مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره پانزدهم، شمارهٔ ۲، اسفند۱۳۹۱، صفحه ۶۸-۵۱

# مسمومیت با ترکیبات ارسنیک

**مهرداد رفعتی رحیم زاده(MSc)[۱]، مهرآور رفعتی رحیم زاده(PhD)[۲]، علی اکبر مقدم نیا(PhD)[۳*]**

۱- گروه پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۳- گروه فارماکولوژی و فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

**دریافت: ۹۱/۵/۸، اصلاح: ۹۱/۵/۲۸، پذیرش: ۹۱/۶/۸**

## خلاصه

**سابقه و هدف:** مسمومیت با ترکیبا ت ارسنیک در مناطق مختلفی از دنیا گزارش شده است. این مسمومیت ها بر همه ارگانهای بدن تاثیر داشته و هر سال، قربانیان زیادی در اثر مسمومیت با آن دچار علائم شدید یا حتی مرگ می شوند. ترکیبات ارسنیک در محیط و بدن انسان به صورت غیر آلی و آلی وجود دارد. ارسنیک غیر آلی شامل ارسنیت و ارسنت می باشد، همچنین ارسنیک غیر آلی می تواند به شکل متیله (اسید مونو متیل ارسونیک واسید دی متیل ارسنیک) در محیط زنده وجود داشته باشد. ارسنیک، به خصوص ارسنیک غیر آلی بخوبی از طریق سیستم معده روده ای (۹۰-۸۰٪) جذب شده و در سرتاسر بدن پراکنده خواهد شد. اغلب توسط متیلاسیون متابولیزه شده و عمدتا از طریق ادرار دفع می شود. گفته می شود که متیلاسیون ترکیبات ارسنیک غیر آلی یک روند سم زدایی را طی می کند. ترکیبات ارسنیک منجر به صدمه DNA، پر آکسیداسیون چربی و کاهش سطح دفاعی آنتی اکسیدان می شود. آلودگی منابع مختلف با ترکیبات ارسنیک خصوصا ارسنیک غیر آلی، موجب نگرانی شدید برای سلامت انسانها شده است. مواجهه طولانی مدت با ارسنیک، می تواند موجب سرطانهای پوست و ارگانهای داخلی از جمله کبد، ریه، کلیه و مثانه شده و همچنین میزان مرگ و میر را بالا ببرد. اثرات غیر سرطانی ارسنیک خوراکی، شامل تظاهرات بالینی در سیستمهای معدی- روده ای، قلبی- عروقی، ریوی، ایمنولوژی، اعصاب، غدد درون ریز (مثل دیابت) و پوست می شود. تستهای موجود در تشخیص مسمومیت بر اساس غلظت خونی ارسنیک، غلظت آن در ادرار، مو و ناخن ها انجام می گیرد. اندازه گیری غلظت ادراری ارسنیک، بیشترین تست معتبر برای افرادی که در معرض آن قرار گرفته اند، می باشد. مسمومیت با ارسنیک تهدید کننده زندگی بوده و نیاز به اقدامات حمایتی (تجویز مایعات کریستالوئید، داروهای اینوتروپیک مثبت و درمان دیس ریتمی های قلبی)، آلودگی زدایی (شستشوی سیستم معدی -روده ای و استفاده از ذغال فعال در بعضی بیماران) دارد. تجویز عوامل chelating هر چه زودتر در مسمومیت ارسنیک باید شروع شود. این عوامل chelating شامل BAL (دیمرکاپرول)، ۳-۲ دی مرکاپتوسوکسینیک اسید(ساسیمر)، دی مرکاپتو پروپان سولفوکسید اسید، همچنین پیگیری طولانی مدت این بیماران خواهد بود. تعیین مناطق آلوده به ارسنیک یا مواد آلوده به آن از جمله مواد خوراکی یا خاک و نیز آگاهی دادن در مورد عواقب ناشی از زهر آگینی با ارسنیک در انسان و افزایش سطح آگاهی عمومی، از موارد مهمی است که در این مطالعه به آن پرداخته شد.

**واژه های کلیدی: ارسنیک، ارسنات، مسمومیت، دیمرکاپرول، دی مرکاپتوسوکسینیک اسید.**

## مقدمه

**دیدگاه کلی:** در سالهای اخیر به علت توسعه جوامع و نیز سهولت دسترسی به داروها و سموم، میزان شیوع مسمومیت ها به طور چشمگیری افزایش یافته است. این عوامل ایجاد کننده مسمومیت، به صورت طبیعی یا صنعتی سبب اعمال اثرات تخریبی در بدن می شوند (۲و۱). اغلب علت آن مصرف بیش از اندازه داروها و یا سوء استفاده از بعضی داروها، عوامل محیطی، صنعتی و محصولات کشاورزی در دسترس به صورت عمدی و یا تصادفی است (۴و۳).

بخشی از مسمومیت ها، مسمومیت با فلزات است که یکی از نگرانی های اصلی در پزشکی است. به خصوص "فلزات سنگین" که به طور طبیعی در پوسته زمین موجود هستند (۵). بیش از چند دهه است که واژه "فلزات سنگین" به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. اغلب در گروهی از فلزات و نیمه فلزات که توام با آلودگی و به طور بالقوه ایجاد توکسیسیتی یا اکوتوکسیسیتی می کند، بکار برده می شود. تعاریف مختلف زیادی درباره "فلزات سنگین" فرض شده است،

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی، تلفن: ۴-۲۱۹۹۵۹۱
e-mail: moghadamnia@yahoo.com

[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]

بعضی ها بر اساس دانسیته (هر گاه وزن مخصوص آنها حداقل ۵ برابر وزن مخصوص آب باشد)، گروه دیگر بر اساس عدد اتمی یا وزن اتمی، افراد دیگر بر اساس واکنش فلزی و بالاخره بعضی ها بر اساس خواص شیمیایی یا مسمومیت آنها را تعریف کرده اند. به دلیل تعاریف ضد و نقیض گزارشات تکنیکال از IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry) به عمل آمده است و به دلیل "فقدان پایه علمی منسجم" به طور کلی، هرگز تعریف قابل تایید و تصدیقی درباره "فلزات سنگین" مطرح نشده است (۶).

این آلوده کننده ها به روش های مختلف شامل منابع طبیعی آبهای زمینی، شسته شده از خاک، مراحل صنعتی، محصولات تجاری و مکمل های تغذیه ای- غذایی در معرض قرار خواهند گرفت (۵). یکی از عوامل آلوده کننده ها و سموم، ترکیبات ارسنیک است که در ساخت ظروف شیشه ای، آلیاژهای فلزی، صنایع میکروالکترونیک، آفت کش های کشاورزی و نگهدارنده های چوب مورد استفاده قرار می گیرد. ارسنیک در فرآیند معدنی شدن و احتراق سوخت فسیلی آزاد می گردد. همچنین ارسنیک به طور طبیعی در فعالیت کوه های آتشفشان، روند میکروبیولوژیک و گرمایشی زمین و تخریب لایه های سطحی صخره ها در هوا پراکنده می گردد. به علت فعالیت های انسانی سالانه در حدود ۳۰۰۰۰ تن ارسنیک وارد جو می شود. برآورد های جدید حاصل فعالیت های انسانی و طبیعی در جهان بیانگر مقادیر بیشتری از آن می باشد. در بسیاری از مناطق وجود مقادیر زیادتری از ارسنیک نگرانی های جدی را برای سلامت انسان مطرح می کند (۷). در واقع مسمومیت با ارسنیک در بخشهای زیادی از جهان گزارش شده است از جمله ایالت متحده، چین، شیلی، بنگلادش، تایوان، مکزیک، آرژانتین، لهستان، کانادا، مجارستان، ژاپن، هندوستان، ویتنام، نپا ل و اخیرا در ایران مطرح شده است (۹و۸).

**ساختمان:** ارسنیک یک عنصر شیمیایی با علامت اختصاری As و عدد اتمی ۳۳ و وزن اتمی ۷۴/۹۲ میباشد. این عنصر در بسیاری از مواد معدنی که معمولا با سولفور و فلزات دیگر و به علاوه عناصر خالص کریستال شده، وجود دارد. ارسنیک در صورت تبدیل به فرم های آلو تروپیک خود، متابولیت های سمی قابل توجهی تشکیل می دهد (۱۰). ارسنیک به شکل آلی و غیر آلی در همه جای محیط وجود دارد. در واقع ارسنیک موجود در محیط به شکل های trivalent($As^{3+}$,arsenite) و pentavalent ($As^{5+}$,arsenate) موجود است. تجمع ارسنیک در بافتها توام با خیلی از اختلالات از جمله سرطان، دیابت، هپاتوکسیسیتی، نوروتوکسیسیتی و اختلال عملکرد قلب می باشد (۱۱).

**توکسیکو کینتیک و توکسیکو دینامیک:** شکل شیمیایی در توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک فلزات موثر است و یا در بررسی توسعه خطرات سلامت در انسان مد نظر قرار می گیرد. عوامل موثر شامل: ۱) روند حمل میانجی ها، ۲)وضعیت ظرفیت، ۳)ماهیت فلز باند شده با لیگاند ها، ۴) آلی و غیرآلی بودن فلز و بیوترانسفورماسیون است. خصوصیات فیزیکو- شیمیایی فلزات و بررسی آن در بدن (توکسیکوکینتیک) می تواند در وضعیت مسمومیت (توکسیکودینامیک) تاثیرگذار باشد (۱۲). لذا تلاش خواهد شد به توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک ترکیبات حاوی ارسنیک به صورت کلی پرداخته می شود.

**توکسیکوکینتیک:** کینتیکس هر گروه شیمیایی وابستگی زیادی به فاکتور های متعدد فیزیکوشیمیایی ترکیب دارد. راههای ورود سم به بدن (پوستی، مخاطی، استنشاقی یا خوراکی) می توانند پارامتر هایی مثل جذب موضعی یا سیستمیک را تغییر دهند. همچنین توزیع سم در بدن، چگونگی متابولیسم و تداخل با عوامل دیگر، کینتیکس این سموم را تحت الشعاع قرار می دهند (۱۳).

**جذب، توزیع، ذخیره:** ارسنیک غیر آلی بدون مزه و بو است و از طریق سیستم معدی-روده ای (۹۰٪-۸۰) به دلیل افزایش قابلیت حل و ذرات کوچکتر غالبا در روده کوچک و به دنبال آن در کولون جذب می شود. همچنین سیستم تنفس، داخل وریدی و پوست-مخاط، کانونهای دیگری است که جذب ارسنیک را به عهده دارند. انتشار در سرتاسر بدن، اغلب توسط متیلاسیون انجام می گیرد. قابل ذکر است که pentavalent در سرتاسر سیستم گوارش به خوبی جذب شده، اما trivalent بیشتر محلول در چربی است. استنشاق می تواند علائم شدید و مزمنی مخصوصا با گاز arsine در برداشته باشد. رسوب در راههای هوایی و جذب ترکیبات ارسنیک دار از ریه بستگی به اندازه ذرات و شکل شیمیایی آن دارد. ارسنیک تمایل ذاتی به پوست دارد، هر چند نفوذ آن از طریق پوست سالم، معمولا خطر مسمومیت حادی را به دنبال ندارد ولی به طور بالقوه، وقتی پوست به طور مزمن در معرض آن قرار گیرد، مشکلاتی را بوجود می آورد. ارسنیک تغلیظ شده را می توان در ضمائم پوست یعنی در ناخن انگشتان و مو یافت. در ناخن انگشتان با باند های سفید(Mees' line ) دیده می شود، که بروز آن ۶ هفته بعد از شروع علائم مسمومیت با ارسنیک مشاهده خواهد شد. ترکیبات ارسنیک از طریق تزریقی در مدت ۲۴ ساعت به خوبی جذب می شوند (۱۵و۱۴). ترکیبات ارسنیک آلی تمایل زیادی برای جذب به بدن دارند. تقریبا به طور عموم در علف کش هایی که ترکیب ارسنیکهای آلی داشته، و dimethylarsinic acid در حد ۷۰٪ از طریق سیستم معده روده ای جذب سیستمیک از طریق سیستم تنفسی بستگی به اندازه ذرات، همچنین نوع ترکیب حاوی ارسنیک و قابلیت حل شدن آن دارد. ذرات درشت قابلیت فرو بردن را نداشته و توسط سیستم مژگانی راه هوایی پس زده شده ، سپس بلع می شود و از طریق سیستم معدی-روده ای جذب اتفاق می افتد. تکه هایی با قابلیت جذب از ریه ها بعد از چند روز تا چند هفته جذب می شوند یا ممکن است سالها به صورت غیر قابل جذب، در ریه ها باقی بمانند (۱۶).

در آغاز ارسنیک در خون با گلبولین باند می شود. انتشار مجدد در مدت ۲۴ ساعت در کبد، ریه ها، دیواره های روده ای و طحال بوده، به علاوه باند با گروه های سولفیدریل پروتئین های بافتی انجام می گردد. بخش کوچکی از ارسنیک از سد خونی مغزی عبور می کند. ارسنیک در استخوان با فسفر جابجا می شود، این امکان شرایطی را فراهم می آورد که برای سالها در آنجا باقی بماند. بیومتیلاسیون، منجر به سم زدایی می گردد اما این فرآیند اشباع پذیر است. نیمه عمر ارسنیک غیر آلی در خون ۲ ساعت و نیمه عمر متابولیت های متیله شده در حدود ۵ تا ۲۰ ساعت می باشد که در بعضی از منابع، تا ۳۰ ساعت هم گزارش شده است. نیمه عمر ارسنیک خورده شده از نظر بیولوژیک در بدن در حدود ۱۰ ساعت است، که ۸۰-۵۰٪ بعد از سه روز دفع می شود (۱۵و۱۴).

**بیوترانسفورماسیون:** در بیشتر پستانداران، بیوترانسفورماسیون و دفع ارسنیک غیر آلی و متابولیت های آن، به میزان گسترده ای بدون تغییر انجام می گیرد. بیوترانسفورماسیون با تغییر مراحل متیلاسیون که با عمل اکسیداسیون یا احیا انجام می گیرد، تحقق می پذیرد. به این صورت که مسیر متابولیت ها از AsV (ارسنیک ۵ ظرفیتی) آغاز میگردد:

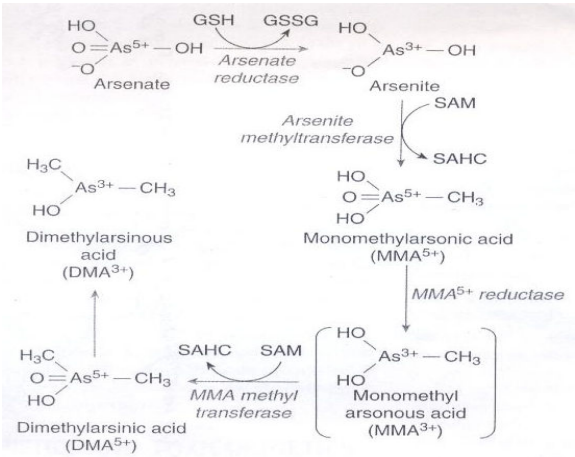
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

AsV→AsIII→MMAsV→MMAsIII→DMAsV

که به ترتیب MMAsIII(trivalent monomethlarsonous acid)، MMAsV( pentavalent monomethylarsonic acid) وDMAsV(dimethyarsinic acid) محسوب می شوند (۱۷).

