

سموم ارگانوفسفره

۱- مقدمه

ارگانوفسفره ها و کاربامات ها عوامل شیمیایی مہار کننده کولین استراز بوده که به طور عمدہ به عنوان حشرہ کش مورد استفادہ قرار می گیرند. سموم ارگانوفسفرہ از شایع ترین سموم مورد استفادہ در دنیا می باشند. این ترکیبات به عنوان گازهای شیمیایی جنگی نیز مورد استفادہ قرار می گیرند و به نام گاز اعصاب معروف هستند. کاربرد آن ها در صنایع نظامی به دوران جنگ جهانی دوم برمی گردد. این ترکیبات همچنین شایع ترین علت مسمومیت با سموم دفع آفات می باشند.

رواج مصرف سموم ارگانوفسفرہ به علت کارایی مناسب در دفع آفات و پایداری کم آن ها در محیط می باشد، زیرا این عوامل ساختمان شیمیایی ناپایداری داشته و در خلال چند روز بعد از مصرف تبدیل به رادیکال های غیرسمی می شوند.

اولین ترکیب از این گروه تترا اتیل پیروفسفات (TEPP) می باشد که در سال ۱۸۵۴ سنتز و برای اولین بار به وسیلہ آلمان ها در خلال جنگ جهانی دوم مورد استفادہ قرار گرفت. این ترکیب به علت حلالیت در آب و جذب سریع به عنوان یکی از سمی ترین سموم ارگانوفسفرہ محسوب می گردد. مسمومیت با سموم ارگانوفسفرہ در حالاتی نظیر تماس های شغلی، مانند کارگران شاغل در صنایع تولیدکنندہ سموم در فرآیند سنتز و بسته بندی، و کشاورزان در هنگام استفادہ از این سموم دیده می شود. از دیگر دلایل بروز مسمومیت می توان به مسمومیت های تصادفی که بیشتر در بچه ها مشاهده می شود و یا مسمومیت های عمدی در بالغین با هدف خودکشی یا تمارض

به خودکشی، اشاره نمود. از دیگر موارد مسمومیت با این سموم، استفاده از این عوامل جهت مقاصد تروریستی می‌باشد (مانند حادثه مترو توکیو در سال ۱۹۹۵ که همراه با استفاده از گاز اعصاب سارین بوده است).

طیف سمیت سموم ارگانوفسفره متغیر می‌باشد:

۱- ترکیبات با سمیت بالا: بیشتر برای کشاورزی یا مقاصد نظامی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پاراتیون نمونه‌ای از این گروه است که به منظور استفاده در کشاورزی مناسب می‌باشد و یکی از عوامل شایع مسمومیت و مرگ و میر ناشی از سموم ارگانوفسفره در انسان می‌باشد.

۲- ترکیبات با سمیت متوسط: که بیشتر به عنوان سموم دفع آفات در دامداری و دامپروری مورد استفاده قرار می‌گیرند، که می‌توان به کلرپیریفوس، تری کلروفون و رونل اشاره نمود.

۳- ترکیبات با سمیت کم: که بیشتر جهت مقاصد باغبانی و یا مصارف خانگی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مانند: مالاتیون (جدول-۱).

۲- توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک

سموم ارگانوفسفره گروهی هتروژن از ترکیبات هستند که همگی از اسید فسفریک مشتق می‌شوند و دارای دو زنجیره جانبی آلی و یک زنجیره جانبی اضافی می‌باشند. این زنجیره می‌تواند حاوی گروه‌هایی نظیر سیانید، تیوسیانات، هالید، فسفات، فنوکسی، تیوفنوکسی و یا کربوکسیلات باشد.

بیشتر این ترکیبات خیلی سریع از راه تماس (پوست، مخاط دستگاه تنفس، گوارش و ملتحمه) جذب می‌شوند. این سموم را به دو دسته مهارکننده‌های مستقیم و غیرمستقیم آنزیم استیل کولین استراز تقسیم می‌نمایند. انجام متابولیسم (بیشتر از طریق آنزیم‌های سیتوکروم P₄₅₀ کبدی)

برای فعال کردن مهارکننده‌های غیرمستقیم ضروری است. پاراتیون مثالی از گروه مهارکننده‌های غیرمستقیم آنزیم استیل کولین استراز می‌باشد. زیرا این ترکیب در ابتدا باید به وسیله جایگزینی یک اکسیژن به جای گوگرد در اثر فرآیند متابولیسم به فرم فعال خود یعنی پاراکسون تبدیل شود. سموم ارگانوفسفره معمولاً حلالیت بالایی در چربی دارند.

دفع این ترکیبات و متابولیت‌های آنها از طریق ادرار صورت می‌گیرد؛ نیمه عمر دفعی بسیاری از ترکیبات ارگانوفسفره نامعلوم است.

سموم ارگانوفسفره به آنزیم استیل کولین استراز متصل شده و آن را فسفریله می‌نمایند. این امر موجب اختلال در فعالیت آنزیم جهت تجزیه نوروترانسمیتر استیل کولین می‌شود. استیل کولین یکی از مهم‌ترین واسطه‌های شیمیایی در پایانه‌های عصبی محسوب می‌گردد که توسط آنزیم استیل کولین استراز به اسید استیک و کولین هیدرولیز می‌گردد و این عمل از انتقال بیش از حد پیام‌های عصبی در سیناپس‌ها جلوگیری می‌کند. لذا در نتیجه مهار آنزیم استیل کولین استراز و اختلال در روند تجزیه استیل کولین، تجمع بیش از حد این واسطه شیمیایی در پایانه‌های عصبی (پایانه عصب-عضله، گانگلیون‌های اتونوم و سیستم اعصاب مرکزی) اتفاق می‌افتد.

