



۱۳۱۵۲



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی  
شیراز

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای عمومی

### موضوع:

بررسی توزیع فراوانی علایم مسمومیت با اپیوئیدها  
در بیماران بستری در بیمارستان های یزد

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر ویدا آیت اللهی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر حمید اولیایی

استاد مشاور آمار:

جناب آقای دکتر حسین فلاح زاده

تاریخ تصویب: ۱۳۸۸/۱۲/۲  
مستطاب

نگارش:

مریم دهقان

۱۳۸۸/۱۲/۲

پانزدهم

۱۳۱۵۲۴

من علمنی حرفاً قد صیرنی عبداً

باتقدیر و سپاس فراوان از اساتید بزرگوارم

سرکار خانم دکتر وید آیست الهی

و

جناب آقای دکتر حمید اولیایی

که بارها همایشهای دلسوزانه و مساعدت بی دریغشان مراد پایان بردن این رساله مورد لطف و

عنایت خود قرار دادند.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

دردانه‌های هستی که وجودم برایشان هم‌زنج بوده و وجودشان بر ایمنم هم‌مهر. مویشان سپیدی گرفت تا رویم سپید بماند

آنانکه فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه‌های جاودانی زندگیم بوده و هست. آنانکه راستی قائم

در سنگسختی قاشان تجلی یافت. در برابر وجود کرامیشان زانوی ادب بر زمین می‌نهم و بادی مخلو از عشق و محبت بر

دستانشان بوسه می‌زنم.

بلندای وجودشان، همیشه استوار

تقدیم بہ:

خواهران مہربان و برادر عزیزم کہ ہمیشہ در کنارم بودہ اند و بہ من اندیشیدن را آموختند نہ اندیشہ ہارا.

و تقدیم بہ:

ہمہ دوستان خوبم در ورودی ۸۱ کہ در کنارشان آموختم قداست عشق، سگوہ ایشار و جاودانہ کردن دوستی ہارا.

## فهرست

صفحه	عنوان
	<b>فصل اول: کلیات</b>
۲.....	مقدمه
۲.....	انواع مواد مخدر
۳.....	تظاهرات بالینی مسمومیت با اپیوم
۴.....	تشخیص
۵.....	درمان
۶.....	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۸.....	مروری بر مطالعات مشابه
۱۴.....	اهداف
	<b>فصل دوم: روش کار</b>
۱۶.....	نوع و روش تحقیق
۱۶.....	جامعه مورد بررسی
۱۷.....	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۱۷.....	روش جمع آوری داده ها به صورت دقیق
۱۷.....	تعیین نوع و تعریف متغیرها

جمع آوری و آنالیز داده ها ..... ۱۸

محدودیت ها و مشکلات اجرایی و اخلاقی تحقیق ..... ۱۸

### فصل سوم: نتایج

نتایج پژوهش ..... ۲۰

جدول شماره ۱ ..... ۲۴

جدول شماره ۲ ..... ۲۵

جدول شماره ۳ ..... ۲۶

جدول شماره ۴ ..... ۲۷

جدول شماره ۵ ..... ۲۸

جدول شماره ۶ ..... ۲۹

جدول شماره ۷ ..... ۳۰

### فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

بحث ..... ۳۲

نتیجه گیری ..... ۳۹

پیشنهادات ..... ۴۰

خلاصه انگلیسی ..... ۴۱

منابع ..... ۴۲

## خلاصه فارسی

اپیدمی جهانی استفاده از اپیوئیدها در حال گسترش است و یک مشکل عمده بخصوص برای کشورهای در حال توسعه می باشد و ایران نیز از این قاعده مستثنی نیست. مطالعات نشان داده است که اپیوم شایع ترین ماده ای است که در ایران باعث اعتیاد می شود. *Acute opium overdose* یکی از برجسته ترین عوارض سوء استفاده از دارو و اعتیاد است و یک دلیل عمده مرگ در استفاده کنندگان از اپیوم می باشد. هدف این مطالعه بررسی توزیع فراوانی علایم مسمومیت با اپیوئیدها در بیماران بستری در بیمارستان های یزد بود.

