

مسمومیت و سوء مصرف داروی آرامبخش زایلازین در انسان

مینا وصال^۱، ناصر وصال^۲

چکیده

به طور کلی کاربران داروهای مختلف دامپزشکی (دامپزشکان، تکنسین‌های دامپزشکی یا دامداران) به طور سهوی یا عمدی در معرض خطرات داروهای دامپزشکی هستند. برخی از داروها از جمله داروهای آرامبخش و بیهوشی به دلیل مسمومیت بالا می‌توانند به سرعت منجر به بروز علائم مسمومیت و حتی مرگ شوند. زایلازین به عنوان یک داروی غیر مخدر در دامپزشکی برای ایجاد آرامبخشی یا به عنوان داروی پیش‌بیهوشی در گونه‌های مختلف حیوانی به کار برده شده است. موارد متعددی از مسمومیت تصادفی یا عمدی، سوء مصرف دارو با زایلازین در انسان گزارش شده است. دوزهای مصرف شده زایلازین در انسان از ۴۰ تا ۲۴۰۰ میلی‌گرم متغیر بوده است. مسمومیت با زایلازین علائمی از قبیل افسردگی، برادی کاردی، افت فشار خون و دپرس تنفسی ایجاد می‌کند که عمدتاً به دلیل تحریک گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک مرکزی و محیطی روی می‌دهد. درمان مسمومیت ناشی از زایلازین به صورت حمایتی انجام می‌شود که شامل مایع‌درمانی (برای تصحیح افت فشار خون)، لوله‌گذاری نای و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی (برای درمان آپنه)، تجویز آتروپین (برای مقابله با برادی کاردی) است. آموزش دامپزشکان و دامداران در خصوص مخاطرات داروهای آرامبخش دامپزشکی و هم‌چنین اطلاع‌رسانی به پزشکان در خصوص ویژگی‌های فارماکولوژیک زایلازین و سایر داروهای آگونیست آلفا ۲ (مانند دتومیدین و مدتومیدین) که به وفور در دامپزشکی استفاده می‌شود، امری ضروری است.

کلید واژه‌ها: زایلازین، مسمومیت، آلفا ۲ آگونیست، سوء مصرف دارو.

۱. کارشناس ارشد روان‌شناسی بالینی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲. نویسنده مسئول: متخصص بیهوشی، استاد دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی

شیراز، شیراز، ایران. پست الکترونیک: nv1340@shirazu.ac.ir

مقدمه

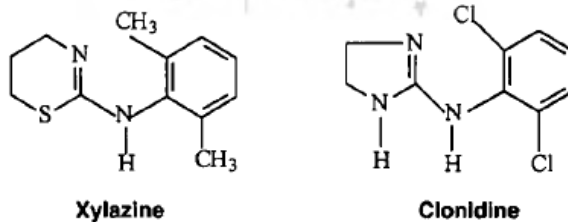
علی‌رغم شیوع جهانی سوء مصرف داروهای مختلف در دنیا و هشدار متخصصین در این خصوص، متأسفانه در ایران آماری در خصوص میزان شیوع سوء مصرف داروهای رسمی و قانونی وجود ندارد. در طی دهه گذشته استفاده تفریحی یا مسمومیت تصادفی با داروهای آرام‌بخش و بیهوشی دامپزشکی از جمله کتامین و زایلازین رو به افزایش بوده است (رویز - کولون، چاوز - اریاس، دیاز آلکالاس و مارتینز^۱، ۲۰۱۴). اگرچه اکثر داروهای بیهوشی و آرام‌بخش مورد استفاده در دامپزشکی (مانند بنزودیازپین‌ها، کتامین، پروپوفل، تیوپنتال و ...) به دلیل کاربرد انسانی در بین پزشکان شناخته شده است، اما پزشکان در مورد برخی داروهای اختصاصی مانند زایلازین و آسپرومازین اطلاعات لازم را در اختیار ندارند. به همین دلیل مراقبت‌های پزشکی از افرادی که به صورت عمدی یا سهوی در معرض این داروها قرار گرفته‌اند، دشوار است.

زایلازین^۲ یکی از داروهای آرام‌بخش و ضددرد غیر مخدر از دسته آگونیست آلفا^۲ آدرنژیک است که برای اولین بار در سال ۱۹۶۲ میلادی در آلمان و به عنوان یک داروی ضد فشار خون برای مصرف در انسان ساخته شده است. مصرف داروی زایلازین به عنوان یک داروی ضد فشار خون در انسان هیچ‌گاه متداول نشد، زیرا در طی مطالعات اولیه مشخص شد که مصرف آن در انسان توأم با دپرس قابل توجه CNS و اُفت شدید فشار خون است. زایلازین در انسان دارای اثرات آرام‌بخشی و خواب‌آوری قوی است، اما به دلیل ایجاد اُفت شدید فشار خون کاربردی ندارد (کاروترز، نلسون، وکسلر و استیلر^۳، ۱۹۷۹). لذا متعاقباً زایلازین به عنوان یک داروی آرام‌بخش، ضددرد و شل‌کننده عضلانی در دامپزشکی معرفی شد (گرین و تارمون^۴، ۱۹۸۸). این دارو اسامی تجاری مختلفی از جمله رامپون^۵، آناسد^۶، سدازین^۷ و چانازین^۸ دارد. از این دارو به عنوان آرام‌بخش و داروی پیش‌بیهوشی به روش‌های وریدی، عضلانی، زیر جلدی و حتی خوراکی در

1. Ruiz-Colon, Chavez-Arias, Diaz-Alcala & Martinez
2. Xylazine
3. Carruthers, Nelson, Wexler & Stiller

4. Greene & Thurmon
5. Rompun
6. Anased
7. Sedazine
8. Chanazine

گونه‌های مختلف حیوانی استفاده شده است. دوز معمول زایلازین برای ایجاد آرام‌بخشی در اسب، سگ و گربه ۲-۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم است، در حالی که در نشخوارکنندگان از دوز پایین‌تر (۰/۱-۰/۰۵ میلی گرم بر کیلوگرم) استفاده می‌شود (وصال، ۱۳۹۳). زایلازین، که بیش‌تر با نام تجاری رامپون شناخته می‌شود، در ایران به صورت محلول دو درصد (۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر) در ویال‌های ۳۰ میلی لیتری عرضه می‌شود. در سایر کشورها زایلازین ۱۰ و ۳۰ درصد (به ترتیب ۱۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر و ۳۰۰ میلی گرم بر میلی لیتر) نیز در دسترس است. در حال حاضر زایلازین یک داروی کنترل شده محسوب نمی‌شود و به سادگی در دسترس دامداران و افراد عادی قرار دارد. استفاده از داروی زایلازین به همراه سایر داروهای آرام‌بخش یا بیهوشی (تزریقی و استنشاقی) در دامپزشکی متداول است (وصال، ۱۳۹۴). این دارو از نظر شیمیایی و فارماکولوژی مشابه داروی ضد فشار خون کلونیدین^۱ است و مکانیزم عمل آن از طریق آگونیستی بر گیرنده‌های آلفا_۲ مرکزی و محیطی می‌باشد (شکل ۱). این دارو در ابتدا موجب بروز برادی کاردی و افزایش موقتی فشار خون می‌شود و در ادامه افت طولانی مدت فشار خون روی می‌دهد. افزایش فشار خون به دلیل انقباض شدید عروقی است که کاهش رفلکس ضربان قلب را باعث می‌شود. در مرحله دوم افت فشار خون به واسطه کاهش تون اعصاب سمپاتیك و کاهش آزادسازی نوراپی نفرین روی می‌دهد (باروس و همکاران^۲، ۲۰۰۷). زایلازین به طور گسترده‌ای توسط کبد متابولیزه و فقط بخش اندکی از آن (حدود ۸ درصد) به صورت دست‌نخورده از کلیه‌ها دفع می‌شود.



