مقاله مروری

مروری بر سم شناسی جونده کش های ضد انعقادی نسل دوم رایج در ایران

دکتر کامبیز سلطانی نژاد
گروه سم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر شاهین شادنیا
بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

افزایش روزافزون مصرف عوامل جونده کش ضد انعقادی نسل دوم موسوم به عوامل سوپر وارفارینی بعلت عدم بروز مقاومت نسبت به این عوامل در جوندگان، قدرت بیشتر و طولانی اثر بودن، نسبت به عوامل ضد انعقادی نسل اول بعنوان یک مساله تهدید کننده بهداشت عمومی جامعه، در جهان و از جمله کشور ما، می تواند حائز اهمیت باشد. این امر لزوم آشنایی با این عوامل جهت شناسایی و درمان مسمومیتهای ناشی از آنها را اجتناب ناپذیر می نماید. عوامل ضد انعقادی طولانی اثر یا نسل دوم مانند عوامل وارفارینی با مهار سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامینK ، سبب بروز اختلالات انعقادی و خونریزی می شوند. اگر چه در بسیاری از موارد مصرف مقادیر کم با علایم و نشانه های خفیف مسمومیت همراه است ولی در مصرف مقادیر بیش از حد، خونریزی و تشدید اختلالات انعقادی ممکن است تهدید کننده حیات فرد محسوب گردند. درمان در اینگونه موارد بصورت اقدامات کلاسیک در سایر مسمومیتها بوده، شامل تثبیت بیمار، آلودگی زدایی، افزایش دفع سم از بدن، تجویز پادزهر و سایر اقدامات حمایتی و علامتی می باشد. جهت شناسایی و تعیین مقدار اینگونه سموم بویژه در موارد بالینی یا قانونی می توان از نمونه های بیولوژیک بدست آمده از بیمار مانند سرم، پلاسما و ادرار یا نمونه های بافتی (کبد، ریه، طحال) استفاده کرد. مهمترین روشهای آنالیز این سموم در نمونه های زیستی عبارتند از HPTLC، HPLC و GC/MS که با در نظر گرفتن مزایا و معایب هر روش می توان نسبت به استفاده از آنها جهت آنالیز سموم اقدام کرد.

واژگان کلیدی: جونده کش، ضد انعقادی سوپر وارفارینی، مسمومیت

مقدمه

جونده کش ها[1] دسته ای از آفت کشها[2] هستند که جهت از بین بردن جوندگان موذی بکار گرفته می شوند. این جوندگان در انتقال بیماریها به انسان یا صدمه رساندن به محصولات کشاورزی نقش دارند و از نظر بهداشتی و کشاورزی برای انسان مضرند.

از دیر باز تا کنون از عوامل شیمیایی مختلفی اعم از ترکیبات معدنی (نظیر تری اکسید آرسنیک، تالیوم) یا آلی (نظیر استریکنین) جهت دستیابی به اهداف مذکور استفاده شده است.

در سالیان اخیر با توجه به سمیت بالای ترکیبات مذکور در انسان که بعلت تماس های تصادفی یا عمدی ایجاد شده است، سعی شده که از ترکیباتی جدیدتر با پتانسیل سمیت زایی کمتر برای انسان استفاده گردد که از جمله این عوامل می توان به ترکیبات ضد انعقادی[3] اشاره نمود (۱).

در ابتدا از وارفارین و ترکیبات مشابه آن موسوم به ضد انعقادی های وارفارینی جهت این منظور استفاده می شد. در حال حاضر، اگر چه جونده کش های ضد انعقادی وارفارینی همچنان مورد استفاده قرار می گیرند، لکن بروز مقاومت در جوندگان نسبت به این عوامل، منجر به معرفی نسل دوم جونده کش های ضد انعقادی موسوم به جونده کشهای طولانی اثر یا سوپر وارفارین ها[4] شده است (۲و۳و۴).

مهمترین این ترکیبات شامل: برودیفاکوم[5]، برومادیالون[6]، کومانترالیل[7]، کوماکلور[8]، کلروفاسینون[9]، دیفاسینون[10] است که چهار ترکیب اول، در ایران بعنوان عوامل جونده کش سوپر وارفارینی با نامهای تجارتی متفاوت مورد استفاده قرار می گیرند.

مصرف روزافزون ضد انعقاد های نسل دوم بعنوان جونده کش، سبب افزایش موارد مسمومیت تصادفی یا عمدی ناشی از این ترکیبات در انسان شده است، بطوریکه مسمومیت با جونده کش های ضد انعقادی طولانی اثر، تقریبا[7] مسوول بروز ۸۰ درصد مسمومیتهای انسانی ناشی از عوامل جونده کش در ایالات متحده آمریکا می باشد (۱).

به عنوان مثال در سال ۱۹۸۸، ۵۱۳۳ مورد و در سال ۱۹۹۵، ۱۳۴۲۳ مورد مسمومیت با عوامل مذکور به مراکز کنترل مسمومیت در آمریکا گزارش گردیده است. این گزارشها شامل موارد مصرف تصادفی یا عمدی (جهت خودکشی یا جنایی) بوده است (۵).

تماس با عوامل ضد انعقادی طولانی اثر و مسمومیتهای ناشی از آن، به عنوان یک معضل بهداشت عمومی در حال افزایش بوده، از طرفی با توجه به بیماریزایی طولانی مدت ناشی از مسمومیت با این عوامل، نیاز به درمانهای جدی اجتناب ناپذیر می باشد (۶). لذا در این مقاله سعی شده است تا به بررسی اجمالی سم شناسی ترکیبات مذکور که در کشورمان نیز مورد مصرف دارند، بپردازیم.

