

## بررسی مسمومیت با آلمینیوم فسفاید و راههای درمان آن در موش سوری

دکتر علی اکبر مقدم نیا<sup>(۱)</sup>\*، دکتر علیرضا فیروزجاهی<sup>(۲)</sup>، شبئم جوادیان<sup>(۳)</sup>، نرجس دیباوند<sup>(۳)</sup>  
۱- استادیار گروه فارماکولوژی و ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل-۳- دانشجوی پزشکی

**سابقه و هدف:** آلمینیوم فسفاید (از دسته فسفین‌ها) در ایران بنام قرص بربج معروف است. مسمومیت با آن خطرات غیرقابل جبرانی در پی دارد، و بوسیله افراد به قصد خودکشی نیز مصرف شده است. تا کنون پادزهر مناسبی برای آن معرفی نشده است. این مطالعه به منظور بررسی شدت مسمومیت و نیز تلاش برای دست‌یابی پادزهرهای احتمالی روی موش سوری انجام گردید.

**مواد و روشها:** در این مطالعه از موش‌های سوری نر به وزن تقریبی ۲۰-۲۵ گرم استفاده شد. اعضای حیوانات مثل قلب، ریه، کلیه و کبد پس از تماس با اسم از بدن خارج شده و جهت مطالعات پاتولوژیک بوسیله فرمالین ثابت شدند. تمامی داروها بصورت تزریق IP (داخل صفاقی) مورد استفاده قرار گرفتند. میزان مرگ و میم، مدت زمان تأخیر مرگ و نیز یافته‌های پاتولوژیک، جزء داده‌ها بودند که نتایج آن با استفاده از تست آماری مناسب مورد آنالیز قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در این مطالعه بعنوان LD<sub>50</sub> در نظر گرفته شد. مشاهایی که تحت تأثیر این دوز قرار گرفتند، در عرض ۲۵±۱۵ دقیقه از بین می‌رفتند. نتایج پیش مداوای سدیم سلنتیت نشان داد که پس از دریافت سم تغییری در زمان مرگ ایجاد نشده ولی در یافته‌های پاتولوژیک کاهش قابل توجهی در عوارض کبدی (آدم، تغییرات چربی) نشان داده شد ( $p=0.02$ ). NAC نیز در دوزهای بکار رفته سبب بهبود قابل توجه عوارض کبدی و نیز حذف اثر نکروز گردید ( $p=0.0002$ ). گروه دریافت کننده ویتامین ث نیز تأخیر قابل توجهی در زمان مرگ در مقایسه با گروه کنترل نشان دارد ( $p=0.0005$ ). تأثیر سدیم سلنتیت در کاهش عوارض ریوی نیز قابل توجه بوده است.

**نتیجه‌گیری:** سدیم سلنتیت تأثیری در کاهش مرگ و میر و زمان آن نداشت و لی سبب بهبود یافته‌های پاتولوژیک می‌شود. ولی NAC سبب تأخیر مرگ و میر و بهبود قطعی عوارض کبدی می‌شود. از طرفی ویتامین ث نیز سبب تأخیر در مرگ می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** آلمینیوم فسفاید، فسفین، ضایعات کبدی، آنتی دوت.

### مقدمه

کشبورهای همچو اسید فسفیک (ALP) از دسته فسفین‌ها)، یک سم پروتوبلاسمیک است و با ممانعت از سترز آنزیمهها و پرتوتئینها تأثیر سمی خود را بر سلول زنده اعمال می‌کند (۱ و ۲). استفاده از این سم ابتدا از شبه قاره هند و

(۱)- هرینه این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۷۶ از اعیانات معاونین

پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

به منظور دست یابی به مواد داروئی است که قادر باشند آثار و تبعات مسمومیت شدید ناشی از ALP کاهش دهند. این مطالعه سعی دارد که با آزمایشات مکرر بر روی موشهای سوری که از ALP مسموم شده‌اند، راهی برای دست یابی به یک پادزه رمُؤثر بیاخد.

### مواد و روشها

#### ۱- حیوانات

موشهای سوری فربه وزن تقریبی ۲۰-۳۰ گرم از تزاد آلیینو که از انتیتو پاستور ایران (تهران) تهیه گردید مورد استفاده قرار گرفتند. موشهای در شرایط ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و در طی نگهداری دسترسی آسان به آب و غذای مخصوص داشتند. ۲۴ ساعت قبل از آزمایش موشهای تحت هیچ‌گونه استرسی قرار نگرفتند.

