

مروری بر سم شناسی قرص برنج

شاهین شادنیا^{۱*}، کامبیز سلطانی نژاد^۲، مرجان قائمی^۳، محمد عبداللهی^۴

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۲- استادیار بخش سم شناسی مرکز تحقیقات علمی و آموزشی سازمان پزشکی قانونی کشور
۳- دانشجوی پزشکی ۴- استاد گروه سم شناسی - داروشناسی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه: فسفید های فلزی در کشور ما شناخته شده هستند. فسفید آلومینیوم در مناطق مختلف ایران خصوصاً شمال ایران، تحت عنوان قرص برنج مورد استفاده قرار می گیرد که هر ساله سبب بروز مسمومیت و مرگ و میر می شوند. فسفید های آلومینیوم و روی به عنوان فومیگانت و جوته کش کاربرد داشته و به علت پتانسیل سمی بالا، ارزان و در دسترس بودن موجب شده، مسمومیتهای عمدی و تصادفی در اثر مصرف این عوامل در کشور گزارش گردد. علائم و نشانه های مسمومیت حاد خوراکی در اثر این عوامل شامل اختلالات گوارشی، قلبی- عروقی، کبدی، کلیوی و عصبی بوده و به علت عدم وجود پادزهر اختصاصی، درمان های علامتی-حمایتی دارای نقش مهمی می باشند. با توجه به موارد یاد شده، هدف از مقاله حاضر آشنایی هر چه بیشتر همکاران گروه پزشکی با جنبه های مختلف سم شناسی فسفید های فلزی می باشد.

واژه های کلیدی: قرص برنج، فسفید آلومینیوم، فسفید روی، مسمومیت.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۵، مهر - آبان ۱۳۸۵، صفحه ۶۳-۵۳

مقدمه

استفاده از سموم دفع آفات جهت مصارف کشاورزی موجب افزایش کمی و کیفی محصولات از طریق نابودی آفات گردیده و نقش بسیار مهمی را در راستای تأمین غذای مورد نیاز انسان امروزی ایفا می نماید. هر چند استفاده منطقی و اصولی از این عوامل خود می تواند از طریق افزایش کمی و کیفی محصولات کشاورزی نقش بنیادی را در تأمین سلامت انسان داشته باشد، با این وجود مصرف نادرست این سموم خود باعث بروز انواع مسمومیت های حاد و مزمن گردیده و به عنوان یک معضل از جنبه های پزشکی، بهداشتی و اجتماعی دارای اهمیت می باشد. یک گروه از عوامل دفع آفات که به عنوان جوته کش و فومیگانت از دیرباز مورد استفاده قرار گرفته اند، فسفید های فلزی می باشند. استفاده از فسفید های آلومینیوم، روی، منیزیوم و کلسیم در تعدادی از کشورها رایج بوده و

به علت ارزان بودن و قدرت اثر بخشی بالای آنها در نابودی حشرات

و جوندگان موذی، کاربرد وسیعی یافته اند. فسفید آلومینیوم اولین بار در کشور هندوستان به عنوان جوته کش عرضه گردید (۱و۲). استفاده از فسفید آلومینیوم در کشور ما، به ویژه در نواحی شمالی کشور، تحت عنوان قرص برنج جهت نگهداری برنج و سایر غلات در انبارها و جلوگیری از تأثیر مخرب حشرات موذی، نسبتاً رایج می باشد. این عوامل به علت قیمت پایین و پتانسیل سمیت زایی بالا و قابل در دسترس بودن سبب بروز مسمومیت های حاد عمدی و تصادفی و در نهایت مرگ و میر می گردند. هر چند در سالیان اخیر اقداماتی جهت کاهش تولید، ممنوعیت و محدودیت در فروش آنها انجام شده ولی آمار نسبتاً بالای مسمومیت های ناشی از این عوامل، به ویژه در استان های شمالی کشور (گیلان و مازندران)

خودکشی از این ماده مصرف نموده بود از کشور فرانسه گزارش نمودند و این خود به نادر بودن این نوع مسمومیت در کشورهای اروپایی اشاره دارد (۱۳). در کشور ما نیز مطالعات حاکی از شیوع نسبتاً بالای مسمومیت های حاد ناشی از فسفیدهای فلزی می باشد.

مقدم نیا و عبدالهی در مطالعه ای در فاصله سال های ۲۰۰۰-۱۹۹۷ میلادی نشان دادند که مسمومیت ناشی از فسفیدهای آلومینیوم و روی بعد از مواد مخدر به عنوان یکی از شایع ترین عوامل بروز مسمومیت در استان مازندران محسوب می گردد (۱۴).

جلالی و همکاران در مطالعه ای دیگر نشان دادند که در فاصله سال های ۱۳۷۷-۱۳۷۶ هجری شمسی، از ۳۴۹ مورد مرگ ناشی از مسمومیت با عوامل دارویی و شیمیایی در بین مسمومین بالای ۱۲ سال مراجعه کننده به بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم تهران، ۹ مورد (۲/۶٪) از موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت با فسفید آلومینیوم (قرص برنج) بوده است (۱۵). در مطالعه ای دیگر در بیمارستان لقمان حکیم تهران در خلال ۶ ماهه سال ۱۳۷۳ هجری شمسی، نشان داده شد که ۴۸ مورد از موارد ارجاعی به آن مرکز به علت مسمومیت با فسفید آلومینیوم یا روی بوده است (۱۶).

رهبان طارمسری و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که در فاصله سال های ۱۳۸۲-۱۳۷۹ هجری شمسی، از مجموع ۱۱۶ بیمار مسموم با قرص برنج در بیمارستان رازی شهر رشت در استان گیلان، ۵۴/۳٪ بیماران مذکر و بقیه مؤنث بوده و میانگین سنی مسمومین ۲۹ سال بوده است (۱۷).

