



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

پروتکل تشخیص و درمان

مسمومیت حاد با فئید آلومینیوم (قرص برنج)

بهار ۱۳۹۹

تدوین کنندگان:

- دکتر شاهین شادنیا، فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، استاد و رییس بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر لیدا شجاعی، دستیار فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر کامبیز سلطانی نژاد، متخصص سم شناسی، دانشیار مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، دبیر انجمن سم شناسی و مسمومیت های ایران
- دکتر میترا رحیمی، فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، استادیار و مدیر گروه سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر پیمان عرفان طلب، فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، استادیار بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر نسیم زمانی، فلوشیپ سم شناسی بالینی و مسمومیت ها، استادیار بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تحت نظارت فنی:

گروه استاندارده سازی و تدوین راهنماهای سلامت
دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارده سازی و تعرفه سلامت
دکتر عبدالخالق کشاورزی، فرانک ندرخانی، دکتر مریم خیری

اهمیت موضوع:

در کشور ما در برخی از استان ها و مناطق شهری و روستایی، جهت نگهداری و جلوگیری از آلودگی و آفت زدایی محصولات کشاورزی مانند برنج، گندم، نخود و عدس در منازل، انبارها و سیلوها، از انواع آفت کش های تدخینی با منشاء گیاهی (با نام های عامیانه و متداولی مانند قرص برنج گیاهی یا قرص سیر، قرص بنان) و یا صناعی مانند فسفید آلومینیوم (با نام های عامیانه و متداولی مانند قرص برنج، قرص برنج شیمیایی، قرص عدس، قرص انجیر) استفاده می شود. انواع گیاهی این آفت کش ها که بیشتر حاوی عصاره سیر و یا عصاره فلفل، تالک، نشاسته و نمک طعام می باشند، در انسان از سمیت پایینی برخوردار هستند. از سوی دیگر، سمیت آفت کش های موسوم به قرص برنج حاوی فسفید آلومینیوم بسیار بالا بوده و در انسان کشندگی زیادی دارد.

متأسفانه سالانه در کشور به علت شیوع انواع مسمومیت ها در اثر مواجهه با قرص برنج حاوی فسفید آلومینیوم، موارد متعددی از مسمومیت و مرگ و میر گزارش می شود. فسفید آلومینیوم موجود در قرص برنج، در مجاورت آب و یا رطوبت موجود در محصولات کشاورزی و هوا و یا در اثر اسیدکلریدریک (موجود در محیط معده در موارد بلع خوراکی آفت کش) سبب آزاد شدن گاز سمی فسفین شده و باعث بروز اثر و یا مسمومیت در انسان می شود. مواجهه با این ماده سمی چه به صورت عمدی (از راه خوراکی و بلع قرص برنج) و چه به صورت سهوی (در بیشتر موارد از راه استنشاق گاز فسفین متصاعد شده از قرص) در انسان، موجب آسیب های جدی به اندام های حیاتی بدن از جمله قلب، ریه، کبد و کلیه ها شده و با مکانیسم های مختلفی موجب مسمومیت های شدید و حتی مرگ می گردد. تاکنون آنتی دوت (پادزهر) اختصاصی جهت درمان مسمومیت با این سم، ارایه نشده است. با توجه به سمیت بالا، عدم وجود پادزهر اختصاصی و شیوع مسمومیت و مرگ و میر با این آفت کش در کشور، از سال ۱۳۸۴ این آفت کش از فهرست رسمی آفت کش های کشاورزی کشور حذف شده است و خرید، فروش و توزیع فرمولاسیون های به شکل قرص های تخت (Flat Tablet) این آفت کش ممنوع شده است. با توجه به موارد ذکر شده و افزایش تعداد بیماران مسموم مراجعه کننده به اورژانس های مراکز درمانی سراسر کشور، ضرورت تدوین راهنمایی در این نوع مسمومیت وجود دارد.

اهداف تدوین:

- تشخیص و تمایز بین مواجهه با انواع قرص های برنج با منشاء گیاهی از انواع قرص های برنج سمی حاوی فسفید آلومینیوم
- تشخیص و تعیین اولیه شدت مسمومیت
- اقدامات درمانی علامتی و حمایتی جهت مدیریت درمان بیمار و کاهش شدت مسمومیت و میزان مرگ و میر

مقدمه:

ماده فسفید آلومینیوم با فرمول مولکولی AIP در حالت خالص به رنگ خاکستری تیره و یا کریستال های زرد می باشد. فرمولاسیون های فسفید آلومینیوم به عنوان یک جوته کش و حشره کش تدخینی به شکل قرص های تخت (Flat Tablet)، قرص های کروی (Spherical-shaped Tablet)، پلت (Pellet)، گرانول و گرد (Dust) دارای نام های تجاری مختلفی نظیر Phostek[®], Alphos[®], Fastphos[®], Fumitoxin[®], Gastoxin[®], Max-Kill[®], Phostoxin[®], Celphos[®], و Synfum[®] Phosfume[®]، Quickphos[®] می باشند. قرص برنج حاوی فسفید آلومینیوم به رنگ های سفید، خاکستری،

سبز تا قهوه ای و به وزن تقریبی هر قرص، ۳ گرم می باشد. یک قرص سه گرمی حاوی فسفید آلومینیوم در اثر مجاورت با رطوبت توانایی تولید حدود یک گرم گاز فسفین (PH_3) را دارا می باشد. در ایران قرص های تخت فسفید آلومینیوم وارداتی هستند و بیشتر با نام تجارتي **Phostoxin®** موجود می باشند، که حاوی فسفید آلومینیوم (به میزان ۵۶٪ وزن قرص)، اوره و کاربامات آمونیوم بوده و در اثر تماس با آب یا بخار آب تولید گاز فسفین، آمونیاک و دی اکسید کربن می نمایند. از این نوع قرص برنج جهت مصارف صنعتی و کشاورزی استفاده می شود.

نوع دیگر از قرص برنج در کشور که جهت مصارف خانگی تهیه شده بود و با نام های عامیانه و متداولی مانند قرص برنج گیاهی یا قرص سیر و یا قرص بنان موجود بود، فاقد هرگونه فسفید فلزی به عنوان ماده موثره بوده و تنها حاوی عصاره سیر یا فلفل، نمک طعام، تالک و نشاسته است و بالطبع فاقد اثرات سمی فسفید آلومینیوم می باشد.

گاز فسفین با فرمول مولکولی PH_3 و وزن مولکولی ۳۴، گازی است بی رنگ، سمی، قابل اشتعال، سنگین تر از هوا و با بوی مشابه سیر یا ماهی گندیده، که بوی آن در غلظت 2 ppm 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 وگرنه گاز فسفین خالص فاقد بو می باشد. اشتعال خودبخودی گاز فسفین در هوا گزارش شده است که این امر بیشتر مربوط وجود به اکسید آلومینیوم و گاز دی فسفین می باشد.

