مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره دوازدهم، شمارهٔ ۱، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۹، صفحه ۸۵-۷۱

مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره

مهرداد رفعتی رحیم زاده (MSc)[1*]، علی اکبر مقدم نیا (PhD)[2]

۱- گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۸/۸/۲۰ ، اصلاح: ۸۸/۹/۱۸، پذیرش: ۸۸/۱۲/۱۹

خلاصه

ترکیبات ارگانوفسفره از حشره کش ها و آفت کش های مهم هستند که اشکال مورد استفاده آنها در جنگ شیمیایی به عوامل اعصاب معروفند. وجود آنها یکی از مشکلات اصلی کلینیکی در دنیا با هزاران قربانی در سال است. این ترکیبات با مهار فعالیت استیل کولین استراز، باعث تجمع استیل کولین در تعدادی از سیناپس های مغزی و بخشهای مختلف محل اتصال عضله عصب می شوند. در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره چهار سندرم بالینی، بحران کلینرژیک، سندرم بینابینی، نوروپاتی تأخیری و اختلال مزمن عصبی–روانی ناشی از ارگانوفسفره تعریف شده است. هر کدام از این سندرم ها دارای علائم و نشانه های خاص خود هستند.

تعیین فعالیت استیل کولین استراز حقیقی در خون کامل یک روش دقیق و در عمل بسیار مشکل است. اما اندازه گیری فعالیت بوتیریل کولین استراز یا استیل کولین استراز کاذب (موجود در پلاسما) در خون کامل یا پلاسما، یک روش غربالگری سریع، مناسب و سودمند، تشخیص مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره است ولی دارای حساسیت و اختصاصیت بالایی نیست. همچنین بررسی میزان تخریب تولیدات آنها در پلاسما و ادرار قابل انجام است ولی محدود به آزمایشگاههای اختصاصی بوده و مقرون به صرفه نمی باشد. درمان سنتی و استاندارد شامل درمان حمایتی، سم زدایی و درمان با آنتی دوت سولفات آتروپین به تنهایی یا به همراه یک اکسیم خواهد بود. بعضی داروهای دیگر مانند گیلکو پیرولات، بیکربنات سدیم و سولفات منیزیم نیز ممکن است در بعضی موارد کاربرد داشته باشند. ولی هنوز سئوالات بی جواب فراوانی در درمان مسمومیت با ارگانوفسفره وجود دارند.

بیماران با مسمومیت متوسط تا شدید که کمک های اولیه و درمان طبی اورژانسی برای آنها انجام شده، ممکن است بقاء یابند. هرچند، وجود آریتمی قلبی و نارسایی تنفسی توأم با بیش آگهی ضعیف است. نهایتا تشخیص اولیه و بررسی دقیق و درمان مناسب عوارض، کاهش مرگ و میر را به همراه دارد. در این مقاله مروری به مسمومیت ناشی از عوامل ارگافسفره پرداخته خواهد شد.

واژه های کلیدی: ***ارگانوفسفره، حشره کش ها، آفت کش ها، عوامل اعصاب، استیل کولین استراز، آلودگی زدایی، آتروپین سولفات، اکسیم ها.***

مقدمه

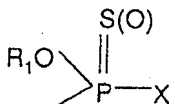
دیدگاه کلی: در سالهای اخیر به دلیل رشد و توسعه جوامع و نیز سهولت دسترسی به داروها و سموم، میزان شیوع مسمومیت ها به طور چشمگیری افزایش یافته است (۱). امروزه مسمومیت ها از علل مهم مراجعه به بیمارستانها می باشند. با توجه به آمارهای جهانی، بطور مثال در آمریکا سالانه میلیونها نفر به دلیل مسمومیت به بیمارستانها مراجعه می کنند. همچنین مسمومیت ها در ایران نیز شیوع بالایی دارند. در واقع مسمومیت ها مهمترین عامل بیماریهای حاد در بسیاری از کشورهای توسعه یافته هستند (۲)، معمولا شدت مسمومیت در جوانان و بزرگسالان حاد است، که اغلب علت آن مصرف بیش از اندازه داروهای خوراکی و یا سوء استفاده از بعضی داروها، عوامل محیطی، صنعتی، محصولات کشاورزی در دسترس بصورت عمدی و یا تصادفی است. اما مسمومیت در بچه ها بیشتر بصورت تصادفی می باشد (۴و۳). در کل حوادث ناشی از مسمومیت ها با توجه به گسترش جغرافیایی در هر منطقه خاص و نوع ماده سمی در هر ناحیه و هر کشور کاملاً متفاوت می باشند (۶و۵). بسیاری از مسمومیت ها از نوع دارویی و مابقی جزء مسمومیت های غیردارویی هستند که علل شایع آنها به ترتیب داروها، هیدروکربن ها، سموم ارگانوفسفره، ترکیبات آنتی کولینرژیک طبیعی (تاتوره) یا شیمیایی، مرگ موش، اوپیات ها، منواکسیدکربن،

* مسئول مقاله:
آدرس: دانشگاه علوم پزشکی بابل، دفتر گروه پرستاری، تلفن: ۲۲۳۴۶۹۵-۰۱۱۱
e-mail:m.rafrahim@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

الکل، قارچ ها، گزش حشرات و حیوانات و مواد اسیدی یا بازی (با شیوع کمتر) می باشند (۷و۵). در بعضی از مناطق برای مبارزه با آفات نباتی، سموم مربوطه، خصوصاً از نوع ارگانوفسفره به وفور توزیع می شود و بدلیل سهولت دست یابی به آنها بالطبع مسمومیت ناشی از آنها نیز از همه انواع دیگر سموم شایع تر می باشد، بطوریکه مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره یکی از مشکلات اصلی کلینیکی در دنیا، بخصوص جهان سوم است که در صورت ابتلا با مرگ و میر بالایی همراه است (۹و۸و۵).

ساختمان: بیش از ۱۰۰ نوع ترکیبات حاوی عوامل ارگانوفسفره در سطح وسیع تجاری در جهان با فرمولهای مختلف وجود دارند که به عنوان حشره کش در زراعت و کشاورزی، دامپروری و مصارف خانگی (به عنوان مرگ موش) مورد استفاده قرار می گیرند (۱۱و۱۰). ساختمان عمومی ترکیبات ارگانوفسفره به صورت زیر می باشد (۱۲) (شکل ۱).



شکل ۱. ساختمان کلی حشره کش های ارگانوفسفره

این ترکیبات معمولاً از استرهای فسفات تشکیل می شوند که شامل اتم فسفات مرکزی و سه زنجیره آلی فرعی می باشد که دو تای آنها اتیل (ethyl) یا متیل (methyl) و دیگری که بیشتر اختصاصی است برای از بین بردن حشره بکار می رود (۱۳). در اکثر حشره کش های ارگانوفسفره گروههای R_1 و R_2 که توسط گروههای متیل یا اتیل اشغال می شود، اغلب به شکل «thio»(P=S) مورد استفاده قرار می گیرد. در این مکان متابولیسم دسولفوراسیون اکسیداتیو صورت می گیرد و بدین ترتیب ترکیب ارگانوفسفره یا آنتی کولین استراز (به شکل P=O) فعال می شود (۱۲). گروههای جانبی متغیر بوده و از طریق باند با فسفر یا به طور مستقیم (Phosphinates)، از طریق یک اکسیژن (فسفات ها) یا از طریق نیتروژن (phosphoramidates) تحقق می پذیرد (۱۴). پس از اینکه ارگانوفسفره استیل کولین استراز را فسفوریله کرد، استخلاف X یا گروه ترک کننده (leaving group) از آن جدا شده و سبب هیدرولیز می گردد و به این ترتیب آنزیم رها می گردند (۱۱).

توکسیکو کینتیک و توکسیکو دینامیک: توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک سموم ارگانوفسفره، نه فقط از نظر شیوه و گستردگی در معرض قرار گرفتن، بلکه از نظر ساختمان شیمیایی نیز متفاوت است (۱۵). لذا در ذیل به توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک عوامل ارگانوفسفره بصورت کلی پرداخته می شود.

توکسیکوکینتیک: کینتیکس هر گروه شیمیایی وابستگی زیادی به فاکتورهای متعدد فیزیکوشیمیایی ترکیب دارد. راههای ورود سم به بدن (پوستی، مخاطی، استنشاقی یا خوراکی) می توانند پارامترهایی مثل جذب موضعی یا سیستمیک را تغییر دهند. همچنین نحوه توزیع سم در بدن، چگونگی متابولیسم یا هیدرولیز اندوژنیک و تداخل با استرازهای غیر اختصاصی، کینتیکس این سموم را تحت الشعاع قرار می دهند (۱۶).

جذب، توزیع، ذخیره: بیشتر حشره کش های ارگانوفسفره توکسیکوکینتیکس مشابهی دارند (۱۳). عمدتا از طریق خوراکی، تماس با پوست و استنشاقی و بندرت به داخل عضلانی یا وریدی مصرف می شوند (۱۷). بیشتر حشره کش های ارگانوفسفره ساختار مولکولی غیر قطبی داشته و چربی دوست هستند، لذا به سرعت بعد از استنشاق یا مصرف گوارشی جذب می شوند. گرچه جذب پوستی ترکیبات ارگانوفسفره آهسته می باشد ولی اگر بصورت طولانی مدت در معرض آنها قرار گیرند، ممکن است مسمومیت شدید بدنبال داشته باشند. ترکیبات ارگانوفسفره بعد از جذب، به سرعت در چربی، کبد، کلیه ها و غدد بزاقی تجمع می یابند، عبور این ترکیبات از سد خونی– مغزی نسبت به هم الگوی متفاوتی دارند (۱۸).

بیوترانسفورماسیون: ترکیبات ارگانوفسفره بعد از جذب در بدن تحت واکنش های فراوان بیوترانسفورماسیون (متابولیسم) قرار می گیرند. به دلیل اینکه ترکیبات ارگانوفسفره چربی دوست هستند به آسانی در پوست نفوذپذیری خواهند داشت. عمدتاً واکنش های بیوترانسفورماسیون به سمت شکل گیری ترکیب بیشتر قطبی شده، هدایت می شود تا ترکیب، قابلیت دفع از کلیه را پیدا کند. در اصطلاح بیولوژیک (زیستی) ترکیبات ارگانوفسفره، ممکن است به بعضی از متابولیت هایی تبدیل شوند که سمیت آنها بطور معین تغییر می یابد. به جز، فسفات ها و فسفونات ها، بیشتر ترکیبات ارگانوفسفره باید تحت متابولیسم قرار گیرند تا عمل کنند، یا بطور بالقوه مهار خیلی پائین، به سمت استیل کولین استراز (AChE) نشان می دهند. هر چند، در بدن موجود زنده، قدرت آنتی کولین استراز می تواند بطور قابل توجهی افزایش یابد و منجر به آثار سمی شود اما در مجموع از نظر بیوشیمیایی به نفع سم زدایی می باشد. گاهی بیوترانسفورماسیون میتواند ترکیبات ارگانوفسفره را فعال نماید یا آنها را به ترکیبات فعال تر دیگر تبدیل نماید. ولی هدف اصلی سم زدایی ترکیبات ارگانوفسفره، تبدیل آنها به متابولیت غیر سمّی خواهد بود. گاهی بیوترانسفورماسیون ترکیبات ارگانوفسفره می تواند، متابولیتهای بسیار سمی تولید کند. حتی اگر مقدار متابولیت های شکل یافته در این واکنش ها پائین باشد، آنها از نظر سم شناسی جایگاه خاصی خواهند داشت (۱۹).

