



مسمومیت با منوکسید کربن

CO

دکتر مسعود اعتباری ، دکتر محمد عبداللہی
گروه سم شناسی و داروشناسی دانشکده داروسازی تهران

مقدمه

مسمومیت با منوکسیدکربن شایع ترین نوع مسمومیت در آمریکا و دیگر کشورهای صنعتی و از جمله ایران می باشد. از این رو آشنایی با این نوع مسمومیت برای کادر پزشکی لازم است. نفت و گاز مورد استفاده در خانه از منابع تولید منوکسیدکربن می باشد. منوکسیدکربن در فرم خالص خود قابل سنجش نمی باشد. گازی بی رنگ، بی بو و غیر محرک است. وزن مخصوص آن نسبت به هوا ۹۷٪ می باشد، پس براحتهی پراکنده شده و لایه خاصی تشکیل نمی دهد. این گاز هنگام احتراق ناقص ترکیبات محتوی کربن ایجاد می کند و در شرایطی که هواسازی ناقص (Poor Ventilation) صورت گیرد، احتمال مسمومیت آن زیاد می شود.

سرانجام این که مقداری از منوکسیدکربن در اثر تجزیه هموگلوبین ایجاد می شود و باعث می گردد که سطح کربوکسی هموگلوبین (COHb) در یک بیمار مبتلا به آنمی همولیتیک به طور عادی به ۶-۴٪ برسند.

مکانیسم سمیت اختلال هموگلوبین

CO با هموگلوبین ترکیب شده و تشکیل کربوکسی هموگلوبین می دهد و در نتیجه باعث کاهش ظرفیت انتقال اکسیژن می شود. خون به طور عادی شامل ۲۰ درصد حجمی از اکسیژن می باشد (vol%) و در حالت استراحت متوسط استخراج اکسیژن ۵ درصد حجمی می باشد. در میان اندامهای مختلف بدن، مغز و قلب بیشترین

حجم از اکسیژن را استخراج می‌کنند به طوری که برای مغز ۶ حجم درصد و برای قلب ۱۱ حجم درصد می‌باشد. نیاز بالای این دو اندام توجیه کننده متاثر شدن بیشتر آنها در مسمومیت با CO می‌باشد.

در ساختمان مولکولی هموگلوبین چهار محل برای اتصال اکسیژن وجود دارد. هنگام اشغال یکی از این محلها بوسیله CO تمایل اکسیژن برای اتصال به سایر محلها افزایش یافته و این با آزاد شدن اکسیژن و رسیدن آنها به اندامهای محیطی تداخل ایجاد می‌کند. این اختلال به Haldane effect معروف می‌باشد و در منحنی تفکیک اکسی هموگلوبین با انتقال به چپ نشان داده می‌شود.

اختلال میوگلوبین

CO دارای تمایل بالا برای اتصال به محلهای اکسیژن در پروتئینهای حاوی آهن یا مس می‌باشد. این پروتئینها شامل میوگلوبین، سیتوکروم اکسیداز و سیتوکروم P₄₅₀ اکسیداز می‌باشد. بعد از هموگلوبین فراوان‌ترین هموپروتئین، میوگلوبین بوده و ذخیره کوتاه مدت اکسیژن محسوب می‌شود. همچنین میوگلوبین انتقال و انتشار اکسیژن جریان خون به میتوکندری را تسهیل می‌کند.

تغییرات الکتروکاردیوگرام که نشان دهنده ایسکمی عضله قلب و کاهش فشارخون سیستولی می‌باشد، در اثر کاهش فشارخون که در مسمومیت حاد با منوکسیدکربن شایع است ایجاد می‌شود. اتصال CO به سیتوکروم C اکسیداز با تنفس سلولی تداخل کرده و زنجیره انتقال الکترون را مسدود می‌کند و باعث احتباس الکترون می‌شود و تولید رادیکالهای آزاد را به

همراه دارد.

مکانیسم دیگری که برای اختلال در میتوکندری پیشنهاد کرده‌اند مربوط به تولید رادیکالهای آزاد همزمان با تولید نیتریک اکسید (NO) بوسیله پلاکتها می‌باشد که باعث تبدیل NO به پراکسی نیتريت می‌شود. پراکسی نیتريت تمایل زیادی به هموپروتئینها داشته و آنزیمهای میتوکندری را غیر فعال می‌کند.

