

سم‌شناسی فلزات



کلیات

دکتر مرتضی ثمینی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

گدازش و تصفیه، کار می‌کنند و یا فعالیت‌های صنعتی دیگر در ارتباط با فلزات دارند. بیشتر فلزات و شبه فلزات موجود در طبیعت در صخره‌ها، سنگ‌های معدنی، خاک، آب و هوا وجود دارند ولی توزیع آن‌ها برابر نبوده و به‌طور کلی در خاک و آب و هوا مقدار آن‌ها نسبتاً کم است. دستکاری طبیعت توسط انسان مثل استخراج جیوه سالانه باعث آزاد شدن حدود ۱۰,۰۰۰ تن از این فلز می‌شود. باید متذکر شد که

اکثر فلزات از دیدگاه‌های مختلف مثل مصرف آن‌ها در صنعت، کشاورزی و طب برای انسان اهمیت دارند. بعضی از آن‌ها جزء عناصر ضروری بوده و برای اعمال بیوشیمیایی و فیزیولوژیک مختلف مورد نیاز می‌باشند. از طرف دیگر فلزات می‌توانند به‌عنوان عوامل مضر برای سلامتی جامعه باشند زیرا می‌توانند در غذا، آب یا هوا وجود داشته و نیز برای کارگرانی مضر باشند که در معادن یا صنایع

این گونه فعالیت‌ها انسان را بیشتر در معرض فلزات قرار می‌دهند زیرا مقادیر فلزات را در محل فعالیت انسان افزایش می‌دهند.

در زمان‌های قدیم، بعضی از فلزات مثل مس، آهن و قلع برای ساختن ظروف، ماشین آلات و اسلحه‌ها به کار می‌رفتند. استخراج از معادن و گدازش و تصفیه فلزات برای برطرف کردن نیاز به این فلزات انجام و این فعالیت‌ها باعث افزایش مقادیر آن‌ها در محیط می‌شد. به علاوه، چون سنگ‌های معدنی غالباً حاوی فلزات دیگر مثل سرب و آرسنیک می‌باشند مقادیر فلزات همراه نیز به هنگام پرداختن به عملیات فوق افزایش می‌یافت. در سال‌های اخیر تعداد زیادتری از فلزات در صنایع کشاورزی و طب، مورد مصرف پیدا کرده‌اند. به عنوان مثال، جیوه در صنعت Chlor-alkali به عنوان کاتود در الکترولیز نمک در آب برای تولید کلر و هیدروکسید سدیم و وسیعاً به کار می‌رود که هر دوی این‌ها از مواد خام برای صنایع شیمیایی هستند. سرب در باتری‌های نخی‌های و صنعت کابل به کار می‌رود ولی مصرف ترکیبات مختلف سرب به عنوان حشره‌کش، مواد افزودنی به سوخت و رنگ‌دانه در رنگ‌ها بتدریج کنار گذاشته شده است. اخیراً، صنایع هوافضا و حرفه‌های پزشکی و دندان پزشکی نیاز به فلزاتی دارند که مستحکم و در برابر تخریب مقاوم بوده و خاصیت تحریکی نداشته باشند و آلیاژهای تیتانیوم و سایر فلزات ارزش و اهمیت زیادی پیدا کرده‌اند. این نوع فعالیت‌های انسان، نه تنها باعث افزایش در معرض قرار گرفتن کارکنان مربوط به این حرفه‌ها شده بلکه باعث افزایش در معرض قرار گرفتن مصرف‌کننده‌های این محصولات نیز

شده است. به علاوه، سمیت یک فلز ممکن است با تغییر فرم شیمیایی آن به طور قابل توجهی تغییر یابد. به عنوان مثال ترکیبات معدنی جیوه بیشتر برای کلیه سمی هستند در حالی که متیل مرکوری یک ماده سمی برای سیستم عصبی مرکزی است.

