دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجهٔ کارشناسی ارشد

در رشته بیوشیمی

دانشکده علوم پایه

گروه علمی بیوشیمی

عنوان پایان نامه

بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت مغز و سرم موش صحرایی

استاد راهنما

دکتر مهوش جعفری

استاد مشاور

دکتر مسعود صالح مقدم

نگارش

مریم صالحی

سال تحصیلی: شهریور ۸۸– ۸۷

بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجهٔ کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی

دانشکده علوم پایه

گروه علمی بیوشیمی

عنوان پایان نامه

بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت مغز و سرم موش صحرایی

استاد راهنما

دکتر مهوش جعفری

(دانشیار بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج))

استاد مشاور

دکتر مسعود صالح مقدم

(استادیار بیوشیمی دانشگاه پیام نور)

نگارش

مریم صالحی

سال تحصیلی: شهریور ۸۸– ۸۷

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

تاریخ: ۱۳۸۸/۷/۱
شماره: ۸۸۰۱۱۶۸۸
پیوست:

دانشگاه پیام نور

خراسان رضوی

باسمه تعالی

تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان: بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت مغز و سرم موش صحرایی که توسط مریم صالحی تهیه و به هیئت داوران ارائه گردیده است مورد تائید می باشد.

تاریخ دفاع: ۸۸/۷/۱ **نمره:** ۱۹/۷۵ **درجه ارزشیابی:**

اعضای هیئت داوران:

نام و نام خانوادگی:	هیئت داوران	مرتبه علمی	امضاء
دکتر مهوش جعفری	استاد راهنما:	استادیار	
دکتر مسعود صالح مقدم	استاد مشاور:	استادیار	
دکتر خدیجه جامی الاحمدی	استاد داور:	استادیار	
آقای جواد محمدی پور	نماینده گروه آموزشی		

مشهد: خیابان امام خمینی ۴۰ – صندوق پستی: ۹۱۹ تلفن: ۸۵۲۸۵۲۸ (۰۵۱۱)
دورنگار: ۸۵۲۸۵۲۰ (۰۵۱۱) پست الکترونیک : mashhad@pnu.ac.ir

تقدیم

معبودا، این تحقیق را با نام تو آغاز کردم و در تمام لحظات آن، مرا به باغ پر گل و با طراوت یادت مهمان کردی. رنجها، مرارتها و خطرات آن را از ذهنم پاک نمودی و جای آن را آرامش کاشتی. حال که روزهای واپسین آن فرارسیده، با تمام عمق وجودم آنچه را که به خودت تعلق دارد، تقدیم ات می کنم.

تقدیم به پدر و مادرم که با بزرگواری تمام همیشه مشوق من بودند.

تقدیم به برادرانم محمد و مصطفی

تقدیر و تشکر

از استاد راهنمای گرانقدر و فرزانه سرکار خانم دکتر جعفری که صادقانه علم و معرفت خویش را در طبق اخلاص نهاده و مرا از رهنمودهای ارزنده خویش بهره مند نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

از استاد محترم جناب آقای دکترمسعود صالح مقدم که بعنوان مشاور علمی با دقت نظر فراوان، مرا دراصلاح کاستی ها و نواقص پایان نامه یاری نمودند، کمال سپاسگزاری را دارم.

از مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی و علوم اعصاب کاربردی پژوهشکده طب رزمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... جهت تأمین بودجهٔ این طرح و کمک و همکاری ایشان در تمام مراحل انجام طرح تشکر و قدردانی می نمایم.

از گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... جهت انجام مراحل مختلف تحقیقاتی این پایان نامه تشکر و قدردانی می نمایم.

در نهایت سپاس صمیمانه خود را از همکاران محترم دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... بویژه جناب آقای رضا رضایی، حسین مهدوی نسب و محمد سلیمیان به پاس کمکهای بی دریغشان، ابراز می دارم.

