● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۴ پی‌درپی(۸) ، صفحه ۲۵ الی ۳۳ ، پاییز ۱۳۷۹

بررسی مسمومیت با آلومینیوم فسفاید و راههای درمان آن در موش سوری

دکتر علی اکبر مقدم نیا [۱] [۱] *، دکتر علیرضا فیروزجاهی[۲]، شبنم جوادیان[۳]، نرجس دیباوند[۳]
۱- استادیار گروه فارماکولوژی و ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- دانشجوی پزشکی

سابقه و هدف: آلومینیم فسفاید(از دستهٔ فسفین‌ها) در ایران بنام قرص برنج معروف است. مسمومیت با آن خطرات غیرقابل جبرانی در پی دارد، و بوسیله افراد به قصد خودکشی نیز مصرف شده است. تا کنون پاد زهر 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 موش های سوری نر به وزن تقریبی ۳۰-۲۰ گرم استفاده شد. اعضای حیوانات مثل قلب، ریه، کلیه و کبد پس از تماس باسم 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 میر، 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 LD50 در نظر گرفته شد. موشهایی که تحت تأثیر این دوز قرار گرفتند، در عرض ۱۵ ± ۲۵ دقیقه از بین می‌رفتند. نتایج پیش مداوای سدیم سلنیت نشان داد که پس از دریافت سم تغییری در زمان مرگ ایجاد نشده ولی در یافته‌های پاتولوژیک کاهش قابل توجهی در عوارض کبدی (ادم، تغییرات چربی) نشان داده شد (p= ۰/۰۲۸). NAC نیز در دوزهای بکار رفته سبب بهبود قابل توجه عوارض کبدی و نیز حذف اثر نکروز گردید (p=۰/۰۰۰۲). گروه دریافت کننده ویتامین ث نیز تأخیر قابل توجهی در زمان مرگ در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (۱۲ ± ۴۶ در مقابل ۷۰ ± ۲۵۰ دقیقه) (p<۰/۰۰۰۵). تأثیر سدیم سلنیت در کاهش عوارض ریوی نیز قابل توجه بوده است.

نتیجه گیری: سدیم سلنیت تأثیری در کاهش مرگ و میر و زمان آن نداشته ولی 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: *آلومینیوم فسفاید، فسفین، ضایعات کبدی، آنتی دوت.*

مقدمه

آلومینیوم فسفاید (ALP، از دستهٔ فسفین‌ها)، یک سم پروتوپلاسمیک است و با ممانعت از سنتز آنزیمها وپروتئینها تأثیر سمی خود را بر سلول زنده اعمال می‌کند(۱و۲). استفاده از این سم ابتدا از شبه قاره هند و کشورهای همجوار شروع شد و بعد در ایران خصوصاً

▣ - هزینهٔ این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره۱۳۷۷۶ از اعتبارات معاونین پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

مناطق شمالی جهت دفع آفات برنج مرسوم گردید(۳). مسمومیت با ALP اغلب بدنبال خودکشی صورت می‌گیرد و در بزرگسالان متداول تر از 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 (۵و۲). متأسفانه در مناطق شمالی ایران موارد مسمومیت شدید حتی مرگ در اثر مصرف عمدی 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 نفرجان باختند(۶). در گزارش دیگر از این کشور میزان مرگ و میر ناشی از مسمومیت با فسفین‌ها بویژه آلومینیوم فسفاید ۴۹ درصد گزارش شد که علت عمده مرگ، کولاپس قلب و عروق و آسیب‌های جدی بافت‌ها بود. طی مطالعات مستمر در استان مازندران از سال ۱۳۷۳ لغایت ۱۳۷۷، مشخص گردید که یکی از موارد ایجاد مسمومیت‌ها استفاده عمدی از آلومینیوم 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 آنتی‌دوت مشخص بعنوان یک جای خالی بزرگ در درمان مسمومیت ناراحت کننده می‌باشد. معمولاً میزان مرگ و میر متغیر بوده و از ۱۰۰-۳۷ 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 پادزهر این سم خطرناک که می‌تواند کمک مؤثری نماید، نیازمند صرف وقت و هزینه و مطالعات جدی است. این بررسی، 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 دست‌یابی به یک پادزهر مؤثر بیابد.

