

۹
مکتبہ اسلامی

بنام خداوند جان و خرد

۴۹۹۱۵

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع:

تعیین سطح پلاسمایی و بزاقی آنزیم کولین استراز در نژاد ایرانی و
بررسی مسمومیت تحت حاد در کارکنان صنایع آفت کش سازی

۱۳۸۲ / ۷ / ۲۰

استاد راهنما:

دکتر محمد عبد الهی

مرکز اطلاعات و مدارک علمی بزرگ
تهیه مدارک

اساتید مشاور:

دکتر ناصر جلالی

دکتر عباس کبریایی زاده

تحقیق و نگارش:

مریم اخگری

سال تحصیلی ۱۳۷۵ - ۱۳۷۴

شماره پایان نامه ۳۵۳۶

۴۹۹۱۵

به پاس تعمیر عطر نسیم و ان این
از کلمه «وسته»

به پاس عاقله زهرت در
در آنسوخ پویوت بر کانی و شکر
چون شمع غریب در دود سلا از تهنه و فومیدر زانی می دهد
دگر ما هر یک بختش ن
در رخ سدر زهره از کالیان
نبا در سلا کلمه هر کس

به پاس ظلمت بر زگره نسیم در کس
در کمال زهرت
در پناش زبانه شجاعت هر کس

به پاس محبت مادر زهره نسیم در کس
و ان نیک در زبانه با ظلمت از پاد زهره کس

لنح نسیم به وجه با کلاه و ستاره

زهره نسیم پدرو مادر زهره نسیم

تقدیم بہ :
برادر نازنینم مہران

کہ وجودم لہر نزار عشق بہ اوست

تقدیم :-

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد عبدالمی که بواسطه وضع

وصف پانذیرشان مورد ستایش است و من همواره از

راهنمایی‌های ارزشمند ایشان برخوردار بودم

تقدیم به :

صمیمی ترین دوستانم در ورودی ۶۹ نوبت دوم که بهترین

روزهای زندگیم را در کنار آنها سپری کردم

تقدیم به :

مامانم که دلمش را در دلم جا گذاشته است و مونس دلم

باشکراز :
امامیدگرمراجهان

دکتر عبدالهر
دکتر شریعت‌پناهر
دکتر کبریاییزله
دکتر شریف‌زله
دکتر جلال‌سر

که قضاوت‌دیرساله لایحه‌ده
گفتند

بانشکران :

کارمندان محترم شه نسکرو دانشکده علوم پزشکی

خانم اردوستان و آقایان خراسانی و سایر

بخش اول

شماره صفحه

- ۱ - مقدمه : ۲
- ۱-۱ خصوصیات ساختمانی، بیوسنتز، آزادسازی و متابولیسم استیل کولین ۴
- ۱-۱-۱ ساختمان استیل کولین و انواع گیرنده های آن ۴
- ۱-۱-۲ بیولوژی مولکولی سنتز و آزادسازی استیل کولین ۵
- ۱-۱-۳ متابولیسم استیل کولین توسط کولین استرازاها ۹
- ۱-۲ اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک استیل کولین در بدن ۱۰
- ۱-۳ رده بندی استرازاها از لحاظ مطالعات آنزیمی ۱۳
- ۱-۴ ساختمان آنزیم کولین استراز و نقش آن در هیدرولیز استیل کولین ۱۵
- ۱-۵ تغییرات ژنتیکی آنزیم کولین استراز ۱۹
- ۱-۶ علل طبیعی و غیر طبیعی تغییر سطح آنزیمی کولین استراز ۲۲
- ۱-۷ ترکیبات مهارکننده آنزیم کولین استراز ۲۴
- ۱-۷-۱ آنتی کولین استرازاهاى برگشت پذیر ۲۶
- ۱-۷-۱-۱ آنتی کولین استرازاهاى کوتاه اثر ۲۶
- ۱-۷-۱-۲ آنتی کولین استرازاهاى متوسط الاثر ۲۶
- ۱-۷-۲ آنتی کولین استرازاهاى برگشت ناپذیر ۲۷
- ۱-۷-۳ مکانیسم واکنش بین ترکیبات ارگانوفسفره و آنزیم کولین استراز ۲۹
- ۱-۷-۴ اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آنتی کولین استرازاها ۳۱
- ۱-۷-۵ درمان مسمومیت ناشی از ترکیبات آنتی کولین استراز ۳۳