فلزات از لحاظ سمیت بسیار متفاوت هستند. بعضی از آن‌ها مثل سرب و جیوه، بسیار سمی بوده‌اند. بعضی‌ها مثل تیتانیوم غیرسمی هستند. فلزات هم‌چنین خواص سمی متنوعی دارند ولی بعضی از خواص سمی آن‌ها تا حدودی با هم مشترک‌اند.

محل اثر فلزات برای ایجاد اثرات سمی

۱- آنزیم‌ها

اثر اصلی فلزات سمی، مهار آنزیم‌ها است. این اثر معمولاً نتیجه ترکیب شدن فلز با عوامل SH- آنزیم است. یک آنزیم می‌تواند هم‌چنین از طریق جابجایی یک فلز ضروری که کوفاکتور آنزیم است توسط یک فلز سمی مهار شود. به عنوان مثال، سرب می‌تواند زینک را در آنزیم وابسته به زینک به نام (δ -aminolevulinic acid dehydratase) یا ALAD جابجا کند. مکانیسم دیگری که فلزات به وسیله آن در عملکرد آنزیم‌ها دخالت می‌کنند مهار سنتز آن‌ها است. به عنوان مثال، نیکل و پلاتینیوم آنزیم (δ -aminolevulinic acid synthefase) یا ALAS را مهار و لذا در سنتز هم که جزء مهم هموگلوبین و سیتوکرم است دخالت می‌کنند. با مصرف عوامل کلاته‌کننده می‌توان آنزیم را در برابر فلزات سمی محافظت کرد. به عنوان مثال دی‌مرکاپرول (BAL) پیوندهای پایدار با فلزات ایجاد می‌کند.

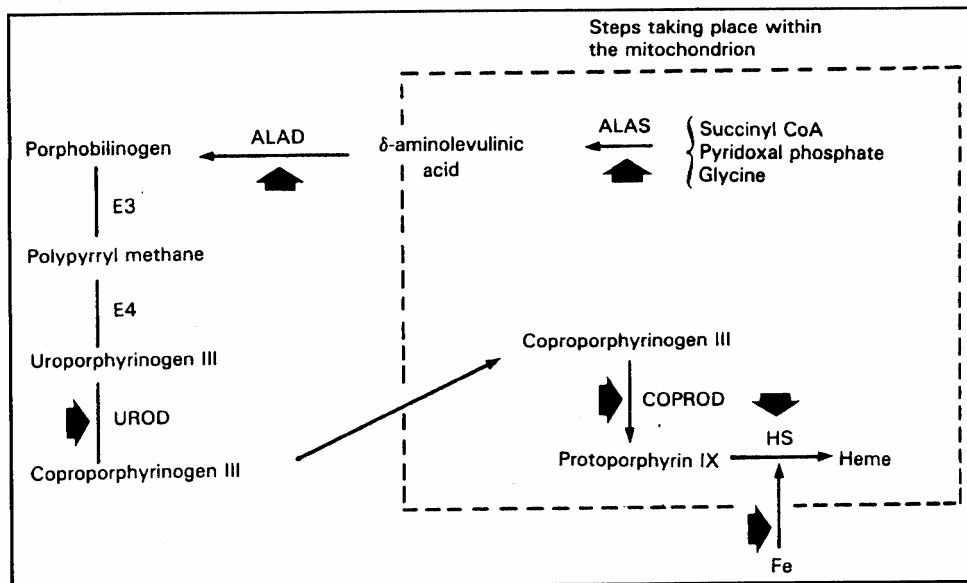
آنزیم‌ها از لحاظ حساسیت به فلزات متفاوت هستند شکل ۱ سنتز هم و آنزیم‌های مختلف دخیل در سنتز آن را نشان می‌دهد که اکثر آن‌ها توسط سرب مهار می‌شود ولی حساسیت آن‌ها متفاوت است. مهار ALAD با غلظت‌های کم سرب اتفاق می‌افتد. در نتیجه ALA (دلتا-آمینو لوولینیک اسید) تبدیل به پروفوبیلینوزن نشده و از ادرار دفع خواهد شد. کمخونی فقط موقعی ایجاد می‌شود که غلظت خونی سرب حدود ۵۰ میکروگرم در دسی‌لیتر باشد.