در این مطالعه توصیفی گذشته نگر تعداد ۵۰۰ بیمار مسمومیت با اپیوئید که از آبان ماه ۱۳۸۵ لغایت مهر ماه ۱۳۸۸ در بیمارستان های یزد بستری شده اند مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات موجود در پرونده این بیماران در پرسشنامه ثبت گردید و پس از ورود به نرم افزار آماری *SPSS* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

در مطالعه حاضر مسمومیت با مواد مخدر در بین مردان شایع تر بود (۷۷٪). اکثریت بیماران در گروه سنی ۲۹-۲۰ سال (۳۹٪) و ۳۹-۳۰ سال (۱۴/۲٪) قرار داشتند. بیشترین ماده مخدر مصرفی متادون (۲۸/۸٪) و سپس تریاک و شیره تریاک (۲۲/۴٪) و هروئین (۱۹٪) بود. ۴۷/۴٪ از بیماران دپرسیون تنفسی داشتند که بیشتر با هروئین (۷۱/۶٪) و متادون (۵۶/۹٪) ایجاد شده بود. ۱۵/۲٪ از بیماران نیاز به انتوباسیون/ونتیلیاسیون داشتند که در مسمومیت با هروئین (۳۱/۶٪) و سپس



متادون (۱۶/۷٪) از سایر مواد بیشتر بود. تشنج در ۸/۴٪ از بیماران رخ داد و بیشترین میزان تشنج در مسمومیت با ترامادول (۲۸/۴٪) و سپس هروئین (۱۳/۷٪) بود. افت شدید سطح هوشیاری در ۲۵/۴٪ از بیماران دیده شد که بیشتر در اثر هروئین (۴۰٪) و متادون (۳۳/۳٪) بود. مرگ در ۱/۴٪ از بیماران اتفاق افتاد.

همان گونه که این مطالعه نشان داد ایجاد علائم و عوارض در مسمومیت با اپیوئیدها شایع می باشد از جمله دپرسیون تنفسی و نیاز به ونتیلاسیون، تشنج و دپرسیون CNS که با مدیریت صحیح می توان میزان بروز و نیز مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داد.

# فصل اول

## کلیات

## مقدمه

کلمه *opium* از لغت یونانی *opus* به معنای عصاره گرفته شده است و به طور اختصاصی به عصاره نوعی گیاه به نام *papaver somniferum* اطلاق می گردد. *opiate* به تمام آلکالوئیدهای طبیعی که از *opium* استخراج می شوند اشاره دارد مانند مورفین یا کدئین. *opioid* به تمام انواع مصنوعی (سنتتیک) و طبیعی داروها که اعمال شبه مورفینی دارند یا اینکه اثرات خود را به واسطه رسپتورهای اپیوئید اعمال می کنند گفته می شود (۱).

## انواع مواد مخدر

۱. موادی که اثر آگونیستی دارند مانند بوپرنورفین، کدئین (دی میتل مورفین)، دکسترومتورفان، دیفنوکسیلات، فنتانیل، هروئین (دی استیل مورفین)، میریدین (پتیدین)، متادون، مورفین، پارگوریک، پنتازوسین (تالوین)، پروپوکسی فن، ترامادول، هیدرومورفون، اکسی کدون.

۲. موادی که اثر آنتاگونیستی دارند شامل نالوکسان (نارکان)، نالتروکسان، نالمفن.

۳. موادی که اثر آگونیستی - آنتاگونیستی دارند مانند پنتازوسین (تالوین).

۴. موادی که اثر آگونیستی نسبی دارند مانند بوپرنورفین (۲).

انواع رسپتورهای اپیوئید عبارتند از:  $\mu_1$  ،  $\mu_2$  ،  $\kappa_1$  ،  $\kappa_2$  ،  $\kappa_3$  ،  $\delta$  ،  $\sigma$  ،  
،  $\epsilon$  که عملکردهای مختلفی دارند (۳).

### تظاهرات بالینی مسمومیت با اپیوم

در مسمومیت با مواد مخدر تریاد دپرسیون *CNS* و دپرسیون تنفسی و مردمک میوتیک مطرح است که در یک فرد ممکن است هر سه علامت ذکر شده یا برخی از آن ها وجود داشته باشد:

- دپرسیون *CNS* افت سطح هوشیاری است که از خواب آلودگی تا کمای عمیق متغیر است.
- در دپرسیون تنفسی ابتدا کاهش *rate* تنفسی ( $RR < 12/min$ ) شروع می شود و سپس حجم جاری (*Tidal Volum*) کاهش می یابد. در موارد شدید یا عدم درمان مناسب آپنه به وقوع می پیوندد. آنچه که سبب مرگ یا سکل مغزی دائم در بیمار می گردد مربوط به دپرسیون تنفسی است نه دپرسیون *CNS*. به عبارت دیگر هیپوکسی ناشی از دپرسیون تنفسی علت اصلی بیشتر موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت با مواد مخدر می باشد.
- مردمک میوتیک یافته تقریباً همیشگی در موارد مسمومیت با مواد مخدر می باشد (۱).