#### ۲- مواد

موادی که در این مطالعه بکار رفته شامل سه آلمینیوم فسفاید ۵۶ درصد (وارداتی از کشور هندوستان)، سدیم سلیت (Merk، آلمان)، N-استیل سیستئین یا NAC (Merk، آلمان)، سولفات مینیزیوم (Merk، آلمان) و ویتامین ث (دارویخن، ایران) بودند. به غیر از سه، یقیه مواد در سرم فیزیولوژی حل شده در حجم‌های حداقل ۱ml/۰ در هر ۱۰ گرم وزن بدن موش بصورت داخل صفاقی (I.P) تزریق شدند. سه ALP چون در آب قابل حل نمی‌باشد و از طرفی در محیط مایع، گاز فسفین آزاد می‌کند و از این طریق ضمن کاهش اثرات سمی آن ممکن است سبب مسمومیت افراد گردد، لذا در یک پایه روغنی (soybean oil) بصورت یک سوپسانیون یکنواخت پخش شده و به طریقه I.P تزریق گردید. تمامی محلولها تازه تهیه شدند. دوزهای مصرفی ALP ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۵۰، ۷۰، ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سدیم سلیت ۳mg/kg، NAC به مقدار ۱۰۰mg/kg و ۵۰۰mg/kg، ویتامین ث ۱۰۰۰mg بود.

مناطق شمالی جهت دفع آفات برنج مرسوم گردید(۳). مسمومیت با ALP اغلب بدبان خودکشی صورت می‌گیرد و در بزرگسالان متداول تراز نوجوانان است (۴). ALP در هند بعنوان یک داروی بسیار معمول و سریع الاثر جهت خودکشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). لذا فروش فرآورده‌های آن در مواردی اکیداً ممنوع است (۲). مواجهه شغلی نیز گهگاه در کارگران اتفاق می‌افتد که سبب بروز علائم مسمومیت مزمن می‌گردد (۶). متأسفانه در مناطق شمالی ایران موارد مسمومیت شدید حتی مرگ در اثر مصرف عمده یا اتفاقی این سم دیده شده است (۳). سالانه تعداد قابل توجهی در اثر مسمومیت ناشی از آن جان خود را از دست می‌دهند بعنوان مثال طی یک گزارش از کشور هندوستان نشان داده شد که از ۱۹۵ مسموم، ۱۱۵ نفر جان باختند (۶). در گزارش دیگر از این کشور میزان مرگ و میر ناشی از مسمومیت با فسفین‌ها بوزه آلمینیوم فسفاید ۴۹ درصد گزارش شد که علت عمدۀ مرگ، کولاپس قلب و عروق و آسیب‌های جدی بافت‌ها بود. طی مطالعات مستمر در استان مازندران از سال ۱۳۷۳ لغايت ۱۳۷۷، مشخص گردید که یکی از موارد ایجاد مسمومیت‌ها استفاده عمده از آلمینیوم فسفاید است که در این منطقه بنام قرص برنج معروف بوده و برای نگهداری برنج‌های انبار شده در مقابل آفات بکار می‌رود (۳). هرچند درصد مسمومیت با آن کم است ولی متأسفانه اکثر قریب به اتفاق موارد منجر به مرگ شده است (۷). با توجه به اینکه ALP یک سم مرگ‌آور است، فقدان آتشی دوت مشخص بعنوان یک جای حالی بزرگ در درمان مسمومیت ناراحت کننده می‌باشد. معمولاً میزان مرگ و میر متغیر بوده و از ۳۷-۱۰۰ درصد در نوسان است (۵). هرچند در سالهای اخیر مصرف آن محدودتر شده است، ولی هنوز آنقدر در دسترس می‌باشد که سالانه سبب فجایع انسانی گردد. دست یابی به پادزه این سم خطرناک که می‌تواند کمک مؤثری نماید، نیازمند صرف وقت و هزینه و مطالعات جدی است. این بررسی،

از بیهودگی حیوانات با کلروفرم و کشتن، آنها را بدقت تشریح کرده و نمونه‌هایی از چهار ارگان اصلی آنها (قلب، ریه، کلیه و کبد) برای تهیه لام پاتولوژی برداشته شد و سپس لام‌ها بوسیله پاتولوژیست خوانده شد. نتایج بررسی لام‌ها هم بصورت کیفی و هم کمی گزارش گردید. برای کمی کردن نتایج لام‌ها از مقیاسهای مخصوص از جمله McSween استفاده گردید<sup>(۹)</sup> و بر اساس آسیب‌های وارد به بافت به هر لام بین ۰ تا ۸ score داده شد و نهایتاً بر اساس *Alascore* داده شده آنالیز آماری بین یافته‌های گروههای تحت تجزیه و شاهد بعمل آمد. آثار تأخیری در حیوانات پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت مطالعه شدند.

#### ۴- آنالیز آماری:

داده‌ها با استفاده از تست‌های آماری Mann-Withney و Newmann-Keuls Post ANOVA Kruskal-Wallis H-test، 1-way Wilcoxon U test، ANOVA مورد آنالیز قرار گرفتند و اختلاف در هر نقطه با  $p < 0.05$  از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

#### یافته‌ها

##### ۱- تعیین LD50:

در این مطالعه بر اساس روش ذکر شده میزان LD50، برای سم آلمینیوم فسفاید با احتساب ۵۶ درصد فرم موجود، برای موشهای سوری مقدار  $40\text{ mg/kg}$  بددست آمد. موشهایی که تحت تأثیر این دوز قرار گرفتند در عرض  $15 \pm 35$  دقیقه از بین می‌رفتند. تعداد موشها در هر گروه از دوزهای دریافتی شش عدد بود.