اختلال در گوانیلات سیکلاز

هموپروتئین دیگری که بوسیله CO متاثر می‌شود، گوانیلات سیکلاز بوده که مسؤول تولید GMP می‌باشد. اتصال CO به این آنزیم آن را فعال کرده و باعث بروز اثر شل کنندگی عضله صاف می‌شود. از طرف دیگر جانشین شدن NO بوسیله CO در هموپروتئینهای پلاکتها، باعث بروز اثر شل کنندگی عضلات صاف بوسیله NO می‌شود. کاهش فشارخون مشاهده شده در مسمومیت با منوکسیدکربن مربوط به اثر گشادکنندگی عروق ناشی از CO و ایسکمی عضله قلب ناشی از کربوکسی هموگلوبین می‌باشد.

منابع

منابع منوکسیدکربن شامل دود سیگار، احتراق ناقص سوخت اتومبیل، آتش سوزی و رنگ برها (مثل متیلن کلراید) هستند.

متیلن کلراید

متیلن کلراید یک مایع بسیار فرار است که به عنوان پاک کننده، حلال، واسطه استخراج و رنگ بر استفاده می‌شود. خاصیت تضعیف کننده

سلسله اعصاب مرکزی این ترکیب از کلروفرم و تتراکلروکربن کمتر می‌باشد. متیلن کلراید یک سم کیدی بسیار ضعیف می‌باشد. تماس با متیلن کلراید برای ۲-۳ ساعت سطوح کربوکسی هموگلوبین شریانی را به ۱۵-۵٪ می‌رساند. چنین سطح خونی برای کربوکسی هموگلوبین سبب بروز فشار، در بیماران یا کارگرانی که بیماری قلبی-ریوی دارند یا همزمان در معرض منوکسیدکربن هستند، می‌شود به طوری که استفاده از رنگ بر در محیطی که تهویه ضعیف دارد باعث سکتة قلبی کشنده شده است. متیلن کلراید از ریه به خوبی جذب می‌شود و مصرف خوراکی آن هم منجر به سمیت می‌گردد. جذب پوستی آن به اندازه‌ای نیست که سمیت سیستمیک ایجاد کند.

اغلب مقدار جذب شده متیلن کلراید به صورت دست نخورده از طریق ریه دفع می‌شود. بـسـدن بـین ۱/۳-۱/۴ درصد آن را به منوکسیدکربن و بقیه را به دی اکسیدکربن متابولیزه می‌کند. نیمه عمر دفعی کربوکسی هموگلوبین بعد از خوردن متیلن کلراید بیش از نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین ناشی از استنشاق مستقیم منوکسیدکربن می‌باشد.

توکسیکوکینتیک

منوکسیدکربن به سرعت از طریق ریه جذب شده و با هموگلوبین ترکیب می‌شود. میزان تمایل CO برای اتصال به محل‌های اکسیژن دار هموگلوبین ۲۷۰-۲۳۰ برابر بیش از تمایل خود اکسیژن است. حذف CO از بدن از طریق ریه‌ها صورت می‌گیرد. نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین در هوای اطاق با توجه به میزان

تهویه ۴-۳ ساعت می‌باشد. تجویز اکسیژن ۱۰۰٪ نیمه عمر را به ۴۰-۳۰ دقیقه می‌رساند. اکسیژن با فشار بالا (Hyperbaric oxygen) نیمه عمر را به ۲۰-۱۵ دقیقه می‌رساند. نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین بعد از تماس با متیلن کلراید بیش از دو برابر خواهد بود که به خاطر تبدیل مداوم متیلن کلراید به CO می‌باشد. ۸۵٪ CO جذب شده به هموگلوبین و بقیه به میوگلوبین و سایر پروتئین‌های خون متصل می‌شود.

بارداری - شیردهی

جنین اختصاصاً نسبت به مسمومیت با CO آسیب پذیرتر می‌باشد. چون CO در خون جنین تجمع می‌یابد و سطح فشار اکسیژن در جنین نیز پایین تر است. از این گذشته چون منحنی جدا شدن هموگلوبین جنین نسبت به افراد بزرگسال در سمت چپ قرار می‌گیرد، با یک سطح کربوکسی هموگلوبین مشخص باعث هیپوکسی بافتی بیشتری می‌شود. مطالعات حیوانی نشان داده است که تماس مادر با ۱۲۵ ppm منوکسیدکربن برای ۱۸-۴ روز روی رشد جنین اثر می‌گذارد. مسمومیت حاد مادر می‌تواند منجر به ضایعه عصبی دائمی در جنین شود. تماس طولانی مدت با مقادیر کم (۱۵-۵٪ کربوکسی هموگلوبین در مادر سیگاری) باعث تولد نوزادان کوچکتر و مرگ و میر بالاتر می‌شود. علاوه بر افزایش سطح کربوکسی هموگلوبین، در خون بندناف مادر سیگاری، به صورت وابسته به مقدار مصرف، کاهش pH و فشار اکسیژن و افزایش سطح دی اکسیدکربن نیز دیده می‌شود.