متیلاسیون از طریق احیا Pentavalent(AsV) ارسنیک به trivalent (AsIII) و علاوه بر آن گروه متیل( methyl group ) انجام می گیرد. Thiols به خصوص glutathione (GSH)، نقش پر اهمیتی در احیا AsV به AsIII بازی می کند [تقریبا در اولین مرحله احیا ۵۰ تا ۷۰ در صد (pentavalent) AsV به (trivalent) AsIII تبد یل می شود]. سپس این امکان می رود که AsIII توسط متیله شدن به MMA و DMA تبدیل گردد (البته دقیقا نتایج رخداده روشن نیست. یک امکان اینست که AsIII با یک dithiol که یک حمل کننده پروتئین است، باند شود قبل از اینکه با گروههای متیل متصل شود). به دنبال مصرف خوراکی ارسنیک، بزرگترین جایگاه اصلی متیلاسیون در بدن کبد می باشد. هرچند فعال شدن عمل متیلاسیون در بیشتر بافتها (همچون کلیه ها، بیضه ها و ریه ها) به وقوع می پیوندد. AsIII توسط هپاتوسیت ها به نسبت بیشتر از AsV برداشت می شود. مسیر اصلی متیلاسیون در بدن از طریق میتونین (methionine) و شکل فعال شده آنها S-adenosylmethionine(SAM) انجام می گیرد( SAM یک دهنده اصلی متیل به متیلاسیون ارسنیک است). گروههای متیل از SAM به ارسنیک در وضعیتی که trivalent در شرایط اکسیداسیون قرار گرفته توسط methyltransferase انتقا ل می یابد (فعال شدن arsenite methyltransferase در اولین کشت هایی که از هپاتوسیت های انسانی به عمل می آید، آشکار می شود (۱۹و۱۸و۱۶).

همانطورکه گفته شد اضافه شدن یک گروه متیل تولید MMAIII به عهده داشته و اضافه شدن گروه دوم متیل تولید DMAV را به همراه دارد. تولید یک trivalent مثل(monoethylarsonous acid(MMAIII به عنوان یک میانجی برای MMAV طی یک واکنش احیاء MMAV صورت میگیرد (۱۶). شکل ۱ کلیه مراحل توضیح داده در بالا را مشخص میکند:




**شکل ۱. متابولیسم AsV وAsIII**

DMA: dimethyarsinic acid; GSH: glutathione;

MMA: monomethylarsonic acid ;

SAHC: S-adenosylhomocysteine; SAM: S-adnosylmethionine.

MMA و DMA فورا در ادرار دفع شده و کفایت متیلاسیون ارسنیک بر اساس ارتباط مقادیر متفاوت متابولیت ها در ادرار ارزیابی می شود (۱۹). در انسان ترکیب ارسنیک ادراری به صورت: ۳۰-۱۰٪ ارسنیک غیر آلی،۲۰-۱۰٪ MMA، ۷۶-۵۵٪ DMA است. هر چند، متغیر های زیادی در متیلاسیون ارسنیک از قبیل سن، جنس و آنهایی که مشکوک به پلی مورفیسم ژنتیکی هستند، نقش خواهند داشت. متابولیسم ارسنیک در دوره حاملگی تغییر خواهند کرد، دفع ادراری DMA بیشتر و سطح ارسنیک های غیرآلی و MMA کمتر خواهد شد،که ممکن است آثار توکسیک بر روی رشد جنین داشته باشند (۱۵).

**دفع:** در انسان، ارسنیک های غیرآلی و متابولیت های متیله شده آن به طور تقریبا کامل (بیشتر از ۹۵٪) از طریق ادرار دفع می شوند. مقادیر کمی از طریق مدفوع، عرق، پوست، و ضمائم آن (مو و ناخن ها) دفع می شوند. دفع ارسنیک بعد از در معرض قرار گرفتن با دوز بالا، طولانی است. در مسمومیت حاد در انسان، ممکن است بعد از چند هفته در انتهای مسمومیت هنوز سطح ارسنیک بالا باشد. بعضی از داده ها حاکی از این مسئله است که ارسنیک ممکن است تحت چرخه انتروهپاتیک یا انتروانتریک ( enterohepatic or enteroenteric circulation) قرار گیرد، ولی خصوصیات این فرآیند بخوبی روشن نیست (۲۰).

**توکسیکودینامیک:** بیشتر اطلاعات درباره روش سمیت ارسنیک از بعضی از مطالعات در زمینه گیاهان با میکروارگانیسم ها مانند باکتریها و مخمر ها است. مسمومیت با ارسنیک بر روی موجودات زنده، ممکن است به نوع گونه موجود زنده، مسیرهای مختلف برداشت و جدا شدن، مکانیسم سم زدایی، مقدمات فراهم شده که باعث در معرض قرار گرفتن خواهد شد، دخالت در متابولیسم فسفات (غلظت فسفات)، هدایت در تخلیه یا مهار آدنوزین تری فسفات (ATP)، استرس اکسیداتیو به دنبال ایجا د واکنش های مختلف با اکسیژن، باند arsenite با thiols داخل سلولی(گروه های سولفیدریل) آنزیمها و پروتئین بافتی مانند گلوتاتیون و بالاخره مدت زمانی که موجود زنده در معرض ترکیبات ارسنیک قرار خواهد گرفت، بستگی داشته باشد (۲۱).

تفکیک تفاوتهای بارز در متابولیسم ارسنیک در گونه های مختلف پستانداران و انسان، نیازمند ارزیابی متغیر هایی در مسمومیت با آن است. بر این اساس، گستردگی متابولیسم باید تعیین شده و سمیت متابولیت ها بررسی شود (۲۲و۱۹). در انسان در رابطه با واکنش های فوق و اثر سمیت ارسنیک، می توان گفت که در انتهای متیلاسیون ارسنیک غیر آلی، MMA وDMA تولید می شود که کمتر اثر واکنشی بر روی ساختمان بافتی دارد و نسبت به ارسنیک های غیر آلی فورا از طریق ادرار دفع می شود. MMA ادراری و متابولیت ارسنیک غیر آلی شبیه کل ارسنیک دفعی است در صورتیکه DMA کاملا متفاوت است. ادرار دفعی کل متابولیت های ارسنیک با افزایش درصد ارسنیک غیر آلی و MMA در ادرار کاهش یافته، اما با افزایش درصد DMA افزایش می یابد (۱۹). بنابراین، وجود غلظت ارسنیک در ادرار یک نشانه بیولوژیک در رابطه با در تماس بودن با ترکیبات آن است. زیرا متابولیت های متیله شده ارسنیک، الکتروفیلیک بوده و به سهولت در ادرار دفع می شوند (۲۳). با اضافه شدن گروه متیله در دو مرحله، MMAV و DMAV تولید می شود، ایجاد trivalent میانجی در این واکنش یعنی monomethylarsonous acid (MMAIII) توسط کاتالیزوری MMAV احیا شده به وجود می آید و معکوس شدن MMAV به DMAV توسط methyltransferase

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

انجام می گیرد. در گذشته تصور می شد مراحل monomethylation ، dimethylation مراحل سم زدایی ارسنیک خواهد بود. تولید trivalent میانجی، تولید monomethylarsonous acid(MMAIII) و dimethylarsinous acid (DMAIII) که شکل احیا شده MMAV و DMAV می باشد، نسبت به ترکیبات مطرح شده قبل بیشتر خاصیت سمی دارد. خواص بیوشیمیایی گونه های ارسنیک حاکی از این مسئله است که مثلا TMAIII به دلیل محتوی گروههای هیدروکسیل غیر قابل یونیزه بوده که این امر موجب محدود شدن فعل و انفعالات DNA خواهد شد (۲۴). برآورد LD50 (مقدار متوسط دوز کشنده در انسان) درباره arsenic trioxide ۱/۴۳ mg/kg، MMAV ۵۰ mg/kg، DMAV ۵۰۰ mg/kg گزارش شده است (۱۶).

مطالعات درباره مسمومیت سلولی هپاتوسیت ها، کاهش سمیت ارسنیک و متابولیت های آنها را نشان می دهد:

MMAIII>arsenite>arsenate>MMAV=DMAV

این به آن معنی است که فرم MMAIII افزایش سمیت را به همراه دارد (۱۶). مدارکی وجود دارد نشان می دهد که کسانی در معرض MMAIII و DMAIII قرار گرفته اند، مسمومیت در آنها مشاهده شده است. همچنین هر یک از این متابولیت ها در افرادی که به طور مزمن از طریق آب آشامیدنی، به خصوص به دنبال درمان با عوامل chelating قرار گرفته اند، این ترکیبات در ادرار آنها آشکار شده است. MMAIII واکنش زیادی نشان داده و خواص سمی آن به مراتب نسبت به AsIII و AsV در هپاتوسیت ها، کراتینوسیت های اپیدرمال، و سلولهای اپی تلیال برونشیال بیشتر است. به علاوه، در مطالعات آزمایشگاهی، MMAIII وDMAIII سمیت برای ژنها داشته و بالقوه بیشتر از AsIII منجر به صدمه به DNA می شود (۱۹). در زمینه سم زدایی، همه موجودات زنده برای سم زدایی ارسنیک سیستمهایی را دارا می باشند. طرح کلی به صورت: ۱) برداشت AsV به شکل arsenate توسط phosphate transporters، ۲) برداشت AsIII به شکل arsenite توسط aquaglyceroporins، ۳)احیا AsV به AsIII توسط arsenate reductases و ۴) دفع یا جداسازی AsIII می باشد (۲۴).

امروزه به خوبی مشخص شده است که در معرض قرار گرفتن طولانی مدت با ترکیبات ارسنیک منجر به سرطانهای مختلف پوست (کارسینوم سلولهای سنگفرشی و کارسینوم سلولهای بازال)، ریه ها، مثانه، کلیه ها و کبد می شود. همچنین بعد از تماس طولانی، موجب بیماری ایسکمیک قلب، دیابت میلیتوس، هایپرتانسیون شده و اثراتی بر روی تولید مثل خواهد گذاشت (۲۶و۲۵).

**مکانیسم اثرات توکسیک:** بخش وسیعی از واکنش های شیمیایی و زیستی به صورت اکسیداسیون، احیا، جذب، رسوب، متیلاسیون و بخار شدن، سمی شدن عناصر را فراهم می کند. یکی از عناصر موجود ترکیبات ارسنیک است که سطح فعالیت زیستی ارسنیک تحت شرایط اکولوژی طبیعی، تهدیدی برای سلامت انسان نخواهد بود (۲۷). بنابر این تعیین و درک مکانیسم های اثرات توکسیک ترکیبات ارسنیک از جمله شکل غیرآلی آن ممکن است در برآورد خطرات سرطان و جلوگیری از بدخیمی و دیگر بیماریها مفید واقع شود. این امر بستگی به پراکندگی گسترده، و در معرض قرار گرفتن همزمان ارگانیسم ها با عوامل مختلف محیطی خواهد داشت (۲۸).

به طور کلی، ارسنیک موجب تغییر در ساختمان DNA، صدمه به میتوکندری، تغییر متیلاسیون DNA، ایجاد استرس های اکسیداتیو، غیر طبیعی شدن پرولیفراسیون سلولی، کارسینوژن بودن و احتمال افزایش تومور می شود. این امر سبب تومور های پوست، مثانه، کبد، پروستات، کلیه و دیگر نقاط بدن خواهد شد (۲۹و۲۷). همانطور که عنوان شد، ترکیبات ارسنیک موجب صدمه به DNA، پراکسیداسیون چربی، فعالیت آنزیمی اکسیداسیون- احیا و کاهش سطح دفاعی آنتی اکسیدان می گردد (۳۰). قابل ذکر است ارسنیک های آلی بیشتر به صورت مشتقات متیل مانند arsenobetaine,arsenosugars, asenolipids, arsenocholine به طور وسیعی در ارگانیسم های آبی وجود دارند. احتمال اینکه مصرف ترکیبات ارسنیک آلی در این ارگانیسم ها خطر مسمومیت با ارسنیک را مطرح کند، وجود ندارد (۲۷).

اما به خوبی تشخیص داده شده که ترکیبات ارسنیک غیرآلی در انسان کارسینوژن هستند. صدمه DNA از طریق افزایش روند کوتاه شدن کروموزومی، تبادل کروماتین دختری، القا هایپر و هایپومتیلاسیون، شکسته شدن رشته های DNA و اکسیداسیون DNA می شود. به علاوه، بعضی از ترکیبات ارسنیک غیرآلی مانند arsenite، توانایی باند شدن با گروههای سولفیدریل را داشته که حاصل آن اختلال عملکرد آنزیمها در مسیر ایجاد انرژی، رپلیکاسیون و ترمیم DNA خواهد بود. در رابطه با پراکسیداسیون چربی افزایش اکسید شدن گلوتاتیون (Glutathione) و افزایش مالون دی آلدئید ( MDA=Malon dialdehyde) در نمونه های کبدی و مغز شده، به علاوه کاهش فعالیت دلتا- آمینو اسید دهیدراز (delta-aminolenulinic acid dehydratase) و به طور خاص مالون دی آلدئید (MDA) شده که ممکن است در القا استرس اکسیداتیو شرکت کند. استرس های اکسیداتیو منجر به عدم توازون بین تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی میشوند. ارسنیک سطح آنتی اکسیدانی را کاهش می دهد و بالاخره گلوتاتیون در نگهداری وضعیت واکنش اکسیداسیون- احیا (redox) سموم نقش قابل اهمیت دارد. تغییر وضعیت اکسیدان-احیا توسط ارسنیک انجام می شود (۳۱و۳۰و۲۸).