۲- اجزاء سلول

به‌طور کلی، اثرات سمی فلزات از واکنش بین آن‌ها و اجزاء درون سلول ایجاد می‌شوند. یک فلز برای ایجاد اثر سمی خود روی یک سلول باید وارد سلول شود. اگر فلز لیپوفیل باشد (متیل مرکوری) ورود آن از غشا سلول آسان‌تر

می‌شود. اگر فلز به یک پروتئین متصل شود به روش آندوسایتوز وارد سلول می‌شود. انتشار غیرفعال روش دیگر ورود فلزات (مثل سرب) به داخل سلول است.

فلزات پس از ورود به داخل سلول می‌تواند اجزا سلولی مختلف را تحت تاثیر قرار دهند. به‌عنوان مثال شبکه آندوپلاسمیک حاوی انواع آنزیم‌ها است. این آنزیم‌های میکروزومی به‌وسیله فلزات مختلف مثل کادمیوم، کبالت، متیل-مرکوری و قلع مهار می‌شوند. فلزات سمی هم‌چنین ساختمان شبکه آندوپلاسمیک را تخریب می‌کنند. لیزوزوم‌ها محل اثر اصلی فلزاتی مثل کادمیوم (به‌صورت کونژوگات متالوتیونئین) می‌باشند. کادمیوم در لیزوزوم‌های سلول‌های قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی تجمع یافته و در آنجا کمپلکس



شکل ۱ - نمایش مسیرهای سنتز هم. فلش‌های پهن نشان دهنده مراحل است که توسط سرب مهار می‌شوند. ALAS, δ -aminolevulinic acid synthetase; ALAD, δ -aminolevulinic acid dehydratase; UROD uroporphyrinogen decarboxylase; COPROD, coproporphyrinogen oxidase; and HS, heme synthetase

کادمیوم تجزیه شده و کادمیوم (Cd^{2+}) آزاد می‌شود. یون کادمیوم آنزیم‌های پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها را مهار می‌کند و موجب آسیب سلول می‌شود. میتوکندری‌ها نیز به علت فعالیت متابولیک شدید خودشان و انتقال سریع غشایی، هدف عادی برای فلزات هستند. آنزیم‌های تنفسی در این اورگانل‌ها به سرعت به وسیله فلزات مهار می‌شوند. به عنوان مثال، قرار گرفتن طولانی در معرض سرب می‌تواند باعث به وجود آمدن Inclusion bodies در هسته‌های سلول‌های قسمت پروکسیمال لوله‌های کلیوی شود. سرب همچنین سنتز DNA، RNA و پروتئین را تحریک می‌کند. آدنوکارسینومای ناشی از سرب به این مکانیسم قسمت داده شده است. بنابراین بدیهی است که اجزای سلولی حرکت فلزات از این غشاهای بیولوژیک را افزایش داده یا ممانعت کنند و لذا سمیت آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. به علاوه، بعضی از پروتئین‌ها در سیتوزول، لیزوزوم‌ها و هسته‌ها ممکن است با فلزات سمی (مثل Cd و Pb و Hg) متصل شده و دسترسی به آن‌ها برای ایجاد اثرات سمی روی اورگانل‌های حساس و جایگاه‌های متابولیک را کاهش دهند.

عوامل موثر در سمیت

۱- **غلظت و مدت تماس:** مثل سایر مواد سمی، اثرات سمی فلزات نیز به غلظت و مدت تماس با آن‌ها بستگی دارد. به طور کلی، هر چه غلظت زیادتر و مدت تماس با آن‌ها طولانی‌تر باشد اثرات سمی نیز بیشتر خواهد بود ولی جدا از این تفاوت‌های کمی، تغییرات در غلظت و مدت تماس می‌توانند نوع اثرات سمی را تغییر بدهند. به عنوان مثال، خوردن یک دوز بزرگ و واحد

کادمیوم ایجاد اختلالات معدی روده‌ای می‌کند ولی مصرف مکرر مقادیر کوچک‌تر کادمیوم منجر به بروز اختلال در عملکرد کلیه می‌شود.