واکنش بیوترانسفورماسیون که به عنوان یک ترکیب شیمیایی خارجی وارد سیستم زیستی می شود، معمولاً به دو مرحله یا فاز واکنشی تقسیم می شود. در واکنش های مرحله اول، یک گروه قطبی مانند گروه هیدروکسیل (OH–)، کربوکسیل (COOH–)، تیول(SH–) و آمینو(NH2–) در مولکول اصلی دچار اکسیداسیون، احیاء یا هیدرولیز می شود. متابولیت های تشکیل شده نسبت به ترکیبات منشاء خود بیشتر خواص سمی خواهند داشت، ولی بعضی متابولیتهای غیر سمی می توانند به همان اندازه تشکیل شوند. در واکنش های مرحله دو، متابولیتهای قطبی با مواد درون زا مانند گلوکورونیدها، سولفات ها، استات ها و اسیدهای آمینه ممزوج شده و قابل حل در آب می باشند که می توانند به سهولت در ادرار ترشح شوند. هر چند، در ترکیبات ارگانوفسفره، به طور قابل قبولی، واکنش های بیوترانسفورماسیون به روند فعال سازی و سم زدایی تقسیم بندی شده است، اما باید بیان داشت که در روند متابولیک ترکیبات ارگانوفسفره، سیستمهای مختلف آنزیمی در واکنشهای شیمیایی که به طور مکرر در بیوترانسفورماسیون ترکیبات ارگانوفسفره اتفاق می افتد، نقش دارند (۱۹).

دفع: دفع متابولیت ها بیشتر از طریق ادرار و با مقادیر کم از مدفوع و هوای بازدمی انجام می گیرد. بعضی از ارگانوفسفره ها که در چربی ذخیره نمی شوند ساعتها و بعضی دیگر بدلیل ذخیره وسیع در چربی، روزها طول می کشد تا از بدن دفع شوند (۱۸).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

توکسیکودینامیک: سم ارگانوفسفره با فسفوریلاسیون هیدروکسیل سرین موجود در آنزیم سبب مهار کولین استراز می شود. مهار فعالیت استیل کولین استراز در خون، مغز و بافتها، وابسته به زمان است. گستردگی مهار استیل کولین استراز بستگی به مقدار ثابت آنزیم و زمان اتصال سم به آن دارد. این مهار منجر به تجمع استیل کولین (ACh) در عقده های خودکار و انتهاهای اعصاب پس عقده ای، بعضی سیناپس های مرکزی و محل اتصال عصب عضله خواهد شد، که پیامد آن، اتصال استیل کولین (ACh) به گیرنده های موسکارینی و تحریک آنها (در پس عقده های خودکار، سیستم عصبی مرکزی، قلب، غدد برزاقی و عضلات صاف) و اتصال به گیرنده های نیکوتینی (در عقده های خودکار، عضلات اسکلتی و سیستم عصبی مرکزی) است (۲۰).

فعالیت خودبخودی آلکیل فسفوریلات (Alkyl phosphorylate) استیل کولین استراز (AChE) بستگی به نوع ترکیب شیمیایی ترکیبات ارگانوفسفره دارد. بیشترین ترکیبات استفاده شده در حشره کش های ارگانوفسفره بصورت دو متیل (مثل malathion, dimethoate,dichlorus, demeton-s-methyl) یا دو اتیل (مثل parathion, diazinon, chlopyrifos) هستند که گروههای استر در اتصال با اتم فسفر به ترتیب تولید دی متیل فسفوریلات استیل کولین استراز یا دی اتیل کولین استراز می کنند. سرعت فعالیت خود به خودی دی متیل فسفوریلات استیل کولین استراز کاملاً به شرایط بیمار بستگی دارد، حتی اگر اقدامات درمانی برای او انجام نشود. در مسمومیت با حشره کشهای دی اتیل فسفوریلات پس از شروع اقدامات درمانی انتظار بهبودی سریع نمی رود. داروهایی می توانند مهار آنزیم را معکوس نمایند که دارای ساختمان مولکولی مناسب برای چفت (fit) شدن در سطح مهارکننده استیل کولین استراز باشند. وسعت و فعالیت مجدد عوامل دارویی بستگی به حالت شیمیایی مهار شده استیل کولین استراز، ماهیت و غلظت موجود در محل و طول مدت دارد. آنزیم فسفوریله شده ممکن است توسط دآلکیلاسیون (dealkylation) گروه سرین در جایگاه فعال استیل کولین استراز دچار «پیری» (aged) شود که مقدار پیر شدن بستگی به ساختمان ترکیب ارگانوفسفره دارد. «پیری» آنزیم فسفوریله گاهی سبب خارج شدن آنزیم از چرخه فعالیت می شود. سنتز مجدد آنزیم جدید در کبد برای برگشتن به فعالیت طبیعی آن ضروری است (۲۰).

استنباط بالینی توکسیکو کینتیک و توکسیکو دینامیک ارگانوفسفره: ساختمان شیمیایی حشره کش ارگانوفسفره و وجود دیگر عناصر در فرمولاسیون و کیفیت شروع علائم مسمومیت نقش دارند. در حقیقت خیلی از حشره کش های ارگانوفسفره چربی دوست هستند و در چربی بدن پخش شده و ذخیره می شوند و دفع آنها نیز به آهستگی اتفاق می افتد. شدت مسمومیت ممکن است بعد از ۱۲ تا ۳۶ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن افزایش یابد، مسمومیت ممکن است طولانی شود یا بعد از ظاهر شدن، وضعیت بالینی به سوی بهبودی، عود نماید. توکسیکودینامیک کمک می کند که اهمیت و ارزش اقدامات درمانی در مسمومیت، خصوصا به دنبال دی اتیل فسفات بهتر درک شود (۱۸).

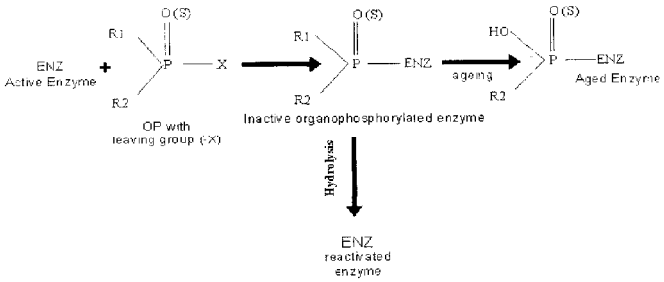
پاتوفیزیولوژی اثرات توکسیک: استیل کولین، استر اسیداستیک و الکل کولین به طور عمده در وزیکولهای ترمینال یا انتهای عصب پاراسمپاتیک وجود دارند (۲۱). در حالت طبیعی حدود ۳۰۰۰۰۰ وزیکول در پایانه های هر صفحه حرکتی وجود دارد. استیل کولین بلافاصله بعد از آزاد شدن به درون فضای سیناپسی، شروع به فعال کردن گیرنده های کولینرژیک می کند و این عمل تا زمانی که در فضای سیناپسی وجود دارد، ادامه می یابد (۲۲). استیل کولین میانجی است که توسط همه آکسون های حرکتی که در طناب نخاعی به سمت بالا می روند هم استفاده می شود. همچنین استیل کولین یک نقش مرکزی در سیستم عصبی خودکار بازی می کند. بعلاوه میانجی تمام نرونهای پیش عقده ای خودکار و فیبرهای پاراسمپاتیک پس عقده ای نیز هست و ممکن است به عنوان یک میانجی در دیگر مسیرهای عصبی مرکزی هم فعالیت کند (۲۳). گیرنده استیل کولین در محل اتصال عصب عضله، گیرنده نیکوتینی استیل کولین می باشد، که توسط نیکوتین تحریک می شود. دیگر گیرنده های استیل کولین، که به گیرنده های موسکارینی معروفند در سلولهای قلب، عضلات صاف و تعداد زیادی نرونهای مغزی غیر نیکوتینی قرار دارند (۲۳).

استیل کولین بلافاصله بعد از آزاد شدن به درون فضای سیناپسی شروع به فعال کردن گیرنده های خود می کند (۲۲). البته این ماده باید سریعاً از سیناپس خارج شود. حذف آن از طریق هیدرولیز به وسیله آنزیم استیل کولین استراز صورت می گیرد که به کولین و اسید استیک تجزیه می شود. این آنزیم، کولین استراز حقیقی یا اختصاصی نیز نامیده می شود. بیشترین میل ترکیبی این آنزیم برای استیل کولین است اما سایر استرهای کولین را نیز هیدرولیز می کند. انواع مختلفی از استرازها در بدن یافت می شوند. استرازی که در پلاسما یافت می شود بنام بوتیریل کولین استراز (BuChE) می باشد که قادر به هیدرولیز بوتیریل کولین است اما خواصی متفاوت از استیل کولین استراز حقیقی دارد و بنابراین، کولین استراز کاذب یا کولین استراز غیر اختصاصی نیز نامیده می شود (۲۴و۲۱). بیشتر نتایج مسمومیت حاد ارگانوفسفره ناشی از مهار غیر قابل برگشت استیل استراز است، این کار به تجمع و اثرات طولانی استیل کولین و بدنبال آن اثرات حاد موسکارینی و نیکوتینی می انجامد (۲۶و۲۵). عوامل اعصاب نیز مانند عوامل ارگانوفسفره در جایگاه فعالیت آنزیم یعنی استیل کولین استراز عمل می نمایند که منجر به تجمع استیل کولین و سبب غنی شدن و طولانی شدن اثرات کولینرژیک می شوند (۲۷). عملکرد بالقوه عمومی توسط تحریک یک سیستم کلی نرژیک موجب آزاد شدن واسطه کلسیمی استیل کولین در انتهای عصب می شود. گیرنده های موسکارینی از طریق G–پروتئین به عضو عمل کننده داخل سلولی متصل هستند، در حالیکه گیرنده های نیکوتینی خود کانال های بی واسطه یونهای سدیم هستند. عملکرد گیرنده های کانالهایی مثل گیرنده یونهای پتاسیم، سدیم و کلسیم منجر به تغییر نفوذپذیری غشاء می شود و تغییرات غشاء بطور بالقوه روی می دهد(۱۶). در مواردی که شرایط تحت حاد و مزمن حاکم است و بر میزان مهار کولین استراز افزوده می شود، القاء استرس اکسیداتیو به عنوان مکانیسم اصلی مسمومیت مطرح می شود. عدم تعادل بین تولید رادیکال آزاد اکسیژن و آنتی اکسیدان دفاعی در بدن، استرس اکسیداتیو نامیده می شود. اگر رادیکال آزاد اکسیژن زیاد شود و مقدار آنتی اکسیدان برای حفاظت کم شود، استرس اکسیداتیو توسعه می یابد و منجر به صدمه دائم می شود. اصولاً، استرس اکسیداتیو در انسان منجر به کاهش آنتی اکسیدان هایی مثل گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیس موتاز و کاتالاز شده یا افزایش تولید رادیکال آزاد اکسیژن به سمت پرواکسیداسیون چربی و اکسیداسیون پروتئین هدایت می شود(۲۶).

