مسمومیت با عوامل شیمیایی جنگی اعصاب

دکتر مهدی بلالی مود[1]- دکتر کیا بلالی مود[2]- غلامحسن دانایی[3]- الهه قائنی‌نژاد[4]

چکیده

مقدمه: عوامل شیمیایی جنگی از نوع اعصاب، ترکیبات فسفردار آلی هستند که با حشره‌کش‌های فسفردار آلی شباهت ساختمانی دارند و فرایند سمیت آنها مشابه است. از این عوامل (سارین و تابون) در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران استفاده شد که موجب شهادت و صدها و مجروح‌شدن هزاران رزمنده گردید؛ همچنین از سارین در سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ به ترتیب در ماتسوموتو و متروی توکیو، ژاپن به عنوان عامل تروریستی استفاده گردید که موجب مجروح‌شدن هزاران نفر و شهادت ده‌ها تن شد. با توجه به احتمال بروز حمله شیمیایی با این عوامل، کادر پزشکی و حتی پیراپزشکان و پرستاران بایستی با مسمومیت عوامل شیمیایی جنگی اعصاب آشنایی پیدا کنند و برای کمک به درمان مسمومین با این عوامل آمادگی داشته باشند.

سمیت: عوامل اعصاب فسفردار آلی وقفه‌دهنده آنزیم استیل کولین استراز می‌باشند و در نتیجه موجب افزایش استیل کولین در پایانه‌های عصبی می‌گردند که این خود موجب تحریک گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی می‌شود؛ همچنین این عوامل بر سیستم اعصاب مرکزی و به درجه کمتر بر قلب و عروق اثرات سمّی مستقیم می‌گذارد. این اثرات موجب بروز تظاهرات بالینی در اعضای بدن بویژه اعصاب، تنفس، قلب و عروق، جهاز گوارشی، پوست، چشم و عضلات اسکلتال می‌گردد. مسمومیت شدید با عوامل اعصاب جنگی اغلب در عرض نیم تا چند ساعت منجر به مرگ می‌شود.

درمان: علاوه بر پادزهرهای شناخته‌شده این مسمومیت (آتروپین و اکسیم‌ها)، بر اساس پژوهشهای اخیر در بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد، داروهای ارزان و در دسترسی مانند بیکربنات سدیم، سولفات منیزیم و آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین‌های C و E) در درمان این مسمومیت با موفقیت به کار رفته است.

نتیجه‌گیری: مسمومیت با عوامل شیمیایی جنگی اعصاب اغلب خطرناک و با مرگ و میر همراه است؛ بنابراین اقدام سریع و مناسب در درمان لازم می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: مسمومیت حاد؛ عوامل شیمیایی جنگی اعصاب؛ آتروپین؛ اکسیم؛ بیکربنات سدیم؛ سولفات منیزیم؛ آنتی‌اکسیدان‌ها

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۳؛ شماره ۳؛ پاییز سال ۱۳۸۵)

دریافت: ۱۳۸۵/۷/۲۰ اصلاح نهایی: - پذیرش: ۱۳۸۵/۸/۹

[1] نویسنده مسؤول؛ استاد گروه آموزشی گروه آموزشی داخلی (سم‌شناسی پزشکی)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
آدرس: مشهد- صندوق پستی ۳۴۸-۹۱۷۳۵
تلفن: ۸۵۹۸۹۷۳-۰۵۱۱ نمابر: ۸۸۱۳۷۱۴- ۰۵۱۱ پست الکترونیکی: mbalalimood@hotmail.com
[2] محقق واحد بیوانفورماتیک گروه بیوشیمی دانشگاه اکسفورد انگلستان
[3] کارشناس ارشد سم‌شناسی بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع)
[4] کارشناس پرستاری بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع)

مقدمه

سابقه سموم شیمیایی جنگی اعصاب: عوامل شیمیایی جنگی جزء جنگ افزارهای شیمیایی با قدرت کشندگی بالا محسوب می‌شوند و مانند آفت‌کش‌های ارگانوفسفره، از ترکیبات آلی فسفردار هستند. ترکیبات ذکر شده با آنزیم کولین استراز ترکیب می‌شوند. این آنزیم موجب هیدرولیز استیل کولین در پایانه‌های عصبی می‌شود. وقفه در فعالیت آنزیم کولین استراز، موجب احتباس استیل‌کولین در پایانه‌های عصبی و در نتیجه تحریک اعصاب کولینرژیک می‌شود.

اولین ترکیب ارگانو فسفره به نام متیل فسفوکلراید در سال ۱۸۷۳ توسط Wan Hoffman درآلمان ساخته شد و به دنبال آن در سال ۱۹۰۳ چند نوع حشره‌کش و عامل شیمیایی تابون تولید گردید؛ سپس در سال ۱۹۳۲ عامل شیمیایی سارین ساخته شد و ساخت تابون توسعه یافت. در سال ۱۹۴۴ ترکیب شیمیایی سومان در آلمان و عامل جنگی شیمیایی وی- ایکس (VX) در انگلیس ساخته شد (۱).

تماس انسان با عوامل فوق به دنبال مسمومیت اتفاقی هنگام مطالعه عوامل شیمیایی VX، سارین و سومان محدود شد (۲)؛ اما متأسفانه برای اولین بار در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، ارتش عراق در سال۱۳۶۳ ه.ش. از عوامل شیمیایی اعصاب در جزیره مجنون بر علیه رزمندگان ایران استفاده کرد. به دنبال این حمله ناجوانمردانه، تعداد ۳۰۰ نفر از رزمندگان اسلام شهید و هزاران نفر مسموم شدند. آزمایشهای سم‌شناسی انجام شده بر روی نمونه‌های محیطی، خون، پوست، ادرار و محتویات معده کشته‌شدگان، استفاده از عوامل شیمیایی تابون و سولفور موستارد (خردل) را ثابت کرد (۴،۳). پس از آن نیز ارتش عراق برای بار دوم در حمله به حلبچه، از سایر عوامل شیمیایی نظیر سارین استفاده کرد (۵).

در سایر نقاط جهان در دو حمله تروریستی بر علیه مردم ژاپن در سالهای ۱۹۹۴ و ۱۹۹۵ م. به ترتیب در شهرهای ماتسوموتو و توکیو از عامل شیمیایی سارین استفاده شد که در طی این دو حمله تعداد ۵۵۰۰ نفر مسموم شدند. تعداد ۴۰۰ نفر در بیمارستان بستری شدند و از این تعداد، در مجموع ۱۸ نفر فوت کردند (۶-۹).

خواص فیزیکی و شیمیایی و سم‌شناسی

عوامل شیمیایی اعصاب به دو گروه جی (G) و وی (V) تقسیم می‌شوند؛ گروه G، شامل ترکیبات فلوره سموم ارگانوفسفره و گروه V حاوی ترکیبات سولفوره سموم ارگانوفسفره می‌باشند. به طور معمول عوامل شیمیایی اعصاب گروه G، به صورت مخفف (GA-GB-GD) به ترتیب به سموم سومان، سارین و تابون اطلاق می‌گردد. سایر عوامل گرو G و عوامل گروه V، نامهای عمومی دیگری ندارند.

عامل شیمیایی مهم گروهV، VX نام دارد؛ اگر چه عوامل اعصاب گروه V و G گاز اعصاب نامیده می‌شوند ولی در حقیقت آنها در درجه حرارت معمول به صورت مایع بی‌رنگ با نقطه جوش بالا هستند و وقتی اسپری شوند و یا هنگام انفجار موشک یا بمب حاوی عوامل فوق در محیط آزاد شوند، به صورت ائروسل (قطرات مایع معلق در هوا) در می‌آیند.

عوامل گروه G درجه تبخیر متوسطی دارند (درجه تبخیر یا فشار بخار آن کمتر از ۲mmHg در ۲۰°C است) ولی از قدرت سمّیت بالایی برخوردارند؛ ورود آنها به بدن، بویژه از طریق استنشاقی خیلی خطرناک است و فشار بخار این ترکیبات بسرعت به حد مرگبار می‌رسد و می‌تواند سبب مرگ شود.

خطرناکترین بخار را عامل سارین ایجاد می‌کند ولی عامل VX کمتر تبخیر می‌شود و به طور طبیعی تماس با نوع مایع آن خطرناک است. وسایل پخش‌کننده ترکیبات جنگی اعصاب شامل بمب‌ها، موشک‌ها، اسپری‌های خوشه‌ای و تانک‌های اسپری‌کننده هستند. سموم نوع G، بسرعت بر روی سطوح و پوست اسپری می‌شوند، پایداری زیادی در محیط ندارند و پس از چند ساعت از بین می‌روند ولی سموم گروه VX به طور آهسته در محیط پخش می‌شوند و هفته‌ها

و یا بیشتر در محیط می‌مانند به همین جهت به آنها عوامل مقاوم و یا پایدار می‌گویند (۱۰).

عوامل اعصاب ۴ تا ۵ برابر از هوا سنگین‌تر هستند. در نتیجه در قسمت سطح زمین خیمه زده و در نقاط پست مانند درّه‌ها و گودال‌ها و پناهگاه زیرزمینی قرار می‌گیرند؛ در این صورت برای افرادی که در این مناطق زندگی می‌کنند، خطرناک هستند. قدرت انحلال آنها در آب از چربی و حلال‌های آلی بیشتر است و پس از تماس با آب، هیدرولیز و به ترکیبات با سمّیت کمتر نسبت به ترکیب اولیه تبدیل می‌شوند (۱۱).

اثرات پاتوفیزیکولوژیک عوامل جنگی اعصاب فرایند تأثیرگذاری

سموم ارگانو فسفره، آنزیم کولین استراز را مهار می‌کنند. دو نوع انزیم کولین استراز در بدن وجود دارد:

۱- استیل کولین استراز موجود در گلبول‌های قرمز که رابطه نزدیکی با استیل کولین استراز مغزی دارد و به آن استیل کولین استراز واقعی می‌گویند.

بوتیریل کولین استراز یا کولین استراز کاذب با ویژگی کمتر ولی حساسیت بیشتر نسبت به استیل کولین استراز و در سرم یا پلاسمای خون اندزه گیری می‌شود؛ به همین دلیل به آن کولین استراز پلاسما اطلاق می‌شود.

واکنش بین آنزیم کولین استراز و ترکیبات ارگانو فسفره طی سه مرحلهٔ زیر صورت می‌پذیرد:

مرحله اول: تشکیل کمپلکس برگشت‌پذیر بین آنزیم و عامل شیمیایی اعصاب

مرحله دوم: شروع واکنش‌های فسفریلاسیون و غیرفعال شدن آنزیم

مرحله سوم: در این مرحله منوفسفریک اسید باقیمانده از واکنشهای قبلی با آنزیم ترکیب می‌شود. اثر سمّی و کشنده عوامل اعصاب بر اثر فسفریلاسیون اسید آمینه سرین موجود در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز است و معمولاً در مسمومیت با عوامل‌شیمیایی اعصاب بیشتر آنزیم بوتیریل کولین استراز درگیر می‌شود؛ بنابراین افرادی که تنوع ژنتیکی آنزیم بوتیریل کولین استراز دارند، بیشتر در معرض خطر مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب می‌باشند. شدت مسمومیت در افراد نیز متغیر و بیشتر به‌کولین استراز غیرطبیعی (آتیپکال) مرتبط است. چنانچه افراد دارای تنوع ژنتیکی در آنزیم فوق، داروی سوکسیسل کولین دریافت نمایند، دو ساعت بعد فلج می‌شوند که بعد از ۳-۵ دقیقه برطرف می‌شود؛ نکته دیگر این که مدت‌زمان واکنش ترکیبات ارگانوفسفر با آنزیم کولین استراز متفاوت است (۱۲-۱۴).