چکیده

مسمومیت با حشره کشهای ارگانوفسفره منجر به مهار آنزیم استیل کولین استراز می گردد که مهمترین مکانیسم مسمومیت حاد با این ترکیبات است. اثرات سمی برخی از ارگانوفسفره ها (مانند پاراکسون، دیازینون و سارین) محدود به مهار کولین استراز نمی باشد، بلکه به دنبال بحران کولینرژیک تغییرات در پارامترهای نوروتوکسیک غیر کولینرژیک مانند آسیب به غشاهای سلولی مشاهده شده است. حشره کشهای ارگانوفسفره قادر به تولید رادیکالهای آزاد و اختلال در سیستم های آنتی اکسیدان بدن هستند. در شرایط طبیعی بین تولید و حذف رادیکالهای آزاد تعادل وجود دارد. عدم تعادل در این فرآیند ها موجب استرس اکسیداتیو می گردد. هدف از این مطالعه بررسی اثر دوزهای مختلف دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت مغز و سرم موش صحرایی است.

برای رسیدن به این هدف موشهای آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به روش تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: کنترل، شم که روغن ذرت به عنوان حلال و ۳ گروه آزمایش که دوزهای مختلف دیازینون (۳۰-۱۰۰mg/kg) و پاراکسون (۰/۳-۱ mg/kg) را بصورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از تزریق، با بیهوش نمودن حیوانات به وسیله اتر، بافت مغز خارج شد. همچنین از قلب حیوانات خون گرفته و سپس سرم تهیه گردید. میزان فعالیت آنزیم های استیل کولین استراز (در بافت مغز)، بوتیریل کولین استراز (در سرم)، کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز، لاکتات دهیدروژناز، گلوتاتیون S – ترانسفراز و میزان گلوتاتیون احیاء، گلوتاتیون اکسید شده و مالون دی آلدئید دربافتها با روشهای بیوشیمیایی سنجیده شد.

نتایج نشان می دهد که دیازینون (۳۰ mg/kg <) و پاراکسون (۰/۳ mg/kg >) موجب افزایش فعالیت آنزیمهای لاکتات دهیدروژناز (مغز و سرم)، گلوتاتیون S – ترانسفراز (مغز) و سوپر

اکسید دیسموتاز (مغز) می شود، در حالیکه باعث کاهش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز سرم وکاهش غلظت گلوتاتیون (GSH) (مغز و سرم) می گردد همچنین این دو ارگانو فسفره باعث افزایش گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) (مغز) می شوند و افزایش کاتالاز مغز تنها در اثر پاراکسون مشاهده می شود. تغییرات فعالیت استیل کولین استراز (مغز) و بوتیریل کولین استراز (سرم) در اثر دیازینون و پاراکسون معنی دار نبود و افزایش غلظت MDA (مغز) تنها در اثر دیازینون مشاهده شد.

نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می کند که اثرات دیازینون و پاراکسون وابسته به دوز است و تولید رادیکالهای آزاد را القاء می کند. افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدان در هر دو بافت احتمالاً نشان دهنده فعال شدن مکانیسمهای دفاعی سلولی است و کاهش غلظت گلوتاتیون نارسایی این مکانیسم ها و ایجاد استرس اکسیداتیو می شود را نشان می دهد. اگر چه اثرات دیازینون نسبت به پاراکسون شدیدتراست، ولی با توجه به دوز بکار رفته پاراکسون که بسیار کمتر از دیازینون است، نشاندهنده سمیت بیشتر آن است.

واژگان کلیدی: پاراکسون، دیازینون، استرس اکسیداتیو، سرم، مغز، موش صحرایی

« فهرست »