**تظاهرات بالینی مسمومیت با ترکیبات ارسنیک:** مسمومیت با ارسنیک یک مشکل جهانی در زمینه سلامت است که بر روی میلیونها انسانی که در معرض ترکیبات ارسنیک قرار می گیرند، اثر گذار است (۳۲). ارسنیک عنصری است که به شکل های مختلف شیمیایی در خاک، آب بر روی زمین و غذا ها یافت می شود. در بستر صخره ها در اطراف آبها حل شده و به طور مکرر غلظت ارسنیک غیر آلی در آب ها بر روی زمین افزایش می یابد و از طریق آب آشامیدنی، همچنین هوای احاطه شده در محیط از طریق سوختن ذغال و مواد صنعتی آزاد می گردد (۳۳). تظاهرات سمی به مقدار و شکل ارسنیک خوراکی، همچنین به شرایط مزمن خوردن این عوامل بستگی دارد. فاکتور های موثر دیگر شامل متغیرهای فردی در متیلاسیون و دفع می باشند. دوز بالای arsenic trioxide به طور بالقوه، به سرعت افراد را به سمت مسمومیت حاد می کشاند. در بیمارانی که پس از یک مسمومیت حاد زنده ماندند، همچنین در بیمارانیکه به آهستگی در محیط مسموم می شوند، تظاهرات مسمومیت تحت حاد از خود نشان خواهند داد. در حالیکه، خوردن مقادیر کمتر در یک مدت طولانی ترکیبات از جمله pentavalent arsenic از طریق مصرف آبهای سطحی، تصاویر بالینی مختلفی را به همراه خواهد داشت (۱۶). مدارک محکمی دال بر این که ارسنیک

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

غیر آلی به طور بالقوه برای انسان کارسینوژن بوده، که موجب سرطان پوست، ریه ها، مثانه، کلیه ها و احتمالا کبد می شود، در دست است. به علاوه، در معرض قرار گرفتن مزمن ارسنیک در آب آشامیدنی توام با افزایش خطراتی غیر سرطانی از جمله هایپر کراتوز، تغییرات پیگمانتاسیون، اختلالات قلبی عروقی، هایپرتاسیون و بیماریهای تنفسی، نورولوژیک، کبد، کلیه، همچنین دیابت ملیتوس می شود (۳۴و۳۳).

مسمومیت حاد ارسنیک به دنبال مصرف خوراکی ترکیبات ارسنیک شروع می شود که علت آن اینست که ترکیب بی بو و بدون مزه بستگی به وضعیت اکسیداسیون و قابلیت حل آن دارد که از نظر مسمومیت در شکل غیرالی و سپس شکل آلی مطرح می شود. تقریبا ارسنیک به طور کامل در سیستم گوارش جذب می شود و به دلیل آنکه قابلیت حل شدن در چربیها را دارد اجازه خواهد داشت به طور سریع در بافتها تجمع یابد (۳۵). نخستین علائم و نشانه ها به طور ویژه ۳۰ دقیقه تا چند ساعت بعد از خوردن بوجود می آید که اختلالات معده روده ای چشمگیر خواهد بود که شامل تهوع، استفراغ، درد شکمی (ممکن است شدید بوده و علائم مشابه شکم حاد را داشته باشد)، اسهال آبکی یا موکوسی خواهد بود که با اسهال کلرا که شبیه "آب برنج" است مقایسه می شود و به علت وجود خون در سیستم گوارش واژه bloody rice water استفاده می شود.

بر این اساس و همچنین افزایش نفوذ پذیری عروق، دهیدراتاسیون شدید، کاهش حجم خون در گردش که پیامد آن کلاپس گردش خون و علائم و نشانه های قلبی عروقی بعد از چند ساعت خواهد بود. در موارد خفیف تا متوسط، ممکن است تشنگی، تاکیکاردی، یا کاهش حجم ادراری وجود داشته باشد. در موارد شدید هایپوتانسیون، شوک، آریتمی بطنی بدخیم و مرگ به همراه دارد. اولیگوری یا آنوری در خلال روز های اول تا دوم بعد از مسمومیت حاد با ارسنیک در نتیجه کا هش جریان خون کلیوی به دنبال هیپوتانسیون یا تجمع منتشره مایعات خارج وریدی می باشد. احتمال این امر بیشتر از نکروز حاد توبولی خواهد بود. به طور کلی نشانه های معدی-روده ای بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت ثابت مانده یا پیشرفت خواهد کرد. با بررسی بیماران فوت شده التهاب مری، التهاب معده و کبد چرب گزارش شده است (۳۲و۲۰و۱۶).

در مسمومیت با ارسنیک مسائل قلبی-عروقی غیر معمول است، اما می تواند به صورت برجسته ای مطرح شوند. مواجهه با مقادیر زیاد ارسنیک و بروز اثرات قلبی در حال حاضر به خوبی اثبات شده است. تظاهرات مسمومیت به صورت موارد غیر طبیعی شدید رپولاریزاسیون قلبی خواهد بود که نتیجه آن ایجاد آریتمی های بطنی بدخیم است که تهدید کننده زندگی می باشد. همچنین موجب بیماری عروق کرونر، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی در انسان خواهد شد. در تجارب کلی، آلودگی محیطی با ارسنیک با دوز پائین به صورت مزمن منجر به تغییرات الکتروکاردیوگرافی می شود (۳۶). آثار قطعی مسمومیت با ارسنیک شامل غیر طبیعی بودن ECG مانند پهن شدن QRS، ST دپرسیون، صاف شدن موجT، طولانی شدن QT، torsade de points (QT طولانی می تواند به سمت torsade de points هدایت شود)، تاکیکاردی بطنی پلی مورفیک که تهدید کننده زندگی است، می باشد. فاصله QTc به تدریج به مقدار ۴۷ میلی ثانیه خواهد رسید (فاصله QTc مساوی یا بزرگتر از ۰/۴۵ ثانیه توام با خطر آریتمی و مرگ و میر همراه است). نیمه عمر آن ۶ روز است و حتی بعد از درمان ۱۸ تا ۲۴ روز QT طولانی باقی خواهد ماند (۳۷و۳۶). torsade de points می تواند با اپیزود سمپاتوماتیک مثل طپش قلب یا حتی سنکوپ مواجه شود. به علاوه ممکن است موجب مرگ ناگهانی شود (۳۷).

تحقیقات معین کننده این مسئله است که افزایش تماس با ارسنیک با افزایش شیوع هایپرتانسیون همراه خواهد بود. در این امر، با هایپرتانسیون سیستمیک و فشار نبض بالا مواجه خواهیم شد، که می تواند تحت تاثیر ارسنیک به دلیل شکل گرفتن هموسیستین، خصوصا در زمینه برداشت ناکافی فولات و ویتامین B می باشد (۳۹و۳۸). به طور کلی، سطح بالای ارسنیک در آب آشامیدنی (سطح متوسط بزرگتر از mic gr/L ۳۰۰) خطر بالای بیماریهای عروقی که شامل ۱) بیماریهای عروق محیطی،۲) بیماری پای سیاه،۳) هایپرتاسیون، ۴) بیماری ایسکمیک قلب، ۵) بیماری عروقی مغزی،۶) آترواسکلروز کاروتید (پلاک های کاروتید و ضخیم شدن انتیما-مدیا، که نشانه های تحت بالینی آترواسکلروز می باشد) را مطرح می کند. هر چند، مقادیر پائین ارسنیک در آب آشامیدنی کمتر از mic gr/L ۱۰۰ یا mic gr/L ۵۰ و ارتباط آن با بیماریهای عروقی به دلیل فقدان جزئیات و عدم قابلیت اعتماد به داده های فردی است (۴۰-۳۸).

اندوتلیوم عروق دارای سلولهای اپی تلیال مانندی که سطح داخل تمام عروق خونی و شبکه مویرگی را تشکیل می دهد که واسطه تحویل اکسیژن و مواد تغذیه ای به بافت های بدن را به عهده دارند. به طور واضح، سلولهای اندوتلیال عروقی، در معرض هر فلز سمی که در جریان گردش خون باشد، قرار خواهد گرفت. مطالعات اخیر، نشان داده اند که فلزات می توانند روی عملکرد عروق تاثیر گذار باشند، خصوصا در مناطقی که افراد در تماس با فلزات بودند، مسئله فشار خون و آثار جانبی دیگر نیز مطرح شده است و اگر فلزات با غلظت بالا وجود داشته باشند، نتیجه آن از بین رفتن تمامیت سد های آندوتلیال خواهد بود که منجر به ایجاد ادم و خونریزی در بافتهای مختلف خواهد شد (۴۱). بنابر این، مسموم کننده های محیطی نقشی را در روند آتروژنز به عهده دارند. احتمالا ارسنیک موجب بیماریهای پای سیاه (black foot disease) که یک شکل شدید بیماریهای شریان محیطی است که موجب گانگرن خشک و آمپوتاسیون خودبخودی در اندامها می شود، که علت آن تماس طولانی مدت ترکیبات غیر آلی ارسنیک در آبهای روی زمین خواهد بود (۴۳و۴۲).

بیماری کلیوی در افرادی که در معرض آلودگی با ارسنیک توسط منابع مختلف قرار گرفته اند، افزایش یافته است. افزایش میزان نفریت و نفروز توسط آب چاه های آلوده به ارسنیک، اسکلروز گلومرولار متوسط و نکروز توبولی شدید هنگامیکه افراد با دوز بالای ارسنیک مواجه هستند، نفریت توبولر اینترستیشیال توام با غلظت بالای ادراری مطرح می باشد (۴۴). مطالعات گذشته بیانگر این نکته بود که خیلی از فلزات سنگین و شبه فلزات خاصیت نفروتوکسیسیتی داشتند و مکانیسم به وجود آمدن نفروتوکسیسیتی توسط فلزات در سطح وسیعی انجام شده است ولی درک ضعیفی از آن مطرح می باشد. در رابطه با ارسنیک و مسمومیت کلیوی موضوع پیچیده است (۴۵و۴۴). مسمومیت با ارسنیک بستگی به شکل شیمیایی و وضعیت اکسیداسیون آن دارد. تحقیقات ذکر شده مبین این مسئله است که یکی از علت های موجود اینست که ارسنیک می تواند با القا استرس های اکسیداتیو موجب صدمه کلیوی شود (۴۶و۴۴)، که استرس اکسیداتیو یکی از مسیرهای اصلی نارسایی کلیوی خواهد بود(۴۵). مشخص شده است که افزایش تولید رادیکا لهای آزاد موجب تخریب عملکرد کلیه می شود (۴۶). عوارض

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

برخاسته از ارسنیک که موجب مسمومیت کلیه در بدن موجود زنده می شود، به دلیل جذب ارسنیک تحت بیومتیلاسیون کبدی به شکل اسید منو متیل ارسنیک و اسید دی متیل ارسنیک که توسط کلیه در ادرار دفع می گردد، می باشد (۴۵). در شماری از بیماران دفع ادراری پروتئین با وزن مولکولی پائین یک بیومارکر حساس نفروتوکسیسیتی در موقعیت شغلی و محیطی خواهد بود. متفاوت بودن پروتئین ها (در ادرار) نشانه بیماری توبولی کلیوی است و از نظر آزمایشگاهی استفاده از سنجش بتا دو میکروگلوبولین و پروتئین باند شده به رتینول (RBP) در ادرار مرسوم است (۴۶). همچنین، تجمع ارسنیک در بافت کلیه منجر به افزایش سطح سرمی نیتروژن اوره، کراتینین و محصول نهایی پراکسید چربی می شود (۴۴).

خیلی از یافته های بالینی به طور کلاسیک به مسمومیت حاد با ارسنیک نسبت داده می شود. مسمومیت حاد با ارسنیک منجر به نارسایی چندین ارگان و در نهایت مرگ می گردد، بیمارانیکه بقا یافتند، ممکن است دچار سرکوب مغز استخوان شوند. هایپو سلولاریته مغز استخوان و آنمی همولتیک داخل عروقی بعد از ۶ ماه در واکنش به مسمومیت حاد با ارسنیک اتفاق می افتد. تظاهرت هماتولوژی مسمومیت حاد و مزمن شامل همولیز داخل وریدی، لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی خواهد بود (۴۷). البته آنمی همولیتیک بستگی به شدت غلظت و زمان تماس خواهد داشت. آزمونهای خونی دلالت بر افزایش شمارش گلبولهای سفید، بالا رفتن آهن و هموگلوبین آزاد، افزایش شمارش اریتروسیت با اجسام بازوفیلیک و هاینز، بازوفیل رگه رگه دار، آنیزوسیتوز، پویکیلوسیتوز، گلبول قرمز تکه تکه شده که توصیف کننده صدمه به اریتروسیت هاست، خواهدکرد. اثرات مسمومیت در گلبولهای سفید دانه دار مشاهده شده، مت هموگلوبین ممکن است در خون دیده شود، ولی غلظت آن معمولا بالا نیست (۴۸). اثرات آنمی همولیتیک می تواند در بعد وسیعی اتفاق افتد.

مسمومیت تحت حاد ارسنیک با خیلی از ویژگیهای مسمومیت حاد ارسنیک مشترک خواهد بود اما کمتر تهدید کننده زندگی است. البته بزرگی دوز در شدت و همچنین دوره زمانی در این امر موثر خواهد بود. یک دوره ۲ تا ۴ ماه مصرف آب آشامیدنی آلوده به ارسنیک، مقدار ارسنیکی در حدود ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم روزانه در اختیار مصرف کنند گان قرار خواهد داد که منجر به نوروپاتی محیطی خفیف تا متوسط، ادم پری اربیتال، گاهی اوقات نشانه های معدی – روده ای عنوان شده در قسمت حاد و هایپرپیگمانتاسیون خواهد شد. به علاوه مرگ ناشی از نارسایی احتقانی قلب گزارش شده است (۲۰).

در عود لوکمی پرومیلوسیتیک حاد (APL)، نگرش جدیدی در مسمومیت تحت حاد ارسنیک های غیرآلی وجود دارد. یکی از روشهای درمانی استفاده از ارسنیک، درمان در بدخیمی است. تجویز ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم As O3 داخل وریدی روزانه برای ۲ ماه یکی از این اقدامات درمانی برای این بیماران است. ممکن است این روش درمانی موجب مرگ سلولهای لوکیمیک را به همراه داشته و احتمالا منجر به کاهش پروتئین های سرطانی شده یا از فعل و انفعالات سلولهای لوکمی کاسته خواهد شد، اگرچه خیلی افراد این رژیم درمانی را تحمل می کنند، اما بعضی از عوارض جانبی که شامل تهوع– استفراغ و درد شکمی بعد از شروع درمان، آریتمی(تاکیکاردی بطنی منو مورفیک عموما ۳ هفته یا بیش از آن و torsades de points در بخش قلیلی از بیماران بعد از ۱۲ تا ۴۲ روز)، نوروپاتی حسی حرکتی محیطی (بعد از ۶ تا ۸ هفته) و هپاتوکسیسیتی (بالا رفتن ترانس آمیناز های کبدی) گزارش شده است (۲۰).