سلطانی نژاد و همکاران نیز در مطالعه ای نشان دادند که فسفیدهای فلزی (آلومینیوم و روی) به عنوان شایع ترین علت مرگ در اثر مسمومیت های منجر به فوت ناشی از سموم دفع آفات در اجساد ارجاعی به مرکز پزشکی قانونی تهران در فاصله سال های ۱۳۸۱-۱۳۸۲ هجری شمسی بوده است، به طوری که این عوامل حدود ۳۵٪ از علل فوت ناشی از مسمومیت با سموم دفع آفات را در فاصله زمانی مذکور، شامل می شوند (۱۸).

شیمی: فسفید آلومینیوم با فرمول مولکولی AIP به رنگ خاکستری تیره و یا به شکل کریستال های زرد می باشد. قرص فسفید آلومینیوم دارای نام های تجارتي مختلفی نظیر Phostoxin

خود گویای لزوم برخورد جدی تر با این معضل می باشد. با توجه به موارد ذکر شده، هدف از این مقاله، مروری بر سم شناسی فسفیدهای فلزی و نحوه برخورد با بیمار مسموم با این عوامل می باشد.

اپیدمیولوژی: در گذشته تعداد موارد مسمومیت با فسفین نسبتاً اندک بوده، به طوری که از سال ۱۹۰۰ میلادی لغایت ۱۹۵۸ تنها ۵۹ مورد مسمومیت با گاز فسفین و فسفید های فلزی با مرگ و میر ۲۶ نفر در نوشته های پزشکی گزارش شده است (۳ و ۴).

در ۳۵ سال اخیر، موارد زیادی از مسمومیت با میزان مرگ و میر بالا در اثر تماس با فسفیدهای آلومینیوم، روی و کلسیم گزارش شده است که به جز موارد نادری از آنها که به صورت تصادفی بوده، عمدتاً آنها به علت خودکشی بوده است (۵). مسمومیت های حاد و کشنده ناشی از فسفیدهای فلزی بیشتر از کشورهای هند، سریلانکا، ایران و اردن گزارش شده است و بروز این گونه مسمومیت ها از سایر کشورها به ویژه کشورهای اروپایی و آمریکا نادر است که این امر خود می تواند ناشی از مصرف این عوامل به علت ارزان بودن و در دسترس بودن در کشورهای مذکور باشد، به طوری که در هند در فاصله سال های ۱۹۹۰-۱۹۸۰ میلاد اپیدمی ناشی از مسمومیت های تصادفی و عمدی با فسفیدهای فلزی گزارش گردید (۹-۶).

Khosla و همکاران در هند در فاصله سال های ۱۹۹۱-۱۹۸۹ میلادی، ۹۲ مورد از بروز مسمومیت ناشی از فسفید آلومینیوم را گزارش نمودند (۱۰). در مطالعه دیگر انجام شده توسط Singh و همکاران در هند، نشان داده شد که در فاصله سالهای ۱۹۹۴-۱۹۸۹ میلادی، از مجموع ۱۹۵ مورد مسمومیت حاد ناشی از مصرف خوراکی فسفید آلومینیوم، ۱۱۵ نفر به علت مسمومیت شدید فوت نمودند (۱۱).

در مطالعه انجام شده بر روی موارد کالبد گشایی شده در طی یک دوره ۲۵ ساله (۱۹۹۷-۱۹۷۲) در ایالت Chandigarh در شمال هند، معین گردید که مرگ ناشی از مسمومیت با فسفیدهای فلزی دارای یک سیر صعودی در مدت زمان مذکور بوده و نتایج نشان داد که محدوده سنی متوفیان بین ۳۰-۱۴ سال بوده است (۱۲).

Anger و همکاران یک مورد مرگ ناشی از مسمومیت با مقادیر کشنده فسفید آلومینیوم را در یک مرد ۳۹ ساله که جهت

وجود فسفید در بافت کلیه افراد مسموم با دوزهای کشنده نیز گزارش شده است (۲۱ و ۲۲).

ج) متابولیسم و حذف: فسفیدهای فلزی در اثر هیدرولیز به گاز فسفین تبدیل می شوند و مهم ترین متابولیت ادراری گاز فسفین، هیپوفسفیت می باشد (۲۰).

توکسیکودینامیک: مکانیسم اثر دقیق گاز فسفین و سایر فسفیدهای فلزی در ایجاد اثرات سمی در انسان تاکنون شناخته نشده است. قابل ذکر است از آنجا که فسفیدهای فلزی در اثر هیدرولیز به گاز فسفین تبدیل می شوند، لذا بدیهی است که بسیاری از اثرات سوء این مواد از طریق گاز فسفین ایجاد می شود. گاز فسفین شدیداً سمی بوده و یک سم پرتوپلاسمیک است که با آنزیمها و پروتئین ها تداخل می کند (۲۳ و ۲۴).

ضایعات ایجاد شده مطرح کننده اثرات مستقیم تخریبی بر روی عروق خونی و غشاء گلبول های قرمز است (۲۵). مطالعات انجام شده بر روی موش های صحرایی نشان می دهند که گاز فسفین آزاد شده از فسفیدهای فلزی توانایی مهار آنزیم سیتوکروم اکسیداز C را داشته و از این طریق سبب بروز اختلال در چرخه تنفس سلولی می گردد (۲۰).