##### ۲- تعیین دوز حاد و مزمن:

طی آزمایشات متعدد با گروههای شش تائی از موشها سه دوز تعیین گردید که دوز  $40\text{ mg/kg}$  از ALP بعنوان دوز حاد و  $20\text{ mg/kg}$  و  $10\text{ mg/kg}$  بعنوان دوز ایجاد آثار مزمن سه تعیین گردید. لازم به ذکر است که معیار اثرات حاد و مزمن مدت زمان تأخیر در مرگ حیوانات بود. بطوریکه گروهها

#### ۳- آزمایشات (روشها) یا روش مطالعه

این بررسی بصورت Laboratory Experimental Controlled Trial، با گروههای تحت آزمایش و شاهد در هر سری از آزمایشات اجراء گردید. آزمایشات طی مراحل ذیل انجام شده است:

(الف) تعیین LD50 سم (دوز متوسط کشنده سم): برای تعیین LD50 ابتدا حیوانات به گروههای ۶ تا ۱۰ قابی تقسیم شده و دوزهای مختلف  $10-90\text{ mg/kg}$  آلمینیوم فسفاید به گروهها بطور جداگانه بصورت IP تزریق گردید و در صد مرگ و میر و LD50 بدست آمد.

(ب) مطالعه اثرات حاد و مزمن سم: دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش از ALP بعنوان دوزهای مؤثر در مسمومیت مزمن و دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن ALP بعنوان دوز مؤثر در مسمومیت حاد مورد استفاده قرار گرفت تا اثرات پایه سم بدست آید. گروه کنترل صرفاً حامل ALP با حجم مساوی دریافت نمودند.

(ج) استفاده از آتشی دوت‌ها قبل و بعد از دریافت سم: در این مطالعه از آتشی دوتها احتمالی سدیم سلنتیت (به مقدار  $3\text{ mg/kg}$ ، ۵ دقیقه پس از تزریق سم در گروه تحت آزمایش)، N - استیل سیستین یا NAC (به مقدار  $100\text{ mg/kg}$  و  $50\text{ mg/kg}$  ۵ دقیقه بعد از تزریق سم، در گروه تحت آزمایش، سولفات مینیزیوم ( $3\text{ mg/kg}$ )،  $5\text{ mg/kg}$  ۵ دقیقه بعد از دریافت سم) و نهایتاً ویتامین ث ( $1000\text{ mg/kg}$  و  $500\text{ mg/kg}$ ) دقيقه پس از تزریق ALP در گروه تحت آزمایش) مورد استفاده قرار گرفتند. در هر سری از آزمایشات بطور همزمان از گروههای شاهد استفاده گردید. با این تفاوت که بجای ALP از حامل روغنی آن استفاده شد. در مورد سدیم سلنتیت به گونه‌ای دیگر نیز عمل شد. طبق گزارشات قبلی اثر سدیم سلنتیت در تقویت غشاء سلولی در صورتیکه سه روز متوالی با دوزهای  $3\text{ mg/kg}$  استفاده شود، بهتر است<sup>(۸)</sup> که به این دلیل، در یک سری از آزمایشات سدیم سلنتیت به ترتیب مزبور هم استفاده شد.

(د) آزمایشات پاتولوژیک: در هر سری از آزمایشات پس

در مقابله  $46 \pm 12$  دقیقه با  $p = 0.0005$  و  $-367/9 \pm -38/1$ ٪، ( $95\%CI = -367/9 \pm -38/1$ )، (جدول ۱).

ب) تغییرات بافتی  
نتایج پاتولوژی در گروههای مختلف نشان داد که عمده‌ترین تغییرات در کبد بوده و ALP در دوزهای  $40\text{mg/kg}$  در کبد سبب ادم شدید، پرخونی، التهاب دور رگ، ارتاش در رگ و تجمع لنفوسيت و انوزنوفيل شد. البته تا حدی تغییرات چربی در سلولها وجود داشت ولی چون اثر ماده بطور حاد بروز می‌نماید، لذا تغییرات نکروتیک دیده نشد. در دوزهای  $20\text{ mg/kg}$  آثار تأخیری دیده شد. مهمترین اثر پاتولوژیک در این دوز نکروز وسیع سلولهای کبدی است. score بدست آمده برای نکروز بر اساس جدول McSween برای گروه شاهد و گروه دریافت کننده سم ( $20\text{mg/kg}$ )، ۷ می‌باشد. آثار بافتی دوزهای مختلف ALP بدون در نظر گرفتن کنترل تفاوت معنی داری نشان داد ( $p = 0.0002$ )، (جدول ۲).