مهار آنزیم کولین استراز در چند مرحله صورت می‌گیرد و به صورت پیش‌رونده بعد از ۳۶-۲۴ ساعت به یک پیوند غیرقابل برگشت تبدیل می‌شود. مهار آنزیم استیل کولین استراز به وسیله سموم ارگانوفسفره در ابتدا به وسیله پیوند یونی صورت می‌گیرد که در نهایت به سمت یک پیوند کووالان و غیرقابل برگشت پیشرفت می‌کند. این فرآیند ۴۸-۲۴

ساعت زمان برده و به نام پدیده Aging معروف است. این دوره زمانی به عنوان يك فاصله زمانی بحرانی (Critical Interval) محسوب می‌گردد، زیرا در خلال این زمان تجویز آنتی‌دوت مؤثر بوده و باعث برگشت فرآیند مهار آنزیم می‌شود. زمانی که پدیده Aging تکمیل شود امکان فعالیت مجدد آنزیم وجود ندارد. اگرچه زمان Aging معمولاً ۲۴-۴۸ ساعت طول می‌کشد، اما گازهای اعصاب مانند سومان دارای زمان Aging بسیار کوتاهی می‌باشند.

در انسان دو گروه عمده آنزیم کولین استراز وجود دارد:

۱- کولین استراز حقیقی (Acetyl-cholinesterase or True cholinesterase) که بیشتر در بافت عصبی (ماده خاکستری مغز)، گلبول‌های قرمز خون و پایانه عصبی-عضلانی یافت می‌شود.

۲- کولین استراز کاذب (Pseudo-cholinesterase or Butyryl-cholinesterase) که بیشتر در سرم، پلاسما، گلبول‌های سفید خون، بافت عصبی (ماده سفید مغز)، کبد و پانکراس یافت می‌شود.

اگرچه اکثر سموم ارگانوفسفره هر دو نوع کولین استراز را مهار می‌کنند، با این وجود گاز اعصاب Vx تنها کولین استراز حقیقی را مهار می‌کند.

تجمع و فراوانی استیل کولین در ابتدا باعث تحریک و سپس فلج انتقال عصبی در سیناپس‌های عصبی کولیزژیک زیر می‌شود:

- ۱- سیستم اعصاب مرکزی
- ۲- انتهای اعصاب پاراسمپاتیک و تعداد محدودی از اعصاب سمپاتیک مانند غدد عرق (اثرات موسکارینی)
- ۳- انتهای اعصاب سوماتیک (پایانه عصبی-عضلانی)
- ۴- سیناپس‌های گانگلیونیک سیستم اتونوم (اثرات نیکوتینی)

۳- تظاهرات بالینی

۳-۱- مسمومیت حاد

علائم و نشانه‌های مسمومیت با سموم ارگانوفسفره بستگی به عواملی مانند نوع ماده، مقدار ماده، زمان و راه تماس دارد. علائم اولیه ممکن است از یک سری علائم خفیف مانند سندرم شبه آنفلوانزا تا علائم بالقوه تهدیدکننده حیات متغیر باشند. علائم مسمومیت ممکن است خیلی زود به دنبال تماس با سموم ایجاد شود اما در برخی موارد بسته به نوع ماده و یا راه مصرف ممکن است به صورت تأخیری ایجاد شوند. سریع‌ترین زمان بروز علائم و نشانه‌های مسمومیت در تماس استنشاقی و تأخیری‌ترین زمان بروز علائم و نشانه‌ها، مربوط به تماس پوستی می‌باشد (هرچند گاز اعصاب VX می‌تواند به دنبال تماس پوستی موجب بروز سریع علائم سمیت شود). در خصوص نوع ماده مصرفی، این نکته که ترکیب موردنظر در گروه سموم ارگانوفسفره مستقیم‌الاثری یا غیرمستقیم‌الاثری باشد، متفاوت است. به عنوان مثال، در مسمومیت با پاراتیون علائم و نشانه‌های مسمومیت ممکن است در ۲۴-۶ ساعت اول بعد از تماس مشاهده نشود.

به طور خلاصه، معمولاً علائم مسمومیت با سموم ارگانوفسفره در خلال ۱۲-۴ ساعت اول بعد از تماس ظاهر شده ولی بروز تابلوی کامل مسمومیت ممکن است تا ۲۴ ساعت به طول انجامد. علائم و نشانه‌های مسمومیت معمولاً شامل علائم موسکارینی بوده که به دنبال آن یافته‌های درگیری سیستم اعصاب مرکزی و سپس تظاهرات نیکوتینی مشاهده می‌شود (جداول ۲ و ۳).

علائم و نشانه‌های گوارشی معمولاً در مراحل اولیه بعد از مصرف خوراکی سموم ارگانوفسفره مشاهده می‌شود. تماس با آئروسول‌های این ترکیبات به صورت شاخص با تظاهرات ریوی و علائم چشمی مشخص می‌گردد.

پانکراتیت همراه با افزایش آمیلاز خون و هیپرگلیسمی یک یافته غیرشایع ولی مشخص ناشی از مسمومیت با سموم ارگانوفسفره است، زیرا این سموم به علت عصبگیری کولینرژیک آسینی‌های غده پانکراس، باعث افزایش سرعت ترشح آسینی‌ها می‌شوند.