شیمی

ترکیبات جونده کش ضد انعقادی را از نظر ساختار شیمیایی به ۲ دسته کلی شامل گروه کومارینی و مشتقات صنعتی از دسته ایندان ۱ و ۳ دیون[11] تقسیم می نمایند.

گروه کومارینی: که خود شامل ۲ زیر گروه می باشد:

الف) آنالوگ های ۴- هیدروکسی کومارین، نظیر: وارفارین[12]، دیکومارول[13] و آسنوکومارول[14] (موسوم به جونده کش های ضد انعقادی نسل اول[15] یا عوامل ضد انعقادی کوتاه اثر[16]).

ب) مشتقات صناعی ناشی از استخلاف کومارین در موقعیت ۳، حلقه ۴ . هیدروکسی کومارین، مانند: برودیفاکوم، برومادیالون، کومانترالیل، دیفناکوم[17].

این ترکیبات نسبت به وارفارین، در ساختار ملکولی خود، حاوی زنجیره جانبی هیدروکربوری پلی سیکلیک با وزن مولکولی بالا می باشند.

مشتقات صناعی از دسته ایندان ۱ و ۳ دیون، نظیر: کلروفاسینون.

دو دسته اخیر، به نام عوامل ضد انعقادی نسل دوم[18] یا طولانی اثر[19] یا سوپر وارفارینی معروف می باشند (۲و۶و۷).

1- rodenticides
2- pesticides
3- anticoagulant agents
4- superwarfarins
5- brodifacoum
6- bromadialone
7- coumatetralyl
8- coumachlor
9- chlorophacinone
10- diphacinone
11- indan-1, 3-dione
12-warfarin
13- dicoumarol
14- acenocoumarol
15- first-generation anticoagulant
16- short-acting anticoagulant
17- difenacoum
18- second-generation anticoagulant
19- long acting anticoagulant

مکانیسم اثر

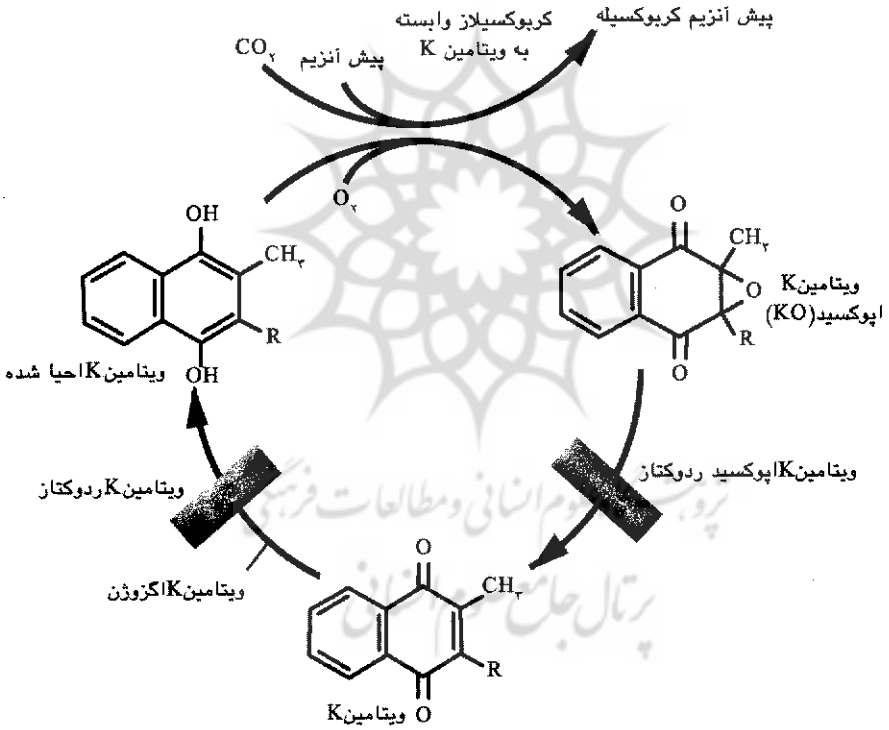
مکانیسم اثر عوامل ضد انعقادی طولانی اثر مشابه ترکیبات وارفارینی است (۱و۲). ویتامین K (فرم کینونی) توسط آنزیم ویتامینK ردوکتاز، احیا شده، به فرم هیدروکسی کینونی تبدیل می شود.

این فرم ویتامینK در حقیقت جهت کربوکسیلاسیون باقی مانده اسید گلوتامیک موجود در پروزیموژنهایی نظیر فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X توسط آنزیم کربوکسیلاز وابسته به ویتامینK لازم است.

در این فرآیند حضور اکسیژن و دی اکسید کربن ضروری است. بدنبال کربوکسیله شدن فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (فاکتورهای II، VII، IX، X)، ویتامینK به فرم اپوکسید تبدیل می شود که در مرحله بعد توسط آنزیم ویتامینK اپوکسید ردوکتاز به فرم اولیه یا فرم کینونی تبدیل می گردد (۷).