نتایج مهار دیگر سیستم های آنزیمی توسط ترکیبات ارگانوفسفره هنوز مشخص نیست. تنوع بافتی کربوکسیل استرازهای موجود در سرم، کبد، روده و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

دیگر بافت ها وجود دارد. هر چند، کربوکسیل استرازها بطور قابل ملاحظه ای حساسیت کمی به حشره کش های ارگانوفسفره دارند ولی مهار این آنزیم ها ممکن است بطور بالقوه مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره را تشدید نماید (۲۸). مسیر واکنش های اتفاق افتاده بین ارگانوفسفره ها و استیل کولین استراز در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲. مسیر واکنش های اتفاق افتاده بین ارگانوفسفره ها و استیل کولین استراز

تظاهرات بالینی مسمومیت با ارگانوفسفره(مسمومیت با مهار کننده های استیل کولین استراز): ترکیبات ارگانوفسفره بعد از جذب از طریق پوست، غشاء مخاطی، سیستم معده روده ای و سیستم تنفس که بطور تصادفی یا بدنبال خودکشی مصرف شده باشند، ایجاد مسمومیت می کنند. بدنبال مسمومیت با ارگانوفسفره، چهار مرحله بالینی مشاهده می شود، که سه مرحله آن حاد و یک مرحله مزمن می باشد (۲۹):

۱) بحران کلی نرژیک حاد (Acute Cholinergic Crisis)،

۲) سندروم بینابینی ((Intermediate Syndorome(IMS))

۳) نوروپاتی تأخیری القاء شده ارگانوفسفره (Organophosphate induced delayed neuropathy(OPIDN))

۴) اختلال مزمن عصبی روانی القاء شده با ارگانوفسفره (Chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder (COPIND))

آثار ترکیبات ارگانوفسفره روی فیزیولوژی انسان متعدد و پیچیده است. این ترکیبات آنزیمهای متعددی را مهار می کنند که از نظر بالینی استرازها مهمتر هستند. مهار استیل کولین استراز منجر به تجمع استیل کولین در سیناپس های کلینرژیک شده و تداخل با عملکرد طبیعی سیستم های اعصاب خودکار، سوماتیک و اعصاب مرکزی خواهد داشت. این مسئله دامنه ای از تظاهرات بالینی ایجاد خواهد کرد، که بحران کلینرژیک حاد (Acute Cholinergic Crisis) نامیده می شود (۳۰). مشخصه های ویژه به صورت تحریکات موسکارینی، نیکوتینی و سیستم عصبی مرکزی بروز می کنند. این نشانه ها می توانند پنج دقیقه پس از خوردن مقدار زیاد سم ظاهر شوند و تقریباً همیشه در ۱۲ ساعت اول اتفاق می افتند. بندرت نشانه های موسکارینی بیش از ۲۴ ساعت بعد از خوردن بروز می کنند (۱۸). بطور عمومی یافته های موجود در تحریک موسکارینی بنام«یافته های مرطوب» نامیده می شوند. که خصوصیات آن افزایش ترشح بزاق، ترشح و ریزش اشک، ترشح زیاد از برونش، بی اختیاری ادرار و مدفوع و استفراغ است. انقباض برونش، همچنین میوزیس از یافته های موسکارینی است. واژه های «SLUDGE» و «DUMBELS» برای به خاطر سپردن این یافته ها مفیدند (جدول ۱) (۱۶).

جدول ۱. مشخصه یافته های مرطوب در وضعیت تحریک موسکارینی

SLUDGE	DUMBELS
Salivation	**D**iarrhea
Lacrimation	**U**rinary incontinence
Urinary incontinence	**M**iosis, **M**uscle fasciculation
Diarrhea	**B**ronchorrhea, **B**ronchospasm
Gastrointestinal distress	**B**radycardia
Emesis	**E**mesis
	Lacrimation
	Salivation

نقصان تحریک نیکوتینی، فعالیت عضلانی در سطح اتصال عصب–عضله را کم کرده و موجب فاسیکولاسیون، پارستزی یا پارالیزی (فلج)، هیپرتانسیون و تاکیکاردی می شود ضعف عضله دیافراگم می تواند منجر به اشکالات تنفسی و نارسایی تنفسی شود (۳۱ و ۱۶). اختلال در سیستم عصبی مرکزی، سبب سردرد، بیخوابی، منگی، اغتشاش فکری، خواب آلودگی و در موارد شدید، گنگ بودن صحبت، تشنج، کوما و تضعیف تنفس خواهد بود (۲۸).

اولین بار سندروم بینابینی(Intermediate Syndrome) توسط Wadia و همکارانش در سال۱۹۷۴، تحت عنوان پارالیزی نوع II معرفی شد، که از خصوصیات آن فلج عضلات به دنبال مرحله کلینرژیک حاد می باشد. این تعریف بعداً توسط Senanayke و Karalliedde در سال ۱۹۸۷ تغییر یافت. این سندروم بین دوره زودرس سندروم کلی نرژیک و شروع دیررس نوروپاتی محیطی قرار می گیرد (۳۲). بعد از در معرض قرار گرفتن با حشره کش های ارگانوفسفره، تظاهرات بالینی سندروم بینابینی بطور خاص ۲۴ تا ۹۶ ساعت بعد اتفاق می افتد و آثار آن در بیماران هوشیار بدون فاسیکولاسیون یا دیگر علائم کلی نرژیک عنوان می شود. ضعف قابل توجه عضلات خم کننده و درجات مختلف ضعف عضلات اندام فوقانی، مثل ضعف عضلات ابداکتور مفصل شانه و خم کننده مفصل هیپ خواهد بود که جزء مشخصه های بالینی ثابت این سندرم هستند. معمولا عدم کفایت تنفسی خصوصا در شروع علائم دیده می شود. دیگر تظاهراتی که امکان دارد مطرح شود درگیری عصبی اعصاب حرکتی کرانیال عضلات و کاهش رفلکسهای عمیق تاندونی می باشند. نقصان حسی جزء تظاهرات بالینی بینابینی نمی باشد. بهبودی کامل ۱۸–۵ روز بعد از اقدامات درمانی بوجود می آید. در بیماران با تظاهرات نا مشخص سندروم بینابینی، عود یا ادامه بحران کلینرژیک حاد گزارش شده است (۳۴و۳۳). اساس پاتوفیزیولوژی سندروم بینابینی، نامشخص است. مکانیزم های فرض شده گذشته درباره سندروم بینابینی شامل تغییرات پاتولوژیک در ناحیه صفحه انتهایی پس سیناپسی در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

عضلات مخطط، نقصان پیش و پس سیناپسی انتقال عصب عضله، نکروز عضلات که مانعی برای حرکت کلسیم در فیبرهای عضلانی است، صدمه اکسیداتیو سلولی به غشاهای عضلانی ممکن است مکانیسم دیگر نکروز عضلات باشد. کاهش عملکرد گیرنده های استیل کولین در غشاء پس از اتصال یا نارسایی ترشح استیل کولین، تنظیم پائین یا عدم حساست گیرنده های استیل کولین پس سیناپسی بعد از تحریک طولانی استیل کولین، می توانند توضیح اتفاقات سندرم بینابینی باشند (۳۳). اما نوروپاتی تأخیری القاء شده ارگانوفسفره (Organophosphate induced delayed neuropathy (OPIDN)) به دنبال تماس با ترکیبات ارگانوفسفره در هنگامیکه فعالیت آنتی کولین استراز ضعیف می شود، مطرح است (۲۹). این سندروم در روزهای ۷ تا ۲۱ بعد از در معرض قرار گرفتن عوامل ارگانوفسفره اتفاق می افتد و علت مشخص این نوروپاتی است (۲۸). اثرات غالب در اعصاب طویل حرکتی یا در دسته های سیستم اعصاب، موجب ضعف قرینه وار عضلات محیطی در دستها و پاها می شود. این نوروپاتی درجات مختلفی از نقصان حسی را نیز به همراه دارد، بطوریکه نشانه های زودرس پاراستزی و درد در ساق پا می باشند. ضعف در ابتدا در عضلات دیستال ساق پا ظاهر شده و موجب افتادگی پا می شود. همچنین در عضلات کوچک دستها نیز ضعف دیده می شود. نشانه های دیرهنگام، درگیر شدن قسمتهای پروگزیمال و حتی عضلات تنه هستند (۲۹ و ۲۸). در واقع در اولین ۳ هفته به دنبال مسمومیت حاد اغلب آسیب عصب گیری عضلات به وجود می آید و در موارد شدیدتر ناتوانی کامل در اندامها بوجود می آید (۳۵ و ۳۴). پیش آگهی بیماران با نوروپاتی خفیف خوب است، ولی معمولاً در نوروپاتی شدید نقصان هایی مثل چنگ زدن دستها، افتادگی پا، آتروفی مداوم، اسپاستیسیته و آتاکسی وجود خواهد داشت (۲۹). تماس با ارگانوفسفره، منجر به سندروم های بالینی و تغییرات بیوشیمیایی در انسان می شود. علاوه بر نشانه های کلینرژیک حاد که در ارتباط با مهار فعالیت استیل کولین استراز است، مواجهه حاد و مزمن با ارگانوفسفره می تواند موجب مسمومیت تأخیری و بروز آثار و تغییرات رفتاری شود که مشخص نیست در ارتباط با مهار استرازها باشد یا خیر؟ (۳۶)، که در این میان می توان از اختلاف مزمن عصبی روانی القاء شده ارگانوفسفره (Chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder (COPIND)) نام برد.

بیشترین نشانه های مشترک اختلالات مزمن عصبی القاء شده ارگانوفسفره (COPIND)، شامل نقصان شناختی بصورت اختلال حافظه، تمرکز و یادگیری تغییرات خلقی بصورت اضطراب، افسردگی، نشانه های سایکوتیک و دیگر موارد به حالت خستگی مزمن، اختلال در دستگاه عصبی خودکار و نشانه های اکستراپیرامیدال همچون دیستونی، لرزش در هنگام استراحت، برادی کینیزی، عدم ثبات وضعیتی و سفتی عضلات صورت می باشند (۳۷ و ۳۶). این اختلالات به دو بخش تقسیم می شوند: نخست اینکه به دنبال یک یا بیش از یک مورد حملات بالینی حاد کلی نرژیک روی می دهند دوّم اینکه بدون حملات قبلی اتفاق می افتند. این تقسیم بندی در کارگران کشاورزی که زمان طولانی با سطوح پائین (Long term, low level=LTLL) در معرض حشره کش های ارگانوفسفره قرار گرفته اند، قابل انجام است (۳۸).