مرگ، معمولاً "ثانویه به ایست تنفسی ناشی از ضعف عضلات تنفسی، دیپرسیون سیستم اعصاب مرکزی و افزایش ترشحات راه‌های هوایی می‌باشد. برنکوواسپاسم یک عامل تداخل‌کننده است. مرگ و میر در بیماران که تحت درمان قرار نگیرند، معمولاً در خلال ۲۴ ساعت اول اتفاق افتاده و در بیماران درمان شده، معمولاً در خلال ۱۰ روز اول حادث می‌شود. مرگ تأخیری (بعد از ۱۵ روز از وقوع مسمومیت حاد خوراکی)، ممکن است ناشی از آریتمی‌های بطنی باشد.

۲-۳- سندرم حد واسط (Intermediate syndrome)

این سندرم شامل فلج عضلات پروکسیمال اندام، عضلات فلکسور گردنی، عضلات تنفسی و اعصاب مغزی حرکتی می‌باشد. علایم پارالیتیک بین ۹۶-۲۴ ساعت بعد از بروز مسمومیت و برطرف شدن فاز کولینرژیک ظاهر می‌شود. این علایم ۳۲-۵ روز به طول می‌انجامد. بسیاری از بیماران در این دوران نیاز به حمایت تنفسی دارند. یافته‌های الکترومیوگرافیک مطرح‌کننده اختلال عملکرد در سیناپس عصب-عضله (Post Synaptic Neuromuscular Junction) می‌باشد.

۳-۳- نوروپاتی محیطی تأخیری (Delayed Peripheral Neuropathy)

نوروپاتی محیطی تأخیری می‌تواند در حضور یا فقدان فاز سمی کولینرژیک ایجاد شود، زیرا بسیاری از سموم ارگانوفسفره نوروٹوکسیک بوده و مهارکننده‌های ضعیف آنزیم

استیل کولین استراز هستند. این عارضه به طور معین با پارستزی، درد و یا کرامپ عضلانی در ناحیه ساق پا شروع شده که به دنبال آن آتاکسی، ضعف و افتادگی انگشتان (Toe Drop) مشاهده می‌شود. این عارضه به سرعت به سمت فلج شل پیشرفت می‌کند، که می‌تواند نمایی صعودی شبیه به سندرم گیلن-باره داشته باشد. رفلکس‌های وتري کاهش یافته و ممکن است در جاتی از اختلال عمل کرد حسی مشاهده شود. پاتولوژی زمینه‌ای شامل یک دژنراسیون دیستال (Wallerian) آکسون‌های بلند اعصاب محیطی راه‌های صعودی و نزولی نخاع می‌باشد. پدیده دمیلینه شدن به صورت ثانویه اتفاق می‌افتد. اعتقاد بر این است که این عارضه پاتولوژیک زمانی اتفاق می‌افتد که یک سم ارگانوفسفره با خاصیت نورتوکسیک به آنزیم Neurotoxic Esterase متصل شود (این آنزیم مسئول حفظ عملکرد نوروئی می‌باشد). بعد از زمان Aging که به عنوان دوره کمون برای علائم بالینی در نظر گرفته می‌شود، پیوند فسفریل استر هیدرولیز شده و آنزیم نورتوکسیک استراز با یک گروه باردار آزاد می‌شود که در این حالت منجر به دژنراسیون آکسونی می‌گردد.

بیماری ممکن است برای ۲-۳ ماه پیشرفت نماید و آتروفی عضلات ایجاد گردد. بیماران دچار اختلالات شدید، اغلب عملکرد کامل خود را به دست نمی‌آورند. اختلالات حسی زودتر بهبود می‌یابند. درمان با آتروپین و اکسایم‌ها تأثیری بر سیر بیماری ندارد.

نوروپاتی محیطی تأخیری می‌تواند در خلال ۵-۱ هفته بعد از تماس با سموم ارگانوفسفره مشخصی مانند: Malathion, Parathion, Trichloronate, Trichlorfon, Leptophos, Mipafos, O-cresylphosphate و Tamaron ایجاد شود.

۴- تشخیص مسمومیت حاد

تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها معمولاً براساس یافته‌های بالینی است. شایع‌ترین تابلوی مسمومیت عبارت است از: وجود بوی مشخصه (مشابه سیر)، میوز، افزایش ترشحات راه‌های هوایی، اشک ریزش، برادیکاردی و اختلالات گوارشی در بیماران. وجود شرح‌حالی از تماس جهت تشخیص کمک‌کننده است ولی در اغلب موارد شرح‌حال دقیق وجود ندارد. بروز علائمی نظیر کوما، ادم ریوی، آتاکسی، سایکوز، تنگی‌نفس، سیانوز، فاسیکولاسیون، پانکراتیت، برادیکاردی، ضعف و فلج عضلانی مطرح‌کننده مسمومیت شدید می‌باشد.

در مواردی که در تشخیص مسمومیت تردید وجود دارد، بررسی آزمایشگاهی میزان فعالیت آنزیم کولین استراز و مشاهده کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی یا کاذب کمک‌کننده است. با این وجود، اگر شک به مسمومیت با سموم ارگانوفسفره وجود دارد، درمان را نباید تا زمان تأیید آزمایشگاهی به تعویق انداخت.