گاز فسفین باعث مهار غیر رقابتی آنزیم سیتوکروم اکسیداز در میتوکندری و سیستم انتقال الکترون و فسفوریلاسیون اکسیداتیو می شود (۲۶ و ۲۵ و ۲۵). این مهار در فرآیند تولید انرژی در میتوکندری منجر به سمیت و مرگ سلولی گسترده، آسیب و نکروز در دستگاه گوارش، کبد و کلیه ها می گردد (۲۷). فسفین باعث مهار ورود اسیدهای آمینه در سنتز پروتئین های میوکاردا و مهار فعالیت آنزیم سیتوکروم اکسیداز در سلول های عضلانی قلب گردیده و این تغییرات در میتوکندری و پروتئین های میوکاردا باعث اختلال در نفوذپذیری غشاء نسبت به یون های سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم و سایر یونها و ایجاد تغییرات در پتانسیل غشاء در سلولهای عضلانی قلب می شود (۲۸ و ۲۶ و ۵). این تغییرات فیزیوپاتولوژیک، در میوکاردا، عروق خونی محیطی کوچک و سلول های ریوی آشکارتر است و فسفین بیشتر سیستم قلبی- عروقی و تنفسی را مورد حمله قرار می دهد و ادم ریوی به نظر ناشی از اثرات سیتوتوکسیک مستقیم بر روی سلول های ریوی است (۲۴ و ۵).

Quickphos®، Phosfume®، Synfum®، Celphos®، می باشند. یک قرص ۳ گرمی فسفید آلومینیوم در اثر رطوبت توانایی تولید حدود یک گرم گاز فسفین (PH_3) را دارا می باشد. قرص برنج موجود در ایران با نام تجاری Phostoxin® حاوی فسفید آلومینیوم، اوره و کاربامات آمونیوم بوده و در اثر تماس با آب یا بخار آب تولید گاز فسفین، آمونیاک و دی اکسید کربن می نماید. از این نوع قرص برنج جهت مصارف صنعتی و کشاورزی استفاده می شود. قابل ذکر است که نوع دیگری از قرص برنج موجود در کشور که جهت مصارف خانگی در دسترس می باشد، فاقد هر گونه فسفید فلزی بوده و حاوی عصاره سیر، کلرور سدیم، تالک و نشاسته بوده و بالطبع فاقد اثرات سمی فسفید های فلزی می باشد. فسفید روی با فرمول مولکولی Zn_3P_2 و وزن مولکولی ۲۵۸/۰۹ به صورت پودر و کریستال های چهار ضلعی به رنگ خاکستری تیره و بوی ضعیف فسفر می باشد.

فسفید کلسیم با فرمول مولکولی Ca_3P_2 و وزن مولکولی ۱۸۲/۲ به صورت پودر کریستالی به رنگ قرمز- قهوه ای می باشد. فسفیدهای فلزی در تماس با آب، بخار آب یا اسید توانایی تولید گاز فسفین را دارا می باشند. گاز فسفین با فرمول مولکولی PH_3 و وزن مولکولی ۳۴، گازی است بی رنگ، قابل اشتعال با بوی مشابه سیر یا ماهی گندیده، و دارای چگالی ۱/۵۲ g/L می باشد و بوی آن در غلظت ۲ppm قابل تشخیص است. علت بوی گاز فسفین وجود ناخالصی هایی نظیر دی فسفین (P_2H_4)، متان، آرسین، هیدروژن و فسفین های استخلاف شده می باشد (۲۲-۱۹).

توکسیکوکینتیک:

الف) جذب: در مصرف خوراکی، در اثر تماس با آب و یا در محیط اسیدی معده گاز فسفین از فسفیدهای فلزی متصاعد می گردد. قابل ذکر است که جهت آزادسازی گاز فسفین از فسفید روی وجود اسید ضروری است. گاز فسفین سریعاً از راه ریه ها جذب می شود، جذب پوستی گاز فسفین و سایر فسفیدهای فلزی ناچیز است (۲۰).

ب) توزیع: متعاقب مصرف خوراکی فسفیدهای فلزی، میزان گاز فسفین در خون و کبد افزایش می یابد؛ در حالی که میزان گاز فسفین و فسفید در چنین شرایطی در بافت عضلانی ناچیز است.

علائم و نشانه های مسمومیت حاد: در مسمومیت با فسفیدهای فلزی علائم معمولاً خیلی سریع و در خلال ۱۵-۱۰ دقیقه ظاهر می شوند (۳۳ و ۲۱). شروع علائم معمولاً با بی اشتهایی و خواب آلودگی همراه است و در صورت بروز مسمومیت خوراکی، علائم تحریکی دستگاه گوارش شامل تهوع، استفراغ و درد اپی گاستر نیز مشاهده می شود (۳۳ و ۲۱)؛ استفراغ ممکن است شدید و طولانی باشد (۵). بیشتر مرگ و میر ها در خلال ۲۴-۱۲ ساعت اول مسمومیت اتفاق افتاده و معمولاً ناشی از ایست قلبی است (۳۶-۳۴). مرگ و میر بعد از ۲۴ ساعت اغلب ناشی از نارسایی کبدی است (۵). علائم مسمومیت بیشتر ناشی از درگیری سیستم قلبی-عروقی و ریوی است و اگر مسمومیت به صورت خوراکی اتفاق افتاده باشد، علائم درگیری دستگاه گوارش نیز ظاهر می شود. شایع ترین علائم عبارتند از: بی قراری، تحریک پذیری، گیجی، سرگیجه، ترمور، پارستزی، دوبینی، آنکسی، سرفه، تنگی نفس، درد رترواسترنال، درد کولیک شکمی، تهوع، استفراغ، در پاره ای موارد استفراغ سیاه رنگ، مدفوع سیاه رنگ، تعریق، ضعف و بی حالی (۳۸-۳۳ و ۲۰). از دیگر نشانه های مسمومیت حاد عبارتند از: هیپوتانسیون، کاهش برون ده قلبی، تاکیکاردی، تاکی پنه، ادم ریوی، سیانوز، الیگوری، آنوری، زردی، هپاتواسپلنومگالی، فلج روده ای، تشنج و کاهش رفلکس (۳۸ و ۳۷ و ۲۰).