فیزیوپاتولوژی این شرایط نامشخص است، اما این اختلال مزمن شبیه نشانه های نقصان فعالیت سیستم وسیع کلینرژیک در هیپوکامپ و کورتکس است. که بلوک این سیستم، منجر به مسمومیت عصبی و نقصان شناختی خواهد شد (۳۷ و ۳۶).

سایر تظاهرات بالینی مسمومیت حاد ارگانوفسفره: بسیاری از اوقات در مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره عوارض قلبی هم ایجاد می شود که ممکن است جدی و اغلب کشنده باشد (۳۹). سموم ارگانوفسفره بر فعالیت الکتریکی و سیستم هدایت قلب تأثیر می گذارند (۴۰). تظاهرات قلبی مسمومیت با سموم ارگانوفسفره بصورت برادیکاری سینوسی، تاکیکاردی سینوسی، تاکیکاردی بطنی پلی مورف از نوع Torsade de pointe، هایپرتانسیون یا هیپوتانسیون و ادم ریوی با منشاء غیرقلبی، خود را نشان می دهند (۳۹). حشره کش هایی با اثر مهار کولین استراز، مثل ارگانوفسفات ها می توانند از طریق افزایش استیل کولین باعث بروز دیس ریتمی های قلبی شده و بر اساس اینکه اثرات موسکارینی یا نیکوتینی آن برتر باشد، سبب ایجاد تاکیکاردی یا برادیکاردی می شوند (۴۰). همچنین، ادم ریه با منشاء غیر قلبی در تصویر رادیوگرافی قفسه سینه بصورت انفیلتراسیون کرک مانند در زمینه محیطی هر دو ریه مشخص می شود (۳۹). در کل مسیرهای مرکزی کلینرژیک در طناب نخاعی و در مراکز بالاتر مغزی در پاسخهای قلبی عروقی و بر پایه فشار خون و پاسخهای فشاری بارورسپتور تأثیر می گذارند. افزایش فشار شریانی، بارورسپتورها را در قوس آئورت و سینوس کاروتید فعال می کند و بر روی ضربان اولیه مؤثر است . همچنین تحریک عصب واگ در مرکز وازوموتور منجر به افزایش آزاد شدن استیل کولین شده، که خود موجب تغییر بالقوه در گره سینوسی دهلیزی می گردد و به دنبال آن کاهش سرعت قلب و برون ده قلبی دیده می شود (۴۱). اما تغییرات در الکتروکاردیوگرام بصورت تغییرات ST/T (بالا رفتن قطعه ST و معکوس شدن موج T) در لیدهای مختلف مربوط به سطوح قلب و طولانی شدن فاصله P-R که مشخصه بلوک دهلیزی بطنی درجه یک می باشد، دیده می شوند. همچنین فیبریلاسیون دهلیزی، انقباضات زودرس بطنی، تاکیکاردی بطنی و طولانی شدن فاصله Q-Tc مشاهده می گردد که این عارضه می تواند باعث بروز آرتیمی های کشنده قلبی و توقف قلب شود (۳۹).

بیشتر اتفاقات یاد شده در خلال نخستین ساعات بعد از تماس با ترکیبات ارگانوفسفره پیش می آیند. هیپوکسی، اسیدوز و اختلالات الکترولیتی جزء عوامل اصلی مستعد کننده برای پیشرفت این عوارض هستند (۳۹). ترکیبات ارگانوفسفره و عوامل اعصاب منجر به مسمومیت سیستم تنفسی و صدمه حاد در ریه می شود، نارسایی تنفسی منجر به مرگ و میر بالایی خواهد شد، در واقع یک وضعیت جدّی و کشنده ای را ایجاد می کند (۴۳ و ۴۲). مواردی از مرگ و میر بعلت آسپیراسیون ارگانوفسفره است که موجب تفکیک سد اپیتلیال- اندوتلیال آلوئول و التهاب- ارتشاح داخل ریه شده که منجر به سندروم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) می شود (۴۴). اما منابع مختلف، بیشترین مرگ و میر را به علت نارسایی تنفسی گزارش کرده اند که به دو سندروم نارسایی تنفسی کلینرژیک حاد یا سندروم بینابینی تعریف می شود. البته در بعضی از بیماران این دو دوره بر هم همپوشانی دارند. نارسایی تأخیری به دنبال ضعف عضلات تنفسی ظاهر می شود، ولی پاتوفیزیولوژی آن نامشخص است، نارسایی تنفسی در ۲۴ ساعت اول پارالیزی نوع I و بعد از ۲۴ ساعت، پارالیزی II نامیده می شود. نارسایی تنفسی حاد زودرس به صورت مخلوطی از نارسایی مرکزی و محیطی تنفس و نارسایی دیررس تنفس محیطی است. در نارسایی تنفسی زودرس امکان درگیری سه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

بخش به صورت ضعف مرکز تنفس در بصل النخاع، ضعف عضله تنفسی، اثرات مستقیم تنفسی (برونکواسپاسم و وجود ترشحات در برونش) وجود دارد، اما نارسایی در سندرم بینابینی غیرمرکزی است که ضعف تاخیری عصب و عضله، موجب نارسایی تنفسی در این مرحله می شود و در نارسایی تنفسی دیررس، به علت ناکارآمدی محیطی ظاهر می شود. ناکارآمدی محیطی، نتیجه تحریک بیش از حد و یکنواخت غلظت بالای استیل کولین در محل اتصال عصب–عضله است. همچنین آگاهی از این مسئله که بیماران علیرغم ظاهر خوب، ممکن است بطور ناگهانی روزهای بعد از پذیرش دچار ایست تنفسی شوند، لازم می باشد (۴۵).

تشخیص: تشخیص مسمومیت با سموم ارگانوفسفره بر اساس تاریخچه بیمار، موقعیت بالینی و آزمونهای آزمایشگاهی خواهد بود. در صورتیکه هنگامیکه بیماران هنگام مراجعه دارای تاریخچه مثبت، بوی مشخص در سیستم تنفسی و نشانه های خاص باشند و فعالیت کولین استراز در اریتروسیت و پلاسمای آنها کم شده باشد، تشخیص آسان خواهد بود (۱۸). ترکیبات ارگانوفسفره مهارکننده استرازهای سرین و پروتئاز سرین هستند و میل ترکیبی بالایی به استیل کولین استراز دارند (۴۶). بنابراین هدف اصلی ترکیبات ارگانوفسفره، کولین استرازهایی از قبیل استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز می باشد (۴۷). در سطح وسیعی اندازه گیری استیل کولین استراز سلول قرمز خون و بوتریل کولین استراز پلاسما برای تشخیص در بیمارانی که به نوعی با ترکیبات ارگانوفسفره در تماس بودند، بکار می رود و تضعیف فعالیت کولین استراز یک استاندارد طلایی جهت تعیین مسمومیت با مهار کننده های کولین استراز محسوب می شود (۲۸و۱۶). در واقع بررسی این دو آنزیم، عکس العمل مؤثر جذب ارگانوفسفره در مهار آنزیم های خون که جانشین استیل کولین در بافت عصبی و محل اتصال عصب – عضله است، خواهد بود (۱۲). علاوه بر این تعیین فعالیت استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز خون و پلاسما، سریع، مناسب، و ارزان بوده و یک روش غربالگری برای تعیین تماس با حشره کش های ارگانوفسفره و عوامل اعصاب به حساب می آید. هر چند در مواردیکه سطح پائین تماس با این ترکیبات مطرح است، محدودیت جدی برای تشخیص مطرح می شود. فعالیت کولین استراز و شدت درجه مسمومیت با ارگانوفسفره به سه درجه شدید، متوسط و ضعیف تقسیم می گردد (جدول ۲) (۴۸).

جدول ۲. شدت درجه مسمومیت ارگانوفسفره بر اساس فعالیت کولین استراز

	BuChE activity	AChE activity
خفیف	۴۰–۵۰	۵۰–۹۰
متوسط	۱۰–۴۰	۱۰–۵۰
شدید	<۱۰	<۱۰

بیشترین متابولیت ارگانوفسفره، آلکیل فسفات یا آلکیل (دی) تئوفسفات است که به عنوان محصول نهایی محسوب می شود و اندازه گیری آلکیل فسفات در ادرار، برای ارزیابی ترکیباتی از ارگانوفسفره است که بعنوان منشاء این ترکیبات تلقی شده و ممکن است مشتقاتی را تولید کنند. تعیین متابولیت ادراری یک روش بسیار حساس است که توانایی آشکار کردن مقادیر خیلی پائین را دارد (۴۸). این متابولیت ها در یک زمان کوتاه ترشح شده و حداکثر چند ساعت بعد از شروع حذف می شوند. بنابراین مجموع نمونه های ادراری در مشاغلی که در معرض ترکیبات ارگانوفسفره قرار می گیرند و امکان جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته عملی نیست. جدا از تفاوت های فردی، اغلب نمونه ها روزها و هفته ها در اوقات اضافه ارزیابی می شود. با این کار کیفیت مواجهه با سم را می توان طبقه بندی کرد (۴۹و۴۸).

سایر یافته های آزمایشگاهی، وجود لکوستیوز است که در مسمومیت با ارگانوفسفره غیر اختصاصی است. اما در پیشگیری و درمان در مراکزی که اندازه گیری فعالیت کولین استراز قابل انجام نیست، مفید است (۵۰). مقدار پائین فشار نسبی اکسیژن شریانی (Pao_2) و اسیدوز متابولیک در مسمومیت شدید دیده می شود (۱۸) پس نیاز به آنالیز گاز خون شریانی می رود. همچنین مقدار کراتین فسفوکیناز و ایزو آنزیم MM در همه بیماران پذیرش شده بالاست، که این بالا بودن به مدت ۵ روز طول کشیده و بعد از آن به مدت ۵ روز، حتی ۱۰ روز نزول خواهد کرد (۵۱). اندازه گیری الکتروکاردیوگرام مداوم روزانه در همه بیماران جهت ارزیابی عوارض قلبی و عروقی لازم است (۳۹). اگر تعریق، استفراغ و اسهال وجود داشته باشد، غلظت هماتوکریت و سطح ازت اوره خون بالا خواهد رفت و به علت واکنش های استرسی هیپرگلیسمی، هیپوکالمی و هیپومنیزیمی دیده می شود، که نیاز به ارزیابی دارد (۱۶). رادیوگرافی قفسه سینه (جهت تشخیص پنومونی آسپیراسیون)، الکتروآنسفالوگرافی، الکترو میوگرافی، تعیین سرعت هدایت عصبی، اسپیرومتری، توموگرافی کامپیوتری، تصاویر رزونانس مغناطیسی و دیگر بررسیها در مسمومیت با ارگانوفسفره کاربرد بالینی دارند (۴۸).