جذب، توزیع، متابولیسم و حذف

در صورت مصرف خوراکی، در اثر تماس با رطوبت حفره دهان و یا در محیط اسیدی معده، گاز فسفین در اثر هیدرولیز فسفید آلومینیوم متصاعد گردیده که به سرعت از طریق مخاط دستگاه گوارش جذب می شود. در تماس استنشاقی، گاز فسفین به سرعت از راه ریه ها جذب می شود. جذب پوستی گاز فسفین و فسفید آلومینیوم ناچیز است. متعاقب جذب، گاز فسفین به صورت گسترده در تمامی بافت های بدن توزیع می شود. فسفین با هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز خون به صورت برگشت ناپذیر وارد واکنش شده و منجر به تولید مت هموگلوبین می شود. گاز فسفین در اثر متابولیسم به متابولیت های غیر فعال تبدیل می شود. مهم ترین متابولیت های آن، فسفیت، فسفات و هیپوفسپیت می باشد که از راه ادرار دفع می شوند. مقداری از گاز فسفین نیز بدون تغییر از راه ریه ها و توسط هوای بازدمی از بدن دفع می گردد. نیمه عمر فسفین در بدن براساس برخی از مطالعات، بین ۵ تا ۲۴ ساعت برآورد شده است.

مکانیسم اثر

مکانیسم اثر دقیق گاز فسفین و فسفید آلومینیوم در ایجاد اثرات سمی در انسان تاکنون شناخته نشده است. گاز فسفین به شدت سمی بوده و به عنوان یک سم پرتوپلاسمیک محسوب می شود. گاز فسفین از طریق مهار غیر رقابتی آنزیم سیتوکروم اکسیداز C در میتوکندری، باعث مهار در زنجیره انتقال الکترون و فسفوریلاسیون اکسیداتیو می شود. گاز فسفین سبب کاهش فعالیت کمپلکس های I، II، III و IV میتوکندری شده و با مهار تنفس سلولی و فرآیند تولید انرژی و ساخت آدنوزین تری فسفات (ATP) در میتوکندری، منجر به ایجاد رادیکال های بسیار فعال هیدروکسیل شده که باعث سمیت و مرگ سلولی گسترده می گردد. گاز فسفین همچنین باعث مهار شرکت اسیدهای آمینه در سنتز پروتئین های میوکارد می شود. این تغییرات فیزیوپاتولوژیک در میوکارد، عروق خونی محیطی کوچک و سلول های ریوی آشکارتر است و گاز فسفین بیشتر دستگاه قلبی -

عروقی و تنفسی را مورد حمله قرار می دهد. ادم ریوی به نظر ناشی از اثرات سیتوتوکسیک مستقیم گاز فسفین بر روی غشاء آلوئولی - مویرگی (Alveolar capillary membrane) است.

یکی دیگر از مکانیسم های پیشنهادی درباره عملکرد گاز فسفین و فسفید آلومینیوم، توانایی ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال های آزاد و لیپید پراکسیداسیون می باشد. با توجه به توانایی گاز فسفین در ایجاد رادیکال های آزاد در بسیاری از بافتها، مشاهده شده است که اندام هایی که نیاز بیشتری به اکسیژن دارند نظیر قلب، مغز، کلیه، ریه و کبد دارای حساسیت بالاتری به آسیب ناشی از گاز فسفین می باشند. درضمن، گاز فسفین سبب مهار آنزیم کاتالاز، القای آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاهش غلظت گلوکوتایون درون سلولی می شود. استرس اکسیداتیو ایجاد شده از طریق لیپید پراکسیداسیون، تغییر در ساختار پروتئین های غشاهای سلولی، آسیب به DNA و کانال های یونی، سبب بروز آسیب های شدید سلولی می گردد.

دوزهای سمی و کشنده

بلع یک چهارم تا یک ششم یک قرص برنج حاوی فسفید آلومینیوم (معادل ۵۰۰ میلی گرم از ماده موثره فسفید آلومینیوم) در یک انسان بالغ ۷۰ کیلوگرمی، به عنوان دوز کشنده در نظر گرفته می شود. مواجهه با غلظت های بیش از 50 ppm از گاز فسفین در هوا، تهدید فوری برای حیات بوده و می تواند باعث بروز سمیت در انسان شود. تماس با غلظت 400-600 ppm از گاز فسفین به مدت نیم ساعت، بالقوه کشنده است و استنشاق گاز فسفین با غلظت 1000 ppm می تواند موجب مرگ سریع در انسان شود.

علائم و نشانه های مسمومیت حاد

در مسمومیت خوراکی با فسفید آلومینیوم، علائم و نشانه های بالینی در بسیاری از موارد خیلی سریع و در خلال ۱۵-۱۰ دقیقه اول بعد از بلع، ظاهر می شوند. استنشام بوی سیر و یا بوی ماهی گندیده از تنفس بیمار به دنبال مسمومیت خوراکی با فسفید آلومینیوم و یا مسمومیت استنشاقی با گاز فسفین، یافته ای شایع است. شدت مسمومیت بسته به عوامل مختلفی از جمله مقدار سم مصرف شده، نحوه مصرف، راه ورود سم به بدن، وجود و یا گذشت زمان انقضای فرمولاسیون و زمان سپری شده از مواجهه تا شروع درمان، متغیر است. تهوع، استفراغ، تشنگی، اسهال، درد شکمی بویژه درد اپی گاستر و تاکیکاردی سینوسی، از علائم شایع در مسمومیت خفیف است. علائم گوارشی، تپش قلب، تاکیکاردی سینوسی، دیس ریتمی، افت فشار خون، شوک، کلاپس قلبی - عروقی، تاکی پنه، سیانوز و در پاره ای از موارد سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) از علائم شایع مسمومیت های متوسط و شدید است. بی قراری، تحریک پذیری، اضطراب، گیجی، سردرد، سرگیجه، ترمور، پارستزی، دوبینی، ضعف عضلانی و آتاکسی معمولاً مشاهده می شوند. تظاهرات دستگاه عصبی مرکزی شایع نبوده و معمولاً به صورت تاخیری و ثانویه به هیپوکسی ایجاد می شوند. علائم و نشانه های بالینی درگیری دستگاه عصبی در مسمومیت های شدید عبارتند از: دلیریوم، تشنج، سکتة های مغزی هموراژیک و یا ایسکمیک و کوما. به دنبال مواجهه استنشاقی با گاز فسفین، تحریک راه های هوایی، سرفه، تنگی نفس و سوزش رترواسترنال به صورت شایع مشاهده می شود. تاکیکاردی سینوسی، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، کرختی، ضعف عضلانی و دوبینی از دیگر علائم مسمومیت استنشاقی با گاز فسفین می باشند. بیشتر مرگ و میرها در خلال ۱۲-۲۴ ساعت اول مسمومیت اتفاق افتاده و معمولاً ناشی از کلاپس قلبی - عروقی است. مرگ و میر بعد از ۲۴ ساعت

اغلب ناشی از شوک مقاوم، اسیدمی شدید و ARDS می باشد. نارسایی کبدی و کلیوی شدید در عرض ۷۲ ساعت بعد از وقوع مسمومیت ایجاد شده و از دیگر دلایل مرگ تاخیری است.