هرگاه افراد با ترکیبات ارسنیک غیر آلی با مقادیر کم اما طولانی مدت و مزمن بوسیله منابع شغلی یا محیطی در تماس قرار گیرد، اختلالات پوستی به صورت بدخیمی و غیر بدخیمی، هایپرتاسیون، دیابت ملیتوس، بیماری عروقی محیطی، ریوی و بدخیمی های کبدی مطرح می شود. این امر در جوامع مطالعاتی معرفی شده، دیده شده است (۱۶).

سطح بالا ارسنیک، با بالا رفتن سطح گلوکز پلاسما و شیوع سندروم متابولیک همراه است. ارسنیک غیر آلی ممکن است نقشی در توسعه دیابت داشته باشد.گزارشات مبتنی بر این مسئله است که سطح بالای ارسنیک غیر آلی در آب آشامیدنی توام با افزایش خطر دیابت نوع ۲ خواهد بود (۴۹). حتی پانکراتیت حاد در خلال درمان لوکمی پرومیلوسیتیک حاد عود یافته بعد از ۲۵ روز درمان با تری اکسید ارسنیک مطرح می شود. این مسئله ممکن است به دلیل این باشد که این ترکیبات نقش مستقیمی در صدمه به جزایر پانکراس به خصوص اندامک های سلولی جزایر پانکراس داشته باشند (۵۰). در خلال مسمومیت حاد با ارسنیک مهار پیروات و آلفا– کتو گلوتریت دهیدروژناز، آنزیمهای اساسی برای گلوکونئوژنز و گلوکولیز انجام می گیرد. به عبارت دیگر، این ترکیبات جایگزین فسفات در مسیر انتقال فسفوریلاسیون برای ایجاد انرژی و اکسیداتیو فسفوریلاسیون جدا شده می شوند. استرس اکسیداتیو کاهش ترشح انسولین و افزایش مقاومت انسولین را به همراه دارد (۵۱). نتایج حاصله، منجر به کاهش غلظت آنتی اکسیدان شده و عوامل موجود فوق به عنوان پاتوژنز دیابت ملیتوس معرفی می شود. لذا در رابطه با ارسنیک و اپیدمی دیابت، پیشگیری و کنترل دیابت مطرح خواهد بود (۵۱و۴۹).

در معرض قرار گرفتن با ارسنیک به طور مزمن از طریق آب و یا از طریق سوختن ذغال ارسنیک در اجاق های خانگی منجر به غیر طبیعی شدن عملکرد کبد، بزرگ شدن کبد، هایپرتانسیون پورتال بدون علائم سیروز کبدی (متعاقب مصرف مزمن دارویی عمدتا محلول fowler )، فیبروز کبد، سیروز (در نتیجه استفاده مداوم محلول fowler محتوی potassium arsenite )، و به طور بالقوه کارسینوما هپاتوسلولار (HCC) و گزارشاتی از آنژیوسارکوما کبد می شود (۵۳و۵۲). انجام آزمونهای عملکرد کبد مانند تجزیه و تحلیل پروتئین سرم، آلانین آمینو ترانسفراز(ALT)، دیگر تستهای سروتشخیصی مثل amoebine serology برای آنتامبا هیستولیتیکا با کیت EIA، HBsAg و anti-HCV با ELISA جهت افتراق علتهای دیگر و مقایسه آن با ترکیبات ارسنیک در آسیبهای کبدی به عمل می آید (۵۳).

تصور می شود صدمه اکسیداتیو اساس چندین بیماری مزمن کبدی همراه با فیبروز باشد. صدمه اکسیداتیو می تواند منجر به صدمه پراکسیداتیو در ترکیبات اصلی سلولی شامل اسیدهای آمینه، کربوهیدراتها، لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک شود. افزایش چربی پراکسیداسیون و صدمه غشا پلاسما در توسعه کاهش فعالیت Na K ATPase نقش خواهد داشت. ارسنیک غیرآلی موجب افزایش فعال شدن گونه های مختلف اکسیژن به صورت رادیکالهای آنیون سوپرا کسید (O2)، رادیکالهای هیدروکسیل (OH) می شود. نکته دیگر تخلیه GSH در کبد، منجر به تجمع رادیکالهای آزاد خواهد شد. ممکن است استرس ا کسیداتیو و کاهش آنزیمهای آنتی اکسیدان دفاعی در مکانیسم فیبروز کبدی اهمیت داشته باشد. کاهش فعالیت سیستم دفاعی آنتی اکسیدان در کبد و پیامد آن صدمه پراکسیداتیو در غشا چربی نقش مرکزی در علت پاتولوژی در کبد در مسمومیت مزمن با ارسنیک خواهد بود (۵۳).

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

در بعضی نقاط جهان ذغال منبع اصلی انرژی برای پخت و پز و گرما است و در بخشهایی از جهان به خصوص در آسیای جنوب شرقی از ذغال محتوی ارسنیک استفاده می شود و به دلیل اینکه غذا در محیط سرپوشیده و توسط اجاق بدون تهویه انجام می گیرد، آلودگی با ارسنیک مشاهده شده است. برآوردهای موجود، مقادیر ارسنیک در معرض از طریق استنشاق هوا و خوردن این مواد غذایی در محیط های سرپوشیده بالاتر از ارسنیک در معرض از طریق آب آشامیدنی در آن نواحی بوده است. نتایج حاصله غلظت ارسنیک در هوا را ۵ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از هوا با کیفیت لازم می دانند(مقدار مجاز استاندارد $micg/m^3$ ۳ میباشد) (۵۵ و ۵۴).

استنشاق در چنین محیط های سرپوشیده که آلودگی با ارسنیک در آن مطرح می شود، می تواند منجر به نشانه های تنفسی که شامل سرفه مداوم، صداهای پاتولوژیک ریه ها، کوتاهی تنفس، برونشیت مزمن، کاهش حجم جاری و ظرفیت حیاتی و شرایط غیر طبیعی در عکس قفسه سینه مطرح می شود (۵۶و۵۵). در چندین مطالعه، آزمونهای عملکرد ریه مانند حجم بازدمی با فشار در ثانیه اول (FEV1)، ظرفیت حیاتی در بازدم با فشار (FVC) و مقدار حداکثر جریان بازدمی (PEFR) اندازه گیری شده، که نتایج به طور مشخص کاهش حجم بازدمی با فشار در ثانیه اول (FEV1)، ظرفیت حیاتی در بازدم با فشار (FVC) و جریان بازدمی با فشار بین ۲۵ تا ۷۵ درصد از ظرفیت حیاتی (FEF25-75) را نشان داده، همچنین نسبت FEV1:FVC هم کاهش داشته است. به علاوه لاواژ برونکوآلوئولار (BAL) انجام گردید. تمام این موارد گواه بر بیماری انسدادی ریه و یا بیماری محدود کننده ریه بوده است. در توموگرافی کامپیوتری با رزولوشن بالا (HRCT) قفسه سینه و برونکوسکوپی در تعداد زیادی از بیماران انجام گرفته، که نتایج حاصله میزان برونشکتازی را ۱۰ برابر بالاتر نسبت به موارد دیگر نشان می دهد (۵۹-۵۷).

مطالعات نشان دادند که مسمومیت مزمن با ارسنیک اثراتی را بر روی سیستم تنفسی خواهد داشت. تغییرات غالب به صورت الگوی انسدادی مشاهده شده است. همچنین الگوی تهدید کننده در چندین مورد برجسته بود. افزایش فعالیت ماکروفاژ های ریوی، افزایش تولید میانجی گریهای التهاب (مثل فاکتور آلفا نکروز توموری، اینترلوکین یک، لاکتات دی دهیدروژناز) مشاهده شده است که حاکی از التهاب بوده و بنظر می رسد سیستم ریوی به سهولت عفونی شود. در افراد در معرض آلودگی با ارسنیک، به علت مصرف سیگار و به علت تماس با آزبست و سلیکا نقصان عملکرد ریه را به همراه داشته که خود ایجاد کننده تغییرات غیر بدخیمی و بدخیمی مثل کارسینوژن ریه است. در واقع، با شدت درجه مسمومیت با ارسنیک، کلیه پارامتر های عملکرد سیستم تنفسی به طور مشخص بدتر می شوند (۵۷).

به دنبال در معرض قرار گرفتن ارسنیک در محیط و از طریق شغلی توسط آب، هوا و خاک آلوده، آثار نورولوژیک به وجود می آید البته این آثار ممکن است در مدت چند ساعت بعد از خوردن ظاهر شود. ولی معمولا بعد از ۸-۲ هفته به خوبی دیده می شود. معمولا یک نوروپاتی حسی حرکتی قرینه، که اغلب شبیه سندروم گیلن-باره خواهد بود (نکته قابل اهمیت اینست که نوروپاتی حسی غالب بر نوروپاتی حرکتی است). تظاهرات بالینی غالب، پاراستزی، گزگز کردن و درد می باشد. این نوروپاتی قرینه بیشتر بخش دیستال را گرفتار خواهد کرد (۶۳-۶۰). نشانه های آنسفالوپاتی به همراه ضعف، خارش، همولیز، لرز و تب همراه است (۶۲). اهمیت قضیه این خواهد بود که تمرکز تظاهرات بر روی سیستم اعصاب محیطی (PNS) به عنوان یک هدف در شرایط بحرانی خواهد بود، در حالیکه از نظر اختلالات شناختی و رفتاری، اختلالات تمرکز یا اوتیسم نادیده گرفته می شود (۶۴).

مطالعات الکترودیاگنوزیس (electrodiagnosis) در ارزیابی تشخیصی اهمیت بسزایی خواهد داشت. در این مطالعات کاهش سرعت هدایت عصبی (NCV) مطرح می شود. آزمونهای به عمل آمده کاهش پاسخ دامنه فیبر های حسی-حرکتی عصب مدیال و پرونئال، به علاوه ضایعه رتروبولبار عصب چشمی را نشان می دهد (۶۵و۶۴). این امر حاکی از دژنراسیون آکسونال و دمیلیزاسیون سگمنتال می باشد (ترکیب میلین تغییر خواهد کرد). البته این مسئله بستگی به دوزاژ و طول مدت زمان در معرض ارسنیک دارد (۶۳و۶۱). بنابراین در افراد و کارگرانی که در معرض ارسنیک قرار می گیرند و نوروپاتی را گزارش می کنند، بررسی سرعت هدایت اعصاب محیطی اجباری است (۶۴).

آلودگی به ارسنیک تهدید قابل ملاحظه ای برای سلامت انسان است. آثار مضر آن چندین ارگان را در بر می گیرند. اثرات سوء آن بر روی تولید مثل و رشد و تکامل توسط ارسنیک غیر آلی در انسان و گونه های حیوانی گزارش شده است. ارسنیک به سهولت از سد جفت می گذرد و اثر بر روی رشد جنین خواهد گذاشت. مطالعات اخیر نشان داده اند که غلظت ارسنیک خون تغذیه کننده بندناف، همچنین خون مادر بالا می رود (۶۷و۶۶). وجود ارسنیک در آب آشامیدنی (به مقدار کمتر از micg/L ۵۰) در خانمها در دوران حاملگی توام با کاهش وزن نوزاد تولد یافته خواهد شد (۶۸)، چندین مطالعه تجربی در ارتباط با ارسنیک غیر آلی و سقط خود بخودی در انسان وجود دارد (۶۹). در کل مطالعات به عمل آمده بین ارسنیک در معرض و نتایج سوء دوران حاملگی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج حاصله شامل سقط خودبخودی، تولد پری ترم، تولد نوزاد مرده، پائین بودن وزن نوزاد در هنگام تولد، مرگ نئوناتال و پره ناتال بوده است (۶۷). بنابراین حمایت و حفاظت از سلامت تولید مثل میلیونها زن و کودکانشان در سطح جهان که در معرض آلودگی خفیف تا متوسط آب آشامیدنی با ارسنیک غیر آلی قرار گرفته اند، ضروری می باشد (۶۹).

بر اساس داده های جمع آوری شده از جمعیت های مورد مطالعه، موارد جدی بالینی و گزارشاتی در ارتباط با برداشت ارسنیک غیر آلی از طریق آب آشامیدنی، داروها یا به لحاظ شغلی و محیطی انجام گرفته است، که عوارض جانبی بر سیستم های مختلف انسان داشته است، که نشانه ها به صورت بی سرو صدا و غافلگیر کننده شروع شده که بستگی به دوز و مدت تماس خواهد داشت. در این رابطه، غلظت بالای micg/L ۱۰۰، ایجاد آثاری را بر پوست به صورت بثورات پوستی فراهم می کند (۷۱و۷۰). مسمومیت حاد ارسنیک با ضایعات پوستی همراه است. چند روز بعد از مسمومیت، گرگرفتگی گذرا پوست در صورت، تنه یا اندامها و ادم صورت به خصوص پلکها به همراه خونریزی در ملتحمه دیده می شود. این حالت ۶-۴ روز بعد از خوردن ارسنیک هنگامیکه عملکرد کبد به خوبی انجام نمی گیرد، به وجود خواهد آمد. اریتم منتشره در کل بدن برای چند روز توسعه یافته و درماتیت اکسفولیاتیو توام با تاولهای کوچک متعدد یا پوستول گسترش می یابد (۷۲).

پیگمانتاسیون و کراتوزیس جز ضایعات خاص پوست در مرحله مسمومیت مزمن ارسنیک می باشد. بعد از ۲۰-۶ روز، ضایعات پیگمانتاسیون به صورت

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

قطرات باران (rain drop) یا حتی هیپو پیگمانتاسیون روی تنه یا اندامها بروز خواهد کرد، همچنین هایپرپیگمانتاسیون منتشره به صورت خفیف تا شدید، یا به صورت تکه تکه لوکالیزه یا ملانوزیس (به حالت لوکوملانوزیس) ظاهر می گردد. امکان دارد پیگمانتاسیون زیر زبان یا مخاط حفره دهان را هم درگیر کند. لوکوملانوزیس به دنبال توقف آلودگی به ارسنیک در بعضی دوران بوجود می آید. به علاوه، هایپرکراتوز دیده شده، که به شکل خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی می گردد. شکل خفیف با ضخامت کم یا پاپول های ریز (کمتر از ۲ میلی متر) در کف دست و کف پا اغلب با ساختمان شبکه مانند که عمدتا توسط لمس قابل آشکار است، به وجود می آید. شکل متوسط به صورت ضایعات کراتوز متعدد برجسته (۵-۲ میلی متر)، و شکل شدید به حالت مجزا و ادغام یافته بیشتر از ۵ میلی متر در کف دست و پا با ظاهر ندولار، زگیل مانند یا شاخی شکل پدیدار می شود (۷۴و۷۳و۷۰).

