

بر آن آفرین کافرین آفرید
مکان و زمان و زمین آفرید





Organophosphorous Overdose

دکتر ابوالقاسم لعلی

متخصص طب اورژانس

ارگانوفسفات‌ها شایعترین آفت‌کش (**pesticide**) مورد استفاده در دنیا هستند. در ایران مصرف آن به قصد خودکشی به علت مسائل **cultural** دیده می‌شود و بعد از مسمومیت با مواد مخدر شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر را تشکیل می‌دهد.

این ترکیبات عوامل شیمیایی قوی موسوم به گازهای اعصاب نیز هستند.

در هر صورت ارگانوفسفات‌ها بدلیل اثرشان به عنوان آفت‌کش و همچنین حذف سریع از محیط استفاده گسترده‌ای دارند. معمولاً از طریق ریه‌ها، دستگاه گوارش، پوست، غشای محیطی و ملتحمه جذب می‌شوند ولی شایعترین شکل تماس که در اورژانسها با آن مواجه می‌شویم مصرف خوراکی به قصد **suicide** است.

کودکان به شکل اتفاقی ممکن است با این سم تماس پیدا کنند.

شایعترین فرم مسمومیت از راه استنشاقی و شدیدترین فرم مسمومیت از راه خوراکی است.

سمیت ترکیبات ارگانوفسفره متفاوت است :

- 1- (Severe) گروه شدیداً توکسیک ارگانوفسفات ها که عمدتاً برای اهداف کشاورزی و جنگی به کار می روند. ارگانوفسفات مناسب جهت اهداف کشاورزی **پاراتیون (Parathion)** می باشد و همچنین ارگانوفسفات جهت اهداف جنگی شامل گازهای شیمیایی **Sarin ، Soman ، Tabun و VX** است که مسمومیت با آنها به شدت خطرناک و ممکن است سبب مرگ شود.
- 2- (Moderate) گروه با سمیت متوسط که عمدتاً به عنوان حشره کش برای حیوانات استفاده می شود که می توان به **Chlorpyrifos** اشاره کرد.
- 3- (Mild) آنها که سمیت کمی دارند و برای مصرف خانگی و زمین گلف استفاده می شوند که می توان به **مالاتیون (malathion)** ، **دیازینون (diazinon)** و ... اشاره کرد.

در مسمومیت با ارگانوفسفره معمولاً ابتدا علائم **موسکارینیک** ، بعد علائم **CNS** و سپس علائم **نیکوتینیک** بروز می کند.

علائم موسكارينيك : سرفه ، ويز ، تنگي نفس ، برونكوره ، برونكواسپاسم ، ادم ريه (ARDS) ، سيانوز ، رينيت ، آب ريزش از بيني ، ترشح زياد بزاق (سيالوره يا salivation) ، اشك ريزش (lacrimation) ، ديافورز ، عرق زياد ، بي اختياري ادرار و مدفوع ، تهوع ، استفراغ ، درد گرامپي شكم ، اسهال ، تنسموس ، براديكاردي ، هيپوتانسيون ، تاري ديد و ميوز

علائم نيكوتينيك : فاسيكولاسيون و ضعف (**weakness**) عضلات از جمله عضله
ديافراگم ، تاكيكاردي ، هيپرتانسيون خفيف ، رنگ پریدگی ، ميدرياز ، هيپرگليسمي

علائم سيستم عصبي مركزي (CNS): سردرد ، اضطراب ، گيجي ، بي قراري ، بي خوابي ، كابوس ، خواب آلودگي ، تيرگي شعور (Confusion) ، لتارژي ، ترمور ، آتاكسي ، ديس آرترې ، واكنشهاي ديستونيك ، هيپوتانسيون ، دپرسیون تنفسي ، رفتار نامناسب ، تشنج ،

علائم تماس با ارگانوفسفات‌ها بستگی به نوع ماده ، مقدار و مسیر ورود دارد.

علائم اولیه می‌تواند از فرم خفیف مثل يك سندروم مشابه آنفلوآنزا تا وضعیت تهدید کننده حیات تفاوت کند. بنابراین بعید نیست که بیمار مثلاً با علائم گوارشی به اورژانس مراجعه کند و به خانه فرستاده شود و چند ساعت بعد با دیسترس تنفسی برگردد.