۲- تغییرات بیوشیمیایی ناشی ازمسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره: با مهار شدن آنزیم کولین استراز، استیل کولین در سیناپس‌ها تجمع می‌یابد و در روند جریان کلسیم به داخل فیبرهای عضلانی- اسکلتی اختلال ایجاد می‌کند؛ این موضوع بر اساس آزمایشی که با عامل شیمیایی سارین بر روی موش‌ها انجام شده، به اثبات رسیده است (۱۵، ۱۶)؛ به طوری که مسمویت باعامل سارین باعث کاهش نفوذ کلسیم در عضله دیافراگم موش و همچنین میوپاتی و میونکروز شده است (۱۶).

مسمومیت با سومان باعث افزایش الکالین فسفاتاز، فعالیت آنزیم CK و تغییرات جزئی در عوامل انعقادی نظیر زمان و فعالیت پروترومبین و فیبرونوژن در خرگوش‌ها شده است (۱۷)؛ همچنین در میمون‌های مسموم شده با عامل GF، پس از دو روز افزایش آنزیم‌های CPK، LDH، ALT، AST و پتاسیم سرم توأم با آسیب به عضلات مخطط و اسیدوز متابولیک گزارش شده است (۱۸).

سمیت

استنشاق بخار ترکیبات گروه G عوامل اعصاب نظیر تابون، سارین و سومان، بویژه هنگامی که در هوای گرم به صورت انفجاری یا به شکل اسپری پخش شوند، خطرناک

هستند.

عوامل فوق در صورتی که به صورت قطرات ریز و مداوم بر روی لباس قرار گیرند، باعث آلودگی البسه و از طریق پوست جذب می‌شوند؛ البته سرعت جذب پوستی از جذب استنشاقی کمتر است (۱۰).

بر اساس مطالعات و بررسیهای انجام شده بر روی حیوانات، دوز کشنده استنشاقی عوامل گروه G در انسان ممکن است یک میلیگرم باشد.

عامل شیمیایی VX بیشتر از طریق پوست جذب می‌شود؛ بنابراین در مناطق دارای جریان هوا خطر چندانی ندارد. بر اساس مطالعات انجام شده بر روی حیوانات، قدرت کشندگی عوامل اعصاب بدین ترتیب تابون، سارین، سومان و VX می‌باشد (۱۹).

مقادیری از عوامل اعصاب که باعث سمیت حاد می‌شوند، به طور خلاصه در جدول ۱ آورده‌شده است.

جدول ۱- سمیت حاد و راه جذب عوامل اعصاب

معیار	واحد	راه جذب	تابون	سارین	سومان	VX
LD_{50}	mg/kg	پوستی		۲۸		
LD_{50}	mg/m^3	استنشاقی		۷۰		
LCL_0	µg/kg	پوستی				۸۶
LDL_0	mg/kg	پوستی	۲۳		۱۸	
LDL_0	mg/m^3	استنشاقی	۱۵۰		۷۰	
TDL_0	µg/kg	وریدی	۱۴	۲		۱/۵
TDL_0	µg/kg	خوراکی				۳۰
TDL_0	µg/kg	زیر جلدی				۳/۲

LD_{50}: حداکثر دوز سمّی که باعث مرگ نیمی از حیوانات مورد آزمایش گردد.
LCL_0: غلظت کشنده در حداقل دوز
LDL_0: دوز کشنده در حداقل غلظت

طول مدت اثر عوامل شیمیایی اعصاب متفاوت است؛ به طوری که نیمه عمر عامل سومان چند دقیقه بعد از تماس، سارین حدود پنج ساعت بعد از تماس و نیمه عمر عامل VX تا ۴۰ ساعت بعد از تماس می‌باشد (۱۹). ترکیبات ارگانوفسفره قدرت باندشدن با سایر استرازهای شبه رسپتورکولینرژیک را دارند و می‌توانند باعث نوروپاتی تأخیری شوند.

عوامل شیمیایی اعصاب در غلظت بالاتر از غلظت فیزیولوژیک بسرعت با گیرنده‌های M_2 موسکارین قلب باند می‌شوند؛ آنها همچنین می‌توانند با کانال‌های یونی تداخل نمایند و کمپلکس تشکیل دهند.

عوامل شیمیایی سومان، سارین و تابون اثرات اگونیستی بر روی کانال‌های یونی دارند اما عامل VX بر روی کانال‌های یونی اثر آنتاگو نیستی دارد.

بر اساس مطالعات و شواهد موجود، به نظر می‌رسد که عوامل شیمیایی اعصاب با دوز کشنده به صورت کولینرژیک در سیستم اعصاب مرکزی عمل نمی‌کند بلکه بر روی سیستم گابامینرژیک، اثرات آنتاگونیستی دارد و تشنج ناشی از مسمومیت و عوارض آن موجب مرگ می‌شود؛ اگرچه دلایل عملی وجود دارد که سومان و تابون متابولیسم GABA را مهار می‌کند ولی مطالعه انجام شده با عامل شیمیایی سومان و تابون بر روی خوک، این موضوع را تایید نمی‌کند؛ همچنین مشخص شده که تماس فوری با تابون و سارین باعث تغییراتی در میزان سیکلیک آدنوزین منوفسفات مغز می‌شود و در نتیجه عوامل فوق بر روی سیستم آدنیل سیکلاز و فسفودی استراز اثر می‌کند (۲۰-۲۷).

توک‌سیکوکتینک عوامل شیمیایی اعصاب

اطلاعات زیادی در مورد نحوهٔ جذب، متابولیسم و دفع سموم ارگانوفسفره در دست نمی‌باشد اما مدل مقایسه‌ای با نیمه عمر بیولوژیک ۱ تا ۱/۵ دقیقه‌ای برای چهار استروایزومر سومان در موش اتروپینیزه شده است (۲۸).

تظاهرات بالینی و عوارض تهدیدکننده حیات بیمار

اثرات پاتولوژیکی اصلی یا عمده عوامل شیمیایی اعصاب به علت تأثیر بر عملکرد پایانه‌های (سیناپس) اعصاب کولینرژیک است. این تأثیرات از طریق اثر بر عملکرد کولینرژیک اعمال می‌شود که شامل گیرنده‌های موسکارینی

ونیکوتینی می‌باشد. علائم و نشانه‌های ناشی از مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب بر اثر تحریکات بیش از حد گیرنده‌های موسکارینی، نیکوتینی و همچنین اثر سمّی مستقیم بر اعصاب مرکزی و قلب می‌باشد.

الف- تحریک گیرنده‌های موسکارینی توسط عوامل شیمیایی اعصاب باعث تنگی مردمک چشم، درد چشم، تاری دید، افزایش بزاق، عرق، اشک و ترشحات غدد برونش، اسپاسم، برونش‌ها، سرفه، ادم ریوی سیانوز، تهوع، استفراغ، اسهال، کرامپ‌های شکمی احتباس ادرار، یبوست، کاهش فشار خون و کاهش ضربان قلب می‌شود.

ب- اثرات نیکوتین عوامل شیمیایی اعصاب شامل ضعف، برافروختگی، درد و گرفتگی عضلانی، فاسیکولاسیون و تشنج می‌باشد و بر خلاف تحریک گیرنده‌های موسکارینی، سندرم نیکوتینی با گشاد شدن مردمک‌ها، افزایش فشار خون، افزایش تعداد نبض و تحریک غدد فوق کلیه همراه است.

ج- تأثیر عوامل شیمیایی اعصاب بر سیستم اعصاب مرکزی به صورت تحریک‌پذیری، کاهش تهویه ریوی، کاهش فشار خون، سرکوب سیستم تنفسی و جریان خون، سیانوز، اغما و اختلالات تنفسی ظاهر می‌شود (۸، ۹، ۱۱، ۲۹، ۳۰).

اثرات عمده و سمّی عوامل اعصاب در اندامهای مختلف بدن در جدول ۲ خلاصه شده است.

بررسی بالینی بر اساس راه تماس

مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب از طریق استنشاق، تماس با پوست، چشم و یا از راه دهان اتفاق می‌افتد. بیشتر افرادی که در معرض تماس با اشکال مایع یا بخار عوامل شیمیایی اعصاب قرار می‌گیرند، پس از دریافت مقدار کم تا متوسط سم، بر اساس راه ورود عامل به بدن دچار مسمومیت می‌شوند؛ چنانچه فرد در معرض تماس مقدار زیاد عوامل فوق قرار گیرد، اثرات سمّی و مسمومیت تقریباً از تمامی راهها یکسان است (۱۱) ولی مدت‌زمان تأثیر سم متفاوت است. جذب معده‌ای و روده‌ای معمولاً به دنبال خوردن غذای آلوده و هضم آن صورت می‌گیرد.

اکنون به اختصار به راه ورود عوامل شیمیایی و اثرات آن می‌پردازیم.

۱- ورود عوامل از طریق استنشاق: چنانچه فرد در معرض تماس بخارات با غلظت کم قرار گیرد، فقط ممکن است چشم‌ها، بینی و راه تنفسی تحت تأثیر قرار گیرند و تحریک شوند و پس از گذشت چند دقیقه از تماس، تنگی مردمک، اختلالات بینایی، افزایش ترشحات مجاری تنفسی فوقانی و درجاتی از اختلالات تنفسی عارض می‌گردد. در صورتی که فرد از منطقه آلوده خارج شود، علائم مسمومیت با عوامل شیمیایی، پیشرفت نمی‌کند. اما اگر فردی در معرض تماس با مقدار زیادی از عوامل شیمیایی اعصاب قرار گیرد، ابتدا سطح هوشیاری وی کاهش می‌یابد و ۲-۳ دقیقه بعد دچار بی‌حسی، فلج شل‌عضلانی و وقفه تنفسی می‌گردد.

جدول ۲- علائم و نشانه‌های بالینی مهم عوامل اعصاب

علائم و نشانه‌های بالینی	عضو هدف	نام گیرنده
عرق کردن - اشک ریزش افزایش بزاق- کاهش مایعات داخل چشم- تنگ شدن مردمک- درد چشم گرفتگی برونش‌ها- اشکال در تنفس- تهوع- استفراغ- اسهال- دردها و قولنج شکمی- کاهش ضربان قلب- کاهش فشار خون	الف- غدد: موکوس بینی موکوس برونش‌ها اشکی بزاقی ب: عضلات صاف مردمک، قرنیه، عضلات مژگانی، درخت برونش، لوله گوارش، مثانه، قلب	موسکارینی
گشاد شدن مردمک- ضعف - لرز و تشنجات عضلانی- فلج عضلانی	عقده‌های خودکار عضلات اسکلتی اعصاب عمومی	نیکوتینی
لرز- بی خوابی- سردرد-تشنج- کاهش- تمرکز- گیجی- کما- سیانوز- اختلالات تنفسی- مرگ		سیستم اعصاب مرکزی

سایر اثرات نیز مانند میوزیس، بی‌اختیاری دفع ادرار و مدفوع، افزایش ترشحات مجاری تنفسی فوقانی و اسهال ممکن است، ایجاد گردد؛ چنانچه مراقبت پزشکی و درمان فوری انجام نشود، بیمار بعد از نیم ساعت فوت خواهدکرد (۸، ۹، ۱۱، ۲۹، ۳۰).

