

شماره پایان نامه ۲۱۴۰

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع

بررسی جذب سرب در کارگران چاپخانه نیروی هوایی

(اندازه‌گیری دلتا آمینولولینیک اسید و کوپروپورفیرین ادرار)

بناهنمائی

جناب آقای دکتر حسن فرسام

نگارش

مسعود فروقی توانا

سال تحصیلی ۱۳۵۸-۵۹

۱۴۳۱۶

باتشکراز استاد دکتر حسن فرسام

وسایردستان که در تدوین این پایان نامه

صمیمانه مرایاری داده اند .

۱۴۳۱۵

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۵	متابولیسم سرب
۱۵	مسمومیت سرب
۱۹	علائم بالینی مسمومیت با سرب
۲۱	تشخیص آزمایشگاهی افزایش جذب سرب
۲۷	درمان
۲۹	روشهای اندازهگیری دلتا آمینولوولینیک اسید و کوپروپورفیرین ادرار
۲۹	اصول اندازهگیری دلتا آمینولوولینیک اسید و پورفوبیلینوژن
۳۳	اصول اندازهگیری کوپروپورفیرین ادرار
۳۵	بخش عملی
۳۶	موقعیت چاپخانه نیروی هوایی
۳۷	نمونه برداری
۳۸	روش اندازهگیری دلتا آمینولوولینیک اسید ادرار
۴۱	روش عمل
۴۳	روش اندازهگیری کوپروپورفیرین ادرار

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
٤٥	روش عمل
٤٦	نتایج
٥٢	بحث
٥٦	خلاصه
٦١	رفرانس

## مقدمه

سرب از فلزاتی است که انسان از هزاران سال پیش موفق به شناسایی آن شده و از همان زمانها این فلز در زندگی خود بخد مت گرفته است. رومی ها از این فلز برای ساختن ظروف غذا و لوله های آب استفاده میکردند.

بوعلی سینا بیماران را توصیف میکند که از قولنج (دل دردهای شدید) رنج می بردند و آنکه ممکن است مربوط به سمومیت سرب باشد.

سرب یکی از اجزاء سازنده طبیعی پوسته زمین است که در تمام نقاط جهان وجود دارد و حدود ۱۶ قسمت در میلیون پوسته زمین را تشکیل میدهد. بعلاوه گسترده بودن پخش سرب در طبیعت این فلز همراه با عناصر دیگر توسط گیاهان و حیوانات جذب میشود و بدین طریق در جیره غذایی انسان وارد میشود. این مسئله طی میلیونها سال انجام یافته است و منطقی است چنین تصور کنیم که انسان همواره مقداری سرب در بدن خود داشته که بیشتر از جیره غذایی تامین میشده است تا از فعالیت صنعتی او.

این میزان سرب زمینهای برای ذخیره سرب در بدن می سازد که میتوان گفت، در اصل منشأ آن خاک است و مقدار آن بر حسب غلظت آن در خاک از مکانی به مکان دیگر فرق میکند و فقط جزء بسیار ناچیزی از این ذخیره مربوط به سرب موجود در هوا میشود. امروزه با گسترش فعالیت صنعتی اهمیت سرب موجود در هوا روز به روز بیشتر میشود (۱)

برای مثال طبق مطالعاتی که انجام شده است ذخیره سرب بدن افراد در ایالات متحده آمریکا حدود صد برابر و میزان متوسط جذب سرب ۳۰ برابر بیشتر از میزان طبیعی است بطوریکه ذخیره سرب بدن در ایالات متحده آمریکا ۲۰۰ میلین گرم برای ۷۰ کیلوگرم وزن بدن و غلظت سرب PPM ۰/۲۵ است. در شرایط موجود منابع جوّی سرب سهم قابل توجهی در جذب سرب دارند. در حالیکه در شرایط طبیعی این منابع سهم ناچیزی دارند. (۲)

ناگفته نماند که در شرایط طبیعی یعنی در یک محیط غیر آلوده بطور روزانه حدود ۲ گاما سرب از غذا، ۰/۵ گاما از آب، ۰/۰۱ گاما از هوا وارد بدن میشود. و ذخیره ای حدود ۲ میلین گرم برای ۷۰ کیلوگرم وزن بدن ایجاد میکند و غلظت آن در خون در حالت های طبیعی حدود PPM ۰۰۲۵ /۰ است.

با مقایسه ای بین این دو مقدار بزرگی در حالت طبیعی و دیگری مقدار سرب در یک وضعیت صنفی است. به آسانی میتوان نقش صنعت و هوای آلوده را در جذب بیش از حد طبیعی سرب دید.