شکل ۱- مقایسه فرمول شیمیایی زایلازین و کلونیدین (هافمن و همکاران، ۲۰۰۱)

زایلازین (C₁₂H₆N₂S-HCl) - وزن مولکولی ۲۵۶/۸ - نقطه ذوب C^o ۱۶۷ - ۱۶۶

موارد متعددی از مسمومیت با زایلازین گزارش شده است که بسیاری از آن‌ها عمدی بوده است. به عنوان مثال تعداد ۷۶ مورد مسمومیت ناشی از زایلازین در یک دوره ۱۴ ساله (۲۰۰۰ لغایت ۲۰۱۴ میلادی) فقط به مراکز مسمومیت در ایالت تگزاس آمریکا گزارش شده است که حداقل ۲۴ مورد آن (معادل ۳۱/۶ درصد) عمدی گزارش شده است (فورستر^۱، ۲۰۱۶). این دارو به صورت وریدی، عضلانی، زیرجلدی، خوراکی و حتی استنشاقی مورد استفاده قرار گرفته است. حداقل سه مورد مسمومیت به دنبال سوء مصرف زایلازین به روش استنشاقی گزارش شده است (کاپرaro، وایلی و تاکر^۲، ۲۰۰۱؛ الیجادی، لویز. الکواز و پینیلوس^۳، ۲۰۰۳؛ لیو، چیو، فنگک و چن^۴، ۲۰۰۷). در افرادی که به صورت عمدی یا سهوی در معرض داروی زایلازین قرار گرفته‌اند، خطر بروز حالت اغماء، آپنه (وقفه تنفسی)، برادی کاردی و اُفت شدید فشار خون وجود دارد، لذا لازم است فرد مصدوم در مراکز درمانی تحت مراقبت‌های ویژه پزشکی قرار گیرد (اسپورک، هال، جرمیس، هونا و روماک^۵، ۱۹۸۶؛ فیفه^۶، ۱۹۹۴).

مسمومیت تصادفی با زایلازین

تزریق اتفاقی دارو به خود^۷، یکی از مخاطرات شغلی در پزشکی و دامپزشکی محسوب می‌شود. در دامپزشکی به دلیل شرایط محیط کار، واکنش‌های بعضاً غیرقابل پیش‌بینی حیوانات و استفاده از دارت و سرنگ‌های پرتابی در بیهوشی حیات وحش، احتمال تزریق تصادفی بسیار بیش‌تر است (وولانس و وایت^۸، ۱۹۷۶؛ های^۹، ۱۹۸۸؛ هایمرلی، فالمن و والزر^{۱۰}، ۲۰۱۰). به عنوان مثال از تعداد ۷۶ مورد مسمومیت ناشی از زایلازین در ایالت تگزاس آمریکا، حداقل ۱۷ مورد (۲۲/۴٪) مرتبط با شغل فرد^{۱۱} بوده است (فورستر، ۲۰۱۶). در نیوزیلند یک دامپزشک به صورت تصادفی ۰/۵ سی‌سی ترکیب زایلازین (۳۰

1. Forrester
2. Capraro, Wiley & Tucker
3. Elejalde, Louis, Elcuaz & Pinillos
4. Liu, Chiu, Fang & Chen
5. Spoerke, Hall, Grimes, Honea & Rumack

6. Fyffe
7. accidental self-injection
8. Volans & Whittle
9. Haigh
10. Haymerle, Fahlman & Walzer
11. occupational-related

میلی گرم)، فنتانیل (۵ میلی گرم) و آزاپرون^۱ (۴۰ میلی گرم) به خود تزریق کرده است و علی‌رغم تجویز نالوکسان (برای خنثی کردن فنتانیل)، بیمار برای مدت ۱۳ ساعت (احتمالاً به واسطه ترکیب اثر زایلازین و آزاپرون) بیهوش باقی مانده است (مک اینتاش^۲، ۱۹۸۵). ورود اتفاقی مقداری داروی زایلازین از درپوش یک سرسوزن به دهان یک دامدار یا مصرف گوشت گوزن شمالی که قبل از ذبح، زایلازین دریافت کرده بوده است، نیز علائم خفیف از مسمومیت با زایلازین ایجاد کرده است که بدون نیاز به درمان طی چند ساعت برطرف شده است (های، ۱۹۸۸). یک دامپزشک در آمریکا در هنگام تزریق زایلازین به یک اسب به دلیل واکنش حیوان، مقدار اندکی دارو به صورت زیرجلدی به خود تزریق کرده است. به دلیل بروز خواب‌آلودگی شدید این فرد به مدت ۲۴ ساعت در بیمارستان تحت نظر قرار گرفته است (های، ۱۹۸۸). تزریق اتفاقی زایلازین به خود در یک پرستار دامپزشکی گزارش شده است. در این بیمار مجموعاً ۲۰۰ میلی گرم (۲ سی‌سی داروی ۱۰ درصد) زایلازین به صورت زیرجلدی دریافت کرده بود. در بیمار علائمی از قبیل برادی کاردی (ضربان قلب ۳۰-۴۰ بار در دقیقه)، افت فشار خون، تنگی مردمک چشم، سیانوزه شدن مخاطات و افزایش قند خون^۳ مشاهده شده است. بیمار برای حدود ۸ ساعت به تنفس مصنوعی نیاز داشت. با توجه به وزن بدن بیمار دوز دریافتی بیمار حدود ۳ میلی گرم بر کیلوگرم بوده است (سامانتا، روفه و وودز^۴، ۱۹۹۰). در یک مورد بیمار به صورت اشتباهی از ۸ میلی لیتر داروی زایلازین ۱۰ درصد به جای محلول شستشوی چشم استفاده کرده است که حدود دو ساعت پس از قرار گرفتن در معرض دارو علائم مسمومیت از قبیل خواب‌آلودگی، برادی کاردی (ضربان قلب ۴۰-۵۰ بار در دقیقه) و افت فشار خون (سیستولیک ۹۰ mmHg و دیاستولیک ۶۰ mmHg) مشاهده شده است. حالت خواب‌آلودگی بیمار حدود ۱۲ ساعت به طول انجامیده است. هیچ‌گونه اختلالی در بینایی بیمار گزارش نشده است (ولز، پرد، میلز و ریورا^۵، ۲۰۰۶). تزریق اتفاقی زایلازین در یک مرد ۴۴ ساله منجر به ایجاد خواب‌آلودگی، فشار خون بالا و کاهش ضربان قلب شده

1. Azaperone
2. Mackintosh
3. hyperglycemia

4. Samanta, Roffe & Woods
5. Velez, Shepherd, Mills & Rivera

است که در بیمارستان با تجویز مایعات و آتروپین تحت مداوا قرار گرفته است (باروسو^۱ همکاران، ۲۰۰۷). موارد مشابه دیگری از تزریق اتفاقی مقدار نامعلوم زایلازین به صورت عضلانی نیز گزارش شده است که بیهوشی، افت فشار خون و ایست قلبی مکرر را به دنبال داشته است (کوری، گرشمن و جکسون^۲، ۲۰۰۸). تزریق عضلانی اتفاقی ترکیب زایلازین و کتامین از طریق دارت محتوی دارو در پارک حیات وحش در یک نوجوان ۱۴ ساله منجر به بیهوشی و نیاز به لوله گذاری نای و تنفس مصنوعی شده است (می، می، می، میچو، شوfer و ماورر^۳، ۲۰۱۳).