بیماران دچار مسمومیت متوسط تا شدید دچار تاکی پنه، سیانوز و در پاره ای از موارد سندرم دیسترس تنفسی حاد می گردند (۵). هیپوتانسیون و شوک شایع ترین علامت در مسمومیت های شدیدی باشد و آسیب میوکارد باعث آریتمی های قلبی و اختلالات هدایتی قلب می شود (۵). شوک، تنگی نفس اولیه، تشنجی، الیگوری، تشنج و کوما در موارد کشنده مسمومیت مشاهده می گردد (۳۹ و ۳۷). بوی ماهی گندیده از تنفس بیمار ممکن است استشمام گردد (۴۰).

علائم تأخیری مسمومیت عبارتند از: ادم ریوی، تنگی هیپوکلمیک، کلاپس قلبی - عروقی، آسیب کبدی، برادیکاردی، اسیدوز متابولیک، اختلالات الکتروکاردیوگرافیک، ترمبوسیتوپنی و متهموگلوبینمی می باشد (۵). افرادی که در سیلواها با گاز فسفین در تماس مزمن هستند ممکن است از علائم خفیفی نظیر سرفه، تنگی نفس، گرفتگی سینه، سردرد، کرختی، خواب آلودگی، بی اشتهایی و درد

مطالعات حیوانی نشاندهنده مهار آنزیم کولین استراز توسط فسفید آلومینیوم می باشند (۲۹). در مطالعه انجام شده بر روی خرگوش، نشان داده شد که فسفین می تواند سبب بروز تغییراتی در فعالیت آنزیم های گلوتامیک اگزالواستیک ترانس آمیناز، لوسین آمینوپپتیداز، آلدولاز و آلکانل فسفاتاز گردد (۲۰).

یکی دیگر از مکانیسم های پیشنهادی درباره عملکرد فسفین و فسفیدهای فلزی، توانایی ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد و لیپید پراکسیداسیون در سیستم های زیستی می باشد. Hsu و همکاران نشان دادند که گاز فسفین آزاد شده از هیدرولیز فسفیدهای فلزی باعث افزایش گونه های فعال اکسیژن، لیپید پراکسیداسیون و افزایش سطح ۸- هیدروکسی گوانین در DNA در سلول های Hepa IC₇ در محیط کشت می گردد (۳۰).

Chugh و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که میزان مالون دی آلدئید، به عنوان شاخص لیپید پراکسیداسیون و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز به عنوان معیاری جهت ارزیابی سیستم آنتی اکسیدانی در سرم بیماران مسموم با فسفید آلومینیوم به طرز معنی داری در روزهای اول و دوم بعد از بروز مسمومیت افزایش می یابد و هرچه شدت مسمومیت بیشتر باشد، این تفاوت معنی دارتر است. این محققین نتیجه گرفتند که ارتباط مستقیمی بین افزایش میزان مالون دی آلدئید سرم و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز با شدت مسمومیت وجود دارد (۳۱).

با توجه به توانایی فسفین در ایجاد رادیکال های آزاد در بسیاری از بافت ها، مشاهده گردیده که ارگان هایی که نیاز بیشتری به اکسیژن دارند نظیر قلب، مغز، کلیه، ریه و کبد حساسیت بالاتری به آسیب ناشی از گاز فسفین داشته و این امر با بروز تغییرات هیستوپاتولوژیک در چنین ارگان هایی همخوانی دارد (۳۲ و ۲۰).

مقادیر سمی: بلع ۱ گرم از فسفید روی در انسان باعث بروز علائم و نشانه های مسمومیت می گردد. مرگ در اثر مصرف خوراکی ۴ گرم فسفید روی گزارش شده است. دوز کشنده متداول فسفید آلومینیوم در یک فرد بالغ باوزن متوسط ۷۰ کیلوگرم در حدود ۵۰۰ میلی گرم برآورد شده است (۲۰).

شناسایی و تعیین مقدار سم در نمونه های زیستی: هر چند تعیین مقدار گاز فسفین در نمونه های زیستی جهت تشخیص و ارزیابی درمان در موارد بالینی فاقد اهمیت می باشد ولی آنالیز کیفی فسفین جهت تشخیص مسمومیت ناشی از گاز فسفین در موارد سم شناسی قانونی و بالینی دارای اهمیت می باشد.

الف. نمونه های زیستی مورد استفاده در آنالیز:

الف) ۱- هوای بازدمی

از هوای بازدمی به عنوان یک نمونه در موارد بالینی جهت آنالیز کیفی گاز فسفین می توان استفاده نمود. در یک مطالعه انجام شده، ۵۰ درصد افراد مسموم بر اثر فسفید آلومینیوم دارای آزمون تنفسی مثبت بودند (۴۶).

الف) ۲- محتویات معده

مواد مستفرغه و یا محلول حاصل از شستشوی معده یک نمونه با ارزش جهت آنالیز کیفی فسفین در موارد مسمومیت خوراکی با فسفیدهای فلزی می باشد. محتویات معده را در می توان در ظروف شیشه ای تمیز و در بسته جمع آوری کرده و از آن جهت آنالیز استفاده کرد.

الف) ۳- ادرار

از نمونه ادرار تنها جهت بررسی متابولیت های گاز فسفین (هیپوفسفیت) می توان استفاده نمود و به علت متابولیسم و اکسیداسیون سریع گاز فسفین، اندازه گیری آن در ادرار مقدر نمی باشد.

الف) ۴- کبد

بافت کبد یک نمونه مناسب به ویژه در موارد پس از مرگ و جهت تأیید مسمومیت ناشی فسفین میباشد. در این موارد مقادیر کافی از بافت کبدی را در محیط اسیدی حرارت داده تا گاز فسفین موجود در بافت از ماتریس جدا شده و سپس آنالیز را انجام می دهند. قابل ذکر است که در آنالیز فسفین، خون به علت متابولیسم اکسیداتیو فسفین نمونه مناسبی نمی باشد (۲۰).