علاوه بر مسمومیت با عوامل ارگانوفسفره سایر مواردی که می‌توانند منجر به کاهش فعالیت آنزیم پ‌سودوکولین استراز شوند عبارتند از: بیماری‌های پارانشیم کبدی (هپاتیت ویروسی، سیروز، احتقان کبدی ثانویه به نارسایی احتقانی قلب، کارسینوما متاستاتیک کبدی)، کاهش میزان آلبومین سرم، تفاوت‌های ژنتیکی در افراد (به‌طور طبیعی در ۳٪ افراد، فعالیت این آنزیم پایین است که البته این امر در سایر مسمومیت‌ها تأثیر می‌باشد)، سوء تغذیه و بارداری.

کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز سرمی قبل از کولین استراز حقیقی اتفاق می‌افتد و یک شاخص حساس از تماس با سموم ارگانوفسفره می‌باشد. با این وجود، کاهش فعالیت کولین استراز حقیقی به میزان ۲۵٪ یا بیشتر معیار واقعی بروز مسمومیت است.

در بیماران دچار مسمومیت شدید با سموم ارگانوفسفره که تحت درمان قرار نگیرند، کولین استراز حقیقی با سرعت ۱-۵/۰ درصد در روز بازسازی می‌شود. فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی ممکن است بین ۹۰-۱۲۰ روز طول کشیده تا به مقادیر طبیعی برگردد. در صورتی که فعالیت کولین استراز سرمی در عرض چند روز تا چند هفته طبیعی می‌شود.

در بیماران که تحت درمان با پیرالیدوکسیم قرار می‌گیرند، فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی معمولاً سریع‌تر از فعالیت آنزیم کولین استراز کاذب افزایش می‌یابد.

به طور خلاصه، تشخیص مسمومیت با سموم ارگانوفسفره براساس ۴ معیار صورت می‌گیرد:

- ۱- شرح حال دقیق درخصوص تماس با یک سم دفع آفات
- ۲- وجود علائم و نشانه‌های تحریک بیش از حد گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی و نیکوتینی
- ۳- کاهش فعالیت آنزیم‌های کولین استراز حقیقی و کاذب
- ۴- پاسخ به درمان با آتروپین و اکسایم‌ها

۵- تشخیص افتراقی

- ۱- مسمومیت با کاربامات‌ها: دوره کوتاه مسمومیت و فقدان علائم درگیری سیستم اعصاب مرکزی و عدم پاسخ به درمان با اکسایم‌ها به نفع مسمومیت با کاربامات‌ها می‌باشد.
- ۲- مسمومیت با عوامل نیکوتینی: مانند مسمومیت با پچ‌های (Patch) نیکوتین و تنباکو.

- ۳- مسمومیت با عوامل دارویی که منجر به بروز میوز می‌شوند: مانند مسمومیت با اپیوئیدها، کلونیدین، مصرف موضعی پیلوکارپین، عوامل سداتیو- هیپنوتیک‌ها (اتانول، بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و پروبامات)، فنوتیازین‌ها، فن‌سیکلیدین و گوانابنز
- ۴- خونریزی ناحیه پونز که منجر به ایجاد میوز می‌شود.
- ۵- گاستروآنتریت ممکن است با یک مسمومیت خفیف با سموم ارگانوفسفره اشتباه شود.
- ۶- مسمومیت با سایر داروهای مهارکننده‌های کولین استراز مانند نئوستیگمین، پیریدوستیگمین و فیزوستیگمین
- ۷- برونکوره و دیسترس تنفسی ناشی از آسم، اسیدوز متابولیک، ادم یا آمبولی ریوی و سالیسیلیسم باید با توجه به فقدان علائم و نشانه‌های بالینی نظیر سیالوره، اسهال، کرامپ‌های عضلانی، میوکلونوس و یا فاسیکولاسیون از مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها افتراق داده شوند.
- ۸- سندرم گیلن- باره: در صورت مراجعه تأخیری بیمار، نوروپاتی محیطی اولین تظاهر مسمومیت است.
- ۹- مسمومیت با قارچ‌ها: دو گونه قارچ *Inocybe* و *Clitocybe* که حاوی ماده موسکارین هستند، می‌توانند ایجاد مسمومیت با علائم و نشانه‌های مشابه با مسمومیت ناشی از ارگانوفسفره‌ها نمایند. در این گونه موارد، فقدان علائم نیکوتینی به تشخیص افتراقی کمک می‌کند.
- ۱۰- تشنج‌های ناشی از علل عفونی، متابولیک، ارگانیک، ایدیوپاتیک و یا سایر علل توکسیک را باید با توجه به فقدان یافته‌های موسکارینی و نیکوتینی از مسمومیت با سموم ارگانوفسفره افتراق داد.
- ۱۱- سندرم محرومیت ناشی از عوامل آرامبخش- خواب آور و نیز مسمومیت با کوکائین و یا سایر سمپاتومیمتیک‌ها به

علت ایجاد علائمی مانند تاکیکاردی، هیپرتانسیون، تشنج، میدریاز، ترمور و کلونوس با مسمومیت ناشی از سموم ارگانوفسفره تشخیص افتراقی دارند.

