طب نظامی
بهار و تابستان ۱۳۸۰ شماره ۳(۱ و ۲)
صفحات ۵۳-۴۷

اثرات غیرکولینرژیک ارگانوفسفاتها

فریده بهرامی .M.Sc، زهرا نوریان .M.Sc، علیرضا عسگری .Ph.D
آدرس گردآورندگان : دانشگاه علوم‌پزشکی بقیةالله«عج» ـ دانشکده پزشکی ـ بخش فیزیولوژی ـ تهران ـ ایران

مقدمه

عوامل عصبی ارگانوفسفره (OP) گازهای شیمیایی بسیار سمی هستند که در طی چندین دهه گذشته به وفور در عرصه‌های مختلفی از نبردهای تسلیحاتی بکار برده شده‌اند. در طول ده سال گذشته اثرات مخرب این عوامل بخصوص در طول جنگ ایران و عراق بارها مشاهده شد. سابقه استفاده از این عوامل به جنگ جهانی دوم برمی‌گردد که اول بار آلمانها از عامل DFP بر علیه نیروهای متفقین استفاده نمودند. ارگانوفسفره‌ها متعلق به فامیل فسفاتها شامل: (پاروکسان، پاراتیون، DFP، تابون) و یا متیل فسفوناتها شامل (سارین و سومان) هستند. عوامل اعصاب یعنی: تابون، سارین، سومان و وتوم‌ایکس اغلب جزء فسفونوفلوئوریدات[1] هستند و تفاوت آنها در میزان قدرت[2] و فراریت[3] آنها می‌باشد [۱].

در میان چهار عنصر ذکر شده گاز جنگی سومان بعنوان قویترین عامل عصبی مطرح است.این عامل سریعتر از سایر عوامل از دیواره عروق مویرگی سدخونی-مغزی عبور کرده و در طی زمان کوتاه چند دقیقه (سه دقیقه) سطح آن در داخل مغز افزایش می‌یابد [۲]. نقش این مواد فسفوریله و یا فسفونیله کردن استرازها بخصوص آنزیم استیل‌کولین استراز (AChE) می‌باشد. عموماً عوامل OP کلین استرازهای غیراختصاصی را مهار می‌کنند اما در میان آنها بعضی فقط بر روی نوع خاصی از آنزیم اثر مهاری خود را اعمال می‌کنند [۳].

همهٔ ارگانوفسفاتها خاصیت آنتی‌کلین‌استرازی یکسانی دارند که علت کشندگی آنها همین خاصیت است و اختلافات کمّی موجود بعلت تفاوت در سرعت جذب، حلالیت در چربی، میزان انتشار، متابولیسم، چگونگی فعال شدن، سرعت تشکیل کمپلکس OP با استیل‌کولین‌استراز (OP-AChE) و میزان پایداری این باند و همچنین سرعت واکنش پیر شدن[4] می‌باشد [۱].

راههای حذف این عوامل از طریق کاتالیز شدن توسط آنزیم فسفوریل فسفاتاز، هیدرولیز خودبخودی و یا اتصال کووالان به کربوکسیل‌استراز می‌باشد. آنزیمهای Aesterases و Paraoxonases در پلاسما و کبد وجود دارند که تعداد زیادی از ارگانوفسفره‌ها شامل: پاروکسان، DFP، TEPP، تابون و سارین را از طریق شکستن پیوند P-F یا P-CN هیدرولیز می‌کنند [۲]. در همین جا متذکر می‌شویم که سرعت هیدرولیز عامل سومان در بعضی از اندامهای هدف مثل مغز و دیافراگم بسیار پایین است. حذف این ماده در دو ارگان فوق بسیار محدود بوده و لذا درمان پیچیده خواهد بود [۲]. مسمومیت ایجاد شده بیشتر از طریق جذب پوستی و تنفسی ایجاد می‌شود و ممکن است مسمومیت از راه خوراکی نیز بوقوع پیوندد [۴].