مواد و روشها

۱- حیوانات

موشهای سوری نر به وزن تقریبی ۳۰-۲۰ گرم از نژاد آلبینو که از انستیتو پاستور ایران (تهران) تهیه گردید مورد استفاده قرار گرفتند. موشها 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 موشها تحت هیچگونه استرسی قرار نگرفتند.

۲- مواد

موادی که در این مطالعه بکار رفتند شامل سم آلومینیوم فسفاید ۵۶ درصد (وارداتی از کشور هندوستان)، سدیم سلنیت (Merk، آلمان)، N -استیل سیستئین یا NAC (Merk، آلمان)، سولفات منیزیوم (Merk، آلمان) و ویتامین ث (داروپخش، ایران) بودند. به غیر از سم، بقیه مواد در سرم فیزیولوژی حل شده در حجم‌های حداکثر ۰/۱ml در هر ۱۰ گرم وزن بدن موش بصورت داخل صفاقی (I.P) تزریق شدند. سم 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 سوسپانسیون یکنواخت پخش شده و به‌طریقه I.P تزریق گردید. تمامی محلولها تازه تهیه شدند. دوزهای مصرفی ALP، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۵۰، ۷۰، ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سدیم سلنیت ۳mg/kg، NAC به مقدار ۵۰و۱۰۰mg/kg، ویتامین ث ۵۰۰-۱۰۰۰mg/kg بود.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

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 کشندگی سم): برای تعیین LD50 ابتدا حیوانات به گروههای ۶ تایی تقسیم شده و دوزهای مختلف ۹۰mg/kg-۱۰ آلومینیوم فسفاید به گروهها بطور جداگانه بصورت I.P تزریق گردید و درصد 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 آنتی دوت‌ها قبل و بعد از دریافت سم: در این مطالعه از آنتی‌دوتهای احتمالی سدیم سلنیت (به مقدار ۳mg/kg، ۵ دقیقه پس از تزریق سم در گروه تحت آزمایش)، N - استیل‌سیستین یا NAC (به مقدار ۱۰۰mg/kg و ۵۰، ۵ دقیقه بعد از تزریق سم، در گروه تحت آزمایش،سولفات منیزیوم (۳mg/kg، ۵ دقیقه بعد از دریافت سم) و نهایتاً ویتامین ث (۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰، ۵ دقیقه 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 سلنیت به گونه‌ای دیگر نیز عمل شد. طبق گزارشات قبلی اثر سدیم سلنیت در تقویت غشاء سلولی در صورتیکه سه روز متوالی با دوزهای ۳mg/kg استفاده شود، بهتر است(۸) که به این دلیل، در یک سری از آزمایشات سدیم سلنیت به ترتیب مزبور هم استفاده شد.

د) آزمایشات پاتولوژیک: در هرسری از آزمایشات پس از بیهوش کردن 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(۹) و بر اساس آسیب‌های وارده به بافت به هر لام بین ۰ تا ۸ score داده شد و نهایتاً بر اساس scoreهای داده شده آنالیز آماری بین یافته‌های گروههای تحت تجربه 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 Newmann-Keuls Post ANOVA و- Mann-Withney Wilcoxon U test, و Kruskal- Wallis H-test, 1-way ANOVA مورد آنالیز قرار گرفتند و اختلاف در هر نقطه با $p< ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

۱- تعیین LD50:

در این مطالعه بر اساس روش ذکر شده میزان LD50، برای سم آلومینیوم فسفاید با احتساب ۵۶ درصد فرم موجود، برای موشهای سوری مقدار ۴۰mg/kg بدست آمد. موشهایی که تحت تأثیر این دوز قرار گرفتند در عرض ۱۵ ± ۳۵ 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 ۴۰mg/kg از ALP بعنوان دوز حاد و ۲۰mg/kg و ۱۰ بعنوان دوز ایجاد آثار مزمن سم تعیین گردید. لازم به ذکر است که معیار اثرات حاد و مزمن مدت زمان تأخیر در مرگ حیوانات بود. بطوریکه گروهها

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

پس از دریافت دوز ۴۰mg/kg بطور متوسط ۳۵ دقیقه از بین می‌رفتند. در حالیکه پس از دریافت دوزهای ۲۰-۱۰ میلی گرم زمان تأخیر مرگ حتی به ۴۸-۲۴ ساعت افزایش می‌یافت که در این مورد از تست Newmann-Keuls. post ANOVA استفاده گردید و تفاوت بین گروهها با p< ۰/۰۱ معنی‌دار 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 آنتی‌دوت‌های احتمالی

دوزهای مختلف سم در مقابل آنتی‌دوت‌های احتمالی مثل سدیم سلنیت روزانه (۳mg/kg طی سه روز قبل از دریافت سم، بصورت تک دوز و بعنوان پیش مداوا premedication و نیز تزریق ۵ دقیقه بعد از دریافت سم در سریهای مختلف آزمایش به میزان هر سری ۳mg/kg برای هر موش)، NAC (به مقدار ۵۰ و ۱۰۰mg/kg، ۵ دقیقه پس از دریافت سم)، سولفات منیزیوم (به مقدار ۳mg/kg، ۵ دقیقه پس از دریافت سم) و ویتامین ث (۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، ۵ دقیقه پس از دریافت سم) مورد استفاده قرار گرفتند و نتایج به شرح ذیل می‌باشند:

الف) نتایج پیش مداوای سدیم سلنیت

پس از دریافت سم تغییری در زمان مرگ نسبت به گروه شاهد ایجاد نشد. این نتایج تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای با داده‌های حاصل از تزریق سدیم سلنیت پس از دریافت سم نداشتند (p= ۰/۰۶۲). NAC در دوزهای ۱۰۰ mg/kg سبب تأخیر قابل ملاحظه‌ای در مرگ حیوانات پس از سم (۴۰mg/kg) نسبت به گروه شاهد گردید (۱۳۸±۱۳ دقیقه، p<۰/۰۰۱ و ۳۷/۳ - ، ۹۲/۱۹- =95CI٪). 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 (۱۷±۲۵۰ در مقابل ۱۲±۴۶ دقیقه با p = ۰/۰۰۰۵ و ۳۸/۱-، ۳۶۷/۹ - =95CI٪)، (جدول ۱).

ب) تغییرات بافتی

نتایج پاتولوژی در گروههای مختلف نشان داد که عمده‌ترین تغییرات در کبد بوده و ALP در دوزهای ۴۰mg/kg در کبد سبب ادم شدید، پرخونی، التهاب دور رگ، ارتشاح در رگ و تجمع لنفوسیت و ائوزینوفیل 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 ۲۰ 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 (۲۰mg/kg)، ۷ می‌باشد. آثار بافتی دوزهای مختلف ALP بدون در نظر گرفتن کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد (p=۰/۰۰۰۲)، (جدول ۲).

اثرات سم بر روی بافت ریه بصورت خونریزی، احتقان، ادم، ارتشاح نوتروفیل در مقایسه با گروه شاهد قابل توجه بود (p=۰/۰۰۰۲). سم روی قلب و کلیه اثرات قابل توجهی نداشت (p>۰/۰۵).