۶- یافته‌های آزمایشگاهی

- ۱- هیپوکالمی، هیپرگلیسمی
- ۲- لکوسیتوز با یا بدون شیفیت به چپ که ممکن است ثانویه به افزایش آزاد سازی کاتکول آمین ها از ناحیه مدولای آدرنال ایجاد گردد.
- ۳- در آنالیز ادرار، پروتئین اوری و گلوکز اوری ممکن است مشاهده گردد.
- ۴- افزایش آمیلاز سرم در موارد درگیری پانکراس مشاهده می‌شود.
- ۵- در ECG این بیماران ممکن است سینوس تاکیکاردی ثانویه به تحریک سمپاتیک مشاهده شود. در صورت غلبه فعالیت سیستم پاراسمپاتیک یافته‌هایی مانند برادیکاردی سینوسی، بلوک دهلیزی- بطنی، طولانی شدن فاصله QT، بلوک کامل قلبی و آسیدستول مشاهده می‌گردد. سایر تغییرات عبارتند از: تغییر در موج T و قطعه ST و تاکیکاردی بطنی چند شکلی (Torsade de pointes)
- ۶- در بررسی رادیوگرافیک قفسه سینه، باید به دنبال شواهدی از پنومونیت ناشی از هیدروکربنها، ادم ریوی با منشأ غیرقلبی و پرهوایی مترادف با برونکواسپاسم بود.
- ۷- یافته‌های اختصاصی مسمومیت عبارتند از: کاهش در فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی و کاذب. کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی برای مسمومیت با سموم ارگانوفسفره اختصاصی‌تر است و مترادف با فعالیت آنزیم

کولین استراز سیناپس‌های عصبی است. با این وجود، اندازه‌گیری فعالیت این آنزیم به راحتی امکان‌پذیر نیست. فعالیت آنزیم کولین استراز سرمی شاخصی غیراختصاصی‌تر اما در عین حال حساس‌تر از وقوع مسمومیت است و به راحتی قابل انجام در بسیاری از مراکز درمانی می‌باشد. با توجه به این که اندازه‌گیری فعالیت آنزیم کولین استراز به فوریت امکان‌پذیر نیست، بنابراین در تصمیم‌گیری و هدایت درمان کاربردی ندارد، اما برای تشخیص و پیگیری بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

فعالیت آنزیم کولین استراز سرمی معمولاً قبل از بروز علائم بالینی به میزان کمتر از ۵۰٪ کاهش می‌یابد. به عنوان یک تقسیم‌بندی کلی در صورتی که فعالیت آنزیم کولین استراز سرمی به ۲۰-۵۰ درصد میزان طبیعی برسد، علائم خفیف مسمومیت و در موارد ۱۰-۲۰ درصد نرمال، مسمومیت متوسط و در موارد کمتر از ۱۰ درصد نرمال با علائم شدید مسمومیت همراه است. این تقسیم‌بندی در مرحله حاد مسمومیت کاربرد دارد.

۷- درمان

۷-۱- اقدامات درمانی عمومی (General Management)

۷-۱-۱- اقدامات حمایتی اولیه

برقراری و حفظ راه های هوایی و تأمین اکسیژن‌اسیون کافی جزء اولین اقدامات درمانی محسوب می‌شود. در این بیماران آتروپین باید تا زمان خشک شدن ترشحات تجویز شود و تا زمانی که بیمار به میزان کافی آتروپینیزه شود، ساکشن مکرر راه های هوایی معمولاً ضروری است.

لوله‌گذاری داخل تراشه در موارد مسمومیت شدید به علت ترشحات بیش از حد، کاهش سطح هوشیاری و یا ضعف عضلات

تنفسي در اغلب موارد ضروري است. استفاده از سوکسينيل کولين به منظور انجام انتوباسيون به علت ايجاد آپنه طولاني مدت در موارد مسموميت با سموم ارگانوفسفره توصيه نمي‌شود و از مصرف آن بايد اجتناب نمود. اگر بلوك عصبي-عضلاني موردنياز باشد، استفاده از عوا مل غيردپلاريزان مانند روکوروניوم توصيه مي‌شود.

۷-۱-۲- حمايت تنفسي

ونتيلاسيون کافي در اين بيماران به علت شايع بودن ديسترس تنفسي بسيار ضروري است. ديسترس تنفسي علت اصلي مرگ و مير در بيماران بدحال مي‌باشد. پالس اکسي‌متری مداوم، تجويز آنتي دوت، تهويه مکانیکی و بستري نمودن بيمار در بخش‌هاي مراقبت‌هاي ويژه در درمان صحيح بيماران ضروري است.

۷-۱-۳- آلودگي زدائي

قبل از اجام هرگونه اقدام در جهت آلودگي زدائي از بيمار استفاده از وسايل حفاظت شخصي نظير ماسک تنفسي و دستکش و لباس مناسب جهت کادر درمانی الزامي است، ضمناً مکانی که در آن آلودگي زدائي بيمار انجام مي‌شود بايد از تهويه کافي و مناسب برخوردار باشد.

۷-۱-۳-الف- آلودگي زدائي پوستي

شامل خارج کردن لباس‌هاي آلوده بيمار، شستشوي اوليه پوست با آب و صابون و شستشوي بعدي با آب و الکل اتيليك مي‌باشد.

۷-۱-۳-ب- آلودگي زدائي دستگاه گوارش

ايجاد استفراغ به وسيله تجويز اپيکا توصيه نمي‌شود. لاواژ معده با استفاده از لوله‌هاي بزرگ دهاني- معدي بايد صورت گيرد. در عين حال بايد از بروز

آسپیرا سیون پید شگیری نمود زیرا حلال بسیاری از سموم ارگانوفسفره ترکیبات نفتی می‌باشد که در صورت آسپیراسیون باعث ایجاد پنومونیت می‌شوند. تجویز زغال فعال شده به میزان ۱ g/Kg به صورت خوراکی توصیه می‌شود. اگرچه، در مورد بعضی از سموم ارگانوفسفره مانند مالاتیون فاقد کارایی است. تجویز مسهل مانند سوربیتول و یا سیترات منیزیوم به شرط عدم وجود اسهال، توصیه می‌شود.