اثرات سم بر روی بافت ریه بصورت خونریزی، احتقان، ادم، ارتash فتوروفیل در مقایسه با گروه شاهد قابل توجه بود ( $p = 0.0002$ ). سم روی قلب و کلیه اثرات قابل توجهی نداشت ( $p > 0.05$ ).

تأثیر آتشی دوتهاي احتمالي نيز مشخص گردید. سدیم سلنيت بصورت پيش مداوا كاهش قابل توجهی در عوارض کبدی از جمله ادم و تغییرات چربی نسبت به گروه شاهد (گروه فقط سم) نشان داد ( $p = 0.012$ ). سدیم سلنيت بر روی بافت ریه نيز اثر کاهش سمیت قابل توجهی داشت ( $p = 0.013$ ). نتایج اثرات بافتی NAC نیز نشان داد که NAC در دوزهای  $50$  و  $100$  کاهش قابل توجهی در آسیب‌های بافتی ایجاد می‌کند. دوز  $100\text{mg/kg}$  و  $50\text{mg/kg}$ ، اثرات بافتی ( $40\text{mg/kg}$ ) ALP را کاهش می‌دهد ( $p = 0.02$  و  $p = 0.0031$ ). دوزهای  $100\text{mg/kg}$  و  $50\text{mg/kg}$  NAC، ساعت ممانعت از بروز آثار تحریبی در مسمومیت مزمن ALP با دوز  $20\text{mg/kg}$  می‌شود و این اثر بسیار قابل توجه است ( $p = 0.002$ ) (جدول ۲). آثار

پس از دریافت دوز  $40\text{mg/kg}$  بطور متوسط  $35$  دقیقه از بین می‌رفتند. در حالیکه پس از دریافت دوزهای  $10-20$  میلی گرم زمان تأخیر مرگ حتی به  $24-48$  ساعت افزایش Newmann-Keuls. می‌یافتد که در این مورد از تست post ANOVA استفاده گردید و تفاوت بین گروهها با  $p < 0.01$  معنی دار بود. در همه موارد لامهای پاتولوژیک از اعضاء قلب، ریه، کبد و کلیه موشهای سریهای مختلف تهیه گردید و از نظر کیفی و کمی بر اساس استاندارد مربوطه، رتبه بندی شدند.

۳- اثر آتشی دوتهاي احتمالي  
دوتهاي مختلف سم در مقابل آتشی دوتهاي احتمالي مثل سدیم سلنيت روزانه ( $3\text{mg/kg}$ ) طی سه روز قبل از دریافت سم، بصورت تک دوز و بعنوان پيش مداوا دریافت پremedication و نيز تزریق  $5$  دقیقه بعد از دریافت سم  $3\text{mg/kg}$  در سریهای مختلف آزمایش به میزان هر سری  $5$ ،  $100\text{mg/kg}$  برای هر موش)، NAC (به مقدار  $50$  و  $100\text{mg/kg}$  دقیقه پس از دریافت سم)، سولفات منیزیوم (به مقدار  $3\text{mg/kg}$ ،  $5$  دقیقه پس از دریافت سم) و ویتامین ث ( $500-1000$  میلی گرم بر کیلوگرم،  $5$  دقیقه پس از دریافت سم) مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج به شرح ذیل می‌باشند:

#### الف) نتایج پيش مداوای سدیم سلنيت

پس از دریافت سم تغییری در زمان مرگ نسبت به گروه شاهد ایجاد نشد. این نتایج تفاوت قابل ملاحظه‌ای با داده‌های حاصل از تزریق سدیم سلنيت پس از دریافت سم نداشتند ( $p = 0.062$ ). در دوزهای  $100\text{ mg/kg}$  NAC سبب تأخیر قابل ملاحظه‌ای در مرگ حیوانات پس از سم  $138 \pm 13$  دقیقه ( $40\text{mg/kg}$ ) نسبت به گروه شاهد گردید ( $p = 0.001$  و  $p < 0.001$ ). در گروه دریافت کننده سولفات منیزیوم تغییر قابل توجهی در میزان مرگ و میر و زمان تأخیر مرگ دیده نشد. ولی گروههای دریافت کننده ویتامین ث تأخیر قابل توجهی در زمان مرگ در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ( $250 \pm 17$

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار استاندارد (mean $\pm$ SEM) زمان تأخیر در مرگ ناشی از ALP در گروههای آزمایش.