شکل نودولار بیشتر روی عضله تنار و مرز خارجی کف دست، روی ریشه یا سطح خارجی انگشتان پا، پاشنه پاها دیده می شود. همچنین ممکن است ندولها در هم ادغام شده و به شکل ضایعات بزرگتر زگیلی مشخص شوند. امکان دارد شکل ندولار در پشت دست و پا و دیگر بخشهای بدن اتفاق افتد. در چندین مورد، ترک و فیسور در کف پا دیده می شود. بعد از ۲۰-۶ روز، تفلس لایه ای در دستها و پاها توسعه یافته، که حتی بعد از گذشت ۳ ماه این امر اتفاق می افتد. بعد از ۴-۲ هفته از شروع آلودگی، خطوط Mee یا Beau روی ناخن ها ظاهر می گردد. پیگمانتاسیون در حاشیه ناخنها یا لبه آنها قابل مشاهده است (۷۵-۷۲). مطالعات نشان داده است که چنین ضایعاتی می تواند افراد را در آینده با خطر سرطان مواجه کند. ضایعات بدخیم پوستی ممکن است با بیماری Bowen (کارسینومای اینتراپیتلیال یا کارسینوما درجا in situ)، بازال سل کارسینوما، اسکوآموس سل کارسینوما همراه باشد (۷۶و۷۰).

ارسنیک به طور وسیع توسط طبیعت و فعالیتهای انسانی پخش می شود و در غذا، خاک، آب و ذرات ریز هوا یافت می شود. خیلی از مطالعات اپیدمیولوژیکی تاکید به عوارض جانبی ارسنیک و ترکیبات آن بر روی سلامت انسان دارد (۷۴). ارسنیک به عنوان کارسینوژن انسان شناخته شده است. بین شغل هایی که موجب استنشاق ارسنیک می شود با سرطان ریه، همچنین بین خوردن ارسنیک توسط آب آشامیدنی و سرطان پوست ارتباط مستقیمی وجود دارد. اخیرا در بعضی از مطالعات در نقاط مختلف آسیای جنوب شرقی و آمریکای لاتین، گزارش شده است که خوردن آب آشامیدنی آلوده به ارسنیک و یا تماس به طور مزمن سبب سرطان پوست، مثانه، کلیه، ریه، کبد و کولون می شود (۷۷). اگرچه به خوبی ارسنیک غیر آلی از نظر کارسینوژن بودن برای انسان توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) و آژانس بین المللی در زمینه سرطان شناخته شده است، ولی مکانیسم کارسینوژنیسیته به طور روشن مشخص نیست. یکی از دلایل مطرح شده، تفاوتهای بارز متابولیسم ارسنیک بین حیوانات تجربی و انسان است (۷۸). ارسنیک غیر آلی خواص توکسیک بر روی ژنها نداشته و ایجاد موتاسیون نخواهد کرد، ولی ممکن است بیشتر خواص پیش برنده روند ایجاد تومور و تعدیل سیگنالهای انتقالی، مسیرهای درگیر در رشد سلول و پرولیفراسیون را داشته باشد. به طور تجربی، خواص توکسیک ارسنیک بر جنین و تراتوژن بودن آن بر روی حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. از نظر تکامل، ناهنجاری بر روی مغز، ارگانهای ادراری تناسلی، اسکلتال، گوش، همچنین کوچک بودن چشمها یا فقدان آنها مطرح می شود (۷۴). بیشترین مکانیسم مطرح شده در زمینه آثار سمیت ارسنیک، نقص تنفس سلولی توسط مهار مختلف آنزیمهای میتوکندری و گسسته شدن اکسیداتیو فسفوریلاسیون و توانایی فعل و انفعالات گروه های سولفیدریلِ پروتئین ها و آنزیمها و جانشین شدن فسفر در واکنشهای مختلف بیوشیمیایی خواهد بود (۷۴). مطالعات نشان داده است هر گاه ارسنیک در مدت طولانی در تماس با افراد باشد، صدمه و حذف کروموزوم، تغییر کروماتید دختری، موتاسیون ژنی، حذف و تغییر در سنتز و ترمیم DNA (شکسته شدن باند DNA ) رخ خواهد داد (۷۸و۷۴). همچنین موتاسیون یا حذف P53 وP16 تحقق می پذیرد. در این رابطه می توان بیان داشت که این ترکیبات موجب افزایش یا کاهش سطح سلولی P53 یا بالا رفتن متیلاسیون سیتوزین در ناحیه پیش برنده P53 می شود. موتاسیون و سرکوب ژن P53 در مسیر فعالیت سلولها، حساسیت سمیت سلولی توسط ارسنیک را بالا می برد (۷۹و۲۷). مکانیسم توکسیک بر روی ژنها شناخته نشده و در هاله ای از ابهام قرار دارد، ولی ممکن است در نتیجه توانایی ارسنیک به مهار دوباره سازی DNA و ترمیم آنزیمها باشد، یا توانایی این ترکیبات فعال شدن آنالوگ فسفات را فراهم کند (۷۸و۷۴).

**تشخیص:** ادرار- ارسنیک به طور وسیع در محیط و مواد بیولوژیک پراکنده است. اثرات زیان آور در مدت طولانی با ارسنیک در انسان به خوبی مطالعه شده و در بعد وسیعی شناخته شده است. ارتباط در حد متوسط بین ارسنیک در معرض و دفع ادراری ارسنیک وجود دارد. اندازه گیری کل متابولیت های ارسنیک غیر آلی در ادرار [در واقع جمع $As^{3+}$، $As^{5+}$، منومتیل آرسونیک اسید(MMA) و دی متیل ارسنیک اسید (DMA)] دلالت بر این فرض دارد که یک بیومارکر معتبر در تماس با ارسنیک غیر آلی بعد از مصرف خوراکی و استنشاقی خواهد بود (۸۲-۸۰). وجود ترکیب گونه های مختلف متابولیت ارسنیک در ادرار و مقدار متوسط در افراد کشورهای اروپایی و ایالت متحده کمتر یا مساوی۱۰ micg/L است. اظهارات انجمن سلامت ملی و تحقیقات آزمونهای تغذیه ای از جمعیت ایالت متحده ۶ micg/L میباشد( در صورتیکه استاندارد آب آشامیدنی از نظر وجود ارسنیک در ایالت متحده ۱۰ ppb است). سطوح بالای ارسنیک در آب آشامیدنی در تایوان و آرژانتین منجر به بالا رفتن ۵ تا ۵۰ برابر غلظت این ترکیبات در ادرار شده است. سطوح گونه های ارسنیک ادرار، در شرکت کنندگان کره ای در نمونه های ادراری به طور متوسط تقریبا ۳۰ micg/L که بالاتر از دیگر افرا د مورد بررسی در کشورهای اروپایی و ایالت متحده (یعنی حدود ۱۰ micg/L) بوده، ولی مقدار آن کمتر از افراد ژاپنی مورد بررسی (تقریبا ۵۰ micg/L) می باشد (۸۲).

سطوح ارسنیک ادراری بعد از ۱ تا ۲ روز بعد از در معرض قرار گرفتن در شرایط حاد به حداکثر خود خواهد رسید. سطوح ادراری ارسنیک غیر آلی trivalent و pentavalent در حد ۱۰ ساعت به حداکثر رسیده و تقریبا ۲۰ تا ۳۰ ساعت بعد از خوردن به حد طبیعی می رسد. به حداکثر رسیدن سطوح ادراری متیل آرسونیک اسید و دی متیل ارسنیک اسید در حدود ۴۰ تا ۵۰ ساعت بعد از خوردن بوده و تقریبا بعد از ۶ تا ۲۰ روز بعد از خوردن به حد طبیعی خود می رسد (۱۳). مقدار طبیعی و سطح بالای ارسنیک غیر آلی در نمونه های ادراری به طور مستقیم توسط کیت های تجاری مورد آزمایش قرار می گیرد و قبل از درمان روشهای پیشنهادی نیاز به آشکار شدن ارسنیک غیرآلی در ادرار دارد. در این بین نتایج منفی و مثبت کاذب را می توان مشاهده کرد (۸۳).

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

**خون**- از آنجا ئیکه، با یک بار مصرف، ارسنیک به سرعت و به شدت از طریق خون به وسیله کلیه پاک می شود، بررسی غلظت ارسنیک خون فقط در مسمومیت حاد کاربرد دارد. هر چند، در شرایط مزمن و مداوم، غلظت های خون و ادرار ثابت باقی می ماند و به عنوان یک بیومارکر در مواردی که افراد در گذشته در معرض ارسنیک بودند، استفاده می شود. بررسی کل سطوح ارسنیک خون که بیان کننده مقادیر داخلی ارسنیک است، توسط خون انجام می گیرد. همچنین داده های موجود در خون در زمینه متابولیت های ارسنیک در شرایط حاد با شرایط مزمن قابل افتراق است. ولی مقادیر پائین متابولیت های ارسنیک در خون جهت بررسی زمینه های خطر قابل بررسی نخواهد بود. در مطالعات بر روی افراد که در موقعیت مزمن قرار گرفته اند، آنالیز کل غلظت ارسنیک در خون در بعد وسیعی انجام می گیرد. آثار بیولوژیک اولیه در اثر مسمومیت با ارسنیک، شامل صدمه به DNA یا نشانه های استرس اکسیدان و عکس آن ایجاد آنتی اکسیدان پلاسما است، که توسط نمونه های خونی قابل بررسی است. بنابراین، اندازه گیری ارسنیک خون، برای مطالعات اپیدمیولوژیک در مقیاس بزرگ قابل انجام است (۸۴).

اما تاثیرات مسمومیت با ارسنیک در خون منجر به نورموسیتیک نورموکرومیک، آنمی مگالوبلاستیک؛ لوکوسیتوز اولیه که به دنبال آن لوکوپنی پیشرفته، نوتروفیل سرکوب شده، بازوفیل رگه رگه شده، ائوزینوفیلی نسبی؛ ترومبوسیتوپنی؛ نزول هموگلوبین به طور سریع که شاخص همولیز یا خونریزی معدی-روده ای است، می شود. همچنین، karyorrhexis که پارگی هسته سلولهای گلبولهای قرمز می باشد با کروماتین متلاشی شده که دفع شده از سلولها است به داخل گرانولها رانده می شود و اختلال سنتز گلبول قرمز ایجاد می گردد. هر دو یافته موجب القا مهار سنتز DNA و صدمه پوشش هسته می گردند. Karyorrhexis می تواند در ظرف ۴ روز اتفاق افتد و دو هفته بعد از مسمومیت رفع می شود و یک معرف زودرس مسمومیت ارسنیک شناخته خواهد شد. بالاخره، بالا رفتن کراتینین سرم، آمینوترانس فراز و بیلی روبین مطرح شده، همچنین غلظت هاپتوگلوبین ممکن است توسعه یابد (۱۶).

**مو و ناخن**- ارسنیک یکی از چندین عنصری است که در مو و ناخن یافت می شود. همچنین شاخص مفیدی در مسمومیت مزمن به ارسنیک به خصوص در موارد قانونی می باشد. ناخن و مو میل ترکیبی مشابهی با ارسنیک دارند. مقادیر طبیعی آن کمتر از micg/L ۱۰ تا ۱/۴mg/L موقعیکه مقدار ارسنیک آب آشامیدنی متجاوز از micg/L ۵۰ باشد، خواهد رسید. توجه به این امر لازم است که جذب ارسنیک در افراد متفاوت، مختلف بوده، لذا مشکلاتی در زمینه تفسیر به همراه دارد. علی رغم این مسئله، پزشکان قانونی توانایی تعیین زمان آلودگی به ارسنیک خوراکی را در محلی که حداکثر آلودگی به ارسنیک وجود دارد را امکانپذیر ساخته اند. با همه تفاصیل، این پروسه با احتیاط بدان نگریسته می شود و به جای مدارک مستقیم مسمومیت، بیشتر مبتنی بر قرائن خواهد بود. تکنیک های اندازه گیری ارسنیک مو نیاز به نمونه های زیاد(بیشتر از یک گرم) دارد و باید از مکانهای اطراف پشت گردن (حداقل آلودگی خارجی) چیده شود و نزدیک به پوست سر که کل تنه مو را شامل می شود انتخاب شود (۸۵).

بررسی ارسنیک مو و ناخن یک آزمون مفید مورد تائید مسمومیت مزمن ارسنیک به خصوص در آلودگی خارجی محسوب می شود، اما فقدان مسائل بالینی صحیح، موجب محدودیتهای مفید بودن سطوح ارسنیک مو و ناخن جهت ارزیابی شدت مسمومیت و معیارهای بالینی قابل اعتماد خواهد شد. لذا تعیین آنالیز مو و ناخن در افرادیکه در معرض آلودگی قرار گرفته اند تشویق نشده و به طور کلی نیاز به درک محدودیتهای این آزمایش می باشد. متاسفانه، در حال حاضر آزمونهای جایگزین دیگری جهت ارزیابی وجود ندارد و باید منتظر نتایج تحقیقات در حال پیشرفت در این امر بود (۸۶و۸۵).

**دیگر تستهای مطرح شده**- رادیوگرافی شکم، بعد از خوردن ارسنیک ممکن است به صورت رادیواوپاک در سیستم معدی-روده ای مشخص شود. هر چند در شرایط حاد، امکان دارد با فقدان ماده رادیواوپاک در شکم مواجه شویم. بروز رادیوگرافیک مثبت بعد از خوردن ناشناخته است و منفی بودن در رادیوگرافیک به منزله حذف مسمومیت ارسنیک نخواهد بود. تغییرات الکتروکاردیوگرافیک شامل پهن شدن QRS، QT طولانی، دپرسیون قطعه ST، صاف شدن موج T، انقباضات زودرس بطنی، تاکیکاردی بطنی منومورفیک غیر مداوم و torsades de points گزارش شده است. مطالعات هدایت عصبی تائید بر آکسونوپاتی دارد. پتانسیل عمل عصب حسی و حرکتی، تعداد آکسونهایی را که می تواند ایمپالس ها را هدایت کند، مشخص می نماید. این مطالعه حاکی از دژنراسیون آکسونال و دمیلیزاسیون می باشد، که در اعصاب حسی بیشتر است و بیان کننده، نوروپاتی تحت بالینی می باشد. همچنین، تخریب آکسونال در مقابل صدمه میلین، اساسا بر روی سرعت هدایت تاثیر گذار است. بیوپسی اعصاب متلاشی شدن آکسون ها و میلین ها را در بیمارانیکه در تماس با ارسنیک بودند، تایید می کند. فقدان آکسونال در قسمت دیستال اندام تحتانی شروع شده و سپس پراکنده می گردد و هدایت آکسونی، در اعصاب باقیمانده ایی که شرایط طبیعی دارند، انجام می گیرد یا کاهش خفیف هدایت در مطالعات هدایت عصب مشخص می گردد (۱۶).