۲- ورود عوامل از طریق پوست (جذب پوستی): جذب پوستی عوامل شیمیایی اعصاب بر اساس محل تماس بدن و درجه حرارت متفاوت است؛ به طوریکه عامل شیمیایی VX، از طریق پوست صورت نسبت به پوست باز تقریباً هشت برابر سریعتر جذب می‌شود و با افزایش درجه حرارت از ۱۸ به ۴۸ درجه سانتیگراد، جذب افزایش می‌یابد (۲۸). تماس با شکل مایع ترکیبات جنگی اعصاب از اهمیت کمتری برخوردار است و اثرات موضعی ابتدایی و فلج شل عضلات عروق در ناحیه آلوده ایجاد می‌شود.

چنانچه فرد در معرض ترکیبات به شکل آئروسل با قطرات بزرگ قرار گیرد، اثرات به صورت تحریک معده‌ای- روده‌ای، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی و اسهال ظاهر می‌شود. تماس با مقدار زیاد سموم ارگانو فسفره جنگی در حدّ دوز کشنده باعث کاهش سطح هوشیاری، فلج شل عضلانی و وقفه تنفسی می‌شود. توضیح این که اثرات ذکر شده، ۱۰ تا ۳۰ دقیقه پس از تماس با ترکیب شیمیایی و ورود آن به اعصاب سمپاتیک، به طور ناگهانی پدیدار می‌شود (۱۱، ۳۰،۲۹).

اثر سموم اعصاب بر چشم

به دنبال تماس با عوامل شیمیایی اعصاب که به صورت اسپری یا بخار در محیط پخش و یا به صورت سیستمیک وارد بدن شده‌اند، میوزیس که اغلب از نوع دوطرفه می‌باشد، اتفاق می‌افتد. میوزیس ممکن است به طور جدّی و فراگیر همراه با درد چشم، احتقان تحریکی و اختلال بینایی همراه شود. به دنبال میوزیس تاری دید ایجاد می‌شود که بعد از گشادشدن مردمک بینایی ممکن است بهبود پیدا کند ولی میدریاز وسیع ناشی از تزریق آتروپین نیز با تاری دید همراه است. عوامل شیمیایی اعصاب اگر به مقدار کم و با غلظت پایین با چشم تماس پیدا کنند، هیچ‌گونه آسیب عضوی در بافت چشم ایجاد نمی‌کنند (۱۱).

پیچیدگیهای طول دوره درمان

اختلالات تنفسی ناشی از تأثیر سموم ارگانوفسفره بر سیستم عصبی مرکزی و موفقیت ناکافی یا ناتوانی در درمان آن یکی از مشکلات عمده طول دوره درمان مسمومیت با ترکیبات فوق می‌باشد (۳۳،۳۲).

در یک مطالعه انجام شده بر روی حیوانات مشخص گردید اثرات فلج مرکزی یا محیطی و یا فلج مرکزی محیطی به دو عامل سارین و مقدار آتروپین تزریق شده بستگی دارد. هیپوکسی(کاهش اکسیژن)، ادم مغزی و آسیبهای بافتی مغز در مسمومیت با سموم ارگانو فسفر نیز گزارش شده است (۳۴).

اختلال شدید قلبی- عروقی یکی از مشکلات طول دوره درمان است. در یک مطالعه انجام شده بر روی خوک‌هایی که ۵-۱۰ بار در معرض دوز کشنده سموم تابون،سارین، سومان و VX قرار گرفته بودند، قطع تنفس ایجاد و پس از چند دقیقه توقف گردش خون مشاهده گردید (۳۶،۳۵).

درمان با آتروپین به مقدار mg/kg ۱۰ و ترکیبات دارویی HI6 و HLO7، mg/kg ۳۰ وزن بدن بعد از ۲ دقیقه بسرعت باعث برگشت ضربانات قلب، فشار سرخرگ‌ها و عملکرد تنفسی شد. تزریق عوامل عصبی در حیوانات بعد از ۱-۲ دقیقه باعث برادی کاردی و بلوک‌تأخیری دهلیزی بطنی می‌شود؛ همچنین در خوک‌های مورد آزمایش، عملکرد سیستم تنفسی سرکوب شد و تغییرات متناوبی در امواج ST-T قلب ایجاد گردید و بلوک دهلیزی- بطنی نوع ۲، مشاهده گردید (۸، ۱۱، ۳۵، ۳۶).

تغییرات الکتروکاردیوگرافی شامل فیبریلاسیون دهلیزی- بطنی و تغییرات پاتولوژیک میوکارد قلب در مسمومیت با

سارین و سومان در حیوانات مشاهده شد ولی در افرادی که در معرض عوامل فوق قرار گرفتند، هیچ‌گونه عارضه‌ای گزارش نشده است (۳۵).

سندرم‌های بینابینی

علائم و نشانه‌های بینابینی شامل ضعف در قسمتهای انتهای عضلات اسکلتی ۱-۴ روز پس از مسمومیت حاد با سموم آفت‌کش ارگانو فسفره مشاهده شده ولی در مورد مسمومیت با عوامل اعصاب، عارضه فوق به طور قطعی گزارش نشده است (۳۷).

این احتمال وجود دارد که افزایش فعالیت کولینرژیک در محل اتصال عصب به عضله در ارتباط با مسمومیت ارگانوفسفره و ایجاد میوپاتی سندرم بینابینی‌نقش داشته باشد.

در مطالعه بافت‌شناسی بر روی حیواناتی که با عامل سومان، تابون و سارین مسموم شده بودند، سندرم بینابینی مشاهده شده است؛ بنابراین تصور می‌شود که سندرم ذکرشده ممکن است در مسمومیت با سایر عوامل اعصاب نیز رخ دهد (۳۵).

نوروپاتی تأخیری

نوروپاتی تأخیری یا عوارض دیررس عصبی یک اکسونوپاتی حسی حرکتی است که بیشتر در اکسون‌های بلند ۷-۱۴ روز پس از شروع مسمومیت ایجاد می‌شود. وقفه آنزیم نوروپاتی استراز هدف NTE را مسؤول بروز این عارضه می‌دانند ولی فرایندهای دیگری نظیر وقفه آنزیم ارنی‌تین دکربوکسیلاز* و آنزیم مربوط به رشد در طناب نخاعی در مسمومیت با دی ایزو پروپیل فلئوروفسفات (DFP) بیان شده است. با این که نوروپاتی تأخیری در مسمومیت‌های تجربی همه عوامل اعصاب و مسمومیت اتفاقی در انسان مشاهده نشده اما یک مورد پلی نوروپاتی حسی هفت ماه پس از مسمومیت سارین گزارش گردیده است (۳۹). آثار روانی گذران مانند خستگی، افسردگی، بی‌خوابی، بیقراری، اختلال حافظه، به دنبال تماس با عوامل اعصاب گزارش شده است (۲۸). تغییرات الکترو آنسفالوگرام در یک بیمار که با سارین بشدّت مسموم شده بود، تا یازده ماه پس از مسمومیت گزارش شده است (۶).

پیش‌آگهی و سیر مسمومیت

در صورتی که فرد در منطقه شدیداً آلوده با عوامل اعصاب قرار گیرد ولی از وسایل حفاظتی استفاده نکند، پس از چند دقیقه از بین می‌رود ولی چنانچه با غلظت بالای عوامل اعصاب تماس داشته باشد و از وسایل حفاظت فردی استفاده کند، پس از ۳۰ دقیقه دچار درجاتی از مسمومیت می‌گردد.

افرادی که به طور متوسط تا شدید مسموم شوند، در صورت دریافت کمکهای اولیه و درمانهای پزشکی، بسته به نوع مسمومیت و روش درمان برای مدت چند روز تا چند هفته زنده می‌مانند.

چنانچه بیمار در حالت هیپوکسی شدید به مدت طولانی باقی بماند، به علت آسیب شدید سلول‌های مغزی، ممکن است دچار فلج مغزی شود و زندگی نباتی پیدا کند.

در طی حملات شیمیایی، افرادی که در منطقه شدیداً آلوده قرار گرفته و به عللی از ماسک و لباس حفاظتی و آمپول تزریقی آتروپین استفاده نکرده باشند، احتمال بهبود آنها کم بوده و پیش‌آگهی خوبی نخواهند داشت؛ مگر این که درمانهای فوریت‌های پزشکی بلافاصله انجام شده باشد.

نحوه تشخیص

آگاهی از سابقه تماس با عوامل شیمیایی در مسمومیت تصادفی، انتحاری و یا مسمومیت طی حمله‌های جنگی و ترویستی در تشخیص اولیه مسمومیت نقش اساسی دارد؛ همچنین راه ورود عامل به بدن و دوز سمّی در ایجاد اشکال بالینی نقش دارد. در تماس با غلظت بالای ترکیبات ارگانو فسفره مسمومیت شدید عارض می‌شود و زمان بروز علائم از

* Ornithine Decarboxylase

طریق استنشاق سریعتر از سایر راههای جذبی می‌باشد.

یک راه تشخیصی مهم در مسمومیت با ترکیبات شیمیایی اعصاب، اندازه‌گیری استیل کولین استراز موجود در گلبول‌های قرمز است که شدت مسمومیت را مشخص می‌کند؛ البته اندازه‌گیری بوتیریل کولین استراز (کولین استراز پلاسمایی) درتشخیص کمک‌کننده است ولی حساسیت آن در نژادهای مختلف متفاوت می‌باشد (۱۲).

تشخیص قطعی نیازمند بررسیهای و تجزیه و تحلیل آزمایشهای سم‌شناسی بر روی باقیمانده سموم در نمونه‌های محیطی و نمونه‌های بیولوژیک (خون) مسمومین می‌باشد (۴۳).

با استفاده از روشهای دیگری مانند بیوسنسورهای دارای الکترود مجهز به فیبر نوری حساس به آنزیم، می‌توان به طور مستقیم، مقدار عوامل ارگانو فسفره را در محیط اندازه‌گیری کرد؛ بیوسنسورهای ذکر شده، در صورت قرارگرفتن در حرارت ۴°C، برای مدت بیشتری پایدار می‌مانند. در این روش غلظتهای کمتر از µmol ۲، عوامل شیمیایی اعصاب در مدت ۲ دقیقه توسط این بیوسنسورها قابل اندازه‌گیری و ردیابی است (۴۴).

روش تاییدی برای تعیین مسمومیت با سموم ارگانوفسفره جنگی استفاده ازمتابولیت‌ها و مواد ناشی از هیدرولیز سارین است که در حمله تروریستی در ژاپن بر روی نمونه‌های بیولوژیک چهار تن از قربانیان انجام شد و غلظت سارین ۲-۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر تخمین زده شد (۴۵).

بررسیها یا تجزیه و تحلیل‌های سم‌شناسی

۱- اندازه‌گیری آنزیم‌های کولین استراز: بهتر است میزان بوتیریل کولین استراز که بعد از مسمومیت با عوامل فسفردار آلی، بسرعت مقدار آن در خون کاهش می‌یابد، هر چه سریعتر اندازه‌گیری شود. به دنبال آن اندازه‌گیری استیل کولین استراز گلبول‌های قرمز که از بوتیریل کولین استراز اختصاصی‌تر است نیز باید با استفاده از یک روش اسپکتر و فتومتری دقیق مانند Ellman انجام شود.

مهار بیشتر از ۵۰٪ فعالیت آنزیمهای فوق، مسمومیت با یک آنتی‌کولین‌استراز را تأیید می‌کند. احیای مجدد آنزیم کولین استراز، به عامل، شدت مسمومیت و استفاده از ترکیبات اکسیم بستگی دارد. معمولاً احیای مجدد آنزیم یک تا چهار هفته به طول می‌انجامد؛ در صورتی که احیای مجدد آنزیم استیل کولین استراز حقیقی (موجود در گلبول‌های قرمز) تقریباً سه ماه‌طول می‌کشد (۱۸). اگر علائم نوروپاتی تأخیری وجود داشته باشد، اندازه‌گیری NTE مورد نیاز می‌باشد.