۷-۱-۴- سایر درمان‌های علامتی- حمایتی

در صورت بروز تشنج، آریتمی‌های قلبی و تغییرات وضعیت همودینامیک، در مان برا ساس استانداردهای موجود انجام می‌گیرد.

۷-۲- درمان اختصاصی با آنتی دوت

۷-۲-۱- آتروپین (جدول-۴)

آتروپین آنتاگونیست رقابتی استیل کولین در گیرنده‌های موسکارینی است. این دارو آنتی‌دوت اختصاصی در موارد مسمومیت با سموم ارگانوفسفره است که با استیل کولین در محل سیناپس‌ها رقابت نموده و اثرات موسکارینی و اثرات CNS آن را بلوک می‌کند.

استفاده از آتروپین به ویژه در خشک نمودن ترشحات و بهبود وضعیت تنفسی بیمار کمک‌کننده است. آتروپین بر روی گیرنده‌های نیکوتینی هیچ گونه اثری ندارد، بنابراین ضعف عضلانی و دپرسیون تنفسی با وجود آتروپین نیز سیون کافی همچنان پابرجا باقی می‌ماند. آتروپین به محض شك به مسمومیت با سموم ارگانوفسفره باید تجویز شود، و در عین حال پاسخ بیمار به درمان باید به دقت ارزیابی گردد. عدم پاسخ ————— دوز اولیه (Test dose) آتروپین قویاً مطرح کننده مسمومیت با سموم

ارگانوفسفره است. در خلال تجویز آتروپین، اکسیژن‌سیون مناسب و مانیتورینگ قلبی بیمار ضروری است، زیرا اکسیژن‌سیون کافی، خطر بروز تحریک‌پذیری بطنی ناشی از آتروپین را به حداقل می‌رساند.

دوز اولیه آتروپین ۱-۲ mg در بالغین و ۰/۰۵ mg/Kg در بچه‌ها می‌باشد. بهترین راه تجویز، راه وریدی است، اما تزریق عضلانی نیز مؤثر است. برنامه درمانی براساس پاسخ به دوز اولیه برای هر بیمار اختصاصی است. علائم و نشانه‌های آتروپین‌زاسیون عبارتند از: فلاشینگ، خشکی ترشحات راه‌های هوایی و میدریاز (در صورت وجود مردمک‌های ته‌سنجاقی). همچنین اگر بیمار از ابتدا دچار برادیکاردی باشد، به دنبال آتروپین‌زاسیون کافی، ضربان قلب بیمار به حد نرمال یا تاکیکاردی افزایش می‌یابد.

لازم است دوزهای مکرر آتروپین هر ۳۰-۱۵ دقیقه برای بیمار تجویز شود. میزان آن ۲ mg در بالغین و ۰/۰۵ mg/Kg-۰/۰۲ در بچه‌ها به صورت داخل وریدی می‌باشد. دوزهای متناوب معمولاً برای کنترل علائم و نشانه‌های موسکارینی کافی است؛ اما در مورد بیماران دچار مسمومیت شدید، انفوزیون مداوم وریدی با دوز ۰/۰۸-۰/۰۲ mg/Kg/h در برخی موارد موردنیاز است. علائم و نشانه‌های آتروپین‌زاسیون بیش از حد عبارتند از: تب، دلیریوم و ایلتوس.

آتروپین ممکن است برای ۲۴ ساعت موردنیاز باشد و باید به صورت تدریجی قطع گردد. تجویز طولانی مدت آتروپین و قطع تدریجی آن به ویژه در موارد مسمومیت با سموم ارگانوفسفره لیپوفیل توصیه می‌شود.

۷-۲-۲- پراالیدوکسیم (جدول-۵)

پراالیدوکسیم (2-PAM chloride, Protopam) آنتی‌دوت اختصاصی در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره است. پراالیدوکسیم می‌تواند

باعث دفسفریلاسیون آنزیم استیل کولین استراز شده و در نتیجه آنزیم را مجدداً فعال نماید، و بنابراین هم آثار موسکارینی و هم نیکوتینی ناشی از مسمومیت با سموم ارگانوفسفره را دتوکسیفیه نماید. ضمناً "پرالیدوکسیم دارای اثرات آنتی کولینرژیک نیز می باشد. علایم و نشانه های ناشی از درگیری CNS به طور حاد بهبود می یابد، هرچند پرالیدوکسیم به عنوان یک عامل کواترنری (آمین چهارتایی) از نظر تئوری نمی تواند از سد خونی- مغزی عبور نماید. از آنجایی که کارایی این درمان وابسته به زمان است، لذا دارو باید در خلال ۴۸-۲۴ ساعت اول بعد از تماس تجویز شود. از این رو توصیه می شود که در کلیه بیماران دارای علایم بالینی قابل توجه، دارو در اسرع وقت تجویز شود. همزمان با تجویز اکسیم (Oxime) تجویز آتروپین به منظور از بین بردن اثرات موسکارینی حاد باید انجام شود.

دوز اولیه پرالیدوکسیم ۱-۲ g در بالغین و ۲۵-۵۰ mg/Kg در بچه ها به صورت داخل وریدی است که در خلال ۳۰-۱۵ دقیقه تجویز می شود. در موارد مسمومیت های تهدیدکننده حیات، نصف دوز کلی را می توان در عرض ۲ دقیقه برای بیمار تجویز نمود.