برخی از عوارض ناشی از مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم و یا گاز فسفین عبارتند از: گاستروئودینیت، هپاتیت، آسیت، پانکراتیت حاد، انفارکتوس حاد میوکارد، پریکاردیت حاد، افیوژن پلورال، رابدومیولیز، نکروز حاد توبولار، نارسایی و احتقان آدرنو کورتیکال، تنگی اسفنکتر مری و فیستول تراکتوآروفازیال. در برخی از مسمومیت های حاد، عوارض نادری مانند خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، نارسایی حاد کبدی و کلیوی و انعقاد منتشره داخل عروقی (DIC) نیز گزارش شده است.

بررسی و یافته های آزمایشگاهی و پاراکلینیکی

در بیمار دچار مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم و یا گاز فسفین، انجام آزمایش های قند خون، آنالیز گازهای خون (ABG/VBG)، الکترولیت های سرم، شمارش سلول های خونی، آزمون های بررسی عملکرد کبد و کلیه، الکتروکاردیوگرافی و مانیتورینگ قلبی، رادیوگرافی قفسه سینه و اکوکاردیوگرافی توصیه می شود.

در بررسی فرمول شمارش خون، لکوسیتوز، لکوپنی (یافته ای غیرمعمول) و یا کاهش تعداد گلبول های قرمز خون مشاهده می شود. شایعترین یافته در آنالیز گازهای خون، یک اسیدوز متابولیک همراه با آلکالوز تنفسی است. اختلال در آنزیم های میوکارد و آزمون های عملکرد کبدی، افزایش میزان اوره و کراتی نین خون، هیپوکالمی (به دنبال مسمومیت خوراکی، شایع می باشد) و هیپوگلیسمی از دیگر یافته های آزمایشگاهی است. غلظت منیزیم خون می تواند نرمال، افزایش یافته و یا کاهش یافته باشد. هیپوگلیسمی به دلیل اختلال گلوکونئوز، گلیکوژنولیز و حتی نارسایی آدرنال یافته ای شایع بوده و در پاره ای از موارد می تواند شدید و پایدار باشد. در برخی از موارد، هیپرگلیسمی نیز مشاهده می شود. همولیز، متهموگلوبینمی و هیپرپیلی روبینمی نیز در برخی از موارد گزارش شده اند. اسیدوز متابولیک به همراه افزایش لاکتات خون به عنوان یک شاخص شدت مسمومیت گزارش شده اند. افزایش غلظت لاکتات سرم بیش از ۵/۶ میلی مول بر لیتر بعد از ۸ ساعت از شروع مسمومیت و یا سطح لاکتات سرم بیش از ۲/۴ میلی مول بر لیتر، ۱۶ ساعت بعد از مسمومیت، با احتمال مرگ و میر در مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم همراهی دارد.

تغییرات الکتروکاردیوگرافیک بسیار شایع می باشد. در خلال ۳ تا ۶ ساعت اول بعد از وقوع مسمومیت، تاکیکاردی سینوسی شایع می باشد و به دنبال آن در خلال ۶ تا ۱۲ ساعت بعدی، تغییرات قطعه ST (Elevation and Depression)، موج T و پهن شدن کمپلکس QRS اتفاق می افتد. تاکیکاردی بطنی و فوق بطنی، فیبریلاسیون بطنی، فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی، انفارکتوس قلبی، اختلالات هدایتی گره دهلیزی- بطنی به ویژه بلوک شاخه ای راست (RBBB) و بلوک کامل گره دهلیزی- بطنی از دیگر تغییرات نوار قلب می باشد. اگر بیمار بعد از ۲۴ ساعت زنده بماند، تغییرات الکتروکاردیوگرافیک در عرض ۲۵-۱۰ روز به حالت عادی بر می گردد و این دلالت بر برگشت پذیر بودن آسیب میوکارد دارد.

اکوکاردیوگرافی در بیماران مسموم، نشان دهنده اختلال در عملکرد قلب، دیلاتاسیون، هیپوکنزی و یا آکینزی تمام عضله قلب با ارجحیت بطن چپ می باشد، که ممکن است با ادامه درمان در خلال چند روز بهبود یابد. گرافی ریه معمولاً نمای ادم ریوی - قلبی و ARDS را نشان می دهد. افیوژن پلورال و آتلکتازی نیز گزارش شده است.

آنالیز کیفی گاز فسفین در هوای بازدمی و محتویات معده جهت تشخیص مسمومیت ناشی از فسفید آلومینیوم و گاز فسفین در موارد سم شناسی بالینی در ساعات اولیه بعد از وقوع مسمومیت دارای اهمیت می باشد. در این روش از معرف های شیمیایی نظیر محلول نیترات نقره (0.1 N)، معرف کلرید جیوه II در اتانول، معرف اسیدی پرمنگنات پتاسیم (0.1 N)، دی اتیل دی تیوکاربامات نقره (0.5%) استفاده می شود. در این آنالیز کیفی، گاز فسفین آزاد شده از فسفید آلومینیوم با معرف واکنش داده و تولید یک رنگ خاص را می نماید که ظهور رنگ نشان دهنده وجود گاز فسفین و شدت آن معرف غلظت سم در نمونه است. در عمل از مجاور کردن کاغذ صافی و یا لوله های حاوی سیلیکاژل آغشته به معرف ها، با گاز فسفین متصاعد شده استفاده می شود. یکی از متداول ترین معرف ها برای این منظور، محلول نیترات نقره می باشد. در این روش کاغذ صافی آغشته به محلول نیترات نقره با گاز فسفین متصاعد شده از محتویات معده بیمار و یا گاز فسفین موجود در هوای بازدمی مسموم، وارد واکنش شده و تولید فسفید نقره خاکستری تیره یا سیاه رنگ را می نماید. حساسیت این آزمون بالا بوده و در حدود 0.05 ppm از گاز فسفین را تشخیص می دهد و بر خلاف سایر معرف ها وجود آمونیاک و آرسین تداخلی در نتایج حاصله ایجاد نمی کند. در بیمارانی که قبل از انجام تست نیترات نقره، اکسیژن دریافت کرده اند، به علت تبدیل گاز فسفین به پنتوکسید فسفر، نتیجه تست ممکن است به صورت کاذب منفی گزارش شود و در شرایطی که سولفید هیدروژن در هوا وجود داشته باشد، ممکن است نتیجه تست به صورت کاذب مثبت گردد.