۲- مشخص نمودن عامل عصبی: اندازه‌گیری عوامل شیمیایی اعصاب و تعیین عامل از طریق بیوسنسورهای مجهز به فیبرهای نوری بیوآنزیمی و روشهای جدید امکان‌پذیر است؛ البته اندازه‌گیری عوامل شیمیایی اعصاب در نمونه‌های محیطی از نمونه‌های بیولوژیک ادرار و خون، ساده‌تر است ولی اندازه‌گیری این عوامل در خون و ادرار برای تشخیص عموم ترکیبات شیمیایی اعصاب امکان‌پذیر است (۴۷،۴۳).

اندازه‌گیری اکسیم و پرالیدوکسیم

گاهی اوقات اندازه‌گیری غلظت ترکیبات اکسیم در خون ضروری است ولی یک روش معمول و لازم در درمان و اداره کردن بیمار نمی‌باشد. غلظت مؤثر پرالیدوکسیم درخون باید به ۴ mg/L برسد. اندازه‌گیری سایر ترکیبات اکسیم در بررسی و اداره کردن بیمار معمول نمی‌باشد و توصیه نمی‌شود.

بررسیهای خون‌شناسی و بیوشیمیایی

اختلالات اسید و باز و الکترولیت در طی مسمومیت با ترکیبات شیمیایی اعصاب شایع است. آنالیزر و بررسی گازهای خون شریانی و اندازه‌گیری الکترولیت‌های سرم و انجام آزمایشهای عملکردی کبد و کلیه نظیر آمیلاز، CK و LDH ممکن است لازم باشد. چون در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره کاهش پتاسیم و افزایش قند خون شایع است، اندازه‌گیری قند و پتاسیم نیز ضروری می‌باشد.

ارزیابی لیپاز و آمیلاز سرم ممکن است ظهور پانکراتیت حاد را تأیید کند؛ اختلال گذرا در آنزیم‌های خونی، آزمایشهای کبد، لکوسیتوز و یا پروتئین در ادرار ممکن است در خلال مسمومیت با عوامل عصبی شیمیایی مشاهده شود. لکوسیتوز بویژه در افزایش منونوکلوئرها ممکن است در تعیین شدت مسمومیت کمک‌کننده باشد.

سایر بررسیهای پاراکلینیکی

رادیوگرافی قفسه سینه، الکتروکاردیوگرافی، الکترو-آنسفالوگرافی، اسپیرومتری، سی‌تی اسکن، ام آر آی (MRI) و بررسیهای بیشتر برای مشخص نمودن مشکلات بالینی و بررسی عوارض در خلال مسمومیت با عوامل اعصاب انجام می‌شود.

درجه‌بندی شدت مسمومیت

درجه مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب بر اساس بررسیهای بالینی، تعیین فعالیت کولین استرازها و مقدار آتروپین جهت آتروپنیزه کردن تعیین می‌گردد که به شرح آن می‌پردازیم.

- بررسی بالینی: بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی مسمومیت با سموم ارگانوفسفره به سه گروه، خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شود (جدول ۳).
- شدت مسمومیت براساس مهار آنزیم کولین استراز: بیماران مسموم با ترکیبات شیمیایی اعصاب بر اساس مقدار فعالیت آنزیم کولین‌استراز به سه گروه تقسیم می‌شوند (جدول۴).

کاهش درصد فعالیت بوتیریل کولین استراز ارزش کیفی دارد و ارزش کمّی آن کمتر از استیل‌کولین استراز می‌باشد.

بر اساس مقدار آتروپین اولیه به منظور آتروپنیز شدن بیماران مسموم نیز به سه گروه زیر تقسیم می‌شوند.

- مسمومیت خفیف (<۲ mg)
- مسمومیت متوسط (۲-۱۰ mg)
- مسمومیت شدید (>۱۰ mg)

افرادی که شدیداً مسموم شده‌اند، بویژه آنان که دچار اختلال تنفسی و نیازمند اکسیژن هستند، بایستی در بخش ICU بستری شوند؛ اگرچه سندرم بینابینی در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره کمتر دیده می‌شود، ولی در مورد برخی مسمومین، این سندرم رخ می‌دهد؛ بنابراین این افراد باید در ICU تحت مراقبت ویژه باشند تا از اختلالات و وقفه ناگهانی تنفسی به علت فلج عضلات تنفسی جلوگیری شود.

علت مرگ مسمومین با سموم ارگانو فسفره

علت اصلی مرگ ناشی از مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب، نارسایی تنفسی به دلیل سرکوب سیستم مرکز تنفس می‌باشد. مطالعه انجام شده بر روی موش‌های مسموم شده توسط عامل سومان و سارین نشان داد که مسمومیت با عوامل فوق، باعث سرکوب مرکز تنفس می‌شود (۳۲،۳۳).

جدول ٤- طبقه‌بندی شدت مسمومیت بر اساس درصد فعالیت کولین استراز

شدت مسمومیت	درصد آنزیم بوتیریل کولین استراز	درصد آنزیم استیل کولین استراز
خفیف	۴۰-۵۰	۵۰-۹۰
متوسط	۱۰-۴۰	۱۰-۵۰
شدید	کمتر از ۱۰	کمتر از ۱۰

جدول ۳- طبقه‌بندی شدت مسمومیت ناشی از عوامل جنگی اعصاب براساس علائم و نشانه‌های بالینی

شدت مسمومیت	علائم و نشانه‌های بالینی
خفیف	عرق کردن، اشک ریزش، افزایش بزاق، اشکال در تطابق، تهوع، ضعف، سردرد، سرگیجه و اضطراب
متوسط	تنگ‌شدن مردمک، کاهش تمرکز، افزایش ضربان قلب، افزایش فشار خون، گرفتگی عضلانی بعلاوه گیجی، درد شکم، فاسیکولاسیون، سرکوب تنفسی، گرفتگی برونش‌ها، اسهال، بی‌خوابی
شدید	تشنج، نارسایی تنفس، ادم ریوی، سیانوز، اغمای عمیق

کاردیومیوپاتی در مسمومیت با سومان و سارین در موش‌ها نیز گزارش شده که ممکن است علت مرگ موش‌ها را توجیه کند (۳۵).

ممکن است حملات ناگهانی در مسمومیت با دوز بالای سومان و سارین و یا عامل VX، با وجود درمان سریع با آتروپین و پیرالیدوکسیم رخ دهد؛ همچنین در صورت طولانی‌شدن حملات، کاهش اکسیژن رسانی و آسیب مغزی عارض شود و بروز ناتوانی و مرگ افزایش یابد (۴۱،۳۹).

درمان

اولین اقدام به هنگام بروز حوادث شیمیایی استفاده افراد امدادگر یا گروه نجات از وسایل حفاظتی فردی است تا هنگام تماس با محیط آلوده مسموم نشوند؛ به عبارت دیگر این افراد باید در اسرع وقت از وسایل حفاظت فردی مانند ماسک دارای فیلتر حاوی ذغال (نه ماسک جراحی) و دستکش ضخیم پلاستیکی استفاده کنند تا هنگام حمل مسمومین و قربانیان به منطقه غیر آلوده از طریق پوست و تنفس آلوده نشوند (۱۲، ۴۷).

مسمومین هر چه سریعتر باید از منطقه آلوده خارج شوند و در منطقه غیر آلوده به عوامل شیمیایی، رفع آلودگی انجام و پادزهر مناسب با عامل شیمیایی استفاده شده را دریافت کنند.

پادزهر اولیه عوامل شیمیایی اعصاب آمپول خودکار (اتوماتیک) است. این آمپول حاوی آتروپین، ابیدوکسیم و دیازپام است. برای بیماران بی‌هوش و شدیداً مسموم باید وسایل احیا آماده باشد و این افراد در صورت لزوم بسرعت از نظر قلبی- تنفسی احیا گردند.

نکته قابل توجه این که بعد از چند دقیقه تزریق آتروپین به علت انقباض برونش‌ها، ممکن است فرد دچار اختلالات تنفسی شود؛ بنابراین اکسیژن و وسایل تهویه باید فراهم گردد و راههای هوایی باز شود و ترشحات راههای هوایی به طور مکرّر تخلیه (ساکشن) گردد؛ همچنین قبل از دریافت آتروپین و به منظور جلوگیری از خطر فیبریلاسیون بطنی وسایل مقابله با مخاطرات تنفسی و قلبی افراد شدیداً مسموم شده، آماده باشد (۱۲).

رفع آلودگی

برای جلوگیری از آلودگی امدادگران و کارکنان بیمارستان هنگام اعزام و بستری نمودن مسمومین در بیمارستان، لازم است در منطقه، رفع آلودگی مجدّد بیماران با دوش گرفتن و تعویض لباس انجام گردد تا از جذب پوستی عوامل اعصاب در مسمومین و کارکنان جلوگیری شود؛ در صورتی که چشم‌ها آلوده شده باشند، برای جلوگیری از تحریکات چشم و صدمات بعدی، چشم‌ها با آب و یا نرمال سالین شستشو داده شوند. پوست آلوده باید به وسیله مواد کلرینه مانند هیپوکلریت ۵٪ (ماده شوینده خانگی) و آب فراوان و جاری شستشو داده شود. اگر مواد شوینده در دسترس نبود، پوست باید با صابونهای قلیایی و آب شسته شود ولی پوست ماساژ داده نشود؛ چون ماساژ باعث جذب بیشتر سموم شیمیایی اعصاب در پوست می‌شود.

در صورتی که هیچ گونه ماده شوینده‌ای وجود نداشت، استفاده از آب معمولی به صورت فیزیکی باعث رقیق شدن عامل جنگی اعصاب و کاهش اثرات آن می‌شود. البسه و زیور آلات و همچنین قسمتهای چین‌دار بدن، زیر ناخن‌ها، موها، خطوط کشاله ران، زیر بغل و نقاط پنهان بدن باید آلودگی‌زدایی شوند (۱۲).

ترکیبات ساخته‌شده به منظور پیشگیری و محافظت در مقابل عوامل شیمیایی اعصاب

بر اساس مطالعات انجام شده برخی ترکیبات ساخته شده بر علیه عوامل اعصاب، می‌تواند نقش حفاظتی در مقابل سموم ارگانوفسفره داشته باشند؛ به طوری که سرم آنتی کولین استراز گاوی از مرگ موش‌هایی که در معرض غلظت چند برابر دوز کشنده سموم ارگانوفسفره قرار گرفته بودند، جلوگیری نمود؛ همچنین بوتیریل کولین استراز تهیه شده از

پلاسمای انسان در آزمایشات In-vivo و In-vitro به عنوان پیشگیری دارویی (پروفیلاکسی) و پادزهر در موش‌های صحرایی نقش پیشگیری‌کننده در مقابل عوامل شیمیایی اعصاب ایجاد کرد (۵۲).

محققان در ادامه با اضافه کردن ترکیب اکسیم و HI به سرم کولین استراز گاوی باعث تقویت اثرات آنزیم در بیرون‌راندن عوامل شیمیایی اعصاب از بدن شدند (۵۳)؛ همچنین با استفاده از پدیده نوترکیبی و پیشرفت در فناوری ساخت مواد، استیل کولین فوق به صورت سنتیتیک ساخته و ذخیره شده و در درمان افرادی که در معرض عوامل ارگانوفسفره قرار می‌گیرند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵۴). استفاده از روش یا فناوری بی‌حرکت کردن سلول موجب شد سموم ارگانوفسفره بر روی سطح میکروب قرار گیرد و هیدرولیز شود (۵۵).