۲- **فرم شیمیایی:** مثال بارز یک ماده سمی با فرم‌های شیمیایی مختلف جیوه است. ترکیبات معدنی این فلز اساساً سموم کلیوی هستند در حالی که متیل مرکوری و اتیل مرکوری بیشتر سمیت روی سیستم عصبی دارند. این ترکیبات جیوه لیپوفیل بوده و لذا به راحتی از سد خونی مغزی می‌گذرند. همین طور تترا اتیل سرب به آسانی از غشا میلین عبور کرده و سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

۳- **کمپلکس‌های فلز - پروتئین:** شاید به عنوان مکانیسم‌های حفاظتی، کمپلکس‌های فلز - پروتئین مختلف در بدن ساخته می‌شوند. به عنوان مثال کمپلکس‌های ساخته شده با سرب، بیسموت و جیوه - سلنیوم به صورت اجسام اینکلوزن قابل رویت توسط میکروسکپ می‌باشند. آهن می‌تواند با پروتئین ترکیب و ایجاد فریتین محلول در آب و هموسیدرین غیر محلول در آب بکند. کادمیوم و بعضی فلزات دیگر مثل زینک با متالوتیونین (یک پروتئین با وزن ملکولی کم) ترکیب می‌شوند. کمپلکس کادمیوم کمتر از یون کادمیوم (Cd^{2+}) سمی است ولی در سلول‌های لوله‌های کلیوی، کادمیوم متالوتیونین به وسیله سیستمین پروتئاز در لیزوزوم‌ها شکسته شده و یون کادمیوم آزاد و موجب بروز اثرات سمی می‌شود.

۴- **عوامل مربوط به میزبان:** همان طوری که در مورد سایر مواد سمی صادق است حیوانات خیلی کوچک و مسن به طور کلی بیشتر از

حیوانات بالغ جوان به فلزات حساس هستند. بچه‌های کوچک به علت حساسیت بیشتر و جذب گوارشی بیشتر به سرب به‌طور ویژه‌ای حساس هستند. به‌علاوه آن‌ها بر اساس واحد وزن بدن خود غذای بیشتری می‌خورند که منبع اصلی سرب می‌باشد. عوامل مربوط به رژیم غذایی مثل کمبود پروتئین و ویتامین‌های C و D سمیت سرب و کادمیوم را افزایش می‌دهند. بعضی از فلزات مثل سرب و جیوه می‌توانند از جفت عبور کرده و لذا جنین را تحت تاثیر قرار دهند. عقیده بر این است که بچه‌هایی که در رحم مادر در معرض این فلزات قرار می‌گیرند خیلی شدیدتر از مادران خود تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در یک مطالعه مشخص شده است که دوز متوسطی که بتواند در مادران موجب آتاکسی شود $2/7 \pm 0/18$ میلی‌گرم متیل مرکوری برای هر کیلوگرم وزن بدن بوده در صورتی که در جنین دوز سمی $1/23 \pm 0/87$ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم بوده است.

شاخص‌های بیولوژیکی (بیومارکرها)

تماس با فلزات را می‌توان به‌طور کمی ارزیابی کرد. غالباً حضور فلز و غلظت آن در خون و ادرار به‌عنوان یک شاخص برای recent exposure به‌کار می‌روند. با انتشار، ذخیره شدن و دفع ترکیبات فلزی، غلظت آن‌ها در خون و ادرار کاهش پیدا می‌کند. بیشتر فلزات در مو و ناخن تجمع پیدا می‌کنند. غلظت آن‌ها معمولاً در مو و ناخن با غلظت آن‌ها در خون در زمان ساخته شدن مو و ناخن ارتباط دارد. بنابراین، مو که با سرعت نسبتاً ثابت رشد می‌کند برای تعیین میزان تماس در زمان‌های مختلف در گذشته به‌کار رفته است. به‌عنوان مثال،