ب. روش های شناسایی و تعیین مقدار:

ب) ۱- روش های رنگ-سنجی

در این روش از معرف های شیمیایی نظیر محلول نیترات نقره (0.1 N)، معرف کلرید جیوه II در اتانل، معرف پرمنگنات پتاسیم

ابی گاستر شکایت داشته باشند (۳۳). تماس مزمن با مقادیر کم گاز فسفین منجر به دندان درد، تورم فک تحتانی و نکروز فک می شود که اصطلاحاً به آن Phossy Jaw گویند (۴۱). تماس مزمن پوستی با غلظت ۰/۴ppm گاز فسفین منجر به پرخونی و افزایش حساسیت پوستی می شود (۴۲).

یافته های آزمایشگاهی: شامل اختلال در آنزیم های

میوکارد و آزمونهای کبدی و افزایش میزان BUN و کراتینین می باشد (۵). هیپومنیزومی، هیپرمیزومی با سمیت قلبی و تخریب وسیع کانونی میوکارد همراه است (۴۳ و ۴۴). در یک بررسی، رابطه مثبت بین مرگ و میر و سطوح پایین منیزوم سرم و گویچه های قرمز خون گزارش شده است (۴۴). بررسی گاز خون شریانی نشاندهنده یک اسیدوز مختلط تنفسی و متابولیک است (۵). در بررسی فرمول شمارش خون، لکوپنی و کاهش تعداد گلبول های قرمز خون مشاهده می شود (۵).

گرافی ریه معمولاً نمای ادم ریوی را نشان می دهد (۵). افیوژن پلورال و خون ریزی های تحت آبشامه ای مشهود است (۳۷). تغییرات الکتروکاردیوگرافیک عبارتند از: تغییرات قطعه ST (elevation and depression)، معکوس شدن موج T، سینوس تاکیکاردی، تاکیکاردی فوق بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، انفراکتوس قلبی، اختلالات هدایتی گره دهلیزی-بطنی به ویژه بلوک شاخه ای راست (RBBB)^۱ و بلوک کامل گره دهلیزی-بطنی. اگر بیمار بعد از ۲۴ ساعت زنده بماند تغییرات الکتروکاردیوگرافیک در عرض ۲۵-۱۰ روز به حالت نرمال بر می گردد و این دلالت بر برگشت پذیر بودن آسیب میوکارد دارد. اختلالات تهدید کننده حیات در الکتروکاردیوگرافی در بیش از ۵۰ درصد بیماران دیده می شود (۳۶ و ۴۵).

تشخیص افتراقی: در شکل خفیف مسمومیت علائم و

یافته های بالینی شبیه عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی است و در موارد شدید مسمومیت، تماس با گاز فسفین ممکن است با ادم قلبی-ریوی، پنومونی های ویروسی یا باکتریایی یا ARDS^۲ ناشی از علل دیگر اشتباه شود (۵).

^۱RBBB: Right Bundle Branch Block

^۲Adult respiratory distress syndrome

درمان مسمومیت حاد:**الف. آلودگی زدایی از دستگاه گوارش****(Gut Decontamination)**

محتوای اسیدی معده تبدیل فسفید آلومینیوم به گاز سمی فسفین را افزایش می دهد، بنابراین رقیق سازی اولیه اسید معده با محلول بی‌کربنات سدیم می تواند مفید باشد (۴۰ و ۲۰ و ۵۱). استفاده از داروهای مهار کننده پمپ پروتون مانند امپرازول نیز می تواند کمک کننده باشد (۴۰). محلول پرمنگنات پتاسیم ۱۰/۱۰۰۰۰ باعث اکسید شدن گاز فسفین در معده و تبدیل آن به فسفات می شود، بنابراین گاز سمی فسفین را کاهش می دهد؛ به ویژه اگر در خلال ۶۰ دقیقه اول بعد از مسمومیت تجویز گردد (۵۱ و ۱۰). زغال فعال باعث کاهش جذب ذرات فسفید می شود که به نظر می رسد در بروز اثرات سمی تأخیری نقش داشته باشند (۳۳ و ۵).

در مقالات استفاده از روغن نارگیل خوراکی نیز در کنار درمان های رایج توصیه شده است (۵۳ و ۵۲). روغن نارگیل حاوی اسیدهای چرب اشباع شده است، و به نظر می رسد که از آزاد شدن گاز فسفین از فسفید آلومینیوم به علت خصوصیات فیزیکوشیمیایی فسفید آلومینیوم جلوگیری می کند (۵۴).

ب. پادزهر درمانی (Antidotal therapy)

پادزهر اختصاصی جهت درمان مسمومیت با قرص برنج وجود ندارد و درمان بیشتر شامل اقدامات علامتی و حمایتی است (۵۵ و ۵۱). زمان شروع درمان در سرانجام و پیش آگهی مسمومیت نقش بسزایی دارد و بروز استفراغ و خروج محتویات معده در ساعات اولیه در بهبود پیش آگهی نقش مهمی را دارا می باشد (۵).

بیماران علامت دار باید حداقل به مدت ۷۲ ساعت در بخش مراقبت های ویژه تحت نظر قرار گیرند (۵). جهت بیماران علامت دار باید اکسیژن ۱۰۰٪ تجویز نمود (۵). اصلاح اختلالات آب و الکترولیت و کنترل میزان کلسیم و منیزیم باید صورت گیرد. آزمونهای بررسی عملکرد کبد و کلیه باید روزانه انجام گیرد، و انجام مانیتورینگ قلبی الزامی است (۵). تجویز وریدی گلوکونات کلسیم و سولفات منیزیم با توجه به اثرات تثبیت کننده غشایی، احتمالاً دارای اثرات درمانی مفیدی است (۵ و ۱). در ضمن منیزیم دارای اثرات آنتی اکسیدانی نیز می باشد (۵۷ و ۵۶).