در حال حاضر تحقیقات در مورد سرب اعم از پخش آن در طبیعت و یا چگونگی جذب و متابولیسم آن در بدن انسان از دواویه مورد توجه است.

۱- شناخت میزان جاری جذب سرب و آلودگی کلی محیط از جهت خطری که برای سلامتی

انسان دارد .

## ۲- نیازمردم به کنترل این خطر

امروزه توجه زیاد به مسمومیت با سرب در دوره کودکی جلب شده است . ولی ریشه گــن کردن آلودگی کاری دشوار است . شواهدی در دست است که مواد زائد سرب دارد در قرن گذشته بویژه در مناطق شهری جمع شده است . و سرب بعنوان آلوده کننده هوا قلمداد گردیده است . در بررسی های گروهی اجساد افراد جوامع کاملاً صنعتی بعمل آمده مقدار سرب در بدن آنها زیادتر از جوامع ابتدائی میباشد . با وجودیکه هیچ گروهی هنوز بطور بارز در معرض مقادیر رسمی از سرب که نشانه های مسمومیت باشد قرار نگرفته است ولی بطور وضوح با بالا رفتن مقدار آن در محیط زندگی انسان بتدریج به مقادیری خواهد رسید که اثرات نامطلوب ببار آورد . از این نظر کنترل پخش سرب در محیط زیست بصورت یک ضرورت درآمده است . مسئله حادثه فوری ترک کنترل گروههایی است که در خطر مستقیم این عنصر قرار دارند . از قبیل کودکانی که در خانه های نقاشی شده بارنگهای سرب دارند . زندگی میکنند . و یا افرادی که در ظروف سفالی که لعاب سرب دارند غذا میخورند و همچنین کارگرانی که در صنایع سربی نظیر باطری سازی ، جوشکاری ، تهیه و روکش کابل برق ، لعاب کاری ، سرامیک سازی ، لاستیک سازی ، آلیاژ سازی و غیره . . . . . کار میکنند . از میان این گروهها کودکانی که در خانه های مذکور زندگی میکنند بیشتر در معرض خطرند .

زیرا آنها عادت به خوردن مواد غیرغذائی نظیر رنگها و لعابها و نقاشی های دیوار دارند .  
در ادبیات بهداشتی جهان مثالهای متعددی از انواع مسمومیتها است که منشأ آنها  
صنعتی دارند .

سرب در میان فلزات از نظر مصرف آن در صنایع جای ویژه ای دارد . چاپخانه ها از صنایعی  
است که بعلمت استفاده از حروف چاپی سربی کارگران در معرض تماس مستقیم با این  
فلز هستند . این تماس میتواند در این کارگران عوارض ناشی از جذب سرب را بوجود آورد .  
هدف پایان نامه حاضر برداختن بر روی میزان جذب سرب در کارگران چاپخانه نیروی  
هوایی از طریق اندازه گیری متابولیتهاست که با افزایش جذب سرب در بدن میزان آنها  
افزایش می یابد می باشد .



### "متابولیسم سرب"

با وجود مطالعات بسیار زیاد ی که در زمینه "متابولیسم سرب" صورت گرفته است بسیاری از -

جنبه‌های متابولیسم سرب هنوز ناشناخته مانده است.

سرب بطور طبیعی در خون وادرار وجود دارد . درباره سرب نسوج اطلاعات زیادی

در اختیار نیست و به احتمال ، بیشتر از آنکه بعنوان يك عامل زیستی دخالت داشته باشد

يك ماده آلوده کننده است.

راههای ورود سرب به بدن

سرب منابع طبیعی عمدتاً از طریق دستگاه جهازهاضمه وارد بدن میشود و دستگاه تنفس

در آن نقش بسیار ناچیزی دارد . در حالیکه سرب ناشی از فعالیت انسان و بطور کلی سربی

که در صنایع مورد استفاده قرار میگیرد بیشتر از طریق دستگاه تنفس وارد بدن میشود و ریه‌ها

در جذب آن نقش بسیار مهمی دارند .

جذب سرب از راه دستگاه معدی - روده‌ای بسیار کم است و تقریباً کلیه سربی که از این راه

وارد بدن میشود از دستگاه جهازهاضمه عبور کرده و از طریق مدفوع دفع میگردد .

T. Kehoه عقیده دارد که فقط ۱۰٪ یا کمتر از کلیه مقدار سربیکه وارد بدن

میشود به نسوج ، خون ، مایعات و ترشحات بدن میرسد ( ۳ )

سرب از طریق دستگاه تنفس نیز میتواند وارد بدن شده و جذب گردد . نزد کارگرانی که در -

صنایعی که گرد و غبار و بخارات و دود سرب تولید میکنند کار میکنند . مقدار معین از این ماده

از راه دستگاه تنفس جذب میشود و مقداری از آن مجدداً با هوای بازدم خارج میشود .