اثرات کلینرژیک OP

مسمومیت حاد از طریق بروز علائم و نشانه‌های موسکارینی و نیکوتینی آشکار می‌شوند. اثرات موضعی در پی اثر بخارات و یا ذرات گاز در محل تماس با چشمها و یا مجرای تنفسی و یا جذب موضعی از طریق تماس مایع با پوست و غشاهای موکوسی همچون مجرای گوارشی مشاهده می‌شوند. اثرات سیستمیک در عرض چند دقیقه پس از تنفس بخار و یا ذرات

1. Phosphonofluoridate 2. Potency
3. Volatility
۴. Aging یا پیر شدن، با گذشت زمان پس از اتصال OP با آنزیم AChE این واکنش دارد مرحله‌ای بنام aging می‌شود که دیگر امکان برگشت این اتصال توسط دارو و یا سایر مواد وجود ندارد.

ریز آشکار می‌گردند. چنانچه جذب از طریق پوست و یا مجاری گوارشی صورت پذیرد. علائم بالینی با تأخیر بیشتری خود را نشان می‌دهند، و مدت زمان این اثرات همانطور که گفته شد بسته به خصوصیت ترکیب و میزان حلالیت آن در چربی و چگونگی فعال شدن آن و پایداری ترکیب OP-AChE و پدیده پیری تعیین می‌شود.

اثرات موسکارینی . پس از تماس موضعی با گاز و یا تنفس آنها عموماً در وهله اول اثرات چشمی و تنفسی ظاهر می‌شوند. اثرات چشمی شامل میوزیس حاد، درد چشم، پُرخونی ملتحمه، کاهش بینایی، Ciliary Spasm ، درد پیشانی[1]، در موارد جذب حاد سیستمیک ممکن است به علت تخلیه‌های سمپاتیکی در پاسخ به اُفت فشار، پدیده میدریازیس آشکار شود.

در مورد اثرات تنفسی علاوه بر پُرخونی بخش بالایی مجاری تنفسی و Rhinorrhea سایر اثرات شامل تنگی قفسه سینه و تنفس بصورت Wheezing که به علت انقباض برنشها و افزایش ترشحات آنها بوجود می‌آیند.

چنانچه به صورت تزریقی از عوامل استفاده شود، علائم گوارشی زودتر از سایر علائم بروز می‌یابند و این علائم شامل: بی‌اشتهایی[2]، تهوع، استفراغ، انقباضات شکمی و اسهال، و اگر عامل به صورت مایع جذب پوست گردد تعریق و فاسیکولاسیون در نزدیکترین ناحیه جذب از سریعترین علائم بالینی هستند که بوقوع می‌پیوندند. علاوه بر اثرات موسکارینی بیان شده، شدت مسمومیت با افزایش ترشحات بزاق، بی‌ارادگی در انجام عمل ادرار، تعریق، ریزش اشک، راست شدن آلت مردانه، برادیکاردی و اُفت فشار، آشکار می‌شود.

اثرات نیکوتینی . اثرات نیکوتینی در محل اتصال عصب-عضله به وقوع می‌پیوندد و معمولاً شامل ضعف عمومی، توبچ‌های غیرارادی، فاسیکولاسیون متفرق و فلج می‌باشند. مهمترین اثر نیکوتینی فلج عضلات تنفسی می‌باشد.

اثرات بر CNS . طیف وسیعی از اثرات به روی CNS شامل: گیجی، عدم تعادل در حرکات[3]، پریده پریده صحبت کردن[4]، از بین رفتن رفلکسها، تنفس شین-استوک[5] "تشنج عمومی"، کوما، فلج تنفسی مرکزی، اثر بر مراکز قلبی‌عروقی و مرکز واژوموتور در بصل‌النخاع که منجر به اُفت فشار می‌گردد.

زمان وقوع مرگ پس از بروز علائم مسمومیت حاد از ۵ دقیقه الی ۲۴ ساعت بسته به دوز استفاده شده، راه نفوذ، نوع عامل و سایر فاکتورها متغیر می‌باشد. علت مرگ در ابتدا نقص تنفسی است که معمولاً به دنبال آن علائم ثانویه قلبی‌عروقی ظاهر می‌شود. اثرات موسکارینیک و نیکوتینیک و مرکزی همگی در بروز اختلال و آشفتگی تنفسی شرکت می‌جویند [۴،۳،۱].