عوامل وارفارینی و ضد انعقادی طولانی اثر باعث مهار آنزیم ویتامینK اپوکسید ردوکتاز و به میزان کمتری، آنزیم ویتامینK ردوکتاز می شوند، و از این طریق باعث کاهش سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامینK و بروز اثرات ضد انعقادی می گردند (شکل ۱) (۷). با توجه به مکانیسم فوق می توان نتیجه گرفت اثرات ضد انعقادی این ترکیبات تا زمان تخلیه کامل ذخایر ویتامینK در بدن ظاهر نخواهد شد (۷و۸).

علیرغم مشابهت مکانیسم اثر عوامل ضد انعقادی طولانی اثر با عوامل وارفارینی، بعلت تجمع بیشتر عوامل ضد انعقادی طولانی اثر در کبد که خود ناشی از حلالیت بیشتر آنها در چربی می باشد و نیز اشباع آنزیمهای کبدی در غلظت های بالا ناشی از مصرف بیش از حد[1] این عوامل و دارا بودن کینتیک درجه صفر در چنین حالاتی، نسبت به وارفارین توانایی[2] بیشتری دارند (۲)، بطوریکه در غلظتهای مولی برابر تقریباً ۱۰۰ برابر قوی تر از وارفارین می باشند (۲و۷).



شکل ۱- چرخه ویتامینK_1 و اثر وارفارین و ویتامین K (فیتومنادیون) اگزوژن. ویتامین K (فرم کینونی) در نتیجه اثر ویتامینK ردوکتاز، به فرم ویتامینK احیا شده(KH_2، فرم هیدروکسی کینونی) تبدیل می شود. ویتامینKH_2، سوبسترای کربوکسیلاسیون پروزیموژنهایی نظیر فاکتورهای II، VII، IX و X خود در جهت تبدیل آنها به آنزیمهای فعال می باشد. دی اکسید کربن و اکسیژن جهت این واکنش موردنیاز بوده و در نتیجه واکنش، ویتامینKH_2 به فرم ویتامینK اپوکسید (KO) تبدیل می شود. ویتامینK، در نتیجه تاثیر آنزیم ویتامینK اپوکسید ردوکتاز، از ویتامینK اپوکسید تولید می گردد. وارفارین باعث مهار آنزیم ویتامینK اپوکسید ردوکتاز و به میزان کمتری ویتامینK ردوکتاز (نواحی هاشور خورده) می شود. ویتامینK اگزوژن در مقادیر بالا بر مهار چرخه توسط وارفارین غلبه می کند. این امر از آنجا ناشی می شود که ویتامینK ردوکتاز نسبت به ویتامینK اپوکسید ردوکتاز حساسیت کمتری نسبت به اثرات مهاری وارفارین دارد.

1- overdose
2- potency

مقادیر سمی

در مراجع و مقالات، گزارشهای مختلفی راجع به مقادیر سمی این ترکیبات در انسان وجود دارد. مقادیر سمی این عوامل بستگی به خصوصیات فیزیکو شیمیایی آنها داشته، بطوریکه در مورد برودیفاکوم، دوز ۲-۱ میلی گرم آن در بزرگسالان می تواند سبب اختلالات انعقادی گردد (۸). در گزارش موردی، مصرف ۰/۱۲mg/kg از برودیفاکوم سبب بروز اختلالات انعقادی بمدت ۵۱ روز شده است (۱). در مورد سایر عوامل این گروه، دوز حدود ۰/۰۱mg/kg با بروز اختلالات انعقادی همراه بوده است (۴).

علایم بالینی مسمومیت ناشی از عوامل ضد انعقادی طولانی اثر

علایم ممکن است بصورت تاخیری، حتی بعد از ۴۸ ساعت ظاهر شوند (۴و۷). معمولا تماس های تصادفی با مقادیر کم از این عوامل، فاقد علامت و نشانه های بالینی بوده و یا همراه با اختلالات خفیف انعقادی است، اما در موارد مسمومیت با مقادیر زیاد از عوامل مذکور، علایم و نشانه ها می تواند بصورت کوآگولوپاتی های شدید که ممکن است چند هفته تا چند ماه نیز بطول بیانجامد، بروز کنند (۸).

بارزترین تظاهرات اختلالات انعقادی بصورت خونریزی و شایعترین محلهای خونریزی شامل لثه ها، حلق و بینی است. نقاط هموراژی ممکن است در ناحیه مخاط کام و دهان دیده شوند(۶). از دیگر نواحی شایع خونریزی می توان به دستگاه گوارش و ادراری - تناسلی اشاره نمود (۲و۸). سایر یافته های بالینی عبارتند از:

افت فشار خون، تاکیکاردی ثانویه به خونریزی، اکیموز، پتشی، هماتوم و گاهی نکروز، تامپوناد قلبی (نادر)، هموتوراکس، هموپتزی، خونریزی آلوئولی (نادر)، هماتمز، هماتوشزی، ملنا، خونریزی خلف صفاق (در بالغین)، هماچوری، هماتوم عضلانی، سندرم کمپارتمان، همارتروز و خونریزی داخل مغزی (عارضه ای نادر ولی کشنده که شایعترین علت مرگ در مسمومیت با این عوامل محسوب می شود) (۱و۴و۸). قابل ذکر است در یک گزارش مورد، در فردی که از مقادیر زیاد برودیفاکوم جهت خودکشی استفاده کرده بود، علت مرگ، خونریزی شدید ریوی گزارش گردید (۹).

خونریزی آدرنال و نارسایی ثانویه به آن در موارد نادر گزارش گردیده است. خونریزی واژینال و پورپورا از دیگر علایم و نشانه های مسمومیت با عوامل مذکور می باشند (۸).

