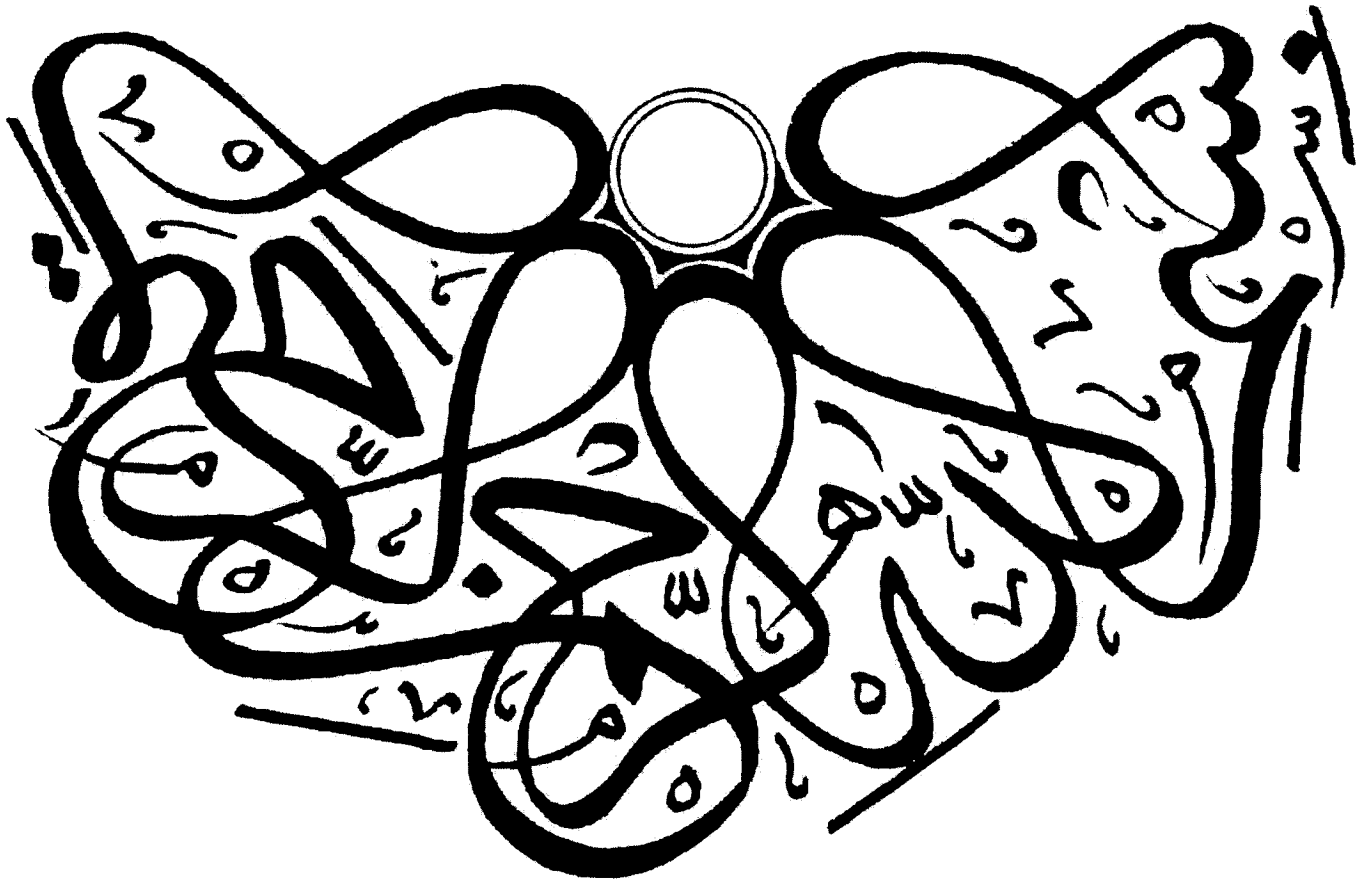

١٤٤٣٧٤

سنتز کمپلکس های جدید با استفاده از لیگاند

دفراسیروکس (ICL670) و تعیین ثابت تشکیل آنها در شرایط

فیزیولوژیک بدن انسان

ابراهیم عرب مختاری نصرآباد

دانشکده علوم

گروه شیمی - گرایش معدنی

۱۳۸۹/۹/ ۸

تحت اطلاعات مدرن عمومی برای
قفسه مدرک

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد

اساتید راهنما:

دکتر مجید اسم حسینی دکتر ناصر صمدی

مرداد ۱۳۸۹

۱۴۶۳۷۶

پایان نامه آقای : ابراهیم عرب مختاری نصرآباد به تاریخ ۱۳۸۹/۵/۱۲ شماره۱۰۵۵-۲

مورد پذیرش هیات محترم داوران با رتبه عالی و نمره ۱۸/۷۵ (به حروف هیجده و هفتاد و پنج)

قرار گرفت.

۱- استاد راهنما و رئیس هیئت داوران: دکتر اسم حسینی و دکتر صمدی

۲- استاد مشاور: دکتر ------

۳- داور خارجی: دکتر گل صنملو

۴- داور داخلی: دکتر آشوری

۵- نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر اذانچیلر

این پایان نامه متعلق به دانشگاه ارومیه می‌باشد و هرگونه چاپ و انتشار آن ممنوع است.