**درمان:** مراقبتهای حمایتی و آلوده زدایی: در بیماران با مسمومیت حاد ارسنیک بخش عظیمی از مایعات از طریق سیستم معده روده ای(استفراغ و اسهال) از دست می رود، که در این امر بیماران را به سمت شوک هیپوولمیک پیش می برد. این موضوع از طریق تخلیه حجم مایعات داخل وریدی بر اساس افزایش نفوذ پذیری مویرگها و سندروم پاسخدهی سیستم التهابی بوجود می آید و درجاتی از نشت مویرگی که منجر به ادم بافتی خواهد شد، پیش می رود (۸۷). برای حمایت از فشار خون و نگهداری برون ده ادراری، حجم زیادی مایعات داخل وریدی مورد نیاز است که اگر سطوح برون ده ادراری در حد ml/kg/hr ۱ باشد، مطلوب خواهد بود. به طور خاص بعد از چندین ساعت تا چندین روز، حداکثر مایعات مورد نیاز تعیین خواهد شد، گاهی اوقات نیاز به اندازه گیری تهاجمی همودینامیک خواهد بود. استفاده از عوامل وازوپرسورها بمانند دوپامین یا درمان اسیدوز با بیکربنات ممکن است در موارد شدید لازم باشد (۲۰). جهت آریتمی هایی که به طور بالقوه امکان ظهور آن مطرح می شود، بررسی الکتروکاردیوگرام بیماران مسموم الزامی است. نشانه های غیر طبیعی بودن الکترو کاردیوگرام [طولانی شدن QT (QTs) بالاترازms ۵۰۰ باید به دقت مانیتورینگ شود و به طور مداوم عوامل خطر تصحیح گردد)، تغییرات موج T، انقباضات زودرس بطنی، تاکیکاردی بطنی غیر مداوم و فوق بطنی، بلوک قلبی با ریتم جانکشنال( بلوک درجه یک و درجه دو) و torsade de points] می باشد (۸۸). استفاده از دارو های آنتی آریتمی ها مانند پروکائین آمید و هر نوع دارویی که در کلاس IA آنتی آریتمی ها قرار دارند، به دلیل اینکه می تواند در شرایط مسمومیت با ارسنیک و طولانی

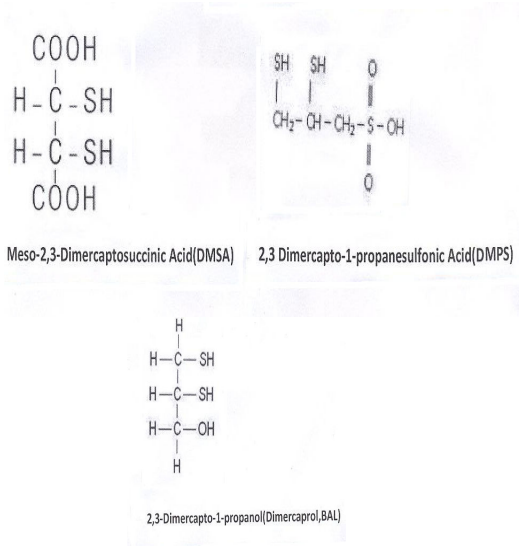
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

شدن QT، این فاصله را بیشتر نماید، باید اجتناب شود (۲۰). تکنیک آلوده زدایی معده روده ای به خصوص شستشوی کل روده یک انتخاب موفقیت آمیز در افرادی که چند ساعت از خوردن این ترکیبات برای آنها می گذرد، می تواند باشد، که این عمل همراه با مطالعه عکس شکم و مشاهده از نظر رادیواوپاک بودن انجام می گیرد (عکس شکم جهت تقلیل رادیواوپاسیتی قابل مشاهده تکرار می شود). از نظر شستشو، نخست شستشوی کولون انجام خواهد گرفت (دلیل این امرجلوگیری از جذب ارسنیک به داخل خون نیست، بلکه جلوگیری از صدمه مخاط کولون است). کل آلوده زدایی ممکن است چندین روز انجام گیرد و دلیل شستشوی کل روده به طور نسبی برداشت ترکیبات ارسنیک می باشد (۹۰و۸۹)، البته هیچ داده ای وجود ندارد که لاواژ معده، مسیر یا نتایج بالینی بیماران با مسمومیت با ارسنیک را تغییر دهد(۲۰). شارکول فعال برای برداشت یونهای سمی فلزات سنگین از محلولهای آبکی استفاده می شود. مکانیسم آن بدین صورت است که؛ موقعیکه گاز یا بخار در تماس با یک ماده جامد قرار می گیرد، بخشی از آن توسط ماده جامد برداشت می شود. مولکولهای ناپدید شده از گاز یا محلول، به داخل ماده جامد یا در تماس با سطح ماده جامد در خارج قرار خواهد گرفت. موقعیکه این پدیده به طور همزمان اتفاق می افتد، روند جذب مطرح می شود. خیلی از آلوده کننده های آلی و غیر آلی از این طریق برداشت می شوند (۹۱). شارکول فعال اغلب برای ارسنیک غیر آلی تجویز می شود ولی میل ترکیبی شارکول فعال با ارسنیک غیر آلی در محیط آزمایشگاه به شدت کم است، لذا فوائد بالینی این مداخله مشکوک می باشد (۲۰).

**عوامل Chelating:** از شلاتورها برای کاهش مسمومیت فلز یا متابولیت ها آنها استفاده می شود. نزدیک به ۱۰۰ سال قبل با همکاری Alferd Werner از زوریخ و Paul Ehrlich از فرانکفورت در جهت پیدا کردن شرایطی که آثار مسمومیت ترکیبات ارسنیک در درمان سیفلیس کمتر ایجاد شود، فراهم گردید. Chelate یک کلمه یونانی به معنی "پنجه خرچنگ دریایی" می باشد (۹۲). عوامل chelating، از طریق تخلیه بار موجود فلزات که ایجاد مسمومیت کرده اند، موجب افزایش دفع آنها می شوند، یا سمیت آنها را پائین خواهند کشاند. به علاوه، با جلوگیری از باند شدن به سلولهای هدف این روند را به مرحله عمل در می آورد (۹۳). یک عامل chelating ایده آل، باید دارای خصوصیاتی مانند میل ترکیبی بیشتر با فلز سمی که chelated شده، خواصی همچون مسمومیت پائین، دفع سریع فلز، قابلیت حل بالا با آب، توانایی نفوذ پذیری در غشا سلولی، توانایی شلاتور شدن با گروه chelate های طبیعی در سیستم بیولوژیک و حداقل خواص متابولیسم، باشد (۹۲).

با پیشرفت در جهت تکمیل درمان با chelation معرفی Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) که نخستین بار علیه مسمومیت با سرب از آن استفاده گردید. پایه اصلی درمان مسمومیت با فلزات برای سالهای زیادی را بخود اختصاص داده بود. تزریق داخل وریدی این دارو به دلیل جذب مناسب، نتایج خوبی به همراه خواهد داشت ولی در محل تزریق درد زیادی را بوجود می آورد، از این رو می توان آنرا با دکستروز ۵٪ یا سالین رقیق نمود (۹۲).

دیمر کاپرول (Dimercaprol) یا BAL(British Anti-Lewisite)، یکی از شناخته ترین عوامل chelating برای درمان فلزات سنگین، به خصوص ارسنیک است. هر چند عوامل جدید به وجود آمده است، در حقیقت هنوز بعد از ۶۰ سال که از سنتز آن گذشته است، جزو دستورات پزشکان برای بیماران می باشد. در خلال جنگ جهانی دوم، BAL، خطر صدمه به افراد پیاده نظام یا افرادی که احتمال فوت به دلیل دی کلرو وینیل آرسین یا Lewisite که یک عامل شیمیایی جنگی است که اساس آن از ارسنیک تشکیل شده است، را به حداقل رسانده بود. BAL به یکباره انقلابی را در درمان مسمومیت با فلزات سنگین که هم به طور تصادفی و یا ایاتروژنیک در اختیار بیمار قرار گرفته اند، به وجود آورد. در سال ۱۹۵۱، BAL موفقیت قابل توجه ای را در درمان بیمای ویلسون ایجاد نمود. امروزه، BAL می تواند به عنوان یک داروی غالب در مواردی که از Lewisite علیه افراد غیر نظامی یا نیروهای نظامی استفاده شده است، به کار رود (۶۴). در ایالت متحده، هنوز BAL به عنوان اولین داروی chelating در مسمومیت حاد ارسنیک باقی مانده است (۱۶). شکل ۲ فرمول شیمیایی BAL و آنالوگ های آن یعنی DMSA و DMPS نشان می دهد. دیمرکاپرول یا BAL به عنوان یک عامل chelating انتخابی، با دوز اولیه mg/kg ۵-۳ هر ۴ ساعت برای دو روز به صورت داخل عضلانی تجویز شده و روز سوم به همین مقدار هر ۶ ساعت و از آن پس با همان دوز هر ۱۲ ساعت برای ۱۰ روز ادامه خواهد یافت. ممکن است در این مدت یک عامل chelating خوراکی جانشین شود (۹۵).




**شکل ۲. فرمول شیمیایی** DMPS, DMSA, BAL

برداشت گلوکز توسط ترکیبات ارسنیک چربی دوست دچار نقصان می شود، و BAL نسبت به Dimercaptosuccinic Acid (DMSA) وDimercaptopropanesulfonic Acid(DMPS) در بازگشت تعادل سلولی ارجحیت دارد. در موارد انسانی، استفاده زود هنگام BAL موجب بقا شده و با استفاده در ۲۴ ساعت اول از پیشرفت آنسفالوپاتی جلوگیری به عمل می آورد. اما در مواردی که شرایط حاد مطرح بوده با توجه به استفاده سریع از BAL، نوروپاتی در بیماران پیشرفت داشته است. در مطالعاتی که در موارد تحت حاد با نوروپاتی محیطی انجام گرفته اند، BAL توانسته اند بهبودی نورولوژیک را سرعت ببخشند، ولی در ریت کل بهبودی اثری نداشتند. علی رغم شروع درمان با BAL، ۸ ساعت بعد از در معرض قرار گرفتن، در افرادی که ۲/۱۵ گرم ارسنیک به صورت خوراکی مصرف داشتند، مسمومیت شدید و نقصان عصبی

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

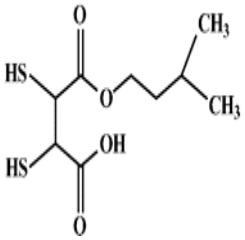
پیشرفته داشته است (۱۶). به طور کلی، عوامل chelation در درمان نوروپاتیهای محیطی پیش آمده ناشی از مسمومیت با ارسنیک غیر موثر بوده و ممکن نیست از پیشرفت آنها در تمام موارد جلوگیری به عمل آورند (۹۶). بیشترین نگرانی در تجربیات حیوانی مربوط به این نکته است که ارسنیک به داخل مغز و بیضه ها شیفت پیدا می کند، دو ارگانی که مستعد به داروهای دوست دار چربی هستند. مشخص و واضح است که BAL دارای محدودیتهایی بوده و نیاز است که شرایط امن تر از شلاتور های وریدی داخل و خارج سلولی که بیشتر موثر است، استفاده شود (۱۶).

پنی سیلامین یک کریستال سفید رنگ، محلول در آب، از مشتقات پنی سیلین است. D-Penicillamine(DPA) نسبت به ایزومرL، دارای سمیت کمتری است و در نتیجه این شکل جهت درمان ارجاع داده می شود. پنی سیلامین بی درنگ جذب روده شده و نسبت به متابولیسم مقاوم است (۹۷). بعضی از منابع، برای فروکش کردن ضایعات پوستی از DMSA و دی پنی سیلامین به همراه درمان حمایتی استفاده می کنند (۶۲)، که به مقدار ۲۵۰ mg خوراکی، ۳ الی ۴ بار در روز برای ۱۵ روز تجویز می گردد (۹۸). ولی بیشترین کاربرد آن در مسمومیت با سرب و جیوه خواهد بود، ولی DMSA ظرفیت بیشتر در به حرکت در آوردن فلزات نامبرده را داشته و عوارض جانبی کمتری به همراه دارد. لذا به طور عموم جایگزین پنی سیلامین شده است. واکنشهای حساسیت مفرط و نفروتوکسیسیتی جزو عوارض عمومی پنی سیلامین می باشد (۹۷).

meso 2,3-dimercaptosuccinic acid (Succimer, DMSA)، یک آنالوگ BAL دوست دار آب می باشد و علیه مسمومیت با ارسنیک موثر است و به عنوان یک شلاتور برای مسمومیت تحت حاد و مزمن انتخاب می شود و موثر بودن آن در مطالعات حیوانی و در موارد انسانی گزارش شده آست (۱۶) و در مقایسه با BAL، این عامل chelating به طور معین دارای مسمومیت پائین تر است و به علاوه آنرا به صورت خوراکی یا داخل وریدی می توان تجویز نمود (۹۹). اوج سطح خونی DMSA (Succimer) تقریبا بعد از ۳ ساعت اتفاق می افتد و نیمه عمر تغییر یافته دفعی آن تقریبا ۴-۲ ساعت می باشد (۹۷). DMSA بیشتر از DMPS یا BAL در کاهش مرگ موثر است و با جلوگیری و معکوس کردن از طریق مهار آنزیمهای محتوی سولفیدریل با دوز کشنده ارسنیک مقابله می کند (۹۷-۱۶). در مقایسه با BAL در اصلاح فعالیت کمپلکس پیروات دهیدروژناز قدرت بیشتری دارد و از نظر سرعت دفع ارسنیک برابر یا برتر ا ز BAL نشان داده شده است (۱۶).