مصرف عمدی و تفریحی زایلازین

یک مرد ۳۴ ساله برای درمان عارضه بی خوابی از زایلازین استفاده می کرده است. این بیمار به دنبال تزریق ۱۰ سی سی داروی ۱۰ درصد زایلازین (مجموعاً یک گرم دارو) دچار حالت اغما و وقفه تنفسی شده است. اگر این بیمار به موقع کمک دریافت نکرده بود قطعاً به دلیل وقفه تنفسی فوت می کرد. دوز دریافتی این بیمار حدود ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بوده است (کاروترز و همکاران، ۱۹۷۹). در یک مورد، بیمار برای تسکین درد خود برای مدت بیش از ۴ ماه از تزریق زایلازین استفاده می کرده است. بیمار در طی مصرف دارو علائمی از قبیل برادی کاردی، تاریخی، خستگی مفرط و ضعف داشته است. بیمار مذکور که مبتلا به سوء مصرف الکل بوده، به عنوان همسر یک دامپزشک به داروی زایلازین دسترسی داشته است (لوئیس، آکالگان و توگیل^۴، ۱۹۸۳). در یک مورد مرگ ناشی از سوء مصرف زایلازین، بیمار برای حدود یک ماه سوء مصرف دارو داشته است. این دامپزشک مبتلا به سوء مصرف مزمن الکل، در روز مرگ علاوه بر زایلازین، از الکل و نوردیازپام^۵ نیز استفاده کرده است. احتمالاً اثر سینرژیک مصرف هم زمان هر سه ماده دپرس کننده CNS، باعث مرگ بیمار شده است (پوکلیس، مک کل و کیل^۶، ۱۹۸۵).

1. Barroso
2. Curry, Gresham & Jackson
3. Meyer, Meyer, Mischo, Schofer & Maurer
4. Lewis, O Callaghan & Toghil

5. Nordiazepam
6. Poklis, Mackell & Case

تزریق وریدی مقدار نامعلوم زایلازین در یک زن ۳۷ ساله منجر به آپنه شده و بیمار به ۱۸ ساعت تنفس مصنوعی نیاز داشته است. تجویز نالوکسان در بهبود وضعیت بیمار مؤثر نبوده است (اسپورک و همکاران، ۱۹۸۶). یک زن ۲۹ ساله به دنبال تزریق عمدی ۰/۷۳ میلی گرم بر کیلوگرم زایلازین به صورت عضلانی با علائم اُفت شدید فشار خون (سیستولیک ۷۰ mmHg و دیاستولیک ۴۰ mmHg)، برادی کاردی (ضربان ۵۵ بار در دقیقه)، تنگی مردمک چشم و گیجی به بیمارستان انتقال داده شد. بیمار حدود ۲۰ ساعت زیر نظر بود و بدون نیاز به درمان علائم برطرف شد (اسپورک و همکاران، ۱۹۸۶).

در یک مورد سوء مصرف زایلازین به دنبال استنشاق پودر دارو توسط یک نوجوان ۱۶ ساله منجر به بروز آپنه تنفسی، برادی کاردی شدید (ضربان قلب کم تر از ۴۵ بار در دقیقه)، تنگی مردمک چشم و کما شده است. به دلیل وقفه تنفسی، در این بیمار لوله گذاری نای و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی برای مدت حدود ۱۴ ساعت انجام شده است. در این بیمار غلظت پلاسمایی دارو حدود دو ساعت پس از مصرف ۰/۵۴ میلی گرم بر میلی لیتر گزارش شده است (کاپراو و همکاران، ۲۰۰۱). تزریق تفریحی زایلازین با ۴/۴۸ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت عضلانی منجر به بروز اختلال در رانندگی یک مرد جوان ۲۳ ساله شده است. فرد مذکور با حالت خواب آلودگی شدید، برادی کاردی و کاهش تعداد تنفس توسط گشت بزرگراه به بیمارستان منتقل شده است (استیل ول ۳، ۲۰۰۳). سوء مصرف زایلازین به روش استنشاقی در یک مرد جوان ۱۸ ساله با سابقه سوء مصرف مواد مختلف (مانند کوکائین و آمفتامین)، منجر به گیجی، برادی کاردی و اُفت فشار خون شده است. بیمار ۱۲ ساعت زیر نظر قرار گرفته و با مایع درمانی بهبود یافته است (الیجادی و همکاران، ۲۰۰۳).

در مواردی ممکن است سوء مصرف زایلازین به صورت توأم با سایر داروها مانند کتامین و فنوباریتال روی دهد (آریکان، اُکان، بادک و گونری ۴، ۲۰۰۳؛ لیو و همکاران، ۲۰۰۷). یک دامپزشک ۳۶ ساله ۱۵۰۰ میلی گرم زایلازین و ۱۰۰۰ میلی گرم کتامین به

صورت عضلانی به خود تزریق کرده و با علائمی از قبیل تاکی کاردی، پرفشاری خون، تنگی مردمک چشم، هیپر گلیسمی، افزایش ترشح بزاق و یبوست، در بیمارستان تحت مراقبت قرار گرفته است. این بیمار طی ۵ سال گذشته کتامین مصرف می کرده و به دلیل بروز تحمل^۱، در طی ۳ ماه گذشته از ترکیب زایلازین و کتامین استفاده کرده است (آریکان و همکاران، ۲۰۰۳). مدیر یک اسب داری به دنبال تزریق وریدی مقدار نامعلومی از ترکیب داروهای زایلازین و آسپرومازین فوت کرده است. ظاهراً این فرد برای تسکین درد مزمن ناحیه کمر و شانه از دارو استفاده کرده است. در این بیمار حالت هیپوگلیسمی روی داده است و آریتمی قلبی (انقباضات پیش‌رس قلبی)^۲ با تجویز دائمی^۳ لیدوکائین درمان شده است (سایت مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها^۴، ۲۰۰۵). یک جوان ۱۹ ساله با سابقه ۶ ماهه سوء مصرف مواد، به دنبال استنشاق یک پودر ناشناخته دچار سنکوپ‌های مکرر^۵ شده است. بیمار مبتلا به دیپرس CNS، برادی کاردی و اُفت فشار خون بوده است. با مایع درمانی و بدون نیاز به لوله گذاری نای بیمار بهبود یافته است. از ادرار بیمار کتامین، فنوباریتال و زایلازین جدا شده است (لیو و همکاران، ۲۰۰۷). موارد مشابه دیگری از تزریق عمدی زایلازین نیز گزارش شده است (ولویچ، مک پیک، گود و کازاوانت^۶، ۲۰۰۳).