- ۳۵ ۱-۸ دلایل اصلی تعیین فعالیت کولین استرازاها در مایعات بیولوژیک بدن
- ۳۸ ۱-۹ مختصری راجع به بزاق به عنوان نمونه مورد آزمایش
- ۳۹ ۱-۹-۱ غدد بزاقی و مشخصات بزاق
- ۴۰ ۱-۹-۲ ترشح بزاق
- ۴۰ ۱-۹-۳ ترکیب مواد موجود در بزاق
- ۴۲ ۱-۹-۴ خصوصیات و اعمال بزاق
- ۴۲ ۱-۹-۵ تنظیم عصبی ترشح بزاق
- ۴۳ ۱-۹-۶ آنزیم کولین استراز در بزاق
- ۴۴ ۱-۹-۷ انواع کولین استراز در بزاق و منشاء هر یک
- ۴۴ ۱-۹-۸ تغییرات ژنتیکی کولین استراز در بزاق
- ۴۵ ۱-۹-۹ دلایل اندازه گیری سطح کولین استراز بزاق

بخش دوم:

- ۴۸ ۲-۱ مواد و روشهای آزمایش
- ۴۸ ۲-۱-۱ مواد مصرفی
- ۴۸ ۲-۱-۲ تهیه و آماده سازی مواد
- ۴۸ ۲-۱-۲-۱ آماده سازی مواد مربوط به سنجش کولین استراز بزاق
- ۴۹ ۲-۱-۲-۲ آماده سازی مواد مربوط به سنجش کولین استراز پلاسما
- ۵۰ ۲-۱-۳ روشهای آزمایش

- ۵۱ ۲-۱-۳-۱ اندازه گیری فعالیت کولین استراز بزاق
- ۵۲ ۲-۱-۳-۲ اندازه گیری فعالیت کولین استراز پلاسما
- ۵۴ ۲-۲ شمایی از واکنشهای انجام شده

بخش سوم:

- ۵۷ ۳-۱ نتایج
- ۵۷ ۳-۱-۱ نتایج مربوط به بررسی سطح آنزیم در افراد سالم و شاهد
- ۳-۱-۲ نتایج مربوط به بررسی سطح آنزیم در کارگران شاغل در صنعت تولید
- ۵۸ آفت کش
- ۵۸ ۳-۲ نمونه ای از فرم پرسشنامه

بخش چهارم:

- ۶۷ ۴-۱ بحث و پیشنهادات
- ۷۰ ۴-۲ منابع و مراجع
- ۷۹ ۴-۳ خلاصه انگلیسی پایان نامه
- ۸۱ ۴-۴ خلاصه فارسی پایان نامه

بخش اول

۱ - مقدمه :

استیل کولین استری با اهمیت بیولوژیک بسیار زیاد است. عمل فارماکولوژیکی این ترکیب در سال ۱۹۰۶ توسط Reid Hunt و Taveau کشف شد. با کشف استیل کولین بسیاری از فارماکولوژیستها و فیزیولوژیستها معتقد شدند که این استر به عنوان یک نوروترانسمیتر محسوب می شود. طی بررسیهای متعدد نشان داده شده است که عمل استیل کولین برای ایجاد جریان الکتریکی که موج عصبی را از عصب به فیبرهای عضلانی انتقال میدهد ضروری است. استیل کولین برای ایجاد جریان عصبی نفوذپذیری فیبرها را به یون سدیم تغییر میدهد، این تغییر غلظت یونها و ایجاد پتانسیل الکتروشیمیایی به ایجاد جریان کمک میکند. پس از اتمام عمل استیل کولین آنزیمی بنام استیل کولین استراز در حضور آب آنرا به دو جزء غیر فعال کولین و استات هیدرولیز میکند، بنابراین عمل آنزیم برای انجام پروسه انتقال عصبی ضروری میباشد. بدلیل عمل حیاتی این آنزیم بسیاری از محققین توجه زیادی به مطالعه خصوصیات و فعالیت آن مبذول داشته اند (Tabor, and Tabor, 1971). وجود آنزیمهای هیدرولیزکننده استیل کولین در سال ۱۹۱۴ توسط Dale پیشنهاد شد. در سال ۱۹۲۶ فیزو استیگمین (اسرین) حاصل از باقلای کالابار *Physostigma Venenosum* به عنوان یک مهارکننده برای اثبات وجود کولین استرازها در تحقیقات بیوشیمی مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۴۰ Hawes و Alles حضور دو نوع کولین استراز را اثبات کردند و پیشنهاد کردند که آنزیم موجود در سرم و اریتروسیت از لحاظ حساسیت به مهارکننده های انتحایی و سوبستراها با یکدیگر متفاوتند. دو نوع استراز از دسته هیدرولازها، استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز (سودوکولین استراز) هستند. کولین استرازها دسته ای از استرازها می باشند که استرهای کولین را با سرعت بیشتری نسبت به سایر استرها هیدرولیز می کنند. اگرچه خصوصیات آنزیم در طول ۷۵ سال گذشته