یافته های آزمایشگاهی

بعد از مسمومیتهای تصادفی، PT[1] یا INR[2] باید در خلال ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول اندازه گیری شود. ولی بدنبال مسمومیتهای عمدی با مقادیر زیاد عوامل ضد انعقادی طولانی اثر، میزان PT یا INR باید فورا[3] ارزیابی شود و هر ۱۲ ساعت برای مدت حداقل ۴۸ ساعت پیگیری گردد. افزایش میزان PT یا INR مطرح کننده مسمومیتهای شدید است که در این بیماران باید PTT[3]، سطح فیبرینوژن، بقایای تخریب فیبرین، شمارش کامل سلولهای خونی(CBC)[4]، تعداد پلاکتها، زمان انعقاد(CT)[5]، زمان خونریزی(BT)[6] و میزان فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X اندازه گیری شوند (۸). افزایش تعداد گویچه های سفید خون، کاهش هموگلوبین و هماتوکریت و تعداد گویچه های قرمز خون، افزایش زمان خونریزی و کاهش سطوح فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X از دیگر یافته های آزمایشگاهی در مسمومیت شدید با ترکیبات مذکور هستند (۶و۷و۸).

در این بیماران سطح فیبرینوژن، فاکتور V انعقادی و تعداد پلاکتها و آزمونهای عملکردی کبد بدون تغییر و طبیعی باقی می مانند (۶و۷).

تشخیص افتراقی

از جمله مواردی که باید جهت تشخیص افتراقی به آنها توجه داشت عبارتند از: بیماریهای کبدی، کمبود ویتامین K، مصرف بیش از حد داروهای ضد انعقادی خوراکی، هموفیلی، بیماریهای عفونی نظیر: طاعون، لپتوسپیروزیس، ریکتزیوزیس و عفونتهای باکتریال و گزش ناشی از مارهای تیره کروتالیده(۵و۶و۸و۹).

شناسایی و تعیین مقدار سموم در نمونه های بیولوژیک

شناسایی و تعیین مقدار عوامل جونده کش ضد انعقادی طولانی اثر از جنبه های مختلفی دارای اهمیت است. در سم شناسی بالینی جهت تشخیص افتراقی و تایید تشخیص از حالات مشابه، بویژه در مواقعی که بیمار مصرف عوامل مذکور را انکار کرده یا فاقد شرح حال بالینی کافی است، شناسایی این عوامل در نمونه های بیولوژیک بدست آمده از بیمار، کمک موثری جهت ادامه درمان را فراهم می سازد. در سم شناسی قانونی، شناسایی این عوامل، جهت بررسی و تایید علت مرگ در موارد مسمومیتهای منجر به فوت ناشی از این عوامل و یا مرگ در نتیجه خونریزی های بدون علت واضح بسیار با اهمیت می باشد (۹و۱۰).

1-Prothrombine Time
2-International Normalized Ratio
3- Partial Thromboplastine Time
4- Complete Blood Count
5-Clotting Time
6-Bleeding Time

در سم شناسی محیطی جهت بررسی سرنوشت سموم در چرخه زیست محیطی و تاثیر آن بر عوامل زیستی می توان از شناسایی و تعیین مقدار سموم در نمونه های زیستی بدست آمده از حیوانات (جوندگان) استفاده نمود. از این رو، روشهای متعددی جهت آنالیز این سموم در نمونه های بیولوژیک انسانی و حیوانی وجود دارد (۱۰و۱۵) که ما به تعدادی از مهمترین آنها اشاره می نماییم.

کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (HPLC)[1]

چندین روش جهت شناسایی و تعیین مقدار عوامل جونده کش از دسته ضد انعقادهای طولانی اثر در نمونه های زیستی انسانی و حیوانی باHPLC وجود دارد (۹و۱۵و۱۶).

کوئیج پرس[2] و همکاران (۱۹۹۵)از روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی، جهت شناسایی و تعیین مقدار همزمان پنج جونده کش ضد انعقادی طولانی اثر (کلروفاسینون، برومادیالون، برودیفاکوم، دیفناکوم و دیفتیالون[3]) در نمونه سرم انسان استفاده کردند. در روش ارائه شده توسط این محققین، ابتدا pH سرم توسط بافر به ۵/۵ رسیده، سپس با استفاده از روش استخراج مایع -مایع و توسط مخلوطی از کلروفرم - استون، سموم از نمونه سرم استخراج شدند. بعد از جداسازی، فاز آلی تبخیر و خشک شد و باقیمانده به دستگاهHPLC مجهز به ستون فاز معکوس و ردیاب ماورای بنفش(UV)[4] یا فلوئورسانس تزریق شد. در این روش از طول موج ۲۸۵ نانومتر در ردیاب UV و طول موجهای تحریکی ۲۶۵ نانومتر و نشری ۴۰۰ نانومتر جهت ردیاب فلوئورسانس استفاده گردید. نتایج نشان داد که حداقل مقادیر قابل شناسایی LOD[5] در این روش، ۲۰-۷۵ng/ml برای ردیاب UV و ۳-۱۲ng/ml در استفاده از ردیاب فلوئورسانس می باشد. بهره دهی استخراج در روش فوق بین ۱۳۱-۵۵ درصد برای سموم مذکور متغیر بوده است. دقت در یک روز[6] در ردیابی با ردیاب UV برای سموم مذکور، ۱/۷-۲ درصد و برای ردیاب فلوئورسانس ۴/۸ - ۰ درصد می باشد. دقت روش در روزهای متوالی[7] به ترتیب ۱۶-۱/۳ درصد برای ردیاب ماورای بنفش و ۹-۷/۸ درصد برای ردیاب فلوئورسانس است. این روش فاقد هر گونه تداخلی جهت شناسایی و تعیین مقدار سموم مذکور با ویتامین K۱ یا سایر سموم وارفارینی است (۱۲).

