

ارتباط سطح هوشیاری با سایر علایم و نشانه‌های مسمومیت در بیماران مسموم با والپروئیک اسید خوراکی

فرزاد قشلاقی^۱، مجتبی دهقانی‌زاده^۲، زیبا فرج‌زادگان^۳، شیوا صمصام شریعت^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: والپروئیک اسید در موارد بالینی متعددی تجویز می‌شود. کاهش سطح هوشیاری از برجسته‌ترین علامت‌های مسمومیت با والپروئیک اسید است. ارتباط بین سطح هوشیاری با سایر علایم مسمومیت، به خوبی تبیین نشده است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط بین سطح هوشیاری و سایر علایم مسمومیت و پیامد درمانی در بیماران مسموم با والپروئیک اسید خوراکی بود.

روش‌ها: این مطالعه، یک تحقیق توصیفی-تحلیلی-مقطعی است که بین سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ با استفاده از داده‌های مندرج در پرونده‌ی بیماران مسموم با والپروئیک اسید، بستری شده در بیمارستان خورشید اصفهان انجام شد. مشخصات دموگرافیک و علایم و نشانه‌های بیماران با استفاده از یک چک لیست جمع‌آوری گردید و سپس، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: اطلاعات مربوط به ۲۴۳ بیمار مسموم با والپروئیک اسید واکاوی شد. در بدو ورود، ۱۹۴ نفر (۷۹/۸ درصد) هوشیار و وضعیت تنفس در ۲۳۷ مورد (۹۷/۵ درصد) طبیعی بود. سطح سدیم در ۲۱۸ نفر (۹۲/۸ درصد) و پتاسیم ۲۱۲ مورد (۹۱/۰ درصد) طبیعی بود. واکاوی گازهای خون وریدی در ۴۵ مورد (۱۹/۲ درصد) اسیدوز متابولیک را نشان داد. در متغیرهای مورد بررسی وضعیت تنفس ارتباط معنی‌داری با سطح هوشیاری نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، سطح هوشیاری با پیامد پنومونی اسپیراسیون ($P < ۰/۰۰۱$) ارتباط معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد بیشتر بیماران مسموم با والپروئیک اسید اختلالات خوش‌خیمی داشتند و با انجام درمان به موقع، بهبودی کامل خواهند داشت. در موارد مسمومیت‌های حاد و کاهش سطح هوشیاری عمیق، توجه به وضعیت تنفس بیمار مهم است و لازم است جهت جلوگیری از اسپیراسیون به عنوان پیامد درمانی، تمهیدات لازم به کار رود.

واژگان کلیدی: والپروئیک اسید؛ مسمومیت؛ اختلالات هوشیاری

ارجاع: قشلاقی فرزاد، دهقانی‌زاده مجتبی، فرج‌زادگان زیبا، صمصام شریعت شیوا. ارتباط سطح هوشیاری با سایر علایم و نشانه‌های مسمومیت در بیماران مسموم با والپروئیک اسید خوراکی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۹ (۶۲۵): ۳۵۰-۳۴۴.

هنوز ناشناخته است، باعث افزایش سطح گابا (γ -Amino butyric acid) در مغز می‌شود و اثرات ضد تشنج خود را ایجاد می‌کند (۴). والپروات به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و پیک غلظت سرمی سرم آن، ۴-۱ ساعت پس از یک دز درمان رخ می‌دهد و دارای نیمه عمر ۷-۱۵ ساعت در داوطلبان سالم است (۵). سطح درمانی این دارو داخل سرم بین ۱۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر بوده است که با مصرف روزانه بین ۲۵۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم در بزرگسالان و

مقدمه

سدیم والپروات (Sodium valproate یا SVP) در ابتدا به عنوان داروی ضد تشنج معرفی شد، اما پس از آن، موارد مصرف در درمان بی‌اشتهایی عصبی (Anorexia nervosa)، حمله‌ی پانیک، اختلالات اضطرابی، اختلالات استرس پس از سانحه (Post-traumatic stress disorder یا PTSD)، میگرن، اختلال دوقطبی (Bipolar) و مانیا به عنوان تثبیت‌کننده‌ی خلق افزایش یافت (۱-۳). سدیم والپروات، با مکانیسمی که