(0.1 N) اسیدی، دی اتیل دی تیوکاربامات نقره (۵/۰٪) استفاده می شود. در این روش گاز فسفین آزاد شده از فسفیدهای فلزی با معرف واکنش داده و تولید یک رنگ خاص را می نماید که ظهور رنگ مبین وجود گاز فسفین و شدت آن معرف غلظت سم در نمونه است. در عمل از مجاور کردن کاغذ صافی با لوله های حاوی سیلیکاژل آغشته به معرف ها، با گاز فسفین متصاعد شده در اثر حرارت نمونه در محیط اسیدی استفاده می شود. یکی از متداول ترین معرف ها جهت آنالیز گاز فسفین، محلول نیترات نقره می باشد. کاغذ صافی آغشته به محلول نیترات نقره ۰/۱ N به عنوان یک آزمون تشخیصی در بسیاری از موارد بالینی و قانون یکبارده داشته و می توان از آن برای بسیاری از نمونه های بیولوژیک، شامل هوای بازدمی، محتویات معده و بافت کبد استفاده نمود. در این روش نیترات نقره با گاز فسفین وارد واکنش شده و تولید فسفید نقره خاکستری تیره یا سیاه رنگ را می نماید (۴۸-۴۶). حساسیت این آزمون بالا بوده و در حدود ۰/۰۵ ppm از گاز فسفین را تشخیص میدهد بر خلاف سایر معرف ها وجود آمونیاک و آرسین تداخلی در نتایج حاصله ایجاد نمی کند (۲۰).

ب) ۲- روش پتانسیومتری

یک آزمون نیمه کمی جهت تعیین مقدار گاز فسفین می باشد. واکنش گاز فسفین با کلرور جیوه طبق واکنش ذیل است:

$$PH_3 + 3HgCl_2 \rightarrow P(HgCl)_3 + 3HCl$$

انجام این واکنش با بروز تغییراتی در پتانسیل اکسیداسیون- احیاء سبب تغییر در هدایت الکتریکی سلول می گردد، از طرفی با تیتراسیون اسید کلریدریک حاصله توسط تیتراسیون سدیم، می توان میزان گاز فسفین موجود را محاسبه نمود (۲۲).

ب) ۳- کروماتوگرافی گازی (Gas Chromatography)

از روش کروماتوگرافی گازی مجهز به سیستم Head space و ردیاب های نیتروژن- فسفر (NPD)، فتومتر شعله (FPD) و طیف سنجی جرمی (MS) می توان جهت شناسایی و تعیین مقدار گاز فسفین در نمونه های زیستی و غیر زیستی استفاده نمود (۵۰ و ۴۹). این روش از حساس ترین و دقیق ترین روش های آنالیز گاز فسفین بوده ولی دارای معایبی نظیر وقت گیر بودن و نیاز به دستگاه های گران قیمت می باشد.

ریوی بسیار بد است. بیمارانی که برای مدت ۳ روز زنده بمانند، معمولاً بهبود می یابند(۵). بیشتر مرگ و میرها در ۲۴ ساعت اول بر اساس میزان و مدت زمان تماس و تسریع در تشخیص و شروع درمان اتفاق می افتد. در بیمارانی که بعد از ۲۴ ساعت زنده می مانند، هیچگونه عارضه پایداری باقی نمی ماند و تمام اختلالات در عرض ۴ ماه به حالت طبیعی بر می گرد(۵۱و۵۸). بررسی اثرات سیتوژنیک و سمیت ژنتیکی نشان داده که گاز فسفین اثرات موتاژنسیستی ندارد(۶۱-۵۹).

نتیجه گیری

با توجه به مرگ و میر بالای ناشی از مسمومیت با قرص برنج (فسفید های فلزی) و عدم وجود پادزهر اختصاصی، بهترین درمان پیشگیری است. در مسمومیت های استنشاقی استفاده از لباس مناسب، دستکش، تهویه مناسب و وسایل حفاظتی تنفسی نقش مهمی را دارا می باشد. در پیشگیری از مسمومیت های گوارشی به ویژه مسمومیت های تصادفی در اطفال، آگاه سازی خانواده ها و نظارت دقیق بر تولید و توزیع این ترکیبات نقش بسیار مهمی را دارا می باشد.

تجویز وریدی گلوکونات یا کلراید کلسیم در موارد تتانی نیز اندیکاسیون دارد(۱). تجویز ویتامین E ممکن است در پیشگیری از بروز آسیب و تخریب کبدی ناشی از فسفین از طریق مهار لیپید پراکسیداسیون مؤثر باشد، اما این امر نیاز به بررسی بیشتر دارد(۳۳). نقش درمانی استروئیدها در مسمومیت با فسفید آلومینیوم اثبات نشده است، اما استفاده از آن در کاهش التهاب به ویژه در سیستم ریوی نقش دارد(۵). جایگاه تعویض خون (Blood Exchange) در درمان مورد سؤال است، اما همودیالیز در موارد همراه با نارسایی کلیوی توصیه شده است(۳۳و۲۴).

استفاده از عوامل واژوپرسور، خون تازه و برونکودیلاتورها برحسب شرایط بیمار توصیه می شود(۵). در صورت بروز ادم ریوی، اگر بیمار هیپوتانسیون نداشته باشد می توان از دیورتیک ها استفاده نمود(۵). تشنج باید براساس درمان های متداول درمان شود(۵). در مسمومیت های استنشاقی، بیمار باید سریعاً از محیط آلوده خارج شده و تمام لباس های آلوده وی تعویض شود و پوست و بدن بیمار شستشو داده شود(۵).