در مسمومیت با مواد مخدر اختلال همودینامیک جدی مانند هیپوتانسیون شدید نادر است مگر آنکه بیمار متحمل هیپوکسی گردد و نیز ممکن است برونکواسپام ناشی از آزاد شدن هیستامین از ماست سل ها دیده شود که معمولاً به نالوکسان پاسخ نمی دهد (۲).

ادم ریه نان کاردیوژنیک (*Adult Respiratory Distress Syndrome*) در مسمومیت با هروئین و متادون دیده می شود. اتیلوژی آن مولتی فاکتوریال می باشد. ولی مهم ترین علت *ARDS* همان هیپوکسی است که سبب انقباض مویرگ های ریه می شود (۲).

تشنج یکی دیگر از عوارض *overdose* با مواد مخدر به خصوص پیریدین (پتیدین)، ترامادول و پروپوکسی فن می باشد. در مسمومیت با هروئین و متادون به خصوص چنانچه سبب هیپوکسی گردند ممکن است تشنج در بیمار ایجاد شود (۱).

### تشخیص

در تشخیص مسمومیت با مواد مخدر آزمایشگاه نقشی ندارد. هنگامی که دپرسیون تنفسی بیمار در پاسخ به نالوکسان اصلاح شود و *rate* تنفسی افزایش یابد تشخیص مسمومیت با اپیوئید مسجل می گردد. بهبود سطح هوشیاری بیمار در پاسخ به نالوکسان ارزش نسبی برای تشخیص دارد. برطرف شدن مردمک میوتیک در پاسخ به نالوکسان ارزشی برای تشخیص مسمومیت ندارد (۲).

## درمان

برای درمان مسمومیت با مواد مخدر اولین اقدام رعایت *ABCD* است. به خصوص از آنجا که آپنه علت اصلی مرگ و میر بیماران است لذا مدیریت صحیح راه هوایی بسیار مهم است. تجویز نالوکسان به عنوان آنتی دوت نیز ضروری است که در صورت عدم تعبیه *IVline* به طریق زیرجلدی، داخل عضلانی، داخل اینگوئینال، داخل لوله تراشه و زیر زبانی نیز مؤثر است.

در مسمومیت با مواد مخدر به صورت خوراکی، لاواژ معده تا ۴ ساعت ارزش دارد. تجویز شارکول-سوربیتول نیز ارزشمند است، ولی در درمان این مسمومیت همودیالیز جایگاهی ندارد(۱).

## بیان مسئله و اهمیت موضوع

اپیدمی جهانی استفاده از اپیوئیدها در حال گسترش است و یک مشکل عمده بخصوص برای کشورهای در حال توسعه می باشد (۴) و ایران نیز از این قاعده مستثنی نیست (۵). گزارش WHO در سال ۱۹۹۹ نشان می دهد که ایران در مقام اول از نظر اعتیاد قرار دارد (۶) و نیز اپیوم شایع ترین ماده ای است که در ایران باعث اعتیاد می شود (۵).

*Acute opium overdose (Aoo)* یکی از برجسته ترین عوارض *drug abuse* ( سوء استفاده از دارو) و *addiction* (اعتیاد) است و یک دلیل عمده مرگ در استفاده کنندگان از اپیوم می باشد (۷). *Overdose* پس از قطع درمان یا وقتی که اپیوئید در ترکیب با دیگر دپرسانت های CNS مصرف می شود (۸ و ۹) و نیز در نتیجه استفاده از کمیت یا کیفیتی از اپیوئید علاوه بر *tolerance* قبلی فرد ایجاد می شود (۸). برخلاف عقیده عموم، *opioid overdose* در بین مصرف کنندگان دائمی آن شایع تر است (۸).

تظاهرات *opioid overdose* به صورت مردمکهای *pinpoint*، تهوع و استفراغ، کاهش سطح هوشیاری و *drowsiness* (۱۰ و ۱۱)، دپرسیون تنفسی، کاهش موتیلیتی دستگاه گوارش (خصوصاً تخلیه تأخیری معده) و افت *BP* و *PR* است (۱۱). سایر تظاهرات به صورت پوست سرد و مرطوب و *bluish* (کبود)، تشنج و کما می باشد.