تقدیم به :

پدرم که او را در تک تک لحظاتم احساس می‌کنم و صدای شیوایش، هنوز طنین انداز سکوت بی پایانم است.

تقدیم به :

مادرم که وجودش آرامش بخش دقیقه های تنهاییم است و نگاه پر از محبتش، ایثار را برای من تداعی می‌کند.

تقدیم به :

برادرانم و خواهرانم که در تمامی لحظات من را دربرابر آماج سختی‌ها و مشکلات همراهی کردند.

تقدیر و تشکر

خدای بزرگ را به خاطر عدالت بی پایان و نعمات بی دریغش شاکرم و بر حسب وظیفه، مراتب قدردانی خویش را از تمام کسانی که مرا در این مقطع یاری رسانده‌اند اعلام می‌دارم.

اساتید خوبم، جناب آقایان:

دکتر مجید اسم حسینی که درس زندگی و مقاومت را به من آموختند؛

دکتر ناصر صمدی که الگویی برای اخلاق و تلاش بی‌پایان بودند؛

دکتر حسین حقگویی که همچون پدری بزرگوار مرا راهنمایی فرمودند.

همچنین از دوستان خوبم که در این برهه در کنارم بودند و در لحظات سخت همدردم بودند و در شادی‌هایشان شریکم کردند تشکر می‌کنم.

آقایان: علیرضا سیفی، یاسر سام خانیانی، سید علی حسینی، امیر چهره قانی، مهدی زارع، حسام منصورنیا، فرید حکمتی، عیسی قدیریان، محمدبرخورداری، مجتبی امیرابراهیمیان، محمدفاضلی، ادریس آزادی، مهرداد فروغ، صلاح حاجی‌زاده، سجاد احمدی، سهراب احمدی، ناصر رنجکش‌زاده، مهدی هندویی، حامد مژده‌وری، محمد حاتمی و رضا ترکشوند.

خانم ها: هاجر علیپورنیا، سیما صولتی فرد، شهین سالمنوش، مینا سلامتی، بهاره مهرآرا، نگار کبیریوسفی و میترا بنی‌اسد.

با سپاس فراوان از شرکت داروسازی اسوه که با در اختیار قرار دادن داروی تالاسمی(دفراسیروکس) کمک شایانی درراستای پیشبرد این پایان نامه نمودند.

چکیده

ترکیب دفراسیروکس(ICL670) داروی مورد استفاده در بیماران تالاسمیک است.این دارو با شلاته کـردن Fe^{3+} و دفـع آن از بدن بیماران و رساندن میزان آهن به مقدار نرمال آن از اثرات سمی آن در بدن بیماران جلوگیری می‌کند.

تحقیق حاضر بر روی سنتز کمپلکس‌هایی جدید از این ترکیب با دیگر فلزاتی که امکان ایجاد اثراتی سمی در بدن دارند و اندازه‌گیری ثابت تشکیل این کمپلکس‌ها در شرایط فیزیولوژیک بدن است. فلزاتی که مـورد اسـتفاده قـرار گرفـت شـامل Hg^{2+}، Mn^{2+} و Co^{2+} بود.

برای اندازه‌گیری ثابت‌های تشکیل ابتدا استوکیومتری واکنش(نسبت بین فلز لیگاند در کمپلکس) و سپس قـوی بـودن یـا ضعیف بودن کمپلکس تعین شد. برای تعیین ثابت تشکیل در کمپلکس‌های قـوی از نـرم‌افـزار مطلـب و در کمپلکسـهای ضعیف از روش بنسی‌هیلدبراند استفاده شد. انجام مراحل اولیه نشان داد که لیگاند دفراسیروکس با فلـز Hg^{2+} درشـرایط فیزیولوژیک (PH= ۷/۴) با نسبت۱:۱ تشکیل کمپلکس داده و با انجام محاسبات ثابت تشکیل آن بااستفاده از نـرم‌افـزار مطلب $Log\ K_{Hg}=6.54$ بدست‌آمد. استفاده از نرم‌افزار مطلب و محاسبات ثابت تشکیل کمپلکس برای فلـز Mn^{2+} در شرایط فیزیولوژیک بدن انسان حاکی از تشکیل کمپلکس با نسبت ۲:۱ و ثابت تشکیل $Log\ K_{Mn}=7.07$ اسـت. تعیـین قدرت کمپلکس لیگاند دفراسیروکس با فلز Co^{2+} در شرایط فیزیولوژیک بدن نشان دهنده ضعیف بودن کمپلکس حاصل ($K_{Co}= 23.92$) و نسبت ۲:۱ لیگاند- فلز در کمپلکس بود. ثابت تشکیل این کمپلکس با روش بنسی هیلدبرانـد تعیـین شد.