پیش آگهی و عوارض دراز مدت: اگر در عرض ۶ ساعت پس از مسمومیت علائمی ظاهر نشود، بیمار بدون علامت باقی خواهد ماند(۱). پیش آگهی در بیماران دچار مشکلات قلبی- عروقی و

References

1. Cienki JJ. Non-anticoagulant rodenticides. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erikson T (eds), Clinical toxicology, 1st ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co 2001; pp: 858.
2. Gupta S, Ahlawat SK. Aluminum phosphide poisoning: a review. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33(1): 19-24.
3. Plunkett ER. Handbook of industrial toxicology, 3rd ed, New York, Chemical Publishing Co 1987; pp: 430-2.
4. Morgan, DP. Recognition and management of pesticide poisoning, 3rd ed, US environmental protection agency. Washington DC, US government printing office 1982; pp: 68.
5. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co 1998; pp: 872-3.
6. Sharma A. Oral aluminum phosphide poisoning. Indian Pediatr 1995; 32(3): 339-42.
7. Sharma A, Gathwala G. Oral aluminum phosphide poisoning in Indian children. J Trop Med Hyg 1992; 95(3): 221-2.

8. Nagar KS. Aluminum phosphide poisoning. *J Assoc Physicians India* 1985; 33(12): 819-20.
9. Banjaj R, Wasir HS. Epidemic aluminum phosphide poisoning in northern India. *Lancet* 1988; 1(8589): 820-1.
10. Khosla SN, Handa R, Khosla P. Aluminum phosphide poisoning. *Trop Doct* 1992; 22(4): 155-7.
11. Singh S, Singh D, Wig N, Jit I, Sharma BK. Aluminium phosphide ingestion- a clinico-pathologic study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(6): 703-6.
12. Singh I, Jit I, Tyagi S. Changing trends in acute poisoning in Chandigar zone: a 25- year autopsy experience from a tertiary care hospital in northern India. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20(2): 203-10.
13. Anger F, Paysant F, Brousse F, et al. Fatal aluminum phosphide poisoning. *J Ana Toxicol* 2000; 24(2): 90-2.
14. Moghaddamnia AA, Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediaterr Health J* 2002; 8(1): 88-94.
15. Jalali N, Pajoumand A, Abdollahi M, Shadnia Sh. Epidemiological survey of poisoning in mortality in Tehran during 1997-1998. *Toxicol Lett* 2000; 116: 84.
16. Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hosseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(4): 387-93.
17. Rahbar Taromsari M, Urangpoor R, Zarkami T, Palizkar M, Musavian-Roshan Z. Evaluating patients poisoned with rice tablet at Rasht Razi hospital. *The First Islamic Countries Legal Medicine Congress*. Tehran, I.R. Iran 2004.
18. Soltaninejad K, Sardari F, Faryadi M, Akhgari M, Javidannejad A. Epidemiological study of fatal pesticide poisoning referred to forensic toxicology laboratory of legal medicine organization (LMO) of Iran, during 2002-2004, 8th Iranian Congress of Toxicology and Poisoning. Tehran, Iran, 2004.
19. Chomachai S. Phosphine and phosphides, In: Olson KR. *Poisoning and drug overdose*, 4th ed, Newyork, Mc Graw Hill Co 2004; pp: 306-7.
20. Phosphine, Poisindex, Micromedex Healthcare Series, Vol 120, Thomson Healthcare Inc. 2004.
21. Vale JA, Meredith TJ, Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, W.B. Saunders Co 1988; pp: 805-6.
22. Balali M. Phosphine and selected metal phosphides. *International program on chemical safety (IPCS), Environmental Health Criteria, WHO, Geneva* 1988; pp: 73.
23. Chan LT, Crowley RJ, Delliou D, Geyer R. Phosphine analysis in postmortem specimens following ingestion of aluminium phosphide. *J Anal Toxicol* 1983; 7(4): 165-7.
24. Singh S, Dilawari JB, Vashist R, Malhotra HS, Sharma BK. Aluminum phosphide ingestion. *Br Med J* 1985; 290(6475): 1110-1.
25. Lall SB, Peshin SS, Mitra S. Methemoglobinemia in aluminum phosphide poisoning in rats. *Indian J Exp Biol* 2000; 38(1): 95-7.