۱۹۰

سال ۳، شماره ۱۲، زمستان ۱۳۹۵
Vol. 3, No. 12, Winter 2017

مصرف زایلازین در خودکشی و قتل

حداقل چهار مورد اقدام به خودکشی با تزریق عضلانی (اسپورک و همکاران، ۱۹۸۶؛ هافمن، میستر، گوله و زچیسچه^۷، ۲۰۰۱) یا مصرف خوراکی (گالانوزا، اسپایکر، شایپ و موریس^۸، ۱۹۸۱؛ بریلمن، ریچلی و جنی^۹، ۱۹۹۴) زایلازین گزارش شده است. در هر سه بیماری که نجات یافته‌اند، استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی برای ۲۴-۸ ساعت ضرورت

1. Tolerance
2. Premature ventricular contraction
3. Infusion
4. Centers for Disease Control and Prevention website
5. Syncope

6. Wolowich, Mcpeak, Good & Casavant
7. Hoffmann, Meister, Gole & Zschiesche
8. Gallanosa, Spyker, Shipe & Morris
9. Briellmann, Rickle & Jenny

داشته است. از تعداد ۷۶ مورد مسمومیت ناشی از زایلازین در ایالت تگزاس آمریکا، حداقل ۱۲ مورد مشکوک به اقدام برای خودکشی بوده است (فورستر، ۲۰۱۶). یک زن ۲۰ ساله مری اسب مبتلا به افسردگی با خوردن ۴ سی سی زایلازین ۱۰ درصد (۴۰۰ میلی گرم) اقدام به خودکشی کرده است. این بیمار سابقه ۲ بار اقدام به خودکشی قبلی داشته است. علائم مسمومیت عبارت بودند از حالت اغماء، برادی کاردی، افت فشار خون، تنگی مردمک چشم و هیپرگلیسمی. به دلیل بروز وقفه تنفسی، بیمار لوله گذاری و از تنفس مصنوعی استفاده شده است. آریتمی قلبی (انقباضات پیش رس قلبی) با تجویز دائمی لیدوکائین درمان شده است. تجویز نالوکسان بدون نتیجه بوده است (گالانوزا و همکاران، ۱۹۸۱). یک زن ۳۷ ساله مبتلا به افسردگی با تزریق عضلانی ۲۴۰۰ میلی گرم زایلازین (۲۲ میلی گرم بر کیلوگرم) اقدام به خودکشی نموده است. بیمار مبتلا به برادی کاردی و آپنه تنفسی شد به نحوی که لوله گذاری نای و تنفس مصنوعی برای مدت ۸ ساعت ضرورت یافت. در ارزیابی اولیه قند خون بیمار ۱۷۵ میلی گرم بر دسی لیتر بوده است. تزریق نالوکسان هیچ تأثیری در بهبود وضعیت بیمار نداشته است (اسپورک و همکاران، ۱۹۸۶).

خودکشی یک زن ۵۹ ساله مبتلا به سوء مصرف الکل با مقدار نامعلوم زایلازین به صورت خوراکی گزارش شده است. این زن در یک شرکت محصولات دامپزشکی شاغل بوده است (بریلمن و همکاران، ۱۹۹۴). از جسد یک مرد و زن جوان که به قتل رسیده بودند، غلظت بالایی از زایلازین یافت شده است. بر اساس ویال داروی زایلازین موجود در صحنه جنایت، مجموعاً حدود ۱۸ سی سی داروی زایلازین ۱۰ درصد (معادل ۱۸۰۰ میلی گرم) به این دو فرد تزریق شده بوده است (میتلمن، هرن و هیم، ۱۹۹۸). یک دامدار ۲۷ ساله به دلیل اقدام به خودکشی با تزریق عضلانی ۷۵ میلی لیتر داروی زایلازین ۲ درصد (معادل ۱۵۰۰ میلی گرم) با علائم اغماء، برادی کاردی، افت فشار خون، تنگی مردمک چشم و هیپرگلیسمی در بیمارستان بستری شد. بیمار با تجویز مایعات و انجام تنفس مصنوعی درمان و بازگشت هوشیاری و خارج کردن لوله نائی ۲۰ ساعت بعد انجام شده است (هافمن و همکاران، ۲۰۰۱). در یک مورد، دامپزشک ۴۲ ساله ای با سابقه افسردگی،

قبل از به دار آویختن خود حدود ۳ سی‌سی زایلازین ۱۰ درصد (معادل ۳۰۰ میلی‌گرم و تقریباً ۳/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت وریدی به خود تزریق کرده است (موور، رایپل، ساکینزاد، لوین و فولر^۱، ۲۰۰۳). یک دامپزشک ۲۴ ساله با تزریق وریدی ۵۰۰ میلی‌گرم زایلازین و مصرف هم‌زمان الکل اقدام به خودکشی کرده است. بیمار در بیمارستان دچار ایست قلبی شده است و اقدامات احیاء قلبی-ریوی بی‌نتیجه بوده است (بیراموگلو، سریتیمور، کواک، عمرگلو و آکباس^۲، ۲۰۱۶). یکی از نگارندگان مقاله حاضر، در جریان گزارش یک مورد اقدام به خودکشی یک دامپزشک با مقدار نامعلوم داروی زایلازین در ایران قرار گرفته است. فرد مذکور پس از بستری در بیمارستان و دریافت مراقبت‌های ویژه پزشکی بهبود یافته است.

استفاده از زایلازین به عنوان ماده افزودنی به مواد مخدر

در طی دهه گذشته استفاده تفریحی از داروهای آرام‌بخش و بیهوشی دامپزشکی رو به افزایش بوده است (رویز- کولون و همکاران، ۲۰۱۴). در کشور پورتوریکو^۳، زایلازین به عنوان یک ترکیب اضافی به هروئینی که به صورت غیرقانونی در خیابان‌ها به فروش می‌رسد، اضافه می‌شود (تورلا^۴، ۲۰۱۱). در برخی مطالعات میزان مصرف زایلازین به صورت توأم با هروئین و کوکائین حدود ۸۰ درصد گزارش شده است (ریس^۵ و همکاران، ۲۰۱۲). در طرح معاوضه سرنگ در پورتوریکو، از ۳۷/۶ درصد سرنگ‌های جمع‌آوری شده از سوء مصرف کنندگان تزریقی (معتادین)، زایلازین یافت شده است (رودریگز^۶ و همکاران، ۲۰۰۸). در ۹ مورد (۵ مرد و ۴ زن) نمونه برداری پس از مرگ^۷، در نمونه‌های تهیه شده از بدن متوفیان زایلازین وجود داشته است (چاوز، ساناباریا و رویز^۸، ۲۰۰۹). در فیلادلفیا آمریکا از نمونه‌های اخذ شده از هفت فرد فوت شده به دلیل سوء مصرف مواد مخدر، هروئین، فتانیل و زایلازین جدا شده است (وونگ، کورتیس و

1. Moore, Ripple, Sakinedzad, Levine & Fowler
2. Bayramoglu, Sarýtemur, Kocak, Omeroglu, Akbas
3. Puerto Rico

4. Torruella
5. Reyes
6. Rodríguez
7. Postmortem
8. Chavez, Sanabria & Ruiz

وینگریت^۱، ۲۰۰۸). متأسفانه در سوء مصرف کنندگان مزمن زایلازین بروز زخم‌ها و آسبه‌های جلدی شایع است (تورلا، ۲۰۱۱؛ ریس و همکاران، ۲۰۱۲). هدف از افزودن زایلازین به هروئین بیش تر کردن حجم دارو و هم‌چنین ایجاد و تقویت اثرات مشابه هروئین با یک داروی ارزان تر است. با توجه به این که هر دو داروی زایلازین و هروئین دارای اثرات فارماکولوژیک مشابه از جمله دپرس CNS، دپرس تنفسی (و حتی آپنه)، اُفت فشار خون و برادی کاردی هستند، مصرف هم‌زمان این دو دارو به دلیل داشتن اثرات سینرژیک^۲، خطر مرگ و میر ناشی از مصرف این ترکیب دارویی را شدیداً افزایش می‌دهد (رویز- کولون و همکاران، ۲۰۱۴). شایان ذکر است که مصرف کنندگان مواد مخدر در اکثر موارد از وجود مواد افزودنی مانند زایلازین در مواد مصرفی خود مطلع نیستند. از تعداد ۷۶ مورد مسمومیت ناشی از زایلازین در ایالت تگزاس، ۲۸ مورد (۳۸/۸ درصد) همراه با سایر داروها (از جمله کتامین، تایلتامین-زولازپام، الکل، دتومیدین، بوترفنل، کوکائین و پنتوباریتال) بوده است (فورستر، ۲۰۱۶).

مسمومیت با سایر داروهای آگونست آلفا^۲

در میان داروهای آگونست آلفا^۲ مورد استفاده در دامپزشکی، زایلازین کم تر اختصاصی است و قدرت آن کم تر از داروهای جدیدتر است (جدول ۱). در حال حاضر داروهای رامیفیدین، دتومیدین، مدتومیدین و دکس مدتومیدین به ترتیب قوی ترین داروهای آگونست آلفا^۲ هستند که در دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از داروی دکس مدتومیدین به عنوان داروی بیهوشی کمکی (برای کاهش دوز داروهای بیهوشی اصلی، کاهش واکنش‌های همودینامیک به تحریکات دردناک، تدارک بی‌دردی، اثر آرام‌بخشی و ضد اضطرابی) در بیهوشی انسان استفاده می‌شود.

جدول ۱: مقایسه نسبت تمایل داروهای آلفا ۲ آگونست و آلفا ۲ آنتاگونست برای اتصال به گیرنده‌های آلفا ۲ و آلفا ۱

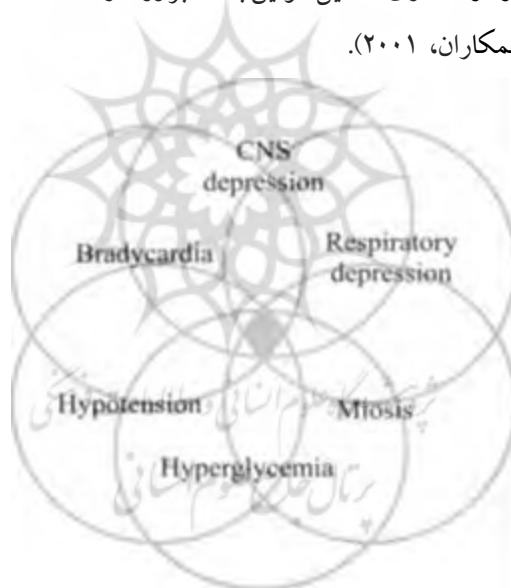
آگونست	$\alpha_2:\alpha_1$ selectivity	آنتاگونست	$\alpha_2:\alpha_1$ selectivity
زایلازین	۱۶۰	ایدازوکسان	۲۷
کلونیدین	۲۲۰	تولازولین	-
دتومیدین	۲۶۰	یوهیمین	۴۰
رامیفیدین	-	اتیپامزول	۸۵۲۶
مدتومیدین	۱۶۲۰		
دکس مدتومیدین	۱۶۲۰		

تجویز تجربی مدتومیدین با دوز تقریبی ۱/۲۵ میکروگرم بر کیلوگرم در انسان باعث خواب آلودگی، کاهش فشار خون، کاهش ضربان قلب و کاهش ترشح بزاق شده است (شنین، کالئو، کولو، ویکاری و شنین^۱، ۱۹۸۷). تزریق عمدی دتومیدین (۵۰ میلی گرم) و بوترفنل (۱۰۰ میلی گرم) در یک مرد ۳۶ ساله منجر به بیهوشی، تنگی مردمک چشم، کاهش ضربان قلب و افزایش فشار خون شده است. به دلیل دریافت بوترفنل (یک داروی مخدری)، تجویز نالوکسان در کاهش اثرات این ترکیب دارویی موثر بوده است (رید و تریسی^۲، ۱۹۹۴). یک مورد تزریق اتفاقی مقدار نامعلومی داروی دتومیدین در یک دامدار گزارش شده است. علائم مشاهده شده عبارت بودند از: افت فشار خون، برادی کاردی و خواب آلودگی. بیمار ۱۶ ساعت تحت نظر بوده است و درمان‌های معمول (تجویز آتروپین و مایع درمانی) انجام شده است (کومینس^۳، ۲۰۰۵). تزریق به خود اتفاقی حجم بسیار کم داروی رامیفیدین (۰/۳ میلی لیتر - معادل ۳ میلی گرم) باعث عدم هوشیاری، برادی کاردی شدید (ضربان قلب ۳۰ بار در دقیقه) و افت فشار خون (سیستولیک mmHg ۷۰ و دیاستولیک mmHg ۵۰) شده است (هویر^۴، ۲۰۰۶). گزارش شده است که به دنبال ریخته شدن ترکیب دتومیدین - بوترفنل بر روی دست‌های یک دامپزشک مبتلا به درماتیت، جذب دارو و بروز علائم مسمومیت (کاهش سطح هوشیاری، اختلال در تکلم، خشکی دهان، برادی کاردی و تنگی مردمک چشم) روی داده است. این موضوع بیانگر این است

که داروهای آلفا ۲ آگونیست می توانند از طریق پوست آسیب دیده نیز جذب شوند (هاناه، ۲۰۱۰).

علائم مسمومیت با زایلازین

علائم معمول ناشی از مسمومیت با زایلازین عبارتند از اختلال در هوشیاری (خواب آلودگی، بیهوشی و حتی اغماء)، دپرس تنفسی و آپنه (ضرورت یافتن استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی)، برادی کاردی، اُفت فشار خون، تنگی مردمک چشم و افزایش قند خون (هیپرگلیسمی) (شکل ۲). داروهای آلفا ۲ آگونیست با تحریک گیرنده‌های آلفا ۲ در سلول‌های بتا پانکراس و کاهش ترشح انسولین باعث افزایش گلوکز خون می‌شوند. زایلازین از طریق مهار آزادسازی استیل کولین باعث بروز عارضه خشکی دهان^۳ در انسان می‌شود (کاپراو و همکاران، ۲۰۰۱).



شکل ۲: علائم بالینی مسمومیت با زایلازین و سایر داروهای آلفا ۲ آگونیست (رویز- کولون و همکاران، ۲۰۱۴).

تزریق عضلانی زایلازین با دوز ۲۲-۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به بروز دپرس شدید سیستم اعصاب مرکزی (بیهوشی و اغماء)، اُفت فشار خون و آپنه تنفسی می‌شود که در نتیجه لوله گذاری نای و استفاده از تنفس مصنوعی ضرورت می‌یابد. در دوزهای پایین

1. Hannah
2. Hyperglycemia

3. dry mouth

ممکن است فقط حالت اُفت فشار خون روی دهد. در صورت وقوع سنکوپ‌های مکرر غیر قابل توضیح^۱ باید احتمال سوء مصرف داروها مدنظر قرار گیرد. طول اثر زایلازین در انسان معمولاً طولانی است و ممکن است ۷۲-۸ ساعت به طول انجامد (ولز و همکاران، ۲۰۰۶).