ایجاد موتاسیون در پروتئین‌های بوتیریل کولین استراز (G117H) موجب هیدرولیز آهسته و تدریجی عامل عصبی VG شد (۵۶)؛ همچنین کولین استرازی که از طریق کووالانسی به یک زمینه پلی اورتان متصل شده بود، به طور مؤثر باعث آلودگی‌زدایی از سطوح بیولوژیک نظیر زخم، پوست، البسه، سایر وسایل و محیط و کارکنان پزشکی در مقابل حملات شیمیایی و جلوگیری از آلودگی ثانویه می‌شد (۵۸،۵۷). این ترکیب نیز می‌تواند افراد غیر نظامی را در مقابل حملات شیمیایی جنگی اعصاب محافظت کند.

بالاخره این که لوسیونی به نام .R.S.D ساخته شده که به طور فعال با بعضی از گونه‌های عوامل اعصاب و گاز خردل واکنش نشان می‌دهد. این واکنش‌ها به نوع عامل، زمان استفاده و مقدار سموم ارگانوفسفره مرتبط است (۵۹).

مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده که مهارکننده‌های برگشت‌پذیر (کربامات) استیل کولین استراز نظیر پیریدیواستگمین و فیزوستگمین، باعث افزایش اثر درمانی آتروپین و پارالیدوکسایم می‌شود؛ به طوری که حیوانات مورد آزمایش که در معرض مقدار زیاد گاز سومان قرار گرفته بودند، با استفاده از ترکیبات فوق زنده ماندند.

فرایند عمل ترکیبات فوق بدین صورت است که با قرارگیری در معرض مقدار زیادتر از دوز کشنده عوامل شیمیایی اعصاب، در حضور ترکیبات کرباماته استیل کولین استراز عوامل جنگی شیمیایی نمی‌توانند با مولکول‌های استیل کولین استراز ترکیب شوند، در نتیجه به ترکیبات ذکر شده حمله می‌کنند و بر اثر تأثیر محافظتی آنتی دوت کربامیلاسیون آنزیم کولین استراز موجود در گلبول‌های قرمز (استیل کولین استراز حقیقی) از ۲۰٪ به ۴۰٪ می‌رسد.

از کربامات تنها به عنوان داروی شفابخش یا تکمیل‌کننده درمان عوامل شیمیایی نباید استفاده کرد بلکه به همراه سایر آنتی دوت‌های مؤثر نظیر آتروپین و اکسیم در درمان و سم‌زدایی عامل شیمیایی سارین به کار رود؛ از این ترکیبات در درمان تکمیلی و یا بعنوان پیش درمان استفاده نمی‌شود.

فیزوستگمین در دوزهای بالا سمّی است؛ بنابراین بهتر است از پیریدیواستگمین که داروی انتخابی در درمان تکمیلی یا محافظتی بر علیه عوامل اعصاب است، استفاده گردد.

پیریدیواستگمین نمی‌تواند از سدّ مغزی خونی عبور کند؛ به همین دلیل اثرات سیستم اعصاب مرکزی را به دنبال ندارد.

نکته قابل توجه این که از ترکیبات کربامات نباید بعد از تماس با عوامل عصبی مورد استفاد شود بلکه قبل از تماس به عنوان روش محافظتی مورد استفاده قرار گیرد. چنانچه از آن بعد از تماس با عوامل شیمیایی استفاده شود، باعث وخیم‌تر شدن حال بیمار می‌شود. بر اساس مطالعات انجام‌شده بر روی حیوانات معلوم گردید اپتیاستیکمین به صورت وریدی اثرات محافظتی بهتری نسبت به فیزوستکمین در مقابل عوامل شیمیایی اعصاب دارد (۶۰).

آنتی‌دوت‌ها یا پادزهرها

اساس و یا رمز درمان مسمومیت ناشی از عوامل

شیمیایی اعصاب استفاده از آتروپین و ترکیبات اکسیم و مراقبتهای ویژه به منظور پیشگیری از اختلالات تنفسی، ناتوانیها و مرگ و میر می‌باشد (۶۲). اکنون به شرح پادزهرهای مهم عوامل شیمیایی اعصاب می‌پردازیم.

۱- آتروپین: آتروپین به عنوان پادزهر مهم مسمومیت با سموم ارگانوفسفره است؛ این دارو دوز درمانی مشخصی ندارد و مقدار آتروپین بر اساس خشک‌شدن ترشحات، برطرف شدن مقاومت برونش‌ها و تعداد ضربان قلب تعیین می‌شود (۶۳). مقدار آتروپین در آمپول‌های خودکار، mg ۲ می‌باشد که بطور اتوماتیک تزریق می‌گردد. این مقدار برای مسمومیت‌های متوسط و یا شدید کفایت نمی‌کند.

برای شروع درمان باید آتروپین به همراه cc ۵۰ دکستروز ۵٪ به صورت داخل وریدی انفوزیون گردد و این عمل ادامه پیدا کند تا بیمار هیچ‌گونه علامتی نداشته باشد و اثرات آگونیستی موسکارینی (اثرات موافق با عملکرد گیرنده‌های موسکارینی) و برخی اثرات سیستم اعصاب مرکزی ناشی از مسمومیت با عوامل شیمیایی برطرف گردد (۱۲).

از چندی قبل آتروپین در غلظتهای بالای تهیه شده است؛ به طوری که در آلمان به صورت آمپول‌های ۱۰۰mg در ۱۰mL موجود است و معمولاً با غلظت ۱۰۰mg-۱۰ در محلول دکستروز ۵٪ جهت انفوزیون وریدی در مسمومیت‌های شدید با سموم ارگانوفسفره مورد استفاده واقع می‌شود.

در مسمومین دچار کمبود اکسیژن نباید آتروپین به صورت وریدی تزریق گردد؛ بویژه اگر مسموم فشارخون پایین دارد، بهتر است آتروپین به صورت آئروسل (قطرات مایع اسپری شکل) از طریق استنشاق و یا داخل لوله تراشه به کار رود. بر اساس مطالعات انجام شده، معلوم گردید استنشاق آتروپین به صورت آئروسل باعث اثرات موضعی در ریه و جذب سیستمیک می‌شود (۶۴).

۲- ترکیبات اکسیم: اکسیم‌ها ترکیبات عمده پیریدنیوم هستند که به دو گروه تقسیم می‌شوند:

الف- منوپیریدیم ب- بیس پیریدیم

نامهای ژنریک، تجارتی و کارخانه سازنده آن در جدول ۵ ارائه شده است.

اگر چه ترکیبات اکسیم به عنوان فعال‌کننده مجدّد آنزیم کولین استراز عمل می‌کنند ولی تجربیات بالینی نشان داده است که این ترکیبات نمی‌توانند به عنوان آنتی‌دوت وسیع الطیف مطرح باشند و بر اساس اطلاعات موجود انتخاب آنها اغلب وابسته به عامل محافظتی در قبال مرگ و میر ناشی از عوامل عصبی است (۶۵).

انتخاب ترکیبات اکسیم در درمان عوامل شیمیایی اعصاب با توجه به اثرات جانبی آنها می‌باشد؛ به طوریکه ابی‌دوکسیم (توکسوگونین) بویژه در دوز بالا اثرات سمّی‌تری نسبت به HI6 و پرالیدوکسایم دارد. HI6 سمّیت کمتری دارد اما پایداری آن در حلال‌ها کمتر است و در بعضی از نقاط جهان موجود نمی‌باشد (۶۷).

پرالیدوکسایم HGG-12, HL07 بر علیه مسمومیت با سومان و تابون به کار می‌رود. پرالیدوکسایم به همراه آتروپین و دیازپام بهترین محافظت‌کننده در مقابل دوز سمّی سومان است ولی در مقابل تابون اثر محافظتی ندارد (۶۸).

در یک مطالعه وسیع‌الطیف اثرات درمانی سه ترکیب HLO7، HI6 و پیریمیدوکسیم بر علیه عامل سومان مشخص گردید. ترکیب HLO7 مقدار زیادی بر علیه تابون مؤثر بود (۶۹).

جدول ۵- اکسیم‌های معمول در درمان مسمومیت ناشی از عوامل شیمیایی اعصاب

نوع اکسیم	نام ژنریک	نام تجاری	کارخانه سازنده
منوپیریدیم	پارالیدوکسایم کلراید (۲- پی آ- ام)	پروتوپام	کانادا
	پارالیدوکسایم میتل سولفات	کنتراتیون	آمریکا
	پارالیدوکسایم متان سولفونات	P2S	فرانسه
			بریتانیا
بیس‌پیریدیم	تری مدوکسیم	تی- ام -بی	مرک- آلمان
	اوبی دوکسیم	توکسوگونین	
	HI6		
	HI07		
	HGG12		

HI6 و پیریمیدوکسیم به طور متوسط مؤثر بودند ولی پرالیدوکسایم و پیریمیدوکسیم به مقدار کمتری مؤثر بودند؛ همچنین در مطالعه انجام شده بر روی خوکچه‌های مسمومشده به وسیله سومان معلوم گردید که اثرات درمانی HI6 مؤثرتر از HLO7 بود ولی در مورد گاز تابون اثرات درمانی دو ترکیب ذکر شده برعکس می‌شود. اثرات درمانی مؤثر آتروپین و HI6 در دوزی که باعث درمان می‌گردد، بر علیه مسمومیت با تابون و سومان در خوکچه بررسی شد. این بررسی نشان داد که اثرات درمانی آتروپین بر علیه دو عامل عصبی سومان و تابون خیلی بیشتر از HI6 بود؛ همچنین اثرات درمانی آن بر علیه سومان بیشتر از تابون بود (۷۰،۶۹). اضافه کردن دیازپام به آتروپین و HI6 باعث تقویت اثر آن می‌شود. اثرات عمومی اکسیم‌ها در درمان مسمومیت عوامل عصبی مختلف در جدول ۶ ارائه شده است.

به نظر می‌رسد آنالوگ آمین نوع سوم پرالیدوکسایم خیلی سریعتر از پرالیدوکسایم اصلی در اعصاب سیستم مرکزی نفوذ می‌کند. در نتیجه پیش بینی می‌شود که اثرات درمانی Pro Pam خیلی مفیدتر از پرالیدوکسایم در درمان مسمومیت با عوامل اعصاب باشد.

دوز درمانی اکسیم‌ها

مطالعه دوزهای درمانی ترکیبات اکسیم بر روی حیوانات و همچنین انسان در خلال جنگهای شیمیایی و حملات تروریستی شیمیایی به صورت تجربی مشخص گردید ولی درمان با پرالیدوکسایم با مقدار ۳۰ mg/kg وزن بدن در نیم ساعت اول و سپس به صورت انفوزیون وریدی ۸ mg/kg وزن بدن در ساعت در سرم دکستروز ۵٪ تجویز می‌گردد. تجویز این مقدار دارو تا هنگامی ادامه دارد که فرد به طور کامل بهبود یابد و دیگر نیاز به آتروپین نداشته باشد.

ابی دو کسیم یک داروی هپاتوتوکسیک است و باید با دوز کمتری تجویز گردد؛ بیشتر از ۵۰۰mg در شروع درمان و در ادامه بیش از ۷۵۰mg در روز مصرف نشود. لازم است در صورت درمان مسمومین با این دارو آنزیم‌های کبدی به طور منظم و دوره‌ای بررسی شود.