اثرات پرالیدوکسیم در عرض ۴۰-۱۰ دقیقه بعد از تجویز دوز اولیه مشاهده می شود که به صورت بهبود علایم و نشانه های مسمومیت و کاهش دوز آتروپین مورد نیاز مشخص می شود.

بعد از دوز اولیه، انفوزیون مداوم داخل وریدی پرالیدوکسیم به میزان ۱۰-۲۰ mg/Kg/h تا ماکزیمم ۵۰۰ mg/h در درمان موارد شدید مسمومیت با سموم ارگانوفسفره مفید است. همچنین دوز نگهدارنده پرالیدوکسیم را می توان هر ۱ ساعت و سپس هر ۴-۸ ساعت تا زمانی که علایم و نشانه های

بالینی بیمار برطرف شود و دیگر نیازی به تجویز آتروپین نباشد، ادامه داد. در صورت باقی ماندن علائم و نشانه های مسمومیت بعد از ۴۸ ساعت و یا تماس بیمار با سموم ایجاد کننده سندرم حد واسط، باید از بیمار الکترومیوگرافی (EMG) به عمل آید. در صورت غیر طبیعی بودن EMG، تجویز پرالیدوکسیم باید تا طبیعی شدن EMG ادامه یابد. تجویز وریدی مداوم پرالیدوکسیم باعث برقراری سطوح درمانی ثابت گردیده و در نتیجه ممکن است در فعال سازی مجدد آنزیم استیل کولین استراز مؤثرتر باشد. بقا یا عود علائم و نشانه های مسمومیت معمولاً دلیلی بر ناکافی بودن درمان با پرالیدوکسیم می باشد.

پرالیدوکسیم داروی بی خطری است و عوارض جانبی آن معمولاً به دنبال تجویز سریع دارو مشاهده می شود. این عوارض شامل: اختلالات بینایی، گیجی، مانیای، سردرد و تاکیکاردی است. بلوک عصبی-عضلانی و ضعف عضلانی جزء عوارض غیر شایع دارو می باشند. از آنجا که دفع پرالیدوکسیم کلیوی است، در بیماران دچار نارسایی کلیوی باید با احتیاط تجویز شود.

پرالیدوکسیم دارای سمیت کمی است و در عین حال در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره دارای اثرات درمانی مفیدی است، لذا توصیه می شود که دوز اولیه آن در کلیه بیماران دارای علائم و نشانه های مشکوک به مسمومیت با سموم ارگانوفسفره، تجویز شود.

۷-۳- سایر اقدامات درمانی

۷-۳-۱- قلیایی کردن سرم

قلیایی کردن سرم به وسیله تجویز بی کربنات سدیم تا میزان $\text{pH}=7.5$ می تواند در تخریب مولکول های ارگانوفسفره مفید باشد، زیرا سموم ارگانوفسفره استرهای اسید فسفریک

هستند و هیدرولیز قسمت استری مولکول با افزایش pH ازدیاد می‌یابد.

۷-۳-۲- کنتراندیکاسیون های درمانی

در مسمویت حاد با سموم ارگانوفسفره ها باید از تجویز فنوتیازین ها، رزپین، باربیتورات ها، اپیوئیدها، عوامل پاراسمپاتومیمتیک، تئوفیلین و فروسماید اجتناب نمود. تجویز اپی نفرین در بیماران سیانوتیک می تواند موجب افزایش هیپوکسی و متعاقب آن فیبریلاسیون بطنی برگشت ناپذیر گردد.

۸- بستری نمودن و پیگیری بیماران

کلید بیماران که با قصد خودکشی اقدام به مصرف سموم ارگانوفسفره نموده اند، باید تحت ارزیابی های روان شناسی قرار گیرند. پیگیری این بیماران بیشتر بر روی ارزیابی علایم و نشانه های نوروپاتی محیطی و سایر علایم و نشانه های تأخیری که عبارتند از: عصبی بودن، اختلال حافظه، میالژی، لتارژی، سردرد و شکایات گوارشی متمرکز می‌باشد.

کاربامات ها

۱- مقدمه

کاربامات ها گروهی از حشره کش ها می‌باشند که از اسید کاربامیک مشتق می‌شوند. این عوامل دارای کاربرد وسیعی بوده و در کشاورزی و مصارف خانگی بر علیه حشرات مورد استفاده قرار می‌گیرند. جدول- ۶ این سموم را براساس کاهش شدت سمیت آن ها فهرست بندی می‌کند.

کاربامات ها مهارکننده های برگشت پذیر آنزیم کولین استراز می‌باشند. این ترکیبات باعث کاربامیله شدن آنزیم کولین استراز می‌شوند و در نتیجه مانند مسمومیت با سموم

ارگانوفسفره منجر به تجمع استیل کولین در سیناپسها می‌گردند. کاربامات‌ها از راه استنشاق، مخاط دستگاه گوارش و از طریق پوست جذب می‌شوند.