درمان: درمان مسمومیت مهارکننده کولین استراز شامل مراقبت ها و اقدامات حمایتی، سم و آلودگی زدایی، اصلاح اکسیژناسیون، حذف علائم و نشانه های موسکارینی و تجویز آنتی دوت و اکسایم ها برای فعالیت مجدد استیل استراز است (۱۶).

یکی از بدیهی ترین اقدامات، اقدام برای کاستن جذب این مواد از پوست و مخاط است (۵۲). لذا در خلال و بعد از تثبیت شدن وضعیت بیمار، آلودگی زدایی تمام پوست باید انجام گیرد، بدون آنکه اقدام کنندگان دچار آلودگی شوند. همه لباسهای آلوده باید برداشته شده و پوست همه نواحی در معرض(بطور مثال دستها، بازوها، صورت، گردن و مو) با آب سرد و صابون شستشو داده شود و این یک بخش اصلی در درمان بیماران جهت جلوگیری از آلودگی و آلودگی ثانویه در کارکنان و ناجیان است (۵۲و۱۸). ضمنا کلیه کارکنان درمانی برای حفاظت از خود باید از دستکش، ماسک بینی و محافظ چشم استفاده نمایند، تا خطر ایجاد مسمومیت را از خود براهانند، البته اگر بیمار نیاز به احیاء در مراحل اولیه داشت، این اقدامات جزء اولویتها نخواهد بود (۵۳ و ۱۸). همیشه، توجه به«ABCs» یعنی راه هوایی، تنفس و گردش خون جزء نخستین اولویت و بررسی آنها با سرعت، اساس اقدامات خواهد بود(۵۵ و ۵۴). بیماران دچار کوما یا در حال استفراغ را باید به پهلو نگه داشت، ترجیحاً سر به سمت پائین بصورتیکه گردن به سمت عقب برگردانده شود تا خطر آسپیراسیون کاهش یابد. انتوباسیون اندوتراکیال بخصوص در بیماران بیهوش، غش کرده یا دارای استفراغ انجام می گیرد. بطور مکرر راه هوایی ساکشن می شود تا ترشحات اوروفارنژیال و دستگاه تنفس منجر به بستن راه هوایی نشوند. اکثر بیماران نیاز به اکسیژن دارند و این امر توسط بررسی اشباع اکسیژن شریانی مشخص می شود (۵۵). اکسیژن از طریق لوله اندو تراکیال با فشار مثبت در انتهای بازدم در بیماران با هیپوکسی شدید اعمال می شود. این مسئله برای افزایش اکسیژن بافتی اهمیت دارد (۴۸).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

اگر شستشوی معده در کمتر از یک ساعت صورت گیرد، مفید خواهد بود. در صورت نیاز هر ۳-۲ ساعت تکرار شود. اگرچه ارزش اینکار به اثبات نرسیده است (۵۶ و ۱۸). از مصرف شربت اپیکا باید خودداری شود زیرا در بیمارانیکه سطح هوشیاری شان پائین است، احتمال پنومونی آسپیراسیون با ترکیبات ارگانوفسفره یا حلال آنها در فرمولاسیون حشره کش ها می رود. اگر هیدروکربنها با این حشره کش ها مخلوط باشند، مصرف شربت اپیکا خطر آسپیراسیون را در این بیماران بیشتر می کند. همچنین مؤثر بودن ذغال فعال در جذب خیلی از ترکیبات ارگانوفسفره ها نشان داده نشده است ولی بصورت تئوری، تجویز تک دوز ذغال فعال کمتر از یک ساعت بعد از خوردن حشره کش های ارگانوفسفره، ممکن است مفید باشد (۱۸).

آتروپین: آتروپین به دلیل پایداری زیاد به درجه حرارت، سرعت اثربخشی و کاهش اختلالات سیستم مرکزی، به عنوان اساس بنای درمان در مسمومیت با ارگانوفسفره و عوامل اعصاب برای دهه ها مورد استفاده بوده و در آینده نیز باقی خواهد ماند (۵۷ و ۵۵). آتروپین اثر آنتاگونیسم رقابتی برای جایگاههای محیطی و مرکزی استیل کولین اعمال می کند. روی گیرنده های نیکوتینی مؤثر نیست. تأخیر در مصرف یا مصرف دوزهای ناکافی آتروپین می تواند منجر به مرگ از طریق تضعیف مرکز تنفس، برونکواسپاسم، افزایش ترشحات برونش، برادیکاردی شدید و هیپوتانسیون شود (۵۸ و ۵۵).

اختلاف نظر وسیعی در زمینه دوز و رژیم درمان با آتروپین در بخشهای مختلف جهان وجود دارد (۵۵) ولی بیشتر منابع مقدار و فاصله بین تکرار دوز را ۲ تا ۵ میلی گرم هر ۵ الی ۱۰ دقیقه می دانند. رژیم مورد استفاده برای عوامل اعصاب ۴،۲ یا ۶ میلی گرم در هر ۵ تا ۱۰ می باشد، آتروپینیزاسیون بعد از ۵۵ تا ۶۹۰ دقیقه اتفاق خواهد افتاد(۵۹). راهنمای موجود جهت دوزاژ، رسیدن به نقطه هدف انتهایی یعنی آتروپینیزاسیون کامل خواهد بود که این نقطه هدف انتهایی در درمان آتروپین می باشد (جدول ۳) (۵۵):

جدول ۳. نقطه هدف انتهایی در درمان آتروپین با بروز علائم زیر

میزان ضربان قلب > ۸۰ بار در دقیقه
گشاد شدن مردمکها
خشک شدن زیر بغل
فشار سیستولی خون > ۸۰ میلی متر جیوه
پاک بودن قفسه سینه (در سمع) بدون حضور ویزینگ

تمایل به استفاده از آتروپین اضافی وجود دارد، که البته می تواند خطرناک باشد. دو نوع واکنش به آتروپین، یعنی مسمومیت به واکنش آتروپین و آلرژیک وجود دارد. واکنش مسمومیت با آتروپین نتیجه عمل آنتی کلینرژیک است و شامل تظاهرات مختلف محیطی و مرکزی خواهد بود. واکنش های موضعی آتروپین نیز مشتق از منشاء توکسیک و آلرژیک است و با موارد بالینی موجود به سهولت قابل تشخیص نیست. علیرغم واکنش های موضعی، واکنش سیستمیک به راحتی قابل تشخیص است. واکنش مسمومیت موضعی آتروپین، التهاب ملتحمه و خشکی اطراف اربیت و قرمزی پوست است. مسمومیت سیستمیک با آتروپین منجر به تاکیکاردی، تاکی پنه، بالا رفتن درجه حرارت و تحریک سیستم عصبی مرکزی می شود که به طور بازر شامل بی قراری، اغتشاش فکری، واکنش های سایکوتیک، هذیان و گاهی تشنج می باشد. ممکن است راش روی صورت و بالا تنه ظاهر شود. در مسمومیت شدید (با آتروپین)، تحریک مرکزی ممکن است منجر به تضعیف، کوما و نارسایی گردش خون به خصوص مسائل ایسکمیک در بیمار دچار بیماری شریان کرونر شود. در اثر نارسایی تنفسی ممکن است مرگ اتفاق افتد. مهمترین تظاهرات آلرژیک نسبت به آتروپین درماتیت روی پلکها، قرمزی، خارش و ادم موضعی است و واکنش آنافیلاکتیک به دنبال مصرف آتروپین بسیار نادر است. تحت نظر داشتن مداوم بیمار و تعدیل دوز مانع افراط یا تفریط در آتروپینیزاسیون است. واکنش های موضعی معمولاً خفیف بوده و به دلیل پائین بودن مشخصه های بالینی گزارش نمی شوند ولی در مورد مسمومیت سیستمیک با آتروپین، درمان حمایتی و در موارد شدید استفاده با احتیاط از فیزوستیگمین و دیازپام می باشد (۶۰ و ۵۵).

گلیکوپیرولات (Glycopyrrolate): آتروپین ممکن است سبب تحریک و مسمومیت سیستم عصبی مرکزی شود. لذا بجای آتروپین از گلیکوپیرولات با دوز مشابه استفاده می شود. گلیکوپیرولات وارد سیستم مغزی نشده و موجب دلیریوم هم نمی شود، همچنین خشک کردن ترشحات توسط گلیکوپیرولات به اندازه آتروپین نیست (۵۶). دوزهای بالای آتروپین ایجاد تاکیکاردی کرده که این امر موجب کاهش زمان دیاستول می شود و کاهش جریان خون عروق کرونر را به نیز همراه دارد. از طرفی آتروپینیزاسیون منجر به خشکی بیش از حد ترشحات، همچنین منجر به بیقراری بیماران خواهد شد (۶۱ و ۵۶). گلیکوپیرولات یک عامل آنتی کلی نرژیک، دارای فعالیت آنتی موسکارینی است که عملکرد آن شبیه به آتروپین است. بدلیل اینکه ساختمان شیمیایی متفاوتی بین آتروپین و گلیکوپیرولات وجود دارد، بیمارانیکه به آتروپین آلرژی دارند، احتمال اینکه به گلیکوپیرولات هم آلرژی داشته باشند، کم است. گلیکوپیرولات در کاهش حجم ترشحات معده و اسیدیته در بیمارانیکه تحت جراحی قرار گرفته اند، کاربرد دارد. همچنین در خلال بارداری می توان بجای آتروپین از گلیکوپیرولات استفاده کرد. بدلیل اینکه از سد جفتی- خونی نمی گذرد. اثر محیطی گلیکوپیرولات بطور بالقوه ۲ برابر بیشتر از آتروپین است، لذا در مقایسه به پاسخ دارویی نصف دوزاژ لازم است. نفوذ گلیکوپیرولات به سد مغزی خونی پائین است، لذا اثرات آنتی کلی نرژیک مرکزی در آن با دوزی که توانایی بلوک محل های گیرنده کلینرژیک محیطی را دارد، ظاهر نخواهد شد (۶۰).