استنشاق قابل توجه گاز عصبی **sarin** می‌تواند طی پنج دقیقه ایست تنفسی بدهد. گرچه مسمومیت با ارگانوفسفات‌ها معمولاً طی 4-12 ساعت اتفاق می‌افتد و مسمومیت کامل تا 24 ساعت می‌تواند ظاهر شود.

علائم باليني

تجمع استیل کولین علائم و نشانه‌های تماس حاد با ارگانوفسفات را ایجاد می‌کند.

علائم و نشانه‌های گوارشی معمولاً در ابتدا بعد از خوردن ارگانوفسفات‌ها ایجاد می‌شود. تماس با آئروسول به طور تپیک خود را با شکایات تنفسي و چشمي نشان می‌دهد.

علائم بالینی

برای تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره علائم سه گانه (تریاد) وجود دارد :

1- بزاق فراوان (سیالوره) و اشک ریزش

2- مردمک‌های میوز

3- ضعف (**weakness**)

هر بیماری با این علائم به اورژانس مراجعه کرد تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره برای او مدنظر قرار گیرد.

علائم بالینی

در مسمومیت با ارگانوفسفره مردمک‌های میوز دیده می‌شوند البته ممکن است در هنگام ویزیت بیمار در اورژانس مردمک‌های میدریاز دیده شود که می‌تواند مربوط به عوامل زیر باشد:

1- تجویز آتروپین

2- علائم نیکوتینیک

3- هیپوکسی

برای به خاطر سپردن علائم مسمومیت می‌توان واژه **“DUMBBELS”** را در نظر گرفت. (**defecation, urination, miosis, bronchospasm or bronchorrhea, emesis, (lacrimation, salivation**

در مسمومیت با ارگانوفسفره ممکن است در نتیجه فعالیت سمپاتیک در عضله صاف احتباس ادرار و برونکودیلاتاسیون دیده شود.

در مسمومیت با ارگانوفسفره تظاهرات قلبی و عروقی ممکن است دیده شود.

بیمار گاهی در ابتدا با تاکیکاردی سینوسی ویزیت می‌گردد و چنانچه شدت مسمومیت بیشتر شود برادیکاردی سینوسی ملاحظه گردد.

ممکن است فاصله PR طولانی و بلوک‌های دهلیزی بطنی با درجات مختلف وجود داشته باشد. همچنین فاصله QT طولانی و به ندرت **Torsades de points** ملاحظه گردد.

در مسمومیت با ارگانوفسفره مهمترین علت مرگ و میر بیماران مربوط به کمپلیکاسیون های ریوی می باشد.

یکی از اتفاقاتی که در بیمار مسموم با ارگانوفسفره دیده می شود مربوط به زمانی است که بیمار به دستگاه ونتیلاتور متصل است و تحت تنفس مکانیکی می باشد. با توجه به هوشیاری بیمار ، وی را ممکن است اکستوبه کنیم و به علت ضعف عضلات دیافراگم بعد از اکستوباسیون قادر به تنفس خود بخودی در ساعات آینده نباشد و بیمار مجدداً دچار افت اشباع اکسیژن خون شریانی یا آپنه گردد.

علائم باليني

تجمع استیل کولین در رسپتورهاي نیکوتینیک سبب فعالیت عضله اسکلتی می‌گردد که خود را به صورت ضعف (**weakness**) یا فاسیکولاسیون نشان می‌دهد که به نظر بعضی قابل اعتمادترین علائم مسمومیت با این سم می‌باشد.

ابنورمالیتی عصب جمجمه ناشایع است.

سندرم اینترمدیت (intermediate syndrome)

به ندرت در مسمومیت با ارگانوفسفره بیمار بهبودی ظاهری پیدا می‌کند و علائم کولی نرژیک فروکش می‌یابد و در 96_24 ساعت بعد علائم سندرم اینترمدیت بروز می‌کند.

شایع‌ترین علائم ضعف عضلات قسمت فوقانی بدن ، فلج اعصاب جمجمه و آرفلکسی می‌باشد. فاسیکولاسیون و افت سطح هوشیاری به ندرت دیده می‌شود. ضعف عضلات به سمت دیسترس تنفسی و پارالیزی پیشرفت می‌کند. بیشتر عضلات صورت ، خارج چشمی ، کام ، تنفسی و پروگزیمال اندام‌ها درگیر می‌شوند.