۲- تظاهرات بالینی

از آنجایی که هم کاربامات‌ها و هم سموم ارگانوفسفره، مهارکننده‌های آنزیم کولین استراز می‌باشند، لذا هر دو آن‌ها می‌توانند باعث ایجاد کریزهای کولینرژیک شوند، که علائم مربوطه در جدول ۳ فهرست شده است. با این وجود بین تظاهرات بالینی این سموم تفاوت‌هایی وجود دارد که می‌تواند در تشخیص افتراقی ناشی از آن‌ها کمک‌کننده باشد. این تفاوت‌ها عبارتند از:

۱- در مسمومیت با کاربامات‌ها، سندرم بالینی خوش‌خیم‌تر و دارای دوره کوتاه‌تری است. زیرا کاربامات‌ها باعث مهار برگشت‌پذیر آنزیم کولین استراز می‌شوند.

۲- برخلاف سموم ارگانوفسفره، کاربامات‌ها به میزان کمی در سیستم اعصاب مرکزی نفوذ می‌کنند، بنابراین مسمومیت با کاربامات‌ها می‌تواند تظاهراتی از مسمومیت با سموم ارگانوفسفره بدون حضور علائم و نشانه‌های درگیری سیستم اعصاب مرکزی مانند تشنج باشد. تشنج یک نشانه نادر در این نوع مسمومیت است.

۳- برخلاف سموم ارگانوفسفره، ارزیابی فعالیت آنزیم کولین استراز حقیقی و کاذب معیار قابل اعتمادی در تأیید تشخیص مسمومیت با کاربامات‌ها نمی‌باشد، زیرا فعالیت آنزیم در خلال چندین ساعت به حد طبیعی برمی‌گردد.

۳- درمان

درمان مسمومیت‌های علامت‌دار ناشی از کاربامات‌ها عبارت است از:

۱- برقراری و حفظ راه های هوایی، تثبیت علائم حیاتی بیمار، خارج کردن سم به وسیله لواژ معده (در صورت مسمومیت خوراکی)، خارج کردن کفش و لباس‌های آلوده بیمار و تمیز نمودن مناسب پوست (در موارد تماس‌های پوستی). در موارد مسمومیت‌های گوارشی استفاده از زغال فعال شده و مسهل کاربرد دارد.

۲- آتروپین داروی انتخابی در درمان مسمومیت با کاربامات‌ها می‌باشد. دوز آن $2-5 \text{ mg}$ به صورت داخل وریدی در بالغین است که معمولاً تا زمان بروز علائم و نشانه‌های آتروپینیزاسیون (خشکی دهان، فلاشینگ و میدریاز) تجویز می‌شود. در تعداد قابل توجهی از بیماران تجویز آتروپین تنها برای ۶-۱۲ ساعت ضرورت دارد. اکسیژناسیون در بیماران باید در خلال درمان با آتروپین به خوبی برقرار گردد. دوز آتروپین در بچه‌ها 0.05 mg/Kg است که با دوز $0.02-0.05 \text{ mg/Kg}$ ادامه می‌یابد. دلیل استفاده از آتروپین در درمان مسمومیت با کاربامات‌ها به علت اثرات آنتاگونیستی آن بر گیرنده‌های موسکارینی است.

در موارد شدید مسمومیت، تحت نظر گرفتن بیمار برای مدت حداقل ۲۴ ساعت توصیه می‌شود. بیماران باید از نظر علائم و نشانه‌های مسمومیت با حلال‌های فرآورده نیز تحت نظر باشند. حلال کاربامات‌ها معمولاً الکل متیلیک و یا هیدروکربورها می‌باشد.

ادم ریوی و نارسایی تنفسی، یافته‌های غیرشایع در مسمومیت با کاربامات‌ها می‌باشند و همانند علایم و نشانه‌های CNS، در صورت وجود، مطرح کننده مسمومیت با سایر سموم حشره‌کش مانند سموم ارگانوفسفره می‌باشند. در این موارد اقدامات علامتی- حمایتی کاربرد دارد.

در مسمومیت با کاربامات‌ها به تنهایی، استفاده از پرالیدوکسیم توصیه نمی‌شود، زیرا پدیده کاربامیدله شدن آنزیم، برگشت‌پذیر است. در ضمن پرالیدوکسیم می‌تواند باعث کاهش اثر آنتی‌دوتی آتروپین در درمان اولیه مسمومیت با کاربامات‌ها گردد.

کاربرد پرالیدوکسیم در مسمومیت با کاربامات‌ها تنها در دو حالت صورت می‌گیرد:

- ۱- زمانی که نوع سم عامل مسمومیت نامعلوم است.
 - ۲- زمانی که بیمار دچار مسمومیت همزمان با سموم ارگانوفسفره و کاربامات‌ها می‌باشد.
- بهبودی در مسمومیت با کاربامات‌ها معمولاً کامل است.

References:

1. Brent J., et al (Eds), Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Elsevier Mosby Inc, Philadelphia, 2005.
2. Dart R.C., et al (Eds), Medical Toxicology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed., 2004.
3. Olson K.R., et al (Eds), Poisoning and Drug Overdose. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 4th ed., 2004.
4. Goldfrank L.R., et al (Eds), Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Co., New York, 7th ed., 2002.
- 5- True B.L., Dreisbach R.H. HandBook of Poisoning, Prevention, Diagnosis and Treatment. CRC Press Co., London, 13th ed., 2002.
6. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. (Eds), Clinical Toxicology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2001.
- 7- Schonwald S. Medical Toxicology, A Synopsis and Study Guide. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
8. Haddad, L.M., Shannon, M.W., Winchester J.F. (Eds), Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 3rd ed., 1998.
- 9- Viccellio P., et al (Eds), Emergency Toxicology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2nd ed., 1998.
- 10- Ellenhorn, M.J. Ellenhorn, Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.