علایم بالینی حاد

بیمارانی که مبتلا به مسمومیت حاد شده‌اند، دچار ضعف، خستگی و فراموشی، بی‌حسی، تحریک و عدم تمرکز هستند. بی‌اختیاری ادرار و مدفوع ممکن است مشاهده شود. در سه درصد از بیماران مسموم، ضایعه دائمی شامل زوال مغزی (۹۸٪) بی‌اختیاری ادراری و مدفوع (۸۸٪) و اختلال در حرکت (۸۱٪) رخ می‌دهد.

مزمین

بیماران دچار مسمومیت مزمن، بوضوح مجموع علائمی مثل سردرد شدید، تهوع، استفراغ، درد شکمی، ضعف و خستگی، زوال عقلی همراه با کاهش قدرت تشخیص و اختلال تفکر، سرگیجه، اختلال حسی و تغییر در بینایی را بروز می‌دهند. در مرحله فعال مسمومیت، افزایش فشارخون، افزایش دمای بدن و رنگ پوست گیلاسی می‌تواند مشاهده شود و سطح گلبولهای سفید و قرمز افزایش می‌یابد. اغلب اوقات ادرار برای آلومین و گلوکز مثبت است. همراه با کاهش اکسیژن در مسمومین شروع یا تشدید آنژین، طپش قلب و اختلال در ریتم قلب و علایم بیماری مزمن انسدادی ریوی مشاهده می‌شود. در ECG تضعیف ST دیده می‌شود.

در ۲۳٪ مسمومین مزمن تا سه سال بعد ضایعه عصبی بر جای مانده است که در ۴۰٪ آنها اختلال حافظه مثل فراموشی حوادث گذشته دیده شده است.

مراحل مختلف مسمومیت با CO

مسمومیت ملایم

معیار

- سطح کربوکسی هموگلوبین ۲۰٪
- هیچ علامتی یا نشانه‌ای از اختلال قلبی-عروقی یا عصبی وجود ندارد.
- ممکن است سردرد، تهوع یا استفراغ وجود داشته باشد.

درمان

- بیمارانی که سطح کربوکسی هموگلوبین بیش از ۲۵۵ دارند باید پذیرش شوند.
- درمان علامتی صورت گیرد.
- استفاده از اکسیژن ۱۰۰٪ تا سطح کربوکسی هموگلوبین کمتر از ۵ درصد شود.
- در بیمارانی که دارای اختلال قلبی می‌باشند صرف نظر از سطح کربوکسی هموگلوبین باید عملکرد قلبی تحت نظر باشد.

مسمومیت متوسط

معیار

- سطح کربوکسی هموگلوبین بین ۳۰ تا ۴۰ درصد
- هیچ علامت یا نشانه‌ای از اختلال قلبی-عروقی یا عصبی مشاهده نمی‌شود.

درمان

پذیرش بیمار

- وضعیت قلبی-عروقی تحت نظر باشد و در مورد افرادی که بیماری قلبی دارند مراقبت بیشتری نیاز است.
- تعیین وضعیت اسید-باز (که بوسیله جریان

بالای اکسیژن می‌تواند تصحیح شود).

■ استفاده از اکسیژن ۱۰۰ درصد تا سطح کربوکسی هموگلوبین به زیر ۵ درصد برسد.

مسمومیت شدید

معیار

■ سطح کربوکسی هموگلوبین بیش از ۴۰ درصد یا اختلال قلبی - عروقی یا عصبی در هر سطحی از کربوکسی هموگلوبین مشاهده شود.

درمان

پذیرش بیمار

■ بررسی عملکرد قلبی - عروقی

■ بررسی وضعیت اسید - باز

■ استفاده از اکسیژن ۱۰۰ درصد

■ انتقال فوری به محل استفاده از اکسیژن با فشار بالا در صورت در دسترس بودن یا اگر وضعیت قلبی - عروقی یا عصبی بیمار در عرض ۴ ساعت بهبود نیابد.