عنوان **صفحه**

چکیده فارسی ۰

مقدمه

۱- ارگانو فسفره ها ۱

۱-۱- ساختمان ارگانوفسفرها ۲

۱-۲- متابولیسم ارگانوفسفره ها ۳

۱-۳- تاریخچه ارگانو فسفره ها ۴

۱-۴- مکانیسم عمل ارگانو فسفره ها ۵

۱-۵- ویژگی عوامل ارگانوفسفره ۶

۱-۵-۱- مهار غیر قابل برگشت آنزیم کولین استراز ۶

۱-۵-۲- متابولیزه شدن توسط آنزیمهای کبدی و پلاسمایی ۸

۱-۵-۳- تولید رادیکالهای آزاد ۹

۱-۶- اثرات مسمومیت با ارگانوفسفره ۹

۱-۷- علایم مسمومیت با ارگانوفسفره ها ۱۱

۱-۸- راههای تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره ها ۱۱

۱-۹- سمیت ارگانوفسفره ها ۱۲

۱-۱۰- ارگانوفسفره های مهم ۱۲

۱-۱۰-۱- دیازینون ۱۴

۱-۱۰-۲ پاراکسون ۱۷

۱-۱۰-۲-۱- مسیر متابولیکی پاراکسون ۱۹

۲- سیستم آنتی اکسیدان ۲۰

۱-۲ رادیکالهای آزاد ۲۰
۱-۱-۲- مکانیسم سمیت رادیکالهای آزاد ۲۰
۲-۱- ۲- انواع رادیکالهای آزاد ۲۰
۳-۱-۲- اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک رادیکالهای آزاد ۲۴
۴-۱-۲- دفاع سلولی در برابر رادیکالهای آزاد ۲۴
۵-۱-۲- استرس اکسیداتیو و ارزیابی آن ۳۱
۳- اثر عوامل ارگانوفسفره بر سیستم آنتی اکسیدانت ۳۲
۱-۳- ارگانوفسفره ها و پراکسیداسیون چربیها و تولید MDA ۳۴
۴- هدف از انجام مطالعه حاضر ۳۵

مواد و روشها

۱-۲- مواد و وسایل ۳۸
۱-۱-۲- مواد ۳۸
۲-۱-۲- محلول ها ۴۰
۳-۱-۲- دستگاه های مورد استفاده ۴۱
۲-۲- روشها ۴۲

نتایج

۱-۳- بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر روی سیستم آنتی اکسیدانت بافت مغز ۴۹
۲-۳- بررسی اثر دیازینون و پاراکسون برسیستم آنتی اکسیدانت سرم ۶۳

بحث

۱-۴- بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت مغز ۷۳
۲-۴- بررسی اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدانت سرم ۸۰
نتیجه گیری ۸۳

پیشنهادات ۸۴

منابع ۸۵

چکیده انگلیسی ۰

مقدمه

۱- ارگانو فسفره ها

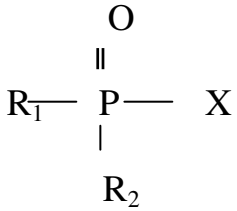
ارگانوفسفره ها از ترکیبات شیمیایی هستند که به عنوان حشره کش استفاده می شوند و بعنوان سمی ترین حشره کش ها برای حیوانات مهره دار بشمار می روند. مسمومیت با این ترکیبات یکی از مشکلات بهداشت جهانی بوده و در ایران سومین علت مسمومیت و مرگ و میر را به خود اختصاص داده است (۱). این ترکیبات در مکانهای صنعتی و همچنین به عنوان آفت کش و حشره کش در کشاورزی و باغبانی استفاده وسیعی دارند (۲).

به دلیل دسترسی آسان به این ترکیبات و سمیت بالای آنها مسمویتهای تصادفی و خودکشی متعددی را باعث می گردد که مسئول حدود ۱۰۰۰۰۰ مسمومیت در هر سال در دنیا است (۶ – ۳). بطور مثال، ۱۵ نفر در سال ۲۰۰۵ بعد از مصرف غذای آلوده به اتیون درماگراوا[1] هندوستان بطور تصادفی مسموم شدند (۷). Sudakin در سال ۲۰۰۷ در مرکز سم شناسی گزارش داد که از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۵ میزان مسمومیتها با این ترکیبات به دلیل محدود کردن مصرف این ارگانوفسفره ها در کشاورزی و مصارف خانگی توسط آژانس حمایت از محیط زیست کاهش یافته است (۷). به دلیل مسمومیت و خودکشی بسیار زیاد با این ترکیبات، مکانیسم عمل این ترکیبات از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

