

## سطح لاکتات سرم و سایر عوامل در مسمومیت با داروی متفورمین: گزارش بیماران

حوروش فرجی دانا<sup>۱</sup>، مارال رضوانی<sup>۲،۳</sup>، اکرم رضوی‌زاده<sup>۴</sup>، میترا رحیمی<sup>۵</sup>

## مقاله کوتاه

## چکیده

**مقدمه:** شناسایی عوامل مؤثر در پیشرفت اسیدوز لاکتیک و احتمال مرگ در درمان بیماران مسموم شده با متفورمین امری ضروری است. این مطالعه به بررسی سطوح لاکتات خون در بیماران مسموم با متفورمین و فاکتورهای مؤثر بر آن می‌پردازد.

**روش‌ها:** این مطالعه گزارش بیماران است که در دو مرکز سم‌شناسی بالینی در ایران به مدت یک سال انجام شد. ۱۶ بیمار در این مطالعه وارد شدند. پرسش‌نامه بر اساس مشخصات دموگرافیک فرد، علائم حیاتی، علائم مسمومیت، بیوشیمی خون، گازهای خون، قند خون و درمان تکمیل شد. سطح لاکتات ۶-۱۲-۲۴ ساعت بعد شروع درمان اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** ۳ نفر از بیماران (۱۸/۸ درصد) مرد و ۱۳ نفر (۸۱/۳ درصد) زن بودند. میانگین سنی افراد  $16/22 \pm 30/13$  سال بود. یک مورد هیپوگلیسمی، ۳ مورد اسیدوز متابولیک و ۳ مورد سطح کراتینین بالای ۱/۲ در بین بیماران مشاهده شد. سطح pH و بی‌کربنات بدو ورود، پیش‌بینی کننده‌های سطح لاکتات بودند. هیچ موردی از مرگ یا اسیدوز لاکتیک مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** سطح pH و بی‌کربنات خون می‌تواند به عنوان پیش‌بینی کننده‌های افزایش لاکتات سرم استفاده شوند. همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که احتمال مرگ و اسیدوز لاکتیک با متفورمین بسیار کم است.

**واژگان کلیدی:** مسمومیت؛ لاکتیک اسید؛ اسیدوز لاکتیک؛ متفورمین

**ارجاع:** حوروش فرجی دانا، مارال رضوانی، اکرم رضوی‌زاده، میترا رحیمی. سطح لاکتات سرم و سایر عوامل در مسمومیت با داروی متفورمین: گزارش

بیماران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۷): ۱۱۰۸-۱۱۰۴

## مقدمه

در حال حاضر، متفورمین تنها داروی گروه بی‌گوانیدها است که برای درمان دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین در بسیاری از کشورها ارائه می‌شود (۱). سازمان غذا و داروی ایالات متحده، استفاده‌ی درمانی را برای متفورمین در دیابت نوع ۲ تأیید کرده است، اما متفورمین برای چاقی در ترشح بیش از حد آندروژن‌های تخمدان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و افزایش وزن به دلیل درمان با داروهای ضد جنون نیز استفاده می‌شود (۲).

دوز خوراکی متفورمین برای بزرگسالان ۵۰۰ تا حداکثر

۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد، فراهم زیستی خوراکی متفورمین ۴۰ تا ۶۰ درصد است. متفورمین تحت متابولیسم کبدی قرار نمی‌گیرد و تقریباً ۹۰ درصد از دوز جذب شده از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود (۳، ۴). متفورمین می‌تواند متابولیسم اسید لاکتیک را مختل کند و منجر به هیپرلاکتاتیسمی و اسیدوز متابولیک همراه با علائم دیگری مانند تهوع، استفراغ، خستگی، تغییر وضعیت ذهنی، تاکی‌کاردی، افت فشارخون یا شوک شود (۵، ۶).

میزان مرگ و میر ناشی از اسیدوز لاکتیک مرتبط با متفورمین (MALA) در مطالعات، متغیر گزارش شده است. در موارد تصادفی

۱- استادیار، بخش اورژانس، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- بوردر تخصصی طب اورژانس، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- دانشیار، مرکز تحقیقات سم‌شناسی، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: میترا رحیمی؛ دانشیار، مرکز تحقیقات سم‌شناسی، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم، تهران، ایران

Email: mrahimi744@gmail.com

تحلیل داده‌ها و برای بررسی رابطه‌ی بین لاکتات و سایر عوامل از رگرسیون خطی استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مدت زمان مطالعه، ۲۵ نفر با مسمومیت با متفورمین خالص مراجعه کردند. پنج نفر پس از دو بار اندازه‌گیری لاکتات و ۳ نفر پس از یک بار اندازه‌گیری با رضایت شخصی ترخیص و از مطالعه حذف شدند. یک خانم ۹۳ ساله پس از خوردن ۲۰ عدد متفورمین با کاهش هوشیاری و دیسترس تنفسی به اورژانس آورده شد، در ابتدا همراهان بیمار اجازه‌ی ایتوبه شدن و تعیبه شالدون برای دیالیز را ندادند. بیمار بستری و ۳ ساعت بعد دچار آریتمی قلبی، تعریق سرد، کاهش هوشیاری و ایست قلبی شد. بیمار احیا گردید، ایتوبه شد و تعیبه شالدون انجام شد اما قبل از دیالیز، مجدد ایست قلبی کرد در نهایت فوت شد. نتایج آزمایشات اولیه بصورت لاکتات  $150 \text{ mg/dl}$ ، بی‌کربنات  $27 \text{ mEq/L}$ ، قندخون  $35 \text{ mg/dl}$ ، کراتینین  $1.2 \text{ mg/dl}$ ، PH  $7.31$  و  $53 \text{ mmHg}$  PCO<sub>2</sub> بود. از بسین ۱۶ نفر باقیمانده در مطالعه، ۳ نفر (۱۸/۸ درصد) مرد و ۱۳ نفر (۸۱/۳ درصد) زن بودند. میانگین سنی مردان  $33/65 \pm 30/13$  سال و برای زنان  $17/26 \pm 30/08$  سال بود. میانگین زمان بین مصرف دارو تا مراجعه به بیمارستان  $2/4 \pm 3/4$  ساعت، حداقل ۳۰ دقیقه و حداکثر ۸ ساعت بود (جدول ۱). میانگین تعداد قرص‌های خورده شده  $26/20$  عدد بود که مد (نما) آن ۲۰ و ۳۰ عدد بدست آمد.

جدول ۱. یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی مهم بیماران مسموم با داروی متفورمین

متغیرها	میانگین $\pm$ انحراف معیار
جنسیت (مؤنت) [میانگین (درصد)]	۱۳ (۸۱/۳)
سن (سال)	$16/22 \pm 30/13$
ضربان قلب (نبض در دقیقه)	$10/36 \pm 86/94$
تعداد تنفس (نفس در دقیقه)	$1/75 \pm 16/50$
فشارخون سیستولیک (mmHg)	$10/74 \pm 118/25$
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	$8/65 \pm 75/31$
قند خون اولیه (mg/dl)	$46/45 \pm 90/94$
pH بدو ورود	$0/11 \pm 7/36$
بی‌کربنات اولیه (mEq/L) (HCO <sub>3</sub> )	$5/63 \pm 21/10$
کراتینین (Cr) (mg/dl)	$0/30 \pm 1/06$
اوره خون (BUN) (mg/dl)	$8/57 \pm 22/06$
لاکتات ۶ ساعت (mg/dl)	$10/82 \pm 22/74$
لاکتات ۱۲ ساعت (mg/dl)	$15/52 \pm 17/49$
لاکتات ۲۴ ساعته (mg/dl)	$20/64 \pm 19/39$

میزان مرگ و میر  $3/5$ ،  $22/7$  و  $83$  درصد و در مصرف بیش از حد عمدی  $25$ ،  $30$ ،  $4$ ،  $50$  و  $80$  درصد ثبت شده است (۷). با توجه به اینکه لاکتات یک نشانگر جایگزین اختلال متابولیک زمینه‌ای است، می‌توان نتیجه گرفت که خطر مرگ ممکن است با میزان اسیدوز متابولیک و غلظت لاکتات سرم که در هر مورد خاص رخ می‌دهد مرتبط باشد. با توجه مطالعات قبلی، هیچ ارتباط توصیفی بین مرگ و میر و میزان اسیدمی، سطح لاکتات، یا غلظت متفورمین در بیمارانی که متفورمین مصرف کرده‌اند یا بیمارانی که به صورت درمانی متفورمین دریافت می‌کنند، وجود ندارد