فهرست مطالب

۱- مقدمه ۱

۱-۱- شیمی معدنی زیستی ۱

۱-۲- پزشکی شیمی معدنی ۲

۱-۳- فلزات و غیر فلزات ۳

۱-٤- تالاسمی ٤

۱-٤-۱- تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی ٥

۱-٤-۱-۱- عوارض قلبی ٦

۱-٤-۱-۲- عفونت ها ٦

۱-٤-۲- آمار تالاسمی در جهان ٦

۱-٤-۳- آمار تالاسمی در ایران ۷

۱-٥- حامل های اکسیژن در خون ۷

۱-٥-۱- هموگلوبین و میوگلوبین ۸

۱-٥-۱-۱- ساخت هموگلوبین در بدن ۹

۱-٥-۱-۲- حدود طبیعی و تغییرات فیزیولوژیک ۱۱

۱-٥-۱-۳- متابولیسم هموگلوبین ۱۱

۱-٥-۱-٤- منحنی تفکیک اکسیژن ۱۲

۱-٦- آهن در بدن انسان ۱۲

۱-٦-۱- ذخیره کننده های آهن ۱٦

۱-٦-۱-۱- فریتین ۱٦

۱-٦-۱-۲- ترانسفرین ۱٦

۱-٦-۱-۳- هموسیدرین ۱۷

۱-۷- درمان بیماری تالاسمی ۱۷

۱-۷-۱- اثر چرخه های اکسایشی کاهشی ۱۷

۱-۷-۲- درمان آهن زدایی ۱۹

۱-۸- شلاته کننده های آهن ۲۰

۱-۹- طراحی شلاته کننده های آهن ۲۲

۱-۹-۱- پایداری ترمودینامیکی کمپلکس های آهن ۲۲

۱-۹-۲- گزینش پذیری لیگاندهای آهن ۲٤

۱-۹-۲-۱- کتکول ها ۲٤

۱-۹-۲-۲ هیدروکسامات ها ۲۵
۱-۹-۲-۳- هیدروکسی پیریدینون ها ۲۵
۱-۹-۲-٤ - آمینوکربوکسیلات ها ۲٦
۱-۹-۲-٥- هیدروکسی کربوکسیلات ها ۲۷
۱-۹-۳- برنامه ریزی برای فرآورده های دارویی ۲۷
۱-۹-۳-۱- حلالیت در چربی و وزن مولکولی ۲۷
۱-۹-٤- ویژگیهای متابولیسمی شلاته کننده ها ۲۸
۱-۹-٥- سمیت ۲۹
۱-۹-٥-۱- گزینش پذیری فلز ۲۹
۱-۹-٥-۲- ساختار کمپلکس ۲۹
۱-۹-٥-۳- فعالیت اکسایشی - کاهشی ۲۹
۱-۹-٥-٤- آب گریزی ۳۰
۱-۱۰- شلاته کننده های رایج تحت بررسی کلینیکی ۳۱
۱-۱۰-۱- شلاته کننده های شش دندانه ۳۱
۱-۱۰-۱-۱- دفروکسامین (دسفرال یا DFO) ۳۱
۱-۱۰-۱-۲- آمینوکربوکسیلات ۳۲
۱-۱۰-۱-۳- کتکول ها ۳۲
۱-۱۰-۱-٤- هیدروکسی پیریدینون ها ۳۲
۱-۱۰-۲- شلاته کننده های سه دندانه ۳٤
۱-۱۰-۲-۱- دسفریوکسین ۳٤
۱-۱۰-۲-۲- تری آزول ها ۳٥
۱-۱۰-۲-۳- پیریدوکسال ایزو نیکوتینیل هیدرازون(PIH) ۳٦
۱-۱۰-۳- شلاته کننده های دودندانه ۳٦
۱-۱۰-۳-۱- دی آلکیل هیدروکسی پیریدینون ها ۳۷
۱-۱۱- تاریخچه ی تعیین ثابت تشکیل کمپلکس ۳۸
۱-۱۲- روشهای اندازه گیری ثابت های تشکیل: ۳۹
۱-۱۲-۱- اندازه گیری ثابت های تعادل به روش اسپکتروفتومتری ۳۹
۱-۱۳- مطالعه اسپکتروفوتومتری تشکیل کمپلکس ٤۰
۱-۱۳-۱- روش نسبت مولی ٤۱
۱-۱۳-۲- روش تغییرات پیوسته ٤۲
۱-۱۳-۳- روش نسبت شیب یا ضریب زاویه ای ٤۳
۱-۱٤- روش های مدل سازی ٤٤
۱-۱٤-۱- روش های مدل سازی نرم ٤٤

۱-۱٤-۲- روش های مدل سازی سخت ٤٥
۱-۱٥- مطالعات تعادلی (قانون تاثیر جرم) ٤٥
۱-۱٦- محاسبه ثابت تعادل کمپلکس ٤٦
۱-۱٦-۱- الگوریتم نیوتن قوس لونبرگ- مارکوئرت ٤٧
۱-۱۷- روش بنسی هیلدبراند ٥٠
۱-۱۸- منگنز ٥١
۱-۱۸-۱-اثرات منگنز بر سلامتی انسان ٥١
۱-۱۸-۲-تأثیرات زیست محیطی منگنز ٥٢
۱-۱۹-جیوه ٥٣
۱-۱۹-۱-اثرات جیوه برسلامتی ٥٤
۱-۱۹-۲- تأثیرات زیست محیطی جیوه ٥٦
۱-۱۹-۳- مسمومیت ترکیبات آلی جیوه ٥٧
۱-۲۰- کبالت ٥٨
۱-۲۰-۱- کبالت در بدن انسان ٥٩
۱-۲۰-۲- اثرات زیست محیطی کبالت ٦٠