۱-۱- ساختمان ارگانوفسفره ها

ارگانوفسفرها استراسیدهای چرب فسفریک (P=O) و فسفونیک (P=S) می باشند. ساختمان عمومی آنها در شکل زیر نشان داده شده است:

[1] Magrawa



در شکل ریشه های R_1 و R_2 می تواند ترکیبات متفاوتی مانند آلکیل، آلکوکسی، آریل آلکوکسی، آمید، مرکاپتان و ... باشند. گروه جانبی (X) بسته به نوع ارگانوفسفره می تواند ترکیباتی مانند هالید، سیانید، تیوسیانید، فنوکسی، فسفات، تیوکین و یا گروه کربوکسیل باشد و این گروه جانبی به عنوان گروه ترک کننده[1] شناخته می شود و در هنگام ترکیب ارگانوفسفره با آنزیم از کمپلکس حاصل جدا می شود. در ترکیبات ارگانوفسفره گروههای ترک کننده قوی مانند فلورید یا گروههای آلی می توانند روی اتم فسفر قرار گیرند (۸).

۲-۱- متابولیسم ارگانوفسفره ها

ارگانوفسفره ها به راحتی از راه دستگاه گوارش (بصورت خوردن و آشامیدن) و تنفس جذب بدن می شوند. انواع لیپوفیل این ترکیبات از پوست بدن عبور می کنند و چنانچه پوست آسیب دیده باشد نفوذ دارو به بدن راحت تر صورت می گیرد. ارگانوفسفره ها بعد از ورود به بدن می توانند در بافت چربی تجمع یابند. این ترکیبات در حلالهای مختلف محلول هستند که باعث تسهیل پخش و جذب آنهامی شوند (۱). این ترکیبات از دستگاه گوارش، تنفس و تماس پوستی به بدن وارد می شوند. این ترکیبات به راحتی از سد خونی – مغزی عبور می کنند و تجمعشان در بافتهای غنی از چربی مثل مغز و بافت چربی نشانگر چربی دوست بودن آنها است (۱). مطالعات پس از مرگ در افرادی که با ارگانوفسفره ها مسموم شده اند نشان داده است که غلظت این ترکیبات در کلیه و بافت چربی بیشتر از خون و مایع زجاجیه است. در مورد دفع این ترکیبات بعضی بصورت اصلی و برخی بعد از تحمل

[1] leaving group

تغییراتی از کلیه دفع می شوند. وجود این مواد دفعی مانند پارانیتروفنل علامت خوبی برای تشخیص مسمومیت است (۱).

۳-۱- تاریخچه ارگانو فسفره ها

ترکیبات ارگانوفسفره ابتدا در سال ۱۸۰۰ توسط Lassaigne با ترکیب الکل با اسید فسفریک سنتز شدند. اولین ترکیب ساخته شده از این دسته، تترااتیل پیروفسفات[1] بود که توسط Clevmont از آلمان در سال ۱۸۵۴ معرفی شد. در سال ۱۹۳۲ توسط Lange و Krueger ترکیبات دی متیل و دی اتیل فسفر و فلوئوریدات معرفی شدند که استنشاق این مواد منجر به ایجاد حالت خفگی و تاری دید شد.

تاکنون بالغ بر دو هزار ترکیب مختلف از این دسته برای مصارف حشره کشی از جمله پاراتیون و مالاتیون ساخته شده است (۹). قبل و در طی جنگ جهانی دوم عواملی از این خانواده ساخته شد که به عنوان عوامل جنگی (عوامل اعصاب) مورد استفاده قرار گرفتند. این عوامل بسیار سمی تر از پاراتیون بودند مانند سارین، سومان و تابون که ساخت آنها توسط آلمانیها بصورت سری و مخفیانه صورت می گرفت. بعدها دانشمندان انگلیسی و آمریکایی ترکیب سمی دی ایزوپروپیل فلوئور و فسفات[2] را ساختند (۹). در سال ۱۹۵۰ انواع ترکیبات هتروسیکلیک، آروماتیک و نفتیل کاربامات ساخته شد که بسیار سمی بوده و قدرت بالایی داشتند. از این دسته سوین و بایگون جهت مصارف حشره کشی مورد استفاده قرار گرفتند (۹). در جنگ عراق علیه ایران در سال ۱۹۸۴ در جزیره مجنون از تابون و خردل گوگردی علیه سربازان ایرانی استفاده شد (۱۰و۱۱). در سال ۱۹۸۷ و ۱۹۸۸ سارین در طی حمله به حلبچه توسط نیروهای عراق مورد استفاده قرار گرفت (۱۲).