علاوه بر اثرات کلینرژیک که در پی استعمال عوامل OPs به وقوع می‌پیوندند، خصوصیاتی در این عوامل موجود است که کاملاً از صفت آنتی‌کلین‌استراز بودن آنها مجزا می‌باشند همچون خاصیت موتاژنیسیتی و کارسینوژنی‌سیتی (سرطان‌زایی)، تأثیر بر نوکلئوتیدهای حلقوی، ایجاد مسمومیت در ارگانهایی همچون کبد، کلیه، میوپاتی پس از مرگ و ... [1]. از طرف دیگر نگاه اجمالی بر اثرات این عوامل بر CNS همچون نقائص حرکتی، نقائص قلبی‌عروقی، اختلالات رفتاری، تعقلی و روانی و همچنین بررسی مسمومیتهای عصبی که به صورت پلی‌نروپاتی دیررس همراه با دژنراسیون آکسونی (OPIDP)[6] بوقوع می‌پیوندند، بیانگر این نکته هستند که کلیه اثرات عوامل OPs را به سادگی با آنتی‌کلین‌استراز بودن آنها نمی‌توان توجیه نمود و این پیچیدگی اثرات نشان‌دهنده این واقعیت هستند که مکانیزمهای دیگری نیز در سیستم اعصاب مرکزی درگیر اثرات عوامل OPs می‌باشند. لذا ما در این مقاله بر آن شدیم تا اشاره‌ای بر سایر مکانیزمهای احتمالی درگیر در بروز اثرات عوامل OPs داشته باشیم.

اثرات غیرکلینرژیک OP

از دیرباز مسمومیت با عوامل OP را صرفاً به مهار غیرقابل برگشت آنزیم استیل‌کولین‌استراز نسبت داده‌اند. امروزه تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که مهار AChE به تنهایی قادر

1. Brow Ache
2. Anorexia
3. Ataxia
4. Slurred Speech
5. Cheyne-Stoke
6. OP-Induced Delated Neuropathy

به توجیه مکانیزمهای پیچیده مسمومیت با OP نیست. انواع گازهای سمی ارگانوفسفره هر چند مقدار مشابهی آنزیم کولین‌استراز بافتی و خونی را مهار می‌کنند اما در ایجاد علائم مسمومیت و در میزان دوز مرگبار متفاوت عمل می‌کنند.

مطالعات فارماکولوژیک و الکتروفیزیولوژیک و یافته‌های نروپاتولوژی در دهه اخیر بیانگر این فرضیه هستند که چندین سیستم نروترانسمیتری و انواع رسپتورها و کانالهای سلولی در ایجاد و یا حفظ علائم مسمومیت با OP دخالت دارند. از طرفی مشخص شده است که درمانهای متداول برای مسمومیت با OP به صورت احیاء کلین‌استراز توسط اکسیم‌ها و یا استفاده از آتروپین به عنوان آنتاگونیست موسکارینی و یا استفاده از دیازپام به عنوان داروی ضدتشنج درمان کافی نمی‌باشند چرا که هیچکدام قادر به جلوگیری از آسیب مغزی نیستند. شواهد نشان می‌دهند استفاده از دیازپام در جنگ خلیج‌فارس نه تنها از آسیب مغزی جلوگیری ننمود بلکه اختلال تنفسی ناشی از سومان را بدتر نیز می‌نمود [۵]. مطالعات بر روی اثرات مستقیم اکسیم‌ها نشان داد که مهار القایی رهایش ACh (در زمان کوتاه ۱ دقیقه‌ای) بهتر با تشنج مقابله نموده و موجب بهبودی روند حیات می‌شود [۵].

به هر حال مسمومیت حاد و مزمن با OPs با اثرات خطرناک و کشنده که به تنهایی با عمل آن در زمینه بلاک کلین‌استراز مشخص می‌شود، قابل توضیح نیست. شواهد زیادی موجود است مبنی بر اینکه در غلظتهای پایین، OPs مستقیماً با سایر اهداف ملکولی در نرونهای CNS تداخل می‌کنند. بعنوان مثال کانالهایی که وابسته به نروترانسمیتر باز و بسته می‌شوند و رسپتورهای اینوتروپ ظاهراً در اثرات این عوامل درگیر هستند [۹-۶]. در این بخش اشاره‌ای مختصر به سایر اثرات احتمالی می‌نماییم.