تأثیر آنتی‌دوت‌های احتمالی نیز مشخص گردید. سدیم سلنیت بصورت پیش مداوا کاهش قابل‌توجهی در عوارض کبدی از جمله ادم و تغییرات چربی نسبت به گروه شاهد (گروه فقط سم) نشان داد (p= ۰/۰۱۲). سدیم سلنیت بر روی بافت ریه نیز اثر کاهش سمیت قابل توجهی داشت (p = ۰/۰۱۳). نتایج اثرات بافتی NAC نیز نشان داد که NAC در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ کاهش قابل توجهی در آسیب‌های بافتی ایجاد می‌کند. دوز ۱۰۰mg/kg و ۵۰ NAC، اثرات بافتی ALP (۴۰mg/kg) را کاهش می‌دهد (p = ۰/۰۰۲ و p = ۰/۰۰۳۱). دوزهای ۱۰۰mg/kg و ۵۰ NAC، باعث ممانعت از بروز آثار تخریبی در مسمومیت مزمن ALP با دوز ۲۰mg/kg می‌شود و این اثر بسیار قابل توجه است (p = ۰/۰۰۲) (جدول ۲). آثار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

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

گروهها / زمان(دقیقه)	زمان تأخیر گروه کنترل(سالین)	زمان تأخیر گروه دارو(پیش‌مداوا)	ارزش P	حدود اعتماد ٪95CI
آلومینیوم فسفایدو سالین	۱۵ ± ۳۵	۱۴ ± ۳۹	p> ۰/۰۵	-
آلومینیوم فسفاید و سدیم سلنیت	۱۲ ± ۴۲	۱۶ ± ۴۵	p> ۰/۰۵	-
آلومینیوم فسفاید و NAC	۲۰ ± ۴۵	۱۳ ± ۱۳۸	۰/۰۰۱	-۳۷/۳ و -۹۲/۱۹
آلومینیوم فسفاید و ویتامین C	۱۲ ± ۴۶	۱۷ ± ۲۵۰	۰/۰۰۰۵	-۳۸/۱ و -۳۶۷/۹

آلومینیوم فسفاید(ALP) = ۴۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
ان-استیل سیستئین (NAC)= ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
سالین = ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن
سدیم سلنیت = ۳ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
ویتامین ث = ۵۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن

جدول ۲. تغییرات عوارض کبدی ALP پس از آنتی‌دوت‌های‌احتمالی بر اساس جدولMcSween در گروههای آزمایش.

نوع درمان	قبل از آنتی دوت	پس از آنتی دوت	ارزش P
آلومینیوم فسفاید و سالین	۵-۸*	۵-۸	-
آلومینیوم فسفایدوسدیم سلنیت	۵-۸	۱-۳	۰/۰۱۲
آلومینیوم فسفاید و NAC	۵-۸	۰-۱	۰/۰۰۲

* اعداد، نشان دهندهٔ وضعیت تخریب یا عدم تخریب بافتی طبق جدول McSween می‌باشند.
۰ = بدون علامت، ۱= خفیف، ۳=متوسط، ۵= قابل توجه، ۶= شدید، ۸=خیلی شدید برای آنالیز آماری نیز از روشهای ناپارامتری استفاده شده است.
آلومینیوم فسفاید(ALP) = ۲۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
ان-استیل سیستئین (NAC)= ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
سدیم سلنیت = ۳ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن
سالین = ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن

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

بحث

در این بررسی، اثرات حاد و مزمن دوزهای مختلف آلومینیوم فسفاید مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین تلاش شد که روی بعضی از آنتی‌دوت‌های احتمالی کار شود. یافته‌ها نشان داد که سم مزبور در دوزهای ۴۰mg/kg درموش سوری، سبب آثار حاد شده و بطور متوسط پس از ۳۵ دقیقه سبب مرگ حیوان می‌شود. بنظر می‌رسد که عمده‌ترین عامل مرگ و میر در این مدت کوتاه شوک قلبی باشد. ممکن است اثر سمی آلومینیوم فسفاید که شامل ادم شدید، پر خونی و درجاتی از نکروز بافتی ناشی از آسیب‌غده فوق کلیوی بوده و بدین ترتیب میزان کورتیزول به شدت پائین آمده و نهایتاً شوک کاردیوژنیک بروز نماید (۱۱و۱۰) ممکن است آسیب‌های شدید قلبی ناشی از آزاد شدن واسطه‌های reactive اکسیژن، باشد (۱۲). در بررسی پاتولوژیک نمونه‌های تهیه شده از کبد، کلیه، قلب