نکته: با توجه به متابولیسم سریع فسفین به فسفیت و هیپوفسفیت در خون، استفاده از نمونه های خون و ادرار برای بررسی های متداول آزمایشگاهی و بالینی فاقد ارزش می باشند.

درمان مسمومیت حاد

وجود هر کدام از موارد زیر به تنهایی یا همراه با سایر موارد، فاکتور مهمی در کمک به تشخیص مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم و یا گاز فسفین و تصمیم گیری جهت شروع درمان می باشند:

۱- وجود شرح حال مثبت^۲

۲- وجود علائم و نشانه های منطبق با مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم و یا گاز فسفین:

۱-۲- وجود تهوع یا استفراغ (بوئزه همراه بوی سیر و یا بوی ماهی گندیده)

۲-۲- کاهش فشار خون شدید یا شوک

۳-۲- اسیدوز متابولیک

۴-۲- اختلال در تعداد یا ریتم قلبی

نکته: وجود تریاد افت فشار خون، اسیدوز متابولیک و استشمام بوی سیر یا ماهی گندیده از هوای بازدمی بیمار، باید تشخیص مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم یا گاز فسفین را در راس تشخیص های افتراقی قرار دهد.

۱- آلودگی زدایی

۱-۱- در مسمومیت خوراکی، تخلیه محتویات معده به ویژه در خلال ساعت اول توصیه می شود ولی ایجاد استفراغ

کنتراندیکه می باشد. محتوای اسیدی معده تبدیل فسفید آلومینیوم به گاز سمی فسفین را تسهیل می کند، بنابراین رقیق

سازی اولیه اسید معده با محلول بیکربنات سدیم می تواند مطرح باشد ولی در حال حاضر توصیه نمی شود. محلول

پرمگنات پتاسیم ۱:۱۰۰۰۰ باعث اکسیده شدن گاز فسفین و تبدیل آن به فسفات غیر سمی می شود، اما اثرات مفید آن اثبات نشده است. آلودگی زدایی با زغال فعال شده (شارکول) و یا انواع روغن های گیاهی مثل روغن نارگیل، روغن کرچک و روغن های معدنی مثل پارافین و اینترا لپید اثبات شده نیست و به صورت متداول توصیه نمی شود.

۱-۲- در مسمومیت های استنشاقی، بیمار باید هرچه سریع تر از محیط آلوده خارج شود و در معرض هوای تازه و آزاد قرار گرفته و برای وی اکسیژن تجویز شود.

۱-۳- در تماس پوستی، باید لباس مصدوم را درآورد و قسمت هایی از بدن بیمار را که آلوده به مواد مستفرغه است با آب ولرم و یا آب و صابون شستشو داد.

در زمان آلودگی زدایی، کادر درمانی باید احتیاط لازم درخصوص اشتعال خودبخودی را به عمل آورند و از وسایل حفاظت فردی مانند دستکش، عینک محافظ و ماسک مناسب مانند ماسک N95 استفاده نمایند.

۲- درمان های علامتی - حمایتی

زمان شروع درمان در سرانجام و پیش آگهی مسمومیت نقش بسزایی دارد. پادزهر اختصاصی جهت مسمومیت با فسفید آلومینیوم وجود ندارد و درمان به صورت عمده براساس پایش دقیق بیمار و درمان های علامتی - حمایتی متمرکز می باشد. بیماران علامت دار باید حداقل تا برطرف شدن علائم و قطع درمان های مربوطه در بخش مراقبت های ویژه تحت نظر قرار گیرند. در بیماران علامت دار باید اختلالات همودینامیک، دیس ریتمی، اختلالات تهویه ریوی و اکسیژناسیون، اختلالات آب و الکترولیت و اسید و باز اصلاح گردد. باتوجه به نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد سمیت ناشی از فسفید آلومینیوم و گاز فسفین، تجویز ان - استیل سیستئین (NAC)، ویتامین E و منیزیم سولفات توصیه می شود. همچنین تجویز کلسیم گلوکونات به علت اثرات تثبیت کننده غشاء عروقی توصیه می شود.

تجویز دوزهای بالای انسولین در برخی از بیماران از طریق ایجاد انرژی از کربوهیدرات ها، برقراری جریان کلسیم درون سلولی و بهبود انقباضات میوکارد به ویژه در موارد شوک های مقاوم به درمان، می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

در صورت عدم پاسخ به درمان های علامتی و حمایتی اولیه و پیشرفت شدت مسمومیت، استفاده از برخی مداخلات درمانی مانند تعبیه پمپ بالون داخل آئورتی (IABP) توصیه شده است. یکی دیگر از این مداخلات درمانی، استفاده از روش های حذف خارج بدنی مانند VA-ECMO است که تنها در بیمارانی که دچار مسمومیت شدید با فسفید آلومینیوم و اختلال شدید در عملکرد بطن چپ قلب، شوک کاردیوژنیک مقاوم به درمان و اسیدوز متابولیک شدید و مقاوم به درمان های متداول هستند، توصیه می شود. همودیالیز، اگرچه در برداشت گاز فسفین از خون کارایی مناسبی ندارد، با این وجود در برخی از بیماران مسموم دچار نارسایی حاد کلیه، اسیدوز متابولیک شدید و مقاوم به درمان های متداول و احتباس مایعات (Fluid overload) می تواند سودمند باشد.