۲- بخش تجربی ٦١

۲-۱- دستگاه ها و تجهیزات ٦١
۲-۱-۱- اسپکتروفتومتر ٦٢
۲-۱-۲- بافر ٦٢
۲-۲- معرف ها و مواد شیمیایی ٦٢
۲-۳- روش کار ٦٣

۳- نتایج ٦٤

۳-۱- مطالعه اسپکتروفوتومتری تشکیل کمپلکس بین لیگاندو کاتیون های عناصر ٦٤
۳-۱-۱- مطالعه اسپکتروفتومتری لیگاند دفراسیروکس با یون فلزی Hg^{2+} ٦٤
۳-۱-۲- مطالعه اسپکتروفتومتری لیگاند دفراسیروکس با یون فلزی Mn^{2+} ٦٨
۳-۱-۳- مطالعه اسپکتروفتومتری لیگاند دفراسیروکس با یون فلزی Co^{2+} ٧١
۳-۱-٤- تأثیر PH بر لیگاند ICL670 ..... ٧٤
۳-۱-٥- بررسی طیف IR لیگاند ICL670 ..... ٧٤

۳-۲-بحث و نتیجه گیری ۷۵
۳-۲-۱-نتایج یون فلزی Hg^{2+} ۷۵
۳-۲-۲-نتایج یون فلزی Mn^{2+} ۷۶
۳-۲-۳-نتایج برای کمپلکس Co^{2+} ۷۸
۳-۳- نتایج کلی ۷۹
۳-٤- پیشنهادات ۷۹

فهرست جداول

جدول ۱-۱: غلظت یون های فلزی درآب دریا و پلاسمای خون ٤
جدول ۱-۲ :حامل های اکسیژن موجود در خون انسان ۸
جدول ۱-۳: گستره وسیع پتانسیل های اکسایش- کاهش آهن ۱۳
جدول ۱-٤ : توزیع کمپلکس های آهن در سیستم های زنده ۱۵
جدول ۱-۵ : ثابت پایداری سیدروفر ها با یون های مختلف ۲۱
جدول ۱-٦ : تمایل هیدروکسی پیریدینون ها برای آهن ۲۵
جدول ۳-۱: پیک های اصلی موجود در طیف FT-IR لیگاندICL670 ..... ۷۵
جدول ۳-۲: مقایسه طیف FT-IR لیگاند ICL670 با کمپلکس آن با Hg ۷٦
جدول ۳-۳: مقایسه طیف FT-IR لیگاند ICL670 با کمپلکس آن با Mn ۷۷
جدول ۳-٤: مقایسه طیف FT-IR لیگاند ICL670 با کمپلکس آن با Co ۷۸
جدول ۳-۵: مقایسه ثابت‌های تشکیل، شعاع های یونی و نسبت فلز لیگاند در کمپلکس ها ۷۸

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی هموگلوبین ۱۰

شکل ۱-۲ : ساختار فضایی هموگلوبین ۱۰

شکل ۱-۳ : منحنی تجزیه ای اکسیژن بوسیله ی هموگلوبین ۱۲

شکل ۱-٤ : میدان لیگاند در کمپلکس های آهن ۱٤

شکل ۱-٥ : توزیع الکترونی مولکول اکسیژن ۱۸

شکل ۱-٦: لیگاند های حاوی نیتروژن 2,2`-bipyridyl (۱)و 1,10-phenanthroline (۲) ۲۱

شکل ۱-۷ : سیدروفر های شش دندانه دفروکسامین(DFO)(۳) ، آنتروباکشن(٤) و دفری فریکروم(٥) ۲۲

شکل ۱-۸ : تعداد اتم های کوردینه شونده ی شلاته کننده ۲۳

شکل ۱-۹ : واکنش کمپلکس آهن با لیگاندهای دو ، سه و شش دندانه ۲٤

شکل ۱-۱۰: ترکیبات آمینوکربوکسیلات EDTA (۹)و DTPA (۱۰) ۲۷

شکل ۱-۱۱: لیگاندهای هیدروکسی کربوکسیلات استافلوفرین(۱۱) و ریزوفرین(۱۲) ۲۷

شکل ۱-۱۲ : کمپلکس DFO با آهن ۳۱

شکل ۱-۱۳: یکسری از ترکیبات هیدروکسی پیریدینون ۳۳

شکل ۱-۱٤ : تشکیل ساختارهای پلیمری در لیگاندهای سه دندانه ۳٤

شکل ۱-۱٥: ساختار شیمیایی دسفریوکسین(DFT) ۳٥

شکل ۱-۱٦: ساختار شیمیایی دفراسیروکس(ICL670) و کمپلکس آن با آهن ۳٥

شکل ۱-۱۷: ترکیبات هیدرازون ۳٦

شکل ۱-۱۸ : ترکیب دفروپیرن که گروه ۳- هیدروکسی آن گلیسیرینه شده است. ۳۷

شکل ۱-۱۹: مسیر متابولیسمی CP94 در انسان و موش ۳۸

شکل ۱-۲۰ : شمای دستگاه اسپکتروفتومتر ۳۹

شکل ۱-۲۱: منحنی رسم شده در روش نسبت مولی ٤۲

شکل ۱-۲۲ : نمودار روش تغییرات پیوسته برای کمپلکس ML ٤۳

شکل ۳-۱: طیف جذبی لیگاند ICL670 با غلظت M $^{-٥}$۱۰ ×٤/۲۸ در حلال متانول و بافر بیکربناتی در دمای ۲٥° C ٦٥