26. Chugh SN, Aggarwal HK, Mahajan SK. Zinc phosphide intoxication symptoms: analysis of 20 cases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(7): 406-7.
27. Ecocichon DJ. Toxic effects of pesticides. Klaassen CD, eds. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poison, 5th ed, New York, Mc Graw Hill Co 1996; pp: 681.
28. Jain SM, Bharani A, Sepaha GC, Sanghavi VC, Raman PG. Electrocardiography changes in aluminum phosphide (AIP) poisoning. *J Assoc Physicians India*. 1985; 33(6): 406-9.
29. Mitra S, Peshin SS, Lall SB. Cholinesterase inhibition by aluminum phosphide poisoning in rats and effects of atropine and pralidoxime chloride. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22(1): 37-9.
30. Hsu CH, Quistad GB, Casida JE. Phosphine-induced oxidative stress in Hepa1c1c7 cells. *Toxicol Sci* 1998; 46(1): 204-10.
31. Chugh SN, Arora V, Sharma A., Chugh K. Free radical scavengers and lipid peroxidation in acute aluminum phosphide poisoning. *Indian J Med Res* 1996; 104: 190-3.
32. Arora B, Punia RS, Kalara R, Chung SN, Arora DR. Histopathological changes in aluminum phosphide poisoning. *J Indian Med Assoc* 1995; 93(10): 380-1.
33. Schonwald S. Medical toxicology: a synopsis and study guide. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins 2001; pp: 731-2.
34. Alter P, Grimm W, Maisch B. Lethal heart failure caused by aluminum phosphide poisoning. *Intensive Care Med* 2001; 27(1): 327.
35. Rodenberg HD, Chang CC, Watson WA. Zinc phosphide ingestion: a case report and review. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31(6): 559-62.
36. Raman R, Dubey M. The electrocardiographic changes in quick phosphine poisoning. *Indian Heart J* 1985; 37(3): 193-5.
37. Stephenson JB. Zinc phosphide poisoning. *Arch Environ Health* 1967; 15(1): 83-8.
38. Amr MM, Abbas EZ, El-Samra M, El-Batanuoni M, Osman AM. Neuropsychiatric syndromes and occupational exposure to zinc phosphide in Egypt. *Environ Res* 1997; 73(1-2): 200-6.
39. Wilson R, Lovejoy FH, Jaeger RJ, Landrigan PL. Acute phosphine poisoning aboard a grain freighter. *JAMA* 1980; 244(2): 148-50.
40. Flomenbaum NE. Rodenticides. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). Goldfrank's toxicologic emergencies, 7th ed, Mc Graw Hill Co 2002; pp: 1384-5.
41. Sharma A, Gathwala G. Oral aluminum phosphide poisoning in Indian children. *J Trop Med Hyg* 1992; 95(3): 221-2.
42. Ellenhorn MJ. Ellenhorn's medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning, 2nd ed, Baltimore, Williams & Wilkins 1997; pp: 1657-9.

43. Singh RB, Singh RG, Singh U. Hypermagnesemia following aluminum phosphide poisoning. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1991; 29(2): 82-5.
44. Chung SN, Jaggal KL, Sharara A, Arora B, Malhotra KC. Magnesium levels in acute cardiotoxicity due to aluminum phosphide poisoning. *Indian J Med Res*. 1991; 94: 437-9.
45. Chung SN, Chung K, Ram S, Malhotra KC. Electrocardiographic abnormalities in aluminum phosphide poisoning with special reference to its incidence, pathogenesis, mortality and histopathology. *J Indian Med Assoc* 1991; 89(2): 32-5.
46. Chung SN, Ram S, Chung K, Malhotra KC. Spot diagnosis of aluminum phosphide ingestion: an application of a simple test. *J Assoc Physicians India* 1989; 37(3): 219-20.
47. Chan LT, Crowley RJ, Delliou D, Geyer R. Phosphine analysis in post mortem specimens following ingestion of aluminum phosphide. *J Anal Toxicol* 1983; 7(4): 165-7.
48. Mital HS, Mehrotra TN, Dwivedi KK, Gera M. A study of aluminum phosphide poisoning with special reference to its spot diagnosis by silver nitrate test. *J Assoc Physicians India* 1992; 40(7): 473-4.
49. Nowicki TW. Gas- liquid chromatography and flame photometric detection of phosphine in wheat. *J Assoc Off Anal Chem* 1979; 61(4): 829-36.
50. Norman KN, Leonard K. Gas chromatography- mass spectrometry determination of phosphine residues in stored products and processed foods. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(1): 27-33.
51. Sepaha GC, Bharani AK, Jain SM, Raman PG. Acute aluminum phosphide poisoning. *J Indian Med Assoc* 1985; 83(11): 378-9.
52. Pajoumand A, Jalali N, Abdollahi M, Shadnia Sh. Survival following severe aluminum phosphide poisoning. *J Pharm Pract Res* 2002; 32(4): 297-9.
53. Shadnia Sh, Rahimi M, Pajoumand A, Rasouli MH, Abdollahi M. Successful treatment of acute aluminum phosphide poisoning: possible benefit of coconut oil. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 1-4.
54. Goswami M, Bindal M, Sen P, Gupta SK, Avasthi R, Ram BK. Fat and oil inhibit phosphine release from aluminum phosphide- its clinical implication. *Indian J Exp Biol*. 1994; 32(9): 647-9.
۵۵. مقدم نیاع ا، فیروزجاهی ع ر، جوادیان ش، دیباوند ن. بررسی مسمومیت با آلومینیوم فسفاید و راههای درمان آن در موش سوری. *مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل* ۱۳۷۹؛ ۲(۴): ۲۳-۲۵.
56. Chugh SN, Kolley T, Kakkar R, Chugh K, Shamra A. A critical evaluation of anti- peroxidant effect of intravenous magnesium in acute aluminum phosphide poisoning. *Magnes Res* 1997; 10(3): 225-30.
57. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia Sh, Nikfar Sh, Rezaiee A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit* 2004; 10(6): RA144-7.
58. Shusterman D. Problem-solving techniques in occupational medicine. *J Fam Pract* 1985; 21(3): 195-9.

59. Kligerman AD, Bryant MF, Doerr CL, Erexson GL, Kwanyuen P, McGee JK. Cytogenetic effects of phosphine inhalation by rodents. I. Acute 6- hour exposure of mice. *Environ Mol Mutagen* 1994; 23(3): 186-9.
60. Kligerman AD, Bishop JB, Erexson GL, Price HC, O'Conner RW, Morgan DL, Zeiger E. Cytogenetic and germ cell effects of phosphine inhalation by rodents: II. Substance exposures to rats and mice. *Environ Mol Mutagen* 1994; 24: 301-6.
61. Barbosa A, Bonin AM. Evaluation of phosphine genotoxicity at occupational levels of exposure in New South Wales, Australia. *Occup Environ Med* 1994; 51(10): 700-5.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان لقمان حکیم، بخش مسمومین کدپستی ۱۳۳۳۴، تلفن: ۰۲۱-۵۵۴۲۴۰۴۱.
shahin1380@yahoo.com

Archive of SID