برای پیشگیری از ایجاد سندرم اینترمدیت درمان با دوز بالای پرایدوکسیم توصیه می‌شود.

در مسمومیت با ارگانوفسفره به ندرت علائم اکستراپیرامیدال مانند رژیدیته دیده شود که تا چند هفته ادامه یابد.

علائم باليني

در مسمومیت با ارگانوفسفره ممکن است به شکل تأخیری انسفالوپاتی یا نوروپاتی (مانند آکسونوپاتی ، میلینوپاتی و نوروپاتی **transmission**) دیده شود.

بهترین راه تشخیص مسمومیت با ارگانوفسفره با شرح حال و معاینه بیمار است. بیمار ممکن است دچار میوز ، افزایش ترشحات راه هوایی ، سیالوره ، اشکریزش ، برادیکاردی ، شکایت گوارشی و بوی سیر (**garlic**) از دهان باشد. بیمار ممکن است به سمت کما ، آتاکسی ، سایکوز ، تنگی نفس ، سیانوز ، ادم ریه ، فاسیکولاسیون ، ضعف و فلج پیشرفت کند.

برای تشخیص بیماری می توان از سنجش سطح کولین استراز سرم یا گلبول های قرمز استفاده کرد که در مسمومیت با ارگانوفسفره کاهش می یابد. سطح کولین استراز سرم قبل از سطح کولین استراز گلبول های قرمز افت می کند و یک شاخص حساس تماس با ارگانوفسفره است. کاهش 25% یا بیشتر از سطح کولین استراز گلبول های قرمز یک شاخص واقعی مسمومیت با ارگانوفسفره است.

در مسمومیت با ارگانوفسفره توجه فوری به راه هوایی و اکسیژناسیون کافی لازم است. انتوباسیون با لوله تراشه و اتصال به دستگاه ونتیلاتور در مسمومیت شدید به دلیل ترشحات راه هوایی ، کاهش سطح هوشیاری یا ضعف عضلات تنفسی لازم است.

در صورت لزوم برای بیهوشی بیمار نباید از داروی سوکسینیل کولین استفاده کرد.

تهویه کافی در این بیماران از اهمیت زیادی برخوردار است ، بیمار باید در **ICU** بستری گردد و به پالس اکسیمتری و مونیتورینگ قلبی متصل باشد.

لاواژ معده در بیماران در مواردی که زود پس از مصرف خوراکی مراجعه کنند باید مدنظر قرار گیرد. باید به فکر پیشگیری از آسپیراسیون احتمالی باشیم.

از شارکول به عنوان ماده جاذب استفاده می شود هرچند که در بعضی از انواع ارگانوفسفره مانند مالاتیون اثر ندارد. در صورت عدم وجود اسهال می توان از یک ماده مسهل مانند سوربیتول به همراه شارکول استفاده کرد.

برای مسمومیت با ارگانوفسفره دو آنتی دوت در نظر گرفته می شود :

1- آتروپین (**Atropin**)

2- پرایدوکسیم (**Pralidoxime**)

آنتی دوت فیزیولوژیک مسمومیت با ارگانوفسفره آتروپین است که با استیل کولین در سیناپسها رقابت می کند و آثار موسکارینی و **CNS** را خنثی می کند ولی تأثیری روی رسپتورهای نیکوتینی ندارد بنابراین ضعف و فلج عضلانی ادامه دارد که باید پرایدوکسیم به همین منظور تجویز شود.

آتروپین به ویژه در خشک شدن ترشحات اضافی مفید بوده و باعث بهبود وضعیت تنفسی می‌گردد.

آتروپین باید به محض شك به مسمومیت به ارگانوفسفره در حالیکه پاسخ بیمار به دقت تحت نظر قرار می‌گیرد مورد تجویز واقع شود.

دوز آتروپین **1-2 mg** (برای اطفال **0.05 mg/kg**) به فاصله هر 2-3 دقیقه می‌باشد. تجویز آتروپین آنقدر ادامه می‌یابد تا ترشحات بدن خشک شود.

آنچه که در مسمومیت با ارگانوفسفره به طور نسبتاً شایع دیده می‌شود این است که گاهی مجبور می‌شویم به میزان 1-2 میلی‌گرم پشت سرهم یا به فاصله 2-3 دقیقه برای بیمار آنقدر تجویز کنیم تا مخاط دهان خشک گردد. به همین منظور ممکن است مجبور به استفاده از مثلاً 50 یا 100 یا 200 عدد یا حتی بیشتر آمپول آتروپین گردیم.

برای درمان **maintenance** آتروپین می توان هر وقت بیمار دچار علائم کولی نرژیک مانند ترشح زیاد بزاق یا اشک ریزش شد دوباره آتروپین به میزان 1-2 میلی گرم به فاصله هر 2-3 دقیقه تکرار شود و تا خشک شدن ترشحات ادامه یابد.

می توان یک دوز نگهدارنده آتروپین مثلاً 5-20 سی سی از آن داخل هر لیتر سرم 8 ساعته گذاشت و در صورت عود علائم کولی نرژیک تجویز بیشتر آن صورت گیرد.

آتروپین معمولاً روزانه به میزان 10 درصد کم می شود.

مهمترین عوارض آتروپین تب ، هذیان و ایلئوس می باشد.

در تجویز آتروپین با دوز بالا در بیماران مسن و یا سابقه بیماری قلبی و عروقی مانند **CHF** باید دقت کرد.

به هنگام تجویز آتروپین باید به **bowel sound** توجه کرد.

پرایدوکسیم يك آنتي دوت اختصاصي براي مسموميت با ارگانوفسفات ها است.

در بدو امر مهار آنزيم استيل کولين استراز توسط ارگانوفسفات ها به وسيله پیوند یوني است ولي آنزيم استيل کولين استراز نهایتاً توسط پیوند کووالانسي به طور پیش رونده فسفريله مي گردد که اين پروسه به طور طبيعي 24-48 ساعت طول مي کشد که به اين پروسه ، **aging** (پيرشدن) مي گویند و اين فاصله زماني 24-48 ساعت دوره بحراني نامیده مي شود زیرا طی اين مدت هنوز تجویز پرایدوکسیم در برگشت اين پروسه (معکوس شدن فسفريلاسيون استيل کولين استراز و فعال شدن اين آنزيم) مؤثر است. وقتیکه **aging** کامل شد که معمولاً 24-48 ساعت به طول مي انجامد تجویز پرایدوکسیم ممکن است بي اثر باشد.

وقتي که **aging** کامل رخ داد تنها راه اصلاح استیل کولین استراز سنتز مجدد آنزیم است که هفته‌ها به طول می‌انجامد. در طی این مدت بیماران به شدت بدحال که به آنتی دوت پاسخ نداده‌اند تا سنتز مجدد و کافی آنزیم نیاز به حمایت ریوی کامل دارند که بهبود بعد از هفته‌ها اتفاق می‌افتد.

بنابراین پرایدوکسیم سبب فعال شدن آنزیم استیل کولین استراز می‌گردد ضمن آنکه پرایدوکسیم می‌تواند مولکول ارگانوفسفات‌ها را دتوکسیفیه کند و یک اثر آنتی‌کولی‌نرژیک دارد.

دوز اولیه پرایدوکسیم 1-2 گرم برای بالغین و **25-50 mg/kg** برای اطفال است که به صورت وریدی به مدت 15-30 دقیقه داده می‌شود. حداکثر دوز پرایدوکسیم 12گرم در روز است.

هر آمپول پرایدوکسیم 200 میلی‌گرم می‌باشد و دوز پرایدوکسیم 3-12 گرم در 24ساعت در نظر گرفته شود.

بهتر است پرایدوکسیم به صورت انفیوژن وریدی مداوم داده شود. (با سرعت 500 میلی‌گرم در ساعت هر 24 ساعت)

انفیوژن وریدی پرالیدوکسیم تا زمانی ادامه پیدا کند که **EMG-NCV** نرمال داشته باشیم یا در کلینیک ضعف (**weakness**) بیمار بهبود یافته باشد.

برای مسمومیت با ارگانوفسفره می توان از بی کربنات ، سولفات منیزیم و ان استیل سیستئین استفاده کرد.

پاسدپاس از حوصله شما!