شکل ۳-۲: طیف جذبی M ۰/۰۰۱ = [Hg^{2+}] در حلال متانول و دمای ۲٥° C ٦٥

شکل ۳-۳: طیف های جذبی فلز (Hg^{2+}) ، لیگاند ICL670 و کمپلکس تشکیل شده در دمای ۲٥° C ٦٦

شکل ۳-٤: طیف جذبی M $^{-٥}$۱۰ ×٤/۲۸ از لیگاند در حضور افزایش محلول Hg^{2+} با غلظت M ۰/۰۰۱ در دمای ۲٥°C ٦٦

شکل ۳-٥: منحنی نسبت مولی برای سیستم Hg^{2+}+ICL670 در طول موج nm ۲۷۷ ..... ٦۷

شکل ۳-٦: طیف جذبی M ۰/۰۰۱ = [Mn^{2+}] در حلال متانول و دمای ۲٥° C ٦۸

شکل ۳-۷: طیف های جذبی فلز (Mn^{2+}) ، لیگاند ICL670 و کمپلکس تشکیل شده در دمای ۲۵° C ٦٩
شکل ۳-۸: طیف جذبی M $^{-٥}$۱۰× ٤/۲۸ از لیگاند در حضور افزایش محلول Mn^{2+} با غلظت M ۰/۰۰۱ دردمای ۲۵°C ٦٩
شکل ۳-۹: منحنی نسبت مولی برای سیستم Mn^{2+}+ICL670 در طول موج nm ۳۰۰ ..... ۷۰
شکل ۳-۱۰: طیف جذبی $[Co^{2+}] = 0.01M$ در حلال متانول و در دمای ۲۵° C ۷۱
شکل ۳-۱۱: طیف های جذبی فلز (Co^{2+}) ، لیگاند ICL670 و کمپلکس تشکیل شده در دمای ۲۵° C ۷۲
شکل ۳-۱۲: طیف جذبی M $^{-٥}$۱۰× ٤/۲۸ از لیگاند در حضور افزایش محلول Co^{2+} با غلظت M ۰/۰۱ در دمای ۲۵°C ۷۲
شکل ۳-۱۳: منحنی نسبت مولی برای سیستم Co^{2+}+ICL670 در طول موج nm ۳۳۵ ..... ۷۳
شکل ۳-۱٤: نمودار بنسی هیلدبراند برای کمپلکس ICL670 با Co^{2+} ۷۳
شکل ۳-۱۵: طیفهای لیگاند ICL670 در PH های مختلف ۷٤
شکل ۳-۱٦: طیف FT-IR مربوط به لیگاند ICL670 ..... ۷٤
شکل۳-۱۷: طیف FT-IR کمپلکس جیوه و ICL670 ..... ۷٦
شکل ۳-۱۸: طیف FT-IR کمپلکس $[Mn(L)_2]^{4-}$ و لیگاند ICL670 ..... ۷۷
شکل ۳-۱۹: طیف FT-IR کمپلکس $[Co(L)_2]^{4-}$ و لیگاند ICL670 ..... ۷۸
شکل ۳-۲۰: طیف FT-NMR لیگاند دفراسیروکس (ICL670) ۸۰

۱-مقدمه

۱-۱- شیمی معدنی زیستی

شیمی معدنی زیستی[1] ، گستره‌ای نسبتاً نوپا و روبه گسترش از علم است که ارتباط بین شیمی معدنی و زیست شناسی را نشان می‌دهد. گفتارها و پژوهش‌ها در شیمی معدنی زیستی به دلیل ماهیت خود، برهمکنش‌های بین علوم مختلف، برای استفاده بهینه از آنها در زندگی بشر تأکید می‌کند. گستره وسیع مطالعات در این زمینه ممکن است برای متخصصان شیمی، زیست شناسی، بیوشیمی، بیوفیزیک، و دیگر علوم وابسته باعث ایجاد میل و کشش در امر آموزش و پژوهش شود.

بیوشیمی معدنی دانشی است که با کارکرد همه عناصر فلزی و بیشتر عناصر غیرفلزی در زیست‌شناسی ارتباط دارد. دامنه بیوشیمی معدنی از فیزیک شیمیایی تا پزشکی بالینی گسترده است.