اگرچه میانگین دوز کشنده^۲ زایلازین در اسب حدود ۷۰-۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم و در سگ ۴۷ میلی گرم بر کیلوگرم به روش عضلانی ذکر شده است اما در مورد انسان اطلاعات دقیقی در دسترس نیست. بر اساس یک مورد مسمومیت با زایلازین، LD50 این دارو در انسان حدود ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم تخمین زده شده است. تعیین غلظت داروی زایلازین در مایعات (خون و ادرار) یا بافت‌های مختلف بدن با استفاده از روش کروماتوگرافی^۳ امکان‌پذیر است. روش‌های جدید برای اندازه‌گیری هم‌زمان زایلازین و سایر داروها ارائه شده است (رویژ-کولون و همکاران، ۲۰۰۶). شایان ذکر است که اندازه‌گیری زایلازین در آزمایشگاه‌های سم‌شناسی معمول نیست و مطالعات اندکی غلظت دارو در پلاسما، ادرار یا بافت‌های افراد مبتلا به مسمومیت با زایلازین را گزارش کرده‌اند.

آنتاگونیست زایلازین

اگرچه در دامپزشکی داروهای آنتاگونیست زایلازین مانند تولازولین^۴، یوهیمبین^۵ و اتیپامزول برای خنثی کردن اثرات آرام‌بخشی و قلبی-ریوی زایلازین مورد استفاده قرار می‌گیرد (وصال، ۱۳۹۴)، اما استفاده از این داروها در انسان متداول نیست. شایان ذکر است که سال‌هاست از یوهیمبین برای درمان ناتوانی جنسی در انسان استفاده شده است که عوارض اندکی داشته و می‌تواند برای خنثی کردن اثرات زایلازین در انسان استفاده شود (مک اینتاش، ۱۹۸۵ و فیهه، ۱۹۹۴). داروهای آنتاگونیست آلفا^۲ با مهار کردن گیرنده‌های آلفا^۲ پیش‌سیناپسی^۶، فیدبک منفی مؤثر بر آزادسازی نوراپی نفرین را مهار می‌کند که منجر به افزایش آزادسازی نوراپی نفرین از پایانه‌های عصبی و در نتیجه افزایش فعالیت

1. unexplained repeated syncope
2. median lethal dose
3. gas liquid chromatography

4. Tolazoline
5. Yohimbine
6. presynaptic

سیستم سمپاتیک می شود. از داروی اتیپامزول به صورت تجربی برای خنثی کردن اثرات آرامبخشی و قلبی عروقی داروی دکس مدتومیدین (قوی ترین داروی آلفا^۲ آگونیست حال حاضر) در انسان استفاده شده است (شنین و همکاران، ۱۹۸۷؛ کارووارا، کالیو، سالونن، تومینن و شینن^۱، ۱۹۹۱)، اما به دلیل این که این دارو مورد تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا^۲ نیست، تاکنون به صورت بالینی برای درمان مسمومیت با داروهای آلفا^۲ آگونیست در انسان مورد استفاده قرار نگرفته است. در یک مطالعه تجربی بر روی افراد سالم، اتیپامزول (با نسبت ۴۰ به ۱ تا ۱۰۰ به ۱) برای خنثی کردن اثر آرامبخشی و قلبی-عروقی دکس مدتومیدین استفاده شده است. در این مطالعه هیچ عارضه جانبی به دنبال تزریق اتیپامزول گزارش نشده است (کارووارا و همکاران، ۱۹۹۱). نشان داده شده است که نسبت مناسب اتیپامزول به دکس مدتومیدین حدود ۶۰ به یک است. با توجه به این که قدرت دکس مدتومیدین ۲ برابر مدتومیدین است، نسبت مؤثر ۳۰ به یک خواهد بود. در مطالعه دیگری اثر دکس مدتومیدین با دوز ۲ میکروگرم بر کیلوگرم با تجویز اتیپامزول با دوز ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم خنثی شده است (اهو، ارکولا، کالیو، شنین و کورتلا^۳، ۱۹۹۳). در دامپزشکی، یک میلی گرم اتیپامزول برای خنثی کردن ۱۰ میلی گرم زایلازین توصیه شده است (وصال، ۱۳۹۴).

در حال حاضر داروی اتیپامزول انتخابی ترین^۴ داروی آنتاگونیست کنونی است که در همه گونه‌های حیوانی به کار می‌رود و به صورت محلول تزریقی با غلظت ۵ میلی گرم بر کیلوگرم برای مصرف در دامپزشکی در دسترس است. این دارو به صورت عضلانی تجویز می‌شود زیرا به دنبال تزریق وریدی آن ممکن است تحریک CNS، تاکی کاردی، اُفت فشار خون و سپس پرفشاری خون روی دهد. حجم داروهای اتیپامزول، مدتومیدین و دکس مدتومیدین طوری در نظر گرفته شده است که حجم اتیپامزول مورد نیاز معادل حجم مصرفی مدتومیدین و دکس مدتومیدین خواهد بود.

درمان مسمومیت با زایلازین و سایر داروهای آلفا^۲ آگونیست

به طور کلی هر بیماری که به طور عمدی یا سهوی در معرض داروی زایلازین قرار گرفته است باید تحت مراقبت‌های پزشکی قرار گیرد. در صورت بروز مشکلات تنفسی، لوله گذاری نای و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی (ونتیلاتور) ضروری است. درمان مسمومیت ناشی از زایلازین به صورت حمایتی^۱ انجام می‌شود که شامل مایع درمانی (تصحیح اُفت فشار خون)، لوله گذاری نای و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی (برای درمان آپنه) و تجویز آتروپین (برای مقابله با برادی کاردی). در صورت تماس داروی زایلازین با مخاطات باید موضع با استفاده از حجم بالای نرمال سالین شستشو داده شود و در مصرف خوراکی دارو، شستشوی معده^۲ و تجویز ذغال فعال شده^۳ به صورت خوراکی توصیه می‌شود. برای مراقبت از بیمار کنترل فشار خون، قند خون، الکتروکاردیوگرام (برای تشخیص آریتمی‌های احتمالی) توصیه شده است. از آتروپین برای درمان برادی کاردی و اُفت فشار خون و از لیدو کائین برای درمان آریتمی قلبی ناشی از زایلازین (ضربان‌های پیش‌رس بطنی PVC) در انسان استفاده شده است (گالانوزا و همکاران، ۱۹۸۱). در صورت نیاز برای تصحیح پرفشاری خون می‌توان از داروی فتولامین^۴ استفاده کرد. حالت هیپرگلیسمی معمولاً موقتی و گذرا است و نیازی به درمان با انسولین ندارد. زایلازین یک ترکیب شدیداً چربی دوست^۵ است و به سرعت در تمام بافت‌ها و ارگان‌های بدن توزیع می‌شود. به دلیل حجم بالای توزیع دارو در بدن^۶، انجام همودیالیز^۷ تأثیر چندانی در تسریع در دفع دارو نخواهد داشت.

در موارد متعددی از داروی نالوکسان (آنتاگونیست اختصاصی داروهای مخدر) برای خنثی کردن اثرات زایلازین (افزایش سطح هوشیاری و کاهش دپرس تنفسی بیماران) تجویز شده است (اسپورک و همکاران، ۱۹۸۶؛ سامانتا و همکاران، ۱۹۹۰؛ گالانوزا و همکاران، ۱۹۸۱؛ کاروترز و همکاران، ۱۹۷۹)، اما از آن جایی که زایلازین یک داروی

1. supportive
2. gastric lavage
3. activated charcoal
4. Phentolamine

5. Lipophilic
6. volume of distribution
7. Hemodialysis

غیرمخدر^۱ محسوب می‌شود (رویز- کولون و همکاران، ۲۰۱۴)، استفاده از نالوکسان بدون تأثیر بوده است.