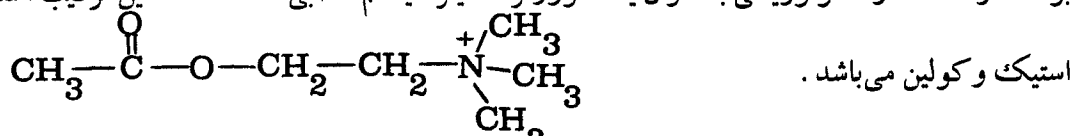
مورد مطالعه قرار گرفته است ولی هنوز نکات مبهمی در مورد آن وجود دارد. گسترش وسیع این آنزیم در موجودات مختلف از باکتری تا انسان بیانگر اهمیت و نقش مهم آن در سیستم حیات است (Soreq and Zakut,1993; Jacobs et al,1994; Tiets,1990; Whittaker et al,1990).

دلایل متعددی برای تعیین فعالیت کولین استراز در بدن وجود دارد، از جمله میتوان با توجه به فعالیت آنزیم موارد مسمومیت با سموم ارگانوفسفره و کارباماتها را تایید کرد. سموم ارگانوفسفره ترکیباتی هستند که به صورت وسیعی در صنایع کشاورزی به عنوان آفت کش مورد استفاده قرار می‌گیرند. کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز و متعاقب آن افزایش فعالیت کولینرژیک در اثر مسمومیت با این ترکیبات به اثبات رسیده است. ترکیبات ارگانوفسفره بیشتر به صورت تصادفی منجر به مسمومیت می‌شوند. این مسمومیت ناشی از وجود این ترکیبات در محصولات غذایی و کشاورزی و یا به صورت مسمومیت مزمن در کارگرانی که در صنایع آفت کش سازی اشتغال دارند دیده می‌شود. گاه بعضی از این ترکیبات برای خودکشی مورد استفاده قرار می‌گیرند، مصرف ارگانوفسفره ها در این مورد کمتر از حالتی است که بطور تصادفی موجب مسمومیت می‌گردند. ترکیبات ارگانوفسفره به عنوان گازهای جنگی نیز مطرح هستند. روند رو به افزایش مسمومیت بشر با این ترکیبات به صورت آلودگی محیطی یا آلودگی شغلی محققین را بر آن داشت که روش عملی و مناسب برای تشخیص و کنترل مسمومیت بیابند.

۱-۱ ساختمان، بیوسنتز، آزادسازی و متابولیسم استیل کولین :

۱-۱-۱ ساختمان استیل کولین و انواع گیرنده های آن :

دستگاه عصبی خودمختار یا Autonomic Nervous System اندامهای درونی یا احشایی بدن را عصب میدهد و از این راه اعمال بدن را تنظیم و کنترل میکند. این دستگاه در ارتباط با پایدار نگاه داشتن ساخت یا ترکیب محیط داخلی (ثبات درونی یا Homeostasis) بدن کار میکند. سازش در برابر محرکهای پیرامون محیط زیست به کار درست این دستگاه بستگی دارد. دستگاه عصبی خودمختار شامل سیستمهای آدرنرژیک و کولینرژیک است که با هم ثبات محیط داخلی بدن را تأمین می کنند. استیل کولین اولین ترکیبی بود که از لحاظ فارماکولوژیکی به عنوان یک نوروترانسمیتر سیستم عصبی شناخته شد. این ترکیب استر اسید



ماده میانجی سیناپسهای کولینرژیک استیل کولین³ است. در تمام نرونهای حرکتی، نرونهای پاراسمپاتیک و نرونهای پیش عقده ای سمپاتیک و بخشهایی از سیستم عصبی مرکزی (ریشه های قدامی نخاع، قشر مغز، هیپوکامپ، هیپوتالاموس و هسته دم دار) و شبکه چشم ماده میانجی استیل کولین است. نرونهای کولینرژیک مسئول ترشح استیل کولین هستند، نوروترانسمیتر آزاد شده رسپتورهای کولینرژیک را در سطح سلول تحریک کرده و موجب ایجاد پاسخ می شود. برای اینکه یک ماده میانجی موثر باشد نرون پس سیناپسی باید نسبت به آن پذیرش شیمیایی داشته باشد. پذیرش شیمیایی بر حضور رسپتورهای ویژه ماده میانجی در غشاء نرون پس سیناپسی متکی است.

رسپتورها را بر اساس واکنشها و معیارهای فارماکولوژیک تقسیم بندی می کنند. رسپتورهای کولینرژیک به دو دسته نیکوتینی و موسکارینی تقسیم می شوند، این تقسیم بندی بر اساس پاسخ این رسپتورها به