[1] Inorganic Biochemistry

اهدافی که در این علم دنبال می‌شود شامل:

- بهبود روش‌های تجزیه‌ای؛
- روش‌های آماده سازی درزمان کوتاهتر؛
- کاربرد موفقیت آمیز روش‌های طیف سنجی و پراش؛
- بهبود سنتز کمپلکس‌های معدنی ساده برای استفاده در همانندسازی گونه‌های مختلف مولکول‌های زیستی؛
- افزایش توجه به آلودگی‌های زیست محیطی ناشی از برخی یون‌های فلزی؛
- استفاده از یون‌ها یا کمپلکس‌ها به عنوان دارو؛
- پی بردن به اهمیت شمار درحال افزایش عناصر کمیاب در گیاهان جانوران و غذای انسان [۱].

۱-۲- پزشکی شیمی معدنی

پزشکی شیمی معدنی درحدود ۴۰-۳۵ سال پیش با کشف فعالیت ضدتوموری ترکیبات سیس پلاتین آغاز شد. آشنایی با ویژگی‌های درمانی یکسری فلزات و وجود فلزات در سیستم‌های حیاتی باعث رشد سریع آن شد. در پزشکی شیمی معدنی با دو دسته فلز مواجه بودند:

۱.فلزاتی که برای زندگی ضروری هستند مانند آهن؛

۲.فلزات غیرضروری یا سمی که برای مقاصد پزشکی استفاده می‌شوند مانند پلاتین.

بررسی فلزات در بدن نشان داده است که هرچند یکسری فلزات برای بقای موجودات زنده الزامی می‌باشند اما هنگامی از مقدار طبیعی بیشتر شوند مضر هستند و باعث آسیب به بافت‌های بدن می‌شوند(سرب و جیوه). این عناصر همیشه در اتمسفر وجود دارند چون ترکیبات پایداری با طول عمر بالا هستند. این ترکیبات در چرخه‌های غذایی وارد شده و باقی می‌مانند. مثل جیوه متیله که در بدن ماهی‌ها انباشته می‌شود و یا تتراتیل سرب $Pb(C_2H_4)_4$ که به عنوان افزودنی به مواد سوختی استفاده می‌شود و آلودگی جوی حاصل از سرب و ترکیبات سرب تهدید جدی برای کشورهای استفاده کننده آن است .

عناصر مختلف تأثیرات متفاوتی روی سیستم‌های بیولوژیکی دارند. عناصر رادیواکتیو در از بین بردن تومورها و مبارزه با بیماری‌ها استفاده می‌شوند و همین ترکیبات باعث جهش‌های ژنتیکی و بیماری‌هایی مثل سرطان خون و پوکی استخوان می‌شوند .

سرب، جیوه و تالیم برای سیستم‌های حیاتی مضر هستند در حالیکه کروم برای یکسری فرآیندهای سلولی ضروری است (متابولیسم لیپیدها که عدم وجود آن باعث دیابت می‌شود). Cr (V) ازطریق کانال‌های آنیونی وارد سلول‌ها می‌شود در حالیکه CrO_4^{2-} اثرات سمی بسیار زیادی روی بدن می‌گذارد .

فلزاتی مثل مس و روی که برای بدن ضروری هستند اگر درجای نامناسب و با غلظتی بیش از میزان ایده‌آل باشند اثرات سمی دارند. یون های فلزی همچنین در سیستم‌های بیولوژیکی برای مقاصد درمانی یا تشخیص بیماری استفاده می‌شوند. یکسری از استفاده‌های فلزات در زیر آمده :

۱.اثرات آنتی توموری (ترکیبات cis-$[Pt(NH_3)_2Cl_2]$)؛

۲.آنتی بیوتیک‌های فلزی[1]؛

۳. داروهای ضد رماتیسمی (ترکیبات محتوی طلا)؛

٤.رادیو ایزوتوپ‌ها با طول عمر کوتاه (رادیو داروها) که در تشخیص و درمان بیماری‌ها[2] مورد استفاده قرار می‌گیرند.

شیمی معدنی پزشکی شامل ترکیب عناصر شیمیایی (سنتز و فعالسازی) ، دارویی (درمانی و سم‌شناسی) ، بیوشیمی (هدف‌گیری ، ساختار ، تغییرات ساختمانی)و شیمی پزشکی (درمانی، فارماکودینامیک، فعالیت ساختمانی) است [۲].

۱-۳- فلزات و غیر فلزات

درحال حاضر درحدود ۲۵ عنصر برای حیوانات خونگرم ضروری می باشند. ده یون فلزی Fe ، Cu، Mn، Zn، Co، Mo،Cr، Sn، V و Ni به عنوان کمیاب و چهار یون Na، K، Mg و Ca عمده انگاشته می‌شوند. افزون بر آن شواهد تجربی وجود دارد که Cd و Pb ممکن است در اندازه‌های اندک نیاز باشد. عناصر غیر فلزی عبارتند از P, Si, F, I, Se, F, B, Cl, H, O, N, C, S[۱].

[1] Bleomycin
[2] Technetium-99m

جدول ۱-۱- غلظت یون‌های فلزی درآب دریا و پلاسمای خون[۳].