الف ـ تأثیر عوامل OP بر عناصر غشایی، کانالها و جریانات یونی. تحقیقات نشان می‌دهند با استفاده از عوامل OP در سیستم اعصاب محیطی در سرعت هدایت[1] فیبرهای حسی و عصب سیاتیک کاهش معنی‌دار ایجاد می‌شود [۱۰،۱۱]. این امر همراه با افزایش دورانهای تحریک‌ناپذیری نسبی و مطلق و افزایش زمان تأخیر در انتقال سیناپسی در محل اتصال عصب-عضله صورت می‌پذیرد [۱۲،۱۳]. مشاهدات میکروسکوپیک دمیلینه شدن عصب سیاتیک و تورم آکسونی را نیز نشان می‌دهند [۱۴].

اصولاً عوامل OP بر فعالیت آنزیمها اثر مهاری دارند منجمله پروتیین ATPase در سطح غشاء میوفیبریل‌ها و در غشاء میتوکندری که تحت تأثیر اثر محدودکنندگی OP قرار می‌گیرند، بخصوص Ca-ATPase به این عوامل حساس‌تر هستند تا Na^+-K^+ ATPase یا پمپ سدیم‌پتاسیم [۱۵]. قابل توجه است که آتروپین و Obidoxime فعالیت پمپ سدیم‌پتاسیم را تحریک می‌کنند در حالیکه فعالیت Ca^{2+} ATPase را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهند [۸].

کاهش تحریک‌پذیری عصب سیاتیک بدنبال تداوم استفاده از عوامل OP و کاهش پاسخ غشا به دپلاریزاسیون ناشی از پتاسیم می‌تواند دلیلی بر کاهش فعالیت Na^+-K^+ ATPase یا دلیلی بر کاهش جریان یون پتاسیم باشد [۱۰]. از طرفی گفته می‌شود عوامل شبه سومان و سارین در پی تزریق وریدی می‌توانند تعدادی از پروتیینهای غشایی را فسفریله نمایند. به عنوان مثال فسفولیپاز گاما توسط شبه OP فسفریله و فعال می‌شوند. از این طریق این عوامل قادر هستند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم تیروزین کیناز غشایی شامل رسپتورهای فاکتور رشد را تحریک بنمایند [۱۶]. در مورد کانالهای کلر که توسط نروترانسمیتر گابا تنظیم می‌شوند عوامل OP اثر کمی ایجاد می‌کنند. گروهی از حشره‌کشها هستند که می‌توانند کانالهای کلر را مهار کنند و با تمایل بالایی به رسپتور گابا متصل شوند (یا مستقیماً به کانال کلر وابسته به ولتاژ متصل می‌شوند). هرچند مهار کانال کلر و یا رسپتور گابا در خاصیت سمیت‌زایی این عوامل شرکت می‌کند اما در واقع این دو پروتیین هدف اولیه عوامل OP نیستند [۱۷].

دانستن این نکته جالب است که فعال‌سازی رسپتورهای نیکوتین از طریق رهایش گابا در ناحیه هیپوکامپ از صرعی شدن و وقوع حالت تشنج صرعی در هیپوکامپ جلوگیری می‌نماید. لذا خاصیت تشنج‌زایی عوامل اعصاب در ناحیه

1. Conductive Velocity

هیپوکامپ می‌تواند از طریق عملکرد مستقیم این عوامل بر روی رسپتورهای نیکوتینی و مهار عملکرد آنها باشد [۷].

ب ـ تداخل عمل عوامل OP با نروترانسمیترهای مختلف. تحقیقات انجام شده در زمینه وقوع حالت صرعی[1] ناشی از سومان فرضیه‌های مختلفی را برای توجیه مکانیزم تشنج مغزی ارائه می‌دهند. در پی تحقیقات بر روی حیوانات آزمایشگاهی میزان نروترانسمیترهای مختلف شامل استیل‌کولین (و فعالیت آنزیم AChE)، نوراپی‌نفرین، دوپامین، اسیدآمینه‌های تحریکی (گلوتامات و اسپارتات) و نروترانسمیتر گابا در زمانهای مختلف و در نواحی مختلف مغز اعم از هیپوکامپ، قشر مغز، استریاتوم، ساقهٔ مغز، و مخچه پس از استعمال عوامل OP اندازه‌گیری شده است. پس از این اندازه‌گیری محققین فرضیه‌ای ۳ مرحله‌ای در زمینه آغاز[2]، حفظ[3] و انتشار[4] تشنج مطرح می‌نمایند. طبق این فرضیه فاز اول (۰ تا ۵ دقیقه) فاز کلینرژیک نامگذاری شده که در طی آن عامل OP آنزیم AChE را مهار نموده و سطح ACh افزایش می‌یابد. این امر افزایش فعالیت صرعی را در نواحی خاصی از مغز آغاز کرده که بتدریج گسترش یافته و سایر سیستمهای نروترانسمیتری را مختل می‌نماید. در این مرحله داروهای آنتی‌کلینرژیک با دُز پایین می‌توانند از شیوع فعالیت صرعی جلوگیری نمایند و در این صورت مغز از آسیبهای بعدی در امان خواهد بود (دیازپام در این مرحله به تنهایی نمی‌تواند مانع شیوع تشنج مغزی شود). این مرحله کاملاً توسط مکانیزم‌های کلینرژیک کنترل می‌شود و تغییرات در سایر نروترانسمیترها همچون افزایش گلوتامات، کاهش نوراپی‌نفرین و یا افزایش دوپامین معنی‌دار نبوده و در نواحی محدودی مشاهده می‌شوند.