حدود اعتماد ٪/۹۵CI	ارزش P	زمان تأخیر گروه دارو (پیش مداوا)	زمان تأخیر گروه کنترل (سالین)	زمان (دقیقه)	گروهها
-	p > 0.05	۳۹ ± ۱۴	۲۵ ± ۱۵	آلومینیوم فسفایدو سالین	
-	p > 0.05	۴۵ ± ۱۶	۴۲ ± ۱۲	آلومینیوم فسفاید و سدیم سلنتیت	
-۹۲/۱۹ و -۳۷/۳	0.001	۱۳۸ ± ۱۳	۴۵ ± ۲۰	آلومینیوم فسفاید و NAC	
-۲۶۷/۹ و -۳۸/۱	0.0005	۲۰۰ ± ۱۷	۴۶ ± ۱۲	آلومینیوم فسفاید و ویتامین C	

آلومینیوم فسفاید (ALP) = ۴۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 سدیم سلنتیت = ۳ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 ان-استیل سیستین (NAC) = ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 ویتامین ث = ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 سالین = ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن

جدول ۲. تغییرات عوارض کبدی ALP پس از آنتی دوت های احتمالی بر اساس جدول McSween در گروههای آزمایش.

نوع درمان	قبل از آنتی دوت	پس از آنتی دوت	ارزش P
آلومینیوم فسفاید و سالین	۵-۸	۵-۸*	-
آلومینیوم فسفاید و سدیم سلنتیت	۱-۲	۵-۸	0.012
آلومینیوم فسفاید و NAC	۰-۱	۵-۸	0.002

\* اعداد، نشان دهنده وضعیت تخریب یا عدم تخریب بافتی طبق جدول McSween می باشد.

= بدون علامت، ۱ = خفیف، ۳ = متوسط، ۵ = شدید، ۸ = خیلی شدید برای آنالیز آماری نیز از روش های ناپارامتری استفاده شده است.  
 آلومینیوم فسفاید (ALP) = ۴۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 سدیم سلنتیت = ۳ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 ان-استیل سیستین (NAC) = ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن  
 سالین = ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن

از ۳۵ دقیقه سبب مرگ حیوان می شود. بنتظر می رسد که عمدۀ ترین عامل مرگ و میر در این مدت کوتاه شوک قلبی باشد. ممکن است اثر سمی آلومنیوم فسفاید که شامل ادم شدید، پر خونی و درجاتی از نکروز بافتی ناشی از آسیب عده فوق کلیوی بوده و بدین ترتیب میزان کورتیزول به شدت پائین آمده و نهایتاً شوک کاردیوژنیک بروز نماید (۱۰ و ۱۱). ممکن است آسیب های شدید قلبی ناشی از آزاد شدن واسطه های reactive اکسیژن، باشد (۱۲). در بررسی پاتولوژیک نمونه های تهیه شده از کبد، کلیه، قلب

بافتی سولفات منیزیوم و ویتامین ث در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت.

### بحث

در این بررسی، اثرات حاد و مزمن دوزهای مختلف آلومنیوم فسفاید مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین تلاش شد که روی بعضی از آنتی دوت های احتمالی کار شود. یافته ها نشان داد که سم مزبور در دوزهای ۴۰mg/kg در موش سوری، سبب آثار حاد شده و بطور متوسط پس

ماده، سدیم سلنتیت است که به دو صورت پیش مداوا (premedication) طی سه روز و سه دوز و نیز تجویز پس از تماس با سم مصرف گردید. از آنجایی که سم آلمینیوم فسفاید بعلت ایجاد استرس اکسیداتیو سبب افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و نیز تسریع در پراکسیداسیون چربی می‌شود(۲۴ و ۲۳)، بنظر می‌رسد که عواملی که سبب مهار پراکسیداسیون چربی می‌شوند از جمله سدیم سلنتیت (۸) بتوانند در این زمینه نقش داشته باشند. در این بررسی مشخص شد که استفاده از سدیم سلنتیت چه بصورت پیش مداوا یا تزریق فوری پس از سم، اثری بر روی مدت زمان مرگ و میر ناشی از سم در گروه تحت آزمایش با گروه شاهد ندارد. اما سدیم سلنتیت بصورت پیش مداوا قادر است آثار بافتی ناشی از سم را روی کبد بطور قابل توجهی کاهش دهد ( $P=0.012$ ). همچنین این ماده اثر سم را روی ریه نیز کاهش داد ( $P=0.013$ ). این مسئله نشان می‌دهد که هرچند سدیم سلنتیت تأثیری بر زمان مرگ و میر حیوانات نداشته است ولی کاهش چشمگیری در آثار بافتی ناشی از سم بصورت پیش مداوا داشته است. لذا در جای خود می‌تواند حائز اهمیت باشد. بعبارت دیگر، افزودن این ماده تا حد مجاز به رژیم غذائی ممکن است در ایجاد مقاومت احتمالی در مقابل مسمومیت‌های ناشی از آلمینیوم فسفاید مورد توجه باشد. هرچند برای اثبات کارائی آن، نیاز به مطالعات عمیق‌تر در این زمینه است. لازم به توضیح است که مصرف سدیم سلنتیت بصورت فوری تأثیری بر تخریب بافت ناشی از سم نداشته است. از جمله مواد دیگری که می‌تواند بعنوان یک آنتی دوت احتمالی مورد توجه باشد، N - استیل سیستئین است که بعنوان پادزهر اختصاصی متابولیت سمی استامینوفن مطرح است(۲). NAC با تأمین گروههای SH- قادر است جفت الکترونهای غیر پیوندی خود را در اختیار متابولیت‌های شدیداً واکنش دهنده الکتروفیل قرار داده و آنها را غیرفعال نمایند. لذا عامل بسیار مؤثری در پیشگیری از نکروز کبدی می‌باشد.