پالمت[8] و همکاران (۱۹۹۹) از HPLC فاز معکوس[9]، مجهز به ردیاب فلوئورسانس جهت شناسایی و تعیین مقدار برودیفاکوم در جسد یک دختر ۱۷ ساله که به قصد خودکشی از مقادیر بیش از حد این سم مصرف کرده بود استفاده نمودند. این محققین در مطالعه خود، صفرا را یک نمونه مناسب جهت آنالیز سم در موارد مسمومیت منجر به فوت، بیان کردند، زیرا دارای مقادیر بالایی از سم بوده است(۴۲۷۶ng/ml). بعد از آن خون ورید رانی، نمونه کبد و ریه بعنوان نمونه هایی که سم با مقادیر بالایی در آنها توزیع می یابد معرفی شدند. در این مطالعه، هیچگونه سمی در نمونه های مغز یا مایع زجاجیه یافت نشده بود (۹).

در مطالعه انجام شده توسط کالتمشایکیت[10] و همکاران (۱۹۹۳)، از روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی جهت آنالیز عوامل ضد انعقادی طولانی اثر در نمونه های سرم و کبد جوندگان استفاده شد. در روش ارائه شده، ۸ جونده کش ضد انعقادی طویل الاثر از جمله برودیفاکوم، کومانترالیل و برومادیالون بطور همزمان در نمونه های کبد و سرم بدست آمده از جوندگان شناسایی و تعیین مقدار شدند. در این روش سموم ضد انعقادی توسط استونیتریل از نمونه های سرمی وکبدی با استفاده از تکنیک استخراج فاز جامد(SPE)[9] توسط ستون استخراج شده و مایع حاصل از شستشوی ستون، جمع آوری و سپس تبخیر شده و حاصل خشک شدن آن، بعد از به حجم رسیدن توسط حلال به دستگاه کروماتوگراف مایع، فاز معکوس مجهز به ردیاب فلوئورسانس (طول موج تحریکی ۲۸۵ نانومتر و طول موج نشری ۳۹۰ نانومتر) تزریق گردید. حداقل مقادیر قابل شناسایی(LOD) این روش در نمونه های سرمی ۱ng/ml و در نمونه های بافتی (کبد) ۱ng/g گزارش شده است. بهره دهی استخراج در نمونه های سرمی بیش از ۷۵ درصد و برای نمونه های کبدی بیشتر از ۶۹ درصد بوده است. ضریب تغییرات در یک روز برای نمونه های سرمی عبارتند از ۸/۶-۲/۴ درصد و برای نمونه کبد ۸/۷-۲/۶ درصد گزارش گردید. ضریب تغییرات در روزهای متوالی مابین ۱۲/۲-۷/۵ درصد برای نمونه های سرمی و ۱۱/۸-۲/۱ درصد برای کبد بوده است (۱۵).

در مطالعه ای دیگر، پژوهشگران با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی و ستون فاز معکوس با ردیاب فلوئورسانس و روش گرادیان، موفق به شناسایی و تعیین مقدار ضد انعقادهای طولانی اثر در نمونه کبد حیوانات شدند. در روش پیشنهادی این محققین، از استخراج فاز جامد(SPE)[11] با استفاده از مخلوط حلالهای استون - دی اتیل اتر و استون- کلروفرم جهت جداسازی سموم از نمونه کبد استفاده شد. حداقل مقادیر قابل شناسایی(LOD) در این روش بین ۰/۱۱mcg/g-۰/۰۱ برای سموم مختلف بوده است و ضریب تغییرات در یک روز و مابین روزها به ترتیب ۵/۷ و ۱۰/۳ درصد گزارش شده است (۱۶).

کروماتوگرافی گازی - طیف سنجی جرمی (GC-MS)

روش کروماتوگرافی گازی - طیف سنجی جرمی(GC-MS)،[12] بعنوان یک ابزار قدرتمند در شناسایی بسیاری از سموم و داروها در نمونه های زیستی مطرح می باشد (۱۷). مائورر[13] (۱۹۹۸) از روش GC/MS جهت شناسایی ضد انعقادهای طولانی اثر در نمونه های ادراری بدست آمده از انسان استفاده نمود. در روش ابداع شده توسط این محقق، سموم از نمونه ادرار، توسط تکنیک استخراج فاز جامد(SPE) و روش متیلاسیون حین استخراج با

1-High Perfomance Liquid Chromatography
2- Kuijpers
3-difethialone
4- Ultra Violet
5-Limit Of Detection
6- within-run precision
7- between-run precision
8- Palmet
9- Reverse Phase HPLC
10- Chaletmchaikit
11-Solid Phase Extraction
12- Gas Chromatogtaphy / Mass Spectrometry
13- Maurer

کاتالیست انتقال فاز[1]، جداسازی شده، به دستگاه GC-MS تزریق می شوند. در این روش تکنیک فول اسکن مود[2] جهت شناسایی سموم استفاده گردید و یونها با نسبت جرم به بار ۱۹۲ (m/z)، ۲۹۴، ۲۹۵، ۳۰۹، ۳۱۳، ۳۲۲، ۳۲۴، ۳۳۶، ۳۴۳ و ۳۵۴ بعنوان شاخصهای کروماتوگرافی طیف سنجی جرمی ضد انعقادهای طولانی اثر و متابولیت هایشان معرفی شدند (۱۱).