گلیکوپیرولات بصورت دهانی، داخل عضلانی یا داخل وریدی استفاده می شود. جذب از طریق سیستم معده روده ای ضعیف است، با مصرف خوراکی جذب، حدود ۲۵-۱۰ درصد بوده و حداکثر اثرات بدنبال تزریق عضلانی در مدت۴۵-۳۰ دقیقه و با تزریق وریدی در مدت ۱ دقیقه اتفاق می افتد. این دارو از طریق صفرا و ادرار دفع می گردد. نسبت آتروپین و گلیکوپیرولات ۲ به ۱ است و درمان بصورت اینفیوژن مداوم انجام می گیرد. درمان با آتروپین و گلیکوپیرولات اثرات مساوی دارد، بجز در عفونتهای تنفسی که اثرات گلیکوپیرولات کمتر است (البته آمارهای معینی وجود ندارد). در مواردیکه از مصرف آتروپین باید اجتناب شود، دوز مصرفی گلیکوپیرولات ۱ گرم بصورت بلوس هر ۱۵-۱۰ دقیقه خواهد بود تا اثرات آنتی موسکارینی ظاهر شود(۶۰). نتایج نهایی بستگی به زمان حمایت تهویه ای، دوزهای کوچک داروهای آنتی موسکارینی و استفاده از پیرالیدوکسیم داشته و از عوارض تهدید آمیز زندگی جلوگیری بعمل می آید (۶۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

اکسیم ها (Oximes): مهار استیل کولین استراز منجر به تجمع استیل کولین در محل گیرنده کلی نرژیک می شود و تحریک مداوم فیبرهای کلینرژیک در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی و محیطی را به همراه دارد (۶۲). اکسیم ها سبب فعال شدن دوباره آنزیم کولین استراز درگیر با سموم ارگانوفسفره می شوند (۵۵). فاکتورهای زیادی بر روی خواص اکسیم ها مؤثرند که به نظر می رسد مهمترین موارد قابل ذکر: ۱) مهار بالقوه ترکیبات ارگانوفسفره و توکسیکوکینتیک، ۲) پیر شدن استیل کولین استراز (واژه پیری به معنی فقدان الکیل در زنجیره جانبی که منجر به جلوگیری از فعالیت مجدد است)، ۳) خواص فعالیت مجدد اکسیم ها و فارماکوکینتیک آنها است (۶۴ و ۶۳). فعالیت مجدد در مرحله پیری با غلظت بالای حشره کش های ارگانوفسفره محدود می شود. بعلاوه اینکه ترکیبات دی اتیل پیری طولانی تری نسبت به ترکیبات دی متیل ایجاد می کنند (۵۳). بنابراین، استیل کولین استراز در مرحله پیری مؤثر نیست، لذا بهترین زمان استفاده از اکسیم ها در ۳۶ تا ۴۸ ساعت اول خواهد بود، دیرتر از آن معمولاً غیر مؤثر می باشد، اگرچه بعضی اثرات در دوره های بعدی بروز می کنند (۵۶).

پیرالیدوکسیم [P_2 AM]، نخستین داروی خانواده پیریدینیوم اکسیم ها]، تری میدوکسیم (TMB-4)، اُبیدوکسیم (LüH- 6)،HI-6 و HL?-7 ، جزء اکسیم هایی هستند که در کارهای تجربی از آنها استفاده می شود. اکسیم های موجود تجاری نمک کلراید پیرالیدوکسیم و اُبیدوکسیم هستند. تری میدوکسیم و اُبیدوکسیم کاربرد بالینی دارند، هرچند، اکنون این اکسیم ها برای استفاده در عملیات نظامی در نظر گرفته می شوند (۶۳). پیرالیدوکسیم ممکن است بصورت عضلانی، تزریق سریع یا قطره قطره وریدی داده شود. بطور معمول ۱ تا ۲ گرم (۴۰–۲۰ میلی گرم در کیلو) در داخل نرمال سالین حل شده و در بیش از ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه اینفیوژن می شود، باید توجه داشت که نقطه انتهایی درمان بالینی این دارو رفع ضعف عضلات و فاسیکولاسیون است (۱۶). اما اُبیدوکسیم بصورت ۲۵۰ میلی گرم بلوس داخل وریدی و بدنبال آن در صورت تهدیدی برای زندگی به مقدار ۷۵۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت داده می شود. قابل ذکر است ۲۵۰ میلی گرم اُبیدوکسیم معادل ۲ گرم پرالیدوکسیم است. بعبارت دیگر برای پرالیدکسیم دوز اصلی (اولیه) و دوز نگهدارنده به ترتیب ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت می باشد، همچنین دوز اولیه و دوز نگهدارنده اُبیدوکسیم به ترتیب ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۲ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن در ساعت خواهد بود (۶۴ و ۶۳). عوارض اکسیم ها شامل هایپرتانسیون، دیس ریتمی قلبی، گیجی، سر درد، تاری دید و دوبینی است و در صورت دادن سریع این خانواده، تاکیکاردی، لارنگواسپاسم، اسپاسم عضلات و بلوک عصب عضله بصورت گذرا ممکن است ایجاد شود. اُبیدوکسیم می تواند موجب نارسایی کبد شود (۵۵ و ۵۳). نکته بسیار مهم درباره خانواده اُکسیم ها اینست که اثرات گوناگون در گونه های مختلف ترکیبات ارگانوفسفره بروز می کند و در کل، در مورد استفاده اکسیم ها در مسمومیت با ارگانوفسفره هنوز بحث و اختلاف نظر وجود دارد. بعضی از محققین اعتقاد دارند که اُکسیم ها روی مسمومیت متوسط و شدید اثری ندارند و ضرر آن بیشتر از سود آن خواهد بود (۶۵).

شکل های جدید تر درمانی در مسمومیت با ارگانوفسفره

دیازپام (Diazepam): اگرچه در بیشتر موارد مسمومیت با ارگانوفسفره ها، تشنج نسبتاً شایع نیست، اما تشنج در سیستم عصبی مرکزی موجب صدمه به این بافت می شود. در مسمومیت شدید با ارگانوفسفره باید از تشنج جلوگیری بعمل آورد یا حداقل دوره آن را کاهش داد، همچنین عوامل اعصاب ایجاد تشنج می کنند که ضد تشنج های معمولی موجود پاسخ نمی دهند. تنها طبقه ای از ضد تشنج ها که منجر به توقف تشنج شده، خانواده بنزودیازپین ها است. دیازپام تنها بنزودیازپینی است که در تشنج بکار می رود، همچنین در فاسیکولاسیون عضله مورد استفاده قرار می گیرد. بطور کلی، به عنوان عامل فرعی به همراه آنتی دوت های اختصاصی مانند آتروپین و اکسیم بکار برده می شود. دیازپام بصورت آمپولهای ۱۰ میلی گرمی موجود می باشد که احتمالاً ۳۰ تا ۴۰ میلی گرم دیازپام بصورت عضلانی برای توقف صرع مداوم ناشی از عوامل اعصاب نیاز است. ممکن است همین مقدار دیازپام بصورت وریدی مورد استفاده قرار گیرد. اخیراً مطالعات حیوانی نشان داد که موثرترین بنزودیازپین ها در این وضعیت میدازولام است که البته برای مقابله با تشنج ها مورد تأئید انجمن غذا و دارو و امریکا (FDA) قرار نگرفته است (۶۶ و ۵۷).

اسکوپولامین (Scopolamine): اسکوپولامین(هیوسین منونیترات) یک عامل آنتی موسکارینی با عمل بر روی سیستم مرکزی و محیطی است. این دارو از سد خونی مغزی عبور می کند و عملکرد مرکزی آن در مقایسه با آتروپین که باعث تضعیف کورتکس مغز، مخصوصاً نواحی حرکتی که منجر به خواب آلودگی و فراموشی می شود، تفاوت دارد. در سیستم معده روده ای به خوبی جذب می شود و ممکن است از طریق دهان، داخل عضلانی، داخل وریدی، زیر جلدی یا چسب پوستی داده شود.

اسکوپولامین بدلیل اینکه از سد خونی مغزی می گذرد و فعالیت ضد موسکارینی مرکزی دارد، برای درمان تشنج هایی که علت آن مسمومیت با عوامل اعصاب است می تواند مورد استفاده قرار گیرد. عوامل اعصاب ایجاد تشنج کرده که به سرعت به سمت صرع مداوم پیشرفت و سبب صدمات عمیق در مغز می شود. توانایی اسکوپولامین برای جلوگیری یا توقف تشنج فقط در خلال ۱۰–۵ دقیقه اول فعالیت صرعی است. استفاده از دارو در مراحل دیرتر مسمومیت ممکن است منجر به اثرات سیستم عصبی مرکزی به دنبال عملکرد ضد موسکارینی شود. بنابراین در موارد تاخیری، از داروهای دیگر، اساساً بنزودیازپین ها استفاده می شود (۶۰).

گاسیکلیدین(Gacyclidine): گاسیکلیدین یک ترکیب آنتی گلوتاماترژیک است که به عنوان یک مکمل قابل دسترس در درمان اورژانسی مسمومیت با ارگانوفسفره مصرف می شود، که در ترکیب با آتروپین، پیرالیدوکسیم و دیازپام در مسمومیت با عوامل اعصاب در پستانداران آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفته است. گاسیکلیدین از مرگ و میر بعد از درمان اولیه که به طور کلاسیک در اقدامات اورژانسی بالا ذکر شده، جلوگیری بعمل آورده و مانع تشنج خصوصا تشنج همراه با انقباضات شدید عضلانی می شود. همچنین از نوروپاتی مشاهده شده سه هفته بعد از در معرض قرار گرفتن ممانعت خواهد کرد. در موارد شدید مسمومیت با عوامل اعصاب، گاسیکلیدین به عنوان یک درمان کمک کننده امیدبخش جهت حداکثر درمان در مسمومیت با عوامل اعصاب ارگانوفسفره در انسان مطرح می شود. اخیراً این دارو در فعالیت های بالینی در انسان برای حفاظت از موارد مختلف عصبی مورد استفاده قرار گرفته است (۶۷).

پیریدوستیگمین (Pyridostigmine): در دهه ۱۹۸۰، چندین کشور، پیریدوستیگمین بروماید را به عنوان اینکه توانایی معکوس کردن مهار کولین

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

استراز را دارد، معرفی نمودند، که جهت پروفیلاکسی علیه اعصاب مؤثر است. این عامل پروفیلاکتیک آنزیم استیل کولین استراز را در سیستم عصبی محیطی حفاظت می کند، ولی نمی تواند از سدّ خونی- مغزی با هر وسعتی نفوذ کند. بنابراین در مسمومیت های مغزی و صدمات وارده به سر محدودیت مصرف دارد. برای درمان به مقدار ۳۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز، خاصیت آنتی دوتی را افزایش می دهد. با ترکیب آتروپین و پیرالیدوکسیم منجر به کاهش بروز بحران های کلینرژیک می شود و موجب افزایش بقاء بعد از در معرض قرار گرفتن با عوامل اعصاب خواهد شد (۶۸ و ۵۸).

کلونیدین (Clonidine): آگونیست های گیرنده آلفا ۲ آدرنرژیک مانند کلونیدین منجر به مهار آزاد شدن استیل کولین از اعصاب کلی نرژیک می شود و ممکن است باعث کاهش استیل کولین افزایش یافته در شکاف سیناپسی شود. مطالعات حیوانی میزان بقاء با کلونیدین را در مسمومیت با ارگانوفسفره نشان داده است، ولی یافته هایی برای مصرف در انسان موجود نیست (۵۵ و ۵۳).