سیستم قلب و عروق

بیماران مبتلا به اختلال قلبی - عروقی به سمیت قلبی ناشی از CO حساستر هستند و آنژین فعالیتی در سطوح ۱۰ - ۵٪ کربوکسی هموگلوبین در آنها دیده می‌شود. در کارگرانی که آترواسکلروز وجود داشته است، هنگامی که سطح کربوکسی هموگلوبین به بیش از ۲۰٪ رسیده مرگ ناگهانی رخ داده است. وجود علائم ایسکمی مثل درد قفسه سینه، سنکوپ، اختلال تنفس، تعریق و تهوع در ارتباط با بیماری قلبی - عروقی و سطح کربوکسی هموگلوبین می‌باشد و گاهی اوقات انفارکتوس قلبی رخ

می‌دهد. اختلال هدایتی، انقباضات بطنی زودرس و فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران دیده شده است. هنگامی که سطح کربوکسی هموگلوبین بیش از ۶۰٪ باشد به علت ضعف عضله قلبی، حتی در مسمومین سالم، کاهش فشارخون دیده می‌شود. تماس مزمن با سطوح پایین CO شبیه آنچه در سیگارپها دیده می‌شود، باعث تسریع آترواسکلروز می‌شود.

عوارض گوارشی

بروز شوک یا نقص بطن چپ در مسمومیت حاد با CO منجر به ایسکمی روده می‌شود که تهوع، استفراغ و اسهال ممکن است مشاهده شود. باید توجه داشت که سطح کربوکسی هموگلوبین در افرادی که در معرض منبع آلوده کننده یکسانی قرار دارند، می‌تواند متفاوت باشد و همچنین با سطح کربوکسی هموگلوبین یکسان، علائم یکسانی در آنها مشاهده نمی‌شود.

اختلالات

گازهای خون شریانی

فشار اکسیژن طبیعی است اما درصد اشباع اکسیژن کاهش یافته است. فشار CO₂ ممکن است نرمال بوده یا کمی کاهش داشته باشد. در مسمومیت با CO اسیدوز متابولیک مشاهده می‌شود که باعث ایسکمی و هیپوکسی می‌گردد.

الکتروکاردیوگرام

ECG یک آزمون حساس برای بررسی آسیب به عضله قلب در افراد بزرگسال می‌باشد. تغییرات مربوط به ایسکمی به صورت تضعیف ST، پهن شدن موج T یا بزرگ شدن ST، نشان

دهنده انفارکتوس قلبی می‌باشد. اختلال در ریتم قلب از انقباضات بطنی نارس مکرر (PVC) تا فیبریلاسیون دهلیزی و تاکی آریتمی بطنی می‌تواند رخ دهد. تاکی کاردی سینوسی از شایعترین اختلالات می‌باشد.

الکتروانسفالوگرام

EKG غیر طبیعی شایع بوده و همراه با آنسفالوپاتی ناشی از هیپوکسی پیشرفت می‌کند. در مورد ارزش پیش‌گویی کننده EEG اختلاف نظر وجود دارد.

رادیوگرافی

هنگام پذیرفتن بیمار تصویر رادیوگرافی سینه طبیعی می‌باشد اما ممکن است که اختلالاتی مثل ادم داخل آلوئولی مشاهده شود. وجود اختلال در تصویر رادیوگرافی نشان دهنده پیش‌آگهی بدتری می‌باشد.

CatScan

مقاطع محوری کامپیوتری مثبت می‌توانند در طی ۲۴ ساعت ضایعات عصبی شدید را پیش‌گویی کنند، ولی الزاماً در همه بیماران با اختلال عصبی تصویر غیر طبیعی در برشهای کامپیوتری (cat) دیده نمی‌شود.

MRI

منوکسیدکربن باعث ادم سمی برای سلول و برداشتن میلین می‌شود. ماده سفید و عقده قاعده‌ای معمولاً آسیب می‌بینند، چنین یافته‌هایی غیر اختصاصی بوده و در مواردی مثل مسمومیت با باربیتوراتها،

کاهش قند خون، مسمومیت با سیانید، دی‌سولفیرام و سولفیدهیدروژن هم دیده می‌شود. در بررسی ادم بافتی ناشی از برداشتن میلین تصویر MRI نسبت به تصویر برداری CT حساستر است.