کروماتوگرافی لایه نازک با کارکرد عالی (HPTLC)[3]

از روش کروماتوگرافی لایه نازک با کارکرد عالی (HPTLC) جهت شناسایی و تعیین مقدار جونده کش های ضد انعقادی در نمونه های زیستی استفاده شده است (۱۰). در یک مطالعه، محققین با این روش توانستند بطور همزمان هشت جونده کش ضد انعقادی را در نمونه کبد حیوانات شناسایی و تعیین مقدار نمایند. LOD در این روش ۰/۲ mg/g در کبد بوده است. این روش بعنوان یک روش ساده، ارزان قیمت، تکرار پذیر، دقیق و حساس جهت شناسایی و تعیین مقدار اینگونه سموم می تواند جایگزین مناسبی برای روشهای گران قیمت کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (HPLC) باشد.

درمان مسمومیتهای ناشی از عوامل ضد انعقادی طولانی اثر

درمان بر اساس ارزیابی میزان اختلالات انعقادی و برطرف کردن آنها و کنترل خونریزی استوار است (۸). بر اساس دوز، میزان و زمان تماس باید اقدامات درمانی زیر انجام گیرد:

تثبیت بیمار[4]

بیمارانی که مقادیر بیش از حد جونده کش های ضد انعقادی را مصرف کرده اند باید در یک مرکز درمانی که دارای امکانات آزمایشگاهی جهت بررسی عوامل انعقادی خون می باشد، پذیرش گردند. کلیه بیماران باید از نظر انسداد راههای هوایی (ثانویه به خونریزی) تحت نظر قرار گیرند (۶و۷).

مطالعات انجام شده نشان می دهند که در افرادی که برای یک بار بصورت تصادفی از مقادیر کم جونده کش های ضد انعقادی طولانی اثر استفاده نموده اند، در صورت عدم بروز نشانه ها و علایم بالینی، هیچگونه اقدامی در جهت آلودگی زدایی، رقیق سازی سم، تعیین زمان پروترومبین و بستری کردن بیمار، ضرورت ندارد (۶و۷). اما در مواردی که بیمار جهت خودکشی، چندین مرتبه اقدام به مصرف این عوامل نموده است اقدامات کلاسیک جهت درمان بیمار لازم است. در اورژانس باید سریعا" از بیمار نمونه خونی جهت اندازه گیری PT و PTT و CBC تهیه شود (۷). PT باید هر ۱۲ ساعت بمدت چندین روز (حتی در غیاب طولانی شدن (PT انجام شود. در صورت خونریزی شدید، جایگزین نمودن فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X با خون کامل یا پلاسما (پلاسمای تازه منجمد شده) ضروری است (۶و۷).

آلودگی زدایی از دستگاه گوارش[5]

در خارج از بیمارستان در خلال یک ساعت اول به دنبال مصرف خوراکی عوامل ضد انعقادی، در یک فرد هوشیار تجویز اپیکا و در بیمارستان شستشوی معده توصیه می شود (۱و۸). گزارشهایی مبنی بر افزایش احتمال خونریزی داخل مغزی ناشی از افزایش فشار خون داخل جمجمه بدنبال تجویز اپیکا و بروز خونریزی های گوارشی بدنبال لاواژ معده یا تجویز اپیکا وجود دارد. لذا با توجه به موارد ذکر شده تخلیه محتویات معده هنوز مورد توافق نیست (۱و۶و۷).

تجویز زغال فعال به میزان ۱-۲g/kg، همراه با یک مسهل مناسب ممکن است در جذب عوامل ضد انعقادی مذکور، مفید باشد (۱و۶و۷و۸).

افزایش دفع[6]

دیورز فورسه، همودیالیز و دیالیز صفاقی در اینگونه مسمومیتها مفید نیستند. هموپرفیوژن نیز مورد استفاده قرار نگرفته است (۶و۷). کلستیرامین با دوز ۱g/day-۶ در دوزهای منقسم در کاهش نیمه عمر و افزایش کلیرانس تام عوامل ضد انعقادی طولانی اثر موثر است (۶و۷و۸). تعویض خون ممکن است در مسمومیتهای شدید تهدید کننده حیات، موثر باشد اما اطلاعات در این مورد کافی نمی باشد (۶و۷).

پادزهر درمانی[7]

ویتامین K_1 (فیتونادیون): فیتونادیون (ویتامین K_1) یک مشتق نفتوکینونی محلول در چربی است که جهت سنتز فاکتورهای انعقادی خون شامل: فاکتور II (پروترومبین)، فاکتور VII (پروکنورتین)، فاکتور IX (کریسمس)، فاکتور X (استوارت .پورور) در کبد ضروری است (۶).

در دوزهای مناسب، ویتامین K_1 از راه برگرداندن اثرات مهاری مشتقات کومارینی و ایندانديونی بر این فاکتورها باعث بازگشت PT به سطوح طبیعی می شود (۶).

موارد تجویز ویتامین K_1 به عنوان پادزهر

در صورت طولانی شدن قابل توجه PT یا INR بدون خونریزی یا طولانی شدن PT یا INR همراه با خونریزی، تجویز پادزهر همراه با پلاسمای تازه یا منجمد شده لازم است (۸).