[1] IEPP
[2] DEP

۴-۱- مکانیسم عمل ارگانو فسفره ها

ارگانوفسفره ها با پیوند کووالان به اسید آمینه سرین موجود در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز[1] متصل می شوند. ترکیب حاصله پایدار بوده و خودبخود هیدرولیز نمی شود و یا اینکه هیدرولیز آن در بعضی ترکیبات ارگانوفسفره چندین روز طول می کشد و عملاً فعالیت AChE متوقف می شود. برای برقراری فعالیت آنزیمی بایستی منتظر سنتز آنزیم جدید بود که بیشتر از یک هفته زمان لازم دارد یا آنزیم مهار شده را توسط ترکیباتی مانند اکسایم ها مجدداً فعال نمود. به دلیل پایدار بودن کمپلکس آنزیم فسفریله، فعال سازی مجدد آنزیم باید هر چه سریعتر انجام شود زیرا ترکیب حاصل وارد مرحله جدیدی می شود که در آن یک ریشه دیگر (مثلاً R_2) از فسفات جدا شده و ترکیب باقی مانده وارد پدیده پیری[2] می شود که از کمپلکس قبلی خیلی پایدارتر بوده و امکان فعال سازی مجدد غیر ممکن است (۱۳- ۱۵).

پدیده پیری آنزیم بسته به نوع ارگانوفسفره در مدت زمان متفاوتی ایجاد می شود. سریعترین آن مربوط به سومان ۴ دقیقه و بیشترین زمان آن در مورد VX است که ۴۸ ساعت طول می کشد. حشره کشهای ارگانوفسفره احتمالاً چندین روز لازم دارند تا آنزیم را دچار پدیده پیری نمایند (۱۳- ۱۵). بنابراین تنها راه حل کمبود آنزیم، تولید آنزیم جدید است. ارگانوفسفره ها به روش مشابهی با گروه هیدروکسیل سرین جایگاه فعال آنزیمهای دیگر نیز واکنش می دهند. نمونه هایی از این آنزیمها که با نام کلی سرین پروتئاز از آنها یاد می شود شامل تریپسین، کیموتریپسین، کربوکسیل استرازهای غیر اختصاصی و آریل استرازها هستند. به جز موارد اخیر که قادر به تجزیه برخی ارگانوفسفره ها است مهار بقیه این آنزیمها در بروز مسمویتها ناشی از این عوامل نقش چندانی ندارند، به جز اینکه با اتصال

[1] Acetyl Cholinesteras = AChE
[2] Aging

به سم مقدار موثر سم را در جریان خون کاهش می دهند. نوعی آنزیم کربوکسیل استراز که بـه اسـتراز هدف نوروپاتی[1] معروف است توسط برخی ارگانوفسفره ها قابل مهار اسـت و بـه نظـر مـی رسـد در ایجاد پلی نوروپاتی تاخیری ناشی از این سموم اپیدوپید[2] نقش داشته باشد (۱۶).

۱-۵- ویژگی عوامل ارگانوفسفره

۱-۵-۱- مهار غیر قابل برگشت آنزیم کولین استراز: همانطور که ذکر شـد مهـار ایـن آنزیمهـا توسط ارگانوفسفره ها هفته ها طول می کشد و به علت پدیده پیری غیر قابـل برگـشت اسـت. آنـزیم فسفریله شده به آهستگی هیدرولیز می شـود و بـه علـت وقفـه تنفـسی در مـسمومیتهای شـدید و در صورت عدم درمان مرگ سریع رخ می دهد (۱۷).