میلر معتقد است که گرد و خاک حاوی سرب بطور موثری از قسمت بالائی دستگاه تنفس

خارج میگردد و ملعیده میشود . این گفته در مورد ذراتی که به اندازه کافی بزرگ باشند

صادق است ولی در مورد ذرات کوچکتر نمیتوان بکاربرد .

گدبای (٤) به تجربه نشان داده است که ذرات سرب چنانچه استنشاق شوند بیه

ریه‌ها می‌رسند و ذرات ریزی که از راه تنفس جذب شده‌اند خطرناکترند و زودتر از خوردن -

مقادیری از همان ترکیبات نشانه‌هائی به بیمار می‌آورد .

حد اکثر مقدار مجاز آستانه سرب غیر آلی دود ، گرد و غبار بر طبق نظریه<sup>٤</sup> متخصصین دولتی

بهداشتی صنعتی آمریکا در هوای کارخانه‌ها و کارگاه‌های صنعتی در سال ۱۹۷۰ .

۲۰۰ میکروگرم در متر مکعب هوا تعیین شد . ولی از سال ۱۹۷۵ این مقدار به ۱۵۰ میکرو

گرم در متر مکعب هوا کاهش داده شد ( ٥ )

جذب سرب معدنی از راه پوست قابل ملاحظه نیست ولی به عقیده پاتی استات و اولئات

سرب از راه پوست میتوانند به مقدار قابل ملاحظه‌ای جذب شوند . تتراتیل سرب از طرف

دیگر میتواند چه به صورت مایع و یا بخار از راه پوست وارد بدن شود ( ٦ )

جذب از راه جفت ، سرب از راه جفت رسیده و وارد جنین میگردد . اگرچه سرب نفوذ

کرده سبب اختلالاتی در جنین حیوانات میگرد ولی در مورد انسان هنوز گزارشی نشده است.

جذب از راه مو، سرب از راه تماس برخورد خارجی بسهولت جذب موها میگرد. در زنان بنگالی هند که موهایشان را با رنگهای شنگرفی حاوی سرب رنگ میگردند مقدار سرب در موها اندازه گیری شده و این مقدار ۰.۵ میلی گرم در صد گرم بوده است. نکته قابل توجه اینکه در این اندازه گیری مقدار سربی که از طریق موها دفع میشود حساب نشده بدلیل اینکه سرب که از راه مو دفع میشود بسیار ناچیز است.

سرب بهر طریق که جذب بدن شود، خواه از دستگاهها ضمه و یا دستگاه تنفس و یا از طریق پوست وغیره... بمقادیر مختلف وارد نسوج مختلف میشود و مقدار جذب با میزان تماس و

راه ورود متناسب است. بنابراین میزان سرب نمونه های خون، استخوان و یا سایر نسوج میانگینی از سرب اخذ شده از محیط را منعکس می سازد و از انسان میتوان بعنوان رهنمودی برای تعیین میزان سرب محیط که برای جذب در اختیار است سود جست.

نه تنها با این طریق میتوان میزان سرب موجود در محیط را در حال حاضر تعیین کرد بلکه با اندازه گیری سرب موجود در استخوانهای قدیمی میتوان درباره میزان تماس با سرب در صد ها و هزارها سال پیش د اوری کرد. این سیمای سرب است که وجهه مشارکتی با سایر مواد آلوده کننده محیط ندارد و در حال حاضر مورد توجه زیاد قرار دارد (۱)

مسمومیت با سرب معمولا مزمن است زیرا سرب بکندی دفع میشود . لذا افرادی که در معرض این فلز قرار میگیرند سرب در بدن آنها بویژه در استخوانها جمع میشود .

میزان سرب در خون  $1-60 \text{ ug}/100 \text{ ml}$  است . مقدار  $100 \text{ ug}/100 \text{ ml}$  را معمولا بعنوان مقدار طبیعی در نظر میگیرند . مقدار  $60-80 \text{ ug}/100 \text{ ml}$  جذب نابهنجار سرب را نشان میدهد . ولی اغلب بدرجهای نیست که نشانههای مسمومیت را نشان دهد . غلظت بالاتراز  $80 \text{ ug}/100 \text{ ml}$  را معمولا بحرانی می انگارند .