مصرف خوراکی DMSA در فراهم کردن شرایط بالینی یا فوائد بیوشیمیایی یا بهبودی هیستوپاتولوژی ضایعات پوستی موثر نبوده و نقشی ندارد. نتایج حاصله از مطالعات در زمینه DMSA به عنوان یک عامل chelating با ارسنیک داخل سلولی محدودیت های جدی برای آن قائل شده اند (۱۰۰). در مواردی که ۲ gr ارسنیک به صورت خوراکی به قصد خودکشی مصرف شده باشد، ۳۰۰ میلی گرم DMSA به صورت خوراکی، هر ۶ ساعت برای ۳ روز نتایج خوبی خواهد داشت. برای درمان مسمومیت خفیف ارسنیک دوز خوراکی ۱۰ mg/kg سه بار در روز برای مدت ۷-۵ روز داده خواهد شد و ممکن است ۱۰ mg/kg دو بار در روز برای ۱۴-۱۰ روز دیگر پیگیری گردد. هنگامیکه با مسمومیت شدید ارسنیک مواجه هستیم، دوز خوراکی ۱۸ mg/kg سه بار در روز برای مدت ۷-۵ روز نخست تجویز می شود و به دنبال آن همین مقدار در دو دوز برای ۱۴-۱۰ روز بعدی توصیه می گردد (۹۹). 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate acid (DMPS) ، یک آنولوگ دیمرکاپرول است که محلول در آب بوده، در روسیه و در دیگر کشور های اقماری شوروی سابق در سال ۱۹۵۸ و آلمان در سال ۱۹۷۶ مورد استفاده قرار گرفت و در ایالت متحده در سال ۱۹۹۹ مورد قبول واقع شده است (۹۷). DMPS، اساسا در فضای خارج سلول پخش خواهد شد ولی ممکن است توسط مکانیسم حمل خاص وارد سلول شود (۹۲). DMPS دفع ارسنیک از طریق ادرار را به چندین برابر خواهد رساند. در واقع، افزایش دفع ادراری ارسنیک در خلال درمان، عامل کلیدی استفاده از DMPS می باشد(۱۰۱)، که به طور غالب با $MMA^{3+}$ باند می شود و امکان دارد $MMA^{3+}$ را از یونها، مولکولها یا گروههای اندوژن برداشت نماید و کمپلکس $DMPS\text{-}MMA^{3+}$ از طریق ادرار دفع می شود. همچنین ممکن است بر اساس شرایط سینرژیک، متیلاسیون غیرآنزیمیک$As^{3+}$ افزایش یابد (۱۶). مکانیسم ارسنیک کاهش خواص متیلاسیون و اشباع روند آنزیماتیک متیلاسیون خواهد بود. دوز بالای آنتی دوت DMPS، ممکن است مهار فعالیت متیل ترانسفراز را به همراه داشته باشد (۱۰۲).

DMPS به صورت خوراکی، یا داخل وریدی، یا داخل عضلانی (دردناک می باشد) داده می شود (۱۰۰). دوز خوراکی ۱۰۰ mg/kg سه با ر در روز برای ۱۲-۱۰ روز بر علیه مسمومیت خفیف ارسنیک تجویز می شود ولی این دوز برای درمان مسمومیت مزمن با ارسنیک توصیه نمی شود (۹۲). دوز های بالای DMPS به مقدار ۱۵/۲۵ gr بیش از ۱۲ روز، با حجم زیاد مایعات ۲۷/۵ lit در ۵ روز (متوسط ۵/۵ lit در روز)، می تواند از عوارض شدید بیمار بکاهد (۱۰۲). اما به صورت داخل عضلانی ۵ mg/kg هر ۸-۶ ساعت در روز اول، در روز دوم هر ۱۲-۸ ساعت، روز سوم و بعد از آن هر ۲۴-۱۲ ساعت برای بیماران تجویز خواهد شد و در انتها هر ۲۴ ساعت با کنترل غلظت ارسنیک ادراری کمتر از ۵۰ mic/L دستور داده می شود (۱۶). قابل ذکر است که نیمه عمر DMPS ۲۰ ساعت می باشد (۱۰۲). DMPS خوراکی اثرات شوم در انتهای بارداری به همراه ندارد (۹۲). در میان شلاتور های جدید، می توان از 2,3-monoisoamyl Dimercaptosuccinic Acid (MiADMSA) یاد کرد. یک آلکیل مونواستر DMSA است که محلول در آب و یک عامل chelating چربی دوست است (۹۳). شکل ۳ فرمول شیمیایی MiADMSA است.




**شکل ۳. فرمول شیمیایی MiADMSA**

اثربخشی MiADMSA بیشتر از DMSA می باشد و فعل و انفعالات MiADMSA و DMSA با فلزات مشابه می باشد (۹۹). هنگامیکه شرایط مزمن مسمومیت مطرح می شود، و رسوب به داخل سلول در طول گردش خارج سلولی فراهم می شود. MiADMSA توانایی chelating ارسنیک داخل سلول را دارد زیرا به طور گسترده در سلول پخش می گردد. در مقایسه بین

[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]

مصرف خوراکی و داخل وریدی MiADMSA، در مواردی که مصرف خوراکی انجام گردد، جذب آهسته تر و وجود MiADMSA آزاد طولانی تر در سیستم بوده و به دلیل اینکه پروتئین های پلاسما به طور ثابت آزاد شده، امکان اجازه بهتر بروز خواص chelation را در یک دوره طولانی تر اعمال می کند (۹۳). صحت این موضوع بر اساس مطالعات هیستوپاتولوژی بافت کبد و کلیه به اثبات رسیده است. همچنین با بررسی و مشاهدات ضایعات هیستوپاتولوژیک MiADMSA بهتر از DMSA در برداشت ارسنیک به عنوان یک شلاتور پاسخ مطلوبتری را عرضه نموده است. MiADMSA در زمینه افزایش بقا در افرادی که در معرض ارسنیک قرار گرفته اند نسبت به نسل قبلی خود یعنی DMSA موثرتر بوده است (۹۹و۹۳). DiADMSA به مقدار ۱۰۰mg/kg و ۵۰mg، ۲۵ mg (اغلب ۵۰ mg/kg یکبا ر در روز) به صورت خوراکی، برای سه هفته تجویز می گردد (۹۳). همچنین برای مقابله با استرس اکسیداتیو که موجب مسمومیت مزمن می گردد، از MiADMSA استفاده می شود. این موضوع در تجربیات حیوانی موفقیت آمیز بوده است. اخیرا این ترکیب به همراه آنتی اکسیدان موجب افزایش قدرت آن گردیده است (۱۰۳).

گزارشات ضد و نقیضی در زمینه مسمومیت بر روی جنین، اثر سوء در طول حاملگی، شیردهی، افزایش مرگ جنین به طور خاص و به طور غیر خاص افزایش نقصان اسکلتی مطرح می باشد. تمام این موارد نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری خواهد داشت. همچنین تخلیه مس یکی از عوارض نامطلوب این عامل chelating است که نیاز به ملاحظات بیشتر دارد.کاهش دوز موثر این عامل می تواند این عارضه را به حداقل برساند. ترکیب درمانی (استفاده از یک شلاتور دیگر) نه فقط اطمینان بهتری را به دفع ارسنیک داده، بلکه به طور گسترده تخلیه مس و آثار هپاتوکسیسیته را هم کاهش خواهد داد زیرا دوز MiADMSA کمتر خواهد شد (۹۳).

**تعویض پلاسما- همودیالیز:** اخیرا، روشهای زیادی در زمینه تصفیه خون که شامل تعویض پلاسما، همودیالیز، دیالیز صفاقی و همودیالیز مداوم ورید- ورید می باشد، مطرح شده است. تعویض پلاسما، می تواند سموم، متابولیت ها، فاکتورهای التهابی و میانجی های مواد سمی را از پلاسما بردارد. برداشت توکسین و قطعات اریتروسیت داخل وریدی و متابولیت های آرسین در جریان خون به دلیل در معرض قرار گرفتن با آرسین تجمع پیدا می کند و به طور ثانویه منجر به صدمه کلیه و دیگر ارگانها می شود. البته نیاز است که درمان در آغاز مسمومیت شروع شود. مکانیسم تعویض پلاسما نیاز به تحقیق و تفکر بیشتری دارد. تحقیقات استفاده از عوامل chelating به مانند DMSA را به همراه تعویض پلاسما مطرح می کنند (۱۰۴).

یکی از روش های دیگر همودیالیز می باشد. همودیالیز برداشت ناچیزی از مقادیر ارسنیک با یا بدون BAL می باشد و در بیماران با عملکرد طبیعی کلیوی کاربرد ندارد. در بیماران با نارسایی کلیه، میزان همودیالیز در حدود ml/min ۷۶-۸۷/۵ با یا بدون درمان با BAL خواهد بود. موقعیکه عملکرد کلیه برگشت نمود، دفع ادراری ارسنیک ۲۴ ساعته برقرار خواهد شد. فراتر از انتظار خواهد بود که بهبودی به علت دیالیز باشد. هنوز داده های قوی، در مورد همودیالیز که می تواند کمپلکس محلول در آب مانند DMSA-As را برداشت نماید، به چاپ نرسیده است (۱۶). پیشنهاد می شود:

پیشنهاد می شود:

نواحی آلوده که توسط آب، غذا، خاک و هوا موجب خواهد شد که انسان در معرض ارسنیک پیش از حدود استاندارد قرار گیرد، شناسایی شوند، در نواحی مشکوک با بررسی آزمایشگاهی و افراد مشکوک با بررسی آزمونهای آزمایشگاهی از جمله ادرار از نظر وجود ترکیبات ارسنیک غربالگری گردند، وضعیت اقتصادی اجتماعی، شرایط فرهنگی و آگاهی افراد آلوده بررسی گردد، آلوده زدایی عوامل آلودگی همچون آبهای جاری بر روی زمین، آبهای زیر زمینی، بازدید لوله های انتقال آب، خاک، معادن و القاء ذغال فعال به منابع آلوده جهت باند با ترکیبات آلی و غیر آلی ارسنیک انجام شد، تظاهرات بالینی ارگانهای مختلف افراد مسموم به ارسنیک به صورت حاد، تحت حاد، مزمن مشاهده و بررسی گردد، درمان حمایتی و آلوده زدایی و استفاده از عوامل chelating در اسرع وقت برای بیماران با مسمومیت به ارسنیک انجام شود و آب آشامیدنی سالم و تغذیه مناسب افراد تحت آلودگی فراهم شود و با انجام آموزش های مدون، دادن آگاهی لازم جهت پیشگیری و جلوگیری از روند فزاینده مسمومیت با ارسنیک اقدام شود.

## تقدیر و تشکر

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

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

# Arsenic Compounds Toxicity

**M. Rafati Rahimzadeh (MSc) [1], M. Rafati Rahimzadeh (PhD) [2], A.A. Moghadamnia (PhD) [3*]**

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

2.Department of Medical Physics, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3.Department of Pharmacology & Physiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**J Babol Univ Med Sci; 15(2); Mar 2013; pp: 51-68**

**Received: Jul 29th 2012, Revised: Aug 18th 2012, Accepted: Aug 29th 2012.**

## ABSTRACT

Arsenic compounds toxicity have been reported of many parts of the world. Those are one of global clinical problems that affect all body organs and many cases of death every year. Arsenic compounds exist in environment and human body as form of inorganic and organic arsenic. Inorganic arsenic includes arsenite (As III) and arsenate (As V). The inorganic arsenics can be methylated to form monomethylarsonic acid (MMA) and dimethylarsinic acid (DMA) in vivo. Aasenic, especially inorganic arsenic is well absorbed (80-90%) from the gastrointestinal tract, distributed in the body, often metabolized by methylation, and then primarily excreted into urine. Methylation of inorganic arsenic compounds is considered as a detoxification process. Arsenic compounds cause to DNA damage, lipid peroxidation, and decreased antioxidant defense levels.

The wide human exposure to arsenic compound especial inorganic arsenic in different sources throughout the world causes great concern for human health. Long term exposure to arsenic can lead to cancer of skin and internal organs eg., the liver, lung, kidney and bladder, also high mortality rate. The noncancerous effects of ingesting arsenic include clinical manifestation in gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary, immunological, neurological systems, endocrine glands (e.g. diabetes) and skin. There are some laboratories tests available to diagnose poisoning can measure arsenic in blood, urine, hair, and fingernails. The urine test is the most reliable for detecting arsenic exposure.

Arsenic toxicity can be life threating and necessitates supportive therapy (administration crystalloid fluids, inotropic drugs and treatment of cardiac dysrhythemias), decontamination (GI tract irrigation & use activated charcoal in some patients), chelating agents that should be initiated as soon as in arsenic toxicity. These chelating agents include: BAL (British anti lewisite, dimercaprol), 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA. Succimer), dimercaptopropane sulfoxid acid (DMPS), and also, long term follow-up of these patients. This review article offer to ascertain: a) find out contamination areas that exposure to arsenic to the people by water, food, soil and air; b) common diseases of arsenic poisoning in human; c) education level, awareness and treatment of contaminated people.

**KEY WORDS:** *Arsenic compounds, Arsenate, Dimercaprol, Dimercaptosuccinic acid.*

[*] **Corresponding Author;**
**Address:** Department of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
**Tel:** +98 2199591-4
**E-mail:** moghadamnia@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

## References

1.Rafati Rahimzadeh M, Moghaddamnia AA. Organophosphorus compounds poisoning. J Babol Univ Med Sci 2010;12(1):71-85. [in Persian]

2.Moghaddamnia AA. Survey of acute suicidal poisoning in the west of Mazandaran province during the years 1994-97. J Mazandaran Univ Med Sci1999;9(22-23):18-25.[in Persian]

3.Moghaddamnia AA, Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J 2002;8(1):88-94.

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.Neustadt J, Pieczenik S. Heavy-metal toxicity-with emphasis on mercury. Integr Med 2007;6(2):26-33.

6.Duffus JH.” Heavy metal” a meaningless term? (IUPAC technical Report). Pure Appl Chem 2002;74(5):793-807.

7.Peshut PJ, Morrison RJ, Brooks BA. Arsenic speciation in marine and shellfish from American Samoa. Chemosphere 2008;71(3):484-92.

8.Prakasha Rao J. The other side of Arsenic. Al Ameen J Med Sci 2009;2(2):51-6.

9.Mosaferri.M, Yunesian M, Mesdaghinia AR, Nasseri S, Mahvi AH, Nadim H. Correlation between arsenic concentration in drinking water and human hair. Iran J Environ Health Sci Eng 2005;2(1):13-21.

10.Emsly J. Nature’s building block: An A-Z guide to the elements. 1st ed.Oxford: Oxford University Press 2003; pp: 43, 513, 529.

11.Singh AP, GoelR K, Kaur T. Mechanism pertaining to arsenic toxicity. Toxicol Int 2011;18(2):87-93.

12.Yokel RA, Lasley SM, Dorman DC. The speciation of metals in mammals influences their toxicokinetic and toxicodynamics and therefore human health risk assessment. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2006;9(1):63-85.

13.Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Clinical toxicology. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co 2001; pp: 718, 819-25.

14.Amini M. Arsenic poisoning: not very common but treatable. Shiraz E Med J 2002;3(2):45-50.

15.Klaassen CD. Casarett & Doull’s toxicology- The basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw Hill 2007; pp: 936-7.

16.Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank’s toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw Hill 2011; pp: 1217-23.

17.Csanaky I, Gregus Z. Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2002;131(3):355-65.

18.Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. Toxicol Lett 2000;112-113:209-17.

19.Vahter M. Mechanisms of arsenic biotrasformation. Toxicology 2002;181-182:211-7.

20.Brent J, Wallace K, Burkhart KK, Phillips S, Donovan JW. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005; pp:800,802-804,809,810.

21.Levy JL, Stauber JL, Adams MS, Maher WA, Kirby JK, Jolley DF. Toxicity, biotransformation, and mode of action of arsenic in two freshwater microalgae (Chlorella sp and monoraphidium arcuatum). Environ Toxicol Chem 2005;24(10):2630-9.

22.Tsai JW, Chiu CY. A toxicologically-based framework can enhance urban aquatic ecosystem risk assessment. WSEAS Int Conf on Environment Ecosystem and Development, Venice, Italy Nov 2-4, 2005; pp: 26-31.

23.Chanda S, Ganguli B, Dasgupta UB, Mazumder DG. Glutathione-S-transferase polymorphic status modifies the arsenic induced clinical manifestation in Nadia district of West Begal, India. J Public Health Epidemiol 2011;3(10):424-8.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

24.Rosen BP. Biochemistry of arsenic detoxification. FEBS Lett 2002;529(1):86-92.
25.Tseng CH. Metabolism of inorganic arsenic and non-cancerous health hazards associated with chronic exposure in humans. J Environ Biol 2007;28(2):349-57.
26.Sam R 2nd, Wolf DC, Ramasamy S, Ohaniun E, Chen J, Lowit A. Workshop overview: arsenic research and risk assessment. Toxicol Appl Pharmacol 2007;222(3):245-51.
27.Roy P, Saha A. Metabolism and toxicity of arsenic: a human carcinogen. Curr Sci 2002;82(1):38-45.
28. Gradecka D, Palus J, Wasoeicz W. Selected mechanisms of genotoxic effects of inorganic arsenic compounds. Int J Occup Med Environ Health 2001;14(4):317-28.
29.Obinaju BE. Mechanisms of arsenic toxicity and carcinogenesis. Afr J Biochem Res 2009;3(5):232-7.
30.Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. Mol Cell Biochem 2004;255(1-2):67-78.
31.Xu Y, Wang Y, Zheng Q, et al. Clinical manifestation and arsenic methylation after a rare subacute arsenic poisoning accident. Toxicol Sci 2008;103(2):278-84.
32.Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J 2003;79(933):391-6.
33.Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008;102(2):204-11.
34.Hossain MK, Khan MM, Alam MA, et al. Manifestation of arsenicosis patients and factors determining the duration of arsenic symptoms in Bangladesh. Toxicol Appl Pharmacol 2005;208(1):78-86.
35.Blanca Martinez-Barbeito M, Nunez Aceves AB, Latin Teres N, Gimeno Martin R, Quintanar Pangua Mendez C. An unusual case of acute arsenic poisoning in which the patient made good progress. Emergencias 2007;19:225-8.
36.Mumford JL, Wu K, Xia Y, et al. Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. Environ Health Perspect 2007;115(5):690-4.
37.Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2003;21(19):3609-15.
38.Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. Environ Health Perspect 2012;120(4):494-500.
39.Chen Y, Factor-Litvak P, HoweGR, et al. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: A population-based, Cross-sectional study. Am J Epidemiol 2007;165(5):541-52.
40.Medrano MA, Boix R, Pastor-Barriuso R, et al. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. Environ Res 2010;110(5):448-54.
41.ProzialeckWC, Edwards JR, Nebert DW, et al. The vascular system as a target of metal toxicity. Toxicol Sci 2008;102(2):207-18.
42.Navas Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. Am J Epidermiol 2005;162(11):1037-49.
43.Chou BY, Liao CM, Lin MC, Cheng HH. Toxicokinetics/toxicodynamics of arsenic for farmed juvenile milkfish Chanos chanos and human consumption risk in BFD-endemic area of Taiwan. Environ Int 2006;32(4):545-53.
44.Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS, et al. Urinary arsenic species and CKD in a Taiwanese population: a case-control study. Am J Kidney Dis 2009;54(5):859-70.
45.Sinha M, Manna P, Sil PC. Arjunolic acid attenuates arsenic-induced nephrotoxicity. Pathophysiology 2008;15(3):147-56.
46.Halatek T, Sinczuk-Walczak H, Rabieh S, Wasowicz W. Association between occupational exposure to arsenic and neurological, respiratory and renal effects. Toxicol Appl Pharmacol 2009;239(2):193-9.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

47.Lee JJ, Kim YK, Cho SH, et al. Hemolytic anemia as a sequela of arsenic intoxication following long-term ingestion of traditional Chinese medicine. J Korean Med Sci 2004;19(1):127-9.
48.Pakulska D, Czerczak S. Hazardous effects of arsine: a short review. Int J Occup Med Environ Health 2006;19(1):36-44.
49.Navas-Acien A,Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar.E. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. JAMA 2008;300(7):814-22.
50.Yorifuji T, Tsuda T, Grandjean P. Unusual cancer excess after neonatal arsenic exposure from contaminated milk power. J Natl Cancer Inst 2010;102(5):360-1.
51.Akinloye O, Ogunleye K, Oguntibeju OO. Cadmium, lead, arsenic and selenium levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Afr J Biotechnol 2010;9(32):5189-95.
52.Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. Toxicol Sci 2008;105(1):24-32.
53.Mazumder DN. Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. Toxicol Appl Pharmacol 2005;206(2):169-75.
54.Li D, An D, Zhou Y, Liu J, Waalkes MP. Current status and prevention strategy for coal-arsenic poisoning in Guizhou, China. J Health Popul Nutr 2006;24(3):273-6.
55.Liu J, Zheng B, Aposhian HV, et al. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. Environ Health Perspect 2002;110(2):119-22.
56.Milton AH, Hasan Z, Rahman A, Rahman M. Chronic arsenic poisoning and respiratory effects in Bangladesh. J Occup Health 2001;43:136-40.
57.De BK, Majumdar D, Sen S, Guru S, Kundu S. Pulmonary involvement in chronic arsenic poisoning from drinking contaminated ground-water. J Assoc Physicians India 2004;52:395-400.
58.Majumdar KK, Guha Mazumder DN, Ghose N, Ghose A, Lahiri S. Systemic manifestations in chronic arsenic toxicity in absence of skin lesion in West Bengal. Indian J Med Res 2009;129(1):75-82.
59.Von Ehrenstein OS, Mazumder DN, Yuan Y, et al. Decrements in lung function related to arsenic in drinking water in West Bengal, India. Am J Epidemiol 2005;162(6):533-41.
60.Vahidnia A, Van der Voet GB, De Wolff FA. Arsenic neurotoxicity: a review. Hum Exp Toxicol 2007;26(10):823-32.
61.Berbel-Garcia A, Gonzalez-Aguirre JM, Botia-Paniagua E, et al. Acute polyneuropathy and encephalopathy caused by arsenic poisoning. Rev Neurol 2004;38(10):928-30.
62.Singh TP, Gupta VK. Arsenic intoxication presenting as peripheral neuropathy and dermatological disorder. JIACM 2008;9(2):150-2.
63.Vahidnia A, Romijn F, Tiller M, Van der Voet GB, De Wolff FA. Arsenic-induced toxicity: effect on protein composition in sciatic nerve. Hum Exp Toxicol 2006;25(11):667-74.
64.Sinczuk-Walczak H, Szymczak M, Halatek T. Effects of occupational exposure to arsenic on the nervous system: clinical and neurophysiological studies. Int J Occup Med Environ Health 2010;23(4):347-55.
65.Misra UK, Kalita J. Toxic neuropathies. Neurol India 2009;57(6):697-705.
66.Ahmad SA, Sayed MH, Barua S, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. Environ Health Perspect 2001;109(6):629-31.
67.Mukherjee SC, Saha KC, Pati S, et al. Murshidabad-one of the nine groundwater arsenic-affected districts of West Bengal, India. Part II: Dermatological, neurological and obstetric findings. Clin Toxicol (Phila) 2005;43(7):835-48.
68.Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. Epidemiology 2003;14(5):593-602.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

69.Bloom MS, Fitzgerald EF, Kim K, Neamtiu I, Gurzau ES. Spontaneous pregnancy loss in humans and exposure to arsenic in drinking water. Int J Hyg Environ Health 2010;213(6):401-13.

70.Guha Mazumder DN. Chronic arsenic toxicity & human health. Indian J Med Res 2008;128(4):436-47.

71.Haque R, Mazumder DN, Samanta S, et al. Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. Epidemiology 2003;14(2):174-82.

72.Uede K, Furukawa F. Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. Br J Dermatol 2003;149(4):757-62.

73.Ahsan T, Zehra K, Munshi A, Ahsan S. Chronic arsenic poisoning. J Pak Med Assoc 2009;59(2):105-7.

74.Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK. Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis-a health risk assessment and management approach. Mol Cell Biochem 2004;255(1-2):47-55.

75.Guo X, Liu Z, Huang C, You L. Levels of arsenic in drinking-water and cutaneous lesions in inner Mongolia. J Health Popul Nutr 2006;24(2):214-20.

76.Xia Y, Wade TJ, Wu K, et al. Well water arsenic exposure, arsenic induced skin-lesions and self-reported morbidity in Inner Mongolia. Int J Environ Res Public Health 2009;6(3):1010-25.

77.Lamm SH, Engel A, Kruse MB, et al. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: An analysis based on 133 U.S. counties and 30 years of observation. J Occup Environ Med 2004;46(3):298-306.

78.Zhang A,Feng.H,Yang.G, et al"Unventilated indoor Coal-Fired Stoves in Guizhou Province,China:Cellular and Genetic Damage in VillagersExposed to Arsenic in Food and Air".Environmental Health Perspectives.Apr 2007;115(4):653-658.

79.Hartwig A, Asmuss M, Ehleben I, et al. Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. Environ Health Perspect 2002;110(5):797-9.

80.Hwang YH, Lee ZY, Wang JD, et al. Monitoring of arsenic exposure with speciated urinary inorganic arsenic metabolites for ion implanter maintenance engineers. Environ Res 2002;90(3):207-16.

81.Meza MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolti AJ. Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. Environ Res 2004;96(2):119-26.

82.Cleland B, Tsuchiya A, Kalman DA, et al. Arsenic exposure within the Korean community (United States) based on dietary behavior and arsenic levels in hair, urine, air, and water. Environ Health Perspect 2009;117(4):632-8.

83.Hua L, Nishida M, Fujiwara A, Yashiki M, Nagao M, Namera A. Preliminary screening method for the determination of inorganic arsenic in urine. Leg Med (Tokyo) 2009;11(2):80-2.

84.Hall M, Chen Y, Ahsan H, et al. Blood arsenic as a biomarker of arsenic exposure: results from a prospective study. Toxicology 2006;225(2-3):225-33.

85.Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. Clin Biochem 2002;35(1):1-11.

86.Harkins DK, Susten AS. Hair analysis: Exploring the state of the science. Environ Health Perspect 2003;111(4):576-78.

87.Lai MW, Boyer EW, Kleinman ME, Rodig NM, Ewald MB. Acute arsenic poisoning in two siblings. Pediatrics 2005;116(1):249-57.

88.Unnikrishnan D, Dutcher JP, Garl S, Varshneya N, Lucariello R, Wiernik PH. Cardiac monitoring of patients receiving arsenic trioxide therapy. Br J Haematol 2004;124(5):610-17.

89.Wang EE, Mahajan N, Wills B, Leikin J. Successful treatment of potentially fatal heavy metal poisonings. J Emerg Med 2007;32(3):289-94.

90.Michaux I, Haufroid V, Dive A, Buchet JP, Bulpa P, Mahieu P, Installe E. Repetitive endoscopy and continuous alkaline gastric irrigation in a case of arsenic poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38(5):471-6.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]

91.Mohammad-Khah A, Ansari R. Activated Charcoal: preparation, characterization and applications: a review article. Int J ChemTech Res 2009;1(4):859-64.

92.Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. J Occup Health 2005;47(1):1-21.

93.Flora SJ, Bhadauria S, Pachauri V, Yadav A. Monoisoamyl 2,3-dimercaptosuccinic acid (MiADMSA) demonstrates higher efficacy by oral route in reversing arsenic toxicity: a pharmacokinetic approach. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012;110(5):449-59.

94.Vilensky JA, RedmanK. British anti-Lewisite (dimercaprol): an amazing history. Ann Emerg Med 2003;41(3):378-83.

95.Vijayakumar S, Fareedullah MD, Ashok KE. Effects of arsenic poisoning- an overview. Int J Institutional Pharm Life Sci 2011;1(1):199-219.

96.Hall AH. Chronic arsenic poisoning. Toxicol Lett 2002;128(1-3):69-72.

97.Katzung BG, Masters SB, Trever AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 11th ed. New York: McGraw Hill 2009 pp:1008-10.

98.Pimparker BD, Bhave A. Arsenicosis: Review of recent advances. J Assoc Physician India 2010;58:617-24, 629.

99.Flora SJ, Bhadauria S, Kannan GM, Singh N. Arsenic induced oxidative stress and the role of antioxidant supplementation during chelation: A review. J Envirn Biol 2007;28(Suppl 2):333-47.

100.Jan KY, Wang TC, Ramanathan B, Gurr JR. Dithiol compounds at low concentrations increase arsenite toxicity. Toxicol Sci 2006;90(2):432-9.

101.Kapaj S, Peterson H, Liber K, Bhattacharya P. Human health effects from chronic arsenic poisoning- A review. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 2006;41(10):2399-428.

102.Heinrich-Ramm R, Schaller KH, Horn J, Angerer J. Arsenic species excretion after dimercaptopropanesulfonic acid(DMPS) treatment of an acute arsenic trioxide poisoning. Arch Toxicol 2003;77(2):63-8.

103.Singh N, Kumar D, Sahu AP. Arsenic in the environment: effect on human health and possible prevention. J Environ Biol 2007;28(2):359-65.

104.Song Y, Wang D, Li H, Hao F, Ma J, XiaY. Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange. Clin Toxicol 2007;45(6):721-7.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1391.15.2.8.9 ]
[ DOI: 10.18869/acadpub.jbums.15.2.51 ]