این روش وسیعاً برای یقین از دریافت متیل - مرکوری بین ساکنین نواحی که در آنجا مسمومیت با متیل مرکوری گزارش می‌شد به‌کار رفته است. مقدار متیل مرکوری در موجود ۲۵۰ برابر غلظت آن در خون بوده و ارتباط آن با مقدار مصرف روزانه (پس از رسیدن به غلظت پایدار) به‌صورت زیر است:

۰/۲ میکروگرم برای هر گرم در خون برابر
۵۰ میکروگرم برای هر گرم در مو و آن هم برابر
۳ میکروگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز
می‌باشد.

یک چنین شاخص‌های بیولوژیکی برای ارزیابی غلظت متوسط خونی سلنیوم ساکنین سودمند می‌باشند. در نواحی که در آنجا مسمومیت با سلنیوم (Selenosis) وجود دارد غلظت سلنیوم $3/2$ میلی‌گرم در لیتر است در حالی که در سیندرم کمبود سلنیوم این غلظت $0/21$ میلی‌گرم در لیتر بوده است. در نواحی که نه تماس زیاد و نه کمبود سلنیوم وجود داشته باشد غلظت آن در خون $0/95$ میلی‌گرم در لیتر می‌باشد.

اثرات سمی عادی فلزات

مهم‌ترین این اثرات شامل سرطان‌زایی، آسیب عمل‌کرد سیستم ایمنی، آسیب به سیستم عصبی و کلیه و دستگاه تنفسی هستند که ذیلاً به آن‌ها اشاره می‌شود.

۱- سرطان‌زایی: نشان داده شده که تعدادی از فلزات در انسان و حیوانات و یا هر دو سرطان‌زا می‌باشند. ارسنیک و ترکیبات آن، بعضی از ترکیبات کروم، نیکل و بعضی از ترکیبات آن برای انسان سرطان‌زا می‌باشند. بریلیم،

کادمیوم و سیس پلاتین نیز از کارسینوژن‌های احتمالی برای انسان می‌باشند. بعضی فلزات دیگر نیز ممکن است سرطان‌زا باشند ولی اطلاعات موجود برای اثبات این موضوع درباره آن‌ها کافی نمی‌باشد. فلزات فوق‌الذکر ممکن است از طریق مکانیسم‌های متعدد سرطان‌زا باشند مثل جانشین شدن Ni^{2+} ، Co^{2+} و Cd^{2+} به جای Zn^{2+} در finger-loops of transforming proteins و آسیب به اسکلت سلولی توسط بعضی از فلزات که عمل‌کرد پلی‌مراز دخیل در بیوسنتز DNA را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

۲- عمل‌کرد سیستم ایمنی: قرار گرفتن در معرض آلودگی با بعضی از فلزات می‌تواند منجر به مهار عمل‌کردهای سیستم ایمنی شود. بعضی از فلزات مثل برلیوم، کروم، نیکل، طلا، جیوه، پلاتین و زیرکونیوم می‌توانند واکنش‌های حساسیت مفرط ایجاد کنند که علائم بالینی و مکانیسم عمل آن‌ها در جدول شماره (۱) آمده است.

۳- سیستم عصبی: سیستم عصبی به علت حساسیت خود، عادی‌ترین هدف برای فلزات سمی است. یک فلز ممکن است به صورت‌های فیزیکی شیمیایی متفاوت، سمیت متفاوت ایجاد کند. بخار جیوه فلزی و متیل مرکوری به آسانی وارد سیستم عصبی شده و اثرات سمی ایجاد می‌کنند ولی ترکیبات معدنی جیوه به مقدار کافی وارد سیستم عصبی نمی‌شوند و لذا معمولاً سمیت عصبی ایجاد نمی‌کنند. همین‌طور، ترکیبات آلی سرب بیشتر نوروتوکسیک هستند در صورتی که ترکیبات معدنی سرب بیشتر سنتز هم را تحت تاثیر قرار می‌دهند ولی با غلظت‌های تماس بالا، آن‌ها ممکن است ایجاد آنسفالوپاتی بکنند. در بچه‌های کوچک تماس با غلظت‌های متوسط این ترکیبات ممکن است منجر به ایجاد نقص در عمل‌کرد مغزی شود. سایر فلزات نوروتوکسیک شامل مس، طلا، لیتیم و منگنز هستند. سمیت عصبی فلزات می‌تواند با