#### دفع سرب

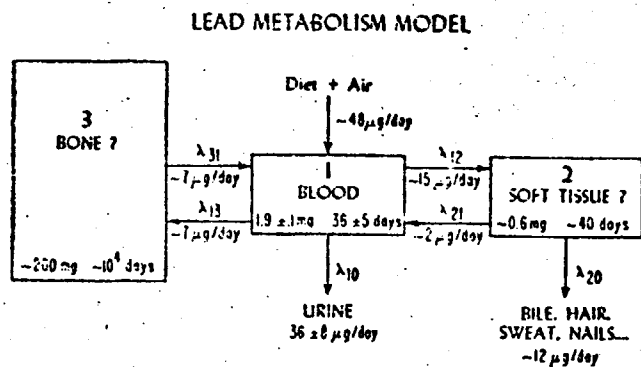
سرب عمدتاً از راه ادرار و مدفوع دفع میشود . دفع آن از راه مدفوع کم و بیشتر بصورت جذب شده است . نزد اشخاص معمولی که احتمال تجمع سرب در بدن آنها نمی رود مقدار سرب دفع شده از راه مدفوع به همان مقدار است که از راه خوراکی غذا و غیره . . . . . وارد بدن آنها میشود .

در اینگونه افراد تعادلی از این نظر برقرار است که در آن دفع با جذب برابری می نماید و مقدار سرب دفع شده از راه ادرار بسیار جزئی است و تقریباً ثابت میباشد . حدود تغییرات آن بین  $0.01$  تا  $0.8$  میلیگرم در لیتر است .

سربی که جذب بدن میشود بیشتر از طریق کلیهها دفع میگردد . دفع سرب در ادرار یک فرد طبیعی که در معرض سرب نباشد حدود  $10-75$  میکروگرم است . مرز دفع روزانه  $100-80$

میکروگرم و غلظت‌های برابر ۵ میکروگرم در لیتر و بالاتر نشانه مسمومیت با سرب می‌باشد .  
در مورد دفع از طریق پوست . وجود و ترشح سرب را از طریق عرق بدن محققین اولیه در نظر  
نداشتند و وجود آنرا روی پوست نوعی آلودگی پوست میدانستند ولیکن بعد ها با آزمایش‌های  
مخصوص و قرارداد آن تکه‌های پنبه روی بدن بیماران که مسمومیت سرب داشته‌اند و با  
استات سرب خورد می‌بودند نتوانستند با مقایسه مقدار سرب نزد این بیماران و اشخاص عادی  
و یا تعیین مقدارهای دقیق تفاوت بین آزمایش‌ها را تعیین و در نتیجه مقدار دفع آنرا از راه  
عرق نشان دهند . حد دفع شده سرب از راه عرق نزد بیماران که سرب وارد بدنشان  
شد می‌بود در دوران جذب و هضم آن بین ۰/۰۱۲ تا ۰/۰۲۴ و تا ۰/۰۵ میلیگرم در لیتر  
بوده است . ( ۷ )

آ. کبه و همکاران ( ۸ ) در مورد دفع سرب در افراد طبیعی مسموم مطالعه کرده‌اند .  
دفع سرب بدنبال تجویز  $Ca - Na_2 - EDTA$  در افرادی که با سرب بدن آنها زیادتر  
از افراد یاست که در معرض سرب نیستند بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد .  
هرش و همکاران با سرب رادیو اکتیو چگرتگی متابولیسم این فلز را بررسی کرده‌اند .  
تحلیل فارماکوکنتیکی متابولیسم سرب در افراد سالم بارد یابی هائی از ایزوتوپ پایدار  
توسط رابینوویتز و همکاران ( ۹ ) مورد مطالعه قرار گرفته است . این محققین از گوی  
زیرا برای متابولیسم سرب عرضه کرده‌اند . ( ۱۰ )



اثرات نامطلوب سرب روی متابولیسم به میزان قابل ملاحظه‌ای مطالعه شده است. این اثرات به غلظت سرب در نسوج نرم بستگی دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که در سطح متابولیسم‌هاخته‌ای انجام شده نشانگر آن است که سرب از فعالیت آنزیم‌هایی که وجود گروه‌های آزاد - سولفیدریل (SH-) برای فعالیت خود احتیاج دارند جلوگیری می‌کند. و این گروه‌ها را از دسترس آنزیم خارج می‌سازد.

واضح‌ترین اثر بازدارنده آن روی فعالیت آنزیم‌های وابسته به سولفیدریل (SH-) اختلالی است که در بیوسنتز هم (Heme) ایجاد می‌کند و بدین طریق سبب بازداشتن مراحل ۲ و ۶ بیوسنتز آن می‌گردد. غلظت زیاد ترسرب می‌تواند سبب جلوگیری در مرحله دیگر بیوسنتز هم یعنی مراحل او ه بشود (رجوع شود به شکل صفحه بعد)