در هیچ یک از موارد مسمومیت انسانی با زایلازین از آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا_۲ استفاده نشده است و بیماران با درمان‌های حمایتی (استفاده از تنفس مصنوعی و مایع درمانی) با موفقیت درمان شده‌اند (هیمرلی و همکاران، ۲۰۱۰). برخی مؤلفین علاوه بر انجام اقدامات حمایتی (مایع درمانی، لوله‌گذاری نای، تنفس مصنوعی)، استفاده از یوهیمبین با دوز ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای خنثی کردن اثرات زایلازین در انسان را در مواردی اورژانسی پیشنهاد کرده‌اند (ساماتا و همکاران، ۱۹۹۰). از آنجایی که اطلاعات بسیار اندکی در خصوص استفاده از داروهای آلفا_۲ آگونیست در انسان در دسترس است، فقط در صورتی استفاده از این داروها توصیه می‌شود که بیمار به درمان‌های حمایتی معمول پاسخ ندهد.

نتیجه‌گیری

علاوه بر موارد مسمومیت غیر عمدی با داروی زایلازین، سوء مصرف این دارو برای تسکین درد، درمان بی‌خوابی یا به صورت تفنی نیز گزارش شده است. اخیراً از زایلازین به عنوان یک ماده افزودنی به مواد مخدر مانند هروئین و کوکائین استفاده شده است که ترکیب این داروها منجر به تشدید عوارض جانبی از جمله دپرس شدید تنفسی و افزایش مرگ و میر در مصرف‌کنندگان می‌شود. زایلازین یک داروی بالقوه خطرناک برای انسان محسوب می‌شود که تا سال ۲۰۱۴ حداقل ۲۲ مورد مرگ ناشی از آن در منابع گزارش شده است. البته با توجه به این که اندازه‌گیری زایلازین در آزمایشگاه‌های سم‌شناسی معمول نیست، احتمالاً تعداد واقعی موارد مسمومیت با زایلازین بسیار بالاتر است. متأسفانه در ایران هیچ مطالعه‌ای در خصوص میزان شیوع سوء مصرف زایلازین در دسترس نیست و احتمالاً به دلیل عدم اندازه‌گیری آن در آزمایشگاه‌های مواد مخدر در کشور، میزان سوء مصرف زایلازین در ایران ناشناخته و مغفول مانده است. زایلازین یک داروی کنترل

شده نیست و هیچ گونه نظارتی در خصوص توزیع، فروش و مصرف آن وجود ندارد. متأسفانه این دارو به سادگی و بدون نیاز به نسخه به افراد عادی عرضه می‌شود. باید توجه داشت که در اکثر موارد مسمومیت‌های گزارش شده مربوط به زایلازین است که ضعیف‌ترین داروی آلفا ۲ آگونیست محسوب می‌شود (وصال، ۱۳۹۴)، بدیهی است که عوارض داروهای آلفا ۲ آگونیست جدیدتر به دلیل قدرت بالاتر، بسیار بیش‌تر خواهد بود. به منظور کاهش موارد مسمومیت اتفاقی با داروهای دامپزشکی باید به دامپزشکان، تکنسین‌های دامپزشکی و دامداران در خصوص مخاطرات ناشی از تزریق تصادفی، پاشیده شدن بر روی مخاطات یا مصرف خوراکی داروهای آرام‌بخش و بیهوشی دامپزشکی، آموزش لازم داده شود. با پوشیدن دستکش و استفاده از محافظ‌های چشم و صورت (عینک‌های محافظتی) می‌توان احتمال تماس اتفاقی با دارو را کاهش داد. در مناطق دوردست، در دسترس بودن آنتاگونیست‌های اختصاصی می‌تواند جان مصدوم رانجات دهد. برچسب بطری داروها باید به وضوح اخطار دهد که دارو برای مصرف انسانی نیست و مصرف اتفاقی دارو توسط انسان می‌تواند مرگبار باشد. به علاوه لازم است در جعبه دارو اطلاعات لازم در خصوص اقدامات درمانی لازم برای مقابله با تزریق یا مصرف اتفاقی دارو قرار داده شود. از طرف دیگر، آگاهی دادن به پزشکان بخش اورژانس در خصوص ویژگی‌های فارماکولوژیک داروهای دامپزشکی و نحوه درمان و مراقبت از بیمار، می‌توان مخاطرات ناشی از مسمومیت اتفاقی با داروهای مذکور را به حداقل رسانید (فیقه، ۱۹۹۴). برای این منظور لازم است مرکز ملی اطلاع‌رسانی داروها و سموم (سامانه ۱۴۹۰) که وظیفه ارائه مشاوره به مراکز درمانی، اطلاع‌رسانی و ارتقاء آگاهی عمومی در زمینه دارو و سموم به عموم جامعه و گروه‌های تخصصی را بر عهده دارد، اطلاعات کافی در خصوص نحوه مدیریت مسمومیت با داروهای دامپزشکی، به خصوص داروهای آلفا ۲ آگونیست، را در اختیار داشته باشند. هم‌چنین شایسته است از فروش بدون نسخه این دارو در داروخانه‌های دامپزشکی جلوگیری به عمل آید. ممکن است مصرف داروهای آنتاگونیست برای خنثی کردن اثر داروهای آلفا ۲ آگونیست قوی‌تر (مانند دتومیدین، دکس دتومیدین، دتومیدین و رامیفیدین) و با غلظت‌های بالاتر و به خصوص در شرایط

صحرايي و خارج از بیمارستان ضرورت يابد. شایان ذکر است که در حال حاضر هيچ يک از داروهای آنتاگونیست آلفا ۲ برای مصرف انسانی تایید نشده‌اند. به نظر می‌رسد ارزیابی و تائید داروی اتیپامزول برای مصرف انسانی از نظر تأمین ایمنی دامپزشکان در موارد اورژانسی بسیار ضروری است.

منابع

- وصال، ناصر (۱۳۹۳). بیهوشی کاربردی در دامپزشکی. شیراز: انتشارات دانشگاه شیراز.
- وصال، ناصر (۱۳۹۴). اصول بیهوشی دامپزشکی. چاپ چهارم. شیراز: انتشارات دانشگاه شیراز.
- Aho, M., Erkola, O., Kallio, A., Scheinin, H. & Korttila, K. (1993). Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *Journal of Clinical Anesthesia*, 5, 194- 203.
- Arıcan, F.O., Okan T., Badak O. & Guneri S. (2004). An unusual presentation from xylazine-ketamine. *Veterinary and Human Toxicology*, 46, 324-325.
- Barroso, M., Gallardo E., Margalho C., Devesa N., Pimentel J., & Vieira D.N. (2007). Solid-phase extraction and gas chromatographic-mass spectrometric determination of the veterinary drug xylazine in human blood. *Journal of analytical toxicology*, 31(3), 165- 169.
- Bayramoglu, A., Sarýtemur M., Kocak A.O., Omeroglu M., Akbas I. (2016). Xylazine Intoxication, A Case report. *Medical Reports & Case Studies*, 1, 112. Doi: 10.4172/ mrcs.1000112
- Briellmann, Th.A. Rickli R., Jenny C. (1994). A fatal intoxication with xylazine. *TIAFT Bull. Case Notes*, 24, 28- 30.
- Capraro, A.J., Wiley J.F., Tucker J.R. (2001). Severe intoxication from xylazine inhalation. *Pediatric Emergency Care*, 17(6), 447- 448.
- Carruthers, S.G., Nelson M., Wexler H.R. & Stiller C.R. (1979). Xylazine hydrochloridine (Rompun) overdose in man. *Clinical Toxicology*, 15(3), 281- 285.
- Centers for Disease Control and Prevention website. (2005). *Equine farm manager dies from accidental overdose of xylazine Fatality Assessment and Control Evaluation (FACE) Program*. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/face/stateface/ky/03ky134.html>. Accessed August 4, 2014.
- Chavez, C., Sanabria D., Ruiz K. (2009). *Nine xylazine related deaths in Puerto Rico, oral presentation (K44)*, in: *Forensic Toxicology Proceedings 2002–2011*, Colorado, American Academy of Forensic Sciences, 2009, p. 77.
- Curry, S. C., Gresham H. W. & Jackson, S. (2008). *Coma and recurrent asystole following unintentional self-injection of xylazine*. Abstracts of the