آزمونهای کمکی

مقادیر آزمایشگاهی اولیه شامل شمارش کامل گلوبولی، گلوکز، کراتینین، آنزیمهای قلبی آنالیز ادراری، کربوکسی هموگلوبین، گازهای خون شریانی، الکتروکاردیوگرام و تصویر اشعه ایکس سینه بایستی مشخص شود. بر اساس وضعیت بالینی، ضرورت اندازه‌گیری سطح سیانید و متهموگلوبین تعیین می‌شود. نکروز عضلانی می‌تواند باعث افزایش سطح کراتینین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و میوگلوبین در خون شود. افزایش سطح کراتینین می‌تواند از دفع ادراری میوگلوبین یا نکروز توبولی حاد ناشی از ایسکمی باشد.

در بیماران مسموم با منوکسیدکربن، کاهش پتاسیم خون، افزایش قند خون و غلظت خون در اثر افزایش سطح کاتکولامینها ناشی از هیپوکسی سلولی مشاهده می‌شود. افزایش اسید لاکتیک همزمان با سطح طبیعی منوکسیدکربن در خون دلیل بر تداوم هیپوکسی سلولی می‌باشد.

درمان

پایدار کردن وضعیت بیمار

در بیمار مسموم با منوکسیدکربن اولویتهای اولیه شامل خروج سریع از محیط آلوده، کنترل راه هوایی، تقویت تنفس، اکسیژن ۱۰۰٪ و داشتن

خط وریدی و بررسی قلبی می‌باشند. رساندن لکسیژن ۱۰۰٪ از طریق ماسکهای مناسب یا لوله‌های داخل تراشه‌ای صورت می‌گیرد و تا زمانی که سطح کربوکسی هموگلوبین به زیر ۲۰-۱۵٪ سقوط کند ادامه می‌یابد. قربانیان آتش سوزی برای مواردی مثل انسداد راه هوایی بوسیله ضایعات شیمیایی یا حرارتی، ادم ریوی، ضربه یا استنشاق همزمان سم (سیانید و مواد ایجاد کننده متهموگلوبین) و ادم مغزی بایستی کنترل شوند.

افزایش حذف اکسیژن

اکسیژن ۱۰۰٪ نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین را از ۶-۵ ساعت به نیم تا یک ساعت می‌رساند و همچنین قادر است میزان اکسیژن حل شده در خون را از ۰/۳ میلی لیتر در ۱۰۰ میلی لیتر به ۲ میلی لیتر در ۱۰۰ میلی لیتر برساند. استفاده از اکسیژن با فشار بالا (سه اتمسفر) نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین را به ۲۰-۳۰ دقیقه می‌رساند.

اکسیژن با فشار بالا

اکسیژن با فشار بالا میزان حذف کربوکسی هموگلوبین را بالا برده و مقدار اکسیژن حل شده در خون را می‌افزاید، اما در مورد نقش دقیق آن در درمان مسمومیت با منوکسیدکربن اختلاف نظر وجود دارد. مزایای دیگر اکسیژن با فشار بالا شامل افزایش کلیرانس باقی مانده منوکسیدکربن از بافتها، کاهش ادم مغزی و کاهش مهار سیتوکروم اکسیداز است. با توجه به این‌که اطلاعات کافی برای راهنمای استفاده از

اکسیژن با فشار بالا وجود ندارد و پاسخ به آن در افراد مختلف متفاوت می‌باشد و همچنین استفاده از آن با عوارضی همچون انقباض داخل رگی و داخل سلولی ناشی از حل شدن نیتروژن، پاره شدن پرده صماخ، آمبولی مغزی، مسمومیت با اکسیژن (تشنج و ادم ریوی) همراه است، تصمیم برای استفاده از آن با توجه به ارزیابی بالینی بیمار و مقایسه سود و زیان آن صورت می‌گیرد.

در موارد مسمومیت شدید با منوکسیدکربن

مثل:

■ بیمار علامت دار با سطح کربوکسی هموگلوبین بالای ۴۰٪، بیماری که در حالت کما بوده و اختلالات عصبی بارزی از خود نشان می‌دهد، بیمار بارداری که سطح کربوکسی هموگلوبین خونش از ۲۰٪ بالاتر بوده و یا نشانه‌هایی از اشکال در جنین دیده شود و بیمارانی که مدتی را در بی‌هوشی بسر برده‌اند، استفاده از اکسیژن با فشار بالا توصیه می‌شود.

منابع:

1. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Respiratory Toxicology*, 2nd edition, New York, Willams & Wilkins, 1997: 1465 - 1476.
2. Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, Carbon Monoxide poisoning*, 3rd edition, Saunders, 1998: 885 - 898.
3. Abdollahi M. et al. Hazard from carbon monoxide poisoning for bus drivers in Tehran Iran. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* 1998, 61: 210 - 215.