فاز دوم (۵ تا ۴۰ دقیقه) فاز انتقالی[5] نامگذاری می‌شود. در این مرحله سیستمهای نروترانسمیتری کاته‌کولامینی و آمینواسیدها به سرعت مختل شده، لحظه به لحظه کنترل کلینرژیک برداشته شده و نقش کنترلی سایر نروترانسمیترها آشکارتر می‌شود. در نواحی حساس آسیب مغزی آغاز گشته، همچنین کاهش نوراپی‌نفرین و افزایش دوپامین و متابولیت‌های آن معنی‌دار می‌شوند. در این فاز میزان گلوتامات در ساختمانهای لیمبیک به صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد.

فاز سوم (زمان بیش از ۴۰ دقیقه) فاز غیرکلینرژیک نامگذاری می‌شود. در این مرحله تغییرات بزرگی در سطح کاته‌کولامین‌ها و آمینواسیدها مشاهده می‌شود. میزان اتصال به رسپتورهای اسیدهای آمینه تحریکی افزایش معنی‌داری پیدا می‌کند. آسیب مغزی گسترش یافته و داروهای آنتاگونیست رسپتورهای NMDA[6] مؤثر واقع می‌شوند. در این فاز نقش کنترلی سیستم کلینرژیک منقطع گشته و حالت تشنج توسط سایر سیستمها حفظ می‌گردد [۵]. جمع‌بندی یافته‌های محققین در کل نشان می‌دهد که Turnover نروترانسمیتر تحریکی گلوتامات به دنبال استعمال OP و پیشرفت حالت تشنج افزایش می‌یابد [۱۸].

گروهی از محققین بر این باور هستند که این نروترانسمیتر گلوتامات مسئول آسیب نرونی و مرگ سلولی است. افزایش فعالیت رسپتورهای NMDA از دو طریق به سلول آسیب می‌رسانند: اولاً از طریق افزایش کلسیم داخل سلولی و خارج شدن پروسه‌هایی که توسط کلسیم تنظیم می‌گردند از نظم. ثانیاً افزایش فعالیت کلسیم داخل سلولی میزان آنزیمهای کاتابولیک را افزایش داده و این هم منجر به آسیب سلولی می‌شود. از طرف دیگر به دنبال افزایش فعالیت رسپتورهای NMDA میزان ورود آب و سدیم به سلول افزایش یافته و باد شدن باعث از بین رفتن آن می‌شود [۱۹،۱۸].

با تکنیکهای دقیق و جدید نشان داده شده که در پی استعمال عوامل OP مقادیر نروترانسمیترهای دوپامین و گابا نیز بخصوص در ناحیه استریاتوم (حیوانات آزمایشگاهی) افزایش می‌یابد، گروهی از محققین افزایش سطح دوپامین خارج سلولی را عامل سمیت و نروتوکسیسیته عوامل OP می‌دانند [۱۹]. گفته می‌شود دوپامین خود منبع قوی تولید رادیکال آزاد[7] می‌باشد و احتمالاً گلوتامات و دوپامین که پس از

1. Seizures
2. Initiation
3. Maintenance
4. Propagation
5. Transitional

۶. رسپتور NMDA از انواع گیرنده‌های گلوتامات (اسید آمینه تحریکی) است

۷. عامل شیمیایی که برای سلول سمی بوده و منجر به مرگ سلول می‌شود.

استعمال عامل سومان افزایش می‌یابند هر دو با اثر تجمعی[1] باعث مرگ و مسمومیت نرونی می‌شوند [۱۸].