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

و ریه، درجات متفاوتی از احتقان، ادم، ارتشاح 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 (۱۴و ۱۳ و ۱۱). اما در مسمومیت‌های مزمن که با دوزهای ۱۰mg/kg و ۲۰ وزن بدن موشها، 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 ۲۰mg/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 آلومینیوم 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 موشها در پاسخ به آلومینیوم فسفاید تغییرات چشمگیری از خود نشان ندادند. هرچند در بعضی از مطالعات که در افراد پس از مرگ بعمل آمده است، عمده‌ترین 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 (۱۰mg/kg) این زمان حتی به ۴۸ ساعت به تعویق می‌افتاد. چنین تغییراتی در مسمومیت‌های انسانی که اغلب به قصد خودکشی اتفاق می‌افتد دیده می‌شود(۱۸-۱۶). بنابراین با عدم مشاهده عوارض جدی در ساعات اولیه مسمومیت نباید از پیگیری مسموم در ساعات بعدی سرباز زد. متأسفانه تاکنون اقدام برجسته‌ای در دست‌یابی به آنتی دوت اختصاصی مسمومیت با این سم خطرناک صورت نگرفته است. هرچند در این زمینه تلاشهایی صورت می‌گیرد(۲۲-۱۹). در این مطالعه ۴ ماده که می‌توانند بعنوان آنتی‌دوت احتمالی آلومینیوم فسفاید مطرح باشند، بکار رفتند. اولین ماده، سدیم سلنیت 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 آلومینیوم فسفاید بعلت ایجاد استرس اکسیداتیو سبب افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و نیز تسریع در پراکسیداسیون چربی می‌شود(۲۴و۲۳)، بنظر می‌رسد که عواملی که سبب مهار پراکسیداسیون چربی می‌شوند از جمله سدیم سلنیت (۸) بتوانند در این زمینه نقش داشته باشند. در این بررسی مشخص شد که استفاده از سدیم سلنیت 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 سلنیت بصورت پیش مداوا قادر است آثار بافتی ناشی از سم را روی کبد بطور قابل توجهی کاهش دهد ($p= ۰/۰۱۲$). همچنین این ماده اثر سم را روی ریه نیز کاهش داد ($p=۰/۰۱۳$). این مسئله نشان می‌دهد که هرچند سدیم سلنیت 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 آلومینیوم فسفاید مورد توجه باشد. هرچند برای اثبات کارائی آن، نیاز به مطالعات عمیق‌تر در این زمینه است. لازم به توضیح است که مصرف سدیم سلنیت بصورت فوری تأثیری بر تخریب بافت ناشی از سم نداشته است. از جمله مواد دیگری که می‌تواند بعنوان یک آنتی‌دوت 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

باتوجه به اینکه فسفین‌ها می‌توانند نقش رادیکالهای آزاد اکسیدان در تخریب بافت‌ها داشته و نیز عوامل ایجادکننده نکروز و تغییرات چربی را افزایش دهند(۲۳ و ۱۲)، بنظر می‌رسد که عوامل تأمین کننده الکترون، قادر باشند که از آثار بافتی سموم مزبور از جمله آلومینیوم 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 می‌کند ($p<0/001$)، بلکه آثار تخریبی سم روی بافت کبدی را کاهش می‌دهد. جالب‌تر اینکه NAC اثرات نکروتیک مسمومیت مزمن با دوز ۲۰mg/kg سم را بکلی از بین می‌برد و این اثر در مقایسه با شاهد بسیار قابل توجه است. البته NAC تأثیر بسزائی در پیشگیری از آسیب‌های بافتی در بافت‌های 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 می‌تواند در این مورد قابل توجه باشد ولی هنوز تا رسیدن به مرحله عمل و پیشنهاد برای درمان مسمومیت‌ها نیاز به مطالعات کنترل شده تجربی و سپس در صورت امکان بالینی است. اما این نمی‌تواند دلیل قاطعی بر عدم مصرف یا منع مصرف NAC در موارد مسمومیت با سم باشد. بنظر می‌رسد در صورت دسترسی و به محض مسمومیت، بتوان از NAC در مقادیر توصیه شده استفاده نمود.