جدول ۱- واکنش‌های حساسیت مفرط به فلزات

فلز	نوع واکنش	علائم بالینی	مکانیسم واکنش‌ها
پلاتین، برلیوم	I	آسم، التهاب ملتحمه چشم، کهیر، آنافیلاکسی	IgE روی غشا مست سل و بازوفیل با آنتی‌ژن ترکیب شده و آمین‌های وازو-راکتیو آزاد می‌شوند.
طلا، املاح جیوه	II	ترومبوسیتوپنی	IgG به کمپلمان و آنتی‌ژن روی سلول‌ها متصل شده و منجر به تخریب آن‌ها می‌شود.
بخارات جیوه، طلا	III	نفريت گلومرولی، پروتئینوری	آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و کمپلمان روی سطح اپی‌تلیال گلومرول رسوب می‌کنند.
کروم، نیکل، برلیوم، زیرکونیوم	IV	درماتیت تماسی، ایجاد گرانولوما	T-سل‌های حساس شده با آنتی‌ژن ترکیب شده و ایجاد واکنش مفرط تاخیری می‌کنند.

مکانیسم‌های مختلف ایجاد شود. به عنوان مثال سرب با دخالت در مکانیسم‌های سیناپسی آزاد شدن ناقل عمل می‌کند و پیشنهاد شده که سرب می‌تواند به جای کلسیم و احتمالاً به جای زینک در حوادث وابسته به یون در سیناپس‌ها جایگزین شده و مسئول آسیب سیستم‌های ناقل مختلف مثل سیستم‌های کولینرژیک، نورآدرنرژیک، گابا-ارژیک و دوپامینرژیک شود. سرب هم‌چنین می‌تواند در واکنش‌های وابسته به کادمیوم دخالت کرده و نیز می‌تواند آزاد شدن کلسیم از میتوکندری‌ها و نیز متابولیسم در میتوکندری‌ها دخالت بکند.

۴- کلیه: کلیه نیز به عنوان عضو اصلی دفع بدن یک عضو هدف عادی برای سمیت فلزات است. کادمیوم سلول‌های پروکسیمال لوله‌های کلیوی را تحت تأثیر قرار داده و باعث دفع پروتئین‌های با ملکول کوچک، اسیدهای آمینه و گلوکز از ادرار می‌شود. ترکیبات معدنی جیوه، سرب، کروم و پلاتین نیز آسیب کلیوی (بیشتر در

لوله‌های پروکسیمال) ایجاد می‌کنند.
۵- سیستم تنفسی: سیستم تنفسی عضو هدف اصلی برای اکثر فلزات در تماس‌های حرفه‌ای است. انواع پاسخ در این عضو در برابر تماس با فلزات ایجاد می‌شود. بسیاری از فلزات ایجاد تحریک و التهاب در دستگاه تنفس می‌کنند که میزان این عارضه‌ها بستگی به نوع فلز و مدت تماس دارد. در تماس‌های حاد، کروم راه‌های بینی، آرسنیک برونش‌ها و بریلیوم ریه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تماس طولانی مدت می‌تواند باعث فیبروز (آلومینیم، آهن)، کارسینوما (آرسنیک، کروم، نیکل) یا گرانولوما (بریلیوم) شود.

منابع

1. Klaassen, CD and watkins, JB. Major toxic metals with multiple effects. Casarett and Doull's Toxicology, 1999; 583-633.
2. Lu, Fc. Toxicity of metals. Basic toxicology, 1996; 294-310.