وریه، درجات متفاوتی از احتقان، ادم، ارت翔 اخ لوکوسیتیک، خونریزی، تغییرات اندک چربی و حالات نکروتیک و نیز تغییراتی ناشی از هیپوکسی سلولی دیده شد. این تغییرات در مطالعات دیگر هم دیده شد (۱۴ و ۱۳). اما در مسمومیت‌های مزمن که با دوزهای  $10\text{mg/kg}$  و  $20\text{mg/kg}$  وزن بدن موشهای، ایجاد گردید، تغییرات بافتی به نفع نکروز بیشتر است (جدول ۲). بیشترین آسیب در بافت‌های کبدی و سپس ریه‌ها دیده شد. مهمترین آسیب کبدی نکروز بود. البته تغییرات بافتی غیر از نکروز بطور غیر وابسته به دوز ایجاد گردید. ولی نکروز بافت‌های کبدی در دوزهای  $20\text{mg/kg}$  دیده شد. این نشان می‌دهد که شرایط ایجاد نکروز کبدی باید فراهم گردد. بنظر می‌رسد که یکی از علت‌های اصلی مرگ در اثر مسمومیت‌های غیر حاد با آلمینیوم فسفاید در انسان، نکروز سلولهای اساسی از جمله سلولهای کبدی و قلبی باشد. البته در این مطالعه پس از کبد، ریه تغییرات بافتی نسبتاً قابل توجهی داشت، ولی قلب و کلیه در موشهای در پاسخ به آلمینیوم فسفاید تغییرات چشمگیری از خود نشان ندادند. هرچند در بعضی از مطالعات که در افراد پس از مرگ بعمل آمده است، عمدۀترین آسیب‌ها در بافت‌های ریه دیده شد (۱۵). علاوه بر این تغییرات بافتی، یافته مهم دیگر در مسمومیت بادوزهای کم، تأخیر در مرگ بود که گاهی با دوزهای کمتر ( $10\text{mg/kg}$ ) این زمان حتی به  $48$  ساعت به تعویق می‌افتد. چنین تغییراتی در مسمومیت‌های انسانی که اغلب به قصد خودکشی اتفاق می‌افتد دیده می‌شود (۱۶-۱۸). بنابراین با عدم مشاهده عوارض جدی در ساعات اولیه مسمومیت نباید از پیگیری مسموم در ساعات بعدی سرباز زد. متأسفانه تاکنون اقدام بر جسته‌ای در دست یابی به آنتی دوت اختصاصی مسمومیت با این سم خط‌ناک صورت نگرفته است. هرچند در این زمینه تلاش‌هایی صورت می‌گیرد (۱۹-۲۲). در این مطالعه  $4$  ماده که می‌توانند بعنوان آنتی دوت احتمالی آلمینیوم فسفاید مطرح باشند، بکار رفته‌اند. اولین

مسوم با مانیتورینگ مداوم قلبی و نیز استفاده از عوامل آنتی آریتمی، افزایش می باید و از طرفی تجویز سولفات منیزیوم بقاء را بهبود نمی بخشد (۲۵). اما در گزارش دیگر مشخص شد که تجویز سولفات منیزیوم میزان مرگ و میر را در گروه دریافت کننده نسبت به گروه شاهد بطور چشمگیری کاهش می دهد (۲۰ نفر در مقابل ۴۴ نفر) (۲۳). بنظر می رسد که آلمینیوم فسفاید با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب کاهش منیزیوم سلولی شده و میزان گلوتاتیون (GSH) وابسته به منیزیوم کاهش می باید. بنابراین، این مسئله سبب افزایش حساسیت به آسیب ناشی از رادیکالهای آزاد اکسیژن و تسريع عمل peroxidation می شود (۲۳ و ۲۴). لذا تحت این شرایط از سولفات منیزیوم برای مسمومیت ناشی از ALP استفاده می شود. در این مطالعه سولفات منیزیوم تغییر قابل توجهی در میزان مرگ و میر ناشی از سم ایجاد نکرد. در این بررسی آثار پاتولوژیک سولفات منیزیوم مطالعه نشد. با توجه به اینکه اثر آنتی اکسیدان در کاهش مسمومیت ناشی از سم می تواند مؤثر باشد (۲۳)، از ویتامین ث استفاده شد. ویتامین ث با دوزهای مورد استفاده نسبت به گروه شاهد نشان داد (۰٪ = p). هرچند اثر جالب توجه است، ولی جهت اطمینان از این اثرات نیاز به مطالعات عمیق تر تجربی و کارآزمایی های کنترل شده بالینی است. شاید بتوان در مسمومیت های ناشی از آلمینیوم فسفاید تا حد مجاز از ویتامین ث استفاده نمود، اما به شرطی که به سرعت پس از مسمومیت از آن استفاده شود.