۳- دیازپام: مطالعه انجام شده به منظور بررسی تأثیر درمانی دیازپام برحرکات رفتاری در میمون‌های مسموم شده و همچنین بر اساس ادعای گروه پزشکی ارتش در اردوگاه‌های مسمومین با عوامل شیمیایی اعصاب، تأکیدکننده این نکته است که دیازپام اثرات رفتاری ناشی از مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب را بهبود می‌بخشد (۷۷).

۴- گاسایکلیدین: این دارو یک ترکیب آنتی گلوتامترژیک است که به عنوان مکمل درمان فوری در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره مورد مطالعه قرار گرفته است. این دارو در افرادی که با سومان مسموم شده‌اند و اقدامات فوری برای آنها انجام شده باشد، از اختلالات آنسفالوگرافی و علائم کلینیکی ناشی از مسمومیت جلوگیری می‌کند و حملات تشنجی ناشی از مسمومیت با سومان را کاهش داده و سبب بهبود علائم بالینی افراد شده است (۷۸)؛ همچنین گاسیکلیدین در درمان نوروپاتی‌های مختلف نیز مؤثر بوده است (۷۹).

جدول ٦- اثرات نسبی اکسیم‌ها در درمان مسمومیت با عوامل شیمیایی جنگی اعصاب

ترکیبات اکسیم	GE سارین	GB سومان	GD تابون	GF	VX
پارالیدوکسیم	+++	++	+	+	+++
پیریمیدوکسیم	++	++	++	+	++
ابی دوکسیم	++	+++	++	++	+++
HI6	+++	++++	++	++++	+++
HLO7	++++	+++	++++	++++	++
HGG- 12	اطلاعات موجود نیست	+++	+	اطلاعات موجود نیست.	اطلاعات موجود نیست.

۵- بیکربنات سدیم: اثرات درمانی بیکربنات سدیم در مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره در بیمارانی که به طور متوسط تا شدید مسموم شده بودند، بررسی شد. این ترکیب به صورت وریدی برای اصلاح اسیدوز متابولیک به کار می‌رود. هدف از درمان با بیکربنات سدیم این است که pH خون شریانی مسموم بین ۷/۳۵- ۷/۴۵ حفظ شود. بیکربنات به مقدار mg/kg ۵-۳ وزن بدن در ۲۴ ساعت از طریق انفوزیون (به همراه محلول دکستروز ۵٪) تا هنگامی که آتروپین لازم باشد و یا بیمار بهبود پیدا کند، ادامه می‌یابد (۸۰،۷۹). جهت تعیین دوز قطعی بیکربنات سدیم انجام آزمایش pH گازهای خونی شریانی (ABG) مفید خواهد بود؛ نکته دیگر این که استفاده از بیکربنات سدیم به صورت انفوزیون وریدی، باعث قلیایی شدن متوسط خون می‌شود و می‌تواند ترکیبات ارگانوفسفره بویژه سومان را به ترکیبات غیرسمّی یا کمتر سمّی تبدیل کند و در درمان مسمومیت ناشی از عوامل اعصاب مؤثر باشد.

۶- سولفات منیزیم: تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تزریق وریدی سولفات منیزیم ممکن است در درمان مسمومیت حادّ سموم فسفر دار آلی نیز مؤثر باشد (۸۱).

۷- آنتی اکسیدان‌ها: آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین‌های E و C) به عنوان درمان کمکی ممکن است موثر باشند (۸۱).

تداخلات دارویی

داروهایی که در مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها تداخل می‌کنند و به هیچ وجه نباید مورد استفاده قرار گیرند، عبارتند از: مورفین، تئوفیلین، کلرپرومازین، مشتقات آمینوفیلین، سوکسینیل کولین و پروکائین (۸۱).

هموپرفوزیون

مطالعات انجام شده بر روی حیواناتی که در معرض تماس با دوز دو و سه برابر دوز کشنده عامل شیمیایی اعصاب VX قرار گرفته بودند، نشان داد که هموپرفوزیون به وسیله رزین سیناکروم E5 از پیشرفت علائم در حیواناتی که در معرض مقدار دو برابر دوز کشنده VX قرار گرفته بودند، مؤثر بود ولی در برابر سه دوز کشنده عامل VX اثری نداشت (۸۲).

گروههای آسیب پذیر در حملات شیمیایی

۱- کودکان: تجربه جنگ عراق علیه ایران در حمله شیمیایی حلبچه نشان داد که کودکان نسبت به عوامل شیمیایی اعصاب از افراد بزرگسال حساس‌ترند؛ زیرا تعداد فوت‌شدگان کودک نسبت به بزرگسالان بیشتر بود.

آتروپین باید با احتیاط و تحت مراقبتهای خاص و بر مبنای بررسی پیوسته و مداوم علائم حیاتی بویژه نبض تجویز گردد (۸۳). اگر تعداد نبض بیشتر از ۱۶۰ بار در دقیقه باشد، انفوزیون آتروپین باید قطع گردد و هنگامی که تعداد نبض به زیر ۱۴۰ بار در دقیقه رسید، مجدداً انفوزیون آتروپین شروع گردد؛ در صورت بروز نارسایی تنفسی، لوله‌گذاری تراشه و استفاده از تنفس مصنوعی توصیه می‌شود (۸۵،۸۴).

طبق تجربیات بالینی در کودکان مسموم شده توسط عوامل شیمیایی اعصاب پرالیدوکسایم ابتدا باید به اندازه mg/kg ۲۵ به صورت دوز واحد و در ادامه به مقدار mg/kg ۲۰-۱۰ در طول مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه انفوزیون شود تا هنگامی که غلظت پلاسمایی آن بیشتر از mg/L ۴ برسد (۸۳).

۲- زنان باردار: سموم ارگانوفسفره ممکن است از طریق جفت وارد بدن جنین شود و باعث مسمومیت و مرگ جنین گردد. در خلال حمله شیمیایی حلبچه و سردشت، زنانی که در معرض تماس با سمّ ارگانوفسفره سارین قرار گرفتند، پس از چند ساعت تا چند روز جنین خود را از دست دادند و مرگ و میر جنین نسبت به مرگ و میر مادران بیشتر بود (۸۶).

آتروپین و ترکیبات اکسیم در زنان باردار بعد از مشاوره و با احتیاط تجویز گردد و چنانچه جنین از بین رفته، هر چه سریعتر از بدن خارج گردد تا بتوان علائم بالینی و وضعیت

مادر را بهبود بخشید. سموم ارگانوفسفره از طریق شیر نیز دفع می‌گردد؛ در نتیجه شیر ماداران چند روز بعد از تماس با عوامل شیمیایی آلوده است و نباید استفاده شود (۸۵،۸۶).

۳- افراد کهنسال: افراد پیر اغلب نسبت به سموم ارگانوفسفره حساس‌ترند؛ به طوریکه در حمله شیمیایی حلبچه تعداد تلف‌شدگان مسن بیشتر از بقیه افراد بود. به علت ضعف اعضای بدن و مشکلات پیچیده سالمندان، آتروپین، اکسیم و دیازپام باید با احتیاط تجویز گردد و بر اساس وضعیت کلینیکی بیمار هر چه سریعتر درمان شروع گردد (۸۶).

۴- امدادگران یا گروه نجات: مسمومین باید از آلودگی اولیه در محیط و آلودگی ثانویه هنگام انتقال و یا درمان بیماران در امان باشند؛ بنابراین باید از وسایل حفاظتی شامل ماسک، لباس مخصوص و دستکش محافظ استفاده کنند (۸۷). بر اساس تجربه به دست آمده در خلال حملات تروریستی در ژاپن، به علت تجربه کم، تعداد ۵۹ نفر از امدادگران و ۸ نفر پزشک به طور خفیف با گاز سارین مسموم و دچار علائم خفیف نظیر سردرد، گلودرد، تهوع، عطسه، مشکل تنفسی شدند که البته درمان گردیدند (۸۸).

خطاهای ارزیابی درمان

در صورتی که افراد درمان‌کننده، تجربه کمی در مورد مسمومیت با سموم ارگانوفسفره داشته باشند، هنگام درمان دچار اشتباه می‌شوند که خطاهای معمول به شرح زیر می‌باشد:

۱- با توجه به تغییرات ژنتیکی در ۵-۲۰٪ جمعیت مقدار آنزیم بوتیریل کولین استراز پایین‌تر از حدّ طبیعی است؛ بنابراین درصد فعالیت آنزیم استیل کولین استراز گلبول قرمز باید به صورت کمّی مورد ارزیابی قرار گیرد.

۲- هیپوکالمی (کاهش پتاسیم) و اسیدوز متابولیک در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره رخ می‌دهد که باید هر چه سریعتر پیشگیری و یا درمان شود.

۳- در منابع و کتابهای سم‌شناسی، دوز واحد آتروپین و تکرار آن توصیه شده است؛ در صورتی که دوز آتروپین بر اساس پاسخ درمانی در بیمار تعیین می‌گردد.

۴- برای از بین بردن میوزیس از قطره‌های چشمی استفاده نگردد بلکه از آتروپین به صورت وریدی استفاده شود.

۵- برای رفع انقباض و تنگی برونش‌ها از آمینوفیلین و تئوفیلین استفاده نشود بلکه آگونیست‌های بتابلوکر نظیر سالبوتامول، تربوتالین و داروهای آنتی کولینرژیک مصرف شود.

۶- اگر چه ادم ریوی در مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب از مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره کمتر است ولی درهر صورت برای درمان از آتروپین استفاده شود نه مرفین و آمینوفیلین.

۷- داروی مدر فروسماید و داروی قلبی دیگوکسین در مسمومیت با سموم ارگانوفسفره منع استعمال دارد و ممکن است باعث از دست دادن آب و تعادل الکترولیت گردد.

در تجربیات به دست آمده در طی جنگهای شیمیایی و حمله‌های تروریستی در خلال حمله شیمیایی عراق در جزیره مجنون بر علیه رزمندگان ایران، افرادی که در معرض تماس با مقدار زیاد عوامل شیمیایی قرار گرفته بودند، دچار تشنج، افزایش ترشحات، کما، اختلالات تنفسی و قطع تنفس شده بودند و منجر به شهادت ایشان شد.

نتایج بالینی ثبت‌شده در مسمومین که به بیمارستانهای شهرهای بزرگ منتقل شدند، به صورت تنگ‌شدن مردمک چشم‌ها، افزایش ترشحات، کاهش فشار خون، تهوع و استفراغ، دردهای شکمی، اسهال، کاهش هوشیاری، دپرسیون تنفسی، سیانوز (کبودی)، ادم ریوی، لرزش و تشنج گزارش گردید. برادی کاردی و کاهش فشار خون قبل از درمان با آتروپین و تاکی‌کاردی (افزایش تعداد ضربانات) و افزایش فشار خون توأم با خشکی دهان و گشادی مردمک‌های چشم بعد از درمان با آتروپین یا آتروپنیزه شدن بایستی کنترل شود.

تزریق زیاد آتروپین در بیمارانی که دچار اختلال تنفسی همراه با سیانوز می‌باشند، ممکن است باعث اختلال عملکرد

قلب گردند؛ بنابراین اصلاح کمبود شدید اکسیژن و سیانوز قبل از تجویز آتروپین حیاتی به نظر می‌رسد؛ بدین منظور کشیدن ترشحات و برقرار کردن تهویه مناسب ریوی هر چه سریعتر باید انجام و سپس آتروپین تزریق شود. سندرم بینابینی که در مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره ایجاد می‌گردد، در مسمومیت با عوامل شیمیایی اعصاب مشاهده نشده است ولی بایستی مد نظر پزشک معالج باشد.