گزارشات متعددی در دست است که نشان می‌دهد در مسمومیت با آلومینیوم فسفاید میزان منیزیوم کم می‌شود (۲۵و ۲۳). البته در بعضی از گزارشات، نشان داده شد که میزان منیزیوم افزایش می‌یابد(۱۶). تصحیح غلظت منیزیوم در موارد هیپومنیزیومی با استفاده از سولفات منیزیوم می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از مرگ و میر داشته باشد (۲۰). ولی مطالعات نشان داده است که بقاء مسموم با مانیتورینگ مداوم قلبی و نیز استفاده از عوامل آنتی‌آریتمی، افزایش می‌یابد و از طرفی تجویز سولفات منیزیوم بقاء را بهبود نمی‌بخشد(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 می‌دهد(۲۰ نفر در مقابل ۴۴نفر) (۲۳). بنظر می‌رسد که آلومینیوم فسفاید با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب کاهش منیزیوم سلولی شده و میزان گلوتاتیون (GSH) وابسته به منیزیوم کاهش می‌یابد. بنابراین، این مسئله سبب افزایش حساسیت به آسیب ناشی از رادیکالهای آزاد اکسیژن و تسریع عمل Lipid peroxidation می‌شود (۲۳و۱۲). لذا تحت این شرایط از سولفات منیزیوم برای مسمومیت ناشی از ALP استفاده می‌شود. 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 آنتی‌اکسیدان در کاهش مسمومیت ناشی از سموم می‌تواند مؤثر باشد (۲۳)، از ویتامین ث استفاده شد. ویتامین ث با دوزهای مورد استفاده (۵۰۰-۱۰۰۰mg/kg)، اثر قابل توجهی در تأخیر مرگ نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p = 0/024$). هرچند اثر جالب توجه است، ولی جهت اطمینان از این اثرات نیاز به مطالعات عمیق‌تر تجربی و کارآزمایی‌های کنترل شده بالینی است. شاید بتوان در مسمومیت‌های ناشی از آلومینیوم 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 آلومینیوم فسفاید یا هرگونه فرآورده‌هایی که حاوی مواد فسفین‌دار است و جایگزین کردن آن با مواد کم خطر.
- در صورت توزیع این سم در مناطق مختلف ایران، باید

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

حتی الامکان از دسترس اطفال و افرادی که از نظر روحی متعادل نیستند، دور نگهداشته 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 یافته‌های مختلف از جمله یافته‌های این مطالعه بالاخص مطالعات کنترل شده تجربی و بالینی.

- پیشنهاد می‌شود 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.

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 اسدالله‌زاده متصدی آزمایشگاه در آماده سازی آن نیز قدردانی می‌گردد.

****

References

1. Goswami M, Bindal M, Sen P, Gupta SK, Avasthi R, Ram BK. Fat and oil inhibit phosphine release arom 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.

۳. مقدم‌نیا ع ا، عبدالهی م. بررسی مسمومیت‌های حاد شهرستان بابل طی سالهای ۱۳۷۳ الی ۱۳۷۵، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۷؛ ۱(۱): ۲۶-۱۹.

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.

۷. مقدم‌نیا ع ا، حدادی م ع. بررسی مسمومیت‌های حاد شهرستان گنبد (۱۳۷۳). 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 againts 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]

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, Bhargqu 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, Sharia 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, Bradfild 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, Aggarwai 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.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل - دانشگاه علوم پزشکی - تلفن: ۵-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.5.3]