روشهای تجویز

دوزاژ در طولانی شدن قابل توجه PT یا INR بدون خونریزی

- ویتامین K_1 با دوز ۱۰۰-۵۰ میلی گرم در روز در بزرگسالان به صورت خوراکی در دوزهای منقسم و در کودکان با دوز ۰/۶mg/kg یا ۱۵ mg-۱۰ بسته به شرایط بیمار تجویز می گردد.

PT یا INR باید روزانه اندازه گیری شود و در صورت نیاز به تصحیح PT یا INR، دوز افزایش یابد.

- دوزاژ تجویزی ممکن است به بیش از ۲۰۰ mg/day برسد (۸).

1- phase-transfer catalyst
2 -full scan mode
3-High Performance Thin Layer Chromatography
4- stabilization
5- gut decontamination
6- elimination enhancement
7- antidotal therapy

● از آنجایی که ویتامین K_1 دارای نیمه عمر کوتاه (حدود ۱/۷ ساعت) است لذا باید بصورت مکرر تجویز شود (۱).

دوزاژ در موارد طولانی شدن شدید PT یا INR همراه با خونریزی

● دوز اولیه ویتامین K_1 در بزرگسالان، ۵۰-۲۵mg است که در DW[1] ۵ درصد یا محلول نرمال سالین، رقیق شده و با سرعت ۱mg/min بصورت وریدی انفوزیون می گردد. دوز اطفال تا کنون تثبیت نشده است ولی دوز ۰/۶mg/kg یا ۱۰ mg-۵ بعنوان دوز اولیه در نظر گرفته می شود.

● دوز ویتامین K_1 باید روزانه ۲ تا ۴ بار تکرار گردد تا زمانی که PT یا INR طبیعی شود.

● دوزهای بالای تزریقی ویتامین K_1 تا ۴۰۰ میلی گرم نیز استفاده شده است (۸).

● در مسمومیتهای شدید با عوامل جونده کش، دوزهای بالای ویتامین K_1 به میزان ۱۲۵mg/day-۱۰۰، به مدت چندین هفته یا چند ماه مورد نیاز است.

● ویتامین K_1 بصورت تزریق زیر جلدی (SC) نیز سریعا" جذب شده و بر راه داخل وریدی (IV) ارجح است (۶و۷).

تذکر: از سایر اشکال ویتامین K مانند ویتامین K_2 (مناکیون)، ویتامین K_3 (منادیون)، ویتامین K_4 (منادیول) نباید در درمان مسمومیت با عوامل ضد انعقادی استفاده نمود، زیرا قادر به بالا بردن سطح فاکتورهای انعقادی نیستند (۶و۷و۸).

عوارض جانبی ویتامین K_1: تزریق سریع داخل وریدی ویتامین K_1 می تواند سبب برافروختگی صورت، تعریق، درد قفسه صدری، افت فشار خون، تنگی نفس با یا بدون آنافیلاکسی گردد. ترمبوز مغزی و مرگ در حین تجویز داخل وریدی یا داخل عضلانی ویتامین K_1 گزارش شده است (۶و۷).

ب) فاکتورهای انعقادی II/ IX/X

استفاده از فاکتورهای II/IX/X تغلیظ شده، بهمراه ویتامین K_1 می تواند در برگردان علایم در مسمومیت با مقادیر بیش از حد ناشی از ضد انعقادهای طولانی اثر موثر باشد. هر دو این فرآورده ها باعث بهبود PT و PTT و افزایش سطوح کاهش یافته فاکتورهای II، VII، IX و X می گردند. مصرف این فرآورده ها با افزایش خطر ابتلا به هپاتیت Non-A,Non-B و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) همراه است (۶و۷).

درمانهای کمکی

در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی شدید و خونریزی فعال، تجویز پلاسمای تازه منجمد شده با مقدار ۲۵-۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن در کودکان و ۴-۲ واحد پلاسما در بزرگسالان، کمک کننده می باشد (۱و۲و۶و۷و۸).

بر پایه تعیین PT یا INR سریال، پلاسمای تازه منجمد شده را باید جهت برگرداندن مقادیر به حد طبیعی تجویز کرد. در موارد خونریزی و کم خونی، تجویز گلبول های قرمز فشرده، می تواند کمک کننده باشد.

تجویز سریال زغال فعال شده و کلستیرامین بصورت نظری ارزشمند است زیرا که ترکیبات ضد انعقادی طویل الاثر مثل برودیفاکوم دارای چرخه کبدی - روده ای هستند ولی این درمانها بصورت متداول توصیه نمی شوند (۸).

فنوباربیتال با دوز ۱۲۰mg-۱۰۰ در روز، باعث القای آنزیمهای میکروزومال کبدی شده و سبب القای متابولیسم و کاهش نیمه عمر عوامل ضد انعقادی طولانی اثر می گردد، لکن بعنوان یک درمان رایج در اینگونه مسمومیتها توصیه نمی شود (۷و۸).

اقدامات حمایتی و پایش بیمار

الف) ارزیابی CT، BT و PT در ۴۸-۲۴ ساعت اول مسمومیت لازم است (۶و۷و۸).

ب) تجویز سولفات آهن می تواند در جایگزینی گلبولهای قرمز خون مفید باشد (۶و۷).

ج) بزرگسالان در صورت طبیعی بودن INR یا PT و آلودگی زدایی کافی و مشاوره روانپزشکی می توانند از بیمارستان مرخص شده و ۴۸-۲۴ ساعت بعد از ترخیص، مجددا" باید PT یا INR آنها ارزیابی شوند (۶و۷و۸).

