

کتاب جامع
مسمومیت های بالینی

این کتاب در شورای تالیف و ترجمه دانشگاه علوم پزشکی کرمان مورخ ۱۳۹۴/۳/۳۱ به تصویب رسیده و به سفارش مولفین و دانشگاه انجام شده است و کلیه حقوق مادی و معنوی آن به سرمایه داران تعلق دارد.

کتاب جامع مسمومیت بالینی

مولفین: دکتر مهدی ترابی - دکتر شهرزاد معین الدینی

نوبت چاپ: اول-۱۳۹۴

مشخصات ظاهری:

قطع: وزیری

شمارگان: ۱۰۰

شماره شابک: ISBN:

چاپ و نشر: نوروزی-۰۱۷۳۲۲۴۲۲۵۸

قیمت: ۴۰۰۰۰ تومان



نشانی: گلستان، گرگان، خیابان شهید بهشتی، بازار رضا(ع). ۰۱۷-۳۲۲۴۲۲۵۸

دورنگار: ۰۱۷-۳۲۲۲۰۰۴۷ آدرس الکترونیکی: Entesharate.noruzi@gmail

سایت انتشارات: www.Entesharate-noruzi.com

بنام خدا

با توجه به افزایش موارد مسمومیت داروئی در کشور و نبود یک کتاب جامع به زبان فارسی در این زمینه، بر آن شدیم که با تلاش فراوان و با بهره گیری از منابع معتبر و متعدد، مجموعه ای پدید آوریم که بتواند برای همکاران مفید و مثمر ثمر واقع شود.

کتابی که پیش رو دارید مجموعه ای کامل در زمینه مسمومیت ها است که در آن ابتدا به اصول و کلیات فارماکولوژی و بدنبال آن به ارزیابی بیماران مسموم، مسمومیت های بیولوژیک، داروئی، محیطی و در نهایت به موضوع سلاح های شیمیائی پرداخته شده است. به خاطر به ثمر نشستن این کتاب، خدای منان را شاکرم و امیدوارم که سعی و تلاش اینجانبان کمکی در جهت ارتقاء پزشکان عزیز کشورمان باشد.

در پایان لازم بذکر است که ۹۹ درصد زحمات برای تالیف و چاپ این کتاب توسط اینجانب صورت گرفته است.

دکتر مهدی ترابی

متخصص طب اورژانس

استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان

فهرست

فصل اول

۱	اصول فارماکولوژی
۲	کلیات
۶	فارماکودینامیک
۹	فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک
۲۵	متابولیسم داروها
۲۶	نحوه ارزیابی و مقررات دارویی
۲۸	داروهای اتونوم
۳۵	داروهای فعال کننده گیرنده های کولینرژیک و مهارکننده کولین استراز
۳۹	داروهای مهار کننده گیرنده های کولینرژیک و بازسازی کننده کولین استراز
۴۲	مقلدهای سمپاتیک
۴۶	مهار کننده های گیرنده های سمپاتیک (آدرنرژیک)

فصل دوم

۵۱	ارزیابی اولیه بیمار با مسمومیت دارویی
۵۲	اصول ارزیابی اولیه در بیماران با مسمومیت دارویی
۵۸	اصول مدیریت بیماران مسموم
۶۴	مراقبت از راه هوایی در بیماران مسموم
۶۹	مدیریت ایست قلبی (Cardiac Arrest)
۷۰	تکنیک های پیشگیری از جذب گوارشی داروها
۸۴	اصول و تکنیک های افزایش دفع داروها
۹۴	تصویر برداری تشخیصی
۱۰۲	شرایط استفاده از ICU در بیماران مسموم

فصل سوم

۱۰۹	مسمومیت های خاص
۱۱۰	الف- بیولوژیک

۱۱۰	مارگزیدگی
۱۲۷	عقرب گزیدگی
۱۳۲	حشرات و سایر بندپایان زهردار
۱۳۹	قارچ ها
۱۴۹	گیاهان سمی
۱۵۹	گونه های گیاهی در ایران
۱۶۷	ب - داروها
۱۶۷	ضد افسردگی های سه حلقه ای (TCA) و سایر CA ها
۱۷۴	مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI)
۱۸۰	ضد افسردگی های آتیپیک
۱۸۷	مهار کننده های مونوآمین اکسیداز (MAOI)
۱۹۴	لیتیم
۲۰۰	اتانول
۲۱۰	متانول
۲۱۶	اتیلن گلیکول
۲۲۴	ایزوپروپانول
۲۲۶	ایوئیدها
۲۴۲	هیپنوتیک - سداتیوها
۲۵۴	بنزودیازپین ها (BZ)
۲۶۲	باریتورات ها
۲۶۹	آنتی پسیکوزها
۲۸۲	ضد تشنج ها
۲۹۵	آنتی کولینرژیک ها
۳۰۱	توهم زاها
۳۱۷	محرك های CNS
۳۲۶	استامینوفن

۳۳۴	 سالیسیلات
۳۴۵	 داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)
۳۵۲	 شل کنند های عضلانی
۳۵۶	 کلشی سین
۳۵۸	 مشتقات ارگوت
۳۶۰	 داروهای ضد میکروبی
۳۶۵	 آنتاگونیستهای کانال کلسیم
۳۷۴	 آنتاگونیست β - آدرنرژیک
۳۸۱	 گلیکوزیدهای دیژیتال
۳۹۲	 داروهای ضد فشارخون
۴۱۰	 داروهای کنترل دیابت
۴۱۸	 تتوفیلین
۴۲۴	 کافئین
۴۲۷	 نیکوتین
۴۳۰	 ویتامین ها
۴۴۱	 ج- فلزات سنگین
۴۴۱	 جیوه
۴۴۸	 آهن
۴۵۶	 سرب
۴۷۱	 آرسنیک
۴۸۰	 آرسین
۴۸۳	 سایر فلزات
۴۸۸	 د- آفت کش ها (PESITICIDES)
۴۸۸	 حشره کش ها (INSECTICIDES)
۴۸۸	 ۱- ارگانوفسفات ها و کاربامات ها
۵۰۱	 ۲- ارگانوکلرین ها

۵۰۵	جونده کش ها (RODENTICIDES)
۵۱۷	علف کش ها (HERBICIDES)
۵۲۷	ه - سمیت های محیطی
۵۲۷	مسمومیت با مونواکسیدکربن
۵۳۹	اختلالات هموگلوبین
۵۴۵	سیانید و ترکیبات وابسته
۵۵۳	سدیم آزید
۵۵۵	هیدروژن سولفات
۵۵۷	هیدروکربن ها
۵۶۸	مواد سوزاننده
۵۷۹	بوتولیسم
۵۸۴	و- سلاح های شیمیایی و بیولوژیک
۵۸۶	۱- عوامل اعصاب
۵۹۰	۲- عوامل تاول زا
۵۹۴	۳- عوامل تنفسی
۵۹۹	۴- سموم متابولیک
۶۰۱	۵- هیدروکربن ها
۶۰۲	۶- عوامل کنترل شورش
۶۰۳	۷- عوامل ناتوان کننده
۶۰۵	ضمیمه یک، اصول آزمایشگاه
۶۲۱	ضمیمه دو
۶۵۷	فهرست منابع
۶۶۱	واژگان

فصل اول

اصول فارماکولوژی

کلیات

فارماکولوژی: علم تداخل سیستم‌های زنده با مواد شیمیایی خصوصاً داروها است. بنابراین فهم این اصول در حل مشکلات مسمومیت‌های بالینی بسیار کمک کننده است (۱).

حرکت داروها در بدن به صورت زیر است:

الف- نفوذ:

۱- انتشار آبی: حرکت ملکول‌ها در فضاهای آبی خارج و داخل سلولی را گویند. این یک فرآیند پاسیو و از قانون Fick پیروی می‌کند.

۲- انتشار در چربی: به حرکت ملکول‌ها از طریق غشاء‌های لیپیدی گفته می‌شود. این یک فرآیند پاسیو است و از قانون Fick پیروی می‌کند.

۳- انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی همانند انتقال اسیدهای آمینه از BBB^1 و اسیدهای ضعیف از گلبولهای کلیه و برخی از داروها. از قانون Fick پیروی نمی‌کند و محدود به ظرفیت می‌باشد.

۴- آندوسیتوز، پینوسیتوز: آندوسیتوز از طریق اتصال به گیرنده‌ها در غشاء سلولی برای ورود ترکیبات بسیار بزرگ و بسیار نامحلول در چربی عمل می‌کند مثل پپتیدها، ویتامین B12، آهن. عکس این مکانیسم، آگزوسیتوز نام دارد.

ب- قانون Fick: سرعت حرکت مولکوها را از خلال یک سد، پیش بینی می‌کند که با مساحت یک عضو رابطه مستقیم و با ضخامت آن رابطه عکس دارد.

$$\text{سرعت} = \frac{\text{ضریب تراوایی}}{\text{ضخامت}} \times (C_1 - C_2) \times \text{مساحت}$$

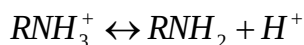
ج- حلالیت داروها در آب چربی:

۱- انتشار در آب: به میزان یونیزاسیون و قطبیت دارو بستگی دارد در حالی که حلالیت در چربی، با بار آن رابطه معکوس دارد.

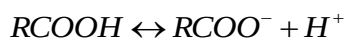
۲- انتشار در چربی: در مورد اسید و باز ضعیف (اکثر داروها)، PH محیط درصد ملکول‌های یونیزه و یا غیر یونیزه را تعیین می‌کند. درصد ملکول‌های یونیزه را می‌توان با استفاده از معادله هندرسن - هسلباخ تعیین کرد:

$$PH = -\log \frac{\text{شکل پروتون دار}}{\text{شکل بدون پروتون}} + PKa$$

۳- یونیزاسیون اسیدها و بازهای ضعیف: وقتی بازهای ضعیف پروتون دار می شوند به شکل یونیزه در می آیند و در نتیجه قطبی تر و محلول تر در آب می شوند.



وقتی اسیدهای ضعیف پروتون دار می شوند به شکل غیر یونیزه در می آیند و لذا نامحلول تر در آب می شوند.



رابطه هندرسن- هسلباخ در مواردی اهمیت بالینی دارد که بخواهیم سرعت دفع داروها را از کلیه افزایش دهیم. اگر مسمومیت با دارویی رخ دهد که اسید ضعیف است دفع آن را می توان با قلیایی کردن ادرار تسریع کرد و در صورتی که دارو باز ضعیف باشد دفع آن را می توان با اسیدی کردن ادرار تسریع کرد (۱،۲).

جذب داروها:

به حرکت داروها از محل تجویز تا محیط خون اشاره دارد که در اکثر موارد به PH محل جذب بستگی دارد (۱). بسته به روش تجویز دارو، تنها بخشی کوچکی از دز تجویز شده جذب می شود (۲).

$$\text{مقدار جذب دارو} = \frac{\text{مقدار جذب دارو}}{\text{مقدار تجویز دارو}} = \text{زیست دست یابی (Bioavailability)}$$

الف- راههای تجویز دارو:

- ۱- خوراکی : تحت تاثیر عبور اول (First-pass effect) زیست دستیابی پایینی خواهد داشت.
- ۲- داخل وریدی: تقریباً زیست دستیابی ۱۰۰ درصد خواهد بود.
- ۳- داخل عضلانی: جذب آن سریع تر و کامل تر از فرم خوراکی است. متابولیسم عبور اول رخ نمی دهد ولی برخی داروها چون هپارین را نمی توان به این روش تجویز کرد.
- ۴- زیر جلدی: جذب کندتر از داخل عضلانی است. متابولیسم عبور اول رخ نمی دهد.
- ۵- دهانی و زیرزبانی : متابولیسم عبور اول رخ نمی دهد.
- ۶- رکتال: تا حدی از اثر عبور اول جلوگیری می شود (البته نه به اندازه زیر زبانی).

- ۷- استنشاقی : شامل داروهای هوشبری است که جذب سریعی دارند.
- ۸- موضعی : سرعت جذب کندتر از سایر روش‌های می باشد.
- ۹- چسب پوستی (Transdermal) : جذب معمولاً بسیار کند است ولی اثر عبور اول وجود ندارد.
- ب- جریان خون : بر جذب ناشی از تجویز داخل عضلانی و زیر جلدی اثر می گذارد. در شرایط شوک در جذب از دستگاه گوارش نیز اثر می گذارد.
- ج- غلظت : غلظت دارو در جذب داروهای موضعی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲).
- انتشار داروها (Distribution) : بعد از جذب ، داروها از راه خون وارد بافتها می شوند که به آن انتشار بافتی اطلاق می شود (۱).
- الف- عوامل موثر:
- ۱- اندازه بافت: اندازه بافت، گرادیان غلظت نسبی خون در بافت را تعیین می کند مثلاً عضله اسکلتی می تواند حجم زیادی از دارو را برداشت کند (برعکس مغز).
- ۲- جریان خون: بافت‌های با خون‌رسانی کمتر (چربی، استخوان) ، دیرتر به غلظت بافتی بالا می رسند و در صورت دفع سریع دارو، غلظت دارو به سطح بالایی در این بافت‌ها نخواهد رسید.
- ۳- حلالیت: بر روی غلظت دارو در مایع خارج سلولی دور عروق خونی اثر می گذارد. اگر دارو بسیار محلول در سلول باشد غلظت دور عروقی کاهش می یابد و انتشار دارو از رگ به فضای خارج عروقی تسهیل می شود.
- ۴- اتصال: اتصال دارو به ماکرومولکول‌ها در خون یا بافت، غلظت دارو در آن ناحیه را افزایش می‌دهد (۲).
- ب- حجم انتشار (vd') : به مقدار دارو در یک ارگان نسبت به غلظت دارو در خون اطلاق می شود (۱). هر چه داروها بیشتر به پروتئین‌های پلاسما متصل شوند، vd کمتر می شود. هر چه شدت اتصال به بافت‌های محیطی بیشتر باشد، vd بیشتر می شود (۲). حجم انتشاریک دارو بصورت زیر محاسبه می شود:

$$Vd = \frac{S \times F \times dose(mg)}{Co}$$

S : درصد خالص یک دارو زمانی که به شکل نمک آن دارو مصرف شود

Co : غلظت پلاسمایی دارو در زمان صفر

یک Vd بزرگ یعنی دارو در خارج از کمپارتمان پلاسما وجود دارد. (۳)

$$vd = \frac{\text{مقدار دارو در بدن}}{\text{غلظت پلاسمایی دارو}}$$

Vd (L/kg) بافت های مختلف این صورت است : TBW (۰/۶)، پلاسما (۰/۴)، خون (۰/۰۸)،

چربی (۰/۲-۰/۳)، مایع خارج سلولی (۰/۲)

متابولیسم داروها : اکثراً برعهده کبد است.

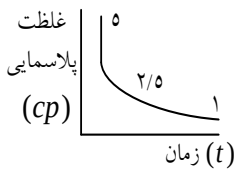
الف- متابولیسم جهت خاتمه اثر دارو: قبل از دفع به متابولیت های غیر فعال تبدیل می شود مثل فنوتیازینها .

ب- متابولیسم جهت فعال کردن دارو: یعنی ایجاد متابولیت فعال دارو مثل لوودوپا، متیل دوپا، پاراتیون .

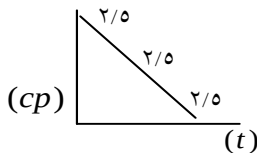
ج- حذف بدون متابولیسم: تا زمانی که دفع نشده اند به فعالیت خود در بدن ادامه می دهند مثل لیتیم.

حذف داروها (Elimination) : حذف به معنای دفع دارو و عمدتاً از راه کلیه می باشد به جز هوشبرها که از راه ریه دفع می شوند.

الف- حذف مرتبه اول (First-order) : سرعت حذف با غلظت تناسب است . غلظت خونی این داروها با گذشت هر نیمه عمر، ۵۰٪ کاهش می یابد (اکثر داروها).



ب- حذف مرتبه صفر (Zero-order) : سرعت حذف دارو ثابت است در نتیجه غلظت پلاسمایی دارو در طول زمان به شکل خطی است مثل اتانول، فنی توئین، آسپرین (۲).



فارماکودینامیک

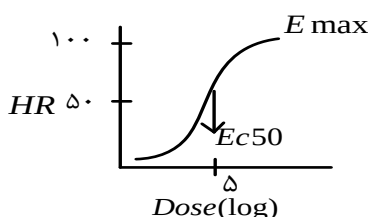
فارماکودینامیک بیانگر اثرات یک دارو در بدن می باشد و شامل تعامل با گیرنده ، پدیده دز- پاسخ و مکانیسم های اثر درمانی و سمی می باشد (۱،۲).

گیرنده ها: با اتصال دارو با گیرنده، تغییراتی در عملکرد سیستم ایجاد می شود. گیرنده ها از نظر ویژگی اتصال باید انتخابی باشند و با اتصال به ملکول آگونیست باید عملکرد خود را بروز دهند. اکثر گیرنده ها پروتئینی هستند.

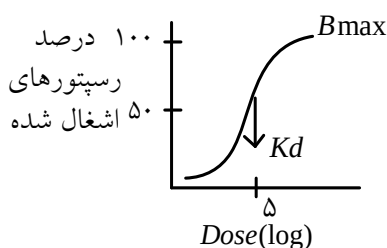
منحنی دز-پاسخ: زمانی کاربرد دارد که پاسخ یک گیرنده به غلظت یک دارو بستگی داشته باشد یعنی نموداری که افزایش پاسخ به ازای افزایش دز یک دارو را نشان می دهد. اگر محور دز بر حسب لگاریتم باشد منحنی سیگنویید به دست می آید.

Ec50 (قدرت): دز دارویی که اثر در آن دز، ۵۰ درصد حداکثر پاسخ را ایجاد کند.

Emax (کارایی): دز دارویی که اثر در آن دز، حداکثر باشد. هر چه Ec50 کمتر باشد قدرت دارو بیشتر است.



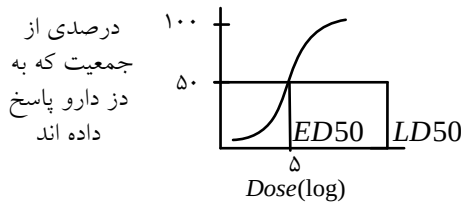
منحنی دز- اتصال: درصدی از گیرنده ها که توسط دارو اشغال شده اند قابل اندازه گیری هستند. اگر محور دز بر حسب لگاریتم رسم شود منحنی سیگنویید به دست می آید. غلظتی که در آن ۵۰ درصد گیرنده ها اشغال شود Kd نامیده می شود و غلظتی که در آن حداکثر تعداد گیرنده ها اشغال می شود B max نامیده می شود. هر چه Kd کمتر باشد تمایل دارو به گیرنده بیشتر است.



منحنی دز-پاسخ کمی: نمودار درصدی از یک جمعیت است که یک پاسخ معینی را به یک دز فزاینده دارو نشان می دهد. اگر محور دز بر حسب لگاریتم باشد منحنی سیگموئید به دست می آید.

ED50 (میانگین دز موثر): دزی که پاسخ موثر در ۵۰ درصد جمعیت ایجاد کند.

LD50 (میانگین دز مرگبار): دزی که کشندگی در ۵۰ درصد جمعیت ایجاد کند (۱،۲).

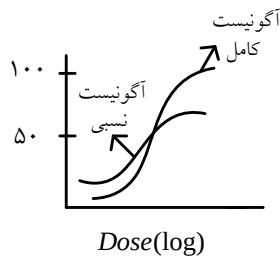


کارایی (Efficacy): حداکثر اثر (Emax) یک آگونیست است که در پی تجویز دز بسیار بالا ایجاد می شود.

قدرت (Potency): دزی از دارو که برای رسیدن به ۵۰ درصد حداکثر اثر یک دارو لازم است. گیرنده های یدکی: این اصطلاح زمانی به کار برده می شود که حداکثر پاسخ به دارو ایجاد شده باشد ولی هنوز همه گیرنده ها اشغال نشده باشند (۲).

آگونیست: با اتصال به گیرنده ، سیستم عمل کننده را فعال می کند و اثرات فیزیولوژیک شبیه نوع آندوژن دارد (۱،۲).

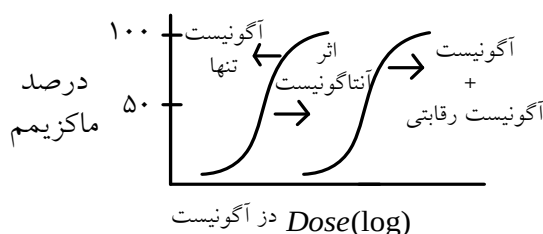
آگونیست نسبی: حتی با اتصال به همه گیرنده ها ، اثر کامل ایجاد نمی کند. پس در حضور یک آگونیست خالص ، یک آگونیست نسبی نقش مهار کننده را دارد. در آگونیست نسبی هر چه قدر دز دارو را افزایش دهیم به حداکثر پاسخ نخواهیم رسید (۲).



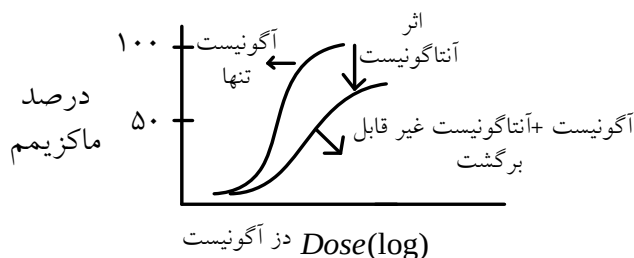
آنتاگونیست‌ها:

الف- فارماکولوژیک:

۱- رقابتی: بصورت برگشت پذیر به گیرنده متصل می شوند. منحنی دز - پاسخ به سمت راست جابجا می شود. با بالا بردن دز آگونیست می توان بر اثر آنتاگونیست رقابتی غلبه کرد.



۲- برگشت ناپذیر: بصورت برگشت ناپذیر به گیرنده متصل می شوند. منحنی دز - پاسخ جابجا نمی شود مگر اینکه گیرنده یدکی وجود داشته باشد. با بالا بردن دز آگونیست نمی توان بر اثر آن غلبه کرد.



ب- فیزیولوژیک: دارویی که با اتصال به یک گیرنده متفاوت، اثر دارو را خنثی می کند مثل اپی نفرین با اثر روی گیرنده β باعث اتساع برونش می شود و اثر هیستامینی که با واسطه گیرنده هیستامینی باعث انقباض برونش می شود را خنثی می کند.

ج- شیمیایی: دارویی که مستقیماً به داروی دیگری متصل می شود و از ظهور اثر آن جلوگیری می کند. پس به تعامل با گیرنده آگونیست بستگی ندارد مثل دی مرکاپرول که به سرب متصل می شود یا پرالیدوکسیم که به فسفر در ارگانوفسفره ها متصل می شود.

د- نسبی: دارویی که بعد از اتصال به گیرنده با وجود دز کامل، تاثیر کمتری نسبت به آگونیست خالص ایجاد کند.

شاخص درمانی (Therapeutic Index): این شاخص معیاری برای ایمنی دارو است که از منحنی دز- پاسخ کمی به دست می آید. دارویی بسیار ایمن است که دز سمی بسیار بزرگ و دز موثر کوچک داشته باشد.

$$TI = \frac{LD50}{ED50}$$

پنجره درمانی (Therapeutic Window): به دامنه بین حداقل دز درمانی و حداقل دز سمی گفته می شود که بیانگر دامنه سطح پلاسمایی قابل قبول است (۲).

فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک

فارماکوکینتیک تاثیر سیستم های بیولوژیک را بر دارو نشان می دهد و شامل جذب، انتشار، متابولیسم و حذف می باشد (۱،۲).

توکسیکوکینتیک شبیه فارماکوکینتیک می باشد ولی تماس با مصرف بیش از حد زنبیوتیک ('xenobiotic) می باشد که ایجاد مسمومیت می کند (۱).

غلظت موثر دارویی: به غلظت دارو در محل گیرنده اطلاق می شود که در اغلب موارد با غلظت پلاسمایی دارو تناسب دارد به جز داروهای موضعی (۲).

در شرایط مسمومیت، محلولیت دارو غیر طبیعی می باشد و آنزیم ها و ظرفیت اتصال به پروتئین اشباع می شوند، در نتیجه جذب دارو افزایش می یابد (کاهش مکانیسم عبور اول) و میزان داروی آزاد در سرم افزایش می یابد. علاوه بر آن سن، چاقی، ژنتیک، جنس، اختلاف فارماکوکینتیک، بیماری زمینه ای و اختلال پرفیوزیون ارگان همگی روی تجزیه دقیق دارو اثر می گذارند. با این همه، آنچه مهم است وضعیت بالینی بیمار است و فرمول های ریاضی و معادلات هرگز نمی توانند جایگزین ارزیابی بیمار شوند.

الف- جذب (Absorption): سرعت جذب (Ka) و میزان جذب (F) هر دو قابل اندازه گیری و در تعیین مسمومیت مهم می باشند. Ka، شروع اثر را نشان می دهد و بستگی به شکل دوز دارو دارد. در حالی که F (Bioavailability)، اغلب شدت اثر را نشان می دهد و به مکانیسم عبور اول وابسته است (۴).

سرعت جذب از حداکثر به حداقل به این صورت می باشد:

وریدی و استنشاقی < عضلانی، زیر جلدی، داخل بینی، خوراکی < پوستی، رکتال
یک دارو قبل از اینکه به محل اثر خود برسد باید از تعدادی غشاءها عبور کند که شامل فسفولیپید ها و
کلیسترویل می باشند. فسفولیپیدها شامل یک سر قطبی و یک دم اسید چرب می باشند (دم به سمت
داخل، سر به سمت خارج). پروتئین به نسبت ۱:۵ با چربی وجود دارند و بعنوان رسپتور و کانال عمل
می کنند(۳).

انتقال از راه غشاء به چند صورت است :

- ۱- انتشار پاسیو که شامل اتانول ، فنوباریتال و سالیسیلات می باشد
- ۲- فیلتراسیون (داروها با وزن ملکولی کمتر از ۱۰۰ همراه با آب از سوراخ های آبی عبور می کنند) و
جریان حجمی
- ۳- فرم تسهیل شده یا فعال با واسطه حامل
- ۴- آندوسیتوز (مثل واکسن فلج اطفال)(۴)

تعداد غشاءها در پروسه جذب و انتشار به صورت زیر است :

محیط ← مخاط یا پوست ← مایع بینابینی ← غشاء مویرگ ← پلازما ← غشاء مویرگ ← مایع
بینابینی ← غشاء سلول هدف ← مایع داخلی سلولی ← غشاء ارگانهای داخل سلولی ← مایع داخل
ارگانها (میتوکندری ، هسته ، لیزوزوم)
اکثر داروها از طریق انتشار پاسیو ساده از غشاءها عبور می کند.
سرعت انتشار بوسیله قانون انتشار Fick مشخص می شود:

$$V = \frac{d\phi}{dt} = \frac{DAK(C_1 - C_2)}{h}$$

D : تداوم انتشار (ثابت)

A : سطح غشاء

H : ضخامت غشاء

$C_1 - C_2$: اختلاف غلظت دارو در هر طرف غشاء

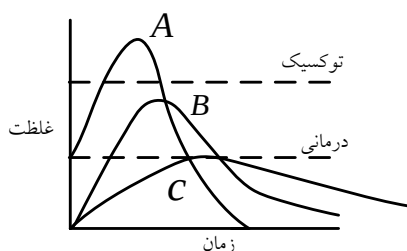
K : ضریب تقسیم

نیروی وارده برای انتشار پاسیو، ناشی از اختلاف غلظت دارو در دو طرف غشاء می باشد.

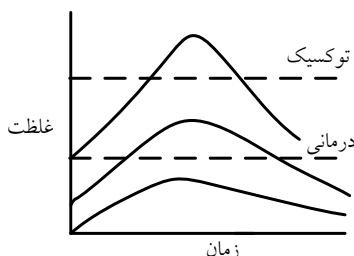
D برای هر دارو ثابت است و در اصل زمانی است که اختلاف غلظت دو طرف غشاء یک می باشد. K بیانگر نسبت چربی به آب دارو می باشد. هر چه یک دارو محلولیت در چربی بیشتری دارد آسان تر از غشاء ها عبور می کند.

داروهایی که غیر قطبی، بدون شارژ، وزن ملکولی پایین و محلولیت مناسب در چربی دارند بیشترین سرعت انتشار را دارند (۴).

اثرات F, Ka روی منحنی زمان-غلظت خونی به صورت زیر است:
در منحنی A, B, C، میزان F ثابت است همچنانکه Ka کاهش می یابد.



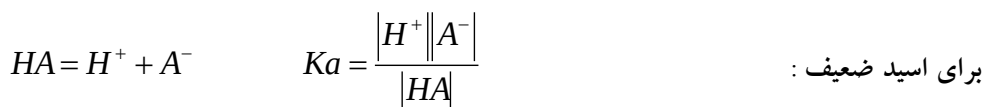
در منحنی G, H, I همچنانکه F افزایش می یابد، Ka ثابت است.



نکته : مثالهای انتشار تسهیل شده سرب، متیل دوپا، تالیم و انتشار فعال ویتامین B_۱ و B_۶ هستند.
برای تعیین میزان یونیزاسیون از رابطه هندرسن - هسلباخ استفاده می شود. یک اسید (HA)، یون هیدروژن آزاد می کند در حالی که یک باز (B)، یون هیدروژن می گیرد.

RCOOH (HA)، $RNH_3^+ (BH^+)$ مثل آسپرین و فنوباریتال اسید هستند.

$RCOO^- (\bar{A})$ ، $RNH_2 (B)$ مثل آمفتالین و TCA، باز هستند .



$$BH^+ = B + H^+ \quad Ka = \frac{|B||H^+|}{|BH^+|} \quad \text{برای باز ضعیف}$$

در صورتی که از هردو طرف فرمول فوق $-\log$ بگیریم:

$$-\log |H^+| = PH, \quad -\log Ka = PKa$$

$$PH = PKa + \log \frac{\text{نمونه های بدون پروتون}}{\text{نمونه های دارای پروتون}}$$

$$pH = pKa + \log \frac{|A^-|}{|HA|} \quad \text{برای اسید ضعیف :}$$

$$pH = pKa + \log \frac{|B|}{|BH^+|} \quad \text{برای باز ضعیف :}$$

PKa برای هر دارو یعنی PH که در آن نیمی از دارو یونیزه و نیم دیگر آن غیر یونیزه است. ملکول های بدون شارژ سریع تر از غشاء عبور می کنند. اسیدهای ضعیف در یک محیط اسیدی سریعتر از غشاء عبور می کنند و بازهای ضعیف در یک محیط بازی سریعتر از غشاء رد می شوند. زمانی که pKa و PH برابر شوند ۵۰ درصد دارو شارژ و ۵۰ درصد بدون شارژ باقی می ماند. یک اسید با pKa پایین، یک اسید قوی می باشد در حالی که یک باز با PKa پایین، یک باز ضعیف است. برای یک اسید در شرایط PH کمتر از PKa نمونه های بدون شارژ یا دارای پروتون انتشار آنها از طریق غشاء تسهیل می شود در حالی که برای یک باز در شرایط PH بیشتر از PKa این موضوع صادق است.

PH مایعات بدن بصورت زیر است: CSF^1 (۷/۳)، چشم (۷-۸)، ترشحات معده (۱-۳)، ترشحات واژینال (۳/۸-۴/۵)، ادرار (۴-۸)، ایلئوم (۸)، دئودنوم (۵-۶)، بزاق (۶/۴-۷/۲)، پلاسما (۷/۴)، ترشحات رکتوم (۷/۲-۱۲)، روده بزرگ (۸). حلالیت در چربی و یونیزاسیون روی میزان جذب اثر می گذارند (جذب تیوپنتال در معده < سکوباربیتال < باربیتال).

دارویی مثل آسپیرین در $PH = 1$ حدود ۱۰۰ درصد غیر یونیزه است در حالیکه در $PH = 7$ حدود ۰/۰۳ درصد غیر یونیزه می باشد یعنی درصد غیر یونیزه بودن در محیط اسیدی بیشتر است. آمفتامین در

PH= 12 ، ۱۰۰ درصد غیر یونیزه است در حالی که در PH= 7 حدود ۰/۱ درصد غیر یونیزه می باشد یعنی درصد غیر یونیزه بودن در محیط قلیایی بیشتر است (۳).

انتقال داروها بصورت فعال با واسطه ATP^1 بر خلاف گرادیان غلظتی می باشد در حالی که انتقال تسهیل شده وابسته به گرادیان غلظتی می باشد. ملکول های غیر محلول در چربی به طریق آندوژن منتقل می شوند. گلیکوپروتئین -P یک پروتئین غشاء می باشد که نقش حامل در انتقال های با واسطه حامل و انتقال با واسطه ATP را بازی می کند. بنابراین در ورود داروها به بدن نقش نظارتی دارد و در تداخل دارویی نیز نقش دارد. مهار کننده های انتقال مثل آمیودارون، کتوکونازول، کینیدین، مسئول افزایش گلیکوپروتئین -P بدن می باشند که سوبسترای داروهایی چون دیگوکسین، مهار کننده پروتئاز، آلکالوئیدهای وینکا می شود.

فیلتراسیون اهمیت کمتری در جذب دارو دارد و بیشتر اهمیت آن در دفع داروها می باشد. **آندوسیتوز** نیز مسئول جذب ماکروملکولهای بزرگ همچون واکسن فلج خوراکی می باشد (۴).

عوامل دخیل در جذب شامل موارد زیر هستند:

۱- تجزیه و خرد شدن دارو (Disintegration): معمولاً به فرمول دارو بستگی دارد و در داروهای مداوم رهش (SR^2) یا داروهای روکش دار^۳ میزان آن کم می شود.

۲- حل شدن دارو (Dissolution):

در شرایط زیر حل شدن دارو کند می شود: نامحلول بودن در آب، اندازه بزرگ ذرات، بزوار ($Bezoar^4$)، سفت بودن ذرات، PH اسیدی تر برای اسید ضعیف

۳- جذب (Absorption):

در این شرایط جذب کند می شود: معده پر، افزایش یونیزه بودن دارو، اسپاسم پیلور (آهن و سالیسیلات)، زمان عبور سریع از روده کوچک، کاهش جریان خون مزانتر، تاخیر تخلیه معده (اتانول، اپیوئید، آنتی کلینرژیک)

1- Adenosine triphosphate

2- Sustained Release

3- Enteric Coated

۴- تجمع توده ای مواد در سیستم گوارش بدن

۴- متابولیسم عبور اول: اشباع آنزیم‌ها، جذب را افزایش می‌دهد.

بعد از مرحله ۴، دارو وارد پلاسما می‌شود. در بیماران بد حال مثل شوک، جذب و دفع هر دو کاهش می‌یابند (۳).

زیست دست یابی (Bioavailability): اندازه‌گیری مقدار دارویی است که بدون تغییر به گردش خون سیستمیک می‌رسد یا درصدی از یک دوز دارو که به گردش خون سیستمیک می‌رسد که در تجویز وریدی ۱۰۰ درصد است (۱) یا نسبت دوز دارویی که فرد دریافت می‌کند به نسبت غلظت پلاسمایی که به دنبال مصرف دارو ایجاد می‌شود، گفته می‌شود (۳).
کسر جذبی (F) یک دارو به این صورت محاسبه می‌شود:

$$F = \frac{\text{روش زیر مطالعه (AUC)}}{(AUC)_{IV}}$$

^۱AUC برای هر روش بیانگر مقدار جذب شده می‌باشد یعنی سطح زیر منحنی که برابر با جذب دارو است.

لاواژه معده و ذغال فعال^۲ برای کاهش زیست دست یابی دارو استفاده می‌شوند. تجویز خوراکی شلاتورها، زیست دست یا بی کمپلکس دارویی را افزایش می‌دهند ولی اثر نهایی آنها، کاهش بار دارو در بدن از طریق افزایش دفع ادراری می‌باشد. متابولیسم‌ها نیز می‌توانند زیست دست یابی را تحت تاثیر قرار دهند. دستگاه گوارش ارگانسیم‌های میکروبی دارد که می‌تواند بعضی داروها همچون دیگوکسین و OCP^۳ را متابولیزه کند و یا آنزیم‌هایی دارند که می‌توانند مثلاً انسولین را متابولیزه کنند. در بعضی موارد هیدرولیز در سیستم گوارش می‌تواند یک دارو را به متابولیت سمی تبدیل کند مثل آمیگدالین (Amygdalin) که به سیانید سمی تبدیل می‌شود در حالی که به دنبال تجویز وریدی آن، متابولیت سمی ایجاد نمی‌شود. آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها و گلیکوپروتئین P- نیز روی زیست دست یابی اثر می‌گذارند. معده و روده داروهای خوراکی را از طریق سیستم پورت به کبد تحویل می‌دهند و از تحویل مستقیم به گردش خون سیستمیک جلوگیری می‌کنند یعنی قبل از رسیدن دارو به خون، متابولیسم کبدی رخ می‌دهد که به آن اثر عبور اول گفته می‌شود. داروهایی که اثر عبور اول قابل ملاحظه دارند دزهای وریدی آنها خیلی کمتر از دزهای خوراکی آنها می‌باشد.

1- Area Under Curve

2- Activated Charcoal (AC)

3- Oral Contraceptive

(وراپامیل، ایندرال) و بعضی بعلت اثر بسیار زیاد عبور اول اصلاً خوراکی تجویز نمی شوند (لیدوکائین، نیتروگلیسرین) و به جای آن زیر زبانی یا رکتال تجویز می شوند. در شرایط مسمومیت دارویی متابولیسم های پره سیستمیک اشباع می شوند در نتیجه زیست دستیابی داروهایی چون ¹TCA، فنوتیازین، اپیوئیدها و β بلوکرها افزایش می یابد. متابولیسم کبدی یک دارو را به متابولیت بیشتر سمی و یا کمتر سمی تبدیل می کند. ترشحات صفراوی به داخل روده معمولاً برای داروهای با وزن ملکولی بیشتر از ۳۵۰ دالتون ایجاد می شود که دارو به داخل مدفوع ترشح می شود. متابولیت های کونژوگه کبدی مانند گلوکوکورونیدها ممکن است در روده هیدرولیز شوند و توسط سیکل انتروهپاتیک جذب مجدد شوند (پدیده Double Peak). سایر عوامل دخیل شامل سرعت تخلیه و حضور غذا در معده می باشند. داروهایی که باعث ایجاد سفت شدن یا بزوار (Bezoar) می شوند با ایجاد تاخیر در تخلیه معده باعث اسپاسم پیلور می شوند که شامل موارد زیر هستند:

آنتی کلینریژیک، باربیتورات، برومید، آهن، گلوتماید، داروهای روکش دار، مپروبامات، متاکوالون، اپیوئیدها، سالیسیلات، فنی توئین، وراپامیل (۴،۳)

ب- انتشار (Distribution): سرعت و میزان انتشار شبیه همان عواملی است که در میزان انتشار (diffusion) نقش داشته اند. علاوه بر آنها، میل ترکیبی یک دارو با پلاسما، پروتئین بافتی، وضعیت اسید و باز بیمار، سدهای فیزیولوژیک در انتشار اهمیت دارند. جریان خون در فاز ابتدایی انتشار تاثیر دارد ولی میل ترکیبی دارو در فاز پایانی انتشار دخیل می باشد. زمانی که غلظت ها در آزمایشگاه اندازه گیری می شوند اغلب غلظت سرمی تعیین می شود و اگر غلظت از طریق محاسبه به دست بیاید، غلظت پلاسمایی می باشد (۳).

محل تجمع یک دارو محل عملکرد آن دارو است البته ممکن است که این چنین نیز نباشد. محل تجمع ممکن است بخاطر میل ترکیبی پروتئین های اتصال یافته باشد مثلاً کلیه حاوی متالوتونین می باشد که میل ترکیبی بالایی به کادمیوم، سرب و جیوه دارد. رتین حاوی ملانینی است که محل تجمع کلروکین، تیوریدازین و کلرپرومازین است. مونواکسید کربن به هموگلوبین و میوگلوبین میل ترکیبی دارد. پاراکوات به سلول های آئولولار نوع II ریه ها تمایل دارد. DDT^۲ در چربی تجمع می یابد. سربی که در استخوان تجمع می یابد بلافاصله ایجاد سمیت نمی کند اما حرکت آن از استخوان در طی فرآیند افزایش فعالیت استئوکلاستیک (حاملگی، هیپرپاراتیروئیدی) باعث آزاد شدن سرب و انتشار به محل های اثر سمیت آن

1- Tricyclic Antidepressant

2- Dichlorodiphenyl Trichloroethane

همچون CNS و خون می‌شود (۳). میزان غلظت پلاسمایی دارو بیانگر کل دارو (باند و آزاد) می‌باشد ولی فقط قسمت آزاد دارو است که انتشار می‌یابد و یا دفع می‌شود. آلبومین در ابتدا به داروهای با خاصیت ضعیف اسیدی و حلالیت کم در آب مثل سالیسیلات، فنی توئین، وارفارین متصل می‌شود. اسید گلیکوپروتئین معمولاً به داروهای بازی متصل می‌شود مثل لیدوکائین، ایندراول و ایمپیرامین. ترانسفرین در انتقال آهن نقش دارد و سرولوپلاسمین حامل مس می‌باشد. زمانی که غلظت آلبومین در محدوده طبیعی قرار دارد ۹۰ درصد فنی توئین به آلبومین متصل می‌شود در حالی که فقط قسمت آزاد آن فعال می‌باشد بنابراین غلظت آزاد پلاسمائی آن بر اساس غلظت آلبومین می‌تواند محاسبه شود پس میزان درمانی کل فنی توئین (۱۰-۲۰ mg/dl) شامل فنی توئین باند و آزاد می‌باشد (۴).

$$\text{غلظت فنی توئین واقعی} = \frac{\text{غلظت فنی توئین Adjust شده}}{0.1 + (0.25 \text{ Alb})}$$

تداخل اثر داروها باعث جابجایی داروها می‌شود که به دنبال آن، افزایش تعداد فعال و آزاد (غیر باند) دارو ایجاد می‌شود. بعد از آن افزایش انتشار و دفع داروی آزاد رخ می‌دهد و به تدریج غلظت پلاسمایی آزاد دارو به غلظت قبل از جابجایی بر می‌گردد. اشباع پروتئین‌های پلاسما ممکن است در محدوده درمانی بعضی از داروها چون والپروئیک اسید ایجاد شود. اشباع حاد پروتئین‌های پلاسما در یک مسمومیت منجر به ایجاد عوارض جانبی می‌شود. اشباع پروتئین‌های پلاسما بعد از مسمومیت با آهن و سالیسیلات باعث انتشار آنها به CNS، قلب، کبد و سایر بافت‌ها می‌شود. Vd اجازه پیشگویی درباره غلظت‌های پلاسما را می‌دهد و کمک می‌کند آیا روش‌های اکسترا کورپورال ('extracorporeal') در خروج دارو موثرند یا نه.

روش تعویض-تزریق مجدد خون (Exchange-Transfusion) برای داروهای با Vd کم و اتصال بالای پروتئین پلاسما موثر واقع می‌شود (۳، ۴).

ج- دفع (Elimination): کسری از یک دارو که حین عبور از یک عضو، توسط عضو برداشت می‌شود (۲). بلافاصله بعد از تحویل دارو به ارگانهای پاکسازی کننده چون ریه، کبد و کلیه شروع می‌شود. عملکرد ارگانهای مازور بدن، عامل تعیین کننده اصلی موثر بودن خروج داروها از بدن

۱- پروسیجورهایی که بعد از خروج خون بر روی آن انجام می‌شود و دوباره خون به بدن برگردانده می‌شود مثل همودیالیز

می‌باشد. همچنین در موثر بودن آنتی دوت ها نقش مهم دارند. سایر عوامل شامل سن، تداخل اثر دارویی، جنس، اشباع آنزیم ها، ژنتیک، اجزا فیزیکی و شیمیایی داروها می باشند. داروهای دارای شارژ یا قطبی (هیدروفیلک) از راه کلیه دفع می شوند. داروهای لیپوفیلک (غیر قطبی یا بدون شارژ) در کبد به متابولیت های هیدروفیلک متابولیزه می شوند و سپس از راه کلیه ها دفع می شوند. این متابولیت ها غیر سمی هستند ولی می تواند فعال و سمی باشند مثل تبدیل پیریدین به نورمپیدین. واکنشهای متابولیک بوسیله آنزیم های فاز I و II ، کاتالیز می شوند و متابولیت های فعال ایجاد می کنند:

فاز I (متابولیسم مقدماتی): مسئول ایجاد گروههای قطبی روی داروهای غیر قطبی بوسیله اکسیداسیون، احیاء، هیدرولیز یا دآکیلایسیون می باشند.

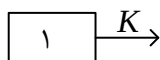
فاز II (واکنشهای سنتز): گروه های قطبی را با گلوکوروئید، سولفات، استات، متیل، گلویتون، آمینواسید(کونژوگه) ترکیب می کند. در نتیجه ترکیبات هیدروفیلک تر نسبت به فاز I ایجاد می شود. آنزیم هایی که در این واکنش ها دخیل هستند در کبد یا در رتیلولوم آندوپلاسمیک یا سیتوپلاسم می باشند. اگر آنزیم ها متابولیت های فعال ایجاد کنند و در محل متابولیسم تغلیظ شوند باعث ایجاد مسمومیت می شوند. پس محل آنزیم ها حائز اهمیت خواهد بود. مسمومیت دارو ممکن است ناشی از القاء یا مهار سیتوکروم P_{450} بوسیله داروها ایجاد شود و تداخلات دارویی ایجاد بشود(۴).

انانتیومرها (Enantiomers) بر اساس چرخش نور پلاریزه نامگذاری می شوند (L برای چپ گردان، R برای راست گردان یا فرم های S برای چپ گردان، D برای راست گردان). امروزه برای تغییر کارایی یا تغییر عوارض جانبی داروها از یک ایزومر به جای ایزومر مختلط استفاده می شود. اکثر دفع بطور اولیه توسط کلیه ها انجام می شود. گلوومرول ها داروهای غیرباند و غیر اشباع را فیلتر می کنند. بازجذب توبولی در مورد داروهای بدون شارژ و محلول در چربی صدق می کند. ترشحات توبولی نیز بصورت فعال صورت می گیرد(۴،۳).

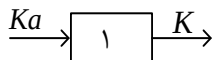
توکسیکوکینتیک کمپارتمان فیزیولوژیک در مقابل کلاسیک

مدل های کمپارتمانی کلاسیک شامل :

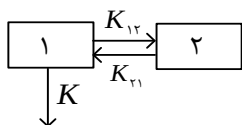
مدل ۱: مدل باز یک کمپارتمانی (تزریق وریدی)



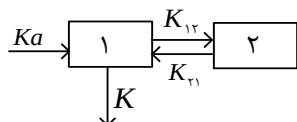
مدل ۲: مدل باز یک کمپارتمانی (با جذب عبور اول)



مدل ۳: مدل باز دو کمپارتمانی (تزریق وریدی)



مدل ۴: مدل باز دو کمپارتمانی (با جذب عبور اول)



K : سرعت ثابت فارماکوکینتیک

۱: پلاسما یا کمپارتمان مرکزی

۲: کمپارتمان بافت

K_{12} : سرعت ثابت از پلاسما به بافت (K_{21} بالعکس)

K_a : سرعت ثابت جذب

مدلهای فیزیولوژیک حرکت داروها را بر اساس پروسه های بیولوژیک شناخته شده و تئوریک بررسی می کنند و برای هر دارو منحصر به فرد می باشند به این طریق می توان غلظت های بافتی را پیش بینی کرد (۴).

مدل یک کمپارتمانی ساده ترین مدل می باشد و برای داروهایی به کار برده می شود که سریعاً وارد بدن می شوند و منتشر می شوند. این مدل نشان می دهد که تغییر در غلظت پلاسما باعث تغییر در غلظت بافتی می شود.

در مدل دو کمپارتمانی دارو سریعاً به کمپارتمان مرکزی یا بافت های با پرفیوزیون بالا منتشر می شود سپس بصورت کندتر به کمپارتمان محیطی انتشار پیدا می کنند مثل دیگوکسین، لیتیم، لیدوکائین. دفع از کمپارتمان مرکزی صورت می گیرد. اگر سرعت واکنش بطور مستقیم با غلظت دارو تناسب داشته باشد به آن حذف مرتبه اول یا خطی اطلاق می شود (معادله yang & Anderson). در صورتی که پروسه

هایی که ظرفیت محدود یا قابل اشباع دارند غیر خطی می باشند یعنی تناسبی با غلظت دارو ندارند که به آن معادله Michaelis-Menten اطلاق می شود که مشتق از کینتیک آنزیمی می باشد (۴).

$$\text{Rate} \times \text{Concentration}(C) = \frac{dc}{dt} \times C \Rightarrow \frac{dc}{dt} = \frac{K}{KC}$$

تغییر غیر قابل اندازه گیری غلظت تغییر غیر قابل اندازه گیری زمان

ضریب ثابت

لگاریتم طبیعی In=

$$\ln C_t = \ln C_0 - Kt$$

$\downarrow$ $\downarrow$ $\downarrow$
 می تواند اندازه گیری شود ثابت می تواند انتخاب بشود

or

$$C_t = C_0 e^{-Kt}$$

این معادله برای مدل های یک کمپارتمانی مناسب است و فقط زمانی به کار برده می شود که پروسه مرتبه اول اتفاق بیفتد. در این مدل صرف نظر از غلظت دارو، سرعت کاهش ثابت است.

K بصورت h^{-1} بیان می شود. $K = 0.1h^{-1}$ یعنی دارو با سرعت ۱۰٪ در ساعت دفع می شود.

Ke بیانگر سرعت ثابت دفع است (۵).

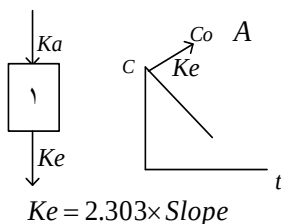
نیمه عمر ($t_{1/2}$) مدت زمانی که لازم است تا غلظت یک دارو به نصف غلظت قبلی برسد که در مورد داروهای با کینتیک حذفی مرتبه اول، مقدار ثابت است. داروهای با کینتیک حذفی مرحله صفر، نیمه عمر ثابتی ندارند (اتانول). نیمه عمر یک دارو ممکن است علی رغم کاهش کلیرانس تغییر نکند مشروط به این که حجم توزیع هم کاهش یابد. در این حالت نیمه عمر به غلظت دارو وابسته است (۲).

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times Vd}{CL}$$

$$(t_1 - t_2) = \frac{(\ln C_1 - \ln C_2)}{Ke}$$

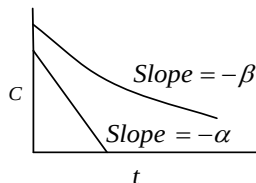
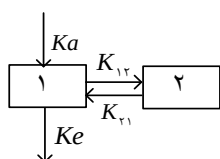
or

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{Ke}$$



معادله ای که برای مدل دو کمپارتمانی کاربرد دارد به این صورت می باشد:

$$Ct = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$



α بیانگر فاز انتشار و β بیانگر فاز دفع می باشد. سرعت واکنش یک پروسه اشباع شده خطی نمی باشد یعنی بعد از ایجاد اشباع، سرعت واکنش با غلظت دارو تناسبی ندارد. این مدل توسط معادله Michaelis- Menten قابل توصیف است که در کینتیک آنزیم استفاده می شود.

$$V = \frac{V_{\max} \times C}{K_m + C}$$

V : سرعت واکنش آنزیمی دارو

C : غلظت دارو

$V_{\max}$: حداکثر سرعت واکنش بین آنزیم و دارو

$$-\frac{dc}{dt} = V_{\max} \rightarrow \text{Zero order}$$

$$-\frac{dc}{dt} = \frac{V_{\max}}{K_m} \times C \rightarrow \text{First order}$$

K_m : میل ترکیبی ثابت بین دارو و آنزیم

زمانی که غلظت دارو خیلی پایین باشد ($K_m \gg C$)، معادله بعنوان پروسه مرتبه اول توصیف می شود:

$$-\frac{dc}{dt} = \frac{V_{\max}}{K_m} \times C \xrightarrow[\text{ثابت}]{\text{نسبت}} -\frac{dc}{dt} = KC$$

زمانی که غلظت دارو خیلی بالا باشد ($C \gg K_m$)، واکنش مرتبه صفر مطرح می شود یعنی صرف نظر از غلظت دارو، سرعت ثابت می ماند. در این حالت محاسبه نیمه عمر نامتناسب می باشد چون سرعت های متابولیک به طور مداوم در حال تغییر هستند.

$$-\frac{dc}{dt} = V_{\max}$$

مقدار دفع دارو در مرتبه صفر ثابت است در حالی که در مرتبه اول به غلظت دارو بستگی دارد (۴).
کلیرانس (Clearance): سرعت دفع دارو از بدن که با غلظت پلاسمایی دارو رابطه دارد. (۱) در مورد داروهایی که حذف آنها از کیتیک مرتبه اول تبعیت می کند کلیرانس ثابت است. کلیرانس به نوع دارو و وضعیت عضو دخیل در حذف نیز بستگی دارد. با کاهش غلظت ، سرعت حذف دارو کاهش می یابد (۲).

$$Cl = \frac{(R) \text{ سرعت دفع دارو از پلاسما}}{(C) \text{ غلظت پلاسمایی دارو}} \quad (ml/min)$$

$$CL_{cr} = \frac{U \times V}{C}$$

U : غلظت کراتینین در ادرار (mg/ml)

V : حجم ادرار (ml/min)

C : غلظت پلاسمایی کراتینین (mg/ml)

یک $CL_{cr} = 100 \text{ cc/min}$ یعنی ۱۰۰ سی سی از پلاسمای دقیقه از کراتینین پاک می شود. کلیرانس برای ارگانهای دفع کننده ویژه یا برای دفع Extracorporeal بصورت زیر است:

$$CL = \phi \times ER = \phi \times \frac{(C_{in} - C_{out})}{C_{in}}$$

ϕ : جریان خون ارگان یا دیالیز

ER : نسبت استخراج

C_{in} : غلظت دارو در خون یا سرمی که وارد ارگان یا دیالیز می شود.

C_{out} : غلظت دارو در خون یا سرمی که از ارگان یا دیالیز خارج می شود.

برای پروسه مرتبه اول ، کلیرانس در مدل یک کمپارتمانی بصورت زیر محاسبه می شود:

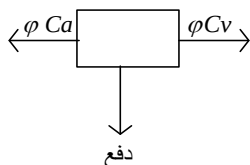
«مدل کمپارتمان»

$$CL = Ke \times Vd$$

$$\boxed{V_D, C_p} \xrightarrow{K}$$

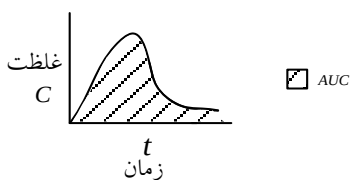
«مدل فیزیولوژیک»

$$CL = \varphi \times ER$$



«مدل غیروابسته یا مستقل»

$$CL = \frac{Dose}{[AUC]_0^\infty}$$



$$\boxed{?V, Cp} \xrightarrow{K?}$$

AUC با استفاده از قانون دوزنقه ای یا محاسبات انتگرال به دست می آید. در این فرمول، حجم و سرعت ثابت دفع تعریف نشده است (۴).

وضعیت پایدار (Steady state) حالتی است که در آن سرعت ورودی دارو معادل سرعت حذف آن باشد یعنی مقدار تام یک دارو با گذشت چندین دوره دوز بندی تغییر نکند. غلظت دارو بعد از یک نیمه عمر، ۵۰٪ وضعیت پایدار، بعد از دو نیمه عمر به ۷۵٪، بعد از سه نیمه عمر به ۸۷/۵٪ و بعد از چهار نیمه عمر به ۹۳/۷۵٪ می رسد (۲). زمانی که تماس با یک دارو با سرعت ثابتی اتفاق بیفتد غلظت پلاسمایی دارو به یک سطح پلاتو و ثابت می رسد بطوری که سرعت جذب و دفع دارو یکسان خواهد بود که به آن وضعیت پایدار گفته می شود. زمان لازم برای رسیدن به ۹۵٪ غلظت وضعیت پایدار برای یک پروسه مرتبه اول وابسته به نیمه عمر می باشد و معمولاً ۵ نیمه عمر ضرورت دارد. غلظت وضعیت پایدار وابسته به V_d ، سرعت تماس با دارو و نیمه عمر آن است. زمانی که تصمیم گیری برای دز دارو بر اساس غلظت پلاسمایی قبل از رسیدن به وضعیت پایدار باشد مسمومیت ایاتروژنیک می تواند در

مرحله درمانی رخ بدهد. این عارضه بویژه در مورد داروهایی که نیمه عمر طولانی دارند (دیگوکسین، فنی توئین) دیده می شود (۳).

غلظت حداکثری پلاسما (Cmax) معمولاً در زمان حداکثر جذب ایجاد می شود. در این زمان سرعت جذب حداقل برابر سرعت دفع می باشد ($Ka \geq Ke$). این غلظت به عواملی چون دز دارو، Ka و Ke بستگی دارد در حالی که $Tmax$ مستقل از آنها می باشد. در یک دز مشابه دارو، اگر Ke ثابت باشد Ka کاهش می یابد. سپس $Tmax$ و بعد $Cmax$ کاهش می یابد. اگر Ka ثابت بماند و Ke افزایش بیابد سپس $Tmax$ زودتر ایجاد می شود و $Cmax$ کاهش می یابد و AUC نیز کاهش می یابد. تخلیه معده، تک دز ذغال فعال و ^۱ WBI میزان Ka را کاهش می دهند. دزهای متعدد ذغال فعال، قلیایی کردن ادرار، شلاتورها باعث افزایش Ke و کاهش $Cmax$ ، $Tmax$ ، AUC می شوند. برای غلظت های پلاسمایی قابل ملاحظه باید رابطه بین غلظت پلاسما و اثرات دارو اثبات شود. برای داروهایی چون فنی توئین، دیگوکسین، کاربامازپین و تتوفیلین یک محدوده درمانی اثبات شده وجود دارد ولی برای داروهایی چون دیازپام، ایندرال، وراپامیل وجود ندارد. بعضی از داروها پسماند (Hysteresis) هستند یعنی با کاهش غلظت پلاسمایی، اثر آنها افزایش می یابد مانند فیزوستمگین. تولرانس به دارو (مثل اتانول) نیز تفسیر غلظتهای پلاسمایی را تحت تاثیر قرار می دهد. علت آن ناشی از تطابق سلولی است و زمانی ایجاد می شود که برای رسیدن به اثرات فارماکولوژیک یا بالینی مشابه، نیاز به دزهای بالاتری از دارو باشد. سایر عواملی که تغییر غلظت پلاسمایی را تحت تاثیر قرار می دهند شامل مصرف مزمن دارو، زمانی که جذب هنوز در حال انجام است و بنابراین هنوز غلظت ها بالا هستند، زمانی که انتشار هنوز در حال انجام است و بنابراین غلظت ها غیر قابل تغییر هستند یا زمانی که حداکثر غلظت یا وضعیت پایدار قابل ارزش است. مثال های بالینی در زمانی که تغییر وابسته به الگوی دوزاژ (تک دز یا دزهای متعدد) است تتوفیلین، لیتیم، دیگوکسین و استامینوفن هستند.

داروهای با رهش کنترل شده (Control release) یا داروهای ایجاد کننده توده سفت یا داروهایی که باعث تخلیه تاخیری معده می شوند فاز جذبی طولانی دارند و برای رسیدن به یک آنالیز معنی دار در مورد غلظت پلاسما، نیاز به اندازه گیری غلظت های سریال پلاسما می باشد. یک ترکیبی از حدوسط، حداکثر و حداقل غلظت، اغلب برای مونیتورینگ آنتی بیوتیک هایی چون جنتامایسین مهم می باشد. لوله جمع آوری ممکن است باعث ایجاد اشتباه شود. آزمایشگاه ها معمولاً کل (باند + آزاد) یک دارو

را اندازه گیری می کنند. داروهایی که اتصال بالایی به پروتئین های پلاسما دارند کاهش در آلبومین باعث افزایش غلظت آزاد دارو می شود و باعث اشتباه در تفسیر خواهد شد. متابولیت های فعال ممکن است باعث مسمومیت شوند که اندازه گیری آنها ممکن نمی باشد. جمع آوری اطلاعات دقیق برای آنالیز حداقل نیازمند ۴ مقطع اطلاعات در زمان یک نیمه عمر دفعی می باشد. محاسبه کلیرانس برای داروهایی چون لیتیم که به RBC^1 نفوذ می کنند زمانی دقیق تر است که اندازه گیری ها روی خون کامل (whole blood) انجام شود. وزن و قد بیمار، هموگلوبین، کراتینین، آلبومین و ... ممکن است کمک کننده باشند(۴).

روش های تجویز دارو:

الف- دز نگهدارنده (Maintenance dose): با توجه به اینکه سرعت نگهدارنده دارو معادل سرعت دفع در حالت پایدار است پس دز نگهدارنده تابعی از کلیرانس می باشد.

$$(C) \text{ غلظت پلاسمایی مطلوب } = \frac{CL \times \text{سرعت تجویز دارو}}{Bioavailability}$$

اگر بخواهیم در هر لحظه از زمان، غلظت دارو بالاتر از حداقل سطح درمانی بماند می توان یک دز بزرگ را در فواصل طولانی یا دزهای کوچکتر را در فواصل کوتاه تر تجویز کرد. برای داروهایی که تفاوت بین غلظت سمی و درمانی اندک است روش دوم ارجح است.

ب- دز بارگذاری (Loading dose): در صورتی تجویز می شود که بخواهیم غلظت درمانی به سرعت حاصل شود و Vd زیاد باشد(۲).

$$LD = \frac{Vd \times C}{Bioavailability}$$

نکته: دز اصلاح شده (Adjusted dose) در شرایطی که دارو توسط کلیه دفع می شود به صورت زیر محاسبه می شود:

$$\text{دز اصلاح شده} = \text{میانگین دز} \times \frac{Cl_{cr} \text{ بیمار}}{1.0 \text{ cc/min}}$$

متابولیسم دارو

استحاله زیستی (Biotransformation) : داروها قبل از دفع از بدن متابولیزه می شوند. بدن با کمک آن به عملکرد بعضی از داروها پایان می دهد یا باعث فعال شدن یک پیش دارو می شود یا با تبدیل دارو به شکل نامحلول تر در چربی نه تنها بازجذب آن را کاهش می دهد بلکه دفع آن را نیز تسریع می کند. بیشترین نقش در متابولیسم بر عهده کبد می باشد بعد از آن کلیه ها در متابولیسم برخی از داروها نقش دارند.

انواع واکنش های متابولیک:

الف- واکنش های مرحله I : ۱- اکسیداسیون $\pm$ سیتوکروم P450 ۲- احیاء ۳- دامیناسیون ۴- هیدرولیز

این واکنش ها باعث ایجاد یک داروی قطبی تر می شود که محلول در آب است .

ب - واکنش های مرحله II : کونژوگاسیون بعضی گروه ها مانند استات، سولفات، متیل به دارو باعث می شود که دارو کمتر در چربی حل شود (قطبی تر) (۱،۲).

عوامل موثر در سرعت متابولیسم داروها: عواملی چون سن، بیماری زمینه ای، سیگار، جنس (اتانول متابولیسم عبور اول کمتری در زنان دارد) دخیل هستند.

الف- عوامل ژنتیکی:

۱- **هیدرولیز استرها:** سوکسینیل کولین که در عده ای از افراد جامعه شکل غیر طبیعی آنزیم متابولیزه کننده آن (کولین استراز پلاسمایی) وجود دارد باعث ایجاد فلج طول کشیده می شود.

۲- **استیلایسیون آمین ها:** کمبود آن باعث ایجاد سمیت بعضی از داروها در دز درمانی میشود مثل ایزونیاژید و پروکائین آمید.

۳- **اکسیداسیون:** اختلاف آن بعلا تنوع ژنتیکی آنزیم P450 می باشد مثل TCA، دکسترومتورفان، متوپرولول

ب- تجویز همزمان داروها:

۱- **القای آنزیم ها:** باعث تحریک متابولیسم دارو می شود که نشانه آن افزایش ساخت رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف در کبد است که حاوی غلظت های بالایی از آنزیم های مرحله I است. القا کننده های P450 شامل سیگار، کاربامازپین، فنوباریتال، فنی توئین، ریفامپین، امپرازول، پیریمیدون، اتانول، ایزونیاژید (INH) و کورتن می باشند که باعث می شوند متابولیسم کبدی بعضی از داروها القاء و تشدید

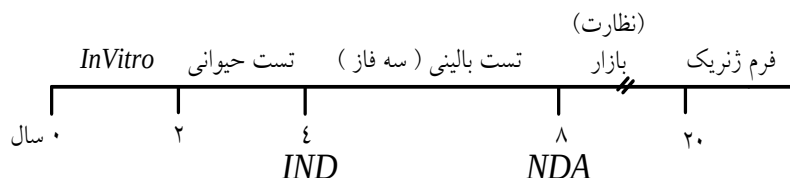
شود و سطح آن داروها کاهش بیابد مثل استامینوفن، TCA، وارفارین، ایوبروفن. باربیتورات‌ها با القاء cyp2c9 نیز باعث القاء متابولیسم کبدی خود می‌شوند (خودالقایی).

۲- **مهار آنزیم‌ها:** مهارکننده‌های P450 شامل سایمتدین، کینولون، اریترومایسین، گریپ فروت، ایزونیاژید، SSRI، آمیودارون، کلرامفنیکل، مترونیدازول، امپرازول، کینین و فلوکونازول می‌باشند که باعث مهار داروهای با متابولیسم کبدی می‌شوند و در نتیجه سطح دارو افزایش پیدا می‌کند (۱،۲).

۳- **مهارکننده‌های گلیکوپروتئین P-(p-gp) روده:** p-gp یک ملکول ناقل وابسته به ATP در سلول‌های اپی تلیالی و سرطانی است که ملکول‌های دارو را از سیتوپلاسم به فضای خارج سلولی می‌راند. مهارکننده‌های p-gp باعث می‌شود جذب برخی داروها افزایش و دفع آنها کاهش بیابد. بنابراین ممکن است با تجویز دزهای درمانی، غلظت پلاسمایی ایجاد شود. این مهارکننده‌ها شامل واریپامیل و گریپ فروت هستند که در صورت مصرف همزمان، داروهایی که توسط p-gp دفع می‌شوند را توکسیک می‌کنند مثل دیگوکسین، سیکلوسپورین، ساکیناویر (۲).

نحوه ارزیابی و مقررات دارویی

مدت زمان مطالعات انجام شده بر روی یک دارو قبل از ورود به بازار به صورت زیر است:



۱- in Vitro (۲ سال اول)

۲- تست‌های حیوانی (۲-۴ سال)

۳- IND (از سال ۴ شروع می‌شود) تا NDA (تا سال ۸) که تحت عنوان تست‌های بالینی نامیده می‌شود.

سه فاز دارد:

فاز I: آیا دارو Safe است؟

فاز II: آیا بر روی بیمار تاثیر دارد؟

فاز III : آیا بصورت دو سویه کور (Double blind) کار شده است؟

۴- ورود به بازار {مرحله نظارت} (از سال ۸ تا ۲۰) که بعد از آن فرم ژنریک آن در دسترس خواهد بود.

^۱IND : مجوز FDA برای استفاده از داروی جدید در انسان است که نیاز به تحقیقات حیوانی دارد.

^۲NDA : درخواست مجوز از FDA^۳ برای استفاده از یک داروی جدید به شکل نامحدود در تمام

بیمارانی که به آن نیاز دارند که علاوه بر تحقیقات حیوانی نیاز به مطالعات بالینی نیز دارند.

آزمون های حیوانی: داروهایی که برای درمان بیماری های کم خطر پیشنهاد می شوند باید تمامی مراحل

FDA را سپری کنند. در حالی که داروهای مورد نیاز مثل ضد سرطان و ایدز به شواهد کمتری برای

ایمنی نیاز دارند.

الف- عوارض حاد: روی تمامی داروها تست های سمیت حاد باید انجام شود که شامل تجویز تک دز

دارو تا رسیدن به سطح کشنده در حداقل دو گونه (جونده و غیر جونده) می باشد.

ب- عوارض تحت حاد و مزمن: این تست ها برای داروهایی که برای مصرف دراز مدت طراحی شده

اند کاربرد دارد (۴-۲ هفته برای سمیت تحت حاد و ۲۴-۶ ماه برای سمیت مزمن و حداقل در ۲ گونه)

(۲).

1- Investigational New Drug

2- New Drug Application

3- Food and Drug Administration

داروهای اتونوم

کلیات فارماکولوژی اتونوم

^۱ANS تنظیم اولیه و غیرارادی داخل بدن و عملکردهای خاص از جمله متابولیسم، دمای بدن، تنفس، هضم غذا و غیره را بر عهده دارد.

آناتومی ANS: بخش وایبران یا حرکتی از دستگاه عصبی مرکزی به بافت‌های غیر ارادی منتقل می‌شود. دو قسم اصلی سمپاتیک (SANS) و پاراسمپاتیک (PANS) و یک سیستم عصبی روده‌ای (^۲ENS) دارد. ENS که کنترل سیستم گوارشی را عهده دار است بصورت نیمه خودکار عمل می‌کند و شامل شبکه میانتریک (اوئرباخ) و زیر مخاطی (مایسنر) است که حاوی اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد. بخش وایبران، حسی می‌باشد (۵).

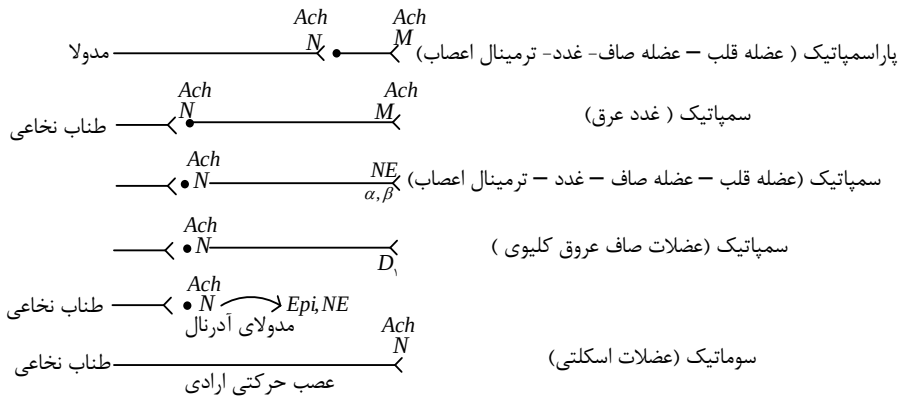
الف- ریشه‌های نخاعی (مبداء اعصاب): منشأ الیاف حرکتی پیش عقده‌ای پاراسمپاتیک از هسته اعصاب مغزی ۳-۷-۹-۱۰ و بخش خاجی ($S_1 - S_4$) می‌باشد.

منشأ الیاف حرکتی پیش عقده‌ای سمپاتیک از بخش سینه‌ای ($T_1 - T_{12}$) و کمری ($L_1 - L_2$) می‌باشد.
ب - موقعیت عقده‌ها: عقده‌های سمپاتیک در دو زنجیره اطراف مهره در طرفین نخاع قرار دارند. عقده‌های پاراسمپاتیک در داخل عضو قرار دارند.

الیاف سمپاتیک پیش عقده‌ای کوتاه و پس عقده‌ای بلند هستند (برخلاف پاراسمپاتیک).

ج- گیرنده‌های فاقد عصب: گیرنده موسکارینی در آندوتلیوم عروق و گیرنده پیش سیناپسی، گیرنده آدرنرژیک غدد عرق، گیرنده α_1, β در برخی عروق خونی قرار دارند (۵، ۲).

شکل ۱-۶ : مقایسه PANS و SANS با دستگاه حرکتی سوماتیک



ناقل های عصبی ANS :

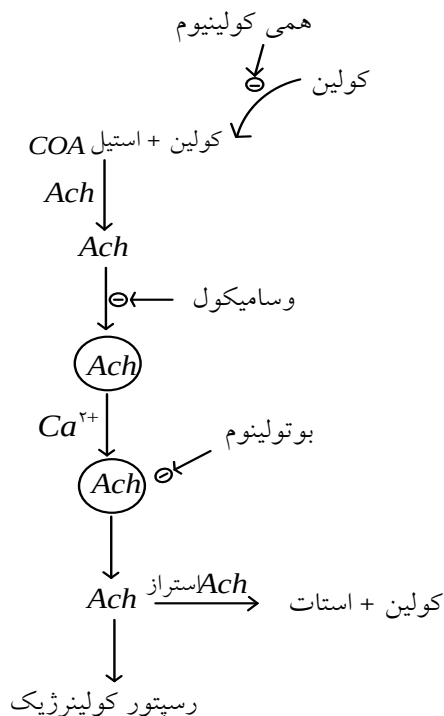
الف - انتقال کلینرژیک : ناقل اصلی استیل کولین (Ach) است.

۱- ساخت و ذخیره : علامت منفی یعنی اثر مهار می شود.

انتقال کولین توسط همی کولینوم و ذخیره استیل کولین در وزیکول توسط وسامیکول مهار می شود.

۲- آزاد سازی استیل کولین : توسط کلسیم و واکنش بین چند پروتئین غشایی وزیکول و مرتبط با غشاء پایانه عصب انجام می شود. آزاد سازی توسط سم بوتولینوم مهار می شود.

۳- خاتمه اثر استیل کولین : توسط استیل کولین استراز انجام می شود. (۲،۵)



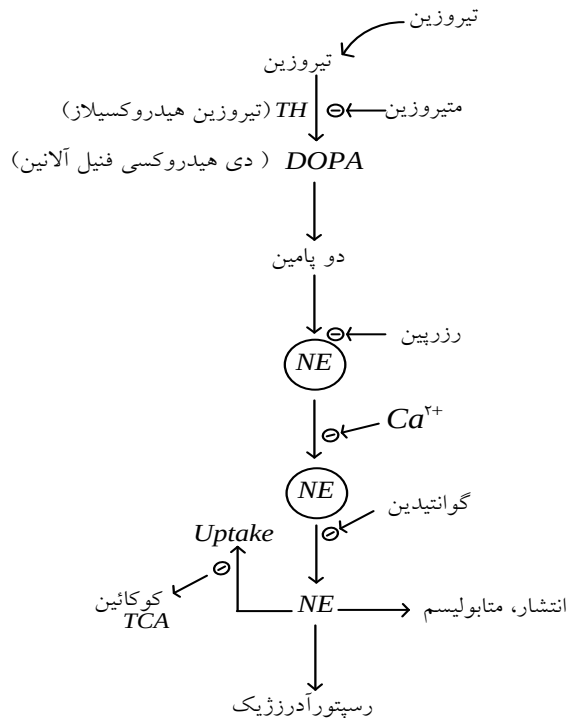
ب- انتقال آدرنرژیک: ناقل اصلی نوراپی نفرین^۱ (NE) است به جز غدد عرق اکراین (ACh) و الیاف متسع کننده عروق در عضلات اسکلتی (ACh). دوپامین نیز یک ناقل است که در گشاد کردن عروق کلیدی نقش دارد (۲).

۱- ساخت و ذخیره: TH^2 توسط متیروزین مهار می شود. انتقال به وزیکول مهار می شود. MAO^3 در میتوکندری پایانه های عصبی آدرنرژیک وجود دارد و بخشی از دوپامین و نوراپی نفرین موجود در سیتوپلاسم را مهار می کند.

۲- آزاد سازی و خاتمه اثر: متابولیسم مسئول خاتمه اثر دوپامین و نوراپی نفرین نمی باشد. در طی انتشار و باز جذب، غلظت آنها را در شکاف سیناپسی کاهش و به عملکرد آنها خاتمه داده می شود. در

-
- 1- Norepinephrine
 - 2- Tyrosine Hydroxylase
 - 3- Monoaminoxidase

خارج از این شکاف این ناقل ها توسط MAO , COMT^۱ متابولیسم و دفع می شوند بنابراین اندازه گیری دفع ۲۴ ساعته متانفرین، نورمتانفرین و وانیلیل ماندلیک (VMA) روشی برای سنجش میزان تولید کاتکول آمین در بدن است. مهار MAO، ذخائر کاتکول آمینی را افزایش می دهد(۲،۳).



ج- هم ناقل ها (Cotransmitters): در داخل وزیکول همراه با ناقل های اصلی وجود دارند که شامل ATP، انکفالین، VIP^۲، نوروپپتید y، ماده p، نوروتنسن و سوماتوستاتین می باشند(۲).

گیرنده های ANS:

الف - گیرنده های کلینرژیک:

۱- موسکارینی: به موسکارین و استیل کولین جواب می دهند. ۵ نوع شناسایی شده اند که سه نوع در انتقال اتونوم محیطی نقش دارند.

- 1- Catechol-o-Methyltransferase
- 2- Vasoactive Intestinal Peptide

M_1 : در پایانه های عصبی یافت می شوند.

M_2 : در پایانه عصبی سوماتیک و قلب یافت می شود. عملکرد اصلی آن کاهش $cAMP^1$ و فعال کردن کانالهای پتاسیم می باشد.

M_3 : در غدد، عضلات صاف و آندوتلیوم یافت می شوند.

M_4 : شبیه M_2

M_5 : شبیه M_1

۲- نیکوتینی: به نیکوتینی جواب می دهند.

N_N : در عقده های عصبی یافت می شوند. عملکرد اصلی آن دپلادیزاسیون و تحریک پتانسیل عمل است.

N_M : شبیه N_N ، فقط محل آنها صفحه انتهایی عضلات اسکلتی است.

ب- گیرنده های آدرنژیک:

۱- α :

α_1 : در غدد و عضلات صاف یافت می شوند. عملکرد اصلی آن، افزایش کلسیم و ایجاد انقباض و ترشحات است.

α_2 : در پایانه عصبی و عضلات صاف یافت می شود. عملکرد اصلی آن، کاهش آزاد سازی ناقل و ایجاد انقباض است.

۲- β :

β_1 : در عضلات قلب و ژوکستاگلو مرو لر یافت می شوند. عملکرد اصلی شامل افزایش ضربان و انقباض قلب و آزاد سازی رنین می باشد.

β_2 : در عضلات صاف، قلب و کبد یافت می شود. عملکرد اصلی آن افزایش ضربان و انقباض قلب، افزایش گلیکوژنولیز و شل شدن عضلات صاف می باشد.

β_3 : در سلول های چربی یافت می شوند. عملکرد اصلی آن لیپولیز است.

ج- گیرنده های دوپامینی: در عروق کلیوی، احشایی و مغز حائز اهمیت هستند. ۴ نوع شناسایی شده اند.

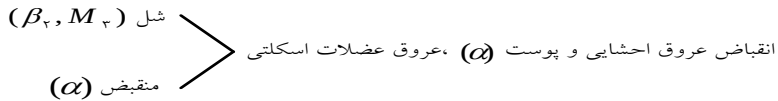
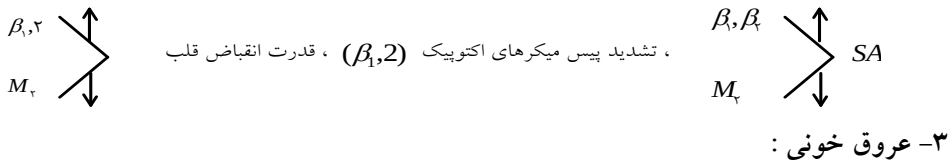
D_1 : در عضلات صاف یافت می‌شوند. عملکرد اصلی آن، شل شدن عضلات صاف عروق کلیوی است.

D_2 : در پایانه های عصبی پیش سیناپسی یافت می‌شوند.

عملکرد اعصاب اتونوم: دستگاه پاراسمپاتیک در مردمک و در گره سینوسی - دهلیزی یا SA^1 (در فرد جوان)، غالب می باشد (۲،۵).

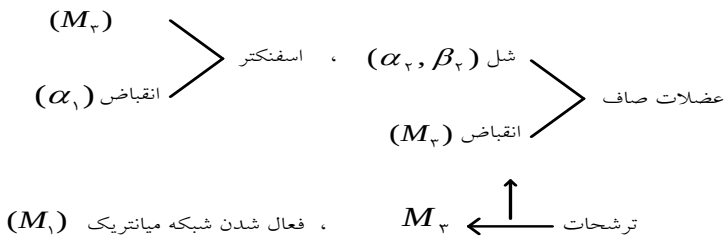
۱- چشم: میوز (M_3)، میدریاز (α_1)، شل شدن عضلات مژگانی (β)، انقباض عضلات مژگانی (M_3)

۲- قلب:

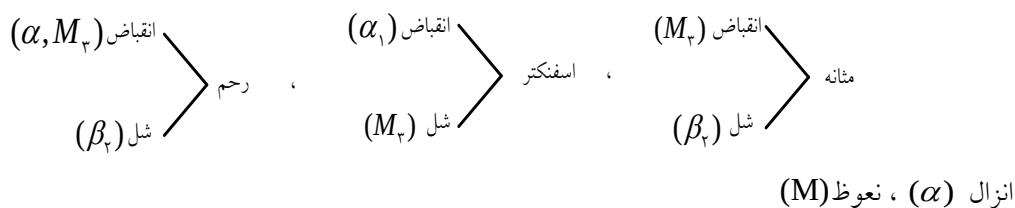


۴- عضلات صاف برنشیول: شل (β)، انقباض (M_3)

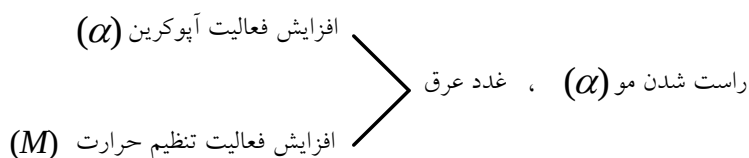
۵- گوارش :



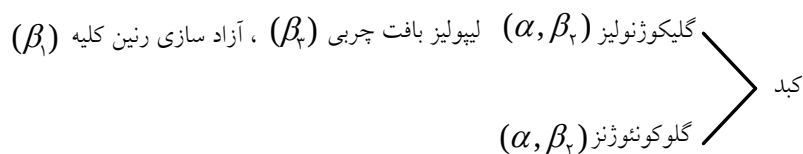
۶- ادراری-تناسلی :



۷- پوست :

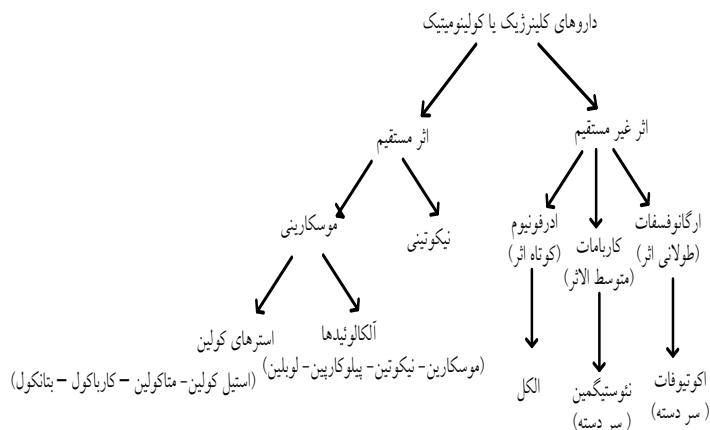


۸- متابولیک:



۹- پایانه های عصبی اتونوم: کاهش آزاد سازی نوراپی نفرین (M_e) ، کاهش آزاد سازی استیل کولین (α)

داروهای فعال کننده گیرنده های کلینرژیک و مهار کننده کولین استراز



استیل کولین سر دسته موادی است که با اثر مستقیم روی هر دو گیرنده نیکوتینی و موسکارینی عمل می کند و نئوستیگمین، سر دسته داروهای با اثر غیر مستقیم با خاصیت مهار کولین استراز است (۲).
داروهای با اثر مستقیم:

۱- استیل کولین (M,N): سریعاً توسط کولین استراز هیدرولیز می شود. مدت اثر ۳۰-۵۰ ثانیه، محلولیت کم در چربی

۲- بتانکول (M): به کولین استراز مقاوم است. مدت اثر ۲-۵/۰ ساعت، محلولیت کم در چربی

۳- کارباکول (M,N): شبیه بتانکول

۴- پیلوکارپین (M): مدت اثر ۲-۵/۰ ساعت، محلولیت بالا در چربی

۵- نیکوتین (N): مدت اثر ۲-۱ ساعت، محلولیت بالا در چربی

۶- سوکسینیل کولین (N): آگونیست های نیکوتینی چندان انتخابی عمل نمی کنند ولی آنتاگونیست های آن نسبتاً انتخابی هستند (۲).

الف-تأثیر بر بافت ها :

۱- CNS: اثرات محرک دارد، نیکوتین (بالا بردن خلق)، فیزوستیگمین (تشنج)، غلظت بیش از حد می تواند افسردگی ایجاد کند.

۲- چشم: میوز، تطابق با اثر روی عضلات مژگانی

۳- قلب : گره SA (کرونوتروپ منفی)، دهلیز (اینوتروپ منفی)، گره AV^۱ (دروموتروپ منفی)، بطن (کاهش کم در قدرت انقباض)

۴- عروق : دیلاتاسیون

۵- برونش : انقباض برونش

۶- گوارش : حرکت (↑)، اسفنکتر (شل)

۷- مثانه : انقباض عضله دترسور، شلی اسفنکتر

۸- عضلات اسکلتی : انقباض عضلات، فعال شدن صفحه انتهایی عصبی عضلانی

۹- غدد : افزایش ترشح (۲)

اتساع عروق یک پاسخ مقلد پاراسمپاتیک نمی باشد بلکه حاصل آزاد سازی EDRF^۲ با واسطه گیرنده های موسکارینی فاقدعصب در سلول های آندوتلیال است. به دنبال آن هیپوتانسیون ایجاد می شود که باعث تحریک بارورسپتورها و تحریک سمپاتیک می شود. بنابراین تجویز مقادیر کم تا متوسط مقلدهای موسکارینی باعث تائیکاردی می شود در حالی که تحریک واگ باعث برادیکاردی می شود. اثر دیگری که در پی تجویز این داروها دیده می شود ولی در تحریک اعصاب پاراسمپاتیک دیده نمی شود، تعریق تنظیم کننده حرارت توسط غدد عرق اکراین است که این یک اثر کولینرژیک سمپاتیک است (۵). اثرات تحریک عقده های نیکوتینی، به عصب دهی اتونوم یک عضو بستگی دارد. الیاف سمپاتیک در عروق خونی غالب هستند لذا فعال شدن گیرنده های نیکوتینی در اثر تحریک اعصاب پس عقده ای سمپاتیک باعث انقباض عروق می شوند. الیاف پاراسمپاتیک در سیستم گوارشی غالب هستند. داروهایی که صفحه انتهایی عصبی-عضلانی را مستقیماً فعال می کنند پرش ها و اسپاسم های عضلانی را ایجاد می کنند که با فعالیت طولانی فلج ایجاد می شود مثل حشره کش های نیکوتینی و ارگانوفسفاتها (۲).

ب- کاربردهای بالینی : آگونسیت های نیکوتینی با نحوه اثر مستقیم کاربرد درمانی ندارند به جز سوکسینیل کولین.

۱- بتانکول : ایلئوس واحتباس ادراری نوروزنیک و بعد از عمل

1- Atrioventricular

2- Endothelium-derived relaxing factor

۲- کاربانکول : گلوکوم

۳- پیلوکارپین : گلوکوم، سندروم شوگرن

۴- نیکوتین : بصورت آدامس یا بر چسب سیگار با عملکرد کندتر (ترک سیگار)

داروهای با اثر غیرمستقیم:

کاربامات و ارگانوفسفات ها استر هستند ولی ادروفونیوم یک الکل است که نیمه عمر کوتاهی دارد. همه این داروها اثر N,M دارند.

۱- ادروفونیوم: محلولیت کم در چربی، خوراکی فعال نمی باشد، مدت اثر ۱۵-۵ دقیقه، الکل

۲- نئوستیگمین: محلولیت کم در چربی، خوراکی فعال است، مدت اثر ۲-۰/۵ ساعت، کاربامات

۳- فیزوستیگمین: محلول در چربی، مدت اثر ۲-۰/۵ ساعت، کاربامات

۴- پیریدوستیگمین: محلول در چربی، مدت اثر ۸-۴ ساعت، کاربامات

۵- اکوتیوفات: محلولیت در چربی، مدت اثر ۷-۲ روز، ارگانوفسفات ها

۶- پاراتیون: محلولیت در چربی، مدت اثر ۳۰-۷ روز، ارگانوفسفات ها

الف- مکانیسم اثر: اتصال به کولین استراز و هیدرولیز آن که متعاقباً بخش الکل دارو آزاد می شود. بخش اسیدی دارو یعنی یون کاربامات و فسفات کندتر آزاد می شود. لذا از اتصال استیل کولین جلوگیری می کند. این پروسه برای کاربامات ۸-۲ ساعت طول می کشد. در ارگانوفسفات ها، یک کمپلکس فسفاتی بسیار پایدار با آنزیم ایجاد می شود که بعد از هیدرولیز اولیه، اسید فسفریک در عرض چند روز تا چند هفته آزاد می شود(۲).

ب- اثر بر بافت ها : درمحل های فاقد عصب تاثیر چندانی ندارند مثل آندوتلیوم

ج- کاربردهای بالینی:

۱- نئوستیگمین : ایلئوس و احتباس ادراری نوروژنیک و بعد از عمل

۲- نئوستیگمین، پیریدوستیگمین، ادروفونیوم : میاستنی گراو، برگشت بلوک نوروماسکولار

۳- فیزوستیگمین، اکوتیوفات : گلوکوم

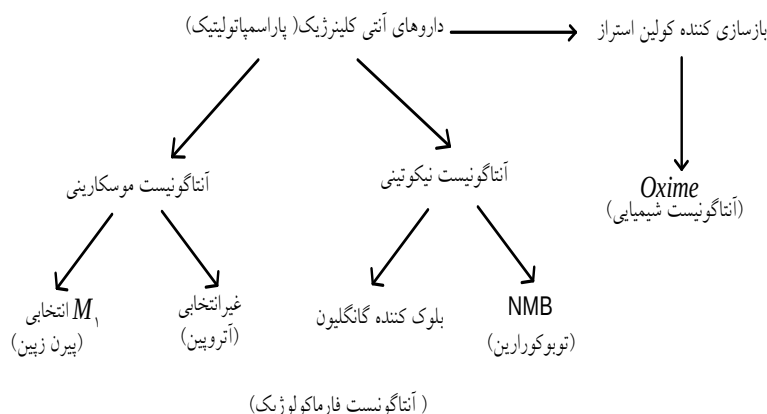
۴- کاربامات : کشاورزی

۵- مالاتیون : ضد گال، حشره کش

۶- متریفونات : ضد کرم

کاربرد اختصاصی ادروفونیوم در افتراق بحران میاستنی از بحران کلینرژیک در افراد مبتلا به میاستنی گراو است. در هر دو بحران ضعف عضلانی رخ می دهد ولی با تجویز ادروفونیوم قدرت عضلانی در میاستنی بهبودی یابد ولی در بحران کلینرژیک تشدید می شود(۲).

داروهای مهارکننده گیرنده های کولینرژیک و باز سازی کولین استراز



آنتاگونیست های موسکارینی :

الف- مکانیسم اثر : آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی هستند یعنی با تجویز مقدار بالای آگونیست میتوان بر اثر آنها غلبه کرد (۲).

ب- اثرات بر بافت ها :

۱- CNS: خواب آلودگی، دلیریوم، آمیزی ، ضد پارکینسون و بیماری حرکت

۲- چشم : سیکلوپلژی، میدریاز (بلوک M_3)

۳- برونش : برنکودیلاتور خصوصاً در حالت انقباض برونش (بلوک M_3)

۴- گوارش : کاهش پرستالتیسم (بلوک M_1 و M_3)

۵- ادراری- تناسلی : شلی مثانه، احتباس ادراری (بلوک M_3)

۶- قلب : ابتدا برادیکاردی خصوصاً در دز پایین سپس تاکیکاردی (بلوک M_2 قلب) ایجاد می شود. اثرات قلبی در دز درمانی بصورت برادیکاردی جهت فعالیت واگ مرکزی یا پیش سیناپسی و سپس تاکیکاردی می باشد که ناشی از بلوک فعالیت واگ محیطی می باشد.

۷- عروق: بلوک وازودیلاتاسیون رخ نمی دهد مگر آگونیست موسکارینی حضور داشته باشد. (بلوک M_3)

۸- غدد : کاهش ترشحات (بلوک ۳ و M_۱). روی عضلات اسکلتی اثر نمی گذارد (۳).

ج- کاربردهای بالینی :

۱- CNS : بنزتروپین، تری هگزیل فنیریل، بی پریدن ← برای درمان پارکینسون و دیستونی

اسکوپولامین ← درمان استاندارد بیماری حرکت

۲- چشم : آتروپین، هماتروپین، سیکلوپنتولات، تروپیکامید ← ایجاد میدریاز و سیکلوپلژی

۳- برونش : ایپراتروپیوم

۴- گوارش : دی سیکلومین، گلیکوپیرولات ← کاهش حرکت روده ها

۵- ادراری-تناسلی : اکسی بوتینین، گلیکوپیرولات، دی سیکلومین ← سیستیت، اسپاسم مثانه بعد از

عمل، بی اختیاری ادرار (۲،۵)

مدت اثر داروهای چشمی:

آتروپین < هماتروپین < سیکلوپنتولات < تروپیکامید

د- عوارض:

۱- تب آتروپینی: ناشی از مهار غدد عرق و ایجاد هیپرترمی (خطرناک ترین عارضه) می باشد. کاهش ترشحات عرق، بزاق و اشک، گلوکرم زاویه بسته حاد، احتباس ادرار، یبوست و تاری دید از دیگر عوارض هستند.

۲- برافروختگی ناشی از آتروپین: مکانیسم آن نامشخص است ولی در اثر وازودیلاتاسیون عروق بازوها، نیمه فوقانی تنه و سر ایجاد می شود.

۳- CNS : خواب آلودگی ، توهم، تشنج

۴- قلبی: در دزهای سمی، هدایت داخل بطنی کند می شود که احتمالاً ناشی از مهار موسکارینی نیست.

ه- کتراندیکاسیون ها:

نسبی : ۱- هیپرتروپی خوش خیم پروستات (BPH)

۲- گلوکرم زاویه بسته (۲)

آنتاگونیست های نیکوتینی :

الف- داروهای بلوک کننده گانگلیون: شبیه آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی عمل می کنند. این داروها باعث می شوند کنترل سمپاتیک تون وریدی مختل شود و هیپوتانسیون ارتوستاتیک ناشی از تجمع خون در وریدها ایجاد شود (۲).

اثرات:

۱- CNS: اثرات ضد نیکوتینی در درمان ترک سیگار و درمان سندرم توره

۲- چشم: میدریاز و سیکلوپلژی

۳- برونش: اثرات کمی دارد، در آسم ممکن است برونکودیلاتاسیون ایجاد کند.

۴- گوارش: ↓ حرکت روده ، یبوست

۵- ادراری- تناسلی: کاهش انقباض مثانه، کاهش انزال و نعوظ

۶- قلب: تاکیکاردی متوسط در جوانان، کاهش برون ده

۷- عروق: کاهش تون وریدی و آترپول، هیپوتانسیون، هیپوتانسیون ارتوستاتیک

۸- غدد: کاهش ترشحات

روی عضلات اسکلتی اثری ندارند

ب- داروهای بلوک کننده نوروماسکولار: برای شل کردن عضلات اسکلتی حین جراحی کاربرد دارند.

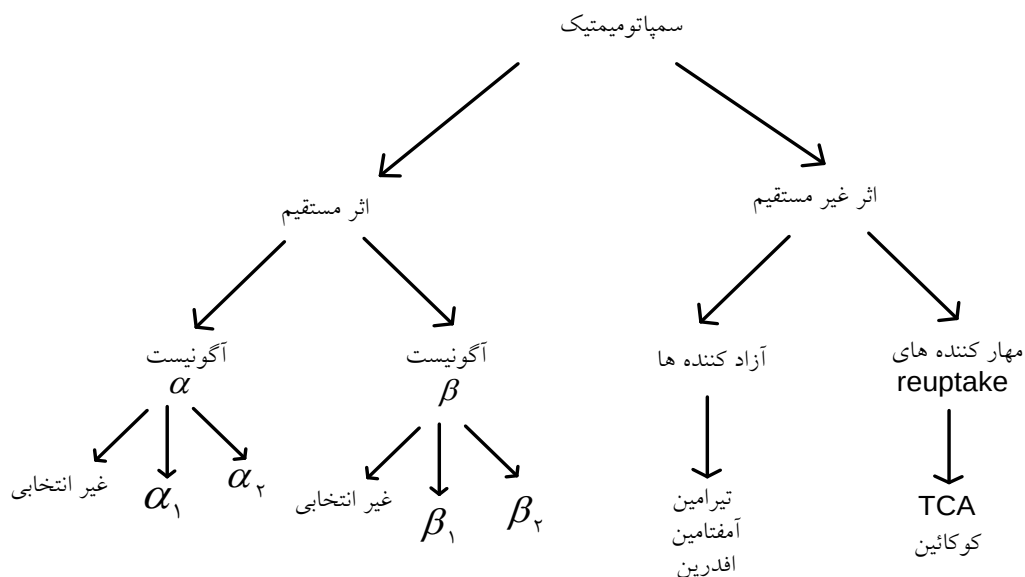
۱- غیر دپلاریزان: سر دسته آنها توپوکورارین می باشد که مهار کننده رقابتی گیرنده های نیکوتینی در صفحه انتهایی است و فلج شل ناشی از آن ۶۰-۳۰ دقیقه طول می کشد. پانکرونیوم (طولانی اثر)، وکرونیوم (متوسط اثر) و آتراکرونیوم (متوسط اثر) هستند.

۲- دپلاریزان: گرچه آگونیست های نیکوتینی هستند (نه آنتاگونیست) ولی فلج شل ایجاد می کنند. ابتدا فاسیکولاسیون ایجاد می شود ولی دپلاریزاسیون مداوم باعث شلی عضله می شود مثل سوکسینیل کولین که توسط کولین استراز کاذب پلاسمایی هیدرولیز می شود (۲،۵).

داروهای باز سازی کننده کولین استراز

آنتاگونیست شیمیایی هستند. این ملکول ها یک گروه اکسیم دارند که میل ترکیبی زیادی به اتم فسفر ارگانوفسفات ها دارند. این داروها اگر به موقع تجویز شوند می توانند به مهار کننده متصل شوند و آن را از آنزیم جدا کنند در نتیجه آنزیم بازسازی می شود مثل پرایدوکسیم (۲).

مقلدهای سمپاتیک



اپی نفرین ($\alpha_{1,2}$, $\beta_{1,2}$) نوراپی نفرین ($\alpha_{1,2}$, β_1)

فنیل افرین ($\alpha_1 > \alpha_2$) کلونیدین ($\alpha_2 > \alpha_1$)

ایزوپروترنول ($\beta_1 = \beta_2$) دوبوتامین ($\beta_1 > \beta_2$)

تربوتالین ($\beta_2 > \beta_1$) دوپامین و بروموکرپتین (D')

$\beta_2 > \beta_1$: تربوتالین، آلبوترول، ریتوردين

$\alpha_2 > \alpha_1$: کلونیدین، متابولیت متیل دوپا

$\alpha_1 > \alpha_2$: فنیل افرین، میدودرین (۲،۵)

تاثیر بر اعضای بدن :

۱- CNS : کاتکول آمین ها به مقدار قابل توجهی به CNS وارد نمی شوند. آمفتامین به CNS وارد می شود و ایجاد اثرات محرک می کند که احتمالاً ناشی از آزاد سازی دوپامین است.

۲- چشم : فنیل افرین میدریاز ایجاد می کند (α_1) ولی بر تطابق چشم اثر ندارند. آگونیست های غیرانتخابی α و انتخابی α_2 فشار داخل چشم را کاهش می دهند (اولی با افزایش خروج زلالیه و دومی با کاهش ساخت زلالیه).

۳- برونش: برونکودیلاتور (β_2)

۴- گوارش : مهار آزاد سازی انسولین (α_2)، تحریک گلیکوژنولیز (β_2)، تحریک آزاد سازی انسولین (β_2)، عضلات صاف را شل می کنند (α, β)، کاهش ترشح آب و نمک به روده (α_2)

۵- ادراری-تناسلی: شل شدن عضلات رحم (β_2)، آزاد سازی رنین کلیوی (β)، انقباض اسفنکتر مثانه (α)

۶- عروق:

α_1 : افزایش انقباض عروق و فشار خون و برادیکاردی رفلکسی (مثل فنیل افرین)

α_2 : تجویز وریدی یا موضعی باعث ایجاد انقباض عروق می شود اما در صورت تجویز خوراکی در CNS تجمع می کنند و هیپوتانسیون ایجاد می کنند مثل کلونیدین.

β_2 : انقباض آرتریول ها درعضله اسکلتی و فشار خون شریانی را کاهش می دهد مثل تربوتالین .

D_1 : اتساع عروق کلیوی و احشایی را باعث می شود.

۷- قلب: اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت (β_1)،

افزایش سرعت ضربان ساز قلب و هدایت گره AV (β)

۸- متابولیک: افزایش ترشح رنین (β_1)، افزایش ترشح انسولین (β_2)، تحریک گلیکوژنولیز (β_2)،

هیپرگلیسمی و هیپرکالمی سپس هیپوکالمی، تشدید لیپولیز (β)، مهار لیپولیز (α_2)

۹- تاثیر ویژه بر دستگاه قلبی-عروقی :

نوراپی نفرین (α, β_1): هیپرتانسیون و برادیکاردی رفلکسی ایجاد می شود. نوراپی نفرین برخلاف اپی نفرین و ایزوپروتینول باعث افزایش مختصر در فشار خون می شود.

فنیل افرین (α): برادیکاری ایجاد می‌کند.

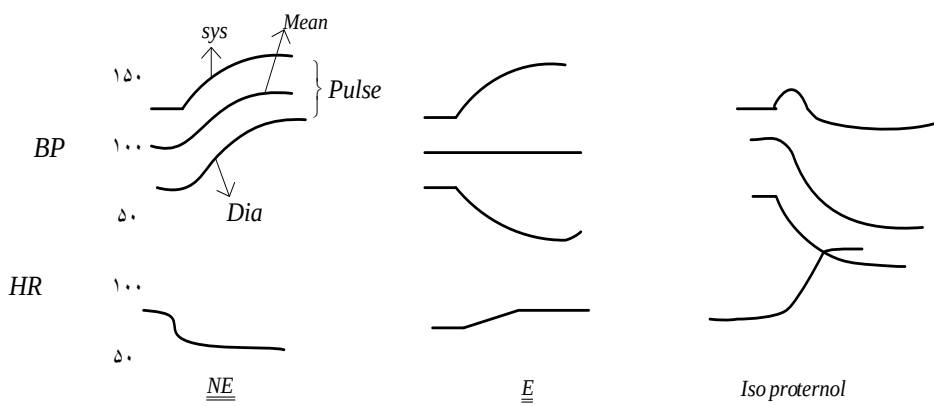
ایزوپرتنول (β): تاکیکاردی ایجاد می‌کند.

اپی نفرین (α, β): تاثیر آن بر فشارخون وابسته به دز است. در دز پایین اثر β بیشتری دارد (شبیه ایزوپرتنول) و در دز بالا اثر α بیشتری دارد (شبیه نوراپی نفرین).

نکته: فنیل افرین هیپرتانسیون متوسط و برادیکاردی ایجاد می‌کند شبیه نوراپی نفرین که هیپرتانسیون شدید و برادیکاردی ایجاد می‌کند. فنیل افرین بر ضربان قلب در قلب پیوندی اثر ندارد.

۱۰- سایر اثرات: راست شدن مو (α_1)، مهار آزاد سازی ناقل های عصبی در ترمینال های عصبی و تجمع پلاکتی (α_p)، ترمور (β_r)

تاثیر کاتکول آمین ها بر فشارخون و ضربان قلب



کاربردهای بالینی :

۱- آنافیلاکسی: درمان انتخابی اپی نفرین است.

۲- CNS: آمفتامین برای نارکولپسی، اختلال کمبود توجه و کاهش وزن کاربرد دارد.

۳- چشم: فنیل افرین باعث ایجاد میدریاز، کاهش خارش و احتقان ملتحمه می شود ولی عضله مژگانی را فلج نمی کند.

اپی نفرین، دی پیوفرین ← گلوکوم

آپراکلونیدین، بریمونیدین (α_r) ← گلوکوم

۴- برونش: تربوتالین، آلبوترول، متاپروترنول (β_2)، سالمترول (β_2)، ابی نفرین (آسم)، ایزوپترنول (آسم)

۵- قلب و عروق:

الف- اختلالاتی که در آنها افزایش جریان خون مطلوب است: CHF^1 و شوک (β_1) چون افزایش برون ده و کاهش پس بار قلبی می دهند.

ب- اختلالاتی که در آنها کاهش جریان خون و افزایش فشار خون مطلوب است (α_1): برای اثرات موضعی ضد احتقان، توقف خونریزی، شوک نخاعی کاربرد دارد ولی تجویز این منقبض کننده های عروقی، شوک ناشی از سپسیس یا MI^2 را تشدید می کند چون باعث افزایش پس بار قلبی و کاهش خونرسانی می شوند.

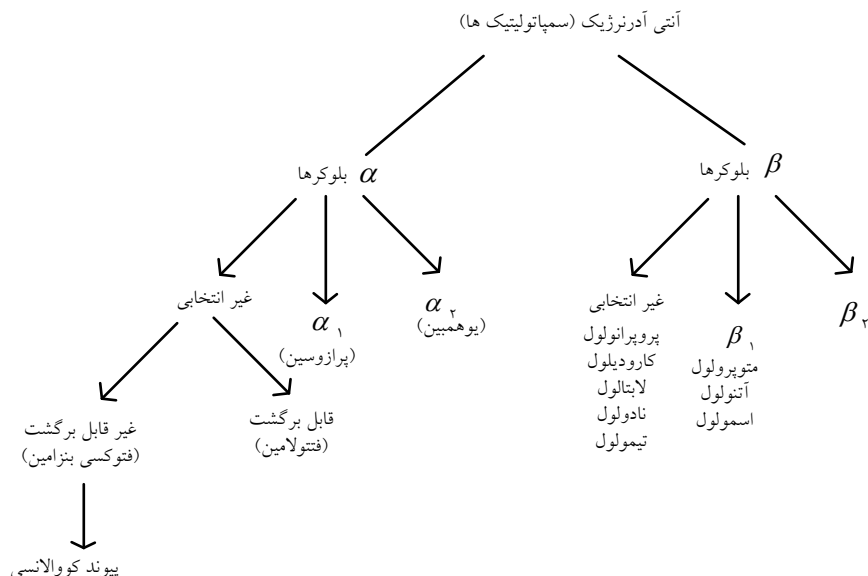
آگونیست های α اغلب همراه با بی حس کننده های موضعی تجویز می شوند تا داروی بی حسی زیاد وارد گردش خون نشود. (۲)

۶- دستگاه ادراری-تناسلی:

ریتوردین، تربوتالین (β_2) ← سرکوب زایمان زودرس

افدرین ← درمان شب ادراری و بی اختیاری ادرار

مهارکننده های گیرنده های آدرنژیک

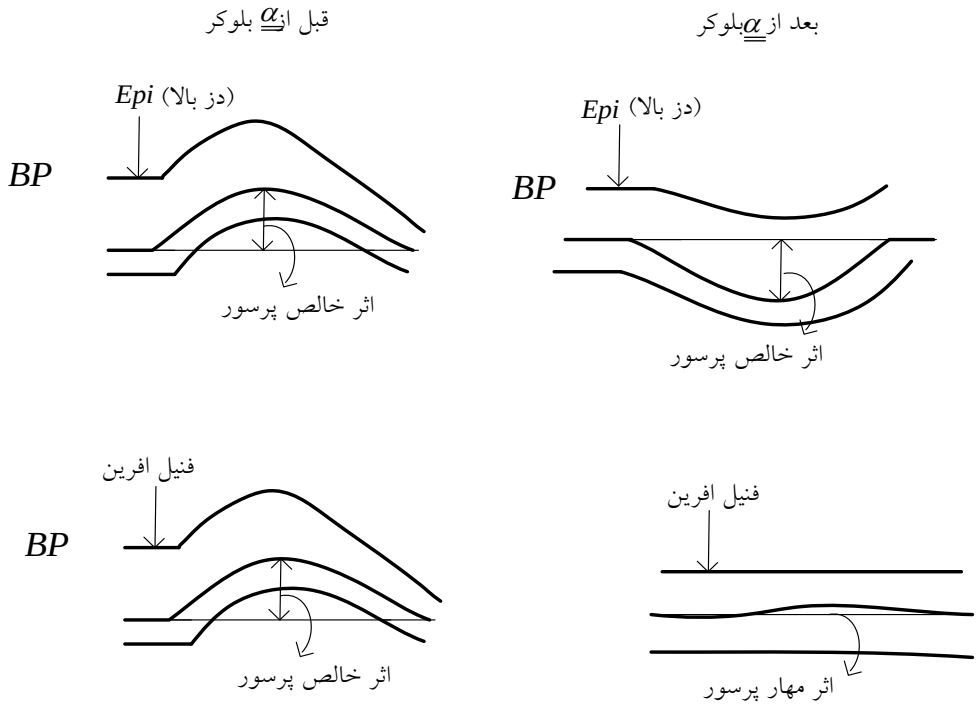


α بلوکرها: همه این داروها آنتاگونیست رقابتی هستند به جز فنوکسی بنزامین.

الف- اثرات:

۱- **مهار کننده های غیرانتخابی:** مهمترین اثر آنها، اثرات قلبی-عروقی است (کاهش تون عروقی و کاهش فشار شریانی و وریدی) ولی اثر مستقیم روی قلب ندارند. به دنبال آن تائیکاردی رفلکسی ایجاد می شود که ممکن است شدید باشد (۲،۵).

معکوس شدن اثر اپی نفرین: به معکوس شدن اثر دزهای متوسط تا زیاد اپی نفرین بر فشار خون در فردی که قبلاً یک α بلوکر دریافت کرده است گفته می شود. اثر افزایش فشار خون با واسطه گیرنده های α و اثر کاهنده فشار خون با واسطه گیرنده های β صورت می گیرد. این اثر با فنیل افرین یا نوراپی نفرین دیده نمی شود چون بر گیرنده های β اثر ندارند. این پدیده در داروهایی که یک اثر α بلوگری دارند نیز دیده می شود مثل فنوتیازین و آنتی هیستامین ها. همانطور که در اشکال دیده می شود پاسخ به اپی نفرین معکوس میشود یعنی میانگین فشار خون کاهش می یابد ولی پاسخ به فنیل افرین سرکوب می شود نه معکوس چون آگونیست خالص گیرنده α است.



۲- مهارکننده های انتخابی α :

پرازوسین α_1 تاکیکاردی کمتری نسبت به مهارکننده های غیر انتخابی ایجاد می کند (۲،۵).

ب - کاربرد های بالینی

۱- مهارکننده های غیر انتخابی α :

(a) درمان قبل از جراحی بیماران فتوکروموسیتوما: فنوکسی بنزامین و فنتولامین

(b) درمان تومور کارسینوئید: فنوکسی بنزامین

(c) درمان ماستوسیتوز: فنوکسی بنزامین

(d) رفع ایسکمی و نکروز بافتی ناشی از تزریق موضعی نوراپی نفرین : تزریق فنتولامین به ناحیه ایسکمیک

(e) درمان هیپرتانسیون ناشی از سوء مصرف آمفتامین و کوکائین

(f) درمان بازگشت مجدد هیپرتانسیون (HTN rebound) ناشی از قطع کلونیدین : فنتولامین

(g) درمان اختلال نعوظ : فنتولامین، یوهمبین

(h) درمان پدیده رینود(ندرتاً)

۲-مهارکننده انتخابی α : پرازوسین در درمان هیپرتانسیون، احتباس ادراری در BPH کاربرد دارد.

ج-عوارض: هیپوتانسیون ارتوستاتیک، تاکیکاردی رفلکسی. پس اولین دز α_1 بلوکرها باید به میزان کم و قبل از خواب تجویز شود(۲).

β بلوکرها: تمامی آنها آنتاگونیست های رقابتی فارماکولوژیک هستند.

الف-طبقه بندی و مکانیسم اثر:

۱-اثرانتخابی بر گیرنده ها :

β_1 بلوکر ← اسبوتولول، متوپرولول، آتنولول، اسمولول

β بلوکر غیرانتخابی ← ایندرال، تیمولول، نادولول

α, β بلوکر ← کارودیلول، لابتالول

β_3 بلوکر ← نیبولول(وازدیلاتور با واسطه NO^1)(۶)

۲- فعالیت آگونیست نسبی (مقلد سمپاتیک): مثل اسبوتولول و لابتالول که ممکن است در درمان برخی از بیمارها مثل آسم مفید باشند.

۳- اثر بی حس کننده موضعی(فعالیت تثبیت کننده غشاء^۲): اسبوتولول، پیندولول، لابتالول، متوپرولول، پروپرانولول.البته استفاده از آنها در چشم بعلت خطر ایجاد زخم قرنیه نامطلوب است. تیمولول این اثر را ندارد(۲،۵).

۴- محلولیت در چربی: حداکثر توسط ایندرال مشاهده می شود بعد تیمولول، پیندولول، متوپرولول، لابتالول(۲)

ب- کاربردهای بالینی : اکثر کاربرد درمانی آنها قلبی-عروقی است(۵).

۱- هیپرتانسیون :ایندرال، آتنولول، متوپرولول، لابتالول، نیبولول

۲- آنژین صدری : ایندرال، آتنولول، متوپرولول

۳- پروفیلاکسی آریتمی بعد از MI : ایندرال، متوپرولول

1- Nitric Oxide

2- Membrane Stabilizing Activity

- ۴- تاکیکاردی فوق بطنی (SVT) : ایندرال، اسمولول
 - ۵- نارسای قلبی : کارودیلول، لابتالول، متوپرولول (کاهش مورتالیتی، البته فرم مزمن نه حاد)
 - ۶- کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (H-CMP) : ایندرال (کاهش سرعت انقباض قلب)
 - ۷- میگرن، ترمور، تیروتوکسیکوز: ایندرال
 - ۸- گلوکوم : تیمولول (کاهش ترشح زلالیه)
 - ۹- فنوکروموسیتوما: لابتالول
- ج- عوارض:
- ۱- قلبی - عروقی : CHF، برادیکاری، بلوک AV
 - ۲- تشدید آسم
 - ۳- کاهش ترشح انسولین
 - ۴- علائم هشدار دهنده هیپوگلیسمی را ماسکه می کنند.
 - ۵- هیپوگلیسمی
 - ۶- خواب آلودگی
 - ۷- تاکیکاردی وعود آنژین در قطع ناگهانی (۲)

فصل دوم

ارزیابی اولیه بیمار با مسمومیت دارویی

اصول ارزیابی اولیه در بیماران با مسمومیت دارویی

سم (poison) به ماده مضرى اطلاق می شود که باعث آسیب و یا مرگ می شود بنابراین مسمومیت (poisoning) یک علامت شناسایی بالینی و غیر عمدی است. در مقابل مصرف بیش از اندازه (overdose) تماس با مواد توکسیک بصورت عمدی است که به قصد سوء مصرف و یا خودکشی است (۱).

کارایترایهای مصرف دارویی بصورت غیر رسمی (Non Toxic) به این صورت است:

- ۱- تماس فقط با یک ماده باشد.
 - ۲- نوع ماده مشخص باشد.
 - ۳- تماس غیر عمدی باشد.
 - ۴- روش تماس مشخص باشد.
 - ۵- مقدار تقریبی ماده مشخص باشد.
 - ۶- در مدت تحت نظر فرد بدون علامت باشد.
 - ۷- پیگیری بیمار به راحتی قابل انجام باشد.
 - ۸- برچسب ماده نباید نشانگر یک سمیت خطرناک باشد (۴،۷).
- مسمومیت سومین علت شایع مرگ و میر در آمریکا را شامل می شود که در اغلب موارد با افزایش آگاهی و آموزش قابل پیشگیری هستند. بروز آن در سالهای اخیر ۳۰۰ درصد افزایش داشته است (۸). علائم حیاتی در مسمومیت های پزشکی نقش مهمی را بازی می کند ولی در صورت نرمال بودن یا پایدار بودن، غیر اختصاصی هستند. در سنین مختلف علایم حیاتی متفاوت هستند. در یک فرد بالغ (>۱۶ سن)، میزان نرمال آنها به این صورت می باشد :

$$Bp = 120/80, PR = 60-100, RR = 12-20, T = 36-38^{\circ}C (95-100/4^{\circ}F)$$

توکسیدروم (Toxidrome) یا سندرم توکسیک (Toxic syndrome) ترکیبی از علائم حیاتی بیمار و تظاهرات بالینی آشکار ارگانهای انتهایی (end-organ) می باشند که تشخیص مسمومیت مربوط به آن خانواده را مطرح می کند و در تشخیص و درمان مسمومیت کمک کننده می باشد. علائمی (signs) که از نظر بالینی مفید هستند شامل وضعیت هوشیاری، اندازه مردمک، پوست (خشکی یا تعریق)، غشاء های مخاطی، سیستم گوارشی (پریتالتیسم) و ادراری- تناسلی می باشد (۴).

این سندرم های بالینی از نظر V/S^۱ و MS^۲ به صورت زیر می باشند:

BP ^۱	PR ^۵	RR ^۴	T ^۳	MS	
↑	↑	NL	↑	دلیریوم	آنتی کلینرژیک
NL	NL	↑	NL	نرمال تا افسرده	کلینرژیک
↓	↓	↓	↓	افسرده	اتانول
↓	↓	↓	↓	افسرده	اپیوئید
↑	↑	↑	↑	آژیته	سمپاتومیمتیک
↑	↑	↑	↑	آژیته، عدم آگاهی	ترک اتانول
↑	↑	NL	NL	نرمال تا اضطراب	ترک اپیوئید

در صورت مصرف توکسین های متعدد، فرد ممکنست تظاهرات کامل یک سندرم توکسیک را بروز ندهد بنابراین در صورت بروز تظاهرات نسبی و ناکامل سندرم های توکسیک، این مساله بیانگر شدت کمتر بیماری نمی باشد و اهمیت آن نیز کمتر نیست. در مسمومیت با فنوتیازین ها و TCA هیپوتانسیون و تاکیکاردی داریم در حالی که در ارگوتامین هیپرتانسیون و برادیکاری داریم (۱،۳،۵،۶،۹). تظاهرات بالینی و یافته های آزمایشگاهی نیز در افتراق مسمومیت ها کمک کننده هستند که شامل موارد زیر هستند:

آژیتاسیون: آنتی کلینرژیک، هیپوگلسیمی، سندرم ترک اتانول، فن سیکلیدین (PCP^۷)، سمپاتومیمتیک آلوپسی: سلنیم، رادیوترای، داروهای شیمی درمانی آلکیله کننده، تالیم آتاکسی: اتانول، مونواکسید کربن (CO^۸)، کاربامازپین، بنزودیازپین (BZ^۹)، لیتیم، جیوه، هیپوگلسیمی، فنی توئین، NO

-
- 1- Vital Signs
 - 2- Mental Status
 - 3- Temperature
 - 4- Respiratory Rate
 - 5- Pulse Rate
 - 6- Blood Pressure
 - 7- Phencyclidine
 - 8- Carbon Monoxide
 - 9- Benzodiazepine

کوری یا کاهش حدت بینایی: مواد سوزاننده، کوکائین، متانول، تالیم، کینین، سیس پلاتین

پوست آبی: آمبودارون، نقره، مت هموگلوبین، جوهر

بیوست: آنتی کلینرژیک، سرب، بوتولسم، اپیوئید، تالیم (شدید)

کری/وزوز گوش: آمینوگلیکوزید، سیس پلاتین، فلزات، دیورتیک قوس هنله، سالیسیلات، کینین

دیافورز: کلینرژیک، آفتامین، سندرم ترک اپیوئید، هیپوگلیسمی، سندرم سروتونین، سالیسیلات، سندرم ترک اتانول، سمپاتومیمتیک

اسهال: آرسنیک، رادیوتراپی، سندرم ترک اپیوئید، لیتیم، آهن، کلشی سین، کلینرژیک، مسهل، محرک های بوتانیک (گیاهی)، اسید بوریک (آبی - سبز)

اختلال حس یا پارسازی: کوکائین، آرسنیک، آکریلامید (Acrylamide)، کلشی سین، تالیم، ماهی Ciguatera

تغییر رنگ لثه: آرسنیک، بیسموت، هیپروتیامینوز A، سرب، جیوه

هالوسیناسیون: آنتی کلینرژیک، آگونست دوپامین، ارگوتامین، اتانول، سندرم ترک اتانول، LSD، سمپاتومیمتیک، تریپتامین، PCP

سر درد: مونواکسیدکربن، هیپوگلیسمی، MAOI^۲ و تداخلات غذایی، سندرم سروتونین

اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا (MUDPILES): اورمی، کتواسیدوز دیابتی و الکلی، گرسنگی، اتانول، متفورمین، پارآلدئید، آهن، ایزونیاژید، سیانید، اتیلن گلیکول، سالیسیلات، تولوئن، مهار کننده های پروتئاز، اسیدوز لاکتیک

میوز: کلینرژیک، کلونیدین، اپیوئید، PCP، فنوتیازین

میدریاز: آنتی کلینرژیک، بوتولسم، سمپاتومیمتیک، سندرم ترک اپیوئید

نیستاگموس: باربیتورات، اتانول، لیتیم، MAOI، PCP، کاربامازپین، فنی توئین، کینین، مونواکسید کربن

پورپورا: جونده کش های ضدانعقادی، کورتن، هپارین، وارفارین، کلپیدگرو، مارگزیدگی، کینین، سالیسیلات

رادیوپاک: فلزات، آرسنیک، کلرال هیدرات، هیدروکربن هالوژنه، قرص های روکش دار

1- Lysergic acid diethylamide

2- Monoamine oxidase inhibitor

پوست قرمز: آنتی کلینرژیک، نیاسین، اسید بوریک، ونکومايسين، دی سولفیرام، ماهی Scombroid، نیاسین

رابدومیولیز: مونواکسید کربن، سمپاتومیمتیک، مهار کننده ^۱HMG-CoA ردوکتاز

افزایش بزاق: مواد سوزاننده، آرسنیک، کلینرژیک، کتامین، جیوه، PCP، استریکنین

تشنج: مونواکسید کربن، بوپروپیون، قارچ Gyromitra، هیپوگلیسمی، متیل گزانتین ها، سندرم ترک اتانول، ایزونیاژید

ترمور: آرسنیک، آنتی پسیکوز، مونواکسید کربن، کلینرژیک، اتانول، جیوه، لیتیم، سمپاتومیمتیک، لووتیروکسین، متیل برومید

ضعف: بوتولسم، دیورتیک، منیزیوم، تولوئن، صدف، استروئید

پوست زرد: دی نیتروفل، استامینوفن (دیررس)، کاروتن، قارچ آماتوکسین، سیگار، اسید پیکریک

ناول (Bullae): کموتراپی، باربیتورات، سوختگی، مار گزیدگی، مونواکسید کربن (۳،۴،۷)

فشار خون (BP): xenobiotic ها از چهار طریق باعث ایجاد هیپوتانسیون می شوند:

۱- کاهش مقاومت محیطی

۲- کاهش انقباض قلب

۳- دیس ریتمی

۴- کاهش حجم داخل عروقی

مسمومیت با MAOI می تواند انواع اختلالات در BP ایجاد کند (↑ - ↓ یا نرمال).

داروهایی که باعث هیپوتانسیون می شوند شامل موارد زیر هستند :

α بلوکر، α_1 آگونیست، ^۲ ACEI، ^۳ ARB، آنتی آریتمی، ^۴ CCBs، TCA، سیانید، الکل ها، آهن،

متیل گزانتین، نیترات، ^۵ PDSI، اپیوئیدها، هیپنوتیک سداثیو، فتوتیازین، β بلوکر

1- 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase

2- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

3- Angiotensin Receptor Blocker

4- Calcium Channel Blockers

5- Phosphodiesterase inhibitor

داروهایی که باعث هیپرتانسیون می شوند شامل موارد زیر هستند :

ارگوتامین، سرب (مزم)، PCP، سمپاتومیمتیک، کوکائین، آمفتامین، یوهمبین، نیکوتین، ترکیب MAOI با دارو یا غذای تیرامین دار (۱،۳،۴)

سرعت ضربان (PR): گرچه شریان کاروتید به آسانی قابل لمس است ولی درنوزادان و بالغین بالای ۶۰ سال، شریان براکیال ارجح است. به ازای هر یک درجه سانتیگراد ($1.8^{\circ F}$) افزایش دمای بدن، ضربان قلب حدود ۸ تا افزایش می یابد (۳،۴). آریتمی بطنی در جوانان میتواند بیانگر مسمومیت با کوکائین باشد. حضور ریتم فیبریلاسیون دهلیزی در افراد با مسمومیت الکلی دیده می شود که به آن سندرم قلبی تعطیلات (Holiday Heart Syndrome) گفته می شود (۱).

داروهایی که باعث برادیکاردی می شوند شامل موارد زیر هستند :

α_1 آگونسیت، β بلوکر، دیگوکسین، باکلوفن، CCBS، اپیوئید، ارگوتامین، ciguatera، استروئید، هیپوترمی

داروهایی که باعث تاکیکاردی می شوند شامل موارد زیر هستند :

آنتی کلینرژیک، سمپاتومیمتیک، لووتیروکسین، یوهمبین، TCA، آهن، اتانول و دی سولفیرام، متیل گزانتین، PCP، فتوتیازین، سندرم ترک اتانول، هیپنوتیک سداتیوها (۳،۴)

سرعت تنفس (RR): اختلال تنفس بدنبال مسمومیت شایع است. تنفس کوسمول در مسمومیت با سالیسیلاتها و هیپروتیلیاسیون بدنبال مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول دیده می شود (۱). داروهایی که باعث برادی پنه می شوند:

α_1 آگونسیت، سم بوتولینوم، اتانول و الکل ها، GHB، حشره کش، هیپنوتیک سداتیو داروهایی که باعث تاکی پنه می شوند:

سمپاتومیمتیک، سالیسیلات و نیکوتین (زودرس)، متیل گزانتین، سیانید، اپی نفرین، هیدروژن سولفات، اتیلن گلیکول، متانول، داروهای دخیل در ایجاد متهموگلوبینمی یک الگوی پیشرفت تنفس از تند به کند شدن در مسمومیت با مونواکسید کربن یا سیانید مشاهده می شود (۳،۴).

دمای بدن (T): روش استاندارد تعیین دمای بدن به ویژه در افراد آژیته، استفاده از ترمومترهای رکتال با پروب غیر شیشه ای است. دمای مرکزی یا عمق داخلی بدن $37 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ می باشد. هیپوترمی به دمای کمتر از 35 درجه سانتیگراد یا 95 درجه فارنهایت و هیپرترمی به دمای بیشتر از 38 درجه سانتیگراد یا 100.4 درجه فارنهایت گفته می شود. هیپرترمی تهدید کننده حیات به دمای بالای 41.1 درجه سانتیگراد یا 106 درجه فارنهایت گفته می شود که در گرمزدگی (Heat stroke)، هیپرترمی بدخیم، NMS^1 ، آژیتاسیون پسیکوموتور دیده می شود. تب های ناشی از دارو با شروع مصرف دارو ایجاد می شوند و بعد از $48-96$ ساعت از قطع دارو رفع می شوند. یک الگوی هیپرترمی شایع در اورژانس این است که فرد بعد از افزایش دمای بدن به دنبال آژیتاسیون و تشنج، دمای بدن وی نرمال می شود که به آن فرونشستن تب (Defervescence) گفته می شود (۳، ۴).

داروهایی که باعث ایجاد هیپرترمی می شوند:

آنتی کلینرژیک، علف کش کلروفنوکسی، دی نیتروفلن، MAOI، هیپرترمی بدخیم، PCP، NMS، سالیسیلات، سندرم ترک الکل، سندرم سروتونین، سمپاتومیمتیک ها، لووتیروکسین، LSD

داروهایی که باعث ایجاد هیپوترمی می شوند:

مونواکسیدکربن، اتانول، اپیوئید، کاربامازپین، داروهای هیپوگلیسمیک، α_2 آگونیست، هپنوتیک سداتیوها خصوصاً باربیتوراتها، کمبود ویتامین B_1 (۱، ۳، ۴)

اصول مدیریت بیماران مسموم (Management)

در ارزیابی این بیماران بسان سایر بیماران بدحال ابتدا^۱ ABC و سپس علائم حیاتی (V/S) چک می‌شود. درصد اشباع اکسیژن با پالس اکسی متری ($P.O^3$) و قند خون بیمار با گلوکومتری بررسی می‌شود. بیمار مونیتورینگ قلبی ($C.M^4$) شود.

بعد از رفع هیپوکسی در صورت وجود هیپوگلیسمی نحوه درمان به این صورت است:

D50W 2cc/Kg or 1 g/Kg

اگر علائم مسمومیت با ترکیبات اپیوئیدی (ترياد دپرسیون مغزی و تنفسی، میوز) وجود داشت نالوکسان تا حداکثر ۱۰ میلی گرم تجویز می‌شود:

Naloxane (Narcan) 0.01 mg/Kg

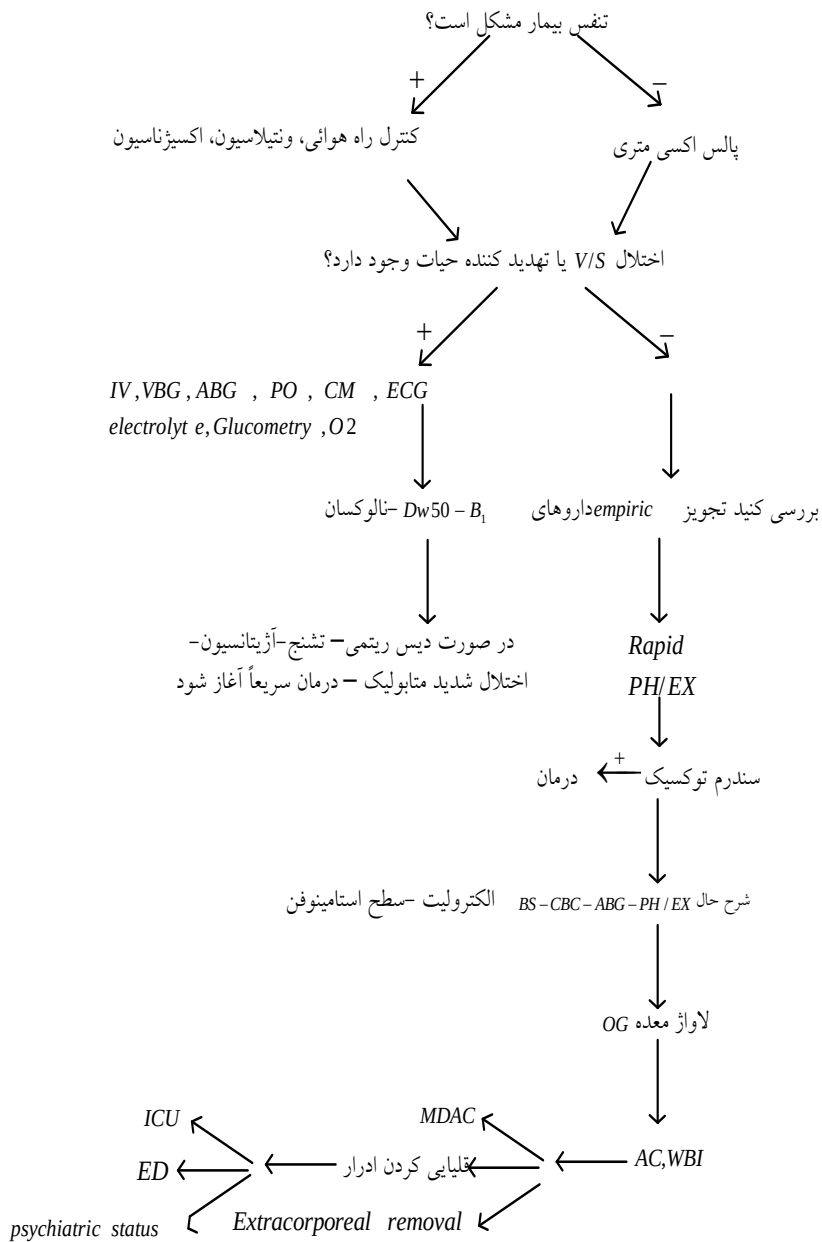
بعلت ایجاد سندرم ترک باید اندامهای بیمار بسته شود (Extremity Restraints)(۱،۷).

در مواردی که نیمه عمر دفعی دارو زیاد است مثل متادون میتوان از نالمفن (Nalmefen) به جای نالوکسان استفاده کرد چون نیمه عمر دفعی آن برخلاف نالوکسان زیاد است (۹).

تجویز تیامین در افراد الکلیک توصیه می‌شود. دز آن ۱۰۰ میلی گرم است و بهتر است قبل از دکستروز برای جلوگیری از انسفالوپاتی ورنیکه تزریق شود. گرچه اصل این موضوع زیر سوال است (۱). با توجه به دردسترس نبودن تیامین در ایران بصورت تزریقی می‌توان از ده آمپول ب کمپلکس بصورت جایگزین استفاده کرد.

الگوریتم برخورد بصورت زیر است (۳۲):

-
- 1- Airway, Breathing, Circulation
 - 2- Vital Signs
 - 3- Pulse Oximetry
 - 4- Cardiac Monitoring



ارزیابی اولیه بیمار با شک با تماس دارویی

الف-بیمار با AMS :

در صورتی که از لحاظ بالینی اندیکاسیون داشته باشد اندازه گیری کربوکسی هموگلوبین (COHB) برای تشخیص تریاد مسمومیت با مونواکسیدکربن ضروری است. حرارت بدن با ترمومتر رکتال اندازه گیری شود. هیپرترمی تهدید کننده حیات بیشتر از $105^{\circ F}$ یا $T > 40.5^{\circ C}$ معمولاً با لمس کردن بیمار مشخص می شود. دمای بدن این افراد باید بلافاصله با غوطه ور کردن (immersion) در آب یخ به حدود $101.5^{\circ F}$ یا $T = 38.7$ کاهش داده شود. برای افراد با تلاش بالقوه جهت خودکشی و مسمومیت های چند دارویی باید بطور روتین یک سطح خونی استامینوفن فرستاده شود (۳۲).

تشنج ناشی از xenobiotics به سه گروه تقسیم می شود:

- ۱- تشنج هایی که به درمان استاندارد پاسخ می دهند (مثل BZ)
- ۲- تشنج هایی که به درمان استاندارد پاسخ نمی دهند و نیاز به تجویز آنتی دوت اختصاصی دارند مثل ایزونیاژید

۳- بیماران در ظاهر با قطع فعالیت تونیک کلونیک به نظر می رسد که تشنج آنها قطع شده است ولی فعالیت الکتریکی تشنج در مغز آنها کماکان ادامه دارد مثل هیپوگلیسمی، مسمومیت با مونواکسیدکربن دره دقیقه اول ارزیابی بیماران مسموم که با AMS^۱ مراجعه می کنند چهار درمان در صورت داشتن اندیکاسیون انجام شود:

۱- سرم دکستروز ۵۰ درصد (D50w)

۲- ویتامین تیامین یا B_۱

۳- نالوکسان

۴- اکسیژن با جریان (Flow) بالا (8-10 lit / min)

۲ GCS گرچه در افراد با AMS یک اندازه گیری مفید برای ارزیابی تغییرات وضعیت نورولوژیک است ولی هرگز برای ارزیابی پراگنوز استفاده نمی شود. پس ارزیابی مکرر بیماران توصیه می شود (۴).
اجتناب از اشتباه : در بیماران با AMS جهت درمان با ترکیبات ۴ تایی فوق شرح حال به تنهایی اندیکاسیون قابل اعتمادی نمی باشد. در بیمار با مسمومیت مشکوک یا ناشناخته جهت درمان هیپوتانسیون

1- Altered Mental Status

2- Glasgo Coma Scale

قبل از تجویز مایعات یا ارزیابی فشار پرشدگی، از تجویز وازوپرسور اجتناب کنید. استناد کردن یک AMS به الکل به خاطر بوی تنفس بیمار بسیار خطرناک و اشتباه می باشد. متابولیسم الکل نسبتاً ثابت و با سرعت $15-30\text{mg/dl/h}$ می باشد.

بنابراین طبق یک قانون کلی، بیمارانی کومایی که بعد از ۴-۳ ساعت از ورودشان به اورژانس کماکان با تحریک بیدار نمی شوند (Unarousable) باید از نظر آسیب های ساختمانی CNS و دیگر علل توکسیک و متابولیک برای AMS بررسی شوند تا خلاف آن ثابت شود. در این موارد حتماً اسکن مغزی (Brain CT) انجام شود. بوی میوه ای در شرایط کتواسیدوز دیابتی و الکلی، ایزوپروپیل الکل در تنفس استشمام می شود که ناشی از بوی کتون است. بوی تند نعنای روغن wintergreen روی پوست یا تنفس بیانگر مسمومیت با متیل سالیسیلات می باشد.

ب- بررسی های اضافی در بیماران با سطح هوشیاری (MS) نرمال: بسان سایر وضعیت های بالینی، شرح حال، معاینه بالینی و ارزیابی های آزمایشگاهی ممکن است تایید کننده باشند ولی هرگز رد کننده سایر علل ممکنه نیستند. در یک فرد هوشیار، معاینه بالینی باید روی معاینه شکم، قلب و ریه متمرکز شود و معاینه نورولوژیک باید روی رفلکس ها و یافته های فوکال تاکید کند (۳).

ج- بررسی های خاص در بیماران حامله: معمولاً هیپوتانسیون دیرتر از افراد غیر حامله ظاهر می شود. هیپوتانسیون در حاملگی باید بصورت تهاجمی تر جستجو شود و در صورت وجود سریعتر درمان شود. حتماً بیمار در وضعیت $L.L.D^1$ قرار داده شود (وضعیت ارجح در لاواژ با OG^2 نیز می باشد).

د- استفاده از آنتی دوت در حاملگی: در صورت ابهام در اندیکاسیون مصرف آنتی دوت نباید در حاملگی از آنها استفاده کرد به عبارت دیگر اگر استفاده از آنها از مورتالیتی و موربیدیتی بالقوه می کاهد باید مصرف شوند. نالوکسان 0.5mg تجویز شود مگر این که فرد در شرایط آپنه باشد که 2mg بصورت بولوس تجویز می شود. در مسمومیت با استامینوفن بیشترین خطر برای جنین در سه ماهه سوم است. در تریمستر سوم زایمان جنین بلافاصله انجام شود. درمان مسمومیت با مونواکسیدکربن در حاملگی HBO^3 می باشد.

-
- 1- Left Lateral Decubitus
 - 2- Orogastric
 - 3- Hyperbaric Oxygen

ه- ارزیابی بیمار با تماس پوستی : مواد شایع در تماس شامل پاک کننده های خانگی، حشره کش ها، اسید و قلیا و ترکیبات اشک آور می باشند.

۱- اجتناب از تماس ثانویه با استفاده از گان های حفاظتی ، دستکش، پوشش کفش ها

۲- خروج لباس های بیمار

۳- شستشوی بیمار با آب و صابون

۴- عدم خنثی کردن اسید با باز

۵- عدم مصرف هر گونه کرم یا گریس

و- ارزیابی بیمار با تماس چشمی : چشم ها باید حداقل ۲۰ دقیقه با پلک های کاملاً باز (retracted)

شستشو داده شوند. از یک قطره بی حسی چشمی استفاده شود. یک شستشوی کامل و کافی زمانی است که چشم ها با یک لیتر نرمال سالین با فاصله چند اینچ از پلک ها از طریق لوله شستشو داده شوند . فورنیکس پلک ها با کاغذ PH چک شود. PH بطور نرمال باید ۶/۵-۷/۶ باشد در حالی که اکثر مواقع میزان آن نزدیک ۸ خواهد بود(۴).

ز- آنتی دوت ها: اندیکاسیون های تجویز آنتی دوت بصورت زیر است:

۱-کلسیم: هیپوکلسمی، هیپرمیزیمی، مسمومیت با CCBs، اتیلن گلیکول، اسید هیدروفلوریک، عنکبوت سیاه

۲-NAC: مسمومیت با استامینوفن

۳-آمیل نیتريت، نیتريت سدیم، تیوسولفات سدیم: مسمومیت با سیانید

۴-دفروکسامین: مسمومیت با آهن

۵-Fab: مسمومیت با دیگوکسین

۶- اتانول: مسمومیت با متانول، اتیلن گلیکول

۷- اسید فولیک: مسمومیت با متانول، متوترکسات

۸- فمپیزول (Fomepizole): مسمومیت با متانول، اتیلن گلیکول، دی سولفیرام

۹-گلوکاگون: CCBs، β -بلوکر

۱۰- متیلن بلو: مسمومیت با مواد اکسیدان (نیتريت، بنزوکائین، سولفونامید)

۱۱- اکترا تاید (Ochterotide): درمان هیپوگلیسمی مقاوم به دنبال مصرف بیش از اندازه داروهای

هیپوگلیسمیک خوراکی

- ۱۲- نالوکسان: مسمومیت با اپیوئیدها، کلونیدین، الکل، والپروات سدیم، ACEI
- ۱۳- فیزوستیگمین: مسمومیت با آنتی کلینرژیک ها به جز TCA
- ۱۴- پراالیدوکسیم: مسمومیت با ارگانوفسفره ها
- ۱۵- پروتامین: مسمومیت با هپارین
- ۱۶- پیریدوکسین: مسمومیت با INH و قارچ Gyromitra
- ۱۷- تیامین: مسمومیت با اتیلن گلیکول، بری بری، سندرم ورنیکه
- ۱۸- ویتامین K: مسمومیت ضد انعقاد ها، جونده کش های وارفارینی (۷)
- ۱۹- فنتولامین: درمان واکنش های MAOI، کوکائین، اپی نفرین، ارگوتامین
- ۲۰- آتروپین: درمان برادیکاردی، مسمومیت با ارگانوفسفره ها، در موارد قارچ های موسکارینی (clitocybe , Inocybe)
- ۲۱- سولفات منیزیم: درمان مسمومیت با دیگوکسین، هیپومنیزیمی، اسید هیدروفلوریک، سندرم ترک الکل، آریتمی^۱ Tdp(۴)
- ک- ارزیابی پیامد (Outcome) مطلوب برای بیماران

مراقبت از راه هوایی در بیماران مسموم

کنترل و مدیریت راه هوایی (Airway Management) مهمترین وظیفه در احیای بیماران اورژانس است. این روش مدیریت به شخص بیمار، اندیکاسیون‌ها، نوع راه هوایی و مشکل بودن آن بستگی دارد و شامل موارد زیر است:

۱- ماسک دریچه دار متصل به کیسه (BVM^۱): این روش علاوه بر ونتیلاسیون، اکسیژناسیون را نیز فراهم می‌کند ولی خطر آسپیراسیون وجود دارد. بیشترین فایده در انجام نوع دو نفره آن است (شکل ۱).

۲- لوله گذاری تراشه (Tracheal Intubation): به دو صورت شایع دهانی (OTI) و از راه بینی (NTI) انجام می‌شود که روش اول ارجح است (شکل ۲).

۳- راه هوایی غیر تهاجمی (Non-Invasive Airway): دو نوع راه هوایی از راه دهان (شکل ۳) و از راه بینی (شکل ۴) وجود دارد که هر کدام اندیکاسیونهای خاص خود را دارند. استفاده از آن برای تسهیل BVM توصیه می‌شود.

۴- راه هوایی جراحی (Surgical Airway): شایعترین اندیکاسیون آن شکست موارد بالا است که به دو روش کریکوتیروتومی سوزنی و جراحی انجام می‌شود (۸).

اندیکاسیون‌های آن شامل موارد زیر است:

- نارسایی در حفظ تبادل گازی قابل قبول

- نارسایی در باز نگه داشتن راه هوایی

- نارسایی در حفاظت کامل راه هوایی در برابر آسپیراسیون

- فراهم آوردن راهی برای خروج ترشحات ریوی

البته زمان انجام اینتوباسیون کاملاً روشن و واضح نیست. هر تغییری که در وضعیت بالینی فرد اتفاق بیافتد بر روی زمان اینتوباسیون موثر می‌باشد (۷).

بطور خلاصه اندیکاسیونهای اینتوباسیون شامل موارد زیر است:

۱- اختلال راه هوایی به دنبال انسداد یا ادم

۲- بیماریهای ریوی: هیپوکسمی، مسمومیت با اپیوم، نارسایی تنفسی

۳- بیماریهای گردش خون: ایست قلبی، شوک، سپسیس

۴- بیماریهای نورولوژیک : از بین رفتن رفلکس اق زدن، افزایش فشار داخل مغزی (۱۰)

راه هوایی دشوار (Difficult Airway) :

BVM دشوار زمانی است که بوسیله آن نتوان درصد اشباع اکسیژن شریانی را بالای ۹۰ درصد نگه داشت که بصورت **MONAS** می توان احتمال آن را پیش بینی کرد:

Mask seal, Obstruction or Obesity, No teeth, Aged, Stiffness

اینتوباسیون دشوار زمانی است که بیش از ۳ بار تلاش برای اینتوباسیون ناموفق باشد و یا بیش از ۱۰ دقیقه زمان برای انجام آن طول بکشد که به صورت **LEMON** مشخص می شود:

1- Look externally for sign of difficult intubation:

منظور قضاوت بالینی پزشک در تعیین مشکل بودن اینتوباسیون است.

2- Evaluate 3,3,2 rule :

بیمار باید قادر باشد به اندازه ۳ انگشت دهان خود را باز کند، کف مندیبل به اندازه ۳ انگشت باشد، فاصله زائده حنجره تا کف مندیبل به اندازه ۲ انگشت باشد.

3- Mallampati:

با دهان باز و بعد از خروج زبان:

کلاس ۱ : دیدن کام نرم، اوولا، حلق و ستونهای اطراف آن

کلاس ۲ : دیدن کام نرم، اوولا، حلق

کلاس ۳ : دیدن کام نرم، قاعده اوولا (دشواری متوسط)

کلاس ۴ : فقط دیدن کام نرم (دشواری شدید)

4- Obesity/Obstruction

5- Neck mobility

بنابراین تشخیص و پیش بینی راه هوایی دشوار جهت انتخاب مناسب ترین تکنیک حائز اهمیت است. (۹) احتمال وجود آن در شرایط زیر وجود دارد:

الف- اختلالات آناتومیکی:

۱- عدم تحرک مهره های گردنی (C-spine)

۲- عدم توانایی در باز کردن دهان به پهنای ۳ تا ۴ انگشت

۳- کوچک بودن مندیبل (فاصله سمفیز مندیبل تا استخوان هیوئید کمتر از ۳ تا ۴ انگشت باشد)

۴- فاصله بین راس غضروف تیروئید و قاعده گردن کمتر از ۲ انگشت در بیمار بزرگسال طبیعی باشد

۵- دندانهای مصنوعی یا دندانهای بزرگ پیشین بالایی

۶- افراد صورت باریک و دارای کام عمیق

ب- **آسیبها و بیماری‌ها** همچون آسیب‌های خورنده و حرارتی راه هوایی فوقانی، آسیب‌های نافذ و غیرنافذ گردن و صورت، نئوپلاسم‌های راه هوایی فوقانی، آبه‌های پارافارنژیال و رترفارنژیال، آنژین لودویگ و آنژیوادم، اپی گلویت (۷)

اینتوباسیون با توالی سریع (RSI): وقوع آسپیراسیون در مسمومیت‌ها موجب پیش‌آگهی ضعیف بیماران می‌شود. پس برای کاهش آسیب بیماران از این روش استفاده می‌شود. این تکنیک چنان طراحی شده است که از پاسخ‌های فیزیولوژیکی مضر در برابر اینتوباسیون می‌کاهد. بیماران که در حال حاضر و یا در آینده نزدیک در حفاظت راه هوایی خود با مشکل روبرو هستند و یا در روند درمان آنها باید از ذغال فعال یا انجام لاواژ معدی بهره‌گرفت باید اینتوبه شوند. این روش هفت مرحله دارد (7P) که شامل موارد زیر است:

الف- مرحله آماده‌سازی (Preparation) (زمان ۱۰- دقیقه): در هنگام انجام اینتوباسیون، تجهیزات زیر باید در دسترس باشند:

- وسایل ساکشن

- لوله تراشه مناسب (یک سایز بالا و یک سایز پایین)

- بازنگهدارنده راه هوایی (ایروی مناسب)

- استیلت که به طور روتین برای انجام اینتوباسیون اورژانسی در داخل تیوب قرار می‌گیرد.

- کیت کریکوتیروئیدوتومی (۷)

ب- **انجام اکسیژناسیون (Preoxygenation) (زمان ۵- دقیقه):** این کار باعث جایگزینی اکسیژن در ظرفیت ذخیره عملکردی (FRC) می‌شود. در صورتی که فرد همکاری لازم را داشته باشد از وی خواسته می‌شود که ۳ تا ۵ تنفس به اندازه ظرفیت حیاتی انجام دهد. در غیراین صورت دادن ۸ دقیقه تنفس به اندازه ظرفیت حیاتی با اکسیژن ۱۰۰ درصد انجام می‌گیرد. معمولاً در بیمارانی که دچار آپنه شده اند استفاده از آمبوبگ باعث افزایش خطر آسپیراسیون می‌شود.

ج- انجام پیش درمان (Pretreatment) (زمان ۳-دقیقه): بطور خلاصه بصورت **LOAD** بیان می شود:

۱- دز دفاسیکولاسیون سوکسینیل کولین (**D**): برای جلوگیری از فاسیکولاسیون ناشی از تجویز سوکسینیل کولین، معمولاً ۳ دقیقه قبل از تجویز، ده درصد دوز دارو بصورت وریدی تزریق می شود. پانکرونیوم: ده درصد از ۱ mg/kg

ونکورونیوم: ده درصد از ۱ mg/kg

رکورونیوم: ده درصد از ۶ mg/kg

۲- کاهش پاسخهای مضر قلبی و مغزی به ویژه هیپوتانسیون، تاکیکاردی و افزایش فشارداخل جمجمه ای: برای اثر بخشی موثر، این داروها را باید ۳ دقیقه قبل از ایتوباسیون تجویز کرد. البته این اقدام را نباید در بیماران در حال مرگ و در مواردی که انجام آن با درماندگی و ناتوانی همراه بوده است انجام داد. داروهای مصرفی شامل فتانیل (**O'**) با دوز ۳ µg/kg و لیدوکائین (**L**) با دوز ۱/۵ mg/kg تجویز می گردند.

۳- در شرایط برادیکاردی و در افراد زیر ۵ سال از آتروپین (**A**) استفاده می شود.

د- پارالیز (Paralysis with induction) (زمان صفر): در این مرحله یک داروی خواب آور همراه یک بلوک کننده عصبی-عضلانی بصورت وریدی تزریق می شود. داروهای آرام بخش -خواب آورهای مورد استفاده شامل موارد زیر هستند:

- تیوپتال (نسدونال): ۵-۱ mg/kg

در شرایط با ناپایداری همودینامیک: ۱ mg/kg

در شرایط ناپایداری احتمالی: ۳ mg/kg

در شرایط پایدار: ۵ mg/kg

- میدازولام: ۳-۱/۰ mg/kg

در شرایط با ناپایداری همودینامیک: ۱ mg/kg

در شرایط ناپایداری احتمالی: ۲ mg/kg

در شرایط پایدار: ۳ mg/kg

- کتامین: ۱/۵-۱ mg/kg

در شرایط ناپایدار ولی هوشیار : ۱ mg/kg

در شرایط آسماتیک : ۱/۵ mg/kg

- اتومیدات : ۰/۳ mg/kg

- سوکسینیل کولین: بلوک کننده های عصبی-عضلانی در استفاده داخل وریدی با دوز ۱/۵mg/kg و در استفاده داخل عضلانی با دوز ۳ mg/kg تجویز می شود. شروع اثر به طور کاذب سریع اتفاق می افتد و در مدت ۳۰ تا ۹۰ ثانیه فلج کامل ایجاد می شود. عوارض آن شامل هیپرکالمی، فاسیکولاسیون، افزایش فشار داخل چشم، اسپاسم عضله ماستر، هیپرترمی بدخیم و عوارض قلبی (برادیکاردی، فیبریلاسیون بطنی، آسیستول) می باشند. در مواردی که اختلالات عصبی-عضلانی، سوختگی، آسیب های تصادفی و رابدومیولیز وجود دارد هیپرکالمی ممکن است دیده شود، گرچه معمولاً در فاز حاد مشاهده نمی شود. احتمال دارد فرد طبیعی با مصرف این دارو دچار افزایش حداکثری ۰/۵ meq/L در پتاسیم سرم شود. در صورتی که استفاده از سوکسینیل کولین کنترااندیکه باشد مثل مسمومیت با ارگانوفسفره به جای آن از داروهای غیر دیپلاریزه کننده کوتاه اثر مانند وکرونیوم و رکورونیوم باید استفاده شود. می توان رکورونیوم با دوز ۱ mg/kg را جایگزین کرد. زمان شروع و مدت ایجاد فلج کامل طولانی تر از سوکسینیل کولین است.

ه- مانور سلیک (Positioning) (زمان ۳۰+ ثانیه) : در این مانور برای کاهش خطر آسپیراسیون فشاری معادل ۱۰ پوند (lb) یا ۴/۵ کیلوگرم بر روی غضروف کریکویید وارد می شود ولی در مواردی که احتمال ناپایداری مهره گردن وجود دارد نباید انجام شود.

و- قرار دادن لوله تراشه (Placement) (زمان ۴۵+ ثانیه) : ۴۵ ثانیه بعد از تجویز سوکسینیل کولین بیمار شل شده و به راحتی اینتوباسیون قابل انجام است. بعد از اینتوباسیون جهت تایید محل لوله تراشه باید از کاپنوگرافی استفاده شود.

ز- مدیریت بعد از لوله گذاری (Postintubation management) (زمان ۲+ دقیقه) : بعد از اینتوباسیون، گرافی قفسه سینه انجام می شود. تهویه مکانیکی شروع شده و از داروهای بنزودیازپین، اپیوئید و در صورت لزوم از بلوک کننده های عصبی-عضلانی (NMBA^۱) برای ادامه استفاده می شود (۷،۹).

مدیریت ایست قلبی (Cardiac Arrest)

چهار ریتم باعث ایجاد ایست قلبی می شوند:

- ۱- فیبریلاسیون بطنی (VF): بیانگر فعالیت های الکتریکی سازمان نیافته قلب است (شکل ۵).
 - ۲- تاقیکاردی بطنی بدون نبض (Pulseless VT): بیانگر فعالیت الکتریکی سازمان یافته بطنی است ولی بیمار نبض ندارد (شکل ۶).
 - ۳- فعالیت الکتریکی بدون نبض (PEA): در این شرایط فعالیت مکانیکی بطنی وجود ندارد ولی فعالیت الکتریکی وجود دارد (شکل ۷).
 - ۴- آسیستول (Asystole): بیانگر عدم حضور فعالیت الکتریکی بطنی است (شکل ۸).
- مدیریت ایست قلبی به ریتم زمینه ای بیمار بستگی دارد. در اکثر بیماران اورژانس با ایست قلبی ابتدا سیستم اورژانس را فعال کرده و سپس فشردن قفسه سینه آغاز می شود. نفر دوم دفیبریلاتور را مهیا کرده و آن را روشن می کند. سپس پدالهای آنرا روی قفسه سینه قرار داده و ریتم بیمار را چک می کند. اگر ریتم سازمان یافته مشاهده شد باید نبض کاروتید را چک کرد. الگوریتم ایست قلبی در ضمیمه کتاب ذکر شده است (شکل ۹). مونیتورینگ احیاء بوسیله کاپنوگرافی بصورت اندازه گیری فشار دی اکسید کربن پایان بازدم ($PETCO_2$) انجام می شود. میزان بالای ۴۰-۳۵ mmHg آن بیانگر موفقیت احیای قلبی است.

داروهای مورد استفاده در احیاء بصورت زیر است:

- ۱- اپی نفرین: وازوپرسور، IV ۱ mg هر ۳-۵ دقیقه
- ۲- وازوپرسین: وازوپرسور، IV ۴۰ IU^۳ جایگزین دز اول یا دوم اپی نفرین
- ۳- آمیودارون: آنتی آریتمی، IV ۳۰۰ mg سپس ۱۵۰ mg در صورت عدم پاسخ
- ۴- لیدوکائین: آنتی آریتمی، mg/Kg ۱-۱/۵-۳ حداکثر
- ۵- سولفات منیزیوم: آنتی آریتمی در درمان Tdp، IV ۱-۲ gr
- ۶- آتروپین: جائی در درمان ندارد مگر در برادیکاردی
- ۷- بی کربنات سدیم: در اسیدوز متابولیک از قبل موجود، هیپرکالمی، مسمومیت با TCA با دز $1\ meq/kg$ (۱۱)

1- End-Tidal CO₂ Pressure

2- Intravenous

3- Unit

تکنیکهای پیشگیری از جذب گوارشی (GI)

آلودگی زدایی گوارشی (GID^۲) بیشترین کنتراورسی را در توکسیکولوژی پزشکی دارد (۴) و به ندرت بر روی پیش آگهی بالینی بیماران اثر می‌گذارد. بنابراین نباید در همه بیماران بطور روتین انجام شود (۹).

الف - تخلیه معده (GE) در این شرایط اندیکاسیون ندارد:

- ۱- Xenobiotic در هر دزی مسمومیت محدود دارد.
 - ۲- گرچه Xenobiotic مسمومیت بالقوه دارد ولی دز خورده شده کمتر از میزانی است که انتظار ایجاد بیماری قابل ملاحظه را داشته باشیم.
 - ۳- Xenobiotic خورده شده به خوبی توسط ذغال فعال (AC^۳) جذب می‌شود و مقدار خورده شده انتظار نداریم که بیشتر از ظرفیت جذبی AC باشد.
 - ۴- استفراغ خودبخودی و قابل ملاحظه رخ داده باشد.
 - ۵- بیمار ساعت‌های بعد از خوردن مراجعه کند و علائم حداقل داشته باشد.
 - ۶- Xenobiotic خورده شده، آنتی دوت باکفایت بالا داشته باشد مثل استامینوفن
- بیماری که تمام کاراکترهای فوق را داشته باشد می‌تواند فقط AC دریافت کند.
- تخلیه معده (GE^۴) در این شرایط ممکن است اندیکاسیون داشته باشد:

- ۱- دلیلی دال بر وجود تعداد قابل ملاحظه Xenobiotic در معده همچون زمان خوردن وجود داشته باشد.
- ۲- Xenobiotic خورده شده خاصیت ایجاد سمیت جدی را داشته باشد و یا بیمار علائم آشکار تهدید کننده حیات را داشته باشد.
- ۳- Xenobiotic خورده شده جذب AC نشود.
- ۴- گرچه Xenobiotic خورده شده جذب AC می‌شود ولی تعداد ماده خورده شده بیشتر از نسبت

$$\frac{10}{1} = \frac{AC}{Xe} \text{ باشد حتی با دز ۲ برابر AC}$$

-
- 1- Gastrointestinal
 - 2- GI decontamination
 - 3- Activated Charcoal
 - 4- Gastric Emptying

- ۵- بیمار استفراغ خوبخودی نداشته باشد.
- ۶- آنتی دوت اختصاصی با اثرات بالا وجود نداشته باشد و یا در درمانهای آلترناتیو مثل همودیالیز یک خطر قابل ملاحظه برای بیمار داشته باشد.
- در بیماری که تمام کاراکترهای فوق را داشته باشد در صورت نبود کتراندیکاسیون، تخلیه معده می‌تواند انجام شود. افرادی که تمام کاراکترهای فوق را ندارند کاندید تخلیه معده نیستند و تجویز AC و یا ^۱WBI باید بررسی شود (۳،۴).
- زمان خورده شده و نیز مقدار آن در تخلیه معده تاثیر دارند. تخلیه معده بعد از گذشت یک ساعت بعد از خوردن توصیه نمی‌شود (۹).
- حتی در شرایط کتراندیکاسیون‌های نسبی، پروسیجر نباید انجام شود (۳).
- تخلیه معده یا با اپیکاک انجام میشود و یا با لوله OG با سایز بالا (large bore) انجام می‌شود. در این شرایط ۵۰ درصد از میزان جذب دارو کاهش می‌یابد.
- ۱- لاواژ OG: تکنیک انجام لاواژ با OG بصورت زیر است:
- سایز لوله: بچه‌ها ۲۸-۲۲ French، بالغین ۴۰-۳۶ French
- ۱- در صورت وجود اختلال بالقوه راه هوایی، اینتوباسیون قبل از OG انجام شود.
- ۲- بیمار در وضعیت خوابیده به پهلو چپ (LLD^۲) قرار داده شود.
- ۳- قبل از وارد کردن OG، طول لوله اندازه‌گیری شود بطوری که اکثر پروگزیمال لوله از اسفنکتر تحتانی مری (LES^۳) عبور کند (طول لوله اندازه‌چانه تا گزیفوئید باشد).
- ۴- بعد از کارگذاری OG، وجود قسمت دیستال آن در معده تایید شود.
- ۵- هر ماده خارجی در معده را خارج کنید و تجویز بلافاصله AC را بررسی کنید.
- ۶- از طریق سرنگ لاواژ، در بالغین ۲۵۰ cc و در اطفال ۱۵-۱۰ cc/kg سالین یا آب هم دمای اطاق تجویز کنید.
- ۷- لاواژ به میزان حداقل چند لیتر در بالغین و حداقل ۰.۵-۱ لیتر در بچه‌ها ادامه داده شود و یا تازمانی که هیچ ذره‌ای از دارو برنگردد و مایع لاواژ کاملاً شفاف شود.
- ۸- بعد از لاواژ، از همان لوله جهت تجویز AC استفاده شود (۳،۴،۷).

1- Whole Bowel Irrigation

2- Left Lateral Decubitus

3- Lower Esophageal Sphincter

البته ماده توکسیک باید در یک ساعت اخیر خورده شده باشد (۷) به جز در موارد مسمومیت با آنتی کلینرژیک ها، پاراکوات و یا آنتی دوت در دسترس نباشد (۱)
اندیکاسیون : شبیه اندوکیکاسیون های تخلیه معده می باشد (۴).

کنتراندیکاسیون ها :

- ۱- کارایتریاهای شبیه تخلیه معده وجود نداشته باشد.
- ۲- بیمار رفلکس های حمایتی راه هوایی را از دست داده باشد و ایتنبه نشده باشد.
- ۳- خوردن مواد سوزاننده قلیایی
- ۴- خوردن جسم خارجی (بسته دارو)
- ۵- خوردن هیدروکربن ها در غیاب ایتنبیاسیون
- ۶- بیمار در خطر خونریزی یا پرفوراسیون گوارشی باشد (بخاطر پاتولوژی زمینه ای ، جراحی اخیر و یا شرایط پزشکی دیگری که با انجام لاواژ ، تشدید و مختل می شوند)
- ۷- خوردن داروهایی که خیلی بزرگ باشند و از لوله لاواژ رد نشوند.
- ۸- عدم عبور لوله (۱،۳،۴،۷)

پس لاواژ باید در شرایطی که بیمار تعداد تهدید کننده حیات از دارو مصرف کرده باشد و کمتر از یک ساعت از خوردن دارو گذشته باشد، انجام شود.

۲- **شربت ایپکاک (Ipecac) :** این شربت با اثر محیطی بر روی معده و اثر مرکزی روی ^۱ CTZ ایجاد استفراغ می کند. البته می تواند از طریق رسپتورهای سروتونین (5HT₃) نیز ایجاد تهوع کند. دز بالغین آن ۳۰ سی سی همراه با ۲۰۰-۳۰۰ سی سی آب است.

دز در بچه های ۶-۱۲ ماه ، ۱۰ سی سی است. البته فرد باید هوشیار و از نظر علائم حیاتی پایدار باشد و ماده خورده شده قابل جذب با شارکول و قابل تخلیه با لاواژ نباشد. امروزه FDA در حال بررسی است که شربت ایپکاک فقط با نسخه تجویز شود البته در شرایطی که فرد در مناطق دورافتاده زندگی می کند شربت می تواند در منزل نگهداری شود و امروزه استفاده از آن محدود به مراکز بهداشتی و بیمارستان ها شده است آن هم در شرایطی که AC ، لاواژ OG یا WBI نامناسب یا ناکافی باشند. ایپکاک از ساقه و ریشه خشک شده گیاهان در برزیل متعلق به خانواده Rubiaceae استخراج شده است. سفالین و امتین دو آلکالوئید مسئول ایجاد تهوع و استفراغ هستند. همچنین حاوی مقداری

پسیکوترین با اثرات ضد ایدز می باشند. سطح حداکثر پلاسمایی تا یکساعت ایجاد می شود و تا ۶ ساعت قابل اندازه گیری نمی باشد. ۲ درصد در ادرار ترشح می شود. بیمار باید در وضعیت ساکن قرار بگیرد (صندلی یا برانکارد) و نباید همراه با آن شیر داده شود چون تخلیه معده به تاخیر می افتد. متوسط تعداد اپی زودهای استفراغ به دنبال تجویز اپیکاک، ۳ بار می باشد. اگر تا ۳۰ دقیقه استفراغ رخ ندهد دز آن می تواند تکرار شود. مدت استفراغ بطور متوسط ۶۰-۲۵ دقیقه می باشد بنابراین استفراغی که بیش از ۲ ساعت طول بکشد ربطی به اپیکاک ندارد و به سایر علل باید فکر کرد. تحت این شرایط اگر حضور داروی جذب نشده در معده یک مشکل بالقوه باشد می توان از اپیکاک استفاده کرد، خصوصاً زمانی که نتوان از AC یا WBI استفاده کرد. چارچوب زمانی برای تجویز آن تا ۲ ساعت بعد از خوردن می باشد. در ED^۱ مصرف اپیکاک بسیار محدود شده است. یکی از مواردی که فرد کاندید دریافت اپیکاک می شود بچه یا فرد بالغی است که مدت کوتاهی بعد از خوردن تعداد زیادی قرص با خاصیت ضعیف محلول شدن در آب و اندازه ای که غیرمتحمل است که با لاواژ خارج شود و امکان تغییر سریع در وضعیت هوشیاری غیر مختل باشد، مراجعه کند یا بچه یا فرد بالغی که مقدار زیادی مواد با سمیت بالا مصرف کرده باشد و نتوان با قطعیت به نسبت مطلوب $\frac{Ae}{Xe} = \frac{10}{1}$ رسید. البته WBI نیز باید بعنوان یک روش کمکی مناسب در نظر گرفته شود (۷، ۸).

اندیکاسیون ها :

- ۱- کاراکتریای شبیه تخلیه معده را داشته باشد.
- ۲- لاواژ با OG قابل انجام نباشد و یا کتراندیکه باشد.
- ۳- طبق شرح حال و معاینه بالینی حدس زده می شود که مقدار قابل ملاحظه ای از دارو در معده باقی مانده است.
- ۴- فواید تخلیه معده بیش از خطرات آن باشد (۴).

کتراندیکاسیون ها:

- ۱- خوردن مواد سوزاننده
- ۲- سن کمتر از ۶ ماهگی، افراد پیر یا ناتوان
- ۳- افرادی که انتظار داریم سریعاً بدتر شوند.

- ۴- تغییر وضعیت هوشیاری (AMS^۱)
- ۵- رفلکس اق زدن (gag) مختل باشد.
- ۶- خوردن موادی چون باتری، اشیاء تیز و برنده، بسته های دارو
- ۷- افرادی که نیاز به تخلیه سریع گوارشی دارند.
- ۸- هیدروکربن ها
- ۹- سابقه قبلی استفراغ قابل ملاحظه
- ۱۰- افرادی که استفراغ آنها، جذب آنتی دوت خوراکی را به تاخیر می اندازد.
- ۱۱- خوردن مواد غیر توکسیک
- ۱۲- زمانی که انتظار نداریم توکسین در معده باشد.
- ۱۳- افرادی که مستعد خونریزی هستند.
- ۱۴- همودینامیک ناپایدار
- ۱۵- کاراکتریهای شبیه تخلیه معده وجود نداشته باشد.
- ۱۶- تجویز AC در چند ساعت بعد ضرورت داشته باشد.
- ۱۷- رفلکس های حمایتی راه هوایی در ۶۰-۳۰ دقیقه بعد ممکن است از بین بروند.
- ۱۸- بیمار شرایط ^۲ premorbid دارد که با استفراغ کردن وضعیت او دچار اختلال می شود.
- ۱۹- مصرف ماده ایجاد کننده تشنج و استفراغ فعال
- ۲۰- تشنج (۳،۴،۷)

عوارض:

پارگی مالوری ویس، هرنی معده درجه ها، خونریزی داخل مغزی، آسپیراسیون ریوی، پنومودیاستن، برادیکاردی، پارگی مری (سندرم Boerhaave)، تشنج، سمیت قلبی (دیس ریتمی، تغییرات نوار قلب بصورت اختلالات PR، T، QRS). مصرف دزهای مکرر در بیماران با بولیمیا می تواند ضعف عضلانی و کاردیومیوپاتی ایجاد کند. زمانی که شک به استفاده مخفیانه شربت وجود دارد (در افرادی که استفراغ

1- Altered Mental Status

۲- اشاره به وضعیت عملکرد قبل از شروع یک بیماری

مزمون دارند) غربالگری ادرار، پلاسما و استفراغ از نظر امتین بوسیله ^۱ TLC یا ^۲ HPLC ممکن است مفید واقع شود.

بیمارانی کاندید دریافت اپیکاک هستند که :

- ۱- مسمومیت با دارویی که باعث تغییر سریع در وضعیت هوشیاری نشود مثل استامینوفن و سالیسیلات
 - ۲- مسمومیت ماسیو دارویی که به نظر بیش از ظرفیت اتصالی AC باشد مثل سالیسیلات
 - ۳- دارویی که به AC باند نمی شود مثل لیتیم
- اپیکاک زمانی مصرف شود که بیمار وضعیت هوشیاری نرمال داشته باشد. در شرایط مصرف مواد سوزاننده و هیدروکربن ها کتراندیکاسیون مطلق مصرف دارد. درمان با شربت اپیکاک نباید بعنوان درمان استاندارد در منزل برای بیماران مسموم باشد(۴).

ب- پیشگیری از جذب xenobiotic ها :

- ۱- ذغال فعال (AC) : ذغال در حرارت ۹۰۰-۶۰۰ درجه فارنهایت فعال می شود و بدین گونه است که قابلیت جذب پیدا می کند(۱). در اینصورت به آن دیالیز GI^۳ گفته می شود. در دو مرحله تولید می شود:

- ۱- سوختن مواد کربن دار همچون چوب، نارگیل، ذغال سنگ نارس ، نفت خام
 - ۲- استفاده از دما و درجه حرارت بالا در حضور مواد فعال کننده و اکسیدان همچون بخار یا دی اکسید کربن برای افزایش ظرفیت جذب دارو سرعت جذب به سطح منطقه خارجی بستگی دارد در حالی که ظرفیت جذب به بزرگ بودن سطح منطقه داخلی وابسته می باشد.
- ظرفیت جذب را می توان با تغییر اندازه سوراخ ها (pore) اصلاح کرد. گرچه توانایی و ظرفیت جذب زمانی که سطح منطقه بزرگ باشد، افزایش می یابد ولی میل ترکیبی کاهش می یابد. جذب فعال دارو توسط شارکول بر اساس باندهای هیدروژنی، یونی-یونی، دو قطبی و پیوند کووالانسی(نیروهای Vander waals) می باشد بنابراین داروهای غیریونیزه و حل شده بهتر توسط AC جذب می شوند. بر اساس فرمول هندرسن- هسلباخ، بازهای ضعیف در PH بازی بهترین جذب را دارند و اسیدهای ضعیف بهترین جذب را در PH اسیدی دارند. نمک های حل شده و بسیار یونیزه همچون کلرید سدیم و پتاسیم جذب AC نمی شوند ولی نمک های با قابلیت ضعیف حل شدن و غیر یونیزه مثل ید و کلرید

1- Thin Layer Chromatography

2- High-Performance Liquid Chromatography

3- Gastrointestinal

جیوه جذب AC می‌شوند. قابلیت جذب شدن به AC در یک نمک فلزی با قابلیت ضعیف حل شدن شبیه کلرید جیوه ($HgCl_2$) با کاهش PH کم می‌شود. مواد ارگانیک غیر یونی با قابلیت حل شدن در آب بیشتر از مواد یونیزه و محلول در آب جذب AC می‌شوند. در میان مواد ارگانیک، آروماتیک‌ها بهتر از آلیفاتیک‌ها، ملکول‌های با زنجیره‌های شاخه‌دار بیش از زنجیره‌های مستقیم و ملکول‌های حاوی گروه‌های نیترو بهتر از گروه‌های هیدروکسیل، آمینو و سولفونیک جذب AC می‌شوند. جدا شدن AC از دارو ممکن است برای اسیدهای ضعیف ایجاد شود (Desorption). در این حالت جذب سیستمیک مقادیر بیشتر دارو ایجاد می‌شود و نیمه عمر دفعی دارو افزایش می‌یابد و سطح حداکثری بدون تاثیر و ثابت باقی می‌ماند. برای غلبه بر این اثر می‌توان از دزهای بالای AC یا $MDAC^1$ استفاده کرد. Xenobiotic‌هایی که جذب AC نمی‌شوند شامل الکل، اسید و باز، آهن، پتاسیم، سدیم، لیتیم و منیزیم می‌باشند. AC توانایی اتصال به سیانید پتاسیم را نیز دارد (۴) استثناء فلزات، تالیم است (۷).

کارایی AC مستقیماً به مقدار تجویز آن بستگی دارد ($\frac{Ae}{Xe} = \frac{1}{1}$). همچنین رابطه معکوس با زمان خوردن دارو تا جذب آن دارد و بطور وسیعی وابسته به سرعت جذب دارو می‌باشد. بنابراین در داروهایی که سریعاً جذب می‌شوند تجویز سریع AC اهمیت بیشتری دارد. زمانی که جذب سیستمیک یک دارو انجام شد یا دارو بصورت تزریقی تجویز شود AC ممکن است هنوز دفع دارو را افزایش دهد (مکانیسم دیالیز GI) که همراهی با تجویز MDAC دارد. امروزه روشهایی برای بهتر شدن طعم AC به کار برده می‌شود. از بنتونیت^۲ یا خاک رس، سلولزی متیل و نشاسته بعنوان ترکیبات غلیظ کننده و از شربت آلبالو، شکلات، سوربیتول، سوکروز بعنوان ترکیبات طعم دهنده استفاده می‌شود. این مواد اضافه شده، ظرفیت جذب AC را کاهش نمی‌دهند. تجویز AC در سیستم پیش بیمارستانی کتراورسی است چون هزینه بر می‌باشد و بیماران سود کمی می‌برند.

AC زمانی تجویز می‌شود که دارو جهت جذب کماکان در سیستم گوارشی وجود داشته باشد و فایده آن بر خطر آن ارجح باشد. دز آن 1 g/kg یا نسبت $\frac{Ae}{Xe} = \frac{1}{1}$ می‌باشد. AC که از قبل آماده و مخلوط نشده باشد می‌توان به نسبت $\frac{AC}{AB} = \frac{1}{8}$ تجویز شود (۴). بررسی‌هایی که باید قبل از تجویز AC انجام

1- Multiple Dose Activated Charcoal

2- Bentonite

شود شامل نرمال بودن حرکات گوارشی، نرمال بودن صدای روده ها و نرمال بودن معاینه شکمی بدون حضور دیستانسیون یا علائم شکم حاد می باشند (۳،۴). ارجحیت تجویز تا یکساعت بعد از خوردن ماده است ولی شواهدی وجود ندارد که بتواند باعث بهبود پیش آگهی بیماران شود (۱).

اندیکاسیون های تجویز تک دز AC بدون تخلیه معده :

- ۱- بیمار معیارهای تخلیه معده را نداشته باشد و یا تخلیه معده مضر باشد.
- ۲- خوردن مقدار توکسیک یک دارو که قابلیت جذب توسط AC را داشته باشد.
- ۳- خوردن در یک چارچوب زمانی اتفاق بیفتد که بتواند جذب AC بشود و یا فاکتورهای بالینی وجود دارند که حدس زده می شود که دارو جذب سیستمیک ندارد (۳،۴).

کنترااندیکاسیون های تجویز تک دز AC بدون تخلیه معده :

- ۱- AC نتواند مقدار معنی داری (از نظر بالینی) از داروی خورده شده را جذب کند.
 - ۲- رفلکس های حمایتی راه هوایی وجود نداشته باشند.
 - ۳- احتمال پرفوراسیون گوارشی وجود داشته باشد مثل مواد سوزاننده
 - ۴- هیدروکربن ها
 - ۵- آندوسکوپی تشخیصی ضروری باشد مثل مواد سوزاننده
 - ۶- درشک به انسداد روده، ایلئوس و خونریزی (۱،۴)
- بیشترین فایده تجویز AC تا یک ساعت بعد از خوردن می باشد. تجویز تک دز AC بصورت روتین در درمان بیماران مسموم توصیه نشده است. دز مطلوب AC، حداقل دزی است که بطور کامل مواد خورده شده را جذب کند و حداکثر دفع را داشته باشد.
- توصیه شده است نسبت $\frac{10}{1} = \frac{AC}{Xe}$ باشد یا ۵۰-۱۰۰ gr در فرد بالغ تجویز شود.
- دز توصیه شده به این صورت می باشد :

اطفال ۰.۵-۲ g/kg یا بالغین (۱ g/kg) ۲۵-۱۰۰ gr AC:

زمانی که محاسبه از نسبت $\frac{10}{1}$ بیشتر باشد استفاده از تخلیه معده یا MDAC باید مد نظر باشد. موثر بودن AC بعد از یکساعت مورد شک است. استفاده از AC در خانه یا پیش بیمارستانی مورد توافق نیست. بعضی فاکتورها مثل غذا، ترکیبات کند رهش، مصرف همزمان با اپیوئیدها و آنتی کلینرژیک

ها سرعت جذب دارو را کاهش می دهند. این فاکتورها چارچوب زمانی برای امکان جذب دارو به AC را افزایش می دهند مثلاً استامینوفن و همزمان با آن مصرف آنتی کلینرژیک ها. در این شرایط AC در کاهش حجم انتشار استامینوفن موثرتر می باشد. روش هایی برای بهتر شدن طعم و مزه AC به کار برده شده است. چون مزه ریگ و شنی دارد و بلافاصله در گلو گیر می کند ولی روش توصیه شده این است که AC باید فقط با آب مخلوط شود. از عوارض AC خصوصاً زمانی که با سوربیتول تجویز می شود ایجاد تهوع و استفراغ است (۳، ۴).

عوارض جانبی AC شامل این موارد است: استفراغ، یبوست، اسهال، انسداد کاذب، آسپیراسیون ریه، پریتونیت در پرفوراسیون های انسداد روده، انسداد کاذب، تراکم مدفوع (fecal impaction) خصوصاً در تجویز MDAC (۴، ۷)

۲- دزهای متعدد ذغال فعال (MDAC^۱): به تجویز بیش از دو دز متوالی AC اطلاق می شود. دو هدف اصلی وجود دارد:

- پیشگیری از جذب مداوم دارو که در سیستم گوارشی کماکان وجود دارد.

- افزایش دفع داروهای با سیکل انتروپاتیک و انترواتریک (GI دیالیز) (۳)

داروهایی که حجم انتشار کمی دارند یا داروهایی که از یک مدل دو کمپارتمانی تبعیت می کنند و فاز انتشار اولیه طول کشیده دارند یا ظرفیت اتصال به پروتئین های پلاسمایی آنها پایین است از MDAC سود می برند. نگهداری AC در منزل در افرادی که در مناطق دورافتاده زندگی می کنند باید توصیه شود.

اندیکاسیون ها :

۱- خوردن میزان تهدید کننده حیات داروهایی چون کابامازپین، داپسون، فنوباریتال، کینین، تتوفیلین، سالیسیلاتها، فنی توئین (۱)

۲- خوردن میزان قابل ملاحظه داروهای مداوم رهش (SR^۲)، روکش دار یا داروهای ایجاد کننده Bezoar

۳- خوردن دز زیاد از دارو

۴- داروهایی با سیکل انترواتریک و انتروپاتیک

۵- در مورد داروهایی چون دیژیتوکسین، فنوباریتال، کاربامازپین، فنیل بوتازون، داپسون، نادولول، کینین، تتوفیلین، سالیسیلات، سیکلوسپورین، پروپوکسین، نورتریپتیلین و آمی تریپتیلین باعث افزایش دفع این داروها می شود.

۶- دانه های خرزهره (oleander)

دز آن بصورت 50 gr q6h until 3 days می باشد (۱،۳،۴،۵).

کنتراندیکاسیون :

۱- هر کنتراندیکاسیونی که برای AC تک دز وجود دارد.

۲- حضور ایلئوس

در بیماران با سمیت جدی و شدید، استفاده از دزهای بیشتر و فواصل کمتر توصیه شده است (۴).

تکنیک تجویز MDAC به صورت زیر است :

۱- دز اول بصورت خوراکی از راه دهان یا از راه لوله ^۱ NG یا ^۲ OG تجویز می شود (g/kg ۱ یا

نسبت $\frac{Ae}{Xe} = \frac{1}{1}$ و در موارد خوردن ماسیو g/kg ۲ در صورت تحمل فرد تجویز شود)

۲- تکرار دزها بصورت g/kg ۰/۵-۰/۲۵ هر ۶-۱ ساعت مطابق با دز داروی خورده شده

پروسیجر به این صورت انجام می شود:

۸ قسمت آب به مقدار پودر انتخاب شده اضافه کنید و حداقل یک دقیقه محلول را تکان دهید. مسهل

فقط به دز اول اضافه شود. دزهای تجویز شده بصورت زیر است:

0.5 gr/kg q 2-4 hours until 12 hours

یا

0.25- 0.5 gr/kg or 20-60 gr q 1-6 hours

دز مجموع (total) تجویز شده ممکن است بیشتر از تکرار دز اهمیت داشته باشد. در صورت استفراغ بیمار باید تجویز آن مجدداً تکرار شود. ممکن است نیاز به یک داروی ضد تهوع باشد. اگر برای تجویز MDAC از لوله NG یا OG استفاده می شود قبل از خروج لوله باید زمان کافی برای عبور آخرین دز از معده داده شود. ساکشن لوله قبل از خروج ممکن است از آسپیراسیون مکرر AC جلوگیری کند

(۳،۴). بهتر است برای جلوگیری از دست دادن آب و الکترولیت ها، سوربیتول با دز متعدد تجویز نشود مگر اینکه آب و الکترولیت ها دقیقاً پایش شوند(۷).

۳- تخلیه کل روده ها (WBI^۱): موثرترین پروسه تخلیه روده در بیماران مسموم، انجام WBI با PEG-ELS^۲ می باشد. شروع اثر سریعی دارند (۶۰-۳۰ دقیقه) اما برای ایجاد اثر کامل تر نیاز به چهار ساعت زمان دارند.

از گروه مسهل ها فقط مسهل های نرم کننده (Saline cathartics، ترکیبات منیزیم دار با احتیاط مصرف شوند)، مواد هیپراسموتیک (سوربیتول، لاکتولوز، گلیسرین) و ملین ها (Evacuant) مانند PEG در درمان مسمومیت ها کاربرد دارند.

مکانیسم عمل:

Saline cathartic: یون های غیر قابل جذب هستند که با ایجاد گرادیان اسموتیک باعث حرکت آب به داخل روده می شوند که در نهایت منجر به افزایش حرکت روده ها می شوند. همچنین باعث آزاد سازی کله سیتوکینین از مخاط دئودنوم می شود و حرکات روده را تشدید می کند(۴).

Hyperosmotic: آب را به داخل روده ها می کشند و ایجاد اسهال می کنند.

PEG : Evacuant یک ترکیب ایزواسموتیک غیر قابل جذب و غیر قابل هضم می باشد که در کولون باقی می ماند و با آب تخلیه می شود بنابراین نفخ و دردهایی کرامپی ایجاد نمی کند.

WBI نسبت به AC برای موارد پیشگیری از جذب ارجح نمی باشد چون قادر نیست که کلیرانس سیستمیک را افزایش دهد.

در مصرف همزمان PEG با AC، ظرفیت و توانایی جذب AC کاهش پیدا می کند (بعلت اثر رقابتی با سطح AC برای جذب محلول)

دز PEG:

۱- نوجوان، بالغین: $20-30 \text{ cc/min}$ یا $1.5-2 \text{ lit/h}$

۲- بچه های کوچک: 25 cc/kg/h یا 500 cc/h

مدت دریافت ۶-۴ ساعت و یا تا شفاف شدن رکتوم ادامه می یابد(۳،۴،۷).

1- Whole Bowel Irrigation

2- Polyethylene glycol electrolyte lavage solution

انواع PEG-ELS :

۱- GOLTELY : شامل PEG + الکترولیت + سولفات سدیم و ... است (نوع اصلی)

۲- COLYTE : شبیه فرم ۱ می باشد.

۳- NULYTELY : نمک آن ۲۵ درصد کمتر از فرم ۱ می باشد و سولفات سدیم ندارد.

هر سه ترکیب فوق بی کربنات سدیم، کلرید سدیم و پتاسیم با اندازه متفاوت دارند. ترکیبی تحت عنوان Miralax وجود دارد که در موارد یبوست کاربرد دارد ولی در WBI بعلت ایجاد اختلال الکترولیت ها توصیه نشده اند . حاوی PEG می باشند و دز آن در یبوست یک قاشق چایخوری سرپر (۱۷gr) در ۲۴۰cc مایع در روز می باشد.

نحوه آماده سازی : ظرف را تا ۴ لیتر آب پر کنید و به شدت تکان دهید. آب ولرم حل شدن را تسهیل می کند اما ایجاد سردی بعد از آن، طعم آن را بهتر می کند. البته بعلت خطر هیپوترمی، محلول های سرد برای نوزادان توصیه نشده است.

نکته : Cathartic ها نباید بعنوان جایگزین AC استفاده شوند. در بالغین زمانی که مقادیر زیادی دارو خورده شده باشد یا زمانی که آزاد شدن دارو از AC (desorbition) رخ بدهد مثل آسپیرین، یک تک دز آن با AC تجویز می شود.

WBI برای تخلیه مواد SR^۱ یا مواد با قابلیت حل شدن ضعیف که جذب AC نمی شوند نسبت به تکرار دز Cathartic ها ارجح می باشد. اگر WBI و AC با هم تجویز شوند بعد از WBI باید یک دز AC تجویز شود.

این کار بوسیله پلی اتیلن گلیکول (PEG-ELS) انجام می شود تا از جذب بیشتر دارو جلوگیری شود. اگر AC قبل از WBI تجویز شود به نظر می رسد بیشترین کارایی را خواهد داشت . WBI در حاملگی و بچه ها نیز استفاده می شود(۴).

دز آن 25-40 cc/Kg/h تا شفاف شدن ترشحات رکتوم یا خروج بسته های دارو است(۷،۴،۱).

اندیکاسیون ها :

۱- داروهای SR (تئوفیلین، وراپامیل، گلیبوراید) با سمیت بالقوه

۲- خوردن میزان سمی از دارو که جذب AC نمی شود و دیگر روش های تخلیه معده موثر نیستند یا نمی توان آنها را انجام داد.

Body packer^۱, Bezoar -۳

۴- مسمومیت با فلزات سنگین (آهن، سرب، جیوه، روی، آرسنیک)

۵- فن فلورامین (۳، ۴، ۷)

در بعضی موارد عدم موفقیت درمان با WBI نشان داده شده است مثل دانه های قهوه و باتری های دکه ای که در این موارد اضافه کردن مواد افزایش دهنده سرعت تخلیه معده (پلازیل و اریتروماکسین) به WBI توصیه شده است (۴).

کنتراندیکاسیون ها :

۱- رفلکس های حمایتی راه هوایی وجود نداشته باشند.

۲- پاتولوژی یا اختلال عملکرد قابل ملاحظه سیستم گوارشی (ایلئوس، پرفوراسیون، مگالوکون توکسیک، کولیت، همورژی، انسداد)

۳- ناپایداری همودینامیک

۴- استفراغ مداوم و مقاوم

۵- علائم نشت بسته های کوکائین

۶- سابقه اسهال یا اسهال مداوم و تشدید شده

۷- دهیدراتاسیون

۸- اختلال راه هوایی (۳، ۴، ۷)

عوارض WBI : استفراغ، احساس پری و نفخ شکمی، کرامپ شکمی، خارش آنوس، تشدید^۲ CHF،

پارگی مالوری ویس، آسیب حاد ریوی (ALI^۳)، پنومونیت آسپیراسیون (۴)

۴- نیل فرنگی (Prussian Blue): جاذب تالیم و سزیم

۵- خاک رس (Fuller's earth): جاذب پاراکوات (۱)

۶- SPS^۴ یا کی اگزالات : جاذب لیتیم یا تالیم

۱- حامل مواد قاچاق بصورت بسته بندی در بدن

2- Congestive Heart Failure

3- Acute Lung Injury

4- Sodium Polystyren Sulfonate

۷- **کلستیرامین یا کلستپیل** : برای دیژیتال ها (قطع سیکل انتروهپاتیک) و کلردان (chlordan) به منظور افزایش دفع، البته امروزه از Fab استفاده می شود (۴).

ج- افزایش دهنده های حرکات روده:

مسهل : از تک دز سوربیتول یا منیزیوم استفاده می شود. میزان دز سوربیتول $1-2 \text{ g/Kg}$ و منیزیوم $480-300$ سی سی است. در شرایط انسداد و پرفوراسیون روده، مواد سوزاننده، نارسایی کلیه، اسهال، سن کمتر از ۵ سال، دهیدراتاسیون و ناپایداری همودینامیک مصرف آنها کنترااندیکه است (۱،۷).

د- **جراحی و آندوسکوپی** : در صورت نشت مواد بسته بندی شده یا انسداد روده در Body packer ها، جراحی اندیکاسیون دارد. خروج با آندوسکوپی توصیه نشده است مگر در شرایط با کنترل بالا همچون ICU یا اتاق عمل. در موارد نادری بدنال خوردن ماسیو قرص های آهن، زمانی که استفراغ، لاواژ و آندوسکوپی موثر واقع نشوند گاستروتومی باید انجام شود.

ه- **درمانهای ترکیبی** : می توان از درمان لاواژ با OG و به دنبال آن تجویز AC استفاده کرد. البته لاواژ باید اندیکاسیون داشته باشد و دارو قابلیت جذب شدن به AC را داشته باشد. در صورت تجویز AC با WBI، توصیه شده است تجویز AC قبل از PEG-ELS باشد چون ظرفیت جذب AC کاهش می یابد. درمان Body packer های بدون علامت با AC+WBI انجام می شود ولی AC در شرایطی که افزایش خطر عوارض جراحی وجود دارد نباید تجویز شود چون AC نمی تواند از جراحی روتین پیشگیری بعمل آورد.

نکته : اکثر مراکز مسمومیت توصیه می کنند که حداقل یک دز AC تجویز شود.

خلاصه : AC انتخاب اول می باشد. زمانی که تصور می شود که دارو کماکان در معده وجود دارد و امکان تجویز AC به نسبت طراحی شده $\frac{10}{1} = \frac{Ae}{Xe}$ وجود نداشته باشد و دارو قابلیت جذب شدن به AC را ندارد و مقدار تهدید کننده حیات مصرف شده باشد لاواژ با OG انجام می شود. دادن ایپکاک، در شرایطی که نیاز قطعی برای تخلیه معده وجود داشته باشد و AC به نظر نمی رسد که موثر باشد و انجام WBI و لاواژ معده غیر ممکن باشند باید مد نظر باشد. برای هر برخورد درمانی باید در نظر داشته باشید که فایده آن بیشتر از خطرات آن می باشد و در صورت مفید بودن نیز باید معیارهای لازم را داشته باشید. یک هدف باید کاهش دادن عوارض باشد یعنی بیمارانی که می توانند بطور سالم درمان شوند بدون این که نیاز به تخلیه معده داشته باشند. توصیه شده است که چند نوع تخلیه معده در هر بیمار با مسمومیت بالقوه تهدید کننده حیات باید در نظر باشد.

اصول و تکنیک های افزایش دفع (Enhanced Elimination)

اندیکاسیون های افزایش دفع (EE):

- ۱- بیمارانی که پاسخ کافی به اقدامات حمایتی کامل نمی دهند مثل تتوفیلین، لیتیم، سالیسیلات، الکل های سمی
- ۲- بیمارانی که روش نرمال دفع دارو در آنها تضعیف شده است مثلاً در افراد با نارسایی کلیوی یا کبدی
- ۳- در بیمارانی که مقدار داروی جذب شده یا غلظت سرمی بالای دارو بیانگر این مطلب است که احتمال بالای ایجاد موریبدیتی یا مورتالیتی وجود دارد مثل اتیلن گلیکول، متانول، لیتیم، سالیسیلات، پاراکوات، تتوفیلین
- ۴- بیماران با وجود بیماری همزمان یا در گروه سنی خاص (خیلی جوان یا پیر) همراه با افزایش خطر مورتالیتی و موریبدیتی ناشی از مصرف بیش از اندازه
- ۵- بیماران با اختلالات الکترولیتی همراه مثل همودیالیز در بیماران با مسمومیت با متفورمین همراه با اسیدوز لاکتیک (۳،۴)

مشخصات Xenbiotic مناسب برای درمان با روش های Extracorporeal :

حجم انتشار (Vd) :

$$Vd = \frac{Dose(mg)}{C(mg/L)} \quad (L/kg)$$

Vd معادل TBW (0.6 L/Kg) است.

داروهای محلول در چربی و آنهایی که قابلیت اتصال به پروتئین بالایی دارند، Vd بالایی دارند.

داروهای با Vd پایین : الکل، فنوباریتال، لیتیم، سالیسیلات، برومید، فلورید، تتوفیلین

داروهای با Vd بالا : β بلوکر (به جز آتنولول)، دیازپام، ارگانوفسفره، فنوتیازین، کینیدین، TCA، دیگوسکین

همه مکانهای اتصال بافتی و پروتئین پلاسما در غلظت های بالا می توانند اشباع شوند که در این حالت خروج دارو با روش های اکستراکورپورال (Extracorporeal) شدنی است ولی این قانون در دزهای غیر از مسمومیت دیده نمی شود مثل والپروئیک اسید. در زمان ارزیابی کارایی هر تکنیک افزایش دفع، مداخله زمانی با ارزش است که کلیرانس کل بدن برای دارو حداقل ۳۰ درصد افزایش یابد. این افزایش

اساسی زمانی که دارو کلیرانس اندوژن پایینی دارد (آتنولول، سوتالول، لیتیم، پاراکوات، فنی توئین، سالیسیلات، تئوفیلین) آسانتر بدست می آید.

داروهایی با کلیرانس اندوژن بالا شامل لیدوکائین، اپیوئید، β بلوکر، نیکوتین، TCA هستند. کارآیی هر تکنیک دفع می تواند مستقیماً بوسیله مقایسه غلظت های خونی یا پلاسمایی دارو در شروع و پایان پروسیجر ارزیابی شود. تئوفیلین با مدل تک کمپارتمانی معمولاً محدود به فضای خارج سلولی است و فرمول روبرو در مورد دفع آن صادق است:

$$\text{بعد از پروسیجر} \quad \text{قبل از پروسیجر} \\ = \frac{C_1 - C_2}{C_1} = \text{کسر بار بدنی که دفع شده است}$$

در مورد لیتیم که هم در فضای داخلی سلولی و هم در فضای خارج سلولی حضور دارد تعادل بین دو فضا برقرار می شود. با دیالیز این تعادل به هم می خورد یعنی غلظت پلاسمایی دارو پایین است ولی بار تجمعی دارو در داخل سلول وجود دارد. با توجه به کاهش گرادیان بین پلاسما و مایع دیالیز، کلیرانس نیز کاهش می یابد بنابراین گرچه غلظت های پلاسمایی در حین دیالیز کاهش می یابد ولی بار بدنی دارو به طور قابل ملاحظه تحت تاثیر قرار نمی گیرد پس در صورت چک کردن غلظت پلاسما بعد از قطع پروسیجر، اثر بازگشت مجدد (rebound) دارویی مشاهده می شود. بنابراین زمان ارزیابی کارآیی پروسیجر، علاوه بر پاسخ بالینی شواهد افزایش دفع نیز باید بررسی شوند. در صورت شروع پروسیجر در ابتدای فاز انتشار، درصد بار بدنی دارو افزایش دفع خواهد داشت ولی بعد از انتشار، میزان کلیرانس و فایده انجام پروسیجر کاهش خواهد یافت. مثال آن مسمومیت با پاراکوات و قارچ های سمی هپاتوتوکسیک است که درمان سریع اکستراکورپورال (Extracorporeal) ممکن است مفید واقع شود. توجیه دیگر برای علت عدم اصلاح سریع اینست که مقدار کمی از دارو و متابولیت های فعال آن از کمپارتمان کم عمق (اثر توکسیک) خارج می شوند. این تئوری توجیه می کند که چرا افراد با سوء مصرف دیازپام به طور موقت به همودیالیز پاسخ می دهند و مجدداً علائم مسمومیت عود می کند. در ضمن، خروج یک دارو روی پیامد بالینی فرد اثری ندارد بنابراین همودیالیز فقط برای موارد شدید باید مناسب در نظر گرفته شود (۳، ۴).

انواع تکنیک‌های افزایش خروج دارو:

الف - MDAC: باعث افزایش دفع بعضی از داروهای موجود در خون می‌شود (۷، ۴).

ب- دیورز با فشار (Forced Diuresis) و دستکاری PH ادراری:

دیورز با فشار با افزایش حجم با نرمال سالین ۰/۹ درصد ممکن است باعث افزایش کلیرانس کلیوی و GFR^1 شود مثل لیتیم. چون کاهش حجم و نمک باعث تحریک آزاد سازی آنژیوتانسین II می‌شود و بازجذب سدیم در توبولهای پروگزیمال افزایش پیدا می‌کند. لیتیم هم توسط گلوومرول ها فیلترمی‌شود و هم از راه توبولهای پروگزیمال بازجذب می‌شود خصوصاً زمانی که عبور سدیم و به دنبال آن آزادسازی آنژیوتانسین II صورت بگیرد. بنابراین با جایگزینی حجم با سالین ایزوتونیک، GFR افزایش می‌یابد و باز جذب سدیم مهار می‌شود. نتیجه این فرآیند، افزایش دفع ادراری لیتیم است. البته جریان ادرار یک عامل تعیین کننده قابل ملاحظه دفع ادراری دارو نمی‌باشد. عوارض آن ایجاد ادم ریه و ادم مغزی است. استفاده از این روش زمانی مناسب است که با شرح حال و معاینه بالینی مشخص شود که بیمار کمبود حجم دارد. غشاء های سلولی به ملکولهای قطبی یا یونیزه نسبتاً غیر قابل نفوذ می‌باشند) برخلاف اشکال غیر یونیزه و غیر قطبی). اگر PH ادرار طوری دستکاری شود که باعث ایجاد شکل یونیزه در لومن توبولار شود دارو در مایع توبولی گیر می‌کند و بصورت پاسیو نمی‌تواند به داخل خون بازجذب شود (ion trapping). البته لازم به ذکر است که افزایش دفع ادرار ضرورتاً بیانگر فایده بالینی و اصلاح پیامد بالینی نیست (۴).

- **قلیایی کردن ادرار:** جهت افزایش دفع متانول، فنوباریتال، سالیسیلات، کلرپروپامید، متوترکستات، فورمات، دیفلونیزال، فلوراید، علف کش های کلروفنوکسی کاربرد دارد. هدف ایجاد PH بالای ۷/۵-۸ است (۷، ۴).

تجویز وریدی بی کربنات بصورت انفوزیون $2-1 \text{ meq/kg}$ بیش از ۴-۳ ساعت می‌باشد. عوارض آن شامل افزایش بیش از حد حجم مایعات (Volume overload)، ایجاد آلکالوز متابولیک خصوصاً زمانی که Pco_2 پایین باشد که در این صورت خطر آلکالمی تهدید کننده حیات وجود دارد، هیپوکالمی، هیپرناترمی، کاهش کلسیم یونیزه و ایجاد تتانی. افزایش PH ادرار بوسیله کاهش بازجذب بی کربنات توبول پروگزیمال با تجویز استازولامید توصیه نشده است. گرچه دفع یک دارو ممکن است افزایش یابد ولی اسیدوز متابولیک ایجاد خواهد شد مگر این که بی کربنات سدیم تجویز شود (۴). همچنین با

قلیایی کردن ادرار می توان از رسوب سولفونامیدها و ایجاد سنگ کلیه جلوگیری بعمل آورد. مصرف نهایی آن در رابدومیولیز می باشد.

- **اسیدی کردن ادرار** : در دفع فن سیکلیدین و آمفتامین کاربرد دارد ولی بعثت خطر ایجاد رابدومیولیز کمتر استفاده می شود (۷). پس نتیجه اینکه اسیدی کردن ادرار، دیورز با فشار در ارزیابی این بیماران مفید نیست و بصورت بالقوه مضر نیز می باشد (۴).

ج- دیالیز پریتونئال (PD) : دفع داروهای محلول در آب با وزن ملکولی پایین و اتصال ضعیف به پروتئین های پلاسما، Vd پایین را افزایش می دهد مثل الکل ها، لیتیم، سالیسیلات، تتوفیلین بیشترین کلیرانس در داروهای با MW^۲ کمتر از ۵۰۰ دالتون دیده می شود. در بیماران با هیپوتانسیون، کارایی آن واضحاً کاهش می یابد.

PD هرگز روش انتخابی نمی باشد مگر اینکه همودیالیز (HD^۳) و هموفیوژن (HP^۴) در دسترس نباشند. تنها مورد عملی استفاده از آن در بچه های کوچک می باشد خصوصاً اگر تجربه انجام سایر روش های اکستراکورپورال (Extracorporeal) وجود ندارند و یا اینکه تا زمان انتقال بچه به یک مرکز مناسب می تواند انجام بشود (۴، ۳).

پس زمانی کاربرد دارد که همودیالیز در دسترس نباشد و شرایط بیمار بحرانی جهت انجام دیالیز باشد (۱).
د- همودیالیز (HD) : بر اساس سه مکانیسم انتشار، اسموز و اولترافیلتراسیون باعث دفع مواد توکسیک می شود (۱) بنابراین در موارد حجم انتشار بالا، وزن ملکولی بالا و مواد با قابلیت اتصال بالا به پروتئین موثر نیست (۷). این مواد با دیالیز قابل دفع می باشند :

الکل های توکسیک، سالیسیلات، تتوفیلین، لیتیم، کاربامازپین، والپروئیک اسید، باریتورات ها، برومید، آتنولول، فلورید، کلرال هیدرات و آمینوگلیکوزیدها (۴، ۳، ۱).

در مسمومیت هایی که ممکن است از همودیالیز سود ببرند همیشه انجام مشاوره نفرولوژی اندیکاسیون دارد. بهترین رگ گیری از راه ورید فمورال می باشد. سرعت جریان خون از راه این کاتترها می تواند تا میزان ۴۵۰-۵۰۰ cc/min باشد. استفاده از هپارین معمولاً لازم است. دز آن بصورت زیر است :

$$4000 - 5000 \text{ unit bolus then } 400 - 500 \frac{u}{h}$$

1- Peritoneal Dialysis

2- Molecular Weight

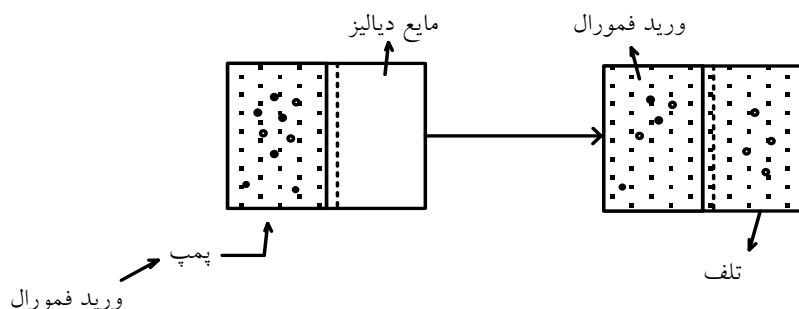
3- Hemodialysis

4- Hemoperfusion

اگر استفاده از هپارین کنتراندیکاسیون مطلق باشد از آنتی کواگولانهای جریان دیالیز با سیترات یا پروتامین استفاده می شود. استفاده از یک مایع دیالیز حاوی سیترات برای آنتی کواگولان ممکن است کافی باشد و این اجازه را به شما می دهد که از مصرف هپارین اجتناب شود. در بیماران مسموم همودیالیز بمدت ۸-۴ ساعت معمولاً انجام می شود. در صورتی که پتاسیم سرم نرمال باشد انجام دیالیز با یک مایع دیالیز استاندارد با پایه بی کربنات و با مشخصات زیر کافی است :

$$Flow = 600 - 800 \text{ cc/min}, Ca = 3 \text{ meq/L}, K = 3 - 4 \text{ meq/L}$$

اگر دیالیز در واحد دیالیز انجام می شود مایع دیالیز مخلوطی از بی کربنات و آب کاملاً تصفیه شده است و معمولاً بصورت خروج یونها از آب (Deionization) یا اسموز معکوس (Ro) می باشد (۷).



کلیرانس (Clearance) یک دارو در حین دیالیز به این صورت محاسبه می شود:

$$CL_H = \phi_{in} \times \frac{(C_{in} - C_{out})}{C_{in}}$$

نسبت استخراج (ER^۲) ، اندازه گیری درصد دارویی است که از کلیه مصنوعی یا کارتریج هموپرفیوژن شارکول عبور می کند که به این صورت محاسبه می شود:

$$ER = \frac{(C_{in} - C_{out})}{C_{in}} \times 100$$

-
- 1- Reverse Osmosis
 - 2- Extraction Ratio

مشخصات داروهایی که می توانند بوسیله همودیالیز کلیرانس شوند به صورت زیر است :

۱- **مشخصات عمومی:** برای انجام همودیالیز، هموپرفیوژن و هموفیلتراسیون (HF^1) این مشخصات باید وجود داشته باشند:

الف- Vd پایین ($< 1 \text{ lit/kg}$)

ب- مدل تک کمپارتمانی

ج- کلیرانس آندوژن پایین ($< 4 \text{ cc/kg/min}$)

۲- **مشخصات اختصاصی:** عدم اتصال به پروتئین های پلاسما، محلول بودن در آب، وزن ملکولی (MV) کمتر از ۵۰۰ دالتون (۳،۴)

امروزه همودیالیز کمتر از گذشته اختلال همودینامیک ایجاد می کند چون امروزه منبع باز موجود در مایع دیالیز، بی کربنات سدیم به جای استات سدیم است. ماشین های کامپیوتری برای محدود کردن از دست دادن حجم، سرعت اولترافیلتراسیون را با دقت کنترل می کنند. غلظت سدیم مایع دیالیز که در ایجاد ثبات همودینامیک موثر است می تواند برنامه ریزی شود. هیپوتاسیون ممکن است در بیماران بدحال ایجاد شود که برای رفع آن از محلول های سالین، کلئید و وازوپرسورها می توان استفاده کرد اما اگر دیالیز بهترین شانس برای زنده بودن بیمار است باید انجام شود. دستگاه های دیالیز با کارایی بالا، مناطق با سطح وسیع و کلیرانس بیشتری دارند. کارآیی همودیالیز در مسمومیت با داروهای با وزن ملکولی پایین می تواند با استفاده از ممبران های بزرگتر و با کلیرانس بیشتر اصلاح شود.

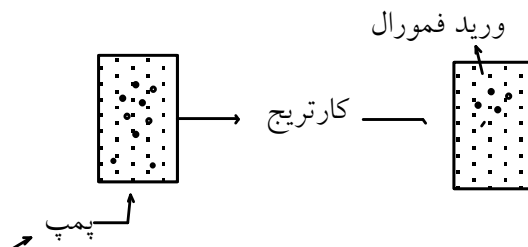
برای مولکول های متوسط می توان از $\beta 2$ - میکروگلوبولین ($MW=11800$) برای انجام دیالیز با جریان بالا ($High-Flux$) استفاده کرد. دستگاه های دیالیز صناعی با جریان بالا، سوراخ های بزرگتری دارند که اجازه می دهند کلیرانس بیشتر ملکول های بزرگتر انجام شود. این ممبرانها از پلیمرهایی تشکیل شده اند که سازگاری زیستی بهتری نسبت به نوع سلولزی دارند. این دستگاه های دیالیز در افزایش کلیرانس ملکول های بزرگتر همچون ونکومایسین که توسط دستگاه های قدیمی قادر به خروج از بدن نیستند اهمیت ویژه دارند. قانون همودیالیز با جریان بالا در کلیرانس داروهایی که بوسیله شارکول هموپرفیوژیون بطور موثری خارج می شوند (والپروئیک اسید، کارمابازپین) نیز صادق است (۳،۴). قانون همودیالیز در درمان اسیدوز لاکتیک ناشی از متفورمین زمانی که عملکرد کلیه نرمال است، کنتراورسی است و در صورت عملکرد طبیعی کلیه معمولاً اندیکاسیون ندارد.

عوارض همودیالیز شامل خونریزی یا ترومبوز در محل رگ گیری، خونریزی و باکتری می‌بیمارستانی است. در بیمارانی که دیالیز آنها به علت مسمومیت با الکل با خطرات احتمالی خونریزی مغزی همراه است دادن هپارین با دز کم مناسب می باشد. رگ گیری مرکزی حداکثر بعد از ۵ روز خارج شوند. بعد از خروج از بستر (Out of bed) رگ گیری فمورال همیشه باید خارج شود. دز داروهایی که با دیالیز خارج می شوند مثل فولیک اسید، ویتامین های محلول در آب، آنتی بیوتیک ها باید حین دیالیز افزایش داده شوند. فمپیزول نیز می تواند با همودیالیز خارج شود ولی بوسیله هموفیلتراسیون خارج نمی شود. با اضافه کردن اتانول به مایع دیالیز تا غلظت 100 mg/dl ، می توان خروج اتانول بوسیله دیالیز را محدود کرد. با اضافه کردن نمک های فسفات سدیم به شکل فسفوسودا به مایع دیالیز میتوان از ایجاد هیپوفسفاتمی بعد از همودیالیز با جریان بالا و طول کشیده جلوگیری بعمل آورد. اگر دیالیز با ممبرانهای PAN (پلی آکریلونیتریل) انجام شود بعلت خطر ایجاد آنژیوادم نباید فرد ACEI مصرف کند (۴).

ه- شارکول هموپرفیوزیون (HP):

در این روش خون از دستگاهی عبور می کند که حاوی ذرات جاذب است و مواد توکسیک را جذب می کند. این کار با کمک شارکول به خوبی قابل انجام است (۱).
خون از یک کاتریج حاوی ذغال فعال یا کربن که توسط یک لایه خیلی نازک غشاء پلیمری پوشیده شده اند، پمپ می شود. این غشاءها از تماس مستقیم خون با این مواد جاذب (Sorbent) جلوگیری بعمل می آورند. ظرفیت جذبی کاتریج با استفاده مکرر کاهش می یابد. بنابراین بعد از ۲ ساعت از استفاده باید تعویض شود. بیماران باید هپارین دریافت کنند. این تکنیک هم در بچه ها و هم در بالغین کاربرد دارد :

Flow Rate 250-400 cc/min until 4-6 h



مشخصات داروهایی که کلیرانس آنها توسط شارکول هموپرفیوژیون قابل انجام می باشد بصورت زیر است :

- ۱- مشخصات عمومی شبیه همودیالیز
- ۲- مشخصات اختصاصی : به وسیله AC جذب بشوند.
- ۳- در داروهای با خاصیت بالای اتصال به پروتئین های پلاسما قابل انجام است.

داروهای زیر با هموپرفیوژن قابل دفع می باشند:

تئوفیلین، سالیسیلات، والپروئیک اسید، آماتوکسین، آتنولول، کلروپرامید، کاربامازپین، دی زوپیرامید، مپروبامات، پاراکوات، فنوباریتال، فنی توئین، کلرال هیدرات (۱،۳،۴،۷). انجام همودیالیز و هموپرفیوژن در مسمومیت با پروکائین آمید، تئوفیلین، تالیم و کابامازپین موثر از انجام هر کدامیک از آنها به تنهایی می باشد. هموپرفیوژن نمی تواند اختلالات الکترولیت و اسید و باز را اصلاح کند بنابراین ترکیب آنها خصوصاً در مورد مسمومیت با تئوفیلین و سالیسیلات مناسب تر است. همچنین از هموپرفیوژن برای درمان مسمومیت مزمن آلومینیوم نیز استفاده می شود.

عوارض هموپرفیوژن شبیه همودیالیز است. علاوه بر آن، ترمبوسیتوپنی، لکوپنی، هیپوکلسمی و ندرتاً آمبولی ذرات شارکول دیده می شود(۴).

و- هموفیلتراسیون مداوم (HF) و همودیافیلتراسیون:

در شرایط بحرانی که بیمار نیاز به همودیالیز اورژانس دارد ولی از نظر همودینامیک ناپایدار است کاربرد دارند البته سرعت کلیرانس آن کمتر از همودیالیز است. موارد استفاده شامل رابدومیولیز، اسیدوز لاکتیک و هیپوترمی ناشی از دارو، هیپرفسفاتیسمی، نوروپاتی ناشی از کتتراست می باشد(۱). معمولاً استفاده از آن در درمان نارسائی حاد کلیوی در ICU می باشد ولی امروزه در درمان مسمومیت بعنوان^۱ CRRTs (درمان جایگزینی مداوم کلیوی) شناخته می شود. کلیرانس آن کمتر از همودیالیز است.

چندین مزایا دارند:

- ۱- درمان مداوم برای ۲۴ ساعت شبانه روز می تواند انجام شود.
- ۲- جایگزینی مناسب بعد از انجام همودیالیز یا هموپرفیوژن برای خروج بیشتر دارو بعد از آنکه دارو مجدداً از بافت به خون انتشار پیدا کرد، می باشد بنابراین درمان مناسبی برای مسمومیت با لیتیم است گرچه اثر آن دقیقاً مشخص نمی باشد.

هموفیلتراسیون (اولترافیلتراسیون)، حرکت پلاسما از یک غشاء نیمه تراوا در پاسخ به گرادیان فشاری هیدروستاتیک است ولی سرعت خروج دارو با این روش در بیماران بسیار بدحال فایده کمی دارد. بیمارانی که بتوانند سرعت های کندتر کلیرانس را تحمل کند ممکن نیست که نیاز به این روش داشته باشند.

مشخصات دارویی که کلیرانس آنها توسط هموفیلتراسیون قابل انجام است شامل موارد زیر است :

۱- مشخصات عمومی شبیه همودیالیز

۲- مشخصات اختصاصی : وزن ملکولی کمتر از ۱۰/۰۰۰ یا ۴۰/۰۰۰ (بسته به نوع فیلتر)

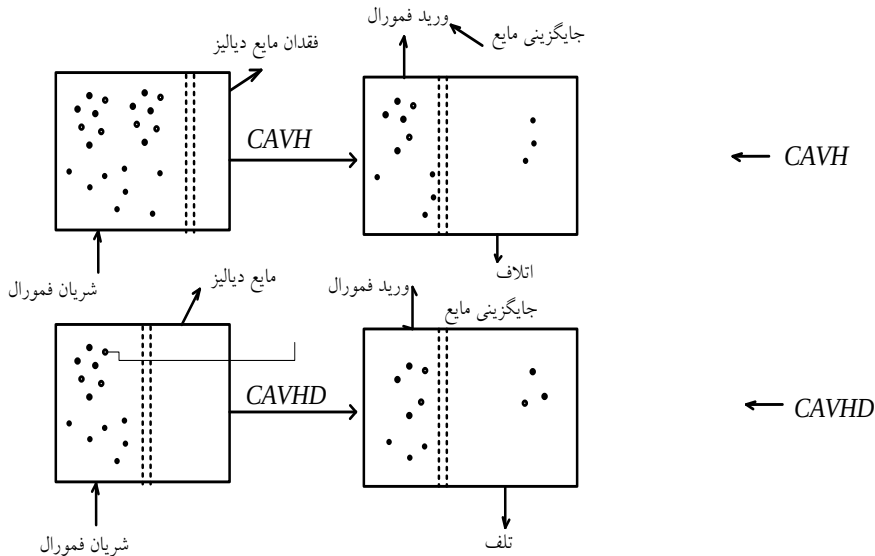
هیچ اطلاعاتی نسبی بر موثر بودن هموفیلتراسیون در پروگنوز و مورتالیتی درمانی بیماران مسموم وجود ندارد. در اکثر موارد همودیالیز درمان ابتدایی ارجح است. این درمان ممکن است در بیماران با هیپوتانسیون بهترین باشد. در هموفیلتراسیون خالص، هیچ مایع دیالیزی وجود ندارد. ملکولهای کوچک مثل سدیم و اوره همراه با پلاسما از ممبران عبور می کنند (bulk Flow) ولی ملکولهای بزرگ نمی توانند عبور کنند. کلیرانس مواد با وزن ملکولی پایین مثل اوره ، نسبتاً پایین است (۳،۴).

کلیرانس می تواند با اضافه کردن یک مکانیسم انتشاری (دیالیز) بطور قابل ملاحظه ای افزایش پیدا کند که به آن همودیالیز + هموفیلتراسیون گفته می شود (همودیالیز + هموفیلتراسیون یا CAVHF^۲/CAVHD^۱).
حتماً از آنتی کواگولان (هپارین یا سیتراک) استفاده شود.

در CAVH حتماً نیاز به یک کاتتر حداقل French ۱۶ می باشد.

1- Continuous Ateriovenous Hemodialysis

2- Continuous Ateriovenous Hemofiltration



هموفیلتراسیون در مسمومیت با آمینوگلیکوزیدها، متوترکستات و کلیرانس آب، اوره، سدیم، کراتینین، هپارین، میوگلوبین، انسولین، ونکومايسين و تنوفیلین می تواند موثر باشد. لازم به ذکر است که آنتی بیوتیک ها نیز از طریق این روش می توانند خارج می شوند.

ز- پلاسمافرز/ تعویض-تزریق خون (**Exchange Transfation**): برای دفع داروهایی که وزن ملکولی بالایی دارند و قابل دیالیز نیستند کاربرد دارد مثل ایمونوگلوبین ها با وزن ملکولی بالای ۱۵۰۰۰۰. در ضمن مواد باید متابولیسم آندوژن محدود داشته باشند تا این روش ها موثر واقع بشوند. این روش ها قادر به خروج داروهای متصل به پروتئین همچون آماتوکسین، تیروکسین، وین کریستین، کمپلکس دیگوکسین+ Fab¹ می باشد. پلاسما فرز گران است و خطر ایجاد عفونت و بیماری های منتقله از خون را دارد. درمان و مسمومیت با تنوفیلین و سالیسیلات ها با موفقیت انجام شده است.

تصویر برداری های تشخیصی

در مسمومیت ها استفاده از این روشها در تایید تشخیص و کمک به انجام مداخلات درمانی می توانند کمک کننده باشند.

گرافی ساده : در صورتی که ماده سمی خورده شده در دسترس باشد برای مشخص کردن رادیوپاک بودن ماده می توان آن را خارج بدن قرار داد و سپس گرافی انجام شود. مواد زیر در گرافی ساده رادیوپاک هستند: استخوان، مواد کنتراست، باریم، آهن، سرب، سولفور، کلرین، پتاسیم. البته ضخامت یک شی نیز در رادیوپاک بودن آن تاثیر دارد.

سونوگرافی : استفاده از سونوگرافی در مسمومیت های دارویی کاربرد محدودی دارد. قرص های جامد در یک معده پر از مایع ظاهری شبیه سنگ در کیسه صفرا دارند. در **Body packer** ها نیز سونوگرافی می تواند بسته های یکنواخت حاوی دارو را نشان دهد. استفاده از سونوگرافی در مسمومیت های دارویی کاربرد محدودی دارد (۳، ۴).

خوردن xenobiotic های نامعلوم و ناشناخته : قانون گرافی شکمی در غربالگری این بیماران زیر سوال است ولی در شرایط خوردن مواد رادیوپاک، گرافی شکمی کمک کننده است ولی با دیدن یک ماده رادیوپاک نمی توان نوع ماده را مشخص کرد. مواد رادیوپاک بصورت خلاصه **CHIPES** نشان داده می شوند : کلرال هیدرات، فلزات سنگین، آهن، فنتیازین، داروهای روکش دار و مداوم رهش، بیسموت، بوسولفان، استازولامید، تری فلوپرازین، وراپامیل و آدالات (۴). کریئات کلسیم، قرص پتاسیم، سرب، فسفرس، لیتیم، روی در گرافی قابل رویت هستند ولی گرافی نرمال رد کننده آنها نمی تواند باشد (۱۲). جهت تعیین مواد ایزودنس کوچک مثال لوبیا که در گرافی ساده دیده نمی شوند می توان از CT اسکن بهره جست (۳).

خوردن xenobiotic های معلوم و شناخته شده :

الف- قرص های آهن : بسیار رادیوپاک هستند ولی سایر ترکیبات همچون شربت، قرص جویدنی، کپسول رادیولوسنس هستند.

ب - فلزات : آرسنیک، سرب، جیوه، تالیم، روی حتی با عدد اتمی کم نیز رادیوپاک هستند. تزریق جیوه الممتال بصورت وریدی ایجاد تصویر آمبولی ریه در **CXR** می کند. سرب زمانی که بصورت گلوله در تماس با محیط اسیدی چون **CSF** یا مایع سینوویال باشد جذب قابل ملاحظه ای دارد.

ج- بسته بندی:

۱- **Body packers**: حساسیت گرافی شکم بسیار بالا می باشد (۹۰٪-۸۵) البته نرمال بودن گرافی تشخیصی آن را رد نمی کند. سونوگرافی نرمال نیز رد کننده نمی باشد. باید مطمئن شوید که همه بسته ها خارج شده باشند. البته تشخیص باقی مانده بسته ها در گرافی شکم مشکل است و باید بررسی سریال سیستم گوارش (Upper GI Series) با کنتراست خوراکی یا CT با کنتراست روده ای انجام شود.

۲- **Body stuffer**: گرافی جهت رد یا تایید تشخیص قابل اعتماد نمی باشد. اگر داروی خورده شده در یک شیشه باشد یا در یک بسته پیچیده با پلاستیک سفت و سخت باشد ظرف ممکن است دیده شود. اگر فرد داروی موجود در پلاستیک نرم را خورده باشد معمولاً پلاستیک دیده نمی شود. در این شرایط معمولاً CT شکمی کمک کننده است گرچه همیشه قادر به تشخیص پاکت ها نمی باشد.

د- **هیدروکربن های هالوژنه**: رادیوپاک بودن آنها متناسب با تعداد اتمهای کلرین می باشد. تراکلریدکربن (CCL₄) و کلروفرم (CHCl₃) رادیوپاک هستند. در گرافی ایستاده شکمی در معده سه لایه دیده می شود: هوای معده در بالاترین قسمت قرار دارد، لایه هیدروکربن رادیوپاک در قسمت میانی و پایین ترین قسمت لایه ترشحات معده است.

ه- **گلوله نفتالین (Mothballs)**: انواع مختلف نفتالین می تواند به وسیله گرافی افتراق داده شود. انواع توکسیک آن رادیوپاک نیستند در حالی که انواع غیرتوکسیک پارادی کلروبنزن (حاوی کلرین) رادیوپاک هستند که با گرافی خارج بدن می توان آنها را افتراق داد.

و- **مواد رادیولوسنت**: گاهی مواردی از مواد رادیولوسنت قابل رویت هستند مثل هیدروکربن هایی چون بنزین.

بطور خلاصه انجام گرافی شکمی در فردی که مواد نامعلوم خورده است کمک کننده نیست و انجام آن توصیه نمی شود.

نشت (Extravasation) مواد کنتراست وریدی: بطور شایعی در تزریق بولوس ایجاد می شود. کنتراست غیر یونی با اسمولاریته پایین کمتر توکسیک هستند. درمان آن کنتراورسی است:

۱- بالا بردن عضو

۲- به کار بردن متناوب کیسه یخ

- ۳- جراحی در حجم‌های بسیار زیاد که ایجاد سندرم کمپارتمان می‌کنند.
- برای کاهش این عوارض، اخیراً از کاتترهای well – running استفاده می‌شود. البته از استفاده آنها در بخش‌های دیستال اندام‌ها باید اجتناب شود.
- دیدن اثرات xenobiotic ها روی بدن :** ریه‌ها، سیستم عصبی مرکزی و گوارشی و سیستم اسکلتی مسئول‌ترین ارگان‌های بدن برای انجام گرافی‌های تشخیصی می‌باشند. در اختلال ریه و سیستم اسکلتی گرافی ساده کمک‌کننده است.
- در پاتولوژی شکم، CT اسکن یا مطالعات با کنتراست کمک‌کننده است. ^۱CNS نیز با ^۲CT، ^۳MRI، ^۴PET، ^۵SPECT بررسی می‌شود.
- تغییرات سیستم اسکلتی ناشی از xenobiotic ها :** این تغییرات تدریجی ایجاد می‌شود و معمولاً قابل‌رویت نمی‌باشند مگر این‌که حداقل ۲ هفته تماس مداوم وجود داشته باشد.
- موادی که باعث افزایش دانسیته استخوانی می‌شوند:
- الف- باند متافیزی در بچه‌ها : سرب، بیسموت، فسفروس (کندرواسلکروزیس)
- ب- افزایش دانسیته بصورت منتشر :
- ۱- فلوروزیس : معمولاً اسکلت محوری (لگن، مهره‌ها) درگیر می‌شوند. درگیری به صورت استئواسلکروز، استئوفیت و کلسیفیکاسیون لیگامان می‌باشد.
- ۲- هیپرویتامینوز A (بچه‌ها) : هیپراستئوز کورتکس، ایجاد استخوان جدید زیر پریوست، دیافیز استخوان‌های دراز ظاهر موج‌دار به خود می‌گیرد.
- ۳- هیپرویتامینوز D (بچه‌ها) : استئواسلکروز منتشر، ضخیم شدن کورتکس و باندهای متافیز
- مواردی که باعث کاهش دانسیته استخوانی می‌شوند:
- ۱- کورتیکواستروئید : نکروز آواسکولار سرفمور و استئوپورز منتشر. البته استئونکروز در موارد تروما، کلکسیم، آرتروپاتی بیسموت و بیماری کیسان نیز دیده می‌شود.
- ۲- هیپرویتامینوز D (بالینی) : استئوپورز منتشر یا فوکال

1- Central Nervous System

2- Computed Tomography

3- Magnetic Resonance Imaging

4- Positron Emission Tomography

5- Single-photon emission computerized tomography

۳-۱ IDU : استئومیلیت (ضایعات فوکال لیتیک) خصوصاً در مهره ها و مفصل مانوبریوم استرنوم و استرنوکلاویکولار

۴- وینیل کلراید : آکرواستئولیز (دیستال انگشتان)

الف- سرب : باند متافیزی بصورت خط عرضی در صفحه رشد ایجاد می شود که معمولاً استخوان های دراز را درگیر می کند. محل آنها دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا می باشد. این خطوط در ۸۰ درصد بچه ها با سطح متوسط سرب $49 \pm 17 \mu g / dl$ دیده می شوند گرچه چندین هفته طول می کشد تا این خطوط ظاهر شوند. این خطوط اثرات توکسیک سرب هستند و ناشی از رسوب سرب در استخوان نمی باشند. سرب جذب مجدد غضروف کلسیفیه در منطقه کلسیفکاسیون موقتی مجاور به صفحه رشد را کند میکند که به آن کندروواسکلروزیس می گویند.

ب- فلوروزیس: ناشی از مصرف آب حاوی فلورید با سطح بالا و یا ناشی از تماس شغلی در کارگران آلومینیوم که با کریولیت (سدیم-آلومینیوم فلوراید) در تماس می باشند، دیده می شود. تشخیص توسط معاینه هیستولوژیک استخوان و تعیین فلورید در ادرار یا استخوان است.

ج- IDU : درد پشت و گردن در این افراد نیاز به بررسی دقیق دارد. یک آبسه اپیدورال مهره های می تواند با استئومیلیت مهره ای همراهی داشته باشد. تغییرات بافت نرم بعلت عوارض عفونی می باشد. گرافی برای تشخیص کردن قطعات سوزنی و گاز زیرجلدی اندیکاسیون دارد گرچه CT حساس تر می باشد.

تغییرات ریوی و توراکس ناشی از xenobiotic ها : همه بیماران با CXR غیر طبیعی باید دقیقاً درباره امکان تماس با xenobiotic ها در محل کار یا خانه یا مصرف آنها سوال شود. یافته های CXR به صورت های زیر می باشد:

الف- پرشدن منتشر فضاها (Diffuse airspace filling) :

۱- پاراکوات، سالیسیلات، اپیوئیدها، گازهای محرک مثل دی اکسید نیتروژن (NO_2)، فسژن و... باعث ایجاد آسیب حاد ریوی (ALI) می شوند.

۲- ارگانوفسفره و کاربات، برنکوره ایجاد می کنند.

۳- الکل، کوکائین، کبالت، دوکسوریسین باعث ایجاد CHF می شوند.

ب- پرشدن کانونی فضا‌های هوایی (Focal airspace filling): هیدروکربن‌های با ویسکوزیته پایین، الکل، تشنج، دپرشن CNS، پنومونیت آسپیراسیون

ج- پرشدن چندکانونی فضا‌های هوایی (Multifocal airspace filling) در موارد IDU و آمبولی سپتیک دیده می‌شود.

د- الگوی بینابینی (Interstitial pattern): نمای رتیکولر ظریف (fine) در موارد حاد یا خشن (coarse) در موارد مزمن بصورت نمای لانه زنبوری (Honey comb)، نمای رتیکولوندولر در موارد حاد دیده می‌شود.

نیتروفورانتوئین، سولفونامید، پنی سیلین و آلرژن‌های استنشاقی ارگانیک (ریه کشاورزان و کبوتربازان)، ایجاد پنومونیت افزایش حساسیتی (HP^۱) می‌کنند. نیتروفورانتوئین، پنی سیلامین، کموتراپی (بوسولفان، بلئومایسین، متوترکستات، سیلکولفسفامید، آمیودارون) ایجاد فسفولیپیدوزیس و فیبروز ریوی می‌کنند.

پنوموکنیوزیس در آزیستوزیس، سیلیکوزیس، ذرات ذغال، بریلیوزیس (مزمن) دیده می‌شود.

ه- پلورال افیوژن: داروهای ایجاد کننده لوپوس (ایزونیازید، هیدرالازین، پروکائین آمید، متیل دوبا) و پنوموتوراکس/ پنومومدیاستن: کراک، کوکائین، ماری جوانا، ایپاکاک و الکلیسم

ز- لنفادنوپاتی: فنی توئین، متوترکستات، سیلیکوزیس (کلسیفیکاسیون پوسته تخم مرغی)، بریلیوزیس ح- بزرگی آئورت: کوکائین

ط- کاردیومیگالی: اتانول، کوکائین، آمفتامین (مزمن)، دوکسورویسین و ایپاکاک ایجاد کاردیومیوپاتی دیلاته (D-CMP^۲) می‌کنند.

داروهای ایجادکننده لوپوس ایجاد پریکاردیال افیوژن می‌کنند.

عوارض شکمی ناشی از xenobiotic ها:

یافته‌های گرافی شکمی به صورت زیر می‌باشد:

الف- جسم خارجی: آهن، فلزات، بیسموت، کربنات کلسیم، داروهای مداوم رهش (SR) و روکش دار، خاک خواری (Pica)، Body packer & stuffer

1- Hypersensitivity Pneumonitis

2- Dilated Cardiomyopathy

ب- پنوموپریتونئوم (پرفوراسیون احشاء توخالی یا hollow viscus) : مواد سوزاننده، آهن، کوکائین،
حین تخلیه معده

ج- انسداد مکانیکال :

۱- روده : جسم خارجی، Bezoar، Body packer، داروهای روکش دار

۲- معده (Goo) و مری

د- ایلئوس : اپیوئید، آنتی کلینژیک، TCA، داروهای ایجاد کننده ایسکمی مزانتر (دیگوکسین،
کوکائین، OCP^۲، هیپوکالمی، هیپومنیزیمی)

ه- انفارکت روده ای (گاز ایترامورل، افزایش ضخامت دیواره روده، گاز دروید پورت) : کوکائین،
ارگوتامین، OCP، CCBs، هیپوتانسیون سیستمیک. زمانی که تشخیص انسداد بر اساس گرافی شکمی
قطعی نمی باشد CT شکمی تشخیص را قطعی می کند. عوارض مواد سوزاننده در ابتدا توسط
آندوسکوپی بررسی می شوند. برای پیگیری این عوارض همچون اسکار و انسداد که بطور دیررس
ایجاد می شوند بررسی سریال سیستم گوارش فوقانی (upper GI series) توسط ازوفاگرام با کنتراست
توصیه شده است. در شرایطی که شک به پرفوراسیون می باشد ازوفاگرام با کنتراست محلول در آب
انجام می شود.

CT شکمی معمولاً بصورت خوراکی و وریدی انجام می شود و در تشخیص ایسکمی مزانتر، انفارکت
طحال، آبسه پسواس و طحال، Body packer، جیوه المتال که بصورت وریدی تزریق شده است،
کمک کننده می باشد.

آنژیوگرافی می تواند عوارض عروق ناشی از IDU همچون ترمبوزوریدی، سودوآنوریسم را مشخص
کند.

عوارض نورولوژیک ناشی از xenobiotic ها : گرافی انتخابی در شرایط اورژانس CT است. در
تومورها یا آبسه، CT با کنتراست وریدی انجام می شود. یافته های CT سر بدون کنتراست به صورت
زیر است :

الف- هموراژی :

خونریزی داخل جمجمه (ICH) : کوکائین، کراک، سمپاتومیمتیک ها

1- Gastric Outlet Obstruction

2- Oral Contraceptive Pill

3- Intracranial Hemorrhage

خونریزی ساب دورال (SDH^۱): آنتی کواگولان، ترومای ثانویه به مصرف الکل، هیپنوتیک سداتیو، تشنج

خونریزی ساب آراکنوئید (SAH^۲): سمپاتومیمتیک ها، کوکائین، آمفتامین، فنیل پروپانولامین، فن سیکلیدین، افدرین، سودوافدرین، پارگی آنوریسم میکوتیک در IDU
ب-لوسنسی مغز:

ضایعات توده مانند (تومور، آبسه): آمبولی سپتیک، لنفوما یا توکسوپلاسموز در ایدز
نکروز لوکال در عقده های قاعده ای و لوسنسی ساب کورتیکال ماده سفید: متانول، مونواکسید کربن، هیدروژن سولفید، سیانید

سکته مغزی ایسکمیک Stroke (ناشی از Vasoconstriction): سمپاتومیمتیک ها مانند آمفتامین، کوکائین، ارگوتامین، فنیل پروپانولامین، فن سیکلیدین، افدرین، سودوافدرین. وازواسپاسم ناشی از کوکائین می تواند باعث ایجاد سکته مغزی ایسکمیک شود ولی CT بیمار بعد از ۶-۲۴ ساعت بعد از شروع نقص نورولوژیک ممکن است نرمال باشد. در Brain CT با کتراست، تومورها و عفونت های کانونی می توانند الگوی افزایش دانسیته حلقوی (Ring Enhancement) را نشان دهند (لنفوما، توکسوپلاسموز، آمبولی سپتیک). اختلالات دژنراتیو مغزی ناشی از xenobiotic ها شامل آتروفی منتشر، دمیالینه شدن و ادم مغزی می باشند. اتانول در مصرف طولانی مدت ایجاد آتروفی مغزی می کند. میزان آتروفی مغزی یا مخچه ای همیشه با وسعت ضعف شناختی و اختلال در راه رفتن (gaite) رابطه ندارد. مسمومیت با مونواکسیدکربن باعث لوسنت شدن قرینه و دو طرفه عقده های قاعده ای خصوصاً در ناحیه گلوبوس پالیدوس می شود. ضایعات ماده سفید ناشی از مسمومیت بامونواکسیدکربن پیش آگهی نورولوژیک ضعیفی دارند.

لوسنسی عقده های قاعده ای، ضایعات ماده سفید و آتروفی مغزی ناشی از موارد زیر می باشد:
مسمومیت با مونواکسیدکربن، متانول (ضایعات پوتامن)، اتیلن گلیکول، سیانید، هیدروژن سولفید، جیوه، هروئین، منگنز، باربیتورات، کموتراپی، تولون، پودوفیلین، هیپوکسی، هیپوگلیسمی، انسفالیت
سیتی گرافی (PET، SPECT) اطلاعاتی درباره عملکرد مغز فراهم می آورد. در مسمومیت با مونواکسیدکربن در SPECT کاهش منتشر متابولیسم در کورتکس فرونتال دیده می شود. در بیماران با

1- Subdural Hematoma

2- Subarachnoid Hemorrhage

سابقه مصرف مزمن کوکائین، SPECT، نقص پرفیوژن فوکال کورتیکال را بصورت کانونی نشان می دهد. همچنین در PET، کاهش در تعداد گیرنده های دوپامینی (D_2) دیده می شود (downregulation) (۳،۴).

ICU در مسمومیت‌ها

استفاده از ICU در بهبود شرایط بیماران بدحال و بهتر کردن میزان زنده ماندن آنها بسیار کمک کننده است. این بیماران، بیماری شناخته شده مشخص و عوارض قابل پیش بینی برخلاف سایر افراد ندارند. اغلب موارد یک بیمار جهت مونیتورینگ و تحت نظر گرفتن (نه برای مداخله) در ICU بستری می شود. بهترین تصمیم برای بستری بیماران در ICU تجربه و قضاوت بالینی مناسب (clinical judgement) مناسب است. پیش بینی پیامد (Outcome) بیماران مسموم برخلاف بیماریهای نورولوژی با مدل هایی همچون GCS^۱، APACHE قابل اعتماد نمی باشند چون یک بیمار مسموم ممکن است مشخصات بالینی شبیه یک مرگ مغزی را داشته باشد مثل مسمومیت با باریتورات، TCA، باکلوفن، اتیلن گلیکول، بوتولسم و هیپنوتیک سداتیوها. احیاء طولانی مدت قلبی برای بیماران با ایست قلبی ناشی از داروهای TCA، β -بلوکر، CCBs و هیپوترمی شدید باید انجام شود.

اندیکاسیون های بستری در ICU:

الف- مسمومیت ارگانهای هدف (end-organ): اصلی ترین و مهمترین علت برای بستری بیماران در ICU است. علائم بیمار و اختلال در تست های آزمایشگاهی می توانند در بیماران با خوردن چند دارو مفیدترین معیار بستری باشند:

- (۱) علائم CNS: دلیریوم، کوما، تشنج پایدار
- (۲) علائم تنفسی: آسیب حاد ریوی، هیپوونتیلاسیون، هیپوکسی بافتی ناشی از مونواکسیدکربن، متهموگلوبینمی، هیدروژن سولفات، سیانید
- (۳) علائم قلبی: دیس ریتمی، هیپو-هیپرتانسیون
- (۴) علائم گوارشی: استفراغ و اسهال شدید و مقاوم و ایجاد هیپوولمی و اختلال الکترولیت (مثل آهن)
- (۵) علائم کبدی: حضور آشکار هپاتوتوکسیسیتی در زمان پذیرش بیمار خصوصاً انسفالوپاتی کبدی
- (۶) علائم کلیوی: اسید وزمتابولیک شدید
- (۷) هیپوگلیسمی مقاوم و عود کننده
- (۸) اختلال شدید الکترولیت یا دمای بدن

۹) سوختگی شیمیایی شدید پوست

۱۰) تستهای آزمایشگاهی: گرچه مفید هستند ولی بیماران نسبتاً کمی فقط بر اساس نتایج تستهای آزمایشگاهی در ICU بستری می شوند (۳، ۴).

پس شدید بودن مسمومیت و یا حتی احتمال شدید شدن آن نیاز به ICU را می طلبد (۱۰). گرچه سمیت ارگانهای هدف مهمترین علت بستری بیماران در ICU است ولی محدود کردن بستری در ICU صرفاً برای این بیماران نامناسب به نظر می رسد بنابراین علاوه بر آن نوع دارو، درمان آن، مشخصات اختصاصی بیمار باید مد نظر باشد (۴).

ب- مشخصات داروها: این خصیصه نیز برای بستری در ICU مهم می باشد. برای بیماران با اثرات سمی جدی ناشی از دارو، توجه به بستری در ICU شده است مثل TCA، CCBs، سیانید، سالیسیلات. علائم مسمومیت برای داروهای خاص باید مشخص شوند و افراد با خطر بالا باید مونیتورینگ و پایش شوند:

۱) TCA: دیس ریتمی، تشنج، $QRS < 0.1$ ثانیه، هیپوتانسیون، علائم آنتی کلینرژیک و علائم نورولوژیک نیاز به بستری در ICU دارند.

۲) استامینوفن: حضور $PH < 7.3$ با وجود تجویز مایع کافی، کراتینین بالای ۳، PT بالای ۱۰۰، انسفالوپاتی مرحله ۳ و بالاتر بیانگر پیش آگهی بد می باشند. سطح سرمی لاکتات بالای ۳ mmol/lit حدود ۱۲ ساعت بعد از بستری شدن نیز خطرناک است. افراد با اختلالات آزمایشگاهی و علائم غیر طبیعی بالینی بالا نیاز به ICU دارند.

۳) بعضی از داروها جدید می باشند و یا شرح حال دقیقی از آنها در دسترس نداریم. در این بیماران نیاز است که بطور انتظاری تحت نظر گرفته شوند مثل فلوکستین.

۴) بعضی از داروها عوارض جانبی و اثرات سمی تاخیری و جدی ایجاد می کنند مثل داروهای روکش دار و مداوم رهش. در این افراد اندازه گیری سطح دارو بطور سریال ضروری می باشد. در صورتی که انجام سریال سطح دارو میسر نباشد بستری کردن و تحت نظر گرفتن این بیماران خصوصاً در افراد Body packer & stuffer توصیه می شود.

۵) زمانی که مسمومیت وابسته به تغییر عملکرد آنزیم، تولید مجدد سلولی یا عملکرد متابولیک است اثرات بالینی ممکن است تاخیری ظاهر شوند مثلاً^۱ MAOI که سمیت تاخیری بعد از ۱۲ ساعت ایجاد

می‌کند. پس خوردن MAOI یعنی بستری اجباری در ICU بمدت ۲۴ ساعت حتی اگر بیمار بدون علامت باشد.

ج- نیاز به مونیتورینگ فیزیولوژیک و درمانهای خاص : مونیتورینگ همودینامیک نارسایی تنفسی از نظر آسیب حاد ریوی، مونیتورینگ داخل شریانی برای ثبت فشار خون در بیماران با اختلال کاردیوواسکولار، اندازه‌گیری تهاجمی یا غیر تهاجمی علائم حیاتی، وضعیت نورولوژیک، اندازه‌گیری میزان مصرف- خروجی ادراری (I/O) و مونیتورینگ قلبی باعث تشخیص سریع مسمومیت و پیشگیری پیشگیری از ایجاد عوارض می‌شوند. اکثر این اندازه‌گیری‌ها بیشتر از تجویز آنتی دوت در اصلاح پیامد بیماران خیلی بدحال موثر هستند.

د- تجویز آنتی دوت و درمانهای خاص : تجویز آنها خطر ذاتی خود را دارد. یک حس امنیت کاذب زمانی که یک آنتی دوت علائم مسمومیت را رفع می‌کند، ایجاد می‌شود مثل تجویز نالوکسان در اپیوئیدهایی که مدت اثر کوتاهتری نسبت به دارو دارند بنابراین خطر خواب آلودگی مجدد با ترکیبات طولانی اثر چون متادون و اکسی کدون مد نظر باشد.

ه- انجام روش‌های اکستراکورپورال و پروسیجرهای تهاجمی و نیاز به مداخله جراحی یا مراقبت‌های تخصصی پوستی : سندرم کمپارتمان، رابدومیولیز قابل ملاحظه، انجام پلاسما فرز و درمان زخم‌های ناشی از TEN^2

ز- مشخصات بیمار : فاکتورهای بیمار نیز معیاری جهت بستری در ICU می‌باشند. بیماری‌های زمینه‌ای قلبی، کلیوی و کبدی، افراد با وابستگی به بنزودیازپین، الکل و فنوباریتال که دچار سندرم ترک می‌شوند، افرادی که خطر انجام خودکشی بعد از ترخیص از ICU را دارند همگی معیارهای بستری در ICU هستند. سالم‌ترین مکان برای تحت نظر گرفتن بیماران مسموم با خطر خودکشی در ICU می‌باشد تا خطرش از نظر طبی رفع شود و به سرویس روانپزشکی منتقل شود(۴).

بطور خلاصه این معیارهای بستری در ICU مدنظر باشند:

تشنج، دپرسیون تنفسی ($PCO_2 > 45$)، بلوک قلبی درجه بالا High-degree AV، هیپوتانسیون ($SBP < 80 \text{ mmHg}$)، نیاز به انجام همودیالیز اورژانس، نیاز به تجویز آنتی ونوم، هیپو-هیپرترمی، تشدید اسیدوز متابولیک، نیاز مداوم به تزریق نالوکسان، هیپوکالمی، مسمومیت با دیگوکسین، مسمومیت

با فنوتیازین و TCA همراه با علائم قلبی و نورولوژیک، Body Packers، Bezoar و افراد با $GCS < 12$ (۱۰)

عوارضی که مدت بستری در ICU را طولانی می کند:

این عوارض معمولاً شانس زنده ماندن را کم می کنند مثل رابدومیولیز، سندرم کمپارتمان، نارسایی حاد کبدی و کلیوی، عوارض ریوی، آنوکسی مغزی، ادم مغزی ثانویه به هیپوکسی (سرب، استامینوفن، سالیسیلات)

افتراق آنوکسی مغزی از انسفالوپاتی قابل برگشت در بیماران مسموم مشکل است. وجود کوما، از بین رفتن رفلکس های ساقه مغز بعد از هیپوکسی شدید و طول کشیده مغزی بیانگر پروگنوز ضعیف می باشد. EEG در بعضی از مسمومیت ها چون بنزودیازپین و باریتورات ها می تواند شما را به اشتباه بیندازد بنابراین تشخیص مرگ مغزی در بیماران مسموم زیر سوال است و با احتیاط کامل تشخیص گذاشته شود.

مشخصات و کاراکترهای ترخیص مطمئن بیمار از ICU:

در مسمومیت با TCA، مونیتورینگ قلبی ۲۴ ساعت بعد از نرمال شدن نوار قلب و بهبود علائم همراه مسمومیت ادامه داده شود. همچنین این مونیتورینگ اضافی بعد از قطع همه درمانها همچون بی کربنات ادامه داده شود. در اکثر مسمومیت های دارویی، قضاوت بالینی تنها راه اساسی برای تعیین تکلیف بیماران جهت ترخیص از ICU می باشد. مونیتورینگ قلبی تا رفع علائم بالینی مسمومیت و اصلاح QT در بیمارانی که داروهای ایجاد کننده QT طولانی مصرف کرده اند ادامه داده شود. در بیمارانی که داروهای با اثرات بالینی تاخیری مصرف کرده اند مثل کلشی سین، تصمیم برای ترخیص از ICU با بررسی کاملاً دقیق انجام شود. در بیمارانی که به قصد خودکشی دارو مصرف کرده اند انتقال از ICU باید بعد از ارزیابی خطر خودکشی و دیگر اهداف روانی- اجتماعی انجام شود.

افرادی که حداقل خطر سمیت جدی یا عوارض تهدید کننده حیات را دارند (low risk) و فقط نیاز به تحت نظر بودن دارند ممکن است بستری بصورت تحت نظر گرفتن در دپارتمان اورژانس ED (observation unit) برای آنها ایده آل باشد. لازم بذکر است که ادامه بستری بیماران اکثراً بر اساس قضاوت بالینی و بهترین اطلاعات موجود می باشد.

ملاحظات برای بستری بیماران در ICU :

الف- مشخصات دارو :

- (۱) شکل جدی دارد؟
- (۲) آیا بیمار سریعاً بدحال می شود؟
- (۳) شروع اثر تاخیری دارد؟
- (۴) اثرات قلبی دارد؟
- (۵) مصرف دز کشنده داشته است؟
- (۶) نیاز به درمانهای غیرمعمول است؟
- (۷) درمان عوارض جانبی جدی دارد؟
- (۸) اطلاعات ناکافی برای اثرات توکسیک بالقوه دارو وجود دارد؟
- (۹) مسمومیت همزمان (Co-ingestion) بالقوه خطرناک داشته است؟

ب- مشخصات بیمار :

- (۱) علائم سمیت ارگان هدف دارد؟
- (۲) پیشرفت عوارض ارگان هدف وجود دارد؟
- (۳) معیارهای آزمایشگاهی بیانگر سمیت جدی است؟
- (۴) غلظت سرمی افزایش یافته است؟
- (۵) برای بیمار خطرایجاد عوارض زیاد است ؟ تشنج، عدم پاسخ به تحریکات صوتی، کاهش سطح هوشیاری و ایجاد اختلال راه هوایی، $SBP > 80$ ، $PCO_2 > 45$ ، دیس ریتمی قلبی، QRS طولانی، $QRS < 0.1$ ثانیه
- (۶) بیماری زمینه ای وجود دارد؟ (وابستگی به دارو یا الک، بیماری کبدی، کلیوی و قلبی، حاملگی)
- (۷) قصد خودکشی داشته است؟

ج- ارزیابی ظرفیت بخش های بستری و تحت نظر

- (۱) آیا تیم بستری کننده از جدی بودن بالقوه اورژانس مسمومیت آگاهی دارند؟
- (۲) آیا استاف پرستاری آشنایی با بیماران مسموم و عوارض بالقوه آنها دارد؟
- (۳) آیا استاف کافی برای مونیتورینگ بیمار وجود دارد؟
- (۴) نسبت پرستار به بیمار چه تعداد است؟

- ۵) آیا ارزیابی زمانی توسط پرستار نیاز می باشد؟
- ۶) آیا محیطی مطمئن برای بیماران با قصد خودکشی است؟
- ۷) آیا نظارت نفر به نفر می تواند وجود داشته باشد؟
- ۸) آیا شرایط محدود کردن (restrain) بیمار وجود دارد؟ (۳، ۴)

فصل سوم

مسمومیت‌های خاص

الف - بیولوژیک:

مارگزیدگی (Snake Bite)

گزش مارها یکی از مهم‌ترین علل مراجعه بیماران به اورژانس ناشی از گزش جانوران است. گزش سمی، گزشی است که با تلقیح سم به داخل بدن همراه می‌باشد. مارها به سه گروه تقسیم می‌شوند:

- ۱- غیر سمی (Aglyphous): این مارها دستگاه تزریق سم ندارند. دندانهای توپر بدون مجرا دارند. پس توانایی انتقال سم به داخل بدن فرد را ندارند.
- ۲- نیمه سمی (Opisthophthalmous): این مارها یک دندان جهت تزریق سم در عقب دهان دارند که مجرا نیز دارند. ولی چون موقعیت دندان در خلف دهان است ندرتاً قدرت انتقال سم خود را دارند.
- ۳- سمی (Venomous): دندان آنها در جلوی دهان قرار دارد. پس به راحتی قدرت انتقال سم را دارند.

افتراق مارهای سمی از غیر سمی به صورت زیر است:

- ۱- سر: مثلثی (سمی)، گرد (غیر سمی)
 - ۲- حفره‌ی چشم‌ها در صورت و حفره بینی: وجود آنها بیانگر سمی بودن مار است.
 - ۳- مردمک‌ها: بیضی (سمی)، گرد (غیر سمی)
 - ۴- دندان‌های تزریق سم: وجود آنها بیانگر سمی بودن مار است.
 - ۵- تعداد فلس‌ها در انتهای دم مار: یک ردیف (سمی)، دو تاچند ردیف (غیر سمی) (۱، ۴، ۷، ۱۳)
- تنوع فراوانی در گونه‌های مارها در ایران وجود دارد. در ایران ۷ خانواده و ۷۲ گونه مار وجود دارد. ۳۶ گونه غیر سمی، ۸ گونه نیمه سمی، ۲۵ گونه سمی هستند. ۱۰ گونه مار دریایی سمی نیز شناسایی شده‌اند. در نواحی خشک، گونه‌ها محدود هستند (۵ گونه سمی و ۱۴ گونه غیر سمی). بزرگترین مار خاورمیانه با نام کفچه مار نیز در ایران وجود دارد.

طبق بندی مارها در ایران

الف - مارهای سمی

۱- خانواده الپیده (Family Elapidae):

انواع و پراکندگی آنها در ایران به صورت زیر است:

کفچه مار (Naja Naja oxiana): خراسان رضوی و شمالی، گلستان، سمنان (شکل ۱۰)

مار کبری یا زنگی (*Valterinnesia Egeptia*) : فارس، خوزستان، ایلام، کرمانشاه (شکل ۱۱)

۲- خانواده وپیریده (*Family Viperidae*) :

گرزه مار (*Vipera lebetina obtusa*) : در مناطق مختلف کشور وجود دارد. (شکل ۱۲)

مار جعفری (*Echis carinatus*) : سمنان، خراسان شمالی، رضوی و جنوبی، زاهدان، کرمان، هرمزگان، گلستان، فارس، خوزستان (شکل ۱۳)

افعی زنجانی (*Viprea albicornuta*) : گیلان، مرکزی، زنجان، آذربایجان شرقی و غربی، همدان، کردستان (شکل ۱۴)

افعی تکابی (*Vipera raddei*) : آذربایجان غربی (شکل ۱۵)

افعی البرزی (*Vipera ursinii*) : مرکزی، تهران، مازندران، آذربایجان (شکل ۱۶)

افعی دماوندی یا طلحه مار (*V. latifii*) : مرکزی، تهران (شکل ۱۷)

افعی شاخدار خوزستانی (*cerastes cerastes gasperetti*) : خوزستان (شکل ۱۸)

مار شاخدار ایرانی (*pseudocerastes persicus fieldi*) : خراسان، زاهدان، کرمان، اصفهان، فارس، سمنان، مرکزی، زنجان، خوزستان (شکل ۱۹)

کک مار (*Eristicophis macmahonii*) : کرمان، زاهدان (شکل ۲۰)

۳- خانواده کروتالیده (*Family crotalidae*) :

افعی قفقازی (*Agkistrodon halys*) : مرکزی، تهران، گیلان، مازندران، گلستان (شکل ۲۱)

۴- خانواده هیدروفیده (*Family Hydrophidae*) : خلیج فارس و دریای عمان (شکل ۲۲)

ب- مارهای نیمه سمی : در مناطق مختلف ایران وجود دارد.

یله مار (*Malpolon monspessulanus*) (شکل ۲۳)

تیر مار (*Psammophis lincolatus*) (شکل ۲۴)

افعی پلنگی (*Telescopus rhinopoma*) (شکل ۲۵)

ج- مارهای غیر سمی : در مناطق مختلف ایران وجود دارند.

۱- خانواده کلوبریده (*Family clubridae*)

۲- خانواده بوآیده (*Family Boidae*) (۱۴)

مارهای سمی (Venomous snakes)**الف - Crotalinae آمریکای شمالی :**

سه نوع (genus) شایع دارد:

copperhead } Agkistrodon (۳ Sistrurus (۲ Crotalus (۱
water moccasin }

Rattlesnake ها از گونه موارد ۱ و ۲ هستند (۵۰٪ موارد را تشکیل می دهند). بیشترین موارد در بچه های مدرسه ای، نوجوانان و بالغین جوان دیده می شود. محل گزش به فعالیت فرد در زمان گزش بستگی دارد. معمولاً در اندام تحتانی و سمت راست شایع تر است. بیشتر گزشها در ماههای گرم سال در ساعات ۹ صبح تا ۱۰ شب رخ می دهند. بیشترین گزشها در مردان جوان خصوصاً با مصرف الکل دیده شده است (۱).

پاتوفیزیولوژی : ۷۰ درصد سم را آب و ۹۰ درصد وزن خشک سم را پروتئین و پلی پپتید تشکیل می دهند. عملکرد اصلی سم شامل بی حرکت سازی، مرگ و هضم شکار می باشد. اکثر سموم بی حرکت سازی را از طریق بلوک نوروماسکولار ایجاد نمی کنند. بی حرکت سازی معمولاً ناشی از پلی پپتید و محتویات کشنده سم بعلت ایجاد شوک هیپوولمیک می باشد. هضم معمولاً از طریق آنزیمهای پروتئولیتیک و سایر آنزیم ها انجام می شود. پلی پپتیدها از طریق آسیب آندوتلیوم عروقی و خروج پلاسما و خون از طریق ایجاد فضای سوم ایجاد شوک هیپوولمیک می کنند.

هضم شکار زنده ۵-۴ روز طول می کشد در حالی که هضم شکار مرده ۱۴-۱۲ روز طول می کشد. استثناء بی حرکتی شکار با بلوک نوروماسکولار در مار زنگی Mojave (شکل ۲۶) با سم A دیده می شود (Crotalus Scutulatus Scutulatus) که سم آن پروتئین اسیدی است که شامل فسفولیپاز A_۲ و پپتید اسیدی می باشد. این سم کمترین میزان متوسط دز کشندگی (LD50) را دارد (LD50 یعنی مقداری از یک سم که بتواند ۵۰ درصد حیوانات را بعد از مصرف تلف کند). این مار با سم B شبیه سایر Crotalinae ها می باشد (۱).

تظاهرات بالینی : مناطق هدف برای اثرات توکسیک سموم شامل موارد زیر است :

A (airway)

B (breathing)

C (cardiovascular)

D (disability, Neuromuscular)

E (elimination , kidneys & liver)

شایع ترین علامت بدنال گزش ایجاد درد سوزشی بلافاصله در محل گزش است (برخلاف فرم الایده) (۹). اولین ناحیه هدف، سیستم کاردیواسکولار و آندوتلیوم عروقی و سپس سیستم نوروماسکولار می باشد. بدنال گزش، شوک هیپوولمیک، ادم پیشرفته ناشی از کاهش پروتئین، خروج گلبول قرمز از داخل عروق و ایجاد هموراژی در مناطق سمی بدن و افزایش هماتوکریت ایجاد می شود (۴،۷). دیگر اثرات بصورت سندرم شبه DIC می باشد. فیبرینوژنولیز توسط شبه ترمبین سم یا گلیکوپروتئین انجام می شود که در نهایت فیبرین تولید می شود. این گلیکوپروتئین فاکتور ۱۳ را فعال نمی کند (برخلاف DIC واقعی). بنابراین برخلاف DIC واقعی، D-Dimer ایجاد نمی شود و وقایع ترمبوز داخل عروقی با آنتی همولیتیک میکروآنژیوپاتی و مصرف داخل عروقی پلاکت دیده نمی شود چون فیبرین سریعاً لیز (Split) می شود بنابراین از دست دادن خون ندرتاً ایجاد می شود و معمولاً هموستاز می تواند ایجاد شود. اختلاف این DIC با نوع واقعی در این است که در فرم واقعی تولید و فعالیت پاتولوژیک ترومبین آندوژن رخ می دهد. بنابراین درمان با آنتی ونوم در سندرم شبه DIC موثر است ولی هپارین موثر نمی باشد. در سندرم شبه DIC معمولاً فیبرینوپیپتید A یا B تولید می شود (نه هر دو). ترمبوسیتوپنی و خونریزی فعال ندرتاً دیده می شود. در درمان هپارین موثر نمی باشد زیرا آنزیم شبه ترومبین بوسیله آنتی ترمبین III (کوفاکتور هپارین) مهار نشده اند. تجویز محصولات خونی موثر نمی باشد مگر اینکه علی رغم تجویز آنتی ونوم فراوان و مراقبت های حمایتی شدید، فرد خونریزی فعال و با اهمیت داشته باشد. البته در مواردی ممکن است فرد فقط افت فیبرینوژن یا پلاکت بصورت ایزوله داشته باشد. فیبرینولیز در سندرم شبه DIC، به دنبال آسیب آندوتلیوم عروقی و آزاد شدن ترومبوپلاستین بافتی و سپس فعال شدن غیر مستقیم پلاسمینوژن ایجاد می شود.

ترمبوسیتوپنی می تواند با مکانسیم های متعدد رخ می دهد (مصرف پلاکت در محل یا تجمع پلاکتی). بعنوان مثال ترمبوسیتوپنی شدید مشخصه مار *crotalus helleri & horridus* می باشد. مار زنگی *Canebrake (Crotalus horridus atricaudatus)* می تواند ایجاد رابدومیولیز کند (۴،۱).

تظاهرات بالینی : جای گزش (۱۰۰٪)، ادم (۷۴٪)، ضعف، درد، دیافورز، پارستزی، ضربان قلب غیر طبیعی، سرگیجه، اکیموز، تهوع و استفراغ، فشارخون غیر طبیعی، فاسیکولاسیون، لنفادنوپاتی ناحیه ای،

تعداد غیر طبیعی تنفس، تاول، تشنگی، دمای غیر طبیعی بدن، نکروز بافتی موضعی، سیانوز، خونریزی، کاهش هوشیاری، تشنج (۱/۱۳، ۱۰۷)

تشخیص:

۱) بالینی: مفید ترین ابزار تشخیصی شرح حال است. سه سیستم شایع برای تعیین درجه سمیت استفاده می شود:

الف- بر اساس علائم بالینی-آزمایشگاهی:

گزش خشک (dry bite): جای گزش بدون علائم موضعی و سیستمیک، ۶-۸ ساعت تحت نظر حداقل: تورم موضعی و سایر علائم لوکال، ۲۴ ساعت تحت نظر متوسط: انتشار تورم به اطراف محل گزش، علائم سیستمیک (sign & symptom)، اختلالات آزمایشگاهی، بستری در ICU

شدید: علائم موضعی قابل ملاحظه (تاول، نکروز و کبودی)، علائم سیستمیک شدید، اختلالات آزمایشگاهی قابل ملاحظه، هیپوتانسیون و تاکیکاردی، بستری در ICU (۱،۳۲)

ب- درجه بندی (grade):

۰ (بدون سمیت): جای گزش و حداقل درد

I (سمیت حداقل): جای گزش، درد، ادم و اریتم ۵-۱۰ اینچ در ۱۲ ساعت اول

II (سمیت متوسط): جای گزش، درد، ادم و اریتم ۱۲-۶ اینچ، علائم سیستمیک همراه با پیشرفت سریع، علائم مرحله اول ممکن است حاضر باشد، ممکن است ترشحات خونی در محل گزش وجود داشته باشد.

III (سمیت شدید): جای گزش، درد، ادم و اریتم بیش از ۱۲ اینچ، علائم سیستمیک شامل اختلالات انعقادی، پیشرفت سریع علائم مرحله I, II با علائم سیستمیک فوری

IV (سمیت خیلی شدید): واکنش لوکال سریعاً پیشرفت کند، ادم ممکن است تنه همانطرف را درگیر کند، اکیموز، نکروز، ضایعات پوستی وزیکول و تاولی، انسداد جریان خون وریدی و حتی شریانی (۱،۹)

ج- امتیاز بندی بر اساس شدت: جهت تحقیقات کاربرد دارد (۱).

معمولاً از روش اصلاح شده زیر که همه سه سیستم فوق را شامل می شود استفاده می شود:

درجه سمیت :

بدون علامت (گزش خشک) : خراش یا سوراخ شدگی، درد و تندرns در محل گزش
خفیف یا حداقل: خراش یا سوراخ شدگی، درد، تندرns، ادم، اریتم در محل و مجاورت گزش،
 پارستزی اطراف دهان

متوسط : خراش یا سوراخ شدگی، درد، تندرns، ادم، اریتم در محل با انتشار به دور از منطقه مجاور،
 پارستزی اطراف دهان و محیطی، تغییرات چشایی، تهوع و استفراغ، ضعف، اسهال، لرز، سبکی سر،
 دیافورز، PTT و PT طولانی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، کاهش فیبرینوژن

شدید : خراش یا سوراخ شدگی، درد، تندرns، ادم، اریتم در کل اندام، بی کفایتی تهویه ای، هیپوتانسیون
 و شوک، تشنج، خونریزی، کاهش هوشیاری، فاسیکولاسیون، PTT و PT طولانی، ترومبوسیتوپنی، آنمی،
 کاهش فیبرینوژن

(۲) آزمایشگاهی :

- باید CBC-Plt, PT, PTT, Fibrinogen و Fibrin در بدو مراجعه و هر ۴ ساعت، حداقل ۱۲
 ساعت اول بستری بیمار چک شوند. بعد از تجویز آنتی ونوم این آزمایشات هر ۴ ساعت تکرار شوند
 تا به حد نرمال یا نزدیک به نرمال برسند. افزایش میزان کراتینین به نارسایی کلیه نسبت داده نشود بلکه
 احتمال رابدومیولیز مطرح است.

CXR -

EKG -

البته این ۲ مورد بطور روتین توصیه نمی شوند(۱). بهتر است در افراد بالای ۴۰ سال گرفته شود. یک
 آزمایش ادرار بصورت پایه نیز انجام شود(۱۳).

درمان :

الف- درمان اولیه مسمومیت : اولین اقدام دور شدن از محل حادثه و سپس به حداقل رساندن فعالیت
 فیزیکی است(۵).

A) (Alter absorbtion & Antidote) : تماس با ۱۱۵، بانداز (Sling)، آنتی دوت

B) (Basics) ABCDE : کریستالوئید، تمیز کردن و پوشش زخم، واکسن کزاز، بدون آنتی بیوتیک

C) (Change catabolism) : تغییر کاتابولیسم

D) (Distribute differently) : توزیع متفاوت

E (Enhance elimination): افزایش دفع

ب- کمک های اولیه و مراقبت های پیش بیمارستانی: مهمترین اصول کمک های اولیه در قربانی مارگزیدگی، آسیب و صدمه نرساندن است (do no harm). البته اصول کمک های اولیه در کاهش مورتالیتی و موربیدیتی ثابت نشده است که بتواند موثر و مفید باشند.

انجام این موارد **ممنوع** است: برش دادن (incision)، ساکشن با دهان، شوک الکتریکی، یخ، تورنیکه، ابزارهای کشتی (۱،۷)

موارد کنتراورسی: آتل، بانداژ کشی

موارد مجاز: بانداژ، کریستالوئید در اندام دیگر، ۱۱۵، انتقال سریع بیمار
مفیدترین ابزار کمک اولیه، تلفن همراه است. بانداژ اندام فوقانی طوری بسته شود که محل گزش در وضعیت خنثی باشد (در سطح قلب)

ج- مراقبت های بیمارستانی: ABCDE

اینتوباسیون فوری برای هر بیمار با علائم گزش لب ها، زبان، سر، گردن ضروری است. کریستالوئید به اندازه کافی تجویز شود تا تشنگی بیمار رفع شود و خروجی ادراری حداقل 1 cc/kg/h پیدا کند. کبد ندرتاً به دنبال سم crotalinae آسیب می بیند ولی احتمال ایجاد ^۱ARDS، رابدومیولیز و ^۲ATN وجود دارد. تمیز کردن زخم، خشک و تمیز نگه داشتن آن مهم است. توصیه شده است که از گاز خشک ۴×۴ بدون بستن (tape) استفاده شود چون بستن خطر ایجاد وزیکول و تاول را دارد. دادن آنتی بیوتیک وسیع الطیف فقط زمانی اندیکاسیون دارد که علائم عفونت زخم حاضر باشند (۱).

د- تجویز آنتی دوت (آنتی ونوم):

اندیکاسیون ها:

۱- خفیف با پیشرفت

۲- متوسط - شدید

۳- علائم سیستمیک

۴- اختلالات آزمایشگاهی (۱،۵)

1-Acute Respiratory Distress Sndrome

2-Acute Tubular Necrosis

موارد گزش خشک و حداقل نیاز به آنتی ونوم ندارند و فقط مراقبت از زخم و تجویز کزاز کافی است (۳۲).

کنتراندیکاسیون ها :

مطلق :

۱- عدم توانایی برای کنترل واکنشهای آنافیلاکتیک و آنافیلاکتوئید در سمیت های غیر تهدید کننده حیات

۲- عدم رضایت بیمار

نسبی :

۱- آلرژی

۲- عدم توانایی برای کنترل واکنش های آنافیلاکتیک و آنافیلاکتوئید در سمیت های تهدید کننده شرایطی مانند شرح حال آسم، آتوپي یا مصرف β - بلوکرها به هیچ عنوان مانع از استفاده آنتی ونوم در موارد گزش متوسط-شدید نمی باشند (۳۲).

عوارض:

فوری :

۱- واکنش های آنافیلاکتوئید (بدون واسطه IgE^1 ، البته وابسته به غلظت، سرعت، روش و دز تجویز شده است)

۲- واکنش های آنافیلاکتیک (IgE , Type I) شایع تر با Wyeth-Ayerst

تاخیری :

۱- بیماری سرم (Type III، کمپلکس ایمنی با واسطه، Ag-Ab) غیر قابل اجتناب واقعی با Wyeth Ayers، وابسته به دز بیش از ۱۰ ویال آنتی ونوم اسبی)، ۳ روز تا ۳ هفته بعد از تجویز ایجاد می شود. درمان تجویز دیفن هیدرامین و سایمتدین است. در موارد شدید از کورتیکواستروئید بصورت کاهش دز استفاده می شود.

۲- کواگولوپاتی عود کننده شایع تر با CroFab

روش و دز تجویز : تعداد ویال به صورت وریدی در ED یا ICU

CroFab	Wyeth-Ayerst	
۴-۶	۱۰	خفیف رو به پیشرفت
۶	۱۰-۲۰	متوسط
۶-۱۲	۲۰	شدید

درگزش خشک (Dry bite) نیاز به تجویز آنتی ونوم نمی باشد (۱،۹). در صورت عدم پاسخ بالینی، تجویز ۲ ویال به ترتیب در ساعات ۶، ۱۲، ۱۸ توصیه شده است (۹). در کتاب گلدفرانک نحوه تجویز بصورت زیر است:

ابتدا در صورت وجود اندیکاسیون، ۴-۶ ویال آنتی ونوم تجویز می شود و سپس بیمار از نظر رفع تورم بافتی، فیبرینوژن، PT، پلاکت مورد پایش قرار می گیرد. در صورت اصلاح موارد پایش، انفوزیون ۲ ویال هر ۶ ساعت تا ۳ دوز توصیه می شود. در حین درمان هر زمان بیمار دچار اختلال در موارد مورد پایش بشود باید سریعاً ۴-۶ ویال آنتی ونوم دریافت کند. سپس تا ۳ روز بیمار باید از نظر عود بصورت سرپائی تحت بررسی قرار بگیرد (۳۲).

۱- Wyeth-Ayerst ACP : Whole IgG

با منشاء اسبی و مارهای *Crotalus (adamanteus,atrox,durissus terrificus)* و *Bothrops atrox* بصورت Whole IgG.

قبل از تجویز، تست پوستی می تواند انجام شود که زمانی مثبت تلقی می شود که با واکنش آنافیلاکتیک یا آنافیلاکتوئید سیستمیک ایجاد شده یا برآمدگی با قطر بیش از ۱۰ mm و یا کهیر ایجاد شود. البته قبل از انجام تست آنتی هیستامین تجویز نشود چون علائم تست مثبت را ماسکه می کند. ۰/۰۲ سی سی از محلول یک دهم بصورت اینترادرمال (ID^۱) داخل بازو تجویز می شود و در طرف مقابل مقدار ۰/۰۲ سی سی سالین بعنوان کنترل تجویز می شود و فرد بمدت ۳۰ دقیقه تحت نظر گرفته می شود. اگر تست پوستی مثبت باشد پزشک باید استفاده از آنتی ونوم درسمیت خفیف و متوسط را مورد بررسی مجدد قرار دهد. اگر آنتی ونوم باید داده شود قبل از تجویز، دیفن هیدرامین ۱ mg/kg (۵۰ mg) و رانیتیدین ۳ mg/kg (۱۵۰ mg) تجویز شوند. مصرف کورتن ضرورتاً اندیکاسیون ندارد چون فایده آن در درمان ثابت نشده است. ویال آنتی ونوم را کاملاً با آب باکتریواستاتیک یا نرمال سالین پر کنید، بطوری که حباب و کف تشکیل نشود. تکان دادن شدید آنتی ونوم را غیرطبیعی می کند. ایجاد حباب و کف نشان

می دهد که آنتی ونوم ماهیت طبیعی خود را از دست داده است. ترجیحاً بهتر است از محلول ۱۰:۱ آنتی ونوم استفاده شود (۱۰ ویال در یک لیتر نرمال سالین).

در بچه ها انفوزیون آنتی ونوم نباید بیش از ۲۰ cc/kg برسد. در بالغین گایدلاین تجویز آنتی ونوم ۱۰:۱ بصورت زیر است:

سرعت انفوزیون در شروع ۶۰ cc/kg می باشد که هر ۳ دقیقه در صورت نبود عوارض جانبی به ترتیب زیر سرعت افزایش پیدامی کند:

$$\leftarrow 960 - 1000 \frac{cc}{h}, 480 - 500 \frac{cc}{h}, 240 - 250 \frac{cc}{h}, 120 - 125 \frac{cc}{h}$$

در صورت ایجاد علائم آنافیلاکسی یا آنافیلاکتوئید، ابتدا انفوزیون قطع، سپس $H_{1,r}$ بلوکر تجویز می شود. در صورت عدم پاسخ به درمان، اپی نفرین ($2-4 \mu g/min$) بصورت تیتره تا ایجاد پاسخ درمانی مناسب تجویز می شود. استروئید و گلوکاکون در افرادی که تحت درمان با β بلوکر هستند باید تجویز شود. در مارگزیدگی های با سمیت تهدید کننده حیات که حین درمان دچار واکنش آنافیلاکسی یا آنافیلاکتوئید می شوند باید انفوزیون آنتی ونوم و انفوزیون اپی نفرین همزمان تجویز شوند (۱، ۴). تجویز آنتی ونوم در سندرم کمپارتمان شبیه فرم شدید می باشد. مدت علائم بالینی سندرم کمپارتمان با پرگنوز رابطه دارد بطوری که اگر علائم بیش از ۱۲ ساعت پایدار بمانند نقص عملکرد همیشه اتفاق می افتد. اگر بعد از تجویز ویال آنتی ونوم به مانند سمیت شدید همچنان فشار کمپارتمان بالا باشد (علی رغم تجویز آنتی ونوم، بالابردن اندام)، قبل از طول کشیدن علائم سندرم کمپارتمان بمدت ۱۲ ساعت، فاشیوتومی اندیکاسیون دارد. استفاده ازمایتول امروزه توصیه نمی شود (۱). دبریدمان جراحی بافتهای واضحاً نکروتیک معقولانه می باشد ولی تاول دست نخورده باقی گذارده شود مگر این که روی انگشت باشد یا بصورت دور تا دور اندام (circumferential) باشد که بصورت کاهش دمای پوست یا اختلال در سونوگرافی داپلر یا کاهش اکسیژناسیون در پالس اکسی متری دیستال به تاول (blister) پروگزیمال مشخص می شود. البته پالس اکسیمتری روی یک تاول همورژیک بدلیل حضور دزوکسی هموگلوبین در خون آن دقیق نمی باشد. بیماران مارگزیدگی حداقل ۱۲ ساعت تحت نظر باشند. هر ۶۰-۱۵ دقیقه اندام آسیب دیده بیمار از طرف داخل و خارج باید لمس شود. برای لمس کردن، از قسمت پروگزیمال تنه شروع و به سمت دیستال اندام حرکت می کنیم تا در لبه ایندوراسیون، ادم و تندرس احساس شود. اگر پیشرفت لبه راهنما مشاهده شود فرد باید بستری و آنتی ونوم دریافت کند.

۲-CroFab :

این آنتی ونوم با منشاء گوسفند و مارهای *Crotalus* (*Scutulatus*, *atrox*, *adamanteus*) و *Agkistrodon piscivorus* که بصورت ^۱Fab IgG (بهتر از فرم ۱) است. از دیگر کتراندیکاسیون‌های نسبی تجویز آن سابقه واکنش آلرژیک به محصولات گوسفند، میوه پاپایا (*papaya*)، آنزیم پاپائین در خربزه درختی (*papain*)، لاتکس، بروملین در ساقه آناناس (*bromelain*)، آنزیم آناناس، حشرات موجود در گرد و غبار (*dust mites*) می باشد. این آنتی ونوم در ایران موجود نیست. در ایران آنتی ونوم ۱۰ سی سی توسط انستیتو پاستور بر علیه ۶ مار سمی زیر ساخته شده است :

Pseudocerastes persicus, *Agkistrodon halys*, *Vipera albicornuta*,
Echis carinatus, *Vipera lebetina* , *Naja naja oxiana*

سرم به صورت پلی والان (چند ظرفیتی) یا منو والان (اختصاصی) بصورت آمپولهای ده میلی لیتری وجود دارد. سرم پلی والان ضد مار گزیدگی ساخت انستیتو رازی بر ضد سم پنج نوع افعی (گرزه مار، مار شاخدار، مار جعفری، افعی زنجان، افعی قفقازی) و یک نوع کبرای ایران یا کفچه است. سرم‌های منو والان یا اختصاصی که بر ضد زهر هر یک از انواع مارهای یاد شده تهیه می شود .

عوارض: عود علائم لوکال، شروع مجدد خونریزی، افزایش PTT و PT، ترومبوسیتوپنی، کاهش فیبرینوژن. مصرف فرم *CroTab* (قطعه Fc بیشتری دارد) باعث واکنش افزایش حساسیت فوری در ۶ درصد و تاخیری در ۸ درصد موارد می شود. در صورت بروز عود علائم لوکال، می توان با تجویز ۲ ویال *CroTab* در ساعت های ۶-۱۲-۱۸ از عود جلوگیری کرد. عود کواگولوپاتی در ۵۰ درصد همه بیماران درمان شده یا در ۶۰ درصد بیماران با خونریزی اولیه دیده می شود که می تواند بصورت تاخیری باشد. کواگولوپاتی مقاوم با کاهش فیبرینوژن فقط در مصرف فرم *CroTab* دیده شده است. تجویز آنتی ونوم در بیماران با توسعه علائم پیشرونده باید سریعاً شروع شود و در نحوه تجویز شبیه سکت قلبی زمان اهمیت دارد بطوری که اگر در ۶ ساعت اول تجویز شود موثر می باشد. بعد از کنترل اولیه، ۲ ویال *CroTab* هر ۶ ساعت تا مدت ۱۸ ساعت یعنی تجویز ۶ ویال اضافی توصیه می شود. دز اولیه که مورد تایید FDA می باشد تجویز میزان ۶-۴ ویال آنتی ونوم است. برای کنترل اولیه ممکن است تا ۱۲ ویال نیز مورد نیاز باشد. هر ویال *CroTab* با ۱۰ سی سی آب استریل مخلوط و بطور ملایم تکان داده می

شود. سپس محتویات ویال در ۲۵۰ سی سی سرم نرمال سالین ریخته و بطور ملایم تکان داده می شود که باید این محلول در عرض ۴ ساعت استفاده شود. سرعت اولیه نباید بیش از ۵۰ cc/h باشد. در صورت عدم ایجاد عارضه جانبی هر ۳ دقیقه به این صورت دز افزایش داده می شود :

$$125 \text{ cc/h} \rightarrow 250 \text{ cc/h}$$

انجام تست پوستی توصیه نشده است. در صورت عود علائم لوکال یا کواگولوپاتی یا شروع تاخیری کواگولوپاتی، ترومبوسیتوپنی متوسط-شدید، ۲ ویال در ساعت های ۶-۱۲-۱۸ تجویز شود (۱،۷،۳۲). ممکن است در عود کواگولوپاتی نیاز به تجویز دزهای بالا (حتی ۴۷ ویال) باشد. توصیه شده است بیماران بعد از ترخیص آزمایشات CBC-Plt , PT, PTT, Fibrinogen را هر ۳-۲ روز بمدت ۲ هفته انجام دهند. در صورت امکان، انجام پروسیجرهای جراحی حداقل ۳ هفته بعد از سمیت و تا نرمال شدن سیستم انعقادی به تعویق بیفتند (۱،۳۲). بعضی محققین توصیه می کنند که در بیماران زیر درمان باید ادامه یابد :

۱- خونریزی بالینی قابل ملاحظه

۲- کواگولوپاتی (INR >3 , PTT > 50 , Fibrinogen < 75 mg/dl) (۱)

پروگنوز : مرگ غیرمعمول است (۱/۰٪). شکل دائمی در گزش اندام فوقانی و صورت بیشتر است. موریبیدیتی شامل ضعف، درد، کاهش محدوده حرکت اندام (شایع ترین عارضه)، پارستزی، آنستزی، تغییررنگ پوست، آمپوتاسیون (نادر) می باشد. بنابراین حدس زده می شود که اگر درمانهای جسمی هر چه سریعتر بعد از تجویز آنتی ونوم شروع شوند از پیشرفت علائم سمیت می کاهد و نیاز به تجویز آنتی ونوم بیشتر نمی باشد. میزان مرگ و میر در این شرایط بیشتر است :

۱- هر چه محل گزش پروگزیمال تر باشد

۲- گونه های *Crotalus*

۳- عدم تجویز کریستالوئید و آنتی ونوم یا تجویز کم آنها

۵- تماس غیر تصادفی (۱)

ب-Elapidae : اکثر گزش ها در کشاورزان، ماهی گیران و شکارچیان اتفاق می افتد. متوسط میزان گزش های خشک حدود ۵۰ درصد است و میزان مورتالیتی کمتر از ۵ درصد می باشد. مشخصه آنها حضور یک جفت نیش (Fang) که هدایت کننده سم می باشند و بصورت کوتاه، قدامی، ثابت و شناور قرار دارند. این خانواده ۵ زیرمجموعه دارد:

۱- Elapinae (Coral)

۲- Bungarinae (Cobras, mambas, kraits)

۳- Oxyraninae (Australian elapids)

۴- Hydrophiinae

۵- Laticaudinae (Sea snakes)

۱- **مرجانی (Coral):** دو نوع در آمریکای شمالی وجود دارد: *Micrurus*, *Micruroides*. این مارها یک جفت نیش کوتاه، ثابت، قدامی و شیار دار بدون حفره (*hollow*) دارند که سم را بصورت باز از طریق شیار غیر پوشیده از کانال واقع در قاعده نیش ها خارج می کنند بنابراین تحویل سم و سیستم تحویل سم در این مارها (*proteroglyphous*) بر خلاف *pit viper* ها (*Sloenoglyphous*) ناکافی می باشد. آنها دهان کوچک دارند. اکثراً زیر زمین زندگی می کنند و تهاجمی نیستند بنابراین بطور نسبی در آمریکا ناشایع هستند (۱). رنگ روشن با حلقه های سیاه، زرد، قرمز دارند. در فرم سمی حلقه های قرمز و زرد دنبال هم هستند (شکل ۲۷) ولی در فرم غیر سمی رنگ سیاه بین رنگ زرد و قرمز قرار دارد (۵).

برای ایجاد یک سمیت مکفی، مار باید حداقل چند ثانیه به بدن قربانی بچسبد و او را مورد گزش قرار دهد. متوسط و حداکثر سم گرفته شده از مار بین ۶-۱۲/۰ mg می باشد که دز کشندگی برای یک فرد بالغ، ۸-۶ mg است.

پاتوفیزیولوژی :

سم مار شامل مخلوطی از پلی پپتیدها می باشد که شامل α - نورو توکسین و فسفولیپاز A2 است که باعث ایجاد فلج و میونکروز می شود. در ابتدا به گیرنده های نیکوتینی پست سیناپسی استیل کولین در محل اتصال نوروماسکولار متصل شده و باعث ایجاد فلج شل عضلات صاف می شوند. این بلوک غیر دپلاریزان تکراری از عملکرد کورار متفاوت است بطوری که شروع اثر آن کندتر و مدت عملکرد آن طولانی تر و ضرورتاً توسط آنتی کولین استراز قابل برگشت نمی باشد (۱).

تظاهرات بالینی : سه مورد اختلاف آن با *Crotaline* شامل موارد زیر است :

۱- نورو توکسیسیته با درگیری بافت موضعی نسبتاً کم ایجاد می کنند، گرچه می تواند میونکروز با افزایش کراتین کیناز (CK^1) ایجاد کنند.

۲- شروع علائم می تواند تاخیری (بیش از ۱۳ ساعت) باشد و سپس بسیار سریع اتفاق بیفتد.

۳- علائم سمیت به سختی قابل برگشت هستند یا حتی بعد از تجویز آنتی ونوم ممکن است پیشرفت کنند بنابراین تجویز سریع آنتی ونوم معقولانه است (۱،۷،۱۳).

علائم بیمار شامل: پارستزی موضعی، عدم همکاری، ضعف، خواب آلودگی، تهوع، درد شکمی، یوفوریا، سرگیجه، تندرنس عضلانی، فاسیکولاسیون، تشنج (M.Fulvius)، اختلال اعصاب کرانیال بصورت پتوز، دیس آرتری، دیسفاژی، افزایش بزاق و نارسائی تنفسی علت اصلی مرگ است (۱،۷).

تشخیص: تشخیص بالینی مشکل است چون ممکن است فرد گزیده شود ولی جای گزش دیده نشود. معمولاً اختلال آزمایشگاهی قابل توجهی رخ نمی دهد مگر در نارسایی تنفسی که بصورت هیپرکاری و هیپوکسی تظاهر می یابد (۱).

درمان پیش بیمارستانی :

۱- شستشوی با شدت با آب و یا درجنت فراوان

۲- بانداژ فشاری در فرم استریلیایی. بی حرکتی فشاری در درمان M.Fulvius موثر نمی باشد. تکنیک بانداژ به این صورت است که با استفاده از یک بانداژ بلند و عریض بصورت محکم (البته نه انسدادی) اطراف منطقه گزش بسته می شود.

درمان داخل بیمارستانی :

آنتی ونوم M.Fulvius با منشأ اسبی برای M.euryxanthus euryxanthus استفاده نمی شود (۱،۵).

اندیکاسیون تجویز آنتی ونوم :

۱- علامت دار (Sign & symptom)

۲- اگر فرد گزیده شده و جای زخم مشخص ولی بدون علامت باشد و موقعیت منطقه از نظر وجود مار مثبت و قابل اعتماد باشد دز اولیه حداقل تجویز ۵ ویال می باشد (۱،۷،۱۳).

اگر بعد از تجویز دز اول علائم بیمار بدتر شود تجویز دز بعدی آنتی ونوم (۵ ویال) اندیکاسیون دارد. در شرایطی تجویز دز آنتی ونوم اولیه بصورت ۱۰ ویال است:

۱- بچه های کوچک

۲- مار بزرگ باشد

۳- تماس طولانی مدت مار، بطوری که جدا کردن مار با سختی انجام شود (۱،۷).

اقدام حمایتی خوب شامل انجام اینتوباسیون سریع قبل از ایجاد نارسایی تنفسی پیشرفته و ایست تنفسی می باشد. دادن آنتی بیوتیک بصورت پروفیلاکسی توصیه نمی شود. اخیراً تجویز آنتی ونوم بصورت پروفیلاکسی توصیه نمی شود.

ترخیص: بیماران حداقل ۲۴ ساعت بستری و پایش شوند حتی اگر علائم گزش و سایر علائم کاهش یابند. پرگنوز عالی است. مرگ ناشی از نارسایی تهویه ای غیرمعمول می باشد. معمولاً مرگ سریع اتفاق می افتد. احتمال ایجاد بیماری سرم در بیماران دریافت کننده آنتی ونوم ۱۰ درصد می باشد (۱).

2 – Elapidae (Non-Elapinae): علت اصلی مرگ و میر ناشی از گزش در سایر نقاط جهان به جز آمریکا است. بیشتر در مردان بالای ۱۵ سال شایع است. سم این مارها شامل نوروтокسين، میوتوکسين و کاردیوتوکسين می باشد:

Spilting Cobra (a): انواع Naja (شکل ۲۸)

King Cobra (b)

این مار ۱-۱/۵ متر طول دارد. در ۴۵ درصد موارد گزش خشک انجام می شود. حتی با پخش سم خود به سمت چشم ها می تواند اختلال بینایی ایجاد کند (۷). سم این مار نوروтокسيك (غالب)، کاردیوتوکسيك و هموتوکسيك است. گونه های Naja در سم خود α -bungarotoxin دارند که بیشتر خاصیت نوروтокسيك دارد. سموم حاوی هپالورونیداز و فسفولیپاز اثرات ضد انعقادی دارند. همولیزین و فسفاتیداز موجود در سم باعث ایجاد همولیز و نارسایی حاد کلیوی میشود. اثرات کاردیوتوکسيك آنها کانالهای کلسیم را تحت تاثیر قرار می دهد و معمولاً نادرند. گونه های Naja می توانند نکرورز بافتی شدید موضعی ایجاد کنند که با تجویز آنتی ونوم قابل پیشگیری نمی باشد. مار کبری معمولاً سم خود را بصورت عمقی تجویز می کند به جز نوع Krait. بنابراین انتشار سم سریع رخ می دهد و علائم بطور ناگهانی ایجاد می شوند. گزش معمولاً در مردان ۲۰-۳۰ سال که مار منزل نگهداری می کنند شایع تر است. علائم بالینی بصورت درد شکم و قفسه سینه، تهوع، کرامپ عضلانی، پارسیزی، دوبینی، عدم توانایی در باز نگهداشتن چشم ها، پتوز، افتالموپلژی، فاسیکولاسیون زبان میباشد. ممکن است علائم بالینی چند ساعت بعد از گزش بصورت تاخیری ایجاد شوند (۱).

Kraits (گونه های Bungarus):

سم آن حاوی β -bungarotoxin است که بطور غیر قابل برگشت رسپتورهای پیش سیناپسی نوروماسکولار را بلوک می کند. این مار کشنده ترین سم (از نظر وزن) را داراست که دارای اثرات

تاخیری بعلت نیش های تیز و کوتاه می باشد. اکثر گزش ها در شب رخ می دهد. خطرناک ترین گونه ها در هند وجود دارد. موفقیت درمان با آنتی کولین استراز ثابت شده است.

Tiger (گونه های Notechis) : سم این مار دارای سه خاصیت می باشد:

(۱) نورو توکسیک (Notexin) با اثرات مشابه β -bungarotoxin که می تواند آسیب عضلانی و میوگلوبینوری ایجاد کند.

(۲) میو توکسیک

(۳) اختلال انعقادی : باعث تبدیل پروترومبین به ترومبین می شود. این عملکرد بسیار سریع است بطوری که قبل از شروع فلج نورو ماسکولار ایجاد می شود :

$\downarrow$ VIII و $\uparrow$ D-Dimer و $\downarrow$ Fibrinogen و $\uparrow$ PTT, PT, INR

البته معمولاً میزان پلاکت نرمال باقی می ماند. این مار دومین علت ایجاد مرگ ناشی از مارگزیدگی در استرالیا بعد از مار قهوه ای می باشد. دادن آنتی ونوم^۱ FFP، کرایوپرسیپیئات در درمان موثر است.

Death Adder (گونه های Acanthophis) : حداقل ۴ نورو توکسین مجزا با خاصیت بلوک پس سیناپسی عمل می کنند و شبیه فرم Krait گزش در شکارچیان شب بطور شایع دیده می شود.

Mambas (گونه های Dendroaspis) : سم آن حاوی دندروتوکسین است که آزاد سازی استیل کولین در گیرنده های پیش سیناپسی را افزایش می دهد. می تواند کانالهای پتاسیم را نیز بلوک کند.

Taipans (گونه های oxyuranus) : یکی از کشنده ترین مارهای جهان است. نورو توکسین آن تحت عنوان taipoxin از طریق گیرنده های پیش سیناپسی عمل می کند.

نیش های بسیار بلند (۸-۱۲ mm) و یک سیستم تحویل کافی سم حین گزش دارد.

تشخیص: معمولاً بالینی است. ولی با توجه به اینکه علامت گزش خصوصاً با فرم Kraits همیشه قابل رویت نیست و اکیموز و تورم کاملاً متفاوت هستند، تشخیص ممکن است گول زنده باشد.

شروع ناگهانی پتوز و دیگر نوروپاتی های کرانیال و یا نارسایی عضلات تنفسی، شک به گزش با Elapid را بر می انگیزد که می توان از micro-Elisa Kit برای تشخیص استفاده کرد.

درمان :

۱- **درمان های حمایتی:** اولین درمان، مشاهده دقیق و درمان های حمایتی شدید می باشد. اغلب نیاز به ایتوباسیون پیدا می شود. توصیه شده است بیماران حداقل ۲۴ ساعت در بیمارستان تحت نظر باشند.

۲- **آنتی بیوتیک :** برای بیماران با نکروز استفاده شود و باید کوکسی G^+ و باسیل G^- هوازی پوشش داده شوند.

۳- **مداخلات جراحی :** بیمارانی که نیاز به مداخله جراحی پیدا کرده اند ویال های آنتی ونوم بیشتری دریافت کرده اند. بهتر است بطور حمایتی با عوارض ناشی از گزش برخورد کرد، بطوری که برش (excision) تاخیری بافت نکروزه با پیامد خوبی همراه است و نیاز برای فاشیوتومی نادر است (۱).

۴- **آنتی ونوم :** بهتر است در صورت وجود علائم سیستمیک، قبل از باز کردن بانداژ تجویز شود (۵). تجویز آنتی ونوم برای مقابله با اثرات تنفسی سم می باشد. برخلاف crotaline، تجویز آنتی ونوم اثر کمی روی خاصیت میوتوکسیک سم دارد. اساساً تجویز آنتی ونوم در تورم لوکال جایی ندارد. می توان قبل از تجویز آنتی ونوم از اپی نفرین زیر جلدی، کورتیکواستروئید و یا آنتی هیستامین بعنوان پروفیلاکسی استفاده کرد (۱).

۵- **آنتی کولین استراز :** ادروفونیوم، نئوستیگمین جهت بازگشت اثرات نورتوکسیک سم خصوصاً Cobra به کار می رود، البته گاهی در King Cobra موثر نیست.

۶- **آنتی کواگولان :** تجویز هپارین توصیه نشده است.

۷- **تحت نظر :** ۲۴ ساعت در ICU بستری شوند. علائم گزش و آسیب موضعی بافت ممکن است حداقل باشد و یا اصلاً دیده نشود. بنابراین شرح حال گزش کفایت می کند که فرد تحت نظر قرار گرفته شود و در غیاب اثرات لوکال، مارگزیدگی قابل رد کردن نمی باشد (۷، ۱).

عقرب ها (Scorpions)

عقرب ها بندپایان بدون مهره هستند که بیش از ۱۴۰۰ گونه در دنیا وجود دارد و کمتر از ۵۰ گونه آنها برای انسان خطرناک هستند. همه انواع کشنده آن متعلق به خانواده Buthidae هستند به استثناء Hemiscorpius. در همه قاره ها به جز قطب جنوب یافت می شوند و در مناطق گرمسیری زندگی می کنند. تنها گونه مهمی که در آمریکا یافت می شود، عقرب bark scorpion یا exilicauda یا Centuroides sculpuratus است (شکل ۲۹). رنگ عقرب ها از زرد روشن تا سیاه متغیر است. همه عقرب ها در زیر نور ماوراء بنفش فلورسنس می باشند که از مشخصات این بندپایان است. فرم Hemiscorpius lepturus در ایران دیده می شود که اندازه آن بین ۵-۸/۵ cm و رنگ آن زرد-زرد قهوه ای است (شکل ۳۰). هیچ رابطه ای بین خطرناک بودن و سمی بودن عقرب با ظاهر و اندازه آن وجود ندارد ولی عقرب های با pedipalp های باریک تر، سمی تر از انواع ضخیم تر می باشند. عقرب های Buthidae دارای استرنوم مثلی می باشند، در حالی که در سایر عقرب ها خانواده های دیگر پنج ضلعی می باشند. عقرب ها طبیعت شبانه دارند و اغلب در اطراف خانه های مسکونی، در جاهای چوبی و سایر مناطق مخفی می شوند. گونه c.sculpturatus خاصیت سوراخ کردن ندارد ولی ترجیح می دهد در اطراف درختان بویژه چنار و درختان پنبه ای و پشمی چوب زندگی کند. طول عمر عقرب ها متفاوت است و از چند ماه تا چند سال متغیر می باشد. عقرب ها مهمترین علت مرگ و میر و موریبیتی در بین عنکبوتیان هستند. اکثر درگیری ها در سن بالای ۲۰ سال و بصورت تصادفی رخ می دهد. عقربها طبیعت تهاجمی ندارند و ترجیح میدهند از انسان ها فرار کنند. گزش ها اغلب زمانی رخ می دهند که انسان بطور غیر عمدی روی آن قدم می گذارد و یا به زیر یک سنگ یا چوب دست می برد. روش های پیشگیری از عقرب زدگی در مناطق آندمیک به شرح زیر است:

- ۱- میزان پس مانده ها را کاهش دهید یا آنها را بپوشانید
- ۲- از تجمع و نگهداری چوب و سایر مواد ساختمانی نزدیک خانه خودداری کنید
- ۳- قبل از پوشیدن لباس و کفش آنها را چک کنید
- ۴- قبل از خواب اطراف اتاق را چک کنید
- ۵- در ساعات شب پابرهنه راه نروید
- ۶- زمان کارکردن در جاهای شایع زندگی عقرب ها از پوشش های حمایتی، دستکش و کفش های جلو بسته استفاده کنید

- ۷- مراقب بچه‌ها باشید خصوصاً زمانی که آنها نزدیک مناطق احتمالی مخفی عقرب‌ها بازی می‌کنند
 - ۸- تختخواب و سایر مبلمان‌ها را دور از دیوار نگه دارد
 - ۹- از پوشش و حفاظ پنجره‌ها اطمینان حاصل کنید
 - ۱۰- در مناطق آندیک، نصب یک ردیف آجر کاشی اطراف دیوارها و پله‌ها توصیه شده است
 - ۱۱- برای جذب عقرب، قبل از خواب یک پارچه کرباس مرطوب روی کف اطاق قرار دهید
 - ۱۲- مرغ‌ها، پرندگان، میمون، اردک، خفاش دشمنان اصلی عقرب‌ها هستند
 - ۱۳- استفاده از حشره کش‌ها باید بصورت طولانی و مکرر باشد
 - ۱۴- اگر شما احساس کردید چیزی روی دست شما یا روی شما در حال خزیدن است با کف دستتان آن را جابجا کنید و حرکت دهید و هرگز به آن ضربه نزنید (۱).
- پاتوفیزیولوژی:** سم عقرب در ابتدا باعث بی حرکت سازی قربانی می شود و حاوی موکوپلی سارکارید، هیالورونیداز، فسفولیپاز، استیل کولین استراز، سروتونین، هیستامین، مهار کننده پروتئاز، آزاد کننده های هیستامین و نورو توکسین است. سروتونین عامل ایجاد کننده درد بلافاصله بعد از گزش است. سم *Hemiscorpius* شامل مواد سیتوتوکسیک است که باعث ایجاد تخریب بافتی قابل ملاحظه می شود. اصلی ترین جزء سم که باعث ایجاد علائم بالینی قابل ملاحظه می شود، نورو توکسین است. پپتیدهای سم به غشاء سلولی متصل می شوند و عملکرد آن و کانال های یونی وابسته به ولتاژ سدیم، پتاسیم، کلر و کلسیم را تغییر می دهند. غیرفعال شدن کانال های سدیم باعث کند شدن و طولانی شدن مدت پتانسیل عمل و افزایش دپلاریزاسیون میشود (۱،۷). بعضی پپتیدها با باز کردن خوبخودی کانال های سدیم باعث ایجاد دپلاریزاسیون خودبخودی و افزایش تحریک پذیری می شوند. با اثرروی سیستم عصبی اتونوم، باعث افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک می شوند. میزان دز کشنده سم در انسان بین $600-1000$ μg می باشد. سم عقرب بصورت زیرجلدی تزریق و سریعاً به داخل بافت ها منتشر میشود. شدت ایجاد سمیت هم به نوع عقرب و هم به فاکتورهای میزبان بستگی دارد. گونه، اندازه، تعداد نیش ها، مقدار سم وارد شده عقرب و سن و وزن و سلامت قربانی شدت بیماری را تحت تاثیر قرار می دهند. شدت سمیت در بچه ها خصوصاً زیر ۵ سال و یا افراد پیر با مشکلات قلبی بیشتر است (۱). معمولاً گونه های خطرناک تر علائم سیستمیک شدیدتری دارند و گونه های کمتر خطرناک، علائم لوکال بیشتری دارند (۹).

تظاهرات بالینی : مشخصه اکثر گزش‌ها درد شدید لوکالیزه بلافاصله بعد از گزش است (۱،۷،۹). انجام تست ضربه یا Tap test (بدتر شدن واقعی و اساسی محل گزش با زدن ضربه ملایم) به افتراق عقرب *c.sculpturatus* از سایر گونه‌ها کمک می‌کند (۷،۹).

آسیب پوستی قابل ملاحظه در گونه *Lepturs Hemiscorpius* دیده می‌شود. وجود اثرات لوکال قابل ملاحظه سمیت ناشی از عقرب *c.sculpturatus* را رد می‌کند (۱).

درجه بندی (Grading) سمیت ناشی از عقرب *c.sculpturatus* به صورت زیر است:

I : درد و پارستزی موضعی در محل ورود سم

II : درد و پارستزی موضعی دور از محل ورود سم همراه با سایر علائم موضعی

III :

۱- اختلال عملکرد اعصاب کرانیال : تاری دید، حرکات چشمی عجیب، افزایش ترشح بزاق، بلع مشکل، فاسیکولاسیون زبان، لکنت زبان، اختلال راه هوایی فوقانی

یا

۲- اختلال عملکرد نوروماسکولار اسکلتال سوماتیک : حرکات پرشی اندامها، بی‌قراری، پرش و لرزش شدید ناخواسته که حتی ممکن است با تشنج اشتباه شود.

IV : ۱+۲ (۱،۳،۴)

درد لوکالیزه بلافاصله ایجاد می‌شود و تا ۵ ساعت به حداکثر اثر پیشرفت می‌کند. البته ممکن است بیش از ۲۴ ساعت هم طول بکشد. درگیری سیستم عصبی اتونوم در مراحل پیشرفته دیده می‌شود (۱). علائم نورولوژیک شامل چشمان متحرک (Roving eye)، آنیزوکوریا، نگاه نامتقارن، اپیسکلونوس، اختلال عملکرد عضلات حلق، فاسیکولاسیون زبان، درگیری عضلات اندام‌ها، اختلال حرکتی همچون حرکات کره، تشنج هستند. البته اکثر بیماران با افزایش فعالیت سیستم حرکتی (motor)، هوشیار هستند. انفارکت و ترمبوز مغزی، انسفالوپاتی هیپرتانسیو در گونه *Buthidae* دیده می‌شود. علائم گوارشی و پانکراتیت، اختلالات قلبی نیز دیده می‌شود (↓ ↑ HR، دیس ریتمی بطنی، سکت قلبی، 'Stunning' گذرای میوکارد بدون ایجاد نکروز قلبی، ادم ریه، کلاپس قلبی ریوی) (۱). اختلال بینایی، سنکوپ، همی پلژی، ایست تنفسی نیز دیده می‌شود (۹). واکنش‌های آنافیلاکتیک به سم عقرب نادر است و در افرادی

۱- اختلال در قدرت انقباضی بخشی از عضله قلب با وجود بازگشت طبیعی خون‌رسانی را گویند.

که قبلاً تماس با سم داشته اند باید مدنظر باشد. تغییرات شدید پوستی، همولیز و درگیری CNS در گونه *H. Lepturus* دیده می شود (۱).

تشخیص: شرح حال + علائم بالینی

تستهای آزمایشگاهی :

۱- CBC-Plt-PT-PTT-INR در عقرب *M-tamulus* و *H-Lepturus* بعلت خطر ایجاد همولیز، رابدومیولیز، نارسایی کلیه انجام شوند.

۲- آمیلاز و لیپاز در عقرب *T.trinitatus* بعلت خطرایجاد پانکراتیت

۳- ECG در عقرب *L.quinquestriatus* بعلت خطر ایجاد آریتمی، AV^1 Block، افزایش QT. گاهی اوقات تشابه در تظاهرات بین عقرب *Centruroides* و خوردن مواد محرک CNS که بوسیله والدین بچه مصرف می شود باعث مخفی ماندن علت بیماری فرزند آنها می شود (۱).

درمان:

۱- اقدامات حمایتی : اکثر افراد علائم خفیفی دارند و با آنالژژیک، مراقبت از زخم، پروفیلاکسی کزاز و یک دوره تحت نظر ماندن درمان می شوند. در افراد سالم اکثر سمیت ها می توانند در همان خانه رسیدگی شوند (۱). بدون آنتی ونوم اکثر علائم در مدت ۲-۱ روز رفع می شوند (۷). استفاده از یخ، پوشش ملایم فشاری، بی حرکتی در منزل کاربرد دارند. استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکسی توصیه نمی شود. می توان از بی حس کننده های موضعی استفاده کرد. استفاده از استروئیدها در مفید بودن در درمان ثابت نشده است. در افراد با علائم سیستمیک طبق پروتکل $ACLS^2$ بررسی می شوند. هیپرترمی با استامینوفن و سرمایش خارجی (External Cooling) درمان می شود. تجویز داروی وریدی دیپیرون (Dipyron) در عقرب *Tityus serrulatus* توصیه شده است. تجویز روتین آتروپین و نئوستیگمین کنتراورسی است. این ترکیبات در کاهش ترشحات ناشی از عقرب های *Tityus* و *Centruroides* موثرند. آنتی کلینرژیک ها باید فقط در شرایط برادیکاردی شدید مصرف شوند (۱). هیپرتانسیون مشخصه سمیت شدید است و باید بصورت تهاجمی و سریع درمان شود. نیتروپروساید درمان انتخابی است. پرازوسین نیز در درمان هیپرتانسیون توصیه شده است (۹، ۱). از لابتالول و اسمولول می توان در درمان تاکی آریتمی ها استفاده کرد (۱۳). استفاده از آدالات بعلت خطر دیس ریتمی توصیه نشده است. استفاده

1- Atrioventricular

2- Advanced Cardiac Life Support

از ACEI بعلت افزایش سمیت ناشی از افزایش سطح برادی کینین توصیه نشده است. هیدرالازین نیز هیپوتانسیون غیرقابل پیش بینی ایجاد می کند. در صورت ایجاد ادم ریه، مصرف دیورتیک با احتیاط باشد (۱). استفاده از بیهوشی شدید با بنزودیازپین، فنوباریتال ها و اپیوئیدها بعلت افزایش اثر توکسیک سم توصیه نشده است (۱،۹). از بنزودیازپین ها فقط در شرایط اسپاسم عضلانی و میوکلونوس استفاده شود (۹). در عقرب Hemiscorpius بعلت ایجاد تخریب بافتی موضعی و همولیز، استفاده از استروئید، قلیایی کردن ادرار، دبریدمان موضعی زودرس (excision) توصیه میشود (۱).

۲- آنتی دوت: آنتی ونوم پلی والان عقرب از سرم اسبی بدست می آید. در ایران این پادزهر علیه ۶ گونه از عقرب ها موثر است. ماده نگهدارنده آنتی ونوم، فنل است. استفاده از آنتی ونوم کنتراروسی می باشد. استفاده از آنتی ونوم در موارد علائم شدید (grade III , IV) خصوصاً در بچه ها کاربرد دارد که باید هر چه زودتر بعد از گزش بصورت وریدی به میزان ۲-۱ ویال تجویز شود (۱،۷). یک آنتی ونوم اسبی با نام Alacramyn وجود دارد که برای گونه های Centruroides به کار می رود. بعد از تجویز ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از شروع دز بعدی برای بررسی واکنشهای آلرژیک ناشی از آنتی ونوم باید صبر کرد. متوسط زمان برای رفع علایم ۱.۴ ساعت در مقایسه با افراد درمان نشده است (۳،۴). می توان همراه با آن یک H_1 بلوکر مثل کلرفنیرامین تجویز کرد. حین تجویز، بیماران باید دقیقاً از نظر واکنش افزایش حساسیتی نوع یک پایش شوند. همچنین بیماران باید از نظر بیماری سرم، که ۲۱-۷ روز بعد از تجویز آنتی ونوم ایجاد می شود، مد نظر باشند که در صورت ایجاد درمان با استروئید و آنتی هیستامین خوراکی است. بیماران با درجه III , IV باید در ICU بستری شوند (۱).

ترخیص: همه افراد با مسمومیت شدید و بچه ها باید بستری شوند و به مدت ۲۴ ساعت تحت نظر باشند (۹). افرادی که آنتی ونوم دریافت نمی کنند معمولاً تا ۱۰ ساعت بهبود می یابند ولی درد و پارستزی ممکن است که مدت ۲-۱ هفته طول بکشد (۱).

حشرات و سایر بندپایان زهردار

الف- پرده بالان (Hymenoptera): سه گونه شایع هستند:

۱- Apidae: زنبور (Bee) (شکل ۳۱)

۲- Vespidae: Hornets, wasps, yellow jacket (شکل ۳۲، ۳۳، ۳۴)

۳- Formicidae: مورچه (Ant)

بیشترین خطر سمیت ناشی از آنها بعلت واکنش های آلرژیک نوع I می باشد، نه ناشی از سم آنها. فرم زنبورهای قاتل (Killer bee) در آفریقا و برزیل، تهاجمی ترمی باشند و بصورت گروهی در فاصله ای دورتر از کندو (برخلاف سایرین) به قربانی انتخابی خود حمله ور می شوند (۱،۷) (شکل ۳۵). گونه خرزنبوریان (Bumblebee) در لانه های زیرزمین و یا در سوراخ درختان زندگی می کنند (شکل ۳۶). گونه زنبور عسل عرق (sweat bee) تمایل به پوست های شیرین دارند و نیش آنها خیلی دردناک نیست ولی می تواند باعث آنافیلاکسی شود (شکل ۳۷). زنبورهای وحشی (Wasp) ندرتاً دور از لانه خود نیش می زنند مگر این که به دام بیفتند.

مورچه های برداشت (Harvester ant) می توانند علاوه بر گزش دردناک، آنافیلاکسی و علائم سیستمیک ایجاد کنند. سم این حشرات در انتهای شکم آنها قرار دارد و فقط نوع ماده آنها می تواند نیش بزند. زنبورهای عسل بعد از نیش زدن و تخلیه سم خود می میرند اما گونه های زنبور کشنده و خرزنبوریان می توانند نیش خود را جابجا کنند و بطور مکرر نیش بزنند. بیشتر گزش ها در سرو گردن و سپس در اندام تحتانی و فوقانی رخ می دهند. گزش ها بیشتر در مردان و در تابستان و اوایل پاییز رخ می دهند. واکنش های شدید در بالغین بیش از بچه ها رخ می دهد، بطوری که اکثراً مرگ و میرها در افراد بالای ۴۰ سال رخ می دهد. نیش زدن متعدد زمانی اتفاق می افتد که کندوی زنبور خراب شود یا این که زنبور به طور تصادفی در ماشین گیر کند. گزش مورچه های آتش نشان (Fire ant) بیشتر در بچه ها، فصل تابستان و اندام های تحتانی رخ می دهد (شکل ۳۸) البته گزارشاتی از حملات شدید در خانه سالمندان دیده شده است و خطر واکنش آنافیلاکتیک نیز وجود دارد (۱). حساسترین زهر مربوط به زنبور زرد وحشی (Yellow jacket) می باشد (۱،۵). روش های پیشگیری از گزش گونه های پرده بالان شامل موارد زیر است:

۱- باتوجه به تمایل زنبورها به شیرینی و گوشت، غذاها را در پوشش قرار دهید

۲- با پای برهنه اطراف قدم نزنید

- ۳- مکرراً آشغال‌های را تمیز کنید و وسایل را چک کنید و میوه‌های فاسد را دور بریزید
 - ۴- حین باغبانی و گردش از دستکش و کفش و سایر پوشش‌های حفاظتی استفاده کنید
 - ۵- زمانی که مدت قابل ملاحظه‌ای خارج از منزل در گردش هستید از محلول‌ها و عطرهای با بوی شدید استفاده نکنید
 - ۶- لباس‌های خیلی تیره و پررنگ جاذب زنبورها هستند (برخلاف لباس‌های خاکی روشن)
 - ۷- اطراف تنه‌های افتاده درختان با احتیاط ورزش کنید
 - ۸- از حرکات سریع اطراف زنبورها اجتناب کنید
 - ۹- اگر شما به کندو آسیب‌زدید بدون حرکت بمانید و ندوید
 - ۱۰- دور کننده حشرات برای پرده بالان موثر نیستند
 - ۱۱- اگر خواستید از حشره کش استفاده کنید شب زمان مناسب‌تری می‌باشد
 - ۱۲- استفاده از آنتی هیستامین بصورت پروفیلاکسی قبل از فعالیت‌های پرخطر (زنبورداری) می‌تواند از ایجاد واکنش‌های لوکال وسیع جلوگیری بعمل آورد ولی در برابر واکنش‌های شدیدتر اثر حمایتی ندارد
 - ۱۳- اشخاص آلرژیک حتماً کیت اورژانس اپی نفرین و بر چسب مشخص کننده فرد حساس همراه داشته باشند
 - ۱۴- کیت‌ها باید در محل کار و مناطق تفریح در دسترس باشند (۱).
- پاتوفیزیولوژی :** سم آنها شامل پپتیدها و آنزیم‌ها می‌باشد. در طی یک گزش فقط ۰/۵-۲ CC سم تجویز می‌شود. مواد با وزن ملکولی پایین همچون هیستامین، تیرامین، سروتونین، دوپامین، اپی نفرین و نوراپی نفرین باعث ایجاد درد، دگرانولاسیون ماست سل‌ها و آزاد سازی کاتکول آمین می‌شوند. سم مورچه حاوی اسید فرمیک و سم مورچه آتش نشان حاوی دی آلکیل پی پریدن است. پپتیدها مسئول آزاد سازی و دگرانولاسیون ماست سل‌ها هستند (۱). ۵۰ درصد سم خشک زنبور حاوی ملیتین است که با اثر روی غشاء سلول‌ها باعث ایجاد درد می‌شود (۱،۷). دیگر پپتیدها مثل آپامین می‌توانند کانال‌های پتاسیم وابسته به کلسیم را بلوک کنند. آنزیم‌ها مثل آنزیم هیدرولیتیک اثر هضم کننده روی بافت دارند. سایر آنزیم‌ها بسیار آلرژن هستند و می‌توانند واکنش‌های آلرژیک شدید ایجاد کنند (نوع I). حساسیت متقاطع بین زنبورها و زنبورهای وحشی کم است ولی بین سم زنبور زرد سمی و زنبور سرخ (hornet)، ۱۰۰ درصد است. حساسیت متقاطع بین زنبورهای وحشی و مورچه آتش نشان وجود دارد (۱).

فارماکوکیتیک : سم ۲-۳ میلی متر داخل بافت زیر جلدی تجویز می شود. واکنش های توکسیک ایجاد شده توسط سم وابسته به دز هستند. تعداد گزش های لازم و ضروری برای ایجاد واکنش تهدید کننده حیات در زنبورهای مختلف متفاوت هستند. بچه ها بعلت وزن کمتر بیشتر در معرض اثرات توکسیک هستند. واکنش همولیتیک در افراد با نقص G6PD بیشتر است (۱).

تظاهرات بالینی :

۱- **علائم موضعی :** شایع ترین علائم، درد و واکنش پوستی هستند (۱،۷). واکنش های موضعی بزرگ بیش از ۱۵ cm و مقاوم بیش از ۲۴ ساعت بیانگر واکنش افزایش حساسیتی نوع IV با واسطه سلولی هستند. ۵۰ درصد این بیماران افزایش IgE (واکنش نوع I) یا یک تست پوستی مثبت دارند. واکنش پوستی (whidal & Flare) ناشی از مورچه های آتش نشان در عرض ۲۰ دقیقه رخ می دهند. پوسچولهای استریل یا ضایعات نکروتیک در عرض ۲۴ ساعت و یا حتی چند روز ایجاد می شوند که پاتوگنومونیک مورچه های آتش نشان هستند. پوسچولها اغلب الگوی حلقه ای (ring) دارند (۱).

۲- **واکنش آلرژیک و آنافیلاکتیک :** جدی ترین عارضه است. ۵۰ درصد واکنش های شدید آلرژیک در عرض ۱۰ دقیقه ایجاد می شوند و تقریباً همه آنها در ۵ ساعت اول رخ می دهند. اکثر مرگ ها در عرض یک ساعت رخ می دهند. سمیت شدید ناشی از گزش های متعدد می تواند باعث علائم سیستمیک زیر شود: اسهال، استفراغ، ادم ژنرالیزه، تنگی نفس، هیپوتانسیون، تاکیکاردی، کلاپس عروقی، رابدومیولیز، پانکراتیت، سکته قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، سندرم دیسترس تنفسی بالغین (ARDS)، نوریت اپتیک و سکته مغزی. واکنش های غیرتپیک شامل بیماری سرم، واکنش مفصلی، سندرم نفریتیک، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP)، تشنج. حمله گذرای ایسکمی (TIA) و گلین باره می توانند رخ دهند. معمولاً علائم ظرف ۴۸ ساعت رفع می شوند (۱،۵).

۳- **واکنش تاخیری:** ۵-۱۴ روز بعد با علائم شبه بیماری سرم مراجعه می کنند (سردرد، بیحالی، لنفادنوپاتی، کهیر، پلی آرتریت).

-
- 1- Disseminated intravascular coagulation
 - 2- Acute respiratory distress syndrome
 - 3- Thrombotic thrombocytopenic purpura
 - 4- Transient Ischemic Attack

۴- واکنش غیر معمول: گیلن باره (۷)

تقسیم بندی واکنش به نیش پرده بالان می تواند به صورت زیر باشد:

الف- واکنش موضعی:

۱- حداقل : درد، خارش، تورم کمتر از ۵ سانتی متر، در عرض چند ساعت رفع می شود

۲- وسیع : درد، خارش، اریتم و تورم مداوم بیش از ۵ سانتی متر، در عرض ۱-۳ روز رفع می شود
ب- سیستمیک:

۱- حداقل : درد، خارش، اریتم و تورم، کهیر منتشر، دردشکم، تهوع، اسهال، آنژیوادم، کونژکتیویت

۲- شدید : علایم سیستمیک (پوستی، گوارشی، تنفسی، قلبی، تشنج) (۳،۴)

تشخیص: شرح حال + یافته های بالینی ایجاد علائم سیستمیک ناشی از گزش های متعدد و وابسته به دز هستند. در شرایط واکنش های شدید آلرژیک و گزش های متعدد حتماً CBC, U/A, electrolyte, BUN-Cr, LDH, CPK چک شوند. سطح IgE و Tryptase در واکنش های آلرژیک ممکن است بالا باشد (۱).

درمان :

۱- آلودگی زدایی: خروج فوری نیش باقی مانده ضرورت دارد، بطوری که بین فاصله زمانی خروج نیش با شدت واکنش تناسب وجود دارد. سپس شستشو با آب و صابون توصیه می شود (۱،۷).

۲- اقدامات حمایتی : مراقبت از زخم، آنالژژیک، پروفیلاکسی کزاز بدون دادن آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک کاربرد دارد. خطر عفونت ثانویه خصوصاً در فرم Vespidae وجود دارد. استفاده از کیسه یخ، آنتی هیستامین و آنتی بیوتیک لوکال کاربرد دارد. آنتی هیستامین خوراکی در واکنش های موضعی شدیدتر و کهیر ژنرالیزه کاربرد دارد. کورتیکواستروئید خوراکی در واکنش های موضعی وسیع (extensive) کاربرد دارند. بی حرکتی عضو و بالا بردن آن به کاهش تورم کمک خواهد کرد. در مورچه های آتش نشان کمپرس سرد، آنتی هیستامین خوراکی و کورتیکواستروئید بدون آنتی بیوتیک موثر است. شکستن و تخریب تاول ها توصیه نمی شود. در مورد گزش های متعدد و وسیع در مورچه های آتش نشان، درغیاب واکنش های آلرژیک می توان از آنتی هیستامین خوراکی و کورتیکواستروئید موضعی بهره جست. افراد با ایجاد واکنش آنافیلاکسی خصوصاً در گزش های متعدد نیاز به بستری در ICU دارند. بیماران با گزش بیش از ۱۰۰-۵۰ باید بستری شوند. درمان شامل کورتیکواستروئید، $H_{1,2}$ بلوکر تزریقی، β_2 آگونیست استنشاقی و اپی نفرین (IV یا 0.3-0.5 mg IM) می باشد. در همه افراد با

علائم سیستمیک یا افراد دریافت کننده اپی نفرین باید ECG با ۱۲ لید گرفته شود. این بیماران باید بستری شوند و به مدت ۲۴-۱۲ ساعت از نظر کواگولوپاتی و اختلال کلیه پایش شوند (۱،۷). اپی نفرین در موارد علامت دار و شدید بصورت وریدی و در موارد خفیف تر بصورت عضلانی در قسمت میانی و قدامی - خارجی ران تجویز می شود (۳۲).

۳- آنتی دوت : وجود ندارد.

ترخیص : افرادی که بلافاصله بعد از گزش مراجعه می کنند بمدت ۲-۱ ساعت پایش می شوند. افراد بدون علامت یا افراد با واکنش های موضعی خفیف بدون پیشرفت مرخص می شوند. در افراد با علائم خفیف یا بدون علامت تجویز آنتی هیستامین خوراکی و کورتیکواستروئید بمدت سه روز توصیه می شود. واکنش های افزایش حساسیت متوسط مثل کهیر ایزوله بدون هیپوتانسیون یا اختلال تنفس بعد از یک دوره تحت نظر گرفتن شبیه فرم خفیف درمان می شوند. افرادی که اپی نفرین دریافت می کنند حداقل ۲ ساعت بعد از دریافت باید تحت نظر بمانند. افراد با علائم شدید یا گزش ۵۰ نیش در یک بچه یا ۱۰۰ نیش در یک بالغ باید مدت ۲۴ ساعت تحت نظر بمانند و اگر علائم بیمار پایدار بماند مدت بیشتری تحت نظر بمانند (۱). افرادی که واکنش افزایش حساسیت متوسط تا شدید بعد از گزش پیدا می کنند همیشه باید با یک تزریق کننده خودکار (auto - injector) اپی نفرین مرخص می شوند و جهت انجام تست های اختصاصی تر به یک متخصص آلرژی بطور سرپایی ارجاع داده شوند (۱،۷).

ب- پروانه سنان (Lepidoptera) : شامل پروانه، بید (moth) (شکل ۳۹)، کرم صدپا (caterpillars) (شکل ۴۰) می باشند (۱،۷). کرم صدپای زین پستی (saddleback) دارای موها یا خارهای تیز می باشد که زمان تلاش برای جدا کردن آن با دست از روی لباس، گزش ایجاد می شود. (شکل ۴۱) استفاده از آنالژژیک، آنتی هیستامین و کورتیکواستروئید موضعی در درمان توصیه شده است. (۱) می توان تیغ ها را به کمک نوار چسب (adhesive tape) از پوست جدا کرد (۷). کرم صد پای پشیمی یا کرکی (puss C.) باعث ایجاد تنگی نفس، درد شکمی، تشنج، هیپوتانسیون و ضایعات پاپولی هموراژیک نقطه ای (pin point) که مشخصه آن است، می شود. انواع کرم صد پای Lonomia در آمریکای جنوبی حدود ۶-۳ برابر مورتالیتی بیشتر از مارها دارد. سم آن (Lonomine V)، مسئول ایجاد کواگولوپاتی بعلت غیر فعال کردن فاکتور ۱۳ می باشد. علاوه بر ایجاد درد بلافاصله و فوری در محل، اکیموز نیز ایجاد می شود. خطر ایجاد خونریزی داخل مغزی وجود دارد. بیماران با کواگولوپاتی از تجویز آنتی ونوم سود می برند (۱).

ج- نیم بالان (Hemiptera) Sucking Bugs یا ساس مکنده):

شامل ساس‌های بوسه‌ای (Kissing) که ناقل شاگاس است (شکل ۴۲)، قاتل (assassin) (شکل ۴۳) و تختخواب (bed) که ناقل هپاتیت B است (شکل ۴۴)، می‌باشند. طولی بین ۴-۲ cm دارند و یک خرطوم مکنده که خون فرد قربانی را می‌مکند. گزش آنها بدون درد است ولی پاپول‌های خارش‌دار به شکل خطی یا خوشه‌ای ایجاد می‌کنند. احتمال ایجاد تب، لنفادنوپاتی، بول هموراژیک، کهیر و واکنش آنافیلاکتیک وجود دارد. درمان حمایتی و علامتی است (۱،۷).

د- سوسک (Beetles): شامل انواع تاول‌زا (Blister) و ولگرد (rove) می‌باشند (شکل ۴۵). آنها زمانی که روی پوست انسان له می‌شوند ترشحاتی آزاد می‌کنند. فرم تاول‌زا، کانتاریدین آزاد می‌کند که باعث ایجاد وزیکول یا تاول بدون درد می‌شوند که حین پارگی دردناک می‌شوند. خوردن آن ایجاد درد شکم، همامز و نفريت می‌کند. فرم ولگرد با آزاد سازی پدیرین ضایعات وزیکولی ایجاد می‌کند که بعد از بهبودی، هیپرپیگمانتاسیون ایجاد می‌شود. برای درمان پوست باید با آب شستشو داده شود و باید مراقبت‌های عمومی سوختگی شیمیایی انجام شود ولی درمان با آنتی هیستامین و استروئید کمک‌کننده نیست (۱،۷). در صورت ایجاد کراتوکونژکتیویت بلافاصله مشاوره چشم پزشکی انجام شود و درمان با کورتیکواستروئید موضعی، سیکلوپنتولات و آنتی بیوتیک موضعی آغاز شود (۳،۴).

ه- کنه (Tick): بیضی شکل با حداکثر اندازه ۱/۵ cm هستند. ناقل بیماری‌هایی چون تب منقوط کوه‌های راکی (RMSF)، تیفوس، تولارمی و لایم هستند (شکل ۴۶). آنها با آزاد سازی نوروتوکسین و مهار استیل کولین در محل اتصال عصبی-عضلانی ایجاد فلج شل می‌کنند. توکسین آنها بی‌حسی موضعی ایجاد می‌کند و خاصیت آنتی کواگولان نیز دارد. علائم ۷-۴ روز بعد از گزش ایجاد می‌شود. یک فلج حرکتی شل صعودی بصورت حاد (شبیه گلین باره) شروع می‌شود. علائم اولیه با کنه Dermatocentor شامل پارستزی اندام و صورت است. کنه Ixodes ایجاد آتاکسی می‌کند و در نهایت فلج بولبار و تنفسی ایجاد می‌شود. درمان شامل جدا کردن کنه و اقدامات حمایتی است. بعد از جدا کردن کنه، علائم بیمار رفع می‌شود. در موارد فلج شدید عضلانی از آنتی ونوم استرالیایی می‌توان استفاده کرد. برای جدا کردن کنه می‌توان از فورسپس‌های صاف با سر متوسط استفاده کرد که بهترین روش است. در مناطق آندمیک بیماری لایم، تجویز تک دز داکسی سایکلین با دز ۲۰۰ میلی گرم در جدا شدن کنه موثر است (۱،۷).

و- صدپایان (Centipedes) : آنها یک بدن دراز قطعه قطعه دارند که در هر قطعه یک جفت پا قرار دارد. اندازه آن ۱-۳۰ cm است و در مناطق گرمسیری زندگی می کنند (شکل ۴۷). نیش بصورت دو زخم نقطه ای (puncture) که با درد، ادم و لنفادنوپاتی منطقه ای همراه است. گاهی علائم سیستمیک ایجاد می شود (تب، سردرد، تهوع، تاکیکاردی، بی قراری، سکنه مغزی). سلولیت ائوزینوفیلی یا سندرم wells هم گزارش شده است. درمان شامل مراقبت از زخم، آنالژژیک، پروفیلاکسی کزاز، آنتی بیوتیک در زخم عفونی می باشد.

ز- هزار پایان (Milipedes) : آنها یک بدن دراز قطعه قطعه دارند که در هر قطعه یک جفت پا قرار دارد (شکل ۴۸). گزش ایجاد نمی کنند ولی ماده مضری تولید می کنند که باعث ایجاد ضایعه پوستی به رنگ چوب ماهون می شود که ممکن است تا چند ماه پایدار باقی بماند. در صورت درگیری چشمی، کراتوکونژکتیویت، زخم قرینه و حتی کوری می تواند ایجاد کند. درمان علامتی و حمایتی می باشد. استفاده از آنتی بیوتیک، کورتیکواستروئید و قطره چشمی سیکلوپلژیک توصیه شده است (۱).

قارچ‌ها (Mushrooms)

اکثر مسمومیت‌ها در سنین کمتر از ۶ سال دیده می‌شود که بطور غیر عمدی مبتلا می‌شوند. شروع زودرس علائم (کمتر از ۲ ساعت) بیانگر خوش خیم بودن قارچ است در حالی که شروع دیررس علائم بعد از ۶ ساعت حاکی از بدخیم بودن قارچ خورده شده است. ارزیابی اولیه بیماران با مسمومیت با قارچ‌ها بدین صورت است:

- ۱- شرح حال : چه تعداد و چه زمانی خورده است؟ آیا فرد دیگری نیز مصرف کرده است؟ بیمار چه علائمی دارد؟
- ۲- چه نوع سندرم بالینی ایجاد شده است؟
- ۳- ذغال فعال (AC) : در مسمومیت با آمانیتا دز آن تکرار شود.
- ۴- ارسال لاواژ و ترشحات معده به متخصص قارچ شناس برای تعیین نوع قارچ
- ۵- اقدامات حمایتی
- ۶- عدم تجویز آنتی اسپاسمودیک در علائم گوارشی
- ۷- درمان سندرم‌های بالینی
- ۸- تشخیص نوع قارچ با پرینت آن روی کاغذ (۱،۷)

الف- قارچ‌های سیکلوپتیددار (cyclopeptide-containing m.):

اکثر مرگ و میر (۹۰٪) ناشی از قارچ‌ها در اثر مسمومیت با این گروه حاصل می‌شود. این قارچ‌ها شامل گونه‌های آمانیتا (*Amanita*) (شکل ۴۹)، گالرینا (*Galerina*) (شکل ۵۰) و لپیوتا (*Lepiota*) (شکل ۵۱) هستند (۳). متأسفانه تشخیص زودهنگام مسمومیت با سیکلوپتید بسیار دشوار است. بیمارانی که در اثر مسمومیت با سیکلوپتید به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند دارای تابلوی بالینی علائمی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال هیپرگلیسمی می‌باشند که اغلب به علل دیگر ارتباط داده می‌شود. چنین بیمارانی ممکن است به خانه فرستاده شوند و روز بعد با حالت رو به مرگ مجدداً آورده شوند. شروع تاخیری علائم خطرناک مشخصه مسمومیت با سیکلوپتید می‌باشد (۱،۳). پس مشخصه آنها شروع تاخیری علائم گوارشی و بدن‌بال آن سمیت کبدی است (۹). گونه آمانیتا انواع مختلف دارد. آمانیتا فالوئیداس (*A. phalloidas*) حاوی آماتوکسین، فاروتوکسین و پروتوکسین می‌باشد که سم آن سریع‌الاث‌ر است بر عکس آمانتین با سم آماتوکسین موجب بروز تظاهرات تاخیری بیشتری می‌گردد (شکل ۵۲). یک قارچ ۲۰ گرمی حاوی ۱/۰ mg/kg آماتین است که می‌تواند بر روی انسان کشنده باشد (۴). به

نظر می‌رسد که آماتوکسین‌ها (amatoxins) بیشترین اثرات سمی را موجب می‌گردند که شامل آسیب کبدی، کلیوی و سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. این سم در برابر حرارت مقاوم و نامحلول در آب می‌باشد و با گذشت سال‌ها از خشک شدن قارچ قدرت خود را از دست نمی‌دهد. آمانتین‌ها به طور ضعیف ولی به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و ممکن است دارای چرخه ی کبدی- روده ای باشد. ارگان‌های هدف شامل مناطقی هستند که دارای بیشترین بازچرخش (turn over) سلولی می‌باشند مانند اپی تلیال دستگاه گوارش، سلول‌های کبدی و کلیه. آماتوکسین‌ها دارای اتصال پروتئینی محدودی می‌باشد و برای مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در غلظت کم در پلاسما یافت می‌شود. این سموم از راه ادرار، مایعات گاستروئودنال و مدفوع برای مدت چند روز بعد از مصرف خوراکی حذف می‌شود. مراحل مسمومیت به صورت زیر است :

مرحله یک : مشابه گاستروانتریت شدید می‌باشد مانند اسهال آبکی و حجیم (شبه وبا) که تا ۲۴-۵ ساعت بعد از خوردن اتفاق نمی‌افتد. هماچوری ممکن است ایجاد شود.

مرحله دو : مایع درمانی و جایگزینی الکترولیت‌ها موجب بهبودی موقتی بیمار در خلال مرحله دو می‌گردد که ۱۲ تا ۴۸ ساعت بعد از مصرف خوراکی اتفاق می‌افتد. با وجود بهبودی در این مرحله آنزیم‌های کبدی افزایش می‌یابند.

مرحله سه : البته علی‌رغم مراقبت‌های حمایتی، بعد از گذشت ۲ تا ۶ روز از زمان مصرف، این مرحله اتفاق می‌افتد که شامل مسمومیت کبدی، کلیوی، کاردیومیوپاتی، کواگولوپاتی، انسفالوپاتی، تشنج، کوما و مرگ می‌باشد. مسمومیت اولیه کبدی در مرحله دو آغاز می‌شود ولی نکرور کبدی به همراه افزایش بیلی روبین آنزیم‌های کبدی، هیپوگلسیمی، زردی و کوما تا ۳-۲ روز بعد از خوردن بروز نمی‌کند. غلظت انسولین و پتید C (peptide-c) را ممکن است افزایش دهد. افزایش غلظت‌های کلسی‌تونین سرمی به همراه وجود هیپوکلسمی ممکن است ایجاد شود به طوری که در کودکان هیپوفسفاتی دیده می‌شود (۷، ۴، ۱). بین ۳۰-۱۰ درصد مورتالیتی بدنال سمیت با آن وجود دارد (۳).

درمان :

۱- ذغال فعال : دز متعدد ذغال فعال موثر می‌باشد (۱۵) گرچه تابلوی بالینی اغلب با تاخیر ایجاد می‌شود. تجویز ذغال فعال با دوز 1 g/kg هر ۴-۲ ساعت خوراکی مناسب است. القاء استفراغ و انجام لاواژ و تجویز مسهل واقعاً ضروری نیست زیرا توکسین معمولاً موجب استفراغ و اسهال می‌گردد (۱).

۲- اصلاح آب والکترولیت : محلول کلرید سدیم (۰/۹٪)، $D50W$ و $D10W$ به علت از دست دادن حجم از راه اسهال و کمبود گلوکاگون ممکن است ضروری باشد.

۳- تجویز پنی سیلین : با دوز $1/000000 - 3/000000$ u/kg/d که اثر حمایتی از کبد دارد (۱،۷).

۴- اندازه گیری و پایش تست های کبدی و درمان اختلالات کبدی

۵- انجام اقدامات حمایتی : درمان با اکسیژن هیپر باریک (۷)

۶- سیلی مارین (Silymarin) : از گل خار مریم مشتق شده است که اثر هپاتوتوکسیک آماتوکسین را با مهار برداشت سم بوسیله سلولهای کبدی از بین می برد. همچنین سیکل انتروهپاتیک را مهار می کند و از آزاد شدن رادیکالهای آزاد جلوگیری بعمل می آورد. دز وریدی آن $30-20$ mg/Kg روزانه در ۳-۴ دز منقسم و دز خوراکی آن 140 میلیگرم $3-2$ بار در روز تجویز می شود. در ایران با نام تجاری Liver gol و بصورت قرص های 70 و 140 میلی گرمی موجود می باشد.

۷- NAC^1 وریدی در نوع آمانیتا فالوئیداس ممکن است موثر باشد (۱).

۸- سایمتدیدین با دز بالا : $10-4$ گرم روزانه

۹- دیورز فشاری، همودیالیز، پلاسما فرز، هموفیلتراسیون و هموفیوژن ممکن است موثر باشند.

۱۰- پیوند کبد در نارسایی شدید کبدی (۴)

۱۱- همودیالیز در نارسایی کلیوی تاخیری (۱،۷)

ب- قارچ های گیرومیتترین دار (Gyromitrin- containing M.) :

قارچ گیرومیترا (Gyromitra) از این گروه می باشد (شکل ۵۳). دارای ظاهری فسفر مانند و شبیه مغز هستند. عمدتاً در فصل بهار یافت می شوند. حاوی گامیرومترین می باشند که در اثر هیدرولیز شدن به استالدئید تبدیل می شود. هیدرازین با پیریدوکسین واکنش داده و موجب مهار واکنش های آنزیمی مربوط به فسفات پیریدوکسین می گردد (۳،۴). اثرات توکسیک آن مشابه ایزونیازید است که مکانیسم آن مهار تولید گابا در مغز و ایجاد کمبود پیریدوکسین است (۱).

بالینی : $10-5$ ساعت بعد از خوردن قارچ با تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکم، سردرد، ضعف و کرامپ گسترده عضلانی مراجعه می کنند. بیشتر این بیماران به سرعت بهبود می یابند. به ندرت این بیماران دچار دلیریوم، استوپور، همولیز و متهموگلوبینمی، تشنج و کوما می گردند. در مواردی بیماران دچار

سندرم هپاتورنال می شوند که نیازمند مراقبت در بیمارستان می باشند (۱،۳). پس شروع تاخیری علائم گوارشی و بدن‌بال آن تشنج از مشخصات آن است (۹).

تشخیص: آزمون تشخیصی که به سرعت به تشخیص کمک کند وجود ندارد. اگر چه کروماتوگرافی می تواند در تشخیص متابولیت های متفاوت هیدرازین (hydrazine) و هیدرازون (hydrazone) کمک کند (۳).

درمان:

- ۱- ذغال فعال با دوز ۱ gr/kg
- ۲- بنزودیازپین ها مانند دیاپام
- ۳- پیریدوکسین با دوز بالای ۲۵-۷۰ mg/kg وریدی ممکن است در محدود کردن مسمومیت به خصوص تشنج موثر باشد.
- ۴- متیلن بلو در متهموگلوبینمی
- ۵- اصلاح آب و الکترولیت ها (۱،۳)

ج- قارچ های موسکارینی (Muscarine-containing M.):

این گروه شامل کلیتوسیپ (Clitocybe) (شکل ۵۴)، اینوسیپ (Inocybe) (شکل ۵۵)، آمانیتا موسکاریا (A.muscaria) (شکل ۴۹) و پانترینا (A.Pantherina) (شکل ۵۶)، بلتوس (Boletus) (شکل ۵۷) حاوی موسکارین میباشند (۳). کلیتوسیپ دارای گونه های گسترده می باشد. گهگاهی درکنار چمن زار و پارک یافت می شود. در اغلب موارد درکنار گونه های دیگر قارچ ها یافت می شود و تشخیص آنها را دشوار می کند. کلاهک آنها سفید برنزه تا خاکستری می باشد که دارای ساقه گوشتی مرکزی و ژیل های به هم چسبیده تا پایین رومی باشند. قارچ های اینوسیپ معمولاً در کنار چوب های کاج و بلوط یافت می شوند. این قارچ ها کوچک و قهوه ای بوده و دارای کلاهک مخروطی و تارچه ها (fibrillose) و ژیل های سفید مایل به قهوه ای تنباکویی هستند. موسکارین مسئول اثرات پاراسمپاتیک اینوسیپ و کلیتوسیپ می باشد (۱۶). اثرات موسکارین اغلب بیشتر از استیل کولین طول می کشد که به علت عدم وجود پیوند استر است (۳).

علائم بالینی: به طور مشخص علائم درمدت ۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت بعد از مصرف به صورت سردرد، تهوع، استفراغ و درد شکم شروع شده که به دنبال آن افزایش بزاق، اشک ریزش، اسهال، دیافورز، میوز و تاری دید اتفاق می افتد. انقباض برونکوس هاممکن است منجر به تنگی نفس گردد. وجود دیافورز

نشانه تشخیص مهم و قویاً مطرح کننده مسمومیت با موسکارین می باشد مگر شوک هیپوولمیک وجود داشته باشد. افزایش آزمایش های کبدی در مسمومیت با کلیتوسیب گزارش شده است. اثرات قلبی-عروقی شامل برادیکاردی، هیپوتانسیون و شوک می باشد. معمولاً علایم خفیف بوده و عموماً در مدت ۶ ساعت فروکش می کند. مرگ ناشایع است (۱۶). پس با یکسری علایم زودرس کولینرژیک شبیه ارگانوفسفره ها مواجه هستیم (سندرم کولینرژیک) ولی برخلاف آنها خفیف و گذرا است و تحریک رستورهای نیکوتینی وجود ندارد (۱،۹).

تشخیص: در حال حاضر روش های آنالیز آسانی برای شناسایی موسکارین وجود ندارد (۳).

درمان:

۱- **ذغال فعال** ممکن است موثر باشد اما تجویز مسهل به علت تحریک کولینرژیک به ندرت ضروری است. بیمارانی که بدون علامت هستند نیازی به آلودگی زدایی ندارند مگر مسمومیت همزمان مطرح باشد.

۲- **آنتی دوت آتروپین** با دز $2-1 \text{ mg}$ آهسته وریدی در بزرگسالان و 0.2 mg/kg در اطفال (۷، ۴، ۱)

۳- **گلیکوپیرولات** بعنوان آلترناتیو آتروپین بدون اثرات CNS با دز 1 mg

۴- **آترونت** در برونکو اسپاسم (۱)

۵- اقدامات حمایتی

د- قارچ های حاوی کوپرین (coprine - containing M.):

قارچ های جنس کوپرینوس (coprinus) حاوی سم کوپرین می باشند (شکل ۵۸). این قارچ ها به کلاهک جوهری (linky cap) نیز مشهورند. یک عضو خوراکی این خانواده به نام کوپرینوس کوماتوس (coprinus comatus) (شکل ۵۹) که غیرسمی است با گونه های سمی آن اشتباه شده و موجب مسمومیت می شود (۱۶، ۳). این قارچ ها دارای ژیل و کلاهک کوژی شکل هستند که مانند چتر بر روی ساقه آن خمیده می شوند. در مناطق معتدل و در علفزارها یافت می شوند (۱۶). کوپرین و با احتمال بیشتر متابولیت آن به نام ۱-آمینو سیکلو پروپانول دارای اثرات شبیه دی سولفیرام می باشند. مهار استالدهید دهیدروژناز (Acetaldehyde dehydrogenase) موجب عدم تبدیل استالدهید به استیک اسید می شود. این اثرات وقتی ایجاد می شود که فرد همزمان الکل خورده باشد یا مصرف الکل آن در مدت ۷۲-۴۸ ساعت بعد از مصرف قارچ اتفاق افتاده باشد (۳). پس شروع سریع علایم با ایجاد واکنش دی سولفیرام مشخصه آنست (۹).

علائم بالینی : حساسیت به الکل در مدت ۲ ساعت (میانگین ۳ تا ۶ ساعت) بعد از مصرف قارچ مذکور اتفاق می افتد و تا ۷۲ ساعت ممکن است به طول انجامد. معمولاً علائم به سرعت بعد از مصرف الکل (۱۵ تا ۲۰ دقیقه) شروع شده و خودبخود در مدت ۳ تا ۶ ساعت برطرف می شوند. شدت علائم بستگی به مقدار قارچ مصرفی و الکل و زمان مصرف همزمان این دو دارد. علائم شایع شامل سردرد شدید، گرگرفتگی صورت، پarestزی، سبکی سر، هیپوتانسیون وضعیتی، استفراغ، تپش قلب، تاکی کاردی، دیافورز و درد قفسه سینه می باشد. از عوارض آن ایجاد واکنش دی سولفیرام، شوک، اسیدوز متابولیک، آریتمی و سکت قلبی می باشد (۱، ۱۶).

تشخیص: بر اساس شرح حال و وجود واکنش دی سولفیرام است (۱).

درمان :

۱- **آلودگی زدایی :** این اقدامات معمولاً ضرورتی ندارد به ویژه استفراغ های مکرر به خودی خود اتفاق می افتد (۱۶).

۲- **اقدامات حمایتی :** درمان علامتی، مایع درمانی و سرکوب استفراغ (متوکلوپرامید)، نوراپی نفرین در هیپوتانسیون مقاوم به درمان، β -بلوکر در تاکیکاردی فوق بطنی (۱، ۳).

ه- قارچ های حاوی اسید ایبوتینیک و موسیمول :

بیشتر قارچ های این گروه عمدتاً از جنس آمانتیا و با خاصیت هالوسینوژن هستند که شامل آ. موسکاریا (*A. muscaria*) (شکل ۴۹)، آ. پانترینا (*A. panterina*) (شکل ۵۶)، آ. ژماتا (*A. gemmata*) (شکل ۶۰) می باشند (۳). قارچ آ. موسکاریا دارای ژیل های جدا از ساقه و کلاهک نارنجی-قرمز ۳ تا ۴ اینچی با زگیل های سفید-زرد رنگ پریده متمایز در راس آن می باشند. قارچ آ. پانترینا کلاهکی به رنگ برنزه-قهوه ای زرد تا قهوه ای تیره دارد (۱۶). مقدار اندکی مشتقات ایزوکسازول (*Isoxazole*) به نام اسید ایبوتینیک و متابولیت آن به نام موسیمول در این قارچ ها یافت می شوند. اسید ایبوتینیک از نظر ساختاری مشابه نوروترانسمیتر تحریکی اسید گلوتامیک می باشد. ساختار شیمی آن، بسیار شبیه گابا (*GABA*) است و ممکن است مانند آن عمل کند (۳).

علائم بالینی : بیشتر بیمارانی که دچار علائم می شوند به علت تجربه کردن حالت توهم بخشی آن، مقدار زیاد این قارچ ها را مصرف می کنند. در مدت ۲-۰/۵ ساعت بعد از خوردن این قارچ ها تظاهرات گابانرژیک (*GABAnergic*) (خواب آلودگی، سیاهی رفتن چشم ها، توهم و دلیریوم) در بزرگسالان و تظاهرات تحریکی گلوتامینرژیکی (حرکات میوکلونیک، تشنج و یافته های عصبی دیگر) در کودکان

بروز می‌کند. اثرات آنتی کولینرژیکی بالینی وجود ندارد به جز در قارچ آ. پانترینا(۳). شروع علائم سریع اتفاق می‌افتد(۹).

تشخیص: شرح حال + شروع سریع علائم (تغییر هوشیاری، توهم، کوما، تشنج، آریتمی، میوکلونوس)
(۱۹)

درمان :

۱-آلودگی زدایی گوراشی : انجام روش های آلودگی زدایی در ساعت های آغازین ممکن است موثر باشد ولی به علت وجود اضطراب، انجام آنها را دشوار می‌کند. به این دلیل در بیماران هوشیار، ذغال فعال به لاواژ ارجح می‌باشد(۱۶).

۲- اقدامات حمایتی (۱)

۳- بنزودیازپین ها در فاز تحریکی(۴)

و- قارچ های حاوی پسیلوسیبین (Psilocybin-containing M.) : گونه قارچ پسیلوسیب، پانالوسفونسیسی، گایمنواسپیکتابلیس و پساتیدلا فونسیسیرا شامل می‌شود(۳). قارچ های پانالوس دارای ساقه نازک، هاگهای ارغوانی تیره تا سیاه و کلاهک گوژی شکل می‌باشد. گونه های پسیلوسیب دارای ساقه های بلند نازک به همراه کلاهک مخروطی و هاگ های قهوه ای تیره تا ارغوانی- قهوه ای می‌باشند(شکل ۶۱). در اثر دستکاری، ساقه آنها آبی رنگ می‌شود. گالینوفیلوس دارای کلاهک زرد تا نارنجی، ساقه کلفت و هاگ نارنجی می‌باشند(۱۶). پسیلوسیب و ایندولهای پسیلوسیب از نظر ساختاری مشابه سروتونین بوده و بر روی گیرنده 5-HT₂ اثر می‌گذارد (۳). اثرات شبه LSD^۱ دارد(۱). از مشخصات آن شروع سریع علائم توهم و یوفوریا است(۹).

علائم بالینی : بیماران در مدت ۴ ساعت بعد از مصرف با علائم سبکی سر، ضعف و اضطراب به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند که این علائم به فاصله زمانی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از مصرف آن شروع شده است. بیشتر علائم در مدت ۴ ساعت برطرف می‌شود و طول کشیدن علائم تا ۱۲ ساعت به ندرت اتفاق می‌افتد. (۱۶) هالوسیناسیون و تاری دید شایع است (۱)، هیپرکینزی دیده می‌شود(۴) ولی علائم دیگر مقلد پاراسمپاتیک مانند تاکی کاردی، هیپرتانسیون و هیپررفلکسی در کمتر از نیمی از بیماران مراجعه کننده به اورژانس دیده می‌شود. اختلال درک موقعیت (زمان، مکان و شخص)، آتاکسی، اضطراب و

1- 5-hydroxytryptamine 2

2- Lysergic acid diethylamide

رفتارهای پرخاشگری ممکن است دیده شود. رفتارهای ضد اجتماعی این افراد خطرناکترین اثر این قارچ‌ها می‌باشند. توهم در کمتر از نصف این بیماران دیده می‌شود. کوما، تشنج و هیپرترمی و مرگ در موارد مصرف زیاد آن و اطفال گزارش شده است. در بزرگسالان تشنج گزارش شده است. مورتالیتی نادر است (۱،۱۶).

درمان : حمایتی است. آلودگی زدایی گوارشی کاربرد ندارد. اکثر بیماران نیاز به بستری ندارند. در افراد بستری شده برای رفع آریتاسیون ممکن است نیاز به بنزودیازپین‌ها بعنوان داروی انتخابی باشد (۳،۱).
ز- قارچ‌های حاوی سم گوارشی (Gastrointestinal irritants) : شروع سریع ناراحتی گوارشی واکنش شایع مصرف این قارچ‌ها می‌باشد اما به ندرت خطرناک می‌باشند. شایع‌ترین قارچ این گروه chlorophyllum molybdites است (شکل ۶۲). سوء جذب پروتئین‌ها و قندها و یا آلرژی مسئول ایجاد این علائم هستند (۳،۱۵). مسمومیت گوارشی ۳-۵/۰ ساعت بعد از مصرف قارچ‌ها به صورت ناراحتی اپی گاستر، تهوع، استفراغ و اسهال بروز می‌کند که بدون درمان بهبود می‌یابند. به ندرت تابلوی بالینی کشنده می‌باشد و موجب شوک هیپوولمیک می‌گردد. بهبودی علائم معمولاً در مدت ۲۴-۶ ساعت حاصل می‌گردد (۱،۱۵). مرگ و میر نادر است (۴).

درمان :

- ۱- آلودگی زدایی گوارشی : به علت وجود استفراغ خودبخودی انجام این اقدامات لازم نیست.
- ۲- اقدامات حمایتی : مانند اصلاح آب و الکترولیت ، تجویز ضد استفراغ (۳)
- ۳- شارکول بدون سوربیتول در موارد شدید (۱)

ح- قارچ‌های حاوی ارلین و ارلانین (Orelline and Orellanine) :

شایع‌ترین آنها گونه‌های قارچ cortinarius (شکل ۶۳) است (۱). این گونه‌ها دارای اجسام میوه‌ای رنگی (ارغوانی، نارنجی و زرد مایل به سبز) و ژیل‌های نارنجی و روبندی که بر روی این ژیل‌ها پوشیده، می‌باشد. این قارچ‌ها دارای ساقه ضخیم با استریا و قاعده بولوس است (۱۶). دو سم بی‌پندیل (bipyndyl) به نام‌های ارلین و ارلانین از نوع ک. ارلانوس استخراج شده است اما مکانیسم اثر آنها به درستی مشخص نیست (۳،۱۵). ترکیبات ۲،۲ بیپیریدین از نظر ساختاری مشابه پاراکوات (paraquat) و دی‌کوات (diquat) می‌باشند ولی برخلاف آنها آسیب ریوی ایجاد نمی‌کنند (۱). پختن یا خشک کردن از سمیت آن نمی‌کاهد. فسفروتوکسین‌های دیگری مانند

کورتینارین ها (cortinarines) نیز از گونه های خاصی از کورتیناریوس کشف شده است که موجب آسیب توبولار و نفريت بينابینی و فیبروز می گردند(۳).

علائم بالینی : علائم اولیه ۲۴-۳۶ ساعت بعد از مصرف به صورت سردرد، لرز، آنورکسی، تهوع و گاستریت بروز می کند. چند روز تا چند هفته (۱۴-۳ روز) بعد از علائم اولیه نارسایی اولیگوریک کلیوی ممکن است حاصل گردد ولی مسمومیت کبدی به ندرت گزارش شده است(۱،۵). پس دو فاز بیماری وجود دارد : فاز یک، علائم گوارشی و سپس فاز دو، علائم کلیوی ظاهر می شود. درگیری کلیوی به صورت نفريت بينابینی و آسیب توبولی و فیبروز اولیه توبول های آسیب دیده نمایان می شود ولی گلودرول ها به مقدار ناچیزی درگیری می شوند(۴،۳). چند هفته طول می کشد تا بتدریج بهبودی حاصل شود. ۵۰ درصد نارسایی مزمن کلیوی پیدا می کنند(۱). پس شروع تاخیری علائم گوارشی و سپس ایجاد سمیت کلیوی مشخصه آنست(۹).

درمان :

۱- آلودگی زدایی گوارشی : انجام این اقدامات ممکن است در ساعات اولیه مصرف موثر باشد.

۲- اقدامات حمایتی : مانند اصلاح آب و الکترولیت

۳- هموپرفیوژن، همودیالیز و پیوند کلیه در موارد مزمن (۳،۱)

ط - سندرم پاکسیلوس (Paxillus syndrome) :

قارچ paxillus involutus با حلقه قهوه‌ای رنگ در اکثر افراد ایجاد علائم گوارشی می کند(شکل ۶۴) ولی می تواند آنمی همولیتیک با واسطه ایمنی ایجاد کند که مکانیسم آن ناشناخته است. شروع علائم تاخیری بعد از ۱-۲ ساعت از خوردن است. علائم گوارشی، سنکوپ، همولیز و درد کمر شایع است.

درمان : اصلاح آب و الکترولیت، شارکول در مراحل ابتدایی خوردن قارچ، پلاسمافرز در موارد شدید (کنترالرسی) (۱)

ی- قارچ های حاوی Allenic Norleucine :

قارچ A.Smithiana (شکل ۶۵) در این گروه قرار دارد. ۲-۵/۰ ساعت بعد از خوردن ابتدا در فاز اول علائم گوارشی و سپس در فاز دوم علائم کلیوی در روز ۶-۴ ظاهر می شود. درمان شامل شارکول، همودیالیز که معمولاً تا یک ماه نارسایی کلیوی رفع می شود. مرگ و میر نادر است.

ک- قارچ‌های ایجاد کننده رابدومیولیز :

قارچ *Tricholoma Equestre* با سم میوتوکسین نامشخص عامل ایجاد کننده آن است. (شکل ۶۶) ۷۲-۲۴ ساعت بعد از خوردن با درگیری ابتدایی عضلات اسکلتی و قلب علایم بصورت خستگی و ضعف، میالژی، اریتم صورت، دیافورزیس، میوکاردیت، دیس ریتمی، نارسایی قلبی و افزایش CPK تظاهر می کند. درمان حمایتی است. ممکن است نیاز به انجام دیالیز باشد. مورتالیتی ۲۵ درصد است (۳،۴).

گیاهان سمی (Poisonous Plants)

گونه‌های بسیاری از گیاهان دارای مواد سمی و شیمیایی هستند. اثرات سمی گونه‌های مشابه گیاهان ممکن است متفاوت باشد که می‌تواند به علل زیر باشد:

- ۱- بخش‌های متفاوت گیاهان دارای غلظت متفاوتی از سموم است.
- ۲- عمر گیاه در غلظت ماده شیمیایی موجود در آن تاثیر گذار است.
- ۳- آب و هوا و خاک برای ساخت برخی از مواد شیمیایی تاثیر گذار است.
- ۴- تفاوت‌های ژنتیکی در یک گونه ممکن است بر روی توانایی تولید مواد شیمیایی تاثیر گذار باشد (۱۷).

اکثر مسمومیت‌های گیاهان سمی بطور غیرعمدی رخ می‌دهند. علایم غالب بصورت درماتیت و تحریک گوارشی است. افراد بدون علامت ۶-۴ ساعت باید تحت نظر باشند و افراد علامتدار بستری شوند (۷).
تقسیم بندی گیاهان سمی :

۱- گیاهان ایجاد کننده درماتیت آلرژیک :

چهار مکانیسم برای ایجاد آسیب پوستی وجود دارد: مکانیکی، تحریکی، آلرژیک و حساسیت به نور. مهمترین علت درماتیت ناشی از پیچک یا سماق سمی (poison ivy) است (شکل ۶۷). فیلودندرون (شکل ۶۸) و روس (Rhus) (شکل ۶۹) موجب درماتیت تماسی به صورت یک واکنش آلرژیک می‌شوند (۱۷). جنس فیلودندرون در مناطق گرم و مرطوب آمریکا یافت می‌شود ولی انواع اصلاح شده آن در ایران با نام فارسی فیلودندرون در بیشتر گل‌فروشی‌ها به عنوان گیاهی آپارتمانی به فروش می‌رسد. جنس روس (Rhus) در ایران یک گونه درختچه ای خودرو دارد که میوه اش به صورت چاشنی (سماق) مصرف می‌گردد. گونه‌های چتری از آن به صورت زینتی در باغ گیاهشناسی ملی ایران کاشته شده است (۱۸).

تماس مکرر با شیره میوه انبه (mango fruit) موجب درماتیت تماسی می‌گردد زیرا پوست این میوه‌های حاوی الثورزین (oleoresin) می‌باشد که با آلرژن‌های گیاه عشقه سمی، واکنش متقاطع (cross-react) دارد. پرورش دهندگان گل و افرادی که با پیاز و گل‌های بریده شده نرگس (daffodil) (شکل ۷۰)، سنبل (hyacinth) (شکل ۷۱) و لاله (tulip) (شکل ۷۲) در تماس هستند، برخی اوقات در اثر تماس با شیره آنها دچار درماتیت می‌شوند. در اثر تحریک ناشی از آلکالوئیدها مازونین (masonin) لایکورین (Lycorin) و چند آلکالوئید دیگر و یا کریستال‌های اگزالات

کلسیم موجود در پیاز این گیاهان که شبیه سوزن می باشد راش ایجاد می شود. بیشتر این آلکالوئیدها به عنوان آلرژن عمل نمی کنند ولی یکی از آنها به نام تولیپالین – آ (tulipalin-A) که موجب ایجاد انگشت گل لاله (tulip fingers) می گردد، دارای خاصیت آلرژنی می باشد (۱۷).

برخی گونه های خانواده آستراسه (Asteraceae) حاوی آلرژن هایی هستند که موجب رینیت تابستانی (summer rinitis) می شود. درایران گونه *Artemisa vulgaris* با نام فارسی درمنه معمولی در گلستان، مازندران (رامسر) و آذربایجان یافت می شود که از این جنس می باشند (شکل ۷۳). آلرژی به گروه علف ها شیوع جهانی دارد و موجب ناخوشی های جدی و خسارات مالی فراوانی می گردد. چمن (*poa*) و علف بره (*festuca*) جنس هایی هستند که در ایران یافت شده و گروه عمده که دارای گروه های آلرژن زا هستند را تشکیل می دهند (۱۸، ۱۹). از جنس گونه های اصلاح شده دیفنباخیا (شکل ۷۴) به فراوانی درگل فروشی های ایران دیده می شود و به صورت گیاه آپارتمانی در منازل نگهداری می شود (۱۸). این گیاه موجب درماتیت آلرژیک می گردد ولی وقتی برگها یا ساقه های آن شکسته می شود شیره آن بلافاصله موجب تحریک غشاهای مخاطی می گردد که چند روز تا چند هفته طول می کشد تا برطرف شود (۱۷). در اثر تماس با تار و پرز جنس گزنه درماتیت حاد ایجاد می شود. حتی تماس ملایم با تار و پرز های آنها موجب درد و اریتم می شود. در دو گونه از این جنس به نام های گزنه سگ (*urthica urene*) (شکل ۷۵) و گزنه دوپایه کردستانی (*urthica dioica*) (شکل ۷۶) که در ایران نیز یافت می شود، برگها و ساقه به وسیله پرزهای پوشیده شده که در انتهای آن پیازی است که حاوی هیستامین، استیل کولین و سروتونین می باشد و بعد از ورود به پوست موجب واکنش حاد می شود (۱۸). برخی گونه های جنس رانونکولوس (*Ranunculus*) (شکل ۷۷) موجب درماتیت تماسی می گردند (۱). این جنس در ایران به جنس آلاله معروف است (۱۸). این گیاهان حاوی گلیکوزید رانونکولین (*Ranunculin*) هستند و زمانی که بافت گیاهی له می شود این گلیکوزید از طریق آنزیمی به پروتوآنمونین (*Protoanemonin*) تبدیل می شود که یک ترکیب روغنی فرار، زرد رنگ و شدیداً محرک است و موجب اریتم و تاولی شدن پوست می شود (۲۰). پروتوآنمونین به راحتی به ماده آنمونین (*Anemonin*) تبدیل می شود که دارای ویژگی های تحریکی است (۱۷). خوردن گیاهان حاوی پروتوآنمونین ممکن است موجب تحریک شدید دستگاه گوارشی گردد. برخی از گونه های آلاله مانند آلاله زهری از نظر مسمومیت زایی اهمیت بیشتری دارد.

نام علمی این گونه *Ranunculus sceleratus* است که در ایران با نام های آلاله زهری، سه گل واش، گل اشرفی و موشک شناخته می شود (شکل ۷۸). این گیاه در نواحی البرز، تهران و استان های شمالی یافت می شود.

جنس فرفیون (*Euphorbia*) از خانواده (*Euphorbiaceae*) (Spurge family) یکی از پرتعدادترین گونه های گیاهی در یک خانواده است. فرفیون ها یک ساله یا چندساله و به صورت علفی، بوته و یا درختچه بوده و همه آنها دارای شیرابه ای سفید رنگ و فراوان می باشند. در ایران به شیر سگ و شیروال نیز معروف هستند (۲۰). این شیرابه حاوی استرهای دیترپن (*diterpene esters*) می باشد که موجب تحریک پوست می گردد (۱۷). برخی از گونه های معروف از نظر مسمومیت زایی که در ایران یافت می شود شامل *E. cyparissias* (شکل ۷۹)، *E. helioscopia* (شکل ۸۰)، *E. lathyrius* (شکل ۸۱)، *E. triaucalli* (شکل ۸۲)، *E. pulcherrima* (شکل ۸۳) و *E. peplus* (شکل ۸۴) که از فرفیون های سمی ایران هستند (۲۰).

۲- گیاهان ایجاد کننده حساسیت به نور : همه درماتیت های ناشی از گیاهان به علت تماس پوستی نمی باشند. گیاه گل داعی یا گل شهناز (*Hypericum perforatum*) در دام ها موجب مسمومیت می گردد (۱۷). این گیاه علفی و تا ارتفاع حدود یک متر رشد می کند. (شکل ۸۵) این گیاه در گلستان، مازندران، گیلان، کردستان، همدان، کرمانشاه، لرستان و تهران یافت می شود (۱۹). خوردن آن توسط انسان به ندرت موجب حساسیت به نور می گردد (۱۷).

۳- گیاهان ایجاد کننده علایم گوارشی :

الف- اثرات تحریکی مستقیم (**Direct Irritant Effects**) : شایعترین تظاهر بالینی ناشی از خوردن گیاهان سمی، علایم گوارشی (مانند تهوع، استفراغ و اسهال) می باشد که به علت تحریک غشایی مخاطی اتفاق می افتد (۱۷). انواع مختلفی از آنها مسئول ایجاد این حالات می باشند. برخی از این مواد به عنوان ملین ملایم در پزشکی به کار می روند مانند *cascara sagrada* یا پوست مقدس (*sacred bark*) با نام فارسی سیاه تنگرس مقدس که از پوست گیاه *Rhamnus purshiana* (شکل ۸۶) استخراج می شود. این گونه گیاه در ایران وجود ندارد (۱۸).

از جنس گیاه تونگ (*Aleurites*)، ۴ گونه درختی یا درختچه ای روغنی دارد که دو گونه از این گیاه به ایران وارد شده و در شمال کشور کاشته شده اند. این دو گیاه یاد شده تونگ خوشه ای (*Aleurites cordata*) (شکل ۸۷) و تونگ فوردی (*Aleurites fordii*) (شکل ۸۸) می باشند (۱۸).

دانه های این گیاه بخش عمده سمیت آن می باشد. مصرف میوه مغزدار (nut) رسیده آن موجب درد شکم، استفراغ و اسهال می شود. این مسمومیت در کودکان بسیار شایع است (۱۷).
 شاه بلوط هندی (*Aesculus hippocastanum*) درختی بزرگ و برگ ریز است که ارتفاع آن به ۲۵ متر می رسد. این درخت گل‌های خوشه ای به رنگ سفید، صورتی و یا قرمز عمیق تولید می کند و میوه های آن نیز بزرگ، خاردار به رنگ سبز - زرد یا قهوه ای و کپسول دار است (شکل ۸۹). این میوه حاوی یک تا چهار دانه قهوه ای رنگ است. رستگاه این گیاه منطقه هیرکانی، دامنه های شمالی رشته کوه البرز گزارش شده است (۲۰). میوه های مغز دار آن حاوی گلیکوزیدی به نام اسکولین (esculin) می باشد که خوردن آن توسط انسان موجب گاستروانتریت می گردد. در صورتی که مقدار زیاد آن خورده شود علائم شدید ایجاد می شود. اسکولین به مقدار ناچیز از دستگاه گوارش جذب می شود و اثرات سیستمیک آن محدود است (۱۷).

ب- مسمومیت با لکتین (lectin toxicity):

جنس کرچک (*Ricinus*) در ایران یک گونه گیاه زراعی یک ساله دارد. این گونه با نام علمی *Ricinus communis* در ایران با نام کرچک، بیدانجیر و بزنجیر شناخته می شود (شکل ۹۰). کرچک گیاهی یک ساله است که بلندی آن در مناطق معتدل به ۱۵ تا ۱۶۰ سانتی متر می رسد. میوه آن کپسول خاردار و حاوی سه عدد دانه با پوسته منقوش و مغز آن سفید و دارای مقدار زیادی روغن است. این گیاه در شمال، یزد، خوزستان و خراسان کاشته می شود. گیاه کرچک در پزشکی به عنوان مسهل قوی به کار گرفته می شود (۲۰). وقتی دانه های آن توسط کودکان و بزرگسالان خورده می شود تا چند روز علائم عمده ای از مسمومیت نشان نمی دهند. در این فاصله زمانی به تدریج اندکی فرد اشتها خود را از دست می دهد و دچار تهوع، استفراغ و اسهال می شود. بعد از این حالت گاستروانتریت شدید شده و فرد بیمار دچار استفراغ پایدار، اسهال خونی، دهیدراتاسیون و در موارد کشنده زردی می گردد. دز کشنده آن در اطفال، ۵ تا ۶ دانه کرچک می باشد و در بزرگسالان در حدود ۲۰ عدد است. بررسی بر روی اجساد حاصل از مرگ ناشی از خوردن دانه کرچک، نشان دهنده نکروز کبد، طحال، غده های لنفاوی، روده و معده بوده است. مرگ به علت وجود دو لکتین بنام رایسین I, II (RiciniI, II) است. رایسین II سمی تر و دارای دو زنجیره اسید آمینه (B, A) می باشد. مصرف خوراکی لکتین های نوع رایسین که دارای هر دو زنجیره A و B هستند حتی در مقدار اندک کشنده می باشد (۱۷). گیاهانی که فقط دارای رایسین زنجیره A هستند در صورت مصرف خوراکی خطر کمتری را موجب می شوند.

گیاه سرخاب (poke root) سه ایزوآنزیم از لکتین تک زنجیره تولید می‌کند. سرخاب با نام علمی *phytolacca decandra* در ایران با نام سرخه آب، سرخدانه، لال دانه نیز معروف است (شکل ۹۱). سرخاب گیاهی علفی و چندساله با ریشه ای ضخیم و ساقه ای منشعب و گوشتدار است که بلندی آن به یک تا ۲ متر می‌رسد. محل رویش این گیاه استان‌های گیلان، مازندران و گلستان است. گونه‌های سمی دیگر از این گیاه به نام *ph. actandra* نیز در برخی نواحی ایران یافت می‌شود. خوردن برگ‌ها و میوه رسیده آن موجب تحریک دستگاه گوارش به همراه تهوع و استفراغ می‌شود (۲۰).

۴- گیاهان شبه گلیکوزیدهای قلبی :

گونه‌های چند خانواده مختلف دارای گلیکوزیدهای قلبی می‌باشند که شناخته شده‌ترین آنها گیاه گل انگشتانه (foxglove) است. نام علمی آن *Digitalis purpurea* می‌باشد (۱۷). گل‌ها به شکل انگشتانه به رنگ قرمز ازغوانی با خالهای قهوه‌ای و گاهی سفید مایل به ارغوانی در قسمت انتهای ساقه در اوایل تابستان ظاهر می‌شود. میوه آن دانه‌های کوچک و فراوان به رنگ قهوه‌ای است این گیاه به صورت پرورشی در ایران یافت می‌شود (شکل ۹۲). علاوه بر این، گونه‌ای از انگشتانه به نام *D. neroosa* با گل‌های زرد فام، در نواحی شمال ایران، ارتفاعات شمالی و جنوبی، ارتفاعات سواحل دریای خزر، ارتفاعات حیران و برخی از نقاط آذربایجان می‌روید. گل انگشتانه حاوی گلیکوزیدهای قلبی شامل دیژیتوکسین (*Digitoxin*)، دیگوکسین (*Digoxin*)، ژیتالیس (*Gitalis*) و ژیتوکسین (*Gitoxin*) است. بیشترین غلظت گلیکوزیدها در برگ‌ها وجود دارد. مقدار آنها حدود ۳ درصد وزن خشک می‌باشد. خوردن مقدار اندک گیاه می‌تواند به مسمومیت شدید منجر شود، به طوری که ۲ تا ۳ برگ خشک آن برای انسان کشنده است ولی خوشبختانه به دلایلی مسمومیت شدید به ندرت پیش می‌آید. دلیل اول اینکه مزه بسیار تلخ آن جلوی مصرف بیش از اولین برگ آن را می‌گیرد. از سوی دیگر این گیاه موجب استفراغ خوبخودی می‌شود که در نتیجه جلوی جذب زیاد گلیکوزیدها را می‌گیرد. دو گیاه از خانواده آپوسیناسه (*Apocynaceae*) وجود دارد که حاوی گلیکوزیدهای قلبی هستند. یکی از این گیاهان خرزهره با نام علمی *Nerium oleander* می‌باشد که در ایران به نام‌های جارو جور، گیش، کیش، ژاله و شبرنگ نیز شناخته می‌شود (شکل ۹۳). خرزهره گیاهی چندساله است که بصورت بوته و یا درختچه می‌روید و خرزهره در تمام طول سال سبز بوده و دارای رشد سریعی است. گل‌ها به رنگهای متنوع و در فصول گرم ظاهر می‌شوند. رنگ گل‌ها سفید، صورتی، قرمز و رنگهای حد واسطه است. میوه گیاه باریک و قلمی است و پوشش خلاف مانند آن حاوی مواد زیادی دانه با موهای ابریشمی

است. این گیاه در بسیار از مناطق ایران کاشته می‌شود و در برخی نواحی نیز به صورت خودرو یافت می‌شود. دانه‌های گیاه دارای بیشترین غلظت از این گلیکوزیدها بوده در نتیجه سمی تر می‌باشد، به طوری که خوردن چند عدد از آنها می‌تواند به مرگ منجر شود. پس از خشک شدن سمیت خرزهره حفظ می‌شود. این گیاه حتی پس از جوشاندن نیز همچنان سمی باقی می‌ماند. همچنین بخار و دود حاصل از سوختن شاخ و برگ گیاه حاوی گلیکوزیدهای کاردیوتوکسیک می‌باشد. گلیکوزیدهای قلبی خرزهره در دامهای مسموم از طریق شیر دفع می‌شود. خوردن یک برگ و یا ۸ تا ۱۰ عدد از دانه‌های خرزهره توسط یک انسان بالغ می‌تواند به مرگ منجر شود. گیاه دیگری از این خانواده به نام خرزهره زرد (yellow oleander) با نام علمی *Thevetia peruviana* وجود دارد که حاوی گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد (شکل ۹۴). این جنس در حدود ۱۰ گونه درختچه‌ای یا درختی کوچک دارد که بومی مناطق آمریکا هستند. گونه *Thevetia nereifolia* به صورت درختچه در باغهای شرکت نفت در آبادان کاشته شده است. دانه‌های این گیاه منبع عمده گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد و ماده فعال آن thevetin-A می‌باشد. دوز کشنده آن ۸ تا ۱۰ دانه در افراد بزرگسال می‌باشد (۱۸،۲۰). گیاه سوسن (Lilly of valley) (شکل ۹۵) نیز خاصیت شبه دیگوکسین دارد (۷).

۵- گیاهان درگیر کننده دستگاه ادراری :

الف- ترکیبات سرطان زا : گیاه سرخس به عنوان عامل شناخته شده سرطان در حیوانات مطرح شده است (۱۷). سرخس که نام علمی آن *pteridium aquilinum* می‌باشد در ایران به نام سرخس عقابی، چنار، چنار عقابی و کرف نیز شناخته می‌شود (شکل ۹۶). سرخس گیاهی چندساله با ساقه‌های زیرزمینی (ریزوم) نسبتاً ضخیم، دراز و واقعی است. محل رویش سرخس استان‌های ساحلی شمال است. همه قسمت‌های سرخس از جمله ریزوم آن سمی هستند و ضمن خشک شدن نیز سمیت آنها حفظ می‌شود. گلیکوزید سرطان‌زای عمده در این گیاه پتاکوئیلوزید (ptaquiloside) می‌باشد. خوردن شیر گاو مسموم شده نیز می‌تواند موجب مسمومیت انسانی گردد. مصرف انسانی این گیاه موجب افزایش بروز سرطان‌های مری و معده می‌شود (۲۰).

ب- ترکیبات مخرب توپول‌های کلیه : جنس زردینه (*xanthium*) در ایران ۴ گونه گیاه علفی یکساله دارد (۱۸). نام علمی این گیاه *xanthium strumarium* می‌باشد (شکل ۹۷). در ایران به نام‌های توق، مستکین، سگ‌نوق و توقون معروف می‌باشد. میوه آن فندقه تخم‌مرغی به طول ۱/۵ - ۱ سانتی‌متر و خاردار می‌باشد که پس از رسیدن به پوست و چشم دامها می‌چسبد. محل رویش آن خراسان،

تهران، بلوچستان، آذربایجان و سواحل دریای مازندران است. دو گونه دیگر گزانتوم به نام های *X. spinosum* (زردان خاردار) در آذربایجان غربی و *X. orientale* (ریشک) در اطراف تهران، قزوین، استان مرکزی، آذربایجان، فارس و لرستان می رویند که مانند زردان می توانند برای دامها منشاء مسمومیت واقع شوند. زردان و سایر گونه های گزانتوم (زردینه) حاوی یک گلیکوزید سمی به نام کربوکسی آتراکتیلوزید (*carboxy atractyloside*) هستند. گیاه در ابتدای رشد، اوایل بهار و نیز میوه های جوان آن به دنبال بارندگی و در دشت های سیلابی سریعاً ظاهر می شوند و دارای غلظت بالای سمی از این گلیکوزید هستند (۲۰). خورده شدن حتی دو تا سه برگ آن در خوک، گوسفند، گاو و اسب می تواند موجب مسمومیت شود. تابلوی بالینی آن افسردگی و تنگی نفس می باشد. یافته های آسیب شناسی شامل تخریب توپول های کلیه و نکروز آن و نکروز مرکز کوبولی کبد می باشد (۱۷).

۶- گیاهان با درگیری دستگاه عصبی : تاتوره گیاهی یکساله به بلندی ۳۰ تا ۸۰ و گاهی ۱۰۰ سانتی متر است که در حاشیه مزارع و در زمین های بایر می روید. نام علمی آن *Datura stramonium* می باشد و در ایران به نام های تاتوره، نفیر، تاتوله، توخ، بچه قیر دیون، جوزه ماسل، کچلا، مرگ موشه، بیج، فیح، بنگ، منک، سیام، علف جن و جوززن ساخته می شود (شکل ۹۸). گل های درشت منفرد و شیپوری به رنگ سفید یا بنفش دارد که در اواخر بهار ظاهر می شود. میوه آن کپسولی به طول حدود ۵ سانتی متر و پوشیده از خار است. دانه ها لوبیایی شکل به رنگ قهوه ای تیره و نقطه دار هستند و نزدیک به ۴۰۰ عدد از آنها در هر میوه ای قرار دارند. قسمت های مختلف آن در حالت تازه دارای بوی قوی، نافذ و نامطبوع می باشند. تاتوره در بسیاری از نقاط ایران از جمله اطراف تهران، کرج، استان مرکزی و خراسان، گلستان، کرمان، آذربایجان، سیستان و بلوچستان و سایر مناطق به صوت خودرو می روید. مخلوط شدن غلات و یا ذرت با دانه های گیاه به مسمومیت منجر می شود. مسمومیت در انسان به خصوص در بزرگسالان توصیف شده است. قسمت های مختلف تاتوره حاوی آلکالوئیدهای تروپان است. اسکوپولامین (هیوسین)، هیوسینامین، آتروپین در قسمت های هوایی گیاه یافت می شوند. ریشه های آن دارای هیوسین است ولی این گیاه عمدتاً حاوی اسکوپولامین می باشد. نسبت آلکالوئیدها در قسمت هوایی گیاه با رشد آن تغییر می کند به طوری که در گیاه جوان اسکوپولامین غالب است ولی در گیاه بالغ هیوسینامین بیشتر است. بنابراین مسمومیت زایی گیاه متغیر بوده و قابل پیش بینی نیست چرا که سمیت آن از یک فصل به فصل دیگر، از یک گیاه تا گیاه دیگر و حتی برگ های مختلف یک گیاه متفاوت است. نور شدید موجب افزایش تولید آلکالوئید می شود (۲۰). مسمومیت با آن ایجاد علائم

آنتی کولینرژیکی می‌کند (شبیه *jimsonweed* یا شیپور شیطان) (شکل ۹۹). درمان علامتی است. در موارد سایکوز، تشنج و هیپرترمی شدید تجویز فیزوستیگمین اندیکاسیون دارد. دز آن ۲-۱ میلی گرم وریدی در عرض ۵ دقیقه در بالغین است (۷).

بنگ دانه با نام علمی *Hyoscyamus niger* است و در ایران به نام های بنگ دانه، بذر النج، بنگ، بنج، علف تخم بنگ، بنگ سیاه، سکران، انگشتی، تک تشک و اوسکوک شناخته می‌شود (شکل ۱۰۰). معمولاً در کنار جاده‌ها، اماکن مخروبه و اراضی بایر می‌روید. رنگ برگها سبز مایل به سفید است و به دنبال لمس شدن به دست می‌چسبند. گل های این گیاه زرد روشن و دارای شبکه ای از خطوط ظریف به رنگ ارغوانی است. میوه آن محتوی ۴۰۰ تا ۵۰۰ دانه ریز است. بنگ دانه در بسیاری از نقاط ایران از جمله اطراف تهران، کرج، آذربایجان شرقی و غربی، اردبیل و استان های شمالی، استان مرکزی یافت می‌شود. این گیاه حاوی هیوسینامین است. میزان آلکالوئیدهای آن در قسمت های مختلف گیاه در طول رشد آن تغییر می‌کند. همچنین مقدار آن بر اساس شرایط رشد و نوع گیاه متفاوت است. در گیاه بالغ بیشترین غلظت یافت می‌شود.

شابیژک با نام علمی *Atropa belladonna* که در ایران با نام های شابیژک، مهرگیاه، سگ شکن، شابیژک، انسان کوکی، آدم کوکی، شابیژج، اشترنگ، مهر و غاش غاشی معروف است (شکل ۱۰۱). شابیژک معمولاً در مکانهای مرطوب و سایه دار بر روی خاکبرگ درختان و یا در زیرمین های آهکی به صورت وحشی و خوردو می‌روید. محل رویش گیاه در نواحی شمال ایران، استان گیلان می‌باشد. تمام قسمت های شابیژک حاوی آلکالوئیدهای خیلی فعال از گروه تروپان (*Tropane*) از جمله آتروپین می‌باشد. باید توجه داشت که بعضی از واریه های شابیژک و نیز زمانی که گیاه در ارتفاعات بالا روی خاکهای سنگین می‌روید مقدار بیشتری از آلکالوئیدها را تولید می‌نماید.

گیاه تاجریزی پیچ که نام علمی آن *Solanum dulcamara* می‌باشد درختچه ای پیچک وار و بالا رونده با ساقه های چوبی است که بلندی آن به یک ۲ متر و گاهی بیشتر می‌رسد (شکل ۱۰۲). محل رویش این گیاه آذربایجان شرقی، استان های شمال، قزوین، کرج، همدان، اصفهان، بلوچستان و نواحی غربی اعلام شده است (۲۰). دانه های آن حاوی سولانین (*Solonine*) می‌باشد. این ماده یک گلیکوآلکائید می‌باشد و مسئول مسمومیت حاد مانند تاکیکاردی، مردمک های گشاد، پوست گرم و خشک می‌باشد (۱۷).

۶- گیاهان با درگیری عضله اسکلتی و پیوستگاه عصبی - عضلانی : بلوک پیوستگاه عصبی - عضلانی عضله اسکلتی و در نتیجه بلوک گیرنده های نیکوتینی استیل کولین پست سیناپسی بوسیله آنتاگونیست آن و یا بوسیله آگونیستی که موجب تحریک بیش از اندازه گیرنده با دیپلاریزاسیون طولانی مدت شود، انجام می گیرد. نیکوتین، گانگیون اتونوم و پیوستگاه عصبی - عضلانی را تحریک می کند. ایزومرنیکوتین به نام آناباسین (anabesine) در گیاه Nicotine glauca یافت می شود (شکل ۱۰۳). این گیاه زینتی که توتون درختچه ای نام دارد در اطراف بوشهر کاشته شده است. آناباسین موجب دیپلاریزاسیون طولانی مدت می گردد. مصرف برگهای گیاه موجب ضعف عضلانی شدید و ژنرالیزه، ناراحتی تنفسی و به دنبال آن اسپاسم عضلانی و تحریک گوارشی می شود (۱۸،۲۰).

۷- مسمومیت با ایجاد نارسایی چند ارگانی (MOF): این نوع سمیت در گیاهان حاوی کلشی سین همچون Gloriosa superba (شکل ۱۰۴)، Podophyllum (شکل ۱۰۵) می تواند ایجاد شود که تعداد ۴۰-۳۵ آن کشنده است. علائم مسمومیت شامل گاستروانتریت هموراژیک است که ۱۲-۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود و در نهایت درگیری سیستمیک بوجود می آید. درمان حمایتی است (۱).

۸- گیاهان حاوی اگزالات :

این گیاهان از طریق آزاد سازی هیستامین و برادی کینین باعث تحریک شدید مخاطی می شوند که شامل Philodendron (شکل ۶۸)، caladium (شکل ۱۰۶)، rhubarb (شکل ۱۰۷) و dumbcane (Diffenbachia) (شکل ۷۴) هستند. درمان شامل یخ، بستنی و شیر سرد، آنالژزیک و کورتیکواستروئید در موارد شدید است (۷،۱۳). بندرت هیپوکلسمی رخ می دهد (۱۳).

گیاهان با سمیت شدید شامل موارد زیر هستند :

۱- Caster bean (کرچک) (شکل ۱۰۸) و jequirity bean (شکل ۱۰۹) : دارای پروتئین های غیر فعال کننده ریبوزوم هستند. ۶-۲ ساعت بعد از خوردن با علائم گاستروانتریت شدید هموراژیک مراجعه می کنند که بدنبال آن دچار شوک می شوند. تب، تغییرات گلوکز خون، اسیدوز متابولیک و طولانی شدن QT و در نهایت مرگ در روز سوم بعلت MOF رخ می دهد. تخلیه سریع با WBI و درمان حمایتی توصیه شده است.

۲- **Foxglove** (انگشتانه) (شکل ۹۲) و **Oleander** (خرزهره) (شکل ۹۳): حاوی گلیکوزید و شبیه مسمومیت با دیگلوکسین عمل می‌کنند. ابتدا علائم گوارشی و سپس دیس ریتمی، هیپوتانسیون، برادیکاردی، هیپرکالمی و افت هوشیاری رخ می‌دهد. درمان شامل موارد زیر است:

الف- **Digoxin-Fab** که در هیپرکالمی، دیس ریتمی دهلیزی و بطنی تهدید کننده حیات، برادیکاردی با اختلال همودینامیک که به آتروپین مقاوم باشد، تجویز می‌شود.

ب- آتروپین در برادیکاردی

ج- آمیودارون در دیس ریتمی بطنی (۱،۷)

۳- **Poison Hemlock** (شوکران سمی) (شکل ۱۱۰): سم کونین (coniine) با فعال و مهار کردن رسپتورهای نیکوتینی باعث ایجاد علائم نیکوتینی می‌شود (تهوع و استفراغ، هیپرترمی، افزایش ترشحات، اسهال، هیپرتانسیون، تاکیکاردی، آرتیتاسیون، فاسیکولاسیون، تشنج، دپرسیون تنفسی، فلج بالارونده عضلانی، آتاکسی، کوما، رابدومیولیز و نارسایی کلیوی). درمان حمایتی است. دادن شارکول، درمان تشنج و سایر اختلالات بصورت حمایتی است. لاواژ توصیه نمی‌شود (۱،۷،۹).

۴- **Water Hemlock** (شوکران آبی) (شکل ۱۱۱): خاصیت نوروتوکسین با اثر مهار روی GABA دارد. ابتدا علائم گوارشی در مسمومیت با آن ایجاد می‌شود و در صورت شدید بودن آن، در عرض یکساعت تشنج مقاوم به درمان ایجاد می‌شود. میزان مرگ و میر ۷۰ درصد است. در افراد بدون علامت لاواژ و شارکول هر چه سریع‌تر تجویز شود. تشنج با بنزودیازپین‌ها و باربیتورات کنترل شود. (۷،۹)

۵- **Yew** (درخت صورت): این درخت دانه‌های قرمز با پوشش سخت دارد (شکل ۱۱۲). اگر این دانه در معده باز شود باعث ایجاد علائم گوارشی و قلبی می‌شود. مرگ و میر ناشی از آن گزارش شده است. درمان علامتی است (۷،۹). در صورت ایجاد کمپلکس بطنی پهن در نوار قلب، بی کربنات سدیم تجویز می‌شود (۱).

گونه های گیاهی در ایران

Allium ursinum

تیره : زنبق Alliaceae

نام فارسی : سیر خرس

نام محلی : والک

عامل سمیت : آلكالوئید ، سولفور

پراکنش گیاه در ایران : علف هرز مزارع (شکل ۱۱۳)

Amaranthus retroflexus

تیره : تاج خروس Amaranthaceae

نام فارسی: بستان گلی

عامل مسمومیت : نیترات اگزالات

پراکنش گیاه در ایران : گنبد کاووس، تبریز، خرم آباد، بجنورد، شیروان، مشهد، تهران، حبله رود، کرج،

قزوین، کاشان، قمصر (شکل ۱۱۴)

Galanthus nivlalis

تیره : نرگس Amaryllidaceae

نام فارسی : گل برفی

عامل سمیت : آلكالوئید Lycorine , Narcissin

پراکنش در ایران : بندر گز، رامسر، انزلی، دره سفید، رودبار، آستارا، چالوس (شکل ۱۱۵)

Nerium odorum

تیره : خرزهره Apocyanaceae

نام فارسی: کیش

عامل سمیت : گلیکوزید oleandraside

پراکنش گیاه در ایران : نواحی جنوبی ایران (کرمان، بافت، بلوچستان) (شکل ۹۳)

Aristolochia olivieri

تیره : زراوند Aristolochiaceae

نام فارسی: زراوند

عامل سمیت : آلكالوئید Arisplachine

پراکنش گیاه در ایران : رازوند، کوه الوند، قصرشیرین، کوه چهار خاتون، بین اشتران کوه و کوه ساس

(شکل ۱۱۶)

Aristolochia maurorum

تیره: زراوند

نام فارسی: زراوند

عامل سمیت : آلكالوئید Arisplachine

پراکنش گیاه در ایران : تهران، شمیران، آذربایجان غربی

Pergularia tomentosa

تیره: Asclepiadaceae

نام محلی: رسیوک

عامل سمیت: رزین

پراکنش گیاه در ایران: سواحل جنوب ایران، بندرعباس، خوزستان، کویرلوت، لار، کازرون، کرمان، بافت (شکل ۱۱۷)

Cynoglossum officinale

تیره: Boraginaceae

نام فارسی: سگ زبان

عامل سمیت: آلکالوئید cynoglossin

پراکنش گیاه در ایران: مازندران، تنکابن، رودبار (شکل ۱۱۸)

Heliotropium europaeum

تیره: گاوزیان

نام فارسی: سگ زبان

عامل سمیت: آلکالوئید پیرولیزیدن

پراکنش گیاه در ایران: در همه ایران (شکل ۱۱۹)

Buxus sumperivirens

تیره: شمشاد Buxaceae

نام فارسی: شمشاد فرنگی

نام محلی: شمشاد، کیش، شوشار عامل
(Buxine)

پراکنش گیاه در ایران: نوشهر، بهشهر، پل سفید، چالوس، قائم شهر، هراز، رشت (شکل ۱۲۰)

Agrostema gittago

تیره: میخک Caryophyllaceae

نام فارسی: سیاه تخمه، شونوز

عامل سمیت: گلوکوزید Agrostemine, sapotoxine

پراکنش گیاه در ایران: شمال گنبد، دره سفید رود، دره هراز، رستم آباد، ارومیه، کلیبر، گردنه حیران، بین گرگان و بجنورد (شکل ۱۲۱)

Saponaria vaccaria

نام فارسی: صابونی، جغجغک

نام محلی: سراشنگ، کودیو، گوبودمو، آناغامول

عامل سمیت: گلیکوزید Sapotoxine

پراکنش گیاه در ایران: علف هرز مزارع در تمام ایران (شکل ۱۲۲)

Anabasis aphylla

تیره: اسفناج chenopodiaceae

نام فارسی: شپشو، باقل

عامل سمیت: آلکالوئید anabasin و اگزالات anabasidine

پراکنش گیاه در ایران: دلیجان، گلپایگان، مورچه خورت، نجف آباد، شهرضا، گیلان و مازندران، تبریز، کرمان، خراسان، دامغان، شاهرود (شکل ۱۲۳)

Salsola kali

نام فارسی: نوعی علف شوره

عامل سمیت: اگزالات و نیترات

پراکنش گیاه در ایران: اغلب نقاط کویری ایران (شکل ۱۲۴)

Cornulaca manacantha

نام محلی: چیپ چاپ

عامل سمیت: اگزالات

پراکنش گیاه در ایران: بیابانهای وسیع نمکی شرق و مرکزی ایران، یزد، کرمان، بوشهر، بین کاشان و قم (شکل ۱۲۵)

Senecio vulgaris

تیره: کاسنی compositeae

نام فارسی: پیرگاه

پراکنش گیاه در ایران: در اکثر نقاط ایران از جمله کازرون، مسجد سلیمان، اطراف تهران (شکل ۱۲۶)

Centaurea solstitialis

نام فارسی: نوعی گل گندم گل کوچک

عامل سمیت: گلوکوزید

پراکنش گیاه: در نقاط مرطوب کشور و کنار جویبارها (دره میگون، دره چالوس و کلیبر) (شکل ۱۲۷)

Convolvulus arvensis

تیره: نیلوفر Convolvulaceae

نام فارسی: پیچک صحرایی

عامل سمیت: رزین، نیترات

پراکنش گیاه: در اکثر زمین های زراعی و باغها در اغلب نقاط ایران (شکل ۱۲۸)

Cochlearia glaucophylla

تیره: شب بو Cruciferae

نام فارسی: گل عروس

عامل سمیت: گلوکوزید Sinigrine

پراکنش گیاه: تهران، کرج، کلاک، شهرستانک، دره چالوس، کندوان، دره هزار، دماوند (شکل ۱۲۹)

Equisetum palustre

تیره: دم اسب Equisetaceae

نام فارسی: ترکمن، ریش، دم اسب، قنطریون

عامل سمیت: آلکالوئید palustrine، اسید acanitis

پراکنش گیاه: زمین‌های مرطوب و جنگلهای شمال (شکل ۱۳۰)

Euphorbia helioscopia

تیره: فرفیون Euphorbiaceae

نام فارسی: نوعی شیر سگ، فرفیون

عامل سمیت: گلیکوزید سیانوژن

نام محلی: شیرمنگ، آفکو

پراکنش گیاه: در تمام نقاط ایران (شکل ۸۰)

Mercurialis prennis

تیره: فرفیون Euphorbiaceae

نام فارسی: مرکروج، سلمه تیره

عامل سمیت: بازهای آمینه فرار به نام Mercuria

پراکنش گیاه: لاهیجان، گرگان، دره هزار (شکل ۱۳۱)

Pteridium aquilinum

تیره: سرخس Filicineae

نام فارسی: سرخس عقابی

عامل سمیت: گلوکوزید سیانوژیک تیامیناز

پراکنش گیاه: مازندران، گیلان (شکل ۹۶)

Lolium temulentum

تیره: گندمیان Gramineae

نام فارسی: چچم

عامل سمیت: آلکالوئید Temuline

نام محلی: تلخک

پراکنش گیاه در ایران: دره چالوس، بابلسر، کلاردشت، سنندج، همدان، دورود، بوشهر، زابل، مشهد، کوه

هزار مسجد (شکل ۱۳۲)

Hypericum perforatum

تیره: گل راعی Hypericaceae

نام فارسی: گل راعی، علف چای، گل شهناز

عامل سمیت: Hypericine

نام محلی: گل تره، هزار چشم

پراکنش گیاه: تهران، دشت کرج، دره چالوس، لاهیجان، طالش، ارومیه، خراسان، کوه الوند، بروجرد،

نهایند (شکل ۸۵)

Brassica napus

تیره: Brassicaceae

نام فارسی: کلزا، شلغم روغنی

نام محلی: شرشم

عامل سمیت: نیترات

پراکنش گیاه: جنوب خراسان، سیستان و بلوچستان (شکل ۱۳۳)

Citrullus colocynthis

تیره: Apiaceae

نام فارسی: هنداونه ابوجهل

نام محلی: هنچل، فنک

عامل سمیت: گلیکوزید

پراکنش گیاه: لرستان، خوزستان، فارس، کرمان، یزد، بندرعباس، بلوچستان، تهران (شکل ۱۳۴)

Portulaca oleracea

تیره: Portulacaceae

نام فارسی: خرفه، منشوری

عامل سمیت: اگزالات

پراکنش گیاه: یزد، گلستان، مازندران، گیلان، تهران، کردستان، اصفهان، لرستان، فارس، سیستان و

بلوچستان، خراسان (شکل ۱۳۵)

Peganum harmala

تیره: zygophyllaceae

نام فارسی: اسفند، اسپند

نام محلی: سپنج، سراب کوهی

عامل سمیت: آلکالوئیدهای بتا، کربولین، ایندول آمین

پراکنش گیاه: تهران، یزد، کرج، اصفهان، خراسان، لرستان، سیستان، کرمان، آذربایجان، سمنان، بوشهر،

گیلان (شکل ۱۳۶)

Melia azedarach

تیره: Meliaceae

نام فارسی: زیتون تلخ، شال زیتون

نام محلی: دیوزیت، شال سنجد

عامل سمیت: Tetranortelepens

پراکنش گیاه: جنگل‌های ساحلی دریای خزر (شکل ۱۳۷)

Cannabis sativa

تیره: Canobinaceae

نام فارسی: شاهدانه، بنگ

عامل سمیت: آلکالوئید تتراهیدروکannabinول

پراکنش گیاه: خراسان، بلوچستان، استان مرکزی، گیلان، کرمان، کاشان (شکل ۱۳۸)

Rhamnus cathartica

تیره : Ramnaceae

نام فارسی: اشنگور، خوشه انگور، آش انگور

عامل سمیت : Anthraquinone

پراکنش گیاه : گیلان، مازندران، گلستان، آذربایجان (شکل ۱۳۹)

Juncus artiaulatus

تیره : Juncaceae

نام فارسی : زوزی

عامل سمیت : ناشناخته

نام محلی : سازو

پراکنش گیاه : تهران، گچسار، بین کرج و قزوین، دره چالوس، کندوان، خوانسار، بسطام، کوه رنگ،

گرگان، یزد، قلعه رستم، شاهرود (شکل ۱۴۰)

Asrtagalus tribuloides

تیره : Leguminosae

نام فارسی : نوعی گون علفی

نام محلی : دونارگ

پراکنش گیاه : کلاک، آذربایجان، بلوچستان، تهران، آستارا، شیراز، اصفهان، کرمان، بافت (شکل ۱۴۱)

Astragalus podolobus

نام فارسی : نوعی گون علفی

نام محلی : ترقو

پراکنش گیاه : تهران، کرمان، سیرجان، خراسان، دامغان، سمنان (شکل ۱۴۲)

Linum album

تیره : Linaceae

نام فارسی : کتان وحشی، بذر، بزرک

عامل سمیت: اسید هیدروسیانیک

نام محلی : ولیو

پراکنش گیاه : گرگان، همدان، جنگل‌های شمال ایران (شکل ۱۴۳)

Ammi majus

تیره : Umbelliferae

نام فارسی : وایه، نانخواه

عامل سمیت : اسانس، آلکالوئید

نام محلی : آموس، زرنبار

پراکنش گیاه : خوزستان، اهواز، رامهرمز، مسجد سلیمان، دشت مغان، خداآفرین، پارس آباد (شکل ۱۴۴)

Papaver rhoeas

تیره : خشخاش

نام فارسی: شقایق

عامل سمیت : آلکالوئید Rheadine ، اسید Papaveric rheadic

پراکنش گیاه : در اکثر نقاط ایران (شکل ۱۴۵)

Ranunculus arvensis

تیره: آلاله Ranunculaceae

نام فارسی: آلاله

نام محلی: گل زردو

پراکنش گیاه: تهران، کرج، ارومیه، خرم آباد، مرند، ملایر، تفرش، کرمانشاه، بوشهر، بلوچستان، دماوند، لار، کرمان، بافت (شکل ۷۷)

Delphinium slaphysagme

نام فارسی: کشمش کولی، زبان درقفا

نام محلی: کشمش کولی

عامل سمیت: Delphinin

پراکنش گیاه: در برخی نقاط ایران (شکل ۱۴۶)

Rhamnus frangula

تیره: Rhamnaceae

نام فارسی: سیاه توسه

عامل سمیت: emodine

پراکنش گیاه: جنگل های لاهیجان، نور (شکل ۱۴۷)

Amygdalus scoparia

تیره: Rosaceae

نام فارسی: بادامک

نام محلی: بادام کوهی

عامل سمیت: گلیکوزید و سیانوژنیک به نام

amygdaline

پراکنش گیاه: یزد، بلوچستان (بیابانهای مرکزی و نواحی جنوب ایران) و تبریز (شکل ۱۴۸)

Potentilla anserine

نام فارسی: علف نقره‌ای

عامل سمیت: Tormentol

پراکنش گیاه: نواحی شمالی ایران (شکل ۱۴۹)

Digitalis purpurea

تیره: Scrophulariaceae

نام فارسی: گل انگشتانه، دیژیتال ارغوانی

نام محلی: انگشتی

عامل سمیت: Digitaline

پراکنش گیاه: جاده چالوس، کلاردشت، سمنان، سیاه بیشه (شکل ۹۲)

Scrophularia leucoclada

تیره: گل میمون

نام فارسی: گل خوک

نام محلی: مخلصه

عامل سمیت: گلیکوزید

پراکنش گیاه: نواحی جنوب ایران (شکل ۱۵۰)

Solanum nigrum

تیره : سیب زمینی Solanaceae

نام فارسی : تاجریزی سیاه

نام محلی : انگور رجب

عامل سمیت : آلکالوئید Solanine

پراکنش گیاه : گرگان، بندر گز، بابل، دره هراز، آمل، کلاردشت، چالوس، لاهیجان، هشتپر، ارومیه، شیراز، بلوچستان، شمال خراسان، تهران (شکل ۱۵۱)

Atropa belladonna

نام فارسی : شابی

نام محلی : مرگیاه، سگ شکن

عامل سمیت : آلکالوئید Atropine

پراکنش گیاه : مازندران، گیلان، گرگان (شکل ۱۰۱)

Datura stramonium

نام فارسی : تاتوره، نبات اهریمنی، علف شیطان

نام محلی : تاتوره، جوز

عامل سمیت : آلکالوئید Datorine

پراکنش گیاه : نواحی دریای خزر (شکل ۹۸)

Daphne mezereum

تیره : مازرون Thymeleaceae

نام فارسی : خاما، مازوریون، هفت برگ

عامل سمیت : رزین dophnin ، mezerein

پراکنش گیاه : چالوس، زیرآب، کرمان، بلوچستان، کلاردشت، البرز (شکل ۱۵۲)

(۲۰،۲۱،۲۲،۲۳)

ب- داروها :

ضد افسردگی های سه حلقه ای (TCA) و سایر CA ها

بیشترین مسمومیت در افراد جوان و با داروی آمی تریپتیلین رخ می دهد. (۷) در بچه ها مصرف یک یا دو قرص ممکن است باعث ایجاد مسمومیت تهدید کننده حیات شود بنابراین همه نوع مصرف در این گروه سنی نیاز به ارزیابی دقیق دارد (۱).

ساختمان : TCA از یک هسته سه حلقه ای تشکیل شده است. تریپتیلین ها مثل نورتریپتیلین، پرامین ها مثل ایمی پرامین و دوکسپین، تتراسیکلیک ها شامل آموکسپین، ماپروتیلین، میرتازاپین و دو حلقه ای ها شامل مین سرین (mainserin) هستند. TCA ها دارای سه آمین مثل ایمی پرامین یا دو آمین مثل نورتریپتیلین هستند (تعداد گروه های متیل در سمت پروپیل آمین). نورتریپتیلین متابولیت فعال آمی تریپتیلین و دزی پرامین متابولیت فعال ایمی پرامین تولید می کند (۱،۹).

فارماکودینامیک : متابولیسم از طریق هیدروکسیلاسیون با ایجاد متابولیت های فعال متعدد آغاز می شود. ایجاد خاصیت آنتی کلینرژیک در سه آمین < متابولیت های دمتیله < متابولیت های هیدروکسیله است (۱). مکانیسم اثر بصورت زیر است :

۱- مهار برداشت آمین ها (نوراپی نفرین، سروتونین، دوپامین) در پایانه های عصبی که مهمترین مکانیسم است که فرد با علائم سمپاتومیمتیک و سروتونرژیک مراجعه می کند مثل آمی تریپتیلین، کلومی پرامین

۲- آنتی موسکارینی که علائم آنتی کلینرژیک غالب است

۳- آنتی آدرنرژیک که میوز، خواب آلودگی و هیپوتانسیون ارتواستاتیک ایجاد می کنند

۴- آنتی هیستامینیک که خواب آلودگی ایجاد می کنند مثل دوکسپین

۵- بلوک کانال سدیم : مهمترین علت مرگ و میر ناشی از کاردیوتوکسیسیتی است (خصوصاً دزی میپرامین). همه CA ها بطور متغیر کانال سدیم را بلوک می کنند و باعث دیپلاریزاسیون تاخیری، تاکیکاردی، افزایش پهنای QRS، انحراف به راست محور قلب، انواع بلوک قلبی و در نهایت برادیکاردی ایجاد می کنند.

۶- بلوک کانال پتاسیم که بصورت QT طولانی و Tdp در نوار قلب دیده می شود (شکل ۱۵۳).

۷- آنتاگونیست دوپامین که منجر به عوارض اکستراپیرامیدال می شود.

۸- آنتاگونیست $GABA^1-A$ که منجر به تشنج می شود.

۹- مهار برداشت نوراپی نفرین : مثل آموکسایپین، ماپروتیلین. البته آموکسایپین رسپتور دوپامین را نیز بلوک می کند (۱،۷،۹).

۱۰- بیان گیرنده $mRNA^2$ گلوکوکورتیکوئید را تغییر می دهند (۱).

فارماکوکینتیک : حداکثر غلظت سرمی در CA ها در عرض ۶-۲ ساعت ایجاد می شود (به جز موارد آهسته رهش). همه این داروها خاصیت لیپوفیلیک بسیار بالا با حجم انتشار وسیع و انتشار مجدد سریع بافتی دارند. حجم انتشار (Vd) بین ۲۰-۱۰ L/Kg دارند. غلظت بافتی دارو ۱۰۰-۱۰ برابر غلظت سرمی دارو می باشد. خاصیت اتصال به پروتئین سرم بسیار زیاد می باشد. CA ها باز ضعیف هستند و در فضای داخل عروقی به α_1 اسیدگلیکوپروتئین متصل می شوند. کسری از دارو که در سرم بصورت آزاد وجود دارد با PH سرم تغییر می کند. بطوری که با کاهش دادن PH ، کسر دارو بصورت آزاد افزایش می یابد. دفع دارو کبدی است ولی تعدادی از دارو بدون تغییر در ادرار ترشح می شود. CA توسط آنزیم $P450$ کبدی متابولیزه می شود که شایعترین آنها C_{19} ، $CYP 2D_6$ می باشند. هیدروکسیلاسیون از طریق فرم $2D_6$ و دمتیلاسیون از طریق فرم C_{19} ایجاد می شود. CA فعالیت هر دو فرم C_{19} ، $2D_6$ را مهار می کند. در ۹۵-۹۰ درصد مردم آمریکا، هیدروکسیلاسیون سریع رخ می دهد بنابراین نیمه عمر دارو کمتر می باشد (مثل دزی پیرامین). نقایص ژنتیک در فعالیت C_{19} و سن نیز می تواند نیمه عمر دارو را تغییر بدهند.

متوسط نیمه عمر دفعی CA در دز درمانی ۴۰-۸ ساعت می باشد (۱۹۸-۵۵ ساعت در پروتریپتیلین) (۱). **تداخل اثر دارو :** در مصرف همزمان باعث افزایش اثر وارفارین، آمفتامین، فنوتیازین، $MAOI$ می شود ولی کاهش اثر کاربامازپین را در بر دارد. خطر سندرم سروتونین با داروهای $SSRI^3$ ، $MAOI^4$ ، $MDMA^5$ ، $Linezolid$ و خطر افزایش سطح آنها با داروهای فلوکونازول، سایمتیدین وجود دارد. خطر طولانی شدن QT با مصرف همزمان CA با کلروکین، آنتی آریتمی III ، IA ، C ، فنوتیازین، فلوکونازول وجود دارد (۱،۷).

1- Gamma-Aminobutyric acid

2- Messenger RNA

3- Selective serotonin reuptake inhibitor

4- Monoamine oxidase inhibitor

5- 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (ecstasy)

توکسیکولوژی : زمان شروع مسمومیت بعد از مصرف بیش از حد دارو سریع می باشد، بطوری که اکثر مرگ و میرها در ۶ ساعت اول بعد از خوردن ایجاد می شوند. به دنبال آن زیست دست یابی افزایش می یابد در نتیجه متابولیسم عبور اول کبدی بعثت اشباع آنزیم های کبدی، کاهش می یابد. در محیط اسیدی میزان آزاد دارو افزایش می یابد و سمیت CA افزایش پیدا می کند. بعداز مرگ، داروهای متصل به بافت ها آزاد می شوند بنابراین افزایش کاذب در سطح سرمی دارو ایجاد می شود (۱).

علائم بالینی : شدیدترین مسمومیت ناشی از مصرف بیش از حد CA ها شامل هیپوتانسیون، تشنج، کوما، دیس ریتمی و هیپرترمی می باشند (۱) سه اثر بالینی اولیه شامل دیس ریتمی، هیپوتانسیون و کاهش هوشیاری است (۸). شایع ترین آریتمی، تکیکاردی سینوسی و شایع ترین علامت، تغییر سطح هوشیاری (AMS^۱) است. در مسمومیت خفیف- متوسط علائم آنتی کلینریژیک دارو ظاهر می شود و علائم قلبی و عصبی در موارد شدید رخ می دهند که سطح پلاسمایی دارو بالای ۱۰۰۰ ng/cc است ولی هیچ رابطه ای بین سطح دارو با شدت علائم بالینی وجود ندارد (۷). آستانه مسمومیت پایین است.

خوردن ۲۰-۱۰ mg/Kg باعث ایجاد عوارض شدید قلبی و عصبی می شود در حالی که دز درمانی آن ۴-۲ mg/Kg است. دز ۱ گرم باعث ایجاد خطرات تهدید کننده حیات می شود (۴).

۱- قلبی : اصلی ترین و اختصاصی ترین علت مسمومیت، بلوک کانال های سریع سدیم در بافت های هیس و پورکینژ است که منجر به کند شدن فاز صفر دیپلاریزاسیون می شود (شبیه آنتی آریتمی کلاس I). مشخصه مسمومیت (Hallmark)، طولانی شدن QRS می باشد. این اختلالات در ۶ ساعت اول بعد از خوردن دارو دیده می شود و در عرض ۴۸-۳۶ ساعت رفع می شود (۷، ۱). درجه و میزان هدایت تاخیری، وابسته به سرعت می باشد و با تکیکاردی بدتر می شود. یک QT طولانی در دز درمانی هم ممکنست دیده شود. در این مسمومیت، تکیکاردی باعث موربیدیتی نمی شود ولی علامت (sign) قابل ملاحظه ای است. شایع ترین دیس ریتمی بطنی در مسمومیت با TCA ، VT^۲ می باشد. Tdp در دزهای درمانی بیشتر از مسمومیت دارویی دیده می شود. یک راه افتراق VT از SVT^۳ در مسمومیت TCA این است که باید ECG سریال بگیریم . یک سیر تکامل تدریجی QRS قبل از دست دادن موج P بیانگر SVT با aberrancy میباشد، در حالی که Fusion beat بیانگر VT می باشد. سایر معیارهای افتراق ایندو قابل قبول نیستند. البته راه افتراق مونیتورینگ با استفاده از الکتروود داخل مری

1 - Altered Mental Status

2- Ventricular Tachycardia

3- Supraventricular Tachycardia

است که موج P رانشان می‌دهد. برادیکاردی و بلوک AV موجهای انتهایی نزدیک به مرگ هستند. علت اصلی مرگ ناشی از TCA، هیپوتانسیون مقاوم به درمان است. (۴) به دنبال تشنج و ایجاد اسیدوز متابولیک ناشی از آن، بیماران مستعد ایجاد دیس ریتمی بطنی هستند (۱).

۲- سیستم عصبی مرکزی: تشنج ناشی از TCA خصوصاً با آموکسایپین و مپروتیلین در عرض ۱-۲ ساعت ظاهر می‌شود (۷).

۳- متفرقه: خطر ARDS^۱ وجود دارد (۱).

۴- علایم آنتی کلینریژیک (۳)

نکته: سایز مردمک‌ها متفاوت می‌باشند.

اکثر مرگ و میرها قبل از بیمارستان رخ می‌دهند. در بیمارستان اکثر مرگ و میرها در ۲۴ ساعت اول رخ می‌دهند (۱).

تشخیص:

۱- ECG: ECG سریع‌ترین ابزار غربالگری در دسترس برای اثبات مسمومیت می‌باشد و راهنمای درمانی مسمومیت نیز است. طولانی شدن فاصله QRS آشکارترین یافته در مسمومیت شدید است ولی با وجود QRS باریک، عوارض تهدیدکننده حیات ممکنست رخ دهد. پس گرفتن مکرر ECG در چند ساعت اول مسمومیت با CA لازم و ضروری است (۱). سایر تغییرات شامل انحراف محور به راست (RAD^۲)، طولانی شدن QT, QRS, PR، بلوک گره دهلیزی-بطنی و بلوک شاخه راست قلب (RBBB^۳) است. هرگونه اختلال ذکر شده مسمومیت با CA در نظر گرفته شود مگر خلاف آن ثابت شود. تشنج در طولانی شدن QRS بالای ۴ ms^۴ و دیس ریتمی بطنی بالای ۱۶۰ ms دیده می‌شود (۷).

سایر علل پهن شدن QRS شامل موارد زیر هستند:

- دارو: آنتی آریتمی C, IA، کوکائین، ایندرال، کلروکین، کینین، آنتی پسیکوز با دز بالا، پروپوکسی فن، دیفن هیدرامین، لیتیم، کاربامازپین با دز بالا
- هیپرکالمی

1- Acute Respiratory Distress Syndrome

2- Right Axis Deviation

3- Right Bundle Branch Block

4- Millisecond

- ایسکمی قلبی

- اختلال هدایت قلبی (۱،۷)

۲- تست های آزمایشگاهی : CA می تواند بصورت کیفی در ادرار با روش کروماتوگرافی^۱ LC یا TLC^۲ و بصورت کمی در سرم بوسیله LC یا GC^۳ مشخص شود. غلظت درمانی CA در محدوده ۳۰۰-۵۰۰ ng/cc می باشد. (۱) بعضی از داروها می توانند بطور کاذب باعث مثبت شدن نتایج آزمایشگاه شوند (سیپروهپتادین، آنتی سایکوزها، کاربامازپین، دیفن هیدرامین) (۱،۷). تناسب و رابطه بین غلظت سرمی CA و مسمومیت مبهم و نامشخص است.

مسمومیت تهدید کننده حیات معمولاً با غلظت سرمی بیش از ۱۰۰۰ ng/cc رابطه دارد در حالی که غلظت بیشتر از ۳۰۰-۵۰۰ ng/cc اغلب کشنده می باشد. جهت تعیین سطح CA برای تعیین علت مرگ، اندازه گیری غلظت کبدی دارو نسبت به غلظت خونی دارو ارجح می باشد و یا می توان از نسبت اصل دارو به متابولیت آن استفاده کرد. در دزهای درمانی، غلظت متابولیت ها بیشتر است در حالی که در سمیت کشنده غلظت اصل دارو بیشتر است (۱). در تمامی مسمومیت های دارویی تعیین سطح استامینوفن توصیه شده است (۷).

درمان :

۱- اقدامات حمایتی : شامل ABC است. توجه خاص و ویژه به وضعیت اسید- باز در درمان سمیت شدید CA ، ارجح می باشد.

۲- آلودگی زدایی (GID) : AC تا یک ساعت بعد از خوردن اندیکاسیون دارد. بعد از این زمان AC ممکن است تجویز شود، اما اثرات آن باگذشت زمان سریعاً کاهش می یابد (۱). لاواژ معده در چند ساعت اول انجام شود. ایپکاک منع مصرف دارد (۷).

۳- آنتی دوت :

الف- بی کربنات سدیم (NaHco3) که مکانیسم آن شامل چند مورد می باشد :

۱- ایجاد آلكالوز و در نتیجه افزایش اتصال به پروتئین پلاسما

۲- کاهش اتصال CA به میوسیت های قلبی

1- Liquid chromatography
2- Thin-layer chromatography
3- Gas chromatography

۳- غلبه بر بلوک کانال سدیم از طریق افزایش سدیم

۴- ایجاد آلکالوز و در نتیجه کاهش غلظت آزاد CA سرم.

اندیکاسیون‌های تجویز شامل موارد زیر است :

۱- اسیدمی ($PH < 7.35$ سرم) (۱)

۲- هیپوتانسیون مقاوم به درمان

۳- دیس ریتمی بطنی و الگوی Brugada

۴- $Wide\ QRS < 100\ ms$

۵- انحراف محور به راست ($120^\circ < RAD$) درجه

۶- $R < aVR$ بلند در ۳ mm

دوزاژ : ابتدا $1-2\ meq/kg$ بصورت وریدی بولوس در شرایط دیس ریتمی یا پهن بودن کمپلکس QRS تجویز می شود و تا رفع دیس ریتمی یا باریک شدن QRS می توان تجویز را ادامه داد (۱،۷). بعد از اصلاح پارامترهای قلبی، انفوزیون بصورت $150\ meq$ در یک لیتر D5w با سرعت $1/5$ برابر نگهدارنده بر اساس وزن بیمار (۱) یا $100\ meq$ در یک لیتر سرم با سرعت $2-3\ cc/Kg$ ادامه داد. می توان ۳ ویال در یک لیتر سرم دکستروز ۵ درصد هر ۱۲ ساعت تجویز کرد. هدف $PH = 7.5-7.55$ است. PH سرم هر ساعت چک شود. سرعت انفوزیون بر اساس PH خون، سدیم بیمار و پاسخ بالینی به درمان است. البته در بعضی از منابع، اسیدمی به تنهایی اندیکاسیون تجویز بی کربنات نمی باشد و بر روی تشنج نیز اثری ندارد (۷،۳۲).

ب- فنی توئین : استفاده از آن جهت سمیت قلبی ناشی از CA توصیه نشده است.

ج- آنتی بادی TCA-Fab : توانایی اتصال به چهار حلقه ای مثل آموکسایین و ماپروتیلین نامشخص است. تجربه بیشتر جهت استفاده از آن جهت درمان روتین برای سمیت TCA لازم است.

د- α_1 - گلیکوپروتئین (AAG) : بعلت اتصال CA به AAG در پلاسما، ممکن است سمیت کاهش یابد ولی شواهد کافی برای این موضوع وجود ندارد (۱).

ه- فیزوستیگمین : خطر ایجاد تشنج، آسیستول و اختلال هدایت قلبی در تجویز وجود دارد. بیمارانی که از فاز حاد مسمومیت با CA زنده می مانند و هیچ شواهدی به نفع تأخیر هدایت قلبی ندارند ممکن است از اثرات آنتی کلینرژیک دارو بیش از ۲۴ ساعت بعد از خوردن، رنج ببرند. فیزوستیگمین در کنترل

دلیریوم و آرتاسیون در بیمارانی که از نظر قلبی پایدار هستند (تحت یک دوره مونیتورینگ طولانی) می‌تواند مفید باشد (۱). در غیر اینصورت منع مصرف دارد (۷).

۴- **افزایش دفع**: استفاده از MDAC توصیه نشده است. همودیالیز موثر نمی‌باشد.

۵- **تشنج**: درمان شامل بنزودیازپین و فنوباریتال می‌باشد. فنی توئین، فیزوستیگمین و بی‌کربنات در توقف آن موثر نیستند. شل‌کننده‌های با بلوک عصبی-عضلانی (NMBA) گرچه تظاهرات بدنی تشنج را متوقف می‌کنند ولی باعث مهار فعالیت مغزی نمی‌شوند پس در صورت استفاده افراد باید EEG مونیتورینگ شوند.

۶- **هیپوتانسیون**: درمان تجویز کریستالوئید و بی‌کربنات همزمان است. در صورت مقاوم بودن به درمان، وازوپرسور انتخابی نوراپی نفرین ($1-30 \mu\text{g}/\text{min}$) است.

خط دوم درمان دوپامین ($20-30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) است. در صورت عدم پاسخ باید از کاتتر شریان ریوی و پمپ بالونی داخل آئورت و بای پس قلبی-ریوی استفاده کرد (۷).

۷- **دیس ریتمی**: فقط فرم بطنی آن نیاز به درمان دارد که شامل بی‌کربنات سدیم، لیدوکائین، شوک در فرد ناپایدار، منیزیم در Tdp است. β -بلوکرها، CCBs، آنتی آریتمی منع مصرف دارند (۴، ۷).

۸- **هیپر ترمی**: درمان ابتدایی کنترل تشنج با بنزودیازپین و فنوباریتال ها سپس دادن NMBA و انجام EEG مونیتورینگ مداوم و استفاده از تکنیک های خنک کننده است (۹).

ترخیص: بیماران با علائم مسمومیت قابل ملاحظه همچون QRS طولانی، خواب آلودگی، هیپوتانسیون، تشنج، دیس ریتمی باید بستری و مونیتورینگ شوند تا بمدت ۲۴ ساعت فاقد علامت شوند (۱، ۹). موارد مسمومیت متوسط- شدید در ICU بستری شوند (۷). زمانی که QRS طولانی ($100-120 \text{ ms}$) است و هیچ ECG پایه ای وجود ندارد، در این وضعیت اندازه گیری غلظت سرمی CA جهت افتراق اینکه آیا این ECG نرمال بوده و یاناشی از مصرف بیش از حد دارو است می‌تواند کمک کننده باشد (۱). به استثناء داروهای SR، افراد بدون علامت که هیچ علامت مسمومیت بعد از ۶ ساعت را نشان نمی‌دهند بعد از انجام مشاوره روانپزشکی می‌توانند مرخص شوند (۸، ۱).

مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI)

عمده کاربرد آنها در درمان افسردگی است (۱). مسمومیت با آنها نسبتاً ایمن تر از سه حلقه ای ها است (۴) به جز سیتالوپرام معمولاً سمیت قلبی ندارند (۷). در این گروه ونلافاکسین، سیتالوپرام و بوپروپیون از سمیت بیشتری برخوردار هستند. شایع ترین تظاهرات بالینی آنها شامل کاهش هوشیاری و تشنج می باشد (۱). این داروها شامل موارد زیر هستند:

- 1- Capsule 10,20 mg, Fluoxetine (Prozac) ، حداکثر دوز : ۸۰ میلی گرم
- 2- Tablet 20,30 mg, Sertraline (Zoloft) ، حداکثر دوز : ۲۰۰ میلی گرم
- 3- Tablet 20,30 mg, Paroxetine (Paxil) ، حداکثر دوز : ۵۰ میلی گرم
- 4- Tablet 50,100 mg, Fluvoxamine (Luvox) ، حداکثر دوز : ۳۰۰ میلی گرم
- 5- Tablet 20,40 mg ، Citalopram (Celexa) ، حداکثر دوز : ۶۰ میلی گرم
- 6- Tablet 10,20 mg, Escitalopram (Lexapro) شبیه سیتالوپرام (۴،۷)

فارماکوکینتیک : به طور کامل و سریع از دستگاه گوارش جذب می شوند. حداکثر سطح پلاسمایی، ۴ تا ۸ ساعت (برای سیتالوپرام ۲ تا ۴ ساعت) است. نیمه عمر ۲ تا ۴ روز برای فلوکستین، ۷ تا ۱۴ روز برای نورفلوکستین (متابولیت فعال فلوکستین)، تقریباً ۲۴ ساعت برای سرتالین و پاروکستین، ۳۳ ساعت برای سیتالوپرام و ۱۵ ساعت برای فلووکسامین است (۱). تمایل زیادی برای اتصال به پروتئین دارند (به جز سیتالوپرام) و از حجم انتشار بالایی برخوردارند. تقریباً به طور کامل بوسیله آنزیم سیتوکروم P۴۵۰ کبدی متابولیزه می شوند. SSRI ها می توانند متابولیسم داروهایی که به سیستم سیتوکروم P۴۵۰ وابستگی دارند، را مهار کنند. مشخص ترین تداخل دارویی، بیشتر در مورد داروهایی اتفاق می افتد که اندکس درمانی پایینی دارند مانند TCA، آنتی سایکوتیک ها، ضد تشنج، بنزودیازپین ها، اپیوئیدها، تئوفیلین، وارفارین، ترفنادین، استیمیزول، پیموزاید و سیزاپراید (۱،۷). استفاده از آنها همراه با مهار کننده های MAO منع مصرف دارد. قبل از مصرف مهارکننده های MAO ، یک دوره ۲ هفته ای پرهیز از بیشتر داروهای SSRI و دوره ۵ هفته ای پرهیز از فلوکستین مورد نیاز است. از مصرف داروهای دیگر سروتونرژیک با داروهای SSRI در صورت امکان باید خودداری کرد (۷).

فارماکودینامیک : این داروها تمایل انتخابی برای مهار باز جذب پیش سیناپسی سروتونین و بدون تاثیر قابل توجهی بر روی بازجذب دو پامین و نوراپی نفرین دارند.

عوارض:

- ۱- سندرم سروتونین: جدی‌ترین عارضه شایع در ارتباط با این داروها است.
 - ۲- عصبی: سردرد، آرام بخشی، خواب آلودگی، منگی، ضعف یا خستگی، ترمور، پریشانی، تشنج، نشانه های اکستراپیرامیدال
 - ۳- دستگاه گوارش (شایع ترین): تهوع، اسهال، یبوست، استفراغ، آنورکسی
 - ۴- دستگاه ادراری- تناسلی: اختلال جنسی مانند از بین رفتن ارگاسم (anorgasmia) از اثرات شایع داروهای SSRI می باشد ولی با قطع دارو برطرف می گردد.
 - ۵- آب و الکترولیت: هیپوناترمی بعلت سندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادراری ('SIADH') است.
 - ۶- سایر: تاری دید، خشکی دهان، افزایش تعریق و هیپوگلیسمی، سمیت کبدی (۱،۷)
- تمام داروهای SSRI، در گروه C داروهای بارداری قرار دارند (۷) بنابراین در حاملگی و شیردهی بهتر است مصرف نشوند (۱).
- مسمومیت حاد:** تمام داروهای SSRI، نسبت درمانی به مسمومیت بالایی دارند و مرگ و میر ناشی از مصرف بیش از حد به تنهایی، شایع نیست (۷). اکثر مرگ و میرها در مسمومیت همزمان با سایر داروها و الکل رخ می دهد (۱). در حدود ۵۰ درصد از بالغین و ۷۵ درصد از کودکان بدون علامت هستند (۹). شایع ترین علائم خواب آلودگی، تهوع و استفراغ هستند. تشنج و دیس ریتمی ها بندرت با سیتالوپرام و ونلافاکسین رخ می دهند (۱).
- ۱- عصبی: ترمور، آرام بخشی، تشنج، بی قراری و توهم
 - ۲- گوارشی: تهوع، استفراغ و اسهال
 - ۳- قلبی و عروقی: تاکیکاردی سینوسی، هیپو- هیپرتانسیون، برادیکاردی خصوصاً با فلووکسامین. در ثلث مواردی که بیش از ۶۰۰ mg از سیتالوپرام مصرف شده بود، طولانی شدن QT و پهن شدن QRS دیده شد (۷) ولی همه بیمارانی که ۱۹۰۰ mg و بیشتر دارو مصرف می کنند دچار سمیت قلبی می شوند. نارسایی کلیوی و ARDS در دز ۲۴۰۰ mg سیتالوپرام دیده می شود (۱). الکتروکاردیوگرافی به تدریج در مدت ۲۴ ساعت برطرف می گردد. وقتی مصرف داروهای SSRI با اتانول همراه باشد تاکیکاردی،

هیپوتانسیون خفیف، لتارژی به طور شایع دیده می‌شود (۷). بندرت عوارض قلبی و تشنج بصورت تاخیری بعد از ۱۰ ساعت با فلوکستین دیده شده است (۹).

۴- سندرم سروتونین: این سندرم می‌تواند در اثر مصرف حاد بیش از دوز SSRI، ایجاد گردد.

۵- آب والکترولیت: هیپوناترمی (۷، ۸، ۱)

درمان:

۱- اقدامات حمایتی: انجام ABC، تعبیه راه وریدی (IV line)، پایش قلبی

۲- آلودگی زدایی گوارشی: ذغال فعال (AC ۱ gr/kg) به صورت تک دز تا ۲ ساعت اول بعد از خوردن مناسب است. لاواژ معدی در بیشتر موارد لازم نیست (۱) ولی در مواردی که چند دارو مصرف شده و یا دوز بسیار زیادی از دارو مصرف شده است، می‌تواند بسیار سودمند باشد (۷). استفاده از شربت اپیکاک ممنوع است (۷، ۱).

۳- تشنج: به عنوان درمان خط اول تشنج، بنزودیازپین ها توصیه می‌شود. باربیتورات نیز کارایی یکسانی با بنزودیازپین ها دارند ولی اثرات آرام بخشی بیشتری دارند (۷).

۴- قلبی-عروقی: درموردی که مسمومیت با سیتالوپرام موجب طولانی شدن فاصله QT شود استفاده از بیکربنات سدیم اندیکاسیون دارد (۷، ۱).

ترخیص: تمامی بیمارانی که بعد از ۶ ساعت از مصرف داروهای SSRI، تاکی کاردی و لتارژی در آنها باقی مانده است باید بستری شوند. بیماران را باید حداقل به مدت ۶ ساعت تحت نظر قرارداد. در تمام موارد مصرف بیش از دوز عمدی، ویزیت روانپزشکی باید انجام شود. بیماران زیر در معرض خطر بیشتری قرار داشته و بایستی تحت نظر دقیق تری گرفته شوند:

- بیماران با تشنج شناخته شده

- وجود علائم سندرم سروتونین

- بیش مصرفی با چند دارو که بتواند بالقوه شانس مسمومیت دیررس را ایجاد نمایند (۷).

اندیکاسیون های بستری در ICU شامل کاهش هوشیاری، دیس ریتمی قلبی و سندرم سروتونین است (۱). افراد با مسمومیت با سیتالوپرام باید بمدت ۲۴ ساعت از نظر احتمال دیس ریتمی مونیتورینگ شوند (۴).

سندرم سروتونین (Serotonin syndrome)

این سندرم، عارضه نادر ولی مهم ایدیوسینکراتیک است که در اثر درمان ایجاد می گردد. علت این عارضه می تواند در اثر مصرف یک یا چند دارو که موجب افزایش سروتونین مرکزی می گردد، ایجاد شود. بیشتر موارد در دوز درمانی نیز اتفاق افتاده است (۷).

شایع ترین ترکیب ایجاد کننده آن MAOI + SSRI یا MAOI + MAOI + کلومی پرامین است (۱). در ارتباط با این سندرم، می توان داروها را در چهار دسته گروه بندی کرد :

۱- داروهای با قدرت بالا (Extreme Potency) :

TCA (Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine)

SSRI (Citalopram, Fluoxetine, Sertaline, Fluvoxamine, Paroxetine)

Narcotic (Meperidine, Tramadol)

Dexfenfluramine, Dextromethorphan, Fenfluramine, Isocarboxazid,

L-Thyptophan, Lithium, 5-Hydroxytryptophan, Phenelzine, Venlafaxine,

MDMA (Ectacy), Pargyline, Tranlycypromine, Meclobemide, Selegline

۲- داروهای با قدرت متوسط (Moderate Potency) :

Amphetamine, Buspirone, Cocaine, Desiprmine, Doxepin, Mescaline,

Levidpa, LSD, Mirtazapine, Nefazodone, Nortriptyline, Trazodone,

St Johns wort, Somatriptan

۳- داروهای با قدرت کم (low potency) :

Amantadine, Bromocriptine, Bupropion, Carbamazepine, Pentazocine,

Cisapride, Codeine, Pergalide, Renepine

۴- داروهایی که نقشی در ایجاد سندرم سروتونین ندارند :

Acetaminophen, Granisetron, Metoclopramide, Morphine, NSAIDs,

Ondaansetron, Salicylate

مکانیسم : تحریک گیرنده خاص پس سیناپسی سروتونین (5HT1A, 5HT2A) برای بروز کامل سندرم مذکور لازم است (۴).

علائم بالینی : شروع علائم در عرض چند دقیقه تا چند ساعت است (۹).

۱- اختلالات رفتاری و شناختی: کانونوزیون و اختلال حواس (۵۴٪)، پریشانی (۳۵٪)، کوما (۲۸٪)، اضطراب (۱۶٪)، هیپومانیا (۱۵٪)، لتارژی، (تشنج ژنرالیزه و کوتاه مدت)، خواب آلودگی، توهم، سرگیجه

۲- اختلالات اتونوم : هیپرترمی حداکثر 41°C (۴۶٪)، دیافورز (۴۶٪)، تاکیکاردی (۴۱٪)، هیپرتانسیون (۳۳٪)، تاکی پنه (۲۸٪)، مردمک دیلاته (۲۶٪)، عدم پاسخ مردمک ها، گرگرفتگی، هیپوتانسیون، اسهال، کرامپ شکم، تاکیکاردی بطنی

۳- اختلالات عصبی-عضلانی: میوکلونوس (۵۷٪)، هیپررفلکسی (۵۵٪)، ترمور (۴۹٪)، ریژیدیتی عضلانی (۴۹٪)، بیش فعالیتی (۴۳٪)، آتاکسی (۳۸٪)، لرز (۲۵٪)، پارستزی، علامت بابینسکی، تریسموس، نیستاگموس، اپی ستوتونوس

تشخیص: تشخیص بالینی است و با رد سایر بیماری ها صورت می پذیرد (۱،۷). معیار تشخیصی با نام کاراکتریای HUNTER به صورت زیر است:

در صورت مصرف یک داروی سروتونرژیک و هر کدام از موارد زیر، تشخیص مطرح می شود :

۱- کلونوس

۲- کلونوس + آریتاسیون یا دیافورز

۳- کلونوس چشمی + آریتاسیون یا دیافورز

۴- ترمور + هیپررفلکسی

۵- هیپرتون + هیپرترمی $< 38^{\circ}\text{C}$ + کلونوس چشمی یا کلونوس

وجود هر یک از این معیارها در کنار مصرف داروی سروتونرژیک به افتراق این سندرم از NMS کمک می کند (۹).

نکته: مهمترین تک یافته برای تشخیص سندرم سروتونین، حضور کلونوس است (۱) ولی برادی کینزی برخلاف NMS وجود ندارد (۷).

درمان:

۱- قطع داروهای سروتونرژیک

۲- اقدامات حمایتی مناسب

۳- آنتی سروتونرژیک :

- سیپروهپتادین (موثرترین)، ۴ تا ۸ میلی گرم خوراکی، در صورت عدم پاسخ بعد از ۲ ساعت، تکرار شود. در صورتی که بعد از تجویز ۱۶ میلی گرم پاسخی دیده نشد، سیپروهپتادین را باید قطع کرد. ولی در بیمارانی که به سیپروهپتادین پاسخ می دهند برای پیشگیری از عود بیماری، ۴ میلی گرم هر ۶ ساعت برای ۴۸ ساعت آینده به مصرف آن ادامه داده شود. حداکثر دز مصرفی روزانه ۳۲ mg است (۱،۷).

- متی سرژید (mg ۶-۲ دو بار در روز)
- پروپرانولول
- دانترولن (شل کننده غیر اختصاصی عضله): با دز mg/kg ۰/۵-۰/۲۵ هر ۶ ساعت به صورت وریدی تا حداکثر دز mg/kg ۱۰ در ۲۴ ساعت یا mg ۵۰-۱۰۰ دو بار در روز خوراکی (۱،۷)
- الانزاپین (mg ۱۰ زیر زبانی) (۱)
- بنزودیازپین در درمان رژیذیتی عضلانی و هیپوترمی (۸،۹)
- پیش آگهی:** بیشتر بیماران بعد از ۲۴ ساعت از شروع علائم به بهبودی سریع دست پیدا می کنند (۴،۸).
- مرگ و میر ۱۱ درصد است (۷).
- ترخیص:** تمامی بیماران باید بستری شوند. بیماران بسیار بد حال (تاکیکاردی بطنی، هیپوتانسیون، کوما، هیپوترمی، رابدومیولیز) را باید در ICU بستری کرد (۱،۷،۹). بیمارانی که با رژیذیتی عضلانی، تشنج و هیپوترمی بستری می شوند را می بایست از نظر وقوع رابدومیولیز و اسیدوز متابولیک بررسی کرد (۷).

ضد افسردگی های آتپیک (جدید)

در درمان افسردگی، اختلال وسواسی-اجباری، اختلال هراس و اختلال خوردن کاربرد دارند. مسمومیت کمتری در مقایسه با MAOI و TCA ایجاد می کنند. این داروها اختلالات هدایتی قلبی که در مسمومیت با TCA دیده می شود را ایجاد نمی کنند. معمولاً حاشیه ایمنی (Safety Margin) بسیار زیادتری نسبت به TCA و MAOI دارند (به جز Bupropion). عمدتاً به وسیله سیتوکروم P450 کبدی متابولیزه می شوند. مصرف همزمان با داروهای MAOI موجب تسریع ایجاد سندرم سروتونین می گردد. این داروها شامل موارد زیر هستند:

الف- ونلافاکسین (Effexor) Venlafaxine

اشکال دارویی: 25,37.5,50,75 mg

حداکثر سطح پلاسمایی: ۲ ساعت

نیمه عمر: تقریباً ۵ ساعت

انتشار: این دارو تمایل کمی برای اتصال به پروتئین دارد (۲۷٪) و حجم انتشار آن ۶-۷ L/kg می باشد (۹).

متابولیسم: سیتوکروم P450 کبدی (۱،۷)

دوز روزانه: ۷۵ mg تا بیشترین دوز ۲۲۵ mg

مکانیسم: مهار باز جذب نوراپی نفرین (بیشترین)، دوپامین و سروتونین

عوارض: مشابه داروهای SSRI، هیپرتانسیون خفیف تا متوسط با مصرف دوزاژ بیشتر از ۲۲۵ mg روزانه در اثر مهار باز جذب نوراپی نفرین، سندرم سروتونین

به علت نیمه عمر کوتاه این دارو، یک دوره یک هفته ای پرهیز برای شروع درمان با مهار کننده MAO کافی است ولی برای شروع ونلافاکسین به دنبال اتمام درمان با مهار کننده MAO یک دوره دو هفته پرهیز نیاز است (۷).

مسمومیت حاد: اکثر مسمومیت های ناشی از آن بدون علامت هستند. خواب آلودگی و تاکیکاردی شایع ترین علائم هستند (۹).

۱- قلبی-عروقی: تاکی کاردی و هیپرتانسیون، هیپوتانسیون مقاوم به درمان، اختلالات EKG شامل تاکی کاردی سینوسی، پهن شدن QRS، طولانی شدن QT، تاکیکاردی بطنی و سکته قلبی می باشد (۷،۵).

۲- عصبی : ترمور و تشنج

۳- سندرم سروتونین

۴- رابدومیولیز (۱،۹)

درمان :

۱- اقدامات حمایتی پایه : انجام ABC، تعبیه راه وریدی (IV line)، پایش قلبی

۲- آلودگی زدایی گوارشی: لاواژ معدی + شارکول تک دز

۳- تشنج: داروهای انتخابی بنزودیازپین ها هستند.

۴- قلبی - عروقی: هیپرتانسیون و تاکی کاردی سینوسی به ندرت به درمان نیاز پیدا می کنند. در موارد پهن شدن QRS ($>100\text{ ms}$) در اثر مصرف بیش از حد این دارو، باید از بیکرنات سدیم استفاده کرد(۹).

ترخیص : تمام بیماران علامت دار باید بستری شوند. تمام بیماران ۶ ساعت باید تحت نظر باشند(۹).
علائم بیمار به تدریج در مدت ۳۶ ساعت برطرف می شود(۷).

ب- ترازودون (Trazodone) :

اشکال دارویی : 50,100,150 mg

فارماکوکینتیک : به سرعت و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می گردد. حداکثر سطح پلاسمایی، ۱ تا ۲ ساعت بعد از مصرف خوراکی است(۱،۹). نیمه عمر، ۵ تا ۹ ساعت در دز درمانی و تا حدود ۱۳ ساعت در زمان مصرف بیش از حد است(۷). به شدت به پروتئین متصل می شود و از حجم انتشار متوسطی ($1/2\text{ L/kg}$) برخوردار است. متابولیسم عمدتاً توسط سیتوکروم $P450$ انجام می شود (۱).
مکانیسم اثر: از طریق مهار باز جذب سروتونین (بیشترین)(۹)، اثر آنتاگونیستی گیرنده $5HT_2$ و α -آدرنژیک مرکزی عمل می کند(۷،۸). حداکثر دز روزانه ۶۰۰ میلی گرم و دز سمی آن در بالغین بالای ۲ گرم است(۷).

عوارض جانبی :

۱- پریاپیسم (Priapism) : شایع ترین عارضه است.

۲- آریتمی قلبی : دز درمانی آن می تواند باعث آریتمی به خصوص در افراد با بیماری زمینه ای مانند اختلال هدایت و بیماری ایسکمی قلبی گردد(۷) ولی چون اثری روی کانالهای سدیم ندارد پس عوارض قلبی قابل ملاحظه ای ایجاد نمی کند(۱).

۳- عوارض جانبی وابسته به دز : خواب آلودگی، گیجی، خشکی دهان، تهوع، استفراغ و افت فشار خون وضعیتی می باشند (۷).

این دارو در گروه C داروهای بارداری قرار دارد.

مسمومیت حاد :

۱- **دستگاه عصبی مرکزی :** شایعترین علامت آن تضعیف CNS می باشد. (۴) دیگر نشانه ها آتاکسی، منگی، کوما و تشنج است (۷).

۲- **قلبی - عروقی :** افت فشار خون وضعیتی، بیشترین عارضه قلبی است (۴). شایعترین اختلال EKG، طولانی شدن QT می باشد. اختلالات با شیوع کمتر، برادی کاردی و تاکی کاردی سینوسی، tdp می باشند.

۳- **دستگاه گوارشی :** تهوع، استفراغ و درد شکم

۴- **دستگاه تنفسی :** تضعیف تنفسی

۵- **دستگاه ادراری - تناسلی :** پریاپیسم با مصرف حاد ۳/۵ گرم ترازودون دیده می شود (۷).

۶- **هیپوناترمی ناشی از SIADH** در افراد مسن (۱)

درمان :

۱- **اقدامات حمایتی پایه :** انجام ABC، تعبیه راه وریدی (IV Line)، پایش قلبی

۲- **آلودگی زدایی گوارشی :** باتوجه به دز مصرفی بیمار، اقدامات اختصاصی انجام می گیرد:

مصرف تا ۲ گرم : در صورتی که داروی دیگری همراه با ترازودون مصرف نشده باشد و فقط این میزان دارو خورده شده باشد از ذغال فعال با دوز ۱g/kg استفاده می شود. انجام لاواژ معدی نیز احتمالاً لازم نیست.

مصرف بیش از ۲ گرم و یا همراه با دیگر داروها : در این بیماران، لاواژ معدی انجام می گیرد و بعد از آن ذغال فعال استفاده می گردد. کوما، دپرسیون تنفسی و تشنج دیده می شود.

۳- **مایع درمانی :** در درمان افت فشار خون وضعیتی، از محلول های ایزوتونیک استفاده می شود. اگر به وازوپرسور نیاز پیدا شد از نوراپی نفرین استفاده می گردد (۷).

ترخیص: بیماران بدون علامت در عرض ۶ ساعت مرخص می شوند (۹). بیماران با علایم عصبی یا قلبی که بعد از گذشت ۶ ساعت همچنان علایم آنها باقی مانده است، بیماران با مصرف همزمان داروهای دیگر که با تاخیر موجب مسمومیت می گردند را باید بستری کرد (۷).

ج- نفازودون (Nefazodone) :

اشکال دارویی : Tablet 50,100,150,250 mg

فارماکوکیتیک : به علت متابولیسم وسیع کبدی مرحله اول، فراهم زیستی آن فقط ۲۰ درصد می باشد. حداکثر سطح پلاسمایی آن یک ساعت و نیمه عمر آن ۲ تا ۶ ساعت است. ۹۹ درصد آن به پروتئین پلاسما متصل میشود و از حجم انتشار نسبتاً پایینی برخوردار است.

دوز درمانی آن ۶۰۰-۳۰۰ mg/d و تا دوز ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم کشنده نیست (۷).

مکانیسم اثر: مهار کننده باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین، آنتاگونیست گیرنده 5HT₂ (۱،۵)

عوارض جانبی : سردرد، سیاهی رفتن چشم (منگی)، بی خوابی، سستی و ضعف بدن ، ترمور، خشکی دهان، تهوع، یبوست و تاری دید

نکته: این دارو به نسبت کمتر از ترازودون بیمار را مستعد افت فشارخون وضعیتی و پریاپیسم می کند. این دارو در گروه C داروهای بارداری قرار دارد (۷).

مسمومیت حاد: معمولاً خوش خیم است ولی در مسمومیت شدید هیپوتانسیون، برادیکاردی، تشنج و طولانی شدن QT دیده می شود (۱).

تداخل دارویی: در همراهی با ترفنادین (Terfenadine)، آستemizol (Astemizole) و پیموزید (Pimozide) موجب طولانی شدن QT و tdp می شود. آلپرازولام و تریازولام واضحاً اثرات CNS ناشی از ترازودون را تشدید می کنند. کاربامازپین متابولیسم ترازودون را تا ۷۵ درصد مهار می کند.

درمان : شبیه ترازودون می باشد (۷).

د- بوپروپیون (Bupropion) :

اشکال دارویی :

Zyban : Tablet 50mg

Wellbutrin : Sustained-release (100,150 mg)

Reguler – release (100 mg)

فارماکوکیتیک : به سرعت بعد از مصرف خوراکی جذب می شود. حداکثر سطح پلاسمایی، ۲ ساعت بعد از مصرف فرآورده های منظم رهش (Regular-release) و ۳ ساعت بعد از فرآورده های آهسته رهش (Sustained - release) است. نیمه عمر ۱۴ تا ۲۰ ساعته دارد. متابولیسم کبدی دارد. به شدت

به پروتئین پلاسما متصل شده (۸۴٪) و از حجم انتشار بسیار بالایی برخوردار است و به آسانی از سد خونی- مغزی (BBB) عبور می‌کند (۱).

دز درمانی :

- زیبان (Zyban) : ۱۵۰ mg روزانه در یک یا دو نوبت (حداکثر دوز مصرفی روزانه ۳۰۰ mg)
- ولبوترین (Wellbutrin) : ۱۰۰ mg روزانه در دو نوبت (حداکثر دوز مصرفی روزانه ۴۵۰ mg)
مکانیسم اثر: باز جذب سروتونین، نوراپی نفرین و دو پامین را مهار می‌کند.

کاربرد بالینی :

- درمان افسردگی ماژور
- درمان ترک سیگار با زیبان (Zyban)

عوارض جانبی:

- ۱- عصبی : تشنج (نادر)، ترمور، افزایش فعالیت حرکتی، کاتاتونی، توهم، سایکوز و پارانویا
- ۲- پوستی : آنژیوادم و کهیر بر روی کف دست‌ها (نادر)
- ۳- سایر عوارض: خشکی دهان، منگی، بی قراری، تهوع، سردرد، نگرانی، اختلال حواس و تاری دید
این دارو در گروه B ، داروهای بارداری قرار دارد (۷). قطع ناگهانی این دارو می‌تواند فرد را مستعد سندرم نورولپتیک بدخیم (Neuroleptic Malignant syndrome) کند که ناشی از اثرات آگونیستی گیرنده دوپامین است (۷). افرادی که دارو را بصورت مزمن با دز ۵۰۰-۴۵۰ mg دریافت می‌کنند در خطر بیشتری برای تشنج قرار دارند (۴).

مسمومیت حاد : نسبت دز سمی به درمانی این دارو کم است. بیشترین دوزی که در فرد علامت بالینی دیده شده است، ۲۳۱۰ mg و کمترین دوز ۲۰۰ mg است (۷). شایعترین علامت‌های ناشی از مصرف بیش از حد شامل تاکیکاردی سینوسی (۴۳)، لتارژی (۴۱٪)، ترمور (۲۴٪)، تشنج ژنرالیزه (۲۱٪)، اختلال حواس (۱۴٪) می‌باشند.

- ۱- قلبی- عروقی: تاکیکاردی سینوسی، شایعترین اختلال الکتروکاردیوگرافی می‌باشد.
- ۲- عصبی: نشانه مهم آن تشنج ژنرالیزه است (۲۱٪) که در فاصله زمانی ۱ تا ۴ ساعت بعد از مصرف بوپروپیون منظم رهش و ۱۴ ساعت بعد از مصرف فراورده‌های آهسته رهش ایجاد می‌گردد (۷). تشنج خودبخود محدود شونده است ولی ۵٪ موارد دچار تشنج پایدار می‌شوند (۹).

نکته: در مسمومیت شدید، تشنج و اختلال هدایتی قلب (پهن شدن QRS، طولانی شدن QT) دیده می شود (۷).

درمان:

- ۱- اقدامات حمایتی پایه: انجام ABC، تعبیه راه وریدی (IV Line)، پایش قلبی
- ۲- آلودگی زدایی گوارشی: لایوژ معدی و تجویز ذغال فعال (1 g/kg) صورت می گیرد. شربت ایپیکاک به علت احتمال وقوع تشنج، منع مصرف دارد (۷). در صورت مصرف دارو با دز بالا، تهدید کننده حیات و فرم آهسته رهش تکرار دز شارکول توصیه می شود.
- ۳- قلبی - عروقی: تاقیکاردی سینوسی به ندرت نیاز به درمان دارد. (۷) بیکربنات سدیم در صورت ایجاد کمپلکس پهن QRS تجویز شود (۴).

۴- عصبی: تشنجی که بیش از ۵ دقیقه طول بکشد و یا در صورت تکرار باید درمان با بنزودیازپین ها و فنوباریتال انجام گیرد. فنی توئین در مهار تشنج ناشی از دارو نسبت به بنزودیازپین ها و فنوباریتال موثر نیست.

ترخیص: تمام بیمارانی که دچار تشنج، تاکی کاردی سینوسی و لتارژی هستند باید در بیمارستان بستری شوند. بیمارانی که فراورده های منظم رهش را به تنهایی مصرف کرده اند و علامت بالینی ندارد را باید به مدت ۸ ساعت قبل از ترخیص تحت نظر داشت (۹). ارزیابی روانپزشکی در تمام موارد الزامی است. بیمارانی که بیش از 450 mg از محصولات آهسته رهش مصرف کرده اند نیازمند ۲۴ ساعت پایش هستند (۷،۹). در صورتی که بیماری در بیمارستان بستری گردید در صورت کنترل تشنج، تاکی کاردی و وضعیت عصبی-روانی و امکان پیگیری بیمار از حیث روانپزشکی، می تواند مرخص شود (۷).

ه- میرتازاپین (Mirtazapine):

اشکال دارویی: Tablet 15,30,45 mg

فارماکوکینتیک: به سرعت و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود. حداکثر سطح پلاسمایی، ۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود (۹). نیمه عمر در مردان ۲۶ ساعت و در زنان ۳۷ ساعت است. اختلاف نیمه عمر در زنان و مردان به علت کاهش متابولیسم سیتوکروم $P450$ در زنان است. تمایل زیادی برای اتصال به پروتئین دارد (۸۵٪) و از حجم انتشار بالایی (5 L/kg) برخوردار است (۷،۱).
متابولیسم: به وسیله سیتوکروم $P450$ کبدی انجام می شود (۱).

مکانیسم اثر: مهار کننده گیرنده های مرکزی پیش سیناپسی α_1 -آدرنرژیک و گیرنده های پس سیناپسی $5HT_2$, $5HT_3$ و گیرنده های H_1 و موسکارینی است. (۹) برخلاف تمام ضد افسردگی های آنتیکال باز جذب عصبی آمین ها را مهار نمی کند.

عوارض جانبی: خواب آلودگی، افزایش وزن و اشتها، آگرانولوسیتوز این دارو در گروه C داروهای بارداری قرار دارد (۷).

مسمومیت حاد:

۱- **عصبی:** آرام بخشی (Sedation)، اختلال حواس و کوما

۲- **قلب - عروقی:** تاکیکاردی سینوسی، هیپرتانسیون

نکته: در مسمومیت با آن میوزیس دیده می شود (۱). در دزهای بالا، دپرسیون تنفسی و طولانی شدن قطعه QT دیده می شود (۳).

درمان: خوشبختانه مسمومیت میرتازاپین معمولاً در طول مدت ۲۴ ساعت فقط با اقدامات حمایتی برطرف می شود.

- انجام ABC

- تعیبه راه وریدی (IV line)

- آلودگی زدایی گوارشی: ذغال فعال+ لاواژ معده در مورد بیمارانی که مقادیر زیادی مصرف کرده و سریع مراجعه کرده اند و یا همراه با داروهای دیگر دچار مسمومیت شده اند انجام می گیرد. شربت اپیکاک منع مصرف دارد.

ترخیص: بیماران علامتدار باید بستری شوند. بیماران بدون علامت را بعد از ۸ ساعت تحت نظر گرفتن می توان مرخص کرد (۷).

مهار کننده های مونوآمین اکسیداز ('MAOI)

Irreversible MAOIs :

1. Phenelzine (Nardil) : Tablet 15 mg, Maximum dose 90 mg/day.
Therapeutic dose 45-75 mg/day
2. Tranylcypromine (Parnate): Tablet 10 mg, Maximum dose 60 mg/day,
Therapeutic dose 20-40 mg/day
3. Isocabozid (Marplan) : Tablet 5 mg, Therapeutic dose 10-60 mg/day
4. Selegiline (Eldepryl) : Capsule 5 mg, Therapeutic dose 10 mg/day

Reversible MAOIs :

1. Moclobemide (Aurorine)
2. Toloxaton
3. Broformine
4. Cimoxatone
5. Befloxatone (۷)
6. Fluoxetine (۱)

فارماکوکینتیک: به سرعت و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود. حداکثر سطح پلاسمایی در عرض ۱ تا ۴ ساعت ایجاد می شود. نیمه عمر ۱-۳ ساعته دارند (۱). تمایل زیادی برای اتصال با پروتئین دارند و حجم انتشار بالایی دارند ($0.5-1 \text{ L/kg}$). متابولیسم کبدی با فراهم زیستی نسبتاً کمی دارند (۷).

مکانیسم اثر: مونوآمینو اکسیداز (MAO) آنزیم داخل سلولی است که گروه آمین را از آمین های بیوژنیک درون زا و برون زا جدا می کند (عمدتاً با مکانیسم اکسیداسیون و دامیناسیون) و منجر به غیر فعال شدن آنها می شود. دومین عملکرد مهم MAO، کاهش دست یابی سیستمیک تیرامین بعلت متابولیسم کبدی و روده ای است بنابراین مهار MAO موجب تجمع نوروترانسمیترها در پایانه های عصبی پیش سیناپسی (مرکزی و محیطی) می شود.

دو ایزوآنزیم جداگانه با نام MAO-A و MAO-B وجود دارد که تمایل نسبی به نوروترانسمیترهای مختلف آمین های جذبی و مهار کننده MAO دارند که این تمایل کاملاً وابسته به دوز می باشد. نوراپی نفرین عمدتاً توسط MAO-A متابولیزه می شود اما MAO-B توانایی یکسانی برای متابولیزه

کردن دوپامین و تیرامین دارد. عملکرد ضد افسردگی داروهای MAOI به علت توانایی آنها در افزایش غلظت نوراپی نفرین و سروتونین در محل پیش سیناپسی می باشد (۷). مهار کننده های MAOI به دو دسته برگشت پذیر و برگشت ناپذیر گروه بندی شده اند. تمام داروهای در دسترس دارای فعالیت مهاری غیر انتخابی MAOI-A و MAOI-B بصورت برگشت ناپذیر هستند. وقتی که مصرف این گروه از مهار کننده MAOI قطع شوند تقریباً ۳-۲ هفته طول می کشد تا آنزیم جدید ساخته شود. در مورد داروهای مهار کننده MAOI برگشت پذیر این زمان چند ساعت است (۱).

کاربرد بالینی: در درمان افسردگی آتپیک، افسردگی مقاوم به درمان

تداخل دارویی: به سه گروه تقسیم می شود:

۱- فارماکوکینتیک: به علت متابولیسم شدن MAOI ها توسط سیتوکروم اکسیداز، می توانند موجب مهار متابولیسم شدن داروهای دیگر شوند مثل داروهای اوپیوئید، آرام بخش- خواب آور
نکته: ترانیل سپیرومین و فنلزمین موجب افزایش آزاد شدن انسولین و ایجاد هیپوگلیسمی در افرادی که داروهای سولفونیل اوره مصرف می کنند، می شوند.

۲- فارماکودینامیک: شایعترین واکنش فارماکودینامیک در اثر مصرف داروهای مقلد سمپاتیک غیرمستقیم ایجاد می گردد. این داروها موجب ایجاد علائم هیپرآدرنرژیک مشابه تیرامین می گردند.

۳- ایدیوسینکراتیک: سندرم سروتین واکنش نادر ولی بالقوه کشنده است. دانستن داروهایی که عمدتاً در مصرف با MAOI تداخل اثر ندارند، لازم است که شامل آسپرین، استامینوفن، باربیتورات ها، بنزودپازپین ها، بلوک کننده کانال کلسیم، سفالوسپورین ها، بیهوش کننده های استنشاقی، لیدوکائین، مورفین، نیترات، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، پنی سیلین ها، فنتولامین، پروکائین آمید و از گروه مقلدهای سمپاتیک مستقیم مانند آلبوترول، دوبوتامین، اپی نفرین، ایزوپروترنول، متوکسامین، نوراپی نفرین و تربوتالین می باشند (۷) ولی با داروهای زیر می توانند ایجاد سمیت کنند: آفتمتامین، برتیلوم، کوکائین، گوانتیدین، کتامین، متیل دوبا، متیل فنیدات، فن سیکلیدین، سودوافدرین، رزپین، ریتودرین، تیرامین، دوپامین، افدرین، مت آرامینول، آمینوفیلین، کافئین، تئوفیلین (۹). این داروها نسبت دز توکسیک به درمانی پایینی دارند که بسیار خطرناک است. مصرف بیش از ۳-۲ mg/kg می توان تهدید کننده حیات باشد (۷). دوز کمتر از ۲ mg/kg ممکن است موجب مسمومیت خفیف تا متوسط گردد. دوز کشنده این داروها ۶-۴ mg/kg گزارش شده است (۸).

البته مرگ و میر با دز 2 mg/kg نیز گزارش شده است (۹).

ترانیل سیپرومین ساختمانی شبیه آمفتامین دارد و با مهار GABA می تواند حتی در دز درمانی ایجاد تشنج کند (۱).

مسمومیت حاد : ۴ فاز وجود دارد:

۱- بدون علامت (تاخیری)

۲- تحریک نوروماسکولار و علایم هیپر آدرنرژیک

۳- دپرسیون CNS و خطر کلاپس قلبی

۶- عوارض ثانویه در افراد زنده مانده (رابدومیولیز، نارسایی کلیه، DIC^2 ، ARDS، MI^۱) (۱، ۶)

الف- علایم خفیف تا متوسط:

قلبی- عروقی: تاکیکاردی سینوسی، درد قفسه سینه، هیپرتانسیون و تپش قلب

عصبی: ترمور، سردرد، پریشانی، اضطراب، توهم، پرخاشگری، کنفوزیون

عضلانی: هیپررفلکسی، بیش فعالی، فاسیکولاسیون، نیستاگموس، میوکلونوس

گوارش: تهوع و استفراغ

متفرقه: علایم هیپر آدرنرژیک، هیپرترمی، رابدومیولیز، تریسموس، هیپرونتیلیاسیون، دیافورز (۱، ۷)

ب- علایم شدید: برادیکاردی، ایست قلبی و هیپوتانسیون، تشنج و کوما، هیپوکسمی، ادم پایی و تشدید

هیپرترمی (۱، ۷)، دیس ریتمی، نارسایی چند ارگان، DIC (۴)

سمیت تاخیری بعد از ۶ تا ۱۲ ساعت ایجاد می شود اما می تواند تا ۲۴ ساعت به تاخیر بیفتد (۱، ۸).

بیمارانی که به طور مزمّن MAOI مصرف می کنند علایم مسمومیت به علت مهار پیش آنزیم مربوطه،

زودتر بروز می کند. مسمومیت معمولاً ۱ تا ۴ روز طول می کشد (۷).

تشخیص: بالینی و براساس شرح حال است (کاهش هوشیاری، علائم هیپر آدرنرژیک و سروتونرژیک).

حضور کلونوس چشم (Ping-Pong gaze) می تواند به تشخیص کمک کند ولی پاتوگنومونیک نیست

(۱).

آمفتامین که از متابولیت های فعال سلزیلین است را می توان در ادرار تشخیص داد. لکوسیتوز و

ترمبوسیتوپنی در مسمومیت MAOI به طور شایع دیده می شود.

1- Myocardial Infarction

2- Disseminated intravascular coagulation

نکته: در دوز درمانی، هیپرتانسیون می‌تواند ناشی از واکنش تیرامین، بحران خودبخودی فشار خون بالا و سندرم سروتونین باشد (۷).

تشخیص افتراقی:

۱- داروها: آمفتامین، اتانول، آنتی موسکارینی، آرام بخش، خواب آورها، کلونیدین، کوکائین، بتا بلوکر، ال اس دی، ریتالین، MDMA، نیکوتین (در مراحل اولیه)، فن سیلکلیدین، فنیل پراپانولامین، استریکنین، TCA، لیتیم، سالیسیلات

۲- محرومیت از داروها و مواد

۳- بیماری‌های عفونی و عمومی: مننژیت، انسفالیت، هاری، سپسیس، کزاز، گرمادگی کاتاتونیک کشنده، فنوکروموسایتوها، هیپوگلیسمی، هیپرتیروئیدی

۴- واکنش‌های دارویی: واکنش دیستونیک، واکنش تیرامین، هیپرترمی بدخیم، سندرم سروتونین، سندرم نورلپتیک بدخیم (۱،۷)

درمان:

۱- اقدامات حمایتی پایه: تعبیه راه وریدی، پایش قلبی

۲- آلودگی زدایی: شربت اِپیکاک کنتراندیکه است. از ذغال فعال با دوز 1 gr/kg در سریعترین زمان ممکن باید استفاده کرد. مصرف متعدد ذغال فعال ارزشی ندارد. لاوژ معدی در تمام موارد، تا مدت زمان ۱-۲ ساعت اول بیشترین تاثیر را دارد و اگر با تاخیر انجام گیرد تاثیری ندارد (۱).

۳- درمان سریع و زود هنگام عوارض:

- هیپرتانسیون:

۱- فنتولامین (Phentolamine): بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده α -آدرنژیک است. دوز مصرفی آن $5-2 \text{ mg}$ هر ۱۵ دقیقه می‌باشد. عارضه تکیکاردی رفلکسی است.

۲- نیتروپرساید (Nitroprusside): این دارو دارای تاثیر یکسانی با فنتولامین است. به طور تزریقی مداوم و با دوز ابتدایی $1 \text{ } \mu\text{g/min}$ یا $10-30 \text{ } \mu\text{g/Kg/min}$ داده می‌شود (۹) و متناسب با وضعیت فشار خون تنظیم می‌گردد (۱،۷۸).

۳- نیتروگلیسرین (Nitroglycerine): استفاده از آن در افراد با ایسکمی قلبی اندیکاسیون دارد.

۴- فنولدوپام (Fenoldopam): این دارو از طریق تحریک گیرنده دوپامین (D_1) محیطی اثر می‌گذارد. میزان دوز مصرفی این دارو $1-0.05 \text{ mg/kg/min}$ می‌باشد.

۵- دیلتیازم (Diltiazem): بصورت وریدی در درمان فشار خون بالا کاربرد دارد (۷).

۶- β - بلوکر ها: بعلت افزایش خطرناک فشار خون کتراندیکاسیون مصرف دارند (۴). گاهی برای درمان علائم هیپرآدرنرژیک از لابتالول که β - بلوکر با خواص α - بلوکری می باشد، می توان استفاده کرد (۷).

- هیپوتانسیون:

از سرم ایزوتونیک با دوز ۱۰-۲۰ cc/kg به صورت بولوس استفاده می شود. در صورت نیاز به وازوپرسورها، از داروهای مقلد سمپاتیک غیر مستقیم نباید استفاده کرد (دوپامین) (۷). وازوپرسورانتخابی نوراپی نفرین می باشد. بعداز آن می توان از اپی نفرین و فیل افرین استفاده کرد (۱). در این گروه افراد به علت حساسیت بالا باید دوز اولیه را کاهش داد. هیپوتانسیون در مسمومیت MAOI نشانه ای از پیش آگهی ضعیف می باشد (۷).

- دیس ریتمی:

تاکیکاردی سینوسی به ندرت به درمان دارویی نیاز پیدا می کند مگر در مواردی که موجب ایسکمی قلبی گردد. لیدوکائین (Lidocaine) و پروکائین آمید در درمان دیس آریتمی بطنی ناشی از MAOI موثر می باشند (۷) البته لیدوکائین داروی انتخابی است (۹). در مراحل انتهایی مصرف بیش از دز، برادیکاردی به تدریج به سمیت آسیستول پیش می رود و نیاز به پیس میکر پیدا می شود. درمان دارویی شامل آتروپین، ایزوپرتنول و دوبوتامین می باشد (۷).

- تشنج:

بنزودیازپین ها داروی ضد تشنج انتخابی می باشند. باریتورات ها به اندازه بنزودیازپین ها موثر می باشند اما ممکن است موجب هیپوتانسیون شوند (۱). فنی توئین در توقف تشنج های ناشی از دارو مفید نمی باشد. در موارد تشنج پایدار به علت جلوگیری از اسیدوز متابولیک، هیپرترمی و رابدومیولیز ممکن است به استفاده از بیهوشی عمومی و یا شل کننده عضلانی نیاز شود. بهترین شل کننده عضلانی که مورد استفاده قرار می گیرد از گروه داروهای بلوک کننده نوروماسکولار غیر دپلاریزه کننده می باشد. اثر سوکسینیل کولین ممکن است به وسیله MAOI افزایش یابد. پانکرونیوم (Pancrarium) کمتر از داروهای غیردپلاریزه کننده دیگر مورد استقبال است که علت این امر، توانایی آن در افزایش جریان قلب و فشارخون می باشد. زمانی که شل کننده عضلانی برای کنترل تظاهرات محیطی ناشی از تشنج مورد استفاده قرار می گیرد باید پایش با EEG انجام گیرد (۷). ایزوکربوکسازید و فنلژین بعلت تشکیل

کمپلکس با پیریدوکسین و دفع از ادرار باعث ایجاد کمبود این ویتامین می شوند. پس در صورت ایجاد تشنج، درمان تجویز این ویتامین است (۱). در تشنج مقاوم به درمان نیز باید پیریدوکسین تجویز کرد (۴).

- هیپر ترمی:

بنزودیازپین ها خط اول درمان می باشند که با کاهش بیش فعالی عضلانی و تولید حرارت ثانویه، اثر درمانی خود را اعمال می کنند. برای ایجاد کاهش حرارت از دو راه تبخیری و هدایتی می توان از اسپری رطوبت سرد (Cool Mist Spray)، پنکه های تبخیری (Evaporative Fans) و حمام یخی (ice bath) استفاده کرد. در صورت ریژیدیتی عضلانی مقاوم به بنزودیازپین باید استفاده از شل کننده عضلانی (داروهای غیر دپلاریزه کننده) را مدنظر داشت. دانترولن (Dantrolene) را می توان با دوز مصرفی $2/5-0/5$ mg/kg هر ۶ ساعت داخل وریدی تجویز کرد. (۷، ۸) مدت تجویز ۲۴ ساعت است (۹). داروهای ضد تب در کاهش تب ناشی از دارو تاثیر ندارند (۷).

ترخیص: تمام بیمارانی که با قصد خودکشی و با مصرف تصادفی بیش از 1 mg/kg دارو باید در ICU بستری شوند (۷، ۸). مصرف تصادفی مقادیر کمتر از 1 mg/kg نیاز به بستری شدن دارند ولی عوارض مغایر با حیات ایجاد نمی کنند (۷). بیماران بدون علامت حداقل ۲۴ ساعت باید تحت پایش باشند (۸). تغییرات علایم حیاتی باید زود تشخیص داده شوند و سریع درمان مناسب انجام گیرد. محدودیت تغذیه ای و دارویی را به دقت در مدت بستری و طی ۲ هفته پس از ترخیص باید اجرا کرد. دانستن این مطلب که حتی یک قرص MAOI ممکن است تداخل دارویی کشنده ای مانند سندرم سروتونین ایجاد کند، بسیار مهم است. از تجویز همزمان مپریدین، دکسترومتورفان و یا ترامادول با داروهای MAOI می بایست پرهیز کرد.

واکنش تیرامین (Tyramine Reaction): تیرامین، آمین برون زای رژیم غذایی است که به طور طبیعی به وسیله آنزیم MAO کبدی و روده ای متابولیزه می شود. زمانی که در اثر مصرف MAOI غیر انتخابی آنزیم مربوطه مهار می گردد مقادیر زیادی از تیرامین وارد گردش سیستمیک می گردد. تیرامین در گروه عوامل مقلد سمپاتیک غیر مستقیم قرار می گیرد و از نظر ساختاری مشابه آمفتامین می باشد. این ماده موجب آزاد سازی ذخیره پیش سیناپسی نوراپی نفرین و با درجات کمتر سروتونین و دوپامین می گردد. تیرامین موجب تخلیه اپی نفرین از غدد آدرنال می گردد که موجب ایجاد واکنش پنیری (Cheese Reaction) می شود (۷). تیرامین در ۷۰ مورد غذا و نوشیدنی وجود دارد که شامل باقلا، پنیر مانده (به جز پنیر تازه و ماست)، جگر، ماهی، مرغ و گوشت نمک سود، سوپ های بسته بندی شده و عصاره گوشت و سوسیس خشک و نوشابه های الکلی، موز، بادمجان، آلو، گوجه، کشمش، اسفناج،

گوجه فرنگی و مخمر آبجو، شکلات، سس سویا هستند (۹، ۷، ۱). شروع واکنش تیرامین سریع بوده و در مدت ۱۵ تا ۹۰ دقیقه بعد از مصرف غذا حاوی تیرامین می باشد. شدت این واکنش متغیر بوده و به مقدار کل ماده مصرف شده بستگی دارد (۷) ولی بعلت عدم عبور تیرامین از سد مغزی، علائم CNS ایجاد نمی شود (۱). علامت شاخص (hallmark symptom) این واکنش، سردرد شدید ناحیه تمپورال یا اکسیپوت می باشد. دیگر علائم این واکنش شامل هیپرتانسیون، دیافورز، میدریازیس، سفتی گردن، رنگ پریدگی، تحریک نورماسکولار، تپش قلب و یا درد قفسه سینه می باشد. بیشتر علائم این واکنش به تدریج ظرف مدت ۶ ساعت بدون درمان خاصی برطرف می شود. مرگ و میر به ندرت دیده می شود و به علت خونریزی داخل مغزی و یا سکته قلبی می باشد. ترانیل سپیرومین بیشتر از فنلزین و ایزوکربوکسازید موجب واکنش تیرامین می گردد (۷). مرگ بدنبال خونریزی مغزی و سکته قلبی گزارش شده است (۸). در موارد هیپرتانسیون شدید داروی انتخابی، فنتولامین با دوز mg ۵-۱۰ هر ۵ تا ۱۵ دقیقه به طور وریدی می باشد و تا زمانی که فشار خون کنترل گردد ادامه داده می شود (۷، ۱). نیمه عمر فنتولامین تقریباً ۲۰ دقیقه و مدت اثر آن کمتر از ۱ ساعت است. داروی دیگر وازودیلاتور سریع اثر، نیتروپروساید می باشد. دوز آن $\mu g/min$ ۱ است. در مورد هیپرتانسیون متوسط از نیفه دیپین و پرازوسین استفاده می شود. β -بلوکرها به علت تحریک گیرنده α کنترااندیکه هستند (۷، ۸). اگر دارو ۲-۱ ساعت قبل از مراجعه مصرف شده باشد می توان از تجویز شارکول سود برد (۱).

ترخیص: اگر بیماران با تداخل دارویی یا غذایی بمدت ۶ ساعت بدون علامت باشند قابل ترخیص هستند (۹).

لیتیم (Lithium)

تنها مورد ثابت شده جهت درمان بیماری‌های روانی، در بیماری دو قطبی (Bipolar) می‌باشد.

Tablet 300 mg, 400 mg (SR)

Max Dose : 2.4 gr/day

لیتیم سبک‌ترین فلز قلبیایی است که آزاد سازی نور اپی نفرین و دوپامین را مهار می‌کند و برداشت مجدد (reuptake) آن را افزایش می‌دهد. اینوزیتول مغز را تخلیه می‌کند که باعث کاهش پاسخ به تحریک α -آدرنرژیک می‌شود. پروتئین G بازکردن کانال یونی را مهار می‌کند. (۱) آزاد سازی سروتونین از هیپوکامپ را تحریک می‌کند و حساسیت گیرنده‌ها به سروتونین را افزایش می‌دهد. (۹). آدنیلات سیکلاز را مهار می‌کند (cAMP کاهش می‌یابد) (۷). یک کاتیون شبیه سدیم و پتاسیم می‌باشد بنابراین بر روی سیستم انتقال یونی و پتانسیل غشاء سلولی تاثیر می‌گذارد. (۱). با اثر بر روی پمپ سدیم-پتاسیم باعث بهبود انتقال یون سدیم در غشای سلولهای عصبی می‌شود (۲۴). فرآورده سریع-رهش آن سریعاً از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. غلظت پلاسمایی آن در عرض ۳-۵/۰ به اوج می‌رسد. فرآورده آهسته-رهش آن جذب تاخیری ۱۲-۶ ساعته دارد. یک قرص ۳۰۰ میلی‌گرمی باعث افزایش سطح سرمی به اندازه ۱/۰ meq/lit می‌شود. الگوی انتشار مدل دو کمپارتمان را دارد. ۹۵٪ دارو از کلیه ترشح می‌شود و مجدداً ۸۰٪ آن از توبولهای پروگزیمال کلیه بازجذب می‌شود (۹). زیست دست یابی نزدیک به ۱۰۰٪ دارد. حجم انتشار آن حدود ۴/۰ L/kg می‌باشد (۱). اتصال به پروتئین‌های پلاسما ندارد. نیمه عمر ۲۹ ساعته دارد (۷). سطح سرمی آن فقط بیانگر غلظت خارج سلولی دارو می‌باشد. اثرات آن زمانی ظاهر می‌شود که به کمپارتمان داخل سلولی حرکت می‌کند. این پدیده دو کمپارتمان توجیه می‌کند که چرا بیماران با سطح سرمی بالای لیتیم، بدون علامت هستند (۱). بیشترین غلظت دارو در مغز و کلیه، تیروئید و استخوان دیده شده است (۹). برداشت و دفع آن بوسیله کلیه شبیه سدیم است که حدود ۷۵٪ آن در توبولهای پروگزیمال مجدداً بازجذب می‌شود. کلیرانس کلیوی آن ۴۰-۱۰۰ cc/min است. اندکس درمانی آن کم است پس خطر ایجاد مسمومیت بالا است. غلظت سرمی درمانی دارو، ۳/۱-۴/۰ meq/lit است (۹، ۴). تخلیه سدیم، جذب مجدد لیتیم را بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد و از دست دادن حجم می‌تواند باعث افزایش سطح سرمی آن شود. سن بالای ۶۵ با احتمال بیشتری با سطح توکسیک لیتیم همراهی دارد. درسه ماهه سوم بارداری، کلیرانس لیتیم افزایش می‌یابد بنابراین سطح سرمی آن باید پایش شود (کلاس D در حاملگی). خطر ایجاد آنومال اِپِستین بیشتر است. خط ایجاد سندرم نورولپتیک بدخیم به تنهایی در

مصرف بیش از اندازه یا در ترکیب با نورولپتیک‌ها وجود دارد. لیتیم به دو صورت ترکیبات کربنات دار (قرص) و ترکیبات سیترات دار (شربت) در بازار وجود دارد. ترکیبات SR نیز دارد (۱). کمبود سدیم و آب باعث کاهش کسر دفعی لیتیم و کلیرانس آن می‌شود. نتیجتاً سطح سرمی دارو افزایش پیدا می‌کند. (۷) در مصرف مزمن لیتیم خطر ایجاد دیابت بی مزه کلیوی (NDI)، هیپوناترمی، هیپوتیروئیدی (نادر)، لکوسیتوز وجود دارد (۹). سایر فاکتورهای افزایش دهنده مسمومیت شامل نارسایی قلبی، کبدی، دیابت، عفونت، هیپوولمی، هیپرترمی، ایدز، پاتولوژی مغزی می‌باشند (۷). داروهای بسیاری با لیتیم تداخل اثر دارند که شامل موارد زیر هستند :

- هالوپریدول : بیشترین تداخل اثر را دارد (۷). عوارض و سمیت هالوپریدول افزایش می‌یابد.
- TCA : افزایش هیپوتانسیون و تشنج. اگر هیپوتانسیون ناشی از TCA ایجاد شده است فشارخون افزایش پیدا می‌کند.

- فنوتیازین : سمیت هر دو افزایش می‌یابد.
- بنزودیازپین‌ها : افسردگی افزایش می‌یابد.
- ترکیبات بلوک کننده عصبی-عضلانی : اثر آن افزایش می‌یابد.
- متیل دوبا : اثر متیل دوبا کاهش می‌یابد.
- NSAIDs : باعث افزایش سطح سرمی لیتیم می‌شود.
- فنی توئین : پلی اوری، پلی دیپسی و ترمور ایجاد می‌شود.
- بلوک کننده کانالهای کلسیم : اثر سینرژیک دارند.
- ACEI : با کاهش کلیرانس کراتینین، باعث افزایش میزان لیتیم می‌شود.
- تیازیدها : سطح سرمی لیتیم را افزایش می‌دهند.
- بی کربنات سدیم، اسموتیک‌ها، استازولامید : ترشح لیتیم ادرار را افزایش می‌دهند.
- لازیکس : سطح روی لیتیم اثر ندارد مگر اینکه باعث از دست رفتن قابل ملاحظه سدیم شود.
- دیورتیک نگهدارنده پتاسیم و جایگزین پتاسیم، RTA^۲ تیپ یک را رفع می‌کند و ممکن است از سمیت کلیوی لیتیم جلوگیری کنند (۱).

تظاهرات بالینی :

مسمومیت با لیتیم را به سه گروه تقسیم می کنند:

۱- **حاد** : در مسمومیت حاد علائم گوارشی سریع ظاهر می شوند و بروز علائم نورولوژیک تاخیری است. تغییرات EKG ایجاد می شود ولی دیس ریتمی بدخیم نادر است.

۲- **مزمن** : در مسمومیت مزمن علائم نورولوژیک غالب هستند. این علائم با سطح سرمی دارو هیچ تناسبی ندارند. علائم بالینی و مدت زمان مصرف دارو با پیامد بیماران رابطه دارند. اختلال عملکرد نورولوژیک که بعد از ۲ ماه از قطع دارو کماکان ادامه یابد بیانگر شکل دارو است که تحت عنوان سندرم خاموش (SILENT) نامیده می شود.

۳- **حاد روی مزمن (Acute-on-Chronic)** : در افراد تحت درمان مزمن دارو که بطور عمد یا غیر عمدی دچار مسمومیت حاد می شوند علائم مسمومیت حاد و مزمن بطور مشترک دیده می شوند (۳، ۴). علائم بالینی بیماران بصورت زیر است:

- **نورولوژیک**: بیشترین علائم درگیری CNS است (۱) که شامل اختلال هوشیاری، تشنج، ترمور، کره، فاسیکولاسیون، هیپررفلکسی، کلونوس، دیس آرتری، آتاکسی ونسیتاگموس می باشند (۴). در سمیت حاد معمولاً ترمور خشن و یا تشدید آن ایجاد می شود. گرچه اکثر بیماران بعد از مسمومیت از نظر نورولوژیک بهبود می یابند اما خطر ایجاد شکل نورولوژیک مداوم و دائمی بمدت یکسال و یا دائماً وجود دارد (۱).

- **کلیوی**: بیشتر در افراد با مصرف مزمن دیده می شود. پلی اوری این بیماران در مصرف همزمان با ضد افسردگی های سرتونرژیک بدتر می شود. لیتیم شایع ترین علت دیابت بیمزه کلیوی (NDI) ناشی از دارو می باشد. مکانیسم آن کاملاً شناخته شده نیست. لیتیم از طریق کانال های سدیم وارد توپول های کلیه می شود و عملکرد پروتئین G را تعدیل می کند. در نتیجه میزان cAMP داخل سلولی کاهش می یابد. این روند منجر به کاهش اثر کانال های آب آکوپورین-۲ حساس به ADH^1 که مسئول بازجذب آب در کلیه هستند می شود. درمان NDI شامل قطع داروی لیتیم، تجویز آمیلوراید، NSAIDs، تیازید می باشد.

- قلبی- عروقی: این اثرات خفیف و غیر اختصاصی هستند. هیپرتانسیون خفیف، تاکیکاردی یا برادیکاردی، تغییرات ECG (QT طولانی، ST-depression گذرا، Wide QRS، تاخیر هدایت داخل بطنی، T flat or invert) و صاف شدن موج T (تقریباً همه موارد) دیده می شود.

- گوارشی: تهوع، استفراغ، اسهال، بی اشتهایی

- متفرقه: احتمال ایجاد هیپرترمی، هیپو- هیپرتیروئیدی، هیپرپاراتیروئیدی وجود دارد (۴، ۱).

تشخیص: غلظت سرمی درمانی $1/3 - 0/4 \text{ meq/lit}$ است بنابراین اندکس درمانی آن باریک می باشد (۱). لیتیم در همراهی با ترکیبات سروتونرژیک می تواند سندرم سروتونین ایجاد کند. می تواند سندرم نورولپتیک بدخیم ایجاد کند. پس افتراق آنها از مسمومیت مهم است گرچه درمان ابتدایی هر سه یکی است (۹). براساس شدت مسمومیت به ۳ درجه تقسیم می شود:

خفیف ($1/5 - 2/5 \text{ meq/l}$): علائم گوارشی، لثاری و دیرشن CNS، اسهال، خستگی

متوسط ($2/5 - 3/5 \text{ meq/l}$): کونفوزیون، آژیتاسیون، دلیریوم، تاکیکاردی، هیپرتونی

شدید ($> 3/5 \text{ meq/l}$): کوما، تشنج، هیپرترمی، هیپوتانسیون

این تقسیم بندی در موارد مزمن کاربرد دارد (۷، ۱).

معیارهای تشخیص شامل موارد زیر هستند :

- شرح حال

- معاینه بالینی

- تست های آزمایشگاهی و گرافی: سمیت ممکن است در سطح درمانی نیز ایجاد شود، خصوصاً این موضوع در افراد پیر دیده می شود. سطح سرمی TSH^1 چک شود. لکوسیتوز هم در سطح سرمی درمانی و هم در سطح سرمی توکسیک دیده می شود. کاهش میزان آنیون گپ بعد از خوردن حاد کربنات لیتیم مشاهده می شود. گرچه بعضی انواع لیتیم رادیوپاک هستند ولی رادیوگرافی برای رد کردن خوردن دارو قابل اعتماد نمی باشد. برای اجتناب از تفسیر اشتباه سطح سرمی قبل از انتشار لیتیم، ایده آل اینست که سطح سرمی حداقل ۱۲-۶ ساعت بعد از آخرین دز درمانی دارو انجام شود. گرفتن مکرر سطح سرمی هیچ تناسبی با سطح سمی دارو ندارد. هم چنین یک سطح سرمی نرمال مسمومیت را رد نمی کند چون بیانگر غلظت داخل سلولی دارو نمی باشد. هپارین می تواند بطور کاذب حتی به میزان 2 meq/lit ، سطح سرمی لیتیم را بالا ببرد. هیچ رابطه مشخصی بین سطح سرمی لیتیم و شدت علائم وجود ندارد.

در افراد با سابقه مصرف مزمن لیتیم، سمیت در سطح سرمی پایین تری ایجاد می شود (در مقایسه با افراد حاد روی مزمن). اخیراً اکثر مولفین اتفاق نظر دارند که علائم بالینی قابل اعتماد تر از سطح سرمی لیتیم هستند. علاوه بر این، درمان باید بر اساس پارامترهای بالینی باشد. بنابراین اعتماد به سطح سرمی تنهای لیتیم اشتباه است. سطح لیتیم در CSF $\% 40-50$ سطح پلاسمایی آن است و بیانگر سطح داخل سلولی لیتیم نمی تواند باشد. سطح لیتیم در اریتروسیت نیز کمک کننده نیست. سطح لیتیم در ادرار با علائم بالینی تناسبی ندارد اما می تواند در محاسبه کلیرانس کلیوی دارو کمک کننده باشد (۱).

درمان:

۱- **اقدامات حمایتی:** جایگزین کردن حجم و ایجاد خروجی کافی ادراری، اساس درمان مسمومیت با لیتیم است (۱). سرم تراپی با کریستالوئید نرمال سالین $0/9\%$ حدود $2-1/5$ برابر دز نگهدارنده توصیه می شود (۴).

۲- **آلودگی زدایی (Decontamination):** این دارو جذب شارکول نمی شود پس فقط در مسمومیت های چند دارویی کاربرد دارد (۷). لاواژ معده نیز بی تاثیر است (۹). بعد از مصرف فرم SR، WBI با PEG^1 ترجیح داده می شود (GOLYTEY به میزان 2 lit/h بمدت ۵ ساعت). همچنین بعد از مصرف ماسیو محصولات معمولی (regular-release) نیز توصیه شده است (۱). درمان تا پاک شدن ترشحات روده ها (Clear) ادامه داده شود (۹). در حال حاضر مصرف کی اگزالات (SPS) در مسمومیت حاد توصیه نشده است چون کاهش سطح سرمی دارو به اندازه کافی ایجاد نمی شود که بتواند علائم بالینی را تحت تاثیر قرار دهد (۳، ۱).

۳- **دفع (Elimination):** کلیرانس دارو در بیماران با مصرف مزمن 1 cc/min ، در دیالیز پریتونال (PD^2) $9-15 \text{ cc/min}$ و در همودیالیز (HD^3) $70-170 \text{ cc/min}$ می باشد (۱). پس موثرترین تکنیک برای افزایش دفع، همودیالیز است (۹). PD جایگزین HD نباید شود. ممکن است استفاده از PD در افراد با عملکرد ضعیف کلیوی که HD در دسترس نمی باشد (مثل مناطق دورافتاده)، بررسی شود. بین سطح سرمی لیتیم و علائم بالینی مسمومیت تناسب ضعیفی وجود دارد. اندیکاسیون برای انجام HD باید بر اساس علائم بالینی و در موارد شدید باشد. بیماران با مسمومیت حاد یا حاد روی مزمن که سطح خونی بالا دارند اما بدون علامت هستند و یا حداقل علائم را دارند و عملکرد کلیوی مناسب دارند، باید

1- Polyethylene glycol

2- Peritoneal dialysis

3- Hemodialysis

با هیدراتاسیون و مونیتورینگ مناسب درمان شوند. بعد از دیالیز ممکن است سطح سرمی دارو مجدداً افزایش یابد (rebound). در این افراد باید دیالیز تکرار شود تا سطح سرمی لیتیم در مدت ۸-۶ ساعت بعد از دیالیز کمتر از ۱ meq/lit شود. بعضی مطالعات معیارهای زیر را برای انجام HD توصیه می‌کنند (هر کدام به تنهایی):

- سمیت شدید
- تغییر سطح هوشیاری (AMS)
- سمیت قلبی
- کراتینین بالای ۲/۳ همراه با سطح سرمی حاد لیتیم بالای ۲ یا مزمن بالای ۱/۵
- کراتینین بالای ۱/۷ همراه با سطح حاد سرمی بالای ۴ یا مزمن بالای ۲/۵
- نارسایی کلیه
- علی‌رغم هیدراتاسیون بعد از ۶ ساعت سطح دارو ۳/۵-۱/۵ و بعد از ۳۶ ساعت بالای یک باشد (۱،۷)
- اضافه کردن بی‌کربنات به دیالیز باعث افزایش دفع لیتیم می‌شود. بدنبال ختم دیالیز سطح سرمی دارو افزایش می‌یابد. پس اگر بعد از ۸ ساعت کماکان سطح دارو بالای یک بود همودیالیز تکرار شود. هدف کاهش سطح دارو به زیر ۱ meq/lit است (۷). علت افزایش سطح دارو بعد از دیالیز با مدل دو کمپارتمانی قابل توجیه است (۹). استفاده از درمان مداوم جایگزین کلیه (CRRT) همچون CVVHD^۲، CVVHDF^۳ (و فرم شریانی) می‌توانند بطور مداوم برای چندین ساعت یا چندین روز استفاده شوند تا از بازگشت مجدد (rebound) سطح خونی لیتیم جلوگیری بعمل آورند. کلیرانس لیتیم در این روشها حدوداً ۲۰-۳۰ cc/min می‌باشد که حداقل کلیرانس با CAVHD دیده شده است (۱).
- ترخیص:** همه بیماران علامت دار حتی با سطح سرمی نرمال باید بستری و مونیتورینگ شوند. افراد با علائم متوسط تا شدید باید در ICU بستری شوند. در افرادی که بعد از مسمومیت حاد بدون علامت هستند سطح سرمی لیتیم هر ۶ ساعت بطور سریال باید چک شود. افراد بدون علامت که سطح سرمی لیتیم کمتر از ۱/۵ meq/lit دارند می‌توانند مرخص شوند (۱).

1- Continuous Renal Replacement Therapy

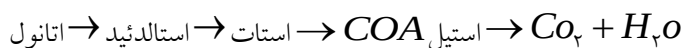
2- Continuous Veno-Venous Hemodialysis

3- Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration

الکل ها

اتانول

الکلسم یکی از علل مورتالیتی و موربیدیتی در آمریکا است. وابستگی به الکل در ۶٪ مردان و در ۲٪ زنان وجود دارد. جذب اتانول سریعاً بصورت انتشار ساده، ۲۰٪ در معده و ۸۰٪ در روده کوچک انجام می گیرد که در عرض ۶۰-۲۰ دقیقه بعد از خوردن به حداکثر سطح خونی می رسد (۴). پس حداکثر جذب روده ای است (۷). اتانول هیدروکربن با وزن ملکولی کم است و حجم انتشاری ۰/۶ L/kg (شبيه آب) دارد. فاکتور اصلی جذب تاخیری اتانول، حضور غذای معده است. متابولیسم آن به شرح زیر است: (مسیر اکسیداتیو)



سه آنزیم کبدی در ایجاد استالدهید نقش دارند: سیتوکروم P450، الکل دهیدروژناز (ADH) و کاتالاز وابسته به پراکسید هیدروژن با حداقل عملکرد (۱). در افراد غیر الکلی ۹۰٪ اکسیداسیون بوسیله ADH^1 انجام می شود (۴). فعالیت ADH با مصرف مزمن الکل تغییر نمی کند ولی در شرایط ناشتا، ADH کبدی تا ۴۰٪ کاهش فعالیت پیدا می کند. فعالیت سیتوکروم در افراد با مصرف مزمن الکل، افزایش می یابد. ADH به فرم NAD^{+2} نیاز دارد ولی سیتوکروم به فرم احیاء NADPH^3 نیاز دارد. اکسیداسیون توسط ADH باعث افزایش نسبت NADH به NAD^{+4} (redox state) می شود و در نتیجه توانایی اکسیداسیون کبدی کاهش می یابد. سیتوکروم در مصرف کنندگان مزمن الکل، باعث افزایش میزان NADP^{+5} می شود که فعالیت کبدی را اصلاح و فعالیت ADH را افزایش می دهد. در نتیجه باعث اصلاح مجدد redox state کبدی که نامطلوب شده بود، می شود. تبدیل استالدهید به استات توسط آلدئید دهیدروژناز (ALDH^6) انجام می شود (۱). فعالیت این آنزیم در ۵۰٪ چینی ها و ژاپنی ها کاهش یافته است. در نتیجه بعد از خوردن اتانول (۰/۲ g/Kg)، سطح استالدهید افزایش می یابد که باعث ایجاد برافروختگی صورت، تکیکاردی و وازودیلاتاسیون می شود (سندرم استالدهید) (۴). غلظت خونی اتانول

-
- 1- Alcohol dehydrogenase
 - 2- Nicotinamide adenine dinucleotide
 - 3- Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
 - 4- Aldehyde dehydrogenase

(BEC^۱) تحت تاثیر متابولیسم عبور اول قرار می گیرد که توسط ADH کبدی و بعد معده قرار می گیرد. اختلال در آنزیمهای کبدی همراه با تغییرات در BEC نمی باشد. دفع اتانول بصورت خطی است (zero order).

سرعت متابولیسم رابطه مستقیم با میزان نوشیدن فرد دارد که در افراد عادی ۱۲-۲۴ mg/dl/h و در الکلیک ها ۱۵-۴۹ mg/dl/h می باشد. تنها راه برای مشخص کردن قطعی میزان سرعت دفع اتانول، گرفتن BEC بصورت سریال است. در دیپارتمان اورژانس، سرعت متابولیسم بصورت غیرانتخابی ۲۰ mg/dl/h در نظر گرفته شده است (۱).

جمعیت های خاص : هر چه بافت چربی بیشتر باشد، BEC بیشتر خواهد بود. سرعت متابولیسم در بچه های کمتر از ۱۳ سال بیشتر می باشد ولی عوارض جانبی در BEC پایین تر از بالغین رخ می دهد. در بچه ها علائم شایع خواب آلودگی، کوما، استفراغ، آتاکسی، تشنج می باشد. هیپوگلیسمی بطور مکرر در سطح خونی ۲۰-۳۰ mg/dl رخ می دهد که وابسته به دز نمی باشد. تشنج اغلب همراه با هیپوگلیسمی رخ می دهند. علت هیپوگلیسمی احتمالاً کمتر بودن ذخائر گلیکوژن در بچه ها می باشد. **تداخل اثر دارویی :** فاکتورهایی هستند که میزان اتانول خون را تحت تاثیر قرار می دهند. این میزان در شرایط چاقی، افزایش سن، بیماری شدید کبدی، ناشتا بودن، خانم ها افزایش می یابد و در شرایط لاغری، سیگار، افزایش حجم تهویه ای ریه، بعد از غذا، مصرف مزمن الکل کاهش می یابد. افراد الکلی که از مصرف الکل پرهیز می کنند نیاز به دزهای بیشتری از باریتورات ها برای ایجاد بیهوشی دارند. درحالی که الکلی ها که به مصرف الکل خود ادامه می دهند متابولیسم بنزودیازپین ها و باریتورات ها مهار شده است و نیاز به دز کمتری از آنها می باشد (۱). اثرات سداتیو فنوتیازین، نارکوتیک، آنتی هیستامین، کلرال هیدرات، آسپرین، گلی بن کلامید بوسیله الکل افزایش می یابد (۴).

H₂ - بلوکرها، ADH معده را مهار می کنند و باعث افزایش غلظت خونی الکل می شوند که در این میان فاموتیدین استثناء می باشد. دی سولفیرام بطور غیرقابل برگشت ADH را مهار می کند. اگر بعد از مصرف آن الکل نیز استفاده شود بعلت تجمع استالدئید فرد دچار برافروختگی صورت، درد سرو گردن، تهوع و استفراغ، درد شکمی، درد قفسه سینه، تنگی نفس، هیپرونتیلیاسیون، دیافورز و هیپوتانسیون می شود. متابولیت اصلی این واکنش دی اتیل دی تیو کاربامات است که می تواند ADH و دوپامین β- هیدروکسیلاز (DBH) را مهار کند. در نتیجه افت فشار خون با مهار DBH و کاهش تولید نوراپی

نفرین ایجاد می‌شود. بنابراین در صورت نیاز به وازوپرسور جهت درمان هیپوتانسیون، باید از نوراپی نفرین (α آگونیست) استفاده شود. توصیه شده است که در الکلی‌ها، استامینوفن استفاده نشود یا با دز پایین استفاده شود. سایر تداخلات دارویی الکلی شامل موارد ذیل است:

۱- در مصرف همزمان با استامینوفن، هالوتان، بنزودیازپین‌ها، ایزونیازید، وارفارین، فنی توئین و باربیتوراتها خطر ایجاد نارسایی فولمینانت کبدی وجود دارد. مصرف کننده‌های مزمن الکلی، فعالیت $cypE_1$ را افزایش می‌دهند. اگر فرد اخیراً از مصرف الکلی خودداری کرده است سطح دارو کاهش و اگر همچنان به مصرف ادامه می‌دهد سطح داروها افزایش می‌یابد.

۲- H_2 بلوکرها (به جز فاموتیدین) با مهار ADH معده سطح الکلی خون را افزایش می‌دهد.

۳- باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، کلرال هیدرات با الکلی اثر سینرژیک دارند.

۴- آلپورینول: هر دو سطح اسید اوریک را افزایش می‌دهند.

۵- سفالوسپورین، کلرامفنیکل، مترونیدازول، گریزوفولین، سولفونیل اوره و کیناکرین واکنش شبه دی سولفیرام ایجاد می‌کنند (۱).

مسمومیت حاد الکلی (مستی یا Intoxication): دز توکسیک الکلی در بالغین 5 g/kg و در بچه‌ها 3 g/kg می‌باشد. یک انس ویسکی (80-proof, 40%)، ۱۲ انس آبجو یا ۴ انس شراب از نظر قدرت یکسان هستند و میزان BEC را $25 \text{ mg/\%}$ در یک فرد بالغ افزایش خواهند داد. محدوده قانونی برای BEC در آمریکا $100-80 \text{ mg/\%}$ است. برای تعیین غلظت اتانول ($\text{mg/\%}$) می‌توان از این فرمول استفاده کرد:

$$BEC (\text{mg / dl}) = \frac{V(cc) \times \% \text{ اتانول} \times SG(0.78 \frac{\text{g}}{\text{cc}})}{Vd(L/kg) \times \omega(kg)}$$

هر انس معادل ۳۰ cc است. ویسکی با درجه خلوص ۱۰۰ (proof-۱۰۰)، ۵۰٪ اتانول دارد. محصولاتی که حاوی الکلی هستند شامل محلول‌های ریش تراش، دهان شویه، پاک کننده‌های شیشه، داروهای آلرژی، سرماخوردگی، داروی ضد سرفه، عطر وادکلن هستند (۱).
راه دیگر تعیین غلظت اتانول خون به این صورت است:

$$BEC(\text{mg / dl}) = \frac{\text{dose}(\text{mg})}{Vd(L/kg) \times \omega(kg) \times 10}$$

$$Mmol = \frac{mg / dl}{4.6}$$

or $4.6 \times (\text{Osmolar Gap} - 10)$

البته زمانی این فرمول معتبر است که فرد اتانول به تنهایی مصرف کرده باشد (۷).

در غیر الکلی‌ها میزان BEC با علائم متناسب است :

کمتر از ۲۵ mg/% : احساس گرگرفتگی، احساس خوب بودن، پرحرفی، عدم همکاری

۲۵-۵۰ mg/% : یوفوریا، بی مهارتی، کاهش کنترل قدرت و قضاوت

۵۰-۱۰۰ mg/% : کاهش هوشیاری از نظر تمرکز حسی، بدتر شدن همکاری، آتاکسی، کاهش رفلکس

ها، افزایش زمان واکنش، بی ثباتی هیجانی

۱۰۰-۲۵۰ mg/% : تهوع و استفراغ، اختلال عملکرد مخچه ای، آتاکسی وستیبولار، دوبینی، نیستاگموس،

اختلال دید، تکلم بریده بریده، بی ثباتی شدید هیجانی، کونفوزیون، استوپور

۲۵۰-۴۰۰ mg/% : استوپور، کوما، بی اختیاری ادرار، دپرن تنفسی

بالای ۴۰۰ mg/% : فلج تنفسی، از بین رفتن رفلکس‌های حمایتی، هیپوترمی، مرگ

در مصرف کننده های مزمن نیاز به سطوح بالاتری برای رسیدن به علائم فوق می باشد (۱). در افراد

عادی سطح ۴۰۰ mg/% دز مسمومیت است این در حالی است که مصرف کننده های مزمن الکل به

راحتی این دز را تحمل می کنند (۷). میزان مستی با سرعت افزایش BEC نیز متناسب است بنابراین

مصرف کندتر الکل باعث ایجاد مستی کمتر می شود. تolerانس حاد نیز در مصرف تک دز الکل با حجم

زیاد دیده شده است. ایجاد کوما در BEC کمتر از ۲۰۰ mg/% غیرمعمول است. سطح کشنده برای

۵۰٪ افراد غیرالکلی حدود ۴۰۰ mg/% می باشد (۱). پس می توان گفت کوما در سطح خونی بالای

۲۵۰ ایجاد می شود (۴). یک اسیدوز لاکتیک خفیف ممکن است رخ دهد. پس اسیدوز قابل ملاحظه

نباید به الکل نسبت داده شود و باید سایر علل رد شوند (۷). هیپوگلیسمی بدنبال مصرف الکل بویژه در

بچه ها و ۱۰-۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود (۴).

تشخیص: استفاده روتین از BEC در ED کنترالروسی می باشد البته در شرایط AMS توصیه شده

است (۱،۷). اکثر نمونه های BEC از خون وریدی و نمونه های تنفسی گرفته می شود. دقت آنالیز

اتانول تنفسی (BEA) وابسته به نسبت ثابت اتانول خون به هوای آلئولار (۲۱۰۰/۱) است. نتایج BEA

کمی پایین تر از نتایج خون وریدی هستند خصوصاً در سطح بالاتر اتانول و ممکن است تحت تاثیر همکاری بیماری قرار بگیرند. همچنین در افراد پیر و یا افراد با عملکرد ضعیف ریوی کمتر از نمونه وریدی تخمین زده می شود. نتایج بالا بودن کاذب تست در شرایط وجود استفراغ در دهان و انجام تست ۲۰-۱۵ دقیقه بعد از آخرین مصرف الکل دیده شده است (۱).

درمان : ابتدا سایر علل کاهش هوشیاری باید رد شوند (هیپوکسی، هیپوگلیسمی، مسمومیت با اپیوم). سپس انسفالوپاتی ورنیکه بررسی شود. اصلاح علائم حیاتی انجام شود (۳۲). هیدراتاسیون بعلت از دست دادن حجم در این افراد اندیکاسیون دارد ولی کلیرانس اتانول خون را تحت تاثیر قرار نمی دهد (۱). مایع درمانی ارجح سرم دکستروز سالین است. گرچه در مسمومیت های خفیف-متوسط نیاز به مایع درمانی وریدی نیست (۷). همه بیماران الکلی باید مولتی ویتامین، تیامین و فولات دریافت کنند (۱). برای پیشگیری و درمان سندرم ورنیکه، در هر فرد با کاهش هوشیاری ۱۰۰ میلی گرم تیامین بصورت عضلانی یا وریدی تجویز شود (۳۲). در اختلال شدید هوشیاری و یا اختلال هوشیاری بدتر شونده و پیشرونده باید ضایعات مغزی همچون هماتوم ساب دورال رد شوند زیرا مرگ و میر آنها ناشی از تصادفات است (۷). افرادی که دچار کوما در سطح خونی کمتر از ۳۰۰ mg/% و یا عدم اصلاح هوشیاری بعد از یک دوره تحت نظر گرفتن هستند باید CT اسکن مغزی و در صورت نیاز پونکسیون کمری (LP^۱) شوند. حتماً در مورد مصرف کوکائین سوال شود چون در مصرف همزمان میزان مرگ و میر ۲۰ برابر می شود. در افراد عادی غیر الکلی، اتانول با سرعت ۱۵-۲۰ mg/% و در مصرف کننده های مزمن با سرعت ۲۵-۳۵ mg/% از خون دفع می شود (۷). همدیالیز باعث افزایش دفع اتانول می شود ولی به ندرت اندیکاسیون پیدا می کند (۱۳، ۳۲).

ترخیص : ترخیص بر اساس شرایط بالینی است و نباید بر پایه BEC تصمیم گرفته شود. زمانی که بیمار بتواند بدون مشکل راه برود و نشان بدهد که پاک است (clear) و افکار مناسب داشته باشند می تواند مرخص شود (۱).

پاتوفیزیولوژی مستی و ترک (Intoxication & withdrawal) : اتانول یک سداتیو نسبتاً ضعیف می باشد که برای ایجاد اثر خود نیاز به ایجاد غلظت های بالا دارد. این موضوع نشان می دهد که اتانول رسپتور اختصاصی ندارد. مکان هایی که اتانول تاثیر می گذارد شامل رسپتور^۲ GABA، مناطق تنظیم

1- Lumbar Puncture

2- Gamma- Aminobutyric Acid

کننده آمینو اسیدهای محرک، کانال‌های کلسیم، سیستم آدرنژیک مرکزی، رسپتور دوپامین و آدنوزین و محور آدرنال، هیپوفیز و هیپوتالاموس می‌باشند (۱)، اما اصلی‌ترین عملکرد اتانول، افزایش اثر مهار $GABA$ و مهار $NMDA$ از زیر گروه‌های گلوتامات است (۴).

- رسپتور $GABA$ و کانال کلر : اتانول باعث ایجاد اثر مهار عصبی با اثر مستقیم روی کانال کلر و اثر غیرمستقیم روی رسپتور $GABA$ می‌شود. بنابراین با بنزودیازپین‌ها می‌تواند واکنش و تولرانس متقابل داشته باشند. در افراد با مصرف الکل، میزان این اثر مهار کمی می‌شود و در نتیجه تولرانس ایجاد می‌شود. در صورت قطع الکل، این میزان کاهش یافته $GABA$ منجر به ایجاد علائم ترک می‌شود.

- کانال کلسیم : تولرانس و ترک با این کانال‌ها نیز قابل توجه است. در صورت مصرف الکل ب مدت چند روز، جریان و تعداد این کانال‌ها افزایش می‌یابد. بنابراین بلوک کننده‌های کانال کلسیم بعضی از علائم سمپاتیک ترک را می‌توانند کاهش دهند ولی نمی‌توانند از تشنج و دلیریوم ترمنس جلوگیری کنند.

- آمینواسیدهای محرک خصوصاً $NMDA$: اتانول اثر مهار روی رسپتور $NMDA$ در هیپوکامپ دارد بنابراین باعث ایجاد اختلال در حافظه، یادگیری و نقص شناختی می‌شود.

- سیستم آدرنژیک مرکزی : مسئول علائم ترک می‌باشد. نوراپی نفرین از وزیکولهای پره سیناپسی آزاد می‌شود و وارد پره سیناپس انتهایی می‌شود. در هیپوتالاموس، نوراپی نفرین توسط آستروسیت‌ها برداشته می‌شود و به اپی نفرین تبدیل می‌شود. این پروسه را $PNMT$ ، کاتالیز می‌کند. اپی نفرین رسپتورهای پره سیناپسی α_2 را فعال می‌کند که آزاد سازی نوراپی نفرین را مهار می‌کند. اتانول فعالیت $PNMT$ را افزایش می‌دهد و در نتیجه منجر به مهار مرکزی سیستم آدرنژیک می‌شود. در صورت مصرف مزمن، بطور جبرانی رسپتورهای α_2 دچار کاهش تعداد (down regulation) می‌شوند. در سندرم ترک، فعالیت $PNMT$ کاهش می‌یابد. در نتیجه اثر مهار منفی (فیدبک منفی) از بین می‌رود و فعالیت سمپاتومیمتیک افزایش می‌یابد. این نشان می‌دهد که کلونیدین بامکانیسم خود می‌تواند در سندرم ترک موثر باشد. رسپتورهای β آدرنژیک مرکزی نیز می‌توانند منجر به ایجاد سندرم ترک شوند بنابراین آتنولول نیز می‌تواند در سندرم ترک موثر باشد.

1- N-methyl-D-aspartate

2- Phenylethanolamine N-methyltransferase

- رسپتور دوپامین : تحریک بیش از حد آن می تواند باعث ایجاد سایکوز و توهم شود البته قانون دوپامین و سروتونین در مستی و ترک به خوبی مشخص نمی باشد.

- آدنوزین : گرچه به عنوان نوروترانسمیتر شناخته نمی شود ولی اثرات آنها را تنظیم می کند و در تولرانس و وابستگی الکل نقش دارد. مصرف حاد اتانول، انتقال آدنوزین به داخل سلول را مهار می کند و در نتیجه تحریک غشاءخارج سلولی رسپتورهای آدنوزین افزایش می یابد. سپس پروتئین G و cAMP افزایش می یابند. در مصرف مزمن الکل، کاهش تطابقی در تولید cAMP ایجاد می شود. سلول ها برای تولید مکفی cAMP نیاز به الکل دارند. حاملین آدنوزین نیز حساسیت خود را به الکل از دست می دهند. پروتئین کیناز A مسئول اصل کاهش برداشت حامل آدنوزین است. کاهش در cAMP باعث افزایش فعالیت حاملین آنوزین می شود. این تغییرات بیانگر تولرانس در سطح سلولی می باشند(۱).

مسمومیت مزمن با الکل:

- ۱- **عصبی - روانی** : پلی نوروپاتی (شایع ترین)، سایکوز، انسفالوپاتی ورنیکه، دمانس، درگیری مخچه و پونز، آتروفی مغزی
- ۲- **کبدی** : هپاتیت، سیروز، آسیت
- ۳- **گوارشی** : گاستریت، خونریزی، پانکراتیت
- ۴- **قلبی** : کاردیومیوپاتی، هیپرتانسیون، دیس ریتمی
- ۵- **اختلال تغذیه خصوصاً تیامین**
- ۶- **استئوپروز (۱۳، ۱)**

سندرم ترک ('AWS) :

علائم ۶-۸ ساعت بعد از افت قابل ملاحظه در سطح خونی الکل ایجاد می شوند که شامل موارد زیر هستند:

- ۱- **علائم سمپاتیک** : تاکیکاردی، ترمور، هیپرتانسیون، تحریک پذیری، هیپررفلکسی
 - ۲- **علائم نوروسایکولوژی** : اضطراب، بی قراری، بی خوابی، هوشیاری بیش از حد، به راحتی از جا پریدن، آرزوی استراحت داشتن، عدم توجه، اختلال آگاهی خفیف به زمان (البته نه کونفوزیون شدید)
- (۱).

کارایتریای تشخیصی این سندرم به این صورت است :

- ۱- قطع یا کاهش الکل در فردی که مدت طولانی و به میزان زیاد مصرف می کرده است.
- ۲- چند ساعت تا چند روز بعد از قطع الکل فرد دچار دو تا از معیارهای زیر شود:
- ۳- علائم فوق باعث ایجاد دیسترس بالینی قابل ملاحظه و یا اختلال در عملکرد فرد شوند.
- ۴- سایر اختلالات روانی و طبی رد شوند(۴).

علائم اغلب تا ۲۴ ساعت رفع می شوند. بدون درمان بی خوابی، پرش های بدن و هوشیاری بیش از حد می توانند ۱۴-۱۰ روز طول بکشند. هالوسیناسیون (۲۵٪ موارد)، تا ۴۸ ساعت بعد شروع می شود ولی بعد از قطع الکل ممکن است تا ۸-۶ روز بعد اتفاق بیفتد. توهم بینایی پنج برابر بیشتر از فرم شنوایی می باشد. فرم شنوایی حاد آن فقط در مصرف کننده های مزمن الکل دیده می شود. تشنج ها معمولاً تونیک کلونیک ژنرالیزه هستند. EEG کندی منتشر را نشان می دهد که بعد از قطع تشنج نرمال می شود. در افرادی که سابقه صرع ایدیوپاتیک دارند تکرار این تشنج ها افزایش می یابد. تشنج ها در ۱۲ ساعت اول قطع الکل رخ می دهند. ۵۴٪ بیماران بیش از یک تشنج می کنند. یک سوم این بیماران در صورت عدم درمان به سمت دلیریوم ترمنس (DT^۱) می روند. در ۲۵٪ موارد DT در حین فاز بعد از تشنج (Postictal) اتفاق می افتد ولی در اکثر موارد درسه روز تشنج شروع می شود. عدم حضور اختلال آگاهی قابل ملاحظه، کونفوزیون و ناپایداری اتونوم، سندرم ترک خفیف را از دلیریوم ترمنس (DT) افتراق می دهند(۱).

دلیریوم ترمنس (DT)، یک سندرم بالقوه کشنده است که در افرادی دیده می شود که حداقل ۴۸ روز بطور مداوم الکل مصرف کنند. بطور معمول ۵-۳ روز بعد از کاهش مصرف الکل شروع می شود. مشخصه آن، افزایش شدید فعالیت اتونوم (تب، ترمور، هیپرتانسیون، تائیکاردی، دیافورز، مردمک های دیلاته) و اختلال قابل ملاحظه آگاهی فرد می باشد(۱). پس مشخصه آن اختلال هوشیاری و اختلال در شناخت است. برخلاف سندرم ترک که ۵-۳ روز طول می کشد، DT می تواند تا دو هفته طول بکشد(۳۲). ۱۰٪ خطر عود وجود دارد. بیماران نسبت به حوادث دلیریوم، فراموشی پیدا می کنند. مورتالیتی در افراد درمان شده بین ۵-۱۵٪ می باشد. هیپرترمی و تشنج در DT با پیش آگهی ضعیف همراه می باشد(۱).

درمان : سندرم ترک خودبخود محدود شونده است (۳۲). بنزودیازپین ها اساس درمان دارویی خصوصاً در موارد تشنج مقاوم و عود کننده می باشند (۱، ۳۲). فنی توئین بعلت عدم اثر روی رستپتورهای GABA و NMDA در درمان تشنج موثر نیست (۳). درمانهای غیردارویی در موارد سندرم ترک خفیف کاربرد دارند که شامل اطمینان دهی به بیمار، آگاهی دادن واقعی، پایش مکرر علائم و مراقبت های پرستاری می باشند. افراد با سندرم ترک باید مولتی ویتامین، فولات، تیامین و گلوکز بصورت کمکی دریافت کنند. ممکن است پتاسیم، فسفات، منیزوم کمکی نیز نیاز باشد اما ثابت نشده است. بیماران با علائم شدید سندرم ترک و بیماری زمینه ای قابل ملاحظه باید بستری شوند. بنزودیازپین ها باید بدون توجه به BEC در شروع علائم ترک (اکثراً وریدی) شروع شوند. ترکیبات طولانی اثر با متابولیت های فعالشان ممکن است در پیشگیری از تشنج موثرتر باشند. همچنین این ترکیبات یک سندرم ترک ملایم تر با عود علائم کمتر ایجاد می کنند. اختلال شدید عملکرد کبدی، متابولیسم بنزودیازپین هایی که از راه اکسیداسیون دفع می شوند (لیبریوم، دیازپام) را کندتر از آنهایی می کند که از راه گلوکوروئیداسیون دفع می شوند (لورازپام، اگزاپام). نفوذ ترکیبات لیپوفیلیک به CNS سریع تر می باشد (میدازولام < دیازپام < لورازپام) اما انتشار مجدد به خارج CNS سریعتر رخ می دهد یعنی مدت اثر تجویز تک دز دارو کوتاه می باشد. کلردیازپوکساید دارویی است که بطور شایع استفاده می شود (Fixed- does Taper).

سه پروتکل درمانی با بنزودیازپین ها وجود دارد:

۱- شایع ترین روش استفاده از لیبریوم با دز ثابت و ۵-۳ روز کم کردن دارو (Taper) می باشد. در مورد بنزودیازپین هایی که تحت متابولیسم گلوکوروئیداسیون هستند (لورازپام، اگزاپام) کم کردن دارو کندتر انجام می شود. کم کردن بصورت کاهش دز دارو انجام می شود نه بوسیله افزایش فاصله دزهای دارو.

۲- تکنیک دز بارگیری (Loding dose) : دز بالای یک ترکیب طولانی اثر هر ۲-۱ ساعت تجویز می شود تا علائم ترک رفع شوند یا آرام بخشی (sedation) ایجاد شود مثلاً ۲۰ میلی گرم دیازپام هر ۳ ساعت برای ۴ دز تجویز شود.

۳- درمان علائم تشدید یافته (symptom-triggered) : دارو فقط زمانی تجویز می شود که آستانه شدت علائم بیش از حد معمول باشد. روش ۲، باعث کاهش دز کلی مصرفی بنزودیازپین ها می شود و مدت درمان را نیز کاهش می دهد (۱).

انواع بنزودیازپین های استفاده شده شامل موارد زیر هستند :

۱- کلردیازپوکساید : PO, IM, IV / QID or TDS ۵۰-۱۵

متابولیت فعال، اکسیداسیون، نیمه عمر ۱۰ ساعت

۲- دیازپام : PO, IM, IV / QID or TDS ۲۰-۵

متابولیت فعال، اکسیداسیون، نیمه عمر ۳۳ ساعت

۳- لورازپام : PO, IM, IV / QID or BD ۲-۱

متابولیت فعال، گلوکوروئیداسیون، نیمه عمر ۱۵ ساعت

۴- اگزاپام : PO / QID or TDS ۳۰-۱۵

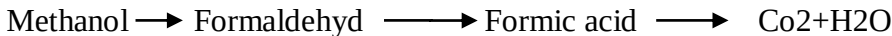
متابولیت فعال، اکسیداسیون، نیمه عمر ۸ ساعت

موارد اول و دوم جذب عضلانی خوبی ندارند و حتی الامکان باید از تجویز آنها بصورت عضلانی خودداری شود. از سایر درمانهای استفاده شده در سندرم ترک می توان به فنوباریتال (با دز انتخابی ۱۳۰ میلی گرم)، گاما هیدروکسی بوتیرات (GHB)، پروپوفول (کاهش علائم DT در بیماران مقاوم به بنزودیازپین ها)، والپروئیک اسید، گاباپنتین، کاربامازپین اشاره کرد (۱،۳).

البته ضد تشنج ها و هیپنوتیک ساداتیوهای غیر بنزودیازپینی نمی توانند از پیشرفت سندرم ترک در انسان جلوگیری بعمل آورند. از ترکیبات سمپاتولیتیک مثل α_2 آگونیست و بتا بلوکر نیز استفاده می شود. معمولاً در ترکیب با سایر داروها و جهت کنترل علائم افزایش فعالیت آدرنرژیک مثل هیپرتانسیون، تائیکاردی و ترمور کاربرد دارند. درمان تشنج ناشی از الکل با بنزودیازپین ها می باشد ولی فنی توئین، کاربامازپین، والپروئیک اسید و پریمیدون موثر نیستند (۱).

متانول (Methanol)

متانول (CH_3OH) یا الکل چوب در حلالهای رنگ، ضد یخ، لاک، جلادهنده‌های روغنی، محلول‌های فتوکپی و سوخت‌های جامد و مایع یافت می‌شود (۷).
 دزکشنده آن ($\text{LD}^{(1)}$)، $1/5 \text{ cc/kg}$ یا $30-240 \text{ cc/kg}$ است (۱). ۹۰-۳۰ دقیقه بعد از خوردن بیشترین سطح سرمی ایجاد می‌شود. نیمه عمر آن در سمیت خفیف ۲۰-۱۴ ساعت و در سمیت شدید به ۳۰-۲۴ ساعت می‌رسد. متابولیسم آن کبدی است (۷). میزان سمیت در مسمومیت با متانول به میزان اسیدوز متابولیک بستگی دارد. بنابراین اگر از ایجاد اسید فرمیک جلوگیری شود هیچ غلظت سمی یا کشنده واقعی برای متانول وجود ندارد. جهت ایجاد نقص دائم بینایی خوردن بیش از ۳۰ سی سی متانول در بالغین ضروری می‌باشد (۱). متابولیسم آن بدین صورت است :



متانول توسط ADH به فرمالدئید و فرمالدئید توسط ALDH به اسید فرمیک تبدیل می‌شوند. در حضور اسید فولیک یا فولینیک این اسید به آب و دی اکسید کربن تجزیه می‌شود (۵). در درمان، اتانول و فمپیزول روی ADH اثر می‌گذارند.

سرعت دفع آن بین $20-8/5 \text{ mg/dl/h}$ متغیر است. دلیل این موضوع که چرا چشمها ارگان هدف اولیه مسمومیت با متانول هستند واضحاً مشخص نیست، اما اسیدز ایجاد شده به دنبال آن تولید لاکتات و هیپوکسی باعث ایجاد سمیت عمومی، هیپوکسی بافت و سمیت چشمی می‌شود. فرمات ایجاد شده، آنزیم سیتوکروم اکسیداز را که در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری نقش دارد را مهار می‌کند. این عمل از طریق اتصال به آهن فریک در هم آنزیم رخ می‌دهد. در نتیجه ملکول‌های اکسیداتیو واکنشی افزایش می‌یابند و احتمال آسیب‌های اکسیداتیو زیاد می‌شود. فرمات همچنین باعث تخلیه گلوکوتانیون که ملکول آندوژن اصلی حمایت کننده در برابر استرس‌های اکسیداتیو در رتین است، می‌شود. سنتز گلوکوتانیون به تنفس میتوکندری بستگی دارد که در جریان مصرف متانول مهار می‌شود (۱).

تظاهرات بالینی : شروع علائم تاخیری و ۲۴-۱۲ ساعت بعد از خوردن است که با مصرف اتانول طولانی تر هم می‌شود (۱،۷). برخلاف اتانول و اتیلن گلیکول، متانول باعث دیرشن قابل ملاحظه CNS نمی‌شود (۳۲). اولین علامت بیمار ممکن است کوتاهی تنفس ناشی از هیپرونتیلیسیون باشد. اختلال چشمی در ۵۰٪ موارد رخ می‌دهد. معمولاً علامت‌های (Symptom) چشمی زودتر از نشانه

های (Sign) آن (مردمک‌های دیلاته $\pm$ واکنش به نور، سودوپایلیت) رخ می‌دهند (۱). دید برفی دیده می‌شود (۳). اختلال گوارشی در ۵۰٪ موارد رخ می‌دهد. پانکراتیت و تشنج دیده می‌شود. اسیدوز متابولیک با افزایش آنیون گپ ایجاد می‌شود. اسمولال گپ افزایش می‌یابد گرچه می‌تواند نرمال باشد (۷). اگر در مراحل اولیه مسمومیت، درمان شروع نشود، کوما، نارسایی تنفسی و گردش خون ایجاد می‌شود. ایست قلبی یک عارضه برجسته است که با ۷۵٪ مورتالیتی همراه است (۱). در صورت ایجاد هیپوتانسیون و برادیکاردی پروگنوز ضعیفی دارند. پیامد بیماران با شدت اسیدوز رابطه دارد (۷). اثرات سمی بر روی عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia) در مرحله حاد مسمومیت دیده نمی‌شود (۱). در مراحل بعدی انفارکت این ناحیه به صورت علائم پارکینسونیسم ظاهر پیدا می‌کند (۷).
تشخیص: بر اساس سابقه مصرف + علائم چشمی + اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا داده می‌شود. مشخصه مسمومیت، اسیدوز متابولیک شدید با آنیون گپ بالا است (۹). در هر بیمار با اسیدوز متابولیک با منشاء نامشخص باید به مسمومیت با متانول شک کرد. متانول را می‌توان با روش‌های کروماتوگرافی با گاز (GC^1) و رادیوایمونواسی (RIA^2) ارزیابی کرد (۱). اگر فرد ضد یخ مصرف کرده باشد ترشحات دهان یا لباس فرد در زیر لامپ ماوراء بنفش ممکن است فلورسانس باشند (۱۳). سطح نرمال متانول ۰/۰۵ mg/dl است. در سطح کمتر از ۲۰ mg/dl، فرد بدون علامت است و بالاتر از آن علائم ظاهر می‌شود. در سطح خونی بالاتر از ۵۰ mg/dl علائم چشمی و در سطح خونی ۲۰۰-۱۵۰ mg/dl خطر مرگ و میر وجود دارد (۷). حضور کریستال در ادرار بیانگر مسمومیت با اتیلن گلیکول است گرچه نبود آن تشخیص را رد نمی‌کند. استاندارد معاینه بالینی، تمرکز بر روی علائم حیاتی خصوصاً سرعت تنفس (RR) می‌باشد. اگر یک بیمار با اسیدوز متابولیک با منشاء نامعلوم مراجعه کند، ابتدا باید کتواسیدوز دیابتی و نارسایی کلیه رد شوند. سپس آنیون گپ و اسمولال گپ بعنوان سرنخ تشخیص محاسبه می‌شوند:

$$AG = (Na + K) - (Cl + HCO_3) \longrightarrow (12 \pm 8) \text{ Normal}$$

$$OG = Oc - Om \longrightarrow (5 \pm 14) \text{ mosm/KgH}_2\text{O}, (25) \text{ Normal}$$

$$Oc = (1.86 \times Na) + \text{Glucose} + \text{Urea} / 0.93 \text{ (mmol/L)}$$

Oc : calculated osmolarity

Om : measured osmolarity

1- Gas chromatography

2- Radioimmunoassay

همه این غلظت‌ها بصورت mmol/L می‌باشند. برای تبدیل کردن آنها گلوکز رابه ۱۸ و BUN^۱ را به ۲.۸ تقسیم کنید (mg/dl).

آن را برای اتانول همزمان خورده شده نیز تصحیح کنید (mg/dl /4.6). فقط متانول و اتیلن گلیکول میزان آنیون گپ (AG^۲) را افزایش می‌دهند. هر ۱۰۰mg/dl متانول به میزان ۳۴، اسمولال گپ (OG^۳) را افزایش می‌دهد (۱). یک OG بالاتر از ۱۰ mOsm/Kg بیانگر راهنمای تشخیصی احتمالی مصرف الکل‌های سمی است (۹). افزایش AG ناشی از تجمع لاکتات و فرمات است بنابراین افزایش AG از سطح سرمی فرمات بیشتر است. در مراحل اولیه مسمومیت، فقط OG افزایش می‌یابد و در مراحل پایانی AG افزایش می‌یابد (بعلت شکل‌گیری فرمات) ولی OG ممکن است نرمال باشد. در این مرحله تعیین فرمات ممکن است تنها راه تایید مشخص باشد. هیپوکسمی، تشنج، کریستال‌های اگزالات ادرار بیانگر مسمومیت با اتیلن گلیکول می‌باشد ولی علائم بینایی و پرخونی دیسک اپتیک بیانگر مسمومیت با متانول است. بین سطح متانول، OG، فرمات و AG رابطه مستقیم خطی وجود دارد (۱).

درمان :

- ۱- انجام اقدامات حمایتی پایه
- ۲- بررسی علل کاهش هوشیاری
- ۳- عدم فایده لاواژ معده و شارکول مگر اینکه دارویی همزمان مصرف شده باشد (۳،۷) ولی اگر بیمار تا یکساعت بعد از مصرف مراجعه کند آسپیراسیون معده توصیه شده است (۱).
- ۴- فولینیک اسید (Leucovorin) : فرم تزریقی اسید فولیک است. اگر در دسترس نباشد می‌توان از اسید فولیک خوراکی با همان دز استفاده کرد (1 mg/Kg q4h) (۱،۷).
- ۵- بی کربنات سدیم : اسیدوز متابولیک باید بلافاصله و بصورت تهاجمی درمان شود. هدف اصلاح کامل اسیدوز است. ممکن است حتی به ۶۰۰-۴۰۰ meq در چندساعت نیاز باشد (۱). گاهی هدف ایجاد PH بالای ۷/۲ در نظر گرفته می‌شود (۴).
- ۶- اتانول و فمپیزول از طریق مهار ADH عمل می‌کنند (۳۲). باید در هر فرد علامت دار با اسیدوز و شرح حال مصرف الکل بالقوه توکسیک شروع شود تا زمانی که سطح خونی آن به زیر ۲۰ mg/dl افت

1- Blood urea nitrogen

2- Anion Gap

3- Osmolar Gap

کند و اسیدوز رفع شود و دیگر هیچ عارضه ای وجود نداشته باشد. سطح درمانی اتانول خون باید به 100 mg/dl (22 mmol/dl) برسد. اگر سطح خونی متانول مشخص باشد غلظت مولی اتانول باید حداقل یک چهارم غلظت مولی متانول باشد. برای رسیدن به سطح خونی اتانول در حد 100 mg/dl در ابتدا 600 mg/kg تجویز می شود. سپس میزان $154-66$ (66 برای غیر الکلیک، 154 برای الکلیک های مزمن) بصورت وریدی (IV) یا خوراکی (PO) درمان ادامه داده می شود. در افراد مشروب خوار حرفه ای (heavy drinker)، دز نگهدارنده بالاتر در نظر گرفته شود (۱). این دز به صورت زیر می تواند تجویز شود:

الکل خوراکی $1.8 \text{ cc/Kg stat then } 0.2-0.46 \text{ cc/Kg/h}$: 43%

الکل وریدی $7.6 \text{ cc/Kg stat then } 0.83-1.96 \text{ cc/Kg/h}$: 10%

و یا بصورت ساده تر:

الکل خوراکی $4 \text{ cc/Kg stat then } 0.4 \text{ cc/Kg/h}$: 20%

الکل وریدی $8 \text{ cc/Kg stat then } 0.8 \text{ cc/Kg/h}$: 10%

در حین دیالیز دز الکل $2-2.5$ برابر افزایش داده شود (۹،۳۲). اگر با وجود درمان سطح اتانول کمتر از 100 mg/dl باشد باید فرد مجدداً به میزان فرمول زیر درمان شود (۷):

$$0.6 \times W \times (\text{غلظت حاد اتانول} - \text{غلظت اندازه گیری شده})$$

اگر محلول اتانول 10% برای تجویز وریدی در دسترس نباشد از مخلوط کردن 5 سی سی اتانول خالص (absolute) با 450 سی سی گلوکز ایزوتونیک، محلول 10% تولید می شود (۱).

میزان 8 cc/kg بیشتر از نیم ساعت بصورت بولوس سپس $1/5 \text{ cc/kg/h}$ از این محلول ادامه داده می شود (۱،۷). در حین HD، دز نگهدارنده اتانول باید دو برابر شود (۱). اگر اتانول وریدی در دسترس نباشد فرم خوراکی تجویز شود (۷).

نکته: اتانول مشروبات الکلی بدین صورت محاسبه می شود (۷):

$$\text{Ethanol (gr)} = \text{Volume (cc)} \times 0.9 \times (\text{proof} / 200)$$

فمپیزول (۴ متیل پیرازول) توصیه شده است که ابتدا دز بارگیری 15 mg/kg بصورت وریدی سپس 10 mg/kg هر 12 ساعت تا 4 دز و بعد از دز پنجم 15 mg/kg در ساعت ادامه داده می شود (۹،۳۲). با شروع همودیالیز فاصله بین تجویز دزهای دارو هر 4 ساعت خواهد شد. در شرایطی که تشخیص

قطعی نباشد، اندازه گیری سطح سرمی متانول در دسترس نباشد و OG بطور خفیف افزایش یافته باشد (۴۰-۳۰)، مصرف فمپیزول به اتانول ارجح است. در غیاب اختلالات بینایی، بعلت گران بودن فمپیزول، اتانول ممکنست ارجح باشد (۱).

۷- همودیالیز: درمان قطعی مسمومیت با متانول است (۳۲). تنها اندیکاسیون مطلق برای انجام HD، اختلالات بینایی در هر درجه ای که باشد، در بیماری که اسیدوز متابولیک یا سطح متانول قابل ثبت دارد، است.

سایر اندیکاسیون ها شامل اسیدوز متابولیک شدید و مقاوم به درمان با اتانول و بی کربنات، اختلال CNS، سطح خونی متانول بالای ۵۰ mg/dl، خوردن بیش از ۱ gr/kg یا ۳۰ سی سی متانول می باشند (۱،۷). اسیدوز متابولیک شدید بصورت کمبود باز (BD⁺) بالای ۲۰ mmol/lit تعریف می شود. دیالیز ادامه داده می شود تا میزان سطح خونی متانول به کمتر از ۲۰ mg/dl برسد و اسیدوز بیمار رفع شود (۱). گاهی توصیه می شود سطح خونی متانول به صفر رسانده شود (۷). اگر اندازه گیری سطح متانول در دسترس نباشد، همودیالیز باید حداقل ۸ ساعت ادامه داده شود یا اینکه OG در دو نمونه با فاصله یکساعت نرمال باشد (۱). دیالیز پریتونئال (PD⁺) و CVVHD نیز در خروج متانول موثرند ولی به اندازه HD موثر نیستند. هموپرفیوژن (HP⁺) موثر در دفع متانول موثر نمی باشد. زمانی که منبع متانول مشخص نباشد یا اتانول آلوده باشد امکان بوجود آمدن قربانی های متعدد باید مد نظر باشد. به خاطر بسپارید که حتی اگر بیماران درمان خیلی تاخیری برای آنها شروع می شود، حتی زمانی که گردش خون فرد متوقف شده باشد، آسیب ایجاد شده به بقیه ارگان های حیاتی اغلب قابل برگشت می باشد. در این چنین بیمارانی اغلب اهداء عضو انجام می شود (۱). همه بیماران با شک به مصرف الکل توکسیک باید بستری شوند. در مسمومیت با متانول حتماً مشاوره با چشم پزشک انجام شود (۹).

نکات مهم:

علل $OG < 25$: تمامی الکلی ها، گاهی در شوک به دنبال تروما و کتواسیدوز

علل $AG < 20$: متانول، اتیلن گلیکول، اسیدوز لاکتیک، نارسایی کلیه، کتواسیدوز، شوک، اسیدوز در الکلی ها.

سایر الکلی ها همچون اتانول و ایزوپروپانول، AG بالا ایجاد نمی کنند.

در صورت شک به مسمومیت با متانول، اقدامات تشخیصی و تریاژ بر اساس الگوریتم Hovd می باشد:

Early stage ($OG > 25$ و $AG < 20$) : بی کربنات در اسیدوز متابولیک، آنتی دوت، بررسی HD

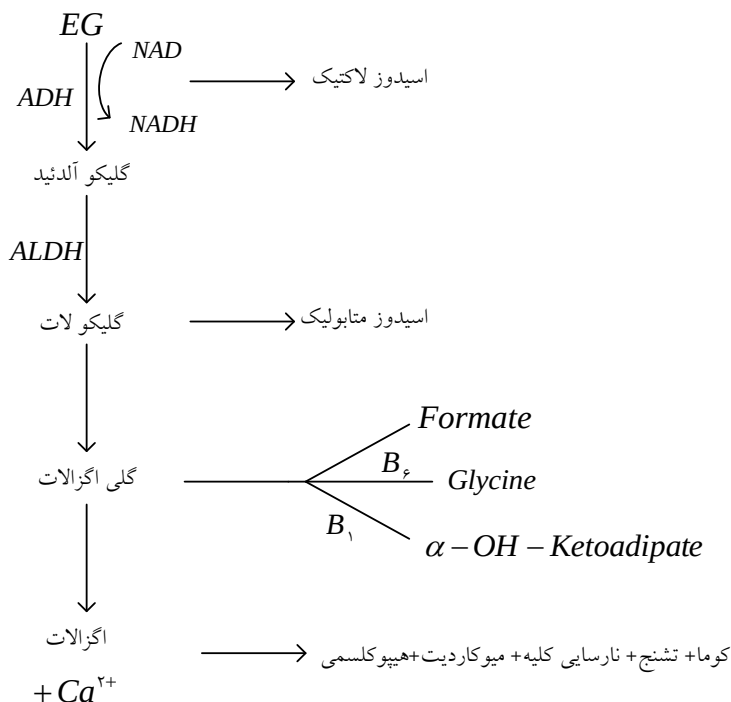
Intermediate stage ($OG > 25$ و $AG > 20$) : بی کربنات در اسیدوز متابولیک، آنتی دوت، بررسی HD، اسید فولیک

Late stage ($OG < 25$ و $AG > 20$) : بی کربنات در اسیدوز متابولیک، آنتی دوت، بررسی HD، اسید فولیک

اگر $AG < 20$ و $OG < 25$ باشد : غلظت الکلی پایین است و احتمال ایجاد اثرات توکسیک غیرمحمّل می باشد. پس بیمار را فقط تحت نظر بگیرید و از نظر گازهای خونی پایش کنید (۱).

اتیلن گلیکول (Ethylene Glycol)

مسمومیت با اتیلن گلیکول (EG)، شایع‌ترین مسمومیت در بین الکل‌های سمی می‌باشد. ماده بی‌رنگ، بی‌بو، فرار، چسبندگی کم با مزه شیرین و فرمول شیمیایی $C_2H_6O_2$ که در صنایع رنگ‌سازی، پلاستیک، فیبرهای مصنوعی، مواد محترقه و منفجره کاربرد دارد. در حلال مواد آرایشی، ضد یخ، پاک‌کننده‌ها نیز اضافه می‌شود. در صنعت هواپیما نیز کاربرد دارد. سطح خونی آن بعد از ۴-۱ ساعت خوردن ایجاد می‌شود. نیمه عمر پلاسمائی آن ۳-۵ ساعت است. در کمبود ویتامین‌های ب_۱ و ب_۶ سمیت آن تشدید می‌شود. دز کشنده (LD) آن ۲ cc/Kg است ولی افرادی حتی تا ۲ لیتر مصرف کرده‌اند و زنده مانده‌اند (۷). PH آن خنثی می‌باشد و به راحتی قابل حل شدن در آب و الکل است. (برخلاف هیدروکربن‌ها). حجم انتشار آن ۰/۵-۰/۸ L/kg می‌باشد. در اتر کمی قابل حل است. متابولیسم آن ۸۰٪ کبدی و ۲۰٪ کلیوی است. نیمه عمر دفعی آن با اتانول ۱۸-۱۱ ساعت، با فمپیزول ۲۰ ساعت و با دیالیز ۳/۵-۲/۵ ساعت می‌شود (۱). کلیرانس کلیوی آن ۱۷-۳۹ cc/min می‌باشد. پاتورنز آن بصورت ذیل است (۱،۷):



نارسائی حاد کلیوی بصورت آنوریک یا الیگوریک، قابل برگشت می باشد. بین تعداد کریستال های رسوب شده در کلیه و شدت آسیب کلیوی، تناسبی وجود ندارد (۱). کریستالوری اگزالات کلسیم در ۵۰٪ موارد دیده می شود (۷).

تظاهرات بالینی: احتمال مرگ و میر در هر یک از مراحل زیر وجود دارد. فاکتورهایی که پیش آگهی این بیماران را بد می کند شامل هیپرکالمی، اسیدوز شدید، تشنج، کوما می باشد (۹).

۱- زودرس: درگیری گوارشی و CNS حدود ۱۲-۱ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود. آتاکسی، بریده بریده حرف زدن، تشنج، کوما، مرگ می تواند رخ دهد. علائم چشمی همچون نیستاگموس دیده می شود ولی در معاینه ته چشم نرمال است (برخلاف متانول). این علائم با اوج سطح گلیکوالدئید تناسب دارند. در این مرحله میزان OG بالا و سطح اتیلن گلیکول مثبت می باشد (۷، ۱).

۲- تاخیری: این فاز ۲۴-۱۲ ساعت بعد از خوردن رخ می دهد (۷). درگیری ارگانهای متعدد به این صورت است:

ریه (تنفس کوسمول، هیپرونتیلیسیون)، CNS (ادم مغزی، کوما، تشنج)، قلب (دیس ریتمی، هیپرتانسیون)، عضلات (تتانی، فلج، میوکلونوس)، کلیه (نارسائی حاد کلیه، پیوری، هماچوری، پروتئینوری، کریستال اگزالات کلسیم در ادرار)، نارسائی متعدد چند ارگان (ARDS, (MOF) (۱).

۳- خیلی تاخیری (نادر): ناکفایتی دائمی کلیوی، نقص اعصاب کرانیال (فلج دوطرفه فاشیال، افتالموپلژی)، مهار مغز استخوان (BM) نیز گزارش شده است ولی آسیب کبدی حداقل می باشد. با درمان بهبود عملکرد کلیوی کامل می باشد (۱). این فاز ۷۲-۲۴ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود (۷). نقص تاخیری در اعصاب کرانیال بین روزهای ۲۰-۵ بعد از خوردن ظاهر می شود. اعصاب ۱۲،۱۰،۹،۸،۷،۵،۲ بعلت رسوب کریستالهای اگزالات کلسیم درگیر می شوند.

یک تقسیم بندی دیگر بدین صورت است:

۱- مرحله نورولوژیک حاد: تا ۱۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود. در این مرحله علائم نورولوژی و چشمی غالب هستند.

۲- مرحله قلبی- ریوی: ۲۴-۱۲ ساعت بعد از مصرف ایجاد می شوند. هیپرتانسیون، تاکیکاردی، تاکی پنه، هیپوکسمی، میوزیت، ARDS دیده می شود.

۳- مرحله کلیوی: ۲۴-۷۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود. ممکن است نیاز به دیالیز باشد ولی بهبودی کامل کلیوی رخ می دهد.

۴- مرحله تاخیری نورولوژیک (سکل عصبی): ۶-۱۲ روز بعد از خوردن، فرد با نوروپاتی اعصاب کرانیال مراجعه می کند. دیس آرتری، دیسفاژی، اختلال بینایی، حرکتی و شناختی رخ می دهد(۹).
تشخیص آزمایشگاهی:

$$OG = O_c - O_m$$

$$O_c = \frac{Na^+ + BUN + Glucose}{0.93} \quad (SI \text{ unit})$$

برای تبدیل به mg/dl ، BUN به ۲/۸ و Glucose به ۱۸ تقسیم می شوند. میزان نرمال OG، ۱۰-۱۵ می باشد. به ازای هر ۱/۶ mmol/lit (0.1 gr/lit) ، OG به میزان ۲ عدد افزایش می یابد. نرمال AG بین ۱۶-۱۲ mmol/lit می باشد. تشخیص افتراقی های افزایش AG زیاد هستند بنابراین در غیاب هیپوتانسیون، دیابت، تشنج و الکلیسم ارزش اختصاصی AG افزایش می یابد. در شرایط مصرف همزمان اتانول و یا خوردن برومید ممکن است AG نرمال باشد. مشخصه (Hallmarks) مسمومیت با EG، افزایش زودرس OG و سپس افزایش AG می باشد. نرمال بودن OG مسمومیت را رد نمی کند. نرمال بودن AG در ابتدا نیز مسمومیت را رد نمی کند. در هر فرد مسموم با تغییر وضعیت هوشیاری و افزایش AG باید به مسمومیت با EG شک کرد. در تفسیر آزمایشگاهی بسیار دقت کنید چون مداخلات آزمایشگاهی ممکن است افزایش اسید گلیکولیک را بعنوان افزایش اسید لاکتیک تفسیر کند(۱). اگر بیماران LP شوند در نمونه CSF آنها گلبول سفید، گلبول قرمز، پروتئین، گرانوکروما و فشار بالا ممکنست مشاهده شود. حضور کریستال های اگزالات کلسیم مونوهیدرات (Whewellite) و یا دی هیدرات (weddelite) در ادرار، مشخصه آسیب کلیوی EG میباشد(۷،۱). کریستال ها ۸-۴ ساعت بعد از خوردن ظاهر می شوند و ممکن است در حضور نارسایی کلیه تا ۱۰ روز پایدار بمانند. برای دیدن کریستال ها نیاز به میکروسکوپ با نور پلاریزه و تکرار آزمایش ادرار است. SG ادرار نیز کاهش می یابد. عدم حضور کریستال ها تماس با EG را رد نمی کند. تشخیص قطعی مسمومیت، اندازه گیری غلظت پلاسمایی EG می باشد که در فاز زودرس بعد از خوردن (early) با توجه به میزان خورده شده، بالا خواهد بود و در فاز دیررس (late) میزان آن کاهش خواهد یافت. شدت مسمومیت با سطح EG رابطه ندارد بلکه با سطح کاهش یافته بی کربنات، افزایش AG، افزایش اسید گلیکولیک رابطه دارد. روش انتخابی برای اندازه گیری غلظت اتیلن گلیکول، روش GC می باشد

(GC with flame ionization detection). تعدادی داروهای وریدی حاوی پروپیلن گلیکول مثل دیازپام، فنی توئین ممکن است نتایج مثبت کاذب ایجاد کنند. بنابراین تایید تشخیص با اسپکترومتری توده ای (MS^1) لازم است (۱). هیپوکلسمی (یک سوم موارد)، تغییرات EKG بصورت QT طولانی، CPK بالا و لکوسیتوز (۴۰۰۰۰-۱۰۰۰۰) نیز مشاهده می شود.

درمان: استراژی درمان شبیه متانول و در جهت جلوگیری از ایجاد و یا جذب متابولیت های فعال است. (۷،۹)

۱- اقدامات حمایتی پایه: ABC، رفع سایر علل احتمالی کاهش هوشیاری، کنترل تشنج با بنزودیازپین ها، شاید فنی توئین در درمان تشنج استفاده شود. کلسیم وریدی در هیپوکلسمی علامت دار تجویز می شود (فلج عضلانی، تنانی، تشنج). ویتامین B6 یا پیریدوکسین با دز $mg\ IV\ 500$ هر ۶ ساعت بیش از دو روز برای تحریک تبدیل گلی اگزالات به گلیسین و تیامین با دز $mg\ IV\ 100$ هر ۶ ساعت بیش از دو روز برای افزایش تبدیل گلی اگزالات به $\alpha\text{-OH-}\beta\text{-Ketoadipate}$ ممکن است تجویز شوند. این دو، کوفاکتورهای متابولیسم EG هستند.

۲- انفوزیون بی کربنات سدیم: برای اصلاح اسیدوز متابولیک، افزایش دفع کلیوی گلیکولات، مهار رسوب کریستال های اگزالات کلسیم کاربرد دارد (۱).

۳- آنتی دوت ها:

الف- فمپیزول (4MP): اگر در فاز زودرس (early) تجویز شوند از آسیب کلیوی جلوگیری می کند. برای تجویز داخل وریدی، باید در ۱۰۰ سی سی $NaCl\ 0.9\%$ یا D_5W بیش از ۳۰ دقیقه انفوزیون شود. متابولیسم آن کبدی و بطور کامل می باشد یعنی دفع آن کامل است. سه متابولیت دارد. به نظر می رسد در غلظت خونی $10\ \mu mol/Lit$ کفایت درمانی داشته باشد. در غلظت های درمانی دفع آن وابسته به دز، غیرخطی، با متابولیسم عبور مرحله صفر و با سرعت $4-15\ mmol/L$ در ساعت می باشد. این دارو ADH را بلوک می کند ولی دزهای تکراری آن باعث القاء آنزیم $cyp2E1$ و در نهایت افزایش سرعت دفعی خود می شود یعنی توانایی القاء متابولیسم خودش را بعد از ۴۸ ساعت درمان دارد. بنابراین دز افزایشی $15\ mg/Kg$ در بیماران تحت درمان بالای ۴۸ ساعت اخیراً توصیه شده است. دز اثر رژیم درمانی آن در درمان مسمومیت با EG متفاوت است.

روش تجویز خوراکی و یا وریدی است. بعد از ۴۸ ساعت دز 15 mg/Kg تجویز می شود تا سطح پلاسمائی، 20 mg/dl ایجاد و بیمار بدون علامت شود و اسیدوز رفع شود. تنظیم دز در رژیم آمریکایی ربطی به غلظت EG ندارد، در حالی که در رژیم اروپایی بر اساس غلظت پلاسمائی EG، دز فمپیزول تعریف و مشخص شده است. با توجه به اینکه فمپیزول از طریق دیالیز دفع می شود، در شرایط همودیالیز دو رژیم وجود دارد :

- توصیه شده است که فاصله (interval) تجویز دارو از ۱۲ ساعت به ۴ ساعت تقلیل پیدا بکند.
- توصیه شده است در طول مدت دیالیز، بعد از تجویز دز بارگیری، دارو باید بصورت انفوزیون تجویز شود $(1-1.5 \text{ mg/kg/h})$. به نظر می رسد روش دوم قابل قبول تر می باشد.
- کنتراندیکاسیون های تجویز فمپیزول شامل موارد زیر است :

- حاملگی

- سابقه آلرژی قبلی به مشتقات پیرازول (مثل فنیل بوتازون)

خوردن اتانول قبل از فمپیزول، کارایی آن را کاهش نمی دهد. اتانول، متابولیسم فمپیزول را به تاخیر می اندازد و باعث افزایش غلظت خونی آن می شود. با توجه به موثر بودن آن، توصیه شده است از فمپیزول بعنوان آنتی دوت خط اول در درمان استفاده شود (۱) البته در صورت استفاده از آن نباید اندیکاسیون همودیالیز تغییر کند (۷).

اندیکاسیون های شروع درمان در مسمومیت با EG (ترجیحاً تجویز فمپیزول) به صورت زیر است :

- شرح حال خوردن EG

- مسمومیت همراه با کاهش هوشیاری، آتاکسی، تکلم بریده بریده یا معاینه نورولوژیک فوکال در یک فرد مست بدون بوی اتانول یا فقدان اتانول در خون

- اسیدوز متابولیک غیر قابل توجیه با $AG < 16$ و $OG < 15$ یا

- وجود کریستال های اگزالات کلسیم در ادرار یا ادرار فلورنس در زیر لامپ wood باشد.

- غلظت $EG < 0.2 \text{ gr/lit}$ (۱،۷)

ب- اتانول : اتانول یک سوبسترای رقابتی ADH می باشد که می تواند متابولیسم کبدی EG را در غلظت $150-100 \text{ mg/dl}$ مهار کند. با تجویز اتانول نیمه عمر دفعی اتیلن گلیکول ۱۷ ساعت است در حالی که با HD فقط ۲/۵ ساعت می باشد. رژیم توصیه شده به صورت $0.7-0.6 \text{ g/kg}$ دز بارگیری اتانول ۵۰٪ با دز نگهدارنده 110 mg/Kg/h (دز ۶۶ در غیر الکلی، دز ۱۵۴ در الکلی) اتانول ۲۰٪ و یا

بیشتر تجویز می‌شود. درمان با اتانول ادامه داده شود تا غلظت پلاسمایی EG کمتر از ۰/۲ g/lit برسد یا قابل شناسایی نباشد. غلظت پلاسمایی EG باید هر ۱-۲ ساعت پایش شود. امروزه استفاده از اتانول محدود به زمانی است که فمپیزول در دسترس نباشد یا مصرف آن کنترااندیکه باشد. دز درمانی اتانول به صورت ذیل می‌باشد (۱):

محلول خوراکی ۰/۴۳٪ (حین دیالیز دز ۲ برابر شود):

غیرالکلی ها : 1.8 cc/kg stat then 0.2 cc/kg/h

الکلیک ها : 1.8 cc/kg stat then 0.5 cc/kg/h

محلول تزریقی وریدی ۱۰٪ (حین دیالیز دز ۲ برابر شود):

غیرالکلی ها : 7.6 cc/kg stat then 0.8 cc/kg/h

الکلیک ها : 7.6 cc/kg stat then 2 cc/kg/h

۴- هموددیالیز (متناوب):

اندیکاسیون ها :

۱- PH کمتر از ۷/۱

۲- افت PH شریانی بیش از ۰/۰۵ با یک PH خارج از محدود نرمال با وجود انفوزیون بی کربنات سدیم

۳- عدم توانایی برای نگه داشتن PH شریانی بالای ۷/۳ با وجود انفوزیون بی کربنات

۴- کاهش غلظت بی کربنات بیش از ۵ mmol/lit با وجود درمان با بی کربنات

۵- افزایش کراتینین سرم بیش از ۹۰ mmol/lit

۶- غلظت پلاسمایی اولیه EG بزرگتر یا مساوی ۵۰ mg/dl

۷- وجود علائم نفروتوکسیسیته (۱،۷)

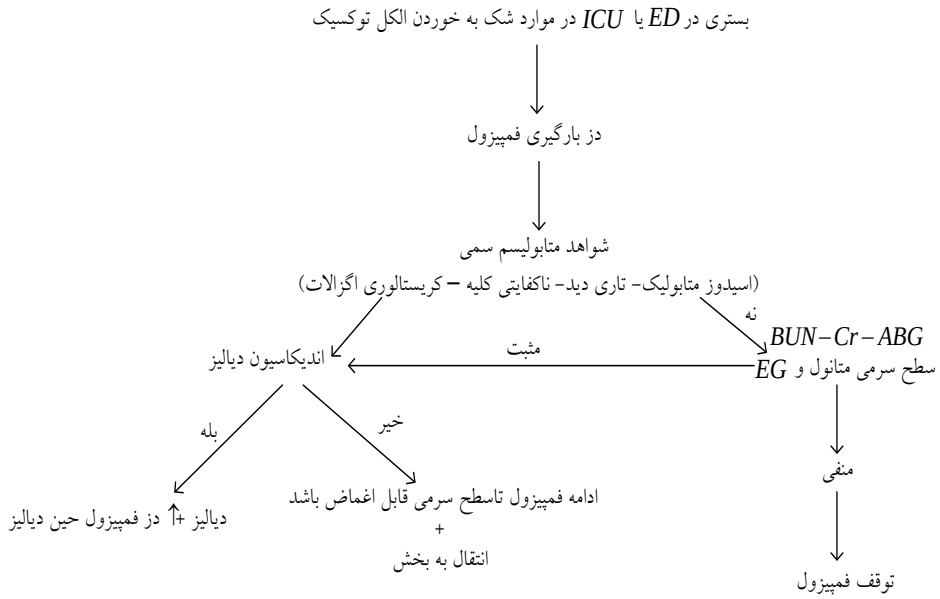
طبق روش قدیمی، پایان دیالیز زمانی است که غلظت پلاسمایی اتیلن گلیکول به کمتر از ۲۰ mg/dl برسد یا صفر شود و یا اسیدوز رفع شود (۷). اخیراً یک روش ساده برای تخمین زمان دیالیز طراحی شده است. زمان دیالیز مورد نیاز (RDT) برای رسیدن غلظت توکسین به ۵ mmol/lit به صورت فرمول زیر است :

$$RDT(h) = \left[-TBW(L) \times L_n \left(\frac{5}{\text{غلظت اولیه توکسین}} \right) \right] / \frac{mmol}{L} / 0.06K (ml/min)$$

K : ۸۰٪ کلیرانس اوره مایع دیالیز ساخت هر کارخانه

استفاده از HD باید بر اساس ناکفایتی کلیه یا اسیدوز متابولیک شدید باشد تا این که فقط براساس غلظت سرمی بیش از ۵۰ mg/dl به تنهایی تصمیم گرفته شود. معیارهای توصیه شده بر اساس اسیدوز متابولیک قابل ملاحظه (PH < 7.25)، نارسایی کلیه، عدم تعادل الکترولیت ها که به درمان جواب نمی دهند و بدتر شدن علائم حیاتی علی رغم اقدامات حمایتی شدید، می باشند. قبل از دسترسی به فمپیزول، تکرار HD بعلت انتشار مجدد EG تا ۱۲ ساعت بعد از قطع آن توصیه شده بود. اگر میزان سطح اسید گلیکولیک اولیه بیش از ۱۰ mmol/lit باشد بیانگر نارسائی حاد کلیوی است. غلظت اسید گلیکولیک بیشتر از مقدار ۸ mmol/lit مشخصه شروع اولیه HD می باشد (۱).

الگوریتم درمان بیماران مسموم با متانول یا اتیلن گلیکول



ایزوپروپانول (Isopropanol)

یک الکل توکسیک که نسبت به متانول و اتیلن گلیکول سمیت کمتری دارد. مدت اثر و میزان دپرشن CNS دو برابر اتانول ایجاد می‌کند. جذب کامل آن در عرض ۲ ساعت از دستگاه گوارش انجام می‌شود. متابولیسم کبدی (۸۰٪) دارد. میزان حجم انتشار این الکل 0.7 L/Kg است. حداکثر غلظت سرمی ۱۲۰-۳۰ دقیقه بعد از خوردن ایجاد می‌شود. در محلولهای پوستی، دهان شویه‌ها، پاک‌کننده‌ها و الکل مورد استفاده در موارد جراحی (rubbing) یافت می‌شود. اسیدوز قابل توجه ایجاد نمی‌کند (شبیه اتانول). توسط ADH به استون تبدیل می‌شود که متعاقب تولید آن سمیت ریوی و کلیوی ایجاد می‌شود (۱،۷). دز کشنده آن بین ۲۴۰-۱۵۰ سی سی است گرچه افرادی با خوردن یک لیتر هم زنده مانده‌اند (۹).

علائم بالینی: مشخصه این مسمومیت ایجاد کتونمی و کتونوری بدون هیپرگلیسمی و گلوکوزوری همراه با افزایش OG است (AG نرمال است). حضور کتون عامل افتراقی آن از سایر الکلها است. مسمومیت آن شبیه اتانول است با این تفاوت که میزان دپرسیون CNS طولانی‌تر و عمیق‌تر است. درسمیت شدید هیپوتانسیون، دپرسیون تنفسی و کوما ی زودرس ایجاد می‌شود. خطر ایجاد خونریزی گوارشی، هیپوگلیسمی، اختلال کبدی و کلیوی و رابدومیولیز نیز وجود دارد. اگر بوی میوه ای استون استشمام شد باید به مسمومیت با آن شک کرد (۷). همچنین آنمی همولیتیک و نیز RTA ممکن است دیده شود (۱).

تشخیص: تشخیص با شرح حال + معاینه بالینی + تست‌های آزمایشگاهی است. غلظت خونی این الکل با GC قابل اندازه‌گیری است. در غلظت $50-100 \text{ mg/dl}$ مسمومیت ایجاد می‌شود. در غلظت سرمی 150 mg/dl ، کوما و در غلظت 450 mg/dl ، دپرشن قلبی ایجاد می‌شود. حضور و یا عدم حضور در اثبات و یا رد تشخیص کمک‌کننده نیست. هر 1 mg/dl ایزوپروپانول یا استون می‌تواند باعث افزایش اسمولالیتی سرم به میزان 17 mOsm/Kg شوند. استون سرم بعد از ۳۰ دقیقه از خوردن و استون ادرار بعد از ۳ ساعت از خوردن قابل شناسایی هستند. فقدان استون رد کننده مسمومیت است مگر اینکه فرد همزمان اتانول خورده باشد (۱). می‌تواند نارسائی کلیوی کاذب (افزایش کراتینین با BUN نرمال) ایجاد شود. به ازای هر 100 mg/dl ، به اندازه 1 mg/dl کراتینین افزایش می‌یابد که کاذب است (۹).

درمان :

۱- اقدامات حمایتی

۲- لاواژ معده : فقط زمانی که فرد مقادیر زیادی الکل مصرف کرده باشد و بلافاصله مراجعه کرده باشد انجام شود. در بقیه موارد لاواژ جانی ندارد.

۳- بررسی سایر علل در حضور اسیدوز

۴- همودیالیز : در شرایط اختلال همودینامیک شدید، هیپوتانسیون مقاوم به درمان، سطح خونی الکل بالای 400 mg/dl اندیکاسیون دارد (۱،۷). دیالیز صفاقی کمتر موثر است (۹).

ترخیص : افرادی که لتارژیک هستند و افت هوشیاری طول کشیده دارند باید بستری شوند. افرادی که بعد از ۸-۶ ساعت تحت نظر بودن، بدون علامت باشند باید مرخص شوند (۷).

اپیوئیدها (Opioids)

اپیوم یا تریاک از گیاه خشخاش (*Papaver Somniferum*)، استخراج شده است (۱). بیشترین کاربرد بالینی آنها در کنترل درد است (۴). دو آندوژن با خاصیت شبه مورفین وجود دارد: مت‌انکفالین، لوآنکفالین (۱). آپیات (opiate) به همه آلکالوئیدهای طبیعی مشتق شده از تریاک اطلاق می‌شود مثل مورفین، مونو استیل مورفین، کدئین، کدتیلین، فُل کدین، تبائین، نوسکاپین. ولی اپیوئید (opiod)، به همه داروهای طبیعی و مصنوعی با خاصیت شبه مورفین اطلاق می‌شود و یا به داروهایی که با واسطه اتصال به گیرنده‌های اپیوئید عمل می‌کنند (۴). امروزه یک تعداد آلکالوئیدهای طبیعی از گیاه خشخاش استخراج می‌شوند که شامل مورفین، کدئین (متیل مورفین)، تباین (thebaine)، پاپاورین، نوسکاپین هستند (۱). از نظر فارماکولوژی اپیوئیدها به سه گروه شایع تقسیم می‌شوند:

- ۱- ترکیبات آندوژن: آندروفرین، انکفالین، نئوآندروفرین، دینورفین
 - ۲- ترکیبات اگزوژن طبیعی: ترکیبات مشتق شده از خشخاش همچون مورفین یا مشتق شده از پوست قورباغه‌های آمریکای جنوبی مثل دلتورفین (Deltorphine) با توانایی اتصال به گیرنده δ هستند.
 - ۳- ترکیبات صناعی: از نظر ساختمانی به ۵ گروه یا کلاس تقسیم می‌شوند:
- الف- Morphine: تنها فراورده آن Levorphanol می‌باشد.
- ب- Phenylpiperidines: مپریدین، دیفنوکسیلات، لوپرامید، فتانیل، سولفتانیل، آلفتانیل، رمی فتانیل

ج- Benzomorphans: پنتازوسین

د- Methaclones: متادون، پروپوکسی فن

ه- Propionanilides (۱)

تعدادی آنتاگونیست‌های پارشیل اپیوئید وجود دارند: پنتازوسین، نالbufین، بوپرنورفین، مپتازینول. با تغییرات اندکی در ساختمان شیمیایی ترکیبات اپیوئید می‌توان یک آگونیست را به آنتاگونیست تبدیل کرد مثل نالورفین که از مورفین مشتق شده است و یا نالوکسان و نالتروکسان که از اکسی مورفون مشتق شده‌اند. اپیوئیدهای صناعی رامیتوان به دو زیر گروه تقسیم کرد:

- ۱- ملکول‌های غیر پپتیدی: که شامل مشتقات مورفین می‌باشد (هروئین، بوپرنورفین، متادون، اتورفین)
- ۲- ملکول‌های شبه پپتیدی (۱)

بین رسپتورهای اپیوئید و سایر رسپتورها تداخل وجود دارد (۷). تغییرات خلق (mood) ناشی از اپیوئیدها بعلت اثرات مسیر دوپامینرژیک می باشد مثل یوفوریا. علت ایجاد ریژیدیتی ناشی از دزهای بالای فنتانیل، بلوک رسپتور دوپامین در عقده های قاعده ای می باشد و یا ناشی از تحریک گیرنده های δ اپیوئید یا α_2 آدرنرژیک است (۱). بلوک رسپتور μ باعث ایجاد اثرات آنالژژیک مورفین می شود. مورفین و مپریدین در یک سوم موارد باعث آزاد سازی هیستامین از ماست سل ها میشوند (۷). اثرات اندوکراین آن شامل مهار $GnRH^1$ ، کاهش FSH^3 , LH^2 و $ACTH^4$ و β -آندروفین است. آزاد سازی ADH^5 نیز کاهش می یابد. خطر ایجاد هیپوتانسیون، برادیکاری و هیپوتانسیون ارتوستاتیک وجود دارد. اپیوئیدها ممکن است اثرات مستقیم روی سلول های ایمنی از طریق گیرنده δ داشته باشند (هدف درمانی). اثرات ایمونوساپرسیو از طریق گیرنده μ ایجاد می شود. مورفین فعالیت لنفوسیت های کشنده (Killer lymphocyte) و لکوسیت های PMN^6 را کاهش می دهد. مکانیسم وابستگی و تولرانس مربوط به رسپتور مورفین و $NMDA^7$ می باشد. تولرانس زمانی گفته می شود که اثرات دارو ناشی از درمان طولانی مدت، کاهش می یابد و نیاز به افزایش دز برای رسیدن به اثرات قبلی است. وابستگی زمانی اطلاق می شود که با قطع ناگهانی اپیوئید، علائم سندرم ترک ظاهر شود. اعتیاد زمانی گفته می شود که فرد بعلت تغییرات رفتاری مجبور به استفاده از اپیوئید باشد و یک احساس نیاز برای تهیه و استفاده داشته باشد (۱).

رسپتورهای اپیوئیدی:

μ (مورفین ، متادون):

μ_1 : آنالژژی فوق نخاعی و محیطی، یوفوریا، آزاد سازی پرولاکتین، سداتیو

μ_2 : آنالژژی نخاعی، دپرن تنفسی، وابستگی بدنی، اثرات گوارشی، خارش، برادیکاری، آزاد سازی

دوپامین و هورمون رشد

1- Gonadotropin-releasing hormone

2- Luteinizing-hormone

3- Follicle-stimulating hormone

4- Adrenocorticotrophic hormone

5- Antidiuretic Hormone

6- Polymorphonuclear

7- N-methyl-D-aspartate

K (دی نورفین): K_1 : آنالژزی نخاعی، میوز، دیورز K_2 : دیس فوریا، روان پریشی K_3 : آنالژزی فوق نخاعی **δ (تنظیم عملکرد رسپتور μ و سیستم دوپامیزژیک):** δ_1 : آنالژزی نخاعی و فوق نخاعی، مهار آزادسازی دوپامین δ_2 : آنالژزی فوق نخاعی (۱،۴)

لورفانول و اتورفین، آگونیست‌های غیراختصاصی سه رسپتور اپیوئید هستند در حالی که نالوکسان و نالتروکسان آنتاگونیست‌های غیراختصاصی این سه رسپتور می‌باشند. رسپتور μ_1 در ماده خاکستری، هسته رافه ماگنوس و لوکوس سرلئوس مسئول ایجاد آنالژزی فوق نخاعی می‌باشد. رسپتور μ_2 مسئول ایجاد عوارض جانبی اپیوئیدها است. رسپتور δ آنالژزی نخاعی خصوصاً تحریکات حسی و حرارتی را انجام می‌دهد. انکفالین و دینورفین متعلق به این گروه‌اند. همچنین می‌تواند دپرسیون تنفسی نیز ایجاد کند. همه این رسپتورهای اپیوئید متعلق به خانواده پروتئین G اتصال می‌باشند. به هر حال اختلافات مهم در سگمان‌های داخل سلولی و خارج سلولی وجود دارد که اختلاف در اجزاء اتصال آنها را تعیین می‌کند. فعالیت انتخابی در رسپتورها به شرح زیر است:

- مورفین، متادون، فنتانیل (μ)
 - اتورفین (هر سه رسپتور)
 - سولفتانیل (هر سه رسپتور با ارجحیت μ)
 - بوپرنورفین (خاصیت آگونیست، آنتاگونیست دارد ولی آگونیست پارشیل رسپتور μ می‌باشد)
 - نالورفین و پنتازوسین نیز خاصیت آگونیست - آنتاگونیست دارند (۱).
- مکانیسم‌های مختلف انتقال ژنی سلولی به نوع رسپتور بستگی ندارد بلکه به محل آن بستگی دارد. پروتئین G شامل سه زیر مجموعه γ, β, α می‌باشد. زیر مجموعه $\beta\gamma$ از محل خود آزاد می‌شود و قادر است سیستم‌های اثرگذار را شامل فسفولیپاز C، آدنیلات سیکلاز و سایر کانال‌ها و پروتئین‌های ناقل را فعال کند. مکانیسم اصلی انتقال سیگنال پست سیناپسی، بر اساس مهار آدنیلات سیکلاز و با واسطه پروتئین G مهاری (Gi) و همراه با رسپتورهای اپیوئیدی $\gamma \mu \alpha$ می‌باشد. باز شدن کانال پتاسیم ناشی از تحریک رسپتور اپیوئیدی می‌تواند منجر به کاهش هیپرپلاریزاسیون غشایی و کاهش

تحریک نورونی شود. بر روی غشاء پره سیناپسی، فعال شدن رسپتور اپیوئیدی همراه با بسته شدن کانال کلسیم (N-type)، منجر به کاهش غلظت کلسیم داخل سلولی در پایانه سیناپس می شود و کاهش آزاد سازی نوروترانسمیتر را در بر خواهد داشت. زیست دست یابی اپیوئیدها در صورت مصرف خوراکی بعلت مکانیسم عبور اول کاهش می یابد. البته در انواع مختلف اپیوئیدها این میزان متفاوت است (۲۵٪ در مورفین، ۶۰٪ در کدئین). در بوپرنورفین مکانیسم عبور اول بعد از تجویز خوراکی زیاد است ولی در تجویز زیرزبانی (SL^1)، زیست دست یابی حدود ۵۰٪ خواهد داشت. میزان خاصیت اتصال به پروتئین های پلازما نقش حیاتی در فارماکودینامیک اپیوئیدها بازی می کند. این میزان، ۷٪ در کدئین و بیش از ۹۰٪ در متادون و بوپرنورفین دیده می شود. کاهش میزان آلبومین و سایر پروتئین های سرم، باعث افزایش میزان آزاد اپیوئید و سمیت آن می شود. تغییر در PH سرم می تواند خاصیت اتصال پروتئینی اپیوئیدها را تغییر دهد. هروئین (دی استیل مورفین) سریعتر از متابولیت هایش به مغز می رسد که این موضوع اثر بالقوه اعتیاد آوری هروئین را توجیه می کند. متابولیسم اپیوئیدها اصولاً کبدی است. سیتوکروم P450 یک پارامتر اصلی در ایجاد کارآیی یا مسمومیت اپیوئیدها می باشد. دفع اپیوئیدها، ۹۰٪ از طریق کلیه ها صورت می گیرد. تست تشخیصی که بطور روتین استفاده می شود تعیین اپیوئیدها و متابولیت های آن در ادرار است.

حضور ۶- مونواستیل مورفین (6-MAM) در ادرار بیانگر مصرف اخیر هروئین است بنابراین نارسایی کلیه و کبد منجر به تجمع این ترکیبات می شود. افزایش متابولیسم کبدی با فنی توئین می تواند باعث کاهش فعالیت (متادون) و یا افزایش متابولیت های توکسیک (نورمپیدین) شود. تداخل اثر بوپرنورفین و بنزودیازپین می تواند کشنده باشد. بوپرنورفین از طریق متابولیسم کبدی متابولیت فعال غالب نورپرنورفین تولید می کند (۱).

علائم بالینی مسمومیت :

۱- CNS : دپرسیون مغزی و افت هوشیاری عارضه عمده آنست (۴). دز ۵-۱۰ mg مورفین اثر آنالژزیک بدون تغییر خلق و بدون تغییر سطح هوشیاری ایجاد می کند. تهوع مکرراً ایجاد می شود درحالی که استفراغ گاهگاهی بوجود می آید. تکلم بریده بریده و عدم همکاری قابل ملاحظه حرکتی معمولاً رخ نمی دهد (۱). همه بیمارانی که اپیوئید مصرف کرده اند دچار میوز نمی شوند. افرادی که مپیدین و پروپوکسی فن بطور منظم دریافت می کنند دارای اندازه مردمک نرمال هستند. پنتازوسین نیز

میوز ایجاد نمی‌کند (۷). در افرادی که داروهای ترکیبی استفاده می‌کنند اندازه مردمک بسته به غالب بودن داروی ترکیبی متفاوت است مثل هروئین و کوکائین (Speedball)، اسکوپولامین و هروئین، دیفنوکسیلات، مواد ناخالص تقلبی (adulterants) (۱). در شرایط هیپوکسی مغزی و مصرف سایر داروهای همراه می‌توان میدریاز مشاهده کرد (۷). در این شرایط تشنج دیده می‌شود: هیپوکسی، نوزادان، مپریدین، ترامادول، پروپوکسی فن (۴).

۲- تنفسی: ناشی از اثر بر روی رستپور μ_2 است. در نتیجه هیپرکاپنه و هیپوکسی ایجاد می‌شود (۴). حداکثر اثر دپرسن تنفسی مورفین ۷ دقیقه بعد از تجویز وریدی و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز عضلانی دارو می‌باشد (۱).

۳- کاردیواسکولار: هیپوتانسیون خفیف ایجاد می‌کنند (۴) ولی هیپوتانسیون ارتوستاتیک قابل ملاحظه ایجاد می‌کنند. علت ایجاد هیپوتانسیون، آزاد شدن هیستامین می‌باشد. ترکیب H_1 و H_2 بلوکر برای اصلاح اثرات همودینامیک ناشی از اپیوئیدها موثر است. مپریدین حداکثر و فنتانیل حداقل اثر آزاد سازی هیستامین را دارند (۱). بیشترین عوارض قلبی ناشی از پروپوکسی فن است (۴).

۴- گوارشی: تهوع و استفراغ ناشی از رستپور دوپامین (D2) در CTZ^1 ناحیه مدولا، یبوست ناشی از رستپور μ (۱)

۵- کاهش شنوایی حسی - عصبی پیشرونده در مصرف هیدروکدون

۶- ادراری تناسلی: احتباس ادراری، نفروپاتی افراد هروئینی بصورت آمیلوئیدوز و گلوMERULOSCLEROSIS

۷- متابولیک: هیپوگلیسمی و هیپوترمی با مکانیسم ناشناخته (۹)

اپیوئیدهای خاص:

هروئین: ۵-۲ برابر اثر آنالژژیک بیشتر از مورفین دارد. خلوص هروئین خیابانی کمتر از ۵۰٪ می‌باشد. کیسه های آن ۲۵ گرمی است. خلوص آن و همچنین مواد اضافه شونده ناخالص (adulterants) در آن نقش مهمی در پیامد و عوارض مصرف کننده های هروئین بازی می‌کنند. فرم نمک هیدروکلراید آن بصورت پودر سفید یا بژ مانند می‌باشد که حلالیت بالای آن در آب سبب شده است که بصورت وریدی تزریق شود. هروئین پایه اغلب رنگ قهوه ای یا سیاه دارد و قابلیت حل شدن در آب را ندارد و با حرارت به مایع تبدیل می‌شود. سپس بصورت وریدی می‌تواند تجویز شود. ابتدا هروئین در یک قاشق

حرارت داده می شود. سپس از یک فیلتر سیگار یا پنبه ای عبور می کند و در سرنگ کشیده می شود. فیلتر یا پنبه برای استخراج داروهای اضافی جوشانده می شود. سپس بصورت وریدی یا زیرجلدی (Skin popping) تزریق می شود. بعضی از افراد به دنبال تزریق دچار تب خفیف، لکوسیتوز می شوند که به آن تب ناشی از پنبه (Cotton fever) گفته می شود که علت آن باکتری می ناشی از تزریق انتروباکترآگلومرانس موجود در پنبه یا فیلتر سیگاری باشد. هروئین ممکنست از راه بینی (Snort) بوسیله استنشاق ذرات حرارت داده شده، مصرف شود. به این استنشاق بخارات حرارت داده شده، شکار اژدها (chasing the dragon) یا دمیدن چینی (chinese blowing) گفته می شود. نیمه عمر آن ۵-۱۵ دقیقه است. ابتدا در کبد و پلاسما داستیله می شود و سپس بصورت کونژوگه از طریق ادرار دفع می شود. دز کشنده هروئین با غلظت سرمی مورفین بین $1/8 - 1/4 \mu\text{g}/\text{cc}$ همراهی داشته است. نتیجه ایجاد لکوانسفالوپاتی اسفنجی پیشرونده است. علائم آن بصورت زیر است:

۱- بی قراری حرکتی، بی تفاوتی، حرکات پرشی، صحبت کردن آرام (سودوبولبار)، آتاکسی، کندی در سخن گفتن

۲- بدتر شدن علائم مخچه ای بعد از ۴-۲ هفته بصورت اختلال راه رفتن، رفلکس های هیپراکتیو، تتراپلژی یا همی پلژی هیپرتونیک، ترمور سرو شانه، حرکات کره

۳- پیشرفت علائم ۴-۲ هفته بعد منجر به ایجاد اسپاسم، تعریق شدید، تب مرکزی و کوری می شود. فلج اسپاستیک در نهایت منجر به هیپوتونی و آرفلکسی می شود. تعدادی بیماران دچار موتیسم می شوند. همه بیمارانی که به این مرحله برسند، می میرند که علت اختلالات تنفسی است. میزان مورتالیتی ۲۵٪ می باشد. آسیب حاد تنفسی حدود ۲ ساعت بعد از مصرف تزریقی و ۴ ساعت بعد از مصرف داخل بینی ایجاد می شود. مکانیسم ایجاد آن مولتی فاکتوریال است. مصرف هروئین می تواند اختلالات هدایت قلبی و دیس ریتمی ایجاد کند. ترکیب هروئین و کینین میتواند با دیس ریتمی، آمبلوپی و ترمبوسیتوپنی همراه باشد (۱).

کدئین (متیل مورفین) :

Tab. Codeine Phosphate 30mg (Max 120 mg/day)

موارد استفاده : ضد درد و سرفه (گروه C در حاملگی) (۲۴)

مورفین و کدئین تا ۷۲-۲۴ ساعت در ادرار ظاهر می شوند و فقط مورفین تا ساعت ۹۶ در ادرار قابل گزارش می باشد. اثرات آن بر روی CNS کمتر از مورفین است. میزان دز ۷۵۰-۹۰۰ mg کدئین

فسفات بصورت وریدی علائم شبه مسمومیت با هروئین ایجاد می‌کند. دز کشنده آن ۸۰۰ mg می‌باشد که در این حالت غلظت سرم ۰/۱۴-۴/۸ mg/dl خواهد بود (۱).

فتانیل : دو نوع محصول بصورت آمپول و برچسب پوستی دارد که در بیهوشی و کنترل درد مزمن کاربرد دارد (گروه C در حاملگی) (۲۴). قدرت آن ۱۰۰ برابر مورفین است. آنالوگ‌های آن همچون متیل فتانیل (china white) بعنوان داروی خیابانی دارای قدرت اثر ۶۰۰-۲۰۰ برابر مورفین هستند. این افراد بطور تپیک با حالت کوما و آپنه مراجعه می‌کنند. تجویز وریدی آن ایجاد رژییدی عضلانی و هیپوونتیلاسیون می‌کند. این حرکات شبیه تشنج هستند ولی در اصل تشنج نیستند و در حد میوکلونوس می‌باشند. فرم ترانس درمال آن نیمه عمر ۱۷ ساعته دارد (برخلاف فرم وریدی که ۴-۲ ساعت است) (۱). مدت اثر آنالژزیک آن یکساعت است (۷).

مپریدین : بصورت آمپول موجود است (25,50,100 mg) که از اثرات ضد درد آن استفاده می‌شود. مدت اثر آن ۴-۲ ساعت است (گروه B در حاملگی) (۲۴). یک داروی شایع جهت سوءاستفاده پرسنل پزشکی است. در کبد طی فرایند دمتیلاسیون به نورمپریدین تبدیل می‌شود که خاصیت تشنج‌زایی دارد. دفع از طریق ادرار است (۷). هر دو نوع متابولیسم ممکن است در خون یا سرم قابل ثبت باشند. خطرایجاد تشنج در شرایط ناکفایتی کلیه و یا در شرایط دزهای بالا و تکرار دزها حتی با وجود سالم بودن کلیه‌ها رخ می‌دهد (۱). در صورت ایجاد تشنج فرد باید ۴۸-۲۴ ساعت بستری و ارزیابی شود. تجمع دارو در نارسایی کلیه، افراد پیر، بدخیمی و آنمی داسی شکل رخ می‌دهد (۷). این دارو برداشت پره سیناپسی سروتونین را بلوک می‌کند (۱). بنابراین در ترکیب با MAOI خطر ایجاد سندرم سروتونین وجود دارد (۷). از آنالوگ‌های مپریدین می‌توان به ^۱MPPP و ^۲MPTP اشاره کرد. MPTP توسط MAOB به ⁺MPP در بدن تبدیل می‌شود که این محصول سلول‌های حاوی دوپامین در جسم سیاه را تخریب می‌کند. بنابراین MPTP در سوء مصرف دارو بصورت وریدی (IVDU or Frozen addicts) منجر به پارکینسونیسم شدید در صورت تکرار تزریق می‌شود (۱).

دیفنوکسیلات و لوپرامید :

Tab. Diphenoxylate (2.5 mg + 0.025 mg atropine) (C گروه حاملگی)

Tab. Loperamide 2 mg (B گروه حاملگی)

1- Desmethylprodine or 1-Methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine

2- 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine

اثرات ضد اسهال دارند (۲۴). دیفنوکسیلات از لحاظ ساختمانی شبیه پیریدین است (۱). ابتدا علائم آنتی کلینرژیک و سپس علائم شبه اپیوئیدی ظاهر می شود (۷). علائم ناشی از مصرف آنها ممکن است تاخیری، طول کشیده و عود کننده باشد. در شرایط مصرف با آنتی کلینرژیک و سمیت کبدی، متابولیت دیفنوکسین منجر به طولانی شدن نیمه عمر دارو می شود. لوپرامید نیز از نظر ساختمانی شبیه پیریدین می باشد و بسیار ایمن است (۱).

متادون :

Tab. (5,20,40 mg), Syr.(5,20 mg/cc), Amp.(5,10 mg IM)

در گروه C حاملگی قرار دارند. دفع آن از راه ادرار و متابولیت های آن از راه مدفوع می باشند (۲۴). حداکثر اثر پلاسمایی تا ۱۲ ساعت ایجاد می شود. نیمه عمر ۲۵ ساعته دارد. متادون و متابولیت های غیر فعال آن ممکن است در ادرار یا پلاسما قابل ثبت باشند. اثرات آنالژزیک، سداتیو، یوفوریا و دپرن تنفسی آن قابل مقایسه با دزهای مشابه مورفین می باشد. در یک فرد عادی دز ۴۰-۵۰ mg می تواند کوما و دپرن تنفسی ایجاد کند. دزهای پلکانی سریع متادون می تواند ایجاد حرکات کره آنتوئید (ناشی از افزایش آزاد سازی دوپامین) کند. متادون در دزهای خیلی زیاد می تواند Tdp ایجاد کند. در این بیماران متوسط دز روزانه متادون 283 ± 397 mg گزارش شده بود (۱). در دزهای درمانی هم می تواند باعث طولانی شدن QT شود (۴).

بوپرنورفین :

Sublingual Tab.(0.4,2,4 mg), Amp (0.3 mg)

در کنترل درد و درمان وابستگی اپیوم کاربرد دارد. مدت اثر ۶ ساعته دارد. در گروه C حاملگی جای دارد (۲۴). ۲۵-۵۰ برابر خاصیت آنالژزیک آن بیش از مورفین است. فرم زیرزبانی آن به خوبی جذب می شود. متابولیسم آن کبدی توسط آنزیم cyp3A4 به نوربوپرنورفین است. این ترکیب، آگونیست پارشیل μ و آنتاگونیست K می باشد. مدت اثر آن طولانی است گرچه می توان از دپرن تنفسی با تجویز زودتر نالوکسان جلوگیری کرد ولی بعد از تجویز این دارو، نالوکسان خاصیت آنتاگونیستی ضعیفی دارد (۱). دز مصرفی بوپرنورفین ۶-۱۶ mg روزانه برای درمان نگهدارنده وابستگی به اپیوئیدها می باشد. البته برای درمان اعتیاد به تریاک نیز به تصویب FDA رسیده است. مخلوط بوپرنورفین و نالوکسان تحت عنوان سابوکسان (suboxone) برای جلوگیری از سوءاستفاده و ریدی دارو طراحی شده است (۴). این

دارو جهت سم زدایی نیز کاربرد دارد. مکانیسم دقیق واکنش بین بوپرنورفین و بنزودیازپین که اغلب باعث مرگ و میر شده است، معلوم نمی باشد (۱).

پروپوکسی فن: از لحاظ ساختمانی شبیه متادون می باشد که می تواند تنها و یا بصورت ترکیبی با استامینوفن یا آسپرین باشد. جذب خوراکی سریع با حداکثر سطح سرمی در عرض یک ساعت دارد. متابولیسم کبدی با نیمه عمر ۱۲ ساعت و ۳۷ ساعت برای متابولیت هایش دارد (۱). پروپوکسی فن اثرات نوروتوکسیک (تشنج) و قلبی (اثرات اینوتروپ منفی و اثرات شبیه آنتی آریتمی کلاس IA، بلوک کانالهای سدیم، دیس ریتمی) دارد (۷) درحالی که نورپروپوکسی فن فقط کاردیوتوکسیک است. حداقل دز توکسیک آن ۱۰ mg/kg و سطح خونی کشنده آن ۲/۵-۰/۱ mg/dl می باشد (۱). در درمان آن نالوکسان بی تاثیر است (۷).

پنتازوسین :

Tab. Pentazocin (Talwin) 50 mg , Amp. 30 mg

در درمان درد متوسط-شدید کاربرد دارد. حداکثر دز خوراکی ۶۰۰ و دز تزریقی ۳۶۰ میلیگرم است. در حاملگی در گروه C قرار دارد (۲۴). اثرات آن شبیه مورفین است ولی فقط یک سوم قدرت آنالژژیک آن را دارد. با تجویز خوراکی حداکثر سطح سرمی تا یکساعت ایجاد می شود. متابولیسم کبدی دارد که متابولیت های آن قابل ثبت در سرم یا ادرار هستند (۱). دیس فوریا، هالوسیناسیون و اضطراب ناشی از آن بیش از سایر ترکیبات اپیوئیدی است که ناشی از اثر بر روی رسپتور σ است (۴). این دارو بصورت تزریقی در ترکیب با کپسول آبی آنتی هیستامین تری پلنمین (tripelennamine)، یک محصول خیابانی با نام Ts & blue ایجاد می کند. ترکیب خیابانی دیگر، مخلوط آن با متیل فنیدات است که در مصرف بیش از اندازه آن تنگی نفس، بیش تحریکی، تشنج و هیپرتانسیون دیده می شود. امروزه ترکیبات خوراکی آن حاوی ۰.۵ میلی گرم نالوکسان است. البته این نالوکسان غیر فعال است و علائم ترک ایجاد نمی کند. زمانی که پنتازوسین بصورت تزریقی استفاده شود، اثرات آن توسط نالوکسان خنثی می شود که باعث ایجاد سندرم ترک در افراد معتاد می شود. با توجه به طولانی بودن اثر آن بیش از نالوکسان، ممکن است دپرن تنفسی بصورت تاخیری ایجاد شود (۱).

دکسترومتورفان:

Syr/ Tab/Cap. 15 mg

داروی ضد سرفه با طول اثر ۶-۳ ساعت می باشد. در حاملگی در گروه C قرار دارد (۲۴). آنالوگ کدئین و ایزومرنوری لورفانول است. حداکثر سطح سرمی بعد از ۲.۵ ساعت و در موارد آهسته رهش بعد از ۶ ساعت ایجاد می شود. وابستگی ناشی از آن بیشتر روانی است تا جسمی. مصرف زیاد آن ایجاد افزایش میزان آگاهی حسی ادراک، تغییر زمان ادراک، یوفوریا، هالوسیناسیون بینایی می کند. مصرف طولانی مدت آن ایجاد مسمومیت با برومید می کند (۱). در ترکیب با MAOI ایجاد سندرم سروتونین می کند. واکنش بین دکسترومتورفان و رسپتور $5HT_2$ ایجاد دیس فوریا شبه فن سیکلیدین یا کتامین می کند (۱، ۴). این داروی متابولیسم کبدی با واسطه cyp2D6 به دکسترومتورفان تبدیل می شود. گاهی حرکات شبه دیستونی یا کره آنتونیو نیز گزارش شده است (۱).

ترامادول:

Tab. 50,100 mg – SR 100 mg , Amp. 50 mg

برای درد متوسط-شدید کاربرد دارد. حداکثر دز خوراکی ۴۰۰ و تزریقی ۶۰۰ میلیگرم است. مدت اثر ۷-۳ ساعته دارد. در گروه C حاملگی قرار دارد (۱۵). از لحاظ ساختمانی شبیه مورفین است ولی مکانیسم های اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی دارد. اثر آنالژزیک خود را بصورت مرکزی از طریق رسپتور μ بروز می دهد. در دز درمانی به نظر نمی رسد که اثر دپرنشن تنفسی قابل ملاحظه ای و یا اثرات کاردیوواسکولار داشته باشد. اثر آنالژزیک آن ناشی از بلوک برداشت سروتونین و نوراپی نفرین است که در سیناپس های راههای عصبی نزولی اثر می کند که باعث می شود پاسخ های درد در طناب نخاعی مهار شود (۱). خطر ایجاد هیپرتانسیون وجود دارد (۷). تشنج می تواند در دزهای درمانی نیز ایجاد شود. در ترکیب با SSRI^۱ ایجاد سندرم سروتونین می کند. لازم به ذکر است که اکثر اثرات آنالژزیک دارو، مربوط به اجزاء غیر اپیوئیدی دارو است (۱، ۴). مرگ و میر در دز ۵۰۰ میلیگرم گزارش شده است. نالوکسان اثر کمی روی آن دارد (۷).

بسته بند داخل بدن (Body Packers): به افرادی گفته می‌شود که بسته‌های حاوی مواد قاچاق و غیر قانونی را در بسته‌های بزرگ و به خوبی محکم پیچیده شده را از دستگاه گوارش بلعیده تا بدین طریق آنها را با عبور از مرزها به کشورهای دیگر انتقال دهند. اغلب میزان مواد در بسته‌ها ۱-۰/۵ کیلوگرم است. بیشترین محتوای بسته‌ها کوکائین یا هروئین است. در صورت پاره شدن بسته‌ها مسمومیت تهدید کننده حیات ایجاد می‌شود (۱، ۴).

بلع کننده داخل بدن (Body Stuffers): افرادی هستند که برای پیدا نشدن مواد مخدر، آنها را سریعاً می‌بلعند. با توجه به بسته بندی ضعیف، مواد به راحتی در سیستم گوارش قابل باز شدن هستند. پس خوردن مواد بصورت حاد و به میزان کم می‌باشد (۴).

تظاهرات بالینی: مشخصه آن تغییر وضعیت هوشیاری (AMS)، کاهش تعداد تنفس، میوز و کاهش حرکات روده ای می‌باشد. حضور این تریاد بیانگر مسمومیت با اپیوئید ها می‌باشد (۷). در این شرایط میوز دیده نمی‌شود: مپریدین، پروپوکسیفن، پنتازوسین، دکسترومتورفان، ترکیب مخدر با آنتی کلینرژیک ها یا سمپاتومیمتیک ها، هیپوکسی، هیپوتانسیون، اختلال ساختمانی CNS، دیفنوکسیلات (۱، ۷). دکسترومتورفان، کدئین، مپریدین می‌توانند افزایش تحریک پذیری CNS بصورت سندرم استوپور- دلیریوم مختلط ایجاد کنند. بیماران با مسمومیت با مپریدین می‌توانند تاکی پنه، دیس فوریا، ترمور، هالوسیناسیون، اسپاسم و گرفتگی عضلانی ایجاد کنند. افراد با مصرف دکسترومتورفان می‌توانند بی قراری و کلونوس ایجاد کنند. آسیب حاد ریوی (ALI) بعداز مصرف هروئین، متادون، کدئین، پروپوکسی فن، بوپرنورفین، نالبوفین ایجاد می‌شود (۱). معمولاً به دنبال سوء مصرف متادون و هروئین تاخیری است و تا ۲۴ ساعت ایجاد نمی‌شود (۷). افراد با ALI ناشی از هروئین فشار گوه ای مویرگ های ریوی (PCWP^۲) نرمال ولی فشار شریان ریوی (PAP^۳) بالا دارند در حالی که در مسمومیت با پنتازوسین PCWP، PAP، SVR^۴ (مقاومت عروق سیستمیک) هر سه بالا خواهند بود. علت مرگ ناشی از آزاد شدن کاتکول آمین آندوژن بصورت گذرا می‌باشد (۱). علت آن می‌تواند آسیب آلئولی ناشی از هیپوکسی و یا باروترومای با فشار منفی باشد یعنی ادم ریوی نوروژنیک و قلبی هر دو می‌توانند ایجاد شوند (۴). علائم ALI ناشی از هروئین تا ۳۶-۲۴ ساعت رفع می‌شوند. اگر علائم تنفسی بعد از

1- Acute Lung Injury

2- Pulmonary Capillary Wedge Pressure

3- Pulmonary Artery Pressure

4- Systemic vascular resistance

۴۸ ساعت پایدار باشند بیانگر پنومونی باکتریال یا آسپیراسیون می باشد و یا سایر علل همچون آتلکتازی، فیروز، برونشکتازی، بیماری گرانولوماتوز، پنومومدیاستن نیز مطرح می شود. تزریق مواد قلبی در داروهای خیابانی همچون تالک (منیزیم تری سیلیکات) می تواند کورپولمونل حاد، هیپرتانسیون ریوی، ترمبوز ریوی، ضایعات گرانولوماتوز در شریان های کوچک ریوی ایجاد کند (۱). علل تشنج در مصرف بیش از اندازه اپیوم شامل هیپوکسی شدید، هیپوتانسیون، دیس ریتمی، درگیری CNS (آبسه، SAH) واسکولیت، مواد قلبی، داروها (مپریدین، پروپوکسی فن، پنتازوسین، ترامادول) می باشد (۴). تشنج ناشی از مپریدین و پروپوکسی فن در افرادی که آنها را بطور مزمن مصرف می کنند و در افراد با نارسایی کلیه بیشتر ایجاد می شود. هیپرتانسیون در مصرف پنتازوسین دیده می شود. درگیری قلبی در هروئین و پروپوکسی فن بصورت تغییرات ST-T و T، فیبریلاسیون دهلیزی، بلوک درجه اول AV، QT طولانی، دیس ریتمی بطنی دیده می شود. سمیت با دیفنوکسیلات بعلت وجود آتروپین ممکن است بصورت سندرم بالینی بای فازیک باشد (سمیت تاخیری، طول کشیده، عود کننده). تشنج ناشی از ترامادول گذراست و دپرن تنفسی قابل ملاحظه غیر معمول است. رابدومیولیز و درنهایت نارسایی کلیه به دنبال مصرف بیش از حد هروئین وریدی، استنشاقی و داخل بینی ایجاد می شود البته می تواند به دنبال مصرف مواد قلبی نیز ایجاد شود. تزریق مزمن دارو می تواند باعث ایجاد گلومرولونفریت و آمیلوئیدوز کلیوی شود و همراه با عفونت های همزمان باکتریال باشد (۱).

درمان : ابتدا اقدامات حیاتی پایه انجام شود (ABC). نالوکسان در بازگشت سریع دپرسیون تنفسی - مغزی و کاهش نیاز به اینتوباسیون بعنوان آنتاگونیست اپیوم ها بسیار موثر است (۷). بعد از گرفتن علائم حیاتی، بلافاصله آلودگی زدایی گوارشی (GID) انجام شود. احتمال دارد تا چندساعت بعد از خوردن، بعلت کاهش حرکات روده بتواند موثر باشد. لاواژ معده در افراد بسیار بدحال، افرادی که به نالوکسان پاسخ نمی دهند، شک به مسمومیت چند دارویی باشد یا مسمومیت با دیفنوکسیلات توصیه می شود. به خاطر فاز جذبی طول کشیده، MDAC بالقوه مفیدخواهد بود گرچه فواید بالینی آن باید اثبات شود (۱). اپیکاک توصیه نشده است. داروی نالوکسان، آنتاگونیست خالص رقابتی هر سه گیرنده است. البته توانایی اتصال به گیرنده μ بیشتر است (۴). می تواند اثرات آنالژژیک، میوز، دپرن تنفسی، هیپورفلکسی و کاردیوواسکولار را برگشت دهد و در ختم استفراغ ناشی از اپیوم موثر باشد (۱). البته قبل از تجویز آن حتماً بیمار باید مهار فیزیکی شود (۸). هدف نهایی درمان با نالوکسان، ایجاد ونتیلاسیون

خودبخودی و رفلکس‌های با کفایت راه هوایی بدون ایجاد سندرم حاد ترک می باشد. نالوکسان در حاملگی، کتراندیکاسیون نسبی مصرف دارد چون باعث القاء زایمان زودرس می شود، ولی در شرایط دپرنشن شدید تنفسی باید تجویز شود. میزان دز توصیه شده در اطفال، 0.1 mg/kg تا 2 mg می باشد. برای اپیوئیدهای با قدرت بالا مثل فنتانیل و یا اپیوئیدهای با قدرت اتصال بیشتر برای گیرنده های K, δ مثل پنتازوسین و پروپوکسی فن، دزهای بیشتر از دز معمول نالوکسان ممکن است لازم باشد. تکرار دزهای بولوس نالوکسان بصورت وریدی تا میزان $20-10 \text{ mg}$ در شرایط ذیل باید مد نظر باشد:

- اگر شرح حال تماس با اپیوم مثبت می باشد

- اگر شک بالینی قوی بر اساس علائم وجود داشته باشد

- اگر پاسخ نسبی به دز اولیه نالوکسان ایجاد شده باشد

تکرار دزهای بولوس نالوکسان هر $60-20$ دقیقه ممکنست نیاز باشد. در افرادی که به نالوکسان پاسخ مثبت می دهند و نیاز به تکرار دزهای بولوس دارند (بعلت خطر عود دپرنشن تنفسی)، انفوزیون مداوم نالوکسان باید بررسی شود و مد نظر باشد. یک انفوزیون درمانی نالوکسان، از حاصل ضرب دز بولوس موثر نالوسان در عدد $6/1$ و اضافه کردن آن به یک لیتر نرمال سالین به دست می آید. سپس انفوزیون با سرعت 100 cc/h تجویز می شود (۱). می توان به صورت زیر نیز آمپول نالوکسان (0.4 میلی گرم) تجویز کرد:

الف- اگر بیمار دپرسیون CNS دارد:

معتاد است : $0.05 \text{ mg q3 min IV}$

معتاد نیست : 0.4 mg q3 min IV

ب- بیمار دپرسیون تنفسی دارد:

$2 \text{ mg q3 min (Max 10 mg)}$

دز دارویی که بیمار با آن به درمان جواب می دهد را دز بیداری گویند که دوسوم آنرا بصورت انفوزیون در ساعت ادامه می دهیم (۷). انفوزیون برای رسیدن به ونتیلاسیون خودبخودی مکفی بدون ایجاد سندرم ترک باید تیره شود و برای مدت $24-12$ ساعت ادامه داده شود. بیمار باید به ICU منتقل شود (۱). هدف اصلی درمان ایجاد ونتیلاسیون خودبه خودی باکفایت است نه بیداری کامل (۴). بعد از قطع درمان با نالوکسان، بیمار باید به مدت $4-2$ ساعت به دقت تحت نظر گرفته شود و از نظر عود دپرنشن تنفسی بررسی شود (۱). در مسمومیت با دیفنوکسیلات، پروپوکسی فن، پنتازوسین، فنتانیل و اکسی کدون نیاز

به دزهای بیشتری از نالوکسان است (۸). دز نالوکسان در آسیب حاد طناب نخاعی به این صورت است:

5.4 mg/kg stat then 4 mg/kg/h for 23 hours

گرچه نالوکسان دارویی مطمئن است ولی از عوارض آن هیپرتانسیون، **ALI**، دیس ریتمی قلبی و مرگ می باشد. سندرم حاد ترک ناشی از نالوکسان بعلت دیس شارژهای سمپاتیک شدید **CNS** می تواند ادم ریه نوروژنیک ایجاد کند. به نظر می رسد که آسیب ریوی در غشاء مویرگی-آلوئولی رخ می دهد که منجر به **ARDS** می شود. ایجاد سندرم ترک بطور ناگهانی در افراد با مصرف هروئین بوسیله نالوکسان می تواند منجر به **ALI** شود. نالوکسان به نظر نمی رسد که مستقیماً نفوذپذیری عروقی را تغییر بدهد یعنی به تنهایی نمی تواند **ALI** ایجاد کند. یک اثر مکانیکال وجود دارد. تلاش برای انجام عمل دم در برابر یک گлот بسته، یک فشار منفی داخل قفسه سینه ایجاد می کند. در نتیجه ایجاد یک گرادیان فشاری بزرگ در غشاء آلوئولی، باعث کشیده شدن مایع به داخل فضای آلوئولی شده که این مکانیسم می تواند علت ایجاد **ALI** ناشی از نالوکسان شبیه ادم ریه ناشی از ونتیلاتورهای قدیمی باشد. نالوکسان روی دیفنوکسیلات موثر است ولی افراد باید بستری و حداکثر ۲۴ ساعت تحت نظر باشند (۱). نالوکسان در برگشت اثرات **CNS** ناشی از اتانول، بنزودیازپین، کلونیدین، کلروپرومازین و والپروئیک اسید موثر است (۱،۷). هیپوتانسیون ناشی از مصرف بیش از اندازه اپیوئیدها ممکن است به نالوکسان پاسخ می دهد. درمان با نالوکسان در تشنج ناشی از ترامادول، پروپوکسی فن ممکنست موثر باشد (بر خلاف مپریدین). نالوکسان اثر ضد تشنجی فنوباربیتال و بنزودیازپین را تقویت می کند و ممکن است آنتاگونیست اثرات فنی توئین باشد. برای بررسی عوارض ریوی و **ALI** توصیه شده است همه بیماران با مصرف بیش از اندازه اپیوم حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر گرفته شوند. البته بعضی اظهار نظر می کنند که مدت ۴ ساعت در مورد هروئین یا اپیوئیدهای کوتاه اثر ممکن است کافی باشد. افراد با احتمال مصرف بیش از اندازه اپیوم می توانند یکساعت بعد از تجویز نالوکسان بطور مطمئن مرخص شوند اگر:

- بتوانند بطور طبیعی حرکت کنند و راه بروند

- $SO_2 > 92\%$ در هوای اتاق

- $HR = 50-100$

- $RR = 10-20$

- $T = 35-37.5$

- $GCS = 15$ (۱)

ارزیابی و درمان Body packer بدون علامت :

انجام گرافی شکم با کنتراست خوراکی :

- تجویز کنتراست خوراکی محلول در آب (گاستروگرافین) با دز ۱ cc/kg
- حداقل ۵ ساعت بعد از تجویز، گرافی شکمی خوابیده و ایستاده گرفته شود.
- در صورتی که گرافی مثبت باشد، روغن مصرفی با دز ۱۰۰ سی سی، ۲ بار در روز مصرف شود.
- گرافی شکمی را روزانه انجام دهید و بعد از یک حرکت روده ای خودبخودی نیز انجام دهید.
- همه حرکات روده ای (دفع) از نظر پاکت های اپیوم بررسی شود.
- در صورت منفی شدن گرافی شکمی ودوبار دفع روده ای بدون بسته و پاکت، بیمار ممکن است مرخص شود.

در طی این مدت بستری به بیمار اجازه دهید بطورنرمال تغذیه شود و رگ محیطی داشته باشد(۱). در افراد بدون علامت برای دفع پاکت ها از (PEG-ELS)WBI می توان استفاده کرد.

افراد Body packer علامتدار با بسته هروئین اغلب با انفوزیون مداوم نالوکسان، AC، WBI درمان می شوند البته ابتدا انسداد روده ها با گرافی شکمی باید رد شود. اگر بیمار علامتدار ناشی از بسته کوکائین خورده شده باشد بلافاصله اقدام جراحی ضروری است(۴). مداخله جراحی در شرایط انسداد روده، پارگی روده، عدم پیشرفت پاکت ها و بسته ها با درمان حمایتی اندیکاسیون دارد. در مورد تعداد پاکتهای کم که در معده باقی مانده اند ممکن است خروج با آندوسکوپی بررسی شود ولی باید توسط یک آندوسکوپيست با تجربه انجام شود(۱). بعد از خروج همه بسته ها و نرمال شدن گرافی شکم، جهت تایید خارج شدن همه بسته ها، گرافی یا CT اسکن شکم با کنتراست باید انجام شود(۳۲). برای درمان خارش آنتی هیستامین ها معمولاً موثر نیستند اما نالوکسان می تواند باعث بهبودی شود. اندانسترون در موارد مقاوم کاربرد دارد. درمان لکوانسفالوپاتی اسفنجی حمایتی است. آنتی اکسیدان تراپی با داروی کوآنزیم Q (30 mg QID)، ویتامین E روزانه ۲۰۰۰ mg، ویتامین C روزانه ۲۰۰۰ mg توصیه شده است. یبوست ممکن است با نالوکسان خوراکی بهتر شود. نالوکسان روده ای جذب ضعیفی دارد و زمانی که دز خوراکی نالوکسان بیشتر از ظرفیت گلوکوروئیداز کبدی نباشد علائم سندرم ترک معمولاً ایجاد نمی شود. متیل نالترکسون، یک ملکول آمونیوم چهار تایی است که قادر به عبور از سد خونی مغزی (BBB) می باشد. این دارو آنتاگونیست اثرات اپیوئیدها در سیستم گوارشی بدون ایجاد سندرم

ترک است. همودیالیز در افراد با عملکرد مختل کلیوی و یا افرادی که مسمومیت آنها ناشی از اپیوم یا متابولیت‌های با دفع کلیوی می باشد (مثل نورمپریدین)، اندیکاسیون دارد (۱).

سایر آنتاگونیست‌های اپیوئیدها :

۱- **نالمن (Nalmefene)** : نیمه عمر طولانی ۸-۱۱ ساعته دارد. در بازگشت اثرات CNS ناشی از اپیوئیدها موثر است (خوراکی، وریدی). شروع اثر سریع دارد (۹). دز اولیه آن 0.5 mg در افراد غیرمعتاد و 1 mg در افراد معتاد می باشد. در صورت عدم پاسخ یا پاسخ ناکافی، هر ۵-۲ دقیقه دز آن تکرار شود. حداکثر دز $1/5 \text{ mg}$ برای رد مسمومیت با اپیوم ضروری می باشد. در خواب آلودگی ناشی از مپریدین در ED کاربرد دارد. مدت اثر آن طولانی و سندرم ترک ناشی از آن نیز طولانی است (۱). بعلت مدت اثر طولانی نیاز به تجویز دارو بصورت انفوزیون و یا تکرار دزهای بولوس نمی باشد (۹).

۲- نالتروکسون (Naltrexone) : Cap. 25, 50 mg

در حاملگی در گروه C قرار دارد. دز روزانه ۵۰ میلیگرم است. آنتاگونیست طولانی اثر خالص اپیوم است (خوراکی) که در سم زدایی اپیوم‌ها کاربرد دارد (۲۴). در القاء سندرم ترک طول کشیده تا ۷۲ ساعت نیز کاربرد دارد (۱).

ترخیص: افراد با مصرف هروئین وریدی یا اپیوئیدهای کوتاه اثر ۴-۱ ساعت تحت نظر گرفته شوند. در این شرایط افراد باید بستری شوند:

- اپیوئیدها با نیمه عمر طولانی (متادون، دیفنوکسیلات، پروپوکسی فن، بوپرنورفین)
- ترکیباتی که سمیت تاخیری، طول کشیده یا عود کننده دارند مثل دیفنوکسیلات
- خوردن تعداد فراوان یا خوردن همراه با سایر مواد (Co-ingestion)
- تحمل پایین به اپیوئیدها (در مقایسه با افرادی که مصرف مزمن دارند)
- ناپایداری تنفسی یا قلبی - عروقی
- بیماری زمینه ای همراه

این بیماران حداقل ۲۴ ساعت باید تحت نظر باشند. بیمارانی که متادون با دز بالا مصرف کرده اند و در QT، ECG طولانی دارند بعلت خطر ایجاد Tdp و مرگ ناگهانی باید در ICU بستری شوند (۱).

هیپنوتیک - ساداتیو ها

داروهای تضعیف کننده CNS هستند که از خاصیت خواب آوری آنها استفاده می شود. امروزه بعلت سوءاستفاده از این ترکیبات، استفاده از آنها منع شده است. مکانیسم دقیق آنها ناشناخته است. مسمومیت با آنها خواب آلودگی، گیجی، هایپوترمی، هیپوتانسیون، کوما و دپرسیون تنفسی ایجاد می کند (۱).

کلرال هیدرات (Chloral Hydrate, Noctec) :

اشکال دارویی :

Cap. 250 , 500 mg

Syrup 250,500 mg/5ml

Supp. 324,500,628 mg

Hypnoic dose : 500-1000 mg

Fatal dose : 5-10 gr

فارماکوکیتیک: به آسانی و به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می گردد. شروع اثر ۳۰ دقیقه و نیمه عمرچنددقیقه ای دارد. این دارو به راحتی در چربی محلول است و به آسانی از غشای سلولی عبور می کند و حجم انتشار متوسطی برخوردار است (۷). متابولیسم کبدی دارد. ۷۰-۸۰ درصد خاصیت اتصال به پروتئین های پلاسما را دارد. حداکثر سطح پلاسمایی را ۶۰-۲۰ دقیقه بعد از خوردن دارد (۱). سریعاً به وسیله آنزیم الکل دهیدروژناز کبدی متابولیزه می شود و موجب تولید متابولیت فعالی به نام TCE می گردد که مسئول اثرات آرام بخشی و مسمومیت آن در موارد مصرف بیش از حد می باشد.

ترکیب کلرال هیدرات و اتانول به نام Mickey finn شناخته شده است که اتانول بعلت رقابت با تری کلرو اتانول (TCE) با آنزیم تجزیه کننده دهیدروژناز، اثرات آرام بخشی آن را تشدید می کند. ۱۰٪ از راه ادرار دفع می گردد (۱). دوز درمانی این خواب آور ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم است. دز بیشتر از ۲ گرم می تواند علائم مسمومیت ایجاد کند. دز مرگ آور در بالغین در حدود ۱۰ گرم و در اطفال ۱/۵ گرم می باشد (۹). در مصرف همزمان با الکل سمیت آن تشدید می شود و دپرسیون مغزی سریع رخ می دهد (Knock out drop). مصرف همزمان با وارفارین و فوروژومايد باعث افزایش اثرات سمی آنها می شود (۱). علت اصلی مرگ، سمیت قلبی است (۴).

مکانسیم اثر : ناشناخته است. دز سمی این دارو قدرت انقباض قلب را تضعیف می کند و میوکارد را به کاتکولامین ها حساس می کند که این اثرات موجب ایجاد دیس ریتمی بطنی مداوم می شود که علت عمده مرگ ناشی از این دارو است.

کاربرد بالینی : برای ایجاد آرام بخشی (Sedation) به کار می رود. در دز درمانی موجب تضعیف تنفسی و عملکرد گردش خون نمی گردد که این ویژگی ها موجب شده است که هنوز در ایجاد آرام بخشی در اطفال به کار می رود (۷).

مسمومیت بالینی : مشخصه مسمومیت شدید آن، سمیت قلبی است که بصورت دیس ریتمی (آسیستول، تاکیکاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی و فوق بطنی، tdp، PVC) تظاهر پیدا می کند (۱،۹). یافته های بالینی که نشان دهنده مسمومیت با کلرال هیدرات است شامل بوی تنفسی شبیه بوی گلابی (pearlike breath odor)، هیپوتانسیون، آریتمی بطنی و خونریزی گوارشی می باشد.

CNS: دپرسیون مغزی

قلبی - عروقی : هیپوتانسیون، دیس آریتمی

دستگاه گوارش : خونریزی گوارشی، پرفوراسیون روده، مسمومیت کبدی

پوست : محرک غشاء مخاطی (۷)

متفرقه : میوز، کاهش رفلکس های تاندونی، هیپوترمی در سمیت شدید (۹)

پاراکلینیک:

1- EKG : کوتاه شدن فاصله QT، آریتمی ها

2- گرافی شکم : رادیوپاک (۴)

3- سطح سرمی دارو به ندرت در هدایت درمانی کمک کننده است (۷).

درمان :

۱- اقدامات حمایتی : از تجویز نالوکسان و فلومازنیل بعلت خطر ایجاد دیس ریتمی بطنی اجتناب شود (۹).

۲- درمان هیپوتانسیون با مایع درمانی، از مصرف آگونیست β -آدرنرژیک مانند اپی نفرین، دوپامین و ایزوپروترنول به علت توانایی ایجاد دیس ریتمی ها در میوکارد حساس شده به کاتکولامین ها باید

خودداری کرد. در عدم پاسخ به مایع درمانی از نوراپی نفرین می توان استفاده کرد (۷)، گرچه بعضی منابع استفاده از آن را نیز منع می کنند (۹).

۳- درمان آریتمی قلبی : دیس ریتمی بطنی مداوم به درمان استاندارد ضد آریتمی ها مقاوم است. پروپرانولول، داروی انتخابی می باشد. دز آن به این صورت است:

0.5 mg stat then 1-2 mg/h infusion , Goal : HR =80-100 (9)

اسمولول داروی β بلوکر که با دز زیر استفاده می شود :

500 μ g/Kg IV slowly (2 min) then 25-100 μ g/Kg/min (۱)

۴- آلودگی زدایی گوارشی : در صورت عدم وجود شواهدی از پرفوراسیون روده ای، بعد از کنترل راه هوایی، به انجام لاواژ معده ای و استفاده از شارکول فعال در ساعت اول مصرف آن می توان اقدام کرد.

۵- همودپرفیوژن و همودیالیز : در مسمومیت شدید کاربرد دارند (۷).

مپروبامات (Meprobamate) :

اشکال دارویی :

Tablet 200,400,600 mg

Capsule 200,400 mg (SR)

فارماکوکینتیک : به سرعت ازلوله گوارش جذب می شود. جذب آن در روده کوچک اتفاق می افتد. حداکثر سطح پلاسمایی ۱ تا ۲ ساعت پس از جذب روی می دهد. نیمه عمر ۱۰ ساعته و وابسته به دز دارد. عمده‌تاً در کبد متابولیزه می شود. در محیط اسیدی پایدار می باشد و قادر است که حرکت معده را کاهش دهد. حجم انتشار وسیعی دارد و به طور ضعیف به پروتئین متصل می شود. از جفت عبور می کند و در شیر نیز ترشح می شود. ده درصد از دارو به طور تغییر نیافته در ادرار دفع می گردد (۷). در مصرف همزمان با اتانول خاصیت خواب آوری آن افزایش می یابد. به شدت خاصیت تشکیل Bezoar را دارد. کاریزوپروپودول که بعنوان شل کننده عضلانی به کار می رود می تواند به مپروبامات تبدیل شود (۱).

مکانیسم اثر : با کاهش دادن انتقال حسی به ویژه در تالاموس موجب تضعیف CNS می گردد. در مصرف بیش از حد، در میوکارد تجمع یافته و با ایجاد کاردیوتوکسیسیتی مستقیم، موجب تضعیف قدرت انقباض و افت فشار خون می شود که در اغلب موارد با تضعیف تنفسی همراه نیست (۷). می تواند کانالهای کلر وابسته به GABA را باز کند. همچنین همزمان رسپتور NMDA را مهار کند (۹).

کاربرد بالینی : ضد اضطراب

مسمومیت بالینی :

Hypnoic dose : 400 mg

Fatal dose : 12 gr

۱- CNS : از نیستاگموس و اختلال تکلم تا گیجی و کوما ی عمیق متغیر است. تشنج نیز در مواردی گزارش شده است (۷). بطور شایعی می تواند یوفوریا ایجاد کند. (۴) کوما ی نوسانی می تواند ایجاد شود (۱).

۲- قلبی- عروقی : برخلاف باربیتورات ها، هیپوتانسیون زودرس می تواند اولین علامت مسمومیت باشد (۷). ادم ریوی، آریتمی قلبی، کاهش قدرت انقباضی، تاکی- برادیکاردی از اثرات دیگر می باشد (۱).

۳- پوست : ضایعات بولوس شبیه فنوباریتال (۱)

نکته: معمولاً در مدت یک تا دو روز بعد از قطع مصرف آن موجب سندرم پرهیز می گردد که می تواند شدید باشد (۷).

پاراکلینیک:

- ارزش تعیین سطح پلاسمایی این دارو محدود است ولی در تایید تشخیص کمک کننده است.

- ABG : در صورت وجود علایم ریوی

- ECG

- CXR : جهت بررسی علایم ریوی

درمان :

۱- اقدامات حمایتی اولیه

۲- آلودگی زدایی گوارشی : استفاده از دوز منفرد و یا متعدد زغال فعال موثر است. لاواژ معدی تاخیری و شستشوی سراسری لوله گوارش با استفاده از محلول پلی اتیلن گلیکول تا زمانی که مدفوع بیمار شفاف شود توصیه می شود (۷).

۳- هموپرفیوژن و همودیالیز : هموپرفیوژن روش اکستراکورپورال ارجح است که دفع دارو را افزایش می دهد. این گزینه زمانی مورد توجه قرار می گیرد که اقدامات حمایتی ویژه با شکست مواجه شده و یاسطح سرمی دارو تعیین شده است (۱،۷).

نکته : دیورز فشاری به علت افزایش خطر ایجاد ادم ریوی توصیه نمی شود.

۴- درمان هیپوتانسیون : در همان آغاز از وازوپرسورها و اینوتروپیک‌ها استفاده می‌گردد تا از ایجاد بار زیاد مایعات جلوگیری شود.

ترخیص : پایش دقیق و کامل سیر بالینی بیمار علیرغم بهبود اولیه علائم ضروری است. بیماران با علائم مختصر باید بمدت ۲۴-۱۲ ساعت تحت نظر باشند (۷).

متاکوالون (Methaqualone) :

اشکال دارویی :

Tab. Quaalude , Sopor 75 ,125 ,300 mg

Tab. Mequin , Optmial 175 ,320 mg

فارماکوکینتیک : این دارو به راحتی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. نیمه عمر ۱۰ تا ۴۰ ساعت، حداکثر سطح پلاسمایی ۱ تا ۲ ساعته دارد (۱). عمده متابولیسم این دارو در کبد صورت می‌گیرد و متابولیت فعالی ایجاد نمی‌شود. به شدت چربی دوست است و در بافت چربی، مغز و کبد تجمع می‌یابد. از حجم انتشار بالایی برخوردار است و به پروتئین به میزان بالایی متصل می‌شود. از طریق کلیه دفع می‌شود (۷).

مکانیسم اثر: تضعف CNS با مکانیسم اثر ناشناخته است. متاکوالون از طریق تضعیف انتخابی رفلکس‌های پلی‌سیناپتیک نخاعی موجب افزایش تون عضلانی و فعالیت حرکتی می‌گردد که این ویژگی بر خلاف سایر داروهای آرام‌بخش می‌باشد که موجب کاهش تون عضلانی و رفلکس می‌شوند (۷).

کاربرد بالینی : ندارد ولی در بازار سیاه بعنوان ماده تقلبی به هروئین اضافه می‌شود (۱).

مسمومیت بالینی :

Hypnoic dose : 150-300 mg

Fatal dose : 8 gr

۱- علایم پیرامیدال : هیپرتون، هیپررفلکسی، کلونوس، میوکلونوس و تشنج (رابدومیولیز)

۲- قلبی-عروقی : هیپوتانسیون ناشی از کاهش قدرت انقباضی قلب

۳- دستگاه تنفس : دپرسیون تنفسی و ادم ریوی

۴- دستگاه گوارش: خونریزی گوارشی

۵- CNS : بریده بریده حرف زدن، اختلال راه رفتن، لثاری، کوما

۶- اختلال حسی-حرکتی : پلی‌نوروپاتی (۴)، اختلال بینایی، افتالموپلژی، توهم، پارستزی، بیش

شنوایی (Hyperacusis) (۱)

نکته: کومای ناشی از آن شبیه فنوباربیتال است با این تفاوت که در این مسمومیت علائم پیرامیدال نیز مشاهده می‌شود (۱۳). علاوه بر آن مشخصه و سرنخ تشخیصی در این مسمومیت بیش شنوایی است (۷).
پاراکلینیک:

PTT, PT, CBC- : در اثر این دارو، چسبیدن پلاکت‌ها مهار شده و PTT, PT طولانی می‌شود و فاکتور V و VII کاهش می‌یابد.

ABG, CXR- : در صورت وجود علایم تنفسی (۷)

درمان :

- ۱- اقدامات حیاتی پایه
- ۲- آلودگی زدایی گوارشی : ذغال فعال، لاواژ معده
- ۳- تشنج : استفاده از بنزویازپین‌ها برای مقابله با تشنج و هیپرتونوسیتته (۷)
- ۴- اختلالات انعقادی : استفاده از محصولات خونی (پلاکت، ویتامین K، FFP) (۱)
- ۵- همودیالیز و هموپیروژن : در صورتی که به درمان‌های حمایتی جواب ندهد و یا سطح سرمی دارو بیش از ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم بر دسی لیتر باشد.
- پیش آگهی :** در مسمومیت خفیف، تمام بیماران بدون عارضه بهبودی می‌یابند ولی در مسمومیت شدید با کوما، مشکلات قلبی و ریوی میزان مرگ و میر در این موارد کمتر از ۵ درصد گزارش شده است. قطع ناگهانی دارو می‌تواند ایجاد سندرم ترک کند (۷).

اندیکاسیون بستری:

- ۱- تغییر سطح هوشیاری و افت آن در مدت دوساعت
- ۲- علامت‌دار شدن بیمار در مدت ۲ ساعت پس از مصرف
- ۳- احتمال خودکشی

معیارهای ترخیص :

- ۱- بیمار بدون علامت که به مدت کافی تحت نظر باشد (حداقل ۲ ساعت)
 - ۲- پس از بررسی و رد خطر خودکشی
- بیماران با کاهش هوشیاری و هیپرتونوسیتی می‌بایست بمدت ۲۴ ساعت بستری شوند و تا وقتی که علامت دارند نیز بستری باشند. بیماران بدون علامت باید بمدت ۴-۲ ساعت تحت نظر گرفته شوند.

بیماران با علائم مختصر هیچگونه اقدام خاصی نیاز ندارند. از آنجایی که از عوارض سوءمصرف این دارو هموراژی است، این عارضه در مدت ۶ هفته بدون هر گونه اثر سویی برطرف می‌شود (۴،۷).

زالپلون (Zaleplon) :

به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. نیمه عمر یکساعته دارد. متابولیت فعال ندارد. عمدتاً از طریق کلیه دفع می‌شود. برای درمان بی‌خوابی به کار می‌رود (۷). می‌تواند ایجاد آمیزی کند. مصرف همزمان با ریفامپین (برخلاف سایمتدین و اریترومايسين) می‌تواند باعث کاهش سطح سرمی دارو می‌شود (۱).

زلیپدم (Zolpidem) :

Table 5,10 mg

فارماکوکینتیک : به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. نیمه عمر ۳/۵-۱/۵ ساعته دارد. حداکثر سطح پلاسمایی بعد از ۳۰ دقیقه ایجاد می‌شود (۷). در کبد توسط آنزیم P450 متابولیزه می‌شود و به متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌گردد که از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شوند (۱). تا ۶ ساعت فعالیت دارد.

مکانیسم اثر : این دارو به یکی از گیرنده‌های بنزودیازپین‌ها در CNS متصل می‌شود (۴). مزیت این دارو بر بنزودیازپین‌ها عدم ایجاد اعتیاد، تحمل یا سندرم محرومیت است (۷). مصرف همزمان با ریفامپین (برخلاف سایمتدین و اریترومايسين) باعث کاهش سطح سرمی دارو می‌شود (۱).

کاربرد بالینی : درمان اضطراب و بی‌خوابی. در افراد پیر بسیار ایمن است.

مسمومیت بالینی : خواب‌آلودگی، استفراغ، به ندرت کوما و دپرنشن تنفسی (۴)، اختلال راه رفتن، اختلال بینایی، توهم بینایی، میدریاز، اختلال حافظه. این علائم با افزایش دز تشدید می‌شوند. مرگ و میر در مسمومیت همزمان با داروهایی چون لیدوکائین، مورفین، هیدروکدون، مپروبامات گزارش شده است (۱). **پاراکلینیک :** اندازه‌گیری سطح سرمی دارو به درمان مسمومیت ناشی از آن کمکی نمی‌کند (۱).

درمان : در بیشتر موارد، نشانه‌ها و علائم مسمومیت به سرعت برطرف شده و درمان آن شامل اقدامات حمایتی می‌باشد. فلومازنیل (flumazenil) در بهبود اثرات CNS و تنفسی ناشی از زولپیدم موثر می‌باشد (۷). آنتاگونیست رقابتی رسپتورهای بنزودیازپین‌ها است. در بیماران کومایی که علائم حیاتی نرمال

دارند، علائم نورولوژیک ندارند، شرح حال مصرف TCA را نمی دهند، سابقه تشنج نداشته باشند، سابقه مصرف مزمن بنزودیازپین ها را نداشته باشند، می توانند کاندید دریافت دارو شوند(۴). دز اولیه توصیه شده ۰/۲ mg وریدی که در مدت ۳۰ ثانیه تجویز می شود. اگر بعد از ۳۰ ثانیه بهبودی حاصل نشد، ۰/۳ mg فلومازنیل را در مدت ۳۰ ثانیه دوم تجویز کنید. اگر بعد از یک دقیقه، بهبودی در هوشیاری ایجاد نشد می توان ۰/۲ mg و سپس ۰/۳ mg تا حداکثر ۱ mg را در همان مدت قبلی تجویز کرد. کنتراندیکاسیون های فلومازنیل :

- احتمال مسمومیت با TCA

- مصرف همزمان داروهای مولد تشنج

- سابقه تشنج شناخته شده

- وابستگی فیزیکی شناخته شده یا مشکوک به بنزودیازپین ها

- مصرف بیش از حد ماده ناشناخته شده

- احتمال بالابودن فشار داخل جمجمه ای

در صورت وقوع تشنج به دنبال استفاده از فلومازنیل، از بنزودیازپین ها استفاده می شود(۷).

گلو تئیماید (Glutethemide) :

Hypnoic dose : 250-500 mg

Fatal dose : 10-20 gr

فارماکوکینتیک : به علت حلالیت ضعیف این دارو در آب، به آهستگی و به مقدار ناچیز از دستگاه گوارش جذب می شود(۷). نیمه عمر ۱۱-۱۳ ساعته دارد. حدود ۶۰٪ قابلیت اتصال به پروتئین پلاسما را دارد. از حجم انتشار بالایی برخوردار است(۱). این دارو در کبد متابولیزه شده و در اثر آن چندین متابولیت فعال حاصل می شود که در ایجاد نوسان کوما در فرد مسمومیت نقش دارند(۷). تنها ۲٪ از دارو تغییر نیافته از راه کلیه دفع می شود. مصرف همزمان با وارفارین باعث کاهش اثر ضد انعقادی آن و با کدئین باعث افزایش خطر مرگ و میر می شود(۱).

مکانیسم اثر : دپرنشن CNS مشابه باریتورات ها

کاربرد بالینی : به عنوان جایگزین باریتورات ها مورد استفاده قرار می گیرد چون مشابه باریتورات ها موجب ایجاد کوما عمیق، اعتیاد، تحمل و سندرم محرومیت شدید می گردد. استفاده همزمان با کدئین موجب ایجاد حالت سرخوشی همانند مصرف هروئین ولی با مدت اثر طولانی تر می شود(۴،۷).

مسمومیت بالینی: مشخصه بالینی مسمومیت ناشی از گلویتیماید مشابه باربیتورات‌ها می باشد ولی این‌ها در دو مورد با هم متفاوتند که شامل علایم آنتی کلینرژیکی بارزتر و ماهیت نوسانی کوما می باشد.

- CNS: موجب ایجاد نوسان در عمق کوما می شود، دلیریوم، تشنج و آرتاسیون، ادم مغزی
- عوارض آنتی کلینرژیک: هیپرتانسیون، تاکی کاردی، میدریاز، خشکی مخاط، احتباس ادراری، هیپوپیرکسی، ایلئوس (۷)
- نارسایی حاد کلیه (نادر) (۱)

پاراکلینیک:

۱- سطح سرمی متابولیت فعال آن به نام G. 4-Hydroxy بهتر از خود دارو با مسمومیت همخوانی دارد.

۲- EKG, ABG

۳- EEG: مشابه ات کلروینیل علی رغم ایزوالکتریک بودن EEG، در صورتی که فرد از ضایعات هیپوکسی مغزی رها گردد احتمال بهبودی بالینی کامل وجود دارد.

درمان:

- ۱- اقدامات حمایتی اولیه
- ۲- آلودگی زدایی گوارشی: تجویز ذغال فعال تک دز توصیه می شود. انجام لاواژ معده حتی دیررس (بعد از ۱۲ ساعت) در فردی که هوشیاری وی مختل شده است به علت اثر تاخیری آنتی کولینرژیکی در تخلیه معده مفید می باشد. در فرد بدون علامتی که ۴ ساعت یا بیشتر از زمان مصرف وی گذشته باشد حلالیت ضعیف دارو در محیط آبی، باعث محدودیت اثرات سودمند لاواژ می شود.
- ۳- هموپیروژن و همودیالیز: هموپیروژن روش ارجح می باشد. استفاده از آن به مواردی محدود می شود که بیمار به اقدامات حمایتی پاسخ نداده باشد (در افراد مسن و در بیماران با سطح دارویی بیش از ۴۰ mg/L).

نکته: استفاده از فیزوستیگمین جهت درمان اثر آنتی کولینرژیکی بر روی CNS توصیه نمی گردد. دیورز فشاری در این روش موثر نیست و می تواند باعث ایجاد ادم ریوی گردد.

پیش آگهی: در مواردی که فرد مقدار بسیار بیش از حد مصرف کرده باشد چندین عارضه (ادم ریوی و مغزی، هیپوتانسیون، تشنج و آپنه ناگهانی) درمان فرد را با مشکل مواجه می‌کند. سن کمتر از ۶۰ سال مهمترین عامل در کاهش مرگ و میر و بهبودی است.

عوارض مصرف مزمن: سردرد، تاری دید، راش، سرکوب مغز استخوان، هیپوکالسمی و استئومالاسی، اختلال بینایی

ترخیص: به علت جذب تاخیری و اثرات نوسانی تغییر سطح هوشیاری، بستری کردن و تحت نظر گرفتن طولانی بیمارانی که مقادیر قابل توجهی دارو مصرف کرده اند، اندیکاسیون دارند (۷).

اتکلروینول (Ethchlorvynol):

اشکال دارویی:

Capsule 200,500,750 mg
Hypnoic dose : 500-1000 mg
Fatal dose : 10 gr

فارماکوکیتیک: این دارو از نظر ساختاری به کلرال هیدرات شباهت دارد. به راحتی از راه دستگاه گوارش جذب می‌شود. شروع اثر آن ۱۵-۳ دقیقه پس از مصرف و مدت طول اثر در حدود ۵ ساعت است. نیمه عمر ۲۵ ساعته دارد. حداکثر سطح پلاسمایی بین ۱/۵-۱ ساعت ایجاد می‌شود. این دارو به شدت لیپوفیل است و دفع تدریجی و دو مرحله ای دارد. از حجم انتشار بالایی برخوردار است. این دارو از جفت عبور می‌کند و در نوزادان می‌تواند سندرم محرومیت ایجاد کند. در کبد متابولیزه می‌گردد (۱،۷).

مکانیسم اثر: ناشناخته است.

کاربرد بالینی: به عنوان جایگزین باریتورات ولی شروع اثر سریعتر و مدت اثر کوتاه تری دارد. این دارو دارای پتانسیل بالای اعتیاد است و استعداد زیادی برای ایجاد تحمل، وابستگی فیزیکی و محرومیت کشنده دارد (۷).

مسمومیت بالینی: بین میزان دز و مدت زمان مصرفی دارو و درجه کوما رابطه مستقیم وجود دارد (۱). یافته بالینی که به افتراق مصرف بیش از حد خوراکی از وریدی کمک می‌کند شامل بوی تنفسی شبیه وینیل (مزه نعناع)، تنگی نفس و خشکی دهان می‌باشد که بیانگر سمیت وریدی است (۱،۷).

۱- سیستم عصبی مرکزی: از لتارژی تا کوما، عمیق، نیستاگموس، از بین رفتن رفلکس مردمک به نور و رفلکس تاندونی

۲- قلبی-عروقی: از برادیکاردی اولیه شروع شده و به هیپوتانسیون شدید منتهی می‌گردد.

۳- دستگاه تنفس: ادم ریوی غیر قلبی در اثر مصرف بسیار زیاد ولی بیشتر نشانه مصرف وریدی این دارو است که علت آن اثرات سمی دارو روی غشاء مویرگی است.

۴- متفرقه: هیپوترمی، پان سیتوپنی (۱)

پاراکلینیک:

- EEG: بصورت ایزوالکتریک است.

- CXR, ABG

- سطح سرمی دارو در هدایت روند درمانی کمکی نمی‌کند ولی در تایید تشخیص و در موارد مقاوم به درمان، جهت شروع استفاده از دیالیز کاربرد دارد.

درمان: درمان اصلی حمایتی است.

- آلودگی زدایی عمومی

- هموپیوژن (ارجح) و همودیالیز (۷)

بوسپرون (Buspirone):

Tab 5,10 mg

در گروه B حاملگی قرار دارد. حداکثر دوز روزانه ۶۰ میلیگرم است (۲۴). کاربرد اصلی آن در درمان اضطراب خصوصاً در افراد پیر است. برخلاف بنزودیازپین‌ها، بر روی رسپتور بنزودیازپین‌ها و GABA اثری ندارد. پس اثر سداتیو کمتری ایجاد می‌کند. بصورت آگونیست نسبی سروتونین و آنتاگونیست دوپامین و افزایش متابولیسم نوراپی نفرین عمل می‌کند (۹). احتمال ایجاد وابستگی، تولرانس، سندرم ترک و سوءمصرف کمتری دارد. متابولیسم کبدی دارد. دفع آن از راه مدفوع است (۷).
مسمومیت بالینی: شایع‌ترین علامت لتارژی و دیس‌فوری می‌باشد. احتمال ایجاد میوز وجود دارد. از دیگر علائم هیپوتانسیون، برادیکاردی، تشنج، پریاپیسم و اختلال گوارشی است. در مصرف همزمان با MAOI ایجاد هیپرتانسیون می‌کند.

نکته: سطح سرمی دارو از نظر بالینی کمک کننده نیست.

درمان: حمایتی است (۷).

۷ هیدروکسی بوتیرات (GHB):

در درمان نارکولپسی کاربرد دارد (Sodium oxybate). این دارو در بدنسازی بعنوان چربی سوز سوءمصرف می شود. در پارتی ها سوءمصرف می شود و نامهای خیابانی متعددی دارد (مثل اکستازی مایع). این داروی لیپوفیلیک به سرعت جذب می شود. شروع علائم بعد از ۳۰-۱۵ دقیقه شروع شده و در عرض ۶۰-۲۰ دقیقه به حداکثر سطح پلاسمایی خود می رسد. نیمه عمر ۳۰ دقیقه ای دارد. به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می کند. گاما بوتیرولاکتون (GBL)، یک محلول صنعتی که سریعاً به GHB تبدیل می شود. اثرات آن طولانی تر از GHB است و در انتقال بهتر GHB به مغز نقش دارد. متابولیسم کبدی دارد. به رسپتور GHB (کاهش آزاد سازی دوپامین) و در غلظت های بالا به رسپتورهای GABA B متصل می شود. این موضوع می تواند توجه کننده علائم متناقض در سوءمصرف آن باشد. مسمومیت بالینی: مشخصه آن بهبود سریع کوما و یا وجود دوره های کاهش هوشیاری و آژیتاسیون به طور متناوب است. علائم شبیه سایر هیپنوتیک سداتیو ها می باشد. سایر علائم شامل هیپوترمی، برادیکاردی، میوز با و یا بدون نیستارگموس، تغییرات رفتاری و تشنج است. یک مشخصه دیگر آن ایجاد آپنه که با تحریک فرد آژیته می شود. شدت علائم به دز مصرفی بستگی دارد.

تشخیص: شرح حال + علائم بالینی

درمان:

- ۱- اقدامات حمایتی پایه (انتوباسیون در استفراغ همراه با کاهش هوشیاری و ...)
 - ۲- آتروپین در برادیکاردی مقاوم به تحریک
 - ۳- حمایت از بیمار برای جلوگیری از آسیب به خود
 - ۴- آنتی دوت: فیزوستیگمین ولی استفاده روتین از آن توصیه نمی شود.
- پیش آگهی: همه بیماران در عرض ۴-۳ ساعت هوشیار و در عرض ۸ ساعت کاملاً بهبود می یابند (۹)

بنزودیازپین‌ها (Benzodiazepine)

از دسته هیپنوتیک- سداتیوها هستند که در درمان بی‌خوابی، اضطراب، تشنج، اسپاسم عضلانی کاربرد دارند. شبیه الکل، تولرانس و سندرم ترک دارند (۸) که شامل کلردیازپوکساید (لیبریوم)، مجموعه‌ای از پام‌ها (مثل اغزازپام) و -لام‌ها (مثل آلپرازولام) می‌باشند. کلونازپام فقط در تشنج کاربرد دارد. آلپرازولام و اغزازپام در افسردگی و اضطراب کاربرد دارند. فلورازپام، تمازپام، تریازولام فقط در بی‌خوابی کاربرد دارند. فرم خوراکی میدازولام در دسترس نیست ولی می‌توان از فرم تزریقی آن بصورت خوراکی خصوصاً در بچه‌ها با دز $0.7-0.3 \text{ mg/kg}$ استفاده کرد. همه بنزودیازپین‌ها بازهای ارگانیک متشکل از یک حلقه بنزن هستند که به یک حلقه دیازپین هفت شاخه‌ای متصل شده است. اثرات ضد تشنج و اضطراب، هیپنوتیک- سداتیو آنها در نتیجه اثر GABA_A می‌باشد. سه نوع رسپتور GABA_A وجود دارد. GABA_A ، یک کانال کلر دارد که بوسیله بنزودیازپین‌ها، باربیتورات، اتانول، استروئیدها تنظیم می‌شود. GABA_B یک رسپتور در امتداد غشاء که به پروتئین G اتصال دارد و سیستم پیامبر دوم فسفولیپاز C و آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند و در نهایت منجر به باز شدن کانال‌های کلسیم و پتاسیم می‌شود. باکلوفن یک آگونیست رسپتور GABA_B می‌باشد. GABA_C شبیه GABA_A است ولی بنزودیازپین‌ها روی GABA_C اثر ندارند. رسپتور GABA_A از ۵ زیر واحد تشکیل شده است که در مغز متشکل از زیر واحدهای α, β, γ می‌باشند. رسپتور GABA_C فقط در رتین و روده یافت می‌شود (۱). تحریک رسپتور GABA باعث خواب‌آلودگی، شلی عضلانی و ضد اضطراب می‌شود (۷). رسپتورهای بنزودیازپین (BZ) دو نوع I, II هستند که بر روی رسپتور GABA_A قرار دارند که بعلاو اتصالات غیر بنزودیازپینی به آنها رسپتور W_1 و W_2 نیز گفته می‌شود. یک رسپتور بنزودیازپینی نوع محیطی (P) نیز در اکثر بافت‌های محیطی و سلولهای گلیال مغز یافت شده است. رسپتورهای W_1 و W_2 با زیر واحدهای روی رسپتور GABA_A مطابقت دارند و با باز کردن کانال کلر باعث افزایش تحریک رسپتور GABA می‌شوند. بنزودیازپین‌ها اثرات GABA را از طریق افزایش مکرر باز کردن کانال کلر تقویت می‌کنند. GABA در پایانه‌های عصبی پره سیناپسی از گلوتامات میتوکندری تحت آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ساخته می‌شود و در همانجا در وزیکولهای سیناپسی ذخیره می‌شود. اصولاً GABA اثر مهاری دارد. رسپتورهای GABA بر روی غشاء زیر سیناپسی نورونهای پُست

سیناپسی در مجاورت کانالهای کلر قرار دارند بطوری که با فعال شدن آنها کانال های کلرید باز می شوند و هجوم یون کلرید برای ورود افزایش می یابد. در پایان هیپرپلاریزاسیون غشاء سلولی و کاهش تحریک پذیری نوروئی رخ می دهد. با اتصال Bz به رسپتور Bz یک تغییر در رسپتور کمپلکس القاء می کند. لازم به ذکر است که رسپتور Bz بر روی زیر واحد Bz-GABA قرار گرفته است که باعث تسهیل اتصال GABA به رسپتور زیر واحد GABA می شود که در نهایت باز شدن مکرر کانال های کلرید را افزایش می دهد (۱). پس Bz ها با افزایش عملکرد GABA با واسطه کانال کلر (با افزایش تعداد دفعات و مدت زمان باز بودن این کانال ها) اثرات خود را نشان می دهند. همچنین اثرات تحریکی با واسطه گلوتمات را نیز کاهش می دهند (۳). فلومازنیل بطور ثابتی محل رسپتور خاص Bz را بلوک می کند و یا اتصال Bz را بلوک می کند. در غیاب GABA ، Bz ها اثر مستقیم روی عملکرد رسپتور GABA_A ندارند بلکه اثر BZ ها بر اساس آزاد شدن پره سیناپسی GABA می باشد. Bz ها با خاصیت لیپوفیلیک بالا مثل دیازپام و فلورازپام سریعاً جذب می شوند و ترکیبات با خاصیت لیپوفیلیک کمتر مثل اگزاپام و تمازپام کندتر جذب می شوند. مصرف اتانول سرعت جذب را افزایش و وجود غذا و آنتی اسید سرعت آن را کاهش می دهد. بطور کلی زمان رسیدن به حداکثر غلظت سرمی (Tmax) با حداکثر غلظت سرمی (Cmax) رابطه معکوس دارد. بعضی از Bz ها همچون کلرازپات، پرازپام، فلورازپام در مقادیر قابل ملاحظه بالینی به گردش سیستمیک نمی رسند.

Bz ها بر اساس سرعت جذب به چهار گروه تقسیم می شوند:

- ۱- سریع ($T_{max} < 0.5h$) : کلرازپات، میدازولام، دیازپام، فلورازپام
 - ۲- متوسط ($T_{max} = 0.5-2 h$) : آلپرازولام، کلونازپام، لورازپام، تریازولام، هالازپام، فلونیترازپام، کلردیازپوکساید
 - ۳- کند ($T_{max} = 2-3 h$) : اگزاپام، تمازپام
 - ۴- خیلی کند ($T_{max} > 3 h$) : دیازپام آهسته رهش (SR) ، پرازپام
- دیازپام و لیبریوم از راه خوراکی بیش از عضلانی به سطح سرمی مطلوب می رسند یعنی سرعت رسیدن به سطح سرمی مطلوب از راه خوراکی سریع تر از فرم عضلانی است (۱). جذب قابل ملاحظه بصورت عضلانی فقط با لورازپام و میدازولام دیده می شود (۷). بعد از جذب، خاصیت اتصال بالایی به پروتئین

های پلاسما دارند (۷۰-۱۰۰٪) که این خاصیت با حلالیت در چربی دارو رابطه دارد. هر چه حلالیت در چربی بیشتر باشد خاصیت اتصال به پروتئین بیشتر است (حداکثر دیازپام، حداقل آلپرازولام). تنها داروهای غیر متصل (unbound) خاصیت عبور از BBB را دارند. غلظت دارو در CSF در حدود ۲-۴٪ سطح پلاسمایی آن می باشد. با توجه به اینکه این داروها نفوذ سریعی به CNS دارند بنابراین شروع اثرات بالینی آنها بیشتر محدود به سرعت جذب سیستمیک است تا سرعت انتشار آنها. سرعت انتشار مجدد دارو از کمپارتمان‌های مرکزی به محیطی، مهمترین عامل تعیین کننده مدت اثرات بالینی می باشد. از عوامل دیگر به متابولیسم کبدی و توالرانس حاد دارو می توان اشاره کرد. مدت عملکرد بنزودیازپین‌ها یعنی نیمه عمر دفعی CNS که با خاصیت لیپوفیلیک تناسب دارد. داروهایی که خاصیت لیپوفیلیک کمتری دارند مدت اثر طولانی تر دارند ولی بعلاوه انتشار مجدد کندتر از CNS، نیمه عمر پلاسمایی کوتاهتری دارند. Bz‌های با خاصیت لیپوفیلیک، کوتاهترین زمان اثر و مدت عملکرد را دارند که این امر به علت انتشار مجدد سریع و وسیع آنها می باشد ولی آنها بیشترین نیمه عمر پلاسمایی بعد از انتشار مجدد را دارند چون برای مدت طولانی در بافت‌های محیطی چربی و عضلانی باقی می ماندند. بعنوان مثال لورازپام، خاصیت ضد تشنج طولانی تری نسبت به دیازپام دارد. میدازولام با خاصیت لیپوفیلیک، سریعاً در کبد متابولیزه می شود بنابراین شروع اثر بسیار وسیع و مدت کوتاه دارد. Bz‌ها بر اساس نیمه عمر پلاسمایی به چهارگروه تقسیم می شوند:

- کوتاه (تا ۶ ساعت) : فلورازپام، میدازولام، تریازولام

- متوسط (تا ۲۰ ساعت) : آلپرازولام، لیبریوم، لورازپام، تمازپام، هالازپام، اگرازپام، استازولام

- طولانی (تا ۳۰ ساعت) : کلونازپام، دیازپام، نیترازپام

- خیلی طولانی (تا ۲۰۰ ساعت) : کلرازپات، پرازپام، دز متیل دیازپام

در مصرف مزمن ترکیبات با خاصیت لیپوفیلیک بالا، نیمه عمر پلاسمایی عامل پیشگویی قابل اعتمادتری برای پاسخ بالینی خواهد بود (۱). متابولیسم کبدی از راه فاز I اکسیداسیون یا فاز II کونژوگاسیون رخ می دهد (۷). اکسیداسیون از طریق سیتوکروم (cyp) اتفاق می افتد. این داروها تحت هیدروکسیلاسیون یا N-دمتیل‌اسیون به متابولیت‌های با فعالیت متوسط و از طریق کونژوگاسیون به ترکیبات غیر فعال (مثل اگرازپام، تمازپام، لورازپام) تبدیل شده و از راه ادرار دفع می شوند (سولفات، گلوکورونید، ترکیبات

استیله). کلرازپات، لیبریوم، فلورازپام و کوازپام متابولیت فعال دارند. اکسیداسیون کبدی در مصرف همزمان داروهای سایمتدین، استروژن، ایزونیازید، اتانول و فنی توئین کاهش می‌یابد (۷). تولرانس تقریباً در همه Bz ها رخ می‌دهد گرچه اثر روی خاصیت ضد اضطراب آنها کمتر رخ می‌دهد. برای کاهش ایجاد تولرانس یا پیشگیری از ایجاد آن می‌توان دزها را متناوب تجویز کرد یا آنها را کم کم کاهش داد یا از آنتاگونیست Bz استفاده کرد یا همزمان داروهای ضد تشنج تجویز کرد (۱). تولرانس متقابل در بین ترکیبات هیپنوتیک سداتیو وجود دارد (۳). در افراد پیرخطر ایجاد عوارض بیشتر است بنابراین تجویز داروهای کوتاه اثر، انتخابی می‌باشد. ترکیباتی که تحت مکانیسم فاز I قرار می‌گیرند در بیماران سیروزی تجمع می‌یابند (برخلاف ترکیبات فاز II که نیاز به تنظیم دز ندارند). با توجه به دفع کلیوی متابولیت ها، افراد با ناکفایتی کلیه در خطر هستند. تجویز دزهای بالای Bz در دوره قبل از زایمان می‌تواند ایجاد سندرم بچه شل کند که با تجویز Bz با متابولیسم فاز II می‌توان از بروز آن جلوگیری کرد. این داروها اثرات تراتوژن دارند. Bz ها در حاملگی کلاس D هستند. وابستگی و سندرم ترک در جنین رخ می‌دهد که ممکن است بصورت تاخیری حتی تا ده روز بعد از زایمان دیده شود. با توجه به ترشح Bz ها در شیر، از شیردهی باید اجتناب شود. افراد چاق آسیایی شرقی حساسیت بیشتری به Bz ها دارند. حساسیت در خانم‌هایی که پروسترون مصرف می‌کنند نیز بیشتر می‌باشد (۱). وابستگی و سندرم ترک نیز در این بیماران دیده می‌شود. یک سوم بیمارانی که بطور مزمن دارو مصرف می‌کنند این سندرم را تجربه می‌کنند که شدت آن به عواملی همچون نیمه عمر کوتاهتر دارو، دز بالای روزانه و بیماری زمینه‌ای جسمی - روانی بستگی دارد (۳). چند روز تا یک هفته بعد از قطع دارو ایجاد می‌شود. بیماران علائم بیش تحرکی دارند (اضطراب، بی‌خوابی، ترمور و تعریق، تشنج، سایکوز). با جایگزینی دارو و کم کردن دز تدریجی آن می‌توان آن را درمان کرد (۷).

تداخلات اثر دارویی: بعضی از داروهای موثر بر رسپتور GABA_A مشابه Bz ها عمل می‌کنند مثل اتانول، باربیتورات ها، پروپوفول، داروهای بیهوشی، هیپنوتیک سداتیوها (مپروبامات، زولپیدم). متیل گزانتین ها و بعضی آنتی بیوتیک ها خاصیت سداتیو Bz ها را کاهش می‌دهند. داروهایی که روی P₄₅₀ اثر می‌گذارند می‌توانند با Bz تداخل اثر داشته باشند (داروهای فاز I). واکنش‌های کونژووکاسیون فاز II کمتر تحت تاثیر قرار می‌گیرند و بوسیله پروبنسید مهار و توسط قرص‌های پیشگیری از باروری

(OCP) القاء می‌شود. مصرف مزمن Bz روی حافظه و شناخت فرد اثر می‌گذارد که احتمال قابل برگشت بودن این عوارض، نامشخص است. ممکن است دیازپام و لیبریوم در حاملگی ایمن می‌باشند. Bz ها اندکس درمانی بالایی برخلاف سایر هیپنوتیک سداتیوها دارند (۱).

مسمومیت بالینی : مشخصه مسمومیت حاد، دپرشن CNS بدون نقص فوکال عصبی است (شبیه مسمومیت با اتانول) (۳) گاهی بیماران با هیپوتانسیون، برادیکاردی و هیپوترمی مراجعه می‌کنند. کوما قابل ملاحظه، عمیق و طول کشیده، هیپوتانسیون، دپرشن تنفسی، هیپوترمی در مسمومیت حاد با Bz خوراکی غیر شایع است مگر اینکه سایر داروها همزمان مصرف شده باشد و یا بصورت وریدی تزریق شده باشند. (۷) اکثر بیماران با مسمومیت حاد در عرض ۳۶-۱۲ ساعت بیدار می‌شوند. مورتالیتی به دنبال مصرف Bz ها ناشی از مصرف همزمان با سایر داروها است نه به تنهایی (مثل باربیتورات ها و اتانول) (۱) گرچه با داروهای کوتاه اثری همچون تریازولام، آلپرازولام، تمازپام گزارش شده است. عوارض اکستراپیرامیدال نیز دیده می‌شود (۷).

تشخیص: ابتدا باید سایر علل کاهش هوشیاری رد شوند (۳). در ارزیابی بیماران با دپرشن CNS با علت نامشخص، تست کیفی ادرار جهت تشخیص Bz و متابولیت های آن کاربرد دارد. تایید تشخیص با ایمونواسی هم چون GC, HPLC, MS می‌تواند انجام شود. تست های کمی ارزش ندارند چون غلظت پلاسمایی Bz ها تناسب بسیار ضعیفی با شدت اثرات توکسیک و مورتالیتی بیماران دارد. تست های ایمونواسی ادرار برای تعیین اگزازپام در دسترس هستند. تشخیص آلپرازولام و تریازولام ممکن است مشکل باشد. EMTI^۱ با بعضی از Bz ها واکنش نشان می‌دهد و برای اسکرین آنها به کار می‌رود. در بعضی موارد نتایج منفی کاذب در تستهای ادراری دیده می‌شود از جمله برای لورازپام، آمینوکلونازپام. نتایج مثبت کاذب در تستهای ادراری NSAIDs و سرتالین دیده شده است. اندازه گیری کمی سطح Bz ها کمک کننده نمی‌باشد (۷). این اندازه گیری ها در مواردی که می‌خواهیم مسمومیت حاد را از مزمن افتراق بدهیم و یا موارد قانونی و جرم شناسی کاربرد دارد (۱).

درمان :

- اقدامات حمایتی : درمان حمایتی اساس درمان است. ابتدا ABC برای بیماران رعایت شود(۷). بیماران با حالت نیمه کوما باید در وضعیت سر پائین و خوابیده به پهلو چپ برای کاهش خطر آسپیراسیون قرار داده شوند. آزمایشات CBC ، الکترولیت ها ، BS ، Cr ، BUN ، β -HCG انجام شود. برای تمامی افراد با مصرف عمدی دارو باید سطح استامینوفن و سالیسیلات چک شود. تست های ادراری ممکن است به تایید تشخیص کمک کنند ولی منفی بودن آنها، تشخیص را رد نمی کند(۱). پایش کامل از نظر تنفسی و هوشیاری انجام شود. در صورت دپرفشن شدید و مقاوم به درمان هوشیاری باید به مصرف سایر داروهای همراه شک کرد(۷).

- روش های آلودگی زدایی و افزایش دفع : تک دز AC تا یک ساعت بعد از خوردن تجویز شود. لاواژ معده در مصرف تنهای Bz توصیه نشده است(۱). مصرف اپیکاک توصیه نشده است. دیالیز بی تاثیر است(۷).

- آنتی دوت : فلومازیل از یک حلقه ديازپین تشکیل شده است که به کمپلکس رسپتور Bz متصل می شود. بصورت زیرجلدی، زیر زبانی، داخل رکتال، عضلانی، وریدی، زیر مخاطی، داخل بینی و داخل تراشه قابل تجویز می باشد. با تجویز وریدی سریعاً از BBB عبور کرده و در عرض ۱-۲ دقیقه اثر Bz را برگشت می دهد. نیمه عمر متوسط آن حدود یک ساعت است بنابراین امکان خواب آلودگی مجدد ۱-۲ ساعت بعد از تجویز دارو وجود دارد(۱). اندیکاسیون تجویز آن در افرادی است که بصورت حاد دچار مسمومیت با بنزودیازپین ها شده اند. کنترااندیکاسیونهای مصرف آن به صورت زیر است :

الف- مطلق :

- مصرف همزمان داروهایی که آستانه تشنج را پایین می آورند مثل کوکائین، TCA، لیتیم، متیل گزانتین، ایزونیازید، پروپوکسی فن، بوپروپیون، MAOI ، دیفن هیدرامین، کاربامازپین، کلرال هیدرات، سیکلوسپورین

- بیمار تحت درمان با بنزودیازپین بصورت مزمن برای درمان تشنج یا بیماری خاص باشد

- فرد همزمان در حال ترک کردن داروی هیپنوتیک-سداتیو باشد

- تشنج یا میوکلونوس

- داشتن حساسیت بالا به بنزودیازپین یا فلومازنیل

- بیمار با بلوک نوروماسکولار

ب- نسبی :

- بیمار تحت درمان با بنزودیازپین بصورت مزمن باشد ولی نه برای درمان تشنج یا بیماری خاص

- اختلال تشنجی که با بنزودیازپین ها درمان نشده باشد

- تروما به سر

- حملات پانیک

- الکلیسم مزمن (۹)

دوز آن در اطفال $0.05-0.1 \text{ mg/Kg}$ تا حداکثر 1 mg می باشد. می توان از انفوزیون مداوم استفاده کرد. دز آن در بالغین 0.2 mg در عرض سی ثانیه، سپس 0.3 mg سپس بعد از یک دقیقه 0.5 mg تا حداکثر دز 3 mg یا 0.2 mg هر یک دقیقه تا حداکثر 3 mg تجویز می شود. این دارو سریعاً اثرات سداتیو، ضد اضطراب، ضد تشنج، آتاکسی، آنستزی، شلی عضلانی ناشی از Bz را برگشت می دهد (۱) چون آنتاگونیست انتخابی اثرات مرکزی بنزودیازپین ها است. می تواند نیاز به CT اسکن را در بیماران با کاهش هوشیاری کاهش دهد. پس هم خاصیت تشخیصی و هم خاصیت درمانی دارد (۷). بیماران کومایی ناشی از Bz ها در عرض ۵-۱ دقیقه به آن پاسخ می دهند. بعضی اثرات دیگر چون دپرنش تنفسی و لارنگواسپاسم ناشی از میدازولام، بلوک AV درجه یک ناشی از آلپرازولام، دلیریوم حاد ناشی از لورازپام، حرکات میوکلونوس ناشی از میدازولام در نوزادان نیز با فلوزنیل قابل برگشتند ولی اختلال حافظه ممکن است پایدار بماند. تجویز خوراکی فلومازنیل ممکن است فقط اثر نسبی در بازگشت عوارض Bz ها داشته باشد. فلومازنیل آنتاگونیست رقابتی Bz است. در محل $\gamma\alpha z$ کمپلکس $GABA_A$ ، یعنی جایی که Bz ها متصل می شوند اتصال می یابد و با آمینواسیدهای باقی مانده واکنش نشان می دهد. در دزهای بالا، خاصیت آگونیستی ضد تشنج دارد. گزارشاتی از ایجاد دیس ریتمی بطنی ناشی از تجویز آن دیده شده است. در افراد پیر خطر ایجاد تشنج بعد از تجویز فلومازنیل بیشتر است. قانون تجویز فلومازنیل در افراد با شک مصرف بیش از حد با Bz ها و دپرنش CNS یا کومای ناشی از داروهای نامشخص، کنتراورسی است. فلومازنیل ممکن است اثرات زولپیدم و زوپیکلون را نیز

برگشت دهد. با وجود فواید بالقوه فلومازنیل، استفاده از آن بعنوان آنتی دوت روتین در درمان کومای ناشی از سوء مصرف داروها توصیه نشده است (۱). فلومازنیل در شک به ترومای شدید به سر و افزایش فشار مغزی کتتراندیکه می باشد (۷).

ترخیص: مسمومیت خفیف بمدت ۶-۴ ساعت در ED تحت نظر گرفته شود (۹). سایر بیماران و یا بیماران با مسمومیت خفیف که مسمومیت بعد از ۶ ساعت ادامه می یابد و افراد با دپرن CNS باید بستری شوند (۱).

باربیتورات ها (Barbiturates)

باربیتورات ها از خانواده داروهای هیپنوتیک- سداتیو است که از اسید باربیتوریک مشتق شده اند که این اسید خاصیت دپرن CNS ندارد (۳). آنها با افزایش فعالیت GABA، فعالیت همه سلولهای تحریک پذیر را خصوصاً در CNS کاهش می دهند. در حاملگی در گروه D قرار دارند (۹). بعلت دپرن قلبی و مغزی، با مورتالیتی و موربیدیتی قابل ملاحظه ای همراهی دارند. فرم خیابانی آن تحت عنوان شیطان قرمز عرضه می شود. این دارو بعنوان داروی اتانازی توصیه شده است. بر اساس مدت اثر تقسیم بندی می شوند:

- فرم طولانی اثر (۱۲-۶ h) : باربیتال، فنوباربیتال، مفوباربیتال، پریمیدون

- متوسط اثر (۶-۳ h) : آموباربیتال، بوتاربیتال

- کوتاه اثر (۳ h) : پنتوباربیتال، سکوباربیتال

- خیلی کوتاه اثر (۰/۳ h) : تیوپنتال، متوهگزیتال (۱،۹)

داروهای طولانی اثر مثل فنوباربیتال دفع کلیوی دارند. بنابراین در درمان مسمومیت آنها می توان از قلیایی کردن ادرار استفاده کرد. اینها خاصیت اسیدی ضعیف (یونیزه)، محلولیت کم در چربی، اتصال کم به پروتئین پلاسما دارند. به همین دلیل حجم انتشار پایین و مدت اثر طولانی تری دارند. داروهای سایر گروهها، متابولیسم کبدی دارند، اسیدی تر هستند، محلولیت بالا در چربی، اتصال زیاد به پروتئین پلاسما دارند بنابراین حجم انتشار بالایی دارند (۷). فرمول عمومی آنها، اسید باربیتوریک است. اگر در وضعیت کربنی ۲، اکسیژن قرار بگیرد به آن اکسی باربیتورات گفته می شود و اگر سولفور جانشین اکسیژن شود به آن تیوباربیتورات گفته می شود (مثل تیوپنتال). اگر H₂ جانشین اکسیژن شود، پریمیدون ایجاد می شود. هر چه حلالیت دارو در چربی افزایش یابد شروع اثر و مدت اثر دارو کوتاهتر خواهد بود و قدرت خواب آوری آن افزایش می یابد مثل متوهگزیتال که در آن متیلاسیونیک یا هر دو نیتروژن (N) ایجاد می شود. بر اثر مکانیسم دمتیلاسیون، ترکیبات طولانی اثری چون فنوباربیتال ایجاد می شود. اثرات ضد تشنجی آنها بعلت وجود گروه فنیل در کربن ۵ یا گروه آلکیل روی هر دو اتم نیتروژن است. متابولیسم کبدی آنها بوسیله اکسیداسیون یا بوسیله دسولفوراسیون در تیوباربیتورات ها انجام می شود. پریمیدون منحصر به فرد است چون از طریق اکسیداسیون به فنوباربیتال و فنیل اتیل مالونامید تبدیل می

شود که ترکیب دومی خاصیت ضد تشنجی ندارد. این تبدیل در نوزادان رخ نمی دهد. از موارد استفاده باربیتورات ها می توان به کومای باربیتورات اشاره کرد که برای درمان تشنج های مقاوم به درمان به کار گرفته می شود. پنتوباریتال خط دوم درمان هیپرتانسیون داخل جمجمه ای مقاوم به درمان است. پرمیدون برای درمان ترمور اولیه، فنوباریتال برای درمان استفراغ های دوره ای، پنتوباریتال در درمان سندرم ترک ناشی از GHB کاربرد دارند. استفاده از باربیتورات ها در افراد پورفیری، کنترااندیکاسیون مصرف دارد. سوء مصرف (abuse) باربیتورات ها نیز اتفاق می افتد که در این شرایط، شروع اثر دارو سریع تر خواهد بود و اثرات دپرسیون CNS زودتر اتفاق می افتد. وابستگی و تولرانس ناشی از آنها نیز رخ می دهد. بیمارانی که از ترکیبات بوتال بینال برای درمان میگرن استفاده می کنند در خطر سوء مصرف قرار دارند که در صورت قطع، خطر ایجاد تشنج وجود دارد. یک سندرم به نام بازگشت مجدد سردرد بطور شایع در این افراد دیده می شود. در این سندرم زمانی که برای پیشگیری از ایجاد و القاء سردرد دز دارو افزایش داده می شود، سردرد بدتر می شود. برای درمان باید از ترکیبات باربیتورات طولانی اثر استفاده کرد (۱).

موارد استفاده باربیتورات ها شامل موارد زیر است :

- تیوپتال : درمان ICP^۱ بالا، آرام بخشی در اطفال ، تشنج پایدار (تزریقی)، القاء بیهوشی (آنستزی)
- متوهگزیتال : آنستزی (تزریقی)
- سکوباریتال : بی خوابی، تشنج پایدار (خوراکی)
- آموباریتال: بی خوابی، شیزوفرنی، نارکوانالیز (خوراکی و تزریقی)
- بوتاباریتال (فنوباریتال + سکوباریتال) : اضطراب، آرام بخشی (قرص و شربت)
- مفوباریتال : پروفیلاکسی تشنج، آرام بخشی
- پنتوباریتال : بی خوابی، سندرم ترک باربیتورات ها، تشنج پایدار (خوراکی و تزریقی)
- فنوباریتال : تشنج (پروفیلاکسی)، اضطراب، سندرم ترک باربیتورات ها، آرام بخشی
- پرمیدون : تشنج تونیک کلونیک مقاوم، پروفیلاکسی تشنج سایکوموتور

با سایر داروهای هیپنوتیک سداثیواثر سینرژیک دارند. در دزهای درمانی می‌توانند ایجاد نکروز اپیدرمال توکسیک (TEN^۱) کنند. سندرم افزایش حساسیت ضد تشنج‌ها (AHS^۲) نادر اما تهدید کننده حیات است که در استفاده از پریمیدون و فنوباریتال دیده شده است. این سندرم ۸-۱ هفته بعد از شروع دارو اتفاق می‌افتد. علائم آن تب، آدنوپاتی گردنی، فارنژیت، ضایعات پوستی و در موارد شدید استیون جانسون می‌باشد. ممکن است این سندرم به درمان با استروئید و ایمونوگلوبولین پاسخ دهد. از عوارض دیگر، باربیتورات‌ها نقریت بینابینی ناشی از درمان با فنوباریتال است. می‌توانند ایجاد سندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادراری (SIADH^۳) کنند. نقش القاء کنندگی بر روی سیتوکروم P450 دارند بنابراین متابولیسم OCP، تتوفیلین، وارفارین، استروئیدها را افزایش می‌دهند. والپروات سدیم می‌تواند باعث افزایش غلظت سرمی فنوباریتال شود. فنوباریتال و پریمیدون باعث ایجاد هیپوکالسمی می‌شوند. پریمیدون باعث کوتاه شدن QT می‌شود. تیوپتال در هیپوکالسمی مقاوم به درمان کاربرد دارد. بازگشت شدید هیپوکالسمی در بیماران با ترومای مغزی و خونریزی ساب آراکنوئید که تحت درمان با کومای باربیتورات هستند، دیده شده است. هیپرپلازی لثه، مالفورماسیون جنین ناشی از مکانیسم آنتاگونیست فولات رخ می‌دهد. عوارض جانبی در نوزادانی که از شیر مادرانی استفاده می‌کنند که این مادران تحت درمان با فنوباریتال و پریمیدون هستند دیده شده است. شیر دهی سالم و مطمئن نیست و این مادران باید بچه‌ها را از نظر خواب آلودگی و مکیدن ضعیف تحت نظر بگیرند. برای افرادی که باید تحت درمان قرار بگیرند، توصیه شده است که ماهانه سطح خونی در آنها چک شود. از عوارض دیگر پریمیدون، هیپرامونمی، سندرم دست‌شانه، اختلالات استخوانی مانند استئوپنی (شبیه فنوباریتال) می‌باشد. بعضی از داروهای گیاهی نیز با باربیتورات‌ها تداخل اثر دارند (۱).

1- Toxic epidermal necrolysis

2- Anticonvulsant hypersensitivity syndrome

3- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

مسمومیت بالینی :

سمیت حاد آن بصورت دپرشن CNS ناشی از اثر دارو روی سیستم رتیکولار فعال کننده صعودی (ARAS) و مخچه است (۱).

- سمیت خفیف : شبیه مسمومیت با اتانول است (۹). خواب آلوده هستند اما با تحریک بیدار می‌شوند، نیستاگموس، اختلال راه رفتن، بریده بریده حرف زدن (۱)، گیجی و منگی که این علائم با الکل تشدید می‌شوند (۷).

- سمیت متوسط : کاهش سطح هوشیاری، کاهش تعداد تنفس و رفلکس های تاندونی عمقی - سمیت شدید: به تحریک دردناک جواب نمی‌دهد (استوپور و کوما)، کلاپس تنفسی، قلبی-عروقی و نورولوژیک (۱،۷)

مردمک‌ها نرمال یا میوتیک با واکنش به نور هستند مگر در شرایط هیپوکسی که مردمک‌ها میدریاز بدون واکنش به نور می‌شوند. رفلکس بلع و قرنیه کاهش یافته و یا از بین می‌روند. وضعیت دکورتیکه و دسربره در کوما ناشی از باربیتورات‌ها می‌تواند رخ دهد. ایلئوس می‌تواند رخ دهد (۹).

مراحل کوما (grading) در مسمومیت با باربیتورات‌ها به صورت زیر است :

مرحله ۱ : حالت کوما، با تحریک دردناک دست را پس می‌زند، رفلکس‌ها سالم هستند ، علائم حیاتی نرمال

مرحله ۲ : حالت کوما، به تحریک دردناک پاسخ نمی‌دهد، رفلکس‌ها سالم هستند، علائم حیاتی نرمال

مرحله ۳ : حالت کوما ، به تحریک دردناک پاسخ نمی‌دهد، فقدان رفلکس های تاندونی عمقی، علائم حیاتی نرمال

مرحله ۴ : حالت کوما، به تحریک دردناک پاسخ نمی‌دهد، فقدان رفلکس های تاندونی عمقی، علائم حیاتی غیر طبیعی همراه با دپرشن تنفسی و قلبی - عروقی (۱)

شایع ترین اختلال علائم حیاتی بصورت هیپوترمی، هیپوتانسیون و دپرسیون تنفسی است ولی اختلال ضربان قلب تشخیصی نمی باشد. مسمومیت شدید زمانی است که فرد در یک تماس ده برابر دز هیپنوتیک مصرف کرده باشد. علت مرگ زودرس کلاپس قلبی و عروقی و ایست تنفسی هستند. علت مرگ دیررس نارسایی متعدد ارگانها است (۷). خطر ایجاد هیپوترمی شدید در مصرف کلونیدین، GHB و نارکوتیک ها وجود دارد. باریتورات ها می توانند نکرورز حاد توبولی (ATN) ایجاد کنند. سوء مصرف پریمیدون می تواند کریستالوری ماسیو ایجاد کند. تاول (Blister) باریتورات یا کوما نیز می تواند ایجاد شود که بصورت ضایعات اریتماتوبی هستند که با فشار سفید می شوند (blanchable) و در مناطق تحت فشار پوست تا ۲۴ ساعت از کوما قابل رویت هستند. مشخصه آنها در بیوپسی، نکرورز غدد عرق است. بعد از ۲-۳ روز این ضایعات تبدیل به تاول یا اروزیون می شوند اما معمولاً در عرض ۱-۲ هفته بطور خودبخودی بهبود می یابند (۱). از عوارض دیگر می توان به هیپوگلیسمی، پنومونی آسپیراسیون و ARDS اشاره کرد (۷).

درمان : با توجه به متفاوت بودن درمان فرم کوتاه اثر از طولانی اثر، تشخیص آنها از هم الزامی است (۷).
- اقدامات حیاتی پایه : ABC ، نگه داشتن فشار خون سیستمیک بالای ۹۰ mmHg با مایع درمانی و وازوپرسور (دوپامین به علت اثرات وازودیلاتوری کلیوی نسبت به نوراپی نفرین ترجیح است)، نگه داشتن دمای بدن بالای ۳۰°C (۹).

- لاواژ معده فقط در دزهای خیلی زیاد مد نظر باشد ولی باید با احتیاط انجام شود. A.C داده شود. MDAC در مسمومیت با فنوباریتال توصیه شده است چون نیمه عمر دفعی فنوباریتال را بیش از ۵۰٪ کاهش می دهد. این اثر حتی زمانی که دارو وریدی تجویز می شود اتفاق می افتد (۱،۷،۹).

- سطح سرمی باریتورات می تواند در تقسیم بندی بالینی یا درمان مفید باشد. در بیمارانی که پریمیدون مصرف کرده اند با توجه به اینکه متابولیت فعال آن، فنوباریتال است باید در آنها غلظت فنوباریتال سرم اندازه گیری شود. میزان و محدوده درمانی فنوباریتال بین ۴۰-۱۵۰ mg/cc است. اثرات توکسیک در میزان ۵۰ mg/cc ظاهر می شوند (۱،۹). سطح بالای ۸۰ کشنده است (۹).

- قلبیایی کردن ادرار : در موارد طولانی اثر مثل فنوباریتال کاربرد دارد. دز بی کربنات به صورت زیر است :

1-2 meq/Kg then 50-100 meq /500cc DW5%

درمان ادامه داده شود تا زمانی که PH خون شریانی ۷/۵-۷/۴۵ و PH ادراری ۸ و خروجی ادراری (output) ۲ cc/Kg/h شود. البته پتاسیم سرم باید حداقل ۴ باشد و هر ۴-۲ ساعت پایش شود (۷). البته با توجه به عوارض بی کربنات، قلیایی کردن ادرار در مسمومیت با باربیتورات‌ها بطور روتین توصیه نشده است (۱،۲۵).

- دیورز با فشار: موثر در مسمومیت با فنوباریتال است. ابتدا حجم بالایی مایع به بیمار داده می شود. سپس دیورتیک بعد از ایجاد افزایش حجم تجویز می شود، بطوری که خروجی ادراری ۲ cc/Kg/h ایجاد شود. البته در شرایط هیپوتانسیون و شوک کنتراندیکه می باشد (۷) ولی امروزه استفاده از آن دیگر توصیه نمی شود (۲۵).

- همودیالیز (HD) و هموفیوژن (HP): در مسمومیت های شدید و مقاوم به درمان توصیه شده است (۱،۷). به نظر می رسد HP موثرتر باشد ولی درمان انتخابی همودیالیز است. البته فقط فنوباریتال با دیالیز خارج می شود و دیالیز روی سایر باربیتورات‌ها موثر نیست. اندیکاسیون های دیالیز در مسمومیت با فنوباریتال شامل موارد زیر است:

- غلظت سرمی فنوباریتال مساوی و یا بالاتر از ۱۰۰ mg/cc
- ایجاد علائم مسمومیت تهدیده کننده حیات شامل هیپوتانسیون شدید با وجود مایع درمانی و ادم ریه
- موارد شدید: استفاده سریع و زودرس HD در این مورد توصیه می شود چون با پیشرفت مسمومیت فرد دچار هیپوتانسیون شده و دیگر امکان دیالیز وجود ندارد (۱).

سندرم قطع باربیتورات‌ها (BAS): قطع ناگهانی باربیتورات‌ها در افرادی که بطور مزمن دارو مصرف می کنند باعث ایجاد علائم ترک می شود. بیشتر توسط فرم کوتاه اثر ایجاد می شود. از لحاظ بالینی شبیه ترک الکل می باشد. علائم خفیف تا ۲۴ ساعت و علائم شدید تا ۸-۲ روز بعد از قطع دارو ایجاد می شوند.

- علائم خفیف: افسردگی، اضطراب، خواب آلودگی، تهوع و استفراغ، بی اشتهایی، تعریق، درد شکمی، کشش عضلانی

- علائم شدید: دلیریوم، سایکوز، هیپرترمی، توهم، تشنج ژنرالیزه، کلاپس قلبی-عروقی
درمان شامل بستری در بیمارستان، پایداری کردن قلبی-عروقی، درمان تشنج با بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها است (۷).

ترخیص: همه بیماران بستری می شوند. اگر تا ۶ ساعت بدون علامت باشند می توانند مرخص شوند (۹).
افراد با AMS شدید نیاز به بستری در ICU دارند. ترخیص بر اساس علائم بالینی می باشد (۱).

آنتی‌پسیکوزها (Antipsychotic Agents)

این داروها برای درمان آژیتاسیون و سایکوز ناشی از اسکیزوفرنی، مانیا، سایکوز ایدیوپاتیک حاد، توهم ناشی از ترک الکل و آلزایمر کاربرد دارند. همه آنها در رفع علائم مثبت سایکوز موثرند ولی انواع آتیپیک فقط در درمان علائم منفی به کار می‌روند (۹). البته لفظ آنتی‌پسیکوز اشتباه است چون این داروها اغلب برای مقاصد دیگر استفاده می‌شوند. نام دیگر آنها major Tranquilizers یعنی آرام‌کننده افراد آژितه و یا نورولپتیک می‌باشد. نسبت درمانی-توکسیک دارو وسیع می‌باشد بنابراین مرگ و میر ندرتاً رخ می‌دهد. داروهای با قدرت اثر کمتر، میزان کشندگی بیشتری دارند. داروهای آنتی‌پسیکوز از دو حلقه بنزنی تشکیل شده‌اند که توسط یک اتم سولفور و یک اتم نیتروژن (فنوتیازین‌ها) یا کربن (تیوگزانتین) با اتصال دو گانه در موقعیت ۱۰ حلقه مرکزی، متصل می‌شوند. آلیفاتیک‌ها و پی‌پریدین‌ها دارای قدرت بالاتر و عوارض اکستراپیرامیدال بیشتری هستند اما اثرات خواب‌آلودگی، هیپوتانسیون، آنتی‌کلینریژیک آنها کمتر از پی‌پرازین‌ها می‌باشد. اثرات آنتی‌کلینریژیک و آنتی‌هیستامینیک فنوتیازین‌ها و تیوتیکسین ناشی از حضور یک گروه آمین سه تایی در زنجیره طرف متصل شده بوسیله ۲ یا ۳ کربن به موقعیت ۱۰ حلقه مرکزی می‌باشد (۱). داروهای با قدرت بالا شامل هالوپریدول، لوگزاپین، پیموزاید، تیوتیکسین، تری‌فلوپرازین می‌باشند (۹).

تقسیم‌بندی آنتی‌پسیکوزها شامل دوگروه زیر است:

الف- معمولی (Typical):

۱- فنوتیازین‌ها :

- آلیفاتیک : کلرپرومازین، تری‌فلوپرومازین، پرومتازین

- پی‌پرازین : فلوفنازین، پرفنازین، پروکلرپرازین، تری‌فلوپرازین

- پی‌پریدین : تیوریدازین، مزوریدازین

۲- تیوگزانتین : تیوتیکسین

۳- بوتیروفنون : هالوپریدول

۴- دیفن بوتیل پی‌پریدین : پیموزاید

۵- دی‌هیدرو ایندولون : مولیندون

۶- دی‌بنزاپین : لوگزاپین

ب- غیر معمولی (Atypical) :

۱- بنزآمیدها : سولپیرید (Sulpiride) و سایر pride ها

۲- بنزپین ها : کلوزاپین، الانزپین، کوآتیاپین (Quetiapine) و سایر pine ها

۳- ایندول ها : ریسپردون، زیرازیدون (Ziprasidone)

۴- کوینولینون : آریپرازول (Aripiprazole) (۱، ۴)

فارماکولوژی :

آنتی‌پسیکوزها باعث بلوک رسپتور دوپامین (D2) در بازال گانگلیا، منطقه هیپوتالاموس تا هیپوفیز (tuberoinfundibular)، مدولا، مزوکورتیکال و مزولیمبیک مغز می‌شوند. خاصیت ضد استفرغ آنها ناشی از بلوک D2 در CTZ می‌باشد. کارایی (efficacy) آنها ناشی از توانایی بلوک رسپتور D2 در مزوکورتیکال و مزولیمبیک است. اثرات درمانی آنها با اشغال بیش از ۷۰ درصد رسپتورهای D2 در مسیر مزولیمبیک تناسب و رابطه دارد. بلوک رسپتور D2 در هیپوفیز باعث هیپرپرولاکتینمی می‌شود. تنظیم دمای مرکزی بدن با دوپامین انجام می‌شود. بلوک رسپتور D2 در هیپوتالاموس قدامی می‌تواند دمای مرکزی نقطه تنظیم (Setpoint) را تغییر دهد بنابراین هم هیپوترمی و هم هیپرترمی می‌تواند رخ دهد. بلوک D2 در هیپوتالاموس و بازال گانگلیا می‌تواند باعث ایجاد سندرم نورولپتیک بدخیم شود. آنتی‌پسیکوزها در درمان هیپرترمی ناشی از کوکائین و آمفتامین کاربرد دارند. سیالوره از عوارض کلوزاپین ناشی از خاصیت آگونیست نسبی رسپتورهای موسکارینی (M_1, M_4) می‌باشد. کلوزاپین، ریسپردون، مولیندون و زوتپین خاصیت اثر روی رسپتور α_2 را نیز دارند. آنتی‌سایکوزهای غیر معمولی روی رسپتور 5HT_{2A} اثر می‌گذارند به جز سولپیرید. توانایی اتصال در رسپتور D2 (potency) با دز روزانه داروی آنتی‌پسیکوز نسبت معکوس دارد.

ترکیبات غیر معمولی از نظر رسپتورها به چهار گروه تقسیم می‌شوند :

۱- آنتاگونیست D_{۲,۳} : raclopride, remoxipride, sulpiride

۲- آنتاگونیست D_۲, α_1 , 5HT_{2A} : ریسپردون, Ziprasidone, Sertindole

۳- آنتاگونیست مولتی رسپتور : کلوزاپین، الانزپین، Quetiapine

۴- آگونیست پارشیل رسپتور D_۲ و 5HT_{2A}: Aripiprazole

خاصیت آنتاگونیست سروتونین CNS، مکانیسم کاهش میزان عوارض اکستراپیرامیدال می‌باشد (۱).

پاتوفیزیولوژی :

۱- عوارض قلبی : آلیفاتیک ها و پی پریدن ها خاصیت اینوتروپ منفی و شبه کینیدین (type IA) دارند که علت آن بلوک کانال های سدیم وابسته به ولتاژ است. بلوک کانال پتاسیم (QT طولانی و Tdp) و بلوک کانال کلسیم ناشی از هالوپریدول، تیوریدازین، مزوریدازین و پیموزاید رخ می دهد(۱). شایع ترین عارضه قلبی ایجاد هیپوتانسیون ارتوستاتیک و بدنبال آن تکیکاردی رفلکسی است که ناشی از عارضه α بلوکری دارو می باشد(۹).

۲- عوارض کاردیوواسکولار : هیپوتانسیون، تکیکاردی، اختلال هدایت قلبی که این عوارض وابسته به دز هستند(۱). در افراد با بیماری زمینه ای قلبی خطر مرگ ناگهانی افزایش می یابد(۹).

۳- تشنج : وابسته به دز می باشد(کلوزاپین، لوگزاپین، آلیفاتیک، پی پریدن)

۴- اکستراپیرامیدال (EPS) : آکاتیژیا ناشی از بلوک D2 در مسیر مزوکورتیکال است. علت واکنش دیستونی حاد (ADR^۲) نامشخص است.

دیسکینزی تاخیری (TD^۳) ناشی از افزایش رسپتورها (up-regulation) رسپتورهای دوپامین باعث بلوک طولانی مدت می باشد. پاتوفیزیولوژی سندرم نورولپتیک بدخیم (NMS^۴) ممکن است آهن را درگیر کند. آهن یک تنظیم کننده مثبت فعالیت رسپتور دوپامین می باشد و سطح سرمی پایین آهن در افراد با NMS دیده می شود. این امر موجب کاهش تعداد رسپتورهای دوپامین در مغز می شود(۱).

۵- اگرانولوسیتوز در مصرف مزمن کلوزاپین(۲-۱٪) و الازپین با علت نامعلوم دیده می شود ولی در مسمومیت حاد دارو دیده نمی شود. در صورتی که WBC به کمتر از ۳۰۰۰ یا نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ برسد مصرف دارو باید قطع شود(۹).

فارماکوکیتیک : حداکثر غلظت پلاسمایی آنتی پسیکوزها در عرض ۶-۱ ساعت بعد از تجویز خوراکی ایجاد می شود. تجویز عضلانی دارو زیست دست یابی آن را ۱۰-۴ برابر افزایش می دهد و حداکثر غلظت پلازما در این حالت، در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه ایجاد می شود. به دنبال مصرف بیش از اندازه خوراکی، جذب سریع تر رخ می دهد ولی حداکثر غلظت پلاسمایی بصورت تاخیری ایجاد می شود یعنی اثرات بالینی سریع تر اتفاق می افتد ولی مدت طولانی ادامه می یابند. ترکیبات depot تزریقی

-
- 1- Extrapyramidal symptoms
 - 2- Acute Dystonic Reaction
 - 3- Tardive Dyskinesia
 - 4- Neuroleptic Malignant Syndrome

(SR) نیز وجود دارند. خاصیت اتصال به پروتئین و لیپوفیلیک بالایی دارند. متابولیسم کبدی دارند. بین غلظت سرمی دارو و اثرات بالینی تناسب ضعیفی وجود دارد چون اثرات دارو ناشی از متابولیت‌های فعال آن می باشد. نیمه عمر دفعی آن با مصرف خوارکی ۴۰-۲۰ ساعت و بصورت depot عضلانی بین ۳-۱ هفته می باشد. در حاملگی کلاس C هستند. اکثر سازنده‌ها توصیه به مصرف داروها در دوران شیردهی نمی کنند و تا به امروز عوارض جانبی در نوزادان مشاهده نشده است. در نارسایی کلیه فقط بنزآمیدها و ریسپریدون نیاز به تعدیل دز دارو دارند. آنتی‌پسیکوزها در شرایط سیروز و نارسایی قلبی باید تعدیل دز شوند. بچه‌ها و افراد پیر حساس‌تر به آنتی‌پسیکوزها هستند. از نظر ژنتیک در بعضی از افراد که حدود ۱۰-۵٪ می باشند آنزیم cyp2D6 خاصیت متابولیسم ضعیفی دارد که باعث افزایش غلظت بعضی آنتی‌پسیکوزها حتی تا ده برابر می شود مثل هالوپریدول، ریسپریدون، تیوریدازین. اثر دپرنش تنفسی و CNS آنها در همراهی با الکل، نارکوتیک، هیپنوتیک سداتیو، آنتی‌هیستامین افزایش می یابد. ایست قلبی تنفسی در مصرف کلوزاپین با دز درمانی و لورازپام با هم دیده شده است. ترکیب لیتیم و نورولپتیک‌ها می تواند سندرم شبه NMS ایجاد کند (۱).

مسمومیت بالینی : اگر علائم بالینی فرد بدتر شوند به مسمومیت باید شک کرد (۹). سمیت این داروها بطور وسیعی وابسته به سن، عادت فرد، بیماری زمینه‌ای، نوع دارو، زمان برای درمان می باشد. ترکیبات با قدرت اثر پایین و مولتی‌رسمپتور (کلوزاپین، تیوریدازین، کلروپرومازین) سمیت بیشتری نسبت به ترکیبات با قدرت اثر بالا (هالوپریدول، فلوئنازین) دارند (۱). ترکیبات با قدرت اثر پایین می توانند علائم دلیریوم آنتی‌کلینرژیک‌ها را نشان بدهند (۹). علت مرگ ناشی از دپرنش تنفسی، آریتمی و آسپیراسیون می باشد. علائم بالینی در عرض ۹۰-۳۰ دقیقه شروع می شود و در عرض ۶-۲ ساعت بعد از خوردن به حداکثر اثر خود می رسد. بهبود علائم در عرض ۸-۲۴ ساعت ایجاد می شود. شایع‌ترین یافته در مسمومیت، دپرنش CNS می باشد. دپرنش تنفسی در بچه‌ها، خورن داروهای متعدد، آنتی‌پسیکوزهای با قدرت پایین و مولتی‌رسمپتور شایع‌تر است ولی معمولاً نیاز به ایتوباسیون پیدا نمی شود. آپنه، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، ادم ریه (ندرتاً) ایجاد می شود. تشنج ناشایع است (۱٪). تشنج ناشی از لوگزاپین می تواند شدید و عودکننده باشد و منجر به رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه شود. عوارض آنتی‌کلینرژیک به دنبال مصرف پی‌پریدین، آلیفاتیک، کلوزاپین، الانزاپین بطور مکرر دیده می شود. میوز یا میدریاز می تواند ایجاد شود (۱) ولی در آتیپیک‌ها میوزیس شبیه مسمومیت با اپیوئید دیده می شود (۹). شایع‌ترین تظاهر قلبی عروقی، تاقیکاردی سینوسی و هیپوتانسیون ارتوستاتیک می باشد. اختلالات ECG شامل

طولانی شدن QT, QRS, PR و تغییرات ST-T، موج T، دیرشن قطعه ST، موج U، انحراف محور به راست، R بلند در avR، بلوک AV، بلوک شاخه ای راست و چپ و دیس ریتمی بطنی و فوق بطنی می باشند. بعد از تاقیکاردی سینوسی، اختلالات رپلاریزاسیون سریع ترین و شایع ترین اختلالات ECG هستند (۱). کاردیوتوکسیسیتی جدی با آلیفاتیک ها و پی پریدین ها دیده می شود. Tdp در مسمومیت با هالوپریدول، دروپریدول، مزوریدازین، تیوریدازین، پیموزاید دیده می شود (۷). عوارض کاردیوواسکولار و تغییرات ECG در چند ساعت بعد از سوء مصرف حاد ظاهر می شوند. عوارض EPS اغلب ایدیوسینکراتیک هستند ولی می تواند وابسته به دز نیز باشند (۱).

عوارض جانبی :

الف - EPS : شامل ۶ سندرم هستند که به دو گروه تقسیم می شوند :

(a) قابل برگشت : در عرض چند ساعت تا چند روز (ADR، آکاتیژیا) یا چند روز تا چند هفته (NMS و پارکینسونیسم) رخ می دهند.

(b) غیر قابل برگشت : چند ماه - چند سال بعد رخ می دهند (TD، ترمور فوکال اطراف دهان، سندرم خرگوش^۱)

۱- **ADR :** بصورت اسپاسم و تیک های حرکتی در عضلات صورت، گردن، پشت و اندام ها دیده می شوند. در گیری چشمی و دیستونی حنجره که بسیار تهدید کننده حیات است نیز رخ می دهد. اگر فردی دچار استریدور یا احساس خفگی شد باید به آن شک کرد. خوشبختانه این عارضه نادر است. (۹) علاوه بر آن علائم هیپرآدرنرژیک بصورت هیپرتانسیون، تاقیکاردی، تکی پنه، دیافورز دیده می شود. (۴) ۵۰٪ در عرض ۴۸ ساعت اول درمان و ۹۰٪ در عرض ۵ روز ایجاد می شوند. بیشترین بروز آن زمانی است که غلظت آنتی پسیکوزها در سرم رو به کاهش باشد. عوامل خطر آن شامل مرد جوان با سابقه شخصی یا فامیلی مثبت با شرح حال مصرف اخیر الکل یا کوکائین می باشد (۱).

۲- **آکاتیژیا :** بی قراری حرکتی همراه با اضطراب که اغلب با با بدتر شدن آریتاسیون اشتباه گرفته می شود (۷). معمولاً در سه ماه اول شروع درمان ایجاد می شود (۱). افزایش دز دارو ممکن است باعث بدتر شدن علائم شود (۷).

۳- **پارکینسونیسم :** در ۲-۳ ماه شروع درمان ایجاد می شوند. علائم مشخصه آن شامل ریژیدیتی چرخ دنده (Cogwheel rigidity)، برادی کینزی، صورت ماسکه، اختلال در راه رفتن (shuffling gait)،

ترمور شبیه شمارش پول (pill rolling) می‌باشند. از عوامل خطر ایجاد آن می‌توان به سن بالا، جنس زن، مدت طولانی مصرف، استفاده از داروهای با قدرت بالا و ضایعات ارگانیک مغز اشاره کرد (۱).

۴- TD : ایدیوسینکراتیک و ناشی از درمان مزمن است (۷). بعد از دو سال از شروع درمان ایجاد می‌شود که شامل حرکات غیر ارادی، بدون درد، تکراری و کلیشه‌ای در ناحیه دهانی - صورتی که گاهی به تنه و بازو منتشر می‌شوند. بروز آن با همه آنتی سایکوزها همراهی دارد (۱) ولی با انواع غیر معمولی خصوصاً کلوزاپین، بروز آن کاهش می‌یابد (۹). علت آن ناشناخته است (۷). بیشتر در خانم‌های بالای ۵۰ سال شایع است. این حالت در بیمارانی که داروهایشان را قطع کرده‌اند یا اینکه بعد از سالها مصرف دز دارو را کاهش داده‌اند مکرراً دیده می‌شود (۱). دیس‌کینزی تنفسی یکی از انواع TD می‌باشد که بصورت دیس‌کینزی دهانی - صورتی، تنگی نفس، دیس‌فونی، آکالوز تنفسی بروز می‌کند. اغلب تشخیص داده نمی‌شود و باعث بروز مکرر پنومونی آسپیراسیون می‌شود (۹).

۵- سندرم خرگوش : ترمور اطراف دهان بصورت حرکات در لب و بینی شبیه خرگوش که در درمان طولانی مدت می‌تواند دیده شود (۹).

۶- NMS : یک واکنش ایدیوسینکراتیک است که با مصرف همه آنتی‌پسیکوزها احتمال ایجاد آن وجود دارد خصوصاً ترکیبات با قدرت بالا مثل هالوپریدول، فلوفازین، depot (۹). علت ایجاد آن مصرف بیش از حد دارو نمی‌باشد و معمولاً غلظت سرمی دارو در سطح درمانی می‌باشد. بیشتر در مردان ۴۰ سال ایجاد می‌شود. ریسک فاکتورهای آن شامل شروع سریع درمان، ترکیبات با قدرت اثر بالا، دهیدراتاسیون، آرتاسیون شدید، کاتاتونی، نیاز بیماران به محدود شدن (restraints)، بیماری قلبی و ارگانیک مغزی، عقب ماندگی ذهنی، اختلالات خلقی، سابقه NMS یا درمان با الکتروشوک (ECT^۱)، مصرف همزمان لیتیم، آنتی‌کلینرژیک‌ها و داروهای ضد پارکینسون می‌باشند. در یک دوره ۷۲-۲۴ ساعته پیشرفت می‌کند. تتراد آن شامل AMS، تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد، ریژیدیتی عضلانی و اختلال عملکرد اتونوم است. اختلالات آزمایشگاهی شامل لکوسیتوز، CPK بیش از سه برابر نرمال (۹۷٪)، افزایش آنزیم‌های کبدی، اسیدوز متابولیک، میوگلوبینوری، افزایش BUN-Cr، هیپو-هیپرناترمی، کاهش سطح سرمی آهن می‌باشند. عوارض NMS شامل رابدومیولیز و نارسائی حاد کلیوی، پنومونی آسپیراسیون، ادم ریه، سپسیس، نارسایی تنفسی، کواگولوپاتی، DIC، تشنج، سکنه قلبی، آریتمی، نورپاتی محیطی، انتروکولیت نکروزان، استخوان سازی اطراف مفصلی هستند. معمولاً با قطع

آنتی پسیکوز بطور متوسط تا ده روز علائم رفع می شوند (تا ۲۰ روز در مصرف عضلانی). امروزه میزان مرگ و میر به ۱۰٪ رسیده است (۱).

انواع کاراکتریای تشخیصی NMS شامل موارد زیر هستند :

کاراکتریای ۱ :

- تب ۳۸ درجه سانتی گراد
- سابقه مصرف نورولپتیک در ۷ روز از شروع علائم (۴-۲ هفته برای فرم depot)
- ریژیدیتی عضلانی
- پنج تا از معیارهای AMS، تکیکاردی، هیپو-هیپرتانسیون، تاکی پنه یا هیپوکسی، سیالوره یا دیافورز، ترمور، بی اختیاری ادراری، لکوسیتوز، اسیدوز متابولیک، افزایش CPK یا میوگلوبینوری

کاراکتریای ۲ : وجود ۳ معیار ماژور یا ۲ ماژور و ۳ مینور بیانگر احتمال بالای NMS می باشد. علائم با شرح حال بالینی مناسب همراه هستند.

ماژور : تب، ریژیدیتی، افزایش CPK

مینور : $\uparrow$ PR، $\uparrow$ RR، AMS، دیافورز، لکوسیتوز، فشار خون غیر طبیعی (۱)

کاراکتریای ۳ :

A : تب و ریژیدیتی همراه با مصرف نورولپتیک ها

B : حداقل ۲ تا از موارد زیر :

AMS، موتیسم، $\uparrow$ RR، هیپرتانسیون یا فشارخون ناپایدار، دیافورز، دیسفاژی، ترمور، بی اختیاری، لکوسیتوز، افزایش CPK

C : رد بیماری طبی یا نورولوژیک یا سایر مواد

D : رد اختلال روحی - روانی

لازم به ذکر است تشخیص NMS، بالینی است (۹، ۱).

ب- **تشنج** : معمولاً ژنرالیزه و وابسته به دز هستند و بیشتر در مصرف کلوزاپین دیده می‌شوند ولی در افراد با سابقه تشنج منع مصرف ندارند (۹).

ج- **کاردیوواسکولار** : شایع‌ترین عارضه قلبی، تاکیکاردی سینوسی همراه با QRS نرمال می‌باشد (۹). این عوارض وابسته به دز هستند گرچه در سطح درمانی نیز ایجاد می‌شوند. طولانی شدن QT هم در دز درمانی و هم در مصرف بیش از حد آلیفاتیک، پی‌پریدین، هالوپریدول، دروپریدول، لوگزاپین، ریسپریدون، زیراسیدون، سرتینول و کوآتیاپین دیده می‌شود. میوکاردیت و کاردیومیوپاتی ناشی از کلوزاپین دیده شده است (۱). بلوک گرچه نادر است ولی در سوء مصرف کلرپرومازین و تیوریدازین می‌تواند دیده شود (۹).

د- **هماتولوژیک** : آگرانولوسیتوز ($PMN < 500$) به دنبال مصرف فنوتیازین و کلوزاپین دیده می‌شود (۱). خطر ایجاد ترمبآمبولی به دنبال مصرف کلوزاپین وجود دارد.

ه- **متابولیک**: بنزپین‌ها و آریپیپرازول در دز درمانی با خطر ایجاد دیابت نوع دو همراهی دارد (حتی DKA^1). خطر هیپرتری‌گلیسریدمی با مصرف بنزپین‌ها وجود دارد (۱). الانزپین و کلوزاپین نیز با خطر شروع دیابت و DKA همراهی دارند (۹). استئوهپاتیت غیرالکلی ($NASH^2$) در مصرف الانزپین و ریسپریدین دیده می‌شود. پانکراتیک در مصرف کلوزاپین دیده می‌شود. اختلال آنزیم‌های کبدی بصورت ایدیوسینکراتیک و خودبخود محدود شونده در سه ماهه اول درمان با نورولپتیک‌ها دیده می‌شود. اکثر انواع غیر معمولی‌ها، افزایش اشتها و وزن ایجاد می‌کنند (خصوصاً بنزپین‌ها). از عوارض فنوتیازین‌ها می‌توان به پریاپیسم، درماتیت، حساسیت به نور، زردی انسدادی، پیگمانتاسیون پوست، قرینه، عدسی و رتین اشاره کرد (۱). هیپرلیپیدمی در درمان با آتپیک‌ها دیده می‌شود. حساسیت به نور با فنوتیازین‌ها دیده می‌شود (۷).

تشخیص: فنوتیازین‌ها و بوتیروفنون‌ها رادیوپاک هستند و اغلب در گرافی شکمی قابل رویت هستند. البته چون گرافی منفی و رد کننده نمی‌باشد استفاده از گرافی بعنوان راه کمکی تشخیص توصیه نشده است. از تست‌های ادراری که در فنوتیازین‌ها مثبت می‌شوند نباید برای تایید یا رد تشخیص استفاده کرد. برای تایید کیفی حضور آنتی‌پسیکوزها می‌توان از تست‌های ادراری GC یا MS استفاده کرد.

1- Diabetic ketoacidosis

2- Nonalcoholic Steatohepatitis

البته نتایج منفی کاذب دارد. اندازه گیری کمی غلظت دارو کمک کننده نیست چون با سمیت بالینی تناسب ندارد و نتایج مثبت کاذب زیاد دارد. تب و ریثیدیتی باید برای تشخیص NMS حاضر باشند و تشخیص بعد از رد سایر علل طبی باید مطرح شود. هیپرترمی بدخیم با NMS اشتباه نشود چون یک اختلال نادر و ارثی متابولیسم کلسیم عضلات اسکلتی می باشد. مصرف هالوتان یا سوکسینیل کولین، آزاد سازی کلسیم را افزایش می دهد و برداشت کلسیم در عضلات اسکلتی را کاهش می دهد. نتیجه افزایش تحریک پذیری و ایجاد تب و ریثیدیتی شبیه NMS است (۱).

درمان: حمایتی است. آنتی دوت اختصاصی ندارد (۹). سطح سرمی استامینوفن و سالیسیلات برای تمام بیماران با مصرف بیش از حد داروها باید چک شوند.

۱- اقدامات حمایتی پایه: ABC، در هر بیمار با مصرف کلوزاپین یا کلرپرومازین که با تب مراجعه می کند، CBC گرفته شود (۱). در هر بیمار با مسمومیت قابل ملاحظه دارویی یا همه بیماران علامت دار که داروهای تیوریدازین، مزوریدازین، دروپریدول و سرتیندول را مصرف کرده اند باید ECG انجام شود. بیمارانی که کلوزاپین و الازپین مصرف می کنند و با تب مراجعه کرده اند باید از نظر لکوپنی بررسی شود (۹). رابدومیولیز با قلیایی کردن ادرار درمان شود (۸).

۲- تشنج: معمولاً خودبخود محدود شونده هستند و نیاز به درمان ندارند. در صورت عود یا طول کشیدن آن بنزودیازپین ها (۳) و در صورت مقاومت به آنها، فنوباریتال مصرف شود (۱). در صورت مقاوم بودن تشنج به درمان، از پروپوفول یا بیهوشی عمومی استفاده شود. (۳۲) کارآیی و سالم بودن فنی توئین در درمان ناشی از آنتی سایکوزها نامعلوم است (۱).

۳- کاردیوواسکولار: درمان هیپوتانسیون به صورت زیر است:

- کریستالوئید (10-40 cc/kg)

- وضعیت ترندلنبرگ

- α آگونیست ها (نوراپی نفرین، فیل افرین)، دوپامین خط دوم درمان است (۱، ۲۵).

مصرف آنتی آریتمی های کلاس C و IA، II، III، IV در درمان آریتمی ها ممنوع می باشد. با توجه به اینکه دادن منیزیم در این افراد منعی ندارد صرف نظر از سطح خونی منیزیم، به تمامی افرادی که QT آنها بیش از ۰/۵ است باید ۴-۲ گرم منیزیم وریدی تجویز شود (بیش از ۱۰ دقیقه). (۲۵) درمان Tdp با ایزوپرتنول، منیزیم، لیدوکائین، پس میکرانجام شود (۹). هایپوکالمی و هیپومنیزیمی حتماً بررسی و رد شوند. (۳) کمپلکس پهن QRS با بی کربنات سدیم درمان شود (۲۵). تکرار دز دارو برای رسیدن به

$PH = 7/5$ الزامی است. در افراد ایتنبه هیپروتیلیاسیون نیز ممکن است موثر باشد (۸). در موارد مقاوم به درمان، درمان کمکی دیس ریتمی بطنی، لیدوکائین است (۲۵).

۴- سندرم آنتی کلینریژیک ('ACS'): ممکن است از فیزوستیمگین برای کنترل آریتاسیون و بازگشت دلیریوم بویژه در این سندرم ناشی از کلروپرومازین، کلوزاپین، تیوریدازین و الانزاپین استفاده شود. اگر در ECG اختلال هدایتی قلب هم چون PR و QRS طولانی دیده نشود این دارو کاملاً ایمن است. تجویز بصورت وریدی با دز 2 mg یا 0.2 mg/kg بیش از ۳-۵ دقیقه می باشد. با توجه به اینکه مدت عملکرد آن کوتاه است (۹۰-۱۲۰ دقیقه)، بهبود علائم این سندرم بعد از تجویز دارو نباید روند ترخیص بیمار را تغییر بدهد. اغلب تجویز دزهای مکرر ضروری است. در صورت ایجاد برادیکاردی، بروئکواسپاسم یا برونکوره درمان با آتروپین یا گلیکوپیرولات انجام شود (۱،۳). آریتاسیون می تواند به خوبی با بنزودیازپین ها درمان شود (۱).

۵- آلودگی زدایی و افزایش دفع: لاواژ معده توصیه نشده است چون میزان مرگ و میر بسیار کم است. تجویز AC بصورت تک دز تا چند ساعت بعد از مصرف مقادیر زیاد دارو یا مسمومیت چند دارویی توصیه شده است ولی استفاده از MDAC توصیه نشده است ولی هنوز مفید بودن شارکول اثبات نشده است. مصرف ایپکاک ممنوع است. همودیالیز و هموپیروژن موثر نیستند (۹،۳۲).

۶- سندرم اکستراپیرامیدال (EPS):

الف- واکنش دیستونی حاد (ADRs): دیفن هیدرامین با دز 1 mg/kg یا بنزتروپین با دز $1-2 \text{ mg}$ ($0.05-0.2 \text{ mg/kg}$ در اطفال) بصورت عضلانی یا وریدی تجویز می شود. معمولاً افراد در عرض ۱۰-۵ دقیقه بعد از تجویز وریدی به درمان جواب می دهد اما ممکن است نیاز به تکرار دز برای بهبودی کامل باشد. در صورت عدم پاسخ به آنتی کلینریژیک ها، از بنزودیازپین ها استفاده می شود (دiazepam با دز 1 mg/kg ، لورازپام $1-0.5 \text{ mg/kg}$ بصورت وریدی). برای پیشگیری از عود، یک داروی آنتی کلینریژیک خوراکی باید ۷۲-۴۸ ساعت بعد ادامه داده شود (۱).

ب- آکاتیژیا: درمان ندارد. می توان از آنتی کلینریژیک ها یا بنزتروپین در درمان استفاده کرد. در بیمارانی که دچار آکاتیژیا شده اند و نیاز به مصرف مزمن دارو دارند درمان شامل موارد زیر است:

۱- کاهش دز دارو یا جایگزین کردن دارو با ترکیبات غیر معمولی

۲- پروپرانولول (10 mg PO TDS)

۳- کلونیدین (0.1 mg PO TDS)

۴- سیپروهپتادین (16 mg/day)

۵- آنتی کلینرژیک (دیفن هیدرامین یا بنزتروپین)

۶- بنزودیازپین ها مثل دیازپام

ج- پارکینسونیسم : درمان شامل کاهش دز دارو، تبدیل دارو به فرم غیرمعمولی یا استفاده از آنتی کلینرژیک های قبلی یا آمانتادین جهت افزایش فعالیت دوپامینرژیک می باشد.

د- دیسکینزی تاخیری (TD): با توجه به سیرپیشرونده و غیر قابل برگشت آن، تشخیص سریع و قطع آنتی سایکوز، احتمال بهبودی کامل را افزایش می دهد. استفاده از آنتی پسیکوزهای غیرمعمولی (Atypical) برای درمان طولانی مدت با توجه به احتمال کمتر TD، توصیه شده است. ترکیبات آنتی کلینرژیک TD را تشدید می کنند و نباید استفاده شوند. درمان با دزهای بالای ترکیبات آنتی پسیکوز توصیه نمی شود چون بهبود علائم موقتی است و در عوض افزایش اختلال عملکرد رسپتور دوپامین منجر به بدتر شدن دیس کینزی می شود.

ه- NMS : انجام GID ضروری نیست چون NMS با دز درمانی آنتی پسیکوزها نیزایجاد می شود. تجویز آنتی بیوتیک بصورت تجربی (empiric) عاقلانه است چون رد عفونت در این شرایط مشکل می باشد. هپارین پروفیلاکسی ترومبوز ورید عمقی (DVT) داده شود. اینتوباسیون پروفیلاکتیک در شرایط سیالوره شدید، اختلال بلع، کوما، هیپوکسی، اسیدوز، ریژیدیتی عضلانی همراه با هیپرترمی توصیه شده است. قانون تجویز داروهای خاص برای NMS کنترالرسی است. این درمان ها شامل : دانترولن، بلوک کننده های عصبی - عضلانی غیر دپلاریزان، بنزودیازپین، آمانتادین، بروموکریپتین، لودوپا، کاربی دوپا، آدالات، نیتروپروساید، الکتروشوک هستند. استفاده از ترکیبات آنتی کلینرژیک برای درمان NMS توصیه نشده است.

درمان شامل موارد زیر است :

۱- دانترولن یک مشتق هیدانتوئین است که آزاد سازی کلسیم یونیزه از رتیکولوم سارکوپلاسمیک را مهار می کند. بنابراین از طریق عدم اتصال سیستم تحریک- انقباض در عضلات اسکلتی (uncoupling)، باعث شل شدن عضلات بطور مستقیم می شود. این دارو در درمان ریژیدیتی و هیپرترمی کاربرد دارد. این دارو ادامه داده می شود تا علائم رفع شوند. دز دارو بصورت خوراکی یا

وریدی، $2/5-1$ mg/kg هر ۶ ساعت تا 10 mg/kg/day می باشد (۱). استفاده از آن همزمان با کلسیم علت خطر کلاپس قلبی ممنوع است (۲۵).

۲- بروموکریپتین (آگونیست دوپامین) ، $10-2/5$ mg هر ۸ ساعت بصورت خوراکی تجویز می شود.

۳- آمانتادین، آزاد سازی پره سیناپسی دوپامین را افزایش می دهد. دز خوراکی آن $200-100$ میلی گرم دو بار در روز می باشد.

۴- لودوپا - کاربی لوپا، ذخیره سازی دو پامین را افزایش می دهند.

Tab. 25/250 mg PO TDS or QID

آگونیست های دوپامین به تنهایی و یا در ترکیب با دانترولن و یا دیگر شل کننده های داده می شوند. درمان با آگونیست های دوپامین و دانترولن توصیه شده است که کم کم قطع شود (در مدت چند روز) (۱،۹).

۵-ECT فقط در موارد خیلی شدید انجام شود چون عوارض آن زیاد است (آریتمی، ادم مغزی، مرگ) (۱،۲۵)

۶- بلوک کننده های عصبی- عضلانی در درمان ریژیدیتی و هیپرترمی شدید (بالای 40 درجه سانتی گراد) باید خط اول درمانی باشد (پانکرونیوم). در بیماران با شدت کمتر NMS، اولین درمان تب و ریژیدیتی، Bz ها در ترکیب با تب بر و روش های خنک کننده (مثل کیسه یخ، تجویز مایع سرد بصورت وریدی) می باشند. اگر با وجود درمان، ریژیدیتی مقاوم بماند و دمای مرکزی بدن به 40 درجه سانتیگراد برسد استفاده از NMBA غیر دیپلاریزان توصیه شده است (۱).

ترخیص: مسمومیت خفیف بعد از یک دوره تحت نظر گرفتن ۶-۴ ساعته در اورژانس قابل ترخیص هستند. اگر بعد از ۶ ساعت علائم خفیف کماکان پایدار بود (تاکیکاردی سینوسی، دپرشن خفیف CNS و QT طولانی) این افراد باید بستری شوند (۱). افراد با طولانی شدن QT بیش از ۰/۴۶ و همه افرادی که تیوریدازین و مزوریدازین قابل ملاحظه مصرف کرده اند باید حداقل ۱۲ ساعت مونیتورینگ قلبی شوند. (۹) افراد با مسمومیت متوسط- شدید (دپرشن CNS و تنفسی قابل ملاحظه، آریتمی قلبی، اختلال هدایت قلبی، تشنج، اسیدوز، هیپوتانسیون طول کشیده، ACS)، باید در ICU بستری شوند. همه بیماران با شک به NMS باید در ICU بستری شوند (۹، ۱). اکثر بیماران با اقدامات حمایتی به موقع پیامد خوبی دارند (۱).

ضد تشنج‌ها (Anticonvulsants)

ضد تشنج‌ها (AC) برای پیشگیری و درمان تشنج کاربرد دارند و به دو گروه تقسیم می‌شوند:

- ۱- نسل اول : کاربامازپین، فنوباریتال، فنی توئین، والپروات، پریمیدون، اتوسوکسیمید
- ۲- نسل دوم : فلپلمات، گاباپنتین، لاموتریجین، لاکوزامید، توپیرامات، تیآگابین، زونیزامید، اکس کاربازپین، لوتیراستام، پرگالین، روفینامید (۲۵)

این داروها می‌توانند با دلایل نامعلوم مرگ ناگهانی غیرمنتظره (SUD^1) ایجاد کنند. اکثراً تراتوژن هستند. سندرم افزایش حساسیتی ناشی از AC (AHS^2)، گرچه نادر است ولی یک سندرم تهدید کننده حیات می‌باشد که شامل راش، درگیری ارگان‌های داخلی بویژه کبد است. در ۸ هفته از شروع AC ایجاد می‌شود و ربطی به غلظت سرمی دارو ندارد و وابسته به دز نمی‌باشد. علت نامعلوم است ولی بیشتر با AC‌های آروماتیک (فنی توئین، فنوباریتال، کاربامازپین) ایجاد می‌شود. درمان شامل قطع دارو و اقدامات حمایتی تهاجمی می‌باشد.

مورتالتی و موربیدیته ناشی از نارسائی فولمینانت کبدی^۳ (FHF) می‌باشد (۱).

فنوباریتال (PB): قبلاً توضیح داده شده است.

فنی توئین (PHT)

Cap.50,100 mg
Susp 30 mg/5cc
Amp 250 mg

داروی ضد تشنج و آنتی آریتمی است (۲۴). مکانیسم آن بلوک کانال‌های سدیم و کلسیم است که باعث تحریک پمپ $Na/K\ ATPase$ می‌شود. حلالیت کم آن که با افزایش دز دارو کاهش می‌یابد باعث ایجاد حداکثر غلظت سرمی و جذب تاخیری می‌شود. نیمه عمر آن ۲۰-۳۰ ساعت و متابولیسم آن کبدی است که وابسته به دز می‌باشد (۱). حداکثر سطح سرمی ۱۲-۳ ساعت بعد از خوردن ایجاد می‌شود. ۹۰٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شوند ولی مسمومیت ناشی از جزء آزاد دارو است پس در شرایط کاهش آلبومین سرم سطح سمی دارو باید اصلاح شود که بصورت زیر محاسبه می‌شود:

-
- 1- Sudden Unexpected Death
 - 2- Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome
 - 3- Fulminant hepatic failure

$$C = C \times 4.4 / \text{Albumin (v)}$$

در غلظت سرمی درمانی، دفع بر اساس حذف مرحله اول می باشد یعنی با افزایش غلظت سرمی دارو، سرعت متابولیسم افزایش می یابد. در غلظت سرمی توکسیک، دفع بر اساس حذف مرحله صفر می باشد یعنی سرعت متابولیسم دارو ثابت است. جذب از راه تجویز داخل استخوانی سریع می باشد (۱). متابولیسم کبدی است. تداخل دارویی زیادی دارد. باعث افزایش سطح سرمی وارفارین، استامینوفن، استازولامید، زیدودین، پریمیدون و کاهش سطح سرمی آمیودارون، متادون، کاربامازپین، لودوپا، کورتیکواستروئید، لازیکس، دی پیریدامول، تئوفیلین، کینیدین، اتانول مزمن، والپروات سدیم، سیکلوسپورین، داکسی سایکلین، OCP می شود. داروهایی که باعث افزایش سطح آن می شوند شامل آمیودارون، وارفارین، ایزونیازید، والپروات، کلرامفنیکل، سایمتیدین، تری متوپریم، دی سولفیرام، فلوکونازول، فنیل بوتازون، سولفونامید، سالیسیلات با دز بالا و داروهایی که سطح آن را کاهش می دهند شامل تئوفیلین، سوکرایلات، ریگامپین، اسید فولیک، دیازپام، دیازوکساید، فنوباریتال، اتانول، کلسیم و داروهای ضد نئوپلاسم می باشند. داروهای تزریقی، ۴۰٪ پروپیلن گلیکول و ۱۰٪ اتانول دارند. پس در تزریق سریع خطر ایجاد کوما، تشنج، آریتمی بطنی، اسیدوز متابولیک وجود دارد. تجویز سریع وریدی بعلت وجود پروپیلن گلیکول خطر کاردیوتوکسیسیتی دارد (هیپوتانسیون، برادیکاردی، آسیستول) (۷). دز نگه دارنده وریدی ۱۵-۱۸ mg/kg می باشد.

هر ۱۰۰ mg فنی توئین وریدی، غلظت سرمی آن را حدود ۱/۲ mg/dl افزایش می دهد. سرعت و میزان تجویز بصورت ۱۰-۴ mg/cc در نرمال سالین با سرعت ۵۰ mg/min در افراد جوان زیر ۵۰ سال می تواند ایمن باشد و غلظت ۴ mg/cc با سرعت ۲۵ mg/min در افراد بالای ۵۰ سال می تواند مناسب باشد. کنتراندیکاسیون های تجویز وریدی شامل برادیکاردی واضح، بلوک AV درجه ۲ و ۳، هیپوتانسیون، بیماری قلبی آترواسکلروتیک شدید می باشند. در دز بیش از یک گرم آتاکسی، سرگیجه، گیجی و منگی رخ می دهد. آسیب عروقی و بافتی در تجویز وریدی دارو در خانم های مسن با بیماری قلبی - عروقی اتفاق می افتد. خطر این ضایعات با استفاده از کاتتر شماره ۲۰ و کاهش سرعت تجویز دارو به کمتر از ۲۵ mg/min کاهش می یابد (۱). عوارض خوراکی دارو وابسته به دز است که بصورت علائم وستیبولار، چشمی، مخچه ای ست (۷).

مسمومیت حاد (AT^1): ابتدا علائم مخچه ای سپس علائم درگیری بازال گانگلیا در غلظت سرمی بیش از 20 mg/lit ایجاد می شود. درغلظت های بالاتر، دپرفشن CNS رخ می دهد. درمسمومیت با فنی توئین علائم کاردیوتوکسیسیتی دیده نمی شود. در AT وقوع تشنج های متناقض تایید نشده است (۱). علائم بر اساس سطح فنی توئین سرم بصورت زیر است:

$10-20 \text{ mg/lit}$: نیستاگموس خفیف

$20-30 \text{ mg/lit}$: نیستاگموس

$30-40 \text{ mg/lit}$: آتاکسی، تهوع و استفراغ، تکلم بریده بریده

$40-50 \text{ mg/lit}$: گیجی و منگی، لتارژی

$50 < \text{mg/lit}$: کوما، تشنج (۷)

در سطح بالای 15 mg/lit ، نیستاگموس و در بالای 30 mg/lit ، آتاکسی و در بالای 50 mg/lit ، لتارژی، تکلم بریده بریده و عوارض اکستراپیرامیدال و پیرامیدال دیده می شود (۳۲).
سطح درمانی دارو $10-20 \text{ mg/lit}$ است (۷). توصیه شده است که اندازه گیری سطح سرمی بصورت سریال در افراد با شک به مسمومیت با فنی توئین انجام شود. علت آن جذب کند و ناکامل دارو است (۲۵).
عدم حضور نیستاگموس رد کننده مسمومیت شدید نمی باشد (۷).
مسمویت مزمن: در شرایط افزایش دز نگهدارنده، کاهش میزان اتصال به پروتئین و اختلال در متابولیسم کبدی دیده می شود (۱).

عوارض جانبی: در غلظت های سرمی بالای 15 mg/lit دیده می شود. شایع ترین آنها هیپرپلازی لثه و کمبود اسید فولیک هستند که وابسته به دز می باشند. از دیگر عوارض می توان به سودوتومورسربری، سندرم شبه لوپوس، مهار عملکرد تیروئید، استئومالاسی، پان سیئوپنی، رابدومیولیز، هیرسوتیسم، استیون جانسون، هپاتیت، پنومونیت، لنفادنوپاتی، نوروپاتی، هیپرگلیسمی، هیپوکلسمی، آنمی مگالوبلاستیک، تغییر در متابولیسم ویتامین D نام برد. جدی ترین عارضه جانبی، AHS می باشد (۱، ۷).

تشخیص:

غلظت سرمی درمانی فنی توئین $10-20 \text{ mg/lit}$ معادل غلظت آزاد PHT در حدود $1-2 \text{ mg/lit}$ می باشد. علائم مسمومیت زمانی ظاهر می شود که غلظت آزاد PHT بیشتر از 5 mg/lit شود. نگرانی اصلی در بیماران با مسمومیت PHT خطر ایجاد آتاکسی که به دنبال آن تروما است (۱).

درمان : حمایتی است (۱). دادن MDAC تا ۲۴ ساعت، درمان تشنج با بنزودیازپین و فنوباریتال و رد سایر علل تشنج انجام شود (۲۵). در مسمومیت خوراکی نیاز به پایش قلبی نمی باشد چون عوارض قلبی رخ نمی دهند (۳۲).

ترخیص: تصمیم گیری برای ترخیص بر اساس سطح سرمی گرفته نشود زیرا جذب دارو نامنظم است. سطح سرمی هر چند ساعت یکبار چک شود. بیماران با عوارض جدی (تشنج، کوما، کاهش هوشیاری، آتاکسی) باید بستری شوند. افراد با سمیت خفیف در ED تحت نظر گرفته شوند و در صورت کاهش سطح دارو مرخص شوند. سطح سرمی دارو ۲-۳ روز بعد جهت راهنمای درمانی چک شود (۲۵).

فوس فنی توئین (FOS, Fosphenytoin)

استر دی سدیم فسفات فنی توئین است که خاصیت محلول در آب دارد که به دنبال تجویز وریدی در عرض ۸/۵ دقیقه توسط فسفاتاز به فنی توئین تبدیل می شود. هر ۱۵۰ میلی گرم آن معادل ۱۰۰ میلی گرم فنی توئین است (۷). در صورت تجویز وریدی در عرض ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰۰ mg/min غلظت درمانی فنی توئین ایجاد می شود. راهنمای درمانی در تشخیص مسمومیت با آن، سطح سرمی PHT می باشد. جهت تجویز در ED، زمان تجویز FOS نباید کاهش داده شود (۱).

کاربامازپین (CBMZ)

این دارو مهار کننده کانال های سدیم، رسپتورهای NDMA، استیل کولین و آدنوزین CNS می باشد و مانع آزاد سازی نوروترانسمیترها خصوصاً گلوتامات می شود. از نظر ساختمانی مشابه ایمی پرامین است. حداکثر غلظت سرمی در عرض ۸-۴ ساعت ایجاد میشود. سطح سرمی درمانی آن ۴-۱۲ µg/cc می باشد. ۷۵٪ خاصیت اتصال به پروتئین را دارد و توسط cyp3A4 به اپوکسید فعال درکبد تبدیل می شود. نیمه عمر ۲۰-۱۰ ساعته دارد. کاربامازپین متابولیسم خود القایی دارد یعنی متابولیسم خودش را القاء می کند. اپوکساید بعد از تبدیل به ترکیبات غیرفعال از راه ادرار رفع می شود (۱).

مسمومیت حاد : شروع علائم بالینی تاخیری است (۹۶-۷۲ ساعت بعد از مصرف رخ می دهد) (۱) که شامل علائم عصبی و قلبی-عروقی است. اولین علائم عصبی نیستاگموس، آتاکسی و دیس آرتری هستند. علائم قلبی شامل هیپوتانسیون، تاکیکاردی و اختلال هدایتی قلب می باشند (۳۲). سایر علائم شامل کوما، دیرشن تنفسی، اختلالات حرکت، تشنج در غلظت های سرمی بالا در افراد با سابقه آن رخ می دهد. نارسائی و بلوک کامل قلبی در بچه ها و اختلالات آزمایشگاهی (هیپوناترمی، هیپرگلیسمی،

اختلال آنزیمهای کبدی دیده می شود. (۱) گرچه دیس ریتمی قلبی نادر است ولی این دارو می تواند باعث طولانی شدن QRS شود. همچنین عوارض آنی کلینریژیک هم مشاهده می شود (۲۵).

مسمومیت مزمن: برادیکاردی و بلوک کامل قلبی در افراد پیر با نقص سیستم هدایتی یا سندرم سینوس بیمار (SSS^۱) دیده می شود. بنابراین برای شروع دارو در افراد بالای ۵۰ سال قبل از شروع درمان حتماً ECG گرفته شود.

عوارض جانبی: لکوپنی گذرا، افزایش آنزیمهای کبدی (قطع دارو در شرایط افزایش خفیف آنزیم های کبدی، ضرورت ندارد). (۱)

تشخیص: در همه افراد با شک به مسمومیت بایستی سطح سرمی دارو چک شود و هر ۶-۴ ساعت یکبار پایش شود (۳۲). گر چه بین غلظت سرمی CBMZ و شدت علائم بالینی رابطه دقیقی وجود ندارد ولی در غلظت سرمی بالای ۴۰ mg/lit، خطر عوارض جدی وجود دارد (تشنج، کوما، نارسایی تنفسی، نقص هدایت قلبی) و در غلظت های بالای ۸۰-۶۰ mg/lit همراه با خطر مرگ است (۱،۲۵). CBMZ و اپوکساید هر دو بوسیله روش ایمونواسی (EMIT^۲) قابل اندازه گیری هستند. نسبت ترکیب اصلی به اپوکساید بیشتر از ۲/۵ بیانگر جذب ادامه دار گوارشی دارو می باشد (۱).

درمان:

- ۱- لاواژ معده تا ۱ ساعت بعد از خوردن
 - ۲- MDAC: نیمه عمر را کاهش می دهد و سیکل انتروپاتیک را کاهش می دهد ولی روی مدت زمان بهبودی یا بهبود پیامد بیماران اثری ندارد.
 - ۳- با توجه به عدم دسترسی آسان به شارکول هموپرفیوژن (CHP)، انجام همودیالیز در مسمومیت های تهدید کننده حیات انتخابی می باشد.
 - ۴- درمان تشنج با بنزودیازپین ها
 - ۵- درمان Wide QRS بالای ۱۰۰ msec با بی کریبات سدیم (۱،۳)
- ترخیص:** بیمارانی که هوشیار هستند، قادر به راه رفتن باشند، هیچگونه اختلال هدایتی قلب نداشته باشند و حداقل دو سطح خونی دارو رو به کاهش داشته باشند (کمتر از مقدار ۱۵ µg/ml) می توانند از ED مرخص شوند (۲۵).

1- Sick Sinus Syndrome

2- Enzyme multiplied immunoassay technique

والپروات (VPA)

این دارو با اثر غیرمستقیم روی سیستم GABA باعث افزایش غلظت GABA می شود. آزاد سازی گاما هیدروکسی بوتیرات را کاهش می دهد. رسپتورهای گلوتمات NMDA را بلوک می کند. حداکثر غلظت سرمی ۴-۱ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود. متابولیسم کبدی دارند (کونژوگاسیون- اکسیداسیون)(۱). ۹۰ درصد قابلیت اتصال به پروتئین پلاسما را دارد ولی هرچه سطح سرمی و غلظت پلاسمایی دارو افزایش یابد از این درصد کاسته می شود(۳۲). از طریق کوفاکتور L- کارنیتین وارد میتوکندری می شود. نیمه عمر ۲۱-۸ ساعته دارد. دفع آن تابع قانون مرتبه اول می باشد(۲۵).

مسمومیت حاد : اگر فرد انواع مداوم رهش یا پوشش دارخورده باشد حداکثر غلظت سرمی بعد از ۱۶-۱۲ ساعت بصورت تاخیری ایجاد می شود بنابراین در این افراد تا زمانی که علائم بالینی و غلظت سرمی آنها تا پایان این دوره ساعتی بررسی نشود نمی توان گفت که مسمومیت رد شده است. مکررترین علائم مسمومیت دپرشن CNS است. غلظت بالای ۸۵۰ µg/cc باعث ایجاد کوما می شود (۱). نیستاگموس، آتاکسی و ترمور بطور تپیک رخ نمی دهند(۳۲). دپرشن تنفسی، هیپوتانسیون، اختلالات آزمایشگاهی (هیپوگلیسمی، هیپرناترمی، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی، اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا، افزایش آمیلاز، لاکتات، آنزیمهای کبدی و آمونیا) ممکن است مشاهده شود. گاهی پانکراتیت رخ می دهد. شایع ترین سمیت هماتولوژیک، ترمبوسیتوپنی است که ممکن است از نظر بالینی قابل ملاحظه و شدید باشد. این دارو تولید آمونیا (ammonia) ی کلیه را افزایش می دهد و متابولیسم آمونیای کبدی را بلوک می کند. در نتیجه میزان آمونیا افزایش می یابد که با نفوذ آب به داخل سلول همراه است که می تواند ایجاد ادم مغزی بکند، گرچه ادم مغزی در کبد سالم نیز دیده شده است(۲۵).

مسمومیت مزمن :

- ۱- افزایش آنزیمهای کبدی و بیلی روبین (۶۰٪)
- ۲- نارسایی کبدی (استئاتوز میکروویکولار) یا قابل برگشت و وابسته به دز و یا می تواند بصورت ایدیوسینکراتیک باشد که در این حالت کشنده است خصوصاً در سن زیر سه سال. بنابراین درجه هایی که این دارو را بعنوان درمان استفاده می کنند باید آنزیم های کبدی و آمونیا در شرایط خواب آلودگی ، لتارژی و کوما چک شوند.

۳- هیپرآمونیاک بدون علامت بدون آسیب کبدی (۲۰٪): علت نامشخص است ولی نقص کارنیتین ممکن است در تولید اوره نقش داشته باشد.

عوارض جانبی: گوارشی و CNS (۱)

تشخیص: سطح سرمی دارو با شدت مسمومیت یا کنترل تشنج تناسب ندارد. غلظت درمانی در محدوده $100-50 \mu\text{g/cc}$ می باشد. بروز عوارض جانبی در غلظت‌های بالای $120 \mu\text{g/cc}$ دیده می شود. ارزش EMIT بیشتر از ارزیابی کروماتوگرافی جهت تعیین سطح سرمی است. ممکن است در آزمایش ادرار، کتون دیده شود (۱،۲۵).

درمان:

۱- تجویز شارکول بصورت تک دز در اکثر بیماران کفایت می کند. MDAC در مصرف داروهای مداوم رهش یا پوشش دار جهت کاهش جذب دارو توصیه شده است (۱). در این صورت نیمه عمر دارو از ۱۲ ساعت به ۴.۸ کاهش می یابد (۸).

۲- تجویز دز بالای نالوکسان در بازگشت دپرشن CNS موثر است، چون VPA باعث آزاد سازی اپیوئیدهای آندروژن می شود. همچنین باعث بلوک برداشت GABA می شود. حال با تجویز نالوکسان این اثرات از بین می روند.

۳- چک سریال غلظت سرمی بعلت غلظت سرمی تاخیری

۴- WBI: در خوردن ترکیبات مداوم رهش یا مراجعه به بیمارستان تا ۵ ساعت بعد از خوردن اندیکاسیون دارد.

۵- تعیین غلظت سرمی آمونیا در شرایط AMS

۵- مونیتورینگ قندخون، کلسیم، فسفر و پلاکت

۶- تجویز L- کارنیتین: تجویز آن تجربی است. علت کاهش کارنیتین خون در شرایط مصرف مزمن یا حاد مشخص نیست ولی کاهش آن باعث مهار β -اکسیداسیون می شود (۱،۲۵). پس هدف در مسمومیت افزایش β -اکسیداسیون جهت افزایش متابولیسم دارو است. این دارو باعث تسریع در بهبودی کوما می شود، از اختلال کبدی جلوگیری بعمل می آورد و اختلال متابولیسم میتوکندری را به حالت اولیه برمی گرداند. می تواند باعث افزایش بقاء شود. در شرایط لتارژی، کوما، اختلال عملکرد کبدی و هیپرآمونیا توصیه شده است. دز آن بصورت زیر است:

100 mg/kg IV over 30 min (Max 6 gr) then 15 mg/kg q4h

درمان تا اصلاح کامل علائم بالینی ادامه داده شود. در مسمومیت‌هایی که اختلال آنزیم کبدی و هیپراآمونیاک علامتدار ایجاد نشده باشد پروفیلاکسی خوراکی با دز 100 mg/kg/day (Max 3 gr) منقسم هر ۶ ساعت تجویز شود (۳۲).

۷- هموپرفیوژن و همودیالیز تراسیون در شرایط مسمومیت شدید کاربرد دارد (علائم فرد بدتر شوند، اختلال عملکرد کبدی ایجاد شود، جذب دارو ادامه داشته باشد، غلظت سرمی بالای 1000 mg/L باشد)، گرچه میزان اتصال به پروتئین بالا می باشد ولی در شرایط مصرف بیش از اندازه میزان آزاد دارو افزایش می یابد. نیمه عمر دفعی با این روشها از ۲۱-۴/۸ به ۳-۱/۷ کاهش می یابد (۳،۲۵).

ترخیص: اگر سطح سرمی دارو رو به کاهش باشد، بیمار هوشیار، بدن علامت و علائم حیاتی او پایدار باشد می توان او را مرخص کرد (۲۵).

فلبامات (Felbamate)

با توجه به عوارض جانبی زیاد این دارو، فقط در موارد عدم پاسخ به درمان توسط سایر رژیم های درمانی توصیه به مصرف آن شده است. مکانیسم آن کاهش جریان سدیم، افزایش اثر GABA، بلوک NMDA^1 و AMPA^2 (پروپیونیک اسید) است ولی روی ریسپتورهای BZ و GABA اثری ندارد. در عرض ۴-۱ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی می رسد. نیمه عمر دفعی آن ۲۰ ساعت می باشد. ۵۰٪ بدون تغییر از ادرار دفع می شود.

مسمومیت حاد بصورت خواب آلودگی، علائم گوارشی، کریستالوری و ایجاد نارسائی حاد کلیوی در سمیت شدید و مسمومیت مزمن بصورت نارسایی کبدی و آنمی آپلاستیک می باشد.

تشخیص: مونیتورینگ LFT^3 و CBC^4 انجام شود.

درمان: حمایتی است. هیدراتاسیون کمک کننده است (۱،۲۵).

1- N-methyl-D-aspartate

2- α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

3- Liver function tests

4- Complete Blood Count

گاباپنتین (Gabapentin)

مکانیسم: به رستپوره‌های گابا GABA متصل نمی شود ولی میزان آزاد سازی و عملکرد GABA را افزایش می دهد. بلوک جریان سدیم وابسته به ولتاژ را انجام می دهد. با افزایش دز دارو، فراهمی زیستی کاهش می یابد. نیمه عمر آن ۷-۵ ساعت است. دفع آن کلیوی است پس در نارسایی کلیه باید تنظیم دز انجام شود. متابولیسم کبدی و خاصیت اتصال به پروتئین ندارد (۱).

مسمومیت حاد: در یکبار خوردن دارو سمیت کمی ایجاد می شود (خواب آلودگی، آتاکسی، تهوع و استفراغ) که در عرض ده ساعت رفع می شود. در افراد با نارسایی کلیه می تواند افت هوشیاری در مصرف مکرر ایجاد کند که به همودیالیز به خوبی پاسخ می دهد (۲۵).

عوارض جانبی: گذرا و با درمان رفع می شود. کنسرپانکراس از عوارض کارسینوژن آن است. **تشخیص:** در افرادی که دز ۹۰۰-۱۸۰۰ mg/day دریافت می کنند غلظت پلاسمایی در مصرف تک دز ۴-۲/۷ و در دزهای متعدد ۸/۵µg/cc - ۴ می باشد. **درمان:** حمایتی است (۱).

لاموتریجین (Lamotrigine , LTG)

مکانیسم: تثبیت غشاء نورونی پره سیناپسی بوسیله بلوک کانال های سدیم وابسته به ولتاژ در CNS و قلب است. نیمه عمر ۳۵-۱۵ ساعته دارد (۲۵).

متابولیسم: کبدی (گلوکوروئیداسیون)

القاء کننده های آنزیم کبدی (فنی توئین، فنوباربیتال، کاربامازپین) نیمه عمر آن را کاهش می دهند در حالیکه سدیم والپروات نیمه عمر آن را افزایش می دهد. در ترکیب با کاربامازپین، علائم LTG افزایش می یابند (۱).

مسمومیت حاد: سمیت جدی ندارد ولی می تواند آتاکسی، نیستاگموس، تشنج و کوما بدون سکل در بچه ها ایجاد کند (۱)، ولی در مسمومیت همزمان با سایر داروها می تواند سمیت جدی نورولوژیک (تشنج، کوما) و قلبی - عروقی (طولانی شدن QT و پهن شدن کمپلکس QRS) ایجاد کند. پانکراتیت هم گزارش شده است (۲۵).

عوارض جانبی: AHS، استیون جانسون، TEN. بنابراین با شروع راش سریعاً باید قطع شود.

تشخیص: غلظت سرمی درمانی آن ۴-۲ mg/L می باشد ولی غلظت های سرمی هیچ ارزش بالینی در مصرف بیش از اندازه ندارند (۱).

درمان:

۱- اقدامات حمایتی پایه

۲- بی کربنات سدیم در Wide QRS complex

۳- منیزיום سولفات در افزایش فاصله QT

۴- تجویز امولسیون چربی وریدی برای خروج داروی فعال از مکانهای اتصال آن در رسوبات چربی (۲۵)

۵- درمان تشنج با بنزودیازپین ها

توپیرامات (Topiramate)

مکانیسم: بلوک کانال های سدیم، تقویت اثر مهارى GABA، افزایش نفوذ کلر به نورونها (شبیه دیازپام)، بلوک اثرات تحریکی بر روی نورونها از طریق بلوک گلوتامات، بلوک کربنیک آنهیدراز (کاهش جذب بی کربنات و تبادل Na-H در توبول های پروگزیمال)

متابولیسم: ٪ ۷۰ از راه ادرار دفع می شود. با اکثر داروهای نسل اول تداخل دارد. نیمه عمر ۳۰-۲۰ ساعته دارد.

مسمومیت حاد: بی خوابی، سرگیجه، آتاکسی، نیستاگموس، میوکلونوس، میدریاز، کوما، تشنج پایدار، اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک، هیپوکالمی

عوارض جانبی: درگیری CNS، افزایش خطر ایجاد سنگ های فسفات کلسیم (بعلت ایجاد اسیدوز و کاهش سیتрат ادرار)، گلوکوم

درمان: حمایتی است.

۱- تجویز شارکول

۲- درمان اسیدوز شدید با بی کربنات سدیم

۳- همودیالیز در اختلال نورولوژیک، نارسایی کلیه، اختلالات الکترولیتی مقاوم به درمان (۱،۳،۲۵)

تیاگابین (Tiagabin (TGB)

مکانیسم: افزایش عملکرد و غلظت GABA در شکاف سیناپسی
متابولیسم: P450 کبدی ولی عملکرد آنزیم های کبدی را تحت تاثیر قرار نمی دهند. با اکثر داروهای نسل اول تداخل دارد. نیمه عمری ۵-۸ ساعته دارد.

مسمومیت حاد: نورولوژیک (لتارژی، کوما، تشنج پایدار، دلیریوم، میوکلونوس صورت، ریژیدیتی، نیستاگموس)

عوارض جانبی: نقص میدان بینایی (VFD^۱)

تشخیص: مونیتورینگ غلظت درمانی پلاسما توصیه نشده است.

درمان: حمایتی است. بهبودی در عرض ۲۴ ساعت رخ می دهد (۱،۲۵). درمان تشنج با بنزدیازپین ها و موارد مقاوم با باربیتورات ها انجام شود (۳۲).

ویگابترین (Vigabatrin (VGA)

مکانیسم: مهار برگشت ناپذیر ترانس آمیناز GABA، کاهش برداشت مجدد GABA

متابولیسم: کلیوی

نیمه عمر: ۷-۵ ساعت

مسمومیت حاد: کاهش سطح هوشیاری و کوما، دپرفشن تنفسی، هیپوتانسیون و برادیکاردی، سایکوز طولانی مدت

بین غلظت سرمی دارو و عوارض جانبی و کنترل تشنج رابطه ای وجود ندارد.

درمان: حمایتی است (۱،۳).

لو تیراستام (Levetiracetam)

مکانیسم: به غشاء سلول مغزی به صورت مدل قابل اشباع، برگشت پذیر و کلیشه ای متصل می شود ولی برخلاف سایر AC ها، روی سیستم GABA و کانال های سدیم و کلسیم اثری ندارد. غلظت

پلاسمایی آن در عرض یک ساعت به حداکثر می‌رسد. حداقل خاصیت اتصال به پروتئین را دارد. نیمه عمر کوتاه ۸-۶ ساعته دارد. تداخل اثر فقط با فنی توئین دارد.

متابولیسم: کلیوی (۱،۲۵)

مسمومیت حاد: دپرشن CNS و تنفسی ولی نیستاگموس وجود ندارد (۳۲).

درمان: حمایتی است. بهبودی سریع ایجاد می‌شود (۱،۲۵).

زونیزامید (ZNS یا Zonisamide)

مکانیسم: بلوک کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ در CNS، بلوک کانالهای کلسیم، مهار کننده کریپیک آنهیدراز (CA^1)

متابولیسم: سیتوکروم کبدی cyp3A4

نیمه عمر آن ۶۳ ساعت می‌باشد. دارو بدون تغییر در ادرار ترشح می‌شود. با اکثر داروهای نسل اول تداخل دارد.

مسمومیت حاد: گزارش نشده است.

مسمومیت مزمن: افزایش خطر سنگ کلیه، سایکوز، راش (۱،۲۵)

اکس کاربازپین (OXZ یا Oxcarbazepine)

مکانیسم آن بلوک کانال سدیم وابسته به ولتاژ، تنظیم کانال کلسیم، افزایش هدایت پتاسیم و کاهش انتقال گلوتامین است. در مقایسه با CBMZ، عوارض جانبی کمتری دارد. تحت تاثیر سایر AC ها قرار نمی‌گیرد. نیمه عمر ۸-۱۵ ساعته دارد. با داروهای OCP، فنی توئین، لاموتریجین تداخل اثر دارد.

متابولیسم: کبدی با توجه به دفع داروی فعال توسط کلیه‌ها، ممکن است نیاز به کاهش دز در ناکفایتی کلیه‌ها باشد.

عوارض جانبی:

۱- راش پوستی (۱۰٪): در صورت ایجاد باید مصرف دارو قطع شود.

۲- هیپوناترمی (۲۰٪)

افرادی که تحت درمان با کاربامازپین (CBMZ) دچار راش می شوند، CBMZ قطع و OXZ تجویز شود. واکنش متقابل در ۲۵٪ موارد وجود دارد. تداخل اثر دارویی بسیار کم می باشد. مسمومیت حاد: به تنهایی سمیت کمی دارد. در مسمومیت چند دارویی دپرفشن شدید CNS دیده شده است (۱،۲۵).

نکته: به طور کلی در مسمومیت با AC ها، لاواژ معده اگر بیمار تا یک ساعت بعد از خوردن مراجعه کند و WBI در موارد قرص های مداوم رهش و پوشش دار توصیه شده است.

آنتی کلیرژیک ها

اشاره به داروها و گیاهانی است که بصورت آنتاگونیست گیرنده های محیطی و مرکزی موسکارینی عمل می کنند. آنتاگونیست های گیرنده موسکارینی اتصال استیل کولین به گیرنده موسکارینی را بلوک می کنند ولی موجب اثرات بلوک کنندگی ناچیزی بر روی گیرنده نیکوتینی می گردند (۲۵). این دسته از داروها شامل موارد زیر هستند:

- آنتی هیستامینیک : دیمن هیدرینات، دیفن هیدرامین کلرفنیرامین، استمیزول، ترفنادین، لوراتادین، مکلزین، پرومتازین، پروکلرپرازین
- آنتی پارکینسون : بنزتروپین، بی پریدین، تری هگزیل فنیدین، پروسیکلیدین
- آنتی سایکوزها : خانواده فنوتیازین ها، کلوزاپین، مولیندون، لوگزاپین
- آنتی اسپاسمودیک : کلیندینیوم، دی سیکلومین، پروپانتلین، پاتیلون
- گیاهان : تاتوره، مهر گیاه، تاج ریزی کشنده
- آکالوئید بلادونا : آتروپین، هیوسین، اسکوپولامین بلادونا، همتروپین
- ضد افسردگی های حلقه ای
- محصولات چشمی : تروپیکامید، سیکلوپنتولات، آتروپین، اسکوپولامین
- قارچ ها : آمانیتا موسکارینا و پانترینا
- شل کننده های عضلانی : سیکلوبنزاپرین، اورفنادرین
- داروهای OTC^۱ : مسکن ها، سرماخوردگی، خواب آور، درمان درد قاعدگی
- متفرقه : دیفنیدول (۷، ۸)

فارماکوکیتیک : میزان جذب، به نوع دارو و روش مسمومیت بستگی دارد. این داروها تخلیه معده را آهسته کرده و حرکت روده ای را کاهش می دهند و جذب تاخیری دارند (۷). حداکثر غلظت پلاسمایی در عرض ۳-۲ ساعت ایجاد می شود. طول اثر از ۳ تا بیش از ۲۴ ساعت است. متابولیسم کبدی دارند (۸).

مکانیسم اثر : دو زیر گروه عمده از گیرنده های کولینرژیک وجود دارد که گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی نام دارند. گیرنده های موسکارینی به طور عمده در سلول های وابران اتونوم وجود دارند که به وسیله اعصاب پس سیناپسی پاراسمپاتیکی، برخی گانگلیون ها و مغز (به ویژه هیپوکامپ، کورتکس،

تالاموس) عصب گیری می شوند. گیرنده های نیکوتینی در گانگلیون های محیطی اتونوم، پیوستگاه عصبی - عضلانی و همچنین مغز یافت می شوند. استیل کولین بر روی هر دو گیرنده اثر می گذارند (۲،۷).
مسمومیت بالینی : شایعترین مسمومیت در مصرف بیش از حد آنتی هیستامین H1 بخصوص دیفن هیدرامین می باشد.

الف - محیطی:

۱- پوست خشک و قرمز: خشکی پوست (به ویژه ناحیه آگزیلاری) و غشاهای مخاطی (دهان خشک) به طور مشخص تابلوی بالینی محیطی می باشد و نتیجه کاهش ترشحات غدد و بزاق است. پوست ممکن است گرم و گر گرفته (قرمز) شود که ناشی از وازودیلاسیون می باشد :

خشک چون استخوان Dry as a bone

قرمز چون چغندر Red as a beet

گرم چون دوزخ Hot as hades

کاهش حرکت لوله گوارشی Stuffed as a pipe

کور چون خفاش Blind as a bat

دیوانه چون کلاهدوز Mad as hatter

۲- احتباس ادراری

۳- میدریازیس : تاخیر در شروع میدریازیس ممکن است ۱۶ تا ۲۴ ساعت باشد.

۴- آریتمی ها : معمولاً تاکی کاردی سینوسی با میزان نبض ۱۶۰-۱۲۰ به طور واضح بروز می کند. آریتمی هایی که بدخیم ترند از شیوع کمتری برخوردارند. مسمومیت خوراکی با مقدار زیاد دیفن هیدرامین با تاکی آریتمی کمپلکس پهن (wide- complex) همراه است و اعتقاد بر این است که این اثرات به دلیل تاثیر این عوامل بر روی کانال سدیم است و به علت اثرات آنتی کولینرژیک نیست (۷).

۵- هیپرتانسیون و تاکیکاردی و در مراحل آخر مسمومیت هیپوتانسیون (۱)

ب- مرکزی :

۱- دلیریوم : سندرم آنتی کولینرژیک مرکزی با دلیریوم مشخص می شود. دلیریوم شایع است و با مشکلات دیگر ممکن است اشتباه شود. دلیریوم غیر کولینرژیک با بی قراری، تحریک پذیری، عدم آگاهی از زمان، مکان و شخص، گیجی، آریتناسیون، توهم شنوایی و بینایی و کلام نامفهوم مشخص می شود. یک تظاهر اختصاصی و ویژه در مسمومیت آنتی کولینرژیک دیده می شود که دیس آرتری می

باشد. دیس آرتری به صورت صحبت بریده بریده ('staccato speech') و کلام نامفهوم بروز می کند. این روند ممکن است در اثر دیسفاژی شدیدی که نتیجه کاهش ترشح موکوس می باشد، تشدید شود. گاهی گزینه های با فرکانس بالا ممکن است شنیده شود. در این شرایط، توهم لی لی پوتی (Liliputian) توصیف شده است.

۲- **تشنج**: در بیماران ممکن است حرکت های پرشی در اندام بروز کند و فعالیت تشنجی ممکن است اتفاق بیافتد.

۳- **آژیتاسیون**: آژیتاسیونی که در اثر هیپرترمی تحریک می شود یکی از عوارض مهم مسمومیت می باشد و با کاهش تعریق و ناتوانی بدن در دفع حرارت، این روند تشدید می شود.

۴- **هیپرترمی**: افزایش شدید دمای بدن موجب اختلال چندین دستگاه بدن می گردد و موجب آسیب کبدی، کلیوی، مغزی و کوآگولوپاتی می گردد. در برخی موارد این تغییرات برگشت پذیر نیستند.

۵- **تحریک پذیری و افسردگی**: تحریک پذیری و افسردگی مرکزی ممکن است با هم اتفاق بیافتند. لفظ agitated-depression اغلب برای توصیه این تابلوی بالینی به کار می رود. معمولاً افسردگی در دوز بالا بروز می کند. تابلوی بالینی افسردگی شامل لتارژی، بی خوابی و کوما می باشد (۲۵).

۶- **سایر علائم**: کاهش حافظه کوتاه مدت، آتاکسی، واکنش های اکستراپیرامیدال، کوما، نارسایی تنفسی، کولاپس قلبی-عروقی (۱)

مرگ در اثر مسمومیت آنتی کولینرژیکی با اضطراب شدید، تشنج پایدار، هیپرترمی، تاکی آریتمی کمپلکس پهن ناشی از بلوک کانال سدیم و کولاپس قلبی-عروقی مشخص می شود (۷).

یافته های آزمایشگاهی:

۱- انجام آزمایشات روتین در فردی که دچار تغییر سطح هوشیاری شده است که اکثر این آزمایش ها طبیعی هستند (۲۵).

۲- آزمایشات غربالگری: انجام غربالگری جامع ادراری (که معمولاً با کروماتوگرافی انجام می گیرد) ممکن است باعث تشخیص فنوتیازین ها و آنتی هیستامین های خاص گردد گرچه معمولاً این گونه آزمایش ها، کمکی به تشخیص آلکالوئیدهای گیاهی، اسکوپولامین و آتروپین نمی کنند. مثبت شدن

جواب آزمایش‌های غربالگری آنتی کولینرژیکی لزوماً به معنی مصرف بیش از حد دارو نیست و ممکن است با مصرف دوز درمانی آنتی کولینرژیکی نیز جواب آزمایش مثبت شود (۷).

تشخیص: تشخیص بر اساس شرح حال و یافته‌های بالینی سازگار با علائم آنتی کولینرژیکی داده می‌شود (۱). تشخیص افتراقی مسمومیت آنتی کولینرژیکی شامل تظاهرات تهدید کننده حیات از جمله انسفالیت ویروسی، سندرم ری، ضربه به سر، محرومیت از الکل و آرام بخش، خواب آور، وضعیت پس از تشنج، سندرم نورولپتیک بدخیم و بیماری روانی حاد می‌باشد. بنابراین در هر فردی که با تغییر سطح هوشیاری غیر قابل توجیه به اورژانس آورده شده باید به فکر مسمومیت آنتی کولینرژیکی بود. تمایز بین مسمومیت با آنتی کولینرژیک‌ها و سمپاتومیمتیک (مانند مسمومیت کوکائین یا دلیریوم ترمنس) می‌تواند دشوار باشد زیرا هر دو باعث تاکیکاردی، میدریاز و دلیریوم می‌گردند. وجود پوست خشک و عدم صدای گوارشی مطرح کننده مسمومیت آنتی کولینرژیکی می‌باشد. گاهی بیماران روانی حاد دارای اختلال وضعیت عقلانی هستند که مطرح کننده مسمومیت آنتی کولینرژیکی می‌باشد ولی دلیریوم حقیقی و نقص در توجه کردن بیشتر مشخصه مسمومیت آنتی کولینرژیکی است (۷).

درمان: اکثر بیماران به درمان حمایتی پاسخ می‌دهند (۱).

- انجام اقدامات حیاتی پایه (ABC)

- پایش دمای بدن

- آلودگی زدایی گوارشی: بعلت جذب تاخیری، لاواژ معده حتی چند ساعت بعد از خوردن اندیکاسیون دارد (۱). تجویز ذغال فعال ممکن است باعث کاهش جذب گردد ولی کارایی ذغال فعال بعد از گذشت یک ساعت مشخص نیست. دز متعدد شارکول با پایش دقیق بیمار از نظر استفراغ و خطر آسپیراسیون می‌تواند تجویز شود. شربت ایپکاک منع مصرف دارد (۲۵). البته شواهدی دال بر اینکه تجویز شارکول بتواند باعث بهبود پیامد بیماران شود وجود ندارد (۹).

- آریتمی: برای درمان تاکی آریتمی کمپلکس پهن باید از بیکرنات سدیم وریدی بهره جست (۲۵). به علت اثرات بلوک کنندگی کانال سدیم از تجویز داروهای کلاس IA, C و III باید خودداری کرد (۴).

- آرتیاسیون: تجویز بنزودیازپین وریدی بصورت تیره برای ایجاد آرامش، محدود کردن بیمار و در صورت لزوم اینتوباسیون ضروری است (۹). تجویز هالوپریدول توصیه نمی‌شود. می‌توان از فیزوستیگمین بهره جست (۱).

- هیپرترمی: خنک کردن بیمار، بنزودیازپین‌ها، استفاده از تب بر و دانترولن بی اثر است.

- **تشنج:** بنزودیازپین ها (لورازپام، میدازولام، دیازپام) سپس فنوباریتال. فنی توئین بی اثر است. تشنج مداوم نادر است و باید سایر تشخیص ها مد نظر باشند(۹). تجویز فیزوستیگمین برای تشنج توصیه نشده است(۱).

- **رابدومیولیز:** کنترل و محدود کردن حرکات بیماران، چک سریال CPK، هیدراتاسیون کافی. کارآیی مانیتول و قلیایی کردن ادرار در درمان اثبات نشده است(۱).

- **اختلالات مرکزی:** مهمترین چالش در درمان، کنترل فرد مضطرب است. آرام بخشی ناکافی ممکن است موجب بدتر شدن هیپرترمی، رابدومیولیز و آسیب های تروماتیک گردد بنابراین آرام بخشی به شدت توصیه می شود. محدودیت های فیزیکی ممکن است احتیاج شود ولی طولانی مدت ممکن است موجب عوارض بیشتر می گردد. تجویز وریدی بنزودیازپین مانند لورازپام ($2/5 \text{ mg}$ وریدی) خط اول و مناسب درمان بیماران مضطرب و ایجاد آرام بخشی می باشد. بعضی از بیماران ممکن است به دوزهای بالای بنزودیازپین مقاوم باشند. به علت اثرات آنتی کولینرژیکی باید از تجویز فنوتیازین ها خودداری کرد. استفاده از روتین از فیزوستیگمین (*physostigmine*) برای درمان مسمومیت آنتی کولینرژیکی، مورد بحث است. فیزوستیگمین یک ماده با آمونیم سه ظرفیتی و مهار کننده برگشت ناپذیر استیل کولین استراز است و از سد خونی- مغزی عبور می کند. فیزوستیگمین بروز آریتمی و تشنج را تشدید کرده و باید با احتیاط مصرف شود. در بیمارانی که شواهدی از مسمومیت کولینرژیکی خالص وجود ندارد، نباید تجویز شود و تجویز آن در فردی که گیرنده های موسکاربینی آن بلوک نشده است موجب بروز اثرات کولینرژیکی می گردد(۷). این دارو اثرات محیطی و مرکزی آنتی کلینرژیک ها را بر می گرداند. آمپول های 2 mg/cc دارد(۴). تجویز فیزوستیگمین در بیمارانی که دچار مسمومیت با داروهایی با تاثیر بر کانال سدیم همراه هستند مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای، می تواند موجب برادیکاردی و آسیستول شود. در مواردی که اضطراب و دلیریوم شدید بوده و انجام محدودیت فیزیکی ضروری است و بیمار به بنزودیازپین پاسخ نمی دهد می توان از فیزوستیگمین استفاده کرد. دز آن $2-0/5 \text{ mg}$ وریدی به طور آهسته و در مدت ۵ دقیقه تجویز میگردد. در صورتی که دارو موثر باشد در مدت ۲۰-۱۵ دقیقه، کاهش واضح در اضطراب بیمار به وقوع می پیوندد. به علت حذف سریع، تکرار دوز ممکن است بعد از نیم تا یک ساعت لازم باشد(۲۵).

می توان دارو را بصورت زیر تا قطع علائم تهدیدکننده حیات تجویز کرد:

$0.02 \text{ mg/kg IV slowly in 3-5 min}$: بچه ها

(۱) 1-2 mg IV slowly q10 min : بالغین

بیمارانی که فیزوستیگمین دریافت می‌کنند باید پایش قلبی شوند و از نظر علائم و نشانه‌های افزایش کولینرژیک (مانند افزایش بزاق، اشک ریزش، بی اختیاری ادرار و مدفوع) تحت نظر گرفت. موارد منع مصرف فیزوستیگمین شامل آسم، انسداد مثانه و روده که به علل غیر دارویی باشد، کمپلکس پهن QRS و مسمومیت همزمان با داروهای موثر بر کانال سدیم می‌باشند (۲۵). پس در تجویز آن شرایط زیر اجرا شود :

۱- تجویز وریدی به کندی و در عرض ۱۰-۳ دقیقه انجام شود.

۲- فقط در جایی تجویز شود که شرایط اقدامات پیشرفته احیاء فراهم باشد.

۳- اختلال هدایت قلبی وجود نداشته باشد.

۴- به دنبال تجویز اقدامات حمایتی مناسب انجام شود.

۵- صرفاً برای بیدار کردن بیمار تجویز نشود (۱).

ترخیص : خطر مسمومیت با دیفن هیدرامین با مقدار داروی خورده شده تناسب دارد. علائم متوسط بعد از خوردن ۳۰۰ میلی گرم در بالغین ($7/5 \text{ mg/kg}$ در بچه‌ها) و شدید بعد از خوردن یک گرم رخ می‌دهد. بیمارانی که علائم خفیف مسمومیت دارند در صورتی که علائم آنها برطرف شده باشد می‌توان آنها را بعد از ۶ ساعت تحت نظر گرفتن مرخص کرد. اکثر بیماران علامتدار نیازمند ۲۴ ساعت بستری در بیمارستان هستند. بعثت نیمه عمر کوتاه فیزوستیگمین، بیمارانی که تحت درمان با این آنتی دوت قرار می‌گیرند باید در بیمارستان بستری شوند (۲۵) افرادی که تاتوره خورده اند بعثت جذب تاخیری آن نیاز است که ۸ ساعت تحت نظر باشند. افراد با هیپرترمی، آریتمی، کوما و تشنج باید در ICU بستری شوند (۹).

توهم زها (Hallucinogens)

به موادی گفته می‌شود که ایجاد توهم می‌کنند. توهم نیز به یک ادراک حسی کاذب در غیاب تحریک واقعی خارجی اطلاق می‌شود. اکثر آنها مشتق شده از ایندولامین و فنیل اتیل‌امین هستند که از لحاظ ساختمانی شبیه به نوروترانسمیتر سروتونین است (۱).

ال اس دی (LSD, Lysergic acid diethylamide)

قویترین هالوسینوزن شناخته شده است که در دزهای خیلی کم $50-25 \mu\text{g}$ اثرات روانی آن ظاهر می‌شود (۱). روش مسمومیت خوراکی است. بی رنگ، بی بو و بی مزه است.

اشکال مصرفی آن به صورت زیر است :

- کاغذ جاذب (blotter paper)

- تیله کوچک (microdot) یا قرص کوچک (tiny tablets)

- شیشه پنجره (window pane)

- برگه های ژلاتینی (gelatin sheets)

- حبه قند پرورده (Impregnated sugar cube)

- فرم مایع (liquid LSD)

فارماکوکینتیک : بعد از مصرف خوراکی به آسانی جذب می‌شود. شروع اثر آن بعد از ۳۰ دقیقه شروع می‌شود. در ۴ ساعت اول بعد از مصرف حداکثر اثر ایجاد می‌شود و کل مدت توهم آن (LSD trip)، ۸ تا ۱۲ ساعت به طول می‌انجامد. نیمه عمر ۳ ساعته دارد. LSD را می‌توان از راه شیمی سنتز کرد و یا با هیدرولیز کردن آلکالوئیدهای ارگوت قارچ *claviceps purpurea* بدست آورد. این ماده در طبقه بندی ایندولامین قرار دارد (۷). متابولیسم آن کبدی است ولی متابولیت فعال ندارد. دز تفریحی خوراکی آن $250-25 \mu\text{g}$ و وریدی آن $140 \mu\text{g}$ است (۱).

مکانیسم اثر: اثرات توهم زایی خود را از طریق سیستم سرتونژیک و به عنوان آگونیست گیرنده 5-HT₂ عمل می‌کند.

مسمومیت بالینی: اثرات سمپاتومیمتیک قبل از اثرات توهم زایی آن ایجاد می‌شود (۷).

- **اثرات سمپاتومیمتیک :** میدریاز، افزایش خفیف در ضربان قلب و فشار خون و دمای بدن، گرگرفتگی صورت، سیخ شدن موها، دندان قروچه، افزایش تون عضلانی، هیپررفلکسی و بندرت تشنج. مصرف

بیش از حد LSD ممکن است موجب کوما، ایست تنفسی، هیپرترمی و کوآگولوپاتی گردد. اکثر موربیدیتهای ناشی از تروما می باشند (۴).

- **اثرات توهم زایی:** یافته کلاسیک آن وجود یک حس متقارن است که بصورت سردرگمی حواس توصیف می شود مثل رنگهایی که شنیده می شوند یا صداهایی که دیده می شوند (۴). شایع ترین اختلال روانی ایجاد شده وجود حملات پانیک بصورت حاد است (۹). اثرات توهم زایی به صورت لذت بخشی یا خواب آوری و ملال آوری است که به خلق غالب و انتظارات استفاده کننده و عوارض محیطی برونی بستگی دارد. اثرات روانشناختی ملال آور شامل حملات پانیک، پارانوئید شدید، واکنش های سایکوزی حاد و واکنش های افسردگی می باشند که برای توصیف این حالات از اصطلاح سفر بد (bad trip) استفاده می شود. مواردی از خودکشی، سایکوز طولانی در مواردی دائمی مصرف LSD توصیف شده است (۵ درصد) (۲۵). در افرادی که LSD مصرف می کنند اصطلاحی به نام فلش بک (flash back) یا اختلال پایدار ادراکی توهم زا به کار می رود که بیان کننده حالت ناتوان کننده ای است که بیمار اختلال پایدار ادراک حسی (HPPD^۱) را تجربه خواهد کرد و اغلب با هراس یا اضطراب همراه است. این اختلال ماهها تا سالها بعد از مصرف ایجاد می شود. مکانیسم آن ناشناخته است. چندین درمان از جمله کلونیدین، کلونازپام برای آن در نظر گرفته شده است. ریسپریدون و هالوپریدول بعلت خاصیت ضد سروتونینی باعث تشدید این اختلال می شود (۱،۹).

تشخیص: بیمارانی که به علت مصرف LSD به اورژانس مراجعه می کنند هوشیار هستند و معمولاً قادر خواهند بود که سابقه مصرف دارو را ذکر کنند. با توجه به شرح حال مصرف دارو و وجود نشانه های سمپاتومیمتیک، تشخیص داده می شود. آزمایشات روتین سم شناسی که در حال حاضر در دسترس می باشند قادر به تعیین LSD نمی باشند مگر در مواردی که مسمومیت همزمان اتفاق افتاده کمک کننده می باشند (۲۵).

درمان: تجویز شارکول در ساعتهای اولیه بعد از مصرف در بیماران بدون علامت ممکن است کمک کننده باشد ولی بعد از شروع علامت ها دیگر فایدهای ندارد (۴). اگر شرح حال دقیق باشد و عوارض احتمالی یا مصرف همزمان مواد دیگر وجود نداشته باشد تحت نظر گرفتن بیمار در محیطی آرام سودمند است. در بیمارانی که سفر بد را تجربه می کنند اطمینان بخشی و حمایت های عاطفی معمولاً تنها اقدام موثر می باشد. در صورتی که بیمار به شدت مضطرب بوده و یا علایم بارز سمپاتومیمتیک را بروز دهد

می‌توان از بنزودیازپین های خوراکی یا تزریقی استفاده کرد (۲۵). لورازپام با دز وریدی ۱-۲ mg تا رسیدن به اثر مناسب بصورت تیتره می‌تواند تجویز شود (۹). اگر به آرام بخشی بیشتری نیاز بود می‌توان از هالوپریدول بهره جست اما خطر اندکی برای کاهش آستانه تشنج در اثر استفاده آن وجود دارد (۲۵). مصرف فنوتیازین ها منع مصرف دارد (۹).

ترخیص: بیماری که همکاری دارد و از نظر پزشکی پایدار است را می‌توان بعد از یک دوره ۶-۴ ساعته تحت نظرگرفتن، مرخص کرد (۱). بیمارانی که بیش از ۸ تا ۱۲ ساعت دچار علائم سایکوز یا پارانوئید هستند را باید در بیمارستان بستری کرد. به ندرت به علت مصرف بسیار زیاد LSD بیمار دچار عوارض طبی شده که نیاز به بستری در بیمارستان پیدا می‌شود (۲۵).

پسیلوسیبین (Psilocybin)

روش مسمومیت خوراکی است. دز تفریحی آن ۱۲-۴ mg معادل ۲۰-۳۰ قارچ تازه یا ۱-۲ گرم قارچ خشک شده است (۱).

فارماکوکیتیک: از راه گوارشی جذب می‌شود. از گروه ایندول آلکیل‌آمین (تریپتامین) و از نظر ساختاری شبیه LSD است که در قارچ های خانواده psilocybe یافت می‌شوند. از دیگر ترکیبات این گروه می‌توان به ^۱DMT، ^۲AMT اشاره کرد (۱). قارچ های حاوی پسیلوسیبین که در خیابان فروخته می‌شوند اغلب روان گردان نبوده ولی با LSD یا PCP مخلوط می‌شوند. این قارچ ها را ممکن است خشک کنند و یا بپزند ولی قدرت خود را از دست نخواهند داد (۷).

مکانیسم اثر: اعتقاد بر این است که پسیلوسیبین به مانند LSD بر روی گیرنده 5-HT₂ اثر آگونیستی دارند. ارتباط اندکی بین تعداد قارچ مصرفی و اثرات توهم زایی آن وجود دارد ولی مصرف ۵ تا ۱۰۰ قارچ (معادل ۶-۴ mg پسیلوسیبین) می‌تواند موجب اثرات توهم زایی گردد (۲۵). متابولیسم کبدی و متابولیت فعال با نام پسیلوسین دارد (۱).

مسمومیت بالینی: تقریباً ۳۰ دقیقه بعد از مصرف قارچ حاوی پسیلوسیبین علائم شروع می‌شود و مدت اثرات توهم زایی آن تقریباً ۴ تا ۶ ساعت می‌باشد (۲۵). اثرات توهم زایی (مشابه LSD با شدت کمتر) و اثرات سمپاتومیمتیک دارند (۴). عوارض گوارشی آن (تهوع، استفراغ، درد کرامپی شکم) شایع است (۱).

-
- 1- N,N-dimethyltryptamine
 - 2- α-methyltryptamine

عوارض: نادر است اما تشنج و هیپر ترمی ممکن است بروز کند (۱).

تشخیص: اگر احتمال وجود مسمومیت با داروی دیگری وجود دارد انجام تست غربالگری اندیکاسیون دارد.

درمان: حمایتی همراه با تجویز بنزودیازپین است (۲۵).

مسکالین (Mescaline)

روش مسمومیت خوراکی است. دز تفریحی آن ۶۰۰-۲۰۰ mg یا ۱۲-۴ پولک پیوت است (۱).
فارماکوکیتیک: از راه گوارش جذب می شود. آلکالوئید توهم زایی می باشد که در نوعی کاکتوس پیوت (*Lophophora williamsii*) یافت می شود. مسکالین از گروه توهم زای فنیل اتیل‌آمین می باشد و از نظر ساختاری مشابه آمفتامین می باشد. کاکتوس پیوت را خشک کرده و به عنوان پولک های پیوت فروخته می شود که حاوی ۴۵ میلی گرم مسکالین می باشند. ممکن است مسکالین را از راه پیوت استخراج کنند و یا به طور صنعتی ساخته شود اما انجام این شیوه بسیار گران است. قرص یا کپسول هایی که به عنوان مسکالین فروخته می شود اغلب خالص نبوده و حاوی LSD یا PCP^۱ هستند (۲۵).

مکانیسم اثر: مشابه LSD به عنوان آگونیست گیرنده 5-HT₂ عمل می کند ولی شدت آن کمتر از LSD می باشد. متابولیسم کبدی بدون متابولیت فعال دارد (۱).

مسمومیت بالینی: علائم و نشانه های اولیه مانند تهوع، استفراغ، درد شکمی، دیافورز، سیاهی رفتن چشم ها، نیست‌آگموس، آتاکسی و سردرد هستند که در مدت ۲ ساعت برطرف می شوند. اثرات سمپاتومیمتیک و توهم زایی (مشابه LSD) بعد از چند ساعت شروع شده و ۶ تا ۱۲ ساعت به طول می انجامد.

تشخیص: تست های روتین دارویی نمی توانند مسکالین را کشف کنند.

عوارض: به ندرت ناخوشی یا مرگ و میر دیده می شود.

درمان: حمایتی + بنزودیازپین است (۲۵).

قرص های اکس (MDMA or ecstasy/adam)

روش مسمومیت خوراکی است. از خانواده فنیل اتیل‌آمین است که که وابسته به خانواده مسکالین و آمفتامین است. ^۱MDMA, ^۲MDA و ^۳MDEA اثرات آمفتامینی دارند. معمولاً MDMA با دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم مصرف می شود. قرص ها گرد و سفید می باشند و بر روی آن نقش پرنده و پروانه وجود دارد. این قرص ها معمولاً بدون بو و مزه هستند (Club drug)(۴).

بر خلاف داروهای آمفتامینی کلاسیک [دکستروآمفتامین (Dexedrine)، مت آمفتامین (ice)، متیل فینیدات (Ritalin)] که اثرات عمده خود را از طریق دستگاه دوپامینرژیک اعمال می کنند، این ترکیبات اثرات عصبی- شیمیایی بر روی دستگاه های دوپامینرژیک، سروتونرژیک، نور اپی نفرین و استیل کولین اعمال کرده و دارای اثرات رفتاری هستند که نشان دهنده فعالیت شبه آمفتامین و شبه توهم زایی این داروهاست (۲۵).

مسمومیت بالینی: اثرات سمپاتومیمتیک و آتاکسی دارند که معمولاً اثرات حاد آن ۶-۴ ساعت به طول می انجامد. استفاده از MDMA به ندرت موجب توهم زایی حاد می گردد اما می تواند اثرات حسی مانند تغییر در شدت رنگ و حس محیط شود (۷). در دزهای پایین اثرات سمپاتومیمتیک خفیف دارند. در دزهای بالا اثرات شبه آمفتامینی دارند. استفاده کنندگان اغلب احساس تشنگی، افزایش حس اجتماع گرایی، پرحرفی و افزایش میل جنسی را بیان می کنند (۴).

عوارض: آریتمی، هیپرتانسیون شدید و خونریزی مغزی، هیپرترمی، تشنج، رابدومیولیز، نارسایی کلیوی و کبدی، هیپوناترمی، DIC. مکررترین علت مرگ ناشی از هیپرترمی و هیپوناترمی است. مشکلات عصبی - روانی مزمن و پایدار نیز رخ می دهد. مشخص شده است که MDMA باعث کاهش بارز در انتقال سروتونین در مغز و سطح متابولیت های سروتونین در مایع مغزی- نخاعی می شود که بدنبال آن اختلال طولانی مدت شناختی و خلقی مانند اختلال حافظه، کاهش توانایی یادگیری و افسردگی ایجاد می شود (۷).

-
- 1- Methylenedioxymetamphetamine
 - 2- Methylenedioxyamphetamine
 - 3- Methylenedioxyethylamphetamine

درمان :

- **آلودگی زدایی :** در صورتی مدت زمانی کوتاهی (یکساعت) از مصرف MDMA گذشته است باید از ذغال فعال استفاده کرد.

- **آریتمی :** با درمان استاندارد باید آریتمی را درمان کرد.

- **هیپرتانسیون :** هیپرتانسیون و تاکی کاردی اغلب به بنزودیازپین‌ها پاسخ می‌دهند. برای کنترل علائم، ممکن است نیاز به دوزهای بالای بنزودیازپین باشد. در صورتی که هیپرتانسیون شدید باشد میتوان از فتولامین یا نیتروپروساید استفاده کرد. از بتابلوکر مانند پروپرانولول نباید استفاده کرد زیرا باعث بیش تحریکی گیرنده α می‌شود.

- **هیپرترمی :** با سرد کردن فعال و کنترل آژیتاسیون باید با هیپرترمی مقابله کرد. افزایش دمای بدن به بالاتر از ۴۰ درجه سانتی گراد می‌تواند موجب افزایش ناخوشی و مرگ و میر گردد که ممکن است نیاز شود که بیمار را اینتوبه کرد که برای این کار از داروهای بلوک کننده عصبی-عضلانی غیر دیپلاریزه کننده استفاده می‌شود. استفاده از دانترولن یا آگونیست های اختصاصی سروتونین پیشنهاد شده است (۷).

- **تشنج :** برای کنترل آژیتاسیون و تشنج مقاوم به درمان باید از دزهای بالای بنزودیازپین ها و یا پروپوفول استفاده کرد (۲۵). می‌توان از فنوباریتال در کنترل تشنج استفاده کرد (۴).

- **هیپوناترمی :** موارد شدید آن ($115 \text{ meq/lit} <$)، تشنج و کوما باید با سالیین هیپرتونیک ۳٪ درمان شود (۲۵).

- **آژیتاسیون :** دیازپام با دز ۱۰ میلی گرم وریدی با تکرار دز تا بیمار آرام شود. ممکن است به دزهای بالای ۱۰۰ mg نیاز شود.

- **توهم یا دلیریوم :** در شرایط علائم حیاتی غیر طبیعی از بنزودیازپین ها و در شرایط علائم حیاتی نرمال از هالوپریدول استفاده می‌شود (۴).

ماری جوانا (Marijuana)

روش مصرف : تدخینی، خوراکی، وریدی

شایع ترین داروی قاچاق در آمریکا است که بطور روتین در سیگار استفاده می‌شود. علائم سمیت آن معمولاً خفیف است (۱). برگ ها و گل های خشک گیاه شاهدانه (Cannabis sativa)، ماری جوانا

نامیده می‌شود و رزین خشک شده گل‌های سر گیاه شاهدانه، حشیش (Hashish) نام دارد (۲۵).
فارماکوکیتیک: میزان جذب خوراکی ماری جوانا کمتر از روش تدخینی و وریدی است ولی در مصرف وریدی و تدخینی برابر می‌باشد. شروع اثر ماری جوانا به روش مصرف و غلظت کانابینوئید THC^{1} (δ -۹-تتراهیدرو کانابینول) و دز فراورده مصرفی بستگی دارد. معمولاً کشیدن ماری جوانا موجب بروز اثرات فوری و مصرف خوراکی آن موجب بروز اثرات آهسته و غیر قابل پیش بینی می‌گردد زیرا THC در محیط اسیدی معده ناپایدار است. در روش تدخینی، حداکثر اثر آن ۱۰ دقیقه بروز می‌کند و متناسب با دوز مصرفی ممکن است از ۱ تا ۴ ساعت به طول انجامد. ماری جوانا دارای قابلیت اتصال پروتئینی بالا (۹۹-۹۷٪) می‌باشد و حجم انتشار آن $2/5-3/5 \text{ L/kg}$ می‌باشد و دارای چرخه انتروهپاتیک است. تمام موارد ذکر شده موجب می‌شود که ماری جوانا به آهستگی از بدن حذف شود. THC در کبد متابولیزه شده، از راه ادرار و مدفوع دفع می‌شود. حلالیت بالا در چربی این ماده باعث می‌شود که به طور گسترده در بافت چربی بدن ذخیره گردد و متابولیت‌ها ممکن است بعد از گذشت چند هفته حتی پس از یکبار مصرف آن دفع شود (۱، ۴).

مکانیسم اثر: دو نوع گیرنده اختصاصی دارند: $CB1$ که در مغز قرار دارد و $CB2$ که در بافتهای سیستم ایمنی (طحال، ماکروفاژ)، اعصاب محیطی و وازودفران قرار دارند.

کاربرد بالینی: اثرات درمانی آن در کنترل استفراغ ثانویه به داروهای ضد سرطان، تحریک اشتها در بیماران مبتلا به ایدز مطرح است. در حال حاضر داروی درونابینول ($Dronabinol$) از این ماده در بازار موجود است (۳).

مسمومیت بالینی:

الف- حاد:

۱- اثرات روانی: شایع ترین اثر آن احساس آرامش است (۴) ولی مهم ترین اثرات آن ایجاد اختلال رفتاری، شناختی، ادراک و کارایی فرد است (۱). بی خوابی، نشنگی، افزایش درک حسی، پارانویید، اختلال زمان و مکان و احساس غیر واقعی از جمله اثرات این ماده است. خطر واقعی مسمومیت حاد با ماری جوانا، ازدست دادن مهارت حرکتی و قضاوت می‌باشد. مطالعات نشان داده است که مصرف مقدار اندک ماری جوانا به همراه الکل بیشتر از مصرف مقادیر زیاد هر کدام به تنهایی موجب بروز اختلال مهارت های حرکتی می‌گردد. ماری جوانا بر روی آزمون های عصبی- روانی اثر می‌گذارد به

ویژه در یادآوری اعداد و مهارت‌های محاسبه‌ای که این روند با سطح سرمی THC همخوانی دارد. البته در دوز معمول (۵-۱۵ mg THC) به طور طبیعی توهم اتفاق نمی‌افتد (۷). ماری جوانا می‌تواند بیماری روانی دائمی ایجاد کند (۱).

۲- اثرات فیزیولوژیکی : در مسمومیت حاد تاکیکاردی خفیف، قرمزی ملتحمه، اتساع برونش، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، سنکوپ، اختلال هماهنگی عضلات، ترمور عضلانی، ضعف، افزایش اشتها، کاهش فشار چشم، کاهش سطح تستوسترون و احتباس ادراری بروز می‌کند. پنوموتوراکس و پنومودیاستن ممکن است به دنبال اتساع بیش از اندازه آلئول و پارگی آن در اثر استنشاق عمیق در زمان کشیدن ماری جوانا بروز کند. تنگی نفس و درد قفسه سینه ممکن است ایجاد شود ولی به ندرت کشنده می‌باشد. در بچه‌ها خوردن آن می‌تواند تهدید کننده حیات باشد (۴). خطر ایجاد حمله ایسکمی گذرای مغزی (TIA^۱) نیز وجود دارد (۱).

ب- مزمن :

۱- اثرات روانی : کانابینوئیدها فعالیت نورن‌های دوپامینرژیک در مسیر مزولیمبیک را افزایش می‌دهند که موجب افزایش پتانسیل سوء مصرف می‌شود. در اثر چند نوبت مصرف ماری جوانا، تحمل ایجاد می‌شود. همانند بسیاری از داروهای با اثر روانی تحمل موجب وابستگی فیزیولوژیکی، روانی و سندرم محرومیت می‌گردد. سندرم محرومیت ناشی از مصرف ماری جوانا شامل اختلال خواب، تحریک پذیری، کاهش اشتها، تهوع و بی‌قراری می‌باشد که تمام این اثرات با دوز اندکی از THC برطرف می‌شود (۷، ۱).

۲- اثرات ریوی : کشیدن ماری جوانا در ایجاد بیماری مزمن ریه و ایجاد سرطان (بدون ارتباط با کشیدن سیگار) نقش دارد.

۳- اثرات تکاملی : افرادی که قبل از ۱۷ سالگی شروع به مصرف ماری جوانا کرده‌اند حجم کل مغز و ماده خاکستری آن کوچک‌تر است و قد کوتاه‌تری دارند. THC موجب کاهش تحرک اسپرم و در مواردی افزایش مورفولوژی غیر طبیعی آن می‌شود (۱).

آزمایشات : تست‌های غربالگری ادراری معیار نامناسبی از مواجهه فرد با ماری جوانا است که چرا که در افراد غیر حرفه‌ای که به طور تصادفی مصرف کرده‌اند تا ۳ روز می‌تواند مثبت باشد و در معتادان حرفه‌ای می‌تواند تا ۳۰ روز پس از آخرین نوبت مصرف آن مثبت باقی بماند. نتایج مثبت کاذب در

مصرف همزمان با ایپوروفن، ناپروکسن، پنتوپرازول و افایرنز دیده شده است (۲۵). اختصاصی ترین روش تشخیصی GC-MS است (۴، ۱).

درمان : حمایتی است. افراد با اضطراب شدید با دادن آرامش و در صورت لزوم بنزودیازپین ها درمان شوند. در صورت بروز علائم سایکوز، داروی آنتی سایکوز تجویز شود (۱). در هر بیماری که با درد قفسه سینه ، کاهش صدای تنفسی و کاهش اشباع اکسیژن خون مراجعه کند باید به پنوموتوراکس و یا پنومومدیاستن فکرکرد و ارزیابی و درمان مناسب انجام گردد (۹). در بیماری که ماری جوانا مصرف کرده و یا دچار مسمومیت با مقدار بیش از حد درونابینول (dronabinol) شده اند باید ذغال فعال تجویز کرد گرچه اطلاعات در این زمینه ناکافی هستند. لاواژ توصیه نمی شود. اکثر بیماران نیاز به بستری ندارند (۱).

فن سیلکیدین یا گرد فرشته (Phencyclidine or Angel Dust)

جزء ترکیبات تجزیه ای است (کتامین و دکسترومتورفان) که اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده دارند (۱).

روش مصرف : خوراکی، استنشاقی، تدخینی، وریدی، زیر جلدی

اشکال در دسترس : پودر، مایع، قرص، مخلوط برگی

فارماکوکینتیک : PCP از راه خوراکی، ریوی و بینی به خوبی جذب می شود. اثر دارو با مصرف وریدی و استنشاقی بسیار سریع (۵-۲ دقیقه) و گوارشی به کندی (۶۰-۳۰ دقیقه) شروع می شود. در مصرف بیش از حد، نیمه عمر حذف آن در حدود ۷ تا ۵۰ ساعت می باشد. حجم انتشار بالایی ($6/2 \text{ L/kg}$) دارد. حلالیت زیاد در چربی موجب ورود ذخیره‌آن در بافت چربی و مغز می گردد. نود درصد در کبد متابولیزه می شود و ده درصد بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود. PH ادراری شاخص مهمی در جذب کلیوی PCP می باشد. در PH اسیدی، PCP یونیزه شده و جذب مجدد آن بلوک می شود (۳۲).

مکانیسم اثر: فن سیلکیدین مشتق پیرادین صناعی می باشد و از نظر ساختاری مشابه کتامین (Ketamine) است. PCP بعنوان آنتاگونیست گلوتامات بر روی گیرنده آسپارات (NMDA) اثر می گذارد. دوز معمول آن ۹-۱ میلی گرم است (۷).

مسمومیت بالینی : می تواند باعث ایجاد تیرگی شعور (clouding of sensorium) شود (برخلاف سایر توهم زاها) (۲۵). علائم متفاوتی دارد که بستگی به دز دارو، روش استفاده و مصرف داروهای همزمان دارد (۳). این ترکیب تجزیه ای به فرد قدرت سوپرمن (superhuman) می دهد (۹). ممکن

است ترکیبی از اثرات کولینرژیک، آنتی کولینرژیک و سمپاتومیمتیک بروز کند : نیستاگموس، هیپرتانسیون خفیف، مردمک‌های میوتیک یا متوسط (برخلاف توهم زاهای کلاسیک، مردمک‌های دیلاته شدید، شایع نیست)، سندرم حاد مغزی، پرخاشگری، بی‌قراری، رفتارهای غیر متعارف، توهم و هذیان، تاکی‌کاردی، دیافورز، سفتی عضلانی، واکنش‌های دیستونی، آتاکسی، کاهش پاسخ به محرک‌های دردناک (۷)، توهم شنوایی و بینایی، واکنش اورژانس (در فاز بهبودی دیده می‌شود که شامل گیجی، رویای زنده، توهم هستند) (۴)، یوفوریا، حالت بیهوشی و ایجاد نشنگی (trance-like) (۱)

عوارض : کوما، تشنج (۳٪)، افزایش آنزیم کراتین کیناز، رابدومیولیز (۷۰٪)، نارسایی کلیه، هیپوگلیسمی، خونریزی داخل جمجمه‌ای، هیپوترمی، نکروز کبدی، مرگ در اثر فعالیت پرخاشگرانه و غیرمتعارف (۷)، دپرفشن تنفسی در دز بالا (۴)، ممکن است کوما تا ۱۰ روز طول بکشد، کلاپس قلبی-عروقی (۱)

تشخیص : تشخیص مسمومیت PCP با توجه اثرات متغیر دشوار است. در ارزیابی بیمار مشکوک به مسمومیت با آن باید به دنبال تروماهای نامحسوس گشت و احتمال هیپوگلیسمی و رابدومیولیز را بررسی کرد. نتایج آزمون‌های غربالگری می‌تواند گول‌زننده باشد و تست ادراری مثبت صرفاً لزوماً به معنی مسمومیت حاد با آن نمی‌باشد. این ماده تا ۸ روز بعد از استفاده تک‌دز و چندین هفته بعد از مصرف مزمن در تست ادراری مثبت می‌شود. نتایج مثبت کاذب شامل دیفن‌هیدرامین، دکسترومتورفان، دوکسیلامین، ایوبروفن، پتیدین، ترامادول، ایمی‌پرامین، تیوریدازین، مزوریدازین، ونلافاکسین است (۲۵).

درمان :

- **آلودگی زدایی گوارشی :** باید ذغال فعال را با دز متعدد به فردی که با مقادیر زیاد مسموم شده و یا زمان کوتاهی از مسمومیت وی گذشته تجویز کرد (۳). ساکشن مکرر ترشحات معده توصیه شده است (۱).

- **پرخاشگری :** آرام‌بخشی ارجح است. تجویز بنزودیازپین وریدی توصیه می‌شود ولی می‌توان از هالوپریدول نیز استفاده کرد.

Diazepam 10 mg q 5-10 min or
Lorazepam 0.1 mg/kg until control of agitation
Haloperidol 5-10 mg

- **مسمومیت CNS :** اقدامات درمانی عموماً حمایتی می‌باشد ولی این بیماران باید از نظر علل دیگر تغییر سطح هوشیاری مانند هیپوگلیسمی و تروما مورد بررسی قرار گیرند.

- **تشنج** : تجوین بنزودیازپین وریدی و در صورت عدم پاسخ می توان فرد را اینتوبه و از باربیتوراتها و بلوک عصبی-عضلانی بهره جست.
- **هیپرترمی** : هیپرترمی را با سرد کردن سریع باید درمان کرد ولی اگر شدید باشد باید فرد را اینتوبه کرده و از بلوک عصبی-عضلانی کمک گرفت.
- **هیپرتانسیون** : این اثر بالینی معمولاً به آرام بخش پاسخ میدهد ولی در صورت شدید بودن از نیتروپروساید باید استفاده کرد.
- **رابدومیولیز** : درمان شامل هیدراتاسیون تهاجمی می باشد. استفاده کردن از بیکربنات سدیم وریدی برای قلیایی کردن ادرار مورد بحث می باشد چون از نظر تئوری باعث باز جذب PCP می شود (۳) اما ممکن است از نکرورز حاد لوله ای جلوگیری کند (۲۵).
- ترخیص**: بیمارانی که دچار عوارض بارز طبی شده اند (رابدومیولیز، تشنج، هیپرترمی، هیپرتانسیون) را باید بستری کرد. بیماران با تظاهرات بالینی اندک مانند لتارژی، رفتار غیرمتعارف و پرخاشگرانه و بی قراری را بعد از ایجاد یک دوره بهبودی می توان مرخص کرد. (۲۵) افراد بدون حالت پرخاشگری را بمدت ۶-۴ ساعت در یک اتاق آرام تحت نظر گرفته شوند (۹).

کتامین (Ketamin)

روش مصرف : خوراکی، وریدی، عضلانی، رکتال، استنشاقی

نام های رایج : Special k , Vitamin k

روش دسترسی : این ماده از منابع گیاهی و دارویی مشتق می شود که به شکل پودر، مایع و یا بصورت ماده موجود در قرص های اکس بعنوان داروی مهمانی های شبانه استفاده می شود. کتامین عمدتاً به شکل قرص، کپسول و پودر فروخته می شود. این ترکیبات با موادی چون کافئین، MDMA، افدرین و متامفتامین (ice) مخلوط می شود (۱). پودر آن می تواند از راه بینی استنشاق شود و یا از راه ترکیب با سیگار یا ماری جوانا کشیده شود (۲۵).

فارماکوکینتیک : دزهای خوراکی و رکتال به خوبی جذب می شود. نیمه عمر ۴-۳ ساعت دارد. شروع اثر ۴۰-۳۰ ثانیه بعد از تزریق وریدی، ۱۵-۵ دقیقه بعد از استنشاق و ۳-۱ دقیقه بعد از کشیدن دارد. مدت اثر علائم بعد از مصرف استنشاقی ۹۰-۴۵ دقیقه و بعد از مصرف خوراکی ۸-۴ ساعت طول می کشد. همانند PCP این ماده در آب حل شده و به علت حلالیت بالا در چربی به آسانی به داخل

بافت سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شود. $PKa = 7/5$ و حجم انتشار آن $2-5 \text{ L/kg}$ می‌باشد. این ماده در کبد متابولیزه شده و از راه ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر دفعی ۲-۳ ساعت است (۱، ۴). مکانیسم اثر: آنتاگونیست گیرنده NMDA می‌باشد. بعضی از اثرات آگونیستی اپیوئیدی نیز دارد (۴). مسمومیت بالینی: دز $1-2 \text{ mg/kg}$ وریدی، 4 mg/kg عضلانی و 7 mg/kg خوراکی آن می‌تواند ایجاد بیهوشی و ضد دردی ایجاد کند. علائم سمپاتومیتیک و کلینریژیک دیده می‌شود: چشم‌ها باز با نیستاگموس کند و واکنش به نور طبیعی، افزایش فشار داخل مغز و چشم، افزایش ترشحات (۱). نشانه‌های مسمومیت با کتامین مانند تشنج، آپنه، دلیریوم، فاسیکولاسیون، اشک ریزش، واکنش‌های اکستراپیرمیدال، لارنگواسپاسم، بی‌خوابی، دیس‌ریتمی در دز بالا، هیپرگلیسمی، پلی‌نوروپاتی و ایست قلبی هستند (۲۵). در واکنش اورژانسی (سایکوز حاد در فاز بهبودی)، تجربه نزدیک به یک مرگ مذهبی، تجارب دیدن روانی رنگها را با هم توصیف می‌کنند. علائم بیمار در این فاز بهبودی، خفیف می‌باشد (۱). اکثر مصرف‌کننده‌ها سوراخ K را تجربه می‌کنند که ناشی از اثرات روانی-جسمی دارو می‌باشد (صدای وزوز یا صوت، گذر از یک تونل تاریک، احساس نزدیک به مرگ) (۴).

تشخیص:

کتامین، آژیتاسیون PCP را ایجاد نمی‌کند بلکه بیماران راه رفتن آهسته دارند (poddling gaite). بیماران با حرکت دچار تهوع و استفراغ می‌شوند. خطر دیستونی، پارانویا و رابدومیولیز وجود دارد. نتایج ادراری مثبت کاذب با فن‌سیکلیدین دارند (۱). درمان: درمان حمایتی شبیه PCP. تکنیک صحبت کردن (talking down) در این بیماران موثر است (برخلاف PCP) (۲۵، ۴).

دکسترومتورفان (Dextrometorphan)

این دارو جزء داروهای تجزیه‌ای تقسیم می‌شود زیرا آنها باعث غیرطبیعی شدن ادراک بینایی و صوتی می‌شوند و فرد احساس می‌کند که از خود و محیط اطراف جدا شده است (۱). روش مصرف بصورت شربت خوراکی و پودر استنشاقی است. شروع اثر آن ۶۰-۲۰ بعد از مصرف خوراکی است که ۶-۴ ساعت مدت اثر آن طول می‌کشد (۲۵). حداکثر سطح پلاسمایی آن $1/7-1/6$ ساعت بعد از خوردن ایجاد می‌شود. حجم انتشار بالایی دارد. این دارو دفع کلیوی دارد. متابولیسم آن بوسیله سیتوکروم کبدی انجام می‌شود (۱). این دارو ایزومر راست گردان اپیوم لورفانول است (۹).

مکانیسم اثر: برداشت سروتونین را مهار می‌کند و آنتاگونیست گیرنده NMDA در محل اتصال PCP است. در دزهای بالا آگونیست گیرنده سیگمای نارکوئیک ها می باشد. این دارو با SSRI و MAOI تداخل اثر دارند(۹).

مسمومیت بالینی : تظاهرات بالینی به دز خورده شده دارو بستگی دارد. گرچه فعالیت اپیوئیدی دارد ولی تریاد مسمومیت با اپیوم ها را بروز نمی دهد. علائم بالینی شامل میدریاز(شبیه پتیدین)، لتارژی، آتاکسی، آریتاسیون، بریده بریده حرف زدن، دیافورز، هیپرتانسیون، تائیکاردی، نیستآگموس در دزهای بالا تهوع و استفراغ، یوفوریا، توهم، هیپرترمی و اسیدوز متابولیک ایجاد می کند. مصرف مزمن آن ایجاد هیپرکلرمی با آنیون گپ پایین یا منفی می کند. بعلت ترکیب با استامینوفن در داروها باید حتماً سطح استامینوفن چک شود(۹،۱).

تشخیص: شرح حال+ معاینه بالینی

نکته: در هر بیمار با آتاکسی، نیستآگموس و تغییر سطح هوشیاری مراجعه می کند باید به فکر این مسمومیت های دارویی بود : کتامین، PCP ، دکسترومتورفان، لیتیم، فنی توفین، کاربامازپین، سندرم سروتونین، سندرم ورنیکه، هیپنوتیک سداتیو(اتانول)(۱)

درمان: حمایتی است. دپرسیون تنفسی (نادر) به نالوکسان پاسخ می دهد(۱).

ترخیص: افراد با شرایط پایدار بعد از ۶-۴ ساعت می توانند مرخص شوند(۹).

گاما- هیدروکسی بوتیرات (Gamma-Hydroxybutyrate or GHB)

روش مصرف : خوراکی (پودر، مایع)

این دارو و پیش سازهای آن (GBL, 1,4-BD) بعنوان داروهای مهمانی های شبانه و خیابانی شناخته شده اند(۴). بعنوان دپرشن CNS است ولی اثرات متناقض خواب آلودگی، یوفوریا و توهم زایی دارد. این دارو در ترکیبات کمکی رژیم غذایی و ورزشی بعلت اثرات افزایش هورمون رشد کاربرد دارد(۱). **فارماکوکینتیک:** بصورت سریع و کامل از دستگاه گوارش جذب می شود. شروع اثر ۱۵ دقیقه بعد از مصرف خوراکی ، ۱۵-۲ دقیقه بعد از مصرف وریدی است. حداکثر اثر آن ۱۲۰-۹۰ دقیقه بعد از مصرف و مدت اثر آن ۵-۱ ساعت می باشد. نیمه عمر ۰.۵ ساعته دارد. اتصال پروتئینی ندارد. حجم انتشار آن ۵ L/kg می باشد. در مقایسه،^۱ GBL جذب سریعتر، مدت اثر طولانی تر و حلالیت بیشتری در چربی

دارد. $1,4\text{-BD}^1$ بوسیله ADH متابولیزه می شود بنابراین اثر رقابتی با الکل دارد. این ماده به سوکسینیک اسید (Succinic acid) و دی اکسید کربن متابولیزه می شود و بخش اندکی از آن بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود. این دارو بعد از ۴ تا ۶ ساعت غیر قابل تشخیص است (۴).

مکانیسم اثر: فرم آندوژن آن روی گیرنده GHB و فرم اگزوژن آن روی گیرنده GABA_B اثر می گذارد (۴). این ماده از سد خونی- مغزی عبور کرده و می تواند موجب اختلال هوشیاری و دپرسیون تنفسی گردد. این ماده از راه تحریک گیرنده GABA_B در ماده سیاه (Substantia nigra) مغز فعالیت نورون های دو پامین را تغییر می دهد (۹).

کاربرد بالینی: درمان کاتاپلکسی همراه با نارکوپسی بعنوان داروی بیهوشی، درمان محرومیت از الکل و نارکوتیک (۱)

مسمومیت بالینی: نشانه بارز (hallmark) مسمومیت با GHB ازدست دادن کوتاه مدت هوشیاری به همراه هیپوونتیلاسیون می باشد. اثرات بالینی وابسته به دوز می باشند. در مقادیر کم سرخوشی، نیستآگموس، آتاکسی و گیجی ایجاد می شود. در مقادیر متوسط گیجی و در مقادیر بالا کوما، سرکوب تنفسی، آپنه و بندرت مرگ ایجاد می شود. مقدار 10 mg/kg منجر به فراموشی، هیپوتونی و آتاکسی، 30 mg/kg سبب سرخوشی، خواب آلودگی، گیجی، میوکلونوس و میزان 50 mg/kg سبب فقدان هوشیاری و بالاتر از 50 mg/kg سبب برادیکاردی، سرکوب تنفسی، فعالیت های شبه تشنجی و کومای شود. بی اختیاری ادرار و مدفوع شایع هستند. ایجادخشونت و حالت تهاجمی بدنال تحریک شدید بیمار با فشار بر روی جناغ یا متعاقب اینتوباسیون به عنوان مشخصه (hallmark) مسمومیت شناخته شده است (برخلاف سایر هیپنوتیک-سdatیوها). این نشانه ها در حضور اسیدوز تنفسی خفیف متعاقب دوره های طولانی مدت آپنه و هیپوکسی از مشخصات این مسمومیت است. در صورتی که مسمومی نیاز به اینتوباسیون پیدا کند بدلیل خاصیت بیهوش کنندگی این دارو می توان فقط داروهای شل کننده تجویز کرد و RSI را فقط باهمین دارو مدیریت کرد (۲۵). اختلال شایع علائم حیاتی شامل هیپوتانسیون، برادی کاردی، برادی پنه، هیپوترمی است. مکررترین آنها برادی پنه و شایع ترین علت مرگ آپنه است (۴).

۱- قلبی - عروقی : برادیکاردی ، هیپوتانسیون، موج U

۲- سیستم عصبی مرکزی : گیجی، تشنج، کوما، سیاهی رفتن چشم ها، نشنگی، فراموشی، آتاکسی، دلیریوم، هیپوتونی، یوفوریا

۳- گوارشی : افزایش بزاق ، تهوع و استفراغ

۴- عصبی - عضلانی : میوکلونوس، ترمور

۵- تنفسی : آپنه، دپرسیون تنفسی، تنفس شین استوک

۶- چشم : میوز با یا بدون نیستاگموس

۷- متابولیک : اسیدوز متابولیک و تنفسی

۸- متفرقه : هیپوترمی، بی اختیاری ادرار، سایکوز حاد، سندرم ترک (۱)

تشخیص: تشخیص بر اساس شرح حال و وضعیت بالینی است (۹). تست های آزمایشگاهی طبیعی هستند. در EEG حرکات تکراری شبه میوکلونوس دیده می شود. در EKG موج U دیده می شود. تست های تشخیصی ارزشی ندارند چون بیماران بهبودی سریع دارند (۴) ولی دارو تا ۲۴ ساعت در ادرار قابل تشخیص است. در غیاب مصرف اتانول، اکثر بیماران در عرض ۴-۳ ساعت هوشیار می شوند. پس کوما ی طول کشیده را نباید به آن نسبت داد. در صورت ایجاد اثرات قلبی و تشنج مقاوم به درمان باید به علل دیگر فکر کرد (۹).

درمان :

- آلودگی زدایی گوارشی : BELT جذب سریع دارو ، لاواژ معده و استفاده از ذغال فعال فقط در مسمومیت همزمان چند دارویی کاربرد دارد.

- اقدامات حمایتی (۴)

ترخیص: BELT نیمه عمر کوتاه دارو اکثر، بیماران نیاز به بستری ندارند و از ED مستقیماً مرخص می شوند (۹). اگر بعد از ۶ ساعت، بیماران از نظر بالینی پایدار باشند قابل ترخیص هستند. در غیر اینصورت باید بستری شوند (۱).

سندرم ترک GHB : بدنبال قطع دارو (حدود ۶ ساعت)، تظاهرات شدید و تهدید کننده حیات ایجاد می شود. علائم شبیه هیپنوتیک سdatیوها است. درمان علامتی است. بنزودیازپین ها با دز بالا، پروپوفول و باریتورات ها کمک کننده هستند (۴،۹).

تاتوره (Jimson weed)

روش مصرف : خوراکی و تدخینی

نام علمی : Datura stramonium

سایر نامها : شیپور شیطان، گون سمی

کاربرد بالینی : آسم (۴)

پراکنش گیاه در ایران : مازندران، گیلان، آذربایجان، چهارمحال بختیاری، تهران، خراسان، بلوچستان (۲۰، ۲۱)

این گیاه دارای آلکالوئیدهای بلادونا است (آتروپین، هیوسيامین، اسکوپولامین) (۴). دانه های تاتوره تقریباً حاوی ۰/۱ mg آتروپین در هر دانه می باشند. همه قسمت‌های گیاه سمی هستند. میوه گیاه خاردار و حاوی ۱۰۰-۵۰ عدد دانه است (۹).

فارماکوکینتیک : به علت کاهش حرکات گوارشی جذب آن آهسته صورت می گیرد. شروع اثر ۱-۳ ساعت بعد از خوردن دانه ها و ۵ دقیقه بعد از تدخین قسمت‌های خشک شده گیاه می باشد. مدت اثر تا ۴۸ ساعت می تواند طول بکشد (۲۵).

مکانیسم اثر: این ماده گیرنده های موسکارینی محیطی و مرکزی را مهار کرده و موجب ایجاد توکسیدرم آنتی کولینرژیکی می گردد (۷).

مسمومیت بالینی : اولین علائم مسمومیت با تاتوره، خشکی دهان، مردمک های گشاد است. توهم های بینایی و حسی، پوست خشک و گرم و گرگرفته، تاکیکاردی، هذیان، حرکات میوکلونیک، کاهش صداها و روده ای و احتباس ادراری نیز ایجاد می شود. در دزهای بالا، هیپوترمی، تشنج، کوما و ایست قلبی ممکن است اتفاق افتد (۱).

عوارض: مرگهای ناشی از تاتوره در اثر کلاپس قلبی- عروقی، آریتمی و فلج مدولاری ایجاد می شود. تروما و رفتارهای آسیب به خود می تواند موجب عوارض گردد. هیپوگلیسمی، استفراغ و نکروز کبدی می تواند رخ دهد (۴).

درمان :

- آلودگی زدایی : به علت کاهش حرکت لوله گوارش، لاواژ ممکن است موثر باشد. شارکول تجویز شود.

- درمان های حمایتی

- WBI در مصرف زیاد دانه های گیاه تا ۴۸ ساعت بعد از مصرف می تواند در فرد علامتدار تجویز شود.

- بنزودیازپین

- آنتی دوت : فیزوستیگمین در مسمومیت شدید (۴، ۲۵)

محرك های CNS

۱- کوکائین (Cocaine)

۲- آمفتامین (Amphetamine)

۳- دکستروآمفتامین (Dextroamphetamine)

۴- مت آمفتامین (Methamphetamine, ice, crack)

۵- متیل فنیدات (Methylphenidate, Ritalin)

۶- ترکیبات شبه آمفتامین:

- افدرین (Ephedrine)

- فنیل پروپانولامین (PPA) Phenylpropanolamine

Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)

Methylenedioxyamphetamine (MDA)

Methoxydimethylenedioxyamphetamine (DOM)

Dimethoxymethylenamphetamine (DMA)

Paramethoxyamphetamine (PMA)

4-bromo-dimethoxyamphetamine (DOB)

4-bromo-dimethoxyphenylethylamine (2CB)

4-Methyl-dimethoxyamphetamine (DOM) (۵،۱۶)

کوکائین مکررترین علت مرگ و میر ناشی از مصرف داروهای غیرقانونی آمریکا است که بطور طبیعی از برگ Erythroxylum coca گرفته می شود که هر برگ بین ۰/۹-۰/۱ درصد کوکائین دارد (۱).

روش مصرف کوکائین: استنشاقی، تدخین (free base or crack)، خوراکی، مخاطی، وریدی، از راه بینی (snort)

روش مصرف آمفتامین: استنشاقی، خوراکی، وریدی، از راه بینی (snort)

فارماکوکینتیک:

کوکائین که نمک هیدروکلرید آن در آب محلول است از تمام سطوح مخاطی از جمله دهان، بینی، دستگاه گوارش و واژن جذب می شود. شروع اثر آن حدود ۱ دقیقه طول می کشد به جز روش گوارشی که حداقل ۳ دقیقه است. شروع و مدت اثر با روش مصرف تغییر می کند:

- مصرف از راه بینی (snort): حداکثر اثر ۳۰ دقیقه، مدت اثر ۱ تا ۳ ساعت

- جذب گوارشی: حداکثر اثر ۹۰ دقیقه، مدت اثر ۳ ساعت

- وریدی و استنشاقی : حداکثر اثر ۳۰ ثانیه تا ۲ دقیقه، مدت اثر ۱۵ تا ۳۰ دقیقه
اثر تاخیری و طولانی در روش بینی به علت انقباض عروقی می باشد. بخشی از ماده مصرفی از راه بینی (snort) بلعیده شده و از راه معده جذب می شود. از نظر تئوری اثر سریع و کوتاه مصرف وریدی می تواند توجیه کننده افزایش ابتلا به HIV باشد زیرا فرد برای حفظ حالت نشنگی باید مکرر استفاده کند.

آمفتامین از نظر ساختمانی شبیه فنیل اتیل‌آمین است. شروع و مدت اثر با روش مصرف تغییر می کند :

- مصرف از راه بینی (snort) : شروع اثر ۵ دقیقه، حداکثر اثر ۲ ساعت، مدت اثر ۱۲ ساعت

- جذب گوارشی : شروع اثر ۲۰ دقیقه، حداکثر اثر ۲ ساعت، مدت اثر ۱۲ ساعت

- وریدی : شروع اثر ۳۰ ثانیه، حداکثر اثر ۰.۵ ساعت، مدت اثر ۱۲ ساعت

- استنشاقی : شروع اثر ۳۰ ثانیه، حداکثر اثر ۱۰-۵ دقیقه، مدت اثر ۱۲ ساعت

متابولیزم و دفع: کوکائین عمدتاً به وسیله کولین استراز پلاسمایی به اگونین (ecgonine) متابولیزه می شود. عدم وجود این آنزیم تهدید کننده حیات فرد است. بنزوئیل اگونین (BE) متابولیت دیگر کوکائین است که در ادرار دفع می گردد. پس می تواند جهت غربالگری ادراری مورد آزمایش قرار گیرد (۷، ۲۵).
مکانیسم اثر:

کوکائین دارای اثرات بی حس کنندگی موضعی و تحریک کنندگی CNS است. کوکائین هدایت عصبی را با مسدود کردن کانال سدیم در غشاء سلولی، مهار می کند. اثرات مرکزی کوکائین به وسیله فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک از طریق افزایش اثرات اسید آمینه های تحریکی و بلوک کردن بازجذب مجدد پیش سیناپسی اپی نفرین، دوپامین و سروتونین میانجی می شود. اثرات نهایی افزایش نوروترانسمیترها در گیرنده های پس سیناپسی موجب تحریک سمپاتیک (میدریازیس، دیافورز، تکیکاردی، هیپرتانسیون، افزایش احتمال تشنج، هیپرترمی و آریتمی) می شود (۷).

آمفتامین آزادسازی و بلوک بازجذب کاتکول آمین ها (خصوصاً دوپامین و نور اپی نفرین) را افزایش می دهد و می تواند مستقیماً گیرنده های کاتکول آمین ها را تحریک کند. بعضی از آنها خاصیت MAOI و سروتونرژیک دارند. مرگ و میر شبیه مسمومیت با کوکائین است (۷، ۴).

مسمومیت بالینی : علائم شبیه توکسیدروم سمپاتومیمتیک است. آمفتامین علائمی شبیه کوکائین دارد با این تفاوت که مدت اثر آن تا ۲۴ ساعت طول می کشد، کمتر باعث تشنج، دیس ریتمی، سکتة مغزی می شود، اثرات سایکوز بیشتری دارد(۴). اکثر علت مرگ و میر ناشی از هیپرترمی است(۱).

۱- قلبی- عروقی : مکررترین شکایت افراد مراجعه کننده به ED، درد قفسه سینه است(۱). کوکائین انواع آریتمی ها، میوکاردیت، کاردیومیوپاتی، ایسکمی میوکارد و سکتة قلبی راتحریک می کند. عوارض دیگر عروقی شامل پارگی آئورت و دیسکسیون عروق آئورت و کرونری می باشد. حتی در دز نسبتاً کم نیز کوکائین موجب انقباض عروقی در شریان های کرونری می گردد. انقباض عروق کرونر به وسیله بلوک β -آدرنرژیک تشدید و به وسیله فنتولامین مهار می گردد که نشان دهنده نقش میانجیگری تحرک گیرنده های آدرنرژیک α می باشد. این اثرات به وسیله سیگار تشدید می شود. ایسکمی میوکارد در افراد وابسته کوکائین که دچار محرومیت می گردند نیز ایجاد می شود که علت آن وضعیت کمبود دوپامین ایجاد شده و به دنبال آن اسپاسم عروق کرونری است(۷). بیشترین خطر ایسکمی در ۲۴ ساعت اول است. اکثر این افراد جوان و سیگاری هستند. بیشترین عوارض بعد از سکتة قلبی در ۱۲ ساعت اول رخ می دهد که به ترتیب شیوع دیس ریتمی بطنی و بعد نارسائی قلبی می باشد(۱). کوکائین دارای اثرات شبیه کینیدین بر روی هدایت الکتریکی است و موجب پهن شدن QRS و طولانی شدن فاصله QT می گردد(۲۵).

۲- سیستم عصبی مرکزی : شایعترین آنها تشنج، انفارکتوس و خونریزی داخل مغزی، TIA می باشد. پاتولوژی های مذکور ناشی از اثر تون هیپر آدرنرژیک است که موجب هیپرتانسیون شدید موقتی، خونریزی، اسپاسم کانونی عروقی و گاهی تشدید بیماری زمینه ای در عروق خونی مغز می شود. اختلالات دیگر CNS شامل انفارکتوس طناب نخاعی، واسکولیت عروقی و آبسه های داخل جمجمه ای می باشد. واکنش دیستونی حاد به دنبال مصرف و محرومیت کوکائین گزارش شده است(۷). پارکینسونیسم جوانی بدنال MDMA گزارش شده است(۱). کره آتوزیس (choreathetosis) و حرکات تکراری (crack dancing) در اثر بی نظمی در دوپامین ایجاد می شود. یک سندرم با نام شکست کوکائین (cocaine washout) در بیماران به دنبال مصرف طولانی و زیاد کراک (crack) ایجاد می شود. بیمار افت سطح هوشیاری دارد ولی با تحریک به سطح هوشیاری نرمال باز می گردد. برطرف شدن لتارژی می تواند ۲۴ ساعت طول بکشد. کوری یکطرفه به دنبال آسیب شریان مرکزی رتین و کوری دو طرفه در اثر وازواسپاسم ایجاد می گردد.

در سندرم چشم کراکی (crack eye) خراشیدگی و زخم شدن قرنیه به دنبال تدخین کوکائین (Smoke) ایجاد می‌شود (۷).

۳- **دستگاه تنفسی**: از عوارض ریوی می‌توان خونریزی ریوی، باروتروما، پنومونیت، آسم و ادم ریوی را نام برد. پنومودیاستن، پنوموتوراکس و پنوموپریکارد در اثر باروتروما و مانور والسالوا در روشهای استنشاقی و راه بینی برای افزایش اثر کوکائین ایجاد می‌شوند. پنومونیت، آسم و برونشولیت و برونکواسپاسم ممکن است ایجاد شوند. آسیب حاد ریوی ممکن است در اثر میانجیگری کاتکول آمین ایجاد شود. التهاب راه هوایی فوقانی و التهاب زبان کوچک در اثر حرارت، در افرادی که از روش تدخینی کراک استفاده می‌کنند ایجاد می‌شود.

۴- **دستگاه گوارشی**: در اثر خوردن بسته های حاوی کوکائین (body stuffers) و یا حمل کردن بسته های متعدد کوکائین جهت ورود به کشور دیگری (body packers)، ممکن است علایم شدید مسمومیت با کوکائین و یا مرگ ایجاد شود. وازواسپاسم ناشی از کوکائین موجب ایسکمی و نکروز روده ای و انفارکت طحالی می‌شود. علاوه بر این، خونریزی گوارشی و پرفوراسیون در ارتباط با مصرف کنندگان کوکائین ایجاد می‌شود.

۵- **دستگاه ادراری**: رابدومیولیز تروماتیک و غیرتروماتیک به دنبال مصرف دیده می‌شود. خطرات ایجاد رابدومیولیز شامل تغییرات سطح هوشیاری، تشنج، آریتمی و ناپایداری همودینامیک از جمله ایست قلبی می‌باشد. بیمارانی که CPK آنها کمتر از میزان 1000 u/L و کراتینین سرم طبیعی باشد و علاوه بر خطرات ناشی از خودکوکائین موارد دیگری نداشته باشند نیاز به بستری ندارند. علاوه بر نارسایی کلیوی ناشی از رابدومیولیز، داروهای محرک از طریق هیپرترمی، انقباض عروقی، هیپوتانسیون و هیپوولمی موجب تشدید آسیب کلیوی می‌گردند. پزشکان باید با تجویز مایع کافی موجب برقراری خروجی ادرار در حد $1-3 \text{ ml/kg/h}$ گردند (۲۵). خطر ایجاد پریاپیسم خصوصاً در مصرف همزمان با ترازدون وجود دارد (۱).

۶- **گوش، حلق و بینی**: میدریاز با پاسخ به نور، کاهش دید یک یا دوطرفه، سوراخ شدن سپتوم بینی در مصرف مزمن، آنژیوادم در مصرف استنشاقی (۴)

۷- **آندوکراین**: گالاکتوره، ژنیکوماستی

۸- **هماتولوژیک**: DIC، ترومبوسیتوپنی

۹- **کبدی**: سمیت کبدی ناشی از کاهش گلویتاتون، نارسایی فولمینانت کبدی با علت ناشناخته (۱)

اثرات کوکائین در بارداری: باعث افزایش سقط‌های خودبخودی، جفت سرراهی، نارس بودن جنین و عقب ماندگی رشد داخل رحمی می‌شود. مسمومیت ناشی از کوکائین در مادرانی که از کوکائین استفاده می‌کنند به خوبی در نوزادانی که از شیر این مادران تغذیه می‌کنند اثبات شده است (۲۵).

تشخیص: تشخیص بر اساس شرح حال، یافته‌های سمپاتومیمتیک و تایید با تست‌های ادراری است (۱). در ابتدا، اغلب می‌توان بیماران با مسمومیت ناشی از کوکائین و آمفتامین را از روی علائم حیاتی شناسایی کرد (تاکیکاردی، تاکی پنه، هیپرتانسیون، هیپوترمی). وضعیت هوشیاری فرد از حالت طبیعی تا کوما متغیر است. یافته‌های دیگر ناشی از مصرف این داروها، میدیاز و دیافورز است. اسیدوز متابولیک (لاکتیک) ممکن است به دنبال تشنج و یا در نتیجه انقباض عروقی و افت خورسانی بافتی ایجاد شود. همانند سایر مسمومیت‌ها، تروما و هیپوگلیسمی باید رد شوند. بدون وجود شرح حال، تشخیص به این مسمومیت با دیگر شرایط آزاد شدن کاتکول آمین‌ها مانند محرومیت از آرام بخشی، خواب‌آورها و یا الکل دشوار است. مصرف همزمان الکل و دیگر داروها تابلوی بالینی را تغییر می‌دهد (۷).

یافته‌های آزمایشگاهی: هر بیماری که با حالت اضطراب و یا افزایش دمای بدن مراجعه کند باید CPK چک گردد تا جهت غربالگری اسیدوز متابولیک، نارسایی کلیوی و رابدومیولیز مورد استفاده قرار گیرد. آنزیم‌های قلبی، تست‌های انعقادی و کبدی در فردی که دچار هیپوترمی است، الکترولیت‌ها (هیپوناترمی در اثر مصرف MDMA) چک شوند. ECG و CXR از اجزاء اساسی بررسی می‌باشند. در صورت مثبت شدن تست ادراری از نظر خون (Urine test strip) باید به فکر رابدومیولیز بود. EKG و گرافی قفسه سینه از اجزاء اساس بررسی می‌باشند. غربالگری کوکائین و آمفتامین در حال حاضر در دسترس است اما باید با دقت تفسیر شود چون غربالگری دارو در ادرار در مورد متابولیت کوکائین (Benzoylcegonine) تا $300-200 \text{ gr/ml}$ حساسیت دارد و به طور واضح استفاده از کوکائین در ۲۴ تا ۷۲ قبل از تشخیص را می‌دهد. آزمایش‌های جستجوی آمفتامین‌ها به روش ایمنواسی با مواد دیگر و ترکیبات فنیل اتیل‌آمین دیگر تداخل عمل دارند که موجب عدم اختصاصی بودن آنها و جواب‌های مثبت کاذب می‌شود. در تمامی موارد تشنج ناشی از محرک‌ها انجام CT-Scan توصیه می‌شود (۱، ۷). BE تا ۳-۲ روز بعد از مصرف کوکائین در ادرار قابل شناسایی است (۴). تست غربالگری (Screening) ادراری برای آمفتامین و مشتقات آن وجود دارد که معمولاً تا ۴۸ ساعت بعد از مصرف مثبت هستند.

تایید تشخیص می‌تواند با استفاده از GC-MS انجام می‌شود (۱).

درمان : درمان کوکائین مشابه آمفتامین می باشد. اساس درمان کنترل علائم حیاتی و ایجاد آرام بخشی مکفی است (۲۵). ارزیابی اولیه شامل بررسی سریع علائم حیاتی خصوصاً دمای مرکزی، رد هیپوکسی و هیپوگلیسمی، آرام بخشی با بنزودیازپین ها، EKG، آزمایش ادرار و CPK است (۹).

۱- **اقدامات حیاتی پایه :** ABC، راه وریدی (IV line)، اکسیژن درمانی جهت جلوگیری از ایسکمی CNS و یا قلبی احتمالی

۲- **آلودگی زدایی گوارشی :** ذغال فعال

۳- **اضطراب و آژیتاسیون :** اساس درمان آرام بخشی با بنزودیازپین ها است. از لحاظ فارماکوکینتیک میدازولام و دیازپام نسبت به لورازپام ارجح هستند (۴). قرار دادن بیمار در محیطی آرام و در صورت نیاز، لورازپام ۲ mg و یا دیازپام ۵-۱۰ mg وریدی و با دوزهای مکرر تجویز گردد تا تحریک CNS و افزایش اتونوم کاهش یابد. بیماران با هیپرتانسیون و تائیکاردی در اغلب موارد به بنزودیازپین ها پاسخ می دهند (۷). در موارد مقاومت به بنزودیازپین ها از فنوباریتال و پروپوفول استفاده شود (۴). به علت پایین آمدن آستانه تشنج و تشدید هیپرترمی و احتمال آریتمی ها، از هالوپریدول و کلرپرومازین نباید استفاده کرد.

۴- **هیپرترمی :** دمای مرکزی (core temperature) باید اندازه گیری شود. هیپرترمی بالقوه کشنده است و جهت کاهش مرگ و میر باید به سرعت بیمار را سرد کرد. از کیسه یخ (ice pack)، اسپری سرد کننده (cool mist) و پنکه می توان برای سرد کردن بیماران استفاده کرد.

۵- **مایع درمانی و وضعیت ادراری :**

برای برقراری خروجی ادراری، احیاء شدید مایع (Aggressive fluid resuscitation) مهم است. اسیدی کردن ادرار که در گذشته توصیه می شد به علت افزایش خطر رسوب توبولی میوگلوبین نباید انجام شود.

۶- **تشنج :** در تمامی موارد تشنج Brain CT انجام شود. تشنج ها به خوبی با بنزودیازپین درمان می شوند، البته در موارد مقاوم و پایدار فنوباریتال و یا بلوک نوروماسکولار ممکن است برای جلوگیری از هیپرترمی، اسیدوز و رابدومیولیز ضروری باشد (۷).

۷- **هیپرتانسیون :** هیپرتانسیون شدید که به آرام بخش (sedation) پاسخ ندهد نیاز به درمان با انفوزیون نیتروپروساید یا فنتولامین (دز شروع ۵-۲/۵ mg وریدی) پیدا می کند. اگر بیمار دارای فشار خون مزمن نباشد می تواند فشار خون به طور تهاجمی پایین آورده شود. درمان هیپرتانسیون مقاوم به درمان مشابه

اورژانسهای هیپرتانسیون است (۷). β - بلوکر و α ، β بلوکرها (لابتالول) کنتراندیکاسیون مصرف دارند (۴).

۸- **قلب و عروق** : بیماری که از درد قفسه سینه شکایت می کند را باید از نظر ایسکمی قلبی و یا علل ریوی مورد بررسی قرار داد. بیماران مشکوک به بیماری شریان کرونری، مانند دستورالعمل های استاندارد از نیترا، مورفین، بنزودیازپین ها و آسپرین استفاده می شود و در بیمار آنژین ناپایدار می توان از هپارین استفاده نمود. هم کاتتریزاسیون قلبی و هم درمان با ترومبولیتیک بایستی در بیماران با تابلوی سکتة قلبی در زمانی که به درمان طبی جواب نمی دهند مورد توجه قرار گیرد. استفاده از داروهای آنتاگونیست گیرنده β - آدرنرژیک مطلقاً ممنوع است (۷). پس برای کنترل تاکیکاردی قابل ملاحظه از نظر بالینی، SVT، فیریلایسیون دهلیزی می توان از دiltiazem بهره جست (۴). قبل از شروع ترومبولیتیک در انفارکتوس ناشی از کوکائین، مشاوره ممکن است کمک کننده باشد. علی رغم افزایش بروز آترواسکروز کرونری، ترومبولیتیک نباید در هیپرتانسیون شدید، وازواسپاسم و احتمال دیسکسیون شریان کرونری استفاده شود. در صورت در دسترس بودن، کاتتریزاسیون جانشین درمانی و تشخیص مطمئنی است. طولانی شدن QRS ناشی از اثرات مشابه کینیدین کوکائین است و ممکن است به وسیله قلیایی کردن سرم تا PH ۷/۴۵ تا ۷/۵ یا PH ادرار بالای ۷ با سدیم بیکربنات درمان شود. به علت افزایش خطر تشنج، فقط در مواردی که اختلالات EKG به درمان با بیکربنات سدیم پاسخ نداد می توان با احتیاط از لیدوکائین استفاده کرد (۹، ۷، ۱). ممکن است استفاده از دیالیز در نارسائی حاد کلیه ضرورت داشته باشد (۱).

۹- **Body packer** : در افراد بدون علامت، باید با استفاده از ذغال فعال و پلی اتیلن گلیکول (Golytely or Colte) به آرامی ، دفع بسته ها را تسریع کرد. در صورت شروع علائم مسمومیت مانند اضطراب ، هیپرتانسیون و تاکی کاردی باید با کمک جراح اقدام به لاپاراتومی و خروج بسته ها کرد. نباید از آندوسکوپی (فوقانی و تحتانی) استفاده کرد زیرا باعث پارگی بسته ها می شود. به دنبال خروج آخرین بسته ، با انجام بررسی رادیوگرافی باید از پاک شدن لوله گوارش اطمینان حاصل کرد. بر خلاف این افراد، Body stuffer ها وضعیت بهتری دارند. در این بیماران باید از ذغال فعال و در صورت نیاز آرام بخشی (sedation) و انجام اقدامات حمایتی بهره جست (۲۵). فقط در شرایط علامت دار بودن و انسداد روده نیاز به جراحی است (۴).

الگوریتم درمانی مسمومیت بدین صورت است:

الف- سمیت خفیف : حمایت روانی + لاواژ معده و شارکول در مصرف خوراکی + تحت نظر قرار دادن بیمار و بررسی از نظر HIV و هپاتیت

ب- سمیت شدید :

ABC -۱

۲- AC در مصرف خوراکی، WBI در Body packer ، عدم مصرف فلومازنیل، رد سایر علل

۳- درمان تشنج با بنزودیازپین و باربیتورات

۴- اصلاح سریع اختلالات متابولیک و الکترولیت

۵- کنترل آرتیتاسیون با بنزودیازپین ها

۶- اصلاح ایسکمی بافتی لوکال با تزریق داخل بافتی یا شریانی α -بلوکرها (فتتولامین)

۷- درمان هیپرترمی

۸- ارزیابی اختلالات پایدار در سطح دوم :

- درمان هیپوتانسیون مداوم

- درمان دیس ریتمی قلبی

- درمان نارسایی کلیه، هیپرتانسیون، ایسکمی کرونری، اختلالات CNS، ادم ریه و نارسایی تنفسی،

رابدومیولیز

- اقدامات حمایتی روانی و دارویی برای بهبودی دراز مدت (۱)

ترخیص: ترخیص کردن بیمار به تابلوی بالینی اولیه ، پاسخ به درمان، محرک استفاده شده و مدت اثر

مورد نظر بستگی دارد. بیمارانی که به دنبال مصرف اخیر کوکائین با تابلوی بالینی افزایش آدرنژیکی

مراجعه کرده اند و به آرام بخش پاسخ داده اند، انتظار می رود در مدت تحت نظر در اورژانس به علت

کوتاه بودن اثر کوکائین به طور کامل بهبود یابند(۷). پس اگر علائم مسمومیت خفیف تا متوسط بعد از

۶-۴ ساعت رفع شد می توان بلافاصله بیماران را ترخیص کرد(۱). برعکس، آمفتامین مدت اثر طولانی

دارد و چون احتمال دارد که سمیت طولانی ایجاد کند باید در بیمارستان بستری شود و یا در مواردی

در مدت زمان طولانی تحت نظر قرار گیرند. در بیمارانی که بهبودی حاصل کرده و شکایتی نداشته باشند

و یا آسیب ارگانی التهابی حاصل نشده باشد باید بیمار را از خطرات اعتیاد آگاه کرد و جهت سم زدایی

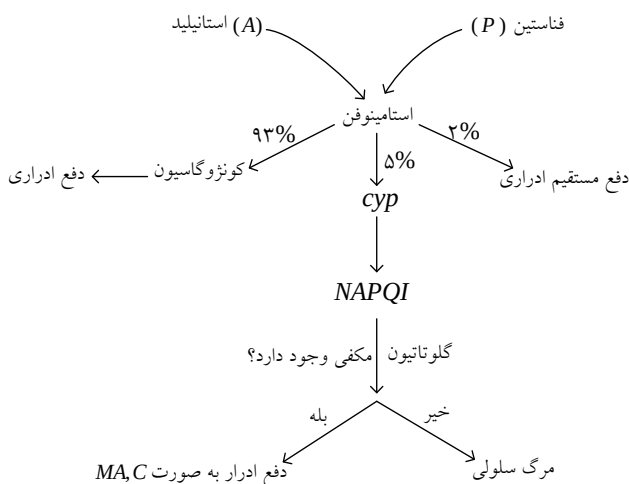
و حمایت های اجتماعی به مراکز مربوطه ارجاع داد. در کل، بیمارانی که واضحاً افزایش CPK، هیپوترمی، میوگلوبینوری، تغییرات EKG همراه با ایسکمی قلبی را نشان می دهند باید بستری شوند (۷). معیارهای بستری شامل موارد زیر هستند :

درد مداوم قفسه سینه، تغییرات EKG، دیس ریتمی، نارسائی قلبی، افزایش CPK، سابقه بیماری عروق کرونری یا داشتن ریسک فاکتور های متعدد برای بیماری عروق کرونری (۹). بیماران با درد قفسه سینه که ریسک فاکتور بالای قلبی ندارند بعد از یک دوره ۱۲ ساعته بررسی از نظر قلبی و سندرم حاد کرونری می توانند مرخص شوند. افراد Body packer & stuffer ممکن است نیاز به ICU داشته باشند (۱).

استامینوفن (پاراستامول)

استامینوفن (APAP) تکراری ترین نوع مسمومیت در مراکز مسمومیت در آمریکا است. علت اصلی مرگ و میر در مسمومیت‌ها و مکررترین علت نارسایی حاد کبدی است (۱). دز روزانه آن در بالغین ۶۵۰-۱۰۰۰ mg و در بچه‌ها ۱۰-۱۵ mg/kg هر ۶-۸ ساعت است (۲۵). خاصیت ضد تب و ضد درد دارد. در ایران بصورت قرصهای ۵۰۰ و ۳۲۵ میلی گرمی، قطره، محلول، شیاپ، ویال تزریقی وجود دارد. بصورت ترکیبی در قرص سرماخوردگی همراه با ترکیبات آنتی هیستامین وجود دارد (۲۴).

فارماکوکینتیک: بعد از خوردن به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شود و بعد از ۲-۰/۵ ساعت (۲ ساعت در مسمومیت‌ها) به حداکثر سطح سرمی می رسد. در ترکیب با پروپوکسی فن و دیفن هیدرامین جذب تاخیری دارد (۲۵). APAP مهار کننده COX_{1,2} و بطور ضعیف COX₃ در CNS است. برخلاف NSAIDs فعالیت ضد پلاکتی ندارد. حجم انتشار بالایی دارد. بدنال متابولیسم کبدی آن دو متابولیت اصلی شامل سولفات کونژوگه و گلوکورونید کونژوگه تولید می شود. ۵٪ بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود. ۵٪ نیز تحت متابولیسم cyp به NAPQI^۲ تبدیل می شود. NAPQI به گلوتاتیون متصل می شود و در ادرار بصورت سیستئین و اسید مرکاپتوریک ترشح می شود.



- 1- Paracetamol or Acetyl-para-aminophenol
- 2- N-acetyl-p-benzoquinoneimine

فناستین می تواند مستقیماً مت هموگلوبین ایجاد کند در حالی که استانیلید ابتدا به آنیلین تبدیل شده و سپس مت هموگلوبین ایجاد می کند. در بچه ها و نوزادان، کوئزوگاسیون گلوکوروئید کمتر از بالغین ایجاد می شود و فرم کوئزوگاسیون سولفات شایع است بنابراین در بچه ها نیمه عمر پلاسمایی طولانی تر است. در افراد با نارسایی کلیه، متابولیت ها تجمع می یابند ولی نیمه عمر پلاسمایی APAP بدون تغییر است و تحت تاثیر قرار نمی گیرد. در حاملگی جز داروهای کلاس B است. در شیر ترشح می شود. جذب ترکیبات مایع کمی بیشتر است. هیچ گونه تداخل اثر دارویی با APAP به دنبال تجویز دز درمانی وجود ندارد. علت سمیت APAP، آریلاسیون پروتئینهای کبدی (رادیکال آزاد) می باشد. استامینوفن به این پروتئینهای کبدی متصل می شود. عامل دیگر کاهش ذخیره گلوکوتایون می باشد (۱). اگر میزان آن کمتر از ۳۰٪ میزان طبیعی باشد NAPQI با اتصال به سلولهای کبدی باعث ایجاد ایجاد مرگ سلولی می شود (۲۵). هیچ کاهشی در عملکرد پروتئینها ایجاد نمی شود بلکه همین آریلاسیون منجر به مرگ سلولی می شود. کاهش فعالیت آنزیم ها نیز رخ می دهد که شایع ترین آن گلوتامین سنتتاز است (حدود ۵۰٪ کاهش فعالیت دارد). بین پیوند کووالان بین NAPQI و سلول کبدی و ایجاد شدت آسیب کبدی همیشه تناسب وجود ندارد. مهار فعالیت سلولهای کوپفر میزان سمیت را تغییر می دهد و یا متوقف می کند. استرس های اکسیدان ناشی از فعالیت اکسیژن واکنشی ایجاد پراکسیداسیون وسیع چربی می کند که این حالت نیز باعث آسیب کبدی می شود. اکسید نیتریک و اکسیژن واکنشی ایجاد پراکسی نترات می کند که یک اکسیدان قوی می باشد. پراکسی نترات بعنوان یک اکسیدان قوی ایجاد نیترو تیروزین می کند که در زمان مسمومیت در بافت کبد وجود دارد. آنها می توانند علاوه بر اتصال به سلولهای کبدی آسیب دیده، باعث تخلیه ذخیره گلوکوتایون شوند. بعد از مصرف بیش از حد APAP، در عرض ۱۵ دقیقه اختلال عملکرد زودرس میتوکندری بعنوان یک عامل مهم زودرس ایجاد می شود. علت آن ناشناخته است ولی هیپوکسی یک عامل احتمالی می باشد. یک علت دیگر افزایش عبور نفوذ پذیری میتوکندری (MPT) می باشد. علت ایجاد MPT ناشی از اتصال NAPQI به غشاء میتوکندری است ولی کاملاً ثابت نشده است (۱).

مسمومیت بالینی:

فازهای مسمومیت شامل موارد زیر است:

فاز یک (۲۴-۰/۵ ساعت): بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ مکرر وجود دارد. ضعف و دیافورز ممکن است ایجاد شود. ظاهر بیمار نرمال است. ترانس آمیناز ممکن است بالا باشد. (۱) هیپوکالمی دیده می‌شود (۲۵).

فاز دو (۷۲-۲۴ ساعت): علائم فوق از بین می‌روند. درد شکمی و تندرns RUQ^۱ ایجاد می‌شود. ترانس آمینازها، بیلی روبین، PT، BUN، افزایش می‌یابد.

فاز سه (۹۶-۷۲ ساعت): مشخصه نکروز کبدی (سکل) شامل زردی، کواگولوپاتی، نارسایی کلیه، انسفالوپاتی کبدی، اسیدوز متابولیک، پانکراتیت است. بیوپسی کبد بیانگر نکروز سنترولوبولر است. مرگ ناشی از نارسایی ارگان‌های متعدد^۲ (MODS) می‌باشد.

فاز چهار (۱۴-۴ روز): اگر بیمار زنده بماند بهبود کامل عملکرد کبدی ایجاد می‌شود و فیروز کبدی ایجاد نمی‌شود (بهبودی کامل در عرض ۷-۸ روز). در غیر این صورت مرگ بدنال MODS ایجاد می‌شود (۲۵، ۱). لازم به ذکر است که آسیب کلیوی نیز به خوبی رفع می‌شود. اخیراً تجویز مزمن مقادیر درمانی استامینوفن نشان داده شده است می‌تواند باعث آسیب هپاتوسلولار شود. آسیب نسبتاً خفیف است و با قطع دارو رفع می‌شود ولی تجویز مزمن دارو منجر به آسیب کلیوی نمی‌شود (۱). افراد با کمبود گلویتاتون (الکلیک‌ها، ایدز) و یا افرادی که داروهای القاءکننده P₄₅₀ (داروهای ضد سل، ضد تشنج، الکل) را مصرف می‌کنند بیشتر در معرض مسمومیت هستند (برخلاف بچه‌ها) (۲۵). در کتاب گلدفرانک، دز توکسیک ۷/۵ گرم در بالغین و ۱۵۰ mg/kg اطفال ذکر شده است (۳۲).

تشخیص: دز توکسیک آن به قرار زیر است:

- ۱- مصرف تک دز به مقدار ۲۰۰ mg/kg یا بیش از ۱۰ گرم
- ۲- مصرف در طول ۲۴ ساعت به مقدار ۲۰۰ mg/kg یا بیش از ۱۰ گرم
- ۳- مصرف در ۲ روز متوالی به مقدار ۱۵۰ mg/kg یا بیش از ۶ گرم
- ۴- بیمار علامت دار باشد (۹، ۲۵)

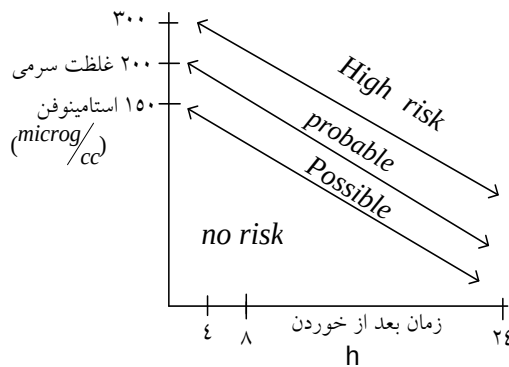
1- Right Upper Quadrant

2- Multiple organ dysfunction syndrome

ابتدا زمان دقیق خوردن دارو مشخص شود. سطح خونی APAP فرستاده شود البته در هر فرد با شرح حال مصرف عمده هر دارویی باید این سطح چک شود. هپاتوتوکسیسیته شدید با AST بالای ۱۰۰۰ تعریف می شود (۱). نوموگرام قبل از ساعت ۴ و بعد از ساعت ۲۴ کاربرد ندارد. نوموگرام فقط در مصرف تک دز دارو ارزش دارد (۲۵).

سطوح دارو قبل از ساعت ۴ ممکن است بعلت عدم انتشار دارو از فضای عروقی به بافت، بطور واضح بالا باشد. در دزهای خیلی زیاد و ماسیو با سطح دارویی $1000-800 \mu\text{g}/\text{CC}$ ، بیماران به ندرت ممکن است با کوما و اسیدوز شدید مراجعه کنند. افرادی که بعد از مصرف بیش از حد دارو با تاخیر مراجعه می کنند تشخیص مشکل تر است چون نوموگرام کاربرد ندارد. سطح دارویی برای تعیین خطر هپاتوتوکسیسیته نمی تواند استفاده شود بلکه افزایش ترانس آمینازها باید مسمومیت استامینوفن در نظر گرفته شود مگر خلاف آن ثابت شود (۱).

در سطح آنزیمی $\text{AST} < 1000$ ، سطح سرمی بالای $200 \mu\text{g}/\text{CC}$ با ۶۰٪ و سطح سرمی APAP بالای ۳۰۰ با ۹۰٪ خطر هپاتوتوکسیسیته همراهی دارد (۷). لازم به ذکر است مسمومیت APAP در افراد با ناکفایتی قلبی ممکن است بدتر شود (۱).



The Rumack-Matthew Nomogram

درمان:

اساس پیشگیری و درمان تجویز NAC است. اگر درمان تا ۸ ساعت اول بعد از خوردن شروع شود خطر سمیت کبدی وجود ندارد چون مانع اتصال NAPQI به سلولهای کبدی می شود. حتی اگر تا ۲۴

ساعت بعد از درمان NAC شروع شود شیوع هپاتوتوکسیسیته ریسک پائینی دارد زیرا با خاصیت آنتی اکسیدان باعث تصحیح جریان خون و افزایش دفع می شود (۲۵).

۱- اقدامات حمایتی: ABC، ممکن است نارسائی حاد کلیوی (ARF) با نیاز به دیالیز ایجاد بشود.
۲- آلودگی زدایی: AC تا ۶ ساعت بعد از خوردن زمانی که زمان خوردن زیر سوال باشد، تجویز شود. تجویز همزمان AC، NAC زیان آور نخواهد بود (۱) ولی بهتر است بین آنها ۲-۱ ساعت فاصله باشد. لاواژ توصیه نشده است مگر در مواردی داروهای متعدد مصرف شده باشد (۷).

۳- مونیترینگ آزمایشگاهی: اگر آسیب کبدی در آزمایشات وجود ندارد ترانس آمینازها روزانه چک شوند. اختلال در ترانس آمینازها در هر زمان باید نارسایی کبد در نظر گرفته شود. چک سریال PT با ترانس آمینازها در این زمان توصیه می شود. اگر افزایش ترانس آمینازها خفیف باشد یعنی میزان آن کمتر از $500 IU/L$ باشد پایش بصورت روزانه انجام می شود. اگر این میزان به ۱۰۰۰ برسد چک مکرر آنزیم ها (هر ۶-۱۲ ساعت) توصیه می شود. با وجود هر علامت نارسایی در سنتز، باید فاکتورهای پروگنوستیک نیز بررسی شوند. در صورت اختلال عملکرد کلیوی BUN-Cr چک شود. در صورت ایجاد علائم نارسایی کبد بیمار در ICU بستری شود و از نظر اسیدوز، نارسایی کبد و کلیه بررسی شود. فاکتورهای پروگنوستیک که با مرگ همراهی دارند بررسی شوند که شامل موارد زیر هستند:

(۱) $PH < 7.3$, $Cr > 3.3$, $INR > 2, 4, 6$ in 24, 48, 72 hours

اگر بعد از تجویز مایعات و اصلاح همودینامیک کماکان میزان $PH < 7.3$, $Cr > 3.3$, $PT > 100$, $INR > 5$ یا انسفالوپاتی مرحله ۳ و ۴ وجود داشته باشد باید بیماران به مرکز پیوند کبد ارجاع داده شوند (۴، ۹).

اخیراً مشخص شده که میزان لاکتات خون بالای $3/5 \text{ mmol/lit}$ یا اینکه بعد از احیاء با مایعات بیشتر از ۳ باشد عامل پیشگویی کننده مورتالیتی است و باید به کاراکتریای نیاز به پیوند کبد اضافه شود چون نشان داده شده است که لاکتات سرم عامل پیشگویی کننده سریع نارسایی کبد است (۴، ۱). امتیاز APACHE بالای ۱۵ و فسفر بالای $3/75 \text{ mg/dl}$ در روز دوم در پیشگویی نیاز بیماران به پیوند کبد کمک کننده هستند (۴). ممکن است PT, INR بالا باشند ولی آسیب هپاتوسلولار وجود نداشته باشد. این افزایش بعلت مهار فاکتور VII در سطح بالای استامینوفن و اثرات ضد انعقادی NAC می باشد بنابراین افزایش زودرس INR ارزش پروگنوستیک ندارد (۱).

۴- آنتی دوت: ^۱NAC هم بعنوان پیش ساز گلوتاتیون عمل می کند که بعنوان سوبسترا برای اتصال NAPQI می باشد و هم بعنوان پیش ساز سولفات می باشد که برای کمک به متابولیسم APAP در مسیر سولفوناسیون عمل می کند. از ترکیبات خوراکی استریل در آمریکا می توان برای تجویز وریدی استفاده کرد. تجویز مانند شیوه خوراکی است که بصورت محلول ۵٪ در سالین از یک فیلتر $22\ \mu\text{m}$ که به طور معمول در تزریق خون استفاده می شود، به کار گرفته خواهد شد. سرعت تجویز به عوارض بستگی دارد. در ۶ درصد موارد واکنش آنافیلاکتوئید ایجاد می شود که با قطع تجویز رفع می شود. شروع مجدد تجویز دارو باید با سرعت کمتر آغاز شود. دیفن هیدرامین نیز قبل از شروع تجویز شود. تجویز وریدی بیش از یکساعت معقولانه می باشد (۱، ۴).

پروتکل قابل قبول توسط FDA^۲ تجویز در زمان بیش از ۲۱ ساعت می باشد (۱):

150 mg/kg in 1h then 50 mg/kg in 4h then 100 mg/kg in 16 h

می توان دارو را بصورت خوراکی تجویز کرد:

140 mg/kg stat then 70 mg/kg q4h for 17 doses

بهتر است با آب میوه یا لیموناد مخلوط شود و خنک مصرف شود. عارضه تهوع و استفراغ است (۲۵). افرادی که بعد از ۲۴ ساعت از مسمومیت با استامینوفن مراجعه می کنند یا افرادی که سابقه مصرف در چندین نوبت بصورت دزهای تکراری دارند یا داروی مداوم رهش مصرف کرده اند، در این افراد تصمیم برای شروع درمان مشکل است (۱) چون نوموگرام در این شرایط کاربرد ندارد (۲۵). اگر فرد شرح حال مصرف را می دهد و سطح APAP قابل اندازه گیری دارد و یا افزایش AST دارد تجویز NAC آغاز می شود. اگر فرد تا ۲۴ ساعت از نظر وقایع بیوشیمیایی سمیت را نشان ندهد درمان قطع می شود. در غیر این صورت درمان باید ادامه داده شود. در افراد با خوردن APAP باید ۴ ساعت بعد از خوردن سطح خونی دارو چک شود. درمان باید براساس سطح خونی باشد. اگر این سطح بالای پایین ترین خط درمانی است تجویز یک دوره درمان اندیکاسیون دارد. اگر این سطح زیر این خط باشد، نیاز به درمان نمی باشد. اگر فرد همراه با استامینوفن از داروهایی که حرکات روده را کم می کنند مثل آنتی کلینرژیک ها استفاده کرده باشد، جذب استامینوفن تاخیری خواهد بود. در این حالت ممکن است در ساعت ۴ سطح استامینوفن توکسیک نباشد ولی سطح دارو در ساعت ۸-۶ توکسیک باشد. در این موارد توصیه

1- N-Acetylcystein

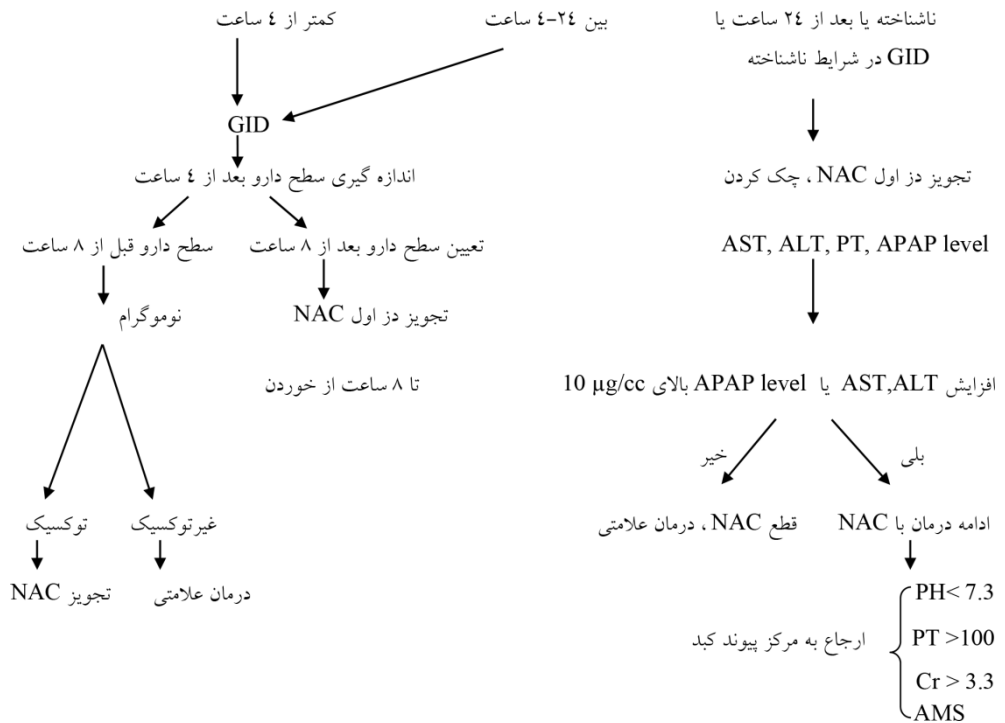
2- Food And Drug Administration

شده است که بعد از چک سطح دارو در ساعت ۴، در ساعت ۶ نیز سطح دوم دارو چک شود. اگر بیمار بعد از ۸ ساعت بعد از خوردن دارو مراجعه کند یا اینکه سطح دارو قبل از ۸ ساعت آماده نشود، درمان بر پایه شرح حال بیمار شروع می شود و منتظر سطح سرمی APAP نمی مانیم. اگر بیمار بعد از ۲۴ ساعت از خوردن مراجعه کند نوموگرام ارزشی ندارد. در شرایط بالا بودن پایدار سطح APAP بیماران را درمان کنید. در این افراد اگر سطح APAP بالا نباشد یک دوره درمانی ۲۴ ساعته تجویز کنید و سطح ترانس آمینازها را چک کنید. اگر تا ۳۶ ساعت بعد از خوردن افزایش نیافته بود درمان قطع شود. در غیر این صورت درمان ادامه داده شود. اگر آسیب کبدی (FHF) و افزایش ترانس آمینازها ایجاد شود درمان ادامه داده می شود تا اختلال عملکرد کبدی رفع شود و ترانس آمینازها کاهش یابند و به نزدیک محدوده نرمال برسند. اگر آسیب کبدی کماکان وجود دارد درمان نباید با تجویز ۱۸ دز قطع شود. کاهش سطح APAP اندیکاسیون قطع NAC نمی باشد زیرا NAC جریان خون کبدی را افزایش می دهد و استخراج اکسیژن را نیز افزایش می دهد. از دیگر آنتی دوت ها می توان به سایمتیدین اشاره کرد (مهار CYP). از مهار کننده های دیگر می توان به ۴- متیل پیریزول (4MP) و دی سولفیرام (مهار کننده CYP2E1) در مدل های حیوانی اشاره کرد ولی در مورد انسان ثابت نشده اند (۱).

۵- دفع: اندیکاسیون دیالیز در موارد مصرف ماسیو دارو همراه با اسیدوز و کوما و سطح دارو بالا و نزدیک ۱۰۰۰ می باشد. دیالیز کبدی ممکن است مفید باشد.

ترخیص: افراد با سمیت شدید کبدی یا بیماران با خطر ایجاد نارسایی فولمینانت کبدی نیاز به بستری در ICU و یا مرکز پیوند دارند (۹). تمامی بیمارانی که نیاز به تجویز NAC پیدا می کنند، از نظر همودینامیک ناپایدار هستند یا قصد خودکشی دارند باید بستری شوند. افرادی که خطر توسعه سمیت کبدی را ندارند (آنزیم های کبدی نرمال، سطح استامینوفن زیر نوموگرام، سطح استامینوفن قابل اندازه گیری نباشد) بعد از ۶-۴ ساعت تحت نظر گرفتن در ED می توانند مرخص شوند.

گاید لاین درمانی مسمومیت با استامینوفن بصورت زیر است (۲۵):



سالیسیلات‌ها (Salicylates)

Topical salicylic acid (cream, oint, lotion, solution)

Tab. ASA Codeine 500 mg

Tab. ASA :

Enteric coated 80, 325 mg

Chewable 100 mg

Microcoated 100, 500 mg

Effervescent 325 mg

Suppositories 325 mg (۲۴)

این داروها از زمان باستان مورد مصرف داشته اند. اسید سالیسیلیک که یک جز فعال پوست درخت بید می باشد از فنل مشتق می شود. از مشتقات این اسید می توان ASA را نام برد (۱). این ترکیبات مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز هستند که متعاقب آن باعث مهار تولید پروستاگلاندین ها می شوند. ASA و سالیسیلاتها دارای اثرات تب بر، ضدالتهابی و ضد درد هستند (۴).

یک سی سی از محلول متیل سالیسیلات (wintergreen) ۹۸٪ حدود ۱۴۰۰ میلیگرم سالیسیلات دارد که ۵-۱۰ سی سی از آن برای نوزادان و کودکان کشنده است (۲۵). مسمومیت با سالیسیلات تحت عنوان سالیسیلیسم (salicylism) خوانده می شود که در افراد بالای ۱۹ سال بیشترین می باشد. پایه آنها اسید سالیسیلیک یا همان ارتوهیدروکسی بنزوئیک اسید است. آسپرین، اتر سالیسیلات اسید استیک می باشد. موقعیت های گروههای کربوکسیل و هیدروکسیل، قدرت و سمیت سالیسیلات ها را تغییر می دهد. اکثر اثرات ضد پلاکتی سالیسیلات ها ناشی از موقعیت گروه استیل آسپرین می باشد که باعث می شود آسپرین بتواند پروتئین ها را استیله کند (۱).

فارماکوکینتیک : دو نوع استر اسید سالیسیلیک وجود دارد : استر فنولیک (آسپرین)، استر اسید کربوکسیلیک (متیل سالیسیلات، فنیل سالیسیلات، گلیکوسالیسیلات) (۳، ۴). دز ۱۰-۲۰ mg/kg هر ۶ ساعت برای ایجاد خاصیت آنالژژیک و تب بری سالیسیلات ها در بچه ها و دز ۳۲۵-۶۵۰ mg هر ۴ ساعت برای بالغین توصیه شده است (البته بعد از تجویز دز اولیه ۱ gr). برای ایجاد اثرات ضد التهابی آن دزهای بالای ۶-۴ گرم در روز توصیه شده است. آسپرین بعنوان یک اسید ضعیف در محیط معده بصورت غیر یونیزه است و بطور پسیو جذب می شود. در ژژنوم بعلت تبدیل به فرم یونیزه، حداکثر جذب رخ می دهد. جذب دارو در عرض ۳۰ دقیقه ایجاد شده و در عرض یک ساعت به حداکثر غلظت

سرمی $20-10 \text{ mg/dl}$ می‌رسد. درمان مزمن با دز ضد التهابی می‌تواند سطح سرمی تا 30 mg/dl ایجاد کند. جذب دارو به عواملی چون دز خورده شده، فرمول خاص دارو، PH مخاط و سرعت تخلیه معده بستگی دارد. داروهای پوشش دار در محیط اسیدی معده باز نمی‌شوند ولی در محیط قلیایی روده حل می‌شوند پس شروع اثر تاخیری دارند. دز بالای سالیسیلات می‌تواند پیلورواسپاسم و Bezoar ایجاد کند. جذب آن در مصرف همزمان با اپیوئیدها و آنتی‌کلینرژیک‌ها تاخیری می‌باشد. در شرایط مسمومیت دارویی، حداکثر غلظت خون بعد از ۴ ساعت ایجاد می‌شود. جذب محصولات مایع معمولاً سریع‌تر است (مثل متیل سالیسیلات). تجویز فرم رکتال نیز تاخیری است. سیکل انتروپاتیک ندارند. ندرتاً در مصرف فرم پوستی مسمومیت ایجاد می‌شود. مصرف مزمن و زیاده از حد شایع‌های سالیسیلات نیز می‌تواند مسمومیت ایجاد کند ولی ندرتاً در مصرف حاد ایجاد می‌شود. استفاده بصورت انما در دز 700 قرص آسپرین می‌تواند سالیسیلیسم ایجاد کند. حجم انتشار دارو پایین می‌باشد بنابراین بطور وسیعی در کمپارتمان مرکزی باقی می‌ماند. انتشار بافتی با افزایش غلظت سالیسیلات، کاهش PH سرم، مصرف داروهای با خاصیت بالای اتصال به پروتئین افزایش می‌یابد. در غلظت‌های درمانی خاصیت اتصال به پروتئین بالایی دارند. هرچه غلظت افزایش می‌یابد ظرفیت‌های اتصال پروتئین کم می‌شوند و با اشباع آنها مقادیر آزاد سالیسیلات افزایش یافته و باعث ایجاد سمیت قابل ملاحظه می‌شود (۱). در مسمومیت با سالیسیلات اسیدوز ایجاد می‌شود که باعث افزایش سالیسیلات غیر یونیزه و بروز علائم CNS می‌شود. افزایش غلظت دارو در CSF باعث ایجاد سمیت CNS و مورتالیتی بیشتر می‌شود. فرم یونیزه در دفع اهمیت دارد که اگر PH ادرار بالای ۸ برسد این ملکولها از راه ادرار دفع می‌شوند و جذب دارو کاهش می‌یابد (۲۵). از جفت عبور می‌کنند و در شیر نیز ترشح می‌شوند (۱).

متابولیسم :

۱- گلوکوکورونیداسیون (۱۵٪)

۲- اکسیداسیون (۱۰٪)

۳- اکسیداسیون میکروزومال یا کونژوگاسیون گلیسین (۷۵٪)

۴- دفع از راه ادرار (۱۰٪)

بعد از جذب گوارشی، آسپرین ابتدا توسط استرهای غیر اختصاصی پلازما سریعاً هیدرولیز می‌شود. سپس تحت متابولیسم کبدی و دفع از راه ادرار قرار می‌گیرد. راه اصلی متابولیسم کبدی یعنی گلوکوکورونیداسیون در غلظت سرمی بالای $30-20 \text{ mg/dl}$ اشباع می‌شود. پس مکانیسم مرتبه اول به

مرتبه صفر تبدیل می شود. نیمه عمر دفعی دارو ۲-۳ ساعت بعد از مصرف تک دز درمانی، ۶-۱۲ بعد از مصرف دز بالای دارو (غلظت سرمی $20-30 \text{ mg/dl}$) و $40-20$ ساعت بعد از مسمومیت می باشد. مهم است بدانید که افزایش خفیف در دز دارو می تواند باعث افزایش قابل ملاحظه غلظت سرمی دارو شود چون در مصرف بیش از اندازه، دارو اثر تجمعی دارد و در این حالت نیمه عمر دارو افزایش می یابد بنابراین نوموگرام ارزشی ندارد. سرعت جذب سالیسیلات ها در نوزادان مشابه سایر گروه سنی است ولی متابولیسم آن کندتر می باشد و دفع کلیوی آن نیز کندتر است. بعلت میزان آلبومین پایین، غلظت پلاسمایی دارو افزایش می یابد. حجم انتشار دارو با افزایش دز زیاد می شود بنابراین در بچه ها ممکن است غلظت بافتی دارو بیشتر از پلاسما باشد. احتمال مسمومیت در افراد پیر نیز بیشتر است. آسپرین و بیسموت نیز جز ترکیبات سالیسیلات محسوب می شوند. ترکیبات سالیسیلات در محلولهای درمانی میخچه و زگیل نیز وجود دارند. متیل سالیسیلات در غلظت های بالا در روغن wintergreen وجود دارد. یک قاشق چایخوری آن حاوی ۵ گرم سالیسیلات می باشد (۱). مصرف موضعی سالیسیلات ها بندرت باعث ایجاد مسمومیت می شود (۳).

مسمومیت بالینی: دز توکسیک آسپرین $300-200 \text{ mg/kg}$ و دز کشنده آن مقدار 500 mg/kg است (۹).

تظاهرات شایع در مسمومیت حاد شامل موارد زیر است :

تهوع و استفراغ، درد شکمی، دهیدراتاسیون، تاکی پنه، هیپرپیرکسی، هیپرپنه، وزوز گوش، دیافورز، کوما، گیجی و تشنج. تظاهرات ناشایع شامل: خونریزی، ادم ریه، ARF و آنافیلاکسی می باشد. مسمومیت مزمن اغلب تشخیص داده نمی شود (۱) ولی در هر فرد خصوصاً پیر که با اختلال غیر قابل توجه CNS، اختلال اسید و باز مختلط، تنگی نفس و تاکی پنه، ادم ریه غیر قلبی غیر قابل توجه و اختلال رفتاری مراجعه می کند باید به این مسمومیت شک کرد. در افرادی که استازولامید برای درمان گلوکوم مصرف می کنند نیز مسمومیت مزمن شایع است. بیماران با مسمومیت مزمن مورتالیتی بالاتری دارند و ادم ریه، تشنج و نارسایی کلیه در آنها شایعتر است (۲۵).

درجه بندی (Grading) مسمومیت بصورت زیر است :

- خفیف ($150 \text{ mg/kg} <$) : تهوع و استفراغ، سرگیجه، وزوز گوش، کاهش شنوایی
- متوسط ($150-300 \text{ mg/kg}$) : تاکی پنه، هیپرپیرکسی، دیافورز، آتاکسی، اضطراب

- شدید ($>300 \text{ mg/kg}$): سطح هوشیاری غیر طبیعی، تشنج، آسیب حاد ریوی، نارسایی کلیه، آریتمی قلبی، شوک (۲۵)

دز کمتر از 150 mg/kg خوش خیم است. این تقسیم بندی قطعیت ندارد و باید همراه با شرایط بالینی بیمار مورد استفاده قرار گیرد (۱).

در ابتدا با اثر روی مدولا، تعداد تنفس افزایش پیدا می کند. زمانی که آلکالوز تنفسی غالب شد کلیه ها با دفع پتاسیم و بی کربنات باعث ایجاد اسیدوز متابولیک با آنیون گپ (AG) بالا می شوند. سپس بدن با کاهش حجم مایعات بدن، آلکالوز متابولیک ایجاد می شود. پس این اختلال اسید و باز می تواند بصورت مختلط باشد. البته اسیدوز متابولیک با آنیون گپ نرمال رد کننده این مسمومیت نمی باشد و مطرح کننده مسمومیت همزمان با هیپنوتیک سداتیوها است (۷، ۲۵).

تقسیم بندی بر اساس معاینه بالینی به صورت زیر است:

خفیف: هیپر- تاکی پنه، لتارژی خفیف، آتاکسی، وزوز گوش، تهوع خفیف یا استفراغ

متوسط: تاکی پنه بیشتر، تائیکاردی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، اختلالات نورولوژیک

شدید: استوپور، کوما، دپرنشن تنفسی، هیپرپیرکسی

البته پروسه مسمومیت، دینامیک می باشد و تقسیم بندی این چنین عاقلانه نمی باشد.

مکانیسم مسمومیت بصورت زیر است:

- تحریک مرکز تنفسی: آلکالوز تنفسی، دفع کلیوی بی کربنات، ایجاد دیورز اسموتیک، افزایش دفع مایعات

- عدم ارتباط (uncoupling) فسفریلاسیون - اکسیداتیو: اسیدوز متابولیک، کاهش ATP و افزایش اسید لاکتیک و پیروات، افزایش تولید گرما و ازدست دادن مایع، هیپوگلیسمی

- مهار سیکل اسید تری کربوکسیلیک: اسیدوز متابولیک

- افزایش متابولیسم پروتئین و مهار متابولیسم اسیدهای آمینه: اسیدوز متابولیک، آمینواسیدوری و ایجاد دیورز اسموتیک

- تحریک گلوکونئوژنز: هیپرگلیسمی، گلوکوزوری و ایجاد دیورز اسموتیک

- تحریک متابولیسم چربی: کتواسیدوز متابولیک، کتونوری و ایجاد دیورز اسموتیک

- افزایش نفوذ پذیری مویرگهای ریوی: ادم ریه (۱)

پروتئین اوری در غلظت سالیسیلات سرمی بالای ۳۰ mg/dl، اختلال انعقادی در سطح ۶۰ mg/dl و کاهش شنوایی حسی-عصبی قابل برگشت در سطح ۴۰ mg/dl رخ می دهد (۲۵).

تظاهرات مسمومیت بصورت زیر است :

۱- **اختلال اسیدوباز :** در سن زیر ۴ سال ، جز اصلی درگیری متابولیک است (اسیدوز متابولیک)، در حالی که در بالای ۴ سال و بالغین جزء غالب درگیری تنفسی می باشد (آلکالوز تنفسی) (۲۵). PH شریانی، عامل تعیین کننده تری در مورتالیتی و شدت علائم بالینی نسبت به سایر اجزاء اسید و باز می باشد. در صورت ایجاد اسیدوز تنفسی باید به مصرف داروهای دپرسان CNS شک کرد (۱).

۲- **اختلالات آب و الکترولیت :** از دست دادن آب می تواند تا ۶-۴ lit/m² ایجاد شود. بدنبال دفع بی کرینات در مراحل اولیه آلکالوز تنفسی، سدیم و پتاسیم نیز ازدست می روند. هیپوکالمی (ناشی از دفع کلیوی یا شیفت به داخل سلول) و هیپوکلسمی ایجاد می شود گرچه ممکن است به دنبال مصرف محلول آسپرین، هیپرکلسمی گذرا ایجاد شود. هیپرناترمی ناشی از دهیدراتاسیون و گاهی هیپوناترمی ناشی از احتباس مایع (نادر) ایجاد می شود .

۳- **ادم ریه :** معمولاً غیرقلبی است و شایع ترین علت مورییدیتی در مسمومیت مزمن می باشد. علل آن به علل زیر است :

(۱) مهار پروستاگلندین ها و در نهایت افزایش نفوذ پذیری مویرگها

(۲) افزایش کاتکول آمین و در نهایت افزایش فشار عروق ریوی

(۳) اثرروی واکنش عروقی، پلاکت و افزایش نفوذ پذیری مویرگها

ریسک فاکتورهای اصلی شامل مصرف مزمن دارو، سیگار، اسیدوز متابولیک، یافته های نورولوژیک در بدوپذیرش هستند.

۴- **اختلالات CNS :** سمیت CNS بیانگر سمیت شدید می باشد. کوما نادر است. اختلال CNS در بچه های زیر ۵ سال شایعتر است. شدت تظاهرات CNS و مورتالیتی رابطه مستقیم با غلظت سالیسیلات مغزی دارد. ادم مغزی ناشایع است. تشنج ناشی از هیپرونتیلیاسیون و یا کاهش سطح گلوکز مغزی است. فرد ممکن است نرموگلیسمی باشد ولی بطور متناقض سطح گلوکز مغز او پایین باشد. خوردن مضعف های CNS چون الکل و بنزودیازپین ها مسمومیت را تشدید می کند. این داروها مورییدیتی را افزایش می دهند (۱).

۵- **اختلالات متابولیک:** هیپو-هیپرگلیسمی، هیپوگلیکوراجیا^۱ (کاهش گلوکز CSF). تداوم هیپرگلیسمی بیانگر این مطلب است که بافت‌ها توانایی استفاده از گلوکز به اندازه کافی را ندارند. علت هیپوگلیسمی ناشی از افزایش ترشح انسولین بعثت مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها است (۱). حتی در حالت نرموگلیسمی غلظت گلوکز مغز کافی نمی‌باشد (۷).

۶- **هیپرپرکسی:** بعثت عدم اتصال فسفریلاسیون اکسیداتیو است که در بچه‌ها شایع‌تر است. علت دیگر دهیدراتاسیون است. معمولاً در مسمومیت حاد غیر شایع است و اگر در شرایط حاد دیده شود با پرگنوز ضعیف همراه است. باید عفونت و مصرف داروهای همزمان در شرایط هیپرپرکسی رد شوند (۱، ۷).

۷- **اختلالات هماتولوژیک:** کاهش تولید پروترومبین، فاکتور V-VII-IX، ترمبوسیتوپنی، راش و پتشی گذرا در صورت و گردن که به ندرت این تغییرات شدید و قابل ملاحظه هستند. نیاز به تجویز FFP^۲ نمی‌باشد (۱، ۲۵).

۸- **اختلالات کبدی و گوارشی:** خونریزی گوارشی نادر است، پرفوراسیون بعد از مصرف فرم پوشش دار دیده شده است. گاستریت هموراژیک و پیلورواسپاسم دیده می‌شود. در مصرف مزمن، هپاتوتوکسیسیته مستقیم کبد شبیه سندرم رای مشاهده می‌شود. این درگیری خفیف است و با قطع دارو رفع می‌شود.

۹- **اختلالات کلیوی:** نفروتوکسیسیته مستقیم بدنبال کاهش جریان خون کلیوی و یا ناشی از اثرات ضد پروستاگلاندین می‌تواند ایجاد شود (۱) ولی نادر است و در موارد مسمومیت شدید با مورتالیتی بالا همراهی دارد (۲۵).

۱۰- **سایر اختلالات:** برادی آریتمی، دزهای درمانی اثر کاردیوواسکولار قابل ملاحظه ایجاد نمی‌کنند، مرگ جنین، MODS، رابدومیولیز. واکنش افزایش حساسیتی خفیف تا شدید می‌تواند رخ دهد (۱).

تشخیص: شدت یک مسمومیت حاد می‌تواند با شرح حال، معاینه بالینی و تستهای آزمایشگاهی مشخص شود. شرح حال گرچه قابل اعتماد نیست ولی می‌تواند برای پیشگویی شدت بالینی بیماری استفاده شود. قدم بعدی، تست‌های آزمایشگاهی است. غلظت پلاسمایی سالیسیلات با سمیت حاد

1- Hypoglycorrhachia

2- Fresh frozen plasma

تناسبی ندارد خصوصاً در افرادی که بصورت سمیت متوسط - شدید تقسیم بندی می شوند. در افراد با مسمومیت مزمن، مسمومیت شدیدتر در غلظت های سالیسیلات پایین تر در مقایسه با فرم حاد رخ می دهد(۱). بطور کلی سطح اول سرمی دارو ۶ ساعت بعد از خوردن و سطح دوم ۲ ساعت بعد از سطح اول چک می شود که اگر بیشتر بود باید سطح دارو بطور سریال چک شود(۹). در این بیماران یافته های بالینی تناسب ضعیفی با غلظت دارو دارند و نوموگرام Done کاربرد ندارد.

خفیف: آلکالوز ($PH > 7.4$ پلاسما)، آلکالوری ($PH > 6$ ادرار)

متوسط: آلکالوز ($PH > 7.4$ پلاسما)، پارادوکسیکال اسیدوری ($PH < 6$ ادرار)

شدید: اسیدوز، اسیدوری(۱)

تستهای آزمایشگاهی:

۱- غلظت پلاسمایی سالیسیلات: انجام آن برای تایید تشخیص ضروری است. غلظت بالای 30 mg/dl با مسمومیت همراهی دارد. تکرار غلظت پلاسمایی با فاصله ۲-۳ ساعت انجام شود تا سیر نزولی غلظت سرمی اثبات شود پس هرگز به یک غلظت پلاسمایی اعتماد نکنید. حضور اسیدوز قابل ملاحظه بیانگر سمیت جدی و شدید دارو می باشد. شایع ترین روش برای تعیین غلظت پلاسمایی دارو تکنیک کالریمتریک (واکنش سالیسیلات و یون فریک) می باشد. HPLC و GC می توانند آسپرین (ASA) را از اسید سالیسیلیک افتراق دهند.

2- CXR: در شک به ادم ریه یا گرادیان بالا (A-a) در ABG، اندیکاسیون دارد.

3- شدت مسمومیت رابطه نزدیکی با غلظت سالیسیلات CSF دارد. غلظت سالیسیلات CSF بیانگر غلظت دارویی آزاد در پلاسما می باشد البته بطور روتین برای ارزیابی در مسمومیت با سالیسیلات کاربرد ندارد. غلظت دارو در CSF به غلظت پلاسمایی دارو و غلظت یون هیدروژن بستگی دارد. اسیدوز یونیزاسیون را کاهش می دهد بنابراین شیفت داخلی سلولی را افزایش می دهد(۱).

۴- گرافی ساده شکم: تعدادی از داروهای پوشش دار در گرافی قابل رویت هستند که می تواند تایید کننده تشخیص باشد ولی گرافی نرمال رد کننده تشخیص نیست(۷،۲۵).

درمان: هیچ آنتی دوت اختصاصی برای این مسمومیت وجود ندارد(۲۵).

۱- **اقدامات حمایتی:** برای کاهش ورود سالیسیلات به داخل CSF، از هیپرونتیلیسیون یا قلیایی کردن ادرار استفاده کنید(۱). در افراد هیپوکالمیک، تجویز بی کربنات جهت قلیایی کردن ادرار تا نرمال شدن پتاسیم نباید به تعویق بیافتد بلکه باید تجویز آنها همزمان انجام شود. بهتر است پتاسیم بین

۴-۵ meq/lit نکه داشته شود. در صورتی که بیمار ایتوبه شود (در مسمومیت شدید) با هیپرونتیلیسیون، آکالمی ($PH=7/5-7/55$) ایجاد کنید (۲۵). در موارد شدید مسمومیت، مونیتورینگ با کاتتریزاسیون داخل شریانی (PAC^1) یا ورید مرکزی ($CV\ line^2$) توصیه شده است. باید در عرض یک تا دو ساعت اول ۱۰-۱۵ cc/kg مایع تجویز کنید بطوری که خروجی ادراری ۲۰۰-۱۰۰ cc/h باشد. پس باید تجویز مایعات بعدی بر اساس نیاز بالینی، عملکرد کلیوی و خطر ادم ریه تنظیم شود. با وجود نرموگلیسمی و یا حتی هیپرگلیسمی خفیف، گلوکز (50-100 g/lit) باید اضافه شود. خطر ایجاد ادم ریه و احتباس مایع در مسمومیت شدید بعلت $SIADH^3$ وجود دارد. این وضعیت خصوصاً در افراد پیر و در زمان تجویز مایع بصورت تهاجمی دیده می شود. در شرایط هیپرناترمی، محلول هیپوتونیک تجویز کنید. هیپوکالمی پایش شود. در شرایط اسیدوز ممکن است سطح پتاسیم بطور کاذب نرمال باشد ولی میزان واقعی پتاسیم پایین است. تجویز بیکربنات جهت رفع اسیدوز در شرایط مسمومیت زودرس خفیف و متوسط با وجود آکالوز کاربرد دارد. درمان ادم ریه شبیه ARDS است. با کاهش غلظت سالیسیلات، ادم ریه اصلاح می شود.

تشنج معمولاً شایع نیست. باید علل احتمالی تشنج چون هیپوکالسمی و هیپوگلیسمی رد شوند. درمان ادم مغزی بصورت بالا بردن سر، هیپرونتیلیسیون و مانیتول انجام شود. هیپریرکسی در بچه ها شایع است. سایر علل آن همچون عفونت ها و سایر داروها رد شوند (۱).

۲- آلودگی زدایی: لاواژ معده فقط در افرادی که تعداد بالقوه تهدید کننده حیات دارو مصرف کرده باشند و تا یکساعت بعد از خوردن مراجعه کنند کاربرد دارد. تجویز AC در مسمومیت حاد خصوصاً تا یکساعت بعد از خوردن توصیه شده است (۱، ۲۵). در صورت تشکیل Bezoar در دزهای خیلی زیاد، یا غلظت سالیسیلات سرمی ثابت است و تغییر نمی کند و یا میزان آن افزایش می یابد که در این حالت می توان از لاواژ معده، MDAC و آندوسکوپی برای درمان استفاده کرد (۱). شارکول برای افرادی که دیر مراجعه می کنند نباید داده نشود چون بعلت ایجاد پیلورواسپاسم و کاهش حرکات روده، تجویز دیررس آن ممکن است کارایی نداشته باشد (۲۵). در صورتی که شک کنید که جذب مداوم وجود دارد دز شارکول را با فاصله ۶-۲ ساعت تکرار کنید. استفاده از AC در مسمومیت مزمن احتمالاً فایده ای

1- Pulmonary Artery Catheter

2- Central venous line

3- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

ندارد. WBI بطور روتین توصیه نشده است (۱) ولی در موارد داروهای پوشش دار یا مداوم رهش کاربرد دارد (۴،۲۵).

۳- افزایش دفع :

الف-MDAC: تجویز کنتراوسی است. بیشتر جهت پیشگیری از جذب کاربرد دارد تا افزایش دفع.

ب- دستکاری ادراری (Urinary Manipulation): در دزهای بالای سالیسیلات (بالا تر از سطح درمانی)، متابولیسم کبدی اشباع می شود و دفع ادراری سالیسیلات اهمیت پیدا می کند. فقط فرم آزاد دارو فیلتراسیون گلومرولی پیدا می کند. این میزان با افزایش غلظت سالیسیلات، افزایش می یابد. این دارو از توبول های پروگزیمال جذب مجدد می شود که بستگی به میزان جریان ادرار و PH ادرار دارد. اکثر دارو در محیط اسیدی بصورت غیر یونیزه است بنابراین جذب مجدد افزایش می یابد. در شرایط کاهش جریان ادرار نیز جذب مجدد افزایش می یابد. برای افزایش دفع ادراری سالیسیلات ها دیورز قلیایی با فشار (Forced diuresis) و قلیایی کردن ادرار با بی کربنات استفاده می شود. در حالت اول از کریستالوئید به تنهایی با میزان ۲ lit/h بمدت ۳ ساعت استفاده می شود و در حالت دوم، بی کربنات سدیم به مایع اضافه می شود. استفاده از لازیکس، خطر احتباس مایع را کاهش می دهد ولی بیشتر افزایش دفع سالیسیلات کلیوی را کاهش می دهد. قلیایی کردن ادرار، نیمه عمر دفعی سالیسیلات را به ۱۲-۶ ساعت کاهش می دهد. ارزش قلیایی کردن ادرار از دیورز با فشار در دفع سالیسیلات بیشتر است. احیاء با مایع بصورت تهاجمی انجام شود بطوری که خروجی ادراری کافی به میزان ۲ cc/kg/h ایجاد شود (۱،۲۵).

اندیکاسیونهای قلیایی کردن ادرار شامل این موارد است :

۱- فرد علامتدار

۲- اختلال اسید و باز

۳- سطح سالیسیلات بالای سرم ($> 30 \text{ mg/dl}$)

۴- مسمومیت متوسط - شدید که نیاز به دیالیز ندارند (خط اول درمانی)

کنترااندیکاسیون های تجویز بی کربنات شامل ادم مغزی یا ادم ریوی، نارسایی کلیوی الیگوریک، آلکالوز ($\text{PH} < 7.55$) است (۱). استفاده از استازولامید جهت قلیایی کردن ادرار ممنوع است (کنترا اندیکه) چون با ایجاد اسیدوز سیستمیک باعث شیفت سالیسیلات به مغز می شود (۴). استفاده از ترومتامین (Tromethamine) به بی کربنات ارجحیت ندارد.

قلیایی کردن ادرار به صورت زیر انجام می شود :

۱- ارزیابی بیوشیمی پایه (ABG، Cr، الکترولیت، BS)

۲- اقدامات مقدماتی بالینی (IV line، CV line در صورت لزوم، فولی کاتتر، اصلاح کمبود مایعات، اصلاح هیپوکالمی، اندازه گیری PH ادرار با استفاده از کاغذ با محدودیت باریک یا PH-meter. حتماً جهت اندازه گیری PH ادرار از ادرار تازه استفاده کنید چون اگر ادرار بماند PH آن (ناشی از CO₂) اسیدی می شود(۱).

۳- آلكالیزاسیون :

هدف رسیدن به PH خون ۷/۵ و PH ادرار ۸ می باشد. در بالغین ۲۲۵ meq بی کربنات سدیم (یا ۱-۲ meq/kg) یعنی ۲۲۵ سی سی محلول ۸/۴ درصد بصورت داخل وریدی بیش از یکساعت تجویز شود (هر یک سی سی محلول ۸/۴٪، یک میلی اکی والان بی کربنات دارد)(۱،۳).

در بچه ها ۲۵-۵۰ meq یا ۲۵ سی سی محلول ۸/۴٪ بصورت وریدی بیش از یکساعت تجویز می شود. دوره تجویز بی کربنات بر اساس میزان اسیدوز می تواند کوتاه شود و یا دز افزایش داده شود(۱). تجویز هر ۵۰ سی سی بی کربنات باعث افزایش PH به اندازه ۰/۱ می شود(۹).

۴- قلیایی کردن ادرار : هدف رسیدن به PH ادراری بین ۸/۵- ۷/۵ است. برای این منظور انفوزیون مداوم بی کربنات ۱۵۰-۱۰۰ meq (۲-۳ ویال) در یک لیتر D5W با سرعت ۱۵۰-۲۰۰ cc/h یا دو برابر نیاز نگهدارنده تجویز می شود. می توان از بولوس های اضافی بی کربنات برای رسیدن به این هدف استفاده کرد(۱،۳).

۵- پایش بیمار : PH ادرار هر ۳۰-۱۵ دقیقه، پتاسیم سرم هر ساعت، فشار (CVP^۱ هر ساعت، ABG هر ساعت، غلظت سالیسیلات پلاسما هر ساعت مونیتور شوند. خروجی ادراری چک شود. لازم به ذکر است که میزان خروجی ادراری نباید بیش از ۲۰۰ cc/h و میزان PH شریانی نباید بیش از ۷/۵۵ برسد (۱،۲۵).

۶- قطع کردن قلیایی ادرار : با رسیدن غلظت پلاسمایی سالیسیلات کمتر از ۳۰ mg/dl در بالغین یا کمتر از ۲۵ mg/dl در اطفال قطع شود.

1- Central venous pressure

ج- تکنیک های **Extracorporeal** : همودیالیز روش ارجح است و می تواند نیمه عمر دفعی سالیسیلات را به ۲-۳ ساعت کاهش دهد. روش کمکی، CVVHDF است که در افراد ناپایدار از نظر همودینامیک کاربرد دارد.

از روش تعویض- تزریق خون (Exchange transfusion) در نوزادان بطور موفقیت آمیزی استفاده شده است .

اندیکاسیون همودیالیز (HD) شامل تشنج، کوما، ادم ریه، آسیب حاد ریه، ادم مغزی، نارسایی کلیه، اختلال اسید و باز شدید و مقاوم به درمان، بدتر شدن بالینی بیمار علی رغم درمان، عدم موفقیت در قلیایی کردن ادرار می باشد یعنی اندیکاسیون بصورت بالینی است. در غلظت های سرمی سالیسیلات در مسمومیت حاد بالای 100 mg/dl و در مسمومیت مزمن بالای 60 mg/dl HD باید مد نظر باشد (۱،۲۵)، ولی غلظت سرمی فقط نقش کمکی دارد نه تعیین کننده (۷). همودیالیز را تا زمانی ادامه دهید که علائم بالینی اصلاح شود، اختلالات اسید و باز رفع شود و سطح سرمی به حد غیر توکسیک (کمتر از 20 mg/dl) برگردد. با توجه به افزایش میزان مورتالتیتی و موربیدیتی در مسمومیت مزمن نسبت به حاد، همودیالیز در مسمومیت مزمن در سطح خونی پایین تر توصیه شده است (۱،۲۵).

ترخیص : موارد خفیف یک دوره کوتاه تحت نظر گرفته شوند. موارد متوسط یا شدید در ICU بستری شوند. افراد با غلظت خونی نرمال سالیسیلات که بدون علامت هستند و BUN ، Cr ، ABG و الکترولیت های نرمال دارند، می توانند مرخص شوند (۱). افرادی که ترکیبات پوشش دار و یا آهسته رهش مصرف کرده اند باید حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر باشند (۲۵).

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)

Salicylic acid

Salicylates, Aspirin, Salsalate, Diflusal, Salisylamide

Acetic acids

Tolmetin, Sulindac, Mefnamic, Nabumetone, Kelorolac, Meclofenamate, Diclofenac, Indomethacin

Propionic acids

Ibuprofen (Advil), Ketoprofen, Fenoprofen, Oxaprozin, Flurbiprofen, Naproxen

Pyrazolones

Phenylbutazone, fenprazone

Oxicams

Piroxicam

Partially selective Cox-2 inhibitors

Etodolac, Meloxicam

Selective Cox-2 inhibitors

Valdecoxib, Celecoxib, Rofecoxib

Fenamic acids

Benzydamine, Flufenamic acid, Mefenamic acid

این داروها برای اولین بار در اواخر قرن ۱۹ شناخته شدند (۱،۲۵).

فارماکوکینتیک: این داروها به سرعت و کامل از دستگاه گوارش جذب می شوند (حدود ۱-۲ ساعت). نیمه عمر از ۲ تا ۴ ساعت برای ایبوپروفن تا ۵۰ ساعت پیروکسیکام و فنیل بوتازون متغیر است. مهار کننده های Cox-۲ نیمه عمری در حدود ۱۵ ساعت دارد. این داروها به شدت به پروتئین پلاسما متصل می شوند. بیشتر NSAID ها بوسیله اکسیداسیون و کونژگاسیون اسید گلوکوکورونیک سیستم آنزیمی میکروزومال کبدی متابولیزه شده و از راه ادرار و مدفوع دفع می شوند.

تعدادی از NSAID ها دارای نیمه عمر دفعی طولانی هستند (نابومتون ۲۴ ساعت، ناپروکسن ۲۰-۹ ساعت، اکسaprozین ۵۰-۴۲ ساعت، فنیل بوتازون ۶۵-۵۰ ساعت، پیروکسیکام ۹۰-۳۰ ساعت). این داروها تحت بازجذب مجدد از طریق گردش روده ای-کبدی قرار می گیرند که این امر منجر به نیمه عمر دفعی طولانی می شود. پس می توان با استفاده از تجویز چند دوز زغال فعال از جذب آن جلوگیری کرد. مصرف آنها در حاملگی ممنوع است (گروه C,D) (۷).

کاربرد بالینی: ضد تب، ضد درد، ضد التهاب

مکانیسم اثر: این داروها ترکیباتی با ساختمان متفاوت ولی اثرات درمانی مشابه هستند. آنزیم سیکلوآکسیژناز (Cox) را که مسئول تولید پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک می‌باشد را مهار می‌کنند. اثرات ضد التهابی را از طریق مهار تولید پروستاگلاندین اعمال می‌کنند اما ممکن است نوتروفیل را به وسیله مکانیسم غیر پروستاگلاندین‌ها مهار کنند. مهار کننده‌های Cox1 اثر محافظتی مخاط معده را تحت تاثیر قرار می‌دهد و مهارکننده Cox2 خاصیت ضد التهابی و پیش انعقادی (برخلاف مهارکننده Cox1) دارد. اثرات کاهش پروستاگلاندین‌ها بصورت زیر است:

۱- کاهش جریان خون کلیوی، کاهش GFR^1 ، افزایش BUN-Cr

۲- ایجاد ادم و هیپرتانسیون ناشی از احتباس سدیم

۳- هیپرکالمی بدنبال کاهش رنین و آلدوسترون

۴- هیپوناترمی بدنبال افزایش ADH^2

همچنین از طریق مهار پروستاگلاندین E_2 در هیپوتالاموس اثرات ضد تب خود را اعمال می‌کند. این داروها موجب کاهش درد حاصل از پروستاگلاندین‌ها و محرک‌های درد می‌شوند (۱).

تداخل عمل دارویی:

- الکل و کورتیکواستروئید و SSRI: افزایش خطر خونریزی گوارشی

- آنتی اسید و کلسترامین: کاهش جذب آنها

- وارفارین: فنیل بوتازون و ناپروکسن موجب جدا شدن وارفارین از پروتئین‌های پلاسما و افزایش سطح سرمی آن و در نتیجه افزایش PT می‌گردند. فنیل بوتازون حذف وارفارین را نیز کاهش می‌دهد. NSAID های دیگر بر اتصال پروتئینی و حذف وارفارین تاثیری ندارند اما استفاده NSAID های غیر انتخابی (non-selective) در مصرف کنندگان وارفارین توصیه نمی‌شود زیرا آنها چسبیدن پلاکت‌ها را کاهش داده و موجب افزایش قابل توجه خطر خونریزی می‌گردند.

- دیورتیک‌ها، داروهای ضد فشار خون دیگر: NSAID ها ممکن است موجب کاهش اثرات برخی از داروهای ضد فشار خون از جمله دیورتیک‌ها، بلوک کننده‌های آلفا، ACEI، بلوک کننده‌های بتا می‌شوند. اعتقاد بر این است که مهار ساخت پروستاگلاندین‌ها عامل اصلی تضعیف اثرات ضد فشار

1- Glomerular filtration rate

2- Antidiuretic Hormone

خونی است. کاهش سطح پروستاگلاندین موجب کاهش کلیرانس کلیوی، احتباس آب، تغییر در تون عروقی و تغییر در سیستم رنین-آنژیوتانسین شده که در مجموع این اثرات موجب کاهش اثرات ضد فشار خونی می‌گردد.

- کاهش کلیرانس کلیوی داروها : این داروها موجب کاهش کلیرانس کلیوی برخی از داروها می‌شوند (دیگوکسین، لیتیم، متوترکسات، والپروئیک اسید، آمینوگلیکوزید). این داروها موجب مهار دفع کلیوی لیتیم و در نتیجه موجب افزایش سطح دارویی آن می‌شوند. مصرف همزمان با متوترکسات موجب کاهش حذف آن و در نتیجه مسمومیت کشنده ناشی از متوترکسات می‌شود.

- افزایش سطح فنی توئین

- افلوکساسین : مصرف همزمان باعث کاهش آستانه تشنج می‌شود (۱،۴،۷،۲۵).

حساسیت متقابل بین آسپرین و این داروها بالا است. (۷) (۹۰٪)

مسمومیت بالینی : در دزهای درمانی بیشترین عوارض بدنال مصرف ایندومتاسین، پیروکسیکام و فنیل بوتازون دیده می‌شود که شامل اختلال شناختی، مننژیت آسپتیک، سایکوز حاد (ایندومتاسین)، ادم ریه، برونکواسپاسم در آسم، پنومونیت ائوزینوفیلی افزایش حساسیتی (سولینداک، دیکلوفناک، ناپروکسن، پیروکسیکام)، خطر خونریزی گوارشی، نقص کیفی پلاکت‌ها، هیپوناترمی و هیپرکالمی، آنمی آپلاستیک (فنیل بوتازون، دیکلوفناک، ایندومتاسین)، آنمی همولیتیک، حساسیت به نور (فنیل بوتازون) می‌باشند. بیشتر بیماران با مصرف بیش از حد NSAID بدون علامتند. در بیشتر بیماران ناخوشی ناچیزی ایجاد می‌شود اما بیماران با مصرف بسیار زیاد ممکن است دچار عوارض CNS، متابولیک، همودینامیک، گوارشی و اختلال کارکرد کلیه شوند. علائم مسمومیت معمولاً در مدت ۴ ساعت بعد از مصرف بروز می‌کند. شایعترین مسمومیت حاد در گروه NSAID ها ایبوپروفن می‌باشد که کمتر از ۱۰۰ mg/kg مسمومیت ایجاد نمی‌کند ولی بیشتر از ۴۰۰ mg/kg بیشترین خطر مسمومیت را دارد (۴،۲۵). عوارض CNS در دز ۳ گرم و عوارض کلیوی در دز بالای ۶ گرم ایجاد می‌شود. بروز علائم با سطح دارو تناسب دارد. یک نمره گرام بصورت سطح پلاسمایی دارو در مقابل زمان بعد از خوردن دارو وجود دارد که در ساعت اول بعد از خوردن سطح ۱۰۰ µg/ml و در ساعت ۱۲ بعد از خوردن سطح ۲۵ µg/ml بصورت خطی ترسیم می‌شود که سطح بالای این خط توکسیک است.

دزهای توکسیک احتمالی سایر داروها به این صورت است :

دیکلوفناک و ایندومتاسین (1500 mg)، سولینداک (5-8 g)، ناپروکسن (3-5 g)، کتوبروفن (2-5 g)، مفنامیک اسید (1.5 g)، فیل بوتازون (3 g)، پیروکسیکام (200-600 mg) (۱). یافته‌های کمی در مصرف بیش از حد مهارکننده‌های جدید Cox-2 وجود دارد اما به نظر می‌رسد که شبیه NSAID های سنتی می‌باشد (۷).

۱- **سیستم عصبی مرکزی:** شایع‌ترین اثر ایجاد دپرشن CNS است. تظاهرات CNS ناشی از مصرف حاد معمولاً ناچیز است اما بیماران ممکن است دچار تغییر سطح هوشیاری شوند. تظاهرات دیگر شامل دوپینی، نیستآگموس و سردرد، تشنج (مفنامیک اسید، ناپروکسن، پیروکسیکام، فیل بوتازون، ایبوپروفن، کتوبروفن)، دلیریوم و سایکوز حاد، آتاکسی می‌باشد. تشنج خاص مفنامیک اسید در سطح پلاسمایی بالای 10 µg/ml رخ می‌دهد (۱،۲۵).

۲- سیستم قلبی-عروقی:

- هیپوتاسیون

- تاکیکاردی

- برادی دیس ریتمی (۲۵)

- CHF در مصرف مزمن

- عوارض ترومبوتیک در مصرف رافکوکسیب (۱)

۳- **اختلال الکترولیت و متابولیک :** علت آن کاهش سنتز پروستاگلاندین و یا نارسایی کلیوی ناشی از NSAID است. احتباس سدیم و آب ممکن است موجب ایجاد افزایش بیش از حد مایع در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، سیروز و نارسایی احتقانی قلبی زمینه‌ای شود. در بیماری که در اثر مصرف بیش از حد NSAID دچار عارضه نارسایی حاد کلیه شده است هیپرکالمی، هیپوکلسمی و هیپومنیزیمی گزارش شده است. افزایش اسیدوز با شکاف آنیونی در گروه پروپیونیک اسید، ناپروکسن و ایبوپروفن دیده شده است. مهار پروستاگلاندین‌ها به طور مستقیم مسئول اسیدوز با شکاف آنیونی نبوده، بلکه اسیدوز مربوط به اسیدوز لاکتیک می‌باشد (۲۵).

۴- **دستگاه گوارش :** درد شکم، تهوع و استفراغ، خونریزی تهدیدکننده حیات از دستگاه گوارش، پانکراتیت. البته خونریزی گوارشی یافته بارز بعد از مسمومیت حاد با NSAID ها نیست (۷).

۵- **آسیب کبدی:** آسیب کبدی به صورت افزایش سطح ترانس آمیناز و کلستاز می باشد (۷). بیشتر با سولینداک و فنیل بوتازون ایجاد می شود (۱).

۶- **نارسایی کلیوی :** هماچوری، افزایش BUN/Cr ، الیگوری و ARF. مکانیسم ناکفایتی کلیه در مسمومیت حاد ناشی از تغییرات عروق کلیه بدنبال مهار پروستاگلاندین ها می باشد گرچه نارسایی حاد کلیوی به ندرت ایجاد می شود (۷). می تواند نفريت حاد بینابینی و سندرم نفروتیک و پروتئینوری ایجاد شود (۱).

۷- **هماتولوژیک:** ترومبوسیتوپنی، افزایش PT ، پان سیتوپنی، آگرانولوسیتوز با این داروها دیده می شود : ایبوبروفن، ناپروکسن، پیروکسیکام، کتورولاک

۸- **ریوی : ARDS** ، دپرشن تنفسی، برونکواسپاسم (۱)

سکل دیورس بدنبال مسمومیت شدید در روز ۷-۲ بصورت درگیری کلیوی، کبدی و خونی ایجاد می شود (۹).

تشخیص: در هر بیمار با علائم گاستروانتریت، دپرشن CNS ، اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا و نارسایی کلیه مراجعه کرد باید به این مسمومیت شک کرد. اندازه گیری سطح پلاسمایی ایبوبروفن فقط در ترخیص بیماران کمک کننده است (۱). نوموگرام در مسمومیت با ایبوبروفن از نظر بالینی کمک کننده نیست (۲۵).

درمان : معمولاً علامتی است و آنتی دوت ندارند. در مسمومیت با فنیل بوتازون و فنانات موربیدیته بیشتر است. همه بیمارانی که قصد خودکشی داشته اند یا علامت دارند یا بیش از ۵ برابر حداکثر دز روزانه دارو مصرف کرده اند اندیکاسیون ارزیابی در ED را دارند (۹).

۱- **اقدامات حیاتی پایه (ABC) :** در بیماران که با حالت افت هوشیاری و یا آپنه مراجعه می کنند، باید وضعیت راه هوایی کنترل شود (۲۵).

۲- **آلودگی زدایی گوارشی :** در تمام بیماران باید انجام گیرد. ذغال فعال به همراه مسهل باید از راه خوراکی و یا لوله نازوگاستریک تجویز گردد. تکرار دزهای ذغال فعال بدون سوربیتول در بیماران علامت دار اندیکاسیون دارد به ویژه در مسمومیت با نابومتون، سولینداک، ناپروکسن، ایندومتاسین، ایبوبروفن، فنیل بوتازون، پیروکسیکام، دیکلوفناک (۱،۹،۲۵). لاواژ معده در مسمومیت ۱۰ برابر دز درمانی در بالغین و ۵ برابر دز درمانی در اطفال نیز توصیه شده است که بهتر است ۲ تا ۴ ساعت بعد از خوردن

انجام شود. اپیکاک می تواند تجویز شود ولی در شرایط دپرن تنفسی، خطر تشنج (مفنامیک اسید، فنا مات)، خوردن مقادیر فراوان دارو منع مصرف دارد (۱).

۳- **تستهای آزمایشگاهی:** وضعیت اسید- باز و الکترولیت ها، تست های عملکرد کلیه و کبد، شمارش کامل خون، وضعیت انعقادی و اندازه گیری سطح سالیسیلات و استامینوفن انجام شود. اندازه گیری سطح دارویی خاص NSAID اندیکاسیون ندارد زیرا سطح آنها به خوبی با مسمومیت و یافته های بالینی همخوانی ندارد (۲۵).

۴- **هیپوتاسیون:** تجویز بولوس وریدی مایع و داروهای وازوپرسور

۵- **اسیدوز:** هیدراتاسیون زیاد، بی کربنات در فرم شدید ($PH < 7.1$) (۱)

۶- **تشنج:** با استفاده از بنزودیازپین باید کنترل گردد.

۷- **انجام دیالیز و هموفریوژن** ذغالی موثر نیستند زیرا این داروها به شدت به پروتئین پلاسما متصل می شوند.

۸- **قلیایی کردن ادرار:** تغییر در PH ادرار و سرم برای قلیایی کردن جهت افزایش حذف این دارو ها کمک کننده نیست (۷).

۹- **خونریزی فعال (نادر):** FFP همراه با ویتامین K زیر جلدی

۱۰- **کاهش عوارض گوارشی** با تجویز آنتی اسید و H2- بلوکرها (۱)

۱۱- **WBI با PEG** در مسمومیت با داروهای پوشش دار

پیش آگهی: در اکثر مسمومیت ها عارضه قابل توجهی ایجاد نمی شود.

ترخیص: همه بیماران علامت دار (تغییر سطح هوشیاری و تشنج، اختلال علائم حیاتی، اختلالات آب و الکترولیت و نارسایی حاد کلیه) باید بستری و درمان علامتی شوند. در مسمومیت ایوبروفن بیش از ۱۰ برابر در بالغین و ۵ برابر در اطفال نیاز به تحت نظر گرفتن بیمار بمدت ۴ تا ۶ ساعت است. بیماران بدون علامت را می توان بعد از انجام آزمایش غربالگری برای مصرف همزمان استامینوفن و سالیسیلات، بررسی الکترولیت ها، نوار قلب و یک دوره ۴ تا ۶ ساعته تحت نظر گرفتن مرخص کرد (۱،۷).

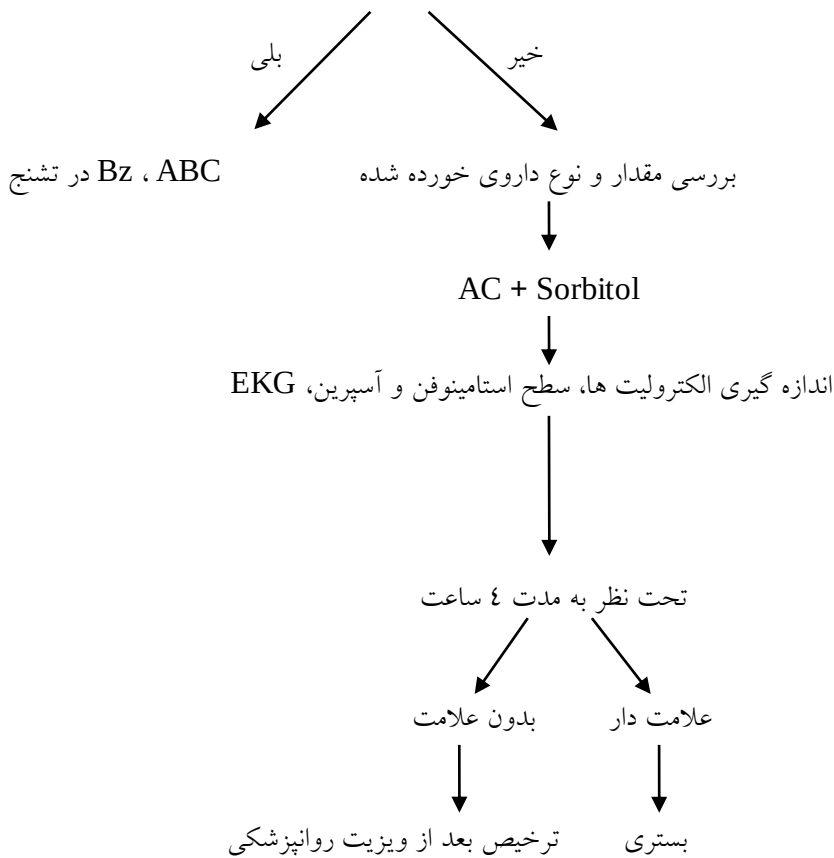
بیماران زیر می بایستی بستری شوند:

(۱) نبود محیط مناسب یا امکانات کافی جهت پیگیری بیماران

(۲) قصد خودکشی داشته باشند

۳) وجود یا تداوم اسیدوز متابولیک قابل ملاحظه، تضعیف سیستم عصبی مرکزی، نارسایی کلیوی و یا وجود آسیب‌های اندام‌های هدف (۷)
خلاصه رویکرد درمانی در مسمومیت حاد بصورت زیر است (۲۵):

آیا بیمار علامت دار است؟ (تشنج، اختلال در AMS، V/S)



شل کننده های عضلانی (MRS^۱)

این دسته شامل گروهی هتروژن از داروها هستند که باعث کاهش تونسیته عضلات اسکلتی می شوند. به استثناء دانترولن عملکرد این داروها از طریق CNS می باشد. متابولیسم آنها کبدی و دفع ادراری دارند. ۱۰ دارو در این گروه وجود دارد:

- ۱- باکلوفن (Baclofen)
- ۲- کاریزوپروپودول (Carisoprodol)
- ۳- کلرفنیزین (Chlorphenesin)
- ۴- کلرزوکسازون (Chlorzoxazone)
- ۵- سیکلوبنزاپرین (Cyclobenzaprine)
- ۶- دانترولن (Dantrolene)
- ۷- متاکسالن (Metaxalane)
- ۸- متوکاربامول (Methocarbamol)
- ۹- ارفنادرین (Orphenadrine)
- ۱۰- تیزانیدین (Tizanidine) (α_2 آگونیست)

۱- باکلوفن (Baclofen) :

Tab. 10 , 25 mg (۲۴)

از لحاظ ساختمان مشابه GABA است (آگونیست GABA_B) که با اثر بر روی گیرنده های GABA در نخاع ، باعث تقویت اثرمهراری آن شده و از آزاد سازی واسطه های شیمیایی تحریکی در نخاع جلوگیری بعمل می آورد. جذب خوارکی خوبی دارد. ۳۰٪ پیوند پروتئینی دارد و ۷۵ درصد آن بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود . نیمه عمر ۴ ساعته دارد. از آن در اسپاسم های عضلانی ناشی از آسیب های نخاعی استفاده می شود. حداکثر دز مصرفی روزانه ۷۰ میلی گرم است. مقادیر توکسیک آن نامشخص است. مصرف همزمان با لودوپا باعث تشدید علائم پارکینسون می شود. ۹۶-۱۲ ساعت بعد از قطع دارو علائم سندرم ترک بصورت توهم، دلیریوم، تشنج، سندرم NMS ایجاد می شود که می تواند تا ۸ روز بطول بیانجامد.

۲- متوکاربامول (Methocarbamol) :

Tab. 500 mg

Amp. 1 gr (۱۵)

نام تجاری آن روباکسین است. از طریق بلوک انتقال سیناپسی در نخاع عمل می‌کند که در نهایت باعث شل شدن عضلات مخطط می‌شود ولی قدرت اثر کمی دارد. در عرض یکساعت به حداکثر اثر خود می‌رسد و در عرض ۲ ساعت دفع می‌شود. حداکثر دز مصرفی روزانه آن، ۶ گرم خوراکی و ۳ گرم وریدی یا عضلانی است (۱).

۳- دانترولن (Dantrolene):

Cap. 25 mg

Amp. 20 mg (۱۵)

این دارو از طریق مهار آزادسازی کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک، مستقیماً باعث شل شدن عضلات اسکلتی می‌شود، ولی روی عضلات قلب و صاف اثری ندارد (۱). مصرف همزمان با وراپامیل (ایجاد هیپرکالمی و کاهش برون ده قلبی) و تیوفیلین کشنده است. اگر دارو با وکرونیوم همزمان مصرف شود بلوک عصبی-عضلانی طولانی می‌شود (۴، ۱). اثرات دارو وابسته به دز است. کاربردهای بالینی آن در هیپرترم بدخیم، سندرم سروتونین، NMS، گرمازدگی می‌باشد (۴).
مسمومیت حاد: شایع ترین علامت، سرکوب سیستم CNS است.

CNS: لتارژی، تشنج، کوما

تنفسی: دپرسیون تنفسی، آپنه

قلبی عروقی: هیپوتانسیون و برادیکاردی، طولانی شدن فاصله QT و PR، بلوک قلبی درجه ۱ و ۲ (باکلو فن)، تاکیکاردی و هیپرتانسیون

گوارشی: تهوع و استفراغ

سایر علائم: کاهش رفلکس های عمقی، احتباس ادراری، هیپوترمی، شل شدن شدید عضلانی (دانترولن)، سندرم آنتی کلینریک (ارفنادرین، سیکلوبنزاپرین)، دیس ریتمی بطنی و هیپوگلیسمی و خونریزی ریوی (ارفنادرین)

ایست تنفسی ممکن است رخ دهد. علائم با مصرف الکل تشدید میشود. در مصرف بیش از حد باکلو فن برادیکاردی و فعالیت شبه تشنجی، هیپوتانسیون و هیپوترمی نیز دیده میشود (مسمومیت شدید). علائم

مسمومیت با تیزانیدین شبیه کلونیدین است. در مسمومیت با متوکاربامول، دپرشن CNS و تشنج (نادر) و سمیت قلبی (خیلی نادر) دیده می‌شود.

تشخیص: شرح حال بالینی + علائم سرکوب CNS + هیپورفلکسی. لازم به ذکر است سطح کمی دارو با شدت مسمومیت ارتباط ندارد.

تشخیص افتراقی: داروهای تضعیف CNS

درمان:

۱- اقدامات حمایتی پایه (ABC)

۲- درمان هیپوتانسیون با کریستالوئید

۳- تجویز ذغال فعال (شارکول) تا یکساعت بعد از خوردن

۴- عدم مصرف ایپکاک

۵- لاواژ معده فقط در صورتی که فرد داروی زیاد مصرف کرده باشد و یا ساعات اولیه بلع دارو مراجعه کرده باشد.

۶- عدم تاثیر دیالیز جهت خروج دارو بعلت توزیع وسیع بافتی

۷- درمان برادیکاردی علامت دار با آتروپین

۸- درمان QT طولانی با بی کربنات (شبیه TCA) در مسمومیت با ارفنادرین و سیکلوبنزاپرین

۹- درمان تشنج و آریتاسیون با بنزودیازپین ها

۱۰- درمان تشنج مقاوم با باربیتورات ها

۱۱- درمان دیس ریتمی بطنی با بی کربنات و لیدوکائین

۱۲- هموپرفیوژن در مسمومیت با کاریزوپرودول بعلت توانایی در دفع متابولیت مپروبامات آن

۱۳- افزایش دفع باکلوفن با ایجاد دیورز سریع

۱۴- آنتی دوت ها:

- آتروپین: درمان هیپوتانسیون و برادی کاردی ناشی از باکلوفن و تیزانیدین

Amp. Atropine 0.5-1 mg q 5 min, Maximum 3 mg

- فیزوستیگمین: درمان سندرم آنتی کلینرژیک ناشی از باکلوفن، سیکلوبنزاپرین، ارفنادرین

Amp. Physostigmine 1-2 mg IV × 2

- فلومازنیل: درمان دپرشن CNS ناشی از کاریزوپرودول و کلرزوکسازون

Amp. Flumazenil 0.2 mg q 1 min, Maximum 5 mg

- نالوکسان : درمان دپرشن CNS ناشی از تیزانیدین

Amp. Naloxane 0.4 – 2 mg IV, Maximum 10 mg

- سیپروهپتادین : درمان سندرم ترک ناشی از باکلوفن

Amp. Ciproheptadine 4–8 mg PO q1-4 h, Maximum 32 mg/day

ترخیص: افراد بدون علامت یا مسمومیت خفیف بعد از ۶ ساعت تحت نظر گرفتن می توانند مرخص

شوند. افراد با سمیت CNS یا تنفسی و اختلال همودینامیک باید به ICU منتقل شوند (۱).

کلشی سین (Colchicine)

Tab. 1 mg (۱۵)

این دارو یک آلکالوئید است که از دو گیاه از خانواده زنبق (*lilium*) استخراج می‌شود. با خاصیت ضد میتوز سلولی عمدتاً در درمان نقرس مورد استفاده دارد (۴).

فارماکوکینتیک: سریعاً از راه گوارش جذب می‌شود و در عرض ۲ ساعت به حداکثر سطح سرمی می‌رسد. ۵۰٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. متابولیسم آن کبدی توسط سیتوکروم P۴۵۰ انجام می‌شود بنابراین مهارکننده‌های آن باعث افزایش نیمه عمر دفعی دارو می‌شوند. سمیت جدی در مصرف همزمان با ماکرولیدها گزارش شده است. ۳۰٪ بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. سیکل انتروپاتیک قابل ملاحظه‌ای دارد (۱، ۴).

مکانیسم اثر: با اتصال به میکروتوبولهای داخل سلولی و مهار آنها، میتوز سلولی را مهار می‌کند، اختلال ساختمانی و عملکرد سلولی ایجاد می‌کند و باعث نارسایی متعدد ارگانهای بدن می‌شود (۴). در نقرس بصورت مهار فاگوسیتوز کریستالهای اورات بوسیله گلبولهای سفید عمل می‌کند. دز درمانی آن ۰/۵ تا ۱ میلی گرم هر ۲-۳ ساعت تا بهبود علائم یا ایجاد عوارض گوارشی است. حداکثر دز وریدی آن ۲ تا ۴ میلی گرم است (نصف دز خوراکی). کتراندیکاسیون مصرف آن در انسداد صفراوی و GFR کمتر از ۱۰ cc/min است. دز ۰/۵-۰/۸ mg/kg مسمومیت شدید ایجاد می‌کند و دز بیش از ۴۰ میلی گرم یا ۸ mg/kg کشنده است (۱).

مسمومیت حاد: شروع مسمومیت معمولاً تاخیری و بصورت علائم گوارشی است. علائم ۱۲-۴ ساعت بعد از خوردن دارو ظاهر می‌شوند که بصورت درگیری ارگانهای متعدد است.

فاز اول (۲۴ ساعت اول): شامل علائم گوارشی است (تهوع و استفراغ، اسهال آبکی یا خونی، درد شکمی، هیپوتانسیون، شوک هیپولمیک، لکوسیتوز، پانکراتیت، ایلئوس، آسیب هپاتوسلولار ولی نارسایی فولمینانت کبدی نادر است).

فاز دوم (روز ۷-۲): تشدید علائم گوارشی، خطر مرگ قلبی ناگهانی، ARDS، نارسائی حاد کلیوی الیگوریک، شوک کاردیوژنیک، سپسیس، کواگولوپاتی، پان سیتوپنی، هیپوناترمی، هیپوکلسمی، هیپومگنیزمی، هیپوفسفاتمی، تشنج، کوما، اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا، رابدومیولیز، DIC.

فاز سوم (هفته ۲-۱): لکوسیتوز مجدد، آلپسی، میوپاتی، نوروپاتی یا میونوروپاتی (۱، ۴)

تشخیص: سطح پلاسمایی دارو با شدت مسمومیت تناسبی ندارد و از لحاظ بالینی کمک کننده نیست. کاربرد آن در تایید تشخیص است (۱). سطح بالای ۳ ng/ml توکسیک است (۴). در هر بیمار که با توکسیدروم گاستروانتریت، هیپوتانسیون، اسیدوز لاکتیک و ازتمی پره رنال مراجعه کرد باید به این مسمومیت شک کرد (۱). CBC هر ۱۲ ساعت، EKG، CXR، الکترولیت‌ها، CPK، U/A، تست‌های کبدی و کلیوی و انعقادی، تروپونین مکرراً انجام شوند. تشخیص افتراقی فاز اول شامل سپسیس، مسمومیت با آهن یا NSAIDs و فاز دوم شامل مسمومیت با فلزات سنگین است (۴، ۱).

درمان: علامتی است.

- ۱- مدیریت راه هوایی و CPR در صورت لزوم (ABC)
- ۲- لاواژ معده حتی در صورت مراجعه تاخیری و یا مصرف مقدار توکسیک دارو (بیش از ۱۰-۵ mg در بالغین)
- ۳- تجویز شارکول فعال با تکرار دزهای آن (MDAC) بدون سوربیتول زیرا این دارو سیکل انتروپاتیک دارد.
- ۴- درمان هیپوتانسیون و شوک با کریستالوئید و وازوپرسور
- ۵- دیالیز درنارسایی حاد کلیه
- ۶- حمایت تنفسی با تهویه مکانیکی در صورت لزوم
- ۷- درمان علامتی اختلالات خونی
- ۸- استفاده از Fab بعنوان شلاتور می تواند باعث رفع اختلالات همودینامیک شود ولی بر روی ساپرن مغز استخوان اثری ندارد.

Vial Fab 240 mg until 1 hour then 240 mg until 6 hours

- ۹- G-CSF^۱ در لکوپنی در فاز دوم بیماری و در شرایط سپسیس تهدید کننده حیات کاربرد دارد.
 - ۱۰- آنتی بیوتیک وسیع الطیف در بیماران تب دار (۱)
- ترخیص:** بعثت اندکس درمانی باریک و سمیت تاخیری، بیماران حداقل ۸ تا ۱۲ ساعت بعد از مصرف تحت نظر باشند. در صورت عدم ایجاد علائم گوارشی می توان آنها را ترخیص کرد. در صورت شروع علائم گوارشی و یا لکوسیتوز، بیماران تا پایان فاز دوم مسمومیت باید بستری شوند. توصیه شده است تمامی بیماران علامتدار بمدت ۲۴ تا ۴۸ در ICU بستری شوند زیرا خطر مرگ ناگهانی قلبی در این مدت وجود دارد (۴، ۱).

مشتقات ارگوت

Tab. Ergotamine compound 2 mg (100 mg caffeine)

Tab. Ergotamine-c 1 mg (100 mg caffeine)

Tab. Ergotamine tartrate sublingual 2 mg

Tab. Bromocriptine 2.5 mg (۲۴)

این ترکیبات در درمان سردرد میگرن، افزایش انقباضات رحمی بعد از زایمان کاربرد دارند. ارگوت از یک قارچ با نام *Claviceps purpurea* تولید می‌شود. این ترکیبات متابولیسم کبدی دارند و شامل موارد زیر هستند:

۱- بروموکریپتین: این ترکیب بر روی گیرنده دوپامین بصورت آگونیست-آنتاگونیست نسبی اثر می‌گذارد و باعث مهار ترشح پرولاکتین می‌شود.

۲- ارگوتامین: در CNS باعث تحریک رسپتورهای سروتونین و مانع برداشت سروتونین نورونها می‌شود. اثرات محیطی آن بصورت آنتاگونیست آدرنژیک، دوپامین و سروتونین می‌باشد. همچنین اثر مستقیم بر روی انقباض عروقی دارد. نیمه عمر آن ۲ ساعت است و مدت اثر ۲۲ ساعته دارد.

۳- LSD: بر روی گیرنده سروتونین اثر می‌گذارد و خاصیت توهم زایی دارد.

۴- متی سرژید: آنتاگونیست گیرنده سروتونین است.

۵- ارگونوین: شبیه ارگوتامین است (۱،۷).

این مشتقات باعث انقباض عروقی می‌شوند بنابراین در موارد مسمومیت جدی به دنبال انقباض عروقی پایدار، هیپوکسی بافتی و ایسکمی ایجاد می‌شوند. دزهای ارگوتامین و بروموکریپتین بالای ۱۰ میلی گرم با مسمومیت همراه است (۱).

علائم مسمومیت: سندرم مسمومیت ناشی از مصرف بیش از حد آلکالوئیدهای ارگوت، ارگوتیسم (Ergotism) نامیده می‌شود که مشخصه آن سوزش شدید اندامها، خارش، وزیکولهای هموراژیک، تهوع و استفراغ و گانگرن است (۱،۴).

۱- اثرات مرکزی: آریتاسیون، سکته مغزی، توهم، سردرد، میوز ثابت، تهوع و استفراغ، تشنج، پرش عضلات صورت

۲- اثرات محیطی: هیپرتانسیون و برادیکاردی

۳- اثرات ایسکمیک: انفارکت قلبی و مغزی و مزاتریک و کلیوی، گانگرن، تاول و وزیکول هموراژیک

سندرم مسمومیت ارگوتامین، ارگوتامینسم (Ergotaminism) نامیده می شود :

۱- نارسایی عروقی : اندامها سرد و دردناک، بی حس، سیانوتیک، لنگش متناوب

۲- اثرات CNS (نادر)

۳- تهوع و استفراغ، بی قراری، آرتیتاسیون تا ۴ ساعت بعد از مسمومیت ظاهر می شوند

۴- علائم وازواسپاسم عروقی محیطی تا ۲۴ ساعت ظاهر نمی شوند

۵- برادیکاردی ناشی از تحریک بارورسپتور(۴)

ارگوتامین : تهوع و استفراغ، وازواسپاسم عروقی و درگیری اندام ها، ایسکمی قلبی، آنژین شکمی،

انفارکت کلیوی، اختلالات ریه و کوری، سکنه مغزی، تشنج (نادر)

برموکریپتین : هیپرتانسیون و تاکیکاردی، توهم و هذیان

متی سرژید : فیروز رتروپریتونئال در مصرف مزمن

تشخیص : سابقه مصرف دارو + رد پای وازواسپاسم (۱)

درمان :

۱- مدیریت راه هوایی و CPR در صورت لزوم

۲- لاواژ معده و شارکول فعال

۳- درمان تشنج و توهم با بنزودیازپین ها

۴- درمان استفراغ با متوکلوپرامید یا اندانسترون

۵- درمان ایسکمی عروق محیطی برای جلوگیری از ایجاد ترمبوز موضعی:

الف- درمان نیتروپروساید وریدی ($1-10 \mu\text{g/kg/min}$) یا

فتولامین وریدی (0.5 mg/min) یا

نیتروگلسیرین وریدی ($5-20 \mu\text{g/min}$) در اسپاسم عروقی یا

نیفد دیپین، پرازوسین، کاپتوپریل در وازواسپاسم خفیف

ب- تجویز هپارین بصورت انفوزیون وریدی تا ایجاد PTT ۲-۳ برابر نرمال یا کورتیکواستروئید یا

دکستران با وزن ملکولی پایین برای پیشگیری از ایجاد لخته

۶- درمان درد خفیف اندامها با ضد دردها و هیدراتاسیون

۷- آرتریوتومی برای خروج لخته های بزرگ

۸- دیالیز و MDAC موثر نیستند (بعلت حجم توزیع بالای بافتی دارو)(۳،۴).

داروهای ضد میکروبی

به طور کلی ایجاد مسمومیت جدی به دنبال مصرف آنتی بیوتیک‌ها نادر است و عوارض آنها ناشی از واکنش‌های آلرژیک و یا مصرف بیش از حد وریدی آنهاست. مصرف خوراکی زیاده از حد آنها فقط موجب تهوع، استفراغ و اسهال می‌شود. اکثر بیماران بعد از مصرف بیش از حد دارو بدون علامت هستند. مسمومیت شدید در موارد مصرف بیش از اندازه ایزونیازید، کلروکین و کینین دیده می‌شود. در موارد علامتدار، ECG و سطح سرمی استامینوفن در صورت شک به مسمومیت همزمان با سایر داروها، اندازه‌گیری الکترولیت‌ها، ABG (مسمومیت با ایزونیازید)، مت‌هموگلوبین (مسمومیت با داپسون، کلروکین، پریماکین) توصیه می‌شود. در مسمومیت‌های حاد سطح سرمی دارو کمک کننده نیست و فقط می‌تواند تایید کننده تشخیص باشد. درمان اکثراً حمایتی است. لاواژ معده تا یکساعت بعد از خوردن دارو توصیه می‌شود. شارکول بدون سوریتول تجویز می‌شود. MDAC در مسمومیت با داپسون و کینین توصیه می‌شود. دیالیز و شارکول هموپرفیوژن در دفع داپسون، کلرامفنیکل و گاهی پتامیدین موثرند ولی در دفع سایر داروها موثر نیستند.

مسمومیت حاد با آنتی بیوتیک‌ها و درمانهای آنها بصورت زیر است :

- **پنی سیلین :** در دزهای بالاتر از ۵۰ میلیون واحد وریدی خطر ایجاد تشنج وجود دارد. درمان با بنزودیازپین‌ها است.

- **آموکسی سیلین :** خطر ایجاد کریستالوری، هماچوری و ARF وجود دارد. درمان با هیدراتاسیون است.

- **سفالوسپورین :** خطر ایجاد تشنج و انسفالوپاتی وجود دارد. درمان با بنزودیازپین‌ها است.

- **کلرامفنیکل :** خطر کلاپس قلبی-عروقی است. درمان با دیالیز است.

- **کینولون‌ها :** خطر ایجاد تشنج وجود دارد. درمان با بنزودیازپین‌ها است.

- **ماکروئید :** طولانی شدن QT و آریتمی tdp شایع است. درمان با سولفات منیزیم است. خطر ایجاد پانکراتیت حاد وجود دارد.

- **سولفونامیدها :** خطر متهموگلوبینمی است. درمان با متیلن بلو است.

- **ونکومايسين :** احتمال ایجاد یک واکنش آنافیلاکتوئید بنام سندرم مرد قرمز وجود دارد. درمان کاهش سرعت تجویز دارو یا قطع آن، تجویز آنتی هیستامین‌ها است.

- **کینین/کینیدین** : خاصیت بلوک کانالهای سدیم و پتاسیم و α -بلوکری دارد. هیپوگلیسمی، سمیت گوشه و چشمی دارد. درمان شامل تجویز MDAC، بی کرینات سدیم، دکستروز و اکتروتاید است.
- **کلروکین** : خطر ایجاد تشنج، هیپوکالمی، هیپوتانسیون، QT طولانی، پهن شدن QRS وجود دارد. درمان اپی نفرین و دیازپام است.
- **پریماکین** : خطر همولیز و متهموگلوبینمی وجود دارد. درمان آن متیلن بلو است (۲۵).

- ایزونیاژید (INH) :

Tab. Isoniazid 100,300 mg (۱۵)

داروی ضد سل با دز درمانی ۵ mg/kg است. اکثر مسمومیت‌ها ۳۰ دقیقه بعد از خوردن دارو تظاهرات خود را با علائم تهوع، بریده بریده حرف زدن، میدریاز، سرگیجه، تاکیکاردی، اختلال سطح هوشیاری (AMS) و آتاکسی است. در صورت تشدید و پیشرفت علائم تریاد اسیدوز متابولیک، تشنج و کوما تا دو ساعت بعد از مسمومیت ایجاد می شود.

مسمومیت خفیف در دز ۱۵-۲۲۰ mg/kg و مسمومیت شدید در دزهای بالای ۸۰ mg/kg رخ می دهد. دز بالای ۱۵۰ mg/kg کشنده است (۱،۷). بنابراین ۲-۳ گرم از دارو ایجاد سمیت می کند و مقادیر ۱۰-۱۵ گرم از آن کشنده است. سمیت شدید دارو با غلظت سرمی ۳۰ mg/lit تناسب دارد (۱). تشنج معمولاً در دزهای بالای ۲۰-۳۰ mg/kg دیده می شود. اکثر تشنجهای تونیک-کلونیک ژنرالیزه و مقاوم به درمان‌های روتین هستند. علت آن کاهش سنتز و تولید GABA ناشی از تخلیه ویتامین B۶ است بنابراین در صورت تشنج مقاوم به درمان در مسمومیت‌های دارویی باید به مسمومیت با ایزونیاژید (INH) شک کرد. پس اساس درمان تشنج، ویتامین B۶ با دز بالا همراه با بنزودیازپین‌ها است. دز آن معادل گرمی با INH خورده شده محاسبه می شود. زمانی که دز خورده شده مشخص نیست، ۵ گرم وریدی ویتامین B6 در بالغین یا در بچه‌ها ۷۵ mg/kg با سرعت یک گرم هر ۲-۳ دقیقه تجویز می شود (۱،۲۵). عدم تجویز کافی ویتامین B6 می تواند باعث عود تشنج شود. اسیدوز بیماران بصورت اسیدوز لاکتیک و ناشی از تشنج است پس بی کرینات سدیم جایی در درمان ندارد. در صورت عدم کنترل تشنج خطر ایجاد رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه وجود دارد (۷،۲۵). کوما ممکن است ۲۴-۳۶

ساعت طول بکشد. سایر سکل‌ها شامل هیپوتانسیون، هیپرپیرکسی، نارسایی کلیه، هیپرگلیسمی و کتونوری است (۱، ۴).

درمان :

۱- مدیریت راه هوایی و CPR در صورت لزوم (ABC)

۲- شارکول فعال + سوریتول در صورت مراجعه تا یک ساعت بعد از خوردن (۱)

۳- تجویز پیریدوکسین وریدی در موارد علامت‌دار که باعث رفع تشنج، اصلاح اسیدوز و کاهش مدت زمان کوما در بیماران می‌شود. در صورت فقدان فرم وریدی دارو از راه لوله NG-tube فرم خوراکی دارو تجویز شود. بیماران بدون علامت که دز توکسیک دارو را مصرف کرده‌اند و تا ۲ ساعت بعد از خوردن مراجعه می‌کنند باید بطور پروفیلاکسی ۵ گرم پیریدوکسین دریافت کنند و بمدت ۶ ساعت تحت نظر گرفته شوند (۱، ۲۵).

۴- درمان تشنج با بنزودیازپین‌ها و ویتامین B6. مصرف فنی توئین در تشنج کاربرد ندارد ولی از فنوباریتال می‌توان استفاده کرد. استفاده از بنزودیازپین‌ها در پروفیلاکسی از تشنج موثر نیست.

۵- همودالیز : به ندرت در اسیدوز شدید یا نارسایی کلیه اندیکاسیون دارد.

۶- MDAC در شرایط مسمومیت شدید کاربرد دارد (شبیه تتوفیلین و فنوباریتال) (۱)

۷- تجویز بی کربنات در PH کمتر از ۷ برای رفع اسیدوز (۴)

ترخیص : افرادی که تا ۶ ساعت بعد از مصرف دارو بدون علامت هستند می‌توانند مرخص شوند (۲۵).

- داروهای ضد مالاریا :

Tab. Choroquine 250 mg

Tab. Quinine 100, 200, 250 mg

Tab. Quinidine 200 mg (۲۴)

در مسمومیت با کینین و کلروکین، عوارض CNS (سردرد و تشنج) و عوارض قلبی-عروقی (PR و QT طولانی، QRS پهن) دیده می‌شود. در مسمومیت با کینین، هیپوگلیسمی و کلروکین، هیپوکالمی دیده شده است. سوء مصرف کینین می‌تواند باعث ایجاد اختلال چشمی شود که در سطح سرمی بالای مقادیر $10-15 \mu\text{g}/\text{cc}$ می‌تواند کوری ایجاد کند (۷). مسمومیت با کلروکین بعد از ۳ ساعت از خوردن دارو با تهوع و استفراغ، اسهال شروع می‌شود. خطر بلوک AV، پهن شدن QRS و کلاپس قلبی و

تشنج وجود دارد. درمان اقدامات حمایتی تهاجمی است که شامل اینتوباسیون سریع، لاواژ معده، بنزودیازپین ها و اپی نفرین برای نگه داشتن فشار سیستولیک بالای ۱۰۰ mmHg است (۲۵).

درمان:

- ۱- مدیریت راه هوایی
- ۲- لاواژ معده + MDAC (خصوصاً برای کینین)
- ۳- ایجاد آرام بخشی عمیق (deep sedation) با بنزودیازپین ها
Diazepam 2 mg/kg/ in 30 min then 2 mg/kg/d for 2-4 days
- ۴- تجویز اپی نفرین با دز 0.25 µg/kg/min برای ایجاد فشارخون سیستولیک بالای 100 mmHg
- ۵- تجویز بی کربنات برای ایجاد PH = 7.45-7.55 سرمی در درمان دیس ریتمی ناشی از کلروکین و کینین با مکانیسم رفع بلوک کانالهای سدیم
- ۶- درمان tdp با سولفات منیزوم، جایگزین کردن پتاسیم، پیس میکر قلبی
- ۷- درمان دیس ریتمی با بی کربنات سدیم، لیدوکائین
- ۸- درمان هیپوگلیسمی با دکستروز وریدی و اکترااید (50-100 µg) (۴،۲۵)

- پنی سیلین ها (ترکیبات β لاکتام):

مسمومیت حاد با این داروها معمولاً خوش خیم است. کنفوزیون، تشنج، میوکلونوس در مسمومیت با پنی سیلین (با دز ۵۰ میلیون واحد در روز)، سفالوسپورین و ایمین پنم بعلت اثر مهارى بر روی رسپتور GABA دیده می شود. در سوء مصرف سفتازیدیم، سفپیم، سفوروکسیم، انسفالوپاتی و تشنج (Absence) دیده شده است. سفالوسپورین هامی توانند باعث تخلیه فاکتورهای وابسته به ویتامین K و هیپوترومبینمی شوند. درمان بصورت اقدامات حمایتی است (۱،۷،۲۵). می توان از بنزودیازپین ها و فنوباریتال در درمان تشنج استفاده کرد (۴).

- آمینو گلیکوزیدها (AG):

این داروها بصورت تزریقی تجویز می شوند پس سوء مصرف آنها نادر است. مکانیسم اثر آنها بصورت بلوک عصبی-عضلانی است. این داروها آزادسازی استیل کولین از پایانه پره سیناپسی اعصاب را مهار

می‌کنند و آنتاگونیست رسپتورهای استیل کولین هستند(۴). بین سطح توکسیک و درمانی آن محدوده کمی وجود دارد ولی اثرات سمیت گوشی و کلیوی هم در دز درمانی و هم در دز توکسیک وجود دارد. بیشترین اثر اتوتوکسیک را نئومایسین دارد. کاهش شنوایی با افزایش دز و مدت طولانی مصرف دارو رابطه دارد. میزان آن بین ۲۵-۲ درصد گزارش شده است. اثر نفروتوکسیک این داروها نیز با میزان دز دارو، مدت زمان درمان، افزایش سن و وضعیت حجمی بدن رابطه دارد.

درمان:

- ۱- هیدراتاسیون مناسب برای بیمار
- ۲- پایش از نظر شنوایی و عملکرد کلیوی
- ۳- اقدامات حمایتی
- ۴- همودیالیز در مسمومیت قانون خاصی ندارد چون اکثر افراد به اقدامات حمایتی پاسخ می‌دهند (۷،۲۵).

- کلرامفنیکل :

Cap. Chloramphenicol 250 mg (۱۵)

این دارو مهارکننده سنتز پروتئین است. شایع‌ترین علامت مسمومیت با آن تهوع و استفراغ است. اسیدوز متابولیک نیز دیده می‌شود. عارضه خطرناک آن کلاپس قلبی است که ۱۲-۵ ساعت بعد از خوردن دارو و در سطح پلاسمایی بالای ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ دیده می‌شود. پس بیماران باید حداقل ۱۲ ساعت تحت نظر باشند.

درمان:

- ۱- لاواژ معده در ساعات اولیه بعد از خوردن
 - ۲- تجویز شارکول
 - ۳- همودیالیز یا شارکول هموپرفیوژن در مسمومیت با تعداد زیادی از دارو یا اختلال شدید عملکرد کلیوی- کبدی
- بیمارانی که زنده می‌مانند باید از نظر علائم سایپرشن مغزاستخوان پایش شوند(۴).

آنتاگونیستهای کانال کلسیم (Calcium Channel Antagonists)

Tab. Amlodipine 2.5, 5, 10 mg

Tab. Verapamil 40, 80 mg - SR 240 mg

Tab. Diltiazem 60 mg - SR 120 mg (۱۵)

این داروها با ممانعت از ورود کلسیم به داخل سلول، اثرات اینوتروپ منفی خود را بروز می‌دهند. همچنین اثرات وازودیلاتوری دارند. مسمومیت شدید با مورتالتی و موربیدیته بالا ایجاد می‌کنند. این داروها بر اساس ساختمان شیمیایی تقسیم می‌شوند:

۱- **فنیل آلکیل‌امین:** مثل وراپامیل که هدایت AV, SA را کاهش می‌دهد. معمولاً بصورت طولانی رهش (extended-release) وجود دارد و توسط سیتوکروم به نوروراپامیل تبدیل می‌شود که ۲۰٪ فعالیت ترکیب اصلی را دارا می‌باشد (۱). خاصیت اینوتروپ منفی دارد. دز توکسیک وراپامیل 16 mg/kg است (۷).

۲- **بنزوتیازپین ها:** مثل دیلتیازم، اینوتروپ و کرونوتروپ منفی که خاصیت کمی روی شل‌کنندگی عضلات صاف جدار عروق دارد. معمولاً بصورت مداوم رهش (SR) یافت می‌شود (۱). دز توکسیک دیلتیازم $5/7 \text{ mg/kg}$ است (۷).

۳- **دی هیدروپیریدین ها (DHP'):** شامل انواع $dipine$ ها می‌باشند (۱). نیفه دیپین (آدالات) با اثر بر روی عضلات صاف، باعث ایجاد تاقیکاردی رفلکسی می‌شود در حالی که نسل جدید تر این گروه مثل آملودیپین، تاقیکاردی رفلکسی کمتری ایجاد می‌کنند. دز سمی آدالات 8 mg/kg است (۷). مرگ و میر ناشی از مسمومیت با آنها نادر است (۴).

۴- **دیاریل آمینو پروپیل اترها:** مثل بپریدیل (Bepridil) که باعث کاهش فشارخون و ضربان قلب در آنژین صدری پایدار می‌شود. عارضه آن ایجاد tdp است.

۵- **مشتقات تترالین:** بعنوان مثال میبفرادیل (Mibefradil) که بر روی هر دو کانال کلسیم اثر می‌گذارد (L-type & T-type). اثر روی کانال T-type در کنترل آریتمی های فوق بطنی موثر است. روی سلول های پیس میکر قلب اثر می‌گذارند. روی بازسازی قلب بعد از سکته قلبی اثر می‌گذارند.

این دارو در جایگاه وراپامیل متصل می شود اما شبیه DHP اثر می کند. جریان خون کرونری را افزایش می دهد. نیمه عمر طولانی دارد (۲۵ ساعت). متابولیسم کبدی توسط سیتوکروم دارد. بعلت تداخل اثر دارویی زیاد از داروخانه ها جمع شده است (۱).

فارماکولوژی :

چندین نوع کانال کلسیم وجود دارد. کانال های کلسیمی با ولتاژ پایین (Low-Voltage)، با جریان دادن کلسیم به داخل سلول های پیس میکر قلبی در حین فاز اول دیپلاریزاسیون عمل می کنند. کانال های با ولتاژ بالا (High-Voltage)، به تغییرات نسبتاً بزرگ در پتانسیل غشایی پاسخ می دهند و باعث افزایش کلسیم داخل سلولی می شوند. این کانال ها ۵ نوع هستند. کانال های L-type بر اساس حساسیت آنها به DHP ها، تقسیم بندی می شوند. کانال های N-type در بافت عصبی یافت می شوند که به کونوتوکسین (سم حلزون) حساس هستند. کانال های P-type در سلول های پورکینژ مخچه و کانال های Q-type و T-type نیز وجود دارند. همه کانال های کلسیم زیر واحد α_1 دارند که این زیر واحد شامل منافذ و سوراخ های کلسیم و وابسته به ولتاژ هستند. این زیر واحد، ۴ قسمت مشابه دارد که هر کدام ۶ زیر واحد ترانس ممبران دارند که با هم یک سوراخ در غشاء سلول ایجاد می کند. زیر واحد β ، در واقع پروتئین های سیتوپلاسمی بدون اتصال هستند که روی گرادیان یونی، سرعت فعال و غیر فعال شدن، میل ترکیبی DHP روی کانال L-type اثر می گذارند. زیر واحدهای α_1, δ به هم متصل می شوند (α_1, δ) و روی سرعت فعال شدن کانال ها و افزایش گرادیان یونی از مسیر کانال اثر می گذارند. زیر واحد γ عملکرد زیر واحد β را افزایش می دهد. آنتاگونیست کانال های L-type بطور اولیه روی قلب و عضلات صاف جدار عروقی محیطی اثر می گذارند. اثر اینوتروپ منفی بعلت کاهش کلسیم در دسترس سلول های میوکارد و اثر کرونوتروپ منفی بعلت بلوک شدن کانال L-type در سلول های پیس میکر در گره AV, SA می باشد. اثر بطور اولیه روی عضلات صاف شریان است بنابراین روی پیش بار قلبی و ظرفیت وریدی اثر نمی گذارد. داروهای قطبی همچون وراپامیل باعث بلوک کانال های کلسیم ترجیحاً در حالت باز می شوند در حالی که داروهای غیر قطبی بلوک را در حالات باز و بسته انجام می دهند. این موضوع، انتخاب داروهای قطبی برای دیپلاریزه کردن منظم سلول های قطبی و اثر قطبی تر و مشخص تر آنها روی سلول های پیس میکر را توجیه می کند بنابراین CCBs در سطح کانال L-type و زیر واحد α_1 عمل می کنند. حدود ۹۰٪ خاصیت اتصال به پروتئین پلازما را دارند. نیمه عمر دفعی وراپامیل، دیلتیازم و آدالات حدود ۵ ساعت است ولی برای

آلودیپین حدود ۳۵ ساعت می باشد (۱). به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شوند. متابولیسم عبور اول آنها بسیار زیاد است. شروع اثر بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه دارند. حداکثر اثر آدالات ۲۰ دقیقه بعد از خوردن و مداوم رهش ها تا چند ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود (۹). زمان رسیدن به حداکثر سطح سرمی خیلی سریع می باشد، در حالی که با ترکیبات طولانی رهش حدود ۷-۳ ساعت است (۱).
تداخل اثر این داروها شامل موارد زیر است :

- ۱- β - بلوکرها : مصرف همزمان خصوصاً با وراپامیل با احتیاط انجام شود چون خطر بلوک قلبی، نارسایی قلبی و آسیستول (با وراپامیل وریدی) وجود دارد.
 - ۲- دیژیتال ها : مصرف همزمان خصوصاً با وراپامیل خطر بدتر شدن بلوک قلبی و آسیستول دارد. در صورت مصرف همزمان با وراپامیل و دیلتیازم بعثت افزایش غلظت سرمی دیگوکسین ، حتماً غلظت سرمی دیگوکسین پایش شود.
 - ۳- سیکلوسپورین : وراپامیل و دیلتیازم سطح سیکلوسپورین را افزایش می دهند. همچنین سطح کاربامازپین را افزایش می دهند.
 - ۴- کینیدین : بعثت خطر هیپوتانسیون ، استفاده از وراپامیل وریدی در افرادی که کینیدین یا سایر داروهای α بلوکر را مصرف می کنند با احتیاط مصرف شود.
 - ۵- پرازوسین : سطح پرازوسین افزایش می یابد. مصرف همزمان با وراپامیل با احتیاط انجام شود.
 - ۶- هالوتان : بعثت خطر هیپوتانسیون و برادیکاری، از مصرف همزمان با وراپامیل اجتناب شود.
 - ۷- آنتی آریتمی کلاس IA, C, III: استفاده همزمان اجتناب شود.
 - ۸- داروهای خوراکی هیپوگلیسمیک : CCBs باعث مهار آزاد سازی انسولین و خطر ایجاد هیپرگلیسمی می شوند..
 - ۹- سایمتیدین: در صورت مصرف همزمان باید دز CCBs ها تا ۴۰-۳۰ کاهش داده شود.
 - ۱۰- ریفامپین و سولفین پیرازون : نیاز به افزایش دز وراپامیل می باشد.
 - ۱۱- گریپ فروت : با مهار آنزیم *cyp3A* روده ای باعث افزایش سطح آدالات، وراپامیل، فلودیپین می شود.
 - ۱۲- بیماری کبدی : نیمه عمر وراپامیل افزایش می یابد.
- مسمومیت با لیتیم در حین درمان با وراپامیل گزارش شده است ولی مکانیسم آن نامشخص است (۱).

مسمومیت حاد: شروع علائم ۳-۲ ساعت و تا ۱۵ ساعت بعد از خوردن داروهای به ترتیب منظم رهش و مداوم رهش (SR) می باشد (۷). مهم ترین و خطرناک ترین اثرات آن بر روی سیستم قلبی-عروقی است (۲۵).

تظاهرات مسمومیت حاد به صورت زیر است:

- ۱- قلبی-عروقی: هیپوتانسیون، تاکیکاردی یا برادیکاردی، بلوک AV و ...
 - ۲- ریوی: دپرشن تنفسی، آپنه، ادم ریه، ARDS
 - ۳- گوارشی: تهوع، استفراغ، انفارکت روده (نادر)
 - ۴- نورولوژیک: لتارژی، بریده بریده حرف زدن، کنفوزیون، کوما، تشنج، انفارکت مغزی (نادر)
 - ۵- متابولیک: اسیدوز لاکتیک، هیپرگلیسمی، هیپرکالمی
 - ۶- پوستی: فلاشینگ، دیافورز، رنگ پریدگی، سیانوز محیطی (۹)
- بر روی کانال‌های L-type سیستم عروقی و سایر بافت‌ها به میزان کمتر اثر می‌گذارند. همه CCBs تحت متابولیسم عبور اول قرار می‌گیرند. در مسمومیت با آنها عوارض قلبی در مقابل عروقی کاهش یافته است. وازودیلاتاسیون باعث ایجاد هیپوتانسیون و شوک می‌شود ولی بیماران به نظر گرم می‌رسند (۱). وراپامیل و دیلتیازم باعث هیپوتانسیون و برادیکاردی و بلوک AV، آملودیپین باعث هیپوتانسیون، تاکیکاردی رفلکسی و فلاشینگ می‌شوند (۷). خطر ایجاد آسیستول و ریتم‌های جانکشال وجود دارد. دیس ریتمی‌های بطنی به جز با بپریدیل نادر است (۹). کسر جهشی قلب (EF^1) نیز کاهش می‌یابد (حتی تا ۱۰٪). ممکن است سندرم WPW^2 ایجاد شود. میزان مورتالیتی بعلت بدتر شدن شوک و اسیدوز و در نهایت ایست قلبی بالا می‌باشد. ادم ریه ناشی از وراپامیل و آملودیپین دیده شده است. هیپرگلیسمی بعلت مهار نفوذ کلسیم به سلول‌های islet پانکراس و عدم تحریک آزاد سازی انسولین (هیپوانسولینوما) ایجاد می‌شود (۱). خطر ایجاد اسیدوز لاکتیک، هیپوکالمی، ARDS، تشنج و کوما نیز وجود دارد. البته افت هوشیاری با وجود فشار متوسط شریانی (MAP^3) نرمال رد کننده مسمومیت با این گروه از داروها است (۷). مسمومیت مزمن رخ نمی‌دهد. عوارض جانبی شامل QT طولانی، بلوک درجه یک AV، افزایش گذرای آنزیم‌های کبدی و سنکوپ می‌باشند (۱). آدالات ادم محیطی می‌دهد

1- Ejection Fraction

2- Wolff- Parkinson-White

3- Mean Arterial Pressure

(۷). اکثر CCBs ها در شیر ترشح می شوند. غلظت در شیر ممکن است به حد پلاسما برسد ولی سمیت جنین ایجاد نمی کند. خطر ناباروری قابل برگشت در مردان بعلت مهار فعالیت اسپرم آکروزومال حتی در دز درمانی وجود دارد (۱).

تشخیص: شرح حال + معاینه بالینی ولی سطح سرمی ندرتاً در دسترس می باشد (۱). کلسیم سرم معمولاً نرمال است. در هیپرکالمی همزمان باید به نارسایی کلیوی شک کرد. تشخیص افتراقی های هیپوتانسیون و برادیکاردی و بلوک قلبی AV شامل موارد زیر است:

هیپوترمی، سکته تحتانی قلب، هیپرکالمی، مسمومیت با دیگوکسین، β -بلوکر، CCBs، کلونیدین، آنتی آریتمی کلاس IA, C (۲۵). طولانی شدن QT و یا پهن شدن QRS بیانگر مسمومیت با بپردیل و یا مسمومیت همزمان با TCA است (۹).

درمان:

۱- اقدامات حمایتی (ABC): بعلت خطر مرگ و میر بالا، این اقدامات باید تهاجمی باشند. بعلت خطر ادم ریه از تجویز حجم های زیاد مایع باید اجتناب شود. ممکنست نیاز به مونیتورینگ تهاجمی همودینامیک باشد (قرار دادن CVP یا PAC و Arterial line) (۱). می توان با احتیاط تا ۲ لیتر کریستالوئید تجویز کرد. درمان برادیکاردی با آتروپین و سپس قلبی (Pacing)، درمان هیپوتانسیون مقاوم به مایع درمانی با وازوپرسورها انجام شود (اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین، آمپرنون) (۷). مصرف ایزوپرتنول بعلت ایجاد هیپوتانسیون ثانویه به وازودیلاتاسیون محیطی بهتر است با دوپامین تجویز شود (۹).

Dopamin 5-20 $\mu\text{g/kg/min}$

Norepinephrine OR Epinephrine 0.5-4 $\mu\text{g/min}$

Amrinone 0.75 mg/kg IV bolus >2-3 min then 5-10 $\mu\text{g/kg/min}$ infusion

Atropine 0.5-1 mg (maximum 3 mg)

Isoproterenol 2-10 $\mu\text{g/min}$

آمپرنون (مهار PDS^{III}) مانع تجزیه CAMP می شود. افزایش CAMP باعث فسفریلاسیون بیشتر در کانال های کلسیمی L-type شده و در نتیجه نفوذپذیری به یون کلسیم بیشتر می شود. آمپرنون باعث افزایش نیاز اکسیژن میوکارد نمی شود (برخلاف کاتکول آمین ها). با توجه به اینکه آمپرنون می

تواند باعث القاء شل شدگی عضلات صاف جدار عروق شود و اثرات محیطی CCBs ها را بدتر کند احتیاط در مصرف آن باید مد نظر باشد. در صورت مقاوم بودن درمان دارویی و طبی از پیس داخل ورید قلبی (TVP^۱)، پمپ بالونی داخل آئورت (IABP^۲) و بای پس (Bypass) استفاده شود (۱).

۲- **آلودگی زدایی**: بهترین انتخاب، دادن AC است. ایپکاک نباید تجویز شود. لاواژ معده باید با احتیاط انجام شود. لاواژ معده فقط در موارد مصرف و خوردن تهدید کننده حیات دارو تا یکساعت بعد از خوردن باید انجام شود (۷). لاواژ در شرایط برادیکاردی نباید انجام شود. WBI در موارد داروهای مداوم رهش انجام شود ولی در موارد ایلئوس داده نشود. اگر WBI در دسترس نباشد از MDAC استفاده شود (۱). مصرف سوربیتول بعلت افزایش خطر ایلئوس و دیستانسیون شکم منع مصرف دارد (۹).
۳- **مونیتورینگ آزمایشگاهی**: پایش الکترولیت ها، کلسیم (بعد از شروع درمان با کلسیم) و ABG انجام شود. قبل از تجویز کلسیم، غلظت سرمی دیگوکسین گرفته شود. CCBs بر روی غلظت سرمی کلسیم (یونیزه و توتال) اثر نمی گذارند (۱). گرچه برخی منابع توصیه کرده اند که حداکثر سطح کلسیم توتال ۱۴ mg/dl و یونیزه دو برابر نرمال برسد (۹).

۴- آنتی دوت:

الف- ۴- آمینوپیریدن (4-AP): آنتاگونیست کانال پتاسیم است که باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می شود ولی کارایی آن در انسان ثابت نشده است.

ب- نمک های کلسیم: باید با دز بالا تا ایجاد اثرات مثبت بالینی تجویز شود:

Loading dose : 1 gr q 15-20 min for ≥ 4 doses OR 1 gr q 2-3 min

Maintenance dose : 0.2-0.4 mg/kg/h CaCl₂ OR 0.6-1.2 mg/kg/h Ca Gluconate

بعد از تجویز دزهای بولوس، کلسیم سرم هر ۱۲ ساعت چک می شود. میزان کلسیم سرم باید در محدوده نرمال نگه داشته شود. اگر درمان با کلسیم، سریعاً باعث اصلاح پارامترهای همودینامیک بیمار نشود، سایر روش های درمان باید اضافه شود. احتیاطات لازم در زمان درمان با کلسیم شامل موارد زیر است:

۱- توجه دقیق مکان های رگ گیری (IV line) ضروری است چون خروج از رگ کلسیم (extravasation) ایجاد آسیب بافتی می کند.

۲- مونیتورینگ مداوم قلبی و حداقل ECG روزانه انجام شود.

1- Transvenous Pacing

2- Intra-aortic balloon pump

۳- در صورت بالا بودن سطح سرمی دیگوکسین و یا اگر پزشک دلایلی مبنی بر خوردن دیگوکسین وجود دارد کلسیم نباید تجویز شود. اثرات تجویز کلسیم در بیماران با غلظت سرمی درمانی دیگوکسین و CCBs، مشخص نیست (۱). در صورتی که نتوان تشخیص مسمومیت با دیگوکسین را رد کرد قبل از تجویز کلسیم باید Digoxin Fab داده شود (۷) و یا از سایر روشهای درمان استفاده کرد (۲۵).

ج- انسولین: علت هیپرگلیسمی، بلوک کانال‌های L-type پانکراس می باشد که باعث کاهش تولید انسولین می شود بنابراین برداشت انسولین و اسید چرب آزاد توسط میوکارد کاهش می یابد و برای تولید انرژی، اکسیداسیون اسید چرب به اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها شیفت می شود. احتمالاً انسولین باعث افزایش برداشت سلولی گلوکز و لاکتات می شود و پارامترهای همودینامیک را اصلاح می کند. انسولین باعث افزایش کارایی انرژی متابولیسم میوکارد می شود. تجویز انسولین به روش هیپرانسولینمی-یوگلیسمی^۱ (HIE) می باشد:

در بالغین با قند خون (BS)^۲ بالای ۲۰۰، یک ویال^۳ D50% یا ۰/۲۵ g/kg در بچه‌ها دکستروز تجویز می شود. پتاسیم کمتر از ۲/۵ با ۴۰ meq پتاسیم خوراکی و یا با ۲۰ meq پتاسیم وریدی درمان می شود. انسولین بصورت بولوس ۱ U/kg تزریق می شود و سپس انفوزیون ۱-۰/۵ U/kg/h دکستروز ۱۰٪، ۲۰۰-۳۰۰ cc/kg برای رسیدن به پاسخ بالینی تجویز می شود. اهداف درمانی شامل ایجاد فشارخون سیستولیک بالای ۱۰۰ mmHg، ریتم سینوسی بالای ۵۰ در دقیقه می باشد. BS هر ۲۰ دقیقه برای مدت یک ساعت چک می شود تا به سطح ۳۰۰-۱۵۰ mg/dl برسد. سپس هر یک ساعت چک می شود. چک پتاسیم هر ساعت انجام شود.

مایع درمانی بصورت سرم H.S^۴+ D10% با سرعت انفوزیون برابر با ۸۰٪ میزان نگهدارنده (maintenance) تجویز شود. با رفع مسمومیت انفوزیون انسولین قطع می شود (۱،۷). اندیکاسیون تجویز آن زمانی است که بیمار به درمان با وازوپرسورها پاسخ ندهد (۲۵).

د- گلوکاگون: این دارو، یک رسپتور خاص روی سطح میوسیت‌ها دارد. با اتصالش، آدنیل سیکلاز از طریق پروتئین G تحریک می شود. در نتیجه CAMP داخل سلولی افزایش می یابد و فسفریلاسیون کانال‌های کلسیم L-type ایجاد شده که باعث نفوذ کلسیم به داخل سلول می شود. همچنین باعث

1- Hyperinsulinemia-euglycemia

2- Blood Sugar

3- Dextrose 50%

4- Half-Normal Saline

آزاد سازی کلسیم رتیکولوم سارکوپلاسمیک می شود و خاصیت اینوتروپی را افزایش می دهد. در مدل های حیوانی افزایش اینوتروپ ، کرونوتروپ و درموتروپی مشاهده شده است. اثرات گلوکاکون در عرض ۳-۱ دقیقه ظاهر می شود در عرض ۷-۵ دقیقه به اوج اثر خود می رسد و تا ۱۵ دقیقه کاهش می یابد (۱). در مسمومیت متوسط تا شدید اندیکاسیون تجویز دارد (۷).

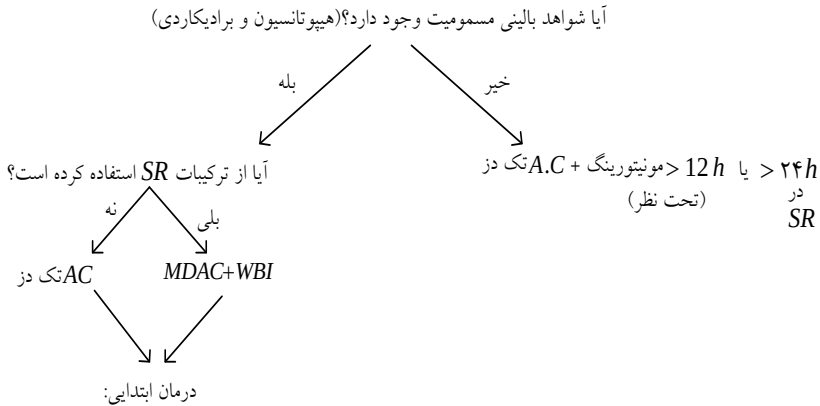
1-10 mg IV Bolus then 3-6 mg/h infusion (50-150 µg/kg)

دز نگهدارنده بر اساس دز موثر اولیه مشخص می شود یعنی دز اولیه ای که با آن پاسخ درمانی ایجاد می شود که بصورت انفوزیون مداوم بیش از یکساعت تجویز می شود (۱). عارضه آن استفراغ و هیپرگلیسمی است بنابراین قبل از شروع درمان انتوباسیون انجام شود (۷).

ه- آمبولی چربی وریدی : شانس زنده ماندن در مدل های حیوانی را افزایش می دهد. مکانیسم احتمالی آن ایجاد رسوب داروهای محلول در چربی است. همچنین اسیدهای چرب، سوبسترای انرژی برای قلب فراهم می کنند و بدین ترتیب باعث بهبود عملکرد قلب و افزایش کلسیم داخل سلول می شوند (۲۵).
 ۵- دفع : تجویز MDAC و دیالیز موثر نیستند چون خاصیت اتصال به پروتئین و حجم انتشار بالایی دارند.

ترخیص : افراد بدون علامت با شرح حال خوردن دارو باید حداقل ۱۲ ساعت پایش شوند (۱). گرچه ۶ ساعت هم قابل قبول است (۷،۹) ولی در صورت مصرف داروهای مداوم رهش و یا افراد علامت دار باید ۲۴ ساعت مونیتورینگ شوند. بیمارانی که علائم مسمومیت را نشان می دهند باید در ICU درمان شوند. بعد از بهبودی بیماران باید از نظر شکل هیپوتانسیون طول کشیده هم چون انفارکت روده، سکت قلبی و مغزی دقیقاً بررسی شوند (۱).

الگوریتم برخورد با مسمومیت با CCBs ها به صورت زیر است (۱):



۱- بولوس کلسیم بعد از رد مسمومیت با دیگوکسین

۲- آتروپین (برای برادیکاردی که پاسخ بدهد)

۳- انسولین - گلوکز

۴- انفوزیون کلسیم

۵- PDS_I ۶- گلوکاکون ۷- آدرنرژیک

۸- *pacing* - پمپ بالونی *Bypass*

آنتاگونیست های β -آدرنرژیک (β -بلوکرها)

Tab. Atenolol 50,100 mg

Tab. Metoprolol 50,100 mg, Amp 5 mg

Tab. Propranolol (Inderal) 10, 40,80 mg, SR 80,160 mg, Amp. 1 mg

Amp. Esmolol 250 mg

Tab. Labetalol 100,200 mg , Amp. 100 mg

Tab. Sotalol 40,80 mg

Tab. Carvedilol 6.25, 12.5, 25 mg

Eye Drop. Timolol 0.5% (۲۴)

این داروها اولین بار برای درمان آنژین صدری و هیپرتانسیون مورد استفاده قرار گرفتند. ابتدا کمی در مورد رسپتور β بحث می کنیم. اتصال اپی نفرین و نوراپی نفرین به رسپتورهای β باعث فسفریلاسیون کمپلکس پروتئین G در طرف سیتوپلاسمی غشاء سلولی می شود. تغییر در پروتئین G باعث می شود تا آدنیلات سیکلاز در سیتوپلاسم به CAMP تجزیه شود. در میوسیت، CAMP باعث تحریک پروتئین کیناز می شود که کانال های کلسیم را فسفریله می کند بنابراین باعث ورود کلسیم به داخل سلول شده و کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک آزاد می شود. این کلسیم مسئول فرآیند تحریک-انقباض میوسیت ها می باشد. سپس فسفو دی استراز ها، CAMP را هیدرولیز کرده و از اثرات رو به کاهش (Downstream) آن جلوگیری می کنند. چهار نوع رسپتور β وجود دارد :

$\beta 1$: اثر اینوتروپ و کرونوتروپ، افزایش ترشح رنین از کلیه ها، افزایش تولید زلالیه در چشم

$\beta 2$: اثر بر روی عروق، عضله، پانکراس، کبد، چربی، ریه، رحم / اثرات متابولیک

تحریک این رسپتور باعث لیپولیز، گلیکوژنولیز، افزایش ترشح انسولین، دیلاتاسیون برونشیا و آرتریول، افزایش تولید اسید لاکتیک و شیفت پتاسیم به داخل سلول می شود.

$\beta 3$: چربی (تحریک آن باعث لیپولیز می شود) (۱،۷)

$\beta 4$: خاصیت آگونیست نسبی دارد که تحت عنوان آدرنورسپتور $\beta 4$ مشهور قلبی نامیده می شود.

تقسیم بندی β -بلوکرها به شرح زیر می باشد :

$\beta 1$ بلوکر: آتنولول، متوپرولول، اسمولول، اسبوتولول، بتاکسولول، بیزوپرولول

آگونیست نسبی ($\beta 1$ ISA): اسبوتولول، کارودیلول، لابتالول، پیندولول، پن بوتولول، تیمولول (۱)

خاصیت تثبیت غشاء (membrane stabilization): اسبوتولول، بتاکسولول، پیندولول، پروپرانولول. این خاصیت باعث ایجاد اثرات کاردیوتوکسیسیته دارو بدنبال بلوک کانالهای سدیم می شود (۴،۷).

بلوک کننده کانال پتاسیم : سوتالول (طولانی شدن QT) وازودیلاتاسیون : لابتالول و کارودیلول (α , β بلوکر)، کارتئولول و نیبولول (β_1 بلوکر و خاصیت آزادسازی اکسید نیتریک)، بتاکسولول (بلوک کانال کلسیم)، سلی پرولول (آگونیست β_2) (۴) حلالیت بالایی در چربی دارند : پروپرانولول، کارودیلول، پن بوتولول، متوپرولول (نفوذ به CNS) فراهم زیستی (Bioavailability) خوراکی بالایی دارند : سوتالول، پیندولول، پن بوتولول، بتاکسولول، کارتئولول

خاصیت بالای اتصال به پروتئین های پلاسما را دارند: کارودیلول، پن بوتولول، پروپرانولول (سوتالول خاصیت اتصال به پروتئین را ندارد)

دفع کلیوی دارند: اسبوتولول، آتنولول، کارتئولول، نادولول، تیمولول، سوتالول، پیندولول، بقیه موارد دفع کبدی دارند. دفع اسمولول از طریق آنزیم استراز می باشد (۱). بعد از مصرف خوراکی سریعاً جذب می شوند و بعد از ۴-۱ ساعت در فرم آزاد رهش معمولی به حداکثر اثر خود می رسند. متابولیسم کبدی دارند (۹). بطور متوسط نیمه عمر ۶ ساعته دارند به جز در مورد اسمولول که حدود ۱۵ دقیقه است و بتاکسولول و نادولول که حدود ۲۰ ساعت است. حجم انتشار متفاوتی دارند. در آتنولول و سوتالول حجم انتشار کمتر از ۱ می باشد (۱). خاصیت اتصال به پروتئین پلاسمای کمی دارند (۹). به خاصیت آگونیست نسبی در β بلوکرها، فعالیت سمپاتومیمتیک درونی (ISA) گفته می شود که منجر به طبیعی شدن ضربان قلب و یا حتی تاکیکاردی می شود. این داروها خاصیت تثبیت غشاء را دارند و در گروه II آنتی آریتمی قرار دارند چون این داروها میزان CAMP را کاهش می دهند بنابراین نفوذ سدیم و کلسیم در حین فاز صفر پتانسیل عمل قلبی را مهار می کنند.

تداخل اثر داروها به صورت زیر است :

- ۱- داروهایی که متابولیسم کبدی را القاء می کنند متابولیسم بتاکسولول، بیزوپرولول، لابتالول، کارودیلول، متوپرولول، پن بوتولول، پروپرانولول را افزایش می دهند (مثل ضد تشنج و ضد سل)
- ۲- دفع β بلوکرهای با متابولیسم کلیوی با مصرف NSAIDs و مهار کننده های CoxII (بعلت نامعلوم) ، مختل می شود.

۳- ترکیب β بلوکر و CCBs حتی در دزهای درمانی می‌تواند هیپوتانسیون، برادیکاردی و حتی مرگ ایجاد کند.

۴- ترکیب β بلوکر با هیدرالازین باعث ایجاد هیپوتانسیون شدید و مهار تاکیکاردی رفلکسی می‌شود.

۵- ترکیب β بلوکر با کاتکولامین اگزوزن، MAOI، کوکائین و آمفتامین بعثت تحریک بیش از حد α -آدرنژیک می‌تواند باعث ایجاد هیپرتانسیون، ایسکمی قلبی و مغزی شوند (۱).

مسمومیت حاد: ارگان اولیه ای که در این مسمومیت تحت تاثیر قرار می‌گیرد سیستم قلبی-عروقی است (۲۵). تظاهرات شایع و کلاسیک مسمومیت بصورت هیپوتانسیون، برادیکاردی، هیپوگلیسمی و اختلال سطح هوشیاری (AMS) می‌باشد. عوارض جانبی در دزهای درمانی بصورت زیر است:

۱- کاردیوواسکولار: هیپوتانسیون، برادیکاردی، بلوک AV، آسیستول، هیپرتانسیون و تاکیکاردی (آگونیست نسبی)، PR طولانی، فاصله QT طولانی (سوتالول)، QRS پهن (تثبیت کننده های غشاء)، دیس ریتمی بطنی (تثبیت کننده های غشاء و سوتالول)، شوک

۲- CNS (محلول در چربی، تثبیت کننده غشاء): کاهش هوشیاری، تشنج، افسردگی، بی خوابی، سایکوز

۳- تنفسی: دیرشن تنفسی، برنکواسپاسم

۴- گوارشی: اسپاسم مری، ایسکمی مزانتر

۵- متابولیک: هیپوگلیسمی

۶- غیره: نارسایی کلیه (۱،۷)

سوتالول متفاوت از سایر داروهای این گروه است و می‌تواند با بلوک کانال پتاسیم، طولانی شدن Tdp، VT، VF، QT (شکل ۱۵۳) ایجاد کند و معمولاً سمیت تاخیری دارد (۲۵). مسمومیت CNS می‌تواند بدون ایجاد برادیکاردی، هیپوتانسیون و هیپوگلیسمی بوجود آید. سیانوز می‌تواند ایجاد شود. هیپوگلیسمی واضح و شدید در مسمومیت با β بلوکر بطور غیر مکرر دیده می‌شود. وجود سطح سرمی نرمال گلوکز در مسمومیت قابل ملاحظه با β بلوکرها باید هیپوگلیسمی نسبی در نظر گرفته شود. هیپوگلیسمی در اورمی، بچه ها و دیابتی ها شایع تر است. هیپرکالمی ممکن است سرخ تشخیصی مسمومیت با β بلوکرها باشد. برخلاف مسمومیت حاد، در افرادی که β بلوکر بطور مزمن مصرف می‌کنند ممکن است دزهای بسیار بالای β بلوکر راتحمل کنند. علت این است که مصرف مزمن باعث

افزایش رسپتورهای آدرنژیک می شود. در نتیجه با قطع دارو، حساسیت به کاتکول آمین ها افزایش می یابد.

تشخیص: روش های روتین جهت تعیین غلظت β بلوکر در سرم یا ادرار وجود ندارد. تعیین غلظت سرمی در فاز حاد کمک کننده نمی باشد اما می تواند جهت تایید تشخیص در مسمومیت های مشکوک به کار گرفته شود. تعیین غلظت سرمی داروهایی چون دیگوکسین باید انجام شود. در صورت مختل بودن علائم حیاتی، CXR و ABG باید انجام شود (۱).

تشخیص افتراقی های هیپوتانسیون و برادیکاردی شامل موارد زیر است:

- مسمومیت با CCBs (هیپرگلیسمی، افزایش لاکتات سرم)

- کلونیدین (شبیه اپیوئیدها)

- دیگوکسین (هیپرکالمی و افزایش سطح دیگوکسین سرم)

- گلیکوزیدهای قلبی گیاهی

- سیانید (اسیدوز متابولیک و افزایش لاکتات سرم)

- شوک

- کلروکین

- هیپنوتیک سdatیوها

- ارگانوفسفره (توکسیدروم موسکارینی)

- TCA

در هر بیمار با هیپوتانسیون و برادیکاردی و تشنج باید به مسمومیت با β بلوکرها شک کرد (۲۴).

درمان:

۱- اقدامات حمایتی (ABC): در همه بیماران علامتدار CXR و ABG انجام شود.

۲- آلودگی زدایی: AC تا ۲-۱ ساعت بعد از مصرف دارو تجویز شود. دادن آتروپین بصورت پروپیلکسی در حین اینتوباسیون یا گذاشتن NG ممکن است مفید باشد. در بیماران علامتدار تجویز MDAC جهت کاهش سیکل آنتروپاتیک توصیه شده است. در افرادی که ترکیبات مداوم رهش مصرف کرده اند قراردادن لوله NG یا OG و WBI با PEG (دز در بالغین ۲۰-۳۰ cc/kg/h و در بچه ها ۲۰-۱۰ cc/kg/h) باید مد نظر باشد (۱). همچنین انجام لاواژ ۲-۱ ساعت بعد از مصرف دارو در بیماران علامتدار با مسمومیت شدید توصیه می شود (۷،۲۵).

۳- پایش آزمایشگاهی : در تمامی بیماران مونیتورینگ مداوم قلبی و ECG اندیکاسیون دارد. پایش سریال پتاسیم و گلوکز خون توصیه شده است. تعیین سطح سرمی منیزیم بویژه در ترکیباتی که Tdp ایجاد می کنند، انجام شود.

۴- آنتی دوت ها : اغلب جهت درمان مسمومیت های متوسط - شدید و بیماران بدحال نیاز به درمان دارویی و فارماکولوژی ترکیبی می باشد (۱،۲۵).

الف- گلوکاگون : خط اول درمانی در مسمومیت های علامت دار است (۷). این دارو باعث افزایش ضربان، قدرت انقباض قلب، اندکس قلبی و فشار متوسط شریانی می شود بدون اینکه فشار پایان دیاستولی بطن چپ را تغییر بدهد. در درمان هیپوتانسیون از اپی نفرین یا ایزوپرنول موثرتر می باشد:

5-10 mg IV stat then 1.5 mg/h infusion : بالغین

50-150 µg/kg IV stat then 10-50 µg/kg/h : بچه ها

گلوکاکون در NS یا D5%W حل می شود چون ترکیب ساخته شده شامل ۲ mg فنل در ۱ mg گلوکاکون می باشد و ممکن است در دزهای بالای ۲۵ میلی گرم توکسیک باشد. شایع ترین عارضه گلوکاکون، تهوع و استفراغ است. سپس هیپرگلیسمی، بازگشت هیپوگلیسمی ناشی از ترشح انسولین از پانکراس، هیپوکالمی، سندرم استیون جانسون می تواند ایجاد شود. کنترااندیکاسیون مصرف آن شامل انسولینوما، فتوکروموسیتوما، افزایش حساسیت به گلوکاکون می باشد (۱).

ب- کلسیم : جهت درمان هیپوتانسیون مقاوم به درمان کاربرد دارد. CaCl_2 (۲-۱ گرم هر ۱۰-۵ دقیقه بصورت وریدی) یا گلوکونات کلسیم که بهتر است از راه رگ مرکزی (CV line) تجویز شوند. بیماران با مسمومیت شدید که دزهای متعدد کلسیم دریافت کرده اند باید ایتوبه شوند چون خطر دپرشن CNS و تنفسی ناشی از هیپرکلسمی وجود دارد (۱،۲۵).

ج- کاتکول آمین ها : در افراد با مسمومیت شدید بعنوان بخشی از درمان چند دارویی کاربرد دارد چون پاسخ درمانی به این ترکیبات زمانی که به تنهایی استفاده می شوند محدود و متفاوت است (۱). موثرترین آنها نوراپی نفرین است زیرا هم توانایی افزایش ضربان قلب و هم فشارخون را دارد (۲۵). دز این ترکیبات ۵-۴ برابر بیشتر از دوزاژ معمول می باشد.

د- مهار کننده فسفو دی استراز (Inamrinone یا Amrinone) : در مدل های حیوانی در ترکیب با گلوکاکون، فایده اضافه ای دیده نشده است. دز آن بصورت زیر است:

0.75 mg/kg IV Bolus >2-3 min then 5-10 µg/kg/min IV infusion

در صورت نیاز می‌توان دز بولوس را ۳۰ دقیقه بعد از شروع درمان تکرار کرد (۱). پس زمانی از این دارو استفاده می‌شود که گلوکاگون در دسترس نباشد (۲۵).

د- آتروپین : در درمان فایده متوسطی دارد.

۵- درمان تشنج و برنکواسپاسم : تشنج‌های مقاوم به گلوکز درمانی با بنزودیازپین‌ها، فنوباریتال و احتمالاً فنی توئین درمان شوند. درمان برنکواسپاسم شبیه آسم می‌باشد (۱).

۶- بی کربنات سدیم : در شرایط اسیدوز شدید و پهن شدن QRS بالای ۰/۱۲ ثانیه ثانویه به بلوک کانال سدیم از آن استفاده می‌شود (۲۵).

۷- HIE : هیپرانسولین-یوگلیسمی یک درمان مهم در این نوع مسمومیت است. انسولین استفاده گلوکز توسط میوکارد را تسهیل می‌کند و برخلاف گلوکاگون، اپی نفرین و کلسیم که استفاده از اسید چرب آزاد را تسهیل می‌کنند. در مقایسه با این داروها، انسولین باعث افزایش شانس زنده ماندن در مسمومیت شدید با β بلوکرها شده است (۷، ۱۶).

۸- درمانی‌های غیر دارویی : در صورت عدم پاسخ به درمان دارویی از TCP^1 یا TVP^2 استفاده شود، البته همیشه افزایش ضربان قلب باعث افزایش فشار خون نمی‌شود. در درمان Tdp ناشی از سوتالول نیز کاربرد دارد.

سایر درمان‌ها که در مسمومیت شدید کاربرد دارند شامل $IABPC^3$ ، Bypass و اکسیژن رسانی با کمک غشاء خارجی (extracorporeal membrane oxygenation) می‌باشند (۱).

۹- دفع : فقط سوتالول، آنتولول، آسبوتولول، نادولول به درمان با دیالیز پاسخ می‌دهند چون حجم انتشار کم و اتصال کم به پروتئین‌های پلاسما دارند.

اهداف درمانی شامل EF کمتر از ۵۰٪، QRS کمتر از ۰/۱۲ ثانیه، ضربان قلب بیشتر از ۶۰ در دقیقه، فشارخون سیستولیک بالای ۹۰ میلی‌متر جیوه، خروجی ادراری بیشتر از ۱-۲ cc/kg/h ۱-۲ هوشیاری کامل هستند (۲۵).

مسمومیت با سوتالول : این بیماران ممکن است با هیپرتانسیون و تاکیکاردی مراجعه کنند. اگر اختلال عملکرد ارگانها وجود ندارد فقط مونیتورینگ بیمارستانی انجام شود. در صورت وجود سمیت ارگان‌ها

1- Transcutaneous Pacig

2- Transvenous Pacig

3- Intra-Aortic Balloon Pump Couterpulsation

از ترکیبات کوتاه اثر مثل اسمولول و نیتروپروساید استفاده شود. درمان تاکی آریتمی های بطنی ناشی از سوتالول شامل تجویز منیزیم، فنی توئین، لیدوکائین، پیس میکر و ایزوپروترونول می باشد(۱).

ترخیص: تمامی بیماران علامتدار و یا بیمارانی که سوتالول مصرف کرده اند بستری شوند. بیماران با علائم قابل ملاحظه مسمومیت همچون اختلال سطح هوشیاری، هیپوتانسیون و برادیکاردی و دیس ریتمی ها باید در ICU بستری شوند. بیماران بدون علامتی که مواد مداوم رهش مصرف نکرده اند و ECG و علائم حیاتی نرمال دارند حداقل ۶ ساعت تحت نظر باشند. بیمارانی که ترکیبات مداوم رهش مصرف کرده اند حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر باشند(۱،۲۵). ترخیص بیماران مسمومیت با سوتالول بستگی به فاصله QTc دارد (۷) ولی بهتر است بعثت خطر بروز دیس ریتمی تاخیری حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر باشند(۴). میزان مورتالیتی حدود ۲۶ درصد است. ۴۰-۳۰ درصد از بیماران مسمومیت بدون علامت دارند. اکثر مرگ و میرها درخانه اتفاق می افتند پس اگر بیمار زنده به اورژانس مراجعه کرد و درمان مناسب سریعاً شروع شود پُرگنوز خوب است. تلاش در جهت انجام احیاء طولانی مدت بعد از مسمومیت با β بلوکرها توصیه شده است(۱).

گلیکوزیدهای دیژیتال (Digitalis Glucosides)

برای اولین بار اثرات درمانی دیژیتال‌ها در برگ‌های گیاه انگشتانه (Foxglove) که حاوی ترکیبات دیژیتال است دیده شد. سایر منابع آنها شامل خرزهره (Oleander)، زنبق دره (lily of valley)، سکویل قرمز (Red squill)، شاهدانه هندی (dogbane) می باشد (۷). اندکس درمانی دارو، باریک می باشد یعنی برای رسیدن به حداکثر اثر درمانی، ۶۰٪-۴۰٪ دز کشنده نیاز می باشد. میزان مورتالیتی در موارد مصرف مزمن معلوم نیست ولی در مسمومیت حاد ۲۵٪ است (۱).

روش مسمومیت: خوراکی، وریدی

اشکال دارویی :

Digoxin : Tablet 0.25 mg

Ampule 0.5 mg /2cc

Elixir 0.05 mg/ml

Digitoxin : Ampule 0.1, 0.25 mg/cc (۲۴)

فارماکوکینتیک : به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شود. حداکثر غلظت پلاسمایی در چند دقیقه اول پس از تزریق وریدی و ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می شود (۷). عملکرد دارو به غلظت بافتی آن بستگی دارد که نسبتاً در مقایسه با غلظت سرمی ثابت است. محل ذخیره اصلی دارو در بدن، عضلات اسکلتی می باشد. دیگوکسین، ۷۵-۵۵٪ موارد قدرت جذب دارد. ۳۰٪ از راه ادرار و ۳٪ از راه مدفوع دفع می شود. حدود ۷٪ سیکل آنتروهپاتیک دارد. ۲۵٪ قابلیت اتصال به پروتئین پلاسما و نیمه عمر ۳۶ ساعت با کلیانس کلیوی دارد. فرم شربت تا ۱۰۰٪ و فرم قرص تا ۷۵٪ قدرت جذب دارد. دیژیتوکسین، ۹۰-۱۰۰٪ قدرت جذب دارد. ۲۰٪ از راه ادرار و ۲٪ از راه مدفوع دفع می شود. ۲۶٪ سیکل آنتروهپاتیک دارد. ۹۵٪ قابلیت اتصال به پروتئین پلاسما، نیمه عمر ۷ روزه و کلیانس کبدی دارد (۱). حجم انتشار دیگوکسین ۸-۶ L/kg و دیژیتوکسین ۶ L/kg است. دیگوکسین بمراتب قوی تر از دیژیتوکسین است (۲، ۲۴).

مکانیسم اثر : دیژیتال‌ها به جایگاه گیرنده خاصی بر روی غشاء سلولی قلبی متصل شده و با غیرفعال کردن پمپ $Na^+/K^+ ATPase$ عمل می کنند که در نتیجه به افزایش سدیم و داخل سلولی منجر می شود. افزایش سدیم نیروی مبادله سدیم - کلسیم را تغییر می دهد، به نحوی که کلسیم کمتری از سلول خارج می شود. کلسیم افزایش یافته داخل سلولی در رتیکولوم سارکوپلاسمیک ذخیره می شود و به هنگام آزاد شدن قدرت انقباضی را افزایش می دهد. همچنین موجب افزایش توان پاراسمپاتیک (واگ)

و کاهش هدایت از طریق گره AV می‌گردند. در دزهای سمی این اثرات موجب برادیکاردی می‌شود. کندی هدایت در سیستم الکتریکی به همراه کوتاه شدن دوره تحریک ناپذیری میوکارد موجب افزایش خودکاری (automaticity) می‌گردد. افزایش کلسیم داخل سلولی موجب تاخیر مرحله پس از دپلاریزاسیون (after depolarization) می‌گردد که به شروع آریتمی‌ها ختم می‌شود (۴،۷). دیژیتوکسین (غیر قطبی) تحت متابولیسم هیدروکسیلاسیون می‌تواند به دیگوکسین (قطبی) تبدیل شود. دیگوکسین اثر اینوتروپ مثبت و کرونوتروپ منفی دارد. دیژیتال‌ها، زمان تحریک ناپذیری سلول‌های دهلیزی و بطنی را کاهش می‌دهند و به این ترتیب پتانسیل عمل را افزایش می‌دهند. این عملکرد باعث بهبود هدایت در عضلات می‌شود، همچنان که در کوتاه شدن فاصله QT نشان داده شده است. همین مکانیسم برای افزایش سرعت دهلیز در فیبریلاسیون دهلیزی صادق است. دیژیتال‌ها، سرعت دپلاریزاسیون گره SA را کاهش می‌دهند. همچنین در گره AV و هیس زمان تحریک ناپذیری را افزایش می‌دهند. اثرات روی گره AV با تون واگ رابطه‌ای ندارد ولی با اثر روی فاز صفر، سرعت هدایت را کاهش می‌دهند. با مهار پمپ Na^+/K^+ ATPase و افزایش داخل سلولی Na^+ ، فاز ۴ دپلاریزاسیون در همه بافت‌های قلبی به جز گره SA افزایش می‌یابد. این امر منجر به ظهور پیس میکرهای جدید و پنهانی و افزایش اتوماتیسمی می‌شود. همچنین با نفوذ Na^+ به داخل سلول، آستانه پتانسیل استراحت غشاء را کاهش می‌دهد و باعث افزایش تحریک پذیری می‌شود. نفوذ Na^+ به داخل سلول همچنین باعث ایجاد پتانسیل تاخیری بعدی، نوسان در پتانسیل ترانس ممبران و ایجاد ریپلاریزاسیون کامل غشاء می‌شود. این مرحله اساس ایجاد آریتمی ناشی از دیژیتال‌ها می‌باشد. مهمترین و خطرناک‌ترین تداخل اثر دیگوکسین با داروهای آنتی آریتمی می‌باشد. کینیدین در ۹۰٪ بیماران باعث افزایش سطح خونی دیگوکسین می‌شود. آمبودرون نیز باعث افزایش می‌شود ولی پروکائین آمید، دی‌زوپیرامید، مگزلیتین و فلکائینید باعث افزایش غلظت سرمی دیگوکسین نمی‌شوند. وراپامیل، ایندومتاسین و اسپرونولاکتون نیز سطح سرمی دیگوکسین را افزایش می‌دهند (۱).

کاربرد بالینی: فیبریلاسیون دهلیزی، نارسائی حاد قلبی (CHF)

عوامل مستعد کننده مسمومیت:

- ۱- کاهش حجم انتشار: نارسایی بطنی، شوک
- ۲- کاهش حذف: بیماری کلیوی، کاهش جریان خون کلیوی، کاهش متابولیسم، درمان آنتی بیوتیکی

۳- افزایش حساسیت : هیپوکسمی، سن بالا، هیپوکالمی، هیپومنیزیمی، هیپوکلسمی، بیماریهای قلبی شدید، COPD^۱، بیماری های کبدی، هیپوتیروئیدی

۴- تداخل دارویی : کینیدین، پروکائین آمید، β بلوکرها، بلوک کننده کانال کلسیم، آمیودارون، اسپیرولاکتون، ایندومتاسین، کلاریترومایسین، اریترومایسین (۲۵)

تداخل اثر دارویی دیگوکسین:

۱- باعث کاهش جذب می شوند : آنتی اسید، کلستیرامین، سبوس (Bran)، نئومایسین، سولفاسالازین، سالیسیلات، سیتوتوکسیک

۲- باعث افزایش جذب می شوند : آنتی کلینرژیک، اریترومایسین، تتراسایکلین

۳- باعث مهار اتصال به پروتئین های پلاسما می شوند : وارفارین، پرازوسین، فنیل بوتازون، فنوباربیتال، کلوفبرات

۴- باعث افزایش دفع کلیوی می شوند : نیتروپروساید، لوودوپا، هیدرالازین

۵- باعث کاهش کلیرانس خارج کلیوی می شوند : دیلتیازم، وراپامیل، کینیدین

۶- باعث کاهش حجم انتشار می شوند : کینیدین

۷- باعث افزایش غلظت سرمی دیژیتال ها می شوند : آمیودارون، آسپرین، دیلتیازم، بروفن، ایندومتاسین، آدالات، دیلتیازم، پروپافنون، فلکانید

فاکتورهایی که فرد را به مسمومیت با دیگوکسین مستعد می کنند:

۱- فاکتورهای وابسته به بیمار : سن بالا، بیماری شدید قلبی، میوکاردیت، جراحی اخیر قلبی، نارسایی کلیه، کوکوروبولمونل، همودیالیز، هیپوتیروئیدی، آمیلوئیدوز، آنوکسی، سکت قلبی (MI^۲)، سکت مغزی (CVA^۳)

۲- اختلالات الکترولیت : هیپوکالمی، هیپرناترمی، هیپرکلسمی، هیپومنیزیمی، آلكالوز

۳- دارو : دیورتیک، کینیدین، وراپامیل، آمیودارون، استروئید، رزپرین، کاتکول آمین، سیکلوسپورین (۱)

1- Chronic obstructive pulmonary disease

2- Myocardial Infarction

3- Cerebral Vascular Accident (stroke)

مسمومیت بالینی : مسمومیت با دیژیتال‌ها ناشی از اثر دارو روی پتانسیل ترانس ممبران و جریان‌های یونی سلول‌های قلبی (اثرات مستقیم) و اثرات روی سیستم اتونوم (ANS) (غیر مستقیم) می‌باشد. در اغلب موارد علائم گوارشی اولین علائم بالینی مسمومیت می‌باشند (۱).

الف- حاد : در نتیجه مصرف تصادفی و یا عمدی ایجاد می‌شود. ممکن است قبل از شروع علائم یک دوره چندساعته بدون علامت وجود داشته باشد.

اثرات گوارشی : تهوع و استفراغ، درد شکمی، اسهال

اثرات CNS : سردرد، سیاهی رفتن چشمها، گیجی و کوما (۷)

اثرات قلبی : حضور یک بیماری قلبی فرد را مستعد به آریتمی‌های کشنده می‌کند. هیچ آریتمی پاتوگنومونیک در مسمومیت با دیگوکسین وجود ندارد. کاهش هدایت گره‌های SA و AV رخ می‌دهد و دوره تحریک ناپذیری گره طولانی می‌شود. علت آن افزایش تون واگ است. در شروع مسمومیت، افزایش توان واگ موجب آریتمی‌های قلبی می‌شود که عمدتاً برادیکاردی یا آریتمی فوق بطنی با بلوک گره AV می‌باشد، البته آریتمی بطنی کشنده ممکن است در هر زمانی بعد از مصرف مقادیر زیاد اتفاق بیفتد (۱). شایع‌ترین دیس ریتمی انقباض زودرس بطنی (PVB^*) (شکل ۱۵۴) است ولی دیس ریتمی نادر و اختصاصی تاکیکاردی بطنی (VT^*) دو طرفه ($Bidirectional$) (شکل ۱۵۵) می‌باشد (۲۵).

در این مسمومیت همه انواع بلوک‌ها مشاهده می‌شوند:

۱- تحریک کننده ($Excitant$) :

- انقباض زودرس دهلیزی (PAB^*) (شکل ۱۵۶)
- تاکیکاردی دهلیزی (AT^*) (شکل ۱۵۷)
- انقباض زودرس جانکشنال (PJB^*) (شکل ۱۵۸)
- انقباض زودرس بطنی (PVB)
- ریتم جانکشنال تشدید یافته (AJR^*) (شکل ۱۵۹)

-
- 1- Autonomic nervous system
 - 2- Premature ventricular beat
 - 3- Ventricular Tachycardia
 - 4- Premature Atrial Beat
 - 5- Atrial Tachycardia
 - 6- Premature Junctional Beat
 - 7- Accelerated Junctional Rhythm

- تکیکاردی بطنی (VT)

- فیبریلاسیون بطنی (VF^۱)

- فیبریلاسیون (شکل ۱۶۰) و فلوتر دهلیزی (شکل ۱۶۱) (نادر)

۲- مهار کننده ها (Suppressant) :

- برادیکاردی سینوسی

- بلوک گرهای AV (شکل ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵) و SA (شکل ۱۶۶، ۱۶۷)

- بلوک شاخه ای (BBB^۲) (شکل ۱۶۸، ۱۶۹)

- احتمال ایجاد بلوک AV نوع دوم (Mobitz II) زیر سوال است.

۳- مختلط (Mixed) :

- بلوک AT + AV

- برادیکاردی سینوسی + تکیکاردی جانکشنال (JT^۳) (شکل ۱۷۰)

- PJB + بلوک ونکباخ (بلوک درجه ۲ گره AV نوع ۱)

- منظم شدن ریتم بطنی با فیبریلاسیون دهلیزی

- علت احتمالی تاکی آریتمی ها، مکانیسم ورود مجدد (Re-entry) می باشد (۱).

اختلالات الکترولیت : هیپرکالمی.

مسمومیت حاد به طور مستقیم با هیپرکالمی رابطه دارد ولی به طور ضعیف با سطح سرمی دیگوکسین در ارتباط است (۲۵). هیپرکالمی بطور قابل ملاحظه ای با شدت و مورتالیتی مسمومیت با دیگوکسین رابطه دارد که در پتاسیم بالای ۴/۵ دیده می شود. این احتمال در پتاسیم بالای ۶/۴ به ۱۰۰٪ می رسد (۱).

سطح سرمی : سطح سرمی دیگوکسین به طور مشخص بالاست.

ب - مزمن : بیشتر موارد در افراد مسنی که مشکل قلبی دارند و دیگوکسین و دیورتیک مصرف می کنند دیده می شود. ممکن است این افراد دارای نارسایی کلیوی نیز باشند.

اثرات گوارشی : تهوع ، استفراغ، اسهال و درد شکمی

1-Ventricular Fibrillation

2-Bundle branch block

3-Junctional Tachycardia

اثرات CNS : خستگی، ضعف، گیجی، دلیریوم و کوما

اثرات قلبی : تقریباً هر نوع آریتمی بطنی و فوق بطنی می تواند ایجاد شود ولی آریتمی بطنی در مسمومیت مزمن شایع تر از نوع حاد می باشد.

اختلالات الکترولیتی : سطح سرمی پتاسیم طبیعی و یا کمی کاهش یافته است اما ممکن است در صورت وجود نارسایی کلیه افزایش یابد. هیپومنیزیمی نیز دیده می شود.

سطح سرمی : سطح سرمی دیگوکسین در حد درمانی و یا مقدار ناچیزی افزایش می یابد. پس سطح سرمی دیگوکسین شاخص دقیقی از مسمومیت نیست.

تشخیص افتراقی : داروهای بلوک کننده کانال کلسیم، β بلوکرها، ضد آریتمی های کلاس IA ، کلونیدین، ارگانوفسفره و گیاهان کاردیوتوکسیک، بیماری گره سینوسی (۲۵) یافته های آزمایشگاهی :

۱- سطح سرمی دارو : اندازه گیری غلظت سرمی دیگوکسین سنگ بنای تشخیص مسمومیت با دیگوکسین است. میزان نرمال برای دیژیتوکسین ng/cc ۱۰-۳۰ می باشد. نتایج مثبت کاذب شامل اسپرونولاکتون، هیپرلی روبینمی، نارسائی مزمن کلیوی است (۱).

سطح درمانی دیگوکسین ng/cc ۰/۵-۲ می باشد. سطح سرمی دیگوکسین در مسمومیت حاد و مزمن باید تفسیر شود و به تنهایی شاخص دقیقی برای تعیین وجود یا عدم وجود مسمومیت نمی باشد. در مسمومیت حاد، میزان دارو در پلاسما بالاست و سپس به آهستگی به داخل بافت ها توزیع می گردد. از این رو سطح دیگوکسین بالا با علائم و نشانه های بالینی مسمومیت همراه نیست. پس بیشترین ارزش سطح سرمی بعد از گذشت ۶ ساعت از زمان مصرف می باشد. در بیمارانی که شواهدی مبنی بر مصرف مزمن دیژیتال دارند سطح درمانی رد کننده مسمومیت نیست بویژه زمانی که عوامل مستعد کننده وجود دارند. برعکس، سطح بالاتر از محدوده نرمال همیشه باعث علائم نمی گردد.

۲- سطح سرمی پتاسیم : در مسمومیت حاد پمپ Na^+/K^+ ATPase باعث افزایش قابل توجه سطح پتاسیم سرم می شود. سطح سرمی پتاسیم شاخص بهتری از مسمومیت ارگانهای انتهایی (end-organ) و شاخص پیش آگهی دهنده بهتری از سطح سرمی دیگوکسین می باشد. در افرادی که دچار مسمومیت مزمن هستند هیپرکالمی کمتر شایع است.

۳- ارزیابی وضعیت اکسیژن، آب و الکترولیت

۴- پایش الکتروکاردیوگرافی (۲۵)

بطور کلی مسمومیت حاد و مزمن خصوصیات زیر را دارند :

حاد :

- ۱- مرگ و میر بیشتر است
- ۲- سطح سرمی پتاسیم پایین یا نرمال است
- ۳- دیس ریتمی بطنی شایع تر است
- ۴- در افراد پیر بیشتر است
- ۵- اغلب نیاز به Fab می باشد
- ۶- بیماری زمینه ای قلبی مرگ و میر را افزایش می دهد

مزمن :

- ۱- مرگ و میر کمتر است
- ۲- سطح سرمی پتاسیم بالا یا نرمال است
- ۳- برادیکاردی و بلوک AV شایع تر است
- ۴- در افراد جوان بیشتر است
- ۵- اغلب بدون Fab بهبود می یابند
- ۶- فقدان بیماری قلبی مرگ و میر را کاهش می دهد(۹)

درمان :

الف - بدون علامت : در این افراد باید منتظر عوارض کشنده دارو بود.

- ۱- آلودگی زدایی گوارشی : ذغال فعال تک دز (۱ gr/kg) بدون سوربیتول و بدون انجام لاواژ معده به علت تحریک واگ و خطر آسیبستول. در صورتی که به انجام آن نیاز شد قبل از انجام تجویز آتروپین توصیه می شود(۲۵). بیشترین ارزش شارکول در ۲ ساعت اول مسمومیت حاد است(۱).
- ۲- Fab (Fab fragments) : آماده بالای سر بیمار باشد.

ب- بیماران علامتدار :

- ۱- انجام اقدامات حیاتی پایه (ABC) + مونیتورینگ مداوم قلبی + رد سایر علل تغییر سطح هوشیاری
- ۲- برادی کاردی : آتروپین (۲-۰/۵ mg/IV)، پیس میکر، Fab در صورت نبود Fab از پیس میکر استفاده شود(۱).

۳- آریتمی های بطنی : Fab، سولفات منیزیم ($2-4 \text{ g/IV}$)، لیدوکائین (1 mg/kg)، فوس فنی توئین (fosphenytoin) با دز (15 mg PE/kg) با سرعت (150 mg PE/min)، لیدوکائین و فنی توئین خودکاری بطنی را سرکوب کرده و موجب افزایش آستانه فیبریلاسیون می شوند. به علت توانایی فنی توئین در تسریع هدایت گره AV گروهی از پزشکان از آن به عنوان داروی انتخابی برای آریتمی های ناشی از دیژیتال استفاده می کنند. مصرف داروهای ضد آریتمی گروه IA مانند کینیدین و پروکائین آمید به علت تضعیف هدایت گره AV که به نوبه خود باعث تشدید مسمومیت قلبی ناشی از دیژیتال می شود، کتراندیکه است (۲۵). امروزه درمان با آنتی دوت، خط اول درمانی برای مسمومیت با دیژیتال ها می باشد و کاربرد آنتی آریتمی ها کمتر است (۱).

۴- شوک الکتریکی : ممکن است شوک الکتریکی موجب فیبریلاسیون بطنی غیر معمول شود. از این رو، این آخرین اقدام تلقی می گردد. در صورت لزوم دادن شوک با انرژی پایین ($10-25 \text{ J}$) انجام می گیرد (۲۵). پس در آریتمی های تهدید کننده حیات با کمترین سطح انرژی شوک کاربرد دارد و فقط زمانی استفاده شود که درمان با Fab سریعاً در دسترس نباشد (۱).

۵- ایست قلبی : پروتکل ACLS، Fab (در صورتی که مقدار ماده مصرفی مشخص نباشد ۱۰-۵ ویا بصورت بولوس وریدی تجویز می گردد) (۲۵)

۶- هیپرکالمی : انسولین - گلوکز، بیکربنات سدیم، استفاده از رزین جذب کننده پتاسیم، قطعات Fab در عدم پاسخ به درمان. به علت تشدید مسمومیت قلبی از گلوکونات کلسیم و یا کلراید کلسیم نباید استفاده کرد (۲۵). البته در شرایطی که Fab در دسترس نباشد احتمالاً باید مدنظر باشد (۱).

۷- هیپومنیزیمی : ارزیابی وضعیت کلیه، سولفات منیزیم ($2-4 \text{ g/IV}$) (۲۵)

۸- اصلاح هیپوکالمی و دهیدراتاسیون در مسمومیت مزمن (۱)

۹- آلودگی زدایی گوارشی : ذغال فعال (1 gr/kg) و سپس 0.5 gr/kg هر ۶-۴ ساعت تا ۴ دز بعثت سیکل آنتروانتریک و آنتروپاتیک در مسمومیت حاد تکرار شود (۴). گرچه بعضی از منابع استفاده از دزهای مکرر شارکول در مسمومیت حاد و مزمن و حتی تک دز آن را در مسمومیت مزمن مناسب نمی دانند (۱).

آنتی بادی Fab ویژه دیگوکسین (Digoxin-Specific Fab) :

این آنتی بادی ها (Digifab) از آنتی بادی های IgG گاوی مشتق شده اند (۴).

Parenteral : 38-40 mg per vial purified Lyophilized digoxin-immune

اندیکاسیون‌ها:

- ۱- آریتمی‌های بطنی و برادیکاردی‌هایی که از نظر همودینامیک اهمیت دارند ($HR < 40/min$) و به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند
 - ۲- هیپرکالمی بیشتر از 5.5 meq/L همراه با سطح سمی دیژیتال
 - ۳- آسیتول (۲۵)
 - ۴- سطح سرمی دیگوکسین بالای 1.5 ng/cc در هر زمان یا بالای ۱۰ حدود ۶ ساعت بعد از خوردن دارو
 - ۵- خوردن دارو 10 mg در بالغین و 4 mg در بچه‌ها
 - ۶- بالا بودن سطح مزمن دارو همراه با دیس ریتمی، علائم گوارشی یا AMS. (۳۲)
- در بیماران با مسمومیت تهدید کننده حیات، بلافاصله خنثی کردن با مولار یکسان (equimolar) انجام شود که شامل این موارد است:
- آسیتول، آریتمی بطنی (VF/VT)، پتاسیم سرمی بالای ۵، برادیکاری کمتر از ۴۰ در دقیقه (بعد از انفوزیون آتروپین)
- در بیماران با مسمومیت شدید و یا با ریسک فاکتورهای با پیش آگهی بد، خنثی کردن نصف مولار (Semimolar) انجام شود که شامل این موارد است: سن بالای ۵۵، بیماری قلبی، برادیکاردی کمتر از ۶۰، بلوک AV یا SA درجه دو یا سه، پتاسیم سرمی بالای ۴/۵
- دز تجربی (empiric) در مسمومیت حاد، ۲۰ ویال (760 mg) Digibind در اکثر مسمومیت‌های تهدید کننده حیات در بچه‌ها و بالغین توصیه شده است. پزشک باید ابتدا ۱۰ ویال تجویز کند و سپس پاسخ بیمار را تحت نظر بگیرد و اگر از نظر بالینی اندیکاسیون داشت، ۱۰ ویال دیگر تجویز کند (۱، ۳۲).
- در مسمومیت مزمن در بالغین، تجویز ۳-۶ ویال (228 mg) کافی است. در بچه‌های کوچک و نوزادان (وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم)، تجویز ۲-۱ ویال کافی است (۳۲).
- مهمترین کمک در درمان مسمومیت با دیژیتال، پیشگیری بوسیله آموزش دادن به بیماران است. تشخیص سریع، مهم است. Fab بعنوان اولین خط درمانی می‌باشد. سطح سرمی دیگوکسین بالا را نباید بعنوان تنها اندیکاسیون استفاده از Fab تلقی کرد.

دز Fab بر اساس تخمین بار توتال دیگوکسین بدن می باشد که این بار از طریق سطح سرمی دیگوکسین و یا دز تخمینی مصرفی محاسبه می شود :

$$\text{Total Body Load (TBL)} = 0.8 \times (\text{mg}) \text{ مقدار خورده شده}$$

OR

$$\text{TBL} = (\text{ng/cc}) \text{ سطح سرمی دیگوکسین} \times 0.0056 \text{ L/kg} \times \text{وزن (kg)}$$

هر ویال ۴۰ میلی گرمی Fab به ۰/۶ میلی گرم دیگوکسین متصل می شود:

$$\text{Digibind} = \text{TBL} / 0.6 \text{ تعداد ویالهای مورد نیاز}$$

$$\text{DigiFab} = \text{TBL} / 0.5 \text{ تعداد ویالهای مورد نیاز}$$

$$100 / \text{وزن} \times \text{سطح سرمی} = \text{تعداد ویال های مورد نیاز}$$

قطعات Fab بصورت وریدی و با فیلتر $0.22 \mu\text{m}$ در طی ۳۰ دقیقه تجویز می شود، به جز در ایست قلبی که بولوس تجویز می شود (۲۵). پس سرعت تجویز Fab در موارد تهدید کننده حیات، چند دقیقه و بیش از یکساعت در موارد تجویز پروفیلاکسی می باشد. بهبود علائم بعد از تجویز Fab سریع رخ می دهد. اصلاح پتاسیم در ۷۵٪ موارد در عرض یکساعت رخ می دهد (۱). چند دقیقه بعد از تجویز آنتی بادی ، سطح دیگوکسین آزاد به صفر می رسد اما سطح توتال دیگوکسین سرم متصل شده به قطعات Fab. ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می یابد (۲۵). بنابراین بعد از تجویز آنتی بادی Fab ، سطح سرمی دیگوکسین با تابلوی بالینی ارتباط ندارد زیرا اکثر آزمایشگاه ها مجموع دیگوکسین آزاد و متصل شده را اندازه گیری می کنند (۱). مجموعه Fab-Digoxin از راه ادرار حذف می شود. در مواردی که نارسایی کلیه وجود دارد مجموعه مذکور برای دوره طولانی در جریان خون باقی می ماند. در بیماران با نارسایی کلیه بعد از ۱۰ روز تجویز قطعه Fab، مسمومیت می تواند عود کند گرچه پلاسمافرز ممکن است موثر باشد ولی همودیالیز حذف Fab-Digoxin را افزایش نمی دهد (۲۵). در حین تجویز Fab باید علائم حیاتی، ECG و پایش پتاسیم که بعنوان روش های ارزیابی کارآیی درمان هستند، چک شوند. کنتراندیکاسیون Fab شامل سابقه قلبی آلرژیک بعد از تجویز Fab می باشد. عوارض جانبی Fab نادر و شامل موارد زیر هستند :

- ۱- تشدید CHF که به درمان دیگوکسین مقاوم بوده است
- ۲- حساسیت حاد و ملایم مانند راش، فلاشینگ، تورم صورت
- ۳- هیپوکالمی بیش از حد کاهش یافته (Overshoot Hypokalemia)
- ۴- افزایش پاسخ بطنی به فیبریلاسیون دهلیزی

۵- در افرادی که جهت حمایت اینوتروپیک به دیگوکسین وابسته هستند شوک کاردیوژنیک گزارش شده است (۱).

ترخیص: بیماران با علائم مسمومیت و یا شرح حال از مصرف دز زیاد به ویژه عوامل همراه که موجب افزایش استعداد مسمومیت می شوند باید برای پایش و تحت نظر بودن بستری شوند. بستری در ICU و ارزیابی های مکرر برای هر بیماری که نشانه های مسمومیت را بروز کند نیاز است. مسمومیت ممکن است تا چند ساعت بعد از مصرف حاد بروز نکند بنابراین تحت نظر بودن طولانی (۱۲ ساعت) لازم است. در هر بیماری که آنتی بادی Fab تجویز شده باید ۲۴ ساعت در ICU تحت نظر باشد. فردی که به طور تصادفی دچار مسمومیت شده و علامت دار نباشد بعد از ۱۲ ساعت می توان وی را ترخیص کرد. تمام بیماران که با قصد خودکشی اقدام به مصرف دیگوکسین کرده اند باید قبل از ترخیص تحت ارزیابی روانپزشکی قرار گیرند (۲۵).

داروهای ضد فشار خون

فشار خون یکی از شایعترین بیماری‌هاست و شیوع مصرف بیش از حد سهوی یا عمدی این داروها بسیار بالاست. درمان اولیه بیمارانی که دچار مسمومیت حاد داروهای ضد فشار خون شده‌اند نسبتاً یکسان است. کنترل و مراقبت از راه هوایی، تنفس و گردش خون (ABC)، اولین اقدام است. اگر تغییر در وضعیت هوشیاری رخ بدهد گلوکز و نالوکسان باید تجویز شود. در صورت نبود منع مصرف، هیپوتانسیون ناشی از داروهای ضد فشار خون را باید با دادن مایع از جمله نرمال سالین و یا رینگرلاکتات درمان کرد. در بیشتر بالغین درمان اولیه شامل تجویز ۵۰۰ ml و یا ۱۰-۲۰ ml/kg ظرف ۱۰ تا ۱۵ دقیقه به صورت بولوس می‌باشد. در صورتی که با وجود تجویز مایع هیپوتانسیون کماکان پایدار باشد استفاده از وازوپرسورها ممکن است نیاز باشد. در بیشتر موارد دوپامین وازوپرسور انتخابی است. اقدامات حمایتی و پایش مناسب باید در صورت امکان به سرعت انجام گیرد. ذغال فعال در بیشتر موارد اندیکاسیون دارد، اما آلودگی زدایی فقط در بیماران خاص باید انجام گیرد. مراقبت از بیمارانی که دچار مسمومیت با داروهای ضد فشار خون شده‌اند به ندرت به سطح سرمی دارو وابسته است و به جای آن بر پایش علائم بالینی استوار است (۷، ۸).

دیورتیک‌ها (Diuretics) : شایعترین داروهای ضد فشار خون مورد استفاده هستند زیرا به عنوان خط اول درمان توصیه می‌شوند (۱).

الف- دیورتیک‌های تiazیدی (Thiazide Diuretics)

نام و اشکال دارویی :

Chlorothiazide : Tablet 250,600 mg ,Suspension 250 mg/5ml

Chlorthalidone : Tablet 15,25,50,100 mg

Hydrochlorothiazide : Tablet 25,50,100 mg, Suspension 10,100 mg/ml

Indapamide : Tablet 1.25,2.5 mg

Metolazone : Tablet 0.5 mg (Mykrox) / 2.5 ,5,10 mg (Zaroxolyn)

فارماکوکینتیک : تمام داروهای این گروه بعد از مصرف خوراکی جذب می‌شوند. نیمه عمر ۲-۵/۰ ساعته دارند (۲).

مکانیسم اثر : این دارو با مهار کردن بازجذب سدیم و کلر در توبول دیستال فعالیت می‌کند که در نتیجه آن دفع زیاد آب و الکترولیت‌های ضروری مانند پتاسیم و بیکربنات ایجاد می‌شود. همچنین این داروها

موجب هیپرکلسمی و احتباس کلسیم و هیپوولمی می شوند. در دوزهای بالاتر می توانند مشابه مهار کننده های کربنیک آنهیدراز عمل کنند. احتمال ایجاد هیپراوریسمی وجود دارد (۷،۲۵).

کاربرد بالینی: هیپرتانسیون، درمان دراز مدت وضعیت های ادماتو مثل نارسایی احتقانی قلب (۲)
مسمومیت بالینی:

- قلبی-عروقی: هیپوتانسیون یا هیپوتانسیون وضعیتی، تاکی کاردی، دیس ریتمی قلبی ناشی از اختلال الکترولیت ها

- عصبی: دپرفشن CNS، تشنج

- متابولیک: هیپوکالمی (کرامپ عضلانی، ضعف، آریتمی)، هیپوناترمی، هیپرگلیسمی، هیپرکلسمی، هیپومنیزیمی، هیپریوریسمی، آکالوز متابولیک (۱،۷)

در صورت ایجاد هیپوناترمی کمتر از 120 meq/lit علائم تهوع و استفراغ، کنفوزیون، تشنج یا کوما دیده می شود (۴).

- متفرقه: تهوع و استفراغ، درد شکمی، بی اشتهایی، راش، خارش، لکوپنی، پانکراتیت، ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک (۱،۷)

در نیمی از افراد پیری که تیازید مصرف می کنند سدیم کمتر از 135 mg/dl مشاهده می شود (۱).
درمان: تجویز نرمال سالین درمان مناسب هیپوولمی، هیپوناترمی و آکالوز می باشد. استفاده از وازوپرسورها به ندرت برای درمان هیپوتانسیون به کار می رود. جایگزینی پتاسیم باید به سرعت شروع شود و در طول درمان باید عملکرد کلیوی ارزیابی و پایش شود تا از ایجاد هیپرکالمی یا تروژنیک در نارسایی کلیوی حاد و مزمن جلوگیری شود (۷). تجویز شارکول بلافاصله بعد از خوردن توصیه شده است (۱).

اندیکاسیون های بستری: آریتمی، هیپوتانسیون پایدار، هیپوکالمی، خطر خودکشی

ترخیص: بیشتر بیماران بدون علامت را می توان بعد از درمان و تحت نظر قرار دادن را مرخص کرد. مسمومیت هایی که موجب اختلالات الکترولیتی می گردند، می توانند باعث کمبود کلی عناصر مختلف بدن شوند و ممکن است نیاز به درمان طولانی پیدا کنند (۷).

ب- دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم (potassium-sparing Diuretics)

نام و اشکال دارویی :

Amiloride : Tablet 5 mg
 Spironolactone : Tablet 25,50,100 mg
 Triamterene : Tablet 50,100 mg
 Eplerenone : Tablet 25 mg

فارماکوکیتیک: نیمه عمری در حدود ۳-۱ ساعت دارند. تریامترن در کبد متابولیزه شده اما دفع کلیوی، مهمترین راه حذف فرم فعال و متابولیت آن است. آمیلوراید بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. غیر فعال شدن عمده اسپیرنولاکتون در کبد انجام می‌گیرد (۲).

مکانیسم اثر: اسپرونولاکتون که یک مشتق استروئیدی می‌باشد، آنتاگونیست رقابتی آلدوسترون در لوله های جمع آوری کننده است. این دارو با ترکیب شدن با گیرنده داخل سلولی آلدوسترون، تظاهر ژنهای کنترل کننده سنتز کانالهای یون سدیم و Na/K ATPase را کاهش می‌دهد. آمیلوراید و تریامترن از طریق بلوک کردن کانال های سدیمی در همان بخش از نفرون وارد عمل می‌شوند (۷).

کاربرد بالینی: هیپرآلدوسترونیسم، آسیت، نارسایی احتقانی قلب (۲)

مسمومیت بالینی:

- آب و الکترولیت : هیپرکالمی، هیپوناترمی و هیپوکلمی
- قلبی - عروقی: هیپوتانسیون و آریتمی (ناشی از هیپرکالمی)
- عصبی - عضلانی: ضعف و فلج عضلانی (ناشی از هیپرکالمی) (۷)

درمان:

- تجویز شارکول بلافاصله بعد از خوردن توصیه شده است (۱).
- هیپرکالمی: درمان هیپرکالمی در آغاز باید انجام گیرد. در صورتی که مقدار آن قابل توجه باشد نیاز به دیالیز پیدا می‌شود.
- هیپوتانسیون: در آغاز با مایع درمانی که معمولاً نرمال سالین است درمان می‌شود ولی اگر پایدار ماند می‌توان از وازوپرسورها مانند دوپامین بهره جست (۷).

ج- دیورتیک‌های اسموتیک (Osmotic Diuretics)

نام و شکل دارویی:

Mannitol : parenteral 5,10,15,20,25% for injection (۲)

فارماکوکینتیک: به طور ضعیف از راه خوراکی جذب می شود. اگر خوراکی تجویز شود موجب اسهال اسموتیک می شود. مانیتول متابولیزه نمی شود بلکه از طریق فیلتراسیون گلومرولی فعالیت خود را اعمال کرده ولی باز جذب و ترشح قابل توجه ندارد. زمان ۶۰-۳۰ دقیقه از راه فیلتراسیون دفع می شود. **مکانیسم اثر:** با توجه به اثر اسموتیک خود آب را در لومن نگه می دارد. محل اصلی این فعالیت آن در لوله پیچیده پروگزیمال است که در آن محل بطور طبیعی بخش اصلی جذب مجدد ایزواسموتیک اتفاق می افتد. جذب مجدد آب در بازوی نزولی قوس هنله و لوله جمع کننده نیز کاهش می یابد (۲). **کاربردهای بالینی:** برای زیاد نگهداشتن جریان ادرار و کاهش فشار داخل کره چشم (در گلوکوم حاد) و فشار داخل جمجمه (در بیماری های عصبی) مفید است.

مسمومیت بالینی:

- قلبی - عروقی: هیپوتانسیون

- متابولیت: اختلال الکترولیتی و بر هم خوردن تعادل آنها و اسیدوز متابولیک (۷،۲۵)
برداشت آب داخل سلولی ممکن است سبب هیپوناترمی شود ولی زمانی که آب از بدن دفع می شود، هیپرناترمی می تواند ایجاد گردد (۲).

- گوارشی: تهوع و استفراغ

- ریوی: ادم ریوی در اثر برداشت آب داخل سلولی

- متفرقه: خشکی دهان، تشنگی، احتباس ادراری، ادم، سردرد، تاری دید، تشنج، کپیر، نکروز پوستی، ترومبوفلیت، لرز، سیاهی چشم، تب، درد قفسه سینه مشابه آنژین صدری

درمان: مایع درمانی جهت بازگرداندن حجم داخل عروقی و اصلاح اختلال الکترولیتی (۷،۲۵)

د-دیورتیک‌های لوپ (Loop Diuretics)

روش مسمومیت: خوراکی، وریدی

نام و اشکال دارویی:

Fursemide (Lasix) : Tablet 20,40,80 mg
 Solution 8,10 mg/ml
 Ampule 10 mg/ml for IM or IV
 Bumetamide : Tablet 0.5 ,1,2 mg
 Ampule 0.5 mg/2ml for IM or IV
 Ethacrynic acid : Tablet 25,50 mg
 Ampule 50 mg for IV
 Torsemide : Tablet 5,10,20,100 mg
 Ampule 10 mg/ml

فارماکوکینتیک: این داروها به راحتی جذب می شوند. جذب تورسماید خوراکی بسیار سریعتر (یک ساعت) از فورسماید (۲-۳ ساعت) می باشد. نیمه عمر داروها به عملکرد کلیه وابسته است. مقدار کمی در کبد متابولیزه می شود (۲).

مکانیسم اثر : این داروها به روی قسمت صعودی لوپ هنله اثر گذاشته و موجب کاهش باز جذب سدیم، کلراید و آب می شوند. این داروها همانند تیازیدها، تنظیم الکترولیت های ضروری به ویژه پتاسیم و کلسیم را تغییر می دهند. برخلاف تیازیدها، دیورتیک های لوپ موجب افزایش دفع کلسیم می گردند (۷،۲۵).

کاربرد بالینی: کاربرد اصلی دیورتیک های لوپ در وضعیت های ادماتو می باشد (مانند نارسایی احتقاقی قلب و آسیت). این داروها بویژه در درمان ادم حاد ریوی ارزشمند هستند. همچنین در درمان فشار خون نیز به کار می رود ولی کوتاه اثر بودن آن یک ایراد می باشد. یک کاربرد کمتر رایج ولی مهم در درمان هیپرکلسمی شدید است (۲).

مسمومیت بالینی :

- قلبی - عروقی : هیپوتانسیون (گاهی فقط هیپوتانسیون وضعیتی)، تاکیکاردی، طولانی شدن QT ناشی از اختلال الکترولیت ها (۲۵)

- CNS : اختلال سطح هوشیاری، تشنج

- راش، خارش، لکوپنی و ترمبوسیتوپنی

- اختلال الکترولیتی : هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپوکلسمی، هیپومگنیزمی

- اختلال اسیدو باز : آلكالوز متابوليك
- عصبى-عضلانى : ضعف عضلانى، رابدوميوлиз، تتانى
- گوش : از بين رفتن شنوايى و وزوز گوش خصوصاً در مصرف همزمان با آمينوگليكوزيدها
- درمان: مایع درمانی جهت بازگرداندن حجم داخل عروقی و اصلاح اختلال الکترولیتی (۱،۷)

ه-مهار کننده کربنیک آنهیدراز (Carbonic Anhydrase Inhibitors)

نام و شکل دارویی:

Acetazolamide : Tablet 125,250 mg
CapsuleSR 500 mg
Parenteral 500 mg

فارماکوکینتیک: بعد از مصرف خوراکی به خوبی جذب می شود. نیمه عمر ۵-۲ ساعته دارد. از طریق توبول پروگزیمال در ادرار دفع می شود (۲).

مکانیسم اثر: مهار کربنیک آنهیدراز داخل سلول‌های توبول پروگزیمال (مهار تبادل سدیم-هیدروژن) (۲۵)

کاربرد بالینی : درمان گلوکوم

مسمومیت بالینی :

- واکنش آلرژیک شدید
- سندرم استیون جانسون
- یافته های آزمایشگاهی :
- کاهش حجم
- اختلالات الکترولیتی : کاهش پتاسیم ، سدیم و بیکربنات
- اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی

درمان:

- مایع درمانی
- پایش و اصلاح الکترولیت ها و PH
- تجویز نرمال سالین درمان مناسب برای هیپوکالمی، هیپوناترمی و آلكالوز است. استفاده از وازوپرسورها به ندرت برای درمان هیپوتانسیون به کار می رود. جایگزینی پتاسیم باید به سرعت شروع شود و در

طول درمان باید عملکرد کلیوی ارزیابی و پایش شود تا از ایجاد هیپرکالمی یا تروژنیک در نارسایی حاد و مزمن کلیوی جلوگیری شود.

اندیکاسیون بستری:

آریتمی، هیپوتانسیون شدید و پایدار، خطر خودکشی

ترخیص: بیشتر بیماران بدون علامت را می‌توان بعد از درمان و تحت نظر قراردادن مرخص کرد. مسمومیت‌هایی که باعث ایجاد اختلالات الکترولیتی شوند، ممکن است نیاز به درمان طولانی مدت پیدا کنند (۷، ۲۵).

داروهای ضد فشار خون با اثر مرکزی

(Centrally Acting Antihypertensive Agents)

این داروها برای درمان فشار خون در شرایط استرس کاربرد دارند که مهمترین داروی این گروه کلونیدین می‌باشد.

الف- کلونیدین (clonidine)

اشکال دارویی:

Tablet : 0.1, 0.2, 0.3 mg

Transdermal : 2.5, 5, 7.5 mg

فارماکوکینتیک: این دارو به راحتی بعد از مصرف خوراکی جذب و وارد CNS می‌شود. نیمه عمر این دارو ۱۶-۱۲ ساعت و حداکثر اثر ۳-۱ ساعت دارد. حداکثر غلظت پلاسمایی ۲ تا ۳ روز بعد از خوردن ایجاد می‌شود. تقریباً نیمی از دارو بدون تغییر از راه ادرار حذف می‌شود (۱).

مکانیسم اثر: این دارو یک ایمیدازول است که بر روی گیرنده های α_2 قسمتهای پایین ساقه مغز اثر می‌گذارد. تحریک گیرنده α_2 مرکزی موجب کاهش آزاد سازی نوراپی نفرین در CNS شده و در نتیجه ضربان قلب و فشار خون پایین می‌آید. در دوز بالاتر، به عنوان آگونیست محیطی نسبی گیرنده α_2 عمل کرده و موجب افزایش پارادوکسیکال در فشار خون و ضربان قلب می‌شود. البته اثر مذکور کوتاه مدت بوده و معمولاً اثرات ضد فشار خون آن غالبتر می‌باشد. این دارو دارای اثرات دیگری از جمله کاهش خروجی نورآدرنژیکی از لوکوس سرئولوس است که با قطع ماده مخدر، تحریک می‌شود و در نتیجه علایم ترک اعتیاد را کاهش می‌دهد (۷).

کاربرد بالینی: درمان هیپرتانسیون و تخفیف علایم ترک اعتیاد (۲)

مسمومیت بالینی: اکثر بیماران ۹۰-۳۰ دقیقه بعد از خوردن دارو مراجعه می کنند. مکررترین یافته بالینی دپرفشن CNS است (۴).

- قلبی - عروقی: هیپوتانسیون، برادیکاردی سینوسی و هیپرتانسیون پارودکسیکال، ایسکمی قلبی و نارسایی احتقاقی قلب، بلوک قلبی AV

- عصبی: تغییر سطح هوشیاری از اضطراب و توهم تا خواب آلودگی و کوما متغیر است.

- ریوی: تضعیف تنفسی و آپنه عود کننده می تواند به ویژه در اطفال اتفاق بیفتد.

- دیگر علامت ها: تشنج، اسهال، هیپوترمی و میوزیس، ندرتاً میدریاز

شایعترین اثرات جانبی خشکی دهان و خواب آلودگی می باشد (۷، ۸، ۱).

درمان: حمایتی است و تاکید درمان روی اختلالات تنفسی و همودینامیک است. لاواژ معده تا یکساعت بعد از خوردن دارو مناسب است. AC حتماً تجویز شود. بیمارانی که برچسب های دارو را مصرف کرده اند باید WBI با PEG دریافت کنند (۴، ۱).

- برادی کاردی سینوسی : آتروپین

- فشار خون: درمان افزایش موقت فشار خون به ندرت اندیکاسیون دارد ولی اگر دخالت تهاجمی نیاز شود تجویز نیتروپرساید درمان انتخابی است زیرا دارای شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاه می باشد (۷).

مصرف β بلوکرها بعلت بدتر شدن هیپرتانسیون ممنوع است. مایع درمانی برای درمان هیپوتانسیون کافی است ولی در موارد هیپوتانسیون پایدار می توان دوپامین تجویز کرد (۱). اگر هیپوتانسیون مقاوم به درمان باشد در این وضعیت استفاده از دز بالای نالوکسان پیشنهاد می شود، گرچه مکانیسم آن مشخص نیست. تولازولین (Tolazoline) با دوز ۱۰ mg وریدی هر ۱۵ دقیقه تا حداکثر ۴۰ mg تجویز می شود که فقط در مواردی کاربرد دارد که با وجود تجویز نالوکسان، دوپامین و آتروپین، اثرات قلبی کلونیدین برطرف نشده باشد (۷، ۱). فنیل افرین در هیپوتانسیون مقاوم ممکن است موثر باشد (۲۵). دوپامین نیز در افزایش فشار خون و ضربان قلب مقاوم به درمان موثر است (۴).

- عصبی: در موارد تضعیف CNS تجویز نالوکسان پیشنهاد می شود (۷).

نکته: نالوکسان در درمان کاهش هوشیاری، بازگشت تنفسی، کنترل فشارخون و ضربان قلب موثر است (۴).

فقط یک مورد درمان موفقیت آمیز با یوهیمبین (Yohimbine) در مسمومیت با کلونیدین گزارش شده است. این دارو آنتاگونیست α_1 آدرنرژیک CNS است (۷) که باعث بازگشت لتارژی، میوز و برادیکاردی بدون رفع دپرفشن تنفسی می شود. دز آن 0.1 mg/kg و بصورت خوراکی است (۱).
ترخیص: افراد بدون علامت ۴ تا ۶ ساعت بعد از خوردن می توانند مرخص شوند. بیماران علامت داری که به نالوکسان پاسخ نمی دهند باید در ICU بستری شوند. اکثر افراد در عرض ۱ تا ۲ روز بهبودی کامل می یابند (۱). علائم مسمومیت تا ۷۲ ساعت می تواند ادامه یابد بنابراین هر بیماری که مشکوک بمصرف بیش از حد باشد باید بستری شود (۷).

ب- رزپین (Reserpine):

این دارو نیز دارای عمل مرکزی است و فعالیت خود را از طریق کاهش ذخیره نوراپی نفرین و کاتکولامین های دیگر اعمال می کند. مصرف بیش از حد این دارو موجب اثرات مشابه آگونیست های α_1 می باشد. هیپوتانسیون باید با مایع درمانی وریدی کریستالوئید درمان و در صورت نیاز وازوپرسورهای مانند دوپامین و نوراپی نفرین را تجویز کرد. برادیکاردی را باید با آتروپین درمان کرد.

ج- متیل دوپا (Methyldopa):

این دارو مشابه سایر ترکیبات فوق است با این تفاوت که شروع علائم تاخیری است (۴) و این دارو را می توان در مصرف بیش از حد با دیالیز دفع کرد (۲۵).

وازودیلاتورهای مستقیم (Direct vasodilator)

الف- هیدرالازین (Hydralazine):

نام و اشکال دارویی:

Hydralazine : Tablet 10,25,۵0,100 mg

Parenteral 20 mg/ ml for injection (۱۵)

فارماکوکینتیک: این دارو به خوبی جذب شود. نیمه عمر ۴-۲ ساعته دارد. حداکثر سطح پلاسمایی در عرض ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه ایجاد می شود. ۹۰٪ به پروتئین های پلاسما متصل شده و به سرعت در کبد متابولیزه می شود. بنابراین دست یابی زیستی پایینی (۲۵٪) دارد و از راه کلیه دفع می شود.

مکانیسم اثر: این دارو وازودیلاتور عضله صاف آتریولها از طریق اثر بر روی cGMP می باشد (۱).
کاربرد بالینی: درمان افزایش فشار خون متوسط تا شدید (خوراکی)، افزایش فشار خون بدخیم (عضلانی یا وریدی) (۲)

مسمومیت بالینی:

- قلبی - عروقی: هیپوتانسیون، تائیکاردی، آنژین صدری
- گوارشی: تهوع، استفراغ، اسهال
- عصبی: سردرد

درمان:

- هیپوتانسیون : این وضعیت به مایع درمانی پاسخ می دهد. برای جلوگیری از افزایش استعداد برای ایجاد آریتمی، وازوپرسورها را باید با احتیاط به کاربرده شوند. در صورت نیاز باید از دوپامین با احتیاط استفاده کرد.
 - تائیکاردی: تائیکاردی علامت دار را باید احتیاط با بتابلوکر درمان کرد (۷،۲۵).

ب- مینوکسیدیل (minoxidil)

نام و اشکال دارویی:

Minoxidil : Tablet 10 mg

Topical (Rogaine): lotion 20,50 mg/ml

(۱۵)

فارماکوکینتیک: این دارو به خوبی از دستگاه گوارش جذب می شود. بعد از یکساعت به حداکثر سطح سرمی خود می رسد. نیمه عمر متوسط ۴ ساعته دارد. در کبد عمدتاً به شیوه کونژوگاسیون (Conjugation) متابولیزه می شود. این دارو دارای متابولیت فعال مینوکسیدیل سولفات می باشد. از راه ادرار دفع می گردد (۱).

مکانیسم اثر: این دارو یک وازودیلاتور محیطی آتریول با اثر مستقیم می باشد که فشار خون سیستولیک و دیاستولیک را بدون اثر بر روی CNS کاهش می دهد. این دارو بر روی رفلکس های وازوموتور اثر نمی گذارد پس باعث ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی نمی شود (۷). مصرف مینوکسیدیل منجر به افزایش ضربان قلب، قدرت انقباض قلب و مصرف اکسیژن میوکارد می شود. برون ده قلبی تا چهار برابر می تواند افزایش یابد. این تاثیرات به واسطه تحریک بارورسپتور سیستم عصبی سمپاتیک

باعث افزایش بازگشت وریدی از طریق افزایش جریان خون در بسترهای عروقی می‌شود. در نوار قلب، موج T صاف یا معکوس که هم در موارد درمانی و هم در موقعیت‌های مسمومیتی توصیف شده است. علت آن احتمالاً در ارتباط با تحریک کانالهای پتاسیم است. احتباس سدیم و آب ثانویه به جذب تشدید یافته در توبول پروگزیمال کلیه متعاقب کاهش فشار خونرسانی کلیوی روی می‌دهد (۱۵).

کاربرد بالینی: درمان هیپوتانسیون شدید و برای افزایش مو (۲)

مسمومیت بالینی: حداکثر دز روزانه آن ۱۰۰ میلی گرم است (۱).

- قلبی-عروقی: تائیکاردی، تشدید آنژین صدری، هیپوتانسیون، سکت قلبی، معکوس شدن موج T و ST-depression در نوار قلب

شایعترین علائم مسمومیت شامل تاکی کاردی و هیپوتانسیون است.

- در بیماران با نارسایی کلیوی، احتباس ادراری و افیوژن پریکارد گزارش شده است.

- پوست: رشد مو در صورت و بدن

درمان:

- **هیپوتانسیون:** به مایع درمانی پاسخ می‌دهد ولی اگر هیپوتانسیون پایدار باشد از نوراپی نفرین و فیل افرین می‌توان استفاده کرد. نباید از وازوپرسورهای که دارای اثرات بتا آدرنژیکی هستند مانند اپی نفرین و دوپامین استفاده کرد زیرا باعث ایجاد تحریک کنندگی شدید قلبی می‌گردند.

- **تائیکاردی:** برای درمان تاکی کاردی علامت دار از β بلوکر می‌توان استفاده کرد.

- **چک کردن سریال EKG و آنزیم های قلبی** خصوصاً در افراد پیر با مشکلات زمینه ای بیماریهای عروق کرونری

با دفع دارو از بدن تغییرات EKG رفع می‌شوند (۷، ۸، ۹).

ج-سدیم نیتروپروساید (Sodium Nitroprusside OR SNP)

نام و اشکال دارویی:

Nitroprusside (Nipride) Parenteral : 50 mg/vial (۱۵)

فارماکوکینتیک: این دارو شروع اثر سریع و نیمه عمر کوتاه دارد. در تماس با نور ناپایدار می‌شود بنابراین در هنگام تجویز باید سرم وصل شده به بیمار در پوشش آلومینیومی پیچیده شود. به سرعت

متابولیزه می شود (۱). شروع اثر ۳۰ ثانیه تا ۳ دقیقه است (۲۵). اکسید نیتریک آزاد شده مسئول خاصیت وازودیلاتوری عضلات صاف جدار عروق است. سیانید آزاد شده جذب بافت ها و اریتروسیت ها می شود و در نهایت توسط کبد پاکسازی می شود. افراد سالم تیوسولفات کافی برای پاکسازی سیانید آزاد شده از ۵۰ میلی گرم SNP را دارند. آنزیم مسئول برای ختنی کردن سیانید، روداناز (Rodanese) می باشد که بطور محدود در میتوکندری بافتهای کبد، کلیه و عضلات اسکلتی وجود دارد (۱). در تجویز دارو با سرعت های بالای $5 \mu\text{g/kg/min}$ این آنزیم اشباع شده و خطر مسمومیت با سیانید وجود دارد که با تجویز همزمان تیوسولفات سدیم می توان از این سمیت جلوگیری کرد (۲۵). همچنین واکنش تیوسولفات با سیانید ایجاد تیوسیانات می کند که از راه کلیه دفع می شود. تیوسیانات نیمه عمر ۳ روزه دارد که در نارسایی کلیه به ۹ روز می رسد (۱).

مکانیسم اثر: این دارو عضلات صاف شریان ها و وریدها را شل کرده و موجب کاهش فشار خون می شود. داروی انتخابی در هیپرتانسیون اورژانسی می باشد. از سه راه موجب ایجاد مسمومیت می شود :

(۱) شایعترین عارضه جانبی آن اثر وازودیلاتوری مستقیم است که موجب هیپوتانسیون و آریتمی می شود.

(۲) مسمومیت با تیوسیانات (ناشیع) موجب وزوزگوش ، تغییر سطح هوشیاری، تهوع و درد شکم می شود.

(۳) در موارد نادر، مسمومیت با سیانید می تواند موجب کوما، اسیدوز متابولیک و ایست قلبی شود. در موارد بسیار نادر در افراد مستعد متهموگلوبینمی ایجاد می شود و اگر سطح آن از ۱۵ درصد بیشتر شود می تواند هیپوکسی سلولی علامتدار ایجاد کند. نیتروپروساید با هموگلوبین واکنش می دهد و سیانومتهموگلوبین و سیانید ایجاد می کند. متهموگلوبین از هموگلوبین مشتق شده و تا زمانی که متهموگلوبین داخل اریتروسیت اشباع شود به آن متصل می ماند. تیوسولفات بر سیانید باقی مانده واکنش نشان می دهد و موجب تشکیل تیوسیانات می گردد که از راه ادرار دفع می شود. عامل محدود کننده در متابولیسم سیانید، مقدار تیوسولفات بدن می باشد (۷).

کاربرد بالینی: به عنوان داروی انتخابی برای موارد اورژانسی هیپرتانسیون به کار می رود (۲۵).

مسمومیت بالینی: معمولاً علائم بالینی بصورت زیر است:

الف- اثر وازودیلاتوری مستقیم:

- هیپوتانسیون شدید

- آریتمی

- تغییر سطح هوشیاری

ب- اثر مسمومیت با سیانید:

- بیشترین سمیت بر روی سیستم CNS است (آزیتاسیون و بی قراری)

- اسیدوز لاکتیک

- تاکی کاردی و هیپرتانسیون (زودرس)، هیپوتانسیون و برادیکاردی (تاخیری)

- تغییر سطح هوشیاری و کوما، انسفالوپاتی، تشنج ناشی از کاهش GABA

- ایست تنفسی و مرگ

ج- مسمومیت با تیوسیانات:

- ندرتاً در غیاب نارسایی کلیه ایجاد می شود.

- اسیدوز و ناپایداری همودینامیک ایجاد نمی شود.

- آنورکسی، درد شکمی، استفراغ

- خستگی

- تغییر سطح هوشیاری شامل سایکوز، ضعف، تشنج، وزوز گوش، هیپرفلکسی (۱، ۴، ۲۵)

مسمومیت سیانید با بوی بادام در هوری تنفسی همراه است. یکی از مقدماتی ترین و پایدارترین یافته در بیماران با مسمومیت با سیانید بروز اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا است. در واقع نبود اسیدوز متابولیک می تواند مسمومیت شدید با سیانید را رد کند. مسمومیت با سیانید در مراحل اولیه با یک تاکیکاردی سینوسی غیر قابل توجه تظاهر پیدا می کند. همچنان که میوکارد هیپوکسیک تر می شود برادیکاردی بوجود می آید. با افزایش سطح سیانید، افت فشار خون و شوک ایجاد می شود. اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی در ارتباط با مسمومیت با بی قراری تحریک پذیری که می تواند به سمت تشنج پیش رود به وجود می آید. در مواجهه با مسمومیت با سیانید اساساً مغز حساستر از قلب است. فشار اکسیژن و اشباع خون شریانی در این مسمومیت نرمال باقی می ماند.

علت سیانوز مربوط به دو عامل است :

(۱) کاهش برون ده قلبی

(۲) شانت داخل ریوی (۱،۲۶)

تشخیص: وجود ناپایداری قلبی عروقی، تغییرات سطح هوشیاری و اسیدوز متابولیک در بیمارانی که انفوزیون نیتروپروساید دریافت می کنند معرف مسمومیت با سیانید است. افزایش در غلظت اکسیژن مخلوط وریدی در حضور افزایش لاکتات بیانگر این مسمومیت می باشد. سایر تشخیص های افتراقی که به افزایش در غلظت اکسیژن مخلوط وریدی منجر می شوند سپسیس و نارسایی کبدی هستند. در بررسی آزمایشگاهی، سیانید پلاسما به نحو بهتری با حجم سیانید پلاسما و مسمومیت با آن دلالت دارد. مسمومیت با سیانید براساس تاثیر سیانید بر روی نسوج مختلف گذاشته می شود تا سطح خام سرمی آن. اولین علائم مسمومیت با سیانید در بیمارانی که انفوزیون نیتروپروساید دریافت می کنند در سطح سیانید گلوبول قرمزی حدود 1 mg/lit ظاهر می شود. این سطح دارویی تقریباً در مصرف حاد نمکهای سیانید با مرگ همخوانی دارد. تجویز کوتاه مدت SNP منجر به ایجاد سطوح سیانیدی می شود که با سطح کلی سیانید دریافتی همخوانی دارد. در حالیکه در انفوزیون دراز مدت SNP سطح سیانید به سرعت انفوزیون بستگی دارد تا مقدار کلی داروی تجویزی. تیوسیانات سرم در تشخیص یارد مسمومیت با سیانید مفید نیست چرا که هیچگونه ارتباطی بین تیوسیانات پلاسما و مسمومیت با سیانید وجود ندارد. غلظت طبیعی تیوسیانات می تواند در مسمومیت حاد با سیانید دیده شود. سطح سرمی توکسیک آن بیش از 100 mg/lit است (۱،۴).

درمان :

۱- **هیپوتانسیون:** در صورت ایجاد هیپوتانسیون شدید، قطع کردن انفوزیون معمولاً موثر است زیرا نیمه عمر نیتروپروساید چند دقیقه است (۷).

۲- **مسمومیت با تیوسیانات :** مسمومیت با تیوسیانات را می توان با جلوگیری از تجویز طولانی نیتروپروساید و کاهش مصرف دارو در افرادی که نارسایی کلیوی دارند، کاهش داد. در صورت نیاز می توان تیوسیانات را با دیالیز خارج کرد (۱،۷).

۳- **مسمومیت با سیانید:** با تجویز همزمان تیوسولفات سدیم و یا محدودیت در مصرف نیتروپروساید می توان از ایجاد آن جلوگیری کرد. (۷،۲۵) در شک به این مسمومیت، قطع کردن انفوزیون همراه با تجویز اکسیژن مفید است. در مسمومیت شدید القاء متهموگلوبینمی همراه با تجویز وریدی نیتريت

سدیم کمک کننده است. در بیمارانی که تحمل القاء متهموگلوبینمی را ندارند تیوسولفات سدیم (۱ گرم به ازای ۱۰۰ میلیگرم SNP) به تنهایی داده می شود. هیدروکسی کوبالامین درمان دیگر برای این مسمومیت است که با اتصال به سیانید و ایجاد سیانوکوبالامین باعث غیر فعال شدن آن می شود (۱).

آنتاگونیست های گیرنده α_1 آدرنژیک محیطی

نام و اشکال دارویی:

Doxazosin : Tablet 1,2,4,8 mg

Prazosin : Tablet 1,2,5 mg

Terazosin : Tablet 1,2,5,10 mg, Capsule 1,2,6,10 mg

Tamsulosin : Capsule Extended release 0.4 mg (۱۵)

فارماکوکینتیک: به سرعت جذب می شوند و در عرض ۱ تا ۳ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی خود می رسند (۱). نیمه عمر پرازوسین ۳ ساعت، ترازوسین و دوگزازوسین ۱۲ ساعت است. پرازوسین دارای متابولیسم عبور اول قابل توجه در کبد می باشد و بطور کامل بوسیله متابولیسم حذف می شود. ترازوسین نیز به طور وسیعی متابولیزه می شود ولی متابولیسم عبور اول محدودی دارد، در حالی که دوگزازوسین دارای فراهم زیستی متوسط می باشد (۱،۲).

مکانیسم اثر: این داروها داروی اثر آنتاگونیستی گیرنده α_1 آدرنژیک محیطی می باشند. مهار این گیرنده با کاهش مقاومت سیمتیک، به کاهش فشار خون منجر می شود (۱).

کاربرد بالینی: درمان فشار خون متوسط تا خفیف، هیپرپلازی خوش خیم پروستات (۲)

مسمومیت بالینی:

- پدیده دوز نخست (First-dose phenomenon): این پدیده تقریباً ۶۰-۳۰ دقیقه بعد از مصرف دوز اول دارو ایجاد می شود که می تواند هیپوتانسیون و حتی سنکوپ ایجاد کند. معمولاً ابتدا تاکیکاردی ایجاد می شود. این پدیده معمولاً در افرادی که عملکرد مختل کبدی و یا نارسایی احتقانی قلبی دارند، ایجاد می شود (۷). برای جلوگیری از ایجاد آن تجویز دارو قبل از خواب توصیه می شود (۱).

- شایعترین تابلوی بالینی مسمومیت تاکیکاردی و هیپوتانسیون می باشد. سایر علائم مسمومیت شامل سردرد، سرگیجه، پاراستزی، ناراحتی گوارشی، ضعف می باشند. مواردی از پریاپیسم، ادم ریه و اسیدوز گزارش شده است (۱،۷).

درمان:

- ۱- مایع درمانی با پایش دقیق
- ۲- دادن تک دز شارکول
- ۳- لاواژ توصیه نمی شود
- ۴- وازوپرسور ارجح نوراپی نفرین و وازوپرسین در هیپوتانسیون مقاوم به درمان است
- ۵- همودیالیز موثر نیست (۱)

مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE I)

نام و اشکال دارویی:

Benazepril : Tablet 5,10,20,40 mg
 Captopril : Tablet 12.5,25,50,100 mg
 Enalapril : Tablet 2.5,5,10,20 mg
 Parenteral (Enalaprilat) : 1.25 mg/ml for injection
 Fosinopril : Tablet 10,20 mg
 Lisinopril : Tablet 2.5,5,10,20,40 mg
 Moexipril : Tablet 7.5,15 mg
 Quinapril : Tablet 5,10,20,40 mg
 Perindopril : Tablet 2,4,8 mg
 Romipril : Tablet 1.25,2.5,5,10 mg (۱,۲۴,۲۵)

فارماکوکینتیک: این داروها جذب خوبی دارند و در عرض ۱ تا ۴ ساعت به حداکثر سطح سرمی خود می رسند. کاپتوپریل به سرعت جذب می شود ولی لیزینوپریل به آهستگی جذب می شود. همه آنها در کبد فعال می شوند. عمدتاً به وسیله کلیه ها حذف می شوند به جزء فوزینوپریل که دفع کبدی و کلیوی دارد. نیمه عمر ۲ تا ۱۲ ساعته دارند (۱,۲).

مکانیسم اثر: این داروها تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II را مهار می کنند. این داروها موجب کاهش مقاومت محیطی بدون افزایش ضربان و برون ده قلبی می شوند. آنژیوتانسین II علاوه بر اثر تنگ کنندگی عروقی، آزاد سازی آلدوسترون را تحریک کرده که این هورمون موجب احتباس آب و سدیم می شود (۷). همچنین با آزاد سازی برادی کینین باعث ایجاد سرفه و آنژیوادم می شود (۱).

کاربرد بالینی : درمان هیپرتانسیون خفیف تا شدید (۲)

مسمومیت بالینی :

- پدیده دوز نخست (first-dose phenomenon) شبیه α بلوکرها
- قلبی-عروقی : شایعترین عارضه مسمومیت هیپوتانسیون است. تاکیکاردی نادر است ولی یک برادیکاردی نسبی ممکن است رخ دهد.
- CNS : لتارژی، کنفوزیون
- الکترولیت : هیپرکالمی و هیپوناترمی ناشی از ایجاد نارسایی کلیوی
- خونی : نوتروپنی، آگرانولوسیت
- ایمنی : آنژیوادم، واکنش های آنافیلاکسی
- علائم دیگر : راش، تب دارویی، سرفه
- درمان:** اکثر بیماران بدون علامت هستند. درمان انتخابی برای هیپوتانسیون، تجویز نرمال سالین و در صورت نیاز وازوپرسورها مانند دوپامین (دوز متوسط یا دوز بالا) می باشد. AC تجویز شود ولی بعلت خطر کم مرگ و میر نیاز به لاواژ معده نمی باشد. درمان هیپرکالمی انجام شود. استفاده از نالوکسان در درمان هیپوتانسیون ناشی از کاپتوپریل می تواند موثر باشد زیرا این داروها مهار کننده متابولیسم انکفالین هستند و با افزایش سطح انکفالین، هیپوتانسیون ایجاد می کنند. دز نالوکسان ۱ mg و در صورت عدم پاسخ دز دو برابر شود (حداکثر ۱۰ mg)، گرچه ACEI قابل دیالیز هستند ولی دیالیز صفاقی و همودیالیز توصیه نمی شود (۱،۴،۷،۲۵).
- ترخیص :** حداکثر اختلال همودینامیک در عرض ۱ تا ۶ ساعت ایجاد می شود. افرادی که با هیپوتانسیون مراجعه می کنند باید ۲۴ ساعت تحت نظر باشند (۱).

آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین (Angiotensin II Receptor Antagonists)

Losartan : Tablet 25, 50 mg

Valsartan : Tablet 40, 80, 160 mg (۱۵)

داروهای این گروه اثرات ضد فشارخونی خود را از طریق مهار کردن آنژیوتانسین II اعمال می کنند. داروهای شایع این گروه شامل لوزارتان (Losartan)، والزارتان (Valsartan) و کندزارتان (Candesartan) می باشند. نشانه های مسمومیت این داروها مشابه ACEI ها می باشد. هیپوتانسیون و تاکیکاردی رفلکسی از اثرات شایع مشاهده شده در این مسمومیت است ولی آنژیوادم کمتر ایجاد می

شود. ممکن است برادیکاردی در نتیجه تحریک شدید واگ دیده شود. در بین بیماران بدون نارسایی کلیه نیز هیپرکالمی می‌تواند دیده شود.

درمان: تجویز وریدی نرمال سالین، تجویز وازوپرسور در هیپوتانسیون مقاوم به درمان، پایش الکترلیتها و پتاسیم، تجویز شارکول (۷،۲۵).

داروهای کنترل دیابت (Hypoglycemic & Antidiabetics Agent)

دیابت شایع‌ترین بیماری آندوکراین در جهان است. مسمومیت با داروهای کاهنده قند خون، ممکن است در اثر مصرف اشتباه غیر عمدی، عمدی اتفاق بیفتد. هیپوگلیسمی به صورت وقوع علائم با قند خون کمتر از $50-60 \text{ mg/dL}$ که به تجویز قند پاسخ می‌دهد، تعریف می‌شود. در آغاز هیپوگلیسمی تلاش فیزیولوژیکی برای اصلاح قند خون شروع می‌شود. این پاسخ شامل آزاد سازی کاتکولامین‌ها و گلوکاگون با واسطه سیستم عصبی اتونوم می‌باشد که موجب ایجاد علائم تعریق، اضطراب، تهوع، ترمور و تپش قلب می‌شود. چون مغز فقط از قند خون برای تامین انرژی خود استفاده می‌کند یافته‌های بالینی نوروگلیکوپنیک (رسیدن قند ناکافی به مغز) نیز ایجاد می‌شود که شامل سیاهی رفتن چشم‌ها، کاهش قدرت تمرکز، سردرد، دوبینی، گیجی، اختلال تکلم، لثاری، کوما، یافته‌های عصبی کانونی و تشنج‌های ژنرالیزه می‌باشد (۷). دیس ریتمی‌های شایع بدنال هیپوگلیسمی شامل تکیکاردی سینوسی، فیبریلاسیون دهلیزی و انقباض زودرس بطنی (PVC) هستند. هیپوترمی خفیف ($32-35$ درجه سانتیگراد) ممکن است ایجاد شود (۳، ۴). در افراد سالم مکانیسم‌های تنظیم‌کننده پیچیده‌ای وجود دارد که قند خون را در سطح ثابتی حفظ می‌کنند (۷). برخی بیماری‌ها می‌تواند این مکانیسم دقیق را مختل کنند (بیماری‌های آدرنال، کبدی، کلیوی، تیروئید، اتوایمون، عفونت‌ها، بدخیمی، آگزوزن، واکنشی، حاملگی، داروها) (۴). مصرف‌کنندگان مزمن الکل به علت کاهش ذخایر گلوکاگون و اختلال گلوکونئوز دارای خطر بالایی برای ایجاد هیپوگلیسمی هستند. افراد در دو طیف سنی خطر بالایی برای ابتلا به هیپوگلیسمی دارند. در کودکان کم سن، ارتباط دقیقی بین میزان نیاز مغز به قند و ذخایر گلوکاگون وجود ندارد. افراد مسن نیز به علت مشکلات پزشکی احتمالی و یا مصرف داروها (β بلوکرها) در تنظیم قند خون ناتوانند (۷). علائم ناشی از مسمومیت با انسولین، سولفونیل اوره، مگلیتینید بصورت علائم هیپوگلیسمی است. متفورمین، در ابتدا علائم گوارشی و در نهایت علائم CNS و قلبی-عروقی ایجاد می‌کند. مهارکننده‌های α -گلوکوزیداز علائم گوارشی ایجاد می‌کنند (۱).

الف - انسولین (Insulin)

مدت اثر	شروع اثر	انواع انسولین
۵ ساعت	۱۵ دقیقه	سریع‌الاث‌ر (Lispro, Aspart)
۵-۸ ساعت	۰/۵-۱ ساعت	کوتاه‌الاث‌ر (Regular)
۲۴ ساعت	۱-۳ ساعت	متوسط‌الاث‌ر (NPH, Lent)
۳۶ ساعت	۴-۶ ساعت	طولانی‌الاث‌ر (Ultralent)
۲۴ ساعت	۱ ساعت	پایه (Glargine)
۶ ساعت	۱۵ دقیقه	استنشاقی (Inhaled)

روش مسمومیت: زیر جلدی، وریدی، داخل عضلانی، استنشاقی (۴)

فارماکوکینتیک: انسولین رگولار به سرعت اثر می‌کند ولی نیمه عمر کوتاهی دارد و موجب هیپوگلیسمی قابل پیش‌بینی می‌شود ولی در انسولین‌های طولانی‌اثر این قابلیت پیش‌بینی‌کنندگی کمتر می‌باشد (۷).

ب- داروهای کاهنده قند خون (Hypoglycemic Agents)

۱- سولفونیل‌اوره آ (Sulfonylurea):

نسل اول: مدت اثر تقریبی آنها ۲۴ ساعت است به جز کلرپروپامید که تا ۷۲ ساعت ممکن است طول بکشد. متابولیسم کبدی دارند.

- کلرپروپامید (Chlorpropamide)

- تولازامید (Tolazamide)

- تولبوتامید (Tolbutamide)

- استوهگزامید (Acetohexamide)

نسل دوم: مدت اثر تقریبی آنها ۲۴ ساعت است (۴)، به جز تولبوتامید که حداکثر اثر آن ۱۰ ساعت است (۱). متابولیسم کبدی دارند.

- گلی‌بوراید (Gliburide)

- گلیپیزاید (Glipizide)

- گلی‌مپراید (Glimepride) (۴)

فارماکوکیتیک: نسل اول این داروها به علت نیمه عمر طولانی به طور گسترده استفاده نمی شود. نسل دوم با وجود اینکه از چند راه حذف می شود ولی در دوز درمانی نیمه عمر آن در حدود ۲۴ ساعت و در مصرف بیش از حد، انتظار طولانی تر شدن آن وجود دارد. نسل دوم موجب حملات مکرر هیپوگلیسمی می شود. شروع حملات ممکن است تاخیری (۱۲ تا ۱۶ ساعت بعد از مصرف زیاد) و یا سریع باشد. در مصرف بیش از اندازه فرم آهسته- رهش نیمه عمر غیر قابل پیش بینی است. **مکانیسم اثر:** با اتصال به کانال پتاسیم حساس به آدنوزین تری فسفات در سلولهای بتا و تغییر پتانسیل غشایی سلولی موجب تحریک آزاد سازی انسولین می شوند (۷).

۲- بیگوانیدها (Biguanide) :

نام و شکل دارویی :

Metformin : Tablet 500 mg (۱۵)

فارماکوکیتیک : متفورمین داروی نیمه عمر ۴/۵-۱/۵ ساعت است. این دارو به پروتئین های پلاسما متصل نمی شود، توسط کبد متابولیزه نمی گردد و به صورت ترکیب فعال از راه کلیه دفع می شود. خطر ایجاد اسیدوز لاکتیک به دنبال مصرف متفورمین با وجود بیماریهای همزمان مانند نارسایی کلیه افزایش می یابد زیرا این دارو از راه کلیه دفع می شود ولی به ندرت در اثر مصرف بیش از حد ایجاد می شود (۷). این اسیدوز جدی ترین عارضه ناشی از این مسمومیت است که در ابتدا نوع B است که علت آن ضعف در کلیرانس لاکتات می باشد. نوع A نیز می تواند ایجاد شود که ناشی از افزایش تولید لاکتات است. این اسیدوز با مورتالیتی بالا همراهی دارد و بطور شایع در اختلالات کلیوی، کبدی، قلبی و مصرف کنندگان الکل شایع است (۱). مصرف همزمان ماده کنتراست داخل وریدی موجب افزایش احتمالی اسیدوز لاکتیک می گردد زیرا این ماده کنتراست یددار موجب نارسایی کلیوی می شود. پس بهتر است در صورت نیاز به تجویز ماده کنتراست وریدی به مدت ۷۲ ساعت متفورمین قطع شود (۷، ۱). **مکانیسم اثر:** متفورمین با مهار گلوکونئوز و تحریک ورود گلوکز به داخله عضله و بافت ها با واسطه انسولین ، خروج گلوکز کبدی را سرکوب می کند. برخلاف سولفونیل اوره آ ، این دارو ترشح انسولین را تحریک نمی کند (۷).

۳- مهار کننده های α - گلوکوزیداز :

روش مسمومیت : خوراکی

نام داروها : آکاربوز (Acarbose) ، میگلیتول (Miglitol) ، و گلیبوز (veglibose)

مکانیسم اثر: مدت عملکرد این داروها دو ساعت است. متابولیسم کبدی ندارند (۴) و به همراه سولفونیل اوره استفاده شده که با کاهش جذب روده ای کربوهیدرات ها و مهار تبدیل پلی ساکاریدها به واحدهای کوچکتر، موجب کاهش قند خون پس از وعده غذایی می شوند. این داروها به تنهایی نمی توانند موجب هیپوگلیسمی شوند (۷).

۴- تiazolidinedione ها (Thiazolidinedione) :

روش مسمومیت : خوراکی

نام داروها : رزیگلیتازون (Rosiglitazone) ، پیوگلیتازون (Pioglitazone)

فارماکوکینتیک: مدت عملکرد این داروها ۲۴ ساعت است (۴). این داروها به خوبی جذب شده و تحت تاثیر متابولیسم گسترده کبدی قرار می گیرند و در کل به خوبی تحمل می شوند (۷). مکانیسم اثر: این داروها برخلاف سولفونیل اوره ها موجب افزایش ترشح انسولین نمی شوند بلکه حساسیت به انسولین را در بافتها خصوصاً بافت چربی افزایش می دهند (۱).

۵- مشتقات بنزوئیک اسید (مگلیتینید) (Meglitinide) :

روش مسمومیت : خوراکی

نام دارو : رپاگلینید (Repaglinide)

فارماکینتیک : مدت عملکرد این داروها ۲ ساعت است (۷). این دارو در کبد به متابولیت غیر فعال متابولیزه شده و عمدتاً از راه صفرا حذف می شود. مکانیسم اثر: مکانیسم عمل آن مشابه سولفنیل اوره آ و به صورت تحریک ترشح انسولین از پانکراس است (۱).

۶- دیگر منابع کاهنده خون : میوه درخت ackee در جامائیکا، β -بلوکر، ACEI ، استامینوفن، کلرامفنیکل، اتانول، هالوپریدول، دیزوپیرامید، کوتریموکسازول، پنتامیدین، پروپوکسی فن، کینین، سالیسیلات، فنیل بوتازون، PABA^۱، قارچ ها، والپروات سدیم، استرپتوزوسین، MAOI^{۱،۷}

کافئین قادر است آگاهی فرد از شروع حمله هیپوگلیسمی را افزایش دهد زیرا این ماده قادر است سیستم نوروگلیکوپنیک را تحریک کند. در افراد سالم، رژیم‌های با کربوهیدرات کم نمی‌توانند موجب ایجاد هیپوگلیسمی شوند زیرا فرآیند گلوکونئوژنز، گلوکز کافی تولید می‌کند (۷). کلرپروپامید می‌تواند هیپوگلیسمی طول کشیده ایجاد کند که مواردی تا ۲۷ روز نیز گزارش شده است (۱).

درمان: در تمام افرادی که دچار تغییر سطح هوشیاری شده‌اند باید هیپوگلیسمی در تشخیص افتراقی قرار گیرد.

۱- دکستروز:

بالغین: D50W 0.5-1 g/kg or 1-2 cc/kg

بچه‌ها: D25W 2-4 cc/kg

(۱) نوزادان: D10W 5-10 cc/kg

اقدام اولیه اندازه‌گیری سریع قند خون به وسیله گلوکومتر و سپس تجویز ۱ gr/kg دکستروز D50W در بالغین می‌باشد. با توجه به این موضوع که سه درصد بیماران هیپوگلیسمیک با نقص نورولوژیک کانونی مراجعه می‌کنند تجویز قند قبل از اقداماتی مانند CT-Scan ضروری است.

در اطفال، از D10W، D25W استفاده می‌شود زیرا قندهای هیپرتونیک موجب تحریک یا آسیب عروقی خونی کوچک می‌شوند (۷). بهتر است دکستروز هیپرتونیک بالای ۲۰٪ از راه رگ مرکزی تجویز شود (۳۲). مدت زمان ایجاد یوگلیسمی و هیپرگلیسمی به دنبال تجویز و ریدی دکستروز فقط در حدود ۳۰ دقیقه می‌باشد یعنی ۱ تا ۲ ساعت بعد از تجویز و ریدی فوری آن هیپوگلیسمی ایجاد می‌شود. این پدیده به علت آزاد شدن انسولین پانکراس در افراد غیر دیابتی یا دیابت نوع II می‌باشد. بنابراین ضروری است که بعد از تجویز اولیه وضعیت بیمار را ارزیابی کرد و با ادامه درمان جلوی وقوع هیپوگلیسمی را گرفت.

زمانی که بیمار بعد از درمان فوری بهبود یافت، D10W را باید با سرعت ۱-۲ mL/kg/h تجویز کرد. این اقدام به همراه دادن غذا درمان قطعی بیمارانی است که دچار مصرف بیش از حد انسولین شده‌اند. با وجود انفوزیون بالا، در صورتی که حفظ قند در سطح نرمال با مشکل مواجه شود باید فوراً از دوزهای متعدد محلولهای دکستروز هیپرتونیک استفاده کرد (۷). قند خون (BS) بین ۱۵۰-۱۰۰ mg/dl نگه داشته شود. چک BS به مدت هر ۱-۲ ساعت انجام شود و سپس بر اساس شرایط بیمار هر ۶-۴ ساعت بررسی شود. فسفر و پتاسیم پایش شود (۴). افزایش بار مایع، هیپوکالمی و هیپوناترمی ناشی از رقیق

شدن از عوارض انفوزیون دکستروز بالا می‌باشند. در این بیماران باید حداقل از ۳۰۰ گرم کربوهیدرات روزانه استفاده کرد که این مقدار غذا به بهبود ذخیره گلوکاگون و حفظ سطح طبیعی قند خون کمک خواهد کرد. بهتر است

از کربوهیدرات‌های کمپلکس استفاده شود (۷).

۲- گلوکاگون (Glucagon): نباید به جز موارد خاص از گلوکاگون برای درمان هیپوگلیسمی استفاده کرد چون گلوکاگون منابع گلیکوژن را تخلیه می‌کند و در افرادی که ذخیره گلیکوژن در آنها کاهش یافته است (مانند الکلی‌ها، کودکان، سو تغذیه و سالخورده‌گان) تاثیری ندارد. علاوه بر این گلوکاگون با مکانیسم نامشخص آزاد شدن انسولین را تحریک می‌کند که موجب می‌شود بعنوان آنتی دوت سولفونیل اوره نامناسب باشد. به این دلیل گلوکاگون در بیماران دیابتی نوع I و بیمارانی که تعبیه راه وریدی در آنها امکان‌پذیر نیست، مناسب است. در افراد بالغ ۱ mg وریدی یا عضلانی و در کودکان (وزن بیشتر از ۱۰ کیلوگرم) نیز با همین دوز تجویز می‌شود. در کودکانی که وزن آنها کمتر از ۱۰ کیلوگرم است از دوز ۰/۱ mg/kg تا حداکثر ۱ mg استفاده می‌شود. چون با تجویز گلوکاگون، استفراغ شایع است باید از راه هوایی مراقبت کرد تا از آسپراسیون جلوگیری شود. انجام ایتوباسیون بدون وجود اندیکاسیون دیگر، ضروری نیست (۱،۷).

۳- دیازوکساید (Diazoxide): این دارو به طور مستقیم ترشح انسولین را مهار می‌کند که این اثر را به وسیله باز کردن کانال پتاسیم در سلولهای بتا انجام می‌دهد. در حال حاضر به علت ایجاد هیپوتانسیون و احتباس سدیم به ندرت به کار می‌رود. دیازوکساید ممکن است هیپوگلیسمی حاصل از مسمومیت خوراکی با داروهای کاهنده قند خون (نه هیپوگلیسمی ناشی از انسولین) را کاهش دهد. دز آن، ۳۰۰ mg وریدی (3 mg/kg) در مدت ۳۰ دقیقه است که هر ۴ ساعت می‌تواند تکرار شود (۷). این دارو در هیپوگلیسمی مقاوم به درمان ناشی از سولفونیل اوره‌ها کاربرد دارد (۱).

۴- اُکترئوتید (Octreotide): این دارو آنالوگ سوماتواستاتین است که موجب مهار آزاد شدن انسولین از سلولهای بتای پانکراس می‌شود. همچنین باعث کاهش نیاز به دکستروز بعد از مسمومیت با سولفونیل اوره‌ها می‌شود. با درمان سطح انسولین کاهش می‌یابد (۱). در حال حاضر این دارو در درمان هیپوگلیسمی ناشی از انسولین نقشی ندارد، گرچه در بیماران مبتلا به هیپرانسولینوما به کار می‌رود. استفاده زود هنگام آن موجب کاهش دفعات هیپوگلیسمی و جلوگیری از عوارض تجویز زیاد دکستروز می‌شود. دوز آن ۵۰-۱۰۰ µg زیر جلدی هر ۱۲-۶ ساعت است (۷).

۵- **آلودگی زدایی گوارشی** : اقدام اصلی در بیماران مسموم شده با داروهای کاهنده قند خون است. در این بیماران تک دوز و یا تکرار دوز ذغال فعال ممکن است مفید واقع شود. استفاده از روش‌های دیگر آلودگی زدایی مانند لاواژ معدی و شستشو سراسری لوله گوارش را باید در نظر داشت. لاواژ معدی با استفاده از لوله با سوراخ درشت ممکن است بعضی داروها را خارج کند و به تجویز ذغال فعال کمک کند ولی با خطر آسپیراسیون، آسیب مری و عوارض تحریک واگ همراه است (۷). پس انجام آن بطور روتین توصیه نمی‌شود (۱). شستشوی سراسری لوله گوارش با استفاده محلول پلی اتیلن گلیکول ممکن است در بیمارانی که با فرآورده‌های آهسته رهش مسموم شده‌اند، مفید واقع شود.

۶- **درمانهای کمکی** : به دنبال تجویز زیاد انسولین زیر جلدی، خارج ساختن مخزن دارو می‌تواند مسمومیت را کاهش دهد. آسپیراسیون زیر جلدی و یا برش جراحی (Excision) ممکن است گسترش و مدت هیپوگلیسمی را کاهش می‌دهد (۷).

۷- **قلیایی کردن ادرار** : نیمه عمر کلروپروپامید را می‌توان با این روش از ۴۹ ساعت به ۱۳ ساعت کاهش داد. بهتر است PH ادرار بین ۷ تا ۸ نگه داشته شود (۴).

۸- مسمومیت با متفورمین :

تشخیص این مسمومیت بر اساس شرح حال و اسیدوز متابولیک (در غیاب هیپوتانسیون و هیپوکسی) و سطح بالای لاکتات سرم ($> 5\text{mmol/lit}$) می‌باشد (۱). این مسمومیت فقط نیازمند آلودگی زدایی گوارشی و اقدامات حمایتی است. احتمال مسمومیت همزمان با سولفونیل اوره را باید در نظر داشت. اسیدوز لاکتیک ناشی از متفورمین را به سرعت باید درمان کرد. همودیالیز درمان بسیار موثری است (۷) ولی تجویز بی کربنات بعلت نداشتن کارایی بالینی کاربردی ندارد.

۹- **شارکول هموپرفیوژن** : می‌تواند باعث افزایش دفع کلرپروپامید در نارسایی مزمن کلیه شود (۱).

اندیکاسیون‌های بستری:

۱- انسولین طولانی اثر و سولفونیل اوره

۲- بیماری زمینه‌ای کبدی و کلیوی

۳- ایجاد عوارض همچون تشنج

۴- هیپوگلیسمی مقاوم به درمان

۵- خودکشی

۶- بچه‌ها حتی اگر یک قرص سولفونیل اوره مصرف کرده باشند باید ۲۴ ساعت تحت نظر گرفته شوند (۴،۷).

۷- مصرف عمدی انسولین و سایر داروها (۱)

اندیکاسیون‌های بستری در ICU:

۱- علائم قابل ملاحظه و پایدار CNS

۲- علائم قابل ملاحظه و پایدار قلبی-عروقی

۳- افرادی که برای ایجاد یوگلیسمی نیاز به انفوزیون زیاد دکستروز دارند (۱)

۴- افرادی که علائم حیاتی ناپایدار دارند

۵- افرادی که اسیدوز قابل ملاحظه ناشی از مسمومیت با متفورمین دارند (۲۶)

ترخیص: هیپوگلیسمی ناشی از مصرف غیرعمدی انسولین کوتاه-متوسط الاثر، تiazولیدیندیون، مهارکننده α -گلوکوزیداز، مگلیتینیدها بعد از ۶-۴ ساعت تحت نظر گرفتن می‌توانند مرخص شوند (۱،۷). در مورد متفورمین نیز اگر تا ۶ ساعت اسیدوز و هیپوگلیسمی ایجاد نشد می‌توانند مرخص شوند (۱).

تئوفیلین (Theophylline)

نام و اشکال دارویی :

Tablet 200 mg

Syrup 50 mg/5ml

Tablet SR 100,200 mg

Capsule SR 200 mg (۲۴)

فارماکوکینتیک : به راحتی بعد از مصرف خوراکی جذب می شود. جذب خوراکی با گرسنگی و یا خوردن مقادیر زیاد مایعات افزایش و با مصرف بعضی غذاها کاهش می یابد. نیمه عمر در فرد جوان، سالم و غیر سیگاری ۴ تا ۸ ساعت است ولی در کودکان، سیگاری ها کوتاهتر می باشد. در داروهای با پوشش روده ای (Enteric coated) و یا فرآورده های آهسته رهش (SR)، حداکثر سطح پلاسمایی در مدت زمان ۶ تا ۱۰ ساعت و در فرم معمولی ۲-۱ ساعت بعد از مصرف ایجاد می شود. (۲۵) با استفاده وریدی آمینوفیلین (۸۵-۸۰ درصد تئوفیلین دارد) حداکثر سطح پلاسمایی در مدت ۳۰ دقیقه حاصل می شود. حجم انتشار آن $0.7-0.3 \text{ L/kg}$ و با میانگین 0.5 L/kg است. تئوفیلین عمدتاً بوسیله سیستم سیتوکروم P_{450} کبدی حذف می شود (۸۵ تا ۹۰ درصد) و باقی مانده (۱۰ تا ۱۵ درصد) از راه کلیه حذف می شود (۴،۷). باریتورات ها، بنزودیازپین ها، کاربامازپین، فنی توئین، هیپرتیروئیدی، سیگار و ماری جوانا باعث افزایش کلیرانس دارو می شوند ولی حاملگی، چاقی، تب، سیروز، CHF، عفونتها، سایمتیدین، اتانول، وراپامیل، ماکرولیدها، OCP، ایندرال، کینولون ها باعث کاهش کلیرانس آن می شوند (۲۵).

مکانیسم اثر: متیل گزانتین ها فسفودی استراز (PDE^1) را که آنزیم تبدیل کننده CAMP به AMP است را مهار کرده و سبب افزایش CAMP می شوند البته این اثر نیاز به غلظت های بالای دارو دارد (۷). همچنین گیرنده های آدنوزین در CNS و هر جای دیگر را بلوک می کنند. این دارو با آزادسازی کاتکول آمین ها باعث تحریک گیرنده های β می شوند (۴،۷).

کاربرد بالینی: اثرات دوز درمانی شامل تحریک CNS، تحریک قلبی، وازودیلاتاسیون، افزایش جزئی در فشار خون (احتمالاً در اثر آزاد شدن نوراپی نفرین از اعصاب آدرنژریک) و افزایش تحریک گوارشی

است. تجویز وریدی آمینوفیلین در درمان تشدید حاد آسم مقاوم به درمان موثر است (۷). سطح سرمی درمانی آن $15-50 \mu\text{g/ml}$ است (۴).

دوز سمی: این دارو اندکس درمانی باریکی دارد و عوارض جانبی حتی در دز درمانی نیز ظاهر می‌شوند (۱).

سطح تنوفیلین بیشتر از $20 \mu\text{g/mL}$ عموماً به عنوان دوز سمی تلقی می‌شود، گرچه اثرات جانبی ممکن است در سطوح پایین‌تر دیده شود و برخی از بیماران با سطوح بالاتر بدون علامت باشند (۷). مسمومیت تهدید کننده حیات (تشنج، دیس ریتمی بطنی و مرگ) در سطح سرمی $100-80 \mu\text{g/ml}$ در مسمومیت حاد و $60-40 \mu\text{g/ml}$ در مسمومیت مزمن دیده می‌شود (۳، ۴).

مسمومیت بالینی:

- **قلبی - عروقی:** تنوفیلین در سطوح درمانی ($20-10 \mu\text{g/mL}$)، نیز می‌تواند موجب اثرات جانبی قلبی گردد (۷). تاکی کاردی سینوسی شایع‌ترین تظاهر قلبی است که بعد از مصرف ایجاد می‌شود (۲۵). انقباضات زودرس دهلیزی (PAC^1)، تاکیکاردی دهلیزی (AT^2)، تاکی کاردی دهلیزی چند کانونی (MAT^3) (شکل ۱۷۱)، فیبریلاسیون و فلوتردهلیزی با سطح سرمی بیشتر از $20 \mu\text{g/ml}$ دیده می‌شود. آریتمی‌های بطنی همراه با انقباضات بطنی زودرس (PVC) ممکن است اتفاق افتد. تاکیکاردی بطنی پیوسته (sustained VT) ممکن است در افراد مسن با مصرف بیش از حد با سطح دارویی در حدود $60-40 \mu\text{g/ml}$ ایجاد شود (۷).

تاکی آریتمی فوق بطنی (SVT^4) (شکل ۱۷۲) نیز بطور شایعی دیده می‌شود (۴). افراد جوانتر با مسمومیت حاد سطح دارویی بیشتر از $100 \mu\text{g/ml}$ را بدون اثرات قلبی خطرناک تحمل می‌کنند. بیماران با شرح حال آریتمی در سطح دارویی کمتر از $40 \mu\text{g/ml}$ ممکن است عود آریتمی را تجربه کنند (۷). دیس ریتمی در موارد مصرف مزمن دارو در سطح سرمی پایین‌تری می‌تواند ایجاد شود (۴).

- **هیپوتانسیون:** در مصرف حاد و حتی مزمن هیپوتانسیون می‌تواند دیده شود (۷). بعلت وازودیلاتاسیون عروقی محیطی فشار نبض با دامنه پهن (Wide pulse pressure) ایجاد می‌شود.

- 1- Premature atrial contraction
- 2- Atrial Tachycardia
- 3- Multifocal Atrial Tachycardia
- 4- Supraventricular Tachycardia

- **تنفسی:** این دارو با تحریک مرکز تنفسی باعث ایجاد تاکی پنه، آلکالوز تنفسی، نارسایی تنفسی و آسیب حاد ریوی می شود (۴).

- **تشنج:** تشنج‌های تونیک-کلونیک ژنرالیزه و کانونی در بیماران با سطح دارویی درمانی گزارش شده است. بیماران با سابقه صرع به تثوفیلین حساس هستند. میزان بروز تشنج با افزایش سطح سرمی افزایش می یابد. تشنج پایدار (SE^1) مقاوم به درمان در زمانی که سطح دارویی به بالاتر از $25 \mu g/mL$ برسد، می تواند ایجاد شود. وقتی در سطح دارویی کمی افزایش یافته، تشنج ایجاد شود معمولاً یک نقص زمینه ای عصبی وجود دارد (۷). وقوع تشنج با پیش آگهی ضعیف ارتباط دارد (۱). در سطح درمانی، آرتیاسیون، سردرد، تحریک پذیری، خواب آلودگی، ترمور و پیچش عضلانی نیز دیده می شود. در سطوح توکسیک، مسمومیت با توهم و سایکوز نیز همراه است (۷).

- **موسکلواسکتال:** افزایش انقباض عضلانی ناشی از افزایش کلسیم داخل سلولی، ترمور، فاسیکولاسیون، میوکلونوس و رابدومیولیز دیده می شود (۴).

- **متابولیک:**

کاتکولامین: تثوفیلین موجب افزایش وابسته به دز کاتکولامین در گردش می شود که این افزایش موجب افزایش گلوکز، اسید چرب آزاد، سطح انسولین و لکوسیتوز می شود.

هیپوکالمی: با غلظت تثوفیلین رابطه معکوس دارد. اسیدوز لاکتیک ممکن است ایجاد گردد (۷).

هیپومنیزیمی و هیپوفسفاتی می تواند ایجاد شود (۴).

هیپرکلسمی در ۱۵٪ موارد دیده می شود (۱).

- **دستگاه گوارش:**

تثوفیلین دارای اثرات مستقیم بر روی سیستم عصبی مرکزی می باشد که موجب تهوع و استفراغ می شود. تهوع و استفراغ شایعترین و معمولاً ابتدایی ترین علامت است. تهوع و استفراغ می تواند در سطح درمانی ایجاد شود، گرچه بروز آن در سطح بالاتر از $15 \mu g/mL$ افزایش می یابد. معمولاً ۲۵ درصد بیماران با سطح دارویی بالاتر از $25 \mu g/mL$ دچار تهوع و استفراغ می شوند. خونریزی گوارشی با درد اپیگاستریک، افزایش ترشح اسید معده و رفلاکس می تواند ایجاد شود. (۷) CPK هم ممکن است در مسمومیت شدید افزایش پیدا کند (۱).

تشخیص: سطح سرمی دارو چک شود چون با شدت مسمومیت حاد رابطه مستقیم دارد (۴) و بهترین عامل پیش بینی کننده در مسمومیت های مائور است ولی در مسمومیت مزمن رابطه ضعیفی با شدت مسمومیت دارد چون در این وضعیت سطح بافتی دارو بالا می باشد (۲۵). سطح سرمی بلافاصله بعد از ویزیت بیمار و هر ۱-۲ ساعت باید بررسی شود. چک سریال الکترولیت ها خصوصا پتاسیم توصیه می شود. مونیتورینگ قلبی تا پایدار شدن بیمار ادامه داده شود (۴).

درمان:

۱- **اقدامات حیاتی پایه (ABC):** در فردی که دچار تشنج پایدار ناشی از تثوفیلین شده است، به ویژه به دنبال تجویز خوراکی ذغال فعال، راه هوایی باید حفاظت شود.

۲- **تخلیه معده:** در بیماری که دچار مسمومیت با مقدار قابل توجهی از دارو شده است و از زمان مصرف ۱ تا ۲ ساعت گذشته باشد لاواژ معده ممکن است در نظر گرفته شود. لاواژ برای بیماران با سطح دارویی کمتر از $30 \mu\text{g/mL}$ و دز مصرفی 10 mg/kg اندیکاسیون ندارد مگر در مواردی که به مصرف همزمان داروی دیگری شک وجود داشته باشد.

۳- **ذغال فعال:** ذغال فعال در آغاز با دوز 1 g/kg تجویز می شود. مصرف دوز متعدد (1 g/kg) تا حداکثر 50 gr با فاصله زمانی هر ۲ تا ۴ ساعت، نیمه عمر تثوفیلین را بطور قابل توجهی کاهش می دهد. تثوفیلین چرخه کبدی- صفراوی-روده ای دارد. به همین دلیل استفاده از دوز متعدد ذغال فعال توصیه می شود:

$0.5-0.25 \text{ g/kg q } 2-4 \text{ hour}$

مسهل می تواند عبور تثوفیلین مصرف شده از دستگاه گوارشی را تسهیل کند. از محلول سوربیتول ۷۰ درصد (صد سی سی) به علاوه ذغال فعال می توان در فردی مسموم استفاده کرد (۷) گرچه بعضی منابع استفاده از آن را منع می کنند (۱،۲۵).

۴- **پلی اتیلن گلیکول** برای شستشوی سراسری لوله گوارش در مسمومیت شدید کاربرد دارد (۴،۷). در مسمومیت با فرم SR نیز به کار می رود (۲۵).

۵- **کنترل تهوع و استفراغ** این امکان را فراهم می آورد که با دوز متعدد ذغال فعال بتوان به افزایش حذف دارو اقدام نمود. برای درمان استفراغ می توان از رانیتیدین، پلازیل و اندانسترون استفاده کرد (۷) ولی استفاده از فنوتیازین ها به علت کاهش آستانه تشنج ممنوع است (۴).

۶- **دیالیز** : هموپرفیوژن نسبت به همودیالیز دارای میزان عوارض بالا و بدون تاثیر بالینی قابل توجهی می باشد. میزان کلیرانس همودیالیز حدود 200 ml/kg و با هموپرفیوژن با ذغال 300 ml/kg می باشد. هموفیلتراسیون وریدی پیوسته (CVVH) به عنوان جانشین موثر برای هموپرفیوژن در نظر گرفته می شود (۷). همودیالیز در مسمومیت شدید بعلت دسترسی بهتر و روش مطمئن تر، مناسب ترین است (۱).

اندیکاسیون انجام هموپرفیوژن و همودیالیز:

- ۱- مسمومیت تهدید کننده حیات (تشنج، تاکی آریتمی و ...) و عدم پاسخ به درمان های دیگر
 - ۲- مسمومیت حاد با سطح دارویی بالای $80-100 \text{ µg/ml}$
 - ۳- مسمومیت حاد با سطح دارویی بالای $60-80 \text{ µg/ml}$ و استفراغ مقاوم به درمان
 - ۴- مسمومیت مزمن با سطح دارویی بالای $40-60 \text{ µg/ml}$
- دیالیز در سطح تثفیلین کمتر از 30 µg/ml اندیکاسیون ندارد (۱،۷،۲۵).
- ۷- **هیپوتانسیون**: اگر هیپوتانسیون به مایع درمانی و درمان وازوپرسورهای مرسوم پاسخ ندهد از ترکیبات α -آدرنرژیک مانند فنیل افرین استفاده می شود. β بلوکرها نیز اثرات وازودیلاتاسیون ناشی از تثفیلین را معکوس کرده و در نتیجه موجب بهبودی هیپوتانسیون و تاکی آریتمی می شوند، البته باید با احتیاط و با دوز کم تجویز و از نظر اثرات جانبی پایش گردند. اسمولول (esmolol) به عنوان داروی اختصاصی قلبی با مدت اثر کوتاه با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است (۷،۸). دز آن بصورت زیر است :

$500 \text{ µg/kg stat then } 50 \text{ µg/kg/min IV infusion}$

- ۸- **آریتمی** : علاوه بر درمان با مهار کننده های گیرنده β ، آریتمی های قلبی را می توان با داروهای ضد آریتمی دیگر درمان کرد. استفاده از دیگوکسین، لیدوکائین و فنی توتین برای درمان آریتمی های بطنی مناسب است (۷). آدنوزین در درمان آریتمی های فوق بطنی ناشی از تثفیلین استفاده می شود (۱) ولی موثر نیست. درمان اولیه شامل تجویز بنزودیازپین ها است که بصورت کاهش تحریک CNS و آزادسازی کاتکول آمین ها عمل می کند. می توان از β بلوکرها در بیماران غیر آسمی و CCBs ها در بیماران آسمی بهره جست (۳). در درمان آریتمی های بطنی باید به اختلالات الکترولیتی توجه کرد. در بیمارانی که دارای آریتمی های بطنی مقاوم می باشند اثرات هیپوکالمی و هیپومنیزیمی را باید در نظر داشت.

۹- **تشنج** : ممکن است کنترل تشنج ناشی از تتوفیلین با استفاده از داروهای ضد تشنج استاندارد دشوار باشد. خط اول درمان داروهای بنزودیازپین (دiazepam ۱۰ mg وریدی و یا لورازپام) است که ممکن است به دوز بالا نیاز پیدا شود. باربیتورات ها و پروپوفول خط دوم درمان می باشند(۷،۸). فنی توئین در کنترل تشنج نقشی در درمان ندارد(۹).

۱۰- **اسیدوز متابولیک** : معمولاً نیاز به درمان ندارد. در موارد شدید درمان با بی کربنات سدیم انجام شود(۴،۱).

اندیکاسیون های بستری در ICU : تشنج، دیس ریتمی بطنی، هیپوتانسیون، افزایش سطح سرمی دارو علی رغم درمان(۲۶)

ترخیص : غلظت سرمی تتوفیلین به خوبی با شدت مسمومیت در مصرف کنندگان مزمن (برخلاف مسمومیت حاد) همخوانی ندارد. در بیماران با سابقه شرح حال تشنج و آریتمی باید تا بازگشت سطح دارویی تتوفیلین به حد طبیعی آنها را پایش کرد. در بیماران با سطح دارویی کمتر از ۲۵ µg/ml و علائم خفیف به جز آلودگی زدایی و یا تعدیل دوز تجویز تتوفیلین اقدام خاصی لازم نیست و نیاز به بستری نمی باشد. در بیماران با سطح دارویی ۳۰ µg/ml باید دوز متعدد ذغال فعال تجویز شود و برای اثرات جانبی سمی پایش شوند(۷). افرادی که دچار مسمومیت با داروی بلافاصله- رهش (IR^۱) شده اند، ۶ ساعت و در فرم SR حداقل ۱۲ ساعت باید تحت نظر باشند (۲۵).

کافئین (Caffeine)

از مشتقات متیل گزانتین ها و از نظر ساختمانی شبیه آدنوزین است. ترکیبات حاوی کافئین و مقدار آن شامل مواد زیر هستند :

قرص ویوارین (vivarin) : 200 mg

قهوه اسپرسو: 120 mg در هر ۵ انس

قهوه معمولی: 103 mg در هر ۵ انس

قرص NO DOZ : 100 mg

نوشابه کوکا کولا : 46 mg در هر ۱۲ انس

نوشابه پپسی کولا : 38 mg در هر ۱۲ انس

قرص اکسدرین (Excedrin) : 65 mg

چای شیر (milk tea) : 53 mg در هر ۵ انس

سودا (soda) : 35-55 mg در هر ۵ انس

شکلات تلخ : 5-35 mg در هر انس

نوشیدنی های انرژی زا : 240-505 mg در هر ۲۴-۸ انس

قرص استامینوفن-آسپرین-کافئین : 65 mg

قرص سرماخوردگی : 15-30 mg

دیورتیک ها : 100-200 mg (۱،۲۵،۳۶)

فارماکوکینتیک : به سرعت و به طور کامل بعد از مصرف خوراکی در مدت زمان ۳۰ تا ۶۰ دقیقه جذب می شود. نیمه عمر ۵ ساعته دارد. حداکثر سطح پلاسمایی بعد از یکساعت ایجاد می شود. کافئین به وسیله P₄₅₀ کبدی متابولیزه می شود و یک درصد آن بدون تغییر در ادرار دفع می شود. متابولیت های فعال آن شامل تتوبرومین و تتوفیلین می باشند. دفع کافئین تقریباً به طور کامل به وسیله متابولیسم کبدی انجام می گیرد ، در حالی که در نوزادان ۵۰٪ به وسیله کلیه و ۵۰٪ توسط کبد دفع می شود (۴،۲۵).

مکانیسم اثر: از نظر دارویی، کافئین (۱،۳،۷ تری متیل گزانتین) در گروه متیل گزانتین ها قرار دارد و دارای خصوصیات بسیار شبیه به تتوفیلین (۱،۳ دی متیل گزانتین) و تتوبرومین (۳،۷ دی متیل گزانتین) می باشد. پس از جذب، مکانیسم اثر دارو مشابه تتوفیلین است و شامل تحریک بتا-آدرنرژیک (از طریق

آزاد سازی اپی نفرین و نوراپی نفرین درون زا)، آنتاگونیستی آدنوزین و در موارد مصرف بیش از حد ، مهار فسفودی استراز می باشد(۲۵).

دوز توکسیک : مصرف $150-200 \text{ mg/kg}$ از دارو یا سطح خونی $80-100 \text{ } \mu\text{g/ml}$ از کافئین، تهدید کننده حیات است. مقدار کشنده تخمینی کافئین در یک فرد بالغ ۵ تا ۱۰ گرم است. در کودکان 78 mg/kg سبب بروز مشکلات عمده می شود(۴،۲۶).

مسمومیت بالینی :

- **دوز پایین (50 mg در بزرگسالان) :** اضطراب، اختلال گوارشی، بی خوابی
- **دوز متوسط ($30-150 \text{ mg/kg}$) :** در این دوز، مسمومیت با علائم گوارشی شدید آغاز می شود که از مسمومیت با تتوفیلین قابل افتراق نیست. استفراغ، میوکلونوس، افزایش تحریک میوکارد، هماتمز می تواند رخ دهد.

- **دوز بالا ($200-100 \text{ mg/kg}$ یا 10 gr) :** تشنج، آریتمی و ناپایداری قلبی - عروقی ممکن است ایجاد شود. این دز کشنده است (۱،۲۷).

سایر علائم مسمومیت شدید شامل رابدومیولیز، ادم ریه، اسیدوز متابولیک، هیپرگلیسمی، هیپوکالمی و لکوسیتوز است.

بین علائم بالینی و سطح سرمی رابطه وجود دارد. آزیتاسیون و میوکلونوس در سطح $30-150 \text{ } \mu\text{g/ml}$ تشنج و آریتمی قلبی در سطح $100-50 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ایجاد می شوند. مرگ و میر در سطح بالای $80 \text{ } \mu\text{g/ml}$ دیده می شود.

مسمومیت مزمن (کافئینسم) با تحریک پذیری، اضطراب، بی خوابی، اختلال هیجانی و در مزمن شکمی همراه است(۱).

درمان: شبیه درمان مسمومیت با تتوفیلین است(۲۵).

۱- اقدامات حمایتی اولیه (ABC)

- ۲- **مایع درمانی:** در نتیجه استفراغ، تاکی پنه، دیورز و وازودیلاتاسیون، کاهش حجم ایجاد می شود. بنابراین در صورت عملکرد خوب قلبی - عروقی باید با تجویز سالین به احیا مایع فرد مسموم پرداخت.
- ۳- **آلودگی زدایی گوارشی:** تجویز ذغال فعال با سوربیتول باعث جلوگیری از جذب و افزایش حذف کافئین از بدن می شود. تجویز دز متعدد آن توصیه نمی شود. با استفاده از داروهای ضد استفراغ مانند متوکلوپرامید یا اندانسترون می توان تجویز ذغال فعال را آسانتر کرد.

- ۴- **تشنج:** تشنج‌ها به خوبی با استفاده از بنزودیازپین‌ها و به دنبال آن باربیتورات‌ها و یا پروپوفول درمان می‌شود. در درمان تشنج ناشی از تئوفیلین و کافئین، فنی توئین موثر نیست.
- ۵- **دیس ریتمی قلبی:** دیس ریتمی‌های دهلیزی با آدنوزین، وراپامیل و β بلوکرها و دیس ریتمی‌های بطنی با لیدوکائین درمان می‌شوند.
- ۶- **اختلال الکترولیت‌ها:** هیپوکالمی درمان شود. هیپرگلیسمی گذرا است و معمولاً نیاز به درمان ندارد (۱۵، ۱).
- ۷- **دیورز:** در صورت ایجاد رابدومیولیز شدید اندیکاسیون دارد.
- ۸- **دیالیز:** در موارد مسمومیت کشنده مانند تشنج‌های مکرر، آریتمی‌های بطنی و سطح سرمی بالای $100 \mu\text{g/ml}$ استفاده از همودیالیز اندیکاسیون دارد (۱).
- ترخیص:** افرادی که از ترکیبات بلافاصله-رهش یا مداوم-رهش استفاده کرده اند به ترتیب اگر مدت ۶-۴ ساعت یا ۱۲ ساعت بدون علامت باشند می‌توان آنها را مرخص کرد. تمامی بیماران علامت دار باید بستری شوند (۱۵).

نیکوتین (Nicotine)

روش مسمومیت : تدخین، مخاط دهان و پوستی

نام ترکیبات حاوی نیکوتین و مقدار آن :

سیگار (15-30 mg، استنشاقی 0.1-2 mg)

سیگار برگ (15-40 mg، استنشاقی 0.2-1 mg)

ته سیگار (3-8 mg)

تنباکو جویدنی (هر گرم حاوی 6-8 mg نیکوتین است)

انفیه (هر گرم حاوی 12.4-15.6 mg نیکوتین است)

برگ تنباکو (هر گرم حاوی 10-60 mg نیکوتین است)

آدامس ترک سیگار (هر قطعه حاوی 2-4 mg نیکوتین است)

برچسب ترک سیگار (5-21 mg نیکوتین در روز به بدن می دهد)

اسپری بینی (هر اسپری حاوی 0.5 mg نیکوتین است) (۳،۴)

فارماکوکینتیک: بیشترین میزان جذب از راه سیستم تنفسی صورت می گیرد ولی از راه پوستی و مخاطی نیز جذب می شود. سرعت جذب عمدتاً به شیوه مصرف بستگی دارد. در روش استنشاقی، سطح نیکوتین در CNS در کمتر از چند ثانیه ایجاد می شود در حالی که جذب گوارشی به علت جذب ضعیف در اسید معده تاخیری است. جذب نیکوتین وابسته به PH است و با مصرف مایعات اسیدی، همچون قهوه و مایعات کربن دار کاهش می یابد. نیمه عمر متغیری دارد (متوسط ۲ ساعت). ۹۰-۸۰ درصد به وسیله کبد تجزیه می شود (سیتوکروم P۴۵۰) (۲۵). دفع کلیوی نیکوتین تغییر شکل نیافته وابسته به PH است. بیشترین میزان دفع در PH اسیدی رخ می دهد (۴).

مکانیسم اثر: نیکوتین به زیر گروه نیکوتینیک از گیرنده های کولینرژیک در سیستم اتونوم ، عصبی مرکزی و عضلانی متصل می شود (۲۵).

دز توکسیک : کودکی که بیش از یک نخ سیگار بخورد دچار علامت می شود. میزان یک میلیگرم در بچه ها و ۴ تا ۸ میلیگرم در بالغین می تواند علائم ایجاد کند. دز کشندگی آن ۶۰-۴۰ میلیگرم است. سطح نیکوتین بیشتر از ۵۰ ng/mL پیش بینی کننده مسمومیت شدید است (۴).

مسمومیت بالینی: سیستم های گوارشی، قلبی، عصبی و تنفسی درگیر می شوند. تهوع و استفراغ شایع ترین علائم هستند که در ۵۰٪ موارد دیده می شوند (۴،۲۵). در دوز بیشتر از حد معمول تهوع، استفراغ،

افزایش بزاق، ترمور شایع است که به دنبال آن هیپرتانسیون، تاکیکاردی، تشنج بروز می‌کند و در نهایت تحریک بیش از اندازه گیرنده‌ها موجب ایجاد بلوک آنها همراه با کوما، آریتمی، هیپوونتیلاسیون و برادیکاردی می‌شود. معمولاً مسمومیت در بچه‌ها و بدنبال خوردن سیگار بعد از ۳۰ دقیقه ظاهر می‌شود. در مسمومیت خفیف بهبودی بعد از ۲-۱ ساعت و در فرم شدید آن بعد از ۷۲-۴۸ ساعت ایجاد می‌شود (۴).

علائم مسمومیت به صورت زیر است :

بلافاصله (کمتر از یکساعت) : تهوع و استفراغ، افزایش بزاق، هیپرتانسیون و تاکیکاردی، ترمور، سردرد، آتاکسی، برونکوره

تاخیری (بعد از یکساعت) : اسهال، آریتمی، هیپوتانسیون و برادیکاردی، شوک، تشنج، کوما، هیپوتونی، فلج، هیپورفلکسی، هیپوونتیلاسیون و آپنه (۲۵، ۴)

ممکن است تشنج بلافاصله نیز ایجاد شود. اختلال شنوایی و بینایی نیز ممکن است دیده شود (۴).

درمان :

۱- آلودگی زدایی گوارشی: مراقبت درمانی با آلودگی زدایی شروع می‌شود. به تخلیه معده به ندرت نیاز پیدا می‌شود زیرا بیشتر بیماران دارای استفراغ خود بخودی هستند ولی در صورت عدم استفراغ انجام شود. ذغال فعال به جلوگیری از جذب باقی مانده دارو کمک می‌کند ولی تجویز آن به علت وجود تهوع و استفراغ دشوار است. بعلت چرخه آنتروانتریک و آنتروپاتیک باید تجویز آن بصورت MDAC در مسمومیت‌های شدید باشد. آلودگی زدایی پوستی با آب و صابون ممکن است در مواردی که دچار آلودگی موضعی شده است، کمک‌کننده باشد.

۲- تشنج : بنزودیازپین‌ها ممکن است در موارد تشنج مورد استفاده قرار گیرند.

۳- تنفسی : در صورت وجود ضعف واضح عصبی-عضلانی، برای انجام اینتوباسیون و تهویه مکانیکی ممکن است از بنزودیازپین‌ها استفاده شود.

۴- درمان حمایتی است :

تهوع و استفراغ : اندانسترون ۴ mg

گاستریت : پنتوپرازول ۴۰ mg

ترمور، تشنج : لورازپام، دیازپام

هیپوتانسیون : مایع درمانی، وازوپرسور

هیپوونتیل‌اسیون : اینتوباسیون و تهویه مکانیکی (۲۵، ۴)

ترخیص : خوشبختانه به علت نیمه عمر بسیار کوتاه نیکوتین (۱ تا ۴ ساعت در فرد غیر سیگاری) ، علائم به طور واضح سریعاً برطرف می شوند. افرادی که بعد از ۳ ساعت از مسمومیت حاد بدون علامت باشند (به استثناء برچسب های پوستی) می توانند مرخص شوند. افرادی که برچسب های پوستی خورده باشند باید ۶ ساعت تحت نظر باشند (۴).

ویتامین‌ها

الف- ویتامین‌های محلول در چربی: توانایی این ویتامین‌ها در ایجاد مسمومیت بیش از نواح محلول در آب است زیرا این ویتامین‌ها به میزان زیاد اثر تجمعی دارند (۴).

۱- ویتامین A :

روش مسمومیت : خوراکی ، تزریقی و موضعی

نام فرآورده ها : رتینول (الکل ویتامین A1)، ۳- دهیدروتینول (ویتامین A2)

Vitamin A (Retinol) :

Tab. 25000-50000 U

Cap. 25000-50000 U

Amp. 50000 U/cc

(۲۴)

فارماکوکینتیک: استرهای رتینیل ویتامین A رژیم غذایی در دستگاه گوارش به رتینول هیدرولیزه می شوند. سپس رتینول به داخل سلولهای مخاطی دستگاه گوارش جذب شده و در آنجا با اسید چرب ترکیب شده و دوباره استرهای رتینیل حاصل می شود. استر رتینیل از سیستم لنفاتیک و جریان خون عبور کرده به کبد حمل می شود و در آن ذخیره می شود. کبد دارای ۹۵ درصد از کل ویتامین A بدن می باشد (۷).

مکانیسم عمل: ویتامین A بخشی از پیگمان بینایی رتین را تشکیل می دهد که وجود آن برای ساخته شدن سلولهای ترشح کننده موکوس اپی تلیوم استوانه ای ، حمایت رشد استخوانی و پایداری غشای سلولی ضروری است. رتینول به پروتئین کبدی متصل شده و ذخیره می شود. وقتی که اتصال کبدی و ظرفیت ذخیره ای اشباع شد سطح خونی استر رتینیل افزایش می یابد. این استر به طور سست به لیپوپروتئین دانسیته پایین متصل می شود که این اتصال سست ویتامین برای غشای سلولی سمی می باشد (۷، ۲۵).

دوز درمانی و توکسیک : دوز روزانه برای آقایان ۵۰۰۰ و برای خانمها ۴۰۰۰ واحد است (۷). سمیت بالینی به دز و مدت زمان مصرف وابسته است. خوردن دزهای بسیار بالا (بیش از ۱۰۰۰۰۰۰ - ۶۰۰۰۰۰ واحد در بالغین و ۱۰۰۰۰۰ واحد در اطفال) بصورت حاد می تواند سمیت کبدی ایجاد کند (۱، ۴) . هیپرویتانیزم A زمانی ایجاد می شود که کودکان ۱۸۰۰۰ واحد و بالغین ۵۰۰۰۰ - ۲۰۰۰۰ واحد در روز بطور مزمن مصرف کرده باشند (۱). تفاوت زیادی در مقدار لازم برای ایجاد هیپرویتانیزم A در افراد مختلف وجود دارد (۷، ۲۵).

مسمومیت بالینی: علائم بصورت تاری دید، از دست دادن اشتها، پیگمانتاسیون پوستی غیر طبیعی، از دست دادن مو، خشکی پوست، خارش، درد طولانی استخوانی و افزایش بروز شکستگی، سودوتومورسری در دزهای بسیار بالا می باشند (۷،۲۵). سمیت کبدی به دز دارو و مصرف مزمن آن بستگی دارد و به صورت افزایش آنزیم های کبدی، بیلی روبین و آلکالن فسفاتاز تظاهر پیدا می کند. مصرف مداوم این ویتامین باعث افزایش هیپرپلازی و هیپرتروفی سلولهای کبدی می تواند باعث ایجاد سیروز کبدی شود.

تشخیص: افزایش سطح سرمی ویتامین گرچه سمیت کبدی قبل از آن می تواند رخ دهد (۴). ممکن است بیماران علامت دار باشند ولی سطح سرمی نرمال باشد. به هر حال سطح سرمی رتینول بالای $100 \mu\text{g/dl}$ می تواند قویاً بیانگر مسمومیت باشد. ممکن است PT مختل باشد (۱).

درمان: درمان هیپرویتامینوز A بستگی به شرایط بیمار دارد. در مسمومیت حاد و دزهای بالا، شارکول تجویز شود (۴). وقتی که مصرف ویتامین A در طول یک دوره زمانی قطع شود علائم بیماری ظرف یک هفته برطرف شده و نیاز به اقدام خاصی نیست (۷). PT مختل با تجویز ویتامین K درمان شود (۱). ادم پایی و اختلالات اسکلتی ممکن است تا چندین ماه پایدار بمانند. شکل دائمی این مسمومیت، ضعف بینایی ناشی از آتروفی عصب بینایی است. هیپرکلسمی باید بطور روتین درمان شود. درمان سودوتومورسری با دگزامتازون، استازولامید، لازیکس یا مانیتول و در موارد شدید با LP روزانه انجام شود (۴، ۱). مسمومیت با بتا-کاروتن نادر است و عموماً موجب هیپرویتامینوز A نمی شود. در افراد دیابتی و هیپوتیروئید، مصرف زیاد بتا-کاروتن موجب تغییر رنگ متمایل به زرد پوست شده که با قطع مصرف آن برطرف می شود (۷،۲۵).

۲- ویتامین D:

روش مسمومیت : خوراکی

نام فرآورده ها : کلسیفرول (ویتامین D3) ، ارگوکلسیفرول (ویتامین D2)

Vitamin D3:

Cap. 50000 U

Amp. 300000 U (۱۵)

فارماکوکینتیک : جذب ویتامین D با کمک صفرا و در ژرژنوم صورت می گیرد . سپس از این ناحیه به وسیله شیلومیکرون به جریان خون منتقل می شود. وقتی به کبد رسید به ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول و پس از آن در کلیه به ۲۵، ۱- دی هیدروکسی کوله کلسیفرول هیدرولیزه می شود (۷).

مکانیسم اثر: عمل عمده ۲۵، ۱-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول افزایش سطح کلسیم و فسفر پلاسما است که این افزایش موجب معدنی شدن طبیعی استخوان میشود.

دز درمانی و توکسیک: نیاز روزانه به ویتامین D در حدود ۴۰۰ است ولی دز درمانی آن گاهی به ۵۰۰۰ واحد می رسد. در نوزادان در دز ۲۰۰۰ واحد هیپر کلسمی اتفاق می افتد، در حالی که در بزرگسالان برای ایجاد مسمومیت دوز بالاتری نیاز است.

مسمومیت بالینی: مسمومیت ناشی از دوز بسیار زیاد ($3000-1000 \text{ Iu/kg}$) در عرض ۲ تا ۸ روز ایجاد می شود (۲۵). گاهی این مسمومیت در اثر مصرف بیش از اندازه جونده کش های حاوی ویتامین D یا مولتی ویتامین ها ایجاد می شود (۱). مشخصه این مسمومیت، هیپرکلسمی ایجاد شده بدنبال هیپرویتامینوز ویتامین D است (۴). آنورکسی، تهوع، درد شکم، لتارژی، کاهش وزن، پلی اوری، یبوست، گیجی در اثر هیپرکلسمی ایجاد می شود. مسمومیت شدید ایجاد آتاکسی، کنفوزیون، سایکوز، تشنج، کوما و نارسایی کلیه می کند (۷). تغییرات EKG بصورت افزایش فاصله PR، پهن شدن QRS، کوتاه شدن QT و صاف شدن موج T است (۴). افزایش سطح پایدار کلسیم می تواند موجب کلسی فیکاسیون بافت نرم و نارسایی کلیه شود (۱).

تشخیص: در هر فردی که با علائم هیپرکلسمی مراجعه می کند باید به هیپرویتامینوز D شک کرد، البته هیپرفسفاتمی نیز دیده می شود (۴).

درمان: قطع ویتامین D، کاهش جذب کلسیم، کاهش کلسیم سرم اساس درمان هستند (۲۵). آلودگی زدایی گوارشی در مسمومیت حاد توصیه می شود (۱). درمان هیپرکلسمی با هیدراتاسیون، لازیکس و کورتیکواستروئیدها انجام شود. پامیدرونات و کلودرونات نیز بعنوان یک بیس فسفونات با خاصیت مهار کنندگی استئوکلاست ها در درمان هیپرکلسمی شدید کاربرد دارد. می توان از کلستونین با خاصیت مهار استئوکلاست ها در درمان بهره جست (۴). در صورت نارسایی کلیه دیالیز اندیکاسیون دارد (۱).

۳- ویتامین E:

روش مسمومیت: خوراکی

نام فرآورده ها: هشت الکل طبیعی و محلول در چربی وجود دارد که دارای فعالیت ویتامین E می باشند ولی آلفا-توکوفرول فعال ترین شکل ویتامین است. دانه گندم، ذرت، سویا، آفتابگردان و روغن کبد ماهی دارای منابع غنی ویتامین E هستند (۲۵).

Tab. 200 U

Amp. 100 U/cc (۲۴)

فارماکوکینتیک: ویتامین E مانند سایر ویتامین‌های محلول در چربی جذب شده و از راه روده و لنف در بدن منتشر می‌شود. در حدود ۳۰ تا ۹۰ درصد از ویتامین E موجود در رژیم غذایی جذب می‌شود (۲۵).

مکانیسم اثر: بعلت توانایی بالای آن برای اکسید شدن سریع بعنوان آنتی اکسیدان تجویز می‌شود. در دوزهای بالا بعنوان مهار کننده رقابتی برای گاما کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K عمل می‌کند. همچنین در دوز بالا ترومبوکسان تولید می‌کند که باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شود.

دوز درمانی و توکسیک: سطح طبیعی توکوفرول در بزرگسالان در محدوده ۰/۵ mg/dl تا ۲ mg/dl متغیر است. حداقل نیاز روزانه برای خانم‌ها در حدود ۸ و آقایان ۱۰ میلی گرم آلفا-توکوفرول می‌باشد. نیاز به ویتامین E در کودکان با افزایش وزن بدن و در خانم‌های باردار و شیرده افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که ویتامین E تا دوز ۶۰۰ واحد روزانه سمی نباشد ولی در دوز بالاتر از ۶۰۰ واحد که به مدت طولانی مصرف شود متابولیت ویتامین E با مهار ویتامین K موجب اثرات سمی می‌شود (۷). در همه افرادی که روزانه ۴۰۰ واحد یا بیشتر ویتامین E مصرف کرده اند مورتالیتی افزایش یافته است (۴).

مسمومیت بالینی: بیمارانی که مقدار زیادی ویتامین مصرف می‌کنند و همزمان تحت درمان با وارفارین هستند را باید از نظر خونریزی مورد بررسی قرار داد. در غیر اینصورت به ندرت خونریزی پیدا می‌کنند به جز نوزادان زیرا آنها به اثرات ویتامین E بسیار حساسند (۲۵). دزهای بالای ۱۰۰۰ واحد در روز می‌تواند باعث مهار اثرات ویتامین K می‌شود. از اثرات دیگر مصرف زیاد و طولانی مدت آن، علائم گوارشی است (۴). تهوع، خستگی، سردرد، ضعف و تازی دید را نیز می‌توان ذکر کرد.

درمان: با قطع دارو علائم مسمومیت بعد از چند هفته برطرف می‌شوند (۲۵).

۴- ویتامین K :

روش مسمومیت : خوراکی ، تزریقی

نام فرآورده ها :

۱- ویتامین K1 (فیلوکینون یا فیتونادیون) : منشاء گیاهی دارد و از قسمت پروگزیمال روده با صرف انرژی جذب می شود.

۲- ویتامین K2 (مناکینون) : از منابع میکروبی بدست می آید و در بخش های پایین روده و کولون بدون صرف انرژی جذب می شود.

۳- ویتامین K3 (منادیون) : پیش ساز K2 و جذب آن نیز شبیه ویتامین K2 است (۱،۲۵).

Vitamin K1 :

Tab. 10 mg

Amp. 1 mg/0.5 cc , 10 mg/cc (۲۴)

فارماکوکینتیک: هر دو روش جذب نیازمند صفرا و شیره لوزالمعده است. بین ۱۰ تا ۸۰ درصد جذب می شود. دوز بالای ویتامین A رژیمی، جذب ویتامین K را مهار می کند. بعد از جذب، ویتامین K بوسیله شیلومیکرون حمل شده و بر روی لیپوپروتئین β به خون منتقل می شود. برخلاف سایر ویتامین های محلول در چربی، ویتامین K به مقدار زیاد ذخیره نمی شود. تقریباً ۷۰ درصد منادیون از راه ادرار دفع شده ولی ویتامین K1 عمدتاً از راه صفرا دفع می شود (۲۵).

مکانیسم اثر: ویتامین K به علت اثر آن برای فاکتورهای انعقادی II, VII, IX, X برای حفظ وضعیت انعقادی بدن نیاز است. ترکیبات کومارین با اثر بر روی سنتز فاکتورهای انعقادی در کبد، جلوی سنتز پروتروبین را گرفته و موجب کاهش سطح فاکتورهای انعقادی وابسته به K می شوند. سطح بالای ویتامین E در تولید کبدی فاکتورهای انعقادی به عنوان آنتاگونیست ویتامین K عمل می کند (۷،۲۵).

دوز درمانی و توکسیک : مقدار روزانه نیاز به ویتامین K در حدود $2 \mu\text{g/kg}$ می باشد. بیشتر بزرگسالان دارای رژیم غذایی حاوی $500-300 \mu\text{g}$ ویتامین K هستند. موارد کمبود این ویتامین ناشایع است. تقریباً ۵۰ درصد ویتامین از رژیم غذایی و ۵۰ درصد از سنتز باکتریهای روده ای تامین می شود (۷).

مسمومیت بالینی: دزهای بسیار زیاد K3 می تواند مسمومیت ایجاد کند. آنمی همولیتیک، کرون اکتروس، هموگلیبنوری در نوزادان نارس و تخریب لوله ای کلیه، آسیب کبدی، هیپوپروترومبینمی، خونریزی در بزرگسالان از اثرات مسمومیت با دوز بالای ویتامین K است (۲۵). دوز بالای $500 \mu\text{g}$

روزانه می‌تواند راش پوستی ایجاد کند. دز بالای ویتامین K می‌تواند به طور متناقض اثرات ضد انعقادی‌های خوراکی را مهار کند (۷). تجویز وریدی K1 می‌تواند واکنش آنافیلاکسی ایجاد کند (۱).
درمان: قطع مصرف ویتامین K، پایش PT و عملکرد کبدی (۷،۲۵)

ب- ویتامین‌های محلول در آب:

۱- ویتامین B₁ (تیامین):

روش مسمومیت: خوراکی

Tab. 100,300 mg (۱۵)

فارماکوکینتیک: بیشترین جذب روده ای آن در ژرژنوم انجام می‌شود. در سطح طبیعی تیامین رژیم غذایی، جذب با واسطه حامل فعال اتفاق می‌افتد ولی در سطح بالاتر، بخش عمده جذب از راه انتشار پسیو انجام می‌گیرد. تیامین به مقدار قابل توجه در بدن ذخیره نمی‌شود. در دوز کم، دفع کلیوی تیامین کاهش و در دوز بالا، افزایش می‌یابد.

مکانیسم اثر: تیامین به تیامین پیروفسفات تبدیل می‌شود که به عنوان کوفاکتور برای چندین واکنش متابولیکی از جمله ترانس کتولاسیون (transketolations) عمل می‌کند.

دز درمانی و توکسیک: متوسط نیاز روزانه به تیامین ۱/۵ mg است. منابع غذایی حاوی تیامین شامل میوه‌ها، غلات، گوشت، ماهی و شیر می‌باشند (۷،۲۵).

مسمومیت بالینی: به علت دفع کلیوی، مصرف زیاد آن در دوره طولانی موجب مسمومیت نمی‌شود (۲۵). در دزهای وریدی ۱۰۰ mg از آن واکنش آنافیلاکتیک به ندرت مشاهده شده است. مصرف ۵ mg روزانه به مدت ۵-۴ هفته می‌تواند سردرد، تحریک پذیری، ضعف، بی‌خوابی، تاکی کاردی شبیه هیپرتیروئیدی ایجاد کند (۱).

۲- ویتامین B₂ (ریبوفلاوین):

روش مسمومیت: خوراکی

Amp. 5 mg/cc (۲۴)

فارماکوکینتیک: این ویتامین به مقدار قابل توجهی ذخیره نمی‌شود و باید روزانه مصرف شود. از راه ادرار دفع می‌شود.

مکانیسم اثر: به علت فعالیت آن در تولید گلوکوتاتیون ردوکتاز و گلوکوتاتیون به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کند.

دوز درمانی و توکسیک: نیاز روزانه بزرگسالان به طور متوسط در حدود ۱/۷ mg می باشد. فعالیت ورزشی شدید نیاز روزانه آن را افزایش می دهد.

مسمومیت بالینی: بعلت دفع ادراری در مصرف بیش از حد به ندرت مسمومیت ایجاد می شود (۷،۲۵).
۳- ویتامین B₃ (نیاسین):

Tab. B complex

Amp. B complex (10 mg B1, 4 mg B2 & B6 ,40 mg B3, 6 mg B5) (۲۴)

دو شکل فعال نیاسین وجود دارد: اسید نیکوتینیک، نیکوتین آمید. این ویتامین به همراه تیامین و ریبوفلاوین دارای فعالیت ضد پلاگر و به عنوان کوآنزیم در متابولیسم انرژی فعالیت می کند. کمبود نیاسین موجب بروز تغییر در سلولهای پوست، سیستم عصبی و دستگاه گوارش می شود. علائم کمبود به صورت آنورکسی، اضطراب، افسردگی و یا تحریک پذیری بروز می کند (۷،۲۵). کمبود آن ایجاد پلاگر با علائم درماتیت، اسهال و دمانس می کند (۴).

مکانیسم اثر: نیاسین بخشی از کوآنزیم نیکوتین آمید-آدنین دی نوکلئوتید (NAD)، نیکوتین آمید-آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP) را تشکیل می دهد. NAD در تمام مسیرهای متابولیکی مهم به کار می رود که در آن تجزیه اکسیداتیو اسید آمینه، اسید چرب و ترکیبات دیگر اتفاق می افتد. همچنین در اکسیداسیون اتانول نیز نقش دارد (۱،۲۵). این ویتامین سنتز تری گلیسرید را کاهش داده و بدنبال آن باعث کاهش ^۱LDL، ^۲VLDL و افزایش ^۳HDL می شود (۵).

دوز درمانی و توکسیک: دوز مجاز اسید نیکوتینیک ۲۰ mg روزانه می باشد. نیاسین در گوشت، گوشت ماکیان و ماهی و مقدار کمی در گیاهان یافت می شود (۲۵). دز توکسیک آن ۴/۵-۳ گرم در روز است (۱).

مسمومیت بالینی: دزهای بالا می تواند موجب کاهش گلیکوژن عضله قلب و مسمومیت کبدی شود. بعضی از بیماران وقتی که دز بیشتر از ۱۰۰ mg را مصرف کنند برافروختگی به نام "niacin flush"

1- Low-density lipoprotein

2- Very low-density lipoprotein

3- High-density lipoprotein

تجربه می کنند. این گرگرفتگی نیاسین در اثر آزاد سازی هیستامین و وازودیلاسیون ایجاد شده و بصورت سوزش، خارش، قرمزی صورت، گردن و قفسه سینه بروز می کند. این حالات عمدتاً در مدت یکساعت برطرف می شوند (۲۵). می توان با تجویز آسپرین ۳۰ دقیقه قبل از خوردن ویتامین با مهار پروستاگلاندین ها از ایجاد آن جلوگیری بعمل آورد (۴). دوز بالاتر ممکن است علاوه بر این حالت موجب تهوع، کرامپ شکمی، اسهال و سردرد شود. دوزهای بالاتر از ۲۰۰۰ میلی گرم می تواند موجب بروز اختلال کبدی، اختلال تحمل گلوکز، هیپراوریسمی و تغییرات پوستی (خشکی و تغییر رنگ) شود (۲۵). هپاتیت در دزهای ۴/۵-۳ گرم در روز برای مدت ۱ تا ۱۸ ماه می تواند ایجاد شود. گاهی ترومبوسیتوپنی، آرتریت نقرسی، میوپاتی و آریتمی ها خصوصاً فیبریلاسیون دهلیزی مشاهده می شود (۱).

درمان: مصرف آنتی هیستامین می تواند موجب تسکین علایم گرگرفتگی نیاسین شود (۷). با قطع دارو علایم مزمن در عرض روزها تا هفته ها رفع می شوند (۲۵).

۴- ویتامین B₆ (پیریدوکسین) :

روش مسمومیت: خوراکی ، تزریقی

Tab. B complex

Amp. B complex (10 mg B1, 4 mg B2 & B6, 40 mg B3, 6 mg B5)

Amp. B6 50mg/cc , 100 mg/cc (24)

مکانیسم اثر: پیریدوکسین به فسفات ۵-پیریدوکسین فسفات تبدیل می شود و به عنوان کوآنزیم در ترانس آمیناسیون اسید آمینه برای بهره برداری از بیشترین اسید آمینه های مورد استفاده در تولید انرژی و سنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری به کار می رود (۲۵). همچنین وجود این کوآنزیم برای سنتز GABA ضروری است (۴).

دزدرمانی و توکسیک : نیاز روزانه برای آقایان ۲/۲ mg و برای خانمها ۲ mg می باشد که در بارداری و شیردهی افزایش می یابد. ویتامین B₆ در منابع حیوانی و گیاهی از جمله گوشت خوک و غدد حیوانی، سبزی، سیب زمینی، جو، سیوس گندم و موز یافت می شود. پختن این مواد موجب کاهش قابل توجه ویتامین B₆ آنها می شود (۲۵). دز توکسیک آن مصرف مزمن ۵۰۰-۱۷۷ میلی گرم روزانه است (۱).

مسمومیت بالینی : مصرف دز بالای دارو بصورت تک دز یا مصرف در مدت زمان طولانی موجب آسیب عصبی خصوصاً اختلال حسی محیطی بدون درگیری CNS می شود (۱). بیشتر بیماران می توانند ۲۰ mg را روزانه تحمل کنند اما مصرف بیش از چند هفته و یا ۵ گرم روزانه (۴-۲ گرم روزانه به مدت ۴۰-۲ ماه) می تواند موجب ناپایداری در راه رفتن، کرختی پاها و آتاکسی حسی پیشرونده شود. علایم

مشابه در دست‌ها و بازو دیده می‌شود. کاهش قابل توجهی در حس وضعیت و ارتعاش ایجاد می‌شود. ممکن است حس درد، لمس، حرارت و رفلکس‌ها کاهش یابند. این سندرم در دزهای ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه نیز دیده شده است (۴،۲۵).

ممکن است در این بیماران علامت لرز (Lhermitte sign) مثبت شود (خم کردن سر باعث ایجاد یک حس الکتریکی و ارتعاش در پشت و اندام می‌شود که ناشی از درگیری ستون خلفی نخاع است). علائم حرکتی در افرادی که میزان ۱۰ گرم به مدت ۵ سال دارو مصرف کرده‌اند می‌تواند دیده شود (۱). کمبود این ویتامین در شیر خواران موجب تشنج، آنمی، اسیدوری گزانتوریک، سیستائینوری و هموسیستینوری، عقب افتادگی رشد، از دست دادن وزن، افزایش تحریک پذیری، تشنج و آنمی می‌شود. کمبود پیریدوکسین در بالغین موجب افسردگی، تشنج، درماتیت سبورئیک و ترک خوردگی لب (cheilosis) می‌شود (۲۵). تشنج عارضه مهم ناشی از این کمبود است (۴). این کمبود بدنال مصرف داروهای با خاصیت آنتاگونیست پیریدوکسین (ایزونیازید، پنی سیلامین، سیکلوسرین) نیز می‌تواند ایجاد شود (۲۵).

درمان : بعد از قطع ویتامین بهبودی در مدت چند ماه حاصل می‌شود (۴،۲۵) البته در بعضی از بیماران اختلالات عصبی دائمی ایجاد می‌شود. مصرف همزمان B6 با لودوپا موجب غیر فعال شدن روده ای لودوپا شده و در افرادی که پارکینسون دارند موجب بروز مشکل می‌شود (۱،۲۵).

۵- ویتامین B₁₂ (سیانو کوبالامین) :

Amp. 100 µg/cc

به علت محدودیت در جذب آن، در اثر مصرف خوراکی مقدار زیاد ویتامین، مسمومیت ایجاد نمی‌شود. تزریق بیش از حد آن به ندرت اتفاق می‌افتد و عمدتاً موجب تغییرات پوستی شده که در مدت ۱ تا ۲ هفته برطرف می‌شود. کمبود آن ایجاد آنمی همولیتیک و پرنیشیوز، پارسیزی دست و پا، اختلال حس وضعیت و ارتعاش می‌کند.

۶- بیوتین (Biotin) :

بیوتین به وسیله فعالیت باکتری در داخل روده تولید می‌شود و به عنوان کوفاکتور در سنتز اسید چرب به کار می‌رود. مصرف روزانه ۳۰۰-۱۰۰ mg بیوتین توصیه شده است. هیچ مسمومیتی بر اثر مصرف بیش از حد آن شناخته نشده است. کمبود آن ایجاد خشکی پوست، افسردگی، بی اشتها و هیپرکلسترولمی می‌کند (۲۵).

۷- اسید فولیک (Folic acid):

Tab. 5 mg

Amp. 5 mg/10cc (۲۴)

حضور اسید فولیک یا فولات برای تولید RNA^۱ و DNA^۲ و پروتئین ضروری است. این ماده در گیاهان برگ سبز، مخمرها و جگر یافت می‌شود. اسید فولیک در روده کوچک و بزرگ به شکل پلی گلوتامات جذب می‌شود. نیاز روزانه اسید فولیک ۴۰۰ میکروگرم می‌باشد. مصرف ۱۰۰ µg اسید فولیک در روز موجب برطرف شدن تغییرات گلبول قرمز خون در آنمی پریشیوز می‌شود ولی اثرات نورولوژیک آن برطرف نمی‌شود. اثرات جانبی شناخته شده ای در اثر مصرف زیاده از حد اسید فولیک وجود ندارد (۲۵).

۸- ویتامین C (آسکوربات):

روش مسمومیت: خوراکی، تزریقی

نام فرآورده ها: مهمترین شکل آن، آسکوربیک اسید است:

Effervescent Tab. 1000 mg

Amp. 100 mg/cc

فارماکوکینتیک: ویتامین C در ژلنوم و ایلنوم جذب می‌شود. با افزایش مقدار آن در داخل لومن، میزان جذب کاهش می‌یابد. برای مثال ۹۰ درصد از دوز ۱۰۰ mg جذب می‌شود، در حالیکه فقط ۲۰ درصد از دوز ۱۰ گرمی جذب می‌شود (۲۵). ظرفیت جذب روزانه ۳ گرم است. با توجه به اینکه ظرفیت تبدیل متابولیکی آن اشباع پذیر است تنها ۴۰-۳۰٪ آن بصورت اگزالات در ادرار دفع می‌شود (۴). مکانیسم اثر: ویتامین C عامل احیا کننده قوی می‌باشد که می‌تواند در واکنشهای هیدروکسیلاسیون شرکت کند.

دوز مصرفی: دوز روزانه توصیه شده برای بالغین ۶۰ mg است. ویتامین C در میوه ها و سبزیجات یافت می‌شود ولی مقدار زیادی از آن به وسیله حرارت، خشک کردن و انبار کردن از بین می‌رود. مسمومیت بالینی: در افراد سالم تا دز ۴ گرم در روز مسمومیت ایجاد نمی‌شود (۱). دوز زیاد ویتامین C می‌تواند موجب حملات نقرس، نفرولیتیاژیس، همولیز در کمبود آنزیم G6PD^۳ در افرادی که دارای

1- Ribonucleic acid

2- Deoxyribonucleic acid

3- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

این بیماری‌ها هستند، بشود (۲۵). همچنین باعث افزایش سطح استرادیول در افرادی که مصرف همزمان OCP دارند یا افزایش جذب آهن در شرایط همولیز و هموکروماتوز می‌شود (۱). در افرادی که بطور مزمّن دزهای بالای آن را مصرف می‌کنند بعلت دفع ادراری کریستال‌های اگزالات، نارسایی کلیه می‌تواند ایجاد شود (۲۵). علت ایجاد سنگ کلیه در مسمومیت با این ویتامین، تجویز وریدی آن و یا نارسایی مزمّن کلیه است (۴). امکان ایجاد سنگ‌های کلیوی سیستئینی نیز وجود دارد (۱). در افراد دیگر ممکن است اسهال اسموتیک و کرامپ شکمی ایجاد گردد که با قطع مصرف، برطرف می‌شود (۲۵). ممکن است ازوفازیت ایجاد شود (۴). دوز خیلی زیاد ویتامین C موجب منفی شدن کاذب تست گایاک و نشان دادن کاذب سطح بالای گلوکز در آزمایش نواری ادرار (dipstick) می‌شود (۲۵). با قطع ویتامین و درمان حمایتی علائم سمیت رفع می‌شوند (۱).

ج- فلزات سنگین :

جیوه (Mercury)

جیوه (Hg) یک فلز سنگین است که تحت عنوان نقره آبی (Hydragyros) نامیده می‌شود و تنها فلزی است که در دمای اتاق مایع است. در محیط به سه شکل اصلی ارگانیک (آلی)، غیر ارگانیک و عنصری (elemental) وجود دارد (۱). فرم ارگانیک و عنصری از CNS عبور می‌کنند (۲۵).

۱- عنصری (Hg^0) : این نوع جیوه در دمای اتاق مایع است و می‌تواند به فرم قابل تبخیر استنشاقی تبدیل شود. پس ریه ارگان هدف اصلی تماس حاد می‌باشد. بعد از جذب، اکثر فرم عنصری به فرم غیرارگانیک (Hg^{2+} یا مرکوریک) اکسید می‌شود. اکثر جیوه ای که ترشح نمی‌شود در کلیه ها تجمع می‌یابد ولی باعث ایجاد آسیب کلیه نمی‌شود. بقیه جیوه غیر اکسیده به داخل CNC نفوذ می‌کند، جایی که مسمومیت قابل ملاحظه می‌تواند رخ بدهد.

محصولات و منابعی که حاوی عنصر جیوه می‌باشند به شرح زیر هستند:

بارومترها، باتری، ابزارهای کالبره کردن، آمالگام (amalgams) در دندانپزشکی، محصولات انگشت نگاری لامپ فلورسنت، موج یاب مادون قرمز، جواهرآلات، لامپ نئون، مانومتر، رنگ، فتوگرافی، ترمومتر، تولیدات نقره و طلا.

۲- غیر ارگانیک : این ترکیبات در داروهای موضعی، مسهل‌ها و دیورتیک‌ها وجود دارند که جزء منابع مسمومیت انسان به شمار می‌آیند. محصولات استالید، ترکیبات ضد سیفلیس، کارکنان آزمایشگاه‌های شیمیایی، مواد آرایشی، ضد عفونی و انفجاری، کارخانجات جوهر، لامپ بخار جیوه، نقره سازی آینه، فتوگرافی، جوهر انجام خالکوبی، تاکسی درمی، محصول وینیل کلرید، محافظ چوب، ژل‌های اسپرم‌سید، تولیدات عطری، محصولات آنتی‌سپتیک برای جلوگیری از فساد نعش، صابون‌ها و کرم‌های حاوی جیوه که برای روشن تر کردن پوست به کار می‌روند، از دیگر منابع مسمومیت به شمار می‌آیند. استنشاق‌های شغلی جیوه عنصری با تبدیل به فرم غیر ارگانیک در بدن، شایع‌ترین منبع مسمومیت جیوه غیر ارگانیک می‌باشند. فرم غیر ارگانیک به صورت اولیه نمک مونووالان (مرکورس) یا دی‌والان (مرکوریک) وجود دارد.

شکل کلرید جیوه ($HgCl_2$) به نام خورنده تصعیدی (Corrosive sublimate) یا نمک جیوه می‌باشد که در ابتدا مقدار ۱۵-۲۰٪ از طریق گوارشی جذب می‌شود و سپس با تجمع در کلیه باعث آسیب

کلیوی می شوند. جذب پوستی نیز دارند. گرچه حلالیت آن در چربی کم است ولی تماس مزمن می تواند علائم CNS ایجاد کند. به ندرت در جنین ایجاد سمیت می کند.

۳- **ارگانیک** : به طور شایع در صنایع کشاورزی کاربرد دارد. شایع ترین شکل جیوه ارگانیک ، متیل مرکوری می باشد که در موجودات دریایی یافت می شود و منبع اصلی تماس غیر شغلی جیوه در انسان می باشد. ضد عفونی کننده ها، ترکیبات باکتریسید، آنتی سبتیک های مانع فساد نعش، محصولات کشاورزی، قارچ کش ها، حشره کش ها، میکروب کش ها، محصولات لباسشویی، پوشک، تولیدات کاغذ، محصولات بافت شناسی و پاتولوژی، محافظ های چوب، نگهدارنده های دانه ها از دیگر منابع این نوع جیوه هستند. سه شکل اصلی دارد:

آریل، آلکیل زنجیره بلند، آلکیل زنجیره کوتاه (متیل ، اتیل).

بر اساس جذب ، انتشار، دفع به **دو گروه** تقسیم می شوند :

الف- آریل زنجیر بلند که شبیه به جیوه غیر ارگانیک می باشد.

ب- آلکیل (متیل ، اتیل مرکوری) که ثابت هستند و فقط مقدار کمی از آنها به فرم مرکوریک (Hg^{2+}) تبدیل می شود. متیل مرکوری، شایع ترین و توکسیک ترین جیوه ارگانیک در محیط می باشد (۱). می تواند کمبود استیل کولین ایجاد کند (۷). دستگاه گوارشی، ۹۵-۹۰ فرم آلکیل را جذب می کند که سریعاً در RBC نفوذ می کند. فرم آلکیل بعلت قابلیت خوب حل شدن در چربی، اثرات توکسیک آن بطور اولیه روی CNS ظاهر می شود. فرم متیل مرکوری خاصیت ایجاد سمیت در جنین را دارد. متابولیسم آن در کبد است و سیکل آنتروپاتیک دارد. ۹۰٪ آن در مدفوع دفع می شود.

تظاهرات بالینی : استنشاق بخارات جیوه عنصری و خوردن ترکیبات غیر ارگانیک می تواند ایجاد سمیت حاد کند در حالی که فرم ارگانیک ، سمیت مزمن ایجاد می کند.

فرم عنصری (elemental) : تماس با غلظت های بالای بخارات، ایجاد علائم حاد ریوی همراه با مزه فلزی در دهان می کند که به آن تب بخارات فلزی (metal fume fever) می گویند. علائم بالینی با توقف یک هفته ای آغاز می شوند. بچه ها بیشتر مستعد درگیری هستند. انواع درگیری های ریوی و حتی نارسایی تنفسی می تواند رخ دهد. این ترکیبات در آمالگام دندانپزشکی نیز یافت می شوند. گرچه جویدن باعث آزاد شدن بخار جیوه می شود و سطح جیوه ادرار در این بیماران کمی بالاتر است ولی هیچ مطالعه ای در این زمینه نشده است (۱). بلع جیوه ترمومتر معمولاً ایجاد عارضه نمی کند چون جذب گوارشی ندارد مگر در شرایط آسیب سیستم گوارشی و یا وجود فیستول (۷).

تماس با بخارات جیوه (Fume) ایجاد اختلالات پوستی و CNS می‌کند. تریاد کلاسیک بصورت ترمور، ژنژیویت، بیش تحریکی (erethism) است. بیش تحریکی شامل اختلالات پسیکونورولوژیک، بی‌خوابی، افسردگی، آنورکسی، از دست رفتن حافظه، کمرویی و بی‌ثباتی هیجانات می‌باشد. سایر اختلالات همچون درگیری دهانی، نوروپاتی محیطی، آتاکسی و اختلال بینایی (tunnel vision) ایجاد می‌شود. اگر شرح حال پزشکی و شغلی کامل گرفته نشود مسمومیت مزمن می‌تواند با پارکینسونیسم، افسردگی و آلزایمر اشتباه شود. تماس‌های استنشاقی می‌تواند حتی با فتوکروموسیتوما و سندرم شوک توکسیک (TSS) اشتباه شود.

فرم غیر ارگانیک: مسمومیت از راه خوراکی رخ می‌دهد. فرم مرکوریک از نمک مرکورس سمی‌تر می‌باشد. علائم مسمومیت شامل علائم گوارشی (درد، استفراغ، همامتز، نکروز روده)، نکروز حاد توبولی و اختلالات الکترولیت‌ها می‌باشد. در بیمارانی که با علائم آسیب خورنده گوارشی مراجعه می‌کنند می‌توان برای تشخیص از کیت‌های جمع‌آوری مدفوع استفاده کرد (۱). خوردن کلرید جیوه کشنده است و در هر بیمار با گاستروانتریت خورنده باید حتماً بررسی شود (۷). خوردن باتری‌های دیسکی که معمولاً در بچه‌ها شایع‌تر است باعث ایجاد علائم لوکال گوارشی می‌شود و علائم سیستمیک ندرتاً رخ می‌دهد (۱). تماس طولانی مدت بصورت استنشاقی با جیوه عنصری در تماس‌های شغلی باعث مسمومیت مزمن با فرم غیر ارگانیک می‌شود (۴). استفاده از ترکیبات موضعی درمانی حاوی جیوه ارگانیک و مصرف مزمن مسهل‌ها و دیورتیک‌ها می‌تواند باعث نارسایی کلیه، دمانس و آکروآینیا (Acrodynia) شوند (۱). آکروآینیا (اندام‌های دردناک، بیماری صورتی) یک واکنش ایمنی است که بصورت تب، ادم و اریتم دست و پا، راش صورت، دیافورز، تائیکاردی، هیپرتانسیون، فتوفوبی، کاهش تون عضلات پروگزیمال تظاهر پیدا می‌کند (۱،۷). تماس مزمن در شرایط استنشاق جیوه عنصری، خوردن نمک‌های غیر ارگانیک و خوردن آریل یا آلکیل زنجیره بلند رخ می‌دهد. علائم غالب بصورت گوارشی، نورولوژیک و کلیوی هستند (۴، ۳).

فرم ارگانیک: بر خلاف فرم غیر ارگانیک، متیل مرکوری ایجاد بیماری نورولوژیک دائمی می‌کند مگر مسمومیت خفیف باشد (۴). روش شایع درگیری خوردن محصولات غذایی آلوده می‌باشد. علائم آلکیل زنجیره کوتاه، بر اساس میزان ماده خورده شده، روزها تا هفته‌ها بعد از خوردن و بصورت تأخیری ایجاد می‌شود. علائم بصورت درگیری نورولوژیک (کاهش محدوده بینایی، آتاکسی، ترمور، پارستزی،

دیس آرتری، کاهش شنوایی، اختلال حرکتی، مرگ) می باشد. خوردن متیل مرکوری نادر است که در صورت خوردن علائم گوارشی ظاهر می شود. فرم ارگانیک می تواند ترمبوسیتوپنی و آگرانولوسیتوز ایجاد کند. تماس حاد و مزمن با علائم CNS همراهی دارد. در MRI درگیری مخچه، تمپورال (شنوایی)، مراکز حسی و حرکتی، کورتکس بینایی دیده شده است. تماس مادران حامله باعث ایجاد سقط خودبخودی یا تشنج، عقب ماندگی ذهنی، آتاکسی، ترمور، نیستاکموس، نقص اندام ها (بیماری Minamata) می شود (۱، ۴).

تشخیص: در هر بیمار با AMS، نارسایی کلیه با یا بدون ضایعات پوستی باید از نظر مسمومیت با جیوه بررسی شود (۱). سابقه تماس همراه با ترمور، ارتیسیم یا آکرودینیا به تشخیص کمک می کند (۷). مهمترین ابزار برای تشخیص مسمومیت مزمن، شرح حال می باشد (۱) ولی در صورت شک به این مسمومیت، ارزیابی آزمایشگاهی جهت تایید تشخیص ضروری است (۴). اندازه گیری جیوه در ادرار ۲۴ ساعته، بهترین روش تعیین تماس با جیوه غیر ارگانیک و عنصری می باشد. غلظت های ادراری بالای $20-25 \mu\text{g/lit}$ و غلظت های خونی بالای $10 \mu\text{g/lit}$ باید بالا در نظر گرفته شوند (۱، ۹). گرچه تناسب و رابطه قطعی بین غلظت جیوه ادرار و علائم وجود ندارد ولی سطح بالای $150 \mu\text{g/lit}$ با علائم غیر اختصاصی و بالای $300 \mu\text{g/lit}$ با علائم غالب همراهی دارند. البته تماس با جیوه ارگانیک نباید با آزمایش ادرار رد شوند (۱، ۴). در مورد آلکیل زنجیره کوتاه باید سطح خونی (RBC) چک شود. سطح نرمال جیوه خون (نه سرم) کمتر از $5 \mu\text{g/lit}$ می باشد ولی تعیین سطح خون در متیل مرکوری کاربرد ندارد. ممکن است سطح جیوه در تماس با جیوه غیر ارگانیک کمک کننده باشد مشروط به این که بلافاصله بعد از تماس، خونگیری انجام شود. آنالیز مو به تنهایی در تایید تشخیص نباید به کاربرد شود. در تماس خوراکی، زیرجلدی، وریدی فرم عنصری انجام گرافی برای تشخیص و کارآیی درمان ضرورت دارد (۱).

درمان: ابتدا اقدامات حیاتی پایه انجام شود (۴).

۱- عنصری: در صورت تماس بصورت حاد و استنشاقی جیوه عنصری، حمایت تنفسی اساس درمان است (۴). در نوزادان در صورتی که به تهویه مکانیکی جواب ندهند از روش HFV^۱ استفاده شود. این افراد در صورت بروز علائم سیستمیک غیرارگانیک ناشی از تبدیل جیوه عنصری به فرم غیر ارگانیک نیاز به شلاتور دارند. جیوه عنصری رادیوپاک می باشد پس حتماً گرافی گرفته شود (۱).

۲- غیر ارگانیک : در صورت خوردن ترکیبات سوزاننده غیر ارگانیک به صورت زیر عمل شود:

۱- سرم تراپی

۲- پروسیجرهای آلودگی زدایی سریعاً انجام شوند

۳- اپیکاک منع مصرف دارد

۴- ضد استفراغ ها ممکن است مفید باشند

۵- انجام لاواژ معده بطور روتین توصیه نشده است و در صورت احتمال پرفوراسیون کتتراندیکه است. لاواژ با شیر یا سفیده تخم مرغ ممکن است مفید باشد. در صورت شک به پرفوراسیون و یا مثبت بودن گرافی از نظر مواد رادیوپاک، آندوسکوپی برای خروج مستقیم مواد انجام شود.

۶- AC ممکن است موثر باشد مگر این که شک به پرفوراسیون باشد که نباید تجویز شود

WBI -۷

۸- همودیالیز در نارسایی کلیه

بعد از ارزیابی اولیه، تجویز شلاتوردر شرایط زیر باید مد نظر باشد:

۱- در بیمار جذب سیستمیک را انتظار داشته باشید

۲- اگر بیمار علامت دار باشد

۳- سطح خونی یا ادراری جیوه بالا باشد.

بعد از خوردن مواد غیر ارگانیک بصورت حاد فقط BAL^۱ (Dimercaprol) تجویز شود :

2.5 – 5 mg/kg q 6–12 h IM

عوارض BAL شامل هیپرتانسیون گذرا، تاکیکاردی، درد در محل تزریق، تهوع و استفراغ می باشند(۱).

اگر فرد نقص G6PD دارد باید دیالیز انجام شود. BAL در درمان آلکیل جیوه ارگانیک و مسمومیت با متیل مرکوری مصرف نشود چون باعث تشدید نوروٹوکسیسیته می شود. در صورتی که بعد از تجویز BAL نارسایی کلیه ایجاد شود همودیالیز کمک کننده است چون بعلت اتصال به جیوه می تواند دفع شود(۴). اگر بیمار قادر به تحمل خوراکی باشد می توان از D- پنی سیلامین (D-PCN) یا DMSA^۳ به جای یا همراه BAL استفاده کرد. D-PCN در شرایط نارسایی کلیه تجویز نشود.

1- British anti-Lewisite

2- D- Penicillamine

3- Dimercaptosuccinic acid

دز D-PCN بصورت زیر است :

250 mg q6h or 20-30 mg/kg/day

دوره درمان ۱-۲ هفته می باشد تا زمانی که سطح جیوه ادرار ۲۴ ساعته به محدوده قابل قبول برسد. اگر جیوه در دستگاه گوارش باقی بماند بعلت خطر افزایش جذب، نباید D-PCN مصرف شود.

DMSA (فرم خوراکی) یا Succimer موثر تر از BAL در درمان تماس های مزمن و خفیف، درمان مسمومیت با آلکیل زنجیره کوتاه می باشد چون عوارض جانبی کمتری دارد (افزایش گذرای آنزیمهای کبدی و عوارض گوارشی). دز آن بصورت زیر است :

10 mg/kg TDS for 5 days then BD for 2 weeks

تکرار دز با فاصله ۲ هفته بین درمان ممکن است لازم باشد (۴، ۱).

درمان کلرید جیوه با تعویض - تزریق خون (Plasma exchange transfusion) است (۷). خط آخر درمان ، ^۱DMPS می باشد (۱).

۳- ارگانیک : سمیت CNS این گروه مقاوم به درمان است و BAL این سمیت را تشدید می کند. ممکن است درمان انتخابی DMSA (فرم خوراکی) یا succimer باشد (۴). درمان متیل مرکوری با نئوستیگمین است چون باعث اصلاح استیل کولین و عملکرد حرکتی فرد مسموم می شود (۲۵).
ترخیص: مسمومیت های خفیف با فرم عنصری و نمک جیوه و خیلی خفیف فرم ارگانیک کاملاً بهبود می یابند. فرم ارگانیک نقایص نورولوژیک ایجاد می کند. مرگ در تماس شدید با فرم کلرید جیوه یا دی متیل رخ می دهد (۲۵). کلیه بیماران علامت دار بستری شوند. اکثر بیماران بدون علامت می توانند بصورت سرپایی با اندازه گیری تست های ادراری پیگیری شوند (۹).

مشخصات بالینی و درمان انواع مسمومیت با جیوه بصورت زیر است (۱، ۴):

ارگانیک	غیر ارگانیک	عنصری	
خوراکی	استنشاقی (مزمن)	استنشاقی، خوراکی، پوستی	روش تماس
بیماری minamata	ترمور، erethism	ترمور	CNS
-	-	+++	ریه
+	+++	+	گوارش
+	+++	+	کلیه
-	+	+	Acrodyina
BAL, DMSA	DMSA	BAL, DMSA	درمان

آهن (Iron)

مسمومیت با آهن بسیار شایع و بالقوه کشنده است. بیشترین مسمومیت در سنین کمتر از ۶ سالگی دیده می‌شود (۲۵). سه نوع اصلی ترکیبات آهن در بازار موجود است :

Amp. Venofer 20 mg/cc

Cap. Ferrous sulfate Eq. 100 mg Fe ++

Cap. Ferrous/folic acid 60 mg Fe ++

(۲۴)

فارماکولوژی و فارماکودینامیک :

سمیت آنها بر اساس مقدار عنصری (elemental) آهن خورده شده است (۱،۲۵). مولتی ویتامین‌ها به علت داشتن آهن کم، ندرتاً سمیت جدی ایجاد می‌کنند (mg ۱۱۰-۱۰ آهن در هر قرص در بالغین، mg ۱۸-۱۰ در هر قرص بچه‌ها). فروس سولفات و فومارات حدود mg ۶۵-۶۰، فروس گلوکونات mg ۳۶ و شربت های Feosol، mg/cc ۴۴ آهن المتال دارند. آهن کربونیل بر خلاف نمک آهن باعث ایجاد آسیب خورنده گوارشی نمی‌شود. هر فرد بالغ gr ۵-۳ آهن دارد که ۷۰٪ آن بصورت فروس در هموگلوبولین و میوگلوبولین، ۲۵٪ بصورت فریک در فریتین و به شکل هموسیدرین ذخیره می‌شود. مابقی در اتصال به ترانسفرین یا در آنزیم‌های هم و فلاوین یافت می‌شوند. آهن پلاسما بصورت فریک به ترانسفرین متصل می‌شود.

ظرفیت کل اتصال آهن (TIBC^۱) بیانگر کل مقدار آهنی است که به ترانسفرین متصل می‌شود و بطور طبیعی غلظت آهن سرم را ۳-۲ برابر افزایش می‌دهد (۱،۷). اکثر آهن به کبد و سیستم رتیکولوآندوتلیال منتقل می‌شود و بصورت فریتین ذخیره می‌شود و با افزایش ذخیره آهن، مقداری از فریتین به هموسیدرین تبدیل می‌شود. انسان مقدار کمی آهن در روز دفع می‌کند (mg ۲-۱) که این دفع از راه گوارشی یا خونریزی قاعدگی است (۱). در شرایط طبیعی آهن آزاد در بدن وجود ندارد (۷).

پاتوفیزیولوژی: در مصرف بیش از حد آهن، جذب منظم آهن رخ نمی‌دهد. جذب آهن می‌تواند بصورت پاسیو کاهش یابد چون بتدریج در زمان مسمومیت، گرادیان غلظت کاهش می‌یابد. در مسمومیت حاد، جذب آهن در تمام کل روده بزرگ و کوچک خصوصاً دئودنوم و ژژنوم رخ می‌دهد. با اشباع مکانیسم‌های حمایتی ذخیره و انتقال آهن، آهن آزاد در گردش خون افزایش می‌یابد که مسئول ایجاد سمیت سلولی است.

- **گوارشی:** با اثر مستقیم روی مخاط ایجاد زخم و خونریزی، پرفوراسیون، انفارکت و ترمبوز وریدی می‌کند. با از دست دادن مایع و اثر فضای سوم، هیپوولمی ایجاد می‌شود. بیشترین آسیب در شرایط معده خالی رخ می‌دهد.

- **کاردیوواسکولار:** با ایجاد واژودیلاتاسیون، کاهش فشارخون رخ می‌دهد. برون ده قلبی کاهش می‌یابد. اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد. می‌تواند کاردیومیوپاتی ایجاد کند.

- **کبد:** حساس ترین ارگان به آسیب ناشی از آهن است. علت اصلی آسیب هپاتوسلولار، ایجاد اکسیژن واکنشی در هپاتوسیت‌ها می‌باشد. این سمیت سه تا چهار روز بعد از خوردن با افزایش بیلی روبین، هیپوگلیسمی، هیپرآمونمی، کواگولوپاتی و انسفالوپاتی تظاهر می‌یابد. نارسایی حاد کبدی نادر است مگر در خوردن دارو به مقدار زیاد.

- **خون:** اثر کواگولوپاتی ناشی از مهار ترومبین است. ترمبوسیتوپنی نیز رخ می‌دهد. در مراحل دیررس، ضعف سنتز فاکتورهای لخته (CT^1) ایجاد می‌شود.

- **اسیدوز متابولیک:** علت اسیدوز چند فاکتوری است:

۱- اسیدوز لاکتیک ناشی از هیپوولمی، هیپوتانسیون، آنمی و متابولیسم بی‌هوازی

۲- آزاد شدن H^+ حین تبدیل Fe^{+2} به Fe^{+3}

۳- مهار آنزیم‌های سیکل کربس و تجمع اسیدهای ارگانیک

- **CNS:** علائم نورولوژیک ناشی از هیپوپرفیوژن، اسیدوز، درگیری کبدی، کواگولوپاتی و ادم مغزی می‌باشد. علت ادم مغزی نامعلوم است و بصورت خواب آلودگی، کوما و تشنج تظاهر پیدا می‌کند (۱).

مسمومیت:

خفیف ($< 20 \text{ mg/kg elemental Fe or } < 300 \text{ } \mu\text{g/dl}$): در این مرحله فرد بدون علامت است و یا علائم خفیف گوارشی دارد.

متوسط ($20-60 \text{ mg/kg elemental Fe or } 300-500 \text{ } \mu\text{g/dl}$): علائم گوارشی غالب در این مرحله دیده می‌شود و احتمال بالقوه برای ایجاد سمیت سیستمیک وجود دارد.

متوسط - شدید ($> 60 \text{ mg/kg elemental Fe or } > 500 \text{ } \mu\text{g/dl}$): اسیدوز و ناپایداری همودینامیک ایجاد می‌شود (۴).

شدید ($1000 \mu\text{g/dl} >$) : خطر ایجاد موریبدیتی افزایش می‌یابد.

البته لازم بذکر است که سطح پایین بیانگر رد مسمومیت نمی‌باشد. هیپرگلیسمی بالای 250 mg/dl و لکوسیتوز بالای 15000 با سطح سرمی آهن بالای $300 \mu\text{g/dl}$ رابطه دارد (۴،۲۵) که اختصاصیت 100% و حساسیت 50% دارد (۹).

تظاهرات بالینی: عامل تعیین کننده مرحله بندی (Staging) بالینی است نه زمان خوردن دارو که بصورت زیر می‌باشد :

مرحله I (فاز گوارشی ، ۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت بعد از خوردن) :

استفراغ حساس ترین علامت مسمومیت جدی و شایع ترین علامت می‌باشد. استفراغ رنگ تیره دارد (خاکستری تیره، سبز، سیاه). اسهال و درد شکمی نیز دیده می‌شود. در مسمومیت شدید، سمیت کاردیوواسکولار (رنگ پریدگی، هیپوتانسیون، تائیکاردی) و درگیری CNS ممکن است در این مرحله دیده شود. حضور شوک و لتارژی در مراحل ابتدایی بیانگر پیش آگهی ضعیف هستند. عدم حضور علائم گوارشی تا ۶ ساعت بیانگر غیرمتحمل بودن مسمومیت با آهن است، استثناء در مورد فرم پوشش دار دارو است.

مرحله II (۲۴-۶ ساعت بعد از خوردن) :

بهبود گذرای علائم گوارشی رخ می‌دهد. علت اینست که آهن آزاد در گردش مجدداً به سیستم رتیکولاندوتلیال منتشر می‌شود بنابراین ارزیابی مجدد بالینی و تحت نظر گرفتن بیمار در صورت رفع علائم گوارشی که از قبل وجود داشته اند، باید انجام شود.

مرحله III (۴۸-۱۲ ساعت بعد از خوردن) :

در این مرحله علائم سیستمیک تهدید کننده حیات رخ می‌دهند (خونریزی گوارشی و پرفوراسیون، شوک هیپولمیک، اسیدوز، کواگولوپاتی، نارسائی چند ارگانی). مشخصه این فاز، اختلال پیشرونده عملکرد ریوی است که در CXR شبیه ^۱ARDS می‌باشد (شوک ریوی). هپاتوتوکسیسیته معمولاً تا ۴۸ ساعت ایجاد می‌شود و دومین علت شایع مرگ و میر بعد از شوک می‌باشد (۱). البته در برخی رفرانس ها گفته شده است که درگیری کبدی ۵-۲ روز بعد از خوردن تحت عنوان مرحله IV ایجاد می‌شود. (۴،۲۵) شوک کاردیوژنیک معمولاً چندین روز بعد رخ می‌دهد. آسیب کلیوی نیز رخ می‌دهد.

مرحله IV: مرحله انسداد بصورت انسداد خروجی معده (GOO^1) است که استفراغ تظاهر این شکل دیررس می باشد. معمولاً ۶-۴ هفته بعد از خوردن دارو ایجاد می شود (۱، ۴، ۲۵).

تشخیص: تشخیص بالینی است و تستهای آزمایشگاهی کمک کننده آن می باشد. دز توکسیک آهن به خوبی شناخته نشده است. دز کمتر از 20 mg/kg آهن المتال خطر کمی دارد و نیاز به درمان ندارد.

۱- **شرح حال:** نوع قرص و تعداد مصرفی آن مشخص شود.

۲- **سطح سرمی آهن:** حداکثر سطح سرمی ۶-۴ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود (۴). این سطح با شدت و مرحله بندی بالینی مسمومیت تناسب و رابطه ندارد بنابراین فقط در تائید تشخیص و ثبت سمیت جدی کمک کننده هستند. ارزشمندترین زمان انجام سطح سرمی آهن ۶-۴ ساعت بعد از خوردن حداکثر جذب می باشد (به استثناء فرم SR). سطح سرمی بعد از این زمان بعلت انتشار داخل سلولی آهن ممکنست نرمال باشد. اگر زمان خورده شده نامعلوم باشد باید سطح سرمی بصورت سریال چک شود:

غیر سمی: سطح کمتر از $300 \mu\text{g/dl}$

سمیت خفیف تا متوسط: $300-500 \mu\text{g/dl}$

سمیت شدید: بالای $500 \mu\text{g/dl}$

خطر مرگ و میر: سطح بالای $1000 \mu\text{g/dl}$

عدم حضور لکوسیتوز و هیپرگلیسمی، غلظت سرمی بالای آهن را رد نمی کند. استفراغ حساس ترین نمایشگر برای تشخیص سطح سرمی آهن بالای $300 \mu\text{g/dl}$ می باشد. حضور گرافی مثبت، کوما، لکوسیتوز و آنیون گپ بالا برای سطح بالای $500 \mu\text{g/dl}$ بسیار اختصاصی هستند. این بدین معناست که استفاده از یک آزمایش در ثبت مسمومیت با آهن کمک کننده نمی باشد.

در هر بیماری که شرح حال خوردن بیش از 60 mg/kg آهن المتال را می دهد یا در حضور علائم بالینی قابل ملاحظه یا سوء مصرف عمدی و یا اگر زمان خوردن مشخص نباشد باید سطح سرمی آهن چک شود. این غلظت و سطح ممکنست در مصرف دفروکسامین (DFO^2) بطور کاذب پایین باشد. در این صورت سطح سرمی می باید با اسپکتروفوتومتری جذبی اتمی چک شود (۱).

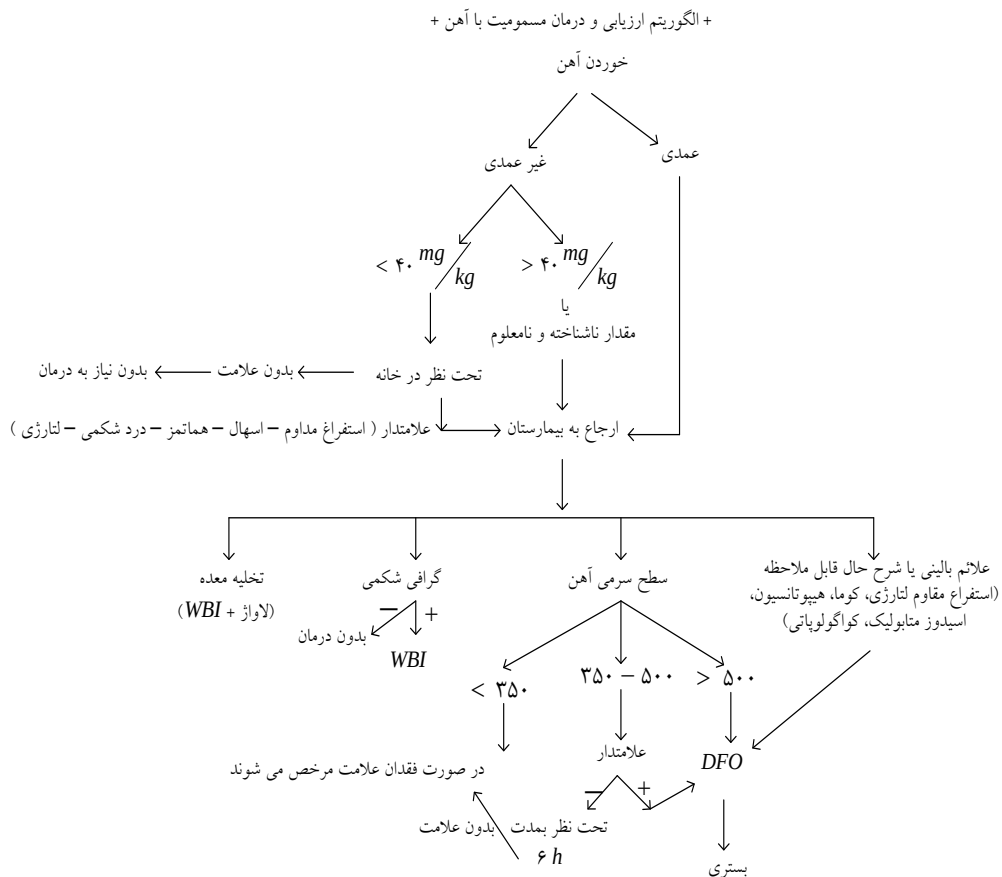
1- Gastric outlet obstruction

2- Deferoxamine

۳-TIBC: ارزش کمی در تشخیص دارد، چون ثابت نشده است که مسمومیت با آهن فقط زمانی رخ می‌دهد که غلظت سرمی آهن بیشتر از TIBC باشد بنابراین نه کمک کننده است و نه نیاز به انجام آن می‌باشد.

۴-گرافی شکمی: ترکیبات آهن مایع و قرص های جویدنی غیراپک می باشند. گرافی هم در تشخیص، هم در پاسخ به درمان و هم مفید بودن درمان کمک کننده است. گرافی باید تا ۲ ساعت بعد از خوردن گرفته شود چون کارایی آن بعد از ۲ ساعت از خوردن محدود است بنابراین وجود گرافی منفی بیش از ۲ ساعت بعد از خوردن، مسمومیت با آهن را رد نمی‌کند (۱،۲۵).

درمان: فقط افراد علامت دار درمان شوند. **الگوریتم درمانی** بصورت زیر است:



۱- اقدامات حمایتی پایه (ABC): هیپوولمی و اسیدوز متابولیک باید بصورت تهاجمی با مایع ایزوتونیک و بی کربنات درمان شوند.

۲- آلودگی زدایی گوارشی: لاواژ با لوله معدی سایز بزرگ (Larg bore OG) ممکنست در شرایط زیر اندیکاسیون داشته باشد:

- مصرف عمدی

- مصرف غیرعمدی بیش از ۶۰ mg/kg در افرادی که استفراغ نکرده اند

- اگر در گرافی شکم حضور قرص در معده تایید شود (۱)

انجام لاواژ در ساعت اول بعد از خوردن ارجح است (۷). سرم نرمال سالین بعنوان مایع لاواژ توصیه شده است. بعد از انجام لاواژ، برای بررسی کارایی آن، گرافی شکم باید گرفته شود. هیچکدام از ترکیبات کمکی لاواژ (مثل بی کربنات) ثابت نشده است که نسبت به نرمال سالین ارجح باشند بنابراین مصرف آنها توصیه نمی شود. سایر ترکیبات جهت کاهش جذب از جمله هیدروکسید منیزیم (MOM) توصیه نشده اند. بعضی از مطالعات تجربی نشان داده اند که استفاده از مخلوط شارکول و DFO می تواند بطور موثری از جذب گوارشی آهن جلوگیری کند ولی مطالعات بیشتری لازم است (۱).

اگر با وجود استفراغ و لاواژ معده، قرص های آهن بطور مقاوم در دستگاه گوارش باقی بمانند و سطح سرمی آهن رو به افزایش باشد یا فرد دز بالای ۲۰ mg/kg دارو مصرف کرده باشد، WBI با PEG-ES (GOLYTELY, Colyte) باید آغاز شود (۱، ۴، ۹، ۳۲). از نظر تئوری WBI موثرترین روش GID می باشد. دز آن در بالغین ۲ لیتر در ساعت، در بچه ها یک لیتر در ساعت و در بچه نوپا نیم لیتر در ساعت است. اگر استفراغ ایجاد شود، سرعت تجوین WBI کاهش داده شود و سپس تدریجی افزایش داده شود. در صورت ایجاد Bezoar در معده، آندوسکوپی و یا گاستروتومی جراحی باید بررسی شوند (۱، ۷). می توان از ترکیبات ضد استفراغ (پلازیل ۱۰ mg یا اندانسترون ۴ mg) استفاده کرد (۷).

۳- آنتی دوت:

دفروکسامین (DFO) شلاتور آهن است که از یک ارگانیزم با نام *Streptomyces pilosus* تولید می شود. DFO در ترکیب با آهن، کمپلکس آهن-DFO را تشکیل می دهد (دفروکسامین) و سپس از راه ادرار دفع می شود و رنگ ادرار به رنگ *Vin rose* (نارنجی، قهوه ای قرمز) می شود. DFO نیمه عمر ۳۰-۱۰ دقیقه دارد. متابولیسم آن کبدی است. ۱۰۰ mg از DFO به ۹ mg آهن آزاد در گردش

در وضعیت Fe^{+3} متصل می‌شوند. همچنین آهن Fe^{+3} را از فریتین و هموسیدرین جدا می‌کند (شلاتور) ولی به آهن موجود در هموگلوبین، میوگلوبین، ترانسفرین، سیتوکروم متصل نمی‌شود و بدین ترتیب از آسیب میتوکندری ناشی از آهن جلوگیری می‌کند (۱).

گایدلاین برای تجویز DFO :

الف- اندیکاسیون ها :

- ۱- سطح سرمی آهن بالای $500 \mu g/dl$ یا
 - ۲- علائم بالینی قابل ملاحظه (لتارژی، کوما، هیپوولمی، اسیدوز متابولیک، کواگولوپاتی) یا
 - ۳- گرافی شکمی مثبت که با وجود GID، تعداد قابل ملاحظه قرص را نشان می‌دهد
- ب- قطع دارو (هر سه معیار باید وجود داشته باشد) :
- ۱- بهبود علائم بالینی بویژه اسیدوز و شوک
 - ۲- گرافی منفی (اگر مثبت بوده است)
 - ۳- بازگشت رنگ طبیعی ادرار (اگر در ابتدا Vin rose بوده است) (۱،۳۲)

ج- دوز دارو :

- ۱- دز شروع بصورت انفوزیون وریدی مداوم $15 mg/kg/h$
- ۲- دز دارو بر اساس شدت علائم بالینی و یا ایجاد هیپوتانسیون باید تیتره شود (حداکثر دز دارو $30 mg/kg/h$) (۱). تجویز آن در حاملگی ایمن می‌باشد (۴،۷). عدم حضور رنگ Vin- rose ادرار، رد کننده مسمومیت شدید آهن نمی‌باشد.

انجام DFO-challenge test بعنوان راهنمایی جهت تعیین نیاز به درمان با شلاتور بیشتر توصیه نشده است گرچه DFO بصورت زیرجلدی، عضلانی و وریدی تجویز می‌شود ولی روش ارجح تجویز، انفوزیون مداوم وریدی می‌باشد (۱). مهمترین فاکتور قطع درمان بهبود علائم بالینی است (۷). DFO می‌تواند باعث ایجاد هیپوتانسیون شود بنابراین در مسمومیت شدید که نیاز به دز بالای DFO است، کنترل فشارخون با تجویز وازوپرسور انجام می‌شود. هیدراتاسیون قبل و بعد از تجویز DFO ضروری است. هر بیماری که در حین یا بعد از دریافت DFO دچار تب، اسهال، تهوع و علائم ریوی شد باید از نظر عفونت یرسینیا انتروکولیتیکا بررسی شود. ادامه انفوزیون DFO بیش از ۲۴ ساعت همراه با ایجاد ARDS است (بعلت ایجاد رادیکالهای آزاد و آسیب آلوئولی) البته امکان ایجاد ARDS در مسمومیت شدید آهن نباید فقط به DFO ربط داده شود. درمان حمایتی تهاجمی و قطع مناسب درمان DFO از

این عارضه جلوگیری می‌کند (۱،۷). از دیگر عوارض آن نارسایی کلیوی و موکورومایکوزیس است (۷). یک شلاتور خوراکی جدید جهت درمان بیماران با مسمومیت مزمن در حال تحقیق می‌باشد که نام آن دی متیل هیدروکسی پیریدون یا L۱ یا Deferiprone می‌باشد. کارایی آن در انسان بررسی نشده است (۱).

۴- دفع : با توجه به حجم انتشار پایین فریوکسامین (Ferrioxamine)، همودیالیز در خروج آن موثر است و باید در شرایط نارسایی کلیه انجام شود (۱،۲۵).

۵- تعویض - تزریق خون (Exchange Transfusion) : در مسمومیت‌های شدید همراه با دفروکسامین در درمان کاربرد دارد (۴،۲۵).

ترخیص: خوردن غیر عمدی کمتر از 20 mg/kg آهن المتال می‌تواند در خانه تحت نظر گرفته شود. در خوردن غیر عمدی که فرد بعد از ۶ ساعت هیچ علامتی ندارد و گرافی شکمی منفی باشد قابل ترخیص می‌باشند (۱،۹،۲۵،۳۲). افرادی که فقط علائم گوارشی دارند باید درمان علامتی شوند. اگر بعد از ۴ ساعت از خوردن دارو سطح سرمی آهن کمتر از $500 \mu\text{g/dl}$ باشد، فرد بدون علامت باشد، اختلال اسید و باز وجود نداشته باشد، بعد از ۶ ساعت تحت نظر گرفتن می‌تواند مرخص شود (۴،۲۵). افراد با سمیت قابل ملاحظه شامل علائم شدید گوارشی، اسیدوز متابولیک، کاهش هوشیاری، همودینامیک ناپایدار، سطح سرمی بالای $500 \mu\text{g/dl}$ و افرادی که دفروکسامین دریافت کرده اند باید در ICU بستری شوند (۱).

سرب (Lead)

مسمومیت با سرب (plumbism) یکی از شایعترین بیماریهای با منشاء محیطی و همچنین شایع‌ترین مسمومیت مزمن با فلزات است (۱،۷). سرب در طبیعت همراه با نقره وجود دارد. آب آلوده، شراب انگور، تماس‌های شغلی ناشی از کارخانجات، آلودگی هوا، چپس‌های رنگ زده، ظروف غذا و بنزین از منابع مواجهه می‌باشند (۲۷). امروزه سطح خونی سرب کمتر از $40 \mu\text{g/dl}$ طبیعی در نظر گرفته می‌شود ولی با توجه به افزایش اثرات تحت بالینی در سطوح پایین‌تر در بالغین، سطح خونی سرب بالای $25 \mu\text{g/dl}$ مسمومیت تلقی می‌شود (۱).

منابعی که احتمال تماس با سرب با آنها وجود دارد شامل موارد زیر است:

۱- مکان‌ها: محدوده آتش‌سوزی و انفجار، تصفیه‌کننده‌های سرب، خانه‌ها و محل‌های نزدیک به تصفیه‌کننده‌های سرب

۲- صنایع: باتری‌سازی، تصفیه مس و روی، محصولات اضافه شده به بنزین، صنایع رنگ و پلاستیک و چاپ و لاستیک، سوزاندن آشغال جامد، تراش دادن سنگ‌های معدن

۳- فعالیت‌ها: تعمیرکردن خودرو، تخریب و ساخت و ساز، سلاح گرم، تعمیر خانه، نقاشی، لوله‌کشی، تعمیر رادیاتور، لحیم‌کاری محصولات سربی، جوش دادن و برش دادن

۴- منابع شغلی: در بالغین بیشترین تماس ناشی از سرب در محل کار رخ می‌دهد. بر اساس گایدلاین، محدوده تماس مجاز برای سرب $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ بمدت ۸ ساعت (متوسط زمان به وزن) می‌باشد. کارگران با سطح خونی سرب مساوی یا بالای 60 باید از محل کار خود خارج شوند. افراد با سطح خونی مساوی یا بالای 50 که در سه ماه گذشته، سه بار مرخصی با فاصله یکماه داشته‌اند نیز باید از محل کار خود خارج شود. افراد با سطح خونی مساوی یا بالای 40 باید ارزیابی پزشکی شوند. با توجه به اثرات سرب روی تولید مثل در سطوح پایین‌تر سرب، توصیه شده است که سطح مجاز سرب خون در کارگران باید به $10 \mu\text{g/dl}$ کاهش داده شود.

۵- رنگ سرب دار: برای سطح سالم سرب در ذرات خانگی، گایدلاین به این صورت می‌باشد:

حداکثر غلظت سرب در کف ساختمان بدون فرش $40 \mu\text{g}/\text{ft}^2$

قسمت داخلی پنجره‌ها $250 \mu\text{g}/\text{ft}^2$ ، پنجره‌ها $40 \mu\text{g}/\text{ft}^2$

۶- هوا: منبع اصلی آلودگی هوا، خروجی ماشین‌ها و کارخانجات می‌باشد.

۷- آب: افزایش خاصیت اسیدی آب، محلولیت سرب در آب را افزایش می دهد. آب سبک بیشتر از آب سخت خطر آلودگی دارد. در آب تمیز و سالم حداکثر آلودگی سطح سرب (PPb^1)، ۱۵ میباشد. لوله کشی یک علت مهم آلودگی با سرب در آب خانگی است. لوله های سربی بطور وسیعی امروزه با لوله های مسی یا PVC^2 جایگزین شده اند ولی با توجه به استفاده از لحیم سربی جهت اتصال لوله های مسی، خانه های با لوله های مسی نیز احتمالاً در آب خود سرب خواهند داشت. در آب های بطری (آب های معدنی) میزان سرب نباید بیش از PPb ۵ باشد.

۸- خاک: سرب خاک یک ناقل مهم در انسان است. غلظت سالم سرب در خاک باید کمتر از PPb ۴۰۰ باشد.

۹- کارهای تفریحی: هر کاری که در آن لحیم کاری انجام می شود، صنایع لعاب سرامیک، کارخانجات وزن کشی ماهی منابع تماس با سرب می باشند.

۱۰- داروهای کمکی و سستی: سنگ معدنی دولومیت، پودر پوسته صدف، سایر درمانهای کمکی کلسیم خصوصاً اگر منشاء آنها استخوان پودر شده باشد همگی حاوی سرب هستند.

۱۱- غذا: غذا می تواند منبع تماس مزمن با سرب باشد. سبزیجات خصوصاً آنهایی که در خاک آلوده به سرب رشد می کنند، قوطی های حلبی (tin cans) بعلت جوش های حاوی سرب، لوازم آشپزخانه (سماور، ظروف، فنجان، کاسه، دیگ، ظروف حاوی قلع و سرب) همگی منبع آلودگی هستند.

۱۲- متفرقه: شامل مشروب قاچاق (moonshining)، استنشاق بنزین، ساختن مت آمفتالین، زخم های ناشی از گلوله است. بیشترین جذب سرب در گلوله های سربی ناحیه مایع بویژه پلور و سینوویال است(۱).

توکسیکوکیتیک: جذب سرب بطور فعال توسط پروتئین های ناقل مخاطی با واسطه کلسیم صورت می گیرد. جذب سرب رابطه معکوس با اندازه آن دارد. کمبودهای تغذیه ای همچون آهن و کلسیم می توانند جذب سرب را افزایش دهند. افزایش جذب سرب در موارد دیگر همچون معده خالی، کالری ناکافی و خوردن چربی زیاد نیز دیده می شود(۱،۲۸). جذب سرب با سن رابطه معکوس دارد و حداکثر در بچه ها دیده می شود. استنشاق ذرات و بخارات که در آنها اندازه ذرات سرب کمتر از $0.5 \mu m$ هستند باعث جذب تنفسی سرب می شود. سرب غیرارگانیک از راه پوست سالم (برخلاف فرم ارگانیک)

1- Parts Per billion

2- Polyvinyl chloride

جذب نمی شود. بعد از جذب، سرب وارد خون می شود. نیمه عمر آن در بالغین یک ماه می باشد گرچه به مدت تماس بستگی دارد. ۹۵٪ سرب در خون به RBC متصل می شود بنابراین سرب خون باید اندازه گیری شود نه سرم. به آسانی از جفت عبور می کند. سطح خونی سرب در جنین ۳۵٪-۳۰٪ بیشتر از سطح خونی مادر است. انتشار آن به صورت مدل سه کمپارتمان است. سرب از خون به بافت های نرم همچون کبد، کلیه، مغز و مغزاستخوان منتشر می شود. این کمپارتمان اولین محل مسمومیت سلولی ناشی از سرب است. بعد از حدود ۲-۱ ماه به داخل استخوان منتشر می شود. در استخوان سرب غیرتوکسیک می باشد (۱). بیش از ۹۰٪ سرب غیر ارگانیک در استخوان ذخیره می شود (۲۵)، البته شرایطی که باعث درگیری استخوان می شوند (استراحت مطلق، حاملگی، داروها، افزایش سن، تیروتوکسیکوز، فقدان جاذبه) می توانند باعث آزاد سازی سرب شوند. در صورت عدم درمان با شلاتور، دفع سرب به میزان $30 \mu\text{g/dl}$ توسط ترشح کلیوی انجام می شود.

در پایش های شغلی، ترشح سرب ادرار به میزان کمتر از $50 \mu\text{g}$ نسبت به گرم کراتینین در محدوده طبیعی است. نیمه عمر سرب در این افراد در حدود ۳۰-۲۰ سال است (۱).

مکانیسم مسمومیت: سرب برای آنزیم ها بویژه آنزیمهای با واسطه روی سمی می باشد. اعضای که حساس ترین به سمیت با سرب هستند شامل کلیه ها، سیستم عصبی، سیستم هماتوپوئیتیک می باشند. در کلیه ها، سرب با آنزیم هیدروکسیلاز در برگیرنده هم تداخل پیدا می کند که باعث تبدیل برگشت پذیر VitD-۲۵ به VitD ۲۵ و ۱ می شود. همچنین با اثر روی توبولها باعث پروتئینوری انتخابی می شود. سرب قابلیت اتصال بالایی برای گروه های سولفیدریل بویژه متالوآنزیم ها (آنزیم های موثر در مسیر سنتز هم) دارد.

آنزیم دلتا-آمینولولینیک اسید دهیدراتاز (ALA-D) در سطح خونی سرب $5 \mu\text{g/dl}$ مهار شده و باعث تجمع این اسید که یک نورتوکسین است، می شود. مهار فروشلاتاز که مسئول ترکیب آهن با هسته پورفیرین است باعث افزایش سطح اریتروسیت پروتوپورفیرین (EP^+) می شود.

سرب تولید نوروترانسمیترها را نیز تحت تاثیر قرار می دهد. بسیاری از اثرات نورتوکسیک سرب ناشی از مهار عملکرد سلولی کاتیون های کلسیم و روی می باشد. سرب با متابولیسم کلسیم نرمال مداخله می کند و در نتیجه باعث تجمع کلسیم داخلی سلولی می شود (۱).

-
- 1- Delta-aminolevulinic acid dehydratase
 - 2- Erythrocyte Protoporphyrin

اثرات قابل ملاحظه سرب در کمترین سطح خونی سرب (PbB^1) در بالغین:

۱- هماتولوژیک :

۸۰ $\mu g/dl$: آنمی واضح

۵۰ $\mu g/dl$: کاهش تولید هموگلوبولین

۴۰ $\mu g/dl$: افزایش ALA ادرار و افزایش کوپروپورفیرین

۲۵-۳۰ $\mu g/dl$: افزایش EP در مردان

۱۵-۲۰ $\mu g/dl$: افزایش EP در زنان

۱۰ $\mu g/dl$: مهار ALA-D

۲- نورولوژیک :

۱۰۰-۲۰۰ $\mu g/dl$: علائم انسفالوپاتی

۵۰ $\mu g/dl$: افزایش علائم نورولوژیک ساب انسفالوپاتی

۴۰ $\mu g/dl$: اختلال عملکرد اعصاب محیطی (کاهش هدایت عصبی)

۳- کلیه ها :

۱۰۰-۱۲۰ $\mu g/dl$: نفروپاتی مزمن

۴- تولید مثل :

۶۰ $\mu g/dl$: اثرات روی سیستم تولیدمثل زنان

۵۰ $\mu g/dl$: تغییر عملکرد بیضه ها

۵- کاردیوواسکولار :

۳۰ $\mu g/dl$: افزایش فشارخون (مرد سفید پوست، ۴۹-۴۰ سال) (۱)

مسمومیت با سرب در بالغین :

تظاهرات بالینی: مسمومیت حاد معمولاً نادر است اما بعد از تماس تنفسی با دز بالا می‌تواند ایجاد شود مثل تماس با سرب ارگانیک، استفاده از تفنگ‌های حرارتی، مشعل استیلن فلز با پوشش سرب. مسمومیت حاد می‌تواند انسفالوپاتی، درگیری شدید گوارشی و نارسایی کلیه ایجاد کند. مسمومیت بیشتر بدنبال تماس طولانی مدت ایجاد می‌شود (۱). در شرایط درد شکمی یا اختلال نورولوژی همراه با آنمی همولیتیک باید به این مسمومیت شک کرد (۲۵).

۱- درگیری CNS: این درگیری در مسمومیت با سرب بالغین غالب می‌باشد. ابتدا علائم خفیف رخ می‌دهد و در سمیت شدید انسفالوپاتی با مشخصات کاهش سطح هوشیاری (LOC)، تشنج، کوما رخ می‌دهد. نورو توکسیسیته تهدید کننده حیات در سطح خونی بالای $150 \mu\text{g/dl}$ دیده می‌شود (۱). خطر ایجاد ادم مغزی نیز وجود دارد (۷).

۲- درگیری سیستم عصبی محیطی (PNS): بیشتر در اندام فوقانی، سطوح اکستنسور، دست یا اندام غالب رخ می‌دهند (۱). ابتدا درگیری سیستم حرکتی که به صورت کلاسیک افتادگی مچ دست فرد مسموم (wrist drop) دیده می‌شود. حس معمولاً نرمال است. رفلکس‌های تاندون‌های عمقی کاهش می‌یابد (۲۵). اختلال هدایت عصب اولنار در سطح $30 \mu\text{g/dl}$ رخ می‌دهد (۱).

۳- کلیه ها: سومین عضو درگیر هستند. مشخصه درگیری، ترشح β_2 میکروگلوبولین و N-استیل گلوکوزیداز می‌باشد (شبه کادمیوم) (۱). سندرم فانکونی و RTA^3 در فاز حاد و نقرس، هیپرتانسیون، نارسائی مزمن کلیه و نفريت بینابینی در سمیت مزمن رخ می‌دهد (۲۵).

۴- هماتولوژی: مشخصه مسمومیت شدید، Basophilic stippling اریتروسیت‌ها (رسوب مواد هسته دار) می‌باشد. آنمی در سطح بالای $50 \mu\text{g/dl}$ ایجاد می‌شود (هیپوکروم، نرموکروم) (۱). آنمی همولیتیک نیز می‌تواند ایجاد شود (۲۵). قبلاً که سطح خونی در آزمایشگاه‌ها اندازه‌گیری نمی‌شد، از درجه Basophilic stippling بعنوان ابزار تشخیص استفاده می‌شد (۱).

-
- 1- Loss of consciousness
 - 2- Peripheral nervous system
 - 3- Renal Tubular Acidosis

۵- تولید مثل : در خانمهای حامله با سابقه قبلی مسمومیت با سرب ممکن است سطح خونی سرب بالا باشد. در مردان باعث کاهش تعداد اسپرم و ایجاد اسپرم های غیر طبیعی در سطح 40 mg/dl می شود (۱). می تواند کاهش میل جنسی، سقط جنین و عقیمی ایجاد کند (۲۵).

۶- متفرقه : می تواند هپاتیت با افزایش آنزیم های کبدی، نوریت اپتیک و ادم پایی در چشم، درد شکمی و یبوست با اسهال و هیپوتیروئیدی در تماس مزمن ایجاد شود.

تشخیص: مهمترین سرنخ تشخیصی سابقه تماس است. در هر فرد با اختلال شکمی یا عصبی با آنمی همولیتیک باید به مسمومیت با سرب شک کرد (۲۵). مهمترین تست، اندازه گیری سطح سرب خون می باشد (PbB) که توسط روشهایی همچون اسپکترومتری جذبی اتمیک، ولتامتری و MS یونیزاسیون حرارتی انجام می شود. در صورت رسوب سرب در استخوان می توان از روشهایی چون X-Ray فلورنس (XRF) فرم L- line یا K-line جهت ارزیابی غلظت سرب استخوان استفاده کرد. در این روش اشعه X به سطح استخوان تابانده می شود. الکترونها فعال شده در دیواره ایجاد انرژی می کنند که قابل اندازه گیری می باشد. مطالعات نشان داده اند که این روش بار سرب بدن را دقیق تر از سطح سرب خون اندازه گیری می کند بنابراین XRF توانایی بالقوه برای جایگزینی سطح خونی سرب، بعنوان یک روش ارزیابی تماس با سرب را دارد. انجام آن در بچه ها مشکل است چون حجم استخوان و کلسیفیکاسیون استخوانی کمتری دارند و سرب کمتر در استخوان بچه ها رسوب می کند. اندازه گیری سطح اریتروسیت پروتوپورفیرین (EP) ، نه تنها مقدار سرب خون را نشان می دهد بلکه اطلاعاتی در مورد سمیت ارگانها نیز می دهد. EP به روش هماتوفلورومتری اندازه گیری می شود. اختلال بیشتر در بچه ها دیده می شود. لازم به ذکر است اگر مدت کوتاهی بعد از تماس اندازه گیری شود EP ممکن است نرمال باشد (۱). در سطح خونی سرب کمتر از $10 \text{ } \mu\text{g/dl}$ این تست نمی تواند تست اسکرین مناسبی باشد (۲۵). گرافی شکمی فقط در سمیت حاد کمک کننده است. از سایر روش ها به اندازه گیری ALA-D می توان اشاره کرد. N- استیل گلوکوزیداز ممکن است بعنوان مارکر آسیب کلیوی باشد ولی هنوز ثابت نشده است. پونکسیون کمری (LP) در بیماران با کاهش هوشیاری ناشی از مسمومیت با سرب نباید انجام شود چون خطر فتق مغزی ناشی از ادم مغزی زمینه ای وجود دارد (۱). گرافی شکمی برای دیدن مواد خورده شده کمک کننده است. فقدان آنمی و Basophilic stippling مسمومیت با

سرب را رد نمی‌کنند. گرافی استخوان‌ها خصوصاً زانو خط افقی در متافیز تحت عنوان نوار سربی (Lead band) را نشان می‌دهد (۲۵).

درمان: اولین اقدام، پیشگیری از تماس بیشتر می‌باشد (۱). اقدامات حمایتی پایه (ABC) انجام شود. در صورت بلع دارو استفاده از شارکول به ندرت ممکن است موثر باشد (۹). در صورت مثبت بودن گرافی شستشوی کامل روده‌ها با WBI تا پاک شدن کامل آنها انجام شود. احتیاط در تجویز مایعات برای جلوگیری از ایجاد ادم مغزی مد نظر باشد. خروج ساچمه و گلوله‌های سربی فضا‌های سینوویال با انجام جراحی ضروری است. خروج ضایعات بزرگ با روش جراحی توصیه می‌شود (۲۵، ۲۸).

درمان با شلاتور (chelation):

الف- فرم تزریقی:

۱- **BAL (dimercaprol):** شلاتور سرب، آرسنیک، طلا و جیوه می‌باشد. بعد از اتصال به سرب از طریق ادرار یا صفرا دفع می‌شود. تنها فرم تزریق عضلانی وجود دارد. واکنشهای توکسیک زمانی رخ می‌دهد که BAL به افرادی که تحت درمان با آهن هستند، تجویز شود. BAL فقط در شرایط انسفالوپاتی یا $PbB < 100 \mu g/dl$ تجویز می‌شود. دز آن $4-6 \text{ mg/kg/dose}$ (حداکثر 300 mg در هر دز) هر ۴ ساعت به مدت ۵ روز می‌باشد. تجویز BAL در افرادی که سابقه حساسیت به بادام زمینی (peanut) دارند، ممنوع می‌باشد. عوارض آن هیپرتانسیون، تب، اختلال گوارشی و همولیز در نقص G6PD می‌باشد (۱، ۲۵).

۲- **EdetateCalcium (CaNa₂EDTA):** بصورت عضلانی یا وریدی (نه خوراکی) تجویز می‌شود. نیمه عمر آن کوتاه است (حدود یک ساعت) بنابراین تجویز آن بصورت ایده آل، انفوزیون مداوم وریدی است. روش کمکی تجویز به صورت ۲ تا ۳ بار در روز است. دز روزانه ۱-۲ گرم می‌باشد (۱).
(۹) $75 \text{ mg/kg/day in 2 or 4 divided doses}$

EDTA مواد مغذی همچون روی را شلات می‌کند بنابراین به منظور جلوگیری از کمبود روی، دوره درمانی ۵ روزه است و بمدت ۲ روز درمان توقف می‌شود. همچنین محدود کردن دوره برای کاهش سمیت کلیوی است (پروتئینوری، هماچوری، گلوکوزوری). معمولاً این دارو در سطح سرب خون کمتر از $30-35 \mu g/dl$ نسبتاً بی اثر می‌باشد (۱). شروع درمان ۴ ساعت بعد از قطع BAL است (۲۵).

ب- درمان با شلاتور خوراکی:

Succimer (DMSA): در بالغین در سطح سرب خون $70-100 \mu\text{g/dl}$ تجویز شود. دز آن بصورت زیر است:

10 mg/kg q TDS po for 5 days then BD for 2 weeks

D- پنی سیلامین: این دارو کمتر موثر است و در درمان سرپایی افراد بدون علامت با افزایش خفیف سطح سرب خون اندیکاسیون دارد (۲۵). بهتر است در افرادی که DMSA دریافت نمی کنند استفاده شود. (۹)

25 mg/kg QID po for 5 days

اندیکاسیون های درمان با شلاتورها :

در تماس های شغلی، درمان در بالغین علامتدار صرف نظر از سطح خونی سرب انجام شود بنابراین درمان با شلاتور تا سطح بالای $70 \mu\text{g/dl}$ معمولاً دست نگه داشته می شود. این بیماران جهت دریافت EDTA باید بستری شوند. EDTA می تواند سمیت CNS را تشدید کند چون احتمالاً باعث افزایش نفوذ سرب به CNS می شود بنابراین درمان ترکیبی (BAL + EDTA) است که باید در بالغین با سطح بالای $100 \mu\text{g/dl}$ انجام شود. زمانی که سطح خونی سرب بین $70-80 \mu\text{g/dl}$ رسید، BAL می تواند قطع شود. با توجه به تشدید سمیت تحت بالینی ناشی از سرب، پیشنهاد اینست که درمان با شلاتور باید قبل از ظهور علائم بالینی آشکار شروع شود تا از سکل های دراز مدت همچون آسیب کلیوی جلوگیری شود. بنابراین افرادی که از نظر بالینی بدون علامت هستند می توانند بعنوان کاندید برای دریافت شلاتور حتی در سطح پایین $25-40 \mu\text{g/dl}$ بررسی شوند. خانم حامله با مسمومیت با سرب نباید شلاتور دریافت کند مگر در مسمومیت شدید زیرا شلاتورها باعث افزایش حرکت سرب به سمت جفت می شوند و می توانند تراوژن باشند (۱).

مسمومیت با سرب در بچه ها :

هنوز مشکل مسمومیت با سرب ناشی از تماس با رنگ و خاک کماکان وجود دارد. مسمومیت در بچه ها بصورت سطح خونی سرب $10 \mu\text{g/dl}$ و بالاتر از آن تعریف می شود. تقسیم بندی مسمومیت با سرب در بچه ها بصورت مرحله بندی زیر است:

I : $\text{PbB} \geq 9 \mu\text{g/dl}$ ، فرد مسموم نیست

IIA : $10-14 \mu\text{g/dl}$ ، فعالیت های پیشگیرانه باید انجام دهند، ممکنست نیاز به اسکرین مکرر داشته باشند.

II_B : $PbB = 15-19 \mu g/dl$ ، نیاز به مداخله های آموزشی و تغذیه ای و اسکرین مکررتر دارند، در صورت پایدار بودن سطح خونی سرب در این محدوده، مداخلات و تحقیقات محیطی باید انجام شود.

III : $PbB = 20-44 \mu g/dl$ ، ارزیابی محیطی انجام شود، درمان و ارزیابی پزشکی انجام شود، ممکن است نیاز به درمان دارویی باشد.

IV : $PbB = 45-69 \mu g/dl$ ، مداخلات محیطی و پزشکی شامل درمان با شلاتور انجام شود.

V : $PbB > 70 \mu g/dl$ ، اورژانس پزشکی است، ارزیابی های محیطی و طبی بلافاصله شروع شود.

حداکثر شروع مسمومیت با سرب در بچه ها، دومین سال زندگی می باشد. اختلاف قابل ملاحظه در علل مسمومیت با سرب براساس سن وجود دارد. سرب موجود در خاک و رنگ، منبع اولیه مسمومیت با سرب در بچه ها است در حالی که در بالغین، شغل و کارهای فرعی منبع اصلی می باشند. بچه ها همچنین مسمومیت با سرب مادرزادی دارند. سرب موجود در رنگ شایع ترین علت مسمومیت با سرب در بچه ها است. خاک خوری (Pica) بطور شایع در بچه ها رخ می دهد. تماس با سرب موجود در آب، اثر بیشتری روی بچه ها دارد چون جثه کوچکتر دارند و مصرف آب در آنها بیشتر است. زمانی که آب در ظرفی سربی گرم یا جوشانده شود، بسیار آلوده تر می شود. خاک نیز بطور کمتر عامل ایجاد مسمومیت است. از دیگر علل مسمومیت می توان به خوردن جسم خارجی و تجویز درمانهای سنتی می توان نام برد. علت دیگر نوزادانی که خون آلوده از دهنده های مسموم دریافت می کنند، می باشد. مهم ترین ریسک فاکتور، عادت های خوراکی بچه ها بویژه Pica است. دیگر عامل خطر، عقب ماندگی ذهنی و اوتیسم بچه ها می باشد. با دلایل نامعلوم ، مسمومیت در تابستان شایع تر است. جذب سرب در بچه ها (۵۰٪) بیشتر از بالغین (۱۰٪) است. فاکتورهای تغذیه ای اهمیت بیشتری در بچه ها دارند. در بچه ها مصرف آهن، کلسیم، و کالری ناکافی می باشد که با افزایش سطح سرب خون همراه خواهند بود. نیمه عمر دفعی سرب شبیه بالغین است (۲۰ سال) ولی نیمه عمر سرب در بافت های بدن طولانی تر است. مسمومیت با سرب در خانم حامله و شیرده اثرات قابل ملاحظه ای روی بچه ها ایجاد می کند. میزان سرب موجود در استخوان مادر با نورو توكسیستیتی جنین رابطه دارد. میزان سرب ترشحه مادر در شیر مادر قابل اغماض است مگر سطح سرب خون مادر $40-50 \mu g/dl$ باشد (۱).

مسمومیت بالینی:

بچه‌ها به اثرات نوروتوکسیک ناشی از سرب مستعدتر هستند. به هر حال انسفالوپاتی در سطح سرب خون $50-60 \mu\text{g/dl}$ رخ می‌دهد. اثرات دائمی در مغز و کلیه می‌تواند ایجاد شود.

اثرات سرب در کمترین سطح سرب خون (PbB) در بچه‌ها:

۱- اثرات نرولوژیک:

$80-100 \mu\text{g/dl}$: انسفالوپاتی

$70 \mu\text{g/dl}$: نوروپاتی محیطی

$30 \mu\text{g/dl}$: کاهش سرعت هدایت عصبی

$25 \mu\text{g/dl}$: کاهش IQ^۱ در زمان انجام واکنش

$10-15 \mu\text{g/dl}$: نقص در رشد رفتاری عصبی، تغییرات الکتروفیزیولوژیک (قبل و بعد از تولد)

$<10 \mu\text{g/dl}$: نقص در رشد رفتاری عصبی، تغییرات الکتروفیزیولوژیک (بعد از تولد)

۲- اثرات هماتولوژیک:

$70 \mu\text{g/dl}$: آنمی واضح

$40 \mu\text{g/dl}$: کاهش هموگلوبین، افزایش EP و ALA

$15-20 \mu\text{g/dl}$: افزایش EP

$10-15 \mu\text{g/dl}$: مهار ALA-D (قبل و بعد تولد)

۳- سایر اثرات:

$80-100 \mu\text{g/dl}$: اثرات گوارشی (کولیک) و کلیوی

$15-20 \mu\text{g/dl}$: کاهش متابولیسم ویتامین D، مهار پیریمیدین-نوکلئوتیداز

$10-15 \mu\text{g/dl}$: کاهش سن حاملگی و وزن حین تولد، کاهش اندازه تا سن ۷-۸ سالگی

درگیری ارگانها در مسمومیت به صورت زیر است:

CNS-۱: بیشتر در مسمومیت مزمن ایجاد می‌شود که می‌تواند ایجاد نقص دائمی کند. در اوایل دو

تا سه سالگی پیچیدگی عصبی و افزایش شاخه‌های عصبی دو برابر بالغین است. در این بین آنزیم‌های پروتئین کیناز C و کالمودولین که مسئول این عملکرد هستند در غلظت‌های پایین سرب مهار می‌شوند. دیگر عوارض بصورت تضعیف فعالیت سلولهای نورونی متصل به مولکولها می‌باشد که در افزایش

شاخه سازی دندریتیک نقش دارند. همچنین کاهش سستز نوروترنسمیترها رخ می دهد که به نظر می رسد هیپوکامپ اولین حمله آناتومیک این اثرات می باشد چون منطقه ای با روی فراوان می باشد. در مسمومیت شدید با سرب ، نفوذ پذیری سد خونی-مغزی نیز افزایش می یابد. خطر ایجاد عقب ماندگی ذهنی در مسمومیت شدید وجود دارد.

بچه ها به ازای هر $10 \mu\text{g/dl}$ افزایش در سطح سرب خون، حدود ۵ نقطه IQ را از دست می دهند. سایر اثرات در رشد بچه ها شامل تهاجمی بودن، بیش فعال بودن، ضد اجتماعی بودن، ناتوانی در تحصیل می باشد. رفتارهای دیگر کشی نیز دارند. ممکن است با وجود IQ نرمال، ناتوانی در یادگیری داشته باشند که بعلت ضعف حافظه، ضعف شنوایی و بینایی آنها باشد. اختلال توجه آنها ناشی از $ADHD^1$ می باشد که حتی در سطوح پایین $6 \mu\text{g/dl}$ دیده می شود که می تواند دائمی شوند. همه اثرات تکاملی و رشد عصبی در مسمومیت با سرب قابل برگشت هستند.

۲- **PNS** : خصوصاً در آنمی داسی شکل خطر بیشتری برای ایجاد این عارضه دارند. درگیری تحت بالینی در سطح سرب $30 \mu\text{g/dl}$ می تواند ایجاد شود. شنوایی نیز در سطوح پایین درگیر می شود.

۳- **درگیری کلیوی** : ناشی از نقص در فعال شدن ویتامین D می باشد که قابل برگشت است. خطر ایجاد هیپرتانسیون در بالغین ۷ برابر بیشتر است.

۴- **هماتولوژی** : آنمی فقر آهن باعث جذب بیشتر سرب می شود.

۵- **استخوان** : خط سربی (Lead line) در متافیز استخوانهای دراز ایجاد می شود (دیستال رادیوس، پروگزیمال تیبیا). معمولاً ۶-۳ هفته بعد از یک تماس قابل ملاحظه ایجاد می شوند و با سطح سرب خون $50-45 \mu\text{g/dl}$ تناسب دارند. خطر پوسیدگی دندان نیز افزایش می یابد(۱).

تشخیص:

۱- سطح سرب خون

۲- سطح EP

۳- پروفایل آهن (SI, TIBC, Ferritin, Hb Reticulocyte)

۴- گرافی استخوانهای دراز : در ارزیابی زمان و میزان تماس کمک کننده است. در بچه ها با سطح سرب خون کمتر از $50-45 \mu\text{g/dl}$ ، انجام گرافی ارزشی ندارد. بعنوان یک قانون کلی یک گرافی هرگز ارزیابی بالینی را تغییر نمی دهد.

درمان : در بچه ها سه جز اصلی دارد:

۱- بررسی محیط و کاهش خطر

۲- درمان کمکی تغذیه ای

۳- شلاتور(در صورت لزوم)

در صورت پیدا شدن یک بچه با مسمومیت با سرب ، ابتدا علت باید مشخص شود مگر اینکه منبع کاملاً مشخص باشد. بررسی کامل محیط ضروری است. بررسی و معاینه برای وجود سرب معمولاً با XRF و یا تست سولفید سدیم (واکنش بین این محلول و ترکیبات سربی ایجاد سولفید سرب خاکستری-سیاه می کند)، انجام می شود. تست XRF بیشترین توانایی در پیدا کردن رنگ سربی حتی زمانی که توسط سطوح غیر سربی پوشیده شده است را دارد. بازرسی درون خانه به دقت انجام شود. کار باید با حداقل آلودگی محیطی انجام شود، بطوری که اعضاء خانواده جایی دیگر زندگی کنند و تا قبل از بازگشت مجدد بازرسی نهایی انجام شود. روش کاهش خطرات سرب بدون خروج خانواده شامل استفاده از پاک کننده تیوسدیم فسفات و استفاده از محافظ های پوشاننده سطوح سربی می باشد. درمانهای کمکی تغذیه ای جهت رفع کمبود آهن و کلسیم انجام شود چون کمبود آنها باعث افزایش جذب سرب می شود. درمان با آهن بصورت تجربی شروع شود (سولفات آهن $3-6 \text{ mg/kg/day}$ بمدت ۶-۴ هفته). کمبود کلسیم در بچه ها باعث مصرف شیر غیر معمول می باشد. در صورت شک به خوردن منظم کلسیم، رژیم حاوی کلسیم افزایش داده شود یا از درمانهای کمکی با کلسیم استفاده شود.

درمان با شلاتور(chelation) : در بچه ها توجه بیشتر بر روی درمان خوراکی است. همه بچه ها ی زیر ۶ سال که سطح خونی سرب بالای $45-55 \mu\text{g/dl}$ دارند باید بستری شوند(۱).

۱- **شلاتور تزریقی:** در بچه ها در صورت سطح خونی سرب بالای $70 \mu\text{g/dl}$ درمان ترکیبی انجام شود (BAL+EDTA). EDTA حدود ۴ ساعت بعد از شروع دز اول BAL هر ۸-۶ ساعت تجویز می شود تا سطح سرب به کمتر از $70 \mu\text{g/dl}$ برسد. BAL در نقص G6PD با احتیاط مصرف شود و حین درمان با آن باید درمان خوراکی آهن قطع شود(۲۵). دز روزانه EDTA ، $35-50 \text{ mg/kg}$ می باشد که تجویز به روش انفوزیون مداوم وریدی ارجح است. برای جلوگیری از اثرات نفروتوکسیستی آن هیدراتاسیون بخوبی انجام شود یا می توان تجویز بصورت وریدی هر ۸-۶ ساعت انجام شود(روش کمکی). مدت زمان درمان ۵-۳ روز براساس سطح خونی سرب می باشد و بعد از این مدت درمان باید قطع شود. برای افرادی که بلافاصله نیاز به دوره دوم درمان با EDTA دارند سطح بازگشت

(rebound) خونی سرب ۲-۳ روز بعد از قطع EDTA انجام شود. پس سطح خونی سرب ۲-۳ روز بعد انجام شود چون در این زمان سرب از بافتهای نرم وارد خون می شود. افراد با سطح خونی سرب $60 \mu\text{g/dl}$ و یا بالاتر، نیاز به دو دوره یا بیشتر درمان با EDTA دارند. با توجه به اینکه همه بچه های مسموم با سرب خصوصاً در سطح کمتر از $45 \mu\text{g/dl}$ ، پاسخ مطلوب به EDTA ندارند تست EDTA mobilization انجام می شود تا مشخص شود که آیا بچه از درمان EDTA سود می برد یا خیر. برای انجام این تست، یک دز EDTA به بچه تجویز می شود و سپس بمدت ۸ ساعت ادرار جمع آوری و از نظر دفع سرب بررسی می شود. این تست زمانی مثبت در نظر گرفته می شود که نسبت دز EDTA (mg) به مقدار ترشح سرب در ادرار (μg)، بیشتر از $0/6$ باشد ولی بعلت محدودیت ها این تست نسبتاً بی ارزش می باشد.

۲- شلاتور خوراکی:

الف- DPN : شلاتور مس، جیوه، سرب و آرسنیک است. می تواند در بچه های با سطح خونی سرب $25-35 \mu\text{g/dl}$ تجویز شود. دز آن 15 mg/kg/day می باشد. قرص یا کپسول ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرمی دارد. قرص باید له شود و کپسول باز شود و در غذا یا مایعات ریخته شود چون بو و مزه نامطلوبی دارد. بعلت این که آهن جذب آن را تا ۶۵٪ کاهش می دهد باید حین تجویز، مصرف آهن قطع شود. دارو دو بار در روز تجویز می شود. در حین درمان، بچه باید هر ۴-۲ هفته از نظر عوارض بررسی شود. مونیتورینگ تستهای آزمایشگاهی شامل CBC، U/A، سطح خونی PbB و EP می باشد. طول دوره درمانی ۲-۳ ماه است. شایعترین عوارض جانبی آن، عوارض گوارشی است. سایر عوارض شامل راش و لکونی می باشند که با شروع آنها باید درمان قطع شود.

ب- DMSA (succimer): این دارو بخاطر خطر سوء استعمال در بالغین تایید نشده است (برخلاف کودکان). در بچه ها در سطوح خونی سرب بیشتر از $45 \mu\text{g/dl}$ تجویز می شود البته در سطوح $45-65 \mu\text{g/dl}$ نیز یک هدف درمانی می باشد. کپسولهای ۱۰۰ mg دارد. دز آن 10 mg/kg/dose است که در ۵ روز ابتدایی، روزی سه بار و در ۲ هفته بعد، روزی ۲ بار تجویز می شود. بنابراین دوره درمانی آن ۱۹ روزه است. یک رژیم کمکی دیگر این است که 15 mg/kg BD بمدت ۲۸ روز تجویز شود. عوارض جانبی آن شامل راش و افزایش خفیف تست های کبدی می باشد. کاهش متوسط در سطح خونی سرب حدود ۷۰-۸۰٪ است. برخلاف DPN، با قطع درمان یک بازگشت شدید در سطح خونی سرب ۲-۴ هفته بعد از درمان رخ می دهد بنابراین دوره های درمانی متعدد معمولاً جهت کاهش سطح

سرب لازم است. این بازگشت می تواند با تماس مجدد با سرب اشتباه شود. پس باید سطح EP پایش شود. در تماس مجدد، سطح EP افزایش می یابد در حالی که در بازگشت سطح سرب این قضیه رخ نمی دهد (۱).

اندیکاسیون ها و اهداف درمان با شلاتور:

این اندیکاسیون ها برای شروع درمان با شلاتور در بچه ها کتروارسی است. در سطح خونی سرب $20-10 \mu\text{g/dl}$ ، دادن آموزش، کاهش تماس و درمانهای کمکی تغذیه ای کفایت می کند. در سطح خونی سرب بالای $20 \mu\text{g/dl}$ ، مشاوره با متخصص سرب شناسی توصیه شده است. شروع درمان بر این اساس می باشد:

۱- علی رغم درمان های حمایتی، سطح سرب کاهش نیابد

۲- تا دو سالگی

۳- سطح بالای EP

۴- کاهش بار سرب برای بازگشت عوارض مسمومیت همچون درگیری خونی، کلیوی و اختلالات رشد

۵- کاهش بار سرب برای جلوگیری از رسوب آن در استخوان

هدف از شروع درمان با شلاتور، کاهش PbB در محدوده $10-15 \mu\text{g/dl}$ می باشد. در بچه های با عوارض جدی تر مسمومیت در سطح خونی سرب بالای $30-35 \mu\text{g/dl}$ ، تستهای شناختی و نوروپسیکولوژیک انجام شود. توصیه شده است که تستهای شناختی مجدداً بعد از سن ۶-۴ سالگی انجام شوند. پایش شدید رشد عصبی تا نوجوانی انجام شود.

پیشگیری:

پیشگیری اولیه شامل بازرسی و بازدید محیط و کاهش تماس قبل از شروع علائم مسمومیت می باشد ولی معمولاً مشکل است. پیشگیری اولیه دیگر، شامل خروج سرب از خاک است.

پیشگیری ثانویه، غربالگری (screening) منظم سرب در بچه ها می باشد. در ابتدا اندازه گیری سطح EP مویرگی (finger stick) انجام می شود. البته تا سطح خونی سرب بالای $30-35 \mu\text{g/dl}$ نرسد، EP افزایش نخواهد یافت. نتایج مثبت کاذب این تست بالا است. زمانی که سطح سرب به $10 \mu\text{g/dl}$ برسد، اسکرین کردن با EP ارزشی ندارد بنابراین برای مشخص کردن بچه هایی که اندازه سطح سرب $10 \mu\text{g/dl}$ و یا بالای آن را دارند توصیه به انجام سطح خونی سرب به تنهایی شده است، چون هدف

مشخص کردن بچه‌های با سطح سرب بالای ۱۰ می باشد. پیشگیری ثانویه دیگر انجام تست سرب بصورت عمومی است. توصیه شده است که در همه بچه‌ها، تست اسکرین دوره ای سرب انجام شود صرف نظر از جایی که آنها زندگی می کنند. این توصیه قویاً مورد انتقاد قرار گرفته است چون هم هزینه بر است و هم در بعضی مناطق میزان سرب خیلی پایین است. بنابراین اسکرین کردن هدفمند و مناسب باید در بچه‌هایی که در خطر تماس هستند، انجام شود. گاهی اوقات یک سرنگ تشخیص ، مسمومیت حیوانات اهلی و خانگی است یا تاخیر رشد تکاملی ، سابقه مصرف جسم خارجی، شرح حال یک سوء استفاده (abuse) می توانند کمک کننده باشند(۱).

ترخیص: همه اعضاء خانواده یا کارگران دیگر باید بررسی شوند.

اندیکاسیون بستری شامل موارد زیر است :

- ۱- بچه‌های علامت دار یا دارای سطح سرب خون بالای $70 \mu\text{g/dl}$
 - ۲- بالغین با علائم عصبی مرکزی
 - ۳- بیماران مشکوک به مسمومیت که دوباره به محیط آلوده بر می گردند
- ۸۵٪ بیماران با علائم انسفالوپاتی دچار سکل های دائمی همچون تشنج و عقب ماندگی ذهنی در بچه ها و نقص شناختی در بالغین می شوند. درد شکمی تا چندین روز و سایر علائم حاد تا ۱۶-۱ هفته بعد از درمان با شلاتور رفع می شوند. نفروپاتی بعد از درمان با شلاتور ممکن است بطور نسبی قابل برگشت باشد(۲۵). افرادی که جسم خارجی سربی بلعیده باشند و تا ۲ هفته دفع نشود باید حتماً از بدن خارج شوند. پیگیری بیماران توسط تیم پزشکی انجام شود(۹).

آرسنیک (ARSENIC)

آرسنیک یک شبه فلز است که به اشکال مختلف وجود دارد:

۱- ارگانیک : مثل آرسنیک موجود در ماهی، این ترکیبات سمیت کمی دارند.

۲-گازی (Arsine) : سمی ترین نوع آرسنیک است.

۳- غیر ارگانیک (آرسنیت و آرسنات)

آرسنیک ماده ای بی بو، بی مزه و ارزان قیمت شبیه شکر است که بطور طبیعی در زمین یافت می شود (۱،۹). مسمومیت با آن شایع ترین علت مسمومیت حاد و دومین علت مسمومیت مزمن با فلزات است (۲۵). منابع محیطی آن شامل غارها و آبخیزها، آب، غذا (جانوران دریایی، حلزون، غلات، جو، نوشیدنی ها) می باشد (۱). طبق گایدلاین سازمان بهداشت جهانی، میزان آرسنیک مطلوب در آب آشامیدنی عمومی باید 0.1 mg/lit یا به میزان 10 ppb باشد (حداکثر سطح آلودگی یا MCL^1) (۱،۴). آرسنیک در رنگها، سرامیک، انواع شیشه ها نیز یافت می شود. شایع ترین مصرف آرسنیک در صنعت، محافظ های یا مواد نگهدارنده چوب می باشد. این ماده جهت خودکشی، دیگر کشی و مقاصد تروریستی نیز به کار برده می شود. احتمالاً مرگ ناپلئون نیز ناشی از مسمومیت مزمن و تکراری با آرسنیک داخل شراب بوده است (۱).

منابع آرسنیک شامل موارد زیر است :

الف- غیر ارگانیک :

- آفت کش ها (Pesticides) : حشره کش، علف کش، قارچ کش، خزه کش، مواد نگهدارنده چوب (آرسنات، مس، کروم)^۲

- صنعتی، مکانی، شغلی : تصفیه یا کندن سنگ های معدنی بدون آهن (طلا، مس)، احتراق سوخت های فسیلی، جنگل نشین ها، کشاورزی (برداشت پنبه)، ساخت شیشه های تزئینی، متالورژی

- داروهای آلوده/پزشکی : اپیوم، کوکائین، هامیوپاتی، گیاهان، اتانول یا مشروبات الکلی غیرقانونی با درجه خلوص بالا، تری اکسید آرسنیک (Trisenox)، داروهای طب سنتی هند (Ayorvedic)، درمان لوسمی

1- Maximum Contaminant Level

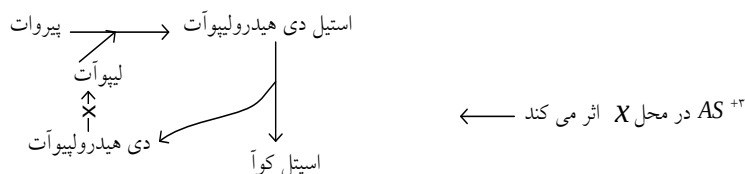
2- Chromated copper arsenate (CCA)

ب- ارگانیک:

آلودگی آب چاه، غذاهای دریایی بویژه صدف، Melarsoprol (کشنده تریپانوزوم)

ج- آرسین:

صنعتی/مکانی/شغلی: نیمه هادی (آرسنید گالیوم)، کسی که لحیم کاری می کند، تولید کننده های مداوم برق (گالوانیزر)، سیاه قلم کاری، روکش کاری با سرب، پروسه های ریز تراشه کامپیوتر (۱) **فارماکولوژی:** اساس سمیت AS^{3+} بعلت تمایل آن در اتصال به سولفور بویژه گروه سولفیدریل در آنزیم های سلولی است. AS^{3+} محلول در چربی و ۱۰-۵ برابر قویتر از AS^{5+} است (۹). فرم AS^{5+} قادر است که پروسه آرسنولیز (عدم اتصال فسفریلاسیون اکسیداتیو) را انجام دهد. AS^{3+} از تبدیل دی هیدرولیپوآت به لیپوآت جلوگیری می کند. در نتیجه مانع از تشکیل استیل CoA که یک کوفاکتور ضروری در تولید ATP در سیکل کربس است، می شود:



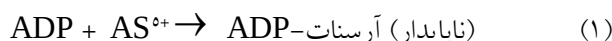
(سیکل کربس)

هم چنین AS^{3+} تولید گلوٹاتئون را که یک آنتی اکسیدان آندوژن مهم است را بلوک می کند. بنابراین سلولها در خطر بیشتر آسیب های اکسیداتیو قرار می گیرند. سمیت AS^{5+} بیشتر ناشی از تبدیل آن به AS^{3+} در محیط بدن می باشد. AS^{5+} با توجه به شباهت ساختمانی به فسفات، جایگزین فسفات در گلیکولیز و پروسه تنفسی سلولی می شود. با وجود AS^{5+} عدم اتصال (uncoupling) فسفریلاسیون اکسیداتیو رخ می دهد. ADP به AS^{5+} متصل می شود و آرسنات-ADP ناپایدار به جای ATP پر انرژی تولید می کند:



فسفریلاسیون اکسیداتیو طبیعی:

حضور AS^{5+} و عدم اتصال فسفریلاسیون اکسیداتیو:



فارماکودینامیک: آرسنیک از طریق گوارشی، تنفسی، وریدی و پوست ناسالم جذب می شود (۲۵). جذب گوارشی هر دو ترکیب بیش از ۹۰٪ می باشد (۱). بعد از جذب وارد گلبولهای سفید یا قرمز می شود و یا به پروتئین های پلاسما متصل می شود. در عرض ۲۴ ساعت مجدداً به داخل بافتهای بدن همچون کبد، کلیه، طحال، ریه، عضلات، سیستم گوارشی و عصبی منتشر می شود (۲۵). ۹۰٪ از طریق کلیه ها در عرض ۲ ساعت دفع می شوند. برای باقی مانده آن، نیمه عمر حدوداً ۳۰ ساعت است. AS^{5+} قبل از متیله شدن به فرم سمی تر AS^{3+} تبدیل می شود. AS^{3+} بدنبال متیله شدن به مونو متیل آرسنات و دی اتیل آرسنات تبدیل می شود. دفع ادراری آرسنیک سریعاً رخ می دهد و در حدود ۴۵-۷۰٪ آن در عرض ۵-۴ روز دفع می شود. جذب پوستی حداقل دارد ولی جذب خوبی از راه مخاطی دارد. دز کشنده آن در انسان ۴-۱۰ mg/kg از AS^{3+} می باشد. بچه ها در معرض خطر سمیت با آرسنیک هستند. وسایل بازی حیاط مدرسه حاوی آرسنیک هستند. زمانی که با عناصر خارجی تماس پیدا می کنند خصوصاً باران اسیدی، آرسنیک موجود در CCA می تواند از چوب نشت کند. بچه ها می توانند با غلظت های بالای آرسنیک سطوح یا خاک تماس پیدا کنند. استعداد بچه ها نیز به اثرات توکسیک آرسنیک می تواند بیشتر باشد بنابراین استفاده از CCA روی چوب در محل های مسکونی مجاز نیست. اثرات کارسینوژن آن در بدن بصورت کسر کبد، ریه، پوست، مثانه، کلیه و لوسمی است.

مسمومیت بالینی: در مسمومیت حاد با فرم غیر ارگانیک افراد با گاستروانتریت شدید، درگیری قلبی-عروقی، تشنج، ARDS و نارسائی حاد کلیوی مراجعه می کنند که مشخصه مسمومیت می باشد (۱). تظاهرات گوارشی زودرس ترین علائم بعد از مسمومیت حاد به روش خوراکی هستند (۴).

الف- حاد (۱۰ دقیقه تا چند ساعت):

- ۱- CNS: گیجی، دلیریوم، تشنج، انسفالوپاتی
- ۲- PNS: نوروپاتی حسی- حرکتی بطور زودرس ایجاد می شود.
- ۳- قلبی: دیس ریتمی (برادیکاردی، VT، VF، Tdp)، هیپوتانسیون و تاکیکاردی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، QT طولانی، سکنه حاد قلبی
- ۴- گوارشی: تهوع و استفراغ، احساس تشنگی شدید، اسهال هموراژیک یا آبکی آب برنجی شبیه وبا، درد شکمی، هپاتیت حاد
- ۵- ریه: درد قفسه سینه، سرفه، تنگی نفس، ARDS
- ۶- خون: آنمی همولیتیک

- ۷- کلیه : ATN ، نارسائی حاد کلیوی، رابدومیولیز
- ۸- پوست : خطوط mees (خطوط عرضی سفید رنگ در ناخن های دست و پا) ، خطوط عرضی درمو
- ۹- متفرقه : مزه فلز در دهان، تحریک غشا مخاطی
- ب- تحت حاد (۳-۱ هفته بعد از تماس حاد یا مزمن):
- در این مرحله علائم CNS، PNS، قلبی، ریوی و پوستی دیده می شود.
- ج- مزمن (هفته ها تا ماهها بعد از تماس های شغلی و محیطی):
- در مسمومیت مزمن درگیری کلیوی وجود ندارد.
- ۱- CNS : تشنج، اختلال شخصیت، سایکوز، انسفالوپاتی
- ۲- PNS : نوروپاتی حسی- حرکتی مقاوم، گیلن باره در موارد شدید
- ۳- قلبی- عروقی : QTطولانی، اختلال هدایت قلبی
- ۴- گوارشی : ممکن است وجود نداشته باشد، گاهی استوماتیت، سیروز و هیپرتانسیون پورت دیده می شود
- ۵- ریه : سرفه
- ۶- خون : لکوپنی، پان سیتوپنی، آنمی
- ۷- حنجره : لارنژیت
- ۸- پوست : هیپو-هیپرپیگمانتاسیون، هیپرکراتوز(کف دست و پا)،کنسر پوست و ریه، آلوپسی، ادم صورت، ادم محیطی، پرفوراسیون بینی
- ۹- متفرقه : بیماری پای سیاه، آنژیوسارکوم کبدی، لوسمی
- گرچه مسمومیت به دنبال خوردن ایجاد می شود ولی می تواند به دنبال تماس پوستی و استنشاقی نیز رخ بدهد(۱،۴،۹،۲۵). نوروپاتی در ابتدا حسی است که بصورت سوزن سوزن شدن در اندام های تحتانی می باشد(۲۵). با پیشرفت نوروپاتی، فقدان حس درد، لمس، حرارت و کاهش رفلکس تاندون های عمقی در یک مدل دستکش- جوراب دیده می شود.
- نوروپاتی محیطی ۳-۱ هفته بعد از تماس ایجاد می شود. در شرایط مسمومیت ممکن است بوی تنفسی سیر به مشام برسد. خطوط ناخنی Mees (خطوط عرضی انگشتان) بعد از ۲-۱ هفته از مسمومیت حاد ظاهر می شوند و یکی از مشخصه های مسمومیت حاد هستند و معمولاً در مسمومیت مزمن دیده نمی شود. در مسمومیت مزمن، یافته های پوستی هیپرپیگمانتاسیون و هیپرکراتوز اغلب اولین علائم هستند.

سپس کنسر های پوستی چون بیماری Bowen (SCC^۱) اینترا اپی تلیال) و BCC^۲ دیده می شود. هپاتومگالی یک یافته شایع در مسمومیت مزمن است (۱). در مسمومیت مزمن بروز دیابت افزایش یافته است (۲۵). خطر ایجاد آنمی آپلاستیک و آگرانولوسیتوز نیز وجود دارد (۱). بیماری پای سیاه یک سندرم انسداد شریانی اندام تحتانی است که در تایوان دیده شده است که علت آن افزایش سطح آرسنیک آبهای چاه گزارش شده است (۱، ۴).

تشخیص: در هر بیماری که با هیپوتانسیون با علت نامعلوم و سابقه گاستروانتریت شدید مراجعه کرد باید به مسمومیت حاد شک کرد. تشخیص فرم مزمن با نوروپاتی محیطی، عود غیر قابل توجهی گاستروانتریت و علائم پوستی مطرح می شود (۲۵).

۱- شرح حال و تظاهرات بالینی: در شرح حال باید توجه به روشهای گرم کردن خانه (سوختن چوب محتوی آرسنیک در اجاق ها یا شومینه)، منبع آب آشامیدنی، فعالیت های باغبانی، کشاورزی، جنگلبانی، استفاده از درمانهای هامیوپاتی و گیاهی و سنتی، محل اقامت و فعالیت های صنعتی یا کشاورزی فرد، رژیم غذایی و شرح حال شغلی بیمار شود.

۲- سطح آرسنیک (Arsenic level): سطح طبیعی آرسنیک خون کمتر از ۵ µg/lit و ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۵۰ µg در روز است (۹). مفید ترین تست جهت تایید تشخیص، جمع آوری و آنالیز ادرار ۲۴ ساعته می باشد. بالا بودن سطح آرسنیک تشخیص را تایید می کند ولی نوع آرسنیک را مشخص نمی کند. در ضمن، سطح پایین آرسنیک رد کننده تشخیص نمی باشد. سطح نرمال آرسنیک ادرار در فردی که تماس نداشته است باید کمتر از ۲۵ µg در ۲۴ ساعت و یا ۳۰-۱۰ µg در لیتر ادرار باشد. در بچه ها می توان به جای جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته، ادرار ۸-۶ ساعته جمع آوری شود. سطح آرسنیک غیر ارگانیک ادرار، در عرض ۱۰ ساعت به حداکثر میزان خود می رسد و ۳۰-۲۰ ساعت بعد از خوردن نرمال می شود. سطح متیل آرسونیک اسید و دی متیل آرسینیک اسید ادرار حدود ۵۰-۴۰ ساعت بعد از خوردن به حداکثر خود می رسد و ۲۰-۶ روز بعد از خوردن نرمال می شود.

در شرایط اورژانس یک نوبت ادرار کردن (Spot urine) می تواند جایگزین جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته شود. در این نمونه ها، آرسنیک باید نسبت به گرم کراتینین (gr cr) اندازه گیری شود. این روش در بچه ها قابل اعتماد نمی باشد.

1- Squamous cell carcinoma

2- Basal cell carcinoma

تشخیص قطعی براساس غلظت آرسنیک بالای $50 \mu\text{g/lit}$ ، $100 \mu\text{g/gr of cr}$ یا بیشتر از $100 \mu\text{g}$ آرسنیک در ادرار ۲۴ ساعته می باشد. زمانی که غذای دریایی خورده می شود سطح آرسنیک ادرار بطور گذرا $1700-2000 \mu\text{g/lit}$ افزایش می یابد. آرسنیک غالب در غذاهای دریایی ارگانیک می باشد بنابراین آزمایشگاههای تخصصی برای افتراق نوع ارگانیک در برابر غیر ارگانیک و منبع تماس نیاز می باشد. البته می توان یک هفته قبل از انجام تست، بیمار را از مصرف ماهی منع کرد که در این صورت همه آرسنیک دفع شده در ادرار می تواند غیر ارگانیک در نظر گرفته شود (۱، ۴، ۹). ادرار باید در ظروف غیر فلزی جمع آوری شود. سطح سرمی آرسنیک بسیار متفاوت است. در تماس حاد اخیر این سطح همیشه بالا خواهد بود اما سریعاً بعد از چند ساعت نرمال می شود. سطح سرمی آن در افرادی که در تماس نبوده اند کمتر از میزان $3 \mu\text{g/dl}$ می باشد. اگر بین زمان خوردن و شروع علائم، تاخیر قابل ملاحظه ای وجود داشته باشد تشخیص مسمومیت براساس سطح سرمی اشتباه است. غلظت سرمی در اکثر سمیت های مزمن نیز نرمال است. آنالیز آرسنیک در مو و ناخن معمولاً کمک کننده نیست چون نمونه ها ممکن است با رسوبات محیطی آلوده شوند. بنابراین آنالیز موهای پویس ممکنست کمک کننده باشد. البته این چنین تستهایی ممکنست در تایید تشخیص در جمعیت های در تماس کمک کننده باشند (۱).

۳- سایر آزمایشات :

الف- گرافی شکمی : فرم غیر ارگانیک رادیوپاک می باشد ولی بعلت جذب سریع آرسنیک، استفاده از آن بعد از چند ساعت بی فایده است.

ب- CBC، PBS، LFT، BUN-Cr، ECG

نکته: در مسمومیت حاد لکوسیتوز و در فرم مزمن لکوپنی دیده می شود (۴، ۹، ۲۵).

ج- U/A (پیوری، پروتئینوری، هماچوری) (۱، ۹)

د- LP (نرمال یا افزایش خفیف پروتئین) ← برخلاف گیلن باره که غلظت پروتئین بالاست.

ه- نمونه گیری از ناخن و مو: در شرایط مسمومیت مزمن که سطح ادراری و خونی آرسنیک کمک کننده نیست، از این نمونه گیری برای تایید تشخیص استفاده می شود (۹).

تشخیص های افتراقی مسمومیت با آرسنیک غیر ارگانیک:

۱- گوارشی : گاستروانتریت عفونی و ناشی از توکسین ها (آهن، جیوه، آسپرین، کلشی سین، سم جانوران آبی، ترکیبات ارگانوفسفره، سم گیاه کرچک یا Ricin)، هپاتیت

۲- نوروپاتی محیطی : گلین باره، الکلی، دیابت، سرب، تالیم

۳- شوک سپتیک

۴- هیپو- هیپرتیروئیدی

۵- انسفالوپاتی

۶- آدیسون

۷- سندرم کورساکوف (۱،۲۵)

علت مرگ هیپوتانسیون و دیس ریتمی است (۲۵).

درمان:

۱- **اقدامات حمایتی پایه (ABC):** بصورت تهاجمی انجام شود. در شرایط هیپوتانسیون، کریستالوئید وریدی تجویز شود. در صورتی که خونریزی گوارشی ادامه داشته باشد محصولات خونی تجویز شود. بیمار از نظر هیپوتانسیون، دیس ریتمی، تشنج مونیتورینگ شود (۱). از تجویز داروهایی که باعث طولانی شدن QT می شوند اجتناب شود. پتاسیم، منیزیم و کلسیم در محدوده نرمال نگه داشته شوند (۳،۴). از هیدراتاسیون بیش از حد اجتناب شود (۲۵).

۲- **آلودگی زدائی گوارشی:**

الف- لاواژ با لوله معدی (OG): اگر در گرافی شکمی ماده رادیوپاک مشاهده شود.

ب- AC: در صورتی که شک به خوردن مواد همزمان (co-ingestion) وجود داشته باشد.

ج- WBI: تا خروج کامل مواد رادیوپاک انجام شود (۱،۲۵).

د- **ساکشن مداوم ترشحات لوله معدی** در خروج آرسنیک که مجدداً در معده یا صفرا ترشح می شود ممکنست کمک کننده باشد یعنی ساکشن باعث می شود که گردش مجدد داخل روده ای قطع شود (۱).

۳- **تشنج:** درمان با بنزودیازپین ها، فنوباریتال و در صورت مقاوم بودن به درمان بیهوشی عمومی انجام شود (۲۵).

۴- **آنتی دوت (درمان با شلاتور):** اگر شک به مسمومیت حاد با آرسنیک غیر ارگانیک یا سمیت شدید و تهدید کننده حیات وجود دارد درمان با شلاتور سریعاً آغاز شود (۱،۲۵) ولی تماس با آرسنیک ارگانیک نیاز به درمان با شلاتور ندارد. اگر شک به مسمومیت مزمن با آرسنیک وجود دارد درمان تا تایید آن توسط تستهای آزمایشگاهی دست نگه داشته شود مگر اینکه شرایط بالینی بیمار رو به بدتر شدن باشد (۱).

الف- BAL: شلاتور محلول در چربی است که بعد از اتصال به آرسنیک از راه ادرار دفع می شود. اگر سریعاً (تا ۶ ساعت بعد از تماس) در مسمومیت حاد تجویز شود می تواند مورتالیتی را کاهش دهد:

Dose : 3-5 mg/kg IM q4 h

درمان تا زمانی ادامه داده می شود که آرسنیک ادرار ۲۴ ساعته به کمتر از $50 \mu\text{g/L}$ برسد یا تا زمانی که شلاتور دیگری جایگزین شود و یا بیمار از نظر بالینی پایدار شود (۱،۲۵). می توان در بیماران بسیار بدحال آن را بصورت وریدی تجویز کرد (۱). نحوه تجویز دیگر بدین صورت است که ابتدا دارو را با دز فوق هر ۴ ساعت به مدت ۲ روز و سپس هر ۶-۱۲ ساعت تجویز کرده تا بیمار از نظر بالینی کاملاً پایدار شود (۲۵).

یا

ب- **DMPS^۱** یا **۳،۲ دی مرکاپتو پروپانول سولفونیک اسید:**

آنالوگ محلول در آب BAL است که در درمان مسمومیت با جیوه، آرسنیک، سرب کاربرد دارد ولی مورد تایید FDA نمی باشد. بصورت خوراکی، وریدی و عضلانی می تواند تجویز شود. تجویز وریدی برای بیماران با اختلالات قلبی - عروقی و یا گوارشی در نظر گرفته شود.

Dose :

If Sever : 3-5 mg/kg IV (Max 250 mg) q 4h

If Stabe : 4-8 mg/kg PO q 6-8h

عوارض: آلرژیک (بیشترین)، هیپوتانسیون گذرا در فرم وریدی

گرچه DMPS باعث افزایش ترشح ادراری مس و روی می شود ولی این اثر در بیمارانی که کمبود این عناصر را از قبل نداشته اند از نظر بالینی قابل ملاحظه نمی باشد (۱).

ج- **DMSA^۲** یا **۲،۳ دی مرکاپتوسوکسینیک اسید:**

آنالوگ خوراکی BAL و مورد تایید FDA برای درمان مسمومیت با سرب در بچه ها است. این شلاتور به آرسنیک متصل می شود و با توجه به محلول بودن کمپکس در آب، به راحتی از طریق ادرار دفع می شود (۱). در بیماری که دچار مسمومیت حاد شده است در صورتی که غلظت های ادراری آرسنیک کماکان بالا و مسمومیت شدید باشد درمان طولانی مدت ضروری است تا زمانی که آسیب گوارشی فرد بهبود یابد و حرکات روده ای به حالت طبیعی برگردند (۱،۲۵). اگر در مسمومیت مزمن DMPS در دسترس نباشد، DMSA درمان انتخابی می باشد.

Dose : 10 mg/kg/dose PO TDS for 5 days then Bid

1- Dimercaptopropanol-sulfonic acid

2- Dimercaptosuccinic acid

د- DPN یا D- پنی سیلامین : شلاتور مس و سایر فلزات سنگین است که بصورت خوراکی تجویز می شود. این دارو فقط زمانی تجویز می شود که BAL، DMSA، DMPS در دسترس نباشد (۱،۹). عوارض آن راش، لکوپنی، ترمبوسیتوپنی و نفروتوکسیستی می باشند. درمان تا زمانی ادامه داده می شود که میزان آرسنیک ادرار کمتر از $50 \mu\text{g/lit}$ در ۲۴ ساعت برسد.

Dose : 25 mg/kg/dose PO q6h (Maximum 1 gr/24 h) (۱)

برخی از منابع این شلاتور را برای درمان توصیه نمی کنند (۴،۷).

۴- همودیالیز : در شرایط نارسایی کلیه انجام شود (۱،۲۵). یک دیالیز ۴ ساعته حدود ۳-۵ میلی گرم آرسنیک را دفع می کند که بسیار ناچیز است (۳،۴).

ترخیص: همه بیماران با علائم مسمومیت حاد باید در بیمارستان بستری شوند (۱،۲۵). مسمومیت مزمنی که نیاز به تجویز BAL دارد، موارد خودکشی و دیگرکشی نیز باید بستری شوند (۹،۲۵). بیماران با ناپایداری قلبی- عروقی و علائم قابل ملاحظه باید در ICU بستری شوند. منبع تماس باید مشخص شود. اگر شک به تماس شغلی باشد ارزیابی محل کار باید انجام شود (۱). بهبود علائم عصبی به شدت اولیه آنها بستگی دارد (۲۵). در صورت ایجاد سکل نورولوژیک، فیزیوتراپی و پیگیری طولانی مدت انجام شود. آسیب های نورولوژیک ممکن است دائمی باشند (۱). هیپرپیگمانتاسیون معمولاً به درمان با BAL پاسخ نمیدهد ولی BAL می تواند مدت بیماری را کوتاه کند (۲۵).

آرسین (ARSINE)

آرسین (هیدرید آرسنوس یا ASH_3) سمی ترین فرم آرسنیک است. گازی بی رنگ، بی بو و بدون خاصیت محرک می باشد. بوی سیر دارد (۱،۹). در دز ۲۵۰ ppm بلافاصله کشنده است (۹). زمانی که اسید در تماس با آرسنیک باشد یا زمانی که آب روی ترکیبات آرسنید فلزی اثر می کند، ایجاد می شود (۷). بعنوان گاز ناخالص (dopant) در صنعت نیمه هادی انتقال گرما کاربرد دارد. بدنبال اکسیداسیون آرسین، آرسنیک دی هیدرید و عنصر آرسنیک تولید می شود که مسئول ایجاد همولیز هستند. همچنین با مهار کاتالاز و ایجاد پراکسید هیدروژن، همولیز می تواند ایجاد شود. آرسین ذخایر گلوکوتاتیون ایتروسیست را تخلیه می کند و باعث ناپایداری غشا سلولی و همولیز می شود. آرسین باعث نفروتوکسیستی می شود که علل آن شامل همولیز، رسوب محصولات RBC در توبولها، کاهش پرفیوژیون کلیوی و هموگلوبینوری می باشند. به هر حال آسیب شدید توبولار در غیاب هموگلوبینوری وسیع در مسمومیت با آرسین دیده شده است. می تواند اثر سمی مستقیم روی کلیه داشته باشد. عوارض قلبی آن ناشی از هیپرکالمی به دنبال همولیز شدید است. البته ممکنست اثر سمی مستقیم روی میوکارد داشته باشد. غلظت ۱۰-۳ Ppm برای چندین ساعت ایجاد علائم خفیف می کند ولی تماس طولانی با ۳۰-۱۶۰ Ppm بمدت ۶۰-۳۰ دقیقه خطرناک می باشد. استنشاق غلظت ۱۵۰ Ppm یا بیشتر تا ۳۰ دقیقه می تواند منجر به مرگ شود. در حالی که تماس طولانی با غلظت ۵۰-۱۰ Ppm می تواند منجر به آنمی همولیتیک، نارسایی کلیه و در نهایت مرگ شود. محدوده تماس مجاز (PEL^۱) با آرسین در یک مدت ۸ ساعته در فرد با وزن متوسط، ۰/۰۵ Ppm است. این ترکیب در انسان می تواند کارسینوژن باشد (۱).

مسمومیت بالینی: معمولاً شروع علائم با تأخیر ۱۲-۲ ساعته همراه است. علائم شامل سردرد، سرگیجه، ضعف و بی حالی، تنگی نفس، تهوع و استفراغ، درد شکم و فلانکها و احساس تشنگی می باشد. ۶-۴ ساعت بعد از تماس، ترشح ادرار قرمز تیره بطور مکرر ایجاد می شود. پوست برنزه شبیه به زردی ممکن است ۴۸-۲۴ ساعت بعد مشاهده شود. **مشخصه** مسمومیت تریاد علائم درد شکمی، زردی (پوست برنزه) و هماچوری می باشد. در معاینه فیزیکی تب، تاکیکاردی، تاکی پنه، پوست برنزه، زردی، تندرns شکمی، هپاتومگالی دردناک، تندرns فلانک ها، بوی سیر در تنفس و عرق دیده می شود. نارسایی حاد کلیوی بصورت الیگوری یا آنوری تا ۷۲ ساعت بعد از تماس ظاهر می شود. نارسایی کلیه علت اصلی مرگ

است. ادم ریه، CHF، تغییرات ECG، سکل نورولوژیک تاخیری همچون انسفالوپاتی و پلی نوروپاتی محیطی می تواند ایجاد شود (۱). مشخصه مسمومیت شدید، آنمی همولیتیک شدید و حاد همراه با نارسایی کلیه می باشد (۹، ۱۷). مورتالیتی حدود ۳۰-۲۵ درصد است (۹).

تشخیص:

- ۱- مشخص ترین یافته آزمایشگاهی، آنمی همولیتیک با تست کومبس منفی می باشد که مشخصه مسمومیت است. ممکن است هموگلوبین به کمتر از ۱۰ برسد.
- ۲- لکوسیتوز، رتیkulوسیتوز، افزایش بیلیروبین و LDH^۱
- ۳- لام خون محیطی (PBS^۲):

Basophilic Stippling, RBC fragments, ghost cells, anisocytosis, poikilocytosis

آماده کردن WBC بدون رنگ آمیزی، کاست آبی - سبز در هسته را نشان خواهد داد.

- ۴- تست شکنندگی RBC نرمال است (RBC Fragility Test).

۵- U/A (هموگلوبینوری، RBC cast)

۶- ECG: بلوک قلبی، T بلند، تغییرات غیر اختصاصی ST-T

در تماس مزمن با آرسین، آنمی، افزایش خفیف در بیلی روبین و غلظت بالای آرسنیک ادرار مشاهده می شود.

تشخیص افتراقی: شامل مسمومیت هایی است که باعث ایجاد آنمی همولیتیک می شوند:

- ۱- کلرات پتاسیم
- ۲- stibine (گاز بی رنگ با بوی تخم مرغ گندیده)
- ۳- عفونت (لپتوسپیروز، مالاریا)
- ۴- هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH^۳) مزمن
- ۵- مسمومیت با سرب

1- Lactate dehydrogenase

2- Peripheral blood smear

3- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

درمان:

۱- **اقدامات حمایتی:** خروج از محیط آلوده، خارج کردن لباس‌ها و شستشوی پوست، اکسیژن تراپی، تجویز وریدی کریستالوئیدها، ترانسفوزیون خون، پایش هیپرکالمی، دیس ریتمی، الیگوری و آنوری. هدف اصلی توقف همولیز و مونیتورینگ نارسایی کلیه است.

۲- **دفع:** تعویض- تزریق خون (Exchange Transfusion)، تنها درمانی است که کمپلکس آرسین- هموگلوبین را خارج می‌کند و باعث ذخیره مجدد RBC می‌شود و از افزایش حجم مایع جلوگیری می‌کند. اندیکاسیون انجام آن زمانی است که تماس با سطح بالای آرسین مورد شک باشد یا زمانی که سطح آزاد هموگلوبین پلاسما بیشتر از $1/5 \text{ g/dl}$ باشد. در شرایط همولیز خفیف ترانسفوزیون خون به تنهایی ممکن است کافی باشد. همودیالیز در شرایط نارسایی کلیه انجام شود. مونیتورینگ برای هیپرکالمی، دیس ریتمی، خروجی ادراری انجام شود. قانون تجویز بی کربنات جهت قلیایی کردن ادرار و انجام دیورز قوی (Forced Diuresis) برای پیشگیری از آسیب کلیوی کنترالرسی است بنابراین قانون انجام تعویض- تزریق خون فقط برای همولیز شدید و آنمی در نظر گرفته می‌شود.

۳- **آنتی دوت:** در مسمومیت حاد ثابت نشده است ولی در مسمومیت مزمن می‌توان دی پنی سیل‌امین (DPN) تجویز کرد بنابراین درمان با شلاتور بطور روتین نباید در مسمومیت حاد استفاده شود.

ترخیص: در بیماران بدون علامت باید آلودگی زدایی پایه انجام شود و ۶-۴ ساعت تحت نظر باشند. هر بیمار با علائم خفیف یا شرح حال تماس قابل ملاحظه حداقل ۴۸-۲۴ ساعت بستری شوند. بیماران با همولیز باید در ICU بستری شوند. پیگیری سرپایی برای پایش آنمی و عملکرد کلیه انجام شود. پایش از نظر امکان ایجاد انسفالوپاتی و نوروپاتی محیطی تاخیری باید انجام شود (۱).

سایر فلزات

نمک فلزات باعث ایجاد علائم گوارشی و متعاقب آن درگیری عصبی، کلیوی، خونی و پوستی می شوند. درمان شامل خروج بیمار از محیط آلوده، آلودگی زدایی پوستی، تجویز شارکول در مسمومیت های خوراکی، تجویز مایعات، اصلاح آب و الکترولیت، همدیالیز در نارسایی کلیه و در نهایت درمان با شلاتور است. تظاهرات شایع و درمان بیماران مسموم بطور خلاصه در زیر مشاهده می شود:

۱- بیسموت (Bismuth):

منبع تماس: داروی درمان اسهال

مسمومیت حاد: درد شکمی، نارسایی حاد کلیوی

مسمومیت مزمن: انسفالوپاتی میوکلونیک

درمان: حمایتی، BAL در سمیت عصبی

۲- کادمیوم (Cadmium):

منبع تماس: خاک آلوده، جوشکاری، لحیم کاری، باتری، جواهرآلات، سیگار

مسمومیت حاد: خوراکی (گاستروانتریت هموراژیک)

استنشاقی (پنومونیت، آسیب حاد ریوی)

مسمومیت مزمن: پروتئینوری، استئومالاسی، کنسر ریه، هیپرتانسیون، سمیت کبدی و اختلال بویایی

درمان: حمایتی، تجویز BAL نارسایی کلیوی را تشدید می کند، succimer بلافاصله بعد از خوردن تجویز شود.

۳- کروم (Chromium):

منبع تماس: بازدارنده های زنگ زدگی و خوردگی در سیستم های حرارتی، تولید رنگدانه، نگهدارنده چوب

مسمومیت حاد: درماتیت و زخم پوستی، تحریک گوارشی، گاستروانتریت هموراژیک، شوک، نارسایی کلیوی، ARDS

مسمومیت مزمن: پرفوراسیون تیغه بینی، سرفه مزمن، درماتیت تماسی، زخم پوستی، کنسر ریه درمان:

۱- استیل سیستئین (NAC)

۲- ویتامین C: مانع جذب می شود، دز آن ۴-۲ گرم به ازای هر ۱ گرم خورده شده است مشروط به اینکه علائم آسیب شدید گوارشی وجود نداشته باشد.

۴- کبالت (Cobalt):

منبع تماس: همراه با ویتامین B12، ذرات سخت فلزی، آهنربای قابل انعطاف، وسایل خشک کن مسمومیت حاد: درمانیت تماسی، آسم

مسمومیت مزمن: بیماری ریوی (طیف وسیعی از آلئولیت تا فیبروز)، کاردیومیوپاتی (سندرم مصرف کننده های آبجو)، هیپرپلازی تیروئید، بیماری کلیوی، آلپسی

درمان: استیل سیستئین، Calcium Edetate (CaNa2EDTA)، ویتامین B1

۵- مس (Copper):

منبع تماس: شستشوی لوله ها و ظروف مسی، قارچ کش ها، جوشکاری، تماس شغلی و رژیم غذایی مسمومیت حاد:

خوراکی (شبه مسمومیت با آهن، استفراغ آبی، سمیت کبدی، همولیز، متهموگلوبینمی، خونریزی گوارشی، تشنج، کوما، مرگ)

استنشاقی (تب بخارات فلزی که با تب ولرز، سرفه و تنگی نفس بروز میکند و خودبخود محدود شونده است)

مسمومیت مزمن: هپاتوتوکسیسیته

درمان: حمایتی، BAL و DPN در مسمومیت شدید، Succimer در مسمومیت خفیف

۶- نقره (Silver):

منبع تماس: محلول ها و آئروسول های مورد استفاده در پزشکی، ترکیبات آنتی سپتیک، جواهرآلات، سیم ها، شغلی

مسمومیت حاد: تحریک مخاطی و پوستی، عوارض تنفسی

مسمومیت مزمن: آرژیریا (Argyria) یا تغییر رنگ دائمی پوست ناشی از رسوب نقره همراه با هیپرپیگمانتاسیون (مشخصه)، تشخیص با بیوپسی پوست است.

درمان: سلنیوم، هیدروکینون ۵٪ در ضایعات پوستی

۷- تالیم (Thallium):

منبع تماس: جوته کش ها، محصولات گیاهی آلوده، مواد رادیوایزوتوپ

مسمومیت حاد: گاستروانتریت، پلی نوروپاتی، آلپسی (ترياد)

مرحله زودرس (۴-۳ ساعت اول): علائم شکمی

مرحله حد وسط (بعد از ۲۴ ساعت تا ۱ هفته): هیپرتانسیون و تاکیکاردی، دپرن تنفسی، نوروپاتی

بالا رونده دردناک، دیس ریتمی قلبی، کاهش سطح هوشیاری، تشنج

مرحله تاخیری (هفته ۲ تا ۴): آلپسی، خطوط ناخنی mees

مرحله باقی مانده (بعد از ۴ هفته): از دست دادن حافظه، آتاکسی، ترمور، افتادگی پا (foot drop)،

نوریت اپتیک، پتوز، مرگ ۱۵-۱۰ روز بعد از مسمومیت شدید رخ می دهد.

مسمومیت مزمن: نوروپاتی حسی- حرکتی، سایکوز، درماتیت، سمیت کبدی

درمان:

MDAC -۱

WBI -۲

3- محلول آبی رنگ حاوی آهن (Prussian Blue) با دز 125 mg/kg PO BD

4- یدید سدیم

5- دیورز با فشار با کلرید پتاسیم

۸- روی (Zinc):

منبع تماس: آب فلز کاری، دود بمب های نظامی، قرص های مکیدنی حاوی روی، جوشکاری، مواد

گداخته

مسمومیت حاد: مشخصه مسمومیت اختلال و خونریزی گوارشی است.

خوراکی (علائم شکمی شبیه مسمومیت با آهن)

استنشاقی (تحریک مخاطی، تب بخارات فلزی)

مسمومیت مزمن: کمبود مس، نوتروپنی، آنمی سیدروبلاستیک

درمان: حمایتی برای تب بخارات فلزی، تجویز شارکول در مسمومیت خوراکی، درمان با BAL یا

DPN یا Calcium Edetate یا NAC

بهترین شلاتور CaNa_2EDTA به تنهایی و یا در ترکیب با BAL است.

۹- آلومینیوم (Aluminum):

منبع تماس: آب آلوده، قوطی کنسرو، ظروف غذا، مواد آرایشی، جونده کش ها

مسمومیت حاد: انسفالوپاتی، آنمی میکروسیتیک، استئومالاسی

مسمومیت مزمن: انسفالوپاتی

درمان: حمایتی، همودیالیز و دفروکسامین

۱۰- باریم (Barium):

منبع تماس: خوراکی (آلودگی غذایی، موبرها، مواد آتش نشانی، جونده کش، جلا دهنده سرامیک)،

استنشاقی

نمک های محلول در آب (کربنات) به شدت سمی هستند ولی فرم سولفات آن غیر سمی است.

مسمومیت حاد: علائم گوارشی، هیپوکالمی، ضعف عضلانی (ترياد)، ایست قلبی و تنفسی، آریتمی،

فلج، نارسایی کلیه، رابدومیولیز، هیپرتانسیون، اسیدوز لاکتیک

مسمومیت مزمن: باریتوزیس (پنوموکونیوز خوش خیم)

درمان: گاواژسولفات منیزیم یا سدیم، اصلاح هیپوکالمی، دیورز با فشار، همودیالیز

۱۱- طلا (Gold):

منبع تماس: غذای دریایی، مصارف پزشکی

مسمومیت حاد: درماتیت، میوزیت، گلومرولونفریت

مسمومیت مزمن: انسفالیت، نوروپاتی، هپاتیت، پنومونیت

درمان: حمایتی، کورتیکواستروئید در گلومرولونفریت، افزایش دفع با BAL، DPN، NAC

۱۲- منیزیم (Magnesium):

منبع تماس: آب دریا، مصارف پزشکی، سنگ معدن

مسمومیت حاد: تظاهرات مسمومیت بر اساس غلظت سرمی (meq/lit) است:

۳-۹: استفراغ، هیپوتانسیون و برادیکاردی، لتارژی، هیپورفلکسی

۱۰-۱۴: فلج، استوپور، هیپونتیلیاسیون، آریتمی بطنی، اختلال هدایتی قلب

بالای ۱۴: ایست قلبی و مرگ

مسمومیت مزمن: درماتیت تماسی، تب بخارات فلزی

درمان: تجویز کلسیم، دیورز با فشار، همدیالیز، افزایش دفع ادراری با DMPS

۱۳- نیکل (Nickel) :

منبع تماس: استیل ضد زنگ، آب فلز کاری، باتری های قابل شارژ، نوار مغناطیسی، فرم کربونیل در

صنایع نفتی، پلاستیک و لاستیک با سمیت بالا

مسمومیت حاد: درماتیت تماسی، آسیب حاد ریوی (ALI)، دلیریوم، کوما، سمیت کبدی،

هیپرگلیسمی، میوکارдит

مسمومیت مزمن: آسم، کوئژکتیویت، پولیپ بینی، سوراخ شدن تیغه بینی، سینوزیت، کنسر ریه

درمان: تجویز شارکول در مصرف فرم کربونیل خوراکی، شلاتور دیتیوکارب (dithiocarb) یا دی

سولفیرام یا DDC در فرم کربونیل خوراکی

۱۴- سلنیوم (Selenium) :

منبع تماس: مکمل های غذایی، رنگها، مواد نیمه رسانا، فتوالکتریک، کودها، سفال سازی

مسمومیت حاد: سوختگی گوارشی، اسیدوز متابولیک، هپاتیت، اختلال قلبی، ریوی، کلیوی و تشنج

خوردن ۱۵ سی سی از محلول آبی کننده اسلحه (gun bluing) کشنده است.

مسمومیت مزمن: آلوپسی، بوی سیر در تنفس، تغییر شکل در ناخن ها، مو های شکننده، نوروپاتی

محیطی، هیپررفلکسی

درمان: حمایتی (اساس درمان)، سدیم تیو سولفات ۱۰٪ در درمان ضایعات دردناک پوستی و چشمی

(۱،۴،۲۵،۲۸)

د- آفت کش ها (PESITICIDES)

به همه ترکیباتی اطلاق می شود که خاصیت آفت کش دارند(۹).

حشره کش ها (INSECTICIDES)**۱- ارگانوفسفات ها و کاربامات ها (Organophosphates & Carbamates)**

OPs از خانواده حشره کش ها هستند که برای سیستم عصبی بدن سمی می باشند(۲۵). از ترکیبات حاوی اسید فسفریک مشتق می شوند. اکثراً ساختمان شیمیایی ناپایدار دارند که در عرض چند روز با واسطه نور خورشید، اکسیژن، مواد شیمیایی واکنشی خاک به ترکیبات بی ضرر تبدیل می شوند به استثناء ترکیبات با قابلیت بالای محلول در چربی. این ترکیبات نسبت به ارگانوکلرین ها کمتر در بافت های بدن پایدار هستند. کاربامات ها هم در حشره کش ها و هم به عنوان دارو جهت درمان کاربرد دارند (پیریدوستیگمین، نئوستیگمین). Donepezil و memantine در درمان آلزایمر کاربرد دارند. اولین OPs ها تترا اتیل پیروفسفات (TEPP) بود. همچنین عوامل عصبی (never agent) همچون tuban، VX, Soman, Sarin جزء OPs به شمار می آیند. سمی ترین گروه OPs ها برای مقاصد نظامی و کشاورزی به کار گرفته شده اند.

OPs شایع شامل موارد زیر هستند :

الف- حشره کش های کشاورزی (High Toxicity) :

TEPP، فورات (phorate)، پاراتیون، دی سولفوتون (Disulfoton)، فوسدرین (phosdrin) . دز کشندگی آنها ۰/۲-۰/۵ گرم در یک فرد ۷۰ kg است.

ب- حشره کش های حیوانی (Intermediate Toxicity) :

Coumaphos, Chlorpyrifos, Trichlorfon, Ronnel

ج- جهت استفاده خانگی یا اسپری اجتماعی، زمین گلف (Low Toxicity) :

Diazinon, Malathion, Vapona, Acephate

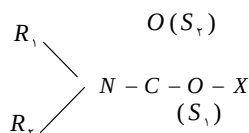
دز کشندگی آنها ۶۰-۲۵ گرم در یک فرد ۷۰ kg است.

کاربامات های شایع موارد زیر هستند:

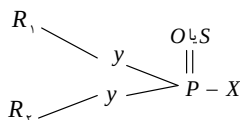
Baygon, Sevin, Zectra, Lannate, Furada, Isolan, Vydate, Matacil, Temik

Dimetilan, Mesurol

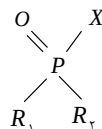
ساختمان OPs و کاربامات ها به صورت زیر می باشد :



کاربامات



OPs



R_1 و R_r : گروه های آریل یا آلکیل هستند.

$Y : O$ یا S یا هیچکدام

X : گروه در حال جابجایی و ممکن است از طریق O یا S متصل شود. X یا leaving group برای هر OP اختصاصی می باشد. در کاربامات ها به جای اسید فسفریک، باند نیتروژن به O یا S دارند (۱).

فارماکوکیتیک:

سازمان بهداشت جهانی این ترکیبات را به صورت زیر تقسیم بندی کرده است:

LD 50 < 20 mg/kg	—————>	Ia (Extremely hazardous)
LD 50 = 20-200 mg/kg	—————>	Ib (Highly hazardous)
LD 50 = 200-2000 mg/kg	—————>	II (Moderately hazardous)
LD 50 > 2000 mg/kg	—————>	III (Slightly hazardous)

مورد Ia و Ib در برچسب های تجاری روی سم بعنوان Toxic یا Posion معرفی می شوند.

^۱EPA این ترکیبات را به صورت زیر تقسیم بندی می کند :

LD 50 < 50 mg/kg	—————>	High Toxicity
LD 50 = 50-1000 mg/kg	—————>	Moderate Toxicity
LD 50 > 1000 mg/kg	—————>	Low Toxicity

عوامل عصبی بسیار کشنده تر هستند، بطوری که مقدار کم یک میلی گرم سارین (Sarin) یا سومان (Soman) استنشاقی برای انسان بالغ کشنده است.

سمیت این ترکیبات و OPS با خاصیت آئروسل یا با درجه فرار بالا، بصورت غلظت در واحد زمان (Ct^1) طراحی شده است که تفاوت آنها بر اساس Ct می باشد که توسط آن تماس با مواد استنشاقی بهتر اندازه گیری می شود. عوامل عصبی میزان کشندگی بین $Ct_{50} = 10-400 \text{ mg/min/m}^3$ دارند. اکثر OPS از طریق پوست، تنفس، گوارشی و مخاطی جذب می شوند. شایعترین روش تماس آنها پوستی است. اکثر تلاش ها جهت خودکشی از راه خوراکی می باشد. تماس های استنشاقی در کشاورزی رایج است (مالاتیون، پاراتیون). مایعات ممکنست در یک ناقل هیدروکربن مخلوط شوند تا بتوانند به آسانی منتشر شوند که می تواند سمیت ریوی ناشی از هیدروکربن ایجاد شود. آئروسل ها می تواند از راه پوست، مخاط و ریه ها جذب شوند در حالی که مایعات فقط از راه پوست و خوراکی جذب می شوند. متابولیسم آنها معمولاً کبدی است (اکسیداسیون، هیدرولیز، کونژوگاسیون با گلوکاتایون، دمتیله شدن، گلوکوروئیداسیون). اکسیداسیون از طریق سیتوکروم P_{450} صورت می گیرد. سپس اکثر آنها از راه ادرار دفع می شوند بنابراین OPS که به پارا- نیتروفل متابولیزه می شوند، می توانند در ادرار ردیابی شوند. یک ارتباط نامنظمی بین ترشح پارا- نیتروفل در ادرار و وقوع بیماری وجود دارد. همه OPS برای اینکه قابلیت مهار استیل کولین استراز را داشته باشند باید در شکل اُکسون ($P=O$) باشند. ترکیباتی که این چنین نیستند مثل فسفروتیوات ($P=S$)، متابولیسم کبدی توسط P_{450} انجام شده و به اُکسون فعال تبدیل می شوند. پاراتیون و مالاتیون مثالهایی از فعال شدن اُکسون هستند. سرعت فعال شدن و سرعت مهار آنزیم در ایجاد سمیت اهمیت یکسانی دارند. در OPS که در شکل اُکسون هستند علائم سریعتر از آنهایی که نیاز به متابولیسم دارند، ظاهر می شود. به هر حال پاراتیون می تواند سریعاً فعال شود و کمتر از ۳۰ دقیقه ایجاد علائم کند. بعضی از این ترکیبات خاصیت محلول در چربی بالایی دارند و در بافتهای چربی تجمع می یابند :

Phosalone, Sulfotep, Fenthion, Parathion, Diazinon, Chlorpyrifos

Bromophos, Azinophos

بنابراین علائم مسمومیت ناشی از آنها تاخیری ظاهر می شود.

کارباماتها شروع اثر سریع دارند ولی کمتر محلول در چربی هستند بنابراین با هیدرولیز خودبخودی تا ۲۴ ساعت برگشت پذیر هستند. البته بعضی از آنها مثل Carbosulfan ممکن است اثرات سیستمیک طولانی داشته باشد (۱).

پاتوفیزیولوژی:

Ops و کاربامات‌ها با اتصال و مهار عملکرد آنزیم استیل کولین استراز در جایگاه سرین سمیت خود را نشان می‌دهند (۱). با تجمع استیل کولین در پایانه‌های عصبی، ابتدا تحریک و متعاقب آن فلج ایجاد می‌شود (کریز کولینرژیک). ارگانوفسفات‌ها بطور غیر قابل برگشت به کولین استراز متصل می‌شوند (Aging). بعد از ایجاد Aging باید آنزیم جدید ساخته شود تا عملکرد طبیعی ایجاد شود. پس برای ایجاد اثر مطلوب آنتی دوت‌ها باید قبل از Aging تجویز شوند (۲۵). استیل کولین استراز واقعی در بافت عصبی و گلبول قرمز یافت می‌شود. سودوکولین استراز و بوتیریل کولین استراز در سرم و کبد یافت می‌شوند و در متابولیسم xenobiotics‌ها نقش دارند. استیل کولین استراز یک ساختمان پروتئینی حلقه‌ای پیچیده با یک فرو رفتگی برای اتصال اسیدامینه سرین و یک محل جهت کاتالیز می‌باشد.

در ابتدا اُکسون OPS یک کمپلکس Michaelis-Menten را تشکیل می‌دهد که برگشت پذیر می‌باشد. بعد از آن به محل سرین متصل می‌شود و فسفریلاسیون بلافاصله در باقی مانده سرین رخ می‌دهد. سپس گروه X آزاد می‌شود و OPS بصورت پیوند کووالان به آنزیم متصل می‌شود و در حفره جایگزین می‌شود و باعث می‌شود که مکان فعال به استیل کولین متصل نشود و به این صورت فعالیت کاتالیز مهار می‌شود. آنزیمی که با OPS تماس داشته می‌تواند تحت دو واکنش مختلف قرار بگیرد. این آنزیم می‌تواند aging شود یا بطور غیر قابل برگشت متصل بماند و با شکاف یکی از گروههای R غیر فعال شود. بطور کمی، فعال شدن مجدد آنزیم زمانی که بین سرین و هیدرولیز ارگانوفسفروس باند می‌شود، ایجاد می‌شود. سرعت فعال شدن و غیرفعال شدن غیر قابل برگشت بوسیله aging به میزان زیاد به گروههای R اتصالی وابسته می‌باشد بطوری که حضور زنجیره‌های شاخه دار باعث پایداری باند و سپس تاخیر واکنش و aging می‌شود. در مقابل، دی متیل OPS سرعت فعال شدن خود به خودی سریعتری دارند و aging سریعتر رخ می‌دهد (نیمه عمر کمتر)، در حالی که دی اتیل OPS نیمه عمر طولانی تری دارد. در دی متیل‌ها aging سریعتر از دی اتیل‌ها ایجاد می‌شود ولی نسبت به درمان با oxime‌ها مقاوم تر هستند. گرچه زمان بیشتری برای واکنش دی اتیل‌ها وجود دارد ولی آنها نیاز به oxime بیشتری دارند. با این وجود، زمانی که آنزیم aged شد دیگر مستعد به واکنش و فعال شدن مجدد بوسیله هیدرولیز آندوژن یا درمان با oxime نیست.

کاربامات‌ها نیز به همان محل استیل کولین استراز توسط carbamylation (باند c-o) متصل می‌شوند ولی این پیوند قوی نیست (برخلاف OPS که باند قوی P-O یا P-S تشکیل می‌دهند). به همین خاطر فعال شدن استیل کولین استراز تا ۲۴ ساعت ایجاد می‌شود. مهار این آنزیم به غلظت OPS موجود در محل آنزیم بسیار حساس است. به هر حال حتی با کاهش غلظت OPS در سرم، مهار استیل کولین استراز افزایش می‌یابد چون این واکنش ناشی از یک پیوند کوالان است. این واکنش بطور نرمال ادامه دارد تا یک مقدار حداقل عملکرد استیل کولین استراز بصورت غیر باند، باز گردد. زمانی که به این آستانه رسید حتی خروج OPS، عملکرد آنزیم را افزایش نخواهد داد. توانایی oxime به فعال کردن آنزیم، ساختمان OPS که به استیل کولین استراز متصل می‌شود، زمانی که یک فعال کننده در محل حاضر می‌شود و غلظت فعال کننده بستگی دارد. پروسه واقعی فعال شدن استیل کولین استراز فسفریله توسط یک oxime شامل ایجاد یک مرحله حد وسط می‌باشد. در همان محل، یک کمپلکس گذرا شامل oxime و آنزیم فسفریله ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه ایجاد کمپلکس تحت کینتیک اشباع می‌باشد افزایش بیشتر در غلظت oxime، باعث افزایش واکنش نمی‌شود. بعد از اینکه oxime، OPS را از آنزیم جدا کرد کمپلکس oxime فسفریله، یک مهار کننده قوی استیل کولین استراز می‌شود. علاوه بر این oxime ها می‌توانند به تنهایی استیل کولین استراز را مهار کنند. البته اثر افزایش مهار Ach استراز و بدتر شدن علائم با پراپیدوکسیم ایجاد نمی‌شود چون oxime فسفریله ایجاد شده خیلی ناپایدار است و اثر گذرا دارد و اثرات بالینی به جا نمی‌گذارد. اگر oxime، OPS را از استیل کولین استراز جدا کند و یک oxime فسفریله فعال ایجاد کند آن فقط می‌تواند با یک ملکول استیل کولین استراز واکنش نشان بدهد. ابیدوکسیم، oxime فسفریله پایدار بیشتری تولید می‌کند و می‌تواند اثرات بالینی داشته باشد البته در انسان ثابت نشده است. مواد با خاصیت محلولیت بالا در چربی یا تماس با میزان زیاد OPS ها می‌تواند منجر به سمیت بالینی تاخیری و عود کننده شوند. مسمومیت می‌تواند اثرات سمپاتیک کمی در غدد عرق (اثر موسکارینی)، اعصاب سوماتیک، سیناپس‌های گانگلیونی اتونوم (اثرات نیکوتینی) و در پایانه های عصبی پاراسمپاتیک داشته باشد(۱).

اثرات بالینی مسمومیت با OPs ها شامل موارد زیر است :

۱- اثرات موسکارینی: تعریق، میوز، افزایش اشک، ترشح بزاق بیش از حد، ویزینگ، کرامپ و تنسموس شکمی، اسهال و استفراغ، هیپوتانسیون و برادیکاردی، اختلال دید، بی اختیاری ادرار

SLUDGE :

Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation, GI upset, Emesis

Killer Bees:

Bradycardia, Bronchorrhea, Bronchospasm

DUMBELS:

Defecation/Diaphoresis/Diarrhea, Urination, Muscle Weakness/Miosis,

Killer Bees, Emesis, Lacrimation, Salivation

۲- اثرات نیکوتینی:

- عضلات صاف : فاسیکولاسیون، کرامپ، ضعف، سیانوز، فلج، نارسایی و ایست تنفسی

-گانگلیون سمپاتیک : هیپرتانسیون، تاکیکاردی، میدریاز(اثرات شبیه سمپاتومیمتیک ها)

۳- اثرات CNS: اضطراب، بی قراری، آتاکسی، بی خوابی، تشنج، کوما، فقدان رفلکس ها، تنفس شین

استوک، دپرن تنفسی و گردش خون (۱،۴،۹،۲۵)

OPs هایی که بر روی رسپتور موسکارینی (M) کولین استراز اثر می گذارند طولانی اثر هستند در حالی که رسپتورهای نیکوتینی (N) سریعاً غیر حساس می شوند. سیستم عصبی کلینرژیک با سایر نوروترانسمیترها همچون GABA تداخل اثر دارد که باعث ایجاد اثرات سمی بیشتر می شود. اثرات CNS از طریق رسپتورهای موسکارینی است (حداکثر) ولی می تواند از طریق فعال شدن رسپتورهای نیکوتینی،^۱ NDMA و مهار GABA نیز باشد(۱).

مسمومیت بالینی: سریع ترین علائم با فرم استنشاقی و کند ترین علائم در تماس های پوستی ایجاد می شود. بعد از خوردن OPs، علائم بالینی در عرض ۹۰-۳۰ دقیقه ایجاد می شوند ولی مسمومیت کامل ممکن است تا ۲۴ ساعت تظاهر پیدا نکند. شایع ترین تظاهرات زودرس بعد از خوردن OPs، علائم گوارشی هستند. اثرات نیکوتینی و موسکارینی ظاهر می شوند. یک سیستم امتیاز بندی (Scoring) با نام PoP Scale براساس ۵ علامت بالینی طراحی شده است (میوز، برادیکاردی، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس،^۲ LOC) که هرکدام ۰-۲ نمره می گیرند و میزان ۸-۱۱ بیانگر فرم شدید است که با

1- N-methyl-D-aspartate

2- Level of consciousness

مورتالیتی بالا همراهی دارد. شایعترین علت مرگ و میر نارسایی تنفسی اولیه و به دنبال آن ایست قلبی است (۱). سایر یافته‌های موجود در مسمومیت شامل افزایش آمیلاز با یا بدون پانکراتیت، تغییرات EKG (QT، TdP، SVT، طولانی) می‌باشند (۱، ۲۵).

نکته: کاربامات‌ها برخلاف ارگانوفسفره‌ها خصوصیات زیر را دارا هستند:

۱- مهار کننده کولین استراز بصورت برگشت پذیر هستند

۲- Aging ایجاد نمی‌شود

۳- علائم دوره کوتاه مدت دارند

۴- علائم CNS (مانند تشنج) کمتر هستند (البته به جز در بچه‌ها)

۵- پرالیدوکسیم در مسمومیت‌های شدید تجویز شود (۲۵).

عوارض: افزایش ترشحات ریوی، برونکواسپاسم، انسداد راه هوایی، فلج تنفسی، تشنج، کوما

نکته حائز اهمیت اینست که ترشحات ریوی بیش از حد ممکن است با ARDS اشتباه شود (۴، ۹).

تشخیص: تشخیص بالینی و بر اساس شرح حال و یافته‌های فیزیکی است. در صورت وجود علائم بالینی که بیانگر مسمومیت شدید هستند (AMS، تشنج، کوما، فلج، فاسیکولاسیون، برونکوره، ناپایداری اتونوم، برونکواسپاسم) توصیه به درمان بلافاصله شده است. زمانی که قربانی‌های متعدد با حالت کوما یا تشنج در دقایقی بعد از یک تماس استنشاقی مراجعه می‌کنند باید به یک حادثه تروریستی شک کرد که احتمالاً ناشی از عوامل عصبی می‌باشد و درمان باید سریعاً بصورت تجربی (empiric) شروع شود. در زمانی که تشخیص مشخص نیست یا مسمومیت خفیف یا مزمن است سطح سرمی یا RBC کولین استراز اندازه‌گیری شود (۱). در سطح کمتر از ۵۰٪ میزان نرمال علائم بیمار ظاهر می‌شود. البته ممکن است که فرد علامتدار ولی سطح آنزیم نرمال باشد (منفی کاذب) (۷). اگر مسمومیت با OPs مورد شک است درمان باید قبل از تایید آزمایشگاهی آغاز شود. تایید آزمایشگاهی با کاهش آنزیم در RBC یا کاهش فعالیت بوتیریل کولین استراز انجام می‌شود. مسمومیت خفیف فقط با انجام سریال سطح آنزیم تایید می‌شود که با گذشت زمان افزایش فعالیت آنزیم را نشان می‌دهد (۱). در مسمومیت حاد سطح آنزیم کمتر ارزش پروگنوستیک دارد. کاهش سطح آنزیم در بیمارهای مزمن، سیروز، سوءتغذیه، عفونت، حاملگی، بدخیمی، کاهش آلبومین سرم و بیماری‌های ژنتیکی دیده می‌شود. در شرایط هموگلوبینوپاتی سطح آنزیم RBC تحت تاثیر قرار می‌گیرد (۲۵). بوتیریل کولین استراز یک واکنش فاز حاد می‌باشد و ظرف ۳۰-۱۴ روز نرمال می‌شود.

سایر اختلالات شامل لکوسیتوز، هیپرگلیسمی، افزایش سطح p-نیتروفنل در ادرار (پاراتیون) می باشند (۱).

درمان :

۱- اقدامات حمایتی: درمان نباید جهت تعیین سطح آنزیم به تاخیر بیفتد (۲۵). این اقدامات باید بصورت تهاجمی انجام شوند. سیانوز و سایر شواهد هیپوکسی، رال، ترشحات دهانی زیاد، برنکوره باید با تجویز اکسیژن و آتروپین (Atropinization) درمان شوند. تجویز سریع ۲ لیتر یا بیشتر مایعات ایزوتونیک می تواند بیمار را به حالت یوولمی درآورد (۱). بیماران به روش RSI^۱ بدون سوکسینیل کولین در صورت لزوم (کوما، تشنج، نارسایی تنفسی، ترشحات بیش از اندازه، برونکواسپاسم شدید) ایتوبه شوند. در صورت لزوم از داروهای غیر دیپلاریزان حین ایتوباسیون استفاده شود چون سوکسینیل کولین باعث ایجاد فلج طول کشیده می کند (۲۵). اگر هیپوتانسیون به مایع و آتروپین جواب نداد از وازوپرسورها استفاده شود که در این مورد α -آگونیست ها (فنیل افرین) ارجح می باشند چون این افراد از نظر اینوتروپ نرمال هستند ولی کاهش مقاومت عروق سیستمیک دارند. دوپامین و نوراپی نفرین ممکن است ضربان قلب را افزایش دهند که بر اساس نبض اولیه بیمار می توانند مفید یا مضر باشند. تشنج باید با درمان تهاجمی با BZ ها اصلاح شود که بقاء را می تواند افزایش دهد :

Amp. Diazepam 10 mg IV OR Midazolam 5-10 mg IM : بالغین

Amp. Diazepam 0.1-0.2 mg/kg IV OR اطفال

Amp. Midazolam 0.1-0.3 mg/kg IM

OPs می توانند علاوه بر درگیری GABA در ایجاد تشنج، رسپتورهای NMDA و گلوتمات را نیز درگیر کنند بنابراین پروپوفول می تواند بعنوان داروی کمکی در صورت ادامه تشنج تجویز شود (۱). آتروپین نیز نقش پیشگیری از ایجاد تشنج در دقایق اولیه مسمومیت را دارد چون علت ایجاد آن ناشی از تحریک بیش از اندازه سیستم کلینرژیک است (۲۵). بعد از پایدار کردن بیمار، آلودگی زدایی انجام می شود. خروج لباس ها حدود ۹۰-۸۵٪ آلودگی را کاهش می دهد. (۱) شستشو با آب و صابون قلیایی انجام شود. می توان از اتانول بطور ثانویه استفاده کرد (۲۵). از محلول هیپوکلریت ۵٪ می توان جهت آلودگی زدایی ابزار استفاده کرد. نیروهای نظامی از ترکیبات خشک مثل خاک، آرد، پودر تالک (حتی در

مناطق شهری) استفاده می‌کنند. ارجحیت اول، محافظت از خود و آلودگی زدایی می‌باشد. پرسنل پزشکی که در پروسه آلودگی زدایی شرکت می‌کنند باید آموزش کافی و وسایل حمایت شخصی (PPE^۱) داشته باشد. ایده آل اینست که آلودگی زدایی در صحنه انجام شود. در بیمارستان حداقل باید CPPE Level^۲ را داشته باشند که شامل گان غیر قابل نفوذ، پوشش و محافظ کفش، دستکش نئوپرن یا نیتریل و پوشش صورت می‌باشد. انجام آلودگی زدایی گوارشی بعد از خوردن Ops کتتراورسی است. اگر فرد ۶۰-۳۰ دقیقه بعد از خوردن مراجعه کند ممکن است مناسب به نظر برسد. تجویز AC خوراکی توصیه شده است چون بعضی از Ops به شارکول باند می‌شوند. بسیاری از Ops در محلولهای هیدروکربنی حل شده اند پس می‌توانند در صورت آسپیراسیون پنومونیت ایجاد کنند بنابراین فواید بالقوه آلودگی زدایی گوارشی در برابر خطر موربیدیته ناشی از آسپیراسیون در نظر گرفته شود. آلودگی زدایی گوارشی ندرتاً برای عوامل عصبی ضرورت دارند(۱). مصرف سوکسینیل کولین و β بلوکر منع مصرف دارند(۲۵).

۲- درمان با آنتی دوت:

الف- آتروپین: خاصیت آنتی موسکارینی محیطی و مرکزی دارد چون می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند. آتروپین برای درمان علائم موسکارینی خصوصاً برنکوره اولیه، برادی دیس ریتمی، هیپوتانسیون اندیکاسیون دارد. تجویز سریع و پلکانی در آتروپین (Rapid Atropinization) همراه با انفوزیون بعدی، در درمان موفقیت آمیز بوده است. ابتدا ۲-۱ mg بصورت وریدی تجویز می‌شود. سپس دزها هر ۵ دقیقه دو برابر می‌شوند. بیماران با علائم مسمومیت شدید ممکن است نیاز به ۷۵-۱۰۰ mg آتروپین داشته باشند. کفایت درمان براساس علائم بالینی است (پاک شدن ترشحات، پوست خشک، فشارموسط شریانی بیش از ۶۰ mmHg، ضربان قلب بیش از ۸۰ در دقیقه یا ایجاد پرفیوزیون مناسب ارگان‌های انتهایی). گشاد شدن مردمک می‌تواند بصورت تاخیری تا ۳۰ دقیقه ایجاد شود. پس علامت کمک کننده ابتدایی نمی‌باشد ولی هدف احتمالی نداشتن مردمک‌های نوک سوزنی (pinpoint) است(۱). یکی دیگر از اهداف کاهش ترشحات بیمار است. تاکیکاردی منعی برای تجویز آتروپین نیست البته آتروپین باعث رفع فلج نمی‌شود(۲۵). بعد از اینکه بیمار پایدار شد باید آتروپین ۲۰٪ کل دز بارگیری در ساعت بصورت انفوزیون دریافت کند و این دوزاژ تیتره می‌شود. ندرتاً بیش از

1- Personal protective equipment

2- Chemical personal protective equipment

۵ mg/h آتروپین نیاز می‌شود. درمان کمکی گلیکوپیرولات است که چون از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند باید در افراد با سندرم خالص موسکارینی **محیطی** استفاده شود. عارضه آتروپین با تجویز سریع ایجاد دلیریوم آنتی کلیژیک است. در این حالت انفوزیون آتروپین متوقف و فرد تحت نظر گرفته می‌شود تا علائم کلیژیک شروع به افزایش مجدد کنند. در این زمان می‌توان مجدداً درمان با آتروپین را شروع کرد. در این شرایط در صورت نیاز به سدا تیو، Bz ها درمان انتخابی هستند. مسمومیت با عوامل عصبی نیاز به این دوزاژ ندارد. در این شرایط میزان ۲-۲۰ mg آتروپین به نظر مکفی می‌رسد (۱). از سایر درمانهای کمکی می‌توان به دیفن هیدرامین، نبولایزر آتروپین و آترونت در علائم تنفسی اشاره کرد (۲۵).

ب- Oxime ها : عملکرد آنها تولید مجدد استیل کولین استراز فعال برای رفع علائم موسکارینی، نیکوتینی و CNS است (۲۵). پرالیدوکسیم (Protopam, 2-PAM) و ابیدوکسیم (Toxogonin) بطور شایع استفاده می‌شوند. oxime ها در مسمومیت ناشی از عوامل عصبی ارجح هستند. در کاربامات ها با توجه به اینکه ترکیب کاربامات- استیل کولین استراز خودبخود در عرض ۲۴ ساعت هیدرولیز می‌شود ممکنست نیاز به oxime نباشد ولی بیماران با مسمومیت شدید و نیاز به حمایت تهویه ای برای بیش از ۲۴ ساعت نیاز به oxime دارند. بنابراین oxime ها در درمان مسمومیت با کاربامات و کوتاه کردن زمان بستری در ICU موثر هستند. استثناء در مورد carbaryl (Sevin) می‌باشد که استفاده از oxime ممکن است بلوک کولین استراز را بدتر کند، البته در انسان گزارش نشده است. بنابراین oxime تراپی برای همه مسمومیت با کاربامات به جز carbaryl توصیه شده است (۱). در بیماران بدون علامت یا افراد با مسمومیت خفیف با کاربامات درمان با oxime ها توصیه نشده است (۲۵). بی اثر بودن oxime ها در مسمومیت با OPs چندین توجیه دارد:

۱- واکنش و فعال شدن استیل کولین استراز ممکن است کند و بی اثر شود (بعلت اثرات استری OPs در مکان فعال).

۲- ممکن است سرعت مهار استیل کولین استراز بیشتر از سرعت فعال شدن آن شود (بعلت دز ناکافی oxime نسبت به میزان تماس با OPs).

۳- ایجاد فسفریل اکسیم در حین پروسه فعال سازی ممکن است بطور متناقص استیل کولین استراز را مهار کند بطوری که مدت زمان اثر مهاری آن طولانی تر از مدت زمان بدون تجویز oxime شود.

۴- امکان فراهم کردن درمان با oxime برای مدت زمان طولانی در شرایطی که فعال شدن متابولیک OPS رخ می‌دهد یا انتشار مجدد بافتی ایجاد می‌شود، وجود ندارد.

در تماس حاد، اگر بیمار ۲۴-۴۸ ساعت بعد از تماس یا قبل از ایجاد Aging مراجعه کند oxime ها باعث رفع فلج می‌شوند (۲۵). در شرایطی که بیمار دیر مراجعه می‌کند با توجه به Aging همه کولین استرازاها، درمان با oxime انجام نمی‌شود. در پروسه Aging، استیل کولین در محل رسپتور تجمع پیدا می‌کند و استیل کولین استراز با OPS برای اتصال به محل با هم رقابت می‌کنند.

دز پرایدوکسیم به این صورت است:

1-2 gr IV/IM then 1 gr q 6-12 h

یک غلظت سرمی ۴ mg/L بعنوان حداقل سطح درمانی oxime در مسمومیت با OPS شناخته شده است بنابراین این دز ممکن است موثر نباشد.

دز پیشنهادی WHO^۱ بصورت زیر می‌باشد:

Pralidoxim (IM/IV):

30 mg/kg IV then 8 mg/kg/h infusion

OR

30 mg/kg IV q4h

Obidoxim (IM/IV):

4 mg/kg IV then 0.5 mg/kg/h infusion

OR

4 mg/kg IV then 2 mg/kg q 4h

حداقل ۲۴ ساعت درمان ادامه داده شود. اندیکاسیون های oxime تراپی شامل آپنه یا دپرشن تنفسی، تشنج، فاسیکولاسیون، آریتمی، ناپایداری قلبی-عروقی، استفاده از دز فراوان آتروپین است (۱،۹). غلظت مطلوب پلاسما برای پرایدوکسیم ۵۰-۱۰۰ $\mu\text{mol/lit}$ و ایدوکسیم ۱۰ $\mu\text{mol/lit}$ است. می‌توان این داروها را با دز زیر تجویز کرد:

Pralidoxim :1 gr stat then 500 mg/h

Obidoxim : 250 mg stat then 750 mg in 24 hours

پاسخ به درمان با کاهش ضعف عضلانی و رفع فاسیکولاسیون است. اگر فلج رفع نشود یا مجدداً عود کند انفوزیون به مدت ۴۸-۲۴ ساعت ادامه داده شود. اکثر بیماران تا ۴۸ ساعت به درمان جواب می دهند. هدف درمان رفع علائم است. در بیماران بدون علامت یا علائم خفیف در مسمومیت با کاربامات بهتر است پرالیدوکسیم تجویز نشود (۲۵). درمان دی اتیل و دی متیل فسفریل OPs ها با هم متفاوت است. افراد مسموم با دی متیل فرصت کوتاهتری برای شروع درمان دارند و ضرورتاً نیاز به دز بالاتری از oxime ها دارند. عوارض جانبی oxime ها شامل هیپرتانسیون، استفراغ جهنده، افزایش گذرا در بلوک نوروماسکولار است. پرالیدوکسیم در حاملگی جز گروه C می باشد (۱).

سندرم حدوسط (IMS یا Intermediate Syndrome): به آن فلج تیپ II نیز گفته می شود که ۱-۳ روز بعد از کریز کلیرژیک شروع و تا روزها-هفته ها طول می کشد. مشخصه این سندرم، فقدان علائم موسکارینی با مهار شدید و مداوم استیل کولین استراز است (۱). علائم بیمار بصورت فلج عضلات فلکسور گردن، عضلات اعصاب کرانیال، پروگزیمال اندامها و عضلات تنفسی است (۷). در سرعت هدایت عصبی (NCV^۱) انجام شده، الگوی کاهش یابنده عصبی-عضلانی حین انجام تحریک مکرر مشاهده شده است که علت آن نامعلوم است. درمان حمایتی است. بعضی تجویز دزهای اضافی oxime را توصیه می کنند اما اطلاعات ناکافی است. تشخیص افتراقی آن ادامه ضعف استیل کولین استراز در محل اتصال عصب-عضله (NMJ^۲) ناشی از درمان ناکافی با oxime است (۱). علائم ظرف مدت ۱۸-۴ روز برطرف می شوند (۷).

پلی نوروپاتی یا نوروپاتی تاخیری ناشی از OPs ها: چندین گروه OPs (فسفات ها، فسفورامیدات ها، فسفونات ها) هم استیل کولین استراز را مهار می کنند و هم استراز با هدف ایجاد نوروپاتی (NTE^۳) را. NTE در سلولهای شوآن در طول آکسون پیدا شده است. زمانی که Aging رخ می دهد باعث از دست رفتن غلات میلین همراه با یک آکسونوپاتی می شود که به آتروپین و oxime جواب نمی دهد. این دمیلینه شدن قرینه باعث ایجاد دردهای کرامپی، پارسیزی و ضعف دیستال اندام می شود. معمولاً شروع علائم ۶-۳ هفته بعد از بیماری اولیه است (۴، ۱). علائم بیمار شبیه گیلن باره است (۷). تشخیص با Lymphocyte NTE assay می باشد، بطوری که بین کاهش لنفوسیت NTE با ایجاد نوروپاتی

-
- 1- Nerve Conduction Velocity
 - 2- Neuromuscular junction
 - 3- Neuropathy target esterase

تاخیری ناشی از OPs، تناسب و رابطه وجود دارد. درمان ندارد. ممکنست در موارد خفیف علائم تا یکسال رفع شوند و یا سکل دائمی در موارد شدید ایجاد شود.

سکل نوروسایکولوژیک مزمن:

- ۱- انسفالوپاتی شدید که بطور حاد ایجاد می شود
- ۲- عوارض طولانی مدت: از بین رفتن حافظه کوتاه مدت، افسردگی، پارکینسونیسم، سایکوز

درمانهای جدید:

- ۱- پاراکسون (Paraoxon) با اثرات متفاوت روی P450 و مهار کننده استیل کولین استراز
- ۲- پاراتیون دسولفوراسیون که سیتوکروم را غیر فعال می کند
- ۳- Bacterial Organophosphorus Hydrolase (استفاده از فسفوتری استراز باکتری جهت جدا کردن OPs)
- ۴- قلیایی کردن ادرار بقاء در حیوانات را زیاد کرده است.

۵- بوتیریل کولین استراز انسانی (Human Butyrylcholinesterase)

ترکیب oxime و هیدرولاز باکتریال در پیشگیری از مهار مجدد استیل کولین استراز در حیوانات موثر بوده است (۱).

ترخیص:

ارگانوفسفره ها: بیماران با علائم حداقل ممکن است فقط نیاز به آلودگی زدایی داشته باشند. این بیماران بعد از ۶-۸ ساعت تحت نظر گرفتن می توانند مرخص شوند. به آنها توصیه شود تا از تماس مجدد اجتناب کنند. افراد با مسمومیت قابل ملاحظه در ICU بستری شوند. اکثر بیماران تا ۴۸ ساعت به درمان با پرالیدوکسیم پاسخ می دهند. اگر آسیب مغزی رخ ندهد و درمان سریعاً آغاز شود بهبودی در عرض ۱۰ روز رخ می دهد. در مسمومیت با سموم محلول در چربی، بیمار ممکن است برای مدت طولانی علامت دار و وابسته به پرالیدوکسیم باشد. هدف از درمان اینست که با قطع پرالیدوکسیم علائم بیمار رفع شوند. اگر بیمار درمان نشود مرگ و میر در عرض ۲۴ ساعت رخ می دهد. علت مرگ نارسایی تنفسی است.

کاربامات ها: مرگ و میر نادر است. اکثر بیماران در عرض ۲۴ ساعت کاملاً بهبود می یابند. در مسمومیت های خفیف- متوسط بیماران بعد از ۲۴ ساعت تحت نظر گرفتن می توانند مرخص شوند (۲۵).

۲- ارگانوکلرین (Organochlorine Insecticides)

به آنها حشر کش های هیدروکربن کلرینه نیز اطلاق می شود. شایعترین منبع عمومی برای ایجاد سمیت در آمریکا، لیندان است. این حشره کش ها از گروههای مختلفی چون کربن، هیدروژن و کلرین تشکیل شده اند. این ترکیبات برخلاف هیدروکربن های کلرینه فرار، وزن ملکولی بالاتری دارند و کمتر فرار هستند (۱). خاصیت محلول در چربی بالایی دارند (۹). از لحاظ ساختمانی به چهار گروه مجزا تقسیم می شوند:

۱- دی فنیل آلفاتیک (DDT)

۲- سیکلودین ها (اندوسولفان، هپتاکلر، اندرین، آلدین، دی الدرین)

۳- سیکلوهگزان (لیندان)

۴- پلی کلروترپنس (توکسافن)

۵- کلردکون و میرکس (cage compounds): ممکن است جز گروه سیکلودین ها باشند (۷، ۱).

فعالیت و سمیت این حشره کش ها ضرورتاً با ساختمان آنها تناسب و رابطه ندارد (۱).

پاتوفیزیولوژی:

DDT از طریق مداخله در حرکت یونها از طریق غشا نوروئی بر روی CNS اثر می گذارد. بسته شدن کانال سدیم را به تاخیر می اندازد، از باز شدن کامل کانال های پتاسیم جلوگیری می کند، ATPase نوروئی را تحت تاثیر قرار می دهد، توانایی نوروئی برای انتقال یون کلسیم را با اتصال به کالمودولین و اثر بر روی Ca/Mg ATPase مهار می کند. این اثرات در کل منجر به دیپلاریزاسیون مداوم غشا نوروئی شده و در نتیجه آزاد سازی مداوم نوروترانسمیترها و تحریک CNS ایجاد می شود. همچنین باعث افزایش تجزیه سروتونین و نوراپی نفرین باعث افزایش آسپارتات و گلوامات در CNS و در نهایت تحریک بیشتر CNS می شوند. لیندان، سیکلودین ها و توکسافن نیز مکانیسم اثر مشابه دارند. هر سه فعالیت رسپتور GABA_A را مهار می کنند. مکانیسم اثر کلردکون در انسان مشخص نمی باشد (۱). آنها با افزایش حساسیت میوکارد به کاتکول آمین ها، باعث مستعد شدن بیمار به دیس ریتمی های بطنی می شوند (۷، ۹).

فارماکوکیتیک:

جذب آنها از راه خوراکی، پوستی و استنشاقی رخ می دهد. لیندان و سیکلودین ها جذب پوستی خوبی دارند در حالیکه توکسافن، میرکس، DDT جذب پوستی کمی دارند. بعد از جذب، بعضی از آنها در

بافت چربی ذخیره می شوند بنابراین متابولیسم کندی دارند و قابلیت ترشح در شیر را دارند. متابولیسم آنها به صورت دکلرینه، اکسیداز و کونژوگه شدن است. دفع آنها از راه صفرا است گرچه اکثر آنها متابولیت هایشان در ادرار قابل اندازه گیری است. اغلب سیکل انتروهباتیک و انتروانتریک و دفع مدفوعی دارند. دفع لیندان به نظر دارای ۲ فاز است: فاز انتشار سریع و فاز دفع کندتر. فاز دومی در تماس پوستی دیده می شود و فاز اولی در تماس پوستی یافت نمی شود در حالی که در خوردن آنها هردو فاز دیده می شود.

بچه ها جمعیت مستعد به درگیری با این ترکیبات هستند. در بچه ها بیماری شدیدتر است و مرگ و میر فقط در این گروه گزارش شده بود. فقط بچه ها EEG غیر طبیعی داشتند ولی غلظت سرمی اندوسولفان آنها قابل مقایسه با بالغین بود. بچه ها بیشتر مستعد مسمومیت ناشی از لیندان موضعی هستند (شبه افراد پیر که تشنج نیز در آنها گزارش شده است). تنها داروی تایید شده FDA برای استفاده در پزشکی، لیندان است (۱). این ترکیبات القا کننده آنزیمهای کبدی می باشند پس می توانند متابولیسم خود را تسریع کنند (۴).

مسمومیت بالینی: به دنبال مصرف حاد خوراکی آنها ابتدا علائم گوارشی ایجاد می شود (۱). معمولاً علائم عصبی در فاز حاد مسمومیت رخ می دهند (۷). اثرات حاد و اصلی آنها ناشی از تحریک سیستم CNS است (تشنج، میوکلونوس، پارستزی، ترمور، هیپرفلکسی، آتاکسی). تشنج مشخصه لیندان، DDT، سیکلودین ها و کلردکون می باشد (۱). معمولاً تشنج ۱-۲ ساعت بعد از خوردن با معده خالی و ۵-۶ ساعت بعد از خوردن با معده پر ایجاد می شود (۴). در صورت ادامه دار بودن تشنج خطر ایجاد هیپرترمی، اسیدوز متابولیک، رابدومیولیز و در نهایت ATN وجود دارد. در بیماران با مسمومیت شدید خطر ایجاد دیس ریتمی بطنی، تشنج، کوما و نارسایی تنفسی وجود دارد. سمیت کبدی بطور تاخیری ایجاد می شود. در تماس طولانی مدت و مزمن با کلردکون علائم ترمور، کاهش وزن، راش، آرترارژی، تغییر سطح هوشیاری، درد قفسه سینه، آتاکسی، ضعف عضلانی و تکلم بریده بریده دیده و علائم عصبی - روانی دیده می شود (۱،۷،۹). بیماران مشخصاً ترمور دارند که در موارد شدید در حالت استراحت است که در دست ها، سروکل بدن و در کارگران کارخانه سنتز کلردکون دیده می شود که به آن Kepone Shakes گفته می شود. در موارد شدید، اختلالات بینایی و تغییر شخصیت نیز مشاهده می شود. بعضی از این ترکیبات روی هورمون های آندوژن اثر می گذارند و به همین دلیل به آنها مخرب

های آندوکراین محیطی گفته می‌شود. تعدادی از آنها فعالیت شبه استروژن دارند بنابراین خطر کنسرهای پستان، پروستات و بیضه افزایش پیدا می‌کند ولی DDT و متابولیت آن اثر کارسینوژن در انسان ندارند. **عوارض جانبی:** لیندان و کلردان خطر ایجاد آنمی آپلاستیک و مگالوبلاستیک دارند. کلردان خطر ایجاد DIC، رابدومیولیز و اسیدوزلاکتیک دارد. خطر ایجاد آمیوتروفیک لترال اسکروزیس (ALS) با ارگانوکلرین‌ها وجود دارد (۱).

تشخیص: هیچ تستی برای تایید تشخیص وجود ندارد (۹).

۱- GC از نمونه‌های بیولوژیک برای تعیین سطح ارگانوکلرین‌ها می‌تواند استفاده شود ولی معمولاً ضرورت ندارد.

۲- بیوپسی بافت چربی

۳- بررسی شیر پستان

البته ارزش مورد ۲ و ۳ برای تایید تماس در گذشته است. تشخیص مسمومیت با شرح حال است. از تشخیص افتراقی‌های آن، مسمومیت با استریکنین است (۱) ولی باید همه عللی که باعث تشنج می‌شوند مد نظر باشند (۹).

درمان:

۱- **اقدامات حمایتی:** ABC، درمان تشنج با Bz و باریتورات‌ها، در تشنج‌های ناشی از لیندان، فنی توئین ممکنست تشنج را بدتر کند. فنی توئین ممکنست بعلت بلوک کانال سدیم در کاهش ترمور ناشی از DDT موثر باشد ولی باعث تشدید علائم نورولوژیک ناشی از لیندان، کلردکون، توکسافنو سیکلودین‌ها می‌شود (۱). تشنج‌های مقاوم به درمان با دزهای بالای باریتورات‌ها و داروهای بلوک‌کننده‌های عصبی-عضلانی (پانکرونیوم، وکرونیوم) کنترل شوند. تشنج‌ها معمولاً خودبخود محدود شونده هستند و در موارد شدید ۱-۲ روز طول می‌کشند. دیس ریتمی‌ها با β بلوکرها درمان شوند. عوارض تشنج طول کشیده (هیپرترمی، اسیدوز متابولیک، رابدومیولیز) مد نظر باشند و در صورت لزوم درمان شوند (۹). مصرف آتروپین و اپی نفرین بعلت افزایش حساسیت میوکارد به کاتکول آمین‌ها منع مصرف دارد (۲۵).

۲- **آلودگی زدایی:**

الف- آلودگی زدایی پوست با خروج لباس‌ها و شستشو با آب و صابون، استفاده از روغن بر روی پوست بعلت افزایش جذب سم ممنوع است (۲۵).

ب- لاواژ معده براساس زمان خوردن سم انجام شود. آسپیراسیون با NG انجام شود چون اکثر آنها مایع هستند ولی احتیاط کنید تا از ایجاد آسپیراسیون بعلت خطر پنومونیت اجتناب شود(۱).

ج- AC در موارد مصرف زیاد و اخیر سم اندیکاسیون دارد(۲۵).

د- کلستیرامین : ممکن است جذب لیندان و کلردکون را بهتر از AC کاهش دهد پس در بیماران علامتدار تجویز شود:

4 gr TDS یا 16 gr/day (۴،۷،۹)

۳- دفع : برای آن ترکیباتی که سیکل انتروهپاتیک یا انتروانتریک دارند بعنوان مثال کلردکون و لیندان تجویز طولانی مدت کلستیرامین ممکنست با افزایش دفع سم از راه مدفوع مفید واقع شود(۱).

ترخیص: بیمارانی که دچار مسمومیت حاد و یا تجمعی شده اند باید بستری شوند. معمولاً ۱-۲ روز نیاز به بستری دارند مگر دچار عوارضی همچون نارسایی کلیه شوند که نیاز به مدت بیشتری برای بستری دارند(۹). در افرادی که مصرف خوراکی یا استنشاقی دارند انتظار داریم علائم سریع آغاز شوند(۱). بنابراین افراد بدون علامت بعد از یک دوره تحت نظر بودن ۶ ساعته می توانند مرخص شدند (۲۵).

جونده کش‌ها (RODENTICIDES)

ترکیباتی هستند که برای پیشگیری، تخریب و یا فرار جونده‌ها کاربرد دارد. همه جونده‌کش‌ها زمانی که بیش از حد مصرف شوند برای انسان مسمومیت ایجاد می‌کنند (۴). می‌توان آنها را به دو گروه تقسیم کرد: ترکیبات دارای خاصیت ضد انعقادی و بدون خاصیت ضد انعقادی (۷). هر ترکیب جونده‌کش باید یک کلمه خطر (signal word) در جلوی قوطی خود داشته باشند که بیانگر درجه سمیت محصول می‌باشد:

کلمه خطر (Danger): محصولی با $LD 50 = 0-50 \text{ mg/kg}$

کلمه هشدار (Warning): محصولی با $LD 50 = 50-500 \text{ mg/kg}$

کلمه احتیاط (Caution): محصولی با $LD 50 = 500-5000 \text{ mg/kg}$

(۱، ۴)

طبق این تقسیم بندی، یک مزه کردن یا چشیدن ($1/7$ قاشق چایخوری) جونده‌کش با کلمه خطر (Danger)، نیمی از بچه‌ها با وزن ۱۰ کیلوگرم را خواهد کشت. دز کشندگی (Lethal Dose or LD) برای کلمه هشدار (Warning) یک قاشق چایخوری خواهد بود (۱).

الف - جونده‌کش با سمیت بالا (Danger/Highly Toxic)

۱- تالیم (Thallium): بصورت پودری بی مزه و بی بو است. جذب از راه خوردن، پوست و استنشاقی صورت می‌گیرد. دز کشنده در انسان $8-12 \text{ mg/kg}$ می‌باشد. جذب سریعی دارد. غشاء سلولی این سم را از پتاسیم نمی‌تواند افتراق دهد زیرا شعاع یونی آنها یکسان است. پس تالیم می‌تواند به بافتهای با غلظت بالای پتاسیم (CNS، عضلات، کبد) انتشار پیدا کند. دفع آن کبدی است و سیکل انتروپاتیک قابل ملاحظه ای دارد (۱). این سم با گروههای سولفیدریل میتوکندری ترکیب شده و با فسفریلاسیون اکسیداتیو تداخل اثر پیدا می‌کند (۲۵). بلافاصله بعد از تماس علائم گوارشی (استفراغ، یبوست، درد شکمی) ظاهر می‌شود (۱) که می‌تواند بصورت خونریزی گوارشی باشد (۷) ولی این علائم در مقایسه با فلزات، خفیف هستند مگر اینکه مقادیر زیادی خورده شده باشد. در عرض ۴۸-۲۴ ساعت، پارستزی فوق العاده دردناک دست و پاها ایجاد می‌شود (۱). احتمال ایجاد تشنج و کوما در روز ۵-۲ وجود دارد (۷). آلویسی تا ۱۰ روز بعد از تماس ظاهر می‌شود و تا یک ماه کامل می‌شود، گرچه روی صورت،

۱- دز متوسط کشندگی یا مقدار سمی که باعث مرگ ۵۰ درصد افراد مورد آزمایش می‌شود.

زیر بغل و یک سوم داخل ابرو ممکنست درگیر نشود. سایر علائم شامل ناپایداری اتونوم، فلج اعصاب کرانیال و تغییر سطح هوشیاری می باشند. نوریت اپتیک و خطوط Mees در ناخن ها یافته های دیررس هستند (۴، ۱). در آزمایشات بیمار هماچوری، پروتئینوری و اختلال تستهای کبدی دیده می شود. می توان تالیم را در مو، سرم و ادرار بیمار ردیابی کرد (۷).

درمان:

۱- لاواژ معده در تماس اخیر باید انجام شود مگر اینکه فرد استفراغ کرده باشد.

۲- MDAC

۳- Prussian blue (Radiogardase) :

Adults : 3 gr PO TDS

2-12 years : 1 gr PO TDS

مدت درمان توصیه شده حدود ۶ هفته است. این ماده در آلودگی زدایی ناشی از سزیوم رادیواکتیو، تالیم رادیواکتیو و غیر رادیواکتیو کاربرد دارد (۱). این ماده با قطع کردن چرخه انتروهپاتیک، باعث افزایش دفع تالیم در مدفوع می شود (۲۵).

۴- دیورز فشاری پتاسیم باعث بدتر شدن علائم در انسان می شود (۱) چون ممکن است باعث افزایش ورود پتاسیم به داخل سلول شود (۷).

۵- هموپرفیوزیون (HP) به تنهایی یا همراه با همودیالیز (HD) : در شرایطی که فرد دچار ناکفایتی کلیوی می شود یا در ترکیب با سایر درمانها کاربرد دارد (۱).

۲- سدیم مونوفلورواستات (SMFA) و فلورواستامید : پودر سفید ، بی رنگ و بی بو است که در موقع استفاده با رنگ سیاه مخلوط می شود. قابلیت حلالیت بالایی در آب دارد. از راه خوراکی، تنفسی، مخاطی و پوست ناسالم جذب می شود. دز $2-5 \text{ mg/kg}$ در انسان خطرناک است و میزان دز کشنده آن 5 mg/kg می باشد. متابولیت آن تحت عنوان اسید فلوروسیتریک، آکونیتاز که یک کوفاکتور ضروری در سیکل کربس است را مهار می کند و باعث ایجاد اسیدوز لاکتیک، تجمع سترات در سلولها و شلات شدن با کلسیم می شود (۱) پس مکانیسم آن بلوک کردن چرخه کربس است (۲۵). فلورواستامید شبیه SMFA است ولی سمیت کمتری دارد. دز کشنده آن $14-13 \text{ mg/kg}$ و شروع علائم آن از SMFA تاخیری تر می باشد. شروع علائم با علائم گوارشی است ولی درگیری CNS و قلب غالب می باشد (۱). علائم بصورت تاخیری در عرض ۲۰-۲ ساعت بعد از خوردن ظاهر می شوند (۷).

۱- علائم CNS : آرتیاسیون، اسپاسم عضلانی، تشنج، استوپور، توهّم شنوایی، پارستزی صورت، تشویش و هراس قبل از تشنج رخ می دهند.

۲- علائم قلبی : VT، VF، ضربان نابجا، مرگ ناگهانی، ادم ریه

۳- اختلالات متابولیک : هیپوکلسمی، هیپوکالمی، اسیدوز لاکتیک، رابدومیولیز (۷، ۴، ۱)

هیپوتانسیون، افزایش کراتینین و اسیدوز برای مرگ پروگنوستیک هستند (۷). همه مرگ و میرها تا ۷۲ ساعت رخ می دهند و ناشی از VT یا VF هستند. شکل دائمی آن شامل نوروپاتی، پارستزی و ضعف می باشد (۱).

درمان: اصل درمان حمایتی است.

۱- AC تک دز اگر تماس اخیر رخ داده است.

۲- مونیتورینگ قلبی و پایش از نظر هیپوکلسمی، هیپوکالمی و اسیدوز انجام شود.

۳- درمان آریتمی با کلسیم یا پروکائین آمید

بیماران بدون علامت حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر باشند. اتانول بعنوان آنتی دوت در حیوانات و گلیسرول مونواستات در میمون ها استفاده شده است (۲۵، ۱).

۳- استریکنین (Strychnine) :

یک گیاه آلكالوئید که از دانه های درختی بومی در هند به نام *strychnos nux-vomica* به دست می آید. این سم همچنین بعنوان یک ماده تقلبی در کوکائین و هروئین یافت شده است (۱). مزه تلخ و تیزی دارد. دز کشنده در اطفال ۱۵ mg و در بالغین ۱-۲ mg/kg است (۴). مکانیسم اثر آن نامعلوم است. این سم مهار کننده برداشت گلیسین است و این اثر مهار در نورونهای حرکتی پس سیناپسی طناب نخاعی، ساقه مغز و مراکز بالاتر ایجاد می شود. بنابراین این دارو باعث افزایش ایمپالس های حرکتی رسیده به طناب نخاعی می شود. این سم جذب سریع دارد بطوری که تشنج ۲۰-۱۵ دقیقه بعد از خوردن رخ می دهد. در خوردن خیلی زیاد بیمار ممکنست بیهوش شود.

مشخصات این مسمومیت شامل انقباض عضلانی ژنرالیزه، تریسموس، عدم توانایی در بلع، خنده شیطانی (*risus sardonicus*)، اسپاسم دردناک اکستنسورها و ایپستوتونوس است (۱). انقباضات به آسانی و با کوچکترین تحریک شروع می شوند و مدت ۳۰ ثانیه تا ۲ دقیقه هر دوره آن طول می کشد و بطور مکرر تا ۲۴-۱۲ ساعت ادامه می یابند (۴). دوره های تشنج گذرا ولی خیلی دردناک هستند (۱).

مشخصه آنها اینست که بیمار در طول دوره اسپاسم عضلانی و تشنج کاملاً هوشیار است و فاز بعد از تشنج (post ictal) وجود ندارد (۷) که به آن تشنج بیداری یا نخاعی گفته می‌شود (۴). حادثه کشنده معمول، ایست تنفسی ثانویه به اسپاسم عضلات تنفسی است. احتمال ایجاد رابدومیولیز، اسیدوز لاکتیک، هیپرترمی و سندرم کمپارتمان وجود دارد (۱).

تشخیص افتراقی آن شامل انسفالیت، کزاز، تشنج، مسمومیت با فن سیکلیدین و ایزونیازید، NMS است (۷). علت مرگ بیماران هیپوکسی و هیپوونتیلاسیون است (۴).

درمان: اهداف اولیه شامل پیشگیری و کنترل تشنج و اطمینان از تهویه کافی می‌باشد (۱). پس اساس درمان حمایتی است (۴). ایجاد محیط آرام، تجویز AC، عدم انجام لاوژ بعلت خطر تشدید اسپاسم، دادن Bz ها برای پروفیلاکسی از تشنج انجام شود (۴، ۲۵). برای کنترل تشنج ممکن است نیاز به دزهای بالای Bz (1 mg/kg) باشد (۱). ممکن است نیاز به تجویز باربیتورات ها و بلوک کننده های عصبی-عضلانی باشد (۴، ۲۵). اگر علائم حداقل و خفیف هستند یا فرد بدون علامت است، تجویز AC مد نظر باشد. پایش از نظر رابدومیولیز و اسیدوز لاکتیک انجام شود. اگر بیمار در ۲۴ ساعت اول به خوبی حمایت شود پرگنوز مطلوب است (۱).

۴- فسفید آلومینیوم- فسفید روی : این ترکیب بصورت یک پودر خاکستری رنگ و کریستالی سفتی است که زمانی که در تماس با آب یا محلول اسیدی قرار بگیرند گاز فسفین آزاد می‌شود. دز کشنده آن در موش ها 40 mg/kg است (۴). مکانیسم دقیق اثر معلوم نیست اما سمیت فسفین ناشی از بلوک سیتوکروم-C اکسیداز، مهار فسفریلاسیون اکسیداتیو و سیستم انتقال الکترونی و در نهایت مرگ سلولی است. فسفین بوی ماهی گندیده می‌دهد. دز کشنده آن نامعلوم است (۱، ۷). فسفیدها باعث تحریک شدید گوارشی می‌شوند (۱). مشخصه آنها استفراغ سیاه با بوی ماهی گندیده است. علائم در عرض ۱۵-۱۰ دقیقه بعد از خوردن فسفید آلومینیوم و ۴۰-۲۰ دقیقه بعد از مصرف فسفید روی ایجاد می‌شوند. سایر علائم شامل هیپوتانسیون و شوک، تاکی پنه، اسیدوز متابولیک، کوما، تشنج، سمیت کبدی و کلیوی، هیپوکلسمی و تانمی، ادم ریه، زردی و کمپلکس پهن QRS هستند (۱، ۴، ۷). به استثناء اضطراب و بیقراری معمولاً علائم CNS غالب نیستند. اکثر مرگها تا ۳۰ ساعت بعد از تماس رخ می‌دهند. علت مرگ ناشی از آسیب میوکارد است (۱).

درمان : علامتی و حمایتی است.

۱- AC تک دز اگر تماس اخیر رخ داده است

۲- مونیتورینگ قلبی و پایش الکترولیت‌ها خصوصاً کلسیم، بررسی عملکرد کبد و کلیه روزانه

۳- استفراغ، مدفوع و مایع لاواژ بیمار بعلت داشتن فسفین سریعاً تمیز و بطور مناسب دفع شوند.

۴- قلیایی کردن معده با بی کربنات سدیم و ایجاد رقت با شیر یا آب

۵- درمان هیپوکلسمی (۱،۲۵)

پروگنوز بیماران با مشکلات ریوی و کاردیواسکولار شدید، بسیار بد است (۱) ولی افرادی که تا ۳ روز زنده می مانند معمولاً بهبود می یابند (۷).

۵- فسفروس (**Phosphorus**) : این سم به دو صورت موجود است: یک نوع با رنگ قرمز که در صنایع کبریت سازی استفاده می شود و غیر سمی است. نوع دیگر زرد یا سفیدرنگ است که سمیت بالایی دارد و بصورت خمیری است که برای کشتن موش و سوسک کاربرد دارد. دز کشنده آن ۱ mg/kg می باشد.

علائم آن سه مرحله دارد:

Stage I : چند دقیقه تا چند ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود که با سوختگی دهانی شدید، درد شکمی، اسهال، بوی سیر، استفراغ خونی شروع می شود. مدفوع و استفراغ در اتاق تاریک، براق و درخشان هستند که به آن **smoking stools syndrome** می گویند. مرگ در این مرحله ناشی از VT و کلاپس قلبی عروقی است.

Stage II : بیمارانی که زنده می مانند وارد دوره نهفته می شوند (چند هفته بعد) که بدون علامت هستند.

Stage III : نارسایی چند ارگان (**MODS**). در ابتدا سیستم گوارشی، کبد، قلب، کلیه ها و سیستم عصبی مرکزی درگیر می شوند. خطر ایجاد درگیری کبدی وجود دارد (کواگولوپاتی، هیپوگلیسمی، هیپوپروترومبینمی). خطر ایجاد هیپوکلسمی، هیپرکالمی و هیپرفسفاتمی وجود دارد (۴، ۱). مورتالیتی ۵۰-۲۰ درصد دارند.

در موارد زیر پروگنوز ضعیفی دارند :

خوردن بیش از ۱ mg/kg، اختلال شدید الکترولیتی، کاهش هوشیاری، QT طولانی، تغییرات ST-T در EKG، کواگولوپاتی، افزایش بیش از ۱۰ برابر ALT، میزان حداکثری آنزیم های کبدی تا ۳۶ ساعت بعد از خوردن (۴، ۳).

درمان: علامتی و حمایتی است.

۱- لاواژ بلافاصله انجام شود ولی رقیق کردن با شیر توصیه نشده است چون چربی شیر باعث جذب بیشتر فسفروس می شود.

۲- لاواژ معده با پرمنگنات پتاسیم ۱:۵۰۰۰ یا محلول پراکسید هیدروژن دو درصد. اگر قبل از شروع علائم تجویز شوند، ممکن است مفید واقع شوند چون باعث تبدیل فسفروس به فسفات می شوند.

۳- AC

۴- عدم استفاده از استفراغ آورها

۵- WBI در خوردن های با اهمیت توصیه می شود (۱، ۴، ۲۵).

۶- NAC در صورت نداشتن کنتراایندیکاسیون تجویز شود (۴).

در مسمومیت قلبی و CNS زودرس پروگنوز بد است (۷). بیماران بدون علامت به مدت ۲۴-۳۶ ساعت مونیتورینگ شوند (۱).

۶- **آرسنیک (Arsenic):** امروزه کمتر از آرسنیک بعنوان جونده کش استفاده می شود (۱). بصورت پودر سفید رنگ یافت می شود. دز توکسیک آن $4-1 \text{ mg/kg}$ است (۴). یک ساعت بعد از خوردن علائم ظاهر می شود و مرگ در طی ۲۴ ساعت رخ می دهد که ناشی از کلاپس قلبی-عروقی است. علائم بصورت گوارشی (اسهال خونی، دیسفاژی، تهوع و استفراغ)، CNS (کاهش هوشیاری، تشنج) و کلاپس قلبی-عروقی است. می تواند نوروپاتی محیطی تاخیری ایجاد شود (۴، ۷). آرسنیت، نمک های اسید آرسنوس هستند که در جونده کش ها استفاده می شوند. شروع اثر و حلالیت آنها سریعتر از سایر انواع آرسنیک است که بعنوان آفت کش کاربرد دارند (۱).

درمان:

۱- لاواژ + AC

۲- شلاتور (DPN, DMSA)

۳- همودیالیز در نارسایی کلیه (۴، ۲۵)

۷- **کربنات باریم (Barium Carbonate):** بصورت پودر سفید- زرد رنگ درخشان یافت می شود. همه انواع نمک های باریم به جز سولفات باریم که بی ضرر است، سمیت بسیار بالایی دارند. دز

کشنده آن ۲ گرم یا $20-30 \text{ mg/kg}$ می باشد. سمیت حاد ممکن است با 200 mg ایجاد شود. باریم بلوک دیپلایزبان نورواسکولار ایجاد می کند و باعث ایجاد ضعف عضلات صاف و قلبی می شود. هیپوکالمی نیز رخ می دهد (۱،۴). علائم شامل پارسازی اطراف دهان، علائم گوارشی حدود ۸-۱ ساعت بعد از خوردن، احساس گرفتگی گلو، دیس آرتری، فلج عضلانی، هیپوکالمی و دیس ریتمی قلبی میباشند (۱،۷). بسیاری از گزارشات ناشی از آلودگی غذا بوده است. در این موارد سرعت شروع علائم چشمی و یا عدم حضور آنها می توانند برای رد بوتولیسم کمک کننده باشد (۱).

درمان:

۱- لاواژ معده یا ایجاد استفراغ برای تخلیه سریع معده انجام شود مگر اینکه استفراغ رخ داده باشد. لاواژ با محلول سولفات سدیم یا منیزیم (۳۰ گرم در ۲۵۰ سی سی آب) جهت ایجاد رسوب باریم سولفات انجام می شود.

۲- درمان هیپوکالمی سریعاً و بصورت تهاجمی انجام شود.

۳- مونیتورینگ تون عضلات و تلاش تنفسی انجام شود (۱،۴،۲۵).

۴- همودیالیز یا همودیافیلتراسیون مداوم وریدی- وریدی (CVVHDF) در مسمومیت شدید و موارد مقاوم به درمان کاربرد دارد (۴).

پروگنوز خوب است. معمولاً بهبودی کامل رخ می دهد (۱).

۸- پیریمینیل (PyriminiL, Vacor, PNU): این سم بوی بادام زمینی (Peanut) می دهد و شبیه پودر آرد ذرت یا پودر زرد-سبز رنگ در طعمه یافت می شود (۴). علائم ۴۸-۴ ساعت بعد از خوردن $5/6 \text{ mg/kg}$ از این سم ایجاد می شوند و مرگ و میر در دوز 780 mg رخ می دهد. مکانیسم آن تخریب سلولهای β در جزایر لانگرهانس پانکراس و در نتیجه تولید ناکافی انسولین خواهد بود. با مکانیسم ناشناخته بعنوان آنتاگونیست نیاسین آمید عمل می کند و با شانت پنتوز فسفات بویژه در کبد، مغز و پانکراس مداخله کرده و باعث نقص در تولید RNA می شود (۱). بیماران ممکنست ۴۸-۴ ساعت بعد با کتواسیدوز دیابتی (DKA) مراجعه کنند. سایر علائم شامل دیس ریتمی، نوروپاتی و علائم و پرفوراسیون گوارشی می باشند. مرگ ناشی از دیس ریتمی یا کتواسیدوز دیابتی است. سکل ها قابل ملاحظه و شامل دیابت، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، نوروپاتی حسی- حرکتی می باشند (۴،۷).

درمان:

۱- AC- تک دز اگر تماس اخیر رخ داده است + لاواژ

۲- نیاسین آمید (نیکوتین آمید) یا نیاسین (نیکوتینیک اسید) :

Dose : 500 mg IV slowly then 100-200 mg q 4h for 48 hours

در صورتی که بیمار علامتدار باشد و علائم رفع نشود فاصله دزها به ۲ ساعت کاهش داده شود. عارضه آن تشدید هیپوتانسیون ارتوستاتیک است.

۳- درمان DKA با انسولین و مایع تراپی (۱،۴،۲۵)

ب- جوئنده کش با سمیت متوسط (Warning/Moderately Toxic)

۱- α - نفتیل تیواوره (ANTU) : بصورت پودر نرم، آبی - خاکستری بدون قابلیت حل شدن در آب است. اکثر حیوانات به جز سگ به آن مقاومند. دز کشنده آن ۵-۵۰ mg/kg است (۱). در بعضی منابع دز توکسیک بیش از ۴ gr/kg ذکر شده است (۴). ایجاد ادم ریه و پلورال افیوزیون می کند (۱). علت ادم ریه ناشی از افزایش نفوذپذیری مویرگهای آلوئولها است (۴،۷). درمان حمایتی و علامتی است. آلودگی زدایی روتین انجام شود. درمان علامتی ادم ریه انجام شود (۱،۲۵).

۲- کله کلسفرول (Vit D_۲) : قرصها (pellet) در بسته های ۳۰ گرمی در دسترس می باشند. هر قرص ۰/۰۵ mg یا ۲۳۰۰ واحد ویتامین D دارد. مصرف بیش از حد ایجاد هیپرویتامینوز D می کند. خوردن مداوم ۵۰۰۰۰ واحد یا بیشتر در روز ایجاد مسمومیت می کند. با توجه به نیمه عمر طولانی (بیش از ۳۰ روز) ممکن است علائم سمیت حاد شبیه علائم سمیت مزمن باشد. هیپرکلسمی بدنبال آزاد شدن کلسیم از استخوان و افزایش جذب کلسیم از روده ها ایجاد می شود. بدنبال هیپرکلسمی، کلسیفیکاسیون متاستاتیک رخ می دهد. علائم هیپرکلسمی در سطح ۱۲-۱۱/۵ mg/dl ایجاد می شود (بی اشتها، کاهش وزن، خستگی، ضعف، استفراغ، عدم آگاهی، پلی اوری، یبوست). سطح بالای ۱۳ mg/dl ایجاد تشنج و ناکفایتی کلیه می کند. ایجاد کلسیفیکاسیون در کلیه، پوست، عروق، ریه، قلب و معده در این سطح ایجاد می شود. در بچه ها هیپرکلسمی متوسط - شدید می تواند ایجاد عقب ماندگی کند (۱). در صورتی که میزان کلسیم سرم طی ۲۴ ساعت طبیعی باشد مسمومیت قابل ملاحظه رد می شود (۷).

درمان:

- چندین حبه یا قرص های طعمه یا مقدار کم دانه های موش نباید سمی باشد و درمان نیاز ندارد.
- ۱- در بیمارانی که در یک نوبت سم بسیار زیاد مصرف کرده اند یک دز AC تجویز شود.
 - ۲- سطح سرمی کلسیم ۴۸-۲۴ ساعت بعد از خوردن چک و پایش شود. وجود کلسیم نرمال تا ۴۸ ساعت بعد از مصرف سمیت قابل ملاحظه را رد می کند.
 - ۳- سطح سرمی پتاسیم و منیزیم نیز بطور مرتب پایش شوند.
 - ۴- در صورت ایجاد هیپرکلسمی درمان انجام شود:
- نرمال سالین + لازیکس
 - پردنیزون خوراکی : 5-15 mg q 6h
 - کلسی تونین : 4-8 IU/kg SC or IM q 12h
 - بی فسفات ها (میترامایسین) : هیپرکلسمی مقاوم به درمان یا شدید ($> 15 \text{ mg/dl}$) (۱،۲۵)
 - همه بیماران روی یک رژیم با کلسیم پایین (Low calcium) قرار داده شوند. (۱)

ج- جوته کش با سمیت پایین (Caution/Low Toxic)

- ۱- شبه وارفارین: نیمه عمر کوتاه دارند و به شکل آرد ذرت زردرنگ یا جو دوسر یافت می شوند. اکثر مسمومیت ها بصورت تصادفی هستند و باعث خونریزی نمی شوند. در صورتی مسمومیت قابل ملاحظه ایجاد می شود که مقادیر فراوان سم در یک نوبت و یا بطور مکرر در چند روز مصرف شود. مکانیسم آن مهار ویتامین k است. دز توکسیک آن ۲۰-۵ mg روزانه به مدت بیش از ۵ روز است. شروع اثر سم ۴۸-۱۲ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شود که تظاهر اصلی مسمومیت بصورت خونریزی است.

درمان:

- خوردن یک دهان پر از این سم نیاز به درمان ندارد. اگر بیمار دز توکسیک مصرف کند درمان بصورت زیر است:
- ۱- AC + سوربیتول
 - ۲- پایش INR هر ۲۴-۱۲ ساعت
 - ۳- اگر INR بیش از ۲ برابر طبیعی و خطر خونریزی وجود داشته باشد :

Tab. Vitamin k1(phytonadione) :

20 mg daily : بالغین

1-5 mg daily : بچه ها

در این شرایط ابتدا INR هر ۴ ساعت و سپس هر ۲۴ ساعت تا ایجاد یک وضعیت پایدار پایش شود. دزهای بالای وارفارین می تواند PTT را نیز مختل کند.

۲- آنتی کواگولان های طولانی اثر (سوپر وارفارین، نسل دوم آنتی کواگولان ها) : آنتی کواگولان های طولانی اثر (برودی فاکوم، برومادولین، دیفن آکوم، کلروفاسینون، کومافوریل) مهار کننده ویتامین k ردوکتاز و ویتامین k اپوکسید ردوکتاز هستند که به شکل غلات یا حبوبات یافت می شوند (۷). فرم طولانی اثر آنها، قویتر و نیمه عمر طولانی تری دارد. اکثر تماس ها در بچه های کمتر از ۶ سال ایجاد می شود. خوردن تک دز این ترکیبات اثرات ضد انعقادی چند هفته ای تا چند ماهه دارند. خوردن مقادیر فراوان آنها در یک نوبت یا خوردن مقادیر کم آنها در نوبت های متعدد می تواند باعث ایجاد خونریزی شدید شود. خوردن تک دز سم اثرات توکسیک سریع ندارد ولی خوردن حاد، عمدی و تکراری در عرض ۴۸-۲۴ ساعت فرد علامت دار می شود. در بچه های کوچک و بالغین افسرده که با کواگولوپاتی غیر قابل توجیه مراجعه می کنند باید به این مسمومیت شک کرد. تظاهرات بالینی فرد مسموم بصورت خونریزی از نقاط مختلف بدن است. در پایش این ترکیبات PT, INR ممکن است کمک کننده نباشند چون این ترکیبات آزمایشات سرمی خاص خود را دارند ولی با این وجود از آنها در پایش استفاده می شود.

درمان:

۱- لاواژ AC +

۲- پایش با PT, INR هر ۴۸-۲۴ ساعت انجام شود. در صورت مختل بودن این تستها بدون حضور خونریزی درمان با ویتامین k1 خوراکی انجام شود تا این تستها در محدوده طبیعی خود قرار گیرند ولی ممکن است به درمان طولانی مدت نیاز باشد.

۳- در بیماران با خونریزی حاد، کریستالوئید، FFP، ترانسفوزیون خون و ویتامین k1 وریدی بصورت انفوزیون وریدی (با سرعت کمتر از 1 mg/min) تجویز شوند. می توان از فاکتور فعال ۷ یا ترکیبات پروترومبین در بیماران با خونریزی ادامه دار استفاده کرد.

ترخیص: برای افراد بدون علامت که بطور تصادفی از این ترکیبات استفاده کرده اند پایش هر ۴۸-۲۴ ساعت با تستهای انعقادی ضرورت دارد. موارد علامت دار، عمدی و مصرف با دز بالا باید بستری شوند (۴،۲۵).

۳- برومتالین (Bromethalin): این سم بصورت دانه های سبز رنگ است و بعنوان یک نوروتوکسین عمل می کند. شروع اثر بعد از خوردن بلافاصله رخ می دهد (۴). اثرات CNS آن ناشی از عدم اتصال فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری است که متعاقب آن ATP کاهش می یابد و باعث ایجاد واکوئل های پر از مایع بین غلات میلین سلولهای عصبی می شود. افزایش فشار CNS و فشار روی آکسونهای اعصاب باعث کاهش هدایت ایمپالس عصبی و در نتیجه فلج می شود. این جونده کش در اصل سم پستانداران است. بیمار ممکن است بصورت غیر هوشیار مراجعه کند که با لمس دچار پرش های میوکلونوس شدید می شود. تشنج، ترمور و انقباض عضلات فلکسور ممکن است ایجاد شود. بهبود نورولوژی تا ۴۸ ساعت بطور کامل ایجاد می شود.

درمان: حمایتی و علامتی است. در خوردن خیلی زیاد باید حداقل ۱۲ ساعت تحت نظر باشند (۱،۲۵).

۴- نوربرومید (Norbrimide): بصورت پودر آرد ذرت در طعمه یا خمیر بادام زمینی یافت می شود. مکانیسم آن ایجاد انقباض عضلات صاف بصورت غیر قابل برگشت و ایجاد ایسکمی است که بعنوان مرگ موش استفاده می شود (۷). در دز ۲۰-۳۰ mg در انسان علامتی ایجاد نمی کنند ولی در دزهای بالاتر (۳۰۰ mg) باعث کاهش مختصر در دمای بدن و فشار خون می شوند. علائم بیمار در عرض دو ساعت به حالت طبیعی بر می گردند.

درمان: حمایتی و علامتی است. بعد از خوردن مقادیر خیلی زیاد AC تجویز شود (۱،۴).

۵- سکویل قرمز (Red Squill):

جونده کش گیاهی است که از انواع قرمز پیاز دریایی (*Urginea maritime*) استخراج شده و شامل دو گلیکوزید قلبی (سیلارن A,B) است. بسیار تلخ و تیز است و یک مهوع بسیار قوی می باشد. علائم ۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت بعد از خوردن ایجاد می شوند (۱،۴). اثراتی شبیه دیگوکسین و دیژیتالها دارند (هیپرکالمی، علائم گوارشی، دیس ریتمی و بلوک قلبی) و درمان شبیه مسمومیت با دیژیتالها است (۱،۷). یک آزمایش برای دیگوکسین ممکن است یک خوردن قابل ملاحظه را تایید کند و علائم

ممکن است بیشتر از سطح بررسی شده باشند چون این آزمایش واکنش متقاطع یکسان برای همه گلیکوزیدهای قلبی ندارد(۱). درمان شامل AC، آتروپین، آنتی آریتمی،^۱ TCP و Fab در مسمومیت شدید است(۲۵).

علف کش ها (Herbicides)

علف کش ها ، ترکیبات شیمیایی هستند که برای از بین بردن علف های هرز به کار می روند. چندین نوع از این ترکیبات علی رغم ایجاد مسمومیت خفیف در دیگر پستانداران، قادر به ایجاد تهدید جدی برای سلامت انسان می باشند. این ترکیبات در گیاهان با مهار سنتز، تنفس، ساخت پروتئین و تحریک رشد مشابه هورمون های گیاهی اکسین (auxins) عمل می کنند. ساختار علف کش ها از چندین ماده از جمله حلال های آلی، سورفاکتانت ها و نگهدارنده ها تشکیل شده است که موجب اثرات سمی آنها می گردند. این مواد تشکیل دهنده ممکن است بر روی برچسب علف کش درج شوند ولی در پاره ای موارد درج نشده اند(۷).

۱- علف کش های کلروفنوکیسی (Chlorophenoxy Herbicides):

روش مسمومیت: خوراکی، چشمی، پوستی و استنشاقی

نام ترکیبات: شایعترین ترکیب مصرفی ۲و۴- دی کلروفنوکیسی استیک اسید (2-4-D) و ۴-کلرو-۲- متیل فنوکسی استیک اسید (MCPA) می باشند. ۴،۵،۲ تری کلروفنوکیسی استیک اسید در ایالات متحده به علت آلودگی آن با ۲،۳،۷،۸- تتراکلرو دی بنزو- پی-دیوکسین (TCDD) ممنوع شده است. از ترکیب 2-4-D با 2, 4,5-T در جنگ ویتنام به کارگرفته شد (گاز نارنجی)(۲۵).

مکانیسم اثر : روند متابولیکی و مکانیسم مسمومیت آن ناشناخته است. جذب آن بطور سریع و کامل صورت می گیرد و در عرض ۱۲-۴ ساعت حداکثر غلظت بافتی ایجاد می شود. بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود. نیمه عمر دفعی آن ۳۳ ساعت است که با قلیایی کردن ادرار کاهش می یابد. قابلیت اتصال بالایی به پروتئین پلاسما دارد(۴،۳).

مسمومیت بالینی:

- قلبی- عروقی: هیپوتانسیون، تاکیکاردی و آریتمی قلبی
- تنفسی: تاکی پنه که ممکن است نشان دهنده ی ادم ریوی باشد، دیده می شود.
- گوارشی: بعد از مسمومیت خوراکی، تهوع، استفراغ و اسهال و درد دهان ایجاد می شود.
- عضلانی: بصورت تندرس عضلانی، فاسیکولاسیون، میوتونی و رابدومیولیز بروز می کند. مسمومیت عضلانی می تواند موجب نارسایی تنفسی گردد.
- عصبی: در مسمومیت مزمن و مرحله بهبودی، نوروپاتی محیطی توصیف شده است.
- موضعی: مسمومیت موضعی موجب التهاب چشمی و غشای مخاطی می شود.

در این مسمومیت ممکن است بیمار دچار هیپوترمی و اسیدوز متابولیک شود.

تشخیص: بر اساس شرح حال تماس با سموم استوار است. عموماً تست‌های تشخیصی اختصاصی وجود ندارد ولی انجام آنها ممکن است به مشخص شدن اسیدوز متابولیک و اختلال فعالیت سلول‌های کبدی کمک کند. میوگلوبینوری و افزایش سطح کراتین فسفات نشان‌دهنده ی رابدومیولیز می باشد. تشخیص افتراقی این مسمومیت شامل تمام عللی است که موجب میوپاتی می شوند (۲۵).

درمان: درمان این مسمومیت حمایتی و شامل آلودگی زدایی و حمایت تنفسی می باشد. حمایت تنفسی برای مقابله با نارسایی تنفسی می باشد که در اثر میوپاتی ایجاد گردیده است (۷). در مسمومیت‌های شدید خوراکی تجویز شارکول باید مد نظر باشد. قلیایی کردن (alkalization) توصیه شده است ولی ثابت نشده است که انجام آن حذف این ترکیبات را افزایش می دهد. در مسمومیت‌های شدید همودیالیز ممکن است یک انتخاب درمان باشد. رابدومیولیز باید پایش و درمان شود (۷، ۴).

ترخیص: مسمومیت شدید و عوارض جدی شایع نیستند. از آنجایی که اثرات مسمومیت بعد از ۴ تا ۶ ساعت بروز می کنند بیمارانی که پس از این مدت علائم خفیف دارند را می توان مرخص کرد. بیمارانی که دارای مسمومیت شدید هستند را باید بستری کرد (۷).

۲- علف کش‌های بیپیریدیل (Bipyridyl Herbicides):

این ترکیبات شامل پاراکوات (Paraquat) و دی کوات (Diquat) می باشند. علف کش‌های تماسی غیراختصاصی هستند. هر دو این ترکیبات دارای کاربرد گسترده ای می باشند و موجب ناخوشی شدیدی می شوند (۷).

- پاراکوات (Paraquat):

روش مسمومیت: خوراکی، پوستی و استنشاقی

مسمومیت خوراکی علت بیشتر مرگ‌های ناشی از پاراکوات می باشد ولی در روش‌های دیگر نیز مرگ گزارش شده است (۷). اکثر مسمومیت‌ها ناشی از فرم مایع آن است که در هر لیتر ۲۰۰ گرم پاراکوات دی کلرید دارد (محلول ۲۰٪). اکثر مسمومیت‌ها ناشی از خوردن عمدی سم است (۴).

نام ترکیبات: پاراکوات به اشکال مایع، گرانول و یا آئروسل تولید می شود که با دی کوات و علف کش‌های دیگر مخلوط است. بیشتر فرآورده‌ها دارای رنگ آبی یا سیاه، بوی زننده و یک استفراغ‌دهنده می باشند (۷، ۴).

مکانیسم اثر: پارکوات عامل محرک شدید موضعی و سم مخرب سیستمیک می باشد. زمانی که ضایعات پوستی وجود ندارد جذب پوستی پارکوات خفیف است. پاراکوات از راه خوراکی به خوبی جذب می شود. بویژه اگر معده خالی باشد. غلظت پلاسمایی ظرف چند دقیقه تا ۲ ساعت پس از خوردن به حداکثر خود می رسد و پس از آن به اکثر اندام های بدن منتشر می شود که بیشترین غلظت در کلیه و ریه ایجاد می شود. مسمومیت حاد موجب نکرورز کبدی و کلیوی می شود که در مدت چند هفته به فیروز ریوی منتهی می شود. پاراکوات فعالانه در سلول های آلئولار ریه تجمع یافته و در این محل به مشتقات اکسیژن واکنشی (رادیکال سوپر اکسید) تبدیل می شود. این آنیون با پراکسیداسیون چربی موجب تخریب غشاهای سلولی، اختلال عملکرد سلولی و در نهایت مرگ می شود. در واکنش ردوکس (Redox Reaction) دو مرحله از آسیب ریوی دسته بندی شده است. مرحله ی آغازین با از دست رفتن سلول های آلئولار نوع II و I، انفیلتراسیون سلول های التهابی و خونریزی مشخص می شود که این تغییرات ممکن است برگشت پذیر باشند. مرحله پسین که مرحله ی تکثیری است به ایجاد فیروز در فضای آلئولی و بینابینی می انجامد. هم پاراکوات و هم اکسیژن اثرات مسمومیت زایی همدیگر را از طریق واکنش ردوکس تشدید می کنند (۴،۲۵).

مسمومیت بالینی:

۱- **ریوی:** تماس با راه هوایی فوقانی موجب آسیب موکوسی و اپیستاکسی می شود. استنشاق آن ممکن است موجب سرفه، تنگی نفس، درد قفسه سینه، ادم ریوی و هموپتزی شود. علایم ریوی ممکن است تا چند هفته پس از استنشاق پاراکوات باقی بماند.

۲- **گوارشی:** مسمومیت خوراکی موجب آسیب مخاطی و زخم می شود. بعد از احساس سوختگی حاد لب و دهان بعد از ۱ تا ۲ روز زخم تشکیل می شود. ضایعات تخریبی لب ها، حفره دهان و لوله گوارشی در مدت چند دقیقه تا چند ساعت حاصل می گردد. بعلت ایجاد استفراغ و از دست رفتن مایع از دستگاه گوارش و همچنین کاهش نوشیدن مایعات به علت آسیب های دهانی، هیپوولمی ایجاد می شود (۲۵). دیسفاژی، همامز، سوراخ شدن مری، پانکراتیت، کلستانز و نکرورز سنترولوبولار کبدی از عوارض دیگر آن می باشند (۴).

۳- **قلبی- عروقی:** کولاپس قلبی-عروقی ممکن است در ابتدای مسمومیت ایجاد شود (۷). شوک هیپوولمیک و دیس ریتمی می تواند ایجاد شود (۴).

۴- **پوستی:** اثرات مخرب شدید موجب التهاب پوستی موضعی و زخم شدن سطوح اپی تلیالی می شود.

- ۵- چشمی: در اثر تماس چشمی، آسیب تخریبی شدید قرنیه و کونژکتیویت ایجاد می شود(۷).
- ۶- CNS: کوما، تشنج، ادم مغزی
- ۷- آندوکراین: نارسایی آدرنال
- ۸- کلیه: نارسایی کلیه بصورت نکروز حاد توبولی و RTA تیپ یک
- ۹- خونی: در مراحل زودرس لکوسیتوز و در مراحل دیررس آنمی ایجاد می شود(۵).
- در مصرف خوراکی، دز کشنده آن در بالغین ۲۰-۱۰ سی سی و در بچه ها ۵-۴ سی سی از محلول ۲۰٪ است(۲۵). مسمومیت بیشتر از ۳۰ mg/kg در مدت چند ساعت موجب ادم ریوی، نارسایی احتقانی قلب و نارسایی کلیوی می شود. تشنج، پرفوراسیون و خونریزی گوارشی و نارسایی کبدی ممکن است ایجاد شود. مسمومیت شدید گوارشی ممکن است موجب نارسایی چند دستگاه بدن گردیده و بعد از چند روز به مرگ منتهی شود. تظاهرات بالینی کلیوی و نکروز هپاتوسلولار بین روزهای دوم و پنجم بروز می کند و فیروز ریوی در روزهای پنجم تا چند هفته بعد موجب هیپوکسی مقاوم به درمان می شود. اسیدوز متابولیک (لاکتیک) شایع است و در اثر هیپوکسی و نارسایی چند ارگان ایجاد می شود(۷).
- تشخیص:** تشخیص زود هنگام و درمان آن بسیار حمایتی است. با گرفتن شرح حال، اتفاقی یا عمدی بودن مسمومیت و روش مسمومیت ممکن است مشخص شود. تشخیص افتراقی شامل مسمومیت با مواد خورنده یا علف کش های دیگر می باشد. آنالیز کیفی و کمی پاراکوات در ادرار و خون می تواند به تشخیص کمک کند(۷). تست ادراری دی تیونیت سدیم (Sodim Dithionite) برای بررسی جذب سیستمیک پاراکوات کاربرد دارد. اگر ادرار بیمار به رنگ آبی تیره تغییر رنگ پیدا کند (بالای ۱ mg/L) بیانگر تماس قابل ملاحظه با پاراکوات است و این به معنای پیش آگهی خیلی ضعیف است. تغییر رنگ سبز نیز بیانگر مسمومیت سیستمیک است. دو گرم بی کربنات سدیم به ۱۰ سی سی ادرار اضافه کرده و بطور ملایم تکان می دهیم. سپس یک گرم سدیم دی تیونیت اضافه می کنیم و اجازه می دهیم تا مخلوط ته نشین شود. اگر ادرار از رنگ زرد به سبز تغییر رنگ بدهد بیانگر سمیت سیستمیک است. در شرایط نارسایی کلیه و غلظت پایین پاراکوات در ادرار تست بطور کاذب منفی خواهد شد(۲۸،۲۹). این تست برای همه بیماران باید انجام شود و در صورت منفی بودن نیز باید دوباره تکرار شود چون این تست در تعیین پروگنوز کمک کننده است. در صورت منفی بودن، احتمال زنده بودن وجود دارد اما باید این تست با تست پلاسماهی حتماً تایید شود(۲۹). برای پیش بینی بقاء بر اساس غلظت پلاسماهی و زمان مسمومیت، نمودگرافی تهیه شده است. سطح پلاسماهی بیش تر از ۰/۴ mg/L در مدت ۱۰ ساعت

با احتمال بالای مرگ همراه است. تست‌های سریال عملکرد ریوی، رادیوگرافی قفسه سینه، شاخص‌های گازهای خون شریانی (از جمله گرادیان آل‌تولار-شریانی) ممکن است برای پایش مسمومیت به کار رود. اختلالات شیمیایی منعکس کننده نکرورز چند اندامی است ممکن است ایجاد شود. ممکن است هیپوکالمی بروز کند. رادیوگرافی قفسه سینه در پارگی تخریبی مری ممکن است پنومومدیاستن و پنوموتوراکس را نشان دهد (۲۵).

درمان: مواجهه با پاراکوات یک اورژانس مهم پزشکی است که پس از آن بیمار حتی اگر بدون علامت باشد نیز بایستی بستری گردد. هدف جلوگیری از ایجاد سمیت ریوی است. درمان زودهنگام، درمان حمایتی می باشد اما برای بقا بیمار تعیین کننده است. درمان با آنتی اکسیدان‌ها باعث کاهش آسیب‌های اکسیدان بعد از مسمومیت با پاراکوات می شود. همچنین می توانند رادیکال‌های اکسیدان آزاد را از بین ببرند. درمان شدید و جدی با دیالیز و آنتی اکسیدان می تواند باعث بهبود زندگی افراد شود. هنوز هیچ درمان و گایدلاین پذیرفته شده ای وجود ندارد. مراحل درمان عبارتند از :

۱- اقدامات حمایتی پایه (ABC)

۲- پایش علائم حیاتی و گازهای خون شریانی

۳- آلودگی زدایی: می بایست لباس‌های بیمار را خارج کرد و با استفاده از آب و صابون، پوست وی را شستشو داد. شستشوی چشم را با مقدار زیاد آب یا نرمال سالین باید انجام داد. علیرغم وجود خطر پرفوراسیون لاواژ معدی از طریق لوله دهانی- معدی (OG Tube) توصیه می شود. انجام آلودگی زدایی گوارشی ۴-۲ ساعت بعد از خوردن با موادی که جاذب پاراکوات می باشند اندیکاسیون دارد. از ذغال فعال (۱-۲ g/kg)، Fullers earth diatomaceous (۱-۲ g/kg) از سوسپانسیون آبکی ۱۵ درصد، بنتونیت (Bentonite) یا خاک رس باید استفاده شود و سپس هر ۴ ساعت آن را تکرار کرد. در آغاز باید سوربیتول ۷۰ درصد (۲ ml/kg) نیز تجویز کرد. لاواژ معده نباید انجام شود.

۴- کریستالوئید تجویز شود خصوصاً در شرایط هیپوتانسیون و یا مواردی که بیمار قادر به بلع نمی باشد. انجام مایع درمانی، حفظ حجم داخل عروقی و برون ده ادراری برای جلوگیری از ایجاد نارسایی پیش کلیوی لازم است. برای همه بیماران خروجی ادراری چک شود و همه بیماران از نظر احتمال ایجاد نارسایی حاد کلیوی پایش شوند.

۵- هموپرفیوژن و همودیالیز (HD/HP) تا ۴ ساعت اول بعد از خوردن انجام شود. اگر هموپرفیوژن در دسترس نباشد از همودیالیز برای دفع سم استفاده می شود. مشخص شده است که انجام هموپرفیوژن

با ذغال می‌تواند پاراکوات را از بدن دفع کند و در صورت امکان باید به سرعت انجام شود و برای ۶ تا ۸ ساعت آن را ادامه داد. خطر نارسایی کلیه در ۲۴ ساعت اول زیاد است. اگر تست ادراری از نظر پاراکوات مثبت شد درمان حذف پاراکوات با همودیالیز یا ترجیحاً هموپیروژن انجام شود. در صورت ایجاد ARF بدون حضور پنومونیت نیز دیالیز باید انجام می‌شود. دیالیز باید در موارد تماس‌های حد وسط و سریع‌اً انجام شود ولی در مسمومیت‌های خیلی شدید یا مراجعه دیررس کمکی نمی‌کند. با درمان نارسایی کلیه و حفظ عملکرد آن، از تجمع سم در بافت‌ها جلوگیری می‌شود.

۶- همه بیماران از نظر تنفسی پایش شوند. هدف از آلودگی زدایی زودهنگام و شدید، جلوگیری از مسمومیت ریوی می‌باشد. برای جلوگیری از تشکیل رادیکال سوپراکسید در جهت کاهش آسیب ریوی، می‌توان با کاهش اکسیژن تنفسی، هیپوکسی درمانی ایجاد کرد. استفاده از مخلوط اکسیژن پایین ($FiO_2 < 21\%$) با تهویه فشار مثبت در نمونه‌های آزمایشگاهی موجب کاهش آسیب ریوی می‌شود و ممکن است دارای ارزش درمانی باشد. پس به جز در نارسایی تنفسی شدید (فشار اکسیژن شریانی کمتر از ۵۰ mmHg) نباید از اکسیژن کمکی استفاده کرد بنابراین از تجویز اکسیژن در هیپوکسی خفیف تا متوسط باید اجتناب کرد. در صورت نیاز و در هیپوکسی شدید بیماران ایتوبه شوند. CXR برای رد پنومونیت، پنومودیاستن، پنوموتوراکس یا فیروز ریوی انجام می‌شود. علل قابل درمان مثل عفونت یا پنوموتوراکس باید درمان شوند. پنومونیت حاد (زودرس) و فیروز (دیررس) بیانگر پروگنوز خیلی ضعیف هستند.

۷- همه بیماران از نظر قلبی پایش شوند. اگر هیپوتانسیون بیمار به کریستالوئید پاسخ ندهد بیماران پیش آگهی ضعیفی دارند.

۸- سطح هوشیاری همه بیماران پایش شود. سمیت CNS ثانویه به هیپوکسی یا اسیدوز بیانگر پیش آگهی ضعیف است.

بیماران از نظر نارسایی کلیه، کبد، ریه و آسیب‌های مخاطی بررسی مکرر و پایش شوند.

۹- درمان درد در بیماران با نارکوتیک‌ها و آرام‌بخشی با بنزودیازپین‌ها انجام شود.

۱۰- درمان‌های تجربی: این درمان‌ها در مطالعات انسانی تایید نشده‌اند. استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو با خاصیت ضد التهابی ممکن است موثر واقع شود.

- متیل پردنیزولون:

Methylprednisolone 1 gr for 3days

- سیکلوفسفامید:

Cyclophosphamide 15 mg/kg for 2 days

با تجویز Mesna با دز ۱۶۰-۶۰ درصد دز سیکلوفسفامید می‌توان از عوارض آن جلوگیری کرد. هدف $Pao_2 > 80$ است. اگر Pao_2 کمتر از ۶۰ شود درمان ترکیبی فوق مجدداً تکرار می‌شود. سپس تا ۲ هفته بیمار داروی دگزامتازون (۵ mg هر ۶ ساعت) دریافت می‌کند. این روش ترکیبی درمانی می‌تواند در مسمومیت شدید باعث اصلاح پیش آگهی و کاهش مرگ و میر شود.

- N-استیل سیستئین (NAC): با خاصیت آنتی اکسیدانی باعث کاهش آپتوز و پاسخ التهابی و افزایش گلویتاتون می‌شود و احتمالاً می‌تواند شانس زنده ماندن را اصلاح کند:

Dose: 20 mg/kg IV infusion stat then 50 mg/kg q12 for 3 days

- ویتامین C با دز بالا: این ویتامین دارای اثر آنتی اکسیدان است و باعث خشتی شدن رادیکال‌های آزاد می‌شود. همچنین در تجویز وریدی باعث کاهش استرس‌های اکسیدان می‌شود. دز روزانه آن ۳ گرم به مدت ۵ روز است.

- ویتامین E: باعث تثبیت غشاء سلولی، جذب رادیکال‌های آزاد و مهار $NF-KB$ می‌شود. دز احتمالی آن ۴۰۰۰-۲۰۰۰ mg/day است.

- دفروکسامین (DFO^2): آهن باعث افزایش استرس‌های اکسیداتیو می‌شود و از طریق واکنش فنتون (Fenton) در تولید رادیکال‌های آزاد توکسیک نقش دارد پس می‌تواند باعث تشدید سمیت ناشی از پاراکوات شود. با این فرضیه دفروکسامین بعنوان شلاتور آهن ممکن است در مسمومیت با پاراکوات مفید واقع شود ولی فایده آن ثابت نشده است. دز آن ۱۰۰ mg/kg/day بمدت ۱۴ روز است.

- سالیسیلیک اسید (SA): خاصیت ضد التهابی خود را با مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز اعمال می‌کند. همچنین دارای اثرات آنتی اکسیدان، مهار کننده واکنش فنتون و از بین برنده رادیکال‌های هیدروکسیل نیز است. استرس‌های اکسیدان را کاهش می‌دهد و فعالیت $NF-KB$ و $TNF^3-\alpha$ را مهار می‌کند ولی هنوز مطالعات انسانی انجام نشده است.

1- Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

2- Deferoxamine

3- Tumor necrosis factors

۱۱- زخم‌های مخاطی: این زخم‌ها بطور معمول تا ۱۰ روز مانع تغذیه خوراکی می‌شوند. با قرار دادن لوله NG بطور پروفیلاکتیک می‌توان تغذیه بیماران را انجام داد.

۱۲- درمان عفونت با آنتی بیوتیک (۲۵،۲۹،۳۰،۳۱)

پیش آگهی: در افرادی که با علائم سیستمیک در روز اول مراجعه می‌کنند (اسیدوز، هیپوتانسیون، هیپوکسی شدید و GCS پایین) نباید امید به زنده ماندن آنها داشت (۳۱). در مسمومیت با پاراکوات، پیش آگهی باید تعیین شود. میزان مرگ و میر در این مسمومیت در حدود ۷۵ درصد است. مقدار مصرف تعیین کننده پیش آگهی است (۷). اگر غلظت ابتدایی سم بیشتر از 3 mg/L باشد مورتالیتی ۱۰۰٪ است (۴). مسمومیتی که عمدی صورت گرفته است دارای ضعیف ترین پیش آگهی است. در موارد زیر نیز پیش آگهی ضعیف است:

مسمومیت با فراورده‌های با غلظت بالا و معده خالی و زمانی که مسمومیت موجب زخم‌های دستگاه گوارش فوقانی و نارسایی کلیه شود. معمولاً مسمومیت با محلول مایع که دارای غلظت بالایی است، کشنده می‌باشد ولی فراورده‌های جامد رقیق به ندرت موجب مرگ و میر می‌شوند (۷).

مسمومیت با پاراکوات را می‌توان در سه گروه دسته بندی کرد:

مسمومیت خفیف با 20 mg/kg از یون پاراکوات یا 28 mg/kg از دی کلرید پاراکوات: معادل ۱۰ سی سی محلول ۲۰٪ است. در این حالت علایم گوارشی یا ایجاد نمی‌شود و یا در صورت بروز خفیف می‌باشد و بدون گذاشتن اسکار در اکثر موارد بهبودی حاصل می‌شود.

مسمومیت شدید با $40-20 \text{ mg/kg}$: معادل ۲۰-۱۰ سی سی محلول ۲۰٪ است. این مقدار مسمومیت بعد از ۵ روز تا چند هفته موجب مرگ می‌شود. آسیب سریع دستگاه گوارش، نکروز حاد توبولی و نشانه‌های مسمومیت سیستمیک بروز می‌کند و در نهایت آسیب ریوی و فیبروز آن موجب مرگ بیماری می‌گردد و مرگ ممکن است ۲ تا ۳ هفته به تاخیر افتد.

مسمومیت فولمینانت با مقدار بیشتر از 40 mg/kg : معادل بیش از ۲۰ سی سی محلول ۲۰٪ است. معمولاً این مقدار مسمومیت بعد از گذشت ۱ تا ۵ روز موجب مرگ می‌شود. در اثر نارسایی چند ارگان (MODS)، مرگ و میر در این افراد در حدود ۱۰۰٪ می‌باشد (۴،۷،۳۲).

اگر فرد بیش از مقداری که در دهان جا می‌گیرد (50 mg/kg) از این ماده را بخورد بعد از گذشت ۷۲ ساعت و در اثر نارسایی چند عضو (نکروز توبولی کلیه، میوکاردیت، نکروز کبدی، نکروز آدرنال و ضایعات تخریبی دستگاه گوارش) مرگ حادث می‌شود ولی اگر کمتر از مقداری که در دهان جا می‌

گیرد (۲۰-۵۰ mg/kg)، مصرف کند مرگ تا ۷۰ روز به تاخیر می افتد و معمولاً در اثر فیروز ریوی حاصل می شود.

در مسمومیت با غلظت پلاسمایی بالا، شوک کاردیوژنیک علت مرگ است در حالی که در غلظت کمتر، فیروز ریوی و نارسایی تنفسی علت مرگ می باشد.

ترخیص: هر تماس با پاراکوات یک اورژانس پزشکی است و حتی اگر فرد بدون علامت باشد باید بیمار را بستری کرد (۷).

- دی کوات (Diquat):

این ماده از نظر ساختمانی و مکانسیم اثر مشابه پاراکوات است ولی کمتر از آن دارای اثرات سمی می باشد. فرآورده های حاوی دی کوات فاقد رنگ، ماده بو دار و استفراغ دهنده ای هستند که به پاراکوات اضافه می شود. دوز کشنده آن مشابه با پاراکوات است اما مسمومیت شدید و مرگ کمتر شایع است. به علت تمایل کمتر دی کوات به بافت ریوی، وسعت آسیب و فیروز ریوی کمتر است. دی کوات برای پوست و دستگاه گوارش خورنده است و اثرات آغازین آن به نکروز کلیوی و کبدی منجر می گردد. درمان مشابه مسمومیت با پاراکوات می باشد و با وجود این که مسمومیت دی کوات از شدت کمتری برخوردار است ولی مرگ و میر در حدود ۵۰ درصد می باشد.

۳- علف کش های جانشین اوره (Urea-Substituted Herbicides):

این گروه که شامل کلریمورون (chlorimuron)، دیورون (diuron)، فلومترون (Flumetron) و ایزوپترون (isopturon) است. مهار کننده فتوسنتز و دارای اثرات مسمومیت سیستمیک پایینی هستند. مسمومیت خوراکی در انسان ممکن است مت هموگلوبینوری ایجاد کند. درمان شامل آلودگی زدایی، مراقبت حمایتی و درمان با متیلن بلو (Methylen Blue) می باشد.

۴- علف کش های ارگانوفسفره (Orghanophosphorous):

علاوه بر کاربرد ارگونوفسفره در حشره کش ها، بعضی از آنها دارای اثرات علف کشی نیز هستند. بوتیفوس (Butiphos or Def) بطور گسترده در مزارع کتان به کار می رود و درمان مسمومیت با آن مشابه با مسمومیت با حشره کش ها می باشد. گلیفسات (Gluphosate or Roundup) علف کشی است که به طور گسترده به کار می رود و غالباً با علف کش های دیگر مانند دی کوات مخلوط است. مسمومیت شدید در مصرف خوراکی محلول های غلیظ ایجاد می شود. سورفاکتانت (Surfactant) که در ترکیب گلیفسات به کار رفته ممکن است عامل مسمومیت باشد. جذب پوستی ضعیف می باشد

و سم عمدتاً از راه کلیه دفع می شود. اثرات بالینی شامل التهاب غشای مخاطی، اختلال عملکرد گسترده ارگانها و کولاپس قلبی - عروقی می باشد. اقدامات درمانی شامل استفاده از ذغال فعال و مراقبت حمایتی می باشد (۲۵).

ه - مسمومیت های محیطی (Environmental Toxicology)

مسمومیت با مونواکسید کربن (Carbon Monoxide Poisoning)

گاز مونواکسید کربن (CO)، گازی بی رنگ، بی بو، بدون خاصیت تحریک کنندگی که سومین علت مرگ ناشی از مسمومیت های تصادفی در آمریکا است (۱). منابع تولید این دود ماشینها و کارخانجات، اجاق و فانوس های ذغالی، ژنراتورها و وسایلی که با گازوئیل کار می کنند، اجاق های گاز سوز، جرثقیل هایی که با پروپان کار می کنند و انفجار در معادن زیر زمینی می باشد. علت بیش از ۵۰ درصد مسمومیت های غیر عمدی، سیستم های حرارتی خانگی است. در ۵۰ درصد بیماران علامت دار با مسمومیت حاد، شکل شناختی تاخیری ایجاد می شود (۴). کشیدن منظم سیگار می تواند موجب افزایش کربوکسی هموگلوبین تا ۱۰-۵ درصد شود (۷). دیگر منبع ایجاد آن، متیلن کلرید است که در پاک کننده رنگ، گریس، روغن و سایر حلال ها یافت می شود. جذب آن به آسانی از راه ریه و گوارش انجام می شود. بعد از جذب طی متابولیسم کبدی به Co و Co₂ تبدیل می شود. حداکثر سطح مونواکسیدکربن در عرض ۸ ساعت ایجاد می شود. نیمه عمر Co در این موارد طولانی تر است (۱۳ ساعت) (۱). گاز Co بعد از ورود به بدن از راه ریه به هموگلوبین متصل می شود. میل ترکیبی آن به هموگلوبین ۲۷۰-۲۳۰ برابر اکسیژن است که باعث شیفت منحنی جداسازی اکسی هموگلوبین به سمت چپ شده و در نهایت تحویل اکسیژن به بافت ها مختل می شود که به این اثر، اثر هالدان گفته می شود (Haldane effect). منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین از شکل سیگموئید به شکل مجانب (Asymptotic) در می آید (شکل ۱۷۳). سطح بالای کربوکسی هموگلوبین موجب تحمیل آنمی شیمیایی بطور ناگهانی می شود (۷). کربوکسی هموگلوبین (CoHb) فقط یک نقش نسبی در پاتوژنز مسمومیت با Co بازی می کند چون سطح آن با شدت اثرات بالینی تناسبی ندارد. گرچه میزان Co بافتی یا میزان توزیع مجدد آن فقط ۱۰ تا ۱۵ درصد ذخائر Co کل بدن است اما یک عامل حیاتی در پاتوفیزیولوژی مسمومیت با Co است. سمیت بافتی Co ناشی از اتصال شدید به سایر پروتئین های هم (سیتوکروم) همچون میوگلوبین، سیتوکروم اکسیداز زنجیره تنفسی میتوکندری و گوانیلات سیکلاز می باشد. میل ترکیبی میوگلوبین به Co، ۴۰-۳۰ برابر بیشتر از اکسیژن است. اتصال Co به میوگلوبین، برداشت اکسیژن از خون به میکارد و به داخل میتوکندری بافتی را تضعیف می کند. اتصال Co به سیتوکروم اکسیداز، تنفس سلولی را مختل می کند و باعث می شود مصرف اکسیژن در همه بافتها خصوصاً مغز مختل شود. گرچه میل ترکیبی سیتوکروم اکسیداز به اکسیژن بیشتر از Co می باشد ولی در شرایط هیپوکسی سلولی، Co در جایگاههای

اتصال با اکسیژن رقابت می‌کند. علاوه بر آن Co باعث می‌شود که نیتروژن فعال و واکنشی بیشتر تولید شود در نتیجه مهار بیشتر سیتوکروم اکسیداز رخ داده و انتقال الکترونی مختل می‌شود. هیپوکسی سلولی باعث آزاد سازی رادیکالهای آزاد از سلولهای آندوتلیال عروقی و پلاکت می‌شود. همزمان با آن، Co باعث می‌شود که اکسید نیتریک (No) از پروتئین های حاوی هم در سلولهای آندوتلیال و پلاکت آزاد شود. No با رادیکالهای آزاد واکنش می‌دهد و پراکسی نترات (ONOO^-) تولید می‌کند که علاوه بر مهار بیشتر سیتوکروم اکسیداز، به غشا سلولی و DNA آسیب می‌زند و باعث تشدید آپوپتوز در بافت های نورونی می‌شود. علاوه بر هیپوکسی سلولی، Co باعث شل شدن عضلات صاف و وازودیلاتاسیون عروقی می‌شود. علت آن این است که Co به پروتئین هم یعنی گوانیلات سیکلاز متصل می‌شود و فعالیت آن را تحریک می‌کند. در نتیجه تولید cGMP افزایش می‌یابد که اثرات فوق را ایجاد می‌کند. No نیز باعث وازودیلاتاسیون می‌شود که به آن فاکتور شل کننده آزاد شده از آندوتلیال اطلاق می‌شود (EDRF^*). علت سردرد ناشی از مسمومیت بعلت همین وازودیلاتاسیون است. هیپوتانسیون و سنکوپ نیز می‌تواند ایجاد شود که در این صورت حتی اگر گذرا نیز باشند، بیانگر تماس جدی با Co است و پیشگویی کننده های شوم شکل نورولوژیک جدی می‌باشند. مناطقی از مغز با نیاز بالای به اکسیژن و یا مناطق پخش خورسانی (بازال گانگلیا، هیپوکامپ، ماده سفید زیرکورتکس) مناطق بسیار مستعد برای ایجاد آسیب می‌باشند. هیستوپاتولوژی مسمومیت با Co شبیه انسفالوپاتی بعد از آنوکسی (Postanoxic) که آسیب های خورسانی مجدد (reperfusion) نامیده می‌شوند، می‌باشد. این آسیب های اکسیداتیو با واسطه رادیکالهای آزاد اکسیژن انجام می‌شوند. سپس رادیکالهای چربی وارد عمل می‌شوند. فعالیت گزانتین اکسیداز مسئول تولید رادیکالهای آزاد و ایجاد پراکسیداسیون چربی و آسیب مغز است. هیپوکسی بافتی باعث تخلیه ذخائر ATP می‌شود. در نهایت ATP به اسیداوریک و رادیکالهای آزاد اکسیژن تبدیل می‌شود. علل ایجاد شکل های نورولوژیک متعدد تاخیری زیاد هستند که می‌توان به آزاد سازی No و رادیکال های آزاد اکسیژن، تولید پراکسی نیتريت اشاره کرد. بدنبال آن آسیب اندوتلیال و افزایش ملکولهای اتصالى روی سطح سلولها رخ می‌دهد که باعث اتصال لکوسیت به سلولهای آسیب دیده آندوتلیال میشود. به دنبال اتصال، آنزیم پروتئاز آزاد و تولید رادیکالهای آزاد تشدید می‌شود. در نهایت پراکسیداسیون چربی مغز و سمیت تاخیری CNS

1- Cyclic guanosine monophosphate

2- Endothelium-derived relaxing factor

ایجاد می‌شود. آسیب مغز همچنین ناشی از مکانیسم‌هایی چون فعال شدن آمینو اسیدهای محرک (گلوتامات) و آنزیم‌های ایجاد کنند آپوپتوز (کاسپاس-۱) می‌باشد. دفع و برداشت Co از راه ریه‌ها انجام می‌شود که وابسته به حجم دقیقه ای (MV') است. فقط مقدار کمی از آن بوسیله اکسیداسیون به Co_2 تبدیل می‌شود. با توجه به اینکه انتشار Co از آلوئل‌ها سریع و کامل می‌باشد مقدار Co حل شده در خون شریانی رابطه مستقیم با غلظت Co هوای محیط دارد بنابراین بعد از ۶-۴ ساعت غلظت آن در کل بدن یکسان می‌شود. غلظت Co در هوای بازدمی با سطح Co وریدی متناسب است بنابراین مقدار Co جذب شده توسط بدن به میزان Co هوا، غلظت اکسیژن، حجم دقیقه ای و مدت تماس بستگی دارد (۱). نیمه عمر $CoHb$ در هوای اتاق و در فشار طبیعی اتمسفر بین ۲۴۹ تا ۳۲۰ دقیقه است. تجویز اکسیژن ۱۰۰٪ نیمه عمر دفعی Co را به ۸۰-۴۰ دقیقه در فشار نرمال اتمسفر و ۲۰ دقیقه در فشار اتمسفری بین ۳-۲/۵ کوتاه می‌کند. بچه‌ها و افراد پیر برای مسمومیت با Co ریسک بیشتری دارند. هموگلوبولین جنین میل ترکیبی بیشتری برای Co دارد. سطح $CoHb$ جنین، ۱۰٪ میزان مادری است. نیمه عمر دفعی $CoHb$ جنین بیشتر از $CoHb$ بالغین می‌باشد (۳/۵ برابر) (۱،۷).

مسمومیت بالینی:

اثرات حاد:

ارگان‌هایی که مصرف بالای اکسیژن دارند مثل قلب و مغز بدن‌بال مسمومیت سریعاً دچار مشکل می‌شوند (۴،۷). علائم مسمومیت خفیف شامل سردرد (۸۵٪)، سرگیجه (۷۰٪)، ضعف و خستگی (۶۵٪)، تهوع و استفراغ، تنگی نفس و اسهال می‌باشد که می‌تواند با بیماری ویروسی یا سردرد معمولی اشتباه شود. گاهی علائم با مسمومیت غذایی اشتباه می‌شوند (۴،۱). در صورت وجود بیش از یک علامت، تشخیص مسمومیت با Co باید بررسی شود البته تب نباید وجود داشته باشد. شرح حال باید گرفته شود. در مسمومیت شدیدتر علائم نورولوژیک، کاردیوواسکولار و تنفسی ایجاد می‌شوند (۱). پس در بیماران کومایی یا بیماران با تغییر سطح هوشیاری که اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا و یا اسیدوز لاکتیک دارند باید به این مسمومیت شک کرد (۲۵). بیماران با سمیت خفیف ممکن است سکل تاخیری نورولوژیک به جا بگذارند و یا ممکن است افراد با سمیت شدید بهبودی کامل داشته باشند.

طیف عوارض ناشی از مسمومیت با Co به صورت زیر است :

الف- CNS: اختلال شناخت و حافظه، سرگیجه، آتاکسی، پارکینسونیسم، رژیذیتی عضلانی، اختلال راه رفتن، موتیسم، عدم آگاهی، بی اختیاری ادرار و مدفوع، کوری کورتکس، کاهش شنوایی، وزوز گوش، تشنج، کوما، نیستاگموس، اختلال EEG، ادم مغزی، دیابت بیمزه، نکروز گلوبوس پالیدوس، لکوانسفالوپاتی

ب- روانی: تغییر شخصیت، افسردگی، اضطراب، آژیتاسیون، کنترل ضعیف هیجانی، سندرم توره، احساس خنثی داشتن

ج- کاردیوواسکولار: هیپوتانسیون، تکیکاردی، تغییرات ایسکمی در ECG، سکته قلبی، آریتمی، آنژین قلبی جدید یا تشدید شده

د- ریوی: هموپتزی، ادم ریه غیر قلبی، کوتاهی تنفس

ه- گوارشی: تهوع و استفراغ، درد کرامپی شکم، اسهال، خونریزی گوارشی

و- چشمی: خونریزی شعله شمعی (Flame shap) شبکیه، ادم پاپی، اسکوتوما، نوریت رتروبولبار، کاهش حدت بینایی

ز- پوستی: آلورپی، نکروز غدد عرق، تاول، پوست قرمز-آلبالویی و اریتماتو

ح- عضلانی: رابدومیولیز، سندرم کمپارتمان

ط- هماتولوژی: لکوسیتوز، DIC، TTP^۱

ی- متابولیک: هیپرگلیسمی، هیپوکلسمی، اسیدوز لاکتیک، افزایش آمیلاز با منشاء غدد بزاقی

ک- کلیه: نارسایی حاد کلیوی (۱،۷)

اثرات مزمن: بصورت درگیری سیستم CNS است. اختلال شناخت و شخصیت، پارکینسونیسم که ممکن است در زمان مسمومیت ایجاد شوند و بصورت سکل دائمی در بیابند و یا بعد از یک دوره بدون علامت بودن، بعد از ۲۱-۳ روز ایجاد شوند (سکل نورولوژیک تاخیری یا DNS^۲). تظاهرات DNS بصورت علائم عصبی-روانی می باشد. بسیاری از بیماران بعد از چند هفته تا چند ماه بهبود می یابند (۱).

1- Thrombotic thrombocytopenic purpura

2- Delayed neurologic sequelae

تشخیص: تشخیص براساس شرح حال و معاینه بالینی و تایید با سطح CoHb است (۱). مفیدترین تست تشخیصی تعیین غلظت CoHb است که محدوده نرمال آن ۰-۵٪ می باشد (۳، ۴). رابطه بین غلظت Co در هوا (PPM^۱) و درصد CoHb به شرح زیر است:

غلظت CO در هوا	CoHb (%)	
۱۰	۱/۵	در غیر سیگاریها (حداکثر نرمال)
۳۵	۵	سطح توصیه شده برای ۸ ساعت کار روزانه
۵۰	۷	سطح مجاز برای ۸ ساعت کار روزانه
۷۰	۱۰	در سیگاریها (حداکثر نرمال)
۳۵۰	۳۵	توصیه به استفاده از فیلتر تنفسی
۱۲۰۰ (۱)	۶۵	تماس مستقیم برای سلامتی خطرناک است

افرادی که علائم خفیف دارند اندازه گیری CoHb و یک ECG برای رد ایسکمی خاموش قلبی کفایت می کند ولی افراد با مسمومیت متوسط - شدید نیازمند به تست های تشخیصی بیشتری هستند (۷). سطح CoHb می تواند در هوای بازدمی بیماران و یا در خون (Whole blood) اندازه گیری شود.

۱- شایعترین روش مورد استفاده در بیمارستان برای اندازه گیری CoHb، استفاده از اسپکتروفوتومتر با انواع طول موج های مختلف می باشد. خون در سرنگ هیپارینه جمع آوری (سرنگ با درب سبز رنگ) شده و توسط یک دستگاه اندازه گیری گاز Co تحت عنوان دستگاه Co-oximeter آنالیز می شود. هر دو نمونه شریانی یا وریدی مناسب می باشند. سطح نرمال CoHb در فرد غیر سیگاری ۰/۵-۲٪ و در فرد سیگاری ۱۰-۱۲٪ می باشد. این سطوح در حاملگی، نوزادان و افراد با آنمی همولیتیک بالاتر هستند.

۲- روش کمکی دیگر، اندازه گیری مستقیم Co می باشد. نمونه خون رقیق شده با یک معرف مخلوط می شود تا Co از Hb جدا شود. محتوی Co موجود در گاز فضای بالا توسط GC و یا اسپکتروفوتومتری مادون قرمز اندازه گیری می شود.

۳- تست CoHb Spot با اضافه کردن هیدروکسید سدیم یا آمونیا به لوله محتوی خون انجام می شود. تست زمانی مثبت است که رنگ صورتی پایداری ایجاد شود که این تست دارای حساسیت و اختصاصیت بالا نمی باشد.

۴- تست کمکی دیگر آنالیز تنفس بیمار است البته نیاز به همکاری بیمار دارد. نتایج مثبت کاذب در حضور اتانول ایجاد می‌شود. میزان نرمال Co در هوای بازدمی در غیر سیگاریها PPM ۶-۰ و در سیگاریها PPM ۷۰-۰ می‌باشد.

۵- تکنولوژی جدید غیر تهاجمی به نام Pulse Co-oximetry بوجود آمده است که شبیه پالس اکسی متری است و با استفاده از طول موج های متعدد نور، مستقیماً میزان اکسی هموگلوبین، داکسی هموگلوبین، متهموگلوبین و CoHb را اندازه گیری می‌کند. سطح CoHb با شدت علائم بالینی، پاسخ به درمان و پیامد بیماران تناسب ندارد. قانون اندازه گیری CoHb جهت تایید یا رد مسمومیت با Co است. سطح CoHb در بیمارانی که در هوای عادی تنفس می‌کنند هر ۵-۴ ساعت و در فردی که اکسیژن با ماسک استفاده می‌کند هر یکساعت، نصف می‌شود. اگر محاسبات یک سطح CoHb (حداکثر سطح پیش بینی شده) کمتر از ۱۰٪ را نشان بدهد، مسمومیت علامتدار با Co غیر محتمل است و به یک تشخیص دیگر باید فکر کرد. در صورتی که تشخیص مسمومیت با Co تایید شد، شرح حال و معاینه فیزیکی راهنمای انتخاب درمان مناسب است. بیماران با متیلن کلرید ممکن است نیاز به اندازه گیری سریال سطح خونی CoHb جهت رد مسمومیت قابل ملاحظه با Co داشته باشند.

۶- ABG در تشخیص مسمومیت با Co کمک کننده و مفید نیست و فقط جهت بررسی کفایت ونتیلیسیون و میزان اسیدوز متابولیک کاربرد دارد. مشخص نیست که چرا بالا بودن سطح لاکتات، یک ریسک فاکتور غیر وابسته در قربانیان مسمومیت با Co است. البته در مسمومیت با Co ندرتاً میزان لاکتات بیشتر از ۴ mmol/L می‌شود. در غیر اینصورت باید به علل دیگری چون شوک و یا مسمومیت با سیانید شک کرد. اندازه گیری لاکتات خون بطور ویژه در مسمومیت با سیانید در قربانیان استنشاق دود (Smoke Inhalation) مفید می‌باشد. در افرا با استنشاق گازها که اسیدوز لاکتیک قابل ملاحظه دارند باید به مسمومیت با سیانید همراه شک کرد.

۷- مسمومیت با Co می‌تواند باعث آسیب منتشر میوکارد بدون ایجاد بیماری عروق کرونری شود ولی نیاز به انجام آنژیوگرافی کرونری در شرایط سکته قلبی و انجام تست ورزش در این بیماران هنوز مشخص نمی‌باشند. CPK-MB و تروپونین جهت بررسی احتمال ایسکمی میوکارد انجام شوند. هیپرباریک اکسیژن (HBO) هرگز از افزایش مورتالیتی ناشی از MI جلوگیری نمی‌کند.

۸- در تمامی خانم‌های در سن باروری، باید تست حاملگی انجام شود. در صورت حاملگی، ارزیابی جنین حتماً انجام شود.

۹- EKG در صورت درد قفسه سینه، تنگی نفس و هیپوتانسیون انجام شود. CPK-MB و تروپونین برای رد ایسکمی قلبی چک شوند.

۱۰- امروزه یک باتری نوروپسیکولوژیکال برای تعیین نقص‌ها و ضعف‌های عصبی و روانی اختراع شده است که در مسمومیت با Co تغییر می‌کند و با درمان، اصلاح می‌شود. این تست فقط برای تعیین ضعف‌های عصبی-روانی ابداع شده است و قادر به افتراق مسمومیت Co از دیگر علل انسفالوپاتی‌ها نمی‌باشد. کار با آن تا اندازه‌ای پرزحمت است و نیاز به ۴۵-۳۰ دقیقه کار در محیط آرام بدون صدا دارد. این ابزار در بچه‌های زیر ۱۵ سال کاربرد ندارد و در پیش‌بینی برای بیمارانی که خطر توسعه‌ی شکل نورولوژیک تاخیری (DNS) دارند، مفید نمی‌باشد.

۱۱- یک معاینه نورولوژیک شامل تست mini MS^۱، معاینه و تست برای آتاکسی کفایت می‌کند.

۱۲- CXR در تمام بیماران با سمیت جدی و افراد با علائم کاردیوپولمونری توصیه شده است.

۱۳- Brain CT در تمام بیماران با سمیت جدی توصیه شده است. ممکن است ضایعات هیپودنس قرینه در ماده سفید مرکزی، پوتامن، گلوبوس پالیدوس و هسته دمدار در ۱۲ ساعت اول مسمومیت با Co مشاهده شود که با پروگنوز ضعیفی همراهی دارند (۱، ۴). MRI در تعیین ضایعات بازال گانگلیا حساس‌تر از CT اسکن می‌باشد. سایر ضایعات در MRI شامل ضایعات منتشر و قرینه در ماده سفید اطراف بطن (periventricular) می‌باشند (۱، ۷).

۱۴- پالس اکسیمتری در تشخیص کمک‌کننده نیست و نمی‌تواند مقدار دقیق اکسیژن شریانی را مشخص کند زیرا کربوکسی هموگلوبین را با اکسی هموگلوبین اشتباه می‌گیرد و بنابراین درصد بالایی از اشباع شریانی را نشان می‌دهد. زمانی که اشباع اکسیژن شریانی در پالس اکسی متری با ABG مقایسه می‌شود این مقدار در پالس اکسیمتری بالاتر خواهد بود. پس با هم تطابق ندارند. پس در مطالعات تشخیصی موارد زیر قابل مشاهده است:

افزایش CoHb، بالا بودن کاذب اشباع اکسیژن شریانی، اسیدوز لاکتیک، اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا، افزایش آنزیم تروپونین و CPK-MB، تغییرات EKG و ضایعات MRI (۲۵).

درمان:

۱- اقدامات حمایتی (ABC): باید بصورت تهاجمی انجام شود. اگر شک به مسمومیت وجود دارد باید اکسیژن کمکی با غلظت‌های بالا بلافاصله شروع شود (۲۵).

- ۲- آلودگی زدایی : خروج بلافاصله از محیط آلوده حیاتی است به استثناء متیلن کلراید که جذب Co سریعاً قطع می‌شود. هیچ نوع آلودگی زدایی لازم نمی‌باشد.
- ۳- پایش آزمایشگاهی : فقط در تماس با متیلن کلراید ، اندازه گیری سریال CoHb و Co تنفسی انجام شود.
- ۴- آنتی دوت : دادن اکسیژن با $Fio_2 = 100\%$ بمدت حداقل ۴ ساعت انجام شود. غلظت های بالای اکسیژن از راه لوله گذاری تراشه و یا از راه ماسک non - rebreathing داده می‌شود. فایده اکسیژن هیپرباریک (HBO) بیش از اکسیژن نرموباریک (NBO) است زیرا پیامد عصبی- روانی بهتری ایجاد می‌کند (۱). HBO نیمه عمر کربوکسی هموگلوبین را کاهش و مقدار اکسیژن حل شده را تا ۱۰ برابر افزایش می‌دهد (۴). البته این موضوع به لحاظ آماری نسبتاً قابل ملاحظه می‌باشد ولی از نظر بالینی چندان زیاد نمی‌باشد (۱).
- اندیکاسیون های قابل قبول برای انجام HBO در مسمومیت با Co شامل موارد زیر هستند:
- ۱- تغییر سطح هوشیاری (AMS)
 - ۲- کاهش سطح هوشیاری یا سنکوپ
 - ۳- کوما
 - ۴- تشنج
 - ۵- نقص فوکال نورولوژیک
 - ۶- حاملگی همراه با شواهد دیسترس جنینی
 - ۷- هیپوتانسیون
 - ۸- سابقه تماس طولانی
 - ۹- تست مخچه ای غیر طبیعی
- مواردی که برای درمان با HBO در مسمومیت با Co باید مد نظر باشد:
- ۱- اسیدوز متابولیک پایدار
 - ۲- اثرات شدید قلبی (آریتمی شدید، ایسکمی یا انفارکت)
 - ۳- کهولت سن

۴- سطح CoHb بیش از ۴۰-۲۵

۵- تست اندازه گیری عصبی- روانی (Neuropsychometric testing) غیر طبیعی

۶- حاملگی با سطح CoHb بیش از ۲۰-۱۵

۷- ایجاد علائم پایدار عصبی (سردرد، سرگیجه) علی رغم دریافت ۶-۴ ساعت NBO با جریان بالا (High Flow)

۸- سوختگی شیمیایی و حرارتی همزمان

عوارض HBO شامل موارد زیر است :

۱- باروترومای سینوس و گوش میانی (شایع ترین)

۲- تشنج

۳- پنوموتوراکس

۴- آمبولی گازی حاد (AGE^1)

۵- کلاستروفوبیا (claustrophobia) غیر قابل تحمل (ترس از قرار گرفتن در مکانهای بسته) (۷، ۴، ۱)
مدت زمان درمان مطلوب با HBO مشخص نیست. افرادی که بعد از ۶ ساعت از مواجهه درمان برای آنها شروع می شود از لحاظ ایجاد سکل تاخیری پیامد بدتر و مورتالیتی بیشتری (۳۰ درصد) دارند ولی افرادی که قبل از ۶ ساعت درمان شده اند سکل نورولوژیک ایجاد نمی شود و کاملاً بهبود می یابند. با این حال درمان با HBO در بیماران علامت دار تا ۲۴ ساعت اول شروع علائم منطقی به نظر می رسد (۴، ۳). به نظر می رسد فایده HBO در افراد پیر بیشتر است ولی علت آن مشخص نیست (۱). در افراد پیر با بیماری زمینه ای عروق کرونری حتی سطح پایین COHb (۶-۴٪) میتواند باعث تغییرات EKG و سکت قلبی شود. بارداری کتراندیکاسیون درمان با HBO نیست و تنها کتراندیکاسیون مطلق درمان با HBO، پنوموتوراکس درمان نشده است (۷).

سطح CoHb جنین کمی بیشتر از مادر است. البته در ابتدا سطح CoHb در جنین کمی کندتر از مادر افزایش می یابد ولی در نهایت ۹۸٪ بیشتر از سطح مادری می شود. بعد از قطع تماس، دفع Co از جنین نصف سرعت دفع آن از مادر خواهد بود. در طول ایجاد مسمومیت در انسان، حداکثر درصد CoHb جنین حدود ۴-۱٪ حداکثر سطح مادر خواهد بود. هنوز مشخص نیست که چرا در غیاب مسمومیت قابل ملاحظه مادر، عوارض جنینی اتفاق می افتد. زمانی که مادر از نظر هوشیاری طبیعی است جنین نیز

خوب است ولی صرف نظر از دریافت HbO ، کوما و کاهش هوشیاری مادر بیانگر پروگنوز ضعیف است. خانم‌های حامله بعلت دفع کندتر CO از جفت نیاز به درمان طولانی تری دارند. بیماران با ایست قلبی ناشی از مسمومیت با CO نیز پروگنوز خیلی ضعیفی دارند. لازم بذکر است که HBO نمی تواند از آسیب های نورولوژیک پیشگیری بعمل آورد (۱).

علائم مسمومیت با Co

↓

O₂ 100% with non-rebreather mask

↓

اندازه گیری سطح وریدی Co در بیمار، اعضا خانواده، هوای محیط (توسط EMS)

بالا نیست
↓
سنکوپ
پایدار AMS
هیپوتانسیون یا آتاکسی یا تشنج

در صورت بالا نبودن، تشخیص غیر مختل است.
پس باید سایر علل بررسی شود.

نه
بله

حامله
↓
بله
↓
دیسترس جنینی دارد؟
بله
↓
نه
↓
۴-۶ ساعت ماسک اکسیژن
↓
علائم پایدار هستند؟
بله
↓
مرخص
نه
↓
تکرار HBO (تا ۳ جلسه)

HBO به آسانی در دسترس
بله
↓
درمان یکبار با HBO انجام شود
↓
علائم پایدار هستند؟
بله
↓
تکرار HBO (تا ۳ جلسه)

می باشد؟
نه
↓
بله
↑
علائم پایدار هستند؟
بله
↓
تکرار HBO (تا ۳ جلسه)

ترخیص : اگر بیماران از نظر نورولوژیک نرمال هستند، علائم خفیف (سردرد، تهوع، سندرم شبه آنفلوانزا، ضعف و سیاهی رفتن چشم‌ها) دارند و نیاز به بررسی از نظر طبی و روانی ندارند، می‌توانند بعد از ۶-۴ ساعت درمان با اکسیژن مرخص شوند. در بیمارانی که مسمومیت خفیف دارند و علائم آنها کمتر از ۴ ساعت رفع می‌شود و سطح CoHb کمتر از ۵٪ دارند NBO می‌تواند قبل از ۴ ساعت قطع شود (۱، ۲۵). این بیماران باید در مدت ۴۸-۲۴ ساعت بعد ارزیابی مجدد شوند (۲۵). بیماران با مسمومیت متوسط تا شدید باید از نظر درمان با HBO بررسی شوند. بنابراین باید ترجیحاً در ICU بستری شوند. همه بیماران با تشخیص مسمومیت با Co که بعد از انجام دوره درمانی با NBO از اورژانس مرخص می‌شوند باید در عرض ۱-۲ هفته مجدداً از نظر نورولوژیک معاینه و ارزیابی شوند. اکثر بیماران در عرض ۱۲-۳ ماه به وضعیت طبیعی برمی‌گردند (۱). خانم‌های باردار که سن حاملگی آنها بالای ۲۰ هفته است باید برای پایش جنین آنها را بستری کرد (۲۵). لازم به ذکر است که در خانم‌های حامله درمان با NBO طولانی تر است که علت آن دفع کندتر Co از جنین می‌باشد. در بیمارانی که به دنبال مسمومیت با Co دچار سکته قلبی می‌شوند باید بعلت خطر بالای مرگ و میر پیگیری طولانی مدت انجام شود (۱). بعضی از بیماران دچار علائم نورولوژی تاخیری تا یک ماه بعد از بهبودی اولیه می‌شوند (Interval CO Syndrome). در این شرایط درمان تاخیری با HBO موجب کاهش آسیب عصبی تاخیری می‌شود (۷). ریسک فاکتورهای پیشگویی کننده آن سن بالای ۳۰ سالگی و کاهش سطح هوشیاری هستند (۹، ۴).

اختلالات هموگلوبین (Dyshemoglobinemias)

اختلالات هموگلوبین در برگیرنده گروهی از بیماری‌هاست که در آنها عملکرد مولکول هموگلوبین تغییر کرده و قادر به حمل اکسیژن نمی باشد. مهمترین این اختلالات کربوکسی هموگلوبین، مت هموگلوبین و سولفهموگلوبین می باشند.

الف- کربوکسی هموگلوبینمی (Carboxyhemoglobinemia):

به دنبال تماس با مونواکسیدکربن ایجاد می شود (به مبحث مسمومیت با مونواکسیدکربن مراجعه شود).

ب- مت هموگلوبینمی (Methemoglobinemia): در شرایط طبیعی، آهن موجود در هموگلوبین بدون اکسیژن یا داکسی هموگلوبین (deoxyhemoglobin) به شکل آهن دو ظرفیتی (Fe^{+2}) است. با اکسیداسیون (خروج الکترون)، آهن اکسید شده و به آهن سه ظرفیتی غیرفعال تبدیل می شود که به آن مت هموگلوبین گفته می شود. مت هموگلوبین قادر به حمل اکسیژن نمی باشد بنابراین ایجاد یک آنمی فانکشنال می کند. در شرایط طبیعی، مقدار اندکی مت هموگلوبین در خون وجود دارد ($<1\%$). مقادیر بالاتر از 1% به عنوان مت هموگلوبینمی تلقی می شود. در شرایط طبیعی تجمع مت هموگلوبین محدود است زیرا بواسطه فعالیت آنزیمی، احیاء سریع آهن سه ظرفیتی به آهن دو ظرفیتی اتفاق می افتد. به طور عمده آنزیم سیتوکروم ردوکتاز مسئول 95% احیاء مت هموگلوبین به هموگلوبین می باشد. در دومین مسیر آنزیمی که مسئول کمتر از 5% درصد از روند احیاء است عمل احیا مت هموگلوبین توسط آنزیم NADH- methemoglobin reductase انجام می شود. این آنزیم برای اثرات آنتی دوتی متیلن بلو (methylene blue) ضروری می باشد زیرا فعالیت این آنزیم را افزایش می دهد (۱،۷).

در ابعاد محدود سیستم های احیا کنندگی غیر آنزیمی مانند ویتامین C و گلوکاتیون ممکن است در احیاء مت هموگلوبین به هموگلوبین مشارکت کنند. این اثرات محدود گلوکاتیون توجیه می کند که چرا بیمارانی که دچار کمبود G6PD هستند دارای خطر بیشتری برای ایجاد مت هموگلوبین نیستند زیرا در این بیماری کمبود گلوکاتیون احیاء شده وجود دارد. اثر بالینی عمده مت هموگلوبین، کاهش مقدار اکسیژن خون می باشد زیرا اکسیژن متصل به هموگلوبین، بخش عمده ظرفیت حمل اکسیژن بدن را تشکیل می دهد. وقتی که مت هموگلوبین افزایش یابد حمل اکسیژن به بافت ها افت می کند البته بیمارانی که دچار مت هموگلوبینمی شده اند با وجود این که کاهش یکسانی در ظرفیت حمل اکسیژن وجود دارد ولی بیشتر از بیمارانی که از آنمی ساده رنج می برند، علامت دارند. علت این امر شیفت به

سمت چپ در منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین است که نتیجه آن کاهش آزاد شدن اکسیژن از اریتروسیت به بافت‌ها در فشار سهمی مشخص از اکسیژن می‌باشد.

علل مت هموگلوبینی:

۱- **اکتسابی:** زمانی ایجاد می‌گردد که مکانیسم‌های طبیعی مسئول جذب مت هموگلوبین بوسیله عوامل اکسید کننده برون‌زا مانند داروها یا مواد شیمیایی تحت تاثیر قرار بگیرد. داروها در دوز معمول به ندرت از نظر بالینی موجب مت هموگلوبینی می‌شوند اگر چه مت هموگلوبینی تحت بالینی ممکن است مشخص نشود. بیشترین داروهای ایجاد کننده مت هموگلوبینی شامل فنازوپیریدین، داپسون، بنزوکائین، لیدوکائین، سولفونامیدها، نیتریک اکسید، نمک‌های نیترات و نیتريت، داروهای ضد مالاریا، نفتالین و آب چاه هستند.

مت هموگلوبینی می‌تواند تمام گروه‌های سنی را درگیر کند ولی به علت عدم توسعه مکانیسم‌های احیاء کنندگی مت هموگلوبین، گروه‌های سنی پری‌ناتال و شیرخواران از افراد مسن حساس‌ترند. باکتری‌های موجود در فلور روده موجب تبدیل نیترات به نیتريت که یک ماده اکسید کننده قویتری است، می‌شوند. علت شایع دیگری که در شیرخواران موجب مت هموگلوبینی می‌شود گاستروانتریت می‌باشد که بعلاوه افزایش بار اکسید کننده‌های با منشأ روده‌ای است.

۲- **ارثی:** این حالت در شرایط کمبود آنزیمی (NADH-methemoglobin reductase) و یا جایگزینی یک اسید آمینه در مولکول هموگلوبین (مثلاً هموگلوبین M) ایجاد می‌شود. بیماری که دچار کمبود آنزیم هستند، سطح مت هموگلوبین آنها به ۲۰ تا ۴۰ درصد می‌رسد اما این مقدار به آسانی با تجویز خوراکی متیلن بلو (Methylen blue) و یا ویتامین C احیاء می‌شود. این بیماران در آغاز تولد دچار سیانوز می‌شوند ولی بدون علامت باقی می‌مانند و رشد طبیعی خواهند داشت.

هموگلوبین (Hb M) یک شکل غیر طبیعی هموگلوبین می‌باشد که ساختمان سه بعدی آن تغییر یافته و آهن موجود در آن سه ظرفیتی می‌باشد و فقط در شکل هتروزیگوت موجود است زیرا فرم هموزیگوت مغایر با حیات می‌باشد. در حال حاضر درمانی برای این بیماری وجود ندارد. این بیماران نیز سیانوز شدید دارند ولی غلظت بالای مت هموگلوبین را به خوبی تحمل می‌کنند.

مسمومیت بالینی: سیانوز ژنرالیزه به همراه کشش اکسیژن شریانی نرمال می‌تواند مطرح کننده مت هموگلوبینی باشد. عدم پاسخ سیانوز به درمان با اکسیژن نیز می‌تواند سرنخ تشخیصی این بیماری باشد. بیمارانی که دارای غلظت طبیعی هموگلوبین می‌باشند معمولاً تا زمانی که غلظت مت هموگلوبین

به ۲۰ درصد کل هموگلوبین نرسیده است دچار علامت بالینی قابل توجهی نخواهند شد. البته بیمارانی که دچار سیانوز شدید شده اند ممکن است به دنبال ارزیابی پزشکی باشند چون این حالت زمانی اتفاق می افتد که در حدود ده درصد از هموگلوبین کل در فرد سالم (1.5 g/dl) را مت هموگلوبین تشکیل دهد. در غلظت ۱۵ تا ۱۹ درصد سیانوز بوجود می آید و در حین خونگیری، خون فرد به رنگ قهوه ای شکلاتی است. در غلظت های ۲۰ تا ۳۰ درصد مت هموگلوبین علائمی چون اضطراب، سردرد، ضعف و سبکی سر، تاکی کاردی سینوسی، تنگی نفس و تاکی پنه ایجاد می شود. غلظت های مت هموگلوبین بین ۵۰ تا ۶۰ درصد انتقال اکسیژن به ارگان های حیاتی را مختل کرده و موجب سکنه قلبی، دیس ریتمی، تغییر سطح هوشیاری، کوما، تشنج و اسیدوز متابولیک (لاکتیک) می شود.

سطح مت هموگلوبین بالاتر از ۷۰ درصد به شدت مغایر با حیات است. افرادی که بیماری های زمینه ای دارند (مانند بیماری انسدادی ریوی مزمن، نارسایی احتقانی قلب) با افزایش کمتری در غلظت مت هموگلوبین دچار علائم خواهند شد. از طرف دیگر، شرایطی که موجب انحراف به راست منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین می گردند (اسیدوز، افزایش ۲ و ۳ دی فسفوگلیسرات) موجب می شود که بیماران نسبتاً بهتر مت هموگلوبین را تحمل می کنند. افراد با کم خونی در غلظت های پایین مت هموگلوبین علامت دار می شوند چون درصد نسبی هموگلوبین در اشکال اکسیدان بیشتر است. بدنال مت هموگلوبینمی یا استرس های اکسیدان می تواند همولیز ایجاد شود که ناشی از نقص G6PD است.

تشخیص: در تمام افرادی که با سیانوز مراجعه می کنند باید تشخیص مت هموگلوبینمی را مطرح کرد به ویژه در مواردی که با وجود تجویز اکسیژن، سیانوز آنها بهبود نیابد. خون بیماران رنگ قهوه ای شکلاتی (chocolate brown) پیدا می کند که مشابه رنگی است که در آگار شکلات حاوی مت هموگلوبین دیده می شود. برای یافتن این تغییر می توان آن را با نمونه خون طبیعی مقایسه کرد. در مت هموگلوبینمی از پالس اکسیمتری باید با دقت استفاده کرد به علت اینکه در مت هموگلوبینمی، پالس اکسیمتر تمایل به نشان دادن اشباع اکسیژن خون در حدود ۸۵-۸۰ درصد را دارد ولی در بیمارانی که غلظت مت هموگلوبین بالاست ($>20\%$)، پالس اکسیمتر به طور کاذب اشباع اکسیژن را بالا نشان می دهد. اندازه گیری گازهای خون شریانی در آغاز ممکن است گمراه کننده باشد زیرا فشار سهمی اکسیژن که نشان دهنده اکسیژن محلول (نه پیوندی) است، طبیعی می باشد. تشخیص قطعی با Co-oximetry داده می شود که یک روش اسپکتروفتومتری آزمایشگاهی می باشد و قادر است اکسی، داکسی، مت و کربوکسی هموگلوبین را از هم تمایز دهد. برای این آزمایش فقط یک نمونه خون وریدی مورد نیاز

است ولی در صورت وجود اندیکاسیون دیگر برای گرفتن نمونه خون شریانی می‌توان از نمونه خون شریانی نیز استفاده کرد. آزمایش اشباع اکسیژن با دستگاه آنالیز کننده مرسوم به طور کاذب طبیعی گزارش خواهد شد زیرا این دستگاه کشش (Tension) اکسیژن محلول را محاسبه می‌کند که در این حالت طبیعی می‌باشد.

تشخیص افتراقی: هیپوکسی، مسمومیت سولفید هیدروژن، تجویز بیش از حد متیلن بلو، تماس با تلوریم، مسمومیت با مونواکسیدکربن، سولفهموگلوبینمی.

درمان: در این بیماران برای اطمینان از رسیدن اکسیژن کافی به بافت‌ها، نیازمند اقدامات حمایتی مناسب و در صورت وجود اندیکاسیون، تجویز آنتی دوت مناسب هستند. ابتدا با تجویز اکسیژن با جریان بالا سعی در رفع هیپوکسی باید کرد. اگر هیپوکسی برطرف شد تشخیص احتمالی علل قلبی-ریوی است. در غیر اینصورت سطح متهموگلوبین (MetHb) باید اندازه‌گیری شود. افراد بدون علامت یا افراد با سطح MetHb زیر ۲۵ درصد را می‌توان تحت نظر گرفت. در بیماران بدون علامت سطح متهموگلوبین در عرض ۳۶ ساعت به میزان طبیعی برمی‌گردد. معمولاً این افراد درصد مت هموگلوبین بین ۱۵-۱۰ درصد دارند. آلودگی زدایی معدی را باید محدود کرد زیرا فاصله زیادی بین زمان تماس و ایجاد مت هموگلوبین وجود دارد. در صورتی که منبع آلوده کننده همچنان وجود دارد آلودگی زدایی اندیکاسیون دارد و در بیمارانی که پایدار هستند تجویز یک دوز ذغال فعال کافی است. اگر فرد علامت دار باشد و تشخیص مت هموگلوبینمی قطعی باشد یا شواهدی زیادی به نفع تشخیص وجود داشته باشد و یا سطح MetHb بالای ۲۵ درصد باشد باید درمان با متیلن بلو آغاز شود. در بیمارانی که به شدت ناپایدار هستند باید متیلن بلو تجویز شود (به جز در کمبود G6PD) و امکان دارد به ندرت از ترانسفوزیون یا تعویض خون نیز سود ببرند. متیلن بلو بطور غیر مستقیم باعث تسریع در احیاء مت هموگلوبین توسط NADH-methemoglobin reductase می‌شود. این مسیر ذکر شده بخش کوچکی از مسیر آنزیمی احیاء کنندگی مت هموگلوبین را تشکیل می‌دهد. در بدن متیلن بلو به لکومتیلن بلو (leucomethylene blue) احیا شده که این ماده اخیراً در خواهد بود که آهن اکسید شده را به شکل حمل کننده اکسیژن تبدیل کند. فرم آمپول آن ۱۰ mg/ml است. دوز اولیه آن ۲ mg/kg وریدی است که در عرض ۵-۳ دقیقه (۰/۱ mg/kg از محلول ۱٪ تقریباً ۷ سی سی در بزرگسالان) تزریق می‌شود و اثرات آن در مدت ۲۰ دقیقه ظاهر می‌شود. اگر بیمار شدیداً علامت دار باشد و تا ۱۵ دقیقه به متیلن بلو پاسخ ندهد یا بطور متوسط کماکان علامت دار باشد و تا ۳۰ دقیقه به درمان پاسخ ندهد می‌توان

نصف دز متیلن بلو را تکرار کرد. حداکثر دز متیلن بلو $7-5 \text{ mg/kg}$ است. وقتی غلظت مت هموگلوبین افت می کند در آغاز علائم بسیار شدید برطرف می شود و بهبودی سیانوز در مرحله آخر اتفاق می افتد زیرا تا زمانی که مقدار مت هموگلوبین به زیر $1/5 \text{ g/dl}$ نرسد سیانوز برطرف نمی شود. در صورت نیاز، تکرار دوز متیلن بلو می تواند قابل قبول باشد اما دوز بالای متیلن بلو ($> 7 \text{ mg/kg}$) ممکن است موجب تحریک تشکیل مت هموگلوبین شود. اگر بیمار به درمان با متیلن بلو پاسخ ندهد باید به موارد زیر فکر کرد:

۱- دز ناکافی دارو

۲- نقص آنزیم G6PD

۳- کلرات ها

۴- آلودگی زدایی ناکافی

۵- نقص آنزیم NADH- methemoglobin reductase

۶- Hb M

۷- سولفهموگلوبینمی

در صورتی که بیمار دچار کمبود G6PD باشد، به این علت که آنزیم مذکور برای تولید NADPH ضروری است، ممکن است بعلت فقدان NADH- methemoglobin reductase درمان با نارسایی مواجه شود. آنها دارای خطر زیادی برای مبتلا شدن به مت هموگلوبینمی نیستند و آنها به متیلن بلو پاسخ نمی دهند. پس هرگز به این بیماران متیلن بلو تجویز نشود. بیمارانی که دچار کمبود G6PD هستند خطر بالایی برای همولیز بعد از تماس با مواد اکسید کننده دارند. برخی از مواد اکسید کننده مانند نمک های کلرات حتی در بیمارانی که با کمبود G6PD دچار نیستند نیز موجب همولیز می شوند. داروهای اکسید کننده که دارای نیمه عمر طولانی هستند مانند داپسون موجب ایجاد فشار اکسیدکنندگی طولانی بر روی اریتروسیت ها می شوند. در بیمارانی که با داپسون تماس داشته اند ممکن است نیاز به دز تکراری متیلن بلو باشد چون متابولیت هیدروکسی لامین داپسون موجب اثرات توکسیک آن می شود. توصیه می شود که تشکیل آن را با دادن سایمتیدین (1200 mg روزانه) مهار کرد. در نهایت، عدم پاسخ به درمان ممکن است در بیمارانی که به سولفهموگلوبینمی مبتلا هستند اتفاق بیفتد زیرا می توان آن را بطور بالینی از مت هموگلوبین تمایز داد و در ضمن به متیلن بلو نیز پاسخ نمی دهند. بیمارانی که به

متیلن بلو پاسخ نمی دهند را باید با اقدامات حمایتی درمان کرد. در بیمارانی که از نظر بالینی ناپایدار هستند استفاده از ترانسفوزیون خون یا تعویض خون اندیکاسیون دارد.

ج- سولفهموگلوبینمی (Sulfhemoglobinemia): سولفهموگلوبین شامل اتم سولفور در ملکول هم است که اتصالی به آهن ندارد و در اثر اکسید شدن حلقه پورفیرین ایجاد می شود. در مقایسه بامت هموگلوبینمی شیوع کمتری دارد. تابلوی بالینی آنها مشابه مت هموگلوبینمی می باشد ولی علائم بالینی خفیف تر از مت هموگلوبینمی است بنابراین احتمال تشخیص ندادن این بیماری زیاد است. اگرچه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن از نظر کمیت یکسان است ولی منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین بر عکس مت هموگلوبین به سمت راست منحرف شده و در نتیجه به آزاد سازی اکسیژن از ترکیب آن کمک می کند. وجود فقط 0.5 g/dl سولفهموگلوبین موجب سیانوز می گردد در حالی که این مقدار 1.5 g/dl در مورد مت هموگلوبین میباشد. Co-oximetry استاندارد به علت طیف جذبی مشابه، سولفهموگلوبین را از مت هموگلوبین تمایز نمی دهد. با اضافه کردن سیانور به نمونه آزمایشگاهی، تمایز سولفهموگلوبین از مت هموگلوبین میسر خواهد بود زیرا سیانور به مت هموگلوبین متصل شده و موجب تغییر الگوی اسپکتروفوتومتری آن می شود. رنگ خون این بیماران سبز- سیاه می باشد. پالس اکسیمتری بطور کاذب درصد اشباع اکسیژن را پایین نشان می دهد. درمان با متیلن بلو، سولفهموگلوبین را کاهش نمی دهد. این بیماران نیازمند مراقبت های حمایتی می باشند اگرچه در مسمومیت شدید ممکن است نیاز به ترانسفوزیون - تعویض خون (Exchange transfusion) باشد (۱،۴،۲۵).

سیانید (Cyanide) و ترکیبات وابسته

سیانید می‌تواند در طی مراحل طبیعی یا صنعتی تولید شود. منابع تولید سیانید شامل موارد زیر است:

- ۱- سوختن پشم، نایلون، ابریشم، آکرلیک، ملامین، پلاستیک، پلی‌اورتان، پلی‌آکریلونیتریل
- ۲- صنعتی: تولید پلاستیک، آب فلز کاری، استخراج معادن، عکاسی، احیاء فلزات گرانبها، حلالها، فرآیند حذف مو از پوست
- ۳- مواد ضد عفونی کننده تدخینی، کودها
- ۴- نابود کننده های حشرات موزی
- ۵- آزمایشگاههای شیمی
- ۶- داروها: لاتریل، نیتروپروساید سدیم
- ۷- گیاهان: هسته گونه گوجه سبز (زردآلو، گیلان، هلو، آلو)، گیاه مانیوک (cassava)
- ۸- دود سیگار
- ۹- دود وسایل نقلیه (۲۵)

اکثر تماس های با سیانید غیرعمدی هستند. مسمومیت های به قصد خودکشی مرگ و میر فراوانی ایجاد می‌کند. مسمومیت حاد به روشهای استنشاقی، خوراکی، پوستی و تزریقی ایجاد می‌شود (۴). مسمومیت حاد و شدید با سیانید در آتش سوزی در فضای بسته دیده می‌شود (۱) که معمولاً همراهی با مسمومیت با CO دارند (۷).

نمک های سیانید و اسید هیدروسیانیک بطور شایع در صنایع جواهر سازی، پاک کننده فلزات، استخراج فلزات گرانبها، ارزیابی های آزمایشگاهی و فتوگرافی، آب فلز کاری (electroplating) کاربرد دارند. سیانید هیدروژن نیز در کارخانجات پلاستیک و بافت های مصنوعی و نیتریل کاربرد دارد. سیانید و Co اثر سمیت سیزژیک دارند.

ترکیبات سیانوژن مثل لاتریل (Laetrile) و آمیگدالین (Amygdalin) ناشی از منابع گیاهی و ترکیبات نیتریل همچون استونیتریل در حین متابولیسم خود سیانید آزاد می‌کنند. مسمومیت حاد سیانید با هسته هلو یا زردآلو غیر معمول است. مسمومیت کشنده، شدید و تاخیری به دنبال خوردن استونیتریل (ناشی از خوردن ترکیبات پاک کننده چسب یا لاک روی ناخن) ایجاد می‌شود. بعد از استنشاق یا تماس پوستی با آکریلونیتریل، سیانید بدنبال متابولیسم کبدی آزاد می‌شود که هپاتوتوکسیک است. سطح خونی

(whole blood) سیانید خیلی بالا می‌رود ($4/3 \mu\text{g/ml}$). در این شرایط علاوه بر اقدامات حمایتی و دادن آنتی دوت، تجویز داروی N-استیل سیستئین شبیه مسمومیت با استامینوفن توصیه شده است. نیتروپروساید سدیم نیز در حین متابولیسم خود سیانید آزاد می‌کند. تجویز همزمان تیوسولفات سدیم یا هیدروکسی کوبالامین خصوصاً زمانی که سرعت انفوزیون نیتروپروساید بیش از $2 \mu\text{g/kg/min}$ است، می‌تواند از مسمومیت با سیانید جلوگیری کند. با توجه به کاهش مکرر تناسب بین سطح سیانید خون و علائم مسمومیت در حین تجویز نیتروپروساید، درمان با آنتی دوت باید براساس علائم بالینی مثل اسیدوز لاکتیک و یا علائم همراه با مسمومیت با سیانید، باشد.

تماس مزمن با سطوح پایین سیانید باعث آتروفی رتروبولار اپتیک در سیگاریهای قهار، نوروپاتی محیطی آتاکسیک و Konzo (پاراپارزی اسپاستیک^۱ UMN) در افرادی که تعداد زیادی ریشه گیاه مانیوک یا cassava (گلیکوزیدهای سیانوزنیک لینامارین و لوتاسترالین در برگ و ریشه آن) مصرف کرده‌اند، می‌شود. علت نوروپاتی ناشی از تماس مزمن یا کمبود آنزیمهای لازم برای سم زدایی سیانید و یا سوء تغذیه از نظر کالری- پروتئین با رژیم کمبود سولفور می‌باشد. خوردن حاد گیاه مانیوک نامناسب آماده شده نیز می‌تواند مسمومیت حاد ایجاد کند که با هیدروکسی کوبالامین قابل درمان است (۱).

اختلال خفیف در سطح ویتامین B12، فولات و بعضی موارد اختلال تحت بالینی عملکرد تیروئید در گروهی از کارگران که در تماس با نمک سیانید بطور مزمن بوده‌اند، دیده شده است (۷، ۱). گواتر و تغییر در برداشت یُد I-۱۳۱ نیز در گروهی از کارگران که تماس مزمن با سیانید داشته‌اند و افرادی که رژیم یکنواخت گیاه مانیوک با کمبود یُد می‌خورده‌اند، دیده شده است (۱).

پاتوفیزیولوژی: سیانید با اتصال به Fe^{3+} موجود در سیتوکروم اکسیداز میتوکندری، هیپوکسی سمی بافتی ایجاد می‌کند. بنابراین عملکرد نرمال زنجیره انتقال الکترون و توانایی سلول برای مصرف اکسیژن در فسفریلاسیون اکسیداتیو را مختل می‌کند. در نتیجه با شروع متابولیسم بی‌هوازی و کاهش سستز ATP، تولید اسیدلاکتیک افزایش می‌یابد. سیانید همچنین آنزیم‌های دخیل در آهن و مس را مهار می‌کند ولی مکانیسم اصلی ایجادکننده سمیت داخل سلولی، مهار سیتوکروم اکسیداز می‌باشد. مهار مراکز تنفسی مرکزی ایجاد هیپوونتیلاسیون و در نهایت هیپوکسی می‌کند. برون ده قلبی کاهش می‌یابد. تا مرحله ضعف یا ایست تنفسی، اکسیژناسیون خون بطور نرمال اتفاق می‌افتد ولی بافت‌ها قادر به مصرف اکسیژن نیستند در نتیجه درصد اشباع اکسیژن وریدی افزایش می‌یابد. سیانید بطور برگشت پذیر به

سیتوکروم اکسیداز متصل می شود. روش اصلی سم زدایی سیانید تبدیل سیانومتهموگلوبولین به تیوسیانات کمتر توکسیک از طریق آنزیم رودآناز است. حضور آنزیم های آندوژن همچون رودآناز (Rhodanese) بیانگر دفاع طبیعی بدن در مقابل مسمومیت با سیانید است چون با مخلوط کردن سیانید با سولفور سولفان ایجاد تیوسیانات کمتر توکسیک می کند گرچه این ذخائر محدود هستند. در غیاب سولفور آگزوژن، فعالیت این آنزیم در پیشگیری از سمیت جدی خیلی کم می باشد. اولین ارگان هدف در سمیت با سیانید، CNS است. به دنبال کاهش ATP، افزایش کلسیم داخل نورونی و پراکسیداسیون چربی ایجاد می شود که ممکن است مکانیسم ایجاد آسیب نورونی باشد. آپیتوز به دنبال آزاد سازی سیتوکروم-C از میتوکندری القاء می شود. تولید گونه های اکسیژن واکنشی نیز در ایجاد آپیتوز نقش دارند (۱، ۴).

توکسیکوکیتیک: توکسیکوکیتیک سیانید به خوبی شناخته نشده است. حجم انتشار 0.498 L/Kg دارد. بعلت غلظت سیانید RBC ها، سطح سیانید خون بیش از ۴ برابر سطح سیانید سرم است. احتمالاً ۶۰٪ قابلیت اتصال به پروتئین را دارد. تجویز آنتی دوت خاص سیانید باعث کاهش سریعتر سطح سیانید خون نسبت به افرادی که آنتی دوت دریافت نکرده اند، می شود (۱). دز کشنده سیانید پتاسیم خوراکی در بالغین 200 mg است که علائم چند دقیقه بعد از خوردن ایجاد می شوند.

استنشاق غلظت $270 \text{ PPM } (\mu\text{g/ml})$ سیانید هیدروژن می تواند بلافاصله کشنده باشد و تماس بیش از ۳۰ دقیقه در غلظت بیش از 110 PPM تهدید کننده حیات می باشد (۴، ۷). در مورد خوردن استونتریل شروع علائم تاخیری (بعد از ۲۴ ساعت) است (۷). در افرادی که نمک های سیانید خوراکی مصرف کرده اند علائم نیم تا یک ساعت بعد از خوردن ایجاد شده است.

شروع تاخیری علائم (بعد از ۱۲-۱ ساعت) بدنبال تماس با ترکیباتی چون نیتریل، لاتریل و آمیگدالین دیده می شود (۱).

مسمومیت بالینی: شرح حال مسمومیت شدید با سیانید شامل پیشرفت سریع علائم (استنشاقی بیشتر از خوراکی) به سمت کوما، شوک، نارسایی تنفسی و مرگ می باشد. اکثر بیماران در صورت درمان بدون سکل دائمی زنده می مانند گرچه مواردی از پارکینسونیسم، تغییر شخصیت و نقص حافظه گزارش شده است. تظاهرات بالینی براساس روش مصرف، دز مصرف، زمان قطع تماس متفاوت است (۱، ۴). سرنگ مهم تشخیصی شروع سریع علائم است (۷). بیماران با استنشاق غلظت های بالا دچار کاهش هوشیاری بلافاصله بعد از چند تنفس می شوند. افرادی که در تماس با سیانید هیدروژن ۱۹٪ بوده اند نیز از طریق

پوست دچار مسمومیت شدید شده اند (۱). بیماران هوشیار با هیپرونتیلیاسیون و شکایت از کوتاهی تنفس دارند که سابقه تماس می تواند آنها را از اختلالات اضطرابی افتراق دهد (۷). علائم اولیه بصورت علائم تحریک CNS، علائم قلبی، عروقی و ریوی (سرگیجه، سردرد، اضطراب، تاکی کاردی، تپش قلب، تنگی نفس، هیپرونتیلیاسیون، هیپرتانسیون خفیف) می باشد. علائم بعدی شامل تهوع و استفراغ، برادیکاردی، هیپوتانسیون، تشنج (نادر)، کوما، آپنه، مردمک دیلاته و ایجاد علائم قلبی مثل آریتمی بطنی و فوق بطنی، بلوک AV، تغییرات ایسکمی در ECG و آسیستول می باشند (۱،۷). در مصرف خوراکی نمک‌های سیانید علائم گوارشی ایجاد می شود (۵). ادم ریوی غیر قلبی ندرتاً ایجاد می شود. خطر ایجاد دیابت بیمزه وجود دارد. سیانوز یک علامت دیررس است که در مراحل آپنه و کلاپس گردش خون ایجاد می شود. بوی خاص بادام تلخ (کپک) در بعضی موارد وجود دارد. ایجاد علائم سیستمیک به دنبال تماس پوستی ناشی از سوختگی شدید نمک های سیانید داغ، فرو رفتن در ظروف محلولهای نمک سیانید یا آلودگی کل بدن با نمک های سیانید در فضاها، بسته، ایجاد می شود. سمیت شدید حاد سیانید ندرتاً به دنبال تماس پوستی با گاز سیانید هیدروژن ایجاد می شود (۱).

تشخیص: در معاینه بالینی بر روی علائم حیاتی، درگیری تنفسی، CNS و قلبی - عروقی تمرکز شود. شدت علائم با میزان تماس رابطه دارد. از سطح خونی سیانید برای تایید تشخیص و پاسخ به درمان استفاده می شود. سطح توکسیک آن بالای $0.5 \mu\text{g/ml}$ و سطح کشنده آن بالای $2.5 \mu\text{g/ml}$ است که در این سطح کوما و ضعف تنفسی و مرگ رخ می دهد (۱،۴). اشباع اکسیژن شریانی نرمال است. پالس اکسیمتری در موارد استنشاق دود (مسمومیت ترکیبی با Co و سیانید) و بعد از تجویز آنتی دوت سیانید قابل اعتماد نمی باشد. اسیدوز متابولیک شدید یک راهنمای تشخیصی است. غلظت نرمال لاکتات پلاسما کمتر یا مساوی 1 meq/L می باشد. زمانی که این سطح به بیش از 2 meq/L برسد اسیدوز لاکتیک ایجاد می شود. در شرایط استنشاق دود، سطح پلاسمایی لاکتات بهترین معیار حضور و شدت مسمومیت با سیانید است و سطح لاکتات پلاسما بالای 10 meq/L با سطح توکسیک سیانید تناسب دارد. وجود سطح لاکتات پلاسما بالای 10 meq/L در قربانیان استنشاق دود بدون سوختگی شدید یا سطح بالای 8 meq/L در بیماران با تماس خالص سیانید، شاخصهای حساس و اختصاصی این مسمومیت هستند. در این شرایط سطح COHb نرمال است. فشار اکسیژن شریانی نرمال است. افزایش فشار اکسیژن وریدی داریم بطوری که افزایش فشار نسبی اکسیژن وریدهای محیطی ($< 40 \text{ mmHg}$) و افزایش درصد اشباع اکسیژن وریدهای محیطی ($< 70\%$) مشاهده می شود. همچنین کم شدن اختلاف

نرمال بین درصد اشباع اکسیژن شریانی و درصد اشباع اکسیژن شریان ریوی یا ورید مرکزی دیده می‌شود. درصد اشباع اکسیژن ورید مرکزی در حالت نرمال ۷۰٪ است. به هر حال درصد اشباع اکسیژن وریدی مخلوط کمتر از ۹۰٪، رد کننده سمیت حاد سیانید نمی‌باشد (۱،۷). پس در شرایط هیپوتانسیون، هیپرونتیلیسیون، سابقه تماس، شروع سریع علائم، اسیدوز لاکتیک با آنیون گپ بالا و فقدان هیپوکسی باید به مسمومیت با سیانید شک کرد (۷). در حضور ادم ریه CXR انجام شود.

یک سیستم درجه بندی بالینی در استنشاق دود براساس یافته های بالینی وجود دارد (درجه ۱-۱۰):

۱- خشونت صدا (۱ امتیاز)

۲- استریدور (۱ امتیاز)

۳- خطوط کربنی (۱ امتیاز)

۴- دوده در راه هوایی (۱ امتیاز)

۵- موهای سوخته بینی (۱ امتیاز)

۶- سوختگی صورت (۱ امتیاز)

۷- یافته های غیر طبیعی سمع قفسه سینه (۱ امتیاز)

۸- تغییر سطح هوشیاری (۱ امتیاز)

۹- CXR غیر طبیعی (۲ امتیاز)

این امتیازبندی پیشگویی کننده پیامد کشنده بعد از استنشاق دود در یک فضای بسته آتش گرفته می‌باشد. همچنین قوی ترین عامل پیشگویی کننده سطح سیانید و CoHb اندازه گیری شده می‌باشد (۱).

تشخیص های افتراقی: می‌توان به مسمومیت با سولفید هیدروژن و سدیم آزید اشاره کرد که این دو نیز مهار کننده سیتوکروم اکسیداز هستند. گرچه نیتريت سدیم ممکن است در درمان مسمومیت با سولفید هیدروژن کارایی داشته باشد ولی در درمان مسمومیت با سدیم آزید بی اثر است (۱). سایر تشخیص افتراقی ها شامل داروهای ایجاد کننده متهموگلوبینمی، مسمومیت با آهن، متانول، مت فورمین، مونواکسید کربن، سالیسیلات، استریکنین، آرسین، فسفین و ترکیبات ایجاد کننده تشنج (محرک ها، تنوفیلین، کافور) هستند (۷).

درمان:

۱- **اقدامات حمایتی:** افرادی که فقط بی قراری، اضطراب و هیپرونتیلیسیون دارند نیاز به درمان با آنتی دوت ندارند. به این افراد اکسیژن ۱۰۰ درصد تجویز شود و به مدت چند ساعت از نظر بالینی تحت

نظر باشند. فرد نجات دهنده باید حین ورود به محل از فیلترهای تنفسی مخصوص استفاده کند. تنفس دهان به دهان ممنوع است. اقدامات پیش بیمارستانی شامل تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد، حداقل یک رگ بزرگ گرفته شود و در صورت وجود شوک، با احتمال اسیدوز متابولیک، بی کربنات سدیم تجویز شود، آلودگی زدایی پوست و چشم، تجویز آنتی آریتمی‌ها و ضد تشنج‌های استاندارد در صورت لزوم و تجویز آمیل نیتريت استنشاقی انجام شود. پرل (Pearl) آمیل نیتريت در یک گاز شکسته شود و نزدیک بینی و دهان فردی که تنفس خود بخودی دارد قرار داده شود یا می‌توان آنرا به داخل ماسک صورت یا داخل آمبویگ تخلیه کرد. باید بمدت ۳۰ ثانیه استنشاق انجام و هر ۴-۳ دقیقه مجدداً این کار تکرار شود (۱،۲۵). درمان با آمیل نیتريت و اکسیژن به تنهایی در درمان سیانید هیدروژن کفایت می‌کند. بیمارانی که با سطح بالای سیانید بدن‌بال اقدامات حیاتی و تجویز آنتی دوت زنده می‌مانند بزودی از کوما خارج و هوشیار می‌شوند و بهبود اسیدوز متابولیک سریعتر خواهند داشت. اکسیژن نرموباریک (NBO) با آنتی دوت سیانید اثر سیزرژیک دارد. HBO ممکن است در بیمارانی که به درمان حمایتی و آنتی دوت پاسخ نمی‌دهند، موثر واقع شود. همچنین در بیماران با استنشاق دود و مسمومیت شدید و جدی Co با شک به مسمومیت با سیانید، HBO موثر خواهد بود.

۲- آلودگی زدایی: خروج لباس‌های آلوده و آلودگی زدایی چشم و پوست انجام شود. ایپکاک کنتراندیکه است. لاواژ معده تا ۳۰ دقیقه بعد از خوردن نمک‌های سیانید ممکنست مفید باشد. دادن تک دز AC در بیمارانی که نمک سیانید خورده اند (1 g/kg) ممکن است موثر باشد (۱). البته بیمار باید هوشیار باشد و تا یک ساعت بعد از خوردن مراجعه کرده باشد (۲۵). هر یک گرم شارکول می‌تواند ۳۵ میلی گرم سیانید را جذب کند (۳،۴).

۳- آنتی دوت: درمان ترکیبی آنتی دوت موثرتر از درمان تنها با یک نوع آنتی دوت است. بعد از گرفتن رگ، آمیل نیتريت استنشاقی قطع و نیتريت سدیم وریدی تجویز شود:

Amp. Sodium Nitrite 3% 10 cc (300 mg) + 50-100 cc D5%W IV : بالغین

Infusion over 5 min

بچه‌ها : 0.12-0.33 cc/kg

این دارو وازودیلاتور است و ایجاد هیپوتانسیون می‌کند که با کند کردن سرعت تجویز اولیه دارو می‌توان از ایجاد آن جلوگیری کرد. از عوارض دیگر آن القا افزایش سطح متهموگلوبین است چون متهموگلوبین نسبت به سیتوکروم اکسیداز میل ترکیبی بیشتری برای سیانید دارد، گرچه این فرضیه هنوز

زیر سوال است. این عارضه در بیمارانی دیده می‌شود که مقادیر بیش از حد دارو دریافت کرده‌اند (۱،۲۵). سطح متهموگلوبین باید پایش شود خصوصاً در افرادی که دزهای متعدد دارو دریافت کرده‌اند و از القاء سطح بیشتر از ۴۰٪-۳۰٪ باید اجتناب شود. کفایت درمان با پاسخ بالینی مشخص می‌شود (۱). در بچه‌ها بعثت خطر ایجاد مرگ ناشی از متهموگلوبینمی باید درمان با نیتريت سدیم بر اساس سطح هموگلوبین تعدیل شود. سطح متهموگلوبین باید کمتر از ۳۰٪ نگه داشته شود. دز آن در سطح هموگلوبین 0.19 cc/kg ، vgr/dl است که با افزایش هر واحد هموگلوبین دز آن 0.3 cc/kg افزایش می‌یابد، بطوریکه در هموگلوبین 14 gr/dl ، دز آن به 0.39 cc/kg می‌رسد (۲۵). سپس به دنبال قطع آن، تیوسولفات سدیم بصورت وریدی تجویز می‌شود:

Amp. Sodium Thiosulfate 25% 50 cc (12.5 gr) IV : بالغین

1.65 cc/kg : بچه‌ها

اگر با وجود تجویز آن علائم فرد کماکان مقاوم به درمان باشد می‌توان نصف دز آن را دوباره تکرار کرد (۱،۲۵). در مسمومیت با سیانید پتاسیم خوراکی می‌توان این دارو را بصورت انفوزیون وریدی یک گرم در ساعت در مدت ۲۴ ساعت تجویز کرد (۱).

اگر پاسخ بالینی کافی نباشد می‌توان دز دوم نیتريت سدیم و تیوسولفات سدیم را به میزان نصف دز اولیه و نیمساعت بعد از دز اولیه تجویز کرد. در مسمومیت با ترکیبات نیتريل ممکن است نیاز به دزهای متعدد آنتی دوت باشد که در این شرایط می‌توان از تیوسولفات سدیم به تنهایی برای رسیدن به یک پاسخ بالینی رضایت بخش استفاده کرد چون مسمومیت با آن خیلی کم است. سایر آنتی دوت‌ها شامل موارد زیر هستند:

۱- هیدروکسی کوبالامین (cyanokit): در شرایطی که تشخیص قطعی نباشد و یا امکان متهموگلوبینمی وجود داشته باشد همراه با تیوسولفات سدیم تجویز می‌شود.

۲- دی کوبالت- اتیلن دیامین تترا استیک - اسید (kelocyanor)

۳- 4-DMAP (دی متیل آمینوفنل) که همراه با تیوسولفات سدیم تجویز می‌شود.

در شرایط **استنشاق دود**، بین سطح سرمی سیانید و COHb تناسب وجود دارد. در این شرایط اگر فرد قبل از رسیدن به بیمارستان بهبودی کامل پیدا کند به جز اکسیژن نیاز به درمان با آنتی دوت ندارند. در افراد علامت دار، اگر هیدروکسی کوبالامین در دسترس نباشد میتوان ابتدا از اکسیژن ۱۰٪ و تیوسولفات سدیم بهره برد. HBO در درمان مسمومیت با سیانید و CO بطور همزمان کاربرد دارد. تا زمانی که

بیمار در محفظه HBO باشد بعلت القاء متهموگلوبینی نباید نیتريت سدیم دریافت کند. زمانی که HBO در دسترس نباشد می‌توان نیتريت سدیم تجویز کرد. در این شرایط، هیپوتانسیون منعی برای تجویز نیتريت سدیم نیست ولی در بیماران با افزایش سطح COHb تجویز آن کتراندیکاسیون نسبی دارد زیرا اثر بالقوه برای ایجاد متهموگلوبینمی دارد و باعث کاهش ظرفیت حمل اکسیژن می‌شود (۱، ۲۵).

در شرایط استنشاق دود، مسمومیت با نیتريل آلیفاتیک و نمک سیانید، هیدروکسی کوبالامین ممکن است آنتی دوت انتخابی باشد. هیدروکسی کوبالامین شروع اثر سریعتری نسبت به تیوسولفات سدیم دارد، متهموگلوبینی ایجاد نمی‌کند، باعث هیپوتانسیون نمی‌شود و ایمن تر از نیتريت ها می‌باشد. همچنین در کاهش سطح سیانید خون در سیگارهای قهار موثر بوده است. عوارض آن تغییر رنگ گذرای قهوه ای- قرمز رنگ ادرار، پوست، غشا مخاطی و اسکلرا است. در مسمومیت های شدیدتر می‌توان از ترکیب آن همراه با تیوسولفات سدیم استفاده کرد. این دارو در آزمایشات AST، Cr، Total Bil، Mg و Serum Iron می‌تواند تداخل ایجاد کند (۱). دز آن ۵ گرم یا میزان ۷۰ mg/kg است که در مدت بیش از ۳۰ دقیقه تجویز می‌شود (۲۵).

۴- دفع: همودیالیز در نارسایی کلیه ناشی از رابدومیولیز کاربرد دارد. هموپیروزیون جایی در درمان مسمومیت حاد سیانید ندارد (۱).

ترخیص: بیماران بدون علامت باید ۶-۴ ساعت تحت نظر گرفته شوند. در صورت تماس با نیتريل، یک دوره طولانی تر تحت نظر گرفته شوند. افراد با علائم شدید و جدی (تشنج، کوما، شوک، اسیدوز متابولیک، آریتمی، هیپوونتیلاسیون، تغییرات ایسکمی در ECG) و افرادی که آنتی دوت دریافت می‌کند باید در ICU بستری شوند. مدت زمان بستری در ICU حداقل ۲۴ ساعت یا تا بهبود کامل همه علائم می‌باشد. پیگیری سرپایی بیماران در یک دوره چند هفته ای انجام شود. ارگانهای افراد مسموم با سیانید که مرگ مغزی شده اند بدون ایجاد سیانید در فرد گیرنده، به خوبی می‌توانند پیوند شوند. در صورت ایجاد مرگ مغزی می‌توان از این افراد بعنوان دهنده پیوند در شرایط زیر استفاده کرد:

۱- شواهد بالینی و آزمایشگاهی مرگ مغزی واقعی را تایید کنند یعنی ضعف یا کاهش فعالیت CNS نباید ربطی به حضور مداوم سم داشته باشد.

۲- ارگان پیوندی، آسیب جبران ناپذیر نداشته باشد و محل تجمع سم نباشد (۱).

سدیم آزید (Sodium Azide)

یک ماده جامد بلوری رنگ یا سفید رنگ است که حلالیت آن در آب بالا می باشد و بعنوان یک ماده نگهدارنده در مصارف مایعات آزمایشگاهی و بیولوژیک کاربرد دارد. در کیسه های هوای اتومبیل بعنوان گاز ژنراتور کاربرد دارد ولی باعث ایجاد مسمومیت نمی شود. همچنین بعنوان یک علف کش و حشره کش کاربرد دارد. در تولید شراب، آبجو ژاپنی و لاستیک کاربرد دارد. بیشترین مسمومیت با آن ناشی از مصرف خوراکی می باشد چون محلولهای آن در آزمایشگاه بی رنگ، بی بو و بی مزه هستند. تماس استنشاقی، پوستی و تزریق وریدی بدنبال آلودگی همودیالیز ناشی از آن گزارش شده است. تماس پوستی کشنده بدنبال تماس با آزید فلزی در حین انفجار باعث ایجاد سوختگی ۴۵٪ می شود. بعضی از بیمارانی که تحت همودیالیز بودند از طریق وریدی دچار مسمومیت شدند که به دنبال آن دچار سردرد، هیپوتانسیون، تهوع و استفراغ، سنکوپ و اختلال دید شده بودند که علت آن آلودگی فیلترها با سدیم آزید گزارش شده بود. شایعترین روش تماس خوراکی است. مرگ و میر با مصرف بیش از ۷۰۰ mg آزید (۱۳-۱۰ mg/kg) ایجاد می شود.

دوز ایجاد کننده مسمومیت بدون کشندگی ۱۵۰-۰/۳ mg/kg (۲-۰/۰۰۴) می باشد. بعد از مصرف سریعاً از راه سیستم گوارشی و تنفسی جذب می شود. متابولیسم آن کبدی است و از راه ادرار دفع می شود.

مسمومیت بالینی: شایعترین علامت بالینی آن هیپوتانسیون است. مدت زمان بین شروع تماس تا ایجاد هیپوتانسیون پیشگوئی کننده میزان بقاء است. اگر هیپوتانسیون چند دقیقه تا یکساعت بعد از تماس ایجاد شود خوش خیم است ولی در صورت ایجاد آن بعد از یکساعت و بصورت تاخیری، علامت آشکار مرگ است. سایر علائم شامل سردرد، تهوع و استفراغ، اسهال، سرگیجه، از بین رفتن بینایی تمپورال، تپش قلب، تنگی نفس، کاهش سطح هوشیاری موقتی، کاهش آگاهی، تشنج، کوما، هیپوترمی، دیس ریتمی، سیانوز، تاکی پنه، ادم ریوی غیرقلبی، ARDS، اسیدوز متابولیک، الیگوری و ایست قلبی- تنفسی می باشند. علت هیپوتانسیون ناشی از دیلاتاسیون عروق محیطی است. سدیم آزید آنزیم های در برگیرنده هم مثل کاتالاز، اکسیداز، سیتوکروم اکسیداز را مهار می کند اما کشندگی آن ممکن است بعلا افزایش تحریکات عصبی در CNS باشد که یا ناشی از ترکیبات خودش است و یا ناشی از آزاد شدن اکسید نیتریک می باشد. در موارد نادر ممکنست کاردیومیوپاتی و سکتة قلبی ایجاد شود. احتمال ایجاد VT وجود دارد.

تشخیص: مشخصه مسمومیت، ایجاد هیپوتانسیون شدید است که به درمانهای معمول پاسخ نمی دهد. پس تشخیص براساس یافته های بالینی است چون ارزیابی سطح خونی آن به آسانی امکان پذیر نیست. در خون بعد از مرگ افراد، سیانید هم مشاهده شده است که علت آن نامعلوم می باشد.

درمان: هیپوتانسیون شدید ممکن است به مایع درمانی و وازوپرسور پاسخ ندهد. در صورت ایجاد تشنج بعد از سدیم آزید، فنوباریتال باید برای بیمارانی که به سایر درمانهای ضد تشنج پاسخ نمی دهند باید تجویز شود. هیچ آنتی دوت خاصی برای مسمومیت با سدیم آزید وجود ندارد. هیدروکسی کوبالامین احتمالاً باعث می شود تا سدیم آزید اثر مهاری کمتری روی سیتوکروم-C اکسیداز اعمال کند. اگر در دسترس باشد می توان آن را در مسمومیت های تهدید کننده حیات تجویز کرد. نشان داده شده است که هیدروکسی کوبالامین برای بازگشت هیپوتانسیون شدید ناشی از مسمومیت با سیانید موثر است (۱).

هیدروژن سولفات (H₂S)

گازی بی رنگ و قابل اشتعال است که در صنایع روغن، آسفالت، بنزین، کاغذ، تصفیه یا محصولات طبیعی ارگانیک چون کود و بخارات فاضلاب یافت می شود که از علل شایع تماس های استنشاقی مرگبار است. مسمومیت با این گاز غیرمعمول است. این گاز بوی تخم مرغ گندیده می دهد. جذب آن از راه استنشاقی سریعاً ایجاد می شود و به سایر بافتهای بدن منتشر می شود. عامل ایجاد آسفیکسی شیمیایی و یک محرک شدید پوستی، تنفسی و چشمی نیز می باشد. مکانیسم مسمومیت با آن شبیه سیانید است با این تفاوت که اتصال آن به مهار سیتوکروم اکسیداز بطور خودبخودی قابل برگشت است. اگر فردی بیهوش در یک فضای بسته پیدا شود و بوی تخم مرغ گندیده بدهد باید به این مسمومیت شک کرد. میزان مسمومیت به میزان دز سم بستگی دارد :

0.02-0.15 PPM	آستانه بویایی
20-30 PPM	بوی تند و شدید
50-100 PPM	تحریک خفیف مخاطی
100-150 PPM	ضعف بویایی
200-300 PPM	آسیب حاد ریوی
> 500 PPM	اثرات سیستمیک
> 700 PPM	ایست قلبی - ریوی

مسمومیت بالینی: ارگانهای هدفی که در ابتدا تحت تاثیر قرار می گیرند سیستم CNS و تنفسی هستند. با کشیدن چند تنفس در غلظت های بالا، سریعاً کاهش هوشیاری، تشنج و مرگ اتفاق می افتد. اثرات نورولوژیک شایع و ناشی از هیپوکسی می باشند. اگر فرد سریعاً از محیط خارج شود علائم نورولوژیک بطور کامل و سریع بهبود می یابند. در غیراینصورت سکل نورولوژیک همچون نقص حافظه، دلیریوم، دمانس، کاهش قدرت تمایز، ضعف شنوایی گذرا، کاهش دید و آنوسمی ایجاد می شود. اختلال حرکتی بصورت ترمور، آتاکسی و رژیڈیتی عضلانی نیز ایجاد می شود. در CT اسکن بیمار در گیری ماده سفید زیر کورتکس و گلوبوس پالیدوس دیده می شود. در تماس های خیلی زیاد تخریب قرنیه و ادم ریه بصورت تاخیری نیز ایجاد می شود.

تشخیص: بر اساس شرح حال، تظاهرات بالینی و تست های تشخیصی است. بوی تخم مرغ گندیده و تیره شدن نقره جات سرنخ تشخیصی هستند. اسیدوز لاکتیک، اشباع طبیعی اکسیژن شریانی در غیاب

نارسایی حاد ریوی و بالا بودن اکسیژن مخلوط وریدی ایجاد می‌شود. غلظت های سولفید خون بیشتر از 0.05 mg/L غیرطبیعی است .

درمان: اساس درمان حمایتی است که شامل خروج از منطقه تماس، تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد، آلودگی زدایی چشمی و پوستی است. درمان اسیدوز و هیپوتانسیون در بیمارستان انجام شود. اکثر علائم با این درمانها بهبود می یابند. البته آنتی دوت هایی چون ترکیبات نیتريت و تیوسولفات باید مد نظر باشند. در این مسمومیت ارجحیت HBO به اکسیژن اثبات نشده است. با اینحال در بیماران بدحال بعلت خطر سکل تاخیری درمان با نیتريت سدیم و HBO باید مدنظر باشد(۱،۳).

هیدروکربن ها و مواد فرار (Hydrocarbons & Volatile Substances)

روش مسمومیت : خوراکی، استنشاقی، پوستی

طبقه بندی: هیدروکربن ها گروه گوناگونی از ترکیبات آلی هستند که عمدتاً شامل اتم های کربن و هیدروژن می باشند که در گروههای آلیفاتیک (Aliphatic) و آروماتیک (Aromatic) با زنجیره حلقوی قرار می گیرند. گاهی اوقات این مایعات فرار به علت اثرات نشنگی آسان، مورد سوء استفاده قرار می گیرند. بیشتر هیدروکربن ها از تقطیر نفت خام بدست می آیند که عمدتاً ترکیبی از هیدروکربن ها با طول زنجیرهای متفاوت می باشند. بنزین (Gasoline) تقریباً شامل ۸۰ درصد هیدروکربن های آلیفاتیک اشباع شده و اشباع نشده با طول زنجیرهای C_4-C_{10} و ۲۰ درصد هیدروکربن های آروماتیک می باشد.

الف- ترکیبات آلیفاتیک : شامل ترکیبات زنجیره کوتاه (متان، پروپان، بوتان که همگی گازند)، زنجیره بلند (مانند انواع واکس که جامدند) و زنجیره متوسط (همگی مایع اند) می باشند. طول زنجیره شاخه های آن تعیین کننده حالت هیدروکربن در دمای اتاق می باشد (۷).

این ترکیبات شامل موارد زیر هستند :

بنزین (سوخت ماشین)، نفت سفید (سوخت چراغ)، روغن معدنی (جلا دهنده مبلمان)، بنزین سنگین (سوخت چراغ)، سوخت دیزل (سوخت ماشین)، n-هگزان (پلاستیک و لاستیک)، متان، بوتان، پروپان (سوخت)، سقر درخت کاج (حلال، پاک کننده رنگ)، پارافین مایع (مسهل)، ژل نفت خام (لوسیون های پوست)، خمیر پارافین (استفاده صنعتی، شمع) (۳،۲۵)

بیشترین موارد مسمومیت با هیدروکربن ها در مورد زنجیره متوسط دیده می شود. مسمومیت دستگاه تنفسی ناشی از آسپیراسیون شایعترین عارضه مصرف خوراکی هیدروکربن های با زنجیره خطی است. فرآورده های چوب (مانند سقر و روغن) که از درخت کاج استخراج می شوند عمدتاً حاوی مشتقات هیدروکربن می باشند. جذب گوارشی فرآورده های چوب بیشتر از فرآورده های آلیفاتیک است که موجب افزایش خطر تضعیف CNS می گردد (۷).

ب- ترکیبات آروماتیک (مانند بنزن) و هالوژنه (آلیفاتیک ها به همراه حداقل یک جانشین هالوژنه): به طور گسترده به عنوان حلال های صنعتی به کار می روند. ترکیبات آروماتیک شامل بنزن (مواد شیمیایی و بنزین)، تولوئن (رنگ آکرلیک، پلاستیک، چسب هواپیما) و گزیلن (حلال، پاک کننده ها) هستند.

ترکیبات هالوژنه شامل تتراکلریدکربن (حلال، سردکن، سوخت آئروسول)، کلروفرم (حلال، واسطه شیمیایی)، متیلن کلرید (پاک کننده رنگ و لاک و گریس، رنگ آئروسول)، تری کلرواتیلن و تری کلرواتان (پاک کننده گریس و لکه ها، مایع ماشین تحریر)، تتراکلرواتیلن (ماده پاک کننده خشک، پاک کننده گریس) می باشند. مسمومیت با آنها به طور روتین از راه استنشاقی صورت می گیرد (۳،۲۵). علاوه بر اثرات قوی بر روی CNS مسمومیت اختصاصی قلبی، کبدی، کلیوی و خونی در مسمومیت با آنها دیده می شود. در بعضی از این مواد به افزودنی هایی مانند سرب در داخل بنزین نیز باید توجه داشت (۷).

شاخص ها : پتانسیل مسمومیت کنندگی هیدروکربن ها به ویژگی های فیزیکی (سرعت تبخیر، ویسکوزیته و کشش سطحی)، ویژگی های شیمیایی (آلیفاتیک، آروماتیک، هالوژنه)، حضور افزودنی ها (حشره کش یا فلزات سنگین)، روش مسمومیت، غلظت و دوز بستگی دارد. ویسکوزیته که با واحد (Saybolt Universal Seconds) SUS اندازه گیری می شود به مقاومت در برابر جریان تعریف شده است. موادی که ویسکوزیته آنها کمتر از ۶۰ SUS هستند (بنزین، سقر کاج، نفت و هیدروکربن های آروماتیک و هالوژنه) خطر بیشتری برای آسپیراسیون نسبت به آنهایی که بیشتر از ۱۰۰ SUS (دیزل، گریس، روغن معدنی، پارافین، ژله نفت) هستند، دارند. کاهش کشش سطحی نیز خطر آسپیراسیون را افزایش می دهد. استنشاق موادی که فرارند (مانند هیدروکربن های آروماتیک، هالوژنه، بنزین) موجب جذب سیستمیک شده و خطر مسمومیت شدید را افزایش می دهد. ترکیباتی که سرعت تبخیر بالایی دارند دارای ویسکوزیته و کشش سطحی پایین هستند (۲۵).

مسمومیت بالینی :

- **دستگاه تنفس :** عوارض تنفسی بویژه آسپیراسیون، شایعترین اثرات جانبی مسمومیت با هیدروکربن است. هیدروکربن های آلیفاتیک دارای جذب گوارشی محدودی هستند. معمولاً مسمومیت در اثر آسپیراسیون ترکیبات با ویسکوزیته پایین یا استنشاق (با جذب سیستمیک) ترکیبات با ویسکوزیته بالا ایجاد می شود (۷). علائم تا ۳۰ دقیقه بعد از خوردن ایجاد و در عرض ۷-۵ روز برطرف می شوند (۳). اگرچه مسمومیت خوراکی با هیدروکربن های آروماتیک یا هالوژنه ممکن است موجب آسپیراسیون گردد ولی جذب گوارشی آنها بیشتر است. از این رو مسمومیت CNS و دیگر موارد سیستمیک که به دنبال جذب گوارشی حاصل می گردد، بعد از مسمومیت خوراکی با هیدروکربن های مذکور بیشتر است. ترکیبات با ویسکوزیته بالا مانند لوبریکانت ها، روغن معدنی و تار (tar) به راحتی آسپیره نمی شوند و بعد از مسمومیت خوراکی اثرات سمی کمتری دارند. البته گاهی آسپیراسیون اتفاق می افتد

که موجب پنومونی لیپوئید (Lipoid) می‌گردد که موارد مرگ در اثر این پنومونی گزارش شده است. خطر و درجه آسیب‌رسانی به حجم ماده خورده شده بستگی ندارد. مسمومیت تنفسی در اثر جذب گوارشی حاصل نمی‌شود بلکه از آسیب‌رسانی مستقیم هیدروکربن به داخل دستگاه تنفسی ایجاد می‌شود. این روند زمانی صورت می‌گیرد که هیدروکربن از هیپوفارنکس به داخل راه هوایی وارد می‌شود. شواهدی مبنی بر وجود بازگشت هیدروکربن از معده به داخل راه هوایی وجود ندارد البته استفرغ خود بخودی خطر آسیب‌رسانی را کاهش نمی‌دهد. مسمومیت تنفسی که به صورت پنومونیت حاد دو طرفه بروز می‌کند در اثر استنشاق هیدروکربن آلیفاتیک ائرولیزه مانند بنزین (Gasoline) و یا نفت سفید (Kerosene) و یا ترکیبات فلور دار حاصل می‌گردد. آسیب‌رسانی هیدروکربن با آسیب مستقیم به بافت ریوی و تغییر عملکرد سورفاکتانت موجب پنومونیت شیمیایی می‌شود. آسیب غشای آئولر و مویرگی موجب افزایش نفوذ پذیری عروقی مداوم می‌گردد. بسته شدن زودرس راه هوایی دیستال و کولاپس آئولر موجب برونکواسپاسم بالینی و بر هم خوردن نسبت ونتیلیسیون به پرفیوژن (ventilation/perfusion mismatch) می‌شود. هیپوکسی (در اثر پنومونیت) و یا مسمومیت مستقیم CNS (در اثر جذب ریوی هیدروکربن فرار) علت بروز تظاهرات CNS در مسمومیت خوراکی با هیدروکربن آلیفاتیک که جذب گوارشی ضعیفی دارند، می‌باشد. گاهی پنوماتوسل، پنوموتوراکس و یا پنومومدیاستینوم در همراهی با آسیب‌رسانی دیده می‌شود. عوارض دیگر ریوی شامل ایجاد عفونت باکتریال، ARDS و مرگ می‌باشند. اختلال عملکرد طولانی مدت ریوی ممکن است ایجاد شود. تظاهرات بالینی آسیب‌رسانی ریوی تقریباً بلافاصله بعد از مسمومیت خوراکی ایجاد می‌شود. اثرات اولیه در اثر التهاب تراکتوبرونکیال و موکوس دهانی ایجاد می‌شود. این علائم شامل سرفه، خفگی، وقفه تنفسی، تنگی نفس و سوزش دهان می‌باشند. در بیمارانی که این علائم را دارند باید به آسیب‌رسانی فکر کرد مگر خلاف آن ثابت شود. در معاینه بالینی تنفس به همراه ناله، تورفتگی دنده، تاکی پنه، تاکی کاردی و سیانوز دیده می‌شود. بوی شیرینی ممکن است در مسمومیت با هیدروکربن‌های هالوژنه خاص مانند کلروفرم و تری کلرواتیلن اتفاق افتد در حالی که بوی نفت، نشانه مسمومیت با گازوئیل و یا مشتقات دیگر نفت است. افزایش دمای ۳۸ درجه و یا بیشتر شایع است و ممکن است به عنوان تظاهر اولیه و یا با تاخیر ۶ تا ۸ ساعت بروز کند. در سمع ریه ممکن است صدای ریوی طبیعی و با ویز و کاهش صدا یا عدم صدا شنیده شود. آنالیز ABG نشان دهنده افزایش گرادیان اکسیژن آئولار-شریانی و هیپوکسمی واقعی می‌باشد. معمولاً ایجاد پنومونیت نکروزان و ادم خونریزی دهنده ریوی در طول چند ساعت بعد

از آسپیراسیون شدید بروز می‌کند. بیشتر موارد مرگ ناشی از این عوارض در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اتفاق می‌افتد. در مواردی که آسیب با شدت کمتر وجود دارد معمولاً علائم در مدت ۲ تا ۵ روز برطرف می‌شود به جز در پنومونی لیوئید و پنوماتوسل که علائم آنها تا هفته‌ها و ماه‌ها باقی می‌ماند. اگرچه بیشتر بیمارانی که آسپیراسیون شدید دارند یافته‌های رادیوگرافی آنها غیر طبیعی است ولی دوره زمانی تغییرات رادیوگرافی متغیر است و با معاینه بالینی ارتباط ضعیفی دارد. تغییرات رادیوگرافی ممکن است به سرعت در مدت ۳۰ دقیقه بعد از مسمومیت ایجاد شود اما امکان دارد رادیوگرافی بیمار علامت دار به طور گمراه کننده طبیعی باشد. معمولاً تغییرات رادیوگرافی در مدت ۲ تا ۶ ساعت بروز می‌کند و اگر قرار است که این تغییرات بروز کند تا مدت ۱۸ تا ۲۴ ساعت دیده می‌شود. انفیلتراسیون در لوب‌های وابسته دیده می‌شود. درگیری چند لوب و طرف راست شایع تر است.

- دستگاه عصبی مرکزی :

علل درگیری شامل موارد زیر است:

۱- پاسخ توکسیک مستقیم به جذب سیستمیک هیدروکربن

۲- اثر غیر مستقیم هیپوکسی شدید ثانوی به آسپیراسیون

۳- اثر آسفیکسی ساده

جذب سیستمیک از طریق جذب گوارشی، استنشاق فرآورده‌های بسیار فرار حاصل از نفت، نفوذ مستقیم پوستی (معمولاً در اثر تماس طولانی با هیدروکربن‌های کلرینه) به دست می‌آید. جذب گوارشی که موجب مسمومیت CNS می‌شود در مصرف خوراکی هیدروکربن‌های حاوی terpene (سبز کاج) به ویژه در افراد مسن دیده می‌شود. مسمومیت با هیدروکربن‌های فرار بصورت سوء مصرف حلالها (Solvent abuse) ممکن است به صورت عمدی یا سهوی به وقوع بپیوندد. سوء مصرف حلال فرار اغلب در میان نوجوانان و جوانان به ویژه از طبقات اجتماعی-اقتصادی پایین تر دیده می‌شود. بیشتر هیدروکربن‌هایی که بر روی CNS اثر می‌گذارند دارای تمایل طبیعی به بافت عصبی غنی از لیپید هستند که مشابه استنشاق داروهای بیهوش کننده عمل می‌کنند. مسمومیت با هیدروکربن ممکن است با مستی ناشی از اتانول اشتباه شود. شدت تضعیف CNS از سیاهی رفتن چشم، تکلم مختل، آتاکسی، لتارژی یا گیجی، کوما و آپنه متغیر است. این اثرات معمولاً وابسته به دوز می‌باشند. اگرچه هیدروکربن‌ها تضعیف کننده CNS می‌باشند اما آنها اغلب دارای اثرات تحریک کنندگی اولیه مانند نشنگی، سرخوشی و گیجی می‌باشند که موجب هدایت فرد برای سوء مصرف این مواد می‌گردد. بیشتر

تظاهرات تحریک‌کنندگی شدید شامل ترمور، آریتمی و تشنج، منگی (confusion) و سایکوز است. عوارض مزمن CNS در اثر تماس مکرر استنشاقی با هیدروکربن‌ها در محیط‌های کار و یا سوء مصرف حلال ایجاد می‌گردد که شامل سردردهای راجعه، آتاکسی مخیچه‌ای و انسفالوپاتی مزمن، بی‌ثباتی احساسی، تغییرات سطح هوشیاری، اختلال شناختی و اختلال سایکوموتور می‌باشد. این اثرات ممکن است موقت و یا دائمی باشند.

- **دستگاه عصبی محیطی:** مسمومیت با n-هگزان، متیل n-بوتیل کتون و هیدروکربن‌های آلیفاتیک شش کربنه موجب ایجاد پلی‌نورپاتی محیطی می‌گردند. علت این عوارض، دمیالیزاسیون و تخریب نورون می‌باشد. بعد از تماس اولیه، شروع علائم ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها به تأخیر بیفتد. مسمومیت ایجاد شده مربوط به متابولیت ۵،۲ هگزاندیون (2,5-hexanedione) می‌باشد که به وسیله بیوترانسفورماسیون ترکیبات اولیه با واسطه سیتوکروم P450 حاصل می‌شود. این متابولیت نوروتوکسیک بوده و گلو تارآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند که این آنزیم انرژی لازم برای انتقال عصبی را فراهم می‌سازد.

اعصاب بلند و دیستال بیشتر آسیب‌پذیرند که موجب افتادگی مچ دست و پا (wrist & foot drop) همراه با کرختی و پarestزی می‌گردند. انقباض کردن بنزین بدون سرب موجب تابلوی بالینی مشابه می‌شود.

- **دستگاه گوارش:** بیشتر هیدروکربن‌ها به صورت محرک گوارشی عمل کرده و موجب سوزش دهان و گلو، درد شکم، آروغ زدن، تهوع، استفراغ و اسهال می‌شوند. استفراغ که تقریباً در ثلث بیمارانی با مسمومیت با هیدروکربن‌های آلیفاتیک دیده می‌شود دردسرساز می‌باشد زیرا خطر آسیب‌رسانی ریوی را افزایش می‌دهد. آسیب تخریبی گوارشی و پانکراتیت با مصرف خوراکی هیدروکربن‌های کلردار گزارش شده است. کاهش اشتها بطور عمده بوسیله هیدروکربن‌های هالوژنه ایجاد می‌شود (۷،۲۵).

- **دستگاه قلبی-عروقی:** آریتمی‌های کشنده مانند تاکی کاردی و فیبریلاسیون بطنی ممکن است با جذب سیستمیک (گوارشی یا استنشاقی) ترکیبات مختلفی ایجاد شود. آریتمی‌های قلبی بعد از مصرف هیدروکربن‌های هالوژنه و آروماتیک دیده می‌شود (۲۵). مسمومیت با ترکیباتی که بخش غالب آن آلیفاتیک است مانند بنزین و بوتان موجب آریتمی و مرگ ناگهانی می‌شود. مکانیسم مسمومیت، حساس شدن قلب به کاتکولامین‌ها است. آزاد شدن ناگهانی کاتکولامین‌ها در شرایطی مانند فعالیت، ترس و وحشت موجب آریتمی‌های کشنده می‌شود که به این حالت در افراد با سوء مصرف حلال‌ها، مرگ انقباض

کردن ناگهانی (sudden snuffing death) می‌گویند (۳،۷) که ناشی از طولانی شدن QT می‌باشد (۳). از جمله مکانیسم‌های دیگر ایجاد کننده مرگ ناگهانی آسفیکسی، دپرسیون تنفسی و مهار واگ می‌باشند. مصرف کاتکولامین‌های برون‌زا مانند اپی نفرین موجب تشدید بروز آریتمی‌های ناگهانی شده و به جز موارد نیاز در عملیات احیاء نباید از آنها استفاده کرد. کاهش قدرت انقباضی میوکارد، مقاومت عروق محیطی برادی کاردی و بلوک هدایت دهلیزی-بطنی در سوء مصرف حلالهای فرار دیده می‌شود.

- **کبد:** آسیب کبدی در مصرف هیدروکربن‌های هالوژنه به خوبی دیده شده است. مسمومیت با تراکلریدکربن حداقل ۳ سی سی با ایجاد آسیب کشنده کبدی همراه است. کلروفرم (chloroform) و کلرید متیلن (methylene chloride) نیز موجب اختلال عملکرد کبدی می‌شوند. متابولیت‌های رادیکال آزاد این مواد موجب پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند که مسئول آسیب هپاتوسلولار می‌باشند. یافته‌های آسیب شناسی نشان دهنده دژنراسیون حاد چربی در کبد به همراه نکروز مرکز لوبولی هستند. دوره زمانی اختلال کارکرد کبدی به دنبال مسمومیت حاد مشابه استامینوفن است. تست‌های کبدی ممکن در طول ۲۴ ساعت بعد از برخورد با ماده مذکور بالا برود که همراه با آن تندرست کبدی و زردی در مدت ۴۸ تا ۹۶ ساعت اتفاق می‌افتد. تماس مزمن با تراکلریدکربن ممکن است موجب ایجاد سیروز و هپاتوما شود.

- **کلیه‌ها:** سوء مصرف حلال و تماس شغلی با هیدروکربن‌ها ممکن است موجب اختلال در عملکرد کلیوی شود. تماس با هیدروکربن‌های هالوژنه هپاتوتوکسیک مانند تراکلرید کربن، تری کلرواتیلن و پارافین کلردار موجب نارسایی حاد کلیوی می‌شوند. در مسمومیت شدید، گاهی بخشی از هیدروکربن‌های تغییر نیافته آلیفاتیک که از راه ادرار دفع می‌شود موجب ایجاد قطرات هیدروکربن قابل مشاهده در ادرار می‌شود. سیستمیت هموراژیک نیز در مصرف بعضی از انواع هیدروکربن گزارش شده است. اسیدوز توبولر کلیوی ممکن است به بیمارانی که از مواد حاوی تولوئن سوء مصرف دارند، دیده شود. این بیماران دچار اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی، هیپوکالمی و هیپوفسفاتی می‌شوند. پتاسیم ممکن است خیلی کاهش یابد (2 meq/L) که موجب ضعف شدید عضلانی و گاهی کوآدری پارزی می‌گردد. مواردی از رابدومیولیز شدید گزارش شده است. مسمومیت با تولوئن (Toluene) موجب اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی می‌گردد که این روند در اثر تجمع متابولیت‌های اسید هیپوریک و اسید بنزوئیک ایجاد می‌شود (۷). مصرف مزمن آن سندرمی شبیه RTA دیستال ایجاد می‌کند (۴،۸).

- **دستگاه خون** : تماس مزمن با بنزن (آروماتیک) موجب افزایش بروز اختلالات خونی از جمله آنمی آپلاستیک ، لوسمی میلوئید حاد و مولتیپل میلوما می شود. همولیز ناشی از هیدروکربن به دنبال مصرف خوراکی بنزین، نفت سفید (kerozine) ، تراکلرواتیلن و استنشاق mineral spirit دیده می شود. کوآگولوپاتی مصرفی نیز گزارش شده است. در مسمومیت با کلرید متیلن ، تولید مونو اکسیدکربن ممکن است بعد از اتمام مسمومیت نیز ادامه یابد که این روند در نتیجه آزاد شدن آهسته کلرید متیلن از بافت می باشد که قبل از متابولیسم آن صورت گرفته است. علائم قلبی و مغزی ناشی از مسمومیت با کلریدمتیلن در نتیجه اثر تخریبی تولید زیاد مونوکسید کربن می باشد(۷). آنمی و متهموگلوبینمی ایجاد می شود(۲۵).

- **پوست** : تماس پوستی با هیدروکربن ها ممکن است موجب مسمومیت شود. آسیب جدی اغلب در مسمومیت با هیدروکربن های آلفاتیک زنجیره کوتاه، آروماتیک و هالوژنه دیده می شود. این عوامل عمدتاً به عنوان محرک عمل می کنند. از نظر بالینی یافته های پوستی از اریتم موضعی، پاپول و وزیکول تا ضایعات منتشر و درماتیت اکسفولیاتیو متغیر است. بر روی صورت افرادی که به طور مزمن از مواد فرار سوء مصرف می کنند ضایعات huffers rash دیده می شود. یخ زدگی (Frostbite) ممکنست در ناحیه صورت فردی که دچار مسمومیت استنشاقی با مواد فلوردار شده اند، دیده شود. سلولیت و آبسه استریل به دنبال تزریق هیدروکربن حتی در مقادیر کم ممکن است ایجاد شود. در مواردی ، هیدروکربن هایی که به شدت نفوذ کننده هستند ممکن است به پوست نفوذ کرده و موجب مسمومیت سیستمیک شوند. تماس با هیدروکربن های با طول زنجیره بلند و ویسکوزیته زیاد مانند تار، آسفالت و بیتومن (bitumen) موجب سوختگی و هیپرترمی شده و به علت سختی در جدا کردن ، مشکل آفرین هستند(۷).

تشخیص: بر اساس شرح حال و معاینه بالینی، مطالعات پاراکلینیک (پایش قلبی-ریوی، تستهای آزمایشگاهی و گرافی قفسه سینه) داده می شود. در صورت امکان نوع هیدروکربن مشخص شود(۲۵).

درمان :

الف- اقدامات پیش از انتقال به بیمارستان: تمام بیمارانی که دچار مسمومیت با هیدروکربن شده اند نیازمند ارزیابی اورژانسی نیستند. بیمارانی که بدون علامتند و یا به سرعت بعد از مسمومیت بدون علامت می شوند را می توان در منزل تحت نظر گرفت. البته باید مسمومیت تصادفی بوده ، ماده خورده شده کاملاً شناخته شده باشد، ماده خورده شده نباید مسمومیت سیستمیک ایجاد کند و پیگیری بیمار

باید منظم و دقیق باشد. تمام بیمارانی که علامت دارند و به طور عمدی اقدام به مصرف کرده اند را باید برای ارزیابی بیشتر در بیمارستان بستری کرد. بیمارانی که هیدروکربن های با قدرت مسمومیت کنندگی سیستمیک (مانند هیدروکربن آروماتیک، هالوژنه و افزودنی های سمی) مصرف کرده اند، بدون توجه به علامت دار بودن یا علامت نبودن، باید به بیمارستان ارجاع شوند. افرادی که سوء مصرف با مواد فرار و یا مسمومیت با آنها داشته باشند را به علت خطر آریتمی های کشنده باید بلافاصله پایش قلبی و حمایت های پیشرفته در مورد آنها انجام شود.

ب- اقدامات در بخش اورژانس :

۱- اقدامات حمایتی پایه (ABC): پایش قلبی با گرفتن نوار قلب انجام شود. در برخورد با افت سطح هوشیاری، تجویز گلوکز، تیامین و نالوکسان را باید در نظر داشت.

۲- خارج کردن لباس و شستشوی بدن: بهتر است که قبل از انتقال به بیمارستان انجام گیرد. پوشیدن دستکش و روپوش برای انجام موارد ذکر شده الزامی است بویژه مواردی که با مسمومیت ارگانوفسفره همراه باشد.

۳- آلودگی زدایی گوارشی: در بیشتر موارد مسمومیت ناشی از هیدروکربن ها، آلودگی زدایی گوارشی ارزش زیادی ندارد. ضرورت انجام آلودگی زدایی به نوع هیدروکربن و روش مسمومیت با آن بستگی دارد. باید خطر آسپیراسیون همراه انجام آلودگی زدایی گوارشی را با خطر جذب سیستمیک آنها سنجید. در بیشتر موارد، مسمومیت هیدروکربن ها که شامل هیدروکربن های آلیفاتیک می باشند نیازی به آلودگی زدایی گوارشی نمی باشد. این مواد جذب گوارشی ضعیفی دارند و مسمومیت آنها عمدتاً محدود به آسپیراسیون ریوی می باشد. در مسمومیت تصادفی اطفال، حجم ماده مصرفی ۵ سی سی ایجاد مسمومیت می کند. افرادی که با مصرف مقدار زیادی، قصد خودکشی داشته اند دچار استفراغ های مکرر می شوند و معمولاً نیازی به آلودگی زدایی بیشتر نیست. زمانی آلودگی زدایی گوارشی انجام می شود که هیدروکربن خورده شده دارای جذب گوارشی قابل توجه بوده (تا یک ساعت قبل از مراجعه) و موجب مسمومیت سیستمیک واضح شود (مانند تولوئن، کلروفرم، مواد تقطیر شده از چوب و یا مخلوط با افزودنی های سمی مانند ارگانوفسفره).

کلمه ترکیبی CHAMP مواردی را یادآوری می کند که باید آلودگی زدایی گوارشی انجام گیرد :

- کافور (Camphor)

- هیدروکربن های هالوژنه (Halogenated hydrocarbons)

- هالوژن‌های حلقوی (Aromatic hydrocarbons)

- فلزات (Metals)

- آفت کش ها (Pesticides)

در صورت ایجاد استفراغ خودبخودی و یا بیماران بدون علامت، تخلیه معده منع مصرف دارد. در بیمارانی که دچار افت سطح هوشیاری هستند باید راه هوایی را با اینتوباسیون محافظت کرد. اگرچه در بچه‌های زیر ۸ سال فقط در مواردی که لاواژ انجام می‌گیرد باید کاف لوله تراشه باد شود زیرا در اثر باد بودن طولانی، آسیب ایجاد می‌شود. تجویز اپیکاک جهت ایجاد استفراغ، کنترااندیکه است. تجویز ذغال فعال، با وجود اینکه ممکن است بعضی از ترکیبات هیدروکربن را جذب کند، توصیه نمی‌شود زیرا ممکن است موجب افزایش خطر آسپیراسیون شود. استفاده از ذغال فعال فقط در موارد CHAMP باید انجام گیرد. تجویز مسهل جهت سرعت بخشیدن به دفع گوارشی و آلودگی زدایی در مسمومیت با هیدروکربن ارزشی ندارد زیرا بیشتر بیمارانی که دچار مسمومیت با هیدروکربن شده اند دچار اسهال هستند. استفاده از مسهل‌های با پایه و منشاء روغن که در گذشته برای افزایش ویسکوزیته هیدروکربن ها و کاهش خطر آسپیراسیون به کار می‌رفت، کنترااندیکه است زیرا آنها جذب گوارشی را افزایش داده و با خطر بالای پنومونی لیپوئید همراهی دارند (۴،۹،۲۵).

۴- **هیپوتانسیون**: این عارضه را باید با مایع درمانی درمان کرد. بعلت افزایش خطر آریتمی‌های کشنده بویژه در موارد مسمومیت با هیدروکربن‌های هالوژنه و آروماتیک، نباید از کاتکولامین‌ها مانند دوپامین، اپی نفرین و یا نوراپی نفرین استفاده کرد.

۵- **عوارض ریوی**: تجویز اکسیژن و استنشاق آگونیست β_2 در درمان آسپیراسیون ریوی و برونکواسپاسم موثر می‌باشند. بهره‌گیری از فشار مثبت انتهای بازدمی (PEEP) و فشار مثبت راه هوایی بطور پیوسته (CPAP) ممکن است در مواردی نیاز باشند ولی به علت خطر پنوماتوسل و پنوموتوراکس ناشی از باروتروما باید دقت از آنها استفاده کرد. در موارد آسپیراسیون ریوی و هیپوکسمی شدید درمان تهویه با فرکانس بالا (High-frequency get ventilation) یا اکسیژن رسانی از طریق غشاء خارجی (Extracorporeal membrane oxygenation) انجام می‌شود. بعلت سرکوب پاسخ ایمنی سلولی و افزایش خطر سوار شدن عفونت، استفاده از کورتیکواستروئیدها کنترااندیکه است. نقش آنتی بیوتیک‌ها در پروفیلاکسی اثبات نشده است و به جز در مواردی که تخریب پیوسته ریوی و خطر پنومونی باکتریال وجود داشته باشد معمولاً نیازی به تجویز آن نیست (۴،۷).

۶- **آنتی دوت ها :** برای مقابله با اثرات هیدروکربن ها چندین آنتی دوت وجود دارد.

N- استیل سیستئین و اکسیژن هیپرباریک در جلوگیری از آسیب کبدی به دنبال مصرف تراکلریدکربن نقش دارد. استفاده از اکسیژن هیپرباریک در بیماران که دچار مسمومیت واضح با مونوکسیدکربن به دنبال تماس با کلرید متیلن شده اند ممکن است اندیکاسیون داشته باشد. بلوک کننده های گیرنده بتا ممکن است در درمان آریتمی های بدخیم ناشی از هیدروکربن موثر باشند (۱،۷).

۷- **دیس ریتمی:** در اغلب موارد بدنبال مسمومیت با هیدروکربن های هالوژنه دیس ریتمی بطنی ایجاد می شود. ابتدا باید عللی چون هیپوکالمی، هیپوکسی، هیپوتانسیون، اسیدوز و هیپوترمی رد شوند. در صورت حساسیت میوکارد قلب به کاتکول آمین ها بهتر است این داروها تجویز نشوند. درمان شامل پروپرانولول، اسمولول و لیدوکائین است (۴،۲۵).

۸- **درمان آسیب های ناشی از تار و آسفالت :** به علت مشکل در جدا کردن این مواد، درمان آنها به طور اختصاصی انجام می گیرد. سرد کردن سریع با استفاده از آب سرد بسیار با اهمیت است. دبرید کردن پوست تاول زده می تواند به جدا کردن مواد چسبیده کمک می کند. با استفاده از حلال های با منشاء و پایه نفت مانند De-solv-It می توان به جدا کردن این مواد کمک کرد. کرم حاوی پلی اکسی اتیلن مانند polysorbate 80 یا Tween 80، فرآورده های حاوی نفت مثل Neosporin و polysporin نیز موثر هستند.

یافته های آزمایشگاهی :

۱- CXR، ABG: گرفتن این دو مورد به تشخیص آسپیراسیون ریوی و هیپوکسمی کمک می کند.

۲- رادیوگرافی شکمی: به علت رادیوپاک بودن مواد هالوژنه، انجام رادیوگرافی شکم به تشخیص مسمومیت با هیدروکربن های کلردار مانند تراکلریدکربن کمک می کند.

۳- آزمایش های عملکرد کبدی و کلیوی

۴- انجام پالس اکسی متری در افتراق بین اکسی هموگلوبین و کربوکسی هموگلوبین کمک کننده نیست ولی اندازه گیری سطح کربوکسی هموگلوبین برای ارزیابی تولید مونوکسیدکربن درون زا باید انجام گیرد.

۵- اندازه گیری سطح کربوکسی هموگلوبین و متهموگلوبین: در صورت بالا بودن آنها، درمان اولی با اکسیژن و دومی با متیلن بلو انجام می شود.

۶- غربالگری روتین دارو در بررسی هیدروکربن‌ها ضروری نیست ولی در بیمارانی که اقدام به خودکشی کرده‌اند سطح استامینوفن، اتانول، شکاف آنیونی و اسمولالیت‌ها برای ارزیابی عوامل همراه باید اندازه‌گیری شوند.

ترخیص: بیماران با مسمومیت هیدروکربن‌های آلیفاتیک که در زمان ارزیابی علامت دارند و بیمارانی که با مقادیر قابل توجهی از هیدروکربن‌های تولیدکننده مت‌هموگلوبین مسموم شده‌اند را باید بستری کرد. بعد از تحت نظر گرفتن ۶ ساعته، بیماران بدون علامت با عکس رادیوگرافی قفسه سینه نرمال را می‌توان مرخص کرد ولی بعلا احتمال مسمومیت تأخیری بعد از ۱۸ ساعت باید بیمار را از نظر خطر ایجاد عوارض پی‌گیری کرد. در مورد بیمارانی که بدون علامت ولی رادیوگرافی قفسه سینه آنها غیر طبیعی است نیز می‌توان مانند مورد قبلی عمل کرد به شرط آنکه امکان پی‌گیری دقیق فراهم باشد. بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند تا ۲۴ ساعت چنین افرادی را در بیمارستان تحت نظر بگیرند. بیمارانی که دچار مسمومیت با هیدروکربن‌هایی شده‌اند که دارای توانایی ایجاد عوارض تأخیری (مانند مسمومیت کبدی ناشی از هیدروکربن‌های هالوژنه) و دارای افزودنی‌های سمی (مانند ارگانوفسفره و ترکیبات فلزی ارگانیک) هستند را نیز باید بستری کرد. تمام بیمارانی که به قصد خودکشی اقدام به مسمومیت کرده‌اند و افرادی که دارای سابقه سوء مصرف حلال‌ها هستند باید ارزیابی روانپزشکی شوند (۷، ۲۵).

مواد سوزاننده (Caustic Agents)

مواد سوزاننده موادی هستند که باعث آسیب بافتی و عملکردی در بافتهای در معرض تماس می شوند. معمولاً بچه ها بصورت غیر عمدی در تماس با مصارف خانگی دچار مسمومیت می شوند در حالی که بالغین بصورت عمدی یا غیر عمدی در مصارف خانگی یا صنعتی گرفتار می شوند. گرچه ۳۹ درصد بستری های بیمارستانی بعلت خوردن مواد سوزاننده است ولی ۸۱ درصد بالغین معمولاً به درمان نیاز پیدا می کنند (۳).

روش مسمومیت: خوراکی، جلدی، چشمی، استنشاقی

طبقه بندی و فرآورده های رایج :

بازها:

- هیدروکسید سدیم : مواد شیمیایی صنعتی، قرص های مورد استفاده برای تست های بالینی، پاک کننده اجاق و درن ها

- هیدروکسید پتاسیم : باتری، پاک کننده درن ها

- هیدروکسید کلسیم : چسب

- هیدروکسید آمونیوم : پاک کننده های توالت و شیشه، لایه بردارهای پوست، صاف کننده مو، کودها

- هیدروکسید لیتیم : باتری، صنعت عکاسی

- سدیم تری پلی فسفات : دترجنت ها

- هیپوکلریت سدیم : سفیدکننده ها

اسیدها:

- اسید سولفوریک : باتری اتومبیل، پاک کننده درن ها، انفجارها، کودها

- اسید استیک : چاپ و عکاسی، ضد عفونی کننده ها، خنثی کننده مو

- اسید هیدروکلریک : پاک کننده ها، پاک کننده فلزات، محصولات شیمیایی

- اسید هیدروفلوریک : پاک کننده زنگ فلزات، صنایع مواد نفتی، پاک کننده جواهرات، قلم زنی شیشه

- اسید فرمیک : چسب مدل، صنایع چرم و بافتنی، محافظ پارچه

- اسید کرومیک : عکاسی، آبکاری فلز

- اسید نیتریک : آب فلز کاری، کودها، حکاکی

- اسید فسفریک : پاک کننده فلزات، ضد عفونی کننده ها، ضد زنگ (۲۵)

مکانیسم اثر :

بازها (Alkali) : معمولاً آسیب شدید بافتی در PH بالای ۱۱ رخ می دهد ولی کلرید روی و فنل حتی در PH فیزیولوژیک هم می توانند سوختگی شدید ایجاد کنند (۴). بازها با ایجاد نکروز پنیری به بافت عمقی آسیب می رسانند. بعد از تماس با باز، پروتئین ها به سرعت دناتوره شده و به صابونی شدن چربی ها منجر می شود. در آغاز، آسیب مستقیم سلولی ایجاد می شود و بعد از آن ترومبوز میکروواسکولار موضعی اتفاق افتاده که به تشدید نکروز بافتی منتهی می شود (۴،۷). فرآورده های بازی جامد یا گرانولار به اوروفارنکس و پروگزیمال مری آسیب می رساند در حالیکه در فرآورده های مایع احتمال آسیب کل مری وجود دارد (۷). عمق نکروز بستگی به غلظت ماده خورده شده دارد. مواد با غلظت بالا به سرعت ایجاد آسیب می کنند (۱). مصرف بسیار زیاد بازها می تواند به چندین عضو آسیب برساند که سوراخ شدن معده و نکروز احشای شکمی از آن جمله اند. در مسمومیت عمدی، آسیب شدید به پانکراس، کیسه صفرا و روده کوچک گزارش شده است. فرآورده بازی بسیار رایج که در خانه مورد استفاده قرار می گیرد، سفید کننده ها هستند که درصد هیپوکلریت سدیم آن ۳ تا ۶ و PH آن در حدود ۱۱ می باشد. سفید کننده خانگی خورنده مری نمی باشد ولی خوردن آن موجب استفراغ می گردد. سفید کننده صنعتی دارای غلظت بیشتر هیپوکلریت سدیم می باشد و خوردن آن موجب نکروز مری می شود. آسیب های دیگری که در ارتباط با سفید کننده گزارش شده است شامل پنومونیت بعد از آسپیراسیون و آسیب های کاهش دهنده بینایی می باشد. در آسیب های ناشی از باز نباید از لوله نازوگاستریک استفاده کرد زیرا خطر سوراخ شدن وجود دارد ولی در آسیب های اسیدی برای آسپیره کردن محتویات باقی مانده ممکن است با کمک آندوسکوپی سعی به گذاشتن لوله نازوگاستریک شود. رقیق کردن یا خنثی کردن در برخورد با این مسمومیت توصیه نمی شود زیرا خطر آن بیشتر از منفعت آن است. خطرات آن شامل استفراغ آسیب به راه هوایی و سوراخ شدن است. آندوسکوپی مهمترین روش برای ارزیابی محل و شدت آسیب به مری، معده و دئودنوم می باشد. اندیکاسیون انجام آندوسکوپی متغیر است و در تمام موارد باید با آندوسکوپیست مشورت شود ولی برخی از پزشکان اعتقاد دارند که در زمانی که علائم یا نشانه ها وجود دارد باید از این شیوه بهره جست. در حال حاضر در حضور هر گونه علامت و نشانه آسیب جدی (استفراغ، آب ریزش از دهان، تنگی نفس، استریدور) وجود سوختگی های اروفارنکس و یا بعد از مصرف عمدی باید آندوسکوپی انجام شود (۲۵).

با مشاهده ضایعات حاصل از مواد سوزاننده، می‌توان آن را بصورت زیر طبقه‌بندی کرد (Grading):

Grade 0 : یافته‌های بالینی نرمال

Grade 1 : ادم و پرخونی مخاطی

Grade 2a :

شکستگی، اروزیون، خونریزی، غشاء سفیدرنگ، تاول، آگزودا و زخم سطحی و زیر مخاطی

Grade 2b : Grade 2a + زخم عمقی و دور تا دور

Grade 3a : نکروز مقطعی

Grade 3b : نکروز وسیع و منتشر (۴،۷)

در مرحله ۱ خطر ایجاد تنگی وجود ندارد. در مرحله ۲b احتمال ایجاد تنگی ۷۵٪ است. در مرحله ۳ خطر ایجاد تنگی و پرفوراسیون بالا می‌باشد. آسیب مرحله ۱ نیاز به جراحی ندارد و در صورت تحمل خوراکی بیماران می‌توانند مرخص شوند. افرادی که آسیب مرحله ۲a دارند می‌توانند در صورت تحمل خوراکی، رژیم نرم برای آنها شروع شود. لوله NG را می‌توان تحت گاید آندوسکوپی یا فلوروسکوپی برای آنها تعبیه کرد. در صورت خطر پرفوراسیون باید برای آنها از طریق TPN^۱ یا استومی تغذیه را شروع کرد. بیماران با مرحله ۲b و ۳ باید از نظر عوارض پرفوراسیون، عفونت و تنگی پیگیری شوند. کار گذاری استنت برای انجام تغذیه مناسب است (۴). بیمارانی که آسیب درجه ۲b و ۳ دارند دارای خطر اسکار طولانی و تنگی می‌باشند ولی در بیمارانی که آسیب درجه ۳ دارند بیشترین خطر سوراخ شدگی، فیستول و خونریزی وجود دارند. بعد از مشاهده اولین نشانه آسیب شدید انجام آندوسکوپی متوقف می‌شود (۲b و ۳) چون مشاهده کاملتر مری، معده و دئودنوم خطر سوراخ شدگی را افزایش می‌دهد. بیشتر پزشکان معتقدند که زمان انجام آندوسکوپی چند ساعت اول بعد از مسمومیت می‌باشد و معاینات پی‌گیری بین روزهای ۵ تا ۱۵ نباید انجام گیرد. اقدامات تشخیصی دیگری که به ارزیابی آسیب‌های گوارشی ناشی از مواد سوزاننده می‌پردازد شامل CT اسکن و سونوگرافی می‌باشد (۲۵).

اسیدها (Acids): آسیب بافتی در PH کمتر از ۳ ایجاد می‌شود (۳۲). اسیدقوی موجب نکروز انعقادی می‌شود که با ایجاد اسکار از آسیب به بافت‌های عمقی‌تر جلوگیری می‌کند. اسید خورده شده در

معهه جمع شده و موجب نکروز، سوراخ شدگی و خونریزی معده می شود. علی رغم تخریب بافتی کمتر، میزان مرگ و میر با خوردن اسید قوی بیشتر از باز قوی می باشد که به علت عوارض جذب سیمتیک اسید (اسیدوز متابولیک، همولیز و نارسایی کلیوی) است (۱،۷).

مسمومیت بالینی : خطر ایجاد آسیب گوارشی، تنفسی، چشمی و پوستی وجود دارد. اکثر مرگ و میرها و عوارض طولانی مدت ناشی از تماس خوراکی است (۴).

- دستگاه گوارش : دیسفاژی، ادینوفاژی، درد اپی گاستر، استفراغ، آب ریزش از دهان، هماتمز
- دستگاه تنفسی : دیس فونی، استریدور، دیسترس تنفسی که نشانه آسیب لارنگوتراکئال می باشد، پنومونیت

- متابولیک : اسیدوز لاکتیک ناشی از نکروز یا شوک، اسیدوز متابولیک ناشی از جذب سیستمیک اسیدها، DIC، هیپوتانسیون، هیپوناترمی
- کلیه : همولیز و نارسایی کلیه (۴،۷)

یافته های آزمایشگاهی : هیچ تست آزمایشگاهی که بتواند بیانگر شدت مسمومیت باشد وجود ندارد (۱).

- تجزیه گاز خون شریانی (ABG) : با خوردن اسید قوی ممکن است اختلالات شدید اسید-باز ایجاد شود و در صورتی که به اندازه گیری سریال ABG نیاز پیدا شود اندیکاسیون تعبیه مسیر شریانی (Arterial Line) است (۷). PH سرمی کمتر از ۷/۲۲ با آسیب های شدید که نیازمند جراحی هستند تناسب دارد (۱).

- اندازه گیری الکترولیت های سرم : بعد از مسمومیت با اسید هیدروفلوریک سطح کلسیم و منیزیم اندازه گیری می شود .

- شمارش کامل خون (CBC) و تست های انعقادی
- تست های عملکرد کبدی

- رادیوگرافی قفسه سینه : از تمام بیماران باید رادیوگرافی قفسه سینه ایستاده انجام گیرد تا در صورت وجود ، هوای صفاقی و مدیاستینال مشخص شود (۷).

- رادیوگرافی شکمی یا CT اسکن جهت تشخیص پرفوراسیون احشاء کاربرد دارد. در بیمارانی که نیاز به لاپاراتومی ندارند CT اسکن برای غربالگری نکروزهای داخل شکمی خارج از لوله گوارش و در

مناطق که امکان دسترسی با آندوسکوپی وجود ندارد، کمک کننده است (۴،۷). در صورت شک به درگیری‌های شکمی CT اسکن یا سونوگرافی باید انجام شود (۱).

- در برخورد با مسمومیت عمدی نوار قلبی باید گرفته شود و سطح استامینوفن و آسپرین سرم نیز برای بررسی احتمال مسمومیت همراه اندازه‌گیری شود (۲۵). کواگولوپاتی و PH کمتر از ۷/۲۲ در آسیب‌های شدید دیده می‌شود (۴).

درمان :

۱- **ارزیابی راه هوایی:** اولین گام ارزیابی راه هوایی می‌باشد. بیمارانی که دارای دیسترس تنفسی هستند ممکن است دچار آسیب شدید دهانی، حلقی و یا حنجره-نایی باشند و امکان دارد نیازمند مراقبت‌های اورژانسی راه هوایی باشند. در بیمارانی که پتانسیل آسیب راه هوایی وجود دارد ایده آل اینست که قبل از اینتوباسیون، راه هوایی از نظر تعیین وسعت آسیب مورد ارزیابی فیبروآپتیک قرار گیرد (۷). اکثر پزشکان توصیه می‌کنند که بیماران با ادم راه هوایی دگزامتازون (10 mg) دریافت کنند، گرچه مطالعه‌ای انجام نشده است (۴). به علت وجود خطر آسیب بیشتر به راه هوایی، انجام اینتوباسیون کور (Blind) نازوتراکئال ممنوع است. اولین انتخاب برای مراقبت راه هوایی، انجام اینتوباسیون دهانی با دید مستقیم است اما در صورتی که امکان پذیر نباشد کریکوتیروئیدکتومی انجام شود (۷).

۲- **ارزیابی وضعیت تنفسی و گردش خون:** هیدراتاسیون بیماران بعثت وجود فضای سوم توصیه شده است. ارزیابی بیماران با اندازه‌گیری فشارورید مرکزی (CVP) و دیستانسیون ورید گردنی انجام می‌شود (۴).

۳- **گرفتن شرح و انجام معاینه بالینی:** باید مقدار و نوع ماده، عمدی یا غیر عمدی بودن مسمومیت باید تعیین گردد. عواملی که می‌تواند باعث شوک فرد شود شامل خونریزی گوارشی و عوارض سوراخ شدگی گوارشی و از دست دادن حجم می‌باشند. بیماران را باید از نظر علائم و نشانه‌های صفاقی (ناشی از سوراخ شدگی احشاء) و مدیاستینیت (در فردی که از ناراحتی در قفسه سینه شکایت دارد) بررسی کرد.

۴- **آلودگی زدای گوارشی:** قرار دادن لوله NG در مسمومیت‌های قلیایی ممنوع است ولی در تماس‌های اسیدی که فرد استفراغ ندارد و مقدار زیادی اسید بصورت عمدی خورده است و تا ۳۰ دقیقه بعد از خوردن مراجعه کرده است می‌توان از آن استفاده کرد. در مورد کلرید روی و جیوه استثناء وجود دارد چون باعث ایجاد علائم سیستمیک شدید و تهدید کننده حیات می‌شوند. در این شرایط انجام NG

و تجویز شارکول توصیه می‌شود (۳، ۴). نباید از اپیکاک استفاده کرد زیرا با استفراغ باعث افزایش خطر سوراخ شدگی و تماس مکرر مخاط راه هوایی و لوله گوارشی با سم می‌گردد. نباید ذغال فعال تجویز کرد زیرا مواد سوزاننده به خوبی به ذغال فعال جذب نمی‌شوند و در صورت نیاز به انجام اندوسکوپي دید را مختل می‌کند (۷). رقیق کردن در مواردی انجام می‌شود که فرد راه هوایی مناسب داشته باشد، تهوع و استفراغ نداشته باشد، درد قابل ملاحظه‌ای نداشته باشد و کاملاً هوشیار باشد. خنثی کردن نیز ممنوع است (۴).

۵- آندوسکوپي : بهتر است تا ۲۴ ساعت اول (خصوصاً ۱۲ ساعت اول) بعد از خوردن در بیماران با تماس عمده یا افراد علامتدار با تماس غیر عمده انجام شود. بین روزهای ۱۵-۵ بعثت خطر پرفوراسیون نباید انجام شود (۲۵). برای ارزیابی و پی‌گیری آسیب معده که به دنبال مسمومیت با مواد سوزاننده ایجاد شده است ارزیابی سونوگرافی ترانس ابدومینال و آندوسکوپي توصیه شده است (۷).

۶- استروئید : یکی از موارد بحث برانگیز و مورد اختلاف ، استفاده از استروئید در مسمومیت با مواد سوزاننده است. بر طبق تئوری ، توانایی استروئید در مهار پاسخ التهابی ممکن است موجب کاهش تشکیل اسکار گردد ولی در مطالعات اثبات نشده است. پاره‌ای از پزشکان اعتقاد دارند که استروئید خطر عفونت، سوراخ شدگی و خونریزی را افزایش می‌دهد ولی شواهدی برای اثبات این خطرات وجود ندارد. هرگز در مسمومیت با اسیدها استفاده از استروئید توصیه نمی‌شود زیرا در این مسمومیت خطر تشکیل تنگی مری کمتر است. استفاده از آن در مورد مسمومیت با بازها و فقط در موارد آسیب **درجه ۲b** توصیه شده است. در آسیب درجه ۱ و ۲a توصیه نمی‌شود زیرا این آسیب‌ها باعث تنگی نمی‌شوند و آسیب درجه ۳ به احتمال زیاد با انجام جراحی بهتر بهبود می‌یابند. تجویز پردنیزولون با دز 2 mg/kg/day در بچه‌ها و یا 40 mg سه بار در روز در بالغین به مدت ۲۱-۱۴ روز توصیه شده است و سپس از دوز آن به تدریج کاسته می‌شود (۱، ۷). بعضی از منابع استفاده از کورتیکواستروئید را توصیه نمی‌کنند (۹، ۲۵).

۷- آنتی بیوتیک : شواهد قابل اطمینانی مبنی بر استفاده پیشگیری کننده آنتی بیوتیک وجود ندارد. در مواردی که از کورتیکواستروئیدها برای درمان استفاده می‌شود یا شواهدی از پرفوراسیون یا عفونت وجود دارد، بهره‌گیری آنتی بیوتیک‌ها سودمند جلوه می‌کند (۷). می‌توان از پی‌پراسیلین-تازوباکتام وریدی به تنهایی یا ترکیب سفالوسپورین نسل ۳ و کلیندامایسین یا آمپی‌سیلین و کلیندامایسین برای درمان استفاده کرد (۱).

۸- **مسمومیت سیستمیک** : ناخوشی یا مرگ ناشی از مسمومیت با باز معمولاً به علت عوارض نکروز مستقیم بافتی می باشد در حالی که اسیدها علاوه بر آسیب به بافت موضعی، جذب آنها ایجاد آسیب سیستمیک می کند. در اختلالات اسید و باز، همولیز و نارسایی کلیوی ممکن است ایجاد شود. اصول مراقبتی در موارد آسیب سیستمیک، پایدار کردن همودینامیک بیمار است. در مواردی که PH سرم زیر ۷/۱ می باشد نیاز به تجویز بی کربنات سدیم است.

۹- **آسیب چشمی** : آسیب های چشمی ناشی از مسمومیت با مواد سوزاننده می توانند به دید فرد آسیب برسانند. آسیب فرآورده های بازی به چشم شدیدتر از آسیب ناشی از فرآورده های اسیدی است. فرآورده های بازی به بافت های عمقی نیز آسیب می رسانند در حالی که آسیب اسید فقط به بخش سطحی چشم محدود می شود. نکروز انعقادی حاصل از اسید، موجب محدود کردن نفوذ اسید به داخل چشم می شود. آسیب های چشمی را باید فوری با شستشوی زیاد درمان کرد. هر چشم بیمار را باید با حداقل ۲ لیتر نرمال سالین شستشو داد (حداقل ۱۵ دقیقه) و برای اطمینان از برطرف شدن اثر اسید و باز باید با کاغذ نیتراژین (PH) به بررسی پرداخت. PH مورد قبول در حد ۷/۵ تا ۸ می باشد و باید تا دسترسی به این PH شستشو ادامه یابد. برای ارزیابی PH چشم، فاصله زمانی ده دقیقه بعد از شستشو تا زمان اندازه گیری نیاز است تا PH مایع شستشو اشتباه ایجاد نکند. برای تمام بیماران باید بعد از شستشو، معاینه کامل چشم انجام داد و در افرادی که آسیب سطحی شدید دارند باید با چشم پزشک مشاوره اورژانسی انجام گیرد. مشاوره با چشم پزشک برای تمام بیماران بجز آنهایی که آسیب سطحی دارند، درخواست می شود (۷، ۸).

۱۰- **تماس پوستی** : آسیب های بازی به پوست، بیشتر در اندام ها شایعند. بیشتر آسیب های ناشی از اسید به جز هیدروفلوریک اسید، به خوبی به شستشوی زیاد با نرمال سالین موضعی پاسخ می دهند. تماس پوستی با بازها ممکن است ظاهراً سطحی باشد ولی آسیب عمقی تر و با مدت زمان طولانی تری ایجاد می کنند. درمان این موارد شامل شستشوی زیاد و دبرید کردن زخم موضعی است تا باقی مانده ترکیبات خارج گردد. در مورد تماس با آهک، ابتدا باید لباس ها خارج و پودر خشک آن با برس پاک و سپس اقدام به شستشو شود. سیمان مخلوط شده آماده (ready-mix) یا پورتلند (Portland) که یک ترکیب بازی است بعد از تماس با آب موجب تولید هیدروکسید سدیم، کلسیم و پتاسیم می شود. این بیماران ممکن است در آغاز درد شدیدی احساس کنند ولی آسیب واضحی ایجاد نگردد، اما در صورتی که به سرعت شستشو نشوند تاول و نکروز پوستی ایجاد می گردد. تمام بیمارانی که دچار آسیب

جلدی شده اند باید پی گیری شوند و یا به سرعت به جراح پلاستیک ارجاع داده شوند تا از روند اتمام آسیب اطمینان حاصل شود (۲۵).

۱۱- جراحی، لوله گذاری و گشاد کردن تنگی : بخش عمده ای از مسمومیت با مواد سوزاننده ممکن است به علت سوراخ شدگی سریع لوله گوارش شود و نیازمند جراحی اورژانسی باشد. اندیکاسیون لاپاراتومی اورژانسی شامل نشانه های درگیری صفاقی و هوای آزاد داخل صفاق، پریتونیت، افزایش شدت پیدا کردن درد قفسه سینه و شکم، شوک هموراژیک می باشند (۱). تشخیص سوراخ شدگی مری به وسیله مشاهده هوا در عکس رادیوگرافی و یا آندوسکوپی صورت می گیرد که نیاز به جراحی اورژانسی دارد. بیشتر اختلاف نظر در مورد برخورد با آسیب های شدید مری درجه ۲b و ۳ و عدم سوراخ شدگی واضح می باشد که برخی توصیه می کنند که درمان گشاد کردن (دیلاتاسیون) در سه هفته اول با یا بدون لوله گذاری باید انجام گیرد ولی سایرین، اعتقاد به جراحی سریع دارند (۲۵).

ترخیص : تمام بیمارانی که در اثر مسمومیت با فرآورده های سوزاننده علامت دار شده اند را باید بستری کرد (۲۵). بیمارانی که بعد از تحت نظر گرفتن در اورژانس کماکان بدون علامت باشند و قادر به خوردن مایعات باشند را می توان مرخص کرد (۱). بیمارانی که آسیب درجه ۱ و ۲a دارند بهبودی کامل حاصل می کنند ولی برای اطمینان از عدم پیشروی بیشتر باید بستری شوند. بیشتر موارد آسیب های چشمی نیاز به مشاوره چشم و پی گیری دارند. آسیب های پوستی ملایم تا متوسط را بعد از شستشوی موضعی زخم و پانسمان استریل می توان مرخص کرد ولی نیاز به پی گیری منظم دارند.

مواردی از آسیب های پوستی را باید بستری کرد که شامل آسیب سطوح اکستنسور یا فلکسور، آسیب های صورت و پرینه، آسیب های با درگیری ضخامت پارشیل پوست (Partial-thickness) با درگیری بیش از ۱۵-۱۰ درصد از سطح بدن و تمام انواع آسیب های با ضخامت کامل (Full-thickness) و سوختگی های دو سر طیف سنی می شوند (۲۵). در موارد خوردن عمده حتماً مشاوره روانپزشکی داده شود (۱).

موارد خاص :

- **باتری های دیسکی :** باتری های دیسکی یک محصول شایع و بالقوه سوزاننده می باشند. باتری ممکن است حاوی دی اکسید منگنز، روی، اسید جیوه، اکسید نقره و لیتیم در محیط بازی باشد. بیشتر باتری ها بدون آسیب به لوله گوارشی عبور می کنند. این باتری ها در اثر نشت کردن (بعد از آسیب به باتری) و یا تولید هیدروکسید (ناشی از جریان الکتریکی خارجی) ایجاد آسیب بازی می کنند. اگر باتری در

داخل لوله گوارش گیر کند نكروز فشاری یکی از آسیب‌های باتری می‌باشد. برای تعیین موقعیت باتری باید از رادیوگرافی قفسه سینه و شکم بهره جست. در صورتی که باتری در مری و یا راه هوایی باشد باید آن را به سرعت به وسیله آندوسکوپی خارج کرد. در صورتی که باتری از محل اتصال مری-معدی عبور کرد وارد معده می‌شود که باید برای پی‌گیری و اطمینان از عبور آن از پیلور، بعد از ۲۴ تا ۴۸ عکس رادیوگرافی را تکرار کرد. باتری‌ها به راحتی از روده‌ها عبور می‌کنند اما بررسی مدفوع و عکس‌های کنترل برای اطمینان از خروج باتری لازم است.

- اسید هیدروفلوریک (**Hydrofluoric acid or HF**): اسید ضعیفی با Pka در حدود ۳/۸ می‌باشد که در صنایع برای طراحی روی شیشه، پاک کردن زنگ فلزات و نفت، آب کاری فلزات و دباغی چرم به کار می‌رود. این ماده در فرآورده‌های خانگی بعنوان پاک‌کننده و همچنین برطرف‌کننده رنگ فلزات مورد استفاده دارد. علی‌رغم اینکه این ماده اسید ضعیفی است ولی دارای قدرت زیاد برای ایجاد ناخوشی و مرگ و میر می‌باشد. مکانیسم اثر آن به جای نكروز انعقادی، تولید یون آزاد فلور آن است که در ترکیب با کلسیم و منیزیم منجر به مرگ سلولی می‌شود. اغلب بیماران دچار زخم‌هایی با ظاهر خوش‌خیم می‌شوند ولی از درد شدید شکایت دارند. اغلب این زخم‌ها دارای ظاهری نسبتاً سفید هستند ولی بعد از ایجاد آسیب سلولی نكروتیک شده و به رنگ سیاه در می‌آیند. می‌تواند عوارض ریوی، چشمی، پوستی، گوارشی و سیستمیک ایجاد کند. آسیب شدید موجب هیپوکلسمی، هیپومنیزیمی، هیپرکالمی، اسیدوز، کواگولوپاتی و دیس‌ریتمی بطنی می‌شود. در مسمومیت پوستی که بین ۲/۵ تا ۲۲ درصد از سطح بدن درگیر شده باشد فیبریلاسیون بطنی و مرگ گزارش شده است. درمان آسیب‌های خفیف شامل شستشوی سراسری مناطق آلوده با آب و سپس قرار دادن موضع درگیر در خمیر گلوکونات کلسیم یا محلول کلرید بنزالکونیوم (**benzalkonium chloride**) می‌باشد. خمیر مذکور را می‌توان با مخلوط کردن لوبریکانت جراحی (۷۵ سی‌سی یا ۵ انس) با پودر گلوکونات کلسیم (۳/۵ گرم) یا آمپول ۱۰٪ (۲۵ سی‌سی) تهیه کرد و یا به جای آن از فرآورده آماده در بازار به نام کلرید بنزالکونیوم (**Zephiran**) استفاده کرد. مناطق آلوده شده با این ژل آغشته می‌شود. در صورت مقاوم بودن درد، درمان‌های موثر دیگر شامل تزریق داخل‌درمی گلوکونات کلسیم ۵٪ در اطراف ضایعه (نباید از 0.5 ml/cm^2 بیشتر شود). برای درمان آسیب‌های وسیع دیستال اندام فوقانی از انفوزیون داخل شریانی گلوکونات کلسیم استفاده می‌شود. در این موارد توصیه شده است که از انفوزیون محلول

۱۰ میلی لیتر گلوکونات کلسیم ده درصد حل شده در ۴۰ میلی لیتر نرمال سالین یا دکستروز ۵٪ در مدت ۴ ساعت و یا تا بهبودی درد استفاده شود. به علت خطر نکرور پوستی ناشی از نشت کردن نباید از کلرید کلسیم استفاده کرد. مسمومیت استنشاقی را می توان با استفاده از نبولایزر گلوکونات کلسیم (۴ سی سی از محلول ۲/۵ درصد) درمان کرد. مسمومیت خوراکی با اسید هیدروفلوریک دارای میزان مرگ و میر بالایی است. در این موارد، گذاردن لوله NG و انجام لاواژ معده با نرمال سالین توصیه می شود. در مسمومیت خوراکی، نمک کلسیم یا منیزیم خوراکی را باید با دز برابر با میزان اسید خورده شده (meq) تجویز کرد ولی زمانی که مقدار مصرف اسید هیدروفلوریک مشخص نیست، ۳۰۰ میلی لیتر از نمک های کلسیم یا سترات منیزیم باید تجویز کرد. در مسمومیت سیستمیک، تجویز وریدی گلوکونات کلسیم وریدی توصیه می شود. می توان منیزیم وریدی ۲۰٪ با دز ۲۰ سی سی در عرض ۲۰ دقیقه تجویز کرد. درمان موضعی باید همیشه با درمان وریدی با هم انجام شوند تا جذب روده ای و پوستی کاهش پیدا کند. در صورت ایجاد نارسایی کلیه درمان با همودیالیز انجام می شود. در مسمومیت های چشمی باید چشمها را با یک لیتر آب یا نرمال سالین ۰/۹٪ شستشو داد. تکرار یا طولانی کردن شستشو باعث بدتر شدن پیش آگهی بیماران می شود. در برخورد با هر مسمومیت شدید باید به دقت پایش همودینامیک انجام و سطح کلسیم و منیزیم سرم باید به طور صحیح اندازه گیری شود. ممکن است نیاز به تجویز وریدی مقدار زیادی کلسیم یا منیزیم پیدا شود (۴،۲۵).

- **سوختگی های مربوط کیسه هوا (Airbag-Related Burns):** مقدار کمی هیدروکسید سدیم و کربنات سدیم آئرولیزه بعد از استفاده از کیسه هوا آزاد می شود که این فرآورده های بازی خورنده ممکن است موجب سوختگی پوست و کراتیت شیمیایی در چشم شوند. معمولاً آسیب پوستی خفیف بوده و مربوط به تماس مستقیم با بازهای آئرولیزه و یا حرارت آن می باشد. این آسیب پوستی را می توان با مراقبت های سوختگی ابتدایی درمان کرد. آسیب چشمی نیازمند شستشوی زیاد، اندازه گیری PH و مشورت با چشم پزشک می باشد (۲۵).

- **عوارض طولانی مدت (Long-term Morbidity):** بیشتر آسیب طولانی مدت ناشی از مسمومیت با مواد خورنده مربوط به آسیب به دستگاه گوارش است. مسمومیت خوراکی اسیدها موجب اسکار پیلور، انسداد خروجی معده، تنگی و کارسینوم مری می شود (۱). مسمومیت خوراکی با بازهای

خورنده ممکن است موجب تنگی مری شود که به دیس فاژی، ادینوفاژی و سوء تغذیه منتهی می‌گردد. در بیمارانی که در اثر مسمومیت با مواد خورنده دچار آسیب مری شده‌اند، خطر سرطان مری افزایش می‌یابد. برخی از پزشکان توصیه می‌کنند که با برداشتن قسمت آسیب دیده مری در ضایعات درجه ۳، خطر بدخیمی آینده را می‌توان کاهش داد(۷).

بوتولیسم (Botulism)

روش مسمومیت: خوراکی، استنشاقی، آلودگی زخم، نوزادان

عامل بیماری: سموم باکتری بی هوازی کلسترییدیوم بوتولینوم

یک بیماری فلجی تهدیدکننده حیات است که از سموم آن به عنوان سلاح بیولوژیکی استفاده می شود. عراق در جنگ خلیج فارس از این سلاح بیولوژیکی استفاده کرد. این سم هفت نوع (A تا G) است که به صورت ذرات معلق (aerosol) در جنگ استفاده شده و وقتی استنشاق شوند تابلوی بالینی بسیار مشابه با مسمومیت غذایی ایجاد می کنند. سموم بوتولینوم پروتئینی بوده و دارای هفت نوروтокسین مشابه ولی متمایز از یکدیگر هستند که با مکانیسم مشابه عمل می کنند. این سموم وقتی استنشاق یا خورده شوند اثرات مشابه ای ایجاد می کنند ولی زمان شروع آن متناسب با روش مسمومیت، دوز تماسی متفاوت می باشد.

مکانیسم مسمومیت: بوتولینوم قویترین توکسین شناخته شده باکتریایی را تولید می کند بطوری که دز کشنده خوراکی آن در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی حدود $70 \mu\text{g}$ است ($1 \mu\text{g/kg}$). سم بوتولینوم نوع A ۱۵۰۰۰ بار سمی تر از VX و ۱۰۰۰۰۰ بار سمی تر از سارین (Sarin) می باشد. این سم با اتصال به پایانه عصبی پیش سیناپسی در پیوستگاه عصبی-عضلانی و محل‌های اتونوم کولینرژیک اثر خود را اعمال می کند. این سموم جلوی آزاد شدن استیل کولین و در نتیجه انتقال نوروترانسمیتر را مهار می کنند. این اختلال در انتقال نوروترانسمیتر موجب ایجاد اثرات بالینی این سموم می گردد. برخلاف گازهای اعصاب که به علت مهار استیل کولین استراز، استیل کولین در پایانه عصبی بطور فراوان وجود دارد ولی در مسمومیت بوتولیسم آزاد شدن استیل کولین مختل شده است. بنابراین تجویز آتروپین اندیکاسیون ندارد و علائم را تشدید می کند.

مسمومیت بالینی: شروع علائم بوتولیسم خوراکی از ۱۸-۳۶ ساعت تا چند روز بعد از تماس متغیر می باشد. مطالعات نشان داده است که وقتی مقدار کم توکسین استنشاق شود علائم و نشانه ها ممکن است تا چند روز بروز نکنند در حالیکه بعد از خوردن سم و یا استنشاق مقدار زیادتر از آن زودتر بروز می کند. علائم بیماری در ابتدا ممکن است با یک گاستروانتریت اشتباه شود. فلج بولبار و درگیری اعصاب کرانیال (اعصاب زوج ۳ و ۶) زودتر آغاز می شود و به صورت علائم چشمی مانند تاری دید، میدریازیس ثابت، دوبینی، پتوز، استرایسم و فوتوفوبی بروز می کند. نشانه های دیگر مانند دیس آرتری، دیس فونی و دیس فازژی نیز دیده می شود. به دنبال آن فلج عضلات اسکلتی به صورت قرینه، نزولی

و پیشرونده اتفاق می افتد که در نهایت به بروز نارسایی تنفسی منتهی می گردد. در مسمومیت های ناشی از خوردن غذای آلوده ، از شروع علائم تا ایجاد نارسایی تنفسی در مدت زمان کوتاهی (۲۴ ساعت) اتفاق می افتد. در معاینه بالینی بیمار معمولاً هوشیار و آگاه و بدون تب می باشد. هیپوتانسیون وضعیتی ممکن است بروز کند. غشاهای مخاطی ممکن است خشک شوند و فرد از خشکی دهان و گلودرد شکایت کند که برای صحبت کردن و بلعیدن با مشکل مواجه می شود. رفلکس اق زدن (gag) ممکن است وجود نداشته باشد. مردمک ها ممکن است گشاد شده و حتی ثابت شوند. ممکن است پتوز و فلج عضلات خارج چشمی دیده شود. درجات متغیری از فلج عضلات اسکلتی بروز می کند که به علت پیشرفت متفاوت بیماری در افراد است. رفلکس تاندون عمقی ممکن است وجود داشته یا نداشته باشد. به دنبال فلج شدید عضلات تنفسی امکان دارد بیمار سیانوتیک شده و در اثر احتباس دی اکسیدکربن، نارکوز بروز کند. علت مرگ نارسایی تنفسی است.

تشخیص: بالینی است. وقوع فلج عضلات اسکلتی و بولبار به صورت پیشرونده و نزولی در افراد بدون تب، تشخیص مسمومیت با بوتولینوم را مطرح می کند. موارد ناشی از مصرف غذا آلوده در گروه چند نفری اتفاق می افتد و موارد تک گیر ممکن است با بیماریهایی نوروماسکولار دیگر اشتباه شود مانند سندرم گیلن باره، میاستنی گراو و فلج ناشی از کنه. تست ادروفونیم (Tensilon Test) ممکنست به طورموقت در بوتولیسم مثبت شود پس نمی تواند بوتولیسم را از میاستنی گراو افتراق دهد. الکترومیوگرافی (EMG) می تواند بین آنها افتراق دهد بطوری که با تحریک سریع، افزایش تدریجی در دامنه پتانسیل فعال تحریک شده ایجاد می شود. در بوتولیسم ، مایع مغزی- نخاعی طبیعی است یا پروتئین کمی بالاست و عمدتاً فلج قرینه است که آن را از میلیت انتروویروس متمایز می کند. تغییرات سطح هوشیاری که در انسفالیت ویروسی دیده می شود در مسمومیت بوتولیسم اتفاق نمی افتد. ممکن است لازم باشد که مسمومیت با گاز اعصاب یا آتروپین را از بوتولیسم افتراق داد. گاز اعصاب موجب ترشح زیاد راه هوایی و میوز می شود. مسمومیت با آتروپین را می توان با اثرات تحریک کنندگی دستگاه عصبی مرکزی (توهم و دلیریوم) تشخیص داد خصوصاً اگر غشای مخاطی خشک و میدریاز وجود داشته باشد. از سایر تشخیص های افتراقی می توان به سندرم ایتون لامبرت، سکتة مغزی، مسمومیت با آمینوگلیکوزیدها و فلزات سنگین، هیپرمیزیمی اشاره کرد. یافته های آزمایشگاهی معمولاً در تشخیص

بوتولیسم کمک کننده نیستند ولی تشخیص بایافتن توکسین در سرم، محتویات معده، مدفوع و زخم بیمار تایید می شود.

درمان :

۱- اقدامات حیاتی پایه (ABC) و آلودگی زدایی گوارشی : نارسایی تنفسی که در اثر فلج عضلات تنفسی ایجاد می شود جدی ترین عارضه بوتولیسم و عموماً علت مرگ می باشد. موارد گزارش شده قبل از سال ۱۹۵۰ ، میزان مرگ و میری در حدود ۶۰ درصد داشته اند. با انجام تراکتوتومی یا انتوباسیون و ونتیله کردن بیمار ، میزان مرگ و میر به کمتر از ۵ درصد خواهند رسید . در صورتی که در تست عملکردی ریه (PFT) ، ظرفیت حیاتی بیمار به کمتر از ۱۲ ml/kg برسد بیمار باید ایتنبه شود. ممکن است برای بهبودی بیمار نیاز به مراقبت ویژه و پرستاری طولانی مدت باشد. در بیماران بدون علامت که اخیراً دچار مسمومیت خوراکی شده اند باید لاواژ انجام شود. ذغال فعال نیز باید به همراه سوربیتول تجویز شود. از تجویز مسهل دارای منیزیوم بعثت تشدید بلوک عصبی- عضلانی و ایلئوس باید اجتناب شود. ایلئوس بیمار با لوله NG و احتباس ادراری با کاتتر فولی رفع شود.

۲- آنتی توکسین : تجویز آن دوره بیماری را کوتاه می کند. در مورد بوتولیسم ناشی از مسمومیت غذایی ، توکسین در گردش وجود دارد که شاید به علت جذب پیوسته آن از خلال دیواره روده می باشد. آنتی توکسین بوتولینوم گرفته شده از اسب، برای این موارد به کار برده می شود. بعد از تماس با آئروسول، در صورتی که قبل از شروع علائم از آنتی توکسین استفاده شود ، می تواند بسیار موثر باشد. در صورتی که بیماری به وضعیت پایدار پیشروی نکند تجویز آنتی توکسین موثر می باشد. تجویز آن در حاملگی منع مصرف ندارد. آنتی توکسین سه ظرفیتی از اسب استخراج شده و دارای عوارضی از جمله خطرهای آنافیلاکسی و بیماری سرم است. آنتی توکسین سم موجود در گردش خون را خنثی می کند و روی سم باند شده اثری ندارد. قبل از تجویز آنتی توکسین باید آزمایش پوستی انجام شود. آزمایش پوستی با تجویز ۰/۱ سی سی از محلول رقیق شده آنتی توکسین با نرمال سالین به نسبت ۱:۱۰ (با نرمال سالین استریل) و با سرنگ ۲۷-۲۶ به داخل درم ناحیه ساعد بیمار انجام می گیرد . به مدت ۲۰ دقیقه باید بیمار را تحت نظر گرفت و از نظر واکنش های آلرژی وی را پایش کرد. در موارد زیر جواب تست پوستی مثبت در نظر گرفته می شود:

۱- قرمزی در محل تزریق بزرگتر از ۵ cm

۲- تب ولرز

۳- افت فشار خون با کاهش بیشتر از ۲۰ mmHg برای فشار دیاستول و سیستول

۴- راش پوستی

۵- اشکالات تنفسی

۶- تهوع استفراغ

۷- خارش سراسری بدن

در صورت مثبت بودن تست پوستی، از آنتی توکسین پنج ظرفیتی نباید استفاده کرد. در صورتی که علائم آلرژی بروز نکند آنتی توکسین را وریدی و به صورت محلول با نرمال سالین با دوز ۱۰ سی سی و در مدت ۲۰ دقیقه تجویز می شود. ولی زمانی که تست پوستی مثبت شود با تجویز ۰/۱-۰/۱ سی سی آنتی توکسین به صورت زیر جلدی حساسیت زدایی انجام می گیرد و بعد از آن دوز را هر ۲۰ دقیقه دو برابر کرده تا با تجویز ۱-۲ سی سی واکنش بارزی ایجاد نشود.

۳- **بوتولیسم زخم**: درمان شامل اقدامات حمایتی و دبریدمان زخم است البته باید بعد از تجویز آنتی توکسین این درمانها انجام شوند.

۴- **آنتی بیوتیک**: برای بوتولیسم ناشی از راه خوراکی و پوستی توصیه نمی شود. امروزه استفاده از آنها برای درمان عفونت های ثانویه از جمله پنومونی آسپیراسیون توصیه شده است. از تجویز کلیندامایسین و آمینوگلیکوزیدها بعلت بدتر شدن فلج عصبی باید خودداری شود.

پیشگیری: در حال حاضر توکسوئید ۵ ظرفیتی در دسترس می باشد که به افراد داوطلب و افرادی که شغل پر خطر دارند تزریق شده است که می تواند سطح آنتی توکسین مناسبی برای حفاظت در برابر بوتولیسم فراهم آورد. در حال حاضر دفعات توصیه شده در هفته های ۱۲، ۲، ۰ و دوز بوستر در سال اول، سطح حفاظتی بیشتر از ۹۰ درصد ایجاد می کند.

کتراندیکاسیون های تجویز واکسن شامل حساسیت به آلوم (alum)، فورمالدئید (Formaldehyde) و تیمروزال (thimerosal) و یا افزایش حساسیت نسبت به دوز پیشین می باشد. واکنش دارویی ملایم است. ۲ تا ۴ درصد از داوطلبان دچار اریتم، ادم و سفتی محل تزریق می شوند که در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت به حداکثر خود رسیده و بعد از این مدت برطرف می شود. با تکرار دفعات، دفعات این واکنشها افزایش می یابد به طوری که بعد از دوز دوم و سوم، بروز آن به ۱۰-۷ درصد می رسد و بیشترین بروز عوارض بعد از دوز بوستر (بیشتر از ۲۰ درصد) می باشد. واکنش های موضعی شدید به ندرت اتفاق

می افتد و شامل ادم و سفتی وسیع می باشد. واکنش های سیستمیک تا حدود ۳ درصد گزارش شده است که شامل تب، کوفتگی، سردرد، و میالژی می باشند. واکنش های ناتوان کننده (موضعی یا سیستمیک) شایع نیستند. واکسن را باید در یخچال نگهداری کرد ولی نباید یخ بزند. در تمامی دفعات واکسن باید زیر جلدی و عمیق تزریق شود.

ترخیص: همه بیماران مشکوک به بوتولیسم را بعلت خطر نارسایی تنفسی باید در ICU بستری کرد. گزارش بیماری به مراکز بهداشتی الزامی است (۴،۸،۹،۲۵).

سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیک

- Cw (Chemical warfare): سلاح‌های شیمیایی
- BW (Biologic warfare): سلاح‌های بیولوژیکی مثل عوامل باکتریال (سیاه زخم، طاعون، تولارمی، بروسلوز، تب Q)، ویرال (آبله، تب هموراژیک)، توکسین‌ها (انتروتوکسین استاف، مایکوتوکسین)
- CBW (Chemical Biologic warfare): سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیکی
- NBC (Nuclear, Biological and/or Chemical): هسته‌ای، بیولوژیکی و شیمیایی
- WMD (Weapons of mass destruction): سلاح‌های کشتار جمعی

مقایسه شباهت و تفاوت‌های سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیکی

شباهت‌ها :

- ۱) این عوامل بیشتر در اشکال آئروسل یا بخار (vapor) به طور موثر پخش می‌شوند و تاثیر گذارند.
- ۲) سیستم حمل‌کننده (delivery system) آنها در اکثر موارد مشابه می‌باشد.
- ۳) جابجایی عوامل به شدت وابسته به شرایط وزش باد و شرایط جوی است.
- ۴) با تجهیزات حفاظتی شخصی مناسب جلوی بیماری گرفته می‌شود.

تفاوت‌ها :

- ۱) مدت زمانی که موجب ایجاد بیماری می‌شوند :
 - سلاح‌های شیمیایی : سریع ، معمولاً در مدت چند دقیقه تا چند ساعت
 - سلاح‌های بیولوژیکی : تأخیری ، معمولاً در مدت چند روز تا چند هفته
- ۲) شناسایی عوامل در صورت حمله :
 - سلاح‌های شیمیایی : آسان‌تر، زیرا اثرات سریع و بوی شیمیایی احتمالی دارد و می‌توان از شناسگرهای شیمیایی موجود استفاده کرد.
 - سلاح‌های بیولوژیکی : دشوارتر، زیرا اثرات تأخیری دارند و بو، رنگ یا مزه ندارند و شناسگرهای مخالف در دسترس نیستند.
- ۳) پایداری عوامل استفاده شده :
 - سلاح‌های شیمیایی : گازها ناپایدار ولی مایعات بین کمی پایدار تا پایدار متغیر می‌باشند.

- سلاح‌های بیولوژیکی : عموماً ناپایدار، بیشتر سلاح‌های بیولوژیکی با نور خورشید، گرما و یا خشک شدن (به جز هاگ های آنتراکس) از بین می روند.
فرار بودن عوامل مذکور با پایداری آن رابطه عکس دارد . پایداری به معنی توانایی ماندن در محیط مورد استفاده می باشد(۳۲).

۱- عوامل اعصاب (Nerve Agents):

روش مسمومیت: استنشاقی، پوستی

نام فرآورده ها: پنج فرآورده ارگانوفسفات به عنوان عوامل اعصاب به کار می روند : تابون (GA, Tabun)، سارین (GB, Sarin)، سومان (GD, Soman)، GF، VX

ویژگی های ساختاری: همه این ترکیبات از اسید فسفریک مشتق می شوند. این مایعات بی رنگ و بی بو، در محیط دارای قدرت تبخیر، پایداری و قدرت متفاوتی هستند (۱).

VX بیشترین قدرت و پایداری را دارد و توانایی کشندگی از راه پوست به ابعاد ۲ تا ۳ میلی متر را دارند. GB بیشترین قدرت تبخیر پذیری را دارد. عوامل اعصاب به طور ملایم چشم، غشای مخاطی و مسیر تنفسی را تحریک می کنند. این مایعات دارای بوهای متفاوتی هستند که طیفی وسیعی از بوی میوه (تابون)، بدون بو (سارین، VX) میوه یا کافور (سومان) را شامل می شوند (۷).

مکانیسم اثر: عوامل اعصاب، مهار کننده های قوی آنزیم استیل کولین استراز (AChE) هستند که در بافت عصبی، عضله اسکلتی، غدد و بافتهای دیگری که بوسیله نورو ن های کولینرژیک عصب دهی می شوند، یافت می شوند. علاوه بر این، کولین استراز گلبول قرمز و کولین استراز کاذب را نیز مهار می کند و به عنوان شاخص آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می گیرد. توانایی عوامل اعصاب در ایجاد تداخل در هیدرولیز استیل کولین در سیناپس کولینرژیک موجب تجمع این نوروترانسمیتر می شود (۱،۷).

مسمومیت بالینی: شروع و نوع علائم به غلظت و روش مسمومیت بستگی دارد. به دنبال مسمومیت استنشاقی با سارین در مدت چند دقیقه مرگ به وقوع می پیوندد. به طور مشابه مسمومیت پوستی با VX در صورتی که مسمومیت وسیع باشد ممکن است در مدت چند دقیقه موجب مرگ شود اما در صورتی که تماس پوستی محدود باشد وقوع علائم تا ۱۸ روز به تأخیر می افتد (۷). اختلالات علائم حیاتی ناشی از تحریک گانگلیون سمپاتیک (هیپرتانسیون) و پاراسمپاتیک ایجاد می شود (۱). با وجود اینکه انتظار می رود به دنبال تحریک پاراسمپاتیک، برادیکاردی ایجاد شود ولی ۹۰ درصد از بیماران دچار ضربان طبیعی و یا تاکیکاردی می شوند. مسمومیت استنشاقی عمده‌تاً موجب بروز تریاد علائم چشمی، بینی و ریوی می شود. چشم و بینی بیشترین حساسیت را دارند و در دز پایین دچار میوز، پرخونی ملتحمه، درد و رینوره می شوند. در غلظت های بالاتر، اثرات تنفسی از جمله تنگی نفس و ترشح فراوان بروز می کند. علائم عصبی مانند سرگیجه، تشنج، فاسیکولاسیون و فلج شل در مسمومیت شدید بروز می کند (۷). پس علائم بالینی شبیه ارگانوفسفره ها می باشد (SLUDGE + علائم نیکوتینی) (۴). مهمترین

علت مرگ، تضعیف مرکزی تنفسی و آپنه می باشد. برخلاف مسمومیت استنشاقی، مسمومیت پوستی موجب بروز الگوی اختصاصی از علائم و پیشرفت بیماری می شود. در ابتدا ممکن است میوز دیده نشود اما تعریق وفاسیکولاسیون موضعی در اطراف ناحیه تماس یافته ایجاد می شود. تهوع، استفراغ، اسهال، خستگی با افزایش دوز ایجاد می گردد. در مسمومیت استنشاقی، وجود علائم تنفسی و عصبی نشان دهنده مسمومیت شدید می باشد(۷).

درمان :

۱- **آلودگی زدایی پوست :** در برخورد با فرد مسموم شده با عوامل اعصاب، حفاظت شخصی و آلودگی زدایی پوستی قبل از سایر اقدامات درمانی باید انجام گیرد(۴). خطر بالای مسمومیت ثانویه در برخورد با بیماران مسموم شده وجود دارد. حفاظت مناسب تنفسی و پوستی در پرسنل پزشکی باید انجام گیرد زیرا این عوامل به راحتی از راه پوست، مخاط و راه تنفسی جذب می شوند. هیچکدام از ماسک های جراحی و وسایل حفاظت شخصی (PPE^۱) در برابر این عوامل حفاظت ایجاد نمی کنند حتی پوشیدن دو دستکش لاتکس نمی تواند فرد را از مسمومیت پوستی محافظت کند و دستکش لاستیکی بوتیل (Butyl rubber gloves) باید پوشیده شود. خارج کردن لباس بیمار به تنهایی می تواند تاثیر زیادی در آلودگی زدایی داشته باشد. با وجود اینکه محلول هیپوکلریت سدیم ۰/۵٪ (نسبت سفید کننده خانگی به آب ۹ به ۱) به طور موثر می تواند عامل اعصاب را خنثی کند استفاده از آن در مورد بیماران توصیه نمی شود. استفاده از مقدار زیاد آب ولرم به همراه صابون ملایم برای آلودگی زدایی در بیشتر موارد کافی می باشد. بعد از شستشوی اولیه، مقدار قابل توجهی از VX بر روی پوست باقی می ماند که با چندین مرتبه شستشو پاک می شود و باید توجه داشت که این مقدار می تواند موجب مسمومیت ثانویه شود(۷).

۲- **کنترل وضعیت تنفسی :** بعد از آلودگی زدایی ایجاد وضعیت اکسیژناسیون مناسب، مهمترین اقدام حیاتی می باشد چون بیشترین موارد مرگ به علت درگیری تنفسی است. تنفس دهان به دهان ممنوع است. در صورتی که برای تسهیل ایتوباسیون از سوکسینیل کولین استفاده شود فلج طولانی ایجاد می شود زیرا سطح کولین استراز پلاسما می مهار شده است(۱،۷).

۳- **کنترل وضعیت قلبی-عروقی :** پایش قلبی برای کنترل آریتمی های احتمالی باید انجام گیرد. آریتمی توصیف شده در این مسمومیت، torsade de pointes می باشد(۷).

۴- **آنتی دوت** : درمان با آنتی دوت آتروپین و پرایدوکسیم (Pralidoxime) باید انجام گیرد. تجویز سریع آنتی دوت بسیار حیاتی است (۱).

- **آتروپین** : آتروپین گیرنده های موسکارینی را بلوک می کند و علائم پاراسمپاتیک مانند اشک ریزش، برونکوره، برونکواسپاسم، آب ریزش بزاق، اسپاسم گوارشی و همچنین برخی تظاهرات سیستم عصبی مرکزی را برطرف می کند. آتروپین بر روی پایانه حرکتی و یا علائم فاسیکولاسیون و ضعف اثری ندارد. دز تجویزی بوسیله علائم و روش مسمومیت تعیین می شود. برخلاف مسمومیت با ارگانوفسفره ها، در مسمومیت با عامل اعصاب درمان با دوز بالا یا پیوسته آتروپین ضرورتی ندارد. زمان پایان دز آتروپین، خشک شدن ترشحات ریوی است. میوز برای پایان دادن به درمان با آتروپین کاربرد ندارد و تائیکاردی سینوسی کنترااندیکاسیون استفاده از آتروپین نیست (۷). دز آتروپین بر اساس وزن بصورت زیر محاسبه می شود:

7-20 kg : 0.5 mg

20-45 kg : 1 mg

> 45 kg : 2 mg

این دز بر اساس پاسخ بالینی (اصلاح عملکرد تنفسی، تشنج و سایر علائم جدی و شدید عصبی) باید تکرار شود (هر ۱۰-۵ دقیقه) (۱).

- **پرایدوکسیم (2.PAM)** : آنتی دوت موثر برای عوامل اعصاب هستند که توانایی بازسازی استیل کولین استراز را دارند. این دارو زمانی موثر است که قبل از وقوع پدیده ایجاد پیری (Aging) تجویز شود. برخلاف آتروپین که در درمان اختلالات عصبی-عضلانی مانند ضعف یا فاسیکولاسیون ناتوان است، اکسیم ها می تواند اثرات موسکارینی، نیکوتینی و CNS را برطرف کنند. پدیده Aging در مسمومیت با سومان در مدت ۲ دقیقه و در مسمومیت با سارین در مدت ۵ ساعت اتفاق می افتد. همانند آتروپین دوز تجویزی PAM-۲ در بزرگسالان براساس روش مسمومیت و علائم بیمار تعیین می گردد. بر خلاف مسمومیت با آفت کش ارگانوفسفره، انفوریون طولانی مدت یا پیوسته PAM-۲ در قربانیان عامل اعصاب نیاز نیست.

کیت های خود تزریق کننده Military Mark I حاوی مقدار ۲ mg آتروپین و ۸۰۰ mg پرایدوکسیم می باشند که برای تزریق فوری داخل عضلانی در منطقه جنگی به کار می رود. پزشک اورژانس باید با این اشکال آنتی دوت آشنا باشد زیرا ممکن است در شهروندان غیر نظامی نیز به کار رود (۷، ۴، ۱).

۵- تشنج : عموماً تشنج با انجام حمایت تهویه ای، آتروپین و پرالیدوکسیم ایجاد نمی شود ولی اگر ایجاد شد با تجویز بنزودیازپین ها باید درمان گردد(۷). انتخاب اول دیازپام است(۴). حداکثر دز آن در مسمومیت متوسط- شدید با وجود علائم نورولوژیک ۱۰ میلی گرم است.

Amp. Diazepam 0.05-0.3 mg/kg IV q 15-30 min (۱)

خلاصه درمان بر اساس شدت علائم بصورت زیر است :

الف- استنشاقی:

بدون علامت : تریاژ تاخیری انجام شود، نیاز به درمان نیست

علائم حداقل (میوز، رینوره، شکایت دید) : تحت نظر، تریاژ تاخیری انجام شود، قطره هماتروپین برای درد چشم

علائم خفیف (میوز، رینوره، تنگی نفس خفیف) : بستری، آتروپین (2 mg) + پرالیدوکسیم (600 mg)
علائم متوسط (میوز، رینوره، تنگی نفس متوسط تا شدید، تهوع و استفراغ) : بستری، دز دارو دو برابر می شود

علائم شدید (تنگی نفس شدید، ترشحات فراوان، تهوع و استفراغ، اسهال، کوما، فلج شل، تشنج، آپنه)
: دز دارو سه برابر می شود، بستری در ICU (۱،۷)

ب- پوستی:

علائم خفیف (تعریق، فاسیکولاسیون) : آتروپین (2mg) + پرالیدوکسیم (600 mg)

علائم متوسط (علائم خفیف + اسهال، تهوع و استفراغ) : درمان شبیه بالا

علائم شدید (علائم بالا + علائم تنفسی و عصبی- عضلانی) : دز دارو سه برابر شود

آتروپین بصورت وریدی و عضلانی تجویز شود. دز آن 0.2 mg/kg است که می تواند هر ۱۵-۱۰ دقیقه تکرار شود و یا انفوزیون وریدی با دز 0.8 mg/kg/h - 0.2 mg/kg/h تزریق شود(۷). پرالیدوکسیم بصورت وریدی در عرض ۳۰ دقیقه تجویز می شود. در صورت نیاز به تکرار با دز 500 mg/h انفوزیون وریدی شود. روش کمکی تجویز آن بصورت عضلانی است. دز اطفال آن 50 mg/kg است که در صورت بدتر شدن علائم می تواند هر ساعت تکرار شود (۱،۷).

ترخیص : بیماران علامت دار و افرادی که تماس پوستی داشته اند را باید برای ۲۴ ساعت به طور دقیق

تحت نظر قرار داد(۷)

۲- عوامل تاول زا (Vesicants) :

موادی هستند که در اثر تماس ایجاد ضایعات وزیکولی-تاوولی می‌کنند. این گروه از مواد در جنگ‌ها و حملات تروریستی به کار می‌روند و موجب ایجاد تاول و بیماریهای تنفسی می‌شوند. سه عامل عمده در این گروه شامل خردل (Mustard)، لویزیت (Lewisite)، فسژن (Phosgene) می‌باشند. در جنگ جهانی اول قربانیان حاصل از گاز خردل برابر تمام قربانیان عوامل شیمیایی بود. در جنگ ایران و عراق، استفاده از این گاز توسط عراق بیش از ۴۵۰۰۰ نفر قربانی گرفت. مهمترین ترکیب این گروه گاز خردل است (۱،۷).

- خردل (Mustard) :

روش مسمومیت : پوستی

نام فرآورده ها : سولفور خردل شامل HD, HT, H, HL, HN1, 2, 3 می‌باشند (۱).

ویژگی های ساختاری : این مواد، مایعات روغنی با بوی سیر یا خردل می‌باشند. دز متوسط کشنده (LD50) این ماده در حدود ۱/۵ قاشق چایخوری است که می‌تواند ۲۵ درصد از سطح بدن را درگیر کند (۵). دز متوسط کشنده در تماس پوستی ۱۰۰ mg/kg و در مصرف خوراکی ۰/۷ mg/kg می‌باشد. میزان تماس استنشاقی بصورت حاصل ضرب غلظت ماده (C) در مدت تماس (t) محاسبه می‌شود ($Ct = \text{mg} \cdot \text{min} / \text{m}^3$).

اگر میزان Ct بالای ۱۰ برسد علائم چشمی در شرایط آزمایشگاهی، بین ۷۰-۱۲ آسیب چشمی در صحنه حادثه، بین ۵۰۰-۱۰۰ آسیب راه هوایی، مقادیر بین ۲۰۰-۲۰۰۰ آسیب پوستی در افرادی که با پوشش حفاظت تنفسی و چشمی شده‌اند و در سطح ۱۵۰۰ دز متوسط کشندگی از راه استنشاقی ایجاد می‌شود (۱).

مکانیسم اثر: این ترکیبات عوامل آلکیل کننده هستند که دارای قدرت واکنشی با DNA و خاصیت الکتروفیلیک بالایی می‌باشند که با تخلیه NAD^+ و ATP و همچنین مهار گلیکولیز باعث ایجاد نکروز سلولی می‌شوند (۴،۷).

مسمومیت بالینی: خردل تنها تاول زایی است که باعث ایجاد درد بلافاصله بعد از تماس نمی‌شود. شروع اثر تاخیری ولی آسیب بافتی بلافاصله ایجاد می‌شود (۱). اثرات بالینی در تماس پوستی وابسته به دوز می‌باشند. در دوز کم، وزیکول ایجاد می‌کند در حالی که در دوز بالاتر، مسمومیت سلولی

سیستمیک دیده می‌شود. به طور مشخص علائم بصورت تاخیری بعد از ۴ تا ۸ ساعت ایجاد می‌شوند. چشم‌ها، پوست و راه هوایی را نسبتاً به طور یکسان درگیر می‌کند. یافته‌های پوستی با اریتم اولیه شروع شده و در طول ۲۴ ساعت به تشکیل تاول پیش می‌رود. مناطق گرم و مرطوب (آگزیلا و کشاله ران) بیشترین نواحی درگیر در فرد آسیب دیده را تشکیل می‌دهند. تماس با بخارات خردل، سوختگی درجه ۲ و ۱ و تماس با خردل مایع، سوختگی با ضخامت کامل (Full-thickness) ایجاد می‌کند. حساس‌ترین عضو درگیر چشم‌ها هستند. یافته‌های چشمی نیز به طور مشابه با تأخیر بروز می‌کنند که شامل ادم پلک‌ها، قرمزی ملتحمه و زخم شدگی قرنیه می‌باشند. این یافته‌ها در مسمومیت شدید ایجاد می‌شود. به ندرت کوری ایجاد می‌شود. درگیری ریوی به صورت سرفه خشک، پارس کردن و خشونت صدا می‌باشد که بعد از گذشت ۴ تا ۶ ساعت از تماس با این ماده بروز می‌کند.

بروز تاکی پنه و دیس پنه زودرس نشان دهنده تماس با مقداری از این ماده است که دارای پتانسیل کشندگی می‌باشد. در چنین مواردی ممکن است برونکواسپاسم و نارسایی تنفسی ایجاد شود. جذب سیستمیک در تماس شدید و گسترده اتفاق می‌افتد و موجب درگیری سیستم خونسازی، لوله گوارش، سیستم عصبی مرکزی می‌شود. به طور کلی برای افرادی که به مراکز درمانی مراجعه کرده‌اند میزان مرگ و میر در حدود ۳ درصد می‌باشد. گاز خردل کارسینوژن است و می‌تواند باعث ایجاد کنسر راه هوایی، پوست و لوسمی شود (۱، ۴، ۷). اکثر مرگ و میرها چند روز بعد از تماس ایجاد می‌شوند که ناشی از نارسایی تنفسی، عفونت باکتریال ثانویه و یا ساپرشن مغز استخوان هستند (۳).

- لویزیت (Lewisite):

روش مسمومیت: پوستی

ویژگی‌های ساختاری: مایع بدون رنگ و روغنی با بوی گل شمعدانی (geranium) است. این ماده در جنگ به وسیله ژاپن مورد استفاده قرار گرفت و در حال حاضر انبار بزرگی از سلاح ترکیبی خردل-لویزیت در روسیه نگهداری می‌شود (۷). این ترکیب حاوی آرسنیک است و اثرات سمی آن سریعتر از خردل ظاهر می‌شود (۱).

مکانیسم اثر: مکانیسم ایجاد تاول پوستی ناشناخته است (۴).

مسمومیت بالینی: برخلاف مسمومیت با خردل، تحریک پوستی و درد به طور مشخصی بعد از گذشت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه از تماس با لویزیت ایجاد می‌شود. تشکیل تاول نیز در مدت بسیار سریعتر از زمان تماس با خردل (در مدت ۲ ساعت) ایجاد می‌شود. ضایعات حاصله که اریتم احاطه کننده کمی دارند

آسیب بافتی بیشتری نسبت به خردل ایجاد می‌کنند. درد و التهاب چشمی در مدت چند دقیقه اتفاق می‌افتد ولی خوشبختانه اسپاسم پلکی در بیشتر موارد جلوی آسیب شدید چشمی دیده شده با خردل را می‌گیرد. درگیری ریوی به صورت التهاب سریع راه هوایی فوقانی و التهاب راه هوایی مرکزی بروز می‌کند. درگیری پارانشیم ریوی به ندرت ایجاد می‌شود و پیشرفت آن به سوی ادم ریوی فقط در مسمومیت های شدید رخ می‌دهد. هیپوتانسیون و آنمی همولیتیک به ندرت دیده شده و ناشی از مسمومیت سیستمیک با آرسنیک می‌باشد (۷).

- فسژن اکسیم (CX) :

روش مسمومیت : پوستی

مکانیسم اثر : این ماده می‌تواند موجب آسیب گسترده بافتی شود می‌تواند موجب ایجاد کهیر شود ولی مکانیسم اثر آن ناشناخته است. این ماده یک تاول زای واقعی نیست (۱).

مسمومیت بالینی : بعد از تماس با آن، به سرعت درد و التهاب پوست، چشم و راه هوایی ایجاد می‌شود. پوستی که تحت تأثیر فسژن قرار می‌گیرد ابتدا رنگ پریده می‌شود و سپس به رنگ مایل به خاکستری درآمده و در نهایت ادم، اریتم و کهیر ایجاد می‌شود. نکروز این نواحی ممکن است با نفوذ به بافت عضلانی به تشکیل اسکار بیانجامد. یافته های چشمی مشابه لوپزیت می‌باشد در مسمومیت با فسژن ادم ریوی شایع است و برونشلولیت نیز گزارش شده است.

تشخیص : تشخیص بالینی است. متابولیت تیودی گلیکول ادراری، تماس با خردل را تأیید خواهد کرد اما این آزمایش در دسترس نمی‌باشد (۷).

درمان :

۱- آلودگی زدایی : درمان با آلودگی زدایی سریع پوستی و چشمی شروع می‌شود و زمانی ایده آل است که در مدت ۱ تا ۲ دقیقه بعد از تماس با ماده مذکور انجام گیرد. این تنها راه موثر برای جلوگیری از آسیب بافتی می‌باشد. البته آلودگی زدایی تاخیری نیز توصیه می‌شود زیرا از آسیب به مناطقی از پوست که درگیر نیست و از آسیب به کارکنان تیم پزشکی و نجات جلوگیری می‌شود. شستشو با آب فراوان و صابون برای آلودگی زدایی پوست لازم است، البته ممکن است که فقط آب در دسترس باشد. برای جلوگیری از انتشار این مواد می‌توان از پودرهای جاذب مانند تالک یا آرد استفاده کرد. استفاده از محلول هیپوکلریت رقیق شده ۰/۵ درصد برای آلودگی زدایی پوستی توصیه شده است ولی نباید با

زخم یا چشم‌ها تماس داشته باشد. این محل‌ها بهتر است با آب شستشو داده شوند. برای فسژن اکسیم، آب به تنهایی بهترین محلول آلودگی زدا می‌باشد.

۲- آنتی دوت: BAL (British Anti-Lewisite) که شلاتور آرسنیک می‌باشد در صورتی که در مدت چند دقیقه بعد از تماس پوستی با لویزیت بطور موضعی به کار گرفته شود موجب جلوگیری و یا کاهش ضایعات پوست و چشم می‌گردد و با تزریق عضلانی موجب کاهش اثرات کشنده سیستمیک لویزیت می‌شود. برای مسمومیت خردل و فسژن آنتی دوت وجود ندارد (۱، ۴، ۷).

۳- سوختگی: در برخورد با سوختگی حرارتی، کنترل راه هوایی و تعادل آب و الکترولیت به همراه پیشگیری از عفونت ثانویه (با استفاده از آنتی دوت موضعی و استفاده از پانسمان استریل)، هدف اصلی درمان می‌باشد. برخلاف سوختگی حرارتی، سوختگی با خردل باعث از دست دادن آب نمی‌شود. همه سوختگی‌ها مازور هستند و باید به مرکز سوختگی ارجاع داده شوند (۷).

۳- عوامل تنفسی (Respiratory Agents) :

این عوامل به صورت گاز (Gas) ، مه (mist) ، آئروسول (aerosol) ، بخار (Fume) و گرد و غبار (dust) می‌توانند استنشاق شوند. عواملی که مسمومیت با مواد تنفسی را تعیین می‌کنند شامل غلظت سم استنشاقی، مدت تماس و اینکه آیا تماس در محیط بسته صورت گرفته است، می‌باشند. عوامل تاثیر گذار دیگر شامل غلظت تبخیری مواد، پاسخ برونکواسپاسم آلرژیکی و غیر آلرژیکی ، وضعیت فعالیت و میزان متابولیسم فرد قربانی و حساسیت وی (مانند بیماری راه هوایی زمینه ای ، سابقه سیگار کشیدن و سن بالا) می‌باشند. آسپیراسیون محتویات معده ممکن است موجب آسیب بیشتر دستگاه تنفسی گردد. عوامل مهم دیگری که موجب آسیب می‌شوند اندازه ذرات و حلالیت آنها در محیط آبی می‌باشد. موادی که قطر ذرات در آنها بزرگتر از $10\text{ }\mu\text{m}$ باشد و یا دارای حلالیت زیادی در محیط آبی باشند عمدتاً در راه هوایی فوقانی رسوب می‌کند. آمونیاک، دی اکسید سولفور و گازهای اسیدی مانند اسید هیدروکلریک و اسید سولفوریک عواملی هستند که در محیط آبی محلول می‌باشند. به دنبال تماس با عوامل تنفسی، نشانه‌های تحریک راه هوایی فوقانی به سرعت ایجاد شده و با تحریک چشم و غشای مخاطی همراه است. سرفه، ویز یا استریدور ممکن است پیشرفت کرده و در مسمومیت شدید به انسداد راه هوایی فوقانی بیانجامد. سمومی که قطر ذرات آنها کوچکتر و یا حلالیت آنها در محیط آبی کمتر است تا راه هوایی پایین تر نفوذ کرده و موجب بروز علائم تاخیری می‌شوند. فسژن، اکسیدهای نیتروژن و یا اوزون (ozone) در محیط آبی حلالیت کمی دارند. گازهایی که حلالیت آنها در محیط‌های آبی متوسط می‌باشد ممکن است موجب علائم تحریکی اولیه (بعد از تماس ملایم) یا ادم ریوی تاخیری (بعد از تماس وسیع) شوند. گاز کلرین (chlorine) دارای حلالیت متوسط در محیط آبی می‌باشد. وجود دود، در پیش بینی الگوی آسیب‌های ناشی از استنشاق سم اختلال ایجاد می‌کند زیرا دود، ذرات بهم چسبیده حاصل از احتراق موادی مانند آکرولین (acrolein)، آمونیاک (ammonia)، اسیدها (acides) و دی ایزو سیانات (diisocyanate) را تا عمق پایین تر از حالات طبیعی فرو می‌برد. آسیب حرارتی-فیزیکی به راه هوایی با وجود بخار آب تشدید می‌شود (۲۵).

-فسژن(Phosgene) یا کربنیل کلرید (CG,Green Cross,D-staff) :

روش مسمومیت : استنشاقی ، پوستی

ویژگی ساختاری: گازی با غلظت چهار برابر بیشتر از هوا می باشد. این گاز وقتی آزاد می شود ابر سفیدی ایجاد کرده و بوی علف تازه درو شده دارد. این ماده در آب نسبتاً نامحلول است بنابراین ویژگی های هشدار دهنده ضعیفی دارد.

کاربرد : این گاز علاوه بر کاربرد نظامی، در صنایع پلاستیک، دارو و بافندگی نیز یافت می شود(۷).

مسمومیت بالینی : در آغاز بعد از تماس با این گاز ، تحریک خفیف چشم، بینی، گلو و راه هوایی فوقانی ایجاد شده که به طور کامل ناپدید می شوند. مسمومیت مهم ناشی از این گاز، در اثر سوختگی اسیدی در راه هوایی پایین حاصل می شود. وقتی به آلوئول رسید به دی اکسید کربن و اسید هیدروکلریک متابولیزه می شود که این آسیب موجب افزایش نفوذ پذیری غشای مویرگی آلوئول شده و سبب ادم ریوی غیر قلبی (ARDS) می شود. شروع این آسیب به طور مشخص تا ۲۴ ساعت به تأخیر می افتد (۴،۷). بعد از این دوره کمون بالینی ، علائم تنگی نفس و سنگینی قفسه سینه که نشانه ادم ریوی است آغاز می شود. در صورتی که تماس شدید باشد تنگی نفس و تحریک غشای مخاطی و چشم ممکن است اتفاق بیافتد. شروع تنگی نفس و ادم ریوی در مدت ۴ ساعت پس از تماس، پیش آگهی بسیار ضعیف را نشان می دهد. در صورتی که بیمار بعد از گذشت ۶ ساعت علامت دار شده و تحت مراقبت های ویژه قرار بگیرد عموماً زنده باقی می ماند. سه تا چهار روز بعد از مراقبت های تنفسی و درمان ادم ریوی غیر قلبی، بهبودی حاصل می شود. فعالیت می تواند وقوع ادم ریوی را افزایش دهد بنابراین استراحت برای افرادی که تماس با این گاز داشته اند بسیار مطلوب است. افراد بدون علامت باید به مدت ۲۴ ساعت تحت نظر قرار بگیرند(۲۵).

- آمونیاک (Ammonia):

روش مسمومیت : استنشاقی

ویژگی ساختاری: گازی قلیایی و سوزاننده با قدرت حلالیت بالا در محیط آبی و بدون رنگ می باشد. این ماده ویژگی هشدار دهنده خوبی دارد و به سرعت با سطح مرطوب واکنش داده و موجب تولید هیدروکسید آمونیوم می گردد. وجود آمونیاک معمولاً با وجود بوی خاص زننده و تند و ایجاد علائم تحریک کنندگی سریع چشم ، گلو و غشای مخاطی مشخص می شود.

کاربرد : این ماده در کود سازی به کار می رود.

مسمومیت بالینی: درگیری راه هوایی پایین تر موجب برونکواسپاسم، ادم ریوی و بیماری راه هوایی واکنشی می گردد که این مشکلات در مسمومیت های شدید به ویژه در فردی که در محیطی بسته قرار گرفته است، دیده می شود. آمونیاک خشک (Anhydrous ammonia) به شدت برای چشم مضر است و می تواند در مدت زمان یک دقیقه به داخل اتاق قدامی نفوذ کند.

یافته های آزمایشگاهی :

- بررسی گازهای خون شریانی (ABG)، اندازه گیری کربوکسی هموگلوبین، مت هموگلوبین و لاکتات
- اندازه گیری سطح سیانور گلوبول قرمز : این اندازه گیری زمانی انجام می گیرد که اسیدوز پایدار وجود داشته باشد.

- پایش با نوار قلبی

- رادیوگرافی قفسه سینه

درمان :

۱- خروج فرد از محیط آلوده

۲- انجام ABC : در بیمارانی که دچار ادم راه هوایی فوقانی شده اند انتوباسیون زود هنگام را باید در نظر داشت.

۳- اکسیژن ۱۰۰ درصد و مرطوب

۴- استراحت کامل

۵- آلودگی زدایی : چشم و پوست را باید شستشو داد.

۶- مشکلات ریوی : ترشحات فراوان راه هوایی، هیپوکسی، برونکواسپاسم و ادم ریوی باید درمان گردند. عموماً در ادم ریوی غیر قلبی، دیورتیک اندیکاسیون ندارد. پس از شستشوی کامل چشم، باید از نظر سوختگی قرنیه و آسیب های احتمالی به طور دقیق بررسی شود.

۷- آنتی بیوتیک تراپی: فقط در افرادی که کشت و رنگ آمیزی گرم خلط آنها مثبت است باید از آنتی بیوتیک استفاده می شود.

۸- استروئید تراپی: ممکن است در بیماری واکنشی راه هوایی و مسمومیت با اکسید نیتروژن از آن استفاده شود (۲۵).

- کلرین (chlorine) :

روش مسمومیت : استنشاقی

ویژگی های ساختاری : این گاز سبز مایل زرد است که دارای بوی تند و سوزاننده‌ای می باشد. گاز مذکور دارای ویژگی های هشدار دهنده شاخصی می باشد این گاز دارای حلالیت متوسطی در محیط آبی است.

مسمومیت بالینی : پس از تماس با محیط مرطوب و تولید اسید و اکسیدانها موجب آسیب التهابی زودرس می شود. در مسمومیت خفیف بروز تحریک سریع چشم و راه هوایی فوقانی به همراه تهوع و استفراغ شایع است. تماس شدیدتر موجب ایجاد سرفه، خشونت صدا و ادم ریه می گردد که معمولاً در مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از تماس بروز می کند. در اثر استنشاق شدید گاز کلر ، بیماری راه هوایی واکنشی دائمی دیده شده است (۲۵،۱).

درمان: درمان شامل اقدامات حمایتی، اکسیژن مرطوب، تجویز برنکودیلاتورها و ساکشن ترشحات می باشد . می توان از بیکربنات سدیم ۲٪ (۱ سی سی بی کربنات سدیم ۷/۵ درصد به اضافه ۳ سی سی آب مقطر) به روش نبولایزر جهت خنثی کردن استفاده کرد. در صورت ایجاد ARDS تنظیم ونتیلاتور به این صورت است : ونتیلاسیون در وضعیت خوابیده به شکم (prone) ، افزایش PEEP ، کاهش ظرفیت حیاتی (Vt) به 6cc/kg ، ایجاد فشار پلاتو 30 cmH2O (۴) گاز کلر ممکن است در غلظت های بالا موجب آسیب پوستی شود و آلودگی زدایی پوستی ممکن است نیاز باشد (۲۵).

- اکسیدهای نیتروژن (Nitrogen Oxide) :

روش مسمومیت : استنشاقی

ویژگی های ساختاری : این گازها دارای حلالیت ضعیفی در محیط آبی هستند بنابراین آسیب عمده به راههای هوایی پایین تر وارد می شود.

کاربرد: اکسیدهای نیتروژن در شکل گاز سیلو یا بیماری سیلو (Silo-fillers disease) و حاصل احتراق آتش در صنایع است و به عنوان بخشی از سلاحهای جنگی استفاده می شود (۴،۷).

مسمومیت بالینی : تبدیل آهسته اکسید نیتروژن به اسید نیتریک در آلوئول موجب آسیب آلوئولی و ادم ریوی تاخیری می گردد. این بیماری سه مرحله ای است و شامل مرحله تنگی نفس و علائم شبیه آنفلوآنزا ، سپس یک دوره بهبودی موقتی ، و در نهایت تشدید تنگی نفس مجدد شروع می باشد. تنگی

نفس مجدد نشانه آغازین ادم ریوی است که پس از گذشت ۲۴ تا ۷۲ ساعت بروز می کند. متهموگلوبینمی نیز در این مسمومیت اتفاق می افتد. تجویز استروئید ممکن است جلوی بیماری برونشیولیت ابلتران را که عارضه دیررس مسمومیت است را بگیرد (۲۵).

۴- سموم متابولیک (Metabolic toxins):

- سیانور (Cyanide): جهت مطالعه به بخش سیانور مراجعه شود.

- سولفید هیدروژن (Hydrogen sulfide):

روش مسمومیت: استنشاقی، پوستی

ویژگی‌های ساختاری: سولفید هیدروژن (H_2S) گاز بدون رنگ و قابل اشتعال می‌باشد. بوی تخم مرغ گندیده (rotten eggs) می‌دهد که البته غیر اختصاصی است. مکانیسم اثر: مکانیسم مسمومیت با آن مشابه سیانور می‌باشد. این سم با مهار سیتوکروم اکسیداز موجب برهم ریختن فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌گردد. آسفیکسی سلولی و اختلال در تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) موجب پیشرفت متابولیسم بی‌هوازی به همراه تجمع لاکتات و اسیدوز متابولیک می‌شود (شبیه سیانید). این آسفیکسی یکی از چند آسفیکسی شیمیایی است که خواص التهابی نیز دارد (۴، ۲۵).

کاربرد: این گاز در صنایع نفت خام، گاز طبیعی و مواد زائد و یا به عنوان محصول طبیعی حاصل از تجزیه به صورت گاز فاضلاب (Sewer) یا گاز کود کشاورزی (manure) در دسترس است. همچنین در صنایع آسفالت، لاستیک و نایلون نیز یافت می‌شود (۲۵).

مسمومیت بالینی: مشخصه مسمومیت حاد شامل درگیری سیستم عصبی مرکزی، ادم ریوی و اثرات مخاطی می‌باشد. در غلظت‌های پایین فلج بویایی و کراتوکونژکتیویت رخ می‌دهد گرچه فلج بویایی در غلظت‌های بالا نیز ایجاد می‌شود. در غلظت‌های زیاد، از دست دادن سریع هوشیاری، تشنج و مرگ ممکن است فقط بعد از چند تنفس اتفاق بیافتد. در مسمومیت بسیار شدید باید منتظر وقوع ادم ریوی تأخیری و تخریب قرنیه بود (۱).

درمان: درمان شامل خروج از منطقه آلوده، تجویز اکسیژن ۱۰۰٪ و آلودگی زدایی پوست و چشم‌ها می‌باشد. اکثر بیماران با این درمان بهبود می‌یابند. با تجویز آنتی دوت آن در مسمومیت حاد، بخش نیتريت کیت آنتی دوت سیانید است که با ایجاد مقادیر کم متهموگلوبین، تبدیل سولفید به سولفمتهموگلوبین با سمیت کمتر را افزایش می‌دهد البته زمانی موثر است که به سرعت بعد از مواجهه تجویز شود. تجویز اکسیژن با فشار بالا (HBO) در مسمومیت‌های شدید کاربرد دارد (۱، ۲۵).

- ریسین (Ricin) :

روش مسمومیت : استنشاقی، تزریقی

ویژگی ساختاری : این سم از فرآورده باقی مانده در روند فرآوری کردن دانه کرچک حاصل می‌شود (۴). ریسین به اشکال پودر، بخار یا حبه در دسترس است و می‌تواند در اسید ضعیف و آب حل شود.

این سم بسیار پایدار است و به وسیله گرما یا سرمای زیاد از بین نمی‌رود (۷).

مکانیسم اثر: این ماده یک سیتوتوکسین گیاهی است که به RNA حمله می‌کند و با مهار ریبوزوم باعث توقف سنتز پروتئین می‌شود (۳).

مسمومیت بالینی: تزریق مقدار ناچیز $300 \mu g$ از این سم می‌تواند منجر به مرگ به علت نارسایی چند ارگان در عرض ۳۶ ساعت شود (۷). مسمومیت خوراکی نیز موجب نارسایی چند ارگان و خونریزی شدید می‌شود. استنشاق این گاز موجب زجر تنفسی حاد و به دنبال آن ادم ریوی می‌شود (۴). آزمایشی وجود ندارد که به تایید تشخیص کمک کند.

درمان : اقدامات حمایتی (۷)

۵- هیدروکربن‌ها (Hydrocarbons) :

روش مسمومیت : استنشاقی

نام فرآورده‌ها: هیدروکربن‌های هالوژنه و آروماتیک، فرئون (کلروفلوروکربن)

مکانیسم اثر : این سم باعث می‌شود که میوکارد به اثرات آریتمی دهنده کاتکولامین‌ها حساس شود.

مسمومیت بالینی: تحریک میوکارد ممکن است برای چندین ساعت بعد از تماس باقی بماند. باید از فعالیت فیزیکی و از داروهای تقلد سمپاتیک به جز آگونیست اختصاصی β_2 (برای درمان برونکواسپاسم) اجتناب کرد. تا زمانی که آلودگی زدایی انجام نشده است نباید از الکتروشوک استفاده کرد زیرا موجب آتش گرفتن و یا انفجار می‌شود. استنشاق هیدروکربن‌ها موجب تحریک سریع و سپس گیجی، لتارژی، استوپور و کوما می‌شود. فرئون علائم شدید تنفسی ایجاد می‌کند که می‌تواند برای سالها باقی بماند. درمان فقط در موارد علامتدار انجام شود (۷).

۶- عوامل کنترل شورش (Riot control Agents) :

روش مسمومیت : استنشاقی

نام فرآورده ها: mace , capsaicin (Pepper spray)

مسمومیت بالینی : این عوامل موجب بروز اثرات زیان آور ولی موقتی می شوند. اگرچه این عوامل را عموماً به عنوان ناتوان کننده مختصر می شناسند ولی در اثر تماس شدید در محیط بسته، مرگ در اثر ادم ریوی ایجاد می شود. چشم حساس ترین عضو درگیر می باشد. علائم مسمومیت شامل التهاب سریع چشمها و راه هوایی، بلفارواسپاسم، اشک ریزش، سرفه، عطسه، رینوره، احساس سوختگی پوست و غشاء مخاطی آلوده شده می باشد. تهوع، استفراغ، سردرد و فتوفوبی ممکن است دیده شود. این علائم پس از گذشت چند ساعت برطرف می شوند. در مسمومیت با این عوامل سوختگی های پوستی نیز دیده می شوند بویژه اگر تماس با این عوامل طولانی باشد.

درمان :

۱- خارج کردن فرد از محیط آلوده

۲- شستشوی چشم با آب فراوان حداقل ۳۰ دقیقه

۳- آلودگی زدایی پوست با آب و صابون

تماس با آب می تواند موجب تشدید ناچیز علائم پوستی در برخورد با کاپسایسین شود. استفاده از سفید کننده ها برای آلودگی زدایی پوست توصیه نمی شود زیرا موجب افزایش تحریک و یا شروع تشکیل تاول می شود.

بیماران با سابقه بیماری ریوی و یادیسترس تنفسی پایدار را باید به مدت ۲۴-۱۲ ساعت تحت نظر داشت و برای درمان برونکواسپاسم اقدام کرد (۱،۷).

۷- عوامل ناتوان کننده (Incapacitating Agents) :

روش مسمومیت : استنشاقی

نام فرآورده ها : (QNB , BZ) 3- quinuclidinyl benzilate

کاربرد : عملیات های نظامی و تروریستی

مکانیسم اثر : BZ مشابه آتروپین عمل می کند و آنتی کولینرژیک می باشد ولی شروع اثرات آن آهسته و مدت عمل آن طولانی تر است . دز متوسط کشنده آن $6/2 \mu\text{g/kg}$ یا $0/5 \text{ mg}$ در یک فرد بالغ می باشد در حالی که برای آتروپین $14-8 \text{ mg}$ است.

مسمومیت بالینی : علائم عصبی مرکزی در عرض ۴ ساعت شروع می شوند و در عرض ۲۴ ساعت رفع می شوند. این علائم شامل دلیریوم، توهم، میدریاز، تاکیکاردی، ایلئوس، خشکی مخاط و پوست، احتباس ادراری ، آتاکسی و هیپرترمی هستند. آشنایی با توکسیدرم آنتی کولینرژیک کلید تشخیص مسمومیت با BZ می باشد ولی عوامل ناتوان کننده می توانند از گروه محرک ها ، اپیوئیدها و غیره باشند.

درمان :

۱- اقدامات حمایتی

۲- آرام بخشی فرد بیمار با بنزودیازپین ها برای جلوگیری از هیپرترمی و رابدومیولیز

۳- فیزوستیگمین فقط در دلیریوم، تشنج یا تاکیکاردی مقاوم کاربرد دارد. البته اگر ۶-۴ ساعت بعد از مسمومیت تجویز شود به علت نامعلوم، بی اثر است (۱،۷).

ضمیمه یک
اصول آزمایشگاه

فعالیت عمده و اصلی آزمایشگاه سم شناسی طبی، کشف وجود و یا اندازه گیری غلظت زنبوتیک های درمانی و غیردرمانی می باشد. مشخصه واحد موادی که به طور نمونه ارزیابی می شوند، تظاهرات شایع آنها در بیماران با اورژانسهای سم شناسی بوده که متعاقباً نیازمند نتایج آزمایش در یک چارچوب زمانی کوتاه می باشد.

توصیه های های آزمایشات سم شناسی موجود:

توصیه های جدول ۱ توسط انجمن ملی متخصصین بیوشیمی بالینی (NACB)^۱ شامل متخصصان بیوشیمی بالینی، سم شناسان طبی، سم شناسان پزشکی قانونی و پزشکان طب اورژانس ارائه شده اند:

جدول ۱: آزمایشات سم شناسی پیشنهادی توسط انجمن ملی متخصصین زیست شیمی بالینی	
آزمایشات ادرار، کیفی	آزمایشات سرمی، کمی
آمفتامین ها	استامینوفن
باربیتورات ها	کاربامازپین
کوکائین	خانواده اکسیمتری (کربوکسی هموگلوبین، متهموگلوبین، اشباع اکسیژن)
پروپوکسی فن	دیگوکسین
فن سیکلیدین	اتانول
ضدافسردگی های سه حلقه ای	آهن (به همراه ترانسفرین یا ظرفیت خالی پیوند آهن)
داروهای حاوی تریاک	لیتیم، فنوباریتال، تتوفیلین، والپروئیک اسید، سالیسیلات

استفاده از آزمایشات سم شناسی:

دلایل متعددی برای انجام آزمایشات سم شناسی وجود دارد. شایعترین نقش آن تأیید یا رد علائم سمی مشکوک از سابقه و معاینه پزشکی فرد می باشد. نتایج آزمایشگاهی تا حدی اطمینان بخش می باشند و احتمال دارد سایر تحقیقات بی نتیجه مربوط به تشخیص بیماری را رد کنند. این آزمایشات، قطعیت

تشخیص بیماری را در بیش از نیمی از موارد افزایش می دهند. در برخی موارد احتمال دارد یک تشخیص بر پایه نتایج اولیه آزمایش باشد. این امر می تواند به ویژه در مسمومیت هایی که شروع تاخیری دارند مانند استامینوفن یا در بیماران با مصرف مواد متعدد حائز اهمیت باشد. در این شرایط، یافته های بالینی اختصاصی ممکن است هنوز در زمان مراجعه آشکار نشده باشند یا امکان دارد این یافته ها مخفی شده و یا به خاطر مصرف همزمان چند دارو، بیماران تظاهرات متعددی داشته باشند.

آزمایش می تواند دو پارامتر کلیدی به نام های نوع داروی سمی و شدت مسمومیت را مشخص کند که تأثیر عمده ای بر دوره بالینی خواهند داشت. این اطلاعات می توانند در تصمیم گیری های سیستم ارزیابی خدمات پزشکی کمک کننده باشند، مانند اینکه یک بیمار را بستری کنند یا معاینه کرده و ترخیص کنند. غلظت های سمی می توانند تصمیم گیری را جهت بکارگیری پادزهرهای مخصوص یا اقدامات ویژه به منظور تسریع در دفع سموم را تسهیل کنند. آگاهی دقیق از نحوه تماس نیز می تواند موجب تسهیل ارائه نظر مناسب و مطلوب توسط مراکز سم شناسی گردد، جایی که پرسنل آن بر پایه معاینه مستقیم بیمار قادر به تصمیم گیری نیستند. غلظت های سرمی به منظور تعیین زمان شروع و پایان اقداماتی از جمله همودیالیز یا تجویز پادزهر قابل استفاده بوده و می توانند تصمیم انتقال از بخش مراقبت ویژه یا ترخیص از بیمارستان را تأیید کنند. در نهایت، تشخیص قطعی مصرف الکل یا داروهای سوء مصرف در بیماران ترومایی ممکن است بعنوان یک علامت خطر برای احتمال آسیب بعدی بکار رود.

اثبات یک تشخیص بالینی مسمومیت ها نقش بازخوردی مهمی را عرضه می کند که به موجب آن پزشک ممکن است تشخیص را با یک "استاندارد طلایی" ارزیابی کند. مزیت مهم دیگر اطمینان بخشی است، بعنوان مثال این اطمینان که مصرف غیر عمدی منجر به جذب توکسیک دارو نمی گردد. چنین اطمینانی به پزشک اجازه می دهد تا از گذراندن زمان بیش از حد با بیمارانی که نسبتاً ثابت و پایدار هستند، اجتناب ورزد. بنابراین بستری بیماران و اقدامات با اطمینان و کفایت بیشتری نسبت به زمانی که تشخیص تنها بر پایه یک تشخیص بالینی است، انجام می گیرد. انجمن ملی متخصصین بیوشیمی بالینی، توصیه هایی برای استفاده از آزمون های آزمایشگاهی به منظور حمایت از بیماران مسمومی که در اورژانس حضور دارند، انجام داده است. این آزمایشات می توانند در موارد مربوط به پزشکی قانونی کمک کننده باشند. تشخیص بیماری با مضامین قانونی باید "فراتر از یک تردید قابل قبول" بنا شود. اگرچه آزمایش برای داروهای غیر مجاز اغلب با اهداف پزشکی انجام می گیرد، تفکیک چنین آزمایشاتی از جهات قانونی تقریباً غیرممکن است. اسناد و مدارک نیز در مسمومیت های بدخواهانه، سوء مصرف عمدی یا

غیرعمدی جهت آزار کودکان و افراد پیر شامل داروهای غیر مجاز یا درمانی کمک کننده می باشند. در این موارد نتایج آزمایش جهت مدرک سازی برای اعمال کیفری استفاده می شود. انجام آزمایش باید در یک آزمایشگاه پزشکی قانونی با حفظ امانت ملاحظه و رسیدگی گردد.

نقش اسناد و مدارک خارج از عرصه پزشکی قانونی نیز مهم می باشد. نتایج آزمایش در یک آزمایشگاه مرکزی تقریباً بدون تغییر به پرونده پزشکی بیمار وارد می شوند و اغلب می توانند تأیید قطعی یک تشخیص را بیان کنند. اسناد و مدارک اهمیت دیگری نیز دارد که فراتر از موارد فردی است. سم شناسی طبی به آسانی خود را تسلیم بررسی آزمایشگاهی نمی کند. اکثر دانش مربوط به سم شناسی از تجارب طبیعی مشتق می شود و در گزارش ها ثبت می گردد. غلظت دارو می تواند بعنوان یک متغیر کمی کلیدی و مهم در خلاصه سازی و مرتبط سازی دانسته ها بکار رود. نتایج آزمایشگاهی به طور قابل اعتماد و به آسانی در پرونده پزشکی قابل دستیابی هستند و به افراد در مرور سوابق گذشته کمک می کنند. یکی از خدمات مربوطه که آزمایشگاه سم شناسی عرضه می کند، آزمایش تأیید تحقیقات آزمایشگاهی می باشد. کلید استفاده بهینه و مطلوب از آزمایشگاه سم شناسی تبادل نظرات و انتقال اطلاعات می باشد. این امر با فراگیری قابلیت های آزمایشگاه آغاز می گردد - چه داروهایی در فهرست آن هستند، کدامیک قابل اندازه گیری بوده و کدام داروها صرفاً قابل شناسایی و کشف هستند. برای آزمایشات غربالگری فرد باید بداند که چه داروهایی به طور عادی شناسایی می شوند، کدام داروها اگر تقاضا شوند، قابل شناسایی هستند و کدامیک قابل کشف نیستند حتی زمانی که در غلظت های سرمی حضور دارند.

مسئله کلیدی و مهم یادگیری این امر است که کدام نمونه ها برای آزمایش مورد تقاضا مناسب هستند. قاعده کلی این است که آزمایشات کمی نیازمند سرم (بازدارنده قرمز) یا پلاسمای هپارین شده (بازدارنده سبز) می باشند، اما به پلاسمای اتیلن دیامین تترااستیک اسید ($EDTA^1$) (بازدارنده آبی روشن) یا پلاسمای سیترا ته (بازدارنده بنفش کمرنگ) نیازی ندارند. $EDTA$ و سیترات که بعنوان فعال کننده برای آنزیم ها بکار می روند، در آزمایشات مختلف بعنوان برچسب یا معرف استفاده می شوند. بعلاوه، $EDTA$ مایع و سیترات ضد انعقاد نمونه را رقیق می کنند. باید از لوله های جدا کننده سرم یا لوله های جدا کننده پلاسما که با ژل جدا کننده در لوله قابل شناسایی هستند، پرهیز کرد چرا که احتمال دارد برخی داروها به داخل ژل نفوذ کنند و به نتایج نادرست منجر گردند. به طور کلی یک نمونه ادرار خالص تصادفی برای غربالگری سم شناسی مناسب است، به این دلیل که معمولاً غلظت های دارویی بالاتر

موجود در ادرار می توانند جبران کننده حساسیت پایین تر روش های آزمایشی باشند. نمونه ادرار ۲۰ میلی لیتری مطلوب می باشد. الزامات و شروط برای تمامی نمونه ها ممکن است از یک آزمایشگاه به آزمایشگاه دیگر متفاوت باشد.

یک مسأله مهم انتقال اطلاعات که اغلب نادیده گرفته می شود، مشخص کردن داروهایی است که به ویژه هنگام درخواست یک آزمایش غربالگری به آن مشکوک هستیم. این آگاهی به آزمایشگاه کمک می کند که در ابتدا تست های خود را بر اساس آن آزمایشات تنظیم کند تا حساسیت و اختصاصیت تشخیص بالا برود. این امر می تواند زمان مورد نیاز بیشتری را برای آزمایشگاه جهت فراهم آوری اطلاعات حیاتی و مهم فراهم کند.

مشورت و گفتگو با آزمایشگاه راجع به موارد گیج کننده و غیر معمول می تواند یک روش آزمایشی ممکن و مؤثر برای تشخیص فراهم آورد. تمامی قابلیت های یک آزمایشگاه سم شناسی اغلب در فهرست های منتشر شده آزمایشات موجود قابل رؤیت نمی باشند. اکثر آزمایشگاه های مجهز، تلاش های اصلی را به درخواست های منطقی اختصاص داده اند و مشاوره رایگان نیز انجام می دهند.

همچنین هر زمان که نتایج با علایم بالینی تناقض دارند، باید با آزمایشگاه تماس گرفته شود. رایج ترین علل این امر، تداخلات و خطاهایی که از قبل آنالیز شده اند، می باشند. مداخله تحلیلی بعلت وجود موادی است که در نمونه وجود دارد که با فرآیند اندازه گیری تداخل ایجاد می کنند که منجر ایجاد به نتایج نادرست می گردد. بعنوان مثال، هموگلوبین می تواند با نوعی از آزمایشات اسپکتروفتومتریک (طیف نمایی) از طریق جذب نور تداخل ایجاد کند. اشتباهات پیش آنالیز، رویدادهایی هستند که قبل از آنالیز آزمایشگاهی رخ می دهند و نتایج نادرست یا گمراه کننده ایجاد می کنند، مانند برچسب اشتباهی زدن روی نمونه، آلودگی نمونه توسط محلول های واقع در داخل سیاهرگ و مجموعه زمان و روش های نادرست. اگر ناهمخوانی محاسبات نتیجه خطای آزمایشگاه باشد، اطلاع دادن به آزمایشگاه امری حیاتی است برای اینکه منبع خطا مشخص شده و از وقوع مجدد جلوگیری بعمل آید.

روش های مورد استفاده در آزمایشگاه سم شناسی:

جدول ۲ شاخصه های اصلی استفاده شده در آزمایشگاه سم شناسی را مقایسه می کند. سایر روش ها اندازه گیری های الکتروکود انتخابی یون لیتیوم، طیف نمایی جذب اتمی یا طیف نمایی توده ای از پلاسمای جفت از راه قیاس برای لیتیوم و فلزات سنگین و روش های تخلیه آنودی برای فلزات سنگین را در بر می گیرند.

جدول ۲: مقایسه نسبی روشهای سم شناسی						
روش	حساسیت	ویژگی	کمی سنجی	میزان آنالیز	سرعت	هزینه
آزمون موضعی (نقطه ای)	+	±	خیر	کم	سریع	\$
طیف نمایی شیمیایی	+	+	بلی	کم	متوسط	\$
آزمون ایمنی	++	++	بلی	متوسط	متوسط	\$\$
TLC	+	++	خیر	زیاد	کند	\$\$
HPLC	++	++	بلی	زیاد	متوسط	\$\$
GC	++	++	بلی	زیاد	متوسط	\$\$
GC/MS	+++	+++	بلی	زیاد	کند	\$\$\$
LC/MS/MS	+++	+++	بلی	زیاد	متوسط	\$\$\$\$

^۱TLC : کروماتوگرافی لایه نازک

^۲HPLC : کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا

^۳GC : کروماتوگرافی گازی

^۴GC/MS : طیف نمایی جرمی - کروماتوگرافی گازی

^۵LC/MS/MS : طیف نمایی جرمی جفتی - کروماتوگرافی مایعی

آزمایشات نقطه ای (Spot test):

این آزمایشات بصورت واکنش سریع یک دارو با یک معرف شیمیایی جهت تولید یک محصول رنگی است، بعنوان مثال ایجاد یک ترکیب رنگی بین یون های سالیسیلات و فریک.

آزمایشات طیف شیمیایی (Spectrochemical test):

این آزمایشات به واکنش شیمیایی جهت ایجاد یک ماده جاذب اشعه بستگی دارد. تفاوت آنها با آزمایشات موضعی (نقطه ای) ساده این است که شرایط واکنش و غلظت های معرف به دقت کنترل هستند

1-Thin-layer chromatography

2-High-performance liquid chromatography

3-Gas chromatography

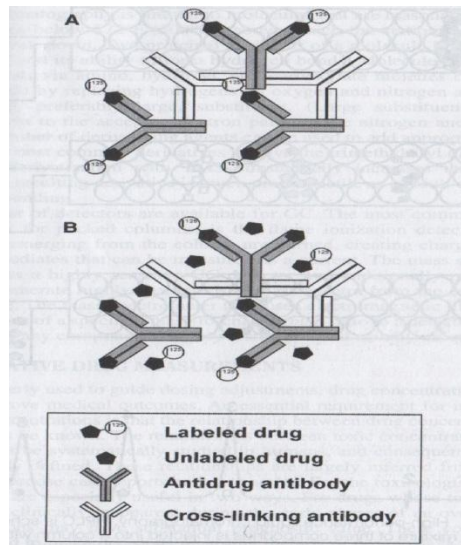
4-Gas chromatography-mass spectroscopy

5-Liquid chromatography-tandem mass spectroscopy

و مقداری از اشعه جذب شده به صورت کمی در یک یا تعداد بیشتری طول موج معین اندازه گیری می شود.

آزمون ایمنی (Immunoassays) :

مجموعه میل ترکیبی و انتخابی بالا، آنتی بادی ها را به معرف های ایده آل آزمایش تبدیل می سازد. دو نوع رایج آزمون ایمنی وجود دارد. در آزمایشات ایمنی غیر رقابتی، آنالیت (ماده مورد تجزیه) بین دو آنتی بادی قرار می گیرد که هریک از آنها یک اپی توپ متفاوت را روی آنالیت شناسایی می کنند. در آزمایشات ایمنی رقابتی (که به طور رایج استفاده می شوند)، آنالیت بدست آمده از نمونه بیمار برای تعدادی محدود از محل های پیوند آنتی بادی با یک نوع از آنالیت بر چسب دار تهیه شده در مخلوط واکنش رقابت می کند (شکل ۱).



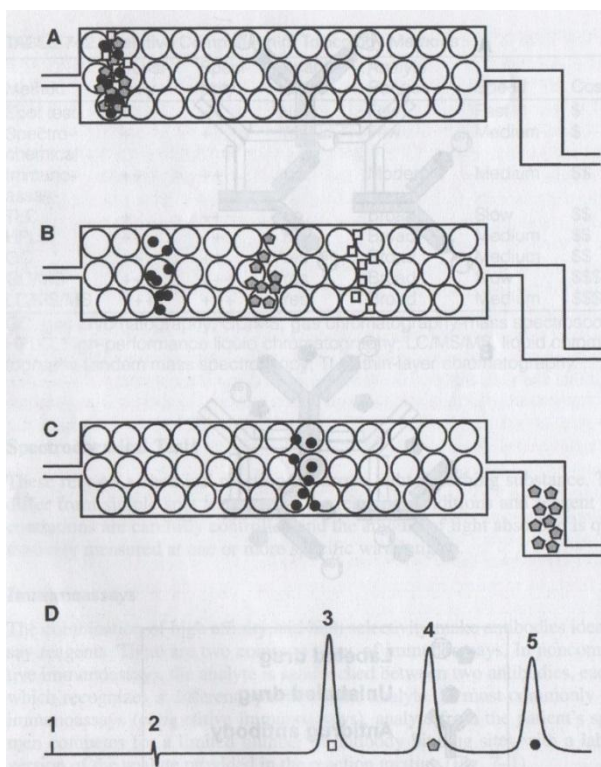
شکل ۱- آزمون ایمنی رقابتی. A- هیچ دارویی در نمونه جهت جایگزینی به جای داروی برچسب دار وجود ندارد. با افزودن آنتی بادی و ایجاد پیوند عرضی، رسوب ایجاد می شود و آزمایش آنتی بادی به همراه مقادیر بالای پیوندهای با خاصیت رادیواکتیو را تسریع می کند. **B-** داروی بدون برچسب در نمونه جانشین برخی داروهای برچسب دار می شود. هنگامی که آنتی بادی با پیوند عرضی اضافه شود، داروی با برچسب جایگزین در محلول رها می شود و منجر به پرتوافشانی کمتر در رسوب شیمیایی می گردد.

کروماتوگرافی (Chromatography) :

کروماتوگرافی روش‌های متعددی را شامل می‌شود که در آنها مشخصه آنالیت با تفکیک فیزیکی بدست می‌آید. مکانیزم یکسان برای تفکیک، تجزیه آنالیت‌ها و سایر مواد بین یک فاز ثابت و یک فاز متغیر (فاز متحرک) می‌باشد. در اکثر موارد، فاز ثابت از ذرات بسیار ظریف تشکیل می‌شود که در یک لایه نازک یا در داخل یک ستون قرار می‌گیرند. فاز متحرک از میان فضاها بین ذرات جریان می‌یابد. آنالیت‌ها در یک تعادل سریع بین محلول موجود در فاز متحرک و جذب به سطح خارجی ذرات می‌باشند. زمانی که در فاز متحرک هستند، حرکت می‌کنند و زمانی که جذب فاز ثابت می‌شوند، متوقف می‌گردند. کروماتوگرافی یک روش تفکیکی بوده و باید با یک روش آشکارسازی ترکیب شود تا اجازه شناسایی و اندازه‌گیری مواد تفکیک شده را بدهد.

در کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)، داروهای تغلیظ شده در میزان کمی از حلال مجدداً حل می‌شوند و روی لایه نازکی از ژل سیلیس (دی اکسید سیلیسیوم) که روی یک صفحه پلاستیکی یا شیشه‌ای نگهداری شده یا در یک قالب فیبری جاسازی می‌گردد، ظاهر می‌شوند.

در روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)، فاز ثابت داخل یک ستون بسته بندی می‌شود و فاز متحرک تحت فشار قوی پمپاژ می‌گردد (شکل ۲). این امر موجب دستیابی به سرعت خوب جریان می‌گردد، حتی زمانی که فازهای جامد با اندازه ذرات بسیار کوچک استفاده می‌شوند. اندازه کوچکتر ذره سطح محیط را افزایش داده، فواصل انتشار را کاهش می‌دهد و حلالیت را بهبود می‌بخشد، اما فضاها بین ذرات همچنان کوچکتر بوده و موجب افزایش مقاومت در برابر جریان می‌گردد. استفاده از فشار قوی و ذرات کوچک منجر به تفکیک سازی‌های بهتری در بخشی از زمان مورد نیاز برای کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) می‌شود.



شکل ۲- کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) - به صورت شماتیک نشان داده می شود. A- مخلوط سه ترکیب با بسته بندی فاز معکوس به یک ستون تزریق می شود. B- ترکیب ها از میان ستون در سرعت های مشخص حرکت می کنند. ترکیب هیدروفیلیک (□) با بیشترین سرعت حرکت می کند، در صورتی که ترکیب های هیدروفوبیک (●) با کمترین سرعت حرکت می کنند. C- ترکیب با قطبیت متوسط (△) به سلول اکتشاف رسیده است، جایی که اشعه را به طور مستقیم از طریق سلول جذب کرده و یک سیگنال متناسب با غلظت خود تولید می کند. D- تصویر رسم HPLC به این صورت است: شماره (۱) زمان تزریق را نشان می دهد. شماره (۲) این آرتیفکت زمانی ایجاد می شود که حلال تزریق شده به آشکارساز می رسد و زمان نگهداری یک ترکیب کاملاً فرار را نشان می دهد. شماره های (۳)، (۴) و (۵) به ترکیب های تفکیک شده مربوط می شوند. بعنوان مثال، قله (۴) ممکن است آمی تریپتیلین باشد، قله (۳) می تواند متابولیت قطبی تری، مثلاً نورتریپتیلین باشد و قله (۵) می تواند هیدروفیلیک مثل N- اتیل نورتریپتیلین باشد. به علت زمان بیشتری که صرف نیروی انتشار برای پخش ملکول ها می شود قله های بعدی کوتاهتر و پهن تر می شوند.

کروماتوگرافی گازی (GC)، در عمده بخش‌ها مشابه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) می‌باشد، به استثنای اینکه فاز متحرک گاز بی اثر هلیوم یا گاهی اوقات نیتروژن است. مقاومت کم جریان گاز باعث افزایش سرعت جریان می‌گردد که در واقع ایجاد ستون‌های طولانی تر ادر HPLC را ممکن می‌سازد. کروماتوگرافی گازی محدود به ملکول‌هایی است که در دماهای زیر ۵۷۲ درجه فارنهایت (۳۰۰ درجه سانتیگراد) فرار هستند. دو ویژگی مهم یک ملکول، قابلیت بخار شدن آن را محدود می‌کند: اندازه و توانایی آن جهت شکل دهی پیوندهای هیدروژنی. ملکول‌هایی که پیوندهای هیدروژنی را از طریق بخش‌های آمینو، هیدروکسیل (ریشه یک ظرفیتی OH-) و کربوکسیلات شکل می‌دهند، می‌توانند با جایگزینی غیر پیوندی و بزرگ هیدروژن روی اتم‌های اکسیژن و نیتروژن، فرارتر شوند. تعدادی از مشتقات جهت افزودن جایگزین‌های مناسب قابل استفاده می‌باشند. رایج‌ترین مشتقات گروه تری متیل سیلیل (TMS) را در بر می‌گیرند. اگرچه مشتق شدن با این گروه اساساً وزن ملکولی را افزایش می‌دهد، مشتقات بدست آمده بعلت فقدان پیوند هیدروژنی بسیار فرارتر می‌باشند. تعدادی آشکارساز برای کروماتوگرافی گازی (GC) موجود می‌باشد. رایج‌ترین آشکارساز به ویژه برای ستون‌های بسته بندی شده، آشکارساز یونیزاسیون شعله (FID) است. ملکول‌های بنیانی برآمده از ستون، سوزانده می‌شوند و واسطه‌های احتراق را ایجاد می‌کنند که بعنوان جریان قابل اندازه‌گیری می‌باشند. طیف سنج جرمی می‌تواند بعنوان یک آشکارساز GC با حساسیت بالا بکار رود و بعلاوه دارای قابلیت تولید طیف‌های جرمی از ترکیباتی که کشف می‌کند، با ویژگی‌های مورد تأیید می‌باشد. سپس طیف سنج جرمی از فیلتر الکترومغناطیس استفاده می‌کند تا تنها یون‌های یک نسبت معین بار به جرم را به سمت یک آشکارساز هدایت کند. طیف جرمی هر ترکیبی، اختصاصی و معمولاً منحصر بفرد می‌باشد.

اندازه‌گیری‌های کمی دارو:

اگر تنظیمات دوز داروها به طور صحیح انجام شود. اندازه‌گیری غلظت دارو پیامد بیمار را بهبود می‌بخشد. یک نیاز ضروری برای تفسیر غلظت‌های دارو این است که ارتباط بین غلظت‌های دارو و اثرات آن شناخته شود. روابط بین اثرات و غلظت‌های سمی با روش سیستمیک در انسان قابل بررسی نیست و در نتیجه اغلب به طور ناقص تعریف می‌شوند. این روابط تا حد زیادی از گزارش‌های سومصرف دارویی استنباط می‌شوند. برای سم شناس، غلظت‌های دارویی به ویژه در دو مسیر سودمند می‌باشند. برای داروهایی که سمیت تاخیری دارند یا از نظر بالینی در طی مراحل اولیه مصرف بیش از حد دارو

بدون علامت هستند، غلظت های دارویی ممکن است در پیش بینی بیماری از روی علائم بسیار ارزشمند باشند. این غلظت ها می توانند در تصمیم گیری راجع به درمان یا پروگنوز بیماری استفاده شوند. آگاهی از فارماکوکینتیک یک دارو می تواند بطور قابل توجهی قابلیت استخراج نتایج پر معنی را از یک غلظت اندازه گیری شده افزایش دهد (جدول ۳).

جدول ۳: فاکتورهایی که ممکن است اثر غلظت را تغییر دهند:		
فاکتور	اثر	نمونه ها
اندازه گیری در طول مرحله جذب	تخمین کمتر اثرات	ترکیبات مداوم رهش، خوردن زیاد داروهای با حلالیت کم در آب (مانند سالیسیلات ها)، داروهایی که تخلیه معدی را کاهش می دهند (مانند ضداسردگی های سه حلقه ای)
اندازه گیری در طول مرحله انتشار	تخمین بیشتر اثرات	لیتیوم، دیگوکسین، ضداسردگی های سه حلقه ای
کاهش اتصال به پروتئین ها	تخمین کمتر اثرات	فنی توئین
اشباع پروتئین های پیوندی	تخمین کمتر اثرات	سالیسیلات، اسید والپروئیک
پیوند با پادزهر	متغیر	دیگوکسین/دیگوکسین FAB

برای داروهایی که به طور قابل توجهی به پروتئین های پلاسما متصل می شوند، غلظت آزاد دارو(غیر قابل اتصال به پروتئین پلاسما) در تعادل با غلظت ها در محل عمل می باشد. افزایش فرم آزاد دارو به اثرات قوی تری نسبت به آنچه که از غلظت کامل دارو پیش بینی می شود، منجر می گردد. در چنین مواردی ، اندازه گیری غلظت آزاد دارو کمک کننده می باشد.

غربالگری سم شناسی:

یکی از آزمایشات آزمایشگاه سم شناسی، غربالگری سم شناسی می باشد. بسته به آزمایشگاه، ممکن است فقط یک آزمایش ساده مانند TLC یا GC با قابلیت کشف داروهای متعدد یا فهرستی از آزمایشات فردی از جمله غربالگری سوء مصرف دارو و یا ترکیبی از آنها انجام شود(جدول ۴). استفاده گسترده از عبارت "غربالگری سم شناسی" خوشایند نیست چرا که بسیاری از پزشکان تصور می کنند که باید بر پایه آنها مسمومیت را بعنوان یک تشخیص رد کنند. به عبارت دیگر، یک یافته مثبت آزمایشگاهی الزاماً

تشخیص مسمومیت را تأیید نمی‌کند. برای آزمایشاتی که تنها وجود یک دارو را آشکار می‌کنند، تشخیص غلظت‌های بی‌خطر یا قابل‌درمان از انواع سمی ممکن نمی‌باشد. آزمایشات کمی هنگامی که غلظت‌های دارو را در طول فاز انتشار اندازه‌گیری می‌کنند، احتمال دارد به‌طور کاذب سمیت را اعلام کنند که می‌تواند حتی برای چندین ساعت با داروهایی مانند لیتیوم و دیگوکسین به‌طول انجامد. علاوه بر این، پدیده تحمل دارو به مصرف کنندگان طولانی مدت اجازه می‌دهد تا نسبتاً تحت تأثیر غلظت‌ها قرار نگیرند این در حالی است که برای یک فردی که تازه دارو مصرف می‌کند ممکن است کاملاً سمی باشد.

جدول ۴: اجزای یک غربالگری سم‌شناسی متمرکز	
آزمایشات ادرار	آزمایشات سرمی
متابولیت کوکائین	استامینوفن
داروهای حاوی تریاک	اتانول
ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	سالیسیلات‌ها
	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (آزمون ایمنی نیمه کمی)
به ضمیمه:	
آمفتامین‌ها	باربیتورات‌ها
باربیتورات‌ها (a)	خانواده اکسیمتری (b)
بنزودیازپین‌ها	آهن
متادون	لیتیوم
فن‌سیکلیدین	تئوفیلین
پروپوکسی فن	اسید والپروئیک
	الکل‌های فرار (c)
	سایر داروهای متداول منطقه‌ای

(a) اگر در آزمون‌های سرمی نباشد.

(b) به نمونه کامل خون نیاز دارد.

(c) متانول، ایزوپروپانول (بعلاوه استون).

ملاحظات ویژه برای آزمایشات غربالگری سوء مصرف دارو:

آزمایش برای سوء مصرف داروها یک مؤلفه مهم از آزمایش سم شناسی طبی می باشد. آزمایش اولیه معمولاً با یک آزمون ایمنی غربالگری انجام می گیرد. نتایج مثبت ممکن است توسط آزمایش مجدد با استفاده از یک آزمون غیر ایمنی تأیید شوند، اما این امر اغلب صورت نمی گیرد. به طور کلی آزمایش سوء مصرف دارو به دلایل غیر پزشکی و در پزشکی قانونی بصورت اجباری انجام می شوند. رایج ترین داروهای آزمایش شده آمفتامین ها، کانابینوئیدها، کوکائین، داروهای حاوی تریاک و فن سیکلیدین می باشند. این داروها بیشتر با عنوان NIDA یاد می شوند، زیرا پنج دارویی هستند که برای غربالگری داروی کارمندان ائتلافی (فدرال) توسط انجمن ملی سوء مصرف مواد (NIDA¹) در سال ۱۹۸۸ پیشنهاد شدند. آزمون های ایمنی غربالگری دارو نیز اغلب برای باریتورات ها و بنزودیازپین ها و در موارد کمی هم برای متادون و پروپوکسی فن انجام می شوند. این غربالگری ممکن است برای استامینوفن و ضدافسردگی های سه حلقه ای نیز انجام بشود. محدوده طبیعی (cut off) غلظت های داروها تقریباً واحد هستند. نتایج آزمایش تنها زمانی مثبت فرض می شوند که غلظت دارو در نمونه از یک آستانه از پیش تعیین شده فراتر برود. این آستانه باید به اندازه کافی بالا تنظیم شود برای اینکه نتایج مثبت کاذب ممکن است اتفاق بیفتند. همچنین این محدوده باید به اندازه کافی پایین باشد تا بتواند یک نتیجه قطعی را در افرادی که دارو مصرف می کنند، ارائه دهد. این محدوده بسته به نوع دارو متفاوت است که گاهی موجب گیجی و سردرگمی می شود، از جمله زمانی که یک بیمار که اخیراً دارویی مصرف کرده است، جواب غربالگری دارویی وی منفی می شود. در چنین مواردی معمولاً دارو در غلظتی زیر مقدار این محدوده وجود دارد.

عمل دیگری که به طور گسترده استفاده می شود، تأیید نتایج مثبت غربالگری با استفاده از یک روش تحلیلی متفاوت از روش استفاده شده در آزمایش می باشد، مانند یک غربالگری آزمون ایمنی با تأیید کروماتوگرافی. امکان نتایج مثبت کاذب توسط دو روش مجزا بسیار کم است. رایج ترین روش تأییدی، طیف نمایی جرمی - کروماتوگرافی گازی (GC-MS) می باشد. اختصاصیت بالای حاصل از ترکیب زمان نگهداری و طیف جرمی، نتایج مثبت کاذب را بسیار غیر محتمل می سازد.

اهداف تنظیمی مؤثر بر آزمایش سم شناسی:

از سال ۱۹۹۲، آزمایشات پزشکی توسط آیین نامه های ائتلافی (فدرال) تحت مقام اصلاحیه های بهبود آزمایشگاه بالینی (CLIA^۱) سال ۱۹۸۸ (اغلب با CLIA-88 یا CLIA از آن نام برده می شود)، منتشر و اداره شده اند. این آیین نامه ها در تمامی آزمایشگاه های نمونه های انسانی برای اهداف پزشکی بدون در نظر گرفتن مکان اجرا شدند. آنها نیازمند کسب یک گواهینامه درخور و مناسب حتی جهت انجام ساده ترین آزمایشات هستند. بقیه نیازها به پیچیدگی آزمایش بستگی دارد. این آیین نامه ها برای سم شناس طبعی چه زمانی که آزمایش در کنار بستر بیمار انجام می شود، چه زمانی که از آزمایشات موضعی (نقطه ای) استفاده کند چه از دستگاه های تجاری مرکز مراقبت، مانند dipstick، وسایل اندازه گیری قند خون و دستگاه های غربالگری ادرار، حائز اهمیت می باشند.

آیین نامه ها آزمایش را به سه دسته تقسیم می کنند: ساده و کم خطر، با پیچیدگی متوسط و بسیار پیچیده. آزمایشات کم خطر تعدادی از آزمون های ساده را در بر می گیرد، شامل dipstick ادرار، تست های بارداری ادرار، دستگاه های آزمون ایمنی غربالگری داروی ادرار و وسایل اندازه گیری قند خون با یک نمایشگر دستی. اکثر آزمایشات انجام شده با دستگاه ها یا کیت های تجاری، در دسته پیچیدگی متوسط قرار می گیرند. نیازهای قابل توجهی برای آزمایشات با پیچیدگی متوسط و بسیار پیچیده وجود دارد. تست های تنفسی برای اتانول و مونو اکسیدکربن توسط CLIA تنظیم نشده اند، زیرا هیچ نمونه انسانی را در بر نمی گیرند. با این حال، چنین آزمایشی ممکن است تحت پوشش قوانین ایالتی یا سیاست آژانس های بیمه ای قرار بگیرد.

توضیحات:

زنوبیوتیک (Xenobiotic): یک ماده شیمیایی خارجی یافت شده داخل یک عضو که معمولاً توسط آن عضو تولید نمی شود.

سرم (Serum): مایعی است که پس از حذف لخته انعقادی خون بر جای می ماند- آب خون.
اتیلن دیامین تترااستیک (Ethylenediaminetetraacetic): به طور وسیعی برای حل پوسته آهک استفاده می شود. در تهیه آمینوفیلین تزریقی برای افزایش قابلیت حل دارو بکار می رود.
پلاسمای سیتراته (Citrate plasma): پلاسمای خون تحت درمان با سدیم سیترات که مانع از انعقاد خون می گردد.

فعال کننده (cofactor): ماده ای که وجودش برای انجام عمل ماده دیگری ضروری باشد.
معرف (Reagent): ماده ای که برای تولید واکنش شیمیایی بکار گرفته می شود.
ژل (Gel): ماده کلوئیدی مرکب از جسم جامد و مایع به شکل توده ای جامد یا نیمه مایع.
آزمون نقطه ای (Spot test): یک آزمایش شیمیایی و یک روش کارآمد و ساده است که آزمایشات تحلیلی تنها در یک یا چند قطره از یک محلول شیمیایی اجرا می گردند.

آزمایش طیف شیمیایی (Spectrochemical test): کاربرد طیف نمایی در چندین زمینه شیمی.
آنتی بادی (Antibody): ماده پروتئینی مخصوصی که در برابر تحریک ایجاد شده توسط یک ماده خارجی تولید می شود و دارای واکنش مخصوصی با همان نوع ماده می باشد.
اپی توپ (Epitope): قسمتی از یک آنتی ژن است که توسط سیستم دفاعی تشخیص داده می شود.
کروماتوگرافی (Chromatography): تجزیه شیمیایی از طریق واکنش های معینی که بر اساس جذب ماده ای در مواد مختلف موجود در لوله آزمایش قرار دارد.

کروماتوگرافی لایه نازک (TLC): نوعی کروماتوگرافی است که در آن فاز متحرک از روی جذب کننده ای که بر روی لایه ای نازک قرار دارد، می گذرد.

کروماتوگرافی مایعی با کارایی بالا (HPLC): نوعی کروماتوگرافی مایعی است که در آن فاز مایع به آسانی تغییر می کند و در قدرت تفکیک و زمان تجزیه اثر می گذارد.

کروماتوگرافی گازی (GC): یکی از روش های کروماتوگرافی است که برای بررسی و تفکیک مواد فرار بدون تجزیه شدن آنها بکار می رود.

آمینو (Amino): رادیکال یک ظرفیتی NH_2 وقتی که با یک رادیکال اسیدی ترکیب نشده باشد.

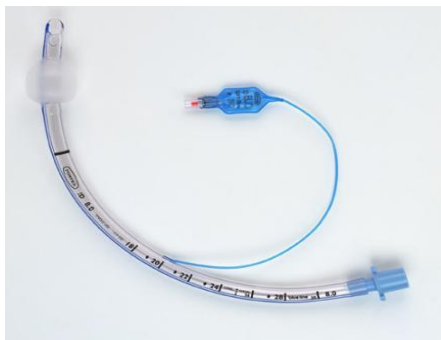
دستگاه اکتشاف (آشکارساز) یونیزاسیون شعله (FID) : یک ابزار علمی است که غلظت نمونه های بنیانی (آلی) را در یک جریان گازی اندازه می گیرد.

نسبت بار به جرم (Mass-to-charge ratio) : یک کمیت فیزیکی است که به طور گسترده در الکترودینامیک ذرات باردار استفاده می شود، بعنوان مثال در چشم های یونی و الکترونی.

واکنش پذیری پیوندی (Cross-reactivity) : به معنی واکنش بین دو ملکول مختلف است. به طور همزمان هریک از این ملکول ها قادر به واکنش با ملکول مشابه یا معمولاً قادر به واکنش با خود است.

گروه تری متیل سیلیل (TMS) : این گروه شامل سه گروه متیل متصل به یک اتم سیلیس می باشد (Trimethylsilyl group) (۷،۳۲).

ضمیمہ دو



شکل ۲ : Tracheal Tube



شکل ۱ : BMV



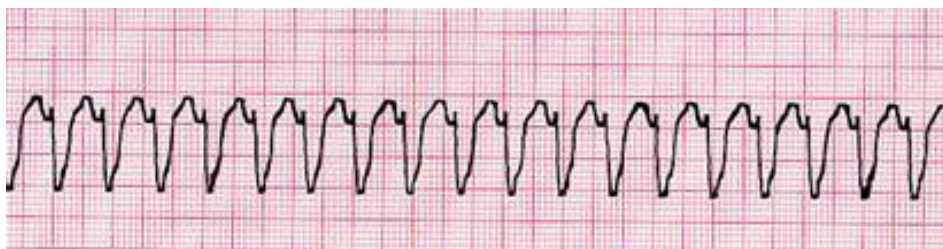
شکل ۴ : Nasopharyngeal Airway



شکل ۳ : Oropharyngeal Airway



شکل ۵ : VF



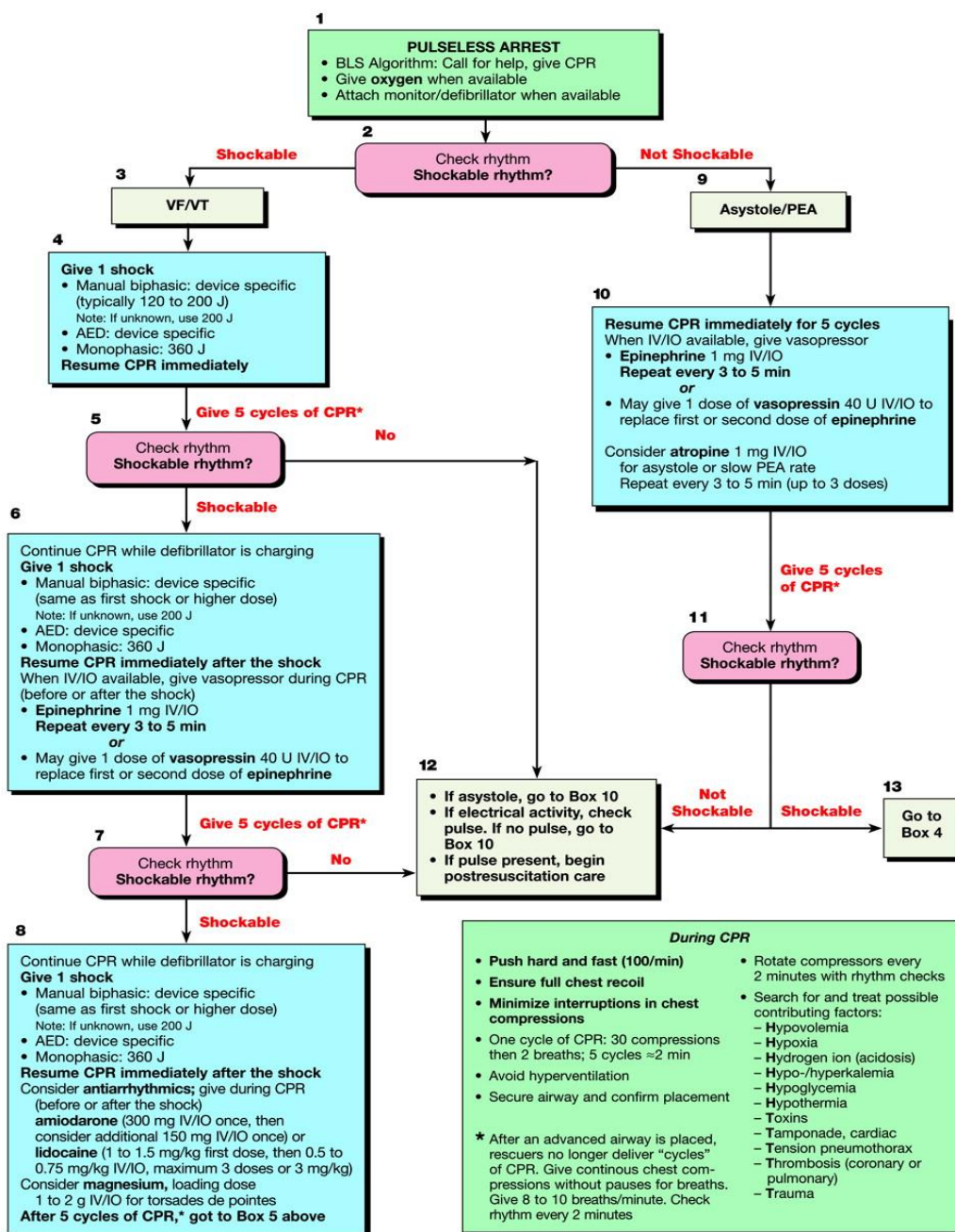
شکل ۶ : VT



شکل ۷ : PEA



شکل ۸ : Asystole



شکل ۹: Pulseless Arrest



شکل ۱۰: کفچه مار



شکل ۱۲: گرزه مار



شکل ۱۱: مار کبری یا زنگی



شکل ۱۴: افعی زنجانی



شکل ۱۳: مار جعفری



شکل ۱۶: افعی البرزی



شکل ۱۵: افعی تکابی



شکل ۱۸: افعی شاخدار خوزستانی



شکل ۱۷: طلحه مار



شکل ۲۰: کک مار



شکل ۱۹: مار شاخدار ایرانی



شکل ۲۲: مار دریایی



شکل ۲۱: افعی قفقازی



شکل ۲۴: تیر مار



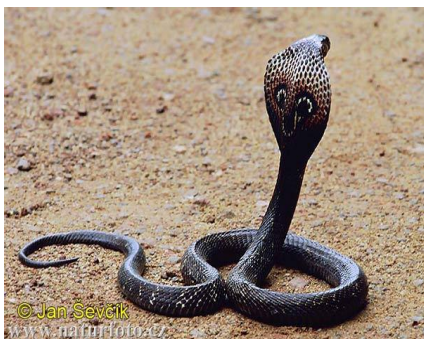
شکل ۲۳: یله مار



شکل ۲۶: مار زنگی Mojave



شکل ۲۵: افعی پلنگی



شکل ۲۸ : naja-naja



شکل ۲۷ : مار مرجانی



شکل ۳۰ : h_lepturus_iran



شکل ۲۹ : BarkScorpion



شکل ۳۲ : Yellow_Jacket



شکل ۳۱ : Bee



شکل ٣٤ : Hornet



شکل ٣٣ : Wasp



شکل ٣٦ : BumbleBee



شکل ٣٥ : Killer bee



شکل ٣٨ : Fire Ant



شکل ٣٧ : Sweat bee



شکل ۴۰ : Caterpillar



شکل ۳۹ : Moth



شکل ۴۲ : Kissing bug



شکل ۴۱ : Saddleback caterpillar



شکل ۴۴ : Bed bug



شکل ۴۳ : Assassin bug



شکل ۴۶ : Tick



شکل ۴۵ : Beetle



شکل ۴۸ : Millipede



شکل ۴۷ : Centipede



شکل ۵۰ : *Galerina marginata*



شکل ۴۹ : *Amanita muscaria*

شکل ۵۲ : *Amanita phalloides*شکل ۵۱ : *Lepiota rachodes*شکل ۵۴ : *Clitocybe*شکل ۵۳ : *Gyromitra*شکل ۵۶ : *Amanita pantherina*شکل ۵۵ : *Inocybe*



شکل ۵۷ : Boletus



شکل ۵۹ : Coprinus comatus



شکل ۵۸ : Coprinus micaceus



شکل ۶۱ : Psilocybe



شکل ۶۰ : Amanita gemmata



شکل ۶۲ : *Chlorophyllum molybdites*



شکل ۶۴ : *Paxillus involutus*



شکل ۶۳ : *Cortinarius*



شکل ۶۶ : *Tricholoma equestre*



شکل ۶۵ : *Amanita smithiana*



شکل ۶۷ : Poison ivy



شکل ۶۸ : Philodendron



شکل ۶۹ : Rhus



شکل ۷۰ : Daffodil



شکل ۷۲ : Tulip



شکل ۷۱ : Hyacinth



شکل ۷۴ : Dieffenbachia



شکل ۷۳ : Artemisia



شکل ۷۶ : Urtica Dioica



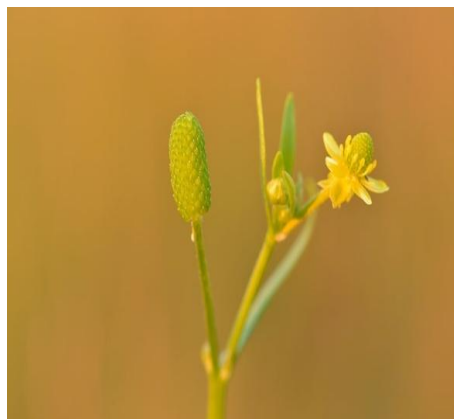
شکل ۷۵ : Urtica urens



شکل ۷۷ : Ranunculus



شکل ۷۹ : *Euphorbia cyparissias*



شکل ۷۸ : *Ranunculus sceleratus*



شکل ۸۱ : *Euphorbia lathyris*



شکل ۸۰ : *Euphorbia helioscopia*



شکل ۸۳ : *Euphorbia pulcherrima*



شکل ۸۲ : *Euphorbia tirucalli*



شکل ۸۵ : *Hypericum perforatum*



شکل ۸۴ : *Euphorbia peplus*



شکل ۸۶ : *Rhamnus purshiana cascara*

شکل ۸۸ : *Aleurites fordii*شکل ۸۷ : *Aleurites cordata*شکل ۹۰ : *Ricinus communis*شکل ۸۹ : *Aesculus hippocastanum*شکل ۹۲ : *Digitalis purpurea foxglove*شکل ۹۱ : *Phytolacca decandra*



شکل ٩٤ : *Thevetia peruviana*



شکل ٩٣ : *Nerium oleander*



شکل ٩٥ : *Lily of Valley*



شکل ٩٧ : *Xanthium strumarium*



شکل ٩٦ : *Pteridium aquilinum*



شکل ۹۹ : Jimsonweed



شکل ۹۸ : Datura Stramonium



شکل ۱۰۰ : Hyoscyamus niger



شکل ۱۰۲ : Solanum dulcamara



شکل ۱۰۱ : Atropa belladonna



شکل ۱۰۴ : *Gloriosa superba*



شکل ۱۰۳ : *Nicotiana glauca*



شکل ۱۰۶ : *Caladium*



شکل ۱۰۵ : *Podophyllum*



شکل ۱۰۸ : *Castor bean*



شکل ۱۰۷ : *Rhubarb*



شکل ۱۱۰ : Poison Hemlock



شکل ۱۰۹ : Jequirity bean



شکل ۱۱۲ : Yew



شکل ۱۱۱ : Water hemlock



شکل ۱۱۴ : *Amaranthus retroflexus*



شکل ۱۱۳ : *Allium ursinum*



شکل ۱۱۶ : *Aristolochia*



شکل ۱۱۵ : *Galanthus nivalis*



شکل ۱۱۸ : *Cynoglossum officinale*



شکل ۱۱۷ : *Pergularia tomentosa*



شکل ۱۲۰ : *Buxus sempervirens*



شکل ۱۱۹ : *Heliotropium europaeum*



شکل ۱۲۲ : *Saponaria vaccaria*



شکل ۱۲۱ : *Agrostema gittago*



شکل ۱۲۴ : *Salsola kali*



شکل ۱۲۳ : *Anabasis aphylla*



شکل ١٢٦ : *Senecio vulgaris*



شکل ١٢٥ : *Cornulaca monacantha*



شکل ١٢٨ : *Convolvulus arvensis*



شکل ١٢٧ : *Centaurea solstitialis*



شکل ١٣٠ : *Equisetum palustre*



شکل ١٢٩ : *Cochlearia*



شکل ۱۳۲ : *Lolium temulentum*



شکل ۱۳۱ : *Mercurialis perennis*



شکل ۱۳۴ : *Citrullus colocynthis*



شکل ۱۳۳ : *Brassica napus*



شکل ۱۳۶ : *Peganum harmala*



شکل ۱۳۵ : *Portulaca oleracea*



شکل ۱۳۸ : *Cannabis sativa*



شکل ۱۳۷ : *Melia azedarach*



شکل ۱۴۰ : *Juncus articulatus*



شکل ۱۳۹ : *Rhamnus cathartica*



شکل ۱۴۱ : *Astragalus tribuloides*



شکل ۱۴۳ : *Linum*



شکل ۱۴۲ : *Astragalus podolobus*



شکل ۱۴۵ : *Papaver*



شکل ۱۴۴ : *Ammi majus*



شکل ۱۴۷ : *Rhamnus Frangula*



شکل ۱۴۶ : *Delphinium*



شکل ۱۴۹ : *Potentilla_anserina*



شکل ۱۴۸ : *Amygdalus scoparia*



شکل ۱۵۱ : *Solanum nigrum*

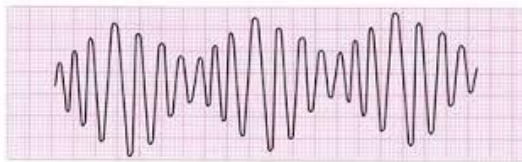


شکل ۱۵۰ : *Scrophularia*



شکل ۱۵۲ : *Daphne mezereum*

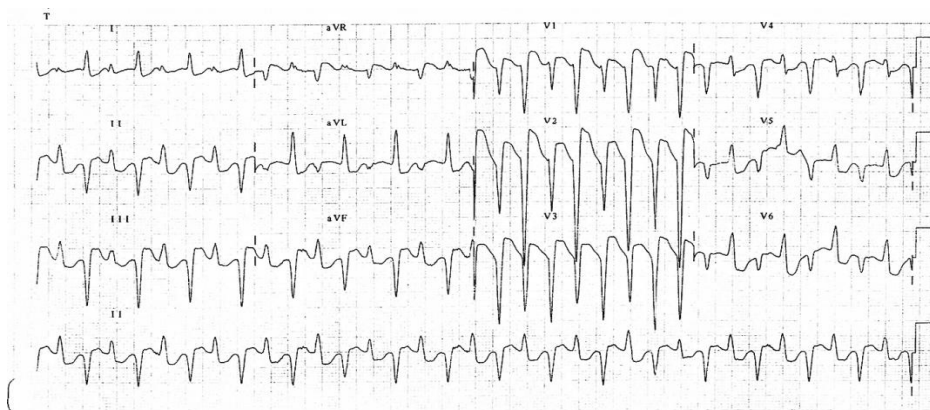
Torsade de Pointes



شکل ١٥٣ : Tdp

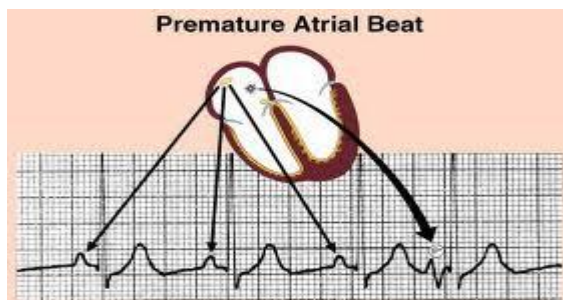


شکل ١٥٤ : PVB



شکل ١٥٥ : Bidirectional VT

Premature Atrial Beat



شکل ١٥٦ : PAB



شکل ۱۵۷ : AT



شکل ۱۵۸ : PJB



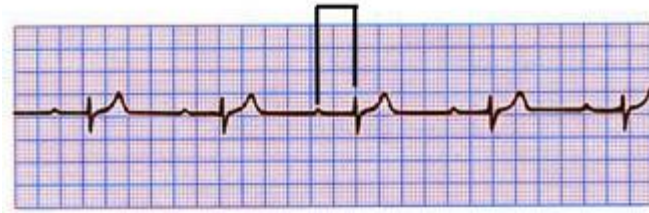
شکل ۱۵۹ : AJR



شکل ۱۶۰ : Atrial fibrillation



شکل ۱۶۱ : Atrial flutter

PR interval

شکل ۱۶۲ : First Degree AV block



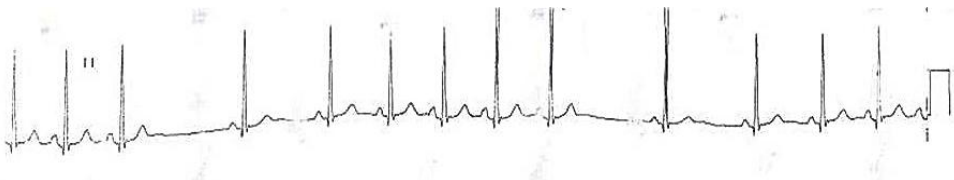
شکل ۱۶۳ : Second Degree AV block, Type I



شکل ۱۶۴ : Second Degree AV block, Type II



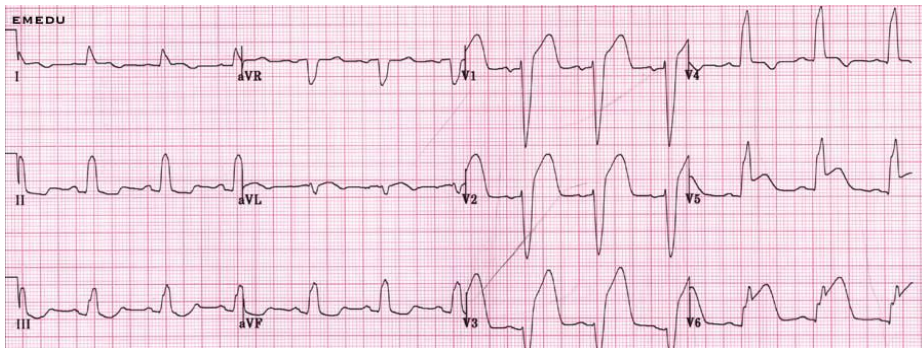
شکل ۱۶۵ : Third Degree AV Block



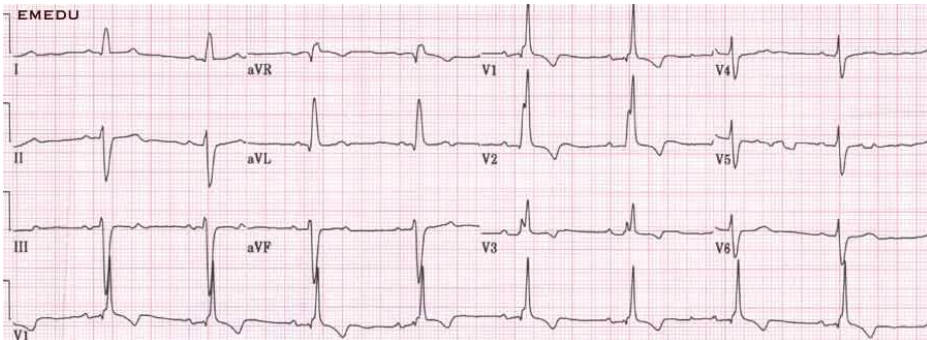
شکل ۱۶۶ : SA block, Type II (Wenckebach)



شکل ١٦٧ : SA block, Type II (Constant)



شکل ١٦٨ : LBBB



شکل ١٦٩ : RBBB



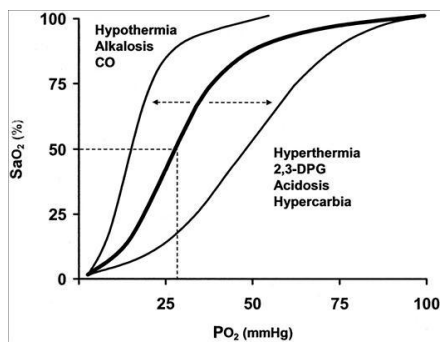
شکل ١٧٠ : JT



شکل ۱۷۱ : MAT



شکل ۱۷۲ : SVT



شکل ۱۷۳ : منحنی مسمومیت با CO₂

فهرست منابع

1- Michealw. Shannon, Stephen w.Borron, Michael J.Burns. HADDAD AND WINCHESTERS clinical management of POISONING AND DRUG OVERDOSE, SAUNDERS ELSEVIER, 4th Edition , 2007.

۲- فتح اللهی ع. کاتزونگ، بی جی، فارماکولوژی کاتزونگ و ترور، تهران : نسل فردا، ۱۳۸۴، ص ۱۰-۱۲۰.

3- Neal E.Folmenbaum, Lewis R.Goldfrank, Robert S.Hoffman , Mary Ann Howland , Neal A.Lewin , Lewis S. Nelson, Goldfranks Toxicologic Emergencies , 8th edition , The McGraw-Hill Companies , 2006.

4- Neal E.Folmenbaum, Lewis R.Goldfrank, Robert S.Hoffman , Mary Ann Howland , Neal A.Lewin, Lewis S. Nelson, Goldfranks MANUAL OF TOXICOLOGIC EMERGENCIES, 8th edition, The McGraw-Hill Companies , 2007.

5- Laurence L.Brunton, Keith L.Parker, Donald K.Blumenthal, Iain L.O.Buxton. Goodman & Glmans Manual of Pharmacology and Therapeutics. MacGraw-Hill, 11th edition, 2007: 85-188.

6- Lionel H.Opie, Bernard J.Gersh. Dugs for The Heart, SAUNDERS ELSEVIER, 7th edition, 2009 : 1-38.

7- Judith E.Tintinalli, Gabor D.Kelem, J.Stephan Stapczynski. Emergency Medicine: A Comperhensive Study Guide .Sixth edition.The McGraw -Hill Companies , 2004.

۸- اکبرزاده پاشا ح. ORDER اورژانس، چاپ اول، تهران : پاشا، گلبان : ۱۳۸۶.

9- John A.Marx, Robert S. Hockberger , Ron M.walls , James G.Adams, William G.Barsan, Michelle H.Biros, Daniel F.Danzl, Marianne Gausche Hill, Louis J.Ling , Edward J.Newton. ROSENS EMERGENCY MEDICINE : CONCEPTS AND CLINICAL PRACTICE, 7th edition, volume 2, MOSBY ELSEVIER , 2010.

10- Jess B.Hall, Gregory A.Schmidt, D.Kyle Hogarth. Critical Care Medicine, McGraw-Hill, International edition, 2007: 366-405.

۱۱- ترابی م، معین الدینی ش. CPR در بالغین، چاپ اول، گرگان : دانشگاه علوم پزشکی کرمان و انتشارات نوروزی، ۱۳۹۱، ص ۸۰-۳۹.

12- Richard C.Dart ,Katherine M .Hurlbut ,Edwin K.Kuffner ,Luke Yip. THE 5 MINUTE TOXICOLOGY CONSULT , LIPPINCOTT WILLIAMS 8 WILKINS , 2000.

13- Peter D.Bryson, Comprehensive review in Toxicology for emergency clinicians, Taylor & Francis, 3th edition, 1996.

۱۴- شادنيا ش، سلطانی نژاد ش، مغیثی ع، بلالی مود، راهنمای کشوری پیشگیری از مارگزیدگی و درمان آن، تهران: مرکز نشر صدا، ۱۳۸۸.

15- Marsh D.Ford, Kathleen A.Delaney, Louis J.Ling, Timothy Erickson, CLINICAL TOXICOLOGY, Saunders, 1th edition, 2001.

16- Seth Schonwald, Matthew J. Ellenhorn. Medical Toxicology, Asynopsis and study guide, Lippincott Williams & Willkins, 2001.

17- Curtis D. Klaassen. Casarett & Doull's Toxicology : The Basic Science of Poisons, McGraw-hill, 6th Edition, 2001.

۱۸- مظفریان و. فرهنگ نامهای گیاهان ایران، چاپ دوم، تهران: فرهنگ معاصر، ۱۳۷۷.

۱۹- امامی ا. شمس اردکانی م. مهرگان ا.، فرهنگ مصور گیاهان دارویی، تهران: مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه شهید بهشتی، ۱۳۸۳.

۲۰- اصلانی م. گیاهان سمی ایران، چاپ اول، مشهد: انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۸۳.

۲۱- مبین ص. رستنی های ایران، چاپ اول، تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۴.

۲۲- توکلی صابری م. صداقت م. هانس فلوک. گیاهان دارویی، چاپ اول، تهران: انتشارات روزبهان، ۱۳۹۰.

۲۳- معصومی ع. قهرمان ا. گون های ایران، چاپ اول، تهران: موسسه تحقیقات جنگلها و مراتع، ۱۳۸۵.

۲۴- خدام ر. راهنمای جیبی کاربرد داروهای ژنریک ایران، چاپ اول، تهران: دیباج، ۱۳۸۶.

25- Judith E.Tintinalli, J Stephan stapczynski, O.John Ma, David M.cline, Rita K.Cydulka, Garth D.Meckler. Tintinallis Emergency Medicine, MCGraw Hill, 7th edition, 2011.

26- Jeffrey Brent, Kevin L.Wallace, Keith K.Burkhart, Scott D.Phillips, J.Ward Donovan. Critical Care Toxicology : Diagnosis and Management of the critically poisoned patient, ELSEVIER MOSBY, 1 th edition, 2005.

۲۷- کریمان ح، علیمحمدی ح، خدام ر، ایرانپور آ، موسوی ر. مسمومیت ها (اصول، تشخیص و درمان)، چاپ اول. تهران: دیباج، خسروی، ۱۳۸۸.

28- WONG, O. F., et al. Systemic poisoning after mucosa and skin contact of paraquat. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 2011, 18.4: 258-263.2

29- GAWARAMMANA, Indika B.; BUCKLEY, Nicholas A. Medical management of paraquat ingestion. *British journal of clinical pharmacology*, 2011, 72.5: 745-757.

-
- 30- LIN, Ja-Liang, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. *Intensive care medicine*, 2011, 37.6: 1006-1013.
- 31- SUNTRES, Zacharias E. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*, 2002, 180.1: 65-77.
- 32- SABZGHABAEI, A. M., et al. Fatality in paraquat poisoning. *Singapore Med J*, 2010, 51.6: 496-500.
- 32- Neal E. Folmenbaum, Lewis R. Goldfrank, Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Goldfrank's TOXICOLOGIC EMERGENCIES, 9th edition, The McGraw-Hill Companies, 2011.

واژگان

الف:

آدالات، ۹۵ و ۱۳۰ و ۲۸۰ و ۳۶۷ و ۳۶۸ و ۳۶۹ و ۳۷۱ و ۳۸۵
آدنوزین، ۲۰۵ و ۲۰۶ و ۲۸۵ و ۴۱۴ و ۴۲۰ و ۴۲۴ و ۴۲۶ و ۴۲۷ و ۴۲۸ و ۶۰۲
آدنیلات سیکلاز، ۱۹۴ و ۲۲۷ و ۲۵۴
آریپیرازول، ۲۷۶
آکاتیژیا، ۲۷۱ و ۲۷۳ و ۲۷۴ و ۲۷۹
آلبوترول، ۴۲ و ۴۵ و ۱۸۸
آلکالوز، ۸۷ و ۱۷۱ و ۱۷۲ و ۲۷۴ و ۳۳۹ و ۳۴۰ و ۳۴۲ و ۳۴۳ و ۳۴۴ و ۳۹۵ و ۳۹۹ و ۴۲۲
آمانتادین، ۲۷۹ و ۲۸۰
آمانیتا موسکاریا، ۱۴۲
آمبولی سپتیک، ۹۹ و ۱۰۱
آمیگدالین، ۱۴ و ۵۴۷ و ۵۴۹
آمیودارون، ۱۳ و ۲۶ و ۵۴ و ۶۹ و ۹۹ و ۱۵۸ و ۲۸۳ و ۳۸۵
آناباسین، ۱۵۷
آنافیلاکتیک، ۱۱۷ و ۱۱۸ و ۱۲۹ و ۱۳۲ و ۱۳۴ و ۱۳۷ و ۴۱۳
آنافیلاکتوئید، ۱۱۷ و ۱۱۸ و ۱۱۹ و ۳۳۲ و ۳۶۳
آنافیلاکسی، ۴۴ و ۱۱۹ و ۱۳۲ و ۱۳۵ و ۳۳۸ و ۴۱۰ و ۴۳۷ و ۵۸۴
آنتی آریتمی، ۵۵ و ۶۹ و ۱۶۸ و ۱۶۹ و ۱۷۰ و ۱۷۳ و ۲۳۳ و ۲۷۸ و ۲۸۲ و ۳۷۱ و ۳۹۰ و ۵۱۸ و ۵۵۲ و
آنتی پسیکوزها، ۲۶۹ و ۲۷۰ و ۲۷۱ و ۲۷۲ و ۲۷۳ و ۲۷۴ و ۲۷۷ و ۲۷۹
آنتی کولین استراز، ۱۲۲ و ۱۲۵ و ۱۲۶
آنتی ونوم، ۱۰۵ و ۱۱۳ و ۱۱۵ و ۱۱۶ و ۱۱۷ و ۱۱۸ و ۱۱۹ و ۱۲۰ و ۱۲۱ و ۱۲۳ و ۱۲۴ و ۱۲۵ و ۱۲۶ و ۱۳۰ و
۱۳۱ و ۱۳۷
آندوسیتوز، ۲ و ۱۰ و ۱۳
آنمی مگالوبلاستیک، ۲۸۴

اُپیات، ۲۲۵

اپیوئید، ۱۳ و ۱۵ و ۵۳ و ۵۴ و ۵۵ و ۵۶ و ۵۷ و ۵۸ و ۶۳ و ۶۸ و ۷۸ و ۸۵ و ۹۸ و ۱۰۰ و ۱۰۵ و ۱۳۱ و ۱۷۴ و ۲۲۵ و ۲۲۶ و ۲۲۷ و ۲۲۸ و ۲۲۹ و ۲۳۲ و ۲۳۳ و ۲۳۴ و ۲۳۵ و ۲۳۷ و ۲۳۸ و ۲۳۹ و ۲۴۰ و ۲۷۳ و ۲۸۸ و ۳۱۲ و ۳۱۳ و ۳۳۷ و ۳۷۹ و ۶۰۶

اتکلروینول، ۲۵۰

اتوسوکسیمید، ۲۸۳

اتیلن گلیکول، ۵۴ و ۵۶ و ۶۲ و ۶۲ و ۸۱ و ۸۴ و ۱۰۱ و ۱۰۳ و ۲۱۰ و ۲۱۱ و ۲۱۲ و ۲۱۶ و ۲۱۷ و ۲۱۹ و ۲۲۰ و ۲۲۱ و ۲۲۲ و ۲۲۳ و ۲۴۴ و ۳۲۴ و ۴۱۷ و ۴۲۲

ادم پاپی، ۱۸۹ و ۴۳۲ و ۴۶۲ و ۵۳۱

اریترومایسین، ۲۶ و ۸۲ و ۲۴۷ و ۳۸۴

اسپاسم پیلور، ۱۳ و ۱۵

اسپکترومتری، ۲۱۹ و ۴۶۹

استالدئید، ۱۴۱ و ۱۴۳ و ۲۰۰ و ۲۰۱

استئاتوز میکرووزیکولار، ۲۸۸

استئومالاسی، ۲۵۰ و ۲۸۴ و ۴۸۴ و ۴۸۷

استمیزول، ۱۸۳ و ۲۹۵

اسکوپولامین، ۴۰ و ۱۵۶ و ۲۲۹ و ۲۹۵ و ۲۹۸ و ۳۱۶

اسکولین، ۱۵۲

اسموز معکوس، ۸۸

اسید فولیک، ۶۲ و ۲۱۰ و ۲۱۲ و ۲۱۵ و ۲۸۳ و ۲۸۴ و ۴۴۰

اسید هیدروفلوریک، ۶۲ و ۶۳ و ۵۷۰ و ۵۷۳ و ۵۷۸ و ۵۷۹

اکستراپیرامیدال، ۱۶۷ و ۱۷۵ و ۲۵۸ و ۲۶۹ و ۲۷۰ و ۲۷۱ و ۲۷۸ و ۲۸۴ و ۲۹۷

اگزالات، ۱۸۲ و ۱۵۰ و ۱۵۷ و ۱۵۹ و ۱۶۰ و ۱۶۱ و ۱۶۲ و ۱۹۸ و ۲۱۲ و ۲۱۷ و ۲۱۸ و ۲۱۹ و ۲۲۰ و ۴۴۰

۴۴۱

اگزوسیتوز، ۲

الکتروفیلیک، ۵۹۲

انتشار داروها، ۴

ایپکاک، ۷۱ و ۷۲ و ۷۳ و ۷۵ و ۸۳ و ۹۹ و ۱۷۱ و ۲۳۶ و ۲۵۹ و ۲۷۸ و ۲۹۸ و ۳۵۱ و ۳۵۵ و ۵۵۱

ایدیوسینکراتیک، ۱۷۷ و ۱۸۸ و ۲۷۳ و ۲۷۴ و ۲۷۶ و ۲۸۸

ایزوپروپانول، ۲۱۵ و ۲۲۳ و ۲۲۴ و ۶۱۸

ایزوکریوکسازید، ۱۹۲ و ۱۹۳

ایزونیازید، ۲۵ و ۲۶ و ۵۴ و ۵۵ و ۶۰ و ۹۹ و ۱۴۱ و ۲۰۲ و ۲۵۷ و ۲۵۹ و ۲۸۳ و ۳۶۱ و ۳۶۲ و ۴۳۹ و ۵۰۹

ایندولامین، ۳۰۱

ایندول آلکیل‌امین، ۳۰۳

ب:

باتری های دیسکی، ۵۷۸

باروتروما، ۲۳۵ و ۳۲۱ و ۵۳۶ و ۵۶۷

بازال گانگلیا، ۲۷۰ و ۲۸۴ و ۵۲۹ و ۵۳۴

برادی پنه، ۵۶ و ۳۱۵

بروموکریپین، ۲۸۰

برونکودیلاتور، ۴۳

بریلیوزیس، ۹۹

بلادونا، ۲۹۵ و ۳۱۶

بلتوس، ۱۴۲

بوپرنورفین، ۲۲۵ و ۲۲۷ و ۲۲۸ و ۲۳۲ و ۲۳۳ و ۲۳۵ و ۲۴۰

بوپروپیون، ۵۵ و ۱۷۴ و ۱۸۳ و ۲۵۹ و

بوتولسم، ۵۴ و ۵۵ و ۱۰۳ و ۵۱۲ و ۵۸۱ و ۵۸۲ و ۵۸۳ و ۵۸۴ و ۵۸۵

بوسپیرون، ۲۵۱

بی پریدین، ۲۹۵

بیس‌موت، ۵۴ و ۹۵ و ۹۷ و ۹۹ و ۳۳۷ و ۴۸۴

پ:

پاراستامول، ۳۲۷

پاراکوات، ۱۵ و ۷۲ و ۸۲ و ۸۴ و ۸۵ و ۹۱ و ۹۸ و ۱۴۶ و ۵۱۹ و ۵۲۰ و ۵۲۱ و ۵۲۲ و ۵۲۳ و ۵۲۴ و ۵۲۵ و ۵۲۶
 پارستری، ۵۴ و ۱۱۳ و ۱۱۵ و ۱۲۱ و ۱۲۳ و ۱۲۵ و ۱۲۹ و ۱۳۱ و ۱۳۷ و ۱۴۴ و ۱۷۸ و ۲۴۶ و ۴۳۹ و ۵۰۰ و ۵۰۳ و ۵۰۶ و ۵۰۸ و ۵۱۲ و ۵۶۳

پانالوس، ۱۴۵

پانکراتیت، ۱۲۹ و ۱۳۰ و ۱۳۴ و ۲۰۶ و ۲۱۱ و ۲۸۷ و ۲۹۱ و ۳۲۹ و ۳۴۹ و ۳۵۷ و ۳۶۱ و ۳۹۴ و ۴۹۵ و ۵۲۰ و ۵۶۳

پانکرونیوم، ۴۱ و ۶۷ و ۱۹۱ و ۲۸۰ و ۵۰۴

پپتید، ۲ و ۳۱ و ۱۱۲ و ۱۱۳ و ۱۲۲ و ۱۲۸ و ۱۳۳ و ۱۳۹ و ۲۲۵ و ۲۲۶

پتاکوئیلوزید، ۱۵۴

پرالیدوکسیم، ۸ و ۴۱ و ۶۳ و ۴۹۳ و ۴۹۵ و ۴۹۸ و ۴۹۹ و ۵۰۰ و ۵۰۱ و ۵۹۰ و ۵۹۱

پرده بالان، ۱۳۲ و ۱۳۳ و ۱۳۵

پرگابالین، ۲۸۲

پروپوفول، ۲۰۹ و ۲۵۷ و ۲۷۷ و ۳۰۶ و ۳۱۶ و ۳۲۳ و ۴۲۴ و ۴۲۷ و ۴۹۶

پروتامین، ۶۳ و ۸۸

پروترومبین، ۱۲۵ و ۳۴۰ و ۴۳۵ و ۵۱۰ و ۵۱۵

پروسیجر، ۱۶ و ۷۱ و ۷۹ و ۸۵ و ۱۰۵ و ۱۲۱

پروفیلاکسی، ۴۸ و ۱۲۴ و ۱۲۶ و ۱۳۰ و ۱۳۳ و ۱۳۵ و ۱۳۸ و ۲۶۳ و ۲۷۹ و ۲۸۹ و ۳۶۳ و ۵۰۹ و ۵۶۸

پروکلرپرازین، ۲۶۹ و ۲۹۵

پرومتازین، ۲۶۹ و ۲۹۵

پریستالتیسم، ۳۹ و ۵۲

پریمیدون، ۲۰۹ و ۲۶۲ و ۲۶۳ و ۲۶۴ و ۲۶۶ و ۲۸۲ و ۲۸۳

پسیلوسیپین، ۱۴۵ و ۳۰۳

پلاسمینوژن، ۱۱۳

پلی نوروپاتی، ۲۰۶ و ۲۴۶ و ۳۱۲ و ۴۸۲ و ۴۸۶ و ۵۰۰

پنتازوسین، ۲۲۵ و ۲۲۷ و ۲۲۹ و ۲۳۳ و ۲۳۵ و ۲۳۶ و ۲۳۷
 بنتوپرازول، ۳۰۹ و ۴۲۹
 پنوموپریکارد، ۳۲۱
 پنوموتوراکس، ۹۹ و ۳۰۸ و ۳۰۹ و ۳۲۱ و ۵۲۲ و ۵۲۳ و ۵۳۶ و ۵۶۱ و ۵۶۷
 پنومومدیاستن، ۷۴ و ۹۹ و ۲۳۶ و ۳۰۸ و ۳۰۹ و ۳۲۱ و ۵۲۲ و ۵۲۳
 پنومونیت، ۸۲ و ۹۹ و ۲۸۴ و ۳۲۱ و ۳۴۸ و ۴۸۴ و ۴۸۷ و ۴۹۷ و ۵۰۵ و ۵۲۳ و ۵۶۱ و ۵۶۲ و ۵۷۱ و ۵۷۳
 پنی سیلامین، ۹۹ و ۴۳۹ و ۴۶۴ و ۴۸۰ و ۴۸۳
 پیرامیدال، ۱۶۷ و ۱۷۵ و ۲۴۵ و ۲۴۶ و ۲۵۸ و ۲۶۹ و ۲۷۰ و ۲۷۱ و ۲۷۸ و ۲۸۴ و ۲۹۷
 پینوسیتوز، ۲

ت:

تاتوره، ۵۵ و ۱۵۶ و ۱۶۵ و ۲۹۵ و ۳۰۰ و ۳۱۶ و ۳۱۸
 تارچه ها، ۱۴۲
 تاکی پنه، ۵۶ و ۱۷۸ و ۲۱۷ و ۲۳۵ و ۲۷۳ و ۲۷۵ و ۳۲۲ و ۳۳۷ و ۳۳۸ و ۴۲۱ و ۴۲۶ و ۴۸۱ و ۵۰۹ و ۵۱۸ و ۵۴۲ و ۵۵۵ و ۵۶۱ و ۵۹۳
 ترازودون، ۱۸۱ و ۱۸۲ و ۱۸۳ و ۳۲۱
 ترامادول، ۱۹۲ و ۲۲۹ و ۲۳۴ و ۲۳۶ و ۲۳۸ و ۳۱۰
 ترشحات واژینال، ۱۲
 ترمبوسیتوپنی، ۹۲ و ۱۱۳ و ۱۹۰ و ۲۳۰ و ۲۸۷ و ۳۴۰ و ۳۹۷ و ۴۸۰
 تریازولام، ۱۸۳ و ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۸
 تری متوپریم، ۲۸۳
 تمپورال ۱۹۳ و ۴۴۵ و ۵۵۵
 توبولهای پروگزیمال، ۸۶ و ۱۹۴
 توپیرامات، ۲۸۲ و ۲۹۱
 تورنیکه، ۱۱۶
 توکسیکولوژی، ۷۰ و ۱۶۹

تونگ فوردی، ۱۵۲

توهم زها، ۳۰۱ و ۳۱۰

تیاگابین، ۲۸۲ و ۲۹۲

تیامین، ۵۴ و ۵۸ و ۶۰ و ۶۳ و ۱۶۲ و ۲۰۴ و ۲۰۶ و ۲۰۸ و ۲۱۹ و ۲۳۶ و ۴۳۷ و ۵۶۶

تیرامین، ۵۶ و ۸۳ و ۱۳۳ و ۱۸۷ و ۱۸۸ و ۱۹۰ و ۱۹۲ و ۱۹۳ و ۳۴۷ و ۵۰۵

تیوپتال، ۱۲ و ۶۷ و ۲۶۲ و ۲۶۳ و ۲۶۴

تیوریدازین، ۱۵ و ۲۶۹ و ۲۷۱ و ۲۷۲ و ۲۷۳ و ۲۷۶ و ۲۷۷ و ۲۷۸ و ۲۸۰ و ۳۱۰

ج:

جغجغک، ۱۶۰

جوزه ماسل، ۱۵۵

جیوه، ۱۵ و ۵۳ و ۵۴ و ۵۵ و ۷۶ و ۸۲ و ۹۵ و ۱۰۰ و ۱۰۱ و ۳۸۰ و ۴۴۲ و ۴۴۳ و ۴۴۴ و ۴۴۶ و ۴۴۷ و ۴۶۳ و

۴۶۹ و ۴۷۸ و ۴۷۹ و ۵۷۵ و ۵۷۸

چ:

چاشنی، ۱۴۹

چسب پوستی، ۲۳۱ و ۲۳۱

ح:

حشره کش، ۳۶ و ۳۸ و ۵۶ و ۶۲ و ۱۲۸ و ۱۳۳ و ۴۷۲ و ۴۸۹ و ۵۰۲ و ۵۲۷ و ۵۵۵ و ۵۶۰

خ:

خارش آنوس، ۸۲

خانواده الایده، ۱۱۰

خزرزهره، ۷۹ و ۱۵۴ و ۱۵۸ و ۱۵۹ و ۳۸۲

د:

داکسی سایکلین، ۲۸۳ و ۱۳۸
 دانترولن، ۱۷۹ و ۱۹۲ و ۲۷۹ و ۲۸۰ و ۲۹۹ و ۱۰۶ و ۳۵۳ و ۳۵۴
 دئودنوم، ۱۲ و ۸۰ و ۴۴۹ و ۵۷۱ و ۵۷۲
 دیپلریزاسیون، ۴۱ و ۱۲۸ و ۱۵۷ و ۱۶۷ و ۱۶۹ و ۳۸۳ و ۵۰۲
 دیپلریزان، ۴۲ و ۱۲۲ و ۲۷۹ و ۲۸۰ و ۴۹۶ و ۵۱۲
 دکستروآمفتامین، ۳۱۸
 دکسترومتورفان، ۲۵ و ۱۹۲ و ۲۳۴ و ۲۳۵ و ۳۰۹ و ۳۱۰ و ۳۱۳
 دمانس، ۲۰۶ و ۴۳۷ و ۴۴۴ و ۵۵۷
 دمتیلاسیون، ۱۶۸ و ۲۳۱ و ۲۵۷ و ۲۶۲
 دندروتوکسین، ۱۲۵
 دوکسیلامین، ۳۱۰
 دیازپام، ۲۳ و ۸۴ و ۸۶ و ۱۴۲ و ۲۰۸ و ۲۰۹ و ۲۱۹ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۸ و ۲۷۹ و ۲۸۳ و ۲۹۱ و ۲۹۹ و ۳۰۶ و ۳۲۳ و ۳۶۲ و ۴۲۴ و ۴۲۹ و ۵۹۱
 دیافوزر، ۱۷۸ و ۱۴۲
 دیژیتوکسین، ۷۹ و ۱۵۳ و ۳۸۲
 دی سولفیرام، ۵۵ و ۵۶ و ۶۲ و ۱۴۳ و ۱۴۴ و ۲۰۱ و ۲۰۲ و ۲۸۳ و ۳۳۳ و ۴۸۸
 دیفنوکسیلات، ۲۲۵ و ۲۲۹ و ۲۳۲ و ۲۳۵ و ۲۳۶ و ۲۳۷ و ۲۳۸ و ۲۴۰
 دیفن هیدرامین، ۱۷ و ۱۱۸ و ۱۷۰ و ۱۷۱ و ۲۵۹ و ۲۷۸ و ۲۷۹ و ۲۹۵ و ۲۹۶ و ۳۰۰ و ۳۱۰ و ۳۲۷ و ۳۳۲ و ۴۹۸
 دیفنیدول، ۲۹۵
 دیگلوکسین، ۱۳ و ۱۴ و ۱۸ و ۲۳ و ۲۶ و ۵۶ و ۶۲ و ۶۳ و ۸۴ و ۹۴ و ۱۰۰ و ۱۵۳ و ۱۵۴ و ۱۵۸ و ۳۴۸ و ۳۷۰
 ۳۷۲ و ۳۷۸ و ۳۸۲ و ۳۸۶ و ۳۸۷ و ۳۹۰ و ۳۹۱ و ۳۹۲ و ۴۲۳ و ۵۱۶ و ۶۰۸ و ۶۱۷ و ۶۱۸
 دی مرکاپرول، ۸

ذ:

ذرات ذغال، ۹۹

ذرات شارکول، ۹۲

ر:

رادیوپاک، ۵۵ و ۹۵ و ۹۶ و ۱۹۷ و ۲۴۲ و ۲۷۷ و ۴۴۶ و ۴۷۷ و ۴۷۸ و ۵۶۸

رادیوایمونواسی، ۲۱۱

رایسین، ۱۵۲

رتیکولار، ۱۵۳

رتیکولوم آندوپلاسمیک، ۲۶۵

رزرپین، ۱۷

رستپور دوپامین، ۱۸۸ و ۴۰۱

رمی فتنایل، ۱۶۸ و ۲۰۵ و ۲۰۶ و ۲۲۶ و ۲۲۹ و ۲۷۰ و ۲۷۱ و ۲۷۹

روفینامید، ۲۲۵

ریژیدیته، ۱۷۸ و ۱۹۲ و ۲۲۶ و ۲۷۴ و ۲۷۵ و ۲۷۶ و ۲۷۹ و ۲۸۰ و ۲۹۲

ریسپریدون، ۲۷۰ و ۲۷۲ و ۲۷۶ و ۳۰۲

ز:

زالپلون، ۲۴۷

زخم قرینه، ۱۳۸

زردان خاردار، ۱۵۵

زردینه، ۱۵۵

زگیل های سفید، ۱۴۴

زلالیه، ۴۳ و ۴۹

زلیپدم، ۲۴۷

زنبورهای وحشی، ۱۳۲ و ۱۳۳

زوتپین، ۲۷۰

زونیزامید، ۲۸۲ و ۲۹۳

زیبان، ۱۸۴

ژ:

ژنیکوماستی، ۳۲۱

ژوکستاگلو مرو لر، ۳۲

ژیتاليس، ۱۵۳

ژیتوکسین، ۱۵۳ و ۷۹

ژیل، ۱۴۲ و ۱۴۳ و ۱۴۴ و ۱۴۶

س:

ساس مکنده، ۱۳۷

سالمترو ل، ۴۵

سالیسیلات ها، ۹۴ و ۳۳۵ و ۳۳۷ و ۳۴۳ و ۶۱۷

سایمتیدین، ۱۶۹ و ۲۸۳ و ۳۳۳ و ۴۱۹ و ۵۴۵

سکوباریتال، ۱۲ و ۲۶۳

سلول های آلئولار، ۱۵ و ۵۲۰

سمپاتومیمتیک، ۵۳ و ۵۴ و ۵۵ و ۵۶ و ۵۷ و ۱۰۰ و ۱۰۱ و ۱۶۷ و ۲۰۵ و ۲۳۵ و ۲۹۸ و ۳۰۱ و ۳۰۲ و ۳۰۴ و

۳۰۵ و ۳۱۰ و ۳۱۲ و ۳۲۰ و ۳۲۲ و ۴۹۴

سندرم سروتونین، ۵۴ و ۵۷ و ۱۶۸ و ۱۷۵ و ۱۷۶ و ۱۷۷ و ۱۷۸ و ۱۸۰ و ۱۸۱ و ۱۹۰ و ۱۹۲ و ۱۹۷ و ۲۳۱ و

۲۳۴ و ۳۱۳ و ۳۵۴

سندرم ورنیکه، ۶۳ و ۲۰۴ و ۳۱۳

سوکسینیل کولین، ۲۵ و ۳۵ و ۳۶ و ۴۱ و ۶۷ و ۶۸ و ۱۹۱ و ۲۷۶ و ۴۹۶ و ۴۹۷ و ۵۸۹

سولفتنانیل، ۲۲۷

سولفور خردل، ۵۹۲

سیپروو هیتادین، ۱۷۱ و ۱۷۸ و ۲۷۹ و ۳۵۶

سیتالوپرام، ۱۷۴ و ۱۷۵ و ۱۷۶

سیتوتوکسیک، ۱۲۸ و ۳۸۴

سیکل انتروهپاتیک، ۱۵ و ۷۸ و ۸۳ و ۱۴۱ و ۲۸۶ و ۳۳۶ و ۳۵۷ و ۳۵۸ و ۵۰۳ و ۵۰۵ و ۵۰۶

سیکلوبنزاپرین، ۲۹۵ و ۳۵۳ و ۳۵۴ و ۳۵۵

سیکلوپلژیک، ۱۳۸

سیکلوپنتولات، ۴۰ و ۱۳۷ و ۲۹۵

سیلی مارین، ۱۴۱

ش:

شایبک، ۱۵۶

شبه میاتریک، ۲۸

شربت ایپکاک، ۷۲ و ۷۵ و ۲۹۹

شریان کاروتید، ۵۶

ص:

صد پایان، ۱۳۸

ض:

ضایعات پاپولی، ۱۳۶

ضد تشنج ها، ۲۱۰ و ۲۶۵ و ۲۸۳ و ۵۵۳

ضربان قلب غیر طبیعی، ۱۱۳

ط:

طلحه مار، ۱۱۱

ظ:

ظرفیت جذبی کارتریج، ۹۱

ع:

عقرب، ۱۲۷ و ۱۲۸ و ۱۲۹ و ۱۳۰ و ۱۳۱

علائم لوکال، ۱۴ و ۱۲۰ و ۱۲۱

علف جن و جوزرن، ۱۵۵

عملکرد اعصاب اتونوم، ۳۳

غ:

غربالگری، ۷۵ و ۹۵ و ۱۷۰ و ۲۹۷ و ۲۹۸ و ۳۰۴ و ۳۰۸ و ۳۱۰ و ۳۱۹ و ۳۲۲ و ۳۵۱ و ۴۷۰ و ۵۶۹ و ۵۷۴ و ۶۱۰ و ۶۱۱ و ۶۱۷ و ۶۱۹ و ۶۲۰

غشاء پلیمری، ۷۲

غضروف کلسیفیه، ۹۸

غیردپلاریزه، ۱۹۱

ف:

فاسیکولاسیون، ۴۱ و ۶۷ و ۶۸ و ۱۱۳ و ۱۱۵ و ۱۲۳ و ۱۲۵ و ۱۲۹ و ۱۵۸ و ۱۸۹ و ۱۹۶ و ۳۱۲ و ۴۲۱ و ۴۹۴ و ۴۹۵ و ۴۹۹ و ۵۰۰ و ۵۱۸ و ۵۸۸ و ۵۸۹ و ۵۹۰ و ۵۹۱

فتوکروموسیتوما، ۴۷ و ۴۹

فرآیند پاسیو، ۲

فرفیون، ۱۵۱ و ۱۶۲

فسژن، ۹۸ و ۵۹۲ و ۵۹۴ و ۵۹۵ و ۵۹۶ و ۵۹۷

فسژن اکسیم، ۵۹۴ و ۵۹۵

فسفولیپاز، ۱۲ و ۱۲۲ و ۱۲۴ و ۱۲۸ و ۲۲۷ و ۲۵۴

فلبامات، ۲۸۲ و ۲۸۹

فلوروزیس، ۹۷ و ۹۸

فلووکسامین، ۱۷۴ و ۱۷۵

فمپیزول، ۶۲ و ۹۰ و ۲۱۰ و ۲۱۲ و ۲۱۳ و ۲۱۴ و ۲۱۶ و ۲۱۹ و ۲۲۰ و ۲۲۱ و ۲۲۲

فتانیل، ۶۷ و ۲۲۵ و ۲۲۶ و ۲۲۷ و ۲۳۱ و ۲۳۷

فن سیلکیدین، ۳۰۹

فنتیازین، ۵ و ۱۵ و ۴۶ و ۵۳ و ۵۴ و ۹۵ و ۱۰۶ و ۱۶۸ و ۱۹۵ و ۲۰۱ و ۲۶۹ و ۲۷۶ و ۲۷۷ و ۲۹۵ و ۲۹۷ و ۲۹۹

۳۰۳ و ۴۲۲

فنیل اتیلامین، ۳۰۱ و ۳۰۴ و ۳۰۵ و ۳۱۹ و ۳۲۲

فنیل پروپانولامین، ۱۰۱ و ۳۱۸

فورنیکس، ۶۲

فوروزوماید، ۲۴۱

فوس فنی توئین، ۲۸۵ و ۳۸۹

فیروزستیگمین ۳۵ و ۳۷ و ۳۸ و ۶۳ و ۱۵۶ و ۱۷۲ و ۱۷۳ و ۲۵۰ و ۲۵۳ و ۲۹۹ و ۳۰۰ و ۳۱۷ و ۳۵۵ و ۶۰۵

فیلودندرون، ۱۴۹

ق:

قارچ‌ها، ۶۳ و ۸۵ و ۱۳۹ و ۱۴۱ و ۱۴۲ و ۱۴۳ و ۱۴۴ و ۱۴۵ و ۱۴۶ و ۱۴۷ و ۱۴۸ و ۲۹۵ و ۳۰۳ و ۴۱۴

قانون Fick، ۲

قرص‌های اکس، ۳۰۵ و ۳۱۱

ک:

کاربی دوپا، ۲۸۰

کاردیوتوکسیسیستی، ۱۶۷ و ۲۴۳ و ۲۷۳ و ۲۸۳ و ۲۸۴ و ۳۷۶

کاردیومگالی، ۹۹

کاردیومیوپاتی، ۱۴۰ و ۲۰۶ و ۲۷۶ و ۳۲۰ و ۴۵۰ و ۴۸۵ و ۵۵۵

کارنیتین، ۲۸۷ و ۲۸۸ و ۲۸۹

کتامین، ۵۵ و ۶۷ و ۱۸۷ و ۲۳۴ و ۳۰۹ و ۳۱۱ و ۳۱۲ و ۳۱۳ و ۳۱۵

کتوکونازول، ۱۳

کدئین، ۲۲۵ و ۲۲۸ و ۲۳۰ و ۲۳۱ و ۲۳۴ و ۲۳۵ و ۲۴۹

کدتلین، ۲۲۵

کراتین کیناز، ۱۲۳ و ۳۱۰

کریستالوئید، ۱۱۵ و ۱۱۶ و ۱۲۱ و ۱۷۳ و ۱۹۸ و ۲۷۷ و ۳۵۵ و ۳۵۸ و ۳۷۰ و ۴۰۱ و ۴۷۸ و ۴۸۳ و ۵۱۵ و ۵۲۲ و

کریستال های اگزالات، ۱۵۰ و ۲۱۲ و ۲۱۸ و ۲۱۹ و ۲۲۰ و ۴۴۱
 کلرامفنیکل، ۲۶ و ۲۰۲ و ۲۸۳ و ۳۶۱ و ۳۶۵ و ۴۱۴
 کلشی سین، ۵۴ و ۱۰۶ و ۱۵۷ و ۳۵۷ و ۴۷۸
 کلونازپام، ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۸ و ۳۰۲
 کلونیدین، ۴۲ و ۴۳ و ۴۴ و ۴۷ و ۵۴ و ۶۳ و ۱۹۰ و ۲۰۶ و ۲۳۸ و ۲۶۶ و ۲۷۹ و ۳۰۲ و ۳۵۵ و ۳۷۰ و ۳۷۸
 ۳۸۷ و ۳۹۹ و ۴۰۰ و ۴۰۱
 کلیرانس، ۱۹ و ۲۱ و ۲۴ و ۸۰ و ۸۵ و ۸۶ و ۸۷ و ۸۹ و ۹۰ و ۹۱ و ۹۲ و ۹۳ و ۱۹۴ و ۱۹۵ و ۱۹۶ و ۱۹۸ و ۱۹۹
 ۲۰۴ و ۲۱۶ و ۲۲۲ و ۳۴۸ و ۴۱۳ و ۴۱۹ و ۴۲۳
 کلیرانس کراتینین، ۱۹۵
 کنترآورسی، ۷۰ و ۷۶ و ۹۰ و ۹۶ و ۱۱۶ و ۱۳۰ و ۱۳۱ و ۱۴۷ و ۲۰۳ و ۲۶۱ و ۲۷۹ و ۴۷۰ و ۴۸۳ و ۴۹۷
 کواگولوپاتی، ۱۱۷ و ۱۲۰ و ۱۲۱ و ۱۳۶ و ۱۳۷ و ۱۴۰ و ۲۷۵ و ۲۹۷ و ۳۰۲ و ۳۲۹ و ۳۵۷ و ۴۵۰ و ۴۵۱ و ۴۵۵
 ۵۱۰ و ۵۱۶ و ۵۶۵ و ۵۷۴ و ۵۷۸
 کوپرین، ۱۴۳
 کوپربنوس کوماتوس، ۱۴۳
 کورتیکواستروئید، ۹۷ و ۱۱۷ و ۱۲۶ و ۱۳۵ و ۱۳۶ و ۱۳۷ و ۱۳۸ و ۱۵۷ و ۲۸۳ و ۳۴۷ و ۳۶۰ و ۴۳۳ و ۴۸۷
 ۵۶۸ و ۵۷۵ و ۵۷۶
 کولین استراز، ۲۶ و ۲۹ و ۳۵ و ۳۷ و ۳۹ و ۴۱ و ۴۲ و ۴۵ و ۱۲۶ و ۱۲۸ و ۲۹۹ و ۳۱۹ و ۴۹۱ و ۴۹۲ و ۴۹۳
 ۴۹۴ و ۴۹۵ و ۴۹۶ و ۴۹۸ و ۴۹۹ و ۵۰۰ و ۵۰۱ و ۵۰۸ و ۵۸۸ و ۵۹۰
 کونژوگاسیون گلوکوکرونید، ۳۲۸
 کهیر، ۱۱۸ و ۱۳۴ و ۱۳۵ و ۱۳۶ و ۱۳۷ و ۱۸۴ و ۳۹۶ و ۵۹۴
 کینیدین، ۱۳ و ۸۴ و ۲۷۱ و ۲۸۳ و ۳۲۰ و ۳۲۴ و ۳۶۲ و ۳۸۴ و ۳۸۹

گ:

گاباپنتین، ۲۰۹ و ۳۸۲ و ۲۹۰

گاستروتومی، ۸۳ و ۴۵۴

گالاکتوره، ۳۲۱

گاما- هیدروکسی بوتیرات، ۳۱۳

گایمنواسپکتابلیس، ۱۴۵

گرزه مار، ۱۱۱ و ۱۲۰

گلوبوس پالیدوس، ۱۰۱ و ۵۳۱ و ۵۳۴ و ۵۵۷

گلوتاتیون، ۲۱۰ و ۳۲۷ و ۳۲۸ و ۳۳۲ و ۴۳۷ و ۴۸۱ و ۴۹۱

گلوتامین، ۲۹۳ و ۳۲۸

گلوتتیماید، ۲۴۸ و ۲۴۹

گلوکوروئیداسیون، ۲۰۸ و ۲۰۹ و ۲۹۰ و ۳۳۶ و ۳۳۷ و ۴۹۱

گلوکوروئید کونژوگه، ۳۲۷

گلی بن کلامید، ۲۰۱

گلیکوپیرولات، ۴۰ و ۱۴۳ و ۲۷۸ و ۴۹۸

گلیکوزیدهای قلبی، ۱۵۳ و ۱۵۴ و ۳۷۸ و ۵۱۷

گیاهان سمی، ۱۴۹ و ۱۵۱

گیلن باره، ۱۳۵ و ۴۷۵ و ۵۰۰ و ۵۸۲

ل:

لابتالول، ۴۸ و ۴۹ و ۱۳۰ و ۱۹۱ و ۳۲۴ و ۳۷۵ و ۳۷۶

لارنگواسپاسم، ۲۶۰ و ۳۱۲

لازیکس، ۱۹۵ و ۲۸۳ و ۳۴۲ و ۴۳۲ و ۴۳۳ و ۵۱۴

لاموتریجین، ۲۸۲ و ۲۹۰ و ۲۹۳

لاواژه معده، ۱۴

لایکورین، ۱۵۰

لکتین، ۱۵۰

لنفادنوپاتی، ۹۹ و ۱۱۳ و ۱۳۴ و ۱۳۷ و ۱۳۸ و ۲۸۴

لوانکفالین، ۲۸۲ و ۲۹۲

لوتیراستام، ۲۸۰ و ۲۸۳ و ۳۵۳ و ۴۳۹

لودوپا، ۲۲۵

لوراتادین، ۲۹۵

لورازپام، ۲۰۸ و ۲۰۹ و ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۷ و ۲۵۸ و ۲۶۰ و ۲۷۲ و ۲۷۹ و ۲۹۹ و ۳۰۳ و ۳۲۳ و ۴۲۴ و ۴۲۹

لورفانول، ۲۲۷ و ۲۳۴ و ۳۱۳

لوسنسی مغز، ۱۰۱

لوگزاپین، ۲۶۹ و ۲۷۱ و ۲۷۲ و ۲۷۶ و ۲۹۵

لوپیزیت، ۵۹۲ و ۵۹۳ و ۵۹۴ و ۵۹۵

لیبریوم، ۲۰۸ و ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۵۷ و ۲۵۸

لیپوفیلیک، ۱۷ و ۱۶۸ و ۲۰۸ و ۲۵۲ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۷۲

لیدوکائین، ۴ و ۱۶ و ۱۸ و ۶۷ و ۶۹ و ۸۵ و ۱۷۳ و ۱۸۸ و ۱۹۱ و ۲۴۸ و ۲۷۸ و ۳۲۴ و ۳۵۵ و ۳۶۴ و ۳۸۹ و ۴۲۳ و ۴۲۷ و ۵۴۱ و ۵۶۸

م:

مارگزیدگی، ۵۴ و ۱۱۰ و ۱۱۶ و ۱۱۹ و ۱۲۵ و ۱۲۶

ماری جوانا، ۹۹ و ۳۰۶ و ۳۰۷ و ۳۰۸ و ۳۰۹ و ۳۱۱ و ۳۱۹

مت آمفتامین، ۳۰۵ و ۳۱۸

متابولیسم داروها، ۵ و ۲۵ و ۱۷۴

متاکوآلون، ۱۵ و ۲۴۵

مت انکفالین، ۲۲۵

متانول، ۵۴ و ۵۶ و ۶۲ و ۸۴ و ۸۶ و ۱۰۱ و ۲۱۰ و ۲۱۱ و ۲۱۲ و ۲۱۳ و ۲۱۴ و ۲۱۵ و ۲۱۷ و ۲۱۹ و ۲۲۲ و ۲۲۳ و ۵۵۰ و ۶۱۸

متریفونات، ۳۸

مت هموگلوبینی، ۵۴۰ و ۵۴۱ و ۵۴۲ و ۵۴۳ و ۵۴۴ و ۵۴۵

متیل دوپا، ۵ و ۱۱ و ۴۲ و ۹۹ و ۱۸۸ و ۱۹۵ و ۴۰۱

متیل ساییلات، ۶۱

- متیل فنیدات، ۱۸۸ و ۲۳۳ و ۳۰۵ و ۳۱۸
 مسکالین، ۳۰۴ و ۳۰۵
 معادله هندرسن - هسلباخ، ۲
 مکلزین، ۲۹۵
 ملیتین، ۱۳۳
 منحنی دز- پاسخ، ۹
 منحنی سیگموئید، ۶ و ۷
 موسکارین، ۲۸ و ۳۱ و ۳۵ و ۳۶ و ۳۹ و ۴۰ و ۶۳ و ۱۴۲ و ۱۴۳ و ۱۶۷ و ۱۸۶ و ۱۹۰ و ۲۷۰ و ۲۹۵ و ۳۱۶ و ۳۷۸ و ۴۹۳ و ۴۹۴ و ۴۹۷ و ۴۹۸ و ۵۰۰ و ۵۹۰
 موسیمول، ۱۴۴
 مولیندون، ۲۶۹ و ۲۷۰ و ۲۹۵
 میدازولام، ۶۷ و ۲۰۸ و ۲۵۴ و ۲۵۵ و ۲۵۶ و ۲۶۰ و ۲۹۹ و ۳۲۳
 میدریازیس، ۱۹۳ و ۲۹۶ و ۳۱۹ و ۵۸۱
 میرتازاپین، ۱۶۷ و ۱۸۵ و ۱۸۶
 میوتوکسین، ۱۲۴ و ۱۴۸
 میونکروز، ۱۲۲
- ن:
- ناپروکسن، ۳۰۹ و ۳۴۶ و ۳۴۷ و ۳۴۸ و ۳۴۹ و ۳۵۰
 نارکوتیک، ۲۰۱ و ۲۶۶ و ۲۷۲ و ۳۱۳ و ۳۱۴ و ۵۲۴
 نالورفین، ۲۲۵ و ۲۲۷
 نالوکسان، ۵۸ و ۶۰ و ۶۱ و ۶۳ و ۱۰۵ و ۱۰۶ و ۲۲۵ و ۲۲۷ و ۲۳۲ و ۲۳۳ و ۲۳۴ و ۲۳۶ و ۲۳۷ و ۲۳۸ و ۲۳۹ و ۲۴۲ و ۲۸۸ و ۳۱۳ و ۳۵۶ و ۳۹۳ و ۴۰۰ و ۴۰۱ و ۴۰۹ و ۴۶۶
 نئوستیگمین، ۳۵ و ۳۷ و ۱۲۶ و ۱۳۰ و ۴۸۹
 نرمال سالین، ۶۲ و ۸۶ و ۱۱۸ و ۱۱۹ و ۱۲۱ و ۱۹۸ و ۲۳۷ و ۲۸۳ و ۳۹۳ و ۳۹۴ و ۳۹۵ و ۳۹۸ و ۴۰۹ و ۴۱۰ و ۴۵۴ و ۵۱۴ و ۵۲۲ و ۵۷۶ و ۵۷۹ و ۵۸۳ و ۵۸۴

نفازدون، ۱۸۳

نمای رتیکولر ظریف، ۹۹

نورتریپتیلین، ۱۶۷ و ۶۱۵

نوروترانسمیتر، ۱۴۴ و ۲۰۶ و ۲۲۸ و ۳۰۱ و ۴۶۰ و ۴۹۴ و ۵۰۲ و ۵۸۱ و ۵۸۸

نوروتوکسین، ۱۲۲ و ۱۲۴ و ۱۲۵ و ۱۲۸ و ۱۳۷ و ۱۵۸ و ۵۱۶ و ۵۸۱

نوروماسکولار، ۳۷ و ۴۱ و ۱۱۲ و ۱۱۳ و ۱۲۲ و ۱۲۵ و ۱۲۹ و ۱۸۹ و ۱۹۲ و ۲۶۰ و ۳۲۳ و ۵۰۰ و ۵۸۲

نوریت اپتیک، ۱۳۴ و ۴۶۲ و ۴۸۶ و ۵۰۷

نیتروپروپوساید، ۱۳۰ و ۱۹۳ و ۲۸۰ و ۳۰۶ و ۳۱۱ و ۳۲۳ و ۳۶۰ و ۴۰۴ و ۴۰۶ و ۵۴۷

نیتروگلیسرین، ۱۵۰

نیستاگموس، ۵۴ و ۱۷۸ و ۱۸۹ و ۲۰۳ و ۲۱۷ و ۲۴۴ و ۲۵۱ و ۲۵۲ و ۲۶۵ و ۲۸۴ و ۲۸۶ و ۲۸۷ و ۲۹۱ و ۲۹۲ و

۲۹۳ و ۳۰۴ و ۳۱۰ و ۳۱۲ و ۳۱۳ و ۳۱۴ و ۳۱۵ و ۳۴۹ و ۵۳۱

و:

وارفارین، ۱۶ و ۲۶ و ۵۴ و ۶۳ و ۱۶۸ و ۱۷۴ و ۲۰۲ و ۲۴۱ و ۲۴۹ و ۲۶۴ و ۲۸۳ و ۳۴۷ و ۴۳۴ و ۵۱۵

وازواسپاسم، ۱۰۱ و ۳۲۰ و ۳۲۱ و ۳۲۴ و ۳۶۰

وازوپرسین، ۶۹ و ۴۰۸

والپروات، ۲۸۲ و ۲۸۳ و ۲۸۷ و ۲۹۰

والپروئیک اسید، ۱۶ و ۸۵ و ۸۸ و ۹۰ و ۹۱ و ۲۰۹ و ۲۳۸ و ۳۴۸ و ۶۰۸

وراپامیل، ۴ و ۱۵ و ۲۳ و ۸۱ و ۹۵ و ۳۵۴ و ۳۶۶ و ۳۶۸ و ۳۶۹ و ۴۱۹ و ۴۲۷

وزوزگوش، ۵۴ و ۳۳۷ و ۳۳۸ و ۳۹۸ و ۴۰۴ و ۴۰۵

ویسکوزیته، ۹۹ و ۵۶۰ و ۵۶۵ و ۵۶۷

ویگابترین، ۲۹۲

وین کریستین، ۹۴

ه:

هالوپریدول، ۱۹۵ و ۲۶۹ و ۲۷۱ و ۲۷۲ و ۲۷۳ و ۲۷۴ و ۲۷۶ و ۲۹۹ و ۳۰۲ و ۳۰۳ و ۳۰۶ و ۳۱۰ و ۳۲۳ و ۴۱۴

هپاتوسلولار، ٣٢٩ و ٣٣١ و ٣٥٧ و ٤٥٠ و ٥٢١ و ٥٦٤
 هزار پایان، ١٣٨
 همتولوژیک، ٢٧٦ و ٢٨٦ و ٣٢١ و ٣٤٠ و ٣٥٠ و ٣٦٠ و ٤٦٦
 هموپرفیوژن، ٨٧ و ٨٩ و ٩١ و ٩٢ و ١٤١ و ١٤٧ و ٢١٤ و ٢٤٥ و ٢٤٦ و ٢٥٠ و ٢٥١ و ٢٦٧ و ٢٧٨ و ٢٨٧ و
 ٢٨٩ و ٣٥١ و ٣٥٥ و ٣٦١ و ٣٦٥ و ٤١٧ و ٤٢٣ و ٥٢٣
 همورازی، ٨٢ و ١٠٠ و ١١٣ و ٢٤٧
 هیپرتونیسیتی، ٢٤٧
 هیپرفلکسی، ١٤٥ و ١٧٨ و ١٨٩ و ١٩٦ و ٢٠٦ و ٢٤٥ و ٣٠١ و ٤٠٥ و ٥٠٣
 هیپرکلرمیک، ٢٩١
 هیپرونتیلیاسیون، ٥٦ و ١٨٩ و ٢٠١ و ٢١٠ و ٢١٧ و ٢٧٨ و ٣٣٩ و ٣٤١ و ٣٤٢ و ٥٤٩ و ٥٥٠ و ٥٥١
 هینوتیک سلداتیو، ٥٦ و ١٠١ و ١٠٣ و ٢٠٩ و ٢٥٢ و ٢٥٧ و ٢٥٨ و ٢٦٤ و ٢٧٢ و ٣١٣ و ٣١٦ و ٣٣٨
 هیپوکامپ، ١٩٤ و ٢٠٥ و ٢٩٥ و ٤٦٧ و ٥٢٩
 هیدراتاسیون، ٨٢ و ١٩٩ و ٢٠٤ و ٢٩٠ و ٢٩٩ و ٣١١ و ٣٥١ و ٣٦١ و ٣٦٥ و ٤٣٥ و ٤٥٥ و ٤٦٨ و ٤٧٨ و ٥٧٤
 هیدروکسی بوتیرات، ٢٠٩ و ٢٥٢ و ٢٨٧ و ٣١٣
 هیدروکسیلاز، ٢٠٢ و ٤٥٩
 هیدروکسیلاسیون، ١٦٧ و ١٦٨ و ٢٥٧ و ٤٤١

ی:

یله مار، ١١١

یوفوریا، ١٢٣ و ١٤٥ و ٢٠٣ و ٢٢٦ و ٢٣٢ و ٢٣٤ و ٢٤٤ و ٣١٣ و ٣١٥

یوهمبین، ٤٨ و ٥٦