۱- استاد، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مجتبی دهقانی‌زاده؛ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mdbmy93@gmail.com

اطلاعات توسط چک لیست شامل اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس)، علائم بیمار شامل سطح هوشیاری بدو ورود، تغییرات ECG، تغییرات سدیم/پتاسیم (Na/K)، Venous blood gases (VBG)، Blood sugar (BS) و تغییرات حاصل در آزمایش‌های کلیوی، کبدی و انعقادی به تفکیک برای هر بیمار توسط پژوهشگر جمع‌آوری گردید.

سطوح هوشیاری بیماران بر اساس پاسخ آن‌ها به محرک‌ها شامل Alert (هوشیار، بیدار و آگاه به مکان و زمان)، Obtundation (عدم هوشیاری و پاسخ به محرک صوتی)، Stupor (عدم هوشیاری و پاسخ به محرک دردناک)، Coma (عدم هوشیاری و عدم پاسخ بیمار به محرک صوتی و دردناک) بودند. برای تعیین تغییرات سدیم، سطح سدیم بین ۱۳۵-۱۴۵ میلی‌اکی‌والان/لیتر، طبیعی؛ مقادیر کمتر از آن به عنوان هیپوناترمی و مقادیر بیشتر به عنوان هایپوناترمی در نظر گرفته شد.

سطح پتاسیم بین ۳/۵-۵/۰ میلی‌اکی‌والان/لیتر طبیعی در نظر گرفته شد و مقادیر کمتر از این مقدار، به عنوان هایپوکالمی و مقادیر بیشتر به عنوان هایپرکالمی در نظر گرفته شد.

سطح BS بین ۷۰-۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر طبیعی در نظر گرفته شد و مقادیر بالاتر به عنوان هایپرگلیسمی و مقادیر کمتر به عنوان هایپوگلیسمی در نظر گرفته شد.

برای تعیین تغییرات VBG، pH بین ۷/۳۴-۷/۴۴ طبیعی در نظر گرفته شد و مقادیر بیشتر از آن، آلکالوز و مقادیر کمتر از آن اسیدوز تعریف شد. جهت تعیین نوع تنفسی اختلال مقدار PCO2 بین ۳۶-۴۴ میلی‌متر جیوه طبیعی در نظر گرفته شد و مقدار کمتر از آن به عنوان اختلال آلکالوز و مقادیر بیشتر از آن به عنوان اسیدوز تنفسی در نظر گرفته شد. همچنین، جهت تعیین نوع متابولیک اختلال مقدار HCO3 بین ۲۲-۲۶ میلی‌اکی‌والان/لیتر طبیعی در نظر گرفته شد و مقادیر بیشتر به عنوان آلکالوز و مقادیر کمتر از آن به عنوان اسیدوز متابولیک در نظر گرفته شد.

جهت تبیین عملکرد کبد از آزمایش‌های Aspartate transaminase (AST) و Alanine transaminase (ALT) استفاده شد و در مردان، مقادیر ALT بالاتر از ۵۵ واحد/لیتر و AST بالاتر از ۴۸ واحد/لیتر و در زنان مقادیر ALT بالاتر از ۴۵ واحد/لیتر و AST بالاتر از ۴۳ واحد/لیتر به عنوان آزمایش مختل در نظر گرفته شد.

جهت تفسیر آزمایش انعقادی، از آزمایش‌های Prothrombin time (PT)، International normalized ratio (INR) استفاده شد و مقادیر PT بالاتر از ۱۲/۵ ثانیه، PTT بالاتر از ۴۰ ثانیه و INR بالاتر از ۱ مختل در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، برای تفسیر آزمایش عملکرد کلیه، کراتینین (Cr) سرم بیماران اندازه‌گیری شد و مقادیر بالاتر از ۱/۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر

۳۰-۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در اطفال به دست می‌آید (۵-۶).

تظاهرات عمده‌ی مسمومیت با سدیم والپروات شامل دپرسیون سیستم عصبی مرکزی، کاهش فشار خون، دپرسیون تنفسی، اختلالات الکترولیت و اسید و باز و هیپروآمونمیا می‌باشد (۷). تهوع، استفراغ و اسهال نیز در مسمومیت با این دارو گزارش شده است (۸).

در مطالعات مشخص شده است در مسمومیت با سدیم والپروات در سطح سرمی بالاتر از ۴۵۰ میلی‌گرم/لیتر، علائم مسمومیت شدیدتر است و نیاز به اقدامات درمانی وجود دارد و همچنین، مدت زمان بستری بیماران در بیمارستان نیز بیشتر است و زمانی که مسمومیت بسیار شدید بوده و سطح سرمی دارو در بیماران بیش از ۸۵۰ میلی‌گرم/لیتر بوده است، بیشترین خطر ایجاد کما، دپرسیون تنفسی، آسپیراسیون و اسیدوز متابولیک وجود دارد (۷).

یکی از علائم مسمومیت با داروی سدیم والپروات، کاهش سطح هوشیاری می‌باشد و تعیین وجود یا عدم وجود ارتباط سطح هوشیاری بیمار با سایر علائم مسمومیت با این دارو شامل دپرسیون تنفسی، اختلالات آزمایشگاهی مثل الکترولیت، اسید و باز، گلوکز خون، آزمون انعقادی، آزمایش عملکرد کلیه و کبد و همچنین، اختلالات Electrocardiogram (ECG) می‌تواند نقش عمده‌ای در مدیریت و درمان بیماران و همچنین، تعیین پیش‌آگهی و پیامد درمانی آن‌ها داشته باشد. با توجه به عدم وجود مطالعات گسترده در مورد داروی سدیم والپروات و عدم وجود اطلاعات آماری در مورد این دارو و علائم آن، به ویژه در ایران، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی علائم مسمومیت و ارتباط بین سطح هوشیاری و سایر علائم مسمومیت و پیامد درمانی در بیماران مسموم با سدیم والپروات خوراکی بستری در بخش مسمومین بیمارستان خورشید در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی مقطعی است که داده‌های آن به صورت گذشته‌نگر از پرونده‌های بیماران مسموم با سدیم والپروات خوراکی بستری در بخش مسمومین بیمارستان خورشید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جمع‌آوری شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل تمام افراد بستری با تشخیص مسمومیت با سدیم والپروات در طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ در بیمارستان خورشید بود که حداقل ۶ ساعت از مصرف دارو توسط آن‌ها گذشته باشد. همچنین، معیارهای خروج شامل نقص در اطلاعات پرونده به میزان بیشتر از ۲۰ درصد، سابقه‌ی بیماری قلبی ثبت شده در مدارک و پرونده‌ی بیمار (با تشخیص توسط متخصص قلب و عروق)، سایر علل منجر به کاهش سطح هوشیاری و اختلال الکترولیتی و قند خون بودند.

جدول ۱. توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک بیماران مسموم با سدیم والپروات بستری شده در بیمارستان خورشید اصفهان

متغیر	تعداد (درصد)
سابقه‌ی صرع	دارد ۳۱ (۱۲/۸) ندارد ۲۱۲ (۸۷/۲)
سطح هوشیاری	Alert ۱۹۴ (۷۹/۸) Obtundation ۳۸ (۱۵/۶) Stupor ۶ (۲/۵) Coma ۵ (۲/۱)
تغییرات ECG (ECG)	طبیعی ۲۰۰ (۸۲/۳) تاکی کاردی ۳۴ (۱۴/۴) (< 100 ضربان در دقیقه) برادی کاردی ۳ (۱/۲) (> 60 ضربان در دقیقه) افزایش پهنای QRS ۳ (۱/۲) (بیشتر از ۱۲ ثانیه) تغییرات قطعه‌ی ST ۲ (۰/۸) (افزایش یا کاهش بیشتر از ۱ میلی‌متر از ارتفاع)
وضعیت تنفس	طبیعی ۲۳۷ (۹۷/۵) دپرسیون تنفسی ۴ (۱/۶) (> 12 تنفس در دقیقه) تاکی‌پنه (< 24 تنفس در دقیقه) ۲ (۰/۸)

در بین بیماران مسموم، هیچ مرگی گزارش نشد. تنها ۲ نفر (۰/۸ درصد) دچار عارضه (پنومونی آسپیراسیون) شدند و عارضه‌ی قلبی، کلیوی و کبدی نیز گزارش نگردید. ۲۴۱ بیمار (۹۹/۲ درصد) با بهبودی کامل ترخیص شدند. نتایج بررسی فراوانی سطح هوشیاری به تفکیک جنسیت و سن و ارتباط آن‌ها در جدول ۲ مندرج می‌باشد.

در مردان و ۱/۱ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در زنان مختل در نظر گرفته شد. برای تعیین پیامد درمانی، در صورت ایجاد اختلال در ECG، آزمایش‌های عملکردی کبد و کلیه که به صورت حاد اتفاق افتاده و همچنین، اختلال پایدار مانده باشد، عارضه‌ی قلبی، کبد یا کلیوی در نظر گرفته شد. همچنین، در صورت ایجاد شواهد پنومونی آسپیراسیون در گرافی و ایجاد علائم و در نتیجه نیاز به درمان آن، عارضه‌ی پنومونی آسپیراسیون در پیامد درمانی بیماران در نظر گرفته شد. جهت کاربردی‌تر بودن اطلاعات آماری، بیماران در گروه‌های سنی شامل شیرخوار از بدو تولد تا ۲ سالگی، کودک از ۶-۲ سال، نوجوان ۱۸-۶ سال، جوان ۳۰-۱۸ سال، میانسال ۶۰-۳۰ سال و سالمند بالای ۶۰ سال قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY)، و آزمون Fisher's exact انجام شد ($P < 0/050$) به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه‌ی حاضر بر روی ۲۴۳ بیمار مسموم با سدیم والپروات خوراکی در بیمارستان خورشید اصفهان انجام شد. از بین ۲۴۳ نفر حاضر در مطالعه، تعداد ۱۷۲ نفر زن (۷۰/۸ درصد) و ۷۱ نفر مرد (۲۹/۲ درصد) بودند. درصد افراد موجود در گروه‌های سنی شامل ۴۵/۳ درصد گروه جوان، ۳۳/۳ درصد گروه میانسال، ۱۹/۳ درصد نوجوان، ۱/۶ درصد سالمند و ۰/۴ درصد شیرخوار بود و از گروه سنی کودکان، هیچ بیماری در این مطالعه وجود نداشت. اطلاعات بیماران شامل تعداد فراوانی و درصد متغیرهای سطح هوشیاری بدو ورود، تغییرات ECG، وضعیت تنفس و سابقه‌ی صرع آن‌ها در جدول ۱ آمده است. از ۲۱۶ نفر از بیماران آزمایش انعقادی گرفته شد که از ۱۸۱ نفر (۸۳/۸ درصد) اختلال گزارش نشد و ۳۵ نفر (۱۶/۲ درصد) نتیجه‌ی آزمایش انعقادی مختل داشتند.

جدول ۲. توزیع فراوانی سطح هوشیاری به تفکیک جنسیت و سن و بررسی ارتباط آنان

متغیر	جنسیت	سطوح هوشیاری [تعداد (درصد)]				مقدار P
		Total تعداد (درصد)	Coma	Stupor	Obtundation	
جنسیت	زن	۱۳۴ (۵۵/۱)	۲ (۰/۸)	۵ (۲/۱)	۳۱ (۱۲/۸)	۰/۱۴۰
	مرد	۶۰ (۲۴/۷)	۳ (۱/۲)	۱ (۰/۴)	۷ (۲/۹)	
گروه سنی	شیرخوار	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۰/۱۰۰
	نوجوان	۴۰ (۱۶/۵)	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)	۵ (۲/۱)	
	جوان	۸۷ (۳۵/۸)	۱ (۰/۴)	۴ (۱/۶)	۱۸ (۷/۴)	
	میانسال	۶۵ (۲۶/۷)	۳ (۱/۲)	۰ (۰)	۱۳ (۵/۳)	
	سالمند	۲ (۰/۸)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)	

جدول ۳. توزیع فراوانی ارتباط بین سطح هوشیاری بیماران مسموم با والپروئیک اسید، بستری شده در بیمارستان خورشید اصفهان با مقادیر تغییرات
ECG) Electerocardiography، (VBG) Venous blood gases، سدیم، پتاسیم و گلوکز خون

مقدار P	Total تعداد (درصد)	سطوح هوشیاری [تعداد (درصد)]				تغییر
		Coma	Stupor	Obtundation	Alert	
۰/۳۷۰	۲۰۰ (۸۲/۳)	۳ (۱/۲)	۶ (۲/۵)	۳۱ (۱۲/۸)	۱۶۰ (۶۵/۸)	تغییرات طبیعی
	۳ (۱/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۰/۸)	۱ (۰/۴)	تغییرات Electerocardiography (ECG)
	۳۵ (۱۴/۴)	۲ (۰/۹)	۰ (۰)	۳ (۱/۲)	۳۰ (۱۲/۳)	تغییرات تاکی کاردی
	۲ (۰/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)	تغییرات دینامیک st
	۳ (۱/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۲ (۰/۸)	تغییرات افزایش پهنای QRS
۰/۴۷۰	۱۴۷ (۶۲/۸)	۱ (۰/۴)	۳ (۱/۳)	۲۵ (۱۰/۷)	۱۱۸ (۵۰/۴)	تغییرات طبیعی
	۴۵ (۱۹/۲)	۲ (۰/۹)	۲ (۰/۹)	۷ (۳/۰)	۳۴ (۱۴/۵)	تغییرات (VBG) gases
	۲۵ (۱۰/۷)	۲ (۰/۹)	۱ (۰/۴)	۳ (۱/۳)	۱۹ (۸/۱)	تغییرات اسیدوز متابولیک
	۶ (۲/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۶ (۲/۶)	تغییرات اسیدوز تنفسی
	۱۱ (۴/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۱۰ (۴/۳)	تغییرات آلکالوز متابولیک
۰/۰۶۰	۲۱۸ (۹۲/۸)	۵ (۲/۱)	۵ (۲/۱)	۳۰ (۱۲/۸)	۱۷۸ (۷۵/۷)	تغییرات طبیعی
	۸ (۳/۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۰/۹)	۶ (۲/۶)	تغییرات هیپوناترمی
	۹ (۱/۷)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۴ (۱/۷)	۴ (۱/۷)	تغییرات هیپرناترمی
۰/۱۸۰	۲۱۲ (۹۱/۰)	۵ (۲/۱)	۴ (۱/۷)	۳۱ (۱۳/۳)	۱۷۲ (۷۳/۸)	تغییرات طبیعی
	۲۰ (۸/۶)	۰ (۰)	۲ (۰/۹)	۵ (۲/۱)	۱ (۵/۶)	تغییرات هیپوکالمی
	۱ (۰/۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	تغییرات هیپرکالمی
۰/۴۳۰	۲۲۱ (۹۵/۷)	۵ (۲/۲)	۶ (۲/۶)	۳۴ (۱۴/۷)	۱۷۶ (۷۶/۲)	تغییرات طبیعی
	۸ (۳/۵)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۰/۸)	۶ (۲/۶)	تغییرات Blood sugar (BS)
	۲ (۰/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۰/۹)	تغییرات هیپوگلیسمی
< ۰/۰۰۱	۲۳۷ (۹۷/۵)	۲ (۰/۸)	۶ (۲/۵)	۳۷ (۱۵/۲)	۱۹۲ (۷۹/۰)	تغییرات طبیعی
	۴ (۱/۶)	۳ (۱/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	تغییرات وضعیت تنفس
	۲ (۰/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۴)	۱ (۰/۴)	تغییرات دپرسیون تنفسی
						تغییرات تاکی پنه

سدیم، پتاسیم، BS و وضعیت تنفس و ارتباط آن‌ها نیز بررسی گردید که نتایج آن در جدول ۳ آمده است.

توزیع فراوانی سطح هوشیاری به تفکیک پیامد درمانی بررسی گردید و نتایج به شرح زیر بود:

۲۴۱ نفر (۹۹/۲ درصد) از بیماران با بهبودی کامل و بدون عارضه ترخیص شدند که از بین آن‌ها، ۱۹۴ نفر (۷۹/۸ درصد) دارای سطح هوشیاری Alert، ۳۸ نفر (۱۵/۶ درصد) Obtundation، ۶ نفر (۲/۵ درصد) Stupor و ۳ نفر (۱/۲ درصد) Coma بودند. ۲ تن از بیماران (۰/۸ درصد) دچار عارضه پنومونی آسپیراسیون شدند که هر ۲ دارای سطح هوشیاری Coma بودند. پس از بررسی ارتباط سطح هوشیاری با پیامد درمانی بین آن‌ها ارتباط معنی داری یافت شد؛

همچنین، در این مطالعه توزیع فراوانی سطح هوشیاری به تفکیک داشتن یا نداشتن سابقه‌ی صرع و ارتباط آن‌ها بررسی شد. در این مطالعه، ۲۱۲ نفر (۸۷/۲ درصد) بدون سابقه‌ی بیماری صرع بودند که توزیع آن‌ها شامل ۱۶۹ نفر (۶۹/۵ درصد) Alert، ۳۳ نفر (۱۳/۶ درصد) Obtundation، ۵ نفر (۲/۱ درصد) Stupor و ۵ نفر (۲/۱ درصد) Coma بود. همچنین، ۳۱ نفر (۱۲/۸ درصد) دارای سابقه‌ی صرع بودند که ۲۵ نفر از آن‌ها (۱۰/۳ درصد) دارای سطح هوشیاری Alert، ۵ نفر (۲/۱ درصد) Obtundation و ۱ نفر (۰/۴ درصد) Stupor بودند. ارتباط معنی داری بین سطح هوشیاری با سابقه‌ی صرع یافت نشد (P = ۰/۹۱۰).
توزیع فراوانی سطح هوشیاری به تفکیک تغییرات ECG، VBG،

مطالعه‌ی حاضر بود؛ مبنی بر این که کاهش سطح هوشیاری می‌تواند مرتبط با ایجاد دپرسیون تنفسی در بیماران باشد.

در مطالعه‌ی Tincu و همکاران، ۸۴ بیمار مسموم با داروی سدیم والپروات مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که بیشتر بیماران مسموم با این دارو، علائم خوش‌خیم شامل تهوع و استفراغ، سردرد و سرگیجه‌ی خفیف را تجربه کردند. بیشتر بیماران درجاتی از انسفالوپاتی خفیف و کاهش سطح هوشیاری خفیف را نشان دادند. در این مطالعه، ۸۰ درصد بیماران هیچ‌گونه تغییراتی در ECG را نشان ندادند، ۱۰ درصد بیماران تاکی‌کاردی و ۴/۶ درصد برادی‌کاردی و ۳/۲ درصد اختلالاتی نظیر Ventricular extrasystole را نشان دادند (۸). بنابراین، یافته‌های این مطالعه نیز مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر است؛ مبنی بر این که بیشتر بیماران مسموم با سدیم والپروات، اختلالات خوش‌خیمی داشته و اختلال شدید نظیر کاهش شدید سطح هوشیاری و دپرسیون تنفسی تنها در مسمومیت‌های بسیار شدید رخ خواهد داد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، بیشتر موارد مسمومیت با داروی سدیم والپروات، موجب ایجاد علائم و نشانه‌های خوش‌خیم می‌شود و بیشتر بیماران با انجام درمان، بهبودی کامل خواهند داشت. یافته‌های این مطالعه، نشان داد ارتباط معنی‌داری بین کاهش سطح هوشیاری و دپرسیون تنفسی ناشی از مسمومیت با این دارو و ایجاد عارضه‌ی پنومونی آسپیراسیون در پیامد درمانی وجود دارد. بنابراین، اگر چه عوارض یاد شده در بیماران مسموم با سدیم والپروات نادر و در موارد مسمومیت بسیار شدید رخ خواهد داد، اما در صورت کاهش سطح هوشیاری عمیق، توجه به وضعیت تنفس بیمار بسیار مهم است و لازم است جهت جلوگیری از آسپیراسیون به عنوان پیامد درمانی تمهیدات لازم به‌کار برد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با کد پایان‌نامه‌ی ۳۹۸۴۸۰ و کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1398.380 می‌باشد که با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. از همکاری معاونت پژوهشی و گروه سم‌شناسی بالینی دانشکده‌ی پزشکی و معاونت و مدیریت بیمارستان خورشید اصفهان که در انجام این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

به طوری که تمامی موارد پنومونی آسپیراسیون در سطح هوشیاری کما اتفاق افتاد ($P < 0/001$).

بحث

مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که بیشتر بیماران مسموم با داروی سدیم والپروات علائم خوش‌خیم داشتند و اغلب بیماران پس از درمان، با بهبودی کامل مرخص شدند. هیچ مرگی در اثر مسمومیت با این دارو در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ رخ نداد و تنها دو نفر از بیماران بهبودی با عارضه (پنومونی آسپیراسیون) را تجربه کردند. همچنین، بین عارضه‌ی پنومونی آسپیراسیون و سطح هوشیاری، ارتباط معنی‌داری یافت شد؛ به طوری که تمامی موارد پنومونی آسپیراسیون در سطح هوشیاری کما رخ داد ($P < 0/001$).

مطالعات محدودی در زمینه‌ی مسمومیت با این دارو و علائم آن در گذشته انجام شده است. مطالعه‌ای توسط Spiller و همکاران بر روی ۳۳۵ بیمار مسموم با داروی سدیم والپروات انجام شد. این مطالعه نشان داد که بیشتر موارد مسموم با داروی سدیم والپروات مسمومیت خفیفی را تجربه کرده‌اند که باعث ایجاد کاهش سطح هوشیاری در حد لئارژی و پیامدهای خوش‌خیم شده است و یک دوره‌ی کوتاه بستری در بیمارستان را گذرانده‌اند، اما در افرادی که مسمومیت شدید داشتند و سطح سرمی دارو در آن‌ها بالا بوده است، می‌تواند باعث ایجاد کاهش شدید سطح هوشیاری و به دنبال آن دپرسیون تنفسی و نیاز به ایتوباسیون شود (۷). نتیجه‌ی این مطالعه هم‌راستا با مطالعه‌ی حاضر می‌باشد؛ مبنی بر این که کاهش سطح هوشیاری می‌تواند مرتبط با ایجاد دپرسیون تنفسی در بیمار باشد.

در مطالعه‌ی گزارش مورد که توسط Mekonnen انجام شد، دختر ۴ ساله‌ی مسموم با داروی سدیم والپروات مورد بررسی قرار گرفت. در این بیمار که سطح خونی دارو به ۶۸۱ میلی‌گرم/لیتر رسیده بود، کاهش سطح هوشیاری در حد کما ایجاد شد و به دنبال آن، بیمار دچار دپرسیون تنفسی شد و نیاز به ایتوباسیون پیدا کرد (۹). همچنین، مطالعه‌ی گزارش مورد دیگری نیز توسط Khobrani و همکاران انجام شد که در آن، مرد ۴۵ ساله با سابقه‌ی بیماری Bipolar و مسمومیت با داروی سدیم والپروات تحت بررسی و درمان قرار گرفت. سطح خونی داروی بیمار به ۳۹۶ میلی‌گرم/لیتر رسید و بیمار دچار کما شد و به دنبال آن، دپرسیون تنفسی ایجاد و نیاز به ایتوباسیون پیدا کرد (۱۰). نتایج این مطالعات نیز هم‌راستا با

References

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3): 551-63.

2. Jat M, Kumar A, Rasool G, Kumar A. Bipolar affective disorder. *Prof Med J* 2019; 26(2): 186-1990.
3. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
4. Nicolae A, Arsene A, Vuta V, Daniela P, Sirbu CA, Burcea-Dragomiroiu G, et al. In vitro P-gp expression after administration of CNS active drugs. *Farmacia* 2016; 64(6): 844-50.
5. Fagundes SBR. Acido valproico: Revisao. *Revista Neurociencias* 2008; 16(2): 130-6.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16(10): 695-714.
7. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: Serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(7): 755-60.
8. Tincu RC, Cobilinschi C, Tomescu D, Coman L, Diaconu C, Macovei R. Favourable results for L-carnitine use in valproic acid acute poisoning. *Farmacia* 2017; 65(3): 396-400.
9. Mekonnen S. Valproic acid poisoning. *J Emerg Nurs* 2019; 45(1): 98-100.
10. Khobrani MA, Dudley SW, Huckleberry YC, Kopp BJ, Biggs AD, French RNE, et al. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(5): 723-5.

The Relationship between the Level of Consciousness and Other Signs and Symptoms in Patients Poisoned with Oral Valproic Acid

Farzad Gheshlaghi¹, Mojtaba Dehghanizadeh², Ziba Farajzadegan³, Shiva Samsam-Shariat⁴

Original Article

Abstract

Background: Valproic acid is prescribed in many clinical cases. Decreased level of consciousness is one of the most prominent symptoms of valproic acid poisoning. The aim of this study was to investigate the relationship between the level of consciousness and other symptoms of poisoning and therapeutic outcome in patients poisoned with oral valproic acid.

Methods: This study was performed as a cross-sectional study using the information of patients with valproic acid poisoning admitted to Khorshid hospital in Isfahan, Iran, during the years 2018 and 2019. The data about demographic characteristics and patients' signs and symptoms were collected from hospital records by using a checklist, and were analyzed.

Findings: Data of 243 patients poisoned with valproic acid were analyzed. At the time of admission, 194 patients (79.8%) were alert, and respiratory status was normal in 237 cases (97.5%). Sodium levels in 218 patients (92.8%) and potassium levels in 212 cases (91%) were normal. Analysis of venous blood gases showed metabolic acidosis in 45 cases (19.2%). In these patients, respiratory status showed a significant relationship with the level of consciousness ($P < 0.001$), and the level of consciousness had a significant relationship with therapeutic outcome (aspiration pneumonia) ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that most of the patients poisoned with valproic acid had benign disorders, and would have complete recovery with treatment. In cases of acute poisoning and decreased level of deep consciousness, it is important to pay attention to the patients' respiratory status, and the necessary measures should be taken to prevent aspiration as a therapeutic consequence.

Keywords: Valproic acid; Poisoning; Consciousness disorders

Citation: Gheshlaghi F, Dehghanizadeh M, Farajzadegan Z, Samsam-Shariat S. **The Relationship between the Level of Consciousness and Other Signs and Symptoms in Patients Poisoned with Oral Valproic Acid.** J Isfahan Med Sch 2020; 39(625): 344-50.

1- Professor, Department of Medical Toxicology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Medical Toxicology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mojtaba Dehghanizadeh, Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mdbmy93@gmail.com