آنزیمهای کولین استراز به دو دسته تقسیم می شوند:

الف) استیل کولین استراز یا کولین استراز I: استیل کولین به عنـوان یـک نوروترنـسمیتر نقـش مهمی در سیستم عصبی مرکزی به عهده دارد و در پدیده های رفتاری، حافظه، یـادگیری و بیماریهـای دژنراتیو عصبی دخیل می باشد. استیل کولین توسط آنزیم استیل کولین استراز به استیل کـوآ و کـولین هیدرولیز می گردد (۱۸). استیل کولین استراز یا کـولین اسـتراز حقیقـی در مغـز و اریتروسـیت تعـداد زیادی از گونه ها وجود دارد که موجب هیدرولیزاستیل کولین با سرعت بالاتری نسبت بـه سوبـسترای بوتیریل کولین می شود. فرم دیگری از کولین استراز نیـز وجـود دارد کـه موجـب هیـدرولیز بوتیریـل کولین با سرعت بیشتری نسبت به استیل کولین می گردد که به آن بوتیریل کولین استراز گفته می شود و در سرم بسیاری از گونه ها وجود دارد (۱۹و۲۰). آنزیم اسـتیل کـولین اسـتراز بـه دو فـرم متفـاوت

[1] Nearopathy target esterase
[2] OPIDP

کروی و نامتقارن وجود دارد. فرم کروی این آنزیم در مغز به صورت مونـومر، دیمـر یـا تترامـر اسـت (۱۸و ۲۱).

عوامل ارگانوفسفره با اتصال به گروه هیدروکسیل ریشه سرین جایگاه فعال آنـزیم اسـتیل کـولین استراز، کمپلکس فسفوریل استراز ایجاد می نمایند. این کمپلکس کـه در اثـر هیـدرولیز و جـدا شـدن ریشه R_3 صورت می گیرد، آنزیم را به ترکیب فسفریله، غیرفعال و نـسبتاً پایـداری تبـدیل مـی نمایـد. فعال سازی مجدد آنزیم با اکسایم ها، نظیر پرالیدوکسایم، امکان پذیر می باشد. در صـورتی کـه ریـشه های R_1 و R_2 نیز دآلکیله شوند، آنزیم به شکل آلکیلوفسفریله تبدیل می گردد. این واکـنش برگـشت پذیر نبوده و به عنوان پدیده پیری شناخته می شود.این آنزیم در گلبولهای قرمز، ششها، طحـال و پایانـه های عصبی و ماده خاکستری مغز یافت شود. این آنزیم برای هیدرولیز اسـتیل کـولین در پایانـه هـای عصبی و ایجاد عمل دپلاریزاسیون و رپلاریزاسیون در سیستم عصبی لازم است (۲۲-۲۴)

ب) استیل کولین هیدرولاز یا کولین استراز کاذب: این آنزیم بـه نـام بنزیـل کـولین اسـتراز یـا کولین استراز II نیز خوانده می شود. این آنزیم در کبد، پانکراس، قلب، ماده سفید مغـز و سـرم یافـت می شود. البته نقش بیولوژیکی آن به خوبی شناخته نشده است (۱۷).

همچنین ارگانوفسفره ها مهار غیر قابل برگشت آنزیم بوتیریل کولین استراز را نیز انجام می دهند. از آنجاییکه بوتیریل کولین استراز سوبستراهای غیر کولینی را نیز هیـدرولیز مـی کنـد بوتیریـل کـولین استراز کاذب نیز نامیده می شود (۱۷).

مطالعات مختلف تغییر در فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را نشان می دهـد. مطالعـات Carr و همکاران نشان دادند که تجویز پاراکسون بصورت داخل صفاقی به موش صحرایی به مـدت ۲ سـاعت به میزان mg/kg ۱، فعالیت استیل کولین استراز در نواحی مختلف مغز به میزان ۵۰ تا ۸۲ درصـد مهـار

گردید (۲۵). مطالعات شادنیا و همکاران نشان دادند که ۲۱ نفر شاغل در تولید کننده سموم ارگانوفسفره به مدت ۹۷ ماه ، فعالیت استیل کولین استراز در گلبول های قرمز تفاوت معنی داری را نشان نداد (۲۶). همچنین مطالعات اخگری و همکاران نشان دادند که تجویز مالاتیون با دوز های ppm ۱۰۰، ۳۱۶ ، ۱۰۰۰ ، ۱۵۰۰ یک قسمت در میلیون قسمت[1]، به مدت ۴ هفته در موش صحرایی ، فعالیت استیل کولین استرازدر دوزهای بیشتر از ppm ۱۰۰ در لنفوسیت و گلبول های قرمز کاهش یافت اما در دوز ppm ۱۰۰ تغییرات معنی داری را نشان نداد (۲۷).