۳- معیارهای پذیرش بیمار در بخش مراقبت های ویژه (ICU)

وجود شرح حال مثبت و یا مشکوک به مصرف فسفید آلومینیوم و یا مواجهه با گاز فسفین به همراه هریک از علائم و نشانه های زیر شامل:

۱-۳- وجود نتیجه مثبت آزمون کاغذ نیترات نقره (بر روی محتویات معده یا هوای بازدم بیمار)

۳-۲- وجود تهوع یا استفراغ (بوئژه همراه بوی سیر و یا بوی ماهی گندیده) و درد شکمی

۳-۳- تاکیکاردی سینوسی

۳-۴- کاهش فشار خون و شوک

۳-۵- تاکی پنه، تنگی نفس، علایم ادم حاد ریوی

۳-۶- هیپوکسمی و سیانوز

۳-۷- اسیدوز متابولیک

۳-۸- تغییرات نوار قلب

۳-۹- کاهش سطح هوشیاری

۳-۱۰- تشنج

نکته ۱: در صورتی که بیمار تنها دارای شرح حال مثبت مصرف فسفید آلومینیوم و یا مواجهه با گاز فسفین بوده ولی فاقد علایم و نشانه های مندرج در بند ۳ باشد، لازم است بعد از انجام اقدامات اولیه در اورژانس، بیمار به بخش منتقل شده و در آنجا به مدت ۱۲-۲۴ ساعت تحت نظر قرار گیرد. در این مدت لازم است هر ۳ ساعت پایش علایم حیاتی بیمار همراه با درخواست انجام آزمایش های قند خون، آنالیز گازهای خون (ABG/VBG) و الکترولیت های سرم صورت گیرد. مانیتورینگ قلبی و پالس اکسیمتری مداوم انجام شود. همچنین لازم است در بدو بستری در بخش، انجام شمارش سلول های خونی، آزمون های بررسی عملکرد کبد و کلیه، الکتروکاردیوگرافی، و رادیوگرافی قفسه سینه صورت پذیرد و برحسب لزوم تکرار گردد. همچنین لازم است برای بیمار، تجویز NAC، ویتامین E، سولفات منیزیوم و گلوکونات کلسیم با دوزهای توصیه شده صورت گیرد. در صورت بروز هریک از علایم و نشانه های بالینی مندرج در بند ۳، بیمار باید به فوریت به بخش مراقبت های ویژه منتقل و درمان در آنجا ادامه یابد.

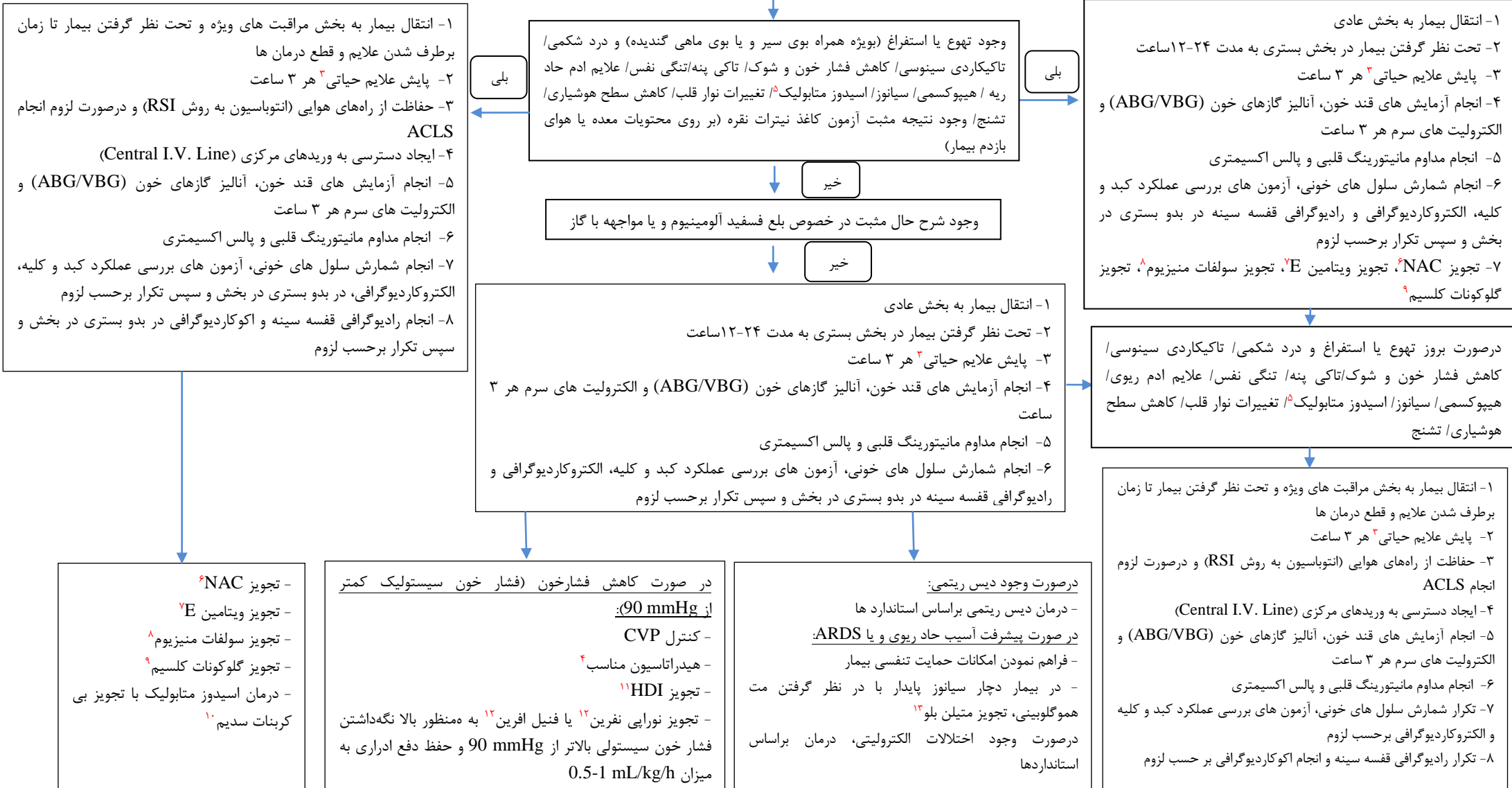
نکته ۲: در صورتی که بیمار در بدو ورود به اورژانس، تنها دارای شرح حال مشکوک از مصرف فسفید آلومینیوم و یا مواجهه با گاز فسفین و بدون هریک از علایم و نشانه های مندرج در بند ۳ باشد، لازم است بعد از انجام اقدامات اولیه در اورژانس، بیمار به بخش منتقل شده و در آنجا به مدت ۱۲-۲۴ ساعت تحت نظر قرار گیرد. در این مدت لازم است هر ۳ ساعت پایش علایم حیاتی بیمار همراه با درخواست انجام آزمایش های قند خون، آنالیز گازهای خون (ABG/VBG) و الکترولیت های سرم صورت گیرد. مانیتورینگ قلبی و پالس اکسیمتری مداوم انجام شود. همچنین لازم است در بدو بستری در بخش، انجام شمارش سلول های خونی، آزمون های بررسی عملکرد کبد و کلیه، الکتروکاردیوگرافی، و رادیوگرافی قفسه سینه صورت پذیرد و برحسب لزوم تکرار گردد. قابل ذکر است در صورت بروز هریک از علایم و نشانه های بالینی مندرج در بند ۳، بیمار باید به فوریت به بخش مراقبت های ویژه منتقل و درمان در آنجا ادامه یابد.