پیش آگهی و عوارض

در مسمومیتهای جدی و شدید، PT یا INR در عرض ۴۸-۲۴ ساعت طولانی شده، در حوالی ۷۲ ساعت اول به حداکثر مقدار می رسد و ممکن است هفته ها یا ماهها طولانی باقی بماند. اکثر بیماران بدون عوارض عمده ای بهبود می یابند ولی در موارد شدید عوارض نورولوژیک ناشی از خونریزی درون جمجمه ای یا افت فشار خون ممکن است ایجاد شود (۸).

نتیجه گیری

اگر چه امروزه مسمومیتهای ناشی از عوامل ضد انعقادی طولانی اثر در حال افزایش است ولی می توان با اقدامات کلاسیک درمان مسمومیتها، میزان مرگ و میر و بروز آسیب در اینگونه موارد را به حداقل رسانید، این امر خود لزوم آشنایی هرچه بیشتر با این عوامل و روشهای شناسایی و درمان مسمومیتهای ناشی از آنها را اجتناب ناپذیر می سازد.

1-Dextrose Water

مراجع

1- Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 864-8.

2-Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA. Goldfrank,s Toxicologic Emergencies. 6th ed. USA: Appleton and Hange; 1998: 709-12.

3-Tecimer C, Yam LT. Surreptitious superwarfarin poisoning with brodifacoum. South Med J. 1997; 90: 1053-5.

4-Bates N, Edward N, Roper J, Volan G. Pediatric Toxicology: Handbook of Poisoning in Children. New York: Stockton Press; 1997: 307-310.

5- Chua JD, Friedenberg WR. Superwarfarin poisoning. Arch Intern Med. 1998; 158: 1929-32.

6- Schonwald S. Medical Toxicology, A Synopsis and Study Guide. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001: 238-40.

7- Ellenhorn MJ, Ellenhorn S. Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2nd ed. USA: Williams & Wilkins; 1997: 452-500.

8- Dart RC. The 5-Minute Toxicology Consult. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2000: 272-3.

9- Palmer RB, Alakija P, de Baca JE, Nolte KB. Fatal brodifacoum rodenticide poisoning: Autopsy and Toxicologic Findings. J Forensic Sci. 1999; 44: 851-5.

10- Berny PJ, Buronfosse T, Lorgue G. Anticoagulant poisoning in animals: A simple new high-performance thin layer chromatographic (HPTLC) method for the simultaneous determination of eight anticoagulant rodenticides in liver samples. J Anal Toxicol. 1995; 19: 576-80.

11-Maurer HH, Arlt JW. Detection of 4-hydroxycoumarin anticoagulants and their metabolites in urine as part of a systemic toxicological analysis procedure for acidic drugs and poisons by gas chromatographic-mass spectrometry after extractive methylation. J Chromatogr Biomed Sci Appl. 1998; 4: 714.

12- Kuijpers EA, den Hartigh J, Savelkoul TJ, de Wolff FA. A method for the simultaneous identification and quantitation of five superwarfarin rodenticides in human serum. J Anal Toxicol. 1995; 19: 557-62.

13- Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposure: Do we really need a prothrombine time? Pediatrics. 2000; 105: 402-4.

14-Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. Ann Emerg Med. 2000; 36: 262-7.

15- Chalermchaikit T, Felice LJ, Murphy MJ. Simultaneous determination of eight anticoagulant rodenticides in blood serum and liver. J Anal Toxicol. 1993; 17: 56-61.

16- Fauconnet V, Pouiliquen H, Pinault L. Reversed-phase HPLC determination of eight anticoagulant rodenticides in animal liver. J Anal Toxicol. 1997; 21: 548-53.

17- Maurer HH. Systemic toxicological analysis procedure for acidic drugs and/or doping control. J Chromatogr Biomed Sci Appl. 1999; 3: 68-70.

اشتراک مجله علمی پزشکی قانونی

مجله علمی پزشکی قانونی فصلنامه ای پژوهشی است که توسط سازمان پزشکی قانونی کشور منتشر می گردد. بهای اشتراک سالیانه مجله (باهزینه ارسال) ۳۰۰۰۰ ریال است که می باید به حساب ۹۰۱۰۶ بانک ملی شعبه کاخ دادگستری کد ۱۹۵ (قابل پرداخت در کلیه شعب بانک ملی در سراسر کشور) واریز گردد. مدارک مورد نیاز شامل اصل فیش و برگه تکمیل شده درخواست اشتراک (فرم ذیل) می باشد.

نشانی: تهران - ضلع جنوبی پارک شهر - خیابان بهشت - سازمان پزشکی قانونی کشور - دفتر مجله علمی پزشکی قانونی - کد پستی: ۱۱۱۴۴

تلفن: ۵۶۱۹۰۹۹ نمابر: ۵۸۹۰۷۰۳

برگه اشتراک مجله علمی پزشکی قانونی

شماره اشتراک □□□□

نام .....

نام خانوادگی .....

شغل ..... مدرک تحصیلی ..... رشته تحصیلی .....

شماره مورد نیاز: از شماره ..... تعداد مورد نیاز ..... جلد از هر شماره

نشانی کامل پستی .....

..... کد پستی ..... تلفن تماس .....

مدرک ارسالی بانکی (فیش بانکی حواله بانکی) شماره مدرک .....

در صورت اشتراک قبلی شماره اشتراک را ذکر کنید .....