### پیشنهادات

- عدم استفاده از سم آلمینیوم فسفاید یا هرگونه فرآورده هایی که حاوی مواد فسفین دار است و جایگزین کردن آن با مواد کم خطر.
- در صورت توزیع این سم در مناطق مختلف ایران، باید

با توجه به اینکه فسفین ها می توانند نقش رادیکالهای آزاد اکسیدان در تخریب بافت ها داشته و نیز عوامل ایجاد کننده نکروز و تغییرات چربی را افزایش دهند (۲۳ و ۲۴)، بنظر می رسد که عوامل تأمین کننده الکترون، قادر باشند که از آثار بافتی سموم مذبور از جمله آلمینیوم فسفاید ممانعت بعمل آورند. نتایج تأثیر NAC در این مطالعه جالب توجه بود. در این مطالعه مشخص شد که NAC ضمن اینکه افزایش قابل توجهی در زمان تأخیری مرگ در گروه دریافت کننده NAC نسبت به گروه شاهد ایجاد می کند (۰٪ < p)، بلکه آثار تخریبی سم روی بافت کبدی را کاهش می دهد. جالب تر اینکه NAC اثرات نکروتیک مسمومیت مزمن با دوز ۲۰ mg/kg سم را بکلی از بین می برد و این اثر در مقایسه با شاهد بسیار قابل توجه است. البته NAC تأثیر بسزائی در پیشگیری از آسیب های بافتی در بافت های دیگری غیر از کبد از خود نشان نداد. این ممکن است ناشی از حساسیت بسیار زیاد سلولهای کبدی به تخلیه گلوتاتیون ناشی از سم باشد (۲۳). این مسئله عامل اصلی تخریب سلولهای کبدی در مقابل عوامل بشدت الکتروفیل است. لذا، نقش NAC می تواند در این مورد قابل توجه باشد ولی هنوز تاریخی در مرحله عمل و پیشنهاد برای درمان مسمومیت ها نیاز به مطالعات کنترل شده تجربی و سپس در صورت امکان بالینی است. اما این نمی تواند دلیل قاطعی بر عدم مصرف یا منع مصرف NAC در موارد مسمومیت با سم باشد. بنظر می رسد در صورت دسترسی و به محض مسمومیت، بتوان از NAC در مقداری توصیه شده استفاده نمود.

گزارشات متعددی در دست است که نشان می دهد در مسمومیت با آلمینیوم فسفاید میزان منیزیوم کم می شود (۲۴ و ۲۵). البته در بعضی از گزارشات، نشان داده شد که میزان منیزیوم افزایش می باید (۱۶). تصحیح غلط میزان منیزیوم در موارد هیپومنیزیومی با استفاده از سولفات منیزیوم می تواند نقش مهمی در پیشگیری از مرگ و میر داشته باشد (۲۰). ولی مطالعات نشان داده است که بقاء

همچنین در صورتیکه حال عمومی بیمار نسبتاً خوب است ولی بدلیل ایجاد آثار تأخیری باید حداقل تا ۷۲ ساعت تحت نظر مستقیم قرار داشته باشد، در این مدت هم می‌توان از NAC استفاده نمود.

تقدیر و تشکر  
از شورای محترم پژوهشی دانشگاه که نسبت به تصویب و تأمین اعتبار این پروژه مهم اهتمام ورزیدند، تشکر می‌گردد. از همکاریهای سرکار خانم ماریا هاشمی کارشناس محترم آزمایشگاه فارماکولوژی و جناب آقای قلی اسدالهزاده متصدی آزمایشگاه در آماده سازی آن نیز قدردانی می‌گردد.

حتی الامکان از دسترس اطفال و افرادی که از نظر روحی متعادل نیستند، دور نگهدارشته شود.

- افزایش آگاهی کادر درمانی و نیز سیستم هایی که با این مواد سر و کار دارند و تجهیز بیمارستانهای مربوطه در صورت امکان.

- انجام مطالعات بیشتر در تأیید یافته های مختلف از جمله یافته های این مطالعه بالاخص مطالعات کنترل شده تجربی و بالینی.

- پیشنهاد می شود که در لحظات اولیه مسمومیت با آلومینیوم فسفاید برای اطمینان، از NAC و ویتامین ث استفاده شود و بیمار تحت آزمایشات مکرر کبدی و سایر فاکتورهای بیوشیمیایی همراه با تصاویر بالینی قرار گیرد.