عنصر	آب دریا	پلاسمای خون
$(M)10^8$	$(M)10^3$	$(M)10^8$
Fe	۰/۰۵۵-۲	۲۲۳۰
Zn	۸/۰	۱۷۲۰
Cu	۱/۰	۱۶۵۰
Mo	۱۰/۰	۱۰۰۰
Co	۰/۷	۰/۰۰۲۵
Cr	۰/٤	۵/۵
V	٤/۰	۱۷/۷
Mn	۰/۷	۱۰/۹
Ni	۰/۵	٤/٤

۱-٤- تالاسمی[1]

بیماری کم‌خونی تالاسمی نخستین بار در سال ۱۹۲۵ بوسیله دانشمندی آمریکایی به نام دکتر کولی[2] کشف شد، آن را آنمی کولی نامیدند. همچنین اختصاص آنمی مدیترانه‌ای با گرفتن این اسم از دو کلمه یونانی "تالاس" به معنی دریا و "امی" به معنی خون به علت شیوع و فراوانی آن در نواحی مدیترانه‌ای بوده است [٤].

سندروم‌های تالاسمی گروه هتروژنی از کم خونی‌های ارثی هستند که در اثر نقص در ساختار یک یا چند زنجیره گلوبین ایجاد می‌شوند [۵و٦]. کاهش میزان گلوبین باعث کاهش تولید ترامرهای هموگلوبین و در نتیجه کم‌خونی می‌شود [۵و۷].

از لحاظ کلینیکی سه حالت متفاوت وجود دارد :

[1] Thalassemia
[2] Dr. Cooly

۱. حامل بیماری که نشانه بیماری را ندارد و تنها با آزمایش خون مشخص می‌شود.
۲. تالاسمی ماژور که علائم بیماری شدید را نشان می‌دهد.
۳. تالاسمی اینتر مدیا[1] حالتی که بین حامل بیماری و تالاسمی ماژور قرار دارد [۸].

در مبتلایان به تالاسمی ماژور بتا تولید زنجیره گلوبین بتا نسبت به زنجیره آلفا کاهش یافته است. برعکس در مبتلایان به تالاسمی آلفا، تولید زنجیره گلوبین آلفا نسبت به زنجیره بتا کاهش می‌یابد. تظاهرات بالینی مبتلایان به تالاسمی نتیجه ترکیبی از ساخت ناکافی هموگلوبین و تجمع نامتعادل زنجیره‌های آلفا و بتا می‌باشد. تظاهرات بیماران تالاسمی بسیار وسیع است، از موارد بدون علامت تا کم‌خونی‌های بسیار شدید متغیر است. کم خونی‌های شدید منجر به مرگ داخل رحمی یا مرگ در دوران کودکی می‌شود [۵]. علت گستردگی طیف علائم بالینی بیماران تالاسمی، تفاوت درجه‌ای است که که در آن حد ساخت گلوبین مبتلایان مختل می‌شود [٦].

بررسی پراکندگی این بیماری نشان داده که علاوه بر کشورهای حوزه مدیترانه که برای اولین بار تالاسمی در آنها تشخیص داده شد، این بیماری در آسیا و خاورمیانه و شبه قاره هند هم دیده شده است [۵و٦و۸]. درحال حاضر به علت مهاجرت مداوم انسان‌ها، کشوری وجود ندارد که این بیماری درصدی از مردم آنرا گرفتار نکرده باشد. عللی که موجب شیوع زیاد تالاسمی شده‌اند مشخص نیست، ولی تصور این است که شیوع بالا به مناطق جغرافیایی مالاریا خیز ارتباط دارد [۵]. از آنجا که بیماری مالاریا نمی‌تواند ناقلین ژن تالاسمی مینور را مبتلا سازد واجدین این صفت(ژن مغلوب) در همه‌گیری‌های مالاریا مصون مانده و بر تعدادشان افزوده شد لذا این بیماری در نواحی مالاریاخیز مانند کنار دریاها، رودخانه‌ها و مرداب‌ها شایع‌تر است [٤]. در مناطقی که تالاسمی رایج است فراوانی حامل‌های آلفا تالاسمی از ۱ تا ۹۰ درصد متنوع هستند. همچنین فراوانی حامل‌های بتا تالاسمی از ۱ درصد تا ۷۰ درصد گسترش داشته اند. گاهی حتی تنوع قابل ملاحظه‌ای در یک کشور اتفاق می‌افتد. این تخمین زده شده که در دنیا بیش‌از ۲۷۰ میلیون حامل با ژن گلوبین جهش یافته که توانایی ایجاد حالت‌های مختلف تالاسمی و بیماری‌های دیگر گلبول‌های قرمز(گلبول داسی شکل) را ایجاد کنند وجود دارد و هر سال بیش از ٤۰۰-۳۰۰ هزار کودک بیمار متولد می‌شود. بیش از ۹۵ درصد این کودکان بیمار در آسیا، هند و خاور میانه متولد می‌شوند. هرچند بعد از گذشت چند دهه، جابه‌جایی قابل ملاحظه‌ای در توزیع جهانی مشاهده شده و اکنون سهم تالاسمی در استرالیا، اروپا و آمریکای شمالی زیاد شده که ناشی از مهاجرت‌هایی است که از کشورهای تالاسمی خیز صورت می‌گیرد. بنابراین مدیریت خانواده‌ها از نژاد اقلیت، با ریسک ایجاد فرزندانی با بیماری شدید تالاسمی به یکی از مسائل مهم خونی تبدیل شده است و مشاهده شده که پس از ۵۰ سال، با بهبود شرایط اقتصادی سرعت مرگ و میر سراسری کودکان کاهش یافته است. تالاسمی به سرعت به عنوان یک مشکل اقتصادی و سلامتی مهم در کشورهای توسعه یافته مورد درمان قرارگرفت بطوریکه فرزندان مبتلا به تالاسمی که از عفونت و سوءتغذیه می‌مردند حالا زنده می‌مانند و نیاز به درمان با مدت طولانی دارند. بنابراین در سراسر جهان تالاسمی جدی گرفته شده و هر افزایشی در مشکلات هماتولوژی درتمام کشورها (توسعه یافته و درحال توسعه)جدی گرفته می‌شود [۹].