آلکالینیزاسیون خون توسط بیکربنات سدیم (Blood alkalinization by sodium bicarbonate): اثرات بیکربنات سدیم در مسمومیت با حشره کش های ارگانوفسفره در بیماران با مسمومیت متوسط تا شدید قابل رسیدگی است. هدف از ایجاد آلکالینیزاسیون رسیدن و ثبات pH خون شریانی بین ۷/۴۵ و ۷/۵۵ خواهد بود. بیکربنات سدیم بصورت وریدی داده می شود، نخست اسیدوز متابولیک اصلاح می شود و سپس ۵-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت بطور ثابت اینفیوزیون می شود تا بیمار بهبود یابد یا آتروپین نیاز باشد. آنالیز گاز خون شریانی در فواصل معین برای تعدیل دوزاژ انجام می گیرد. نتایج مقدماتی امیدبخش و نتایج نهایی رضایت بخش است (۴۸). در مواردی که مسمومیت کمتر است، بیکربنات سدیم برای آلکالینیزاسیون متوسط اینفیوژن می شود که ممکن است در مسمومیت با عوامل اعصاب مؤثر بوده و به رژیم درمانی اضافه شود (۴۸).

سولفات منیزیم (Magnesium sulphate): در مسمویت حاد ارگانوفسفره در انسان، سولفات منیزیم با دوز ۴ گرم روزانه به صورت داخل وریدی به حالت مداوم برای فقط اولین ۲۴ ساعت بعد از پذیرش مسموم، داده می شود. در تحقیقات بعمل آمده میزان مرگ و میر و تعداد روزهای بستری نسبت به بیمارانیکه سولفات منیزیم دریافت نکرده اند، کمتر بوده است. همچنین سولفات منیزیم جهت کنترل تاکیکاردی، آریتمی های بطنی فاسیکولاسیون عضلات مورد استفاده قرار می گیرد. لذا نسبت به درمانهای سنتی، ترجیح داده شده و مفید می باشد (۷۰ و ۶۹).

بررسی روشهای علمی شدت مسمومیت و مراقبت ویژه: در کل، شدت مسمومیت حاد با ارگانوفسفره با روشهای علمی و داده های پایه بالینی مورد بررسی قرار می گیرد. معیار کوماگلاسکو (Glascow coma scale (GCS و ارزیابی سلامت (در شرایط) حاد و مزمن (APACHE X) health X acute physiology and chronic avaluation

جهت پیشگویی میزان مرگ و میر و شدت مسمومیت در ۲۴ ساعت اول پذیرش، مفید می باشند. بیماران با معیار کوما گلاسکو کمتر یا مساوی ۱۳ نیاز به بررسی و درمان ویژه دارند. هر چند، نوع ارگانوفسفره باید مشخص شود (۷۲ و ۷۱). هرساله افراد بسیار زیادی به عنوان مسموم با ارگانوفسفره در بخش مراقبت های ویژه پذیرش می شوند. بعضی از مراکز کلیه بیماران با مسمومیت با ارگانوفسفره را بدون اینکه به شدت علائم و نشانه های بالینی توجه نمایند به بخش مراقبت ویژه انتقال می دهند (۷۳). ارگانوفسفره یک ترکیب چربی دوست بوده و در بافتهای مختلف بدن تجمع پیدا می کنند. این کار موجب آزاد شدن آنها از این بافتها به جریان خون می شود، که آثار آن بخصوص بر روی قلب (به صورت برادیکاردی و آرتیمی های دیگر)، تنفس (نارسایی تهویه مرکزی یا محیطی) و مغز (ضعف مرکز حیاتی) می باشند (۷۴ و ۷۳). در چنین شرایطی این بیماران به دلیل افزایش ترشحات، ضعف و هوشیاری، عدم توانایی حفاظت از راه هوایی، ضعف تبادل گازی که به درمان با اکسیژن پاسخ نمی دهند، پنومونی آسپیراسیون، سندرم دیسترس تنفسی بالغین، ایست قلبی تنفسی و اسیدوز متابولیک شدید یا عدم ثبات همودینامیک (فشار خون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلیمتر جیوه) نیاز به انتوباسیون اندوتراکیال و تهویه مکانیکی دارند. بنابراین برای این بیماران تهویه متناوب اجباری همزمان (SIMV) بعلاوه روش فشار حمایتی به صورت فشار کنترل شده یا حجم کنترل شده، شروع خواهد شد. در صورت نیاز با فشار مثبت انتهای بازدمی با ۵ سانتی متر آب شروع شده و سپس تلاش می شود با کسر اکسیژن دمی (FIo 2) ۴۰٪ فشار اشباع اکسیژن شریانی (Sao2) را بالای ۹۴٪ نگه داشت. قطع (weaning) از تهویه مکانیکی با کمک فشار حمایتی و لوله T مانند انجام می گیرد (۷۵).

مراقبت ویژه نقش مهمی را در بیماران با مسمومیت شدید و بیمارانیکه بیش از اندازه دارو دریافت نموده اند، بازی خواهد کرد، مراقبت کنندگان در این زمینه آشنایی لازم به ارزیابی این بیماران و دانش درباره فوائد مداخلات را دارند. امکانات و پرسنل مجرب بخش مراقبت ویژه، مراقبت در زمینه احیاء، استفاده مناسب از آنتی دوت ها، حمایت مراقبتی خوب و مشاهدات منجر به کاهش تعداد مرگ و میر بعد از پذیرش در بیمارستان خواهد شد (۷۷ و ۷۶).

پیش آگهی: مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره شرایط جدی و کشنده ای را ایجاد می کنند (۷۸). بیشترین وضعیت بحرانی در مسمومیت حاد ارگانوفسفره چهار تا شش ساعت اول است. همچنین بیمارانیکه در معرض بالای عوامل اعصاب قرار می گیرند ممکن است در مدت چند دقیقه در محیط فوت نمایند. مسمومیت تأخیری با اثرات سیستم عصبی مرکزی و محیطی شروع شده که روزها تا هفته ها بعد از قرار گرفتن با عامل ایجاد می گردد. بیماران با مسمومیت متوسط یا شدید نیاز به کمک های اولیه و اقدامات اورژانسی خواهند داشت. در صورتیکه نشانه های پیشرفت حاصل شود و درمان کافی انجام گیرد، احتمال بقاء زیاد خواهد بود (۴۸).

مرگ در موارد تماس طولانی در مرکز توجهات قرار می گیرد که ناشی از کلاپس تنفسی، تضعیف رفلکس مرکز تنفس، ضعف عضلات تنفس، انقباض برونش و افزایش ترشحات ریه خواهد بود. مرگ ممکن است در نتیجه ایست قلبی به دلیل دیس ریتمی قلبی و درجات مختلف بلوک قلبی باشد (۷۹ و ۴۸). عوارض قلبی در بچه ها شبیه آنچه در بزرگسالان تجربه می شود، است. وجود آریتمی قلبی یا نارسایی تنفسی، همراه با پیش آگهی ضعیف است (۸۰). بنابراین تشخیص اولیه، بررسی دقیق و درمان مناسب عوارض در کاهش میزان مرگ و میر توصیه می شود (۷۸).

توصیه و اقدامات لازم در مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره در آینده: ترکیبات ارگانوفسفره به صورت حشره کش ها با عوامل اعصاب مسمومیت و یا مرگ و میر بالایی در انسان ایجاد می کنند. سازمان بهداشت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

جهانی (WHO) دستیابی به حشره کش های سمی را محدود و قانون مناسب برای کنترل حشره کش ها، بخصوص در رابطه با ترکیبات ارگانوفسفره وضع نموده است. بنابراین، حِرَف پزشکی و سلامت باید به دانش روز در زمینه مسمومیت دسترسی داشته و درمان صحیح، مسمومیت با ارگانوفسفره را بدانند (۴۸). علاوه بر تحقیق و تفحص بیشتر موارد ذیل از جمله:

مطالعه وسیع در رابطه با مکانیسم عملکرد ارگانوفسفره و عوامل اعصاب با روش هایی که بیشتر به جزئیات بپردازد، مطالعه مدل مسمومیت با ارگانوفسفره و عوامل اعصاب و اثرات آنتی دوت ها و پروفیلاکسی تمام مواردی که درگیر این مسئله است، ارتباط بین کولین استرازها و عملکرد آنها و مطالعه بیشتر بر روی آنزیم های استیل کولین و بوتیریل کولین استراز، کسب اطلاعات بیشتر بر روی جزئیات اثرات طولانی مدت عوامل ارگانوفسفره و عوامل اعصاب، تحقیق بر روی داروهای جدید برای پروفیلاکسی و درمان و مشخصه ژن بوجود آمده بعد از مسمومیت با ارگانوفسفره و عوامل اعصاب با روشهایی که به جزئیات بیشتر بپردازد، در رابطه با عوامل ارگانوفسفره در آینده توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاران کتابخانه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی بابل که در تهیه و ارائه اسناد علمی مربوط به این مقاله مساعدت لازم را به عمل آوردند، تقدیر و تشکر می شود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

Organophosphorus Compounds Poisoning

M. Rafati Rahimzadeh (MSc) [1*], A.A. Moghadamnia (PhD) [2]

1. Department of Nursing, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Department of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Received: Nov 11th 2009, Revised: Dec 9th 2009, Accepted: Mar 10th 2010.

ABSTRACT

Organophosphorus compounds are one of the important insecticides and pesticides that have been used in chemical warfare as nerve agents. They are a major global clinical problem, with thousands of deaths occurring every year. Organophosphorus compounds inhibit acetylcholinesterase activity cause to the accumulation of acetylcholine at many synapses in the brain and different parts of neuromuscular junctions. In the cases of intoxication to organophosphours poisons four clinical syndromes have been described; cholinergic crisis, intermediate syndrome, delayed neuropathy and chronic organophosphate inducted neuropsychiatric disorder. Whichever stages has special signs and symptoms.

The determination of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) activity in whole blood and plasma, is a rapid, convenient and benefit screening method of poisoning due to organophosphorus compounds but without high sensitivity and specificity, also assess their degradation products in plasma and urine will be feasible but is expensive and is limited to specialized laboratories.

The conventional and standard management of poisoned patients include supportive care, detoxification and treatment with antidote atropine sulfate alone or with an oxime. Some of other drugs have been suggested for treatment, e.g. glycopyrrolate, sodium bicarbonate and magnesium sulfate which may in some cases necessary. But still there are many unanswered questions and controversies in the management of organophosphorus poisoning. Patients with moderate to severe intoxication who receive first aid and emergency medical treatment may survive. However, the presence of either a cardiac arrhythmia or respiratory failure is associated with a poor prognosis. Finally, to reduce mortality rate, early diagnosis, precise monitoring and selection appropriate treatments are useful. This article presents a review of poisoning with organophosphorus compounds.