توجه: برای آگاهی بیشتر از جزئیات روش های درمانی ذکر شده، به فلوجارت و الگوریتم و توضیحات آنها مراجعه فرمایید.

فلوجارت

پذیرش و تحت نظر گرفتن بیمار در اورژانس برای حداکثر ۶ ساعت^۱:

- انجام ABCD و در صورت لزوم انجام اقدامات احیاء قلبی - ربوی پایه و پیشرفته
- اخذ شرح حال در خصوص بلع فسفید آلومینیوم (قرص برنج) و یا مواجهه با گاز فسفین^۲/ زمان بلع یا مواجهه /علائیم و نشانه های بالینی بیمار در زمان پذیرش
- پایش علائم حیاتی هر ۱۵ دقیقه (مانیتورینگ دقیق قلبی - عروقی و پالس اکسی متری)^۳
- برقراری راه وریدی مناسب (I.V. Line) و هیدراتاسیون مناسب^۴
- آلودگی زدایی دستگاه گوارش
- آنالیز گازهای خون هریک ساعت (ABG/VBG)، اندازه گیری لاکتات خون و انجام نوار قلب
- انجام آزمون کاغذ نیترا نقره (بر روی محتویات معده یا هوای بازدم بیمار)



الگوریتم

ارزیابی شرایط بالینی بیمار

کاهش پیش رونده فشار خون و پیشرفت اسیدوز
متابولیک علی‌رغم انجام درمان های اولیه

وضعیت فشار خون و اسیدوز متابولیک بیمار
بهبود یافته است

در صورتی که بیمار به مدت ۲۴ ساعت در بخش
عمومی بی علامتی باشد، قابل ترخیص از
بیمارستان می باشد.

شروع مداخلات پیشرفته:
- تعبیه پمپ بالون داخل آئورت (IABP)
- تعبیه پیس میکر
- استفاده از روش VA-ECMO در صورت اختلال
شدید عملکردی بطن چپ (LV ejection fraction
($\leq 35\%$) شوک کاردیوژنیک مقاوم و اسیدوز متابولیک
شدید و مقاوم ($pH \leq 7$)
- انجام همودیالیز در صورت اسیدوز متابولیک شدید و
مقاوم ($pH \leq 7$) یا احتباس مایعات یا نارسایی حاد
کلیوی

- کاهش تدریجی دوز و سپس قطع وازوپرسورها
- پس از قطع وازوپرسورها، کاهش تدریجی و سپس قطع
دوز HDI
- قطع کلیه آنتی اکسیدان ها
- برنامه ریزی درمانی جهت Weaning و در نهایت
اکستوپ کردن بیمار
- انتقال بیمار به بخش عمومی

ارائه خدمات درمانی در مسمومیت حاد با فسفید آلومینیوم (قرص برنج) :

- ۱- مدت زمان مجاز اقامت بیمار در اورژانس حداکثر ۶ ساعت است. پس از سپری شدن مدت مذکور، بیمار جهت انتقال به بخش تعیین تکلیف می شود.
- ۲- گرفتن شرح حال استاندارد از بیمار و یا اطرافیان بیمار (در صورت امکان تعیین محل تهیه و مشاهده برچسب روی جعبه قرص های خریداری شده) (تصاویر ۱-۵):
 - ۱-۲- در صورت تهیه از داروخانه، با احتمال زیاد قرص تهیه شده گیاهی می باشد که مصرف آن سمیت جدی ندارد.
 - ۲-۲- در صورت تهیه از مکانی غیر از داروخانه، باید به مصرف قرص برنج صناعی (فسفید آلومینیوم) شک کرد.
 - ۳- پایش علائم حیاتی شامل اندازه گیری فشار خون، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و میزان اکسیژناسیون خون است.
 - ۴- هیدراتاسیون مناسب، شامل تجویز نرمال سالین و یا رینگر با دوز 10-20 mL/Kg و در صورت عدم پاسخ افزایش آن تا 30 mL/Kg می باشد. تجویز مقادیر بیشتر مایع با کنترل فشار ورید مرکزی انجام می شود. اکوکاردیوگرافی بر بالین بیمار، در تعیین لزوم مایع درمانی کمک کننده است. انقباض سریع بطن چپ همراه با ورید اجوف تحتانی (IVC) کلاپه شده، نشانه کمبود مایع می باشد، در حالیکه کاهش قدرت انقباضی بطن چپ همراه با IVC دیلاته شده، نشان دهنده اختلال قابل توجه عملکرد میوکارد است.
 - ۵- در آنالیز گازهای خون اعم از وریدی یا شریانی، ایجاد اسیدوز متابولیک و پیشرفت آن به pH کمتر از ۷/۲۰ و یا HCO_3 کمتر از 10 mEq/L مد نظر است.
 - ۶- تجویز NAC به یکی از دو روش زیر صورت می گیرد:
 - ۱-۶- دوز اولیه به میزان 140 mg/Kg به صورت انفوزیون وریدی در عرض ۴ ساعت و سپس دوز نگهدارنده به میزان 70 mg/Kg/Q4Hours به صورت انفوزیون وریدی تا ۱۷ دوز تجویز می شود.
 - ۲-۶- دوز 100 mg/Kg/Q8Hours به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ روز تجویز می شود.
 - ۷- ویتامین E با دوز 400 mg/Q12Hours به صورت تزریق عضلانی به مدت ۳ روز تجویز می شود.
 - ۸- سولفات منیزیم به یکی از دو روش زیر تجویز می شود:
 - ۱-۸- دوز اولیه به میزان 2 grams به صورت انفوزیون وریدی در عرض ۳۰-۶۰ دقیقه تجویز و در ادامه دوز نگهدارنده به میزان 1 gram/Q6Hours به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ روز و با بررسی روزانه سطح سرمی منیزیم تجویز می شود.
 - ۲-۸- دوز اولیه به میزان 1 gram به صورت انفوزیون وریدی در عرض ۳۰-۶۰ دقیقه تجویز و در ادامه دوز نگهدارنده به میزان 1 gram/Hour به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ ساعت و سپس 1 gram/Q6Hours به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ روز و با بررسی روزانه سطح سرمی منیزیم تجویز می شود.
 - ۹- گلوکونات کلسیم ۱۰٪ به یکی از دو روش زیر تجویز می شود:

۹-۱- با دوز اولیه به میزان 10 mL (1 gram) به صورت انفوزیون وریدی در عرض ۱۰ دقیقه تجویز و در ادامه دوز نگهدارنده به میزان 10 mL/Q8Hours به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ روز و با بررسی روزانه سطح سرمی کلسیم تجویز می شود.

۹-۲- با دوز اولیه به میزان 10 mL (1 gram) به صورت انفوزیون وریدی در عرض ۱۰ دقیقه تجویز و در ادامه دوز نگهدارنده به میزان 100 mg/Hour به صورت انفوزیون وریدی به مدت ۳ روز و با بررسی روزانه سطح سرمی کلسیم تجویز می شود.

نکته: انفوزیون کلسیم تا زمان رسیدن سطح سرمی کلسیم به 8-9 mg/dL ادامه داده می شود.

۱۰- محاسبه کمبود بی کربنات سدیم بر حسب میلی اکی والان از طریق فرمول $[\frac{0}{4} \times \text{وزن بیمار (کیلوگرم)} \times (\text{سطح سرمی بی کربنات بیمار} - 15)]$ انجام می شود. این میزان بی کربنات سدیم در خلال چهار تا هشت ساعت اول به صورت انفوزیون وریدی تجویز می شود. سرعت انفوزیون معمولاً 1-3 mL/Kg/Hour از محلول 150 mEq بی کربنات سدیم در 850 mL محلول تزریقی (D5W (5% dextrose in water) به صورت انفوزیون وریدی می باشد.

۱۱- تجویز انسولین با دوز بالا (HDI) جهت ایجاد شرایط هیپر انسولینمی - یوگلیسمی:

انسولین رگولار (کریستال) به صورت وریدی به میزان 1 Unit/Kg/Stat تجویز و سپس درمان با دوز نگهدارنده به میزان 0.5 Unit/Kg/Hour و افزایش آن هر ۱۵-۱۰ دقیقه تا زمان اصلاح فشار خون و یا ماکزیمم دوز 10 Unit/Kg/Hour به صورت انفوزیون وریدی ادامه می یابد. طول دوره درمان معمولاً ۲-۱ روز است. بعد از بهبود همودینامیک بیمار، توصیه می شود که دوز انسولین 1 Unit/Kg کاهش داده شود و هر یک ساعت وضعیت بیمار مجدد ارزیابی و کاهش تدریجی دوز ادامه یابد.

نکته ۱: به جهت پیشگیری از هیپوگلیسمی، همزمان با دادن انسولین رگولار، D50W or D20W با دوز اولیه 0.5 gram/Kg/Stat به صورت وریدی از طریق ورید مرکزی تجویز می شود (در صورتی که قند خون در آغاز درمان بیش از 300 mg/dL باشد، نیازی به تجویز گلوکز وجود ندارد) و سپس درمان با دوز نگهدارنده به میزان 0.5 /Kg/Hour gram به صورت انفوزیون وریدی به منظور حفظ دامنه قند خون بین 100-250 mg/dL ادامه می یابد. قند خون بیمار به صورت گلوکومتری، هر ۳۰-۱۵ دقیقه تا زمان تثبیت قند خون بیمار کنترل می شود و پس از آن هر ۲-۱ ساعت، قند خون بیمار کنترل می گردد.

نکته ۲: در درمان با انسولین و گلوکز، حفظ پتاسیم سرم در دامنه 2.8-3.2 mEq/L لازم است و در صورت هرگونه انحراف از این دامنه، تنظیم پتاسیم سرم الزامی می باشد. تا زمان مشخص شدن دوز بهینه انسولین، پتاسیم سرم هر یک ساعت اندازه گیری می شود و پس از تعیین دوز مناسب انسولین، هر ۶ ساعت یکبار، پتاسیم سرم اندازه گیری می گردد.

نکته ۳: منیزیوم و فسفر سرم نیز در طول درمان اندازه گیری می شوند و در صورت لزوم درمان با مکمل های مربوطه انجام می گیرد.

۱۲- در صورت کاهش پایدار و پیشرونده فشار خون، با هدف حفظ فشار خون سیستولیک بالای 90 mmHg و حفظ برونده ادراری به میزان 0.5-1 mL/Kg/Hour، وازوپروسورها تجویز می شوند.

۱۲-۱- نوراپی نفرین با دوز 0.1-0.5 microgram/Kg/min به صورت انفوزیون وریدی تجویز می شود.

۱۲-۲- فنیل افرین با دوز اولیه به میزان 50-250 microgram/Stat (بطور شایع با دوز 50-100 microgram) تجویز می شود، سپس دوز نگهدارنده به میزان 0.5-1.4 microgram/Kg/min به صورت انفوزیون وریدی تجویز می شود (دوز به تدریج افزایش می یابد تا هیپوتانسیون اصلاح گردد).

نکته: تجویز سایر وازوپرسورها مانند دوپامین و یا دوبوتامین به علت تحریک گیرنده های بتا آدرنژیک، سبب دیس ریتمی می شود و در صورت نیاز مبرم به تزریق چنین داروهایی باید احتیاط لازم در نظر گرفته شود.

۱۳- در صورت بروز متهموگلوبینمی علامت دار، متیلن بلو با دوز 1mg/Kg به صورت داخل وریدی در طی ۵ دقیقه تجویز و سپس به منظور کاهش درد موضعی، با 15-30 mL نرمال سالین، رگ بیمار شستشو داده می شود. در صورتی که علایم بالینی بیمار ۳۰-۶۰ دقیقه بعد از تجویز دوز اول باقی بماند، دوز بعدی به همان میزان 1 mg/Kg تجویز می شود. برای کاهش درد موضعی ناشی از تزریق متیلن بلو، می توان دوز محاسبه شده را در 50 mL سرم D5W رقیق نمود.

فهرست اختصارات:

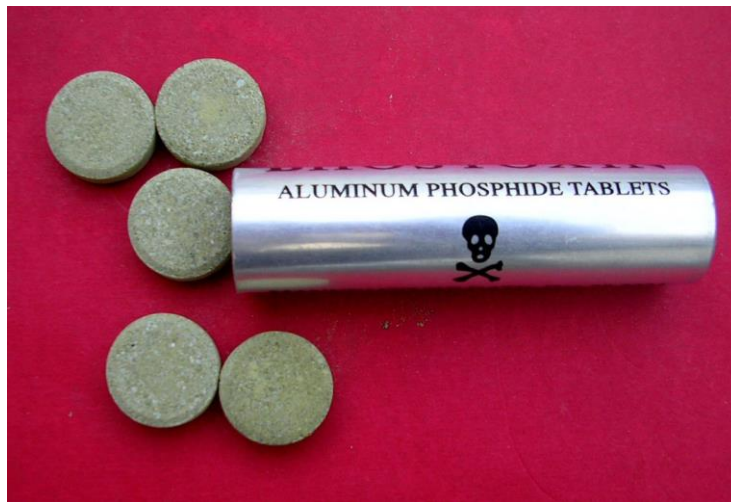
ABG: Arterial Blood Gas
ABCD: Airway, Breathing, Circulation, Drug
ACLS: Advanced Cardiac Life Support
ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome
CVP: Central Venous Pressure
DIC: Disseminated Intravascular Coagulation
ECG: Electrocardiogram
HDI: High Dose Insulin
NAC: N-Acetyl Cysteine
IABP: Intra-Aortic Balloon Pump
ICU: Intensive Care Unit
IVC: Inferior Vena Cava
RBBB: Right Bundle Branch Block
RSI: Rapid Sequence Intubation
VBG: Venous Blood Gas
VA-ECMO: Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation

منابع

1. Shadnia S, Soltaninejad K. Fumigants. In: Nelson LS. Et al. (Eds.) Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11th ed., McGraw-Hill, New York, USA, 2019; pp.1457-1467.
2. Bhalla A. Phospahte and Phosphine. In: Brent J. et al. (Eds.) Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient, 2nd ed., Springer International Publishing AG, 2017; pp.1875-1885.
3. Shadnia S, Sasanian G, Allami P, Hosseini A, Ranjbar A, Amini-Shirazi N, Abdollahi M. A retrospective 7-years study of aluminum phosphide poisoning in Tehran: opportunities for prevention. Human & Experimental Toxicology 2009; 28: 209-213.
4. Soltaninejad K, Nelson LS, Bahreini SA, Shadnia S. Fatal aluminum phosphide poisoning in Tehran-Iran from 2007 to 2010. Indian Journal of Medical Sciences 2012; 66: 66-70.

5. Behera C, Krishna K, Arava S. Upper gastrointestinal bleeding in aluminium phosphide poisoning. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)* 2017; 15(57): 99-101.
6. Erfantalab P, Soltaninejad K, Shadnia S, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Mahdavinejad A, Hashemi Damaneh B. Trend of blood lactate level in acute aluminum phosphide poisoning. *World Journal of Emergency Medicine* 2017; 8: 116-120.
7. Tehrani H, Halvaei Z, Shadnia S, Soltaninejad K, Abdollahi M. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. *Clinical Toxicology* 2013; 51: 23–28.
8. Taghaddosinejad F, Farzaneh E, Ghazanfari-Nasrabad M, Eizadi-Mood N, Hajihosseini M, Mehrpour O. The effect of N-acetyl cysteine (NAC) on aluminum phosphide poisoning inducing cardiovascular toxicity: a case-control study. *Springerplus* 2016; 5(1): 1948.
9. Halvaei Z, Tehrani H, Soltaninejad K, Abdollahi M, Shadnia S. Vitamin E as a novel therapy in the treatment of acute aluminum phosphide poisoning. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2017; 47: 795-800.
10. Pannu AK, Bhalla A, Gantala J, Sharma N, Kumar S, Dhibar DP. Glucose-insulin-potassium infusion for the treatment of acute aluminum phosphide poisoning: an open-label pilot study. *Clinical Toxicology (Phila)* 2020:1-6. doi: 10.1080/15563650.2020.1719131
11. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N. Therapeutic role of hyperinsulinemia/euglycemia in aluminum phosphide poisoning. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(31): e4349.
12. Mohan B, Singh B, Gupta V, Ralhan S, Gupta D, Puri S, Goyal A, Aslam N, Tandon R, Wander GS. Outcome of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for aluminum phosphide poisoning: An observational study. *Indian Heart Journal* 2016; 68(3): 295-301.
13. Mohan B, Gupta V, Ralhan S, Gupta D, Puri S, Mahajan R, Goyal A, Chhabra S, Tandon R, Aslam N, Wander GS, Singh B. Impact of extra-corporeal membrane oxygenation on outcome of aluminium phosphide poisoning complicated with myocardial dysfunction. *Clinical Toxicology (Phila)* 2019; 57(11): 1095-1102.
14. Bagheri-Moghaddam A, Abbaspour H, Tajoddini S, Mohammadzadeh V, Moinipour A, Dadpour B. Using intra-aortic balloon pump for management of cardiogenic shock following aluminum phosphide poisoning; Report of 3 cases. *Emergency (Tehran)* 2018; 6(1): e3.
15. Mehrpour O, Asadi S, Yaghoubi MA, Azdaki N, Mahmoodabadi N, Javadmoosavi S. Cardiogenic Shock due to aluminum phosphide poisoning treated with intra-aortic balloon pump: A report of two cases. *Cardiovascular Toxicology* 2019; 19(5): 474-481.
16. Sysla GM. Et al. (Eds.) *The Handbook of Critical Care Drug Therapy*, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.

۱۷- شادنیا شاهین، حسینیان مقدم حسین، رحیمی میترا، زمانی نسیم، عرفان طلب پیمان، شجاعی لیدا: شناسنامه و استاندارد خدمت آنتی دوت تراپی در موارد مسمومیت های حاد و مزمن، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، بهار ۱۳۹۸.



تصویر ۱: قرص های برنج حاوی فسفید آلومینیوم (فرمولاسیون از نوع قرص تخت)
 Reference: https://en.wikipedia.org/wiki/Aluminium_phosphide_poisoning

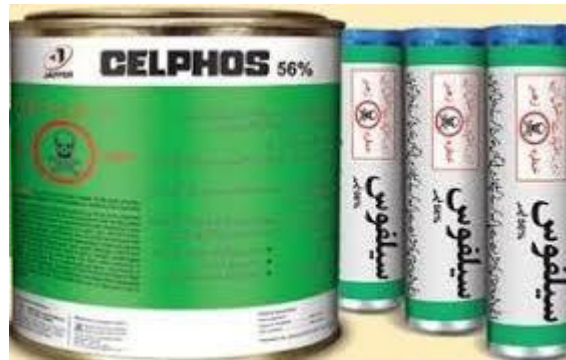


تصویر ۲- مقایسه برخی از انواع قرص های برنج موجود در کشور. قرص برنج گیاهی با نام تجاری بنان (سمت چپ) و انواع قرص های تخت حاوی فسفید آلومینیوم (از راست)

Reference: <http://yarabumco.ir/index.php/nutrition/14-nutrition>



تصویر ۳- برچسب و بسته بندی برخی از انواع قرص های برنج گیاهی (فاقد فسفید آلومینیوم)



تصویر ۴- بسته بندی قرص برنج حاوی فسفید آلومینیوم با نام تجاری Celphos

Reference: <https://www.jaffer.com/jaspl/product/60/aluminium-phosphide/>

Phostoxin®



تصویر ۵- قرص برنج از نوع فرمولاسیون کروی (Spherical shape) حاوی فسفید آلومینیوم با نام تجاری Phostoxin

<https://www.pestfix.co.uk/phostoxin-aluminium-phosphide-spherical-3g-tablets.asp>