در تحقیق دیگری میزان رهایش نوروترانسمیتر نوراپی‌نفرین (NE) به دنبال تحریک رسپتورهای NMDA اندازه‌گیری شده است (رهایش NE به عنوان معرفی برای فعالیت رسپتور NMDA). نتایج نشان می‌دهند که تحریک رسپتورهای NMDA رهایش NE نشان‌دار را افزایش می‌دهد. بکار بردن استیل‌کولین و یا کاربا‌کول به عنوان آگونیست استیل‌کولین میزان رهایش NE را افزایش می‌دهد اما استعمال عامل عصبی سومان این مقدار را کاهش می‌دهد. لذا می‌توان نتیجه گرفت با اینکه عامل سومان سطح ACh را افزایش می‌دهد اما مقدار NE را از طریق مکانیزم غیرکلینرژیک کاهش می‌دهد [۲۰].

ج ـ نقش NO در خاصیت سمیت‌زایی سومان. همانطور که ذکر شد مسمومیت و پاتولوژی مغزی ایجاد شده توسط عامل سومان دارای مکانیزمهای پیچیده‌ای است. گروهی معتقدند سمیت گلوتامات توسط یک نوع رادیکال آزاد به نام نیتریک اکساید (NO) میانجی‌گری می‌شود. ملکول NO که به صورت رادیکال آزاد است توسط سیترولین از L-آرژینین در CNS تولید می‌شود. گفته می‌شود ملکول NO (بعنوان یک پیامبر شیمیایی عروقی و عصبی) هم در مکانیزمهای حفاظت نرونی[2] و هم در تخریب نرونی[3] دخالت دارد. در یکی از تحقیقات انجام شده فعالیت آنزیم NOS که سنتزکنندهٔ NO می‌باشد در مراحل مختلف نروپاتولوژی حالت تشنجی مغز، از بین رفتن سد خونی-مغزی، ادم استروسیت‌ها و مرگ سلولی اندازه‌گیری شده است. احتمالاً عامل عصبی سومان باعث تحریک آنزیم NOS شده و تولید پیامبر شیمیایی NO را آغاز می‌نماید. از طرقی تحریک بیش از حد رسپتورهای NMDA در پی فعالیت تشنجی در نرونها با افزایش ورود کلسیم به داخل سلول نیز سنتز NO را افزایش می‌دهد و این امر منجر به بروز اثرات نروتوکسیک و مرگ سلولی می‌شود. چنانچه عامل NO توسط سلولهای اندوتلیالی رها شود، به عنوان یک عامل انساع‌دهنده عروقی قوی می‌تواند با فرایند کلاپس عروقی که در پی ادم استروسیت‌ها بوجود می‌آید مقابله نموده و نقش محافظت‌کننده از خود بروز دهد. لازم به تذکر است که ادم استروسیت‌ها وازوژنیک بوده و به علت افزایش در نفوذپذیری BBB بوجود می‌آید [۲۱]. گروهی از محققین معتقدند افزایش نفوذپذیری در سد خونی‌مغزی (BBB) نیز مستلزم مهار آنزیم AChE توسط عوامل OP نیست و در نواحی خاصی از مغز همچون هیپوکامپ که تخریب BBB صورت نمی‌پذیرد اما مرگ سلولی اتفاق می‌افتد و تخریب سد خونی‌مغزی می‌تواند به عامل تشنج مربوط باشد و نه مهار AChE. در کُل اطلاعات در این زمینه ضد و نقیض هستند [۲۱،۱].

د ـ نقش آدنوزین در مسمومیت با عوامل OP. تحقیقات نشان می‌دهند میزان ACh در مغز حیواناتی که به دنبال مسمومیت با عوامل OP آدنوزین دریافت کرده‌اند پایین‌تر است. لذا گفته می‌شود آگونیست آدنوزینی در مسمومیت با OP (سومان) بدون احتیاج به درمان با آتروپین و اکسیم یا دیازپام می‌تواند نقش محافظتی داشته باشد و از بروز علائم استیل‌کولینی ممانعت بعمل آورد [۲۲].

ه ـ نقش عوامل OP در حافظه و یادگیری. شواهد زیادی وجود دارند مبنی بر اینکه دوز پایین عوامل OP اختلالات انگیزشی، تعقلی[4] و رفتاری در CNS ایجاد می‌نمایند که به تنهایی با خاصیت آنتی‌کلین‌استرازی قابل توجیه نیستند [۵،۱]. اثرات عامل عصبی سومان در تجربیات یادگیری و اثرات آن بر رفتار بسیار پیچیده‌تر از آن است که به سادگی بگوییم سم سومان یادگیری را مختل می‌نماید. شاید حتی در بعضی شرایط آموزشی در حضور این عامل انجام یک تمرین آموزشی بهتر صورت پذیرد (احتمالاً به علت تغییرات در سیستمهای حسی، حرکتی و انگیزشی). برای درک بهتر اثرات رفتاری سومان در طولانی مدت آزمایشاتی در زمینه جزئیات سلولی که نقش مهمی در حافظه دارند لازم است، از جمله بررسی نقش سومان بر روی پدیده LTP[5]. حیواناتی که دوز پایین سومان را دریافت کرده‌اند مقدار LTP پایین‌تری را نشان می‌دهند و مقادیر پتانسیل پس‌سیناپسی در نرونهای آنها متغیر است [۲۳]. همچنین

1. Additive
2. Neuroprotective
3. Neurodestructive
4. Cognitive
5. Long-Term Potentiation تقویت طولانی مدت یا

اجرای تمرینات آموزشی در میمونها به دنبال استعمال دوز پایین سومان نیز دچار اختلال می‌گردد که پس از مدتی پدیده تحمل را از خود بروز می‌دهند [۲۴].

از آنجاییکه آمینواسیدهای تحریکی نقش غالبی در مدارهای موضعی هیپوکامپ بازی می‌کنند لذا تشنج ایجاد شده توسط عامل سومان به علت سمیت‌زایی رسپتورهای گلوتاماتی منجر به از بین رفتن سلولهای هیپوکامپ می‌شود. اینکه آیا تغییرات طولانی مدت در پلاستیسیته سیناپسی[1] حیواناتی که در معرض دوز پایین سومان قرار می‌گیرند بوقوع می‌پیوندند و چگونگی این تغییرات جای سؤال است.

و ـ مکانیزم اثرات تنفسی عوامل OP. در دهۀ گذشته بحثهای مداومی در زمینه روشن نمودن مکانیزم اختلال تنفسی در مسمومیت با سومان صورت پذیرفته. چه تضعیف تنفسی به صورت مرکزی و چه بلوک عصبی-عضلانی و یا هر دو به عنوان مکانیزمهای مختلفی که منجر به مرگ می‌شوند در نظر گرفته شدند. مسمومیت سیستم تنفسی محیطی به صورت انسداد مجاری تنفسی توسط ترشحات و اسپاسم حنجره و یا انقباض برنشها و در نهایت به صورت تضعیف عضلات تنفسی نشان داده می‌شوند و مسمومیت مرکزی به صورت از بین رفتن حرکت تنفسی در قالب وقفه یا تغییر در الگوی فعالیت نرونهای کنترل‌کننده تنفس منعکس می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند که به دنبال مسمومیت با سومان می‌توان عصب فرنیک را به صورت تتانیک جهت انقباض عضله دیافراگم تحریک نمود. لذا می‌توان نتیجه گرفت که در نقص تنفسی ناشی از OP از بین رفتن حرکت تنفسی علت اصلی و پیشین است. همچنین نشان داده شده که نقص تنفسی ناشی از سومان را می‌توان بدون نیاز به احیاء فعالیت AChE توسط اکسیم‌ها و یا آتروپین برگرداند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که مکانیزم غیرکلینرژیک در اثر تنفس سومان دخالت دارد [۲].

References

1. Ballantyne B, Marvs T, and Turner P (1995). General and Applied Toxicology P: 414-415, 553-554.

2. Nxberg AG, Fredriksson SA, Karlsson B, and Lundstrom M (1998). Toxicokinetics of soman in cerebrospianl fluid and blood of anaesthetized pigs. Arch Toxicology; 72: 459-467.

3. Casaretts Doull' (1995). Toxicology. The basic science of poisons P: 658-659, 475-476. Curtis D. Klaassen.

4. Goodman and Gilman (1996). The Pharmacological Basis of Therapeutics P: 169-171.

5. Shih TM, and McDonough J (1997). Neurochemical mechanisms in soman-induced seizures. J Applied Toxicology; 17(4): 255-264.

6. Jacobsson SO, Fowler CJ (1999). Dopamine and glutamate neurotoxicocity in of NMDA antagonists cultured chick telencephali cells. Neurochem Int; 34(1): 49-62.

7. Alkondon M, Pereira EF, Barbosa CT, and Albuquerque EX (1997). Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Activation Modulates g-Aminobutyric Acid Release From CA1 Neurons of Rat Hippocampal Slices. J Pharm Exp Therapeutics, 283, 3, 1396-1411.

8. Liu PS, Kao LS, and Lin MK (1994). Organophosphates inhibit catecholamine secretion and calcium influx in bovine adrenal ohromaffin cells. Toxicology; 90(1-2): 81-91.

9. Rocha ES, Chebabo SR, Santos MD, Aracava Y, and Albuquerque EX (1998). An analysis of low level doses of cholinestrase inhibitors in cultured neurons and hippocampal slices of rats. Drug Chem Toxicology; 21 Suppl 1: 191-200.

10. Laham S, Long G, Schrader K, and Szabo J (1984). Induction of electrophysiological and morphological changes in sprague-dawley rats, fed tributoxyethyl phosphate. J Appl Toxicology; 4(1): 42-48.

11. Schaeppi U, Krinke G, and Kobel W (1984). Prolonged exposure to trimethylphosphate induces sensory motor neuropathy in the dog. Neuro Behav Toxicol Treatol; 6(1): 39-50.

12. Anderson RJ, and Dunham CB (1985). Electrophysiologic changes in peripheral nerve following repeated exposure to organophosphorus agents. Arch Toxicol; 58(2): 97-101.

13. Laham S, Szabo J, Long G, and Schrader K (1985). Dose-response toxicity studies on tributoxyethyl phosphate orally administered to sprague-dawley rats. Am Ind Hyg Assoc J; 46(8): 447-8.

14. Robertson DG, Mattson AM, Bestervelt LL, Richardson RJ, and Anderson RJ (1988). Time course of electrophysiologic effects induced by di-n-butyl-2,2-dichlorovinyl phosphate (DBCV) in the adult hen. J Toxicol Environ Health; 23(3): 283-94.

1. Synaptic Plasticity

15. Dierkes TV, Glaser U, and Oldiges H (1984). The effect of organophosphates on heart ATPase in the rat. Arzneimi Helforschung; 34(6): 671-6.

16. Niijima H, Nagao M, Nakajima M, and Takatori T (1999). Sarin-like and soman-like organophosphorous agents activate PLCg in rat brains. Toxicology Appl Pharmacology; 156: 64-69.

17. Gant DB, Eldefrawi ME, and Eldefrawi AI (1987). Action of organophosphates on GABA receptor and voltage-dependent chloride channels. Fundam Appl Toxicol; 9(4): 698-704.

18. Jacobsson S, Sellstrom A, Persson SA, and Cassel GE (1997). Correlation between cortical EEG and Striatal microdialysis in soman-intoxicated rats. Neuroscience Letters; 231: 155-8.

19. Solberg Y, and Belkin M (1997). The role of excitotoxicity in organophosphorous nerve agents central poisoning. Tips; 18: 183-5.

20. Tang HW, and Cassel G (1998). Effect of soman on N-methyl-D-aspartate-stimulated [H3] norepinephrine release from rat cortical slices. Toxicology Letters; 99: 169-173.

21. Bouchaud C, Chollat-Namy A, and Duserre S (1994). The role of nitric oxide in the neuropathology in soman intoxication. Brain Research; 660: 249-254.

22. Van-Helden HP, Groen B, Moor E, Westerink BH, and Bruijnzeel PH (1998). New generic approach to the treatment of organophosphate poisoning: adenosine receptor mediated inhibition of ACh release. Drug Chem Toxicol 21; Suppl 1: 171-181.

23. Armstrom DL, Osaka T, Murphy MR, Kerenyi SZ, Miller SA, and Hartgraves SL (1997). Blockade of Hippocampal Long-Term Potentiation Following soman pretreatment in the rat. Brain Research Bulletin; 43(1): 117-120.

24. Blick DW, Weathersby FR, Brown GC, and Murphy MR (1994). Behavioral toxicity of anticholinerases in primates, effects of daily repeated soman exposure. Pharmacol Biochem Behav; 48(3): 643-9.