KEY WORDS: *Organophosphorus compounds, Insecticides, Pesticides, Nerve agents, Acetylcholinesterase, Decontamination, Atropine sulfate, Oximes.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Nursing, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
Tel: +98 111 2234695
E-mail: m.Rafrahim@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

References

1. Moghaddamnia AA. Survey of acute suicidal poisoning in the west of Mazandaran province during the years 1994-97. J Mazandaran Univ Medical Sciences 1999;9(22-23):18-25. [in Persian]
2. Moghadamnia AA, Hallagisani S. Study of acute poisonings in Ramsar. J Qazvin Univ Med Sci Health Serv 1999;10:43-9. [in Persian]
3. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice, Vol 3, 5th ed, St Louis, Mosby 2002; p: 2063.
4. Paudyal. BP. Poisoning: pattern and profile of admitted cases in a hospital in central Nepal. J Nepal Med Assoc 2005;44(159):92-6.
5. Moghadamnia AA, Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J 2002;8(1):88-94.
6. Yaraghi A, Izadi Mood N, Gheshlaghi F, Rezvan M, Pazooki S. Evaluation of rodenticide poisoning distribution based on demographic characteristics, poisons, causes of intoxication, duration of hospitalization and mortality rate. Iranian J Toxicol 2007; 2(1):100-4.
7. Ghorashi Z, Sultani Ahari H. A Study of the acute poisoning in patients admitted to Tabriz pediatrics medical center. J Ardabil Univ Med Sci Health Serv 2003;3(9):59-64. [in Persian]
8. Kanchan T, Menezes RG. Suicidal poisoning in Southern India: gender differences. J Forensic Leg Med 2008; 15(1):7-14.
9. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate- poisoned patients treated by oximes: a meta- analysis of clinical trials. Hum Exp Toxicol 2006;25(3):157-62.
10. Sadatian A. Clinical manifestations and treatment of toxicological disorders Tehran, Noordanesh Publishing 2002; p: 514. [in Persian]
11. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. Clin Chimica Acta 2006;366(1-2):1-13.
12. Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. Toxicol Lett 2002;134(1-3):97-103.
13. Barr DB, Angerer J. Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphrus pesticides chlorpyrifos and malathion. Environ Health Perspect 2006;114(11)1763-9.
14. Kart A. Neuropathic aspect of organophosphate toxicity: a review. J Anim Vet Adv 2005;4(8):723-5.
15. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002;24(1):144-9.
16. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Clinical toxicology, 1st ed, Philadelpchia, W.B. Saunders Co 2001; pp: 819-25.
17. Raina S, Mahesh DM, Sood V, Kaushal SS, Gupta D. Self injection of dichlorvos, an organophosphorus Compound. Online J Health Allied Sci 2008;7(2):9.
18. Brent J, Wallance KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. Critical care toxicology- diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia, Elsevier Mosby 2005; pp: 937-42.
19. Jokanovic M. Biotransformation of organophosphorus compounds. Toxicology 2001;166(3):139-60.
20. Vale JA. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. Toxicol Lett 1998; 102-103:642-52.
21. Ganong. WF. Review of medical physiology, 20th ed, New York, Lange Medical Book 2001; pp: 95-6.
22. Gayton AC, Hall JE. Textbook of Medical physiology, 11th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders 2006; pp: 85, 87.
23. Berne RM, Levy MN. Principles of physiology, 3rd ed, St. Louis, Mosby 2007; pp: 46, 50.
24. Karalliedde L. Cholinesterase estimations revisited: the clinical relevance. Eur J Anaesthesiol 2002;19(5):313-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

25. Albuquerque EX, Pereira EF, Aracava Y, et al. Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(35):13220-5.
26. Ranjbar A, Solhi H, Jalali Mashayekhi F, Susanabdi A, Rezaie A, Abdollahi M. Oxidative stress in acute human poisoning with organophoshorus insecticides; a case control study. Environ Toxicol Pharmacol 2005;20(1):88-91.
27. Marrs TC, Rice P, Vale JA. The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties . Toxicol Rev 2006;25(4):297-323.
28. Kamanyire R, Karallidde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. Occup Med (Lond) 2004;54(2):69-75.
29. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurology India, 2000;48(4):308-13.
30. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. BMJ 2007;334(7594):629-34.
31. Sugunadevan M, Srikanthan S, Manamperi C, Ganeshraj A, Weerasekara S. Audit on organophosphate poisoning requiring intensive care unit admission. Sri Lankan J Anaesthesiol 2009;17(1):42-4.
32. Poojara L, Vasudevan D, Arun Kumar AS, Kamant V. Organophosphate poisoning: diagnosis of intermediate syndrome. IJCCM 2003;7(2):94-102.
33. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. J Chin Med Assoc 2007;70(11):467-72.
34. Mattingly JE, Sullivan JE, Spiller HA, Bosse GM. Intermediate syndrome after exposure to chlorpyrifos in a 16 month- old girl. J Emerg Med 2003;25(4):379-81.
35. Aygun D, Onar MK, Altintop BL. The clinical and electrophysiological features of a delayed polyneuropathy developing subsequently after acute organophosphate poisoning and it's correlation with the serum acetylcholinesterase. Electromyogr Clin Neurophysiol 2003;43(7):421-7.
36. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. Toxicol Sci 2003;72(2):267-71.
37. Tan DH, Peng SQ, Wu YL, Wang YM, Lu CF, Yan CH. Chronic organophosphate (OP)- induced neuropsychiatric disorder is a withdrawal syndrome. Med Hypotheses 2009;72(4):405-6.
38. Jamal GA, Hansen S, Julu POO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. Toxicology 2002;181-182:23-33.
39. Karki P, Ansari JA, Bhandary S, Koirala S. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. Singapore Med J 2004;45(8):385-9.
40. Rafighdoost AA, MirHoseini E, Pourzand H, Rafighdoost AH. Epidemiology of organophosphate poisoning, and its cardiac and pulmonary effects. J Birjand Univ Med Sci 2006;13(4):49-55. [in Persian]
41. Valle AM, Radic Z, Rana BK, et al. The cholinesterases: analysis by pharmacogenomics in man. Chem Biol Interact 2008;175(1-3):343-5.
42. Niven AS, Roop SA. Inhalational exposure to nerve agents. Respir Care Clin N Am 2004;10(1):59-74.
43. Nambiar MP, Gordon RK, Rezk PE, et al. Medical countermeasure against respiratory toxicity and acute lung injury following inhalation exposure to chemical warfare nerve agent VX. Toxicol Appl Pharmacol 2007;219(2-3)142-50.
44. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self- poisoning is not so simple. Neth J Med 2008;66(4):146-8.
45. Eddleston M, Mohamed F, Davies JO, et al. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. QJM 2006;99(8):513-22.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

46. Chambers JE, Oppenheimer SF. Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. Toxicol Sci 2004;77(2):185-7.
47. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinics L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. Toxicology 2005;214(3):182-9.
48. Balali Mood M, Balali Mood K. Neurotoxic disorders of organophosophorus compounds and their managements. Arch Iran Med 2008;11(1):65-89.
49. Barr DB, Angerer J. Potential uses biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion. Environ Health Perspect 2006;114(11):1763-9.
50. Guren M, Dogukan A, Taskapan H, Cetin M. Leukocytosis as parameter in management of organophosphate intoxiction. Turk J Med Sci 2000;30:499-500.
51. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. Neurotoxicology 2003;24(1):43-53.
52. Stacey R, Morfy D, Payne S. Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident. QJM 2004;97(2):75-80.
53. Singh S. Organophosphorous poisoning: an evidence based approach. MJAFI 2004;60(11):1431-6.
54. Sanborn MD, Cole D, Abelsohn A, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 4. Pesticides. CMAJ 2002;166(11):1431-6.
55. Paudyal BP. Organophosphorus poisoning. Nepal Med Assoc 2008;47(172):251-8.
56. Wadia RS. Treatment of organophosphate poisoning. Indian J Crit Care Med 2003;7(2):85-7.
57. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th ed, NewYork, McGraw Hill 2008; pp: 85-7.
58. Geoghegan J, Tong TL. Chemical warfare agents. Contin Educ Anesth, Crit Care Pain 2006;6(6):230-4.
59. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning-a systematic comparison of recommended regiments. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(6):865-75.
60. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropin and the treatment of organophosphate intoxication. Isr Med Assoc J 2002;4(7):535-9.
61. Krupesh N, Chandrashekar TR, Ashok AC. Organophosphorus piosoning-still a challenging proposition. Indian J Anaesth 2002;46(1):40-3.
62. Jokanovic M, Prostran M. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators. Structure-activity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. Curr Med Chem 2009;16(17):2177-88.
63. Antonijevic B, Stojiljkovic M. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. Clin Med Res 2007;5(1):71-82.
64. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning. Lancet 2005;366(9495):1452-9.
65. Cherian MA, Roshini C, Peter JV, Cherian AM. Oximes in organophosphorus poisoning. Indian J Crit Care Med 2005;9(3):155-63.
66. Marrs TC. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. Toxicol Rev 2003;22(2):75-81.
67. Balali Mood .M, Balali Mood K, Hosseini Shirazi F. Recent advances in treatment of acute organophosphorous nerve agents poisoning. Iranian J Pharm Res 2006;2:79-87.
68. Aas P. Future considerations for the medical management of nerve-agent intoxication. Prehosp Disaster Med 2003;18(3):208-16.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

69. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. Hum Exp Toxicol 2004;23(12):565-9.
70. Worthley LI. Clinical toxicology: part II. Diagnosis and management of uncommon poisonings. Crit Care Resus 2002;4(3):216-30.
71. Sam KG, Kondabolu K, Pati D, Kamath A, Pradeep Kumar G, Rao PG. Poisoning severity score, APACHE II and GCS: effective clinical indices for estimating severity and predicting outcome acute organophosphrus and carbamate poisoning. J Forensic Leg Med 2009;16(5):239-47.
72. Davies JO, Eddleston M, Bukley NA. Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale. QJM 2008;101(6):507-8.
73. Aather N, Ara J, Khan EA, Sattar RA, Durrani R. Acute organophosphate insecticide poisoning. J Surg Pak 2008;13(2):71-4.
74. Weissmann Brenner A, Friedman LM, David A, Vidan A, Hourvitz A. Oganophosphate poisoning: a multihospital survey. Isr Med Assoc J 2002;4(7):573-6.
75. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5(4):211-5.
76. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. Crit Care Med 2003;31(12):2794-801.
77. Shaikh JM, Siddiqui FG, Soomro AG. Management of acute organophosphorus insecticide poisoning. J Liaquat Univ Med Health Sci 2008;7:97-101.
78. Noshad H, Ansarin K, Ardalan MR, Ghaffari AR, Safe J, Nezami N. Respiratory failure in organophosphate insecticide poisoning. Saudi Med J 2007;28(3):405-7.
79. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. Acad Emerg Med 2003;10(4):295-8.
80. Verhulst L, Waggie Z, Hatherill M, Reynolds L, Argent A. Presentation and outcome of severe anticholinesterase insecticide poisoning. Arch Dis Child 2002;86(5):352-5.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.1.10.2]