در طی جنگ عراق علیه ایران گاز خردل به همراه گاز تابون در چند نوبت مورد استفاده قرار گرفت بنابراین توجه به مسمومیت‌های مختلط حائز اهمیت است (۸۶).

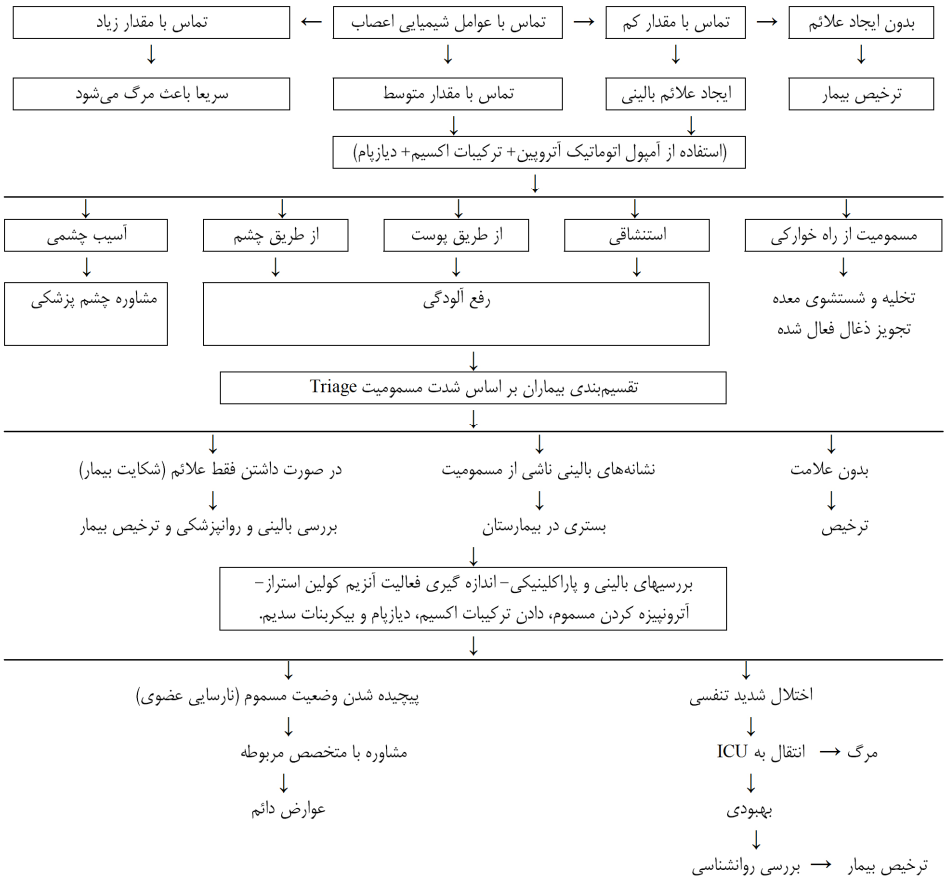
نتیجه‌گیری

آمادگی برای رویارویی با حوادث شیمیایی و ایجاد روحیه همکاری و اتحاد و هماهنگی بین نیروهای امداد، نجات و سایر رده‌های پزشکی و داشتن خط مشی جامع و کلی مبارزه با عوامل شیمیایی ضروری به نظر می‌رسد.

کارکنان مربوطه باید به طور مداوم در دوره‌های آموزشی شرکت و مهارتهای لازم جهت مقابله با حوادث را کسب نمایند و مهارتهای علمی و عملی مقابله با عوامل شیمیایی را در خود حفظ و ارتقا بخشند؛ همچنین تهیه مطالب آموزشی و توزیع آن بین افراد جامعه سودمند بوده و از سردرگمی، ناهماهنگی و بی‌نظمی از سوی مردم در هنگام حمله شیمیایی می‌کاهد. درمان سریع و بموقع توسط کارکنان پزشکی و پرستاران آموزش‌دیده با استفاده از پادزهر و تجهیزات پزشکی لازم برای نجات مسمومین ضروری می‌باشد.

در پایان خط مشی کلی برخورد با مسمومین ناشی از عوامل شیمیایی اعصاب، به صورت نمادین ارائه می‌گردد

خط مشی کلی برخورد با مسمومین ناشی از عوامل شیمیایی اعصاب



منابع:

1- Holmsted B. The third symposium on prophylaxis and treatment of chemical poisons, April 22-24, 1985, Stockholm, Sweden, Fund Appl Toxicol. 1985; 5: S1-S9.

2- Sidell FR, Groff WA. The reactiviability of cholinesterase inhibited by VX and sarin in man. Toxicol Appl Pharmacol. 1974; 27:241-252.

3- Foroutan A. Report of the specialist appointed by the Secretary-General of the United Nation to investigate allegation by the Islamic Republic of Iran concerning the use of Chemical weapons, Proceeding of the First World Congress on Biological and Chemical Warfares. Ghent. May 21-23, 1984; pp: 302-10.

4- Hendrickx B. Report and conclusion of the biological samples of men, intoxicated by was gases, send to the department of toxicology of the state university of Ghent, for toxicological investigation, Proceeding of the second world congress on biological and chemical Warfares. Ghent, Aug 24-27, 1986; pp: 553-82.

5- Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. J. Physiology (Paris). 1998; 92: 375-78.

6- Tokuda Y, Kikuchi M, Takahashi O, Stein GH. Prehospital management of sarin nerve gas terrorism in urban settings: 10 years of progress after the Tokyo subway sarin attack. Resuscitation. 2006; 68 (2): 193-202.

7- Newmark J. Nerve agents: pathophysiology and treatment of poisoning. Semin Neurol. 2004; 24 (2): 185-96.

8- Morita H, Yanagisawa N, Nakajima T. Sarin poisoning in Matsumoto Japan. Lancet. 1995; 346: 290-93.

9- Ohbu S, Yamashina A, Takasu N. Sarin poisoning on Tokyo subway. Southern Med J. 1997; 90: 587-93.

10- Dunn MA, Sidell FR. Progress in Medical defense against nerve agents. JAMA. 1998; 262: 649-52.

11- Sidell FR, Borak J. Nerve agents. Ann Emerg Med. 1992; 21: 865-71.

12- Lockridge O, Masson P. Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinestrase genetic variants may be at risk. Neurotoxicol. 2000; 21:113-26.

13- Barak D, Ordentlich A, Kaplan D. Evidence for P-N bond scission in phosphoramidate nerve agent adducts of human acetylcholinesterase. Biochemistry. 2000; 39: 1156-61.

14- Furlong CE, Li WF, Richter RJ. Genetic and temporal determinants of pesticide sensitivity: role of paraoxonase(PON1). Neurotoxicol. 2000; 21: 91-100.

15- Inns RH, Tuckwell NJ, Bright JE, Marrs TC. Histochemical demonstration of calcium accumulation in muscle fibres after experimental organophosphate poisoning. .Hum Exp Toxicol. 1990; 9: 245-50.

16- Bright JE, Inns RH, Marrs TC, Tuckwell NJ. Histochemical demonstration of sarin-induced calcium influx in mouse diaphragm. Hum Exp Toxicol. 1990; 9: 245-50.

17- Lee MJ, Clement JG. Effect of soman poisoning in haematology and coagulation parameters and serum biochemistry in rabbits. Milit Med. 1990; 155: 244-49.

18- Young GD, Koplovitz I. Acute toxicity of cyclohexylmethylphosphonofluoridate (CMPF) in rhesus monkeys: serum biochemical and hematologic changes. Arch Toxicol. 1995; 69: 379-83.

19- Rickell DJ, Glenn JF, Houston WE. Medical defense against nerve agents: New direction. Milit Med. 1987; 152: 35-41.

20- Gordon JJ, Inns RH, Johnson MK. The delayed neuropathic effects of nerve agents and other organophosphate compounds: Arch Toxicol. 1983; 52: 82-86.

21- Pope C, Dilorenzo K, Ehrich M. Possible involvement of a neurotrophic factor during the early stages of organophospahte-induced delayed neurotoxicity. Toxicol Lett. 1995; 75: 111-17.

22- Silveria CL, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME. Putative M2 muscarinic receptors of rat heart have high affinity for organophosphorous anticholinesterases. Toxicol Appl Pharmacol. 1990; 103: 474 -81.

23- Albuquerque EX, Deshpande SS, Kawabuchi M. Multiple actions of anticholinesterase agents on chemoreceptive synapses, Molecular basis for prophylaxis and treatment of organophosphate poisoning. Fundam Appl Toxicol. 1985; 5: S182-S203.

24- Sivam SP, Hoskins B, Ho IK. An assessment of comparative acute toxicity of diisopropyl-fluorophosphate, Tabun, Sarin and soman in relation to cholinergic and GABAergic enzyme activities in rats. Fundam Appl Toxicol. 1984; 19: 23-32.

25- Szilagyi M, Gray PJ, Dawson RM. Effects of the nerve agents soman and tabun on the uptake and release of GABA and glutamate in synaptosomes of guinea pig cerebral cortex. Gen Pharmacol. 1993; 24: 663-68.

26- Liu DD, Watanabe HK, Ho IK. Acute effects of soman, sarin and tabun on cyclic nucleotide metabolism in rat stratium. J Toxicol Environ Health. 1986; 19: 23-32.

27- Cao CJ, Mioduszewski RJ, Menking DE. Cytotoxicity of organophosphate anticholinesterases. In-vitro. Cell Dev Biol Anim. 1999; 35: 493-500.

28- Benschop HP, Bijleved EC, deJong LPA. Toxicokinetics of the four stereoisomers of the nerve agent soman in atropinized rats, influence of soman simulator. Toxicol Appl Pharmacol. 1987; 90: 490-500.

29- Grob D. The manifestations and treatment of poisoning due to nerve gas and other organic phosphate anticholinesterase compounds. Arch Intern Med. 1956; 98: 221-39.

30- Siddell FR: Soman and sarin: Clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. Clin Toxicol. 1974; 7: 1-17.

31- Rengstoff RH. Accidental exposure to sarin: Vision effects. Arch Toxicol. 1985; 56: 201-203.

32- Rickett DL, Glenn JF, Beers ET. Central respiratory effects versus neuromuscular actions of nerve agents. Neurotoxicol. 1953; 8: 466-75.

33- Decandole CA, Duglas WW, Evans CL. The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. Br J Pharmacol. 1953; 8: 466-75.

34- Stewart WC. The effects of sarin and atropine on the respiratory center and neuromuscular junctions of the rat. Can J Biochem Physiol. 1959; 37: 651-60.

35- Singer AW, Jaax NK, Graham JS. Cardiomyopathy in soman and sarin intoxicated rat. Toxicol Lett. 1987; 36: 243-49.

36- Worek F, Kleine A, Falke K. Arrhythmias in organophosphate poisoning: effect of atropine and bispyridinium oximes. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1995; 3: 418-35.

37- Senanayake N, Karalliede L. Neurotoxic effects of organophosphorous insecticides. An intermediate syndrome. N Eng J Med. 1987; 316: 761-63.

38- DeBleecker J, VanDen Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. J Toxicol Clin Toxicol. 1992; 30: 321-29.

39- McLeod CG, Singer AW, Harrington DG. Acute neuropathology in soman poisoned rats. Neurotoxicol. 1984; 5: 53-58.