\*\*\*\*\*

## References

1. Goswami M, Bindal M, Sen P, Gupta SK, Avasthi R, Ram BK. Fat and oil inhibit phosphine release from aluminium phosphide: its clinical implication. Indian J Exp Biol 1994; 32(4): 647-649.
2. Schelble T. Phosphine and phosgene, in: Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose, third edition, W.B. Saunders Co, 1998; pp: 963-965 , 872-873.
3. مقدم نیاع، عبدالهی م. بررسی مسمومیت های حاد شهرستان بابل طی سالهای ۱۳۷۳ الی ۱۳۷۵، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۷: ۲۶-۳۹.
4. Aluminium phosphide and phosphine, in: Diagnosis and management of common poisoning. 1995; pp: 317-320.
5. Ellenhorn M. Metals and related compounds, in: Textbook of medical toxicology. chapter 67, 1998; pp: 1657-1659.
6. Singh S, Singh D, Wif N, Jit I, Sharma BK. Aluminium phosphide ingestion: A clinico -pathologic study. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34(6): 703-706.
7. مقدم نیاع، حدادی م. بررسی مسمومیت های حاد شهرستان کنبد (۱۳۷۲). مجموعه خلاصه مقالات چهارمین کنگره سراسری مسمومیت ها- تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۴.
8. Yazdanpanah H, Roshanzamir F, Shafagi B, Faizi M, Elhami M, Rasekh H. Assessment of possible protective roles of selenium, zinc, and Cis-stilbene oxide against acute T-2 toxin poisoning: a preliminary report. Nat Toxins 1997; 5(4): 133-5.
9. Macsween RM, Scheuer PJ. Pathology of the liver, 3rd ed. 1994.
10. Chugh SN, Ram S, Sharma A, Arora BB, Saini AS, Malhotra KC. Adrenocortical involvement in aluminium

- phosphide poisoning. Indian J Med Res 1984; 90: 289-294.
11. Siwach SB, Dua A, Sharma R, Sharma D, Mehla RK. Tissue magnesium content and histopathological changes in non-survivors of aluminium phosphide poisoning. J Assoc Physicians India 1995; 43(10): 67-68.
  12. Lall SB, Sinha K, Mittra S, Seth SD. An experimental study on cardiotoxicity of aluminium phosphide. Indian J Exp Biol 1997; 35(10): 1060-1064.
  13. Arora B, Punia RS, Kalra R, Chugh SN, Arora DR. Histopathological changes in aluminium phosphide poisoning. J Indian Med Assoc 1995; 93(10): 380-381.
  14. Misra UK, Tripathi AK, Pandey R, Bhargava B. Acute phosphine poisoning following ingestion of aluminium phosphide. Hum Toxicol 1988; 7(4): 343-345.
  15. Singh RB, Rastogi SS, Singh DS. Cardiovascular manifestations of aluminium phosphide intoxication. J Assoc Physicians India 1989; 37(4): 590-592.
  16. Singh RB, Sharija RB, Sharma VK. Can aluminium phosphide cause hypermagnesaemia? a study of 121 patients, Magnes Trace Elem 1990; 9(4): 212-218.
  17. Rumack BH, Augenstein WL. Analgesics; in: Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose, 2nd edition, 1990; pp: 893-908.
  18. Patial RK, Bansal SK, Kashyap S, Sharma AK, Sharma B. Hypoglycemia following zinc phosphide poisoning. J Assoc Physicians India 1990; 38(4): 306-307.
  19. Rowe FP, Swinney T, Bradfield A. Field trials of the rodenticide gophacide against wild house mice (*Mus musculus L.*). J Hyg Lond 1975; 74(1): 109-114.
  20. Chugh SN, Kumar P, Aggarwal HK, Sharma A, Mahajan SK, Malhotra KC. Efficacy of magnesium sulphate in aluminium phosphide poisoning, comparison of two different dose schedules. J Assoc Physicians India 1994; 42(5): 373-375.
  21. Jaraczewska W, Kotwica M, Jarosz A, Kolacinski Z. Telephone toxicological information service on pesticide poisonings. Prezegh Lek 1997; 54(10): 731-733.
  22. Bouzoubaa A, Benkiran A, Chraibi N, El-Makhlouf A. Treatment of poisoning by aluminium phosphide ingestion: experimental approach. J Toxicol Clin Exp 1988; 8(3): 193-199.
  23. Chugh SN, Kolley I, Kakkar R, Chugh K, Sharma A. A critical evaluation of anti peroxidant effect of intravenous magnesium in acute aluminium phosphide poisoning. Magnes Res 1997; 10(3): 225-230.
  24. Abder-Rahma H. Effect of aluminium phosphide on blood glucose level. Vet Hum Toxicol 1999; 41(1): 31-32.
  25. Siwach SB, Singh P, Ahlawat S, Dua A, Sharma D. Serum and tissue magnesium content in patients of aluminium phosphide poisoning and critical evaluation of high dose magnesium sulphate therapy in reducing mortality. J Assoc Physicians India 1990; 42(2): 107-110.