۱-٤-۱- تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

بتا تالاسمی شدید در سنین ٦ ماهگی تا ۲ سالگی تشخیص داده می‌شود. علت شروع دیر تظاهرات این بیماری

[1] Intermedia

غالب شدن تولید زنجیره بتا گلوبین بعد از چند ماه اول زندگی است. گاهی اوقات بیماری تا سنین بالاتر (۳ تا ۵ سالگی) هم تشخیص داده نمی‌شود. در زمان تشخیص معمولاً شیرخوار دچار رنگ‌پریدگی، تأخیر رشد و بزرگی شکم می‌شود [۱۰].

سطح هموگلوبین بیماران به صورت پیشرونده‌ای در تالاسمی ماژور به کمتر از ۵ گرم در دسی‌لیتر افت می‌کند و بیمار دچار علائم خستگی، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و نارسایی قلبی شدید می‌شود. بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بسته به نوع جهش ژنی معمولاً بین ماه سوم تا سال دوم زندگی نیاز به تزریق خون پیدا می‌کنند. تصمیم در تزریق خون به بیمار بستگی به توانایی کودک در جبران میزان کم‌خونی دارد [۵]. بتا تالاسمی شدید در سنین ٦ ماهگی تا ۲ سالگی تشخیص داده می‌شود. علت شروع دیر تظاهرات این بیماری غالب شدن تولید زنجیره بتا گلوبین بعد از چند ماه اول زندگی است. گاهی اوقات بیماری تا سنین بالاتر (۳ تا ۵ سالگی) هم تشخیص داده نمی‌شود [۱۱].

۱-٤-۱-۱- عوارض قلبی

مرگ مبتلایان به تالاسمی شدید در دهه دوم یا اوایل دهه سوم زندگی در اکثر موارد به دنبال نارسایی احتقانی قلبی و آریتمی‌های قلبی اتفاق می‌افتد. علت عوارض قلبی، رسوب آهن در بافت‌های قلبی و همچنین آهن آزاد(غیر پیوندی با ترانسفرین)پلاسما می‌باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد آهن ابتدا در میوکارد بطنی و بعد در سیستم هدایت قلب رسوب می‌کند [۵].

۱-٤-۱-۲- عفونت‌ها

دومین عامل شایع مرگ‌ومیر در بیماران تالاسمی ماژور عفونت می‌باشد. انتقال عفونت‌ها از راه تزریق پیاپی خون و تغییر ایمنی بیمار صورت می‌گیرد. نقش اضافه بار آهن در استعداد به عفونت کاملاً مشخص نیست اما واضح است که تعدادی از میکروارگانیسم‌ها درحضور تجمع آهن بیماری‌زاتر می‌شوند [۵].

۱-٤-۲- آمار تالاسمی در جهان

این بیماری در سراسر جهان و در همه نژادها دیده می‌شود، ولی شیوع آن در نواحی مدیترانه (ایتالیا، یونان، قبرس و جزیره سیسیل)، خاورمیانه (ایران، ترکیه و سوریه)، آسیا (هندوستان و پاکستان و ناحیهٔ جنوب شرقی) بیشتر بوده و از جنوب غربی اروپا تا خاور دور امتداد و در نواحی وسیعی از آفریقای مرکزی نیز دیده می شود [۱۲]. بروز جهش‌های ژنی تالاسمی بتا در نواحی مدیترانه، شمال آفریقا و جنوب شرقی آسیا بالاست. ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت جنوب شرقی آسیا ناقل تالاسمی آلفا می‌باشند. بروز جهش‌های ژنی ایجاد کننده تالاسمی آلفا و بتا هردو با مالاریا مرتبط می‌باشند [۵]. هفت درصد کل جمعیت جهان را بیماران تالاسمی تشکیل می دهند و سالانه ۳۰۰ هزار کودک با یکی از اختلالات هوگلوبینوپاتی به دنیا می آیند. دو روش ژن درمانی و پیوند مغز استخوان جدیدترین راه های درمان تالاسمی هستند [۱۳].

پژوهش انجام شده درموردگستردگی بیماری تالاسمی درسطح جهان شیوع این بیماری را از چند دهم درصد دربرخی از مناطق ایتالیا یا فرانسه تا ۵-۳ درصد و حتی بیشتر درمناطق دیگر از قبیل آسیای جنوب شرقی، عربستان