40- Schier JG, Ravikumar PR, Nelson LS, Heller MB, Howland MA, Hoffman RS. Preparing for chemical terrorism: stability of injectable atropine sulfate. Acad Emerg Med. 2004; 11 (4): 329-34.

41- Anzueo A, Berdine GG, Moore GT. Pathophysiology of soman intoxication in primates. Toxicol Appl Pharmacol. 1986; 86: 56-68.

42- Sekijima Y, Morita H, Yanagisawa N. Follow-up of sarin poisoning in Matsumoto. Ann Intern Med. 1997; 127: 1042- 46.

43- Mulchandani P, Mulchandani A, Kaneva I. Biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents potentiometric enzyme electrode. Biosens Bioelectron. 1999; 14: 77-85.

44- Mulchandani A, Pan S, Chen W. Fiber-optic enzyme biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents. Biotechnol Prog, 1999; 15: 130-34.

45- Polhuijs M, Langenberg JP, Benschop HP. New method for retrospective detection of exposure to organophosphorous anticholinesterases:application to alleged sarin victims of Japanese terrorists. Toxicol Appl Pharmacol. 1997; 146: 156-61.

46- Nagao M, Takatori T, Matsuda Y. Definitive evidence for the acute sarin poisoning diagnosis in the Tokyo subway. Toxicol Appl Pharmacol. 1997; 144: 198-203.

47- Nozaki H, Aikawa N, Fujishima S. A case of VX poisoning and the difference from sarin. Lancet. 1995; 346:698-99.

48- Klette KL, Levine B, Dreka C. Cholinesterase activity in postmortem blood as a screening test for organophosphate/chemical weapon exposure. J Forensic Sci. 1993; 38: 950-55.

49- Munro N, Toxicity of the organophosphate chemical warfare agents GA, GB, and VX: Implications for public protection. Environ Health Perspect. 1994; 102: 18-37.

50- Wolfe AD, Rush RS, Doctor BP. Acetylcholinestrase prophylaxis against organophosphate toxicity. Fundam Appl Toxicol. 1987; 9: 266-70.

51- Ravesh L, Grunwald J, Marcus D. Human butyrylcholinesterase as a general prophylactic antidote for nerve agent toxicity. In vitro and in vivo quantitive characterization. Biochem Pharmacol. 1993; 45: 2465-74.

52- Caranto GR, Waibel KH, Asher JM. Amplification of the effectiveness of acetylcholinesterase for detoxification of organophosphorous compounds by bis-quartenary oximes. Biochem Pharmacol. 1994; 47: 347-57.

53- Saxena A, Maxwell DM, Quinn DM. Mutant acetylcholinestrase as potential detoxification agents for organophosphate poisoning. Biochem Pharmacol. 1997; 54: 269-74.

54- Mulchandani A, Kaneva I, Chen V. Detoxification of organophosphate nerve agents by immobilized Escherichia coli with surface expressed organophosphate hydrolase. Biotechnol Bioeng. 1999; 63: 216-23.

55- Broomfield CA, Lockridge O, Millard CB. Protein engineering of a human enzyme that hydolyzes V and G nerve agents: design, construction and characterization. Chem Biol Interact. 1999; 119-120:413-18.

56- Cheng TC, DeFrank JJ, Rastogi VK. Alteromonas prolidase for organophosphorous G-agent decontamination. Chem Biol Interact. 1999; 119-120:455-62.

57- Gordon RK, Feaster SR, Russell AJ. Organophosphate skin decontamination using immobilized enzymes. Chem Biol Interact. 1999; 119-120:463-70.

58- Sawyer TW, Parker D, Thomas N. Efficacy of an oximate-based skin decontaminant against organophosphate nerve agents determined in vivo and in vitro. Toxicol. 1991; 67:267-77.

59- Tuovinen K, Hannien O. Protection of mice against soman by pre-treatment with eptastigmine and physostigmine. Toxicol. 1999; 139: 233-41.

60- Kassa J, Fusek J. The positive influence of a cholinergic-anticholinergic pretreatment and antidotal treatment on rats poisoned with supralethal doses of soman. Toxicol. 1998; 128: 1-7.

61- Munro NB, Watson AP, Ambrose KR. Treating exposure to chemical warfare agents: implications for health care providers and community emergency planning. Environ Health Perspect. 1990; 89: 205-15.

62- Holstege CP, Kirk M, Sidell FR. Chemical warfare. Nerve agent poisoning. Crit Care Clin. 1997; 13: 923-42.

63- Orma PS, Middleton RK. Aerosolized atropine as an antidote to nerve gas. Ann Pharmacotherapy. 1992; 26: 937-38.

64- van Helden HPM, Busker RW, Melchers BPC. Pharmacological effects of oximes: ho w relevant are they? Arch Toxicol. 1996; 70: 779-86.

65- Corvino TF, Nahata MC, Angelos MG, Tschampel MM, Morosco RS, Zerkle J. Availability, stability, and sterility of pralidoxime for mass casualty use. Ann Emerg Med. 2006; 47 (3): 272-77.

66- Dawson RM. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning, J Appl Toxicol. 1994; 14: 317-31.

67- Boskovic B, Kovacevic V, Jovanovic D. PAM-2, HI-6 and HGG-12 in soman and tabun poisoning, Fundam Appl Toxicol. 1984; 4: S106-115.

68- Clement JG, Hansen AS, Boulet, CA. Efficacy of HLo-7 and pyrimidoxime as antidotes of nerve agent poisoning in mice. Toxicol. 1992; 66: 216-19.

69- Lundy PM, Hansen AS, Hand BT. Comparison of several oximes against poisoning by soman, tabun and GF. Toxicol. 1992; 72, 99-105.

70- Melchers BP, Philippens IH, Wolthuis OL. Efficacy of HI-6 and Hlo-7 in preventing incapacitation following nerve agent poisoning. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 49: 781-88.

71- Cassel G, Karlsson L, Waara L. Pharmacokinetics and effects of HI-6 in blood and brain of soman-intoxicated rats:a microdialysis study. Eur J Pharmacol. 1997; 332: 43-52.

72- Worek F, Widmann R, Knopff O. Reactivating potency of obidoxime, pralidoxime, HI 6 and Hlo7 in human erythrocyte acetylcholinestrase inhibited by highly toxic organophosphorous compounds. Arch Toxicol. 1998; 72: 237-43.

73- Kopolovitz I, Menton R, Matthews C. Dose-response effects of atropine and HI-6 treatment of organophosphorous poisoning in guinea pigs. Drug Chem Toxicol. 1995; 18: 119-36.

74- Marrs TC. The role of diazepam in the treatment of nerve agent poisoning in a civilian population.. Toxicol Rev. 2004; 23 (3):145-57.

75- Castro CA, Larsen T, Finger AV. Behavioral efficacy of diazepam against nerve agent exposure in rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav. 1992; 41: 159-64.

76- Volans AP. Sarin: guidelines on the management of victims of a nerve gas attack. J Accid Emerg Med. 1996; 13: 202-206.

77- Lallement G, Clarencon D, Masqueliez C. Nerve agent poisoning in primates:antilethal, anti-epileptic and neuroprotective effects of GK-11. Arch Toxicol. 1998; 72: 84-92.

78- Lallement G, Clarencon D, Galonnier M. Acute soman poisoning in primates neither pretreated nor receiving immediate therapy; value of gacyclidine (GK-11) in delayed medical support. Arch Toxicol. 1999; 73: 115-22.

79- Balali-Mood M, Salimifar H, Shariate M. Effects of sodium bicarbonate in human organophosphate poisoning. “Proceedings of the third international Chemical and Biological Medical treatment symposium, Spiez, Switzerland. May 7-12, 2000. pp:18-27.

80- Balali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H. Effects of High Doses of Sodium Bicarbonate in Organophosphorous Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2005, 43 (6): 571-74.

81- Balali-Mood M, Balali-Mood K, Hosseini Shirazi F. Recent advances in treatment of acut organophosphorous nerve agents poisoning. Iranian. J Pharmaceutical Res. 2006, 2: 82-88.

82- Monhart V, Fusek J, Brndiar M. Use of hemoperfusion in experimental intoxication with nerve agents. Artif Organs. 1994; 18: 770-72.

83- Foltin G, Tunik M, Curran J, Marshall L, Bove J, van Amerongen R, et al. Pediatric nerve agent poisoning: medical and operational considerations for emergency medical services in a large American city. Pediatr Emerg Care. 2006; 22 (4): 239-44.

84- Cosar A, Kenar L. An anesthesiological approach to nerve agent victims. Mil Med. 2006; 171 (1):7-11.

85- Balali-Mood K, Balali-Mood M. Atropine. In: Brent W, Bukhart P. (eds.) Donovan Critical Care Toxicology. Philadelphia: Mosby; 2005. pp: 1517-22.

86- Balali-Mood M, Balali-Mood K. Nerve agents. In: Brent W, Bukhart P. (eds.) Critical Care Toxicology. Philadelphia: Mosby; 2005. pp: 1379-93.

87- Aas P, Jacobsen D. Nerve gas--guidelines for care of victims of terrorism. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005; 125 (6): 731-35.

88- Okudera H, Morita H, Iwashita T. Unexpected nerve gas exposure in the city of Matsumoto: Report of rescue activity in the first sarin gas terrorism. Am J Emerg Med. 1997; 15: 526-30.

Organophosphorous nerve agents poisoning

M. Balali-Mood[1], K. Balali-Mood[2], Gh. Danei[3], E. Ghaeninejad[4]

Abstract

Introduction: Organophosphorous (OP) chemical warfare nerve agents are similar to OP pesticides in their structure and toxic mechanisms.. These agents mainly sarin and tabun were used during Iran-Iraq war with high mortalities. Sarin was also used as chemical terrorism in Matsomoto and Tokyo metro in 1994 and 1995, respectively with high morbidity and mortality. Since these lethal agents are still a big threat, medical and even paramedical and nursing staff should obtain enough knowledge about chemical toxicity and be prepared to manage in any chemical events of nerve agents exposure.

Toxicity: OP nerve agents are cholinesterase inhibitors, leading to acetylcholine accumulation at nerve endings, stimulating muscarinic and nicotinic receptors. These agents have also direct effects on CNS and to a lesser degree on cardiovascular system. The toxic effects induce manifestations on different systems including nervous, cardiovascular, and gastrointestinal system; and organs such as skin, eyes and skeletal muscles leading to death in severely intoxicated patients.

Management: In addition to atropine and oximes as known antidotes, based on research in Mashhad poisons centre, cheap available pharmaceuticals including sodium bicarbonate, magnesium sulfate, and antioxidants (vitamins C and E) have recently been used successfully for the treatment of OP poisoning.

Conclusion: Chemical warfare nerve agents are highly toxic, and induce high morbidity and mortality in chemical wars and terrorism. Thus, prompt emergency and proper management are required. Medical, paramedical and nursing staff must be aware of and be prepared for any possible chemical nerve agents accidents. Sodium bicarbonate, Magnesium sulfate and the antioxidants should be added to the standard treatment of OP poisonings.

Key Words: Organophosphorous; Acute poisoning; Chemical warfare; Nerve agents; Sodium bicarbonate; Magnesium sulfate; Antioxidants

[1] Professor and Director, Medical Toxicology Centre, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran mbalalimood@hotmail.com
[2] Structural Bioinformatics and Computational Biochemistry Unit, Department of Biochemistry, South Parks Road, The University of Oxford, Oxford OX1 3QU UK
[3] M.Sc. of Medical Toxicology, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran
[4] B.Sc. of Nursing, Medical Toxicology Centre, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran