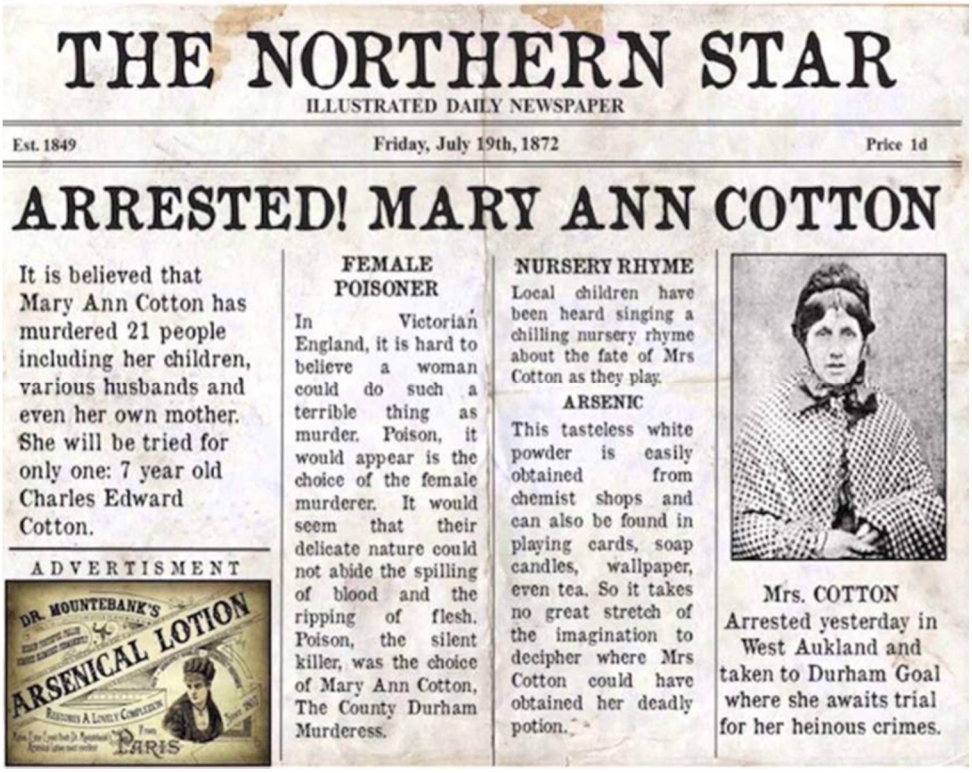


All parts of the poison hemlock plant contain poison alkaloids. If ingested, conium will cause paralysis of various body systems. Paralysis of the respiratory system is the usual cause of death

ابن سینا: دانشمند اسلامی که درباره ی سموم و آنتی دوت ها مطالعات بسیار انجام داده است.

Maimonides خاخام اسپانیایی: اولین کتاب را دربارهی سموم، آنتی دوت ها و مسمومیت را منتشر کرده است.

Mary Ann Cotton: اولین قاتل زنجیره ای انگلستان که بیش از ۲۱ نفر را بوسیله ی آرسنیک مسموم کرده بود.این قربانی ها علایم gastrointestinal شدید (gastric fever) را از خود نشان میدادند.



THE NORTHERN STAR

ILLUSTRATED DAILY NEWSPAPER

Est. 1849 | Friday, July 19th, 1872 | Price 1d

ARRESTED! MARY ANN COTTON

It is believed that Mary Ann Cotton has murdered 21 people including her children, various husbands and even her own mother. She will be tried for only one: 7 year old Charles Edward Cotton.

ADVERTISMENT

DR. MOUNTEBANK'S ARSENICAL LOTION

FEMALE POISONER

In Victorian England, it is hard to believe a woman could do such a terrible thing as murder. Poison, it would appear is the choice of the female murderer. It would seem that their delicate nature could not abide the spilling of blood and the ripping of flesh. Poison, the silent killer, was the choice of Mary Ann Cotton, The County Durham Murderess.

NURSERY RHYME

Local children have been heard singing a chilling nursery rhyme about the fate of Mrs Cotton as they play.

ARSENIC

This tasteless white powder is easily obtained from chemist shops and can also be found in playing cards, soap candles, wallpaper, even tea. So it takes no great stretch of the imagination to decipher where Mrs Cotton could have obtained her deadly potion.

Mrs. COTTON

Arrested yesterday in West Aukland and taken to Durham Goal where she awaits trial for her heinous crimes.

تغییرات آب و هوایی

Smog formation in Los Angeles,California, 1940s

موقعیت شهر لس آنجلس به گونه ای است که از همه طرف محصور است و عوامل smog در محیط حبس می شوند و هیچ جریان هوایی آن ها را خارج نمی کند به همین دلیل احتباس smog ها باعث مسمومیت می شوند.

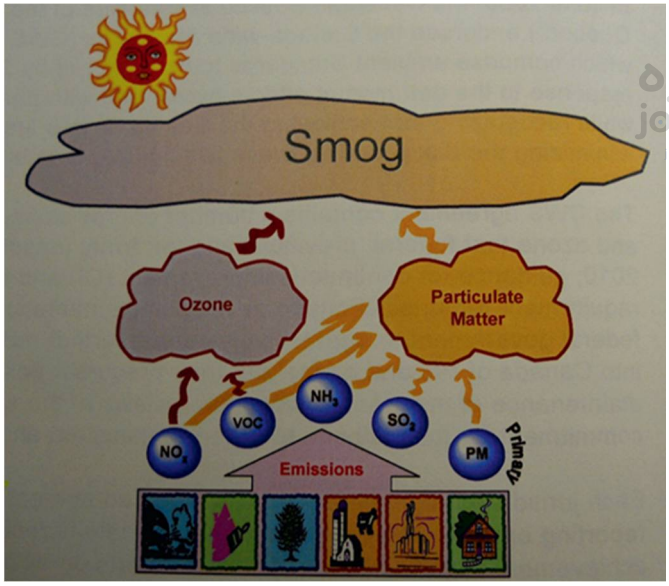
Smog : ترکیب smoke و fog است و به معنی مه دود می باشد.

۲نوع smog : صنعتی و photochemical

تصویر نشان دهنده ی تصادفی است که به دلیل کاهش دید ناشی از وجود smog ها پیش آمده است.



همانطور که در تصویر زیر مشاهده می کنید، ترکیبات آلی فرار و اکسید های نیتروژن و اکسیژن درون جو به علاوه ی نور خورشید تشکیل اوزون می دهند. اوزون با ذرات معلق دیگر در هوا ترکیب شده و تشکیل smog می دهد. این smog ها اثرات سو زیادی بر سلامتی دارند از جمله: آسم، سوزش چشم، سرفه، سردرد و ...



Why smog is harmful

Ozone, the main ingredient in smog, is one of the most widespread air pollutants and among the most dangerous.

Effects on health

Burning eyes, throat; irritated mucous membranes

Headache

Shortness of breath, wheezing, coughing

Asthma attacks, chest pain when inhaling, increased risk of respiratory diseases

Pulmonary inflammation

Increased risk of heart attacks

How ozone forms

1 **Oxygen** in the atmosphere O_2

2 **Nitric oxide,** byproduct of combustion NO

3 **Sunlight** breaks up nitric oxide

N O

4 **Ozone** formed by three oxygen atoms O_3

U.S. ozone limits

In parts per billion

• 1997-2008	84
• 2008-present	75
• New EPA proposal	60-70

© 2010 MCT

Source: American Lung Association, State of the Air 2008, AP Graphic: Staff

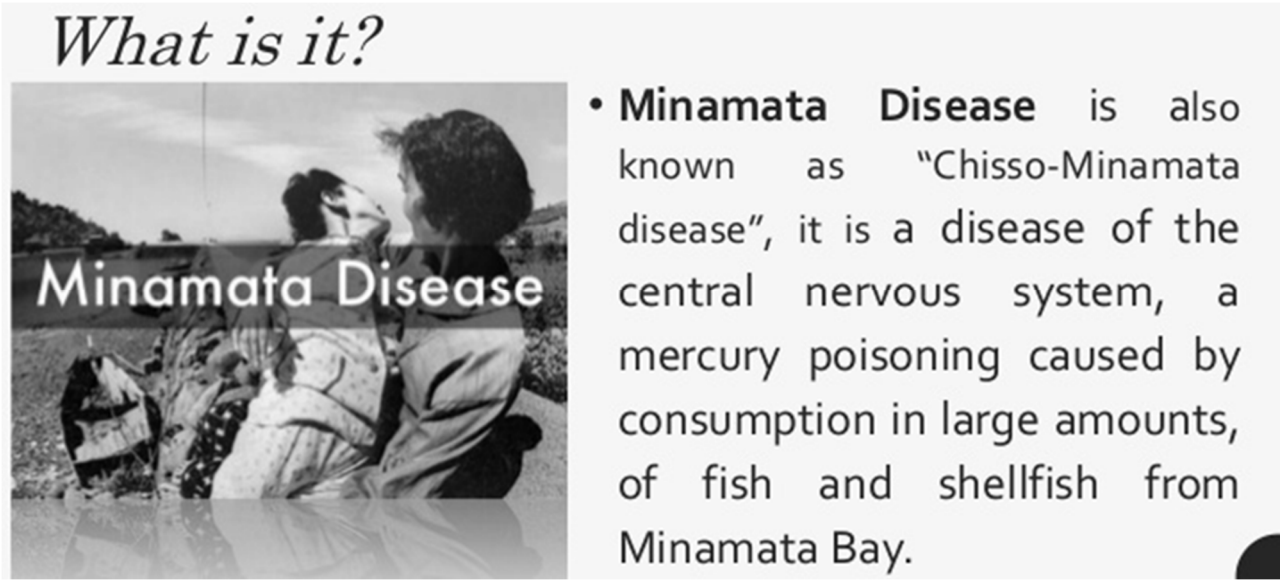
London Smog, Uk, 1952

در این دوره میدان دید به مدت ۴۸ ساعت به کمتر از ۵۰ متر رسید و بعد از یک هفته میدان دید به علت پایداری smog به ۵۰ متر هم نرسید. بیش از ۱۲ هزار نفر به علت آلودگی هوا از بین رفتند.



Minamata Disease

بیماری میناماتا یا Chisso-Minamata بیماری سیستم اعصاب مرکزی ناشی از جیوه است که توسط مصرف ماهی و صدف آلوده اتفاق می فتد.



علایم : Ataxia ، لکنت زبان، اختلال شنوایی، Acrodynia (Pink Disease)

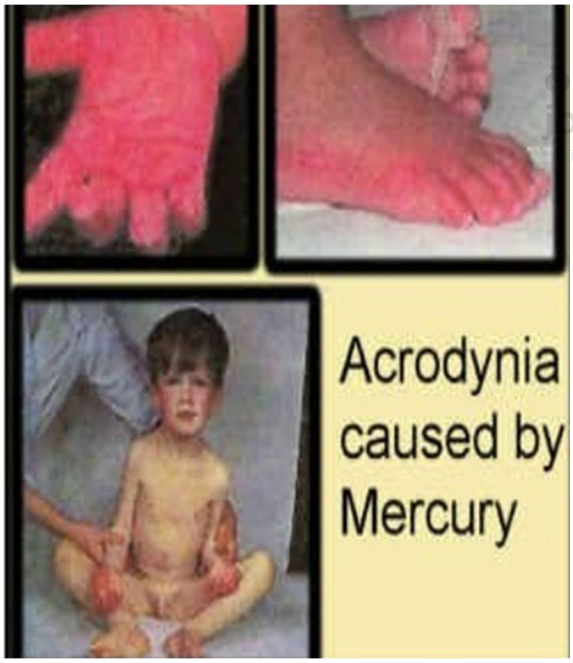
ACRODYNIA (PINK DISEASE):-

There is generalized rashes over the body.

This results from chronic exposure to mercury in any forms.

Erythematous, eczematous (watery and weeping) popular type of skin lesion

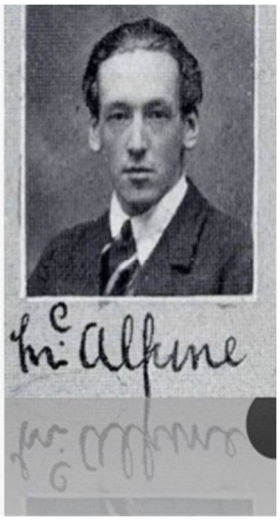
Mostly in the hands and feet accompanied with thickening of skin are produced.





- ✓ اولین قربانی میناماتا در سال ۱۹۵۶ با علایم تشنج، اختلال در تکلم و راه رفتن بود.
- ✓ دو سال بعد یک نورولوژیست بریتانیایی به نام Doglas McAlpine ارتباط میناماتا با و مسموجیوه را کشف کرد.
- ✓ عامل این بیماری، متیل مرکوری ($[CH_3Hg]^+$) جیوه ی آلی به صورت پودر سفید رنگ با بوی سولفور است که به راحتی از معده جذب شده و در مغز تجمع می یابد.
- ✓ در سال ۱۹۶۸ دولت مرکزی ژاپن پذیرفت که علت میناماتا، جیوه می باشد.

- **March 1958**, British neurologist **Douglas McAlpine** suggested that Minamata symptoms resembled those of **organic mercury poisoning**, so the focus of the investigation centered on mercury.
- **Methylmercury**($[CH_3Hg]^+$), is an organic mercury and is a white powdery substance that smells like the sulfur in a hot spring. It is easily absorbed from the stomach then also to the brain where it is concentrated and causes great damage to the human body.



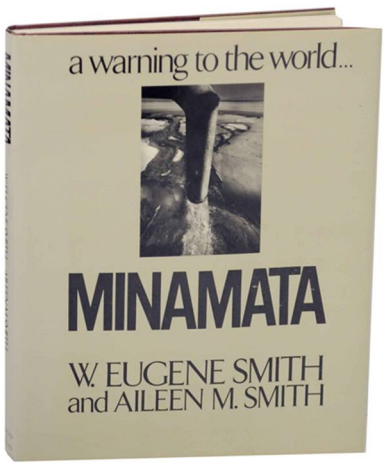


مادری به همراه فرزندش که دچار دفورمیتی فیزیکی شده است.

پس نتیجه می گیریم متیل مرکوری تراتوژن است و باعث عقب افتادگی ذهنی و جسمی در کودکان می شود.

- ✓ W.Eugene Smith و همسرش Aileen دو آمریکایی که بین سال های ۱۹۷۱ تا ۱۹۷۳ در ژاپن زندگی می کرده اند با عکس گرفتن از قربانیان و محیط و انتشار کتابی با این موضوع، نقش بسیار مهمی در افشای این حقیقت که رها سازی فلزات سنگین درون آب توسط شرکت شینزو منجر به فاجعه ی میناماتا شده است، داشتند.





- ✓ در سال ۱۹۷۲ آقای Smith مورد حمله ی عوامل کارخانه ی شینزو قرار گرفت و پس از این ماجرا به دلیل آسیب شدید چشم هایش نتوانست کارش را دنبال کند و همسرش این کار را ادامه داد.

اثرات مسمومیت با جیوه در ارگان های اصلی بدن

مغز: کاهش حافظه، اختلال توجه، آتاکسیا، اختلال دیداری و شنیداری و اختلال در بقیه ی حواس، خستگی، اوتیسم در کودکان(علاوه بر جیوه،کادمیم و سرب هم در ایجاد اوتیسم نقش دارند.)

سیستم وازوموتور: تخریب سیستم وازوموتور، کاهش قدرت ماهیچه ای، تاخیر راه رفتن کودکان،

کلیه: افزایش سطح کراتینین پلاسما

قلب: تغییر هومئوستاز نرمال کلیه

سیستم ایمنی: کاهش ایمنی بدن، مالتیپل اسکلروزیس، تیروئیدیت خود ایمنی

سیستم تولید مثل: کاهش میزان باروری، نوازادان abnormal

بیماری Itai-Itai (ouch-ouch)

این بیماری ناشی از مصرف برنج آلوده به کادمیم می باشد.

- ✓ Itai=painful

علایم بالینی: درد پا، درد کمر، درد قفسه سینه، سختی در راه رفتن، proteinuria، glycosuria ، aminoaciduria استئوپنی منتشر و شدید که حتی یک ترومای کوچک هم می تواند شکستگی و دفورمیتی ایجاد می کند. هم چنین Autopsy نشان می دهد که توبول های کلیه آتروفی و دجنره می شوند.

- ✓ میزان کم پروتئین و کلسیم رژیم غذایی افراد بیمار باعث پیشرفت مسمومیت می شود.

علت آلودگی: این اپیدمی در ژاپن به علت آلودگی رودخانه ی Jinzu توسط زباله های صنعتی بوده است که این آب آلوده باعث شد تا برنج، ماهی،لوبیا و غذاهای دیگر هم آلوده شود.

Cadmium epidemics/case studies

- Japan (1950s) "***Itai-Itai***" is Japanese for "**ouch-ouch**"-refers to bone pain related to **calcium loss**
- Renal failure,Anemia, severe muscle pain
- River polluted with waste from factory, water used on rice fields for many years
- Rice accumulated high level of Cd Community was poor (and therefore malnourished with respect to calcium)





اثرات کادمیم بر ارگان ها

سیستم ایمنی: سرکوب سیستم ایمنی

ریه ها: ایجاد نومونیا، از بین بردن غشای موکوسی

کلیه:proteinuria ، سنگ کلیه، آسیب به گلومرول ها و توبول ها

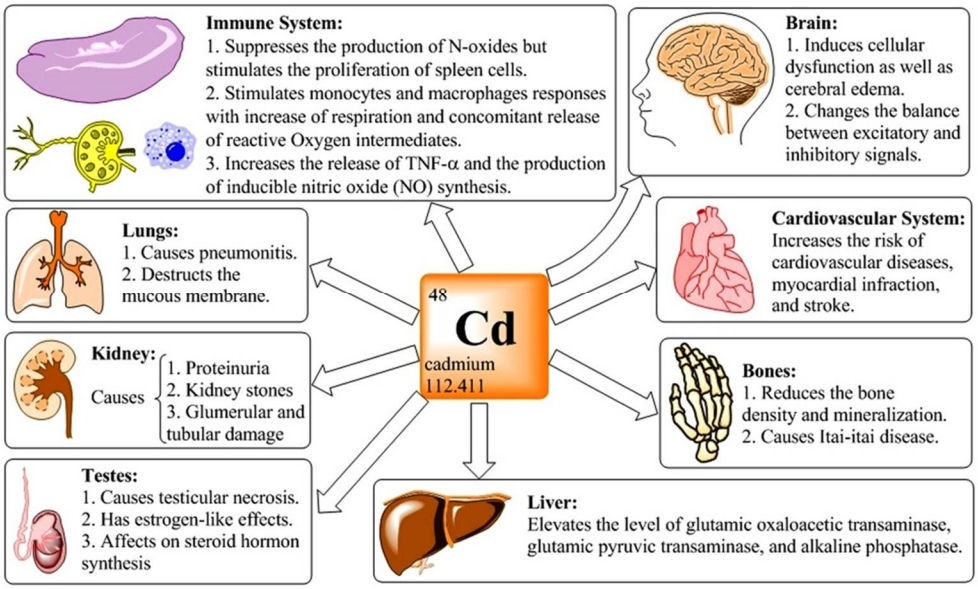
بیضه ها: نکروز testicular، ایجاد اثرات شبه استروژنی(بدلیل سرکوب تستوسترون، اثر استروژنی غالب می شود.)

کبد: افزایش ترانس آمیناز ها وآلکالین فسفاتاز

استخوان: کاهش دانسیته استخوان و کاهش mineralization ، ایجاد Itai-Itai

قلب: افزایش ریسک بیماری های cardiovascular و stroke

مغز: ادم مغزی، عدم تعادل بین سیستم تحریکی و مهاری مغز



تشخیص و درمان

برای تشخیص می توان از urinary B_2 microglobulin و اندازه گیری کادمیم خون استفاده کرد.

- ✓ زمانی که میزان کادمیم در بدن زیاد شود، دفع urinary B2 microglobulin هم بیشتر می شود.
- ✓ نیمه عمر کادمیم ۲۰ سال است پس به سختی از بدن دفع می شود.
- ✓ میزان نرمال کادمیم در خون کمتر از ۵µg/L و در ادرار کمتر از 1 µg/g creatinine می باشد.

جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه گیری میزان کادمیم،کراتینین، پروتئین های low-molecular-weight و آمینو اسید ها نیاز است.

درمان: این بیماری درمان اختصاصی خاصی ندارد و بیشتر درمان حمایتی است و حتی شلات کننده ها مانند داروی BAL هم موثر نیستند چون کادمیم تمایل زیادی برای اتصال با metallothionein دارد و ممکن است از دسترس BAL خارج شوند و همچنین خود کمپلکس BAL و کادمیم در کلیه تجمع می یابد و آسیب به کلیه را تسریع می کند.