*Management* اولیه شامل درمان هر گونه شرایط تهدید کننده حیات از قبیل مشکلات راه هوایی و تنفسی، ناپایداری همودینامیک و دیس ریتمی جدی است، در مرحله بعد تشنج ها باید کنترل شوند و اختلالات مایع و اسید و باز اصلاح گردند. سپس

هایپوترمی کنترل شود (۱۲). پزشک می تواند با اداره راه هوایی حتی به صورت تهاجمی و استفاده از نالوکسان بسیاری از بیماران را نجات داده و عوارض را به حداقل برساند (۱۳). با توجه به این که در موارد بروز مسمومیت با مواد مخدر با ارزیابی دقیق و بکارگیری روش های درمانی و محافظتی در این بیماران می توان از میزان مرگ و میر بطور قابل توجهی کاست و نظر به لزوم توجه و دقت بیشتر در این زمینه، در این مطالعه سعی شده توزیع فراوانی علایم مسمومیت با اپیوئید بررسی شود تا مقدمه ای برای مطالعات تحلیلی و تجربی دیگر در جهت اتخاذ راه حل های مناسب برای بررسی کلینیکی و اقدامات درمانی و سم زدایی باشد.



## مروری بر مطالعات مشابه

۱. مطالعه ای تحت عنوان "Acute opiate overdose in Tehran: The forgotten role of opium" در ۱۹ دسامبر سال ۲۰۰۶ در تهران توسط مژگان کاربخش و نگار صالحیان زندی منتشر شد که هدف آن تعیین اپیدمیولوژی *acute opiate overdose* در یک مرکز مسمومیت در تهران بود. که طی یک دوره ۶ ماهه در بیمارستان لقمان حکیم انجام شد. این مطالعه از نوع *cross - sectional* بود. کرایتریای تشخیصی *acute opiate overdose* به این صورت تعریف شد: تغییر در سطح هوشیاری با یک هیستوری مثبت از مصرف *opiate* قبل از بروز علائم بالینی به علاوه یکی از موارد زیر:

$RR \leq 12 / \text{min}$  یا مردمک میوتیک.

نتیجه این بود که ۵۳۴ نفر کرایتریای فوق را داشتند و در آنالیز گنجانده شدند. اکثریت این بیماران مرد بودند ( $n=487$  و  $91/2\%$ ). بیشترین گروه سنی ۲۰-۲۹ سال ( $33/7\%$ ) و سپس ۳۰-۳۹ سال ( $21/7\%$ ) بود. اکثریت موارد *overdose* به صورت غیر عمدی اتفاق افتاده بود ( $n=400$  و  $74/9\%$ ) که از بین آن ها  $1/6$  ( $n=6$ ) تصادفی و  $98/5$  ( $n=394$ ) به قصد تفریح مواد مصرف کرده بودند. در موارد عمدی شایع ترین علت مسمومیت خودکشی بود ( $n=98$  و  $19/1\%$ ). قصد مصرف بقیه موارد تلاش برای آدم کشی ( $n=5$  و  $4/5\%$ ) یا نامشخص ( $n=7$  و  $6/4\%$ ) بود.

اکثریت این افراد فقط با یک اپیوئید مسموم شده بودند ( $n=396$ ) و بیشترین موادی که در مسمومیت تک دارویی با اپیوئید مصرف شده بود تریاک ( $n=302$  و  $56/55\%$ ) و سپس هروئین ( $n=86$  و  $16/10\%$ ) بود. شایعترین راه ایجاد مسمومیت خوراکی ( $n=217$  و  $40/6\%$ ) و سپس تزریقی ( $n=86$  و  $16/1\%$ ) و استنشاقی ( $n=50$  و  $9/4\%$ ) و در 123 مورد ( $23\%$ ) ناشناخته بود. تاکیکاردی ( $PR \geq 100$ ) در  $8/4\%$  موارد و هیپوتانسیون ( $SBP \leq 100$ ) در  $31/4\%$  بیماران ( $n=167$ ) وجود داشت. 122 بیمار ( $23\%$ )  $RR \leq 12$  داشتند. از بین 534 بیمار 47 بیمار *expire* شدند ( $8/8\%$ ). در  $46/8\%$  موارد مرگ از راه خوراکی مسمومیت ایجاد شده بود (14).

۲. مطالعه ای تحت عنوان "*opium as a fatal substance*" در طی 6 ماه از سپتامبر تا فوریه 2007 در گلستان توسط سیما بشارت و همکارانش انجام شد. این مطالعه شامل تمام کودکان مشکوک به مسمومیت با اپیوم بود که در بیمارستان های وابسته به دانشگاه در گلستان بستری شدند. بررسی روی 67 مورد انجام گرفت. نتیجه این بود که افراد مورد مطالعه با حداقل سن 6 روزه و حداکثر 5 ساله بودند. تعداد دختر و پسر تقریباً مساوی بود. بیشترین نوع اپیوم مصرفی در این بیماران تریاک ( $n=42$  و  $63/6\%$ )، سوخته تریاک ( $n=16$  و  $24/2\%$ ) و شیره ( $n=8$  و  $12/1\%$ ) بود. شایع ترین تظاهر بالینی آن ها کاهش سطح هوشیاری و کما بود ( $n=20$  و  $30/3\%$ ). سایر تظاهرات عبارت بودند از: سیانوز،

بی‌قراری و میوز ( $n=12$  و  $0.18/2$ )، دپرسیون تنفسی ( $n=7$  و  $0.10/6$ )، *drowsiness* و تشنج. ۴ مورد مرگ ( $0.6$ ) اتفاق افتاد (۱۵).

۳. مطالعه ای تحت عنوان «اپیدمیولوژی موارد بستری مسمومیت حاد *opiate* در بیمارستان وابسته به دانشگاه تبریز» توسط *Islambulchilar* و همکارانش در بیمارستان امام خمینی تبریز انجام شد. این مطالعه *cross-sectional* و توصیفی روی ۱۳۴۲ بیمار طی ۲ سال (۲۰۰۳-۲۰۰۵) صورت گرفت و اطلاعات مورد نیاز از گزارشات پزشکی این بیماران استخراج شد.

نتیجه این بود که مسمومیت حاد با اپیوئید در مردان بیش از زنان دیده شد. که اکثر آن‌ها در *range* سنی ۴۱-۵۰ سال و سپس ۲۱-۳۰ سال بودند و بیشترین موارد مسمومیت با اپیوئید در متأهلین بود. اکثر این بیماران شغل آزاد داشتند و افراد بیکار در مرتبه بعد قرار گرفتند. شایع‌ترین علت مسمومیت با اپیوئید تریاک گزارش شد. مرگ در  $7/2\%$  موارد رخ داد (۱۶).

۴. مطالعه ای تحت عنوان "*morbidity associated with non-fatal heroin overdose*" توسط *Mathew Warner - Smith* و همکارانش در منطقه سیدنی بین مارس و ژوئن ۲۰۰۱ انجام شد. *Overdose* به صورت بروز هر یک از علائم زیر به دنبال مصرف هروئین تعریف شد: ساپرس تنفسی، سیانوزه شدن، کلاپس، اختلال هوشیاری و عدم توانایی حفظ حالت بیداری. ۱۹۸ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که

متوسط سن آن‌ها ۳۳/۳ (۶۳-۱۷ ساله)، ۶۳٪ مرد و ۹۰٪ بیکار بودند و میزان پولمورفی ادماء، تشنج و آریتمی قلبی هر یک ۲٪ گزارش شد (۱۷).

۵. مطالعه ای تحت عنوان «توزیع فراوانی مسمومین با مواد مخدر براساس شاخص های دموگرافیک و خصوصیات بالینی» توسط میترا جبیل عاملی و نسترن ایزدی به صورت توصیفی و گذشته نگر روی ۲۵۲۰ بیمار بستری در بخش مسمومین مرکز پزشکی نور و علی اصغر اصفهان در سال ۱۳۸۰ انجام شد. از مجموع ۲۵۲۰ بیمار تعداد ۲۳۶ مورد دچار مسمومیت با مواد مخدر بودند. ابزار گرد آوری داده ها پرسشنامه بود که با نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. فراوان ترین گروه سنی، گروه ۲۱-۳۰ سال (۳۸/۳٪)، بیش ترین فراوانی جنسی مردان (۷۱/۴٪) و تعداد بیماران که نیاز به حمایت تنفسی داشتند ۲۹ مورد (۱۱٪) بود. که از این بیماران ۱۹ نفر (۷٪) تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند. ۶۸/۸٪ مواد از طریق خوراکی، ۱۷/۱٪ استنشاقی و ۱۴٪ تزریقی مصرف شده بودند. شایع ترین علایم بالینی بدو ورود علایم سیستم عصبی مرکزی (۷۴/۱٪) بود و علایم تنفسی و ریوی در ۵۷٪ موارد و علایم قلبی در ۴/۱٪ بیماران وجود داشت. بیشترین نوع مخدر مصرفی تریاک (۶۰/۴٪) و سپس هروئین (۱۷/۱٪) بود. ۱۹/۵٪ از بیماران ماده ای دیگر علاوه بر اپیوم مصرف کرده بودند. فراوانی مرگ و میر ۴/۵٪ گزارش شد (۱۸).

۶. مطالعه ای تحت عنوان "*Acute opiate overdose: characteristics of 190 consecutive cases*" طی یک دوره ۱۲ ماهه (فوریه ۱۹۹۵ تا ژانویه ۱۹۹۶) توسط