۲-۵-۱- متابولیزه شدن توسط آنزیمهای کبدی و پلاسمایی: هیدرولیز توسط انواع آنزیمهای استراز (مانند پاراکسوناز که استراز نوع A است) موجود در پلاسما و میکروزومها و یا سیتوکروم P_{450} کبدی رخ می دهد. اکسیداسیون بخشی از روند متابولیزم برخی از عوامل ارگانوفسفره ها است (۲۸). مهار ایجاد شده بوسیله اکثر این عوامل توسط فعال کننده های کولین استراز قابل برگشت است، اما هنگامیکه پدیده پیری در استیل کولین استراز فسفریله اتفاق می افتد، مهار تقریباً غیر قابل برگشت است. سرعت پدیده پیری برای عوامل مختلف متفاوت است. به جز عامل اکی تیوفات این عوامل بسیار محلول در چربی هستند و بعضی نیز بسیار ناپایدارند (۲۹). ترکیبات ارگانوفسفره به سایر استرازها نیز متصل می شوند، این مسئله احتمالاً یکی از دلایل اثرات تاخیری مسمومیت با حشره کشهای ارگانوفسفره است. همچنین احتمال درگیری فاکتورهای نوروتروفیک هم در مراحل اولیه ایجاد اختلالات بویژه بعد از مسمومیت با دی ایزوفلوروفسفات دیده شده است (۲۹). حلالیت در چربی و فعالیت ذاتی این ترکیبات مهمترین عامل کشندگی این ترکیبات است (۲۹).

[1] One Part Per million = ppm

۳-۵-۱- تولید رادیکالهای آزاد: بسیاری از حشره کشها از جمله ارگانوفسفره ها اثرات بیولوژیکی خود را از طریق حمله الکتروفیلی به اجزای سلولی انجام می دهند و در نتیجه رادیکالهای آزاد اکسیژن را تولید می کنند. این ترکیبات علاوه بر مهار آنزیم استیل کولین استراز می توانند با لیپیدهای غشای سلولی وارد واکنش شوند. در حقیقت تغییر در ساختار غشای سلولی به دو علت (۱) اثرات مستقیم این ترکیبات بر غشای سلولی و (۲) افزایش پراکسیداسیون چربیها رخ می دهد.

۶-۱- اثرات مسمومیت با ارگانوفسفره ها :

اثرات ناشی از مسمومیت با این ترکیبات متنوع و پیچیده است. مهمترین عوارض کلینیکی مسمومیت با ارگانوفسفره ها ناشی از مهار استیل کولین استراز است (۳۰). مهار استیل کولین استراز منجر به تجمع استیل کولین می گردد که به دنبال بحران کولینرژیک، تشنج و Status epilepticus از ۲ تا ۶ ساعت منجر به ضایعه مغزی و مرگ می گردد (۳۱).

۱- اثرات موسکارینی

۲- اثرات نیکوتینی

۳- اثرات سیستم مرکزی اعصاب[1].

● **گیرنده های کولینرژیک:** گیرنده های کولینرژیکی به دو نوع گیرنده های نیکوتینی و گیرنده های موسکارینی تقسیم می شوند. این طبقه بندی بر اساس اثر دو دارو منشاء گرفته از گیاهان (نیکوتین و موسکارین) صورت گرفته است. گیرنده های موسکارینی جز گیرنده های جفت شده با G پروتئین ها می باشند، در حالیکه گیرنده های نیکوتینی متعلق به گیرنده های ایزوتروپیک یا دریچه دار لیگاندی می باشند (۳۲).

[1] Centeral Neuron System = CNS