- 2008 North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting. September 11 to 16, 2008. Toronto. *Clinical Toxicology*, 46, 616.
- Cummins, F.H. (2005). Accidental human poisoning with a veterinary tranquilliser. *Emergency Medicine Journal*, 22, 524- 525.
- Elejalde, J.I., Louis C.J., Elcuaz R., & Pinillos M.A. (2003). Drug abuse with inhaled xylazine. *European journal of emergency medicine*, 10 (3), 252-3.
- Forrester, M.B. (2016). Xylazine exposures reported to Texas poison centers. *The Journal of Emergency Medicine*, (in Press)
- Fyffe, J.J. (1994). Effects of xylazine on humans: a review. *Australian Veterinary Journal*, 71, 294- 5.
- Gallanosa, A.G., Spyker D.A., Shipe J.R., & Morris D.L. (1981). Human xylazine overdose: a comparative review with clonidine, phenoth and tricyclic antidepressants. *Clinical Toxicology*, 18, 663-7 8.
- Greene, S.A. & Thurmon J.C. (1988). Xylazine - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 11, 295- 313.
- Haigh, J.C. (1988). Misuse of xylazine. *Canadian Veterinary Journal*, 29(10), 782- 783.
- Hannah, N. (2010). Accidental poisoning with detomidine and butorphanol. *Occupational Medicine*, 60, 494- 5.
- Haymerle, A., Fahlman A., Walzer C. (2010). Human exposures to immobilizing agents: results of an online survey. *Veterinary Record*, 167, 327- 32.
- Hoffmann, U., Meister C. M., Gole K. & Zschesche M. (2001). Severe intoxication with the veterinary tranquilizer xylazine in humans. *Journal of Analytical Toxicology*, 25, 245- 9.
- Hoyer, M. J. (2006). Alpha-2-agonists: everyday anesthetic treatment in veterinary medicine, but far from safe. The consequences of accidental self injection. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde*, 15, 131(6), 193-4.
- Karhuvaara, S., Kallio A., Salonen M., Tuominen J., Scheinin M. (1991). Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31: 160- 5.
- Lewis, S., O'Claghan C.L, & Toghil P.J. (1983). Clinical curio: self-medication with xylazine. *British Medical Journal*, 5, 287(6402), 1369.
- Liu, C.M., Chiu M.J., Fang C.C. & Chen W.J. (2007). Xylazine abuse: a rare cause of syncope. *Clinical Toxicology*, 45(3), 309-11.
- Mackintosh, C. (1985). Potential antidote for Rompun (xylazine) in humans. *New Zealand Medical Journal*, 98, 714- 5.
- Meyer, G.M., Meyer M.R., Mischo B., Schofer O., Maurer H.H. (2013). Case report of accidental poisoning with the tranquilizer xylazine and the anesthetic ketamine confirmed by qualitative and quantitative

- toxicological analysis using GC° MS and LC° MSⁿ. *Drug Test. Drug testing and analysis*, 5 (9-10), 785- 9.
- Mittleman, R.E., Hearn W.L., & Hime G.W. (1998). Xylazine toxicity - literature review and report of two cases. *Journal of Forensic Sciences*, 43, 400-2.
- Moore, K.A., Ripple M.G., Sakinedzad S., Levine B. & Fowler D.R. (2003). Tissue distribution of xylazine in a suicide by hanging. *Journal of Analytical Toxicology*, 27, 110- 2.
- Poklis, A., Mackell M.A., & Case M.E. (1985). Xylazine in human tissue and fluids in a case of fatal drugs abuse. *Journal of Analytical Toxicology*, 9, 234- 6.
- Rodríguez, N., Vargas Vidot J., Panelli J., Colón H., Ritchie B., Yamamura Y. (2008). GC-MS confirmation of Xylazine (Rompun), a veterinary sedative, in exchanged needles. *Drug Alcohol Depend*, 96 (3), 290- 3.
- Ruiz-Colon K., Chavez-Arias C., Diaz-Alcala J.E. & Martinez M.A. (2014). Xylazine intoxication in humans and its importance as an emerging adulterant in abused drugs: a comprehensive review of the literature. *Forensic Science International*, 240, 1- 8.
- Ruiz-Colon, K., Martinez M.A., Silva-Torres L.A., Chavez-Arias C., Melendez-Negron M., Conte-Miller M.S. & Bloom-Oquendo J. (2012). Simultaneous Determination of Xylazine, Free Morphine, Codeine, 6-Acetylmorphine, Cocaine and Benzoylcegonine in Postmortem Blood by UPLC° MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 36, 319- 26.
- Reid, F.M. & Tracey J.A. (1994). Parenteral exposure to detomidine and butorphanol. *Clinical Toxicology*, 32, 465-9.
- Reyes, J.C., Negrón J.L., Colón H.M., Padilla A.M., Millán M.Y., Matos T.D. & Robles R.R. (2012). The emerging of xylazine as a new drug of abuse and its health consequences among drug users in Puerto Rico. *Journal of Urban Health*, 89 (3), 519- 6
- Samanta, A., Roffe C. & Woods K. L. (1990). Accidental self-administration of xylazine in a veterinary nurse. *Postgraduate Medical Journal*, 66, 244- 5.
- Scheinin, M., Kallio A., Koulu M., Viikari J. & Scheinin H. (1987). Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective α_2 -adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 24, 443- 451.
- Spoerke, D.G., Hall A.H., Grimes M.J., Honea B.N. & Rumack, B.H. (1986). Human overdose with the veterinary tranquilizer xylazine. *American Journal of Emergency Medicine*, 4, 222- 4.
- Stillwell, M. E. (2003). A reported case involving impaired driving following self-administration of xylazine. *Forensic Science International*, 134, 25- 8.

- Torruella, R. A. (2011). Xylazine (veterinary sedative) use in Puerto Rico. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy, 6:7. DOI: 10.1186/1747-597X-6-7
- Velez, L.I., Shepherd G., Mills L.D. & Rivera W. (2006). Systemic toxicity after an ocular exposure to xylazine hydrochloride. *Journal of Emergency Medicine*, 30, 407- 10.
- Volans, G. N. & Whittle B. A. (1976). Accidental injection of Immobilon. *British Medical Journal*, 2, 472- 3.
- Wolowich, W. R., Mcpeak J., Good T. G. & Casavant, M. C. (2003). Xyzazine injection in man. Abstracts of the 2003 North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 41, 646.
- Wong, S.C., Curtis J.A. & Wingert W.E. (2008). Concurrent detection of heroin, fentanyl, and xylazine in seven drug-related deaths reported from the Philadelphia Medical Examiner s Office. *Forensic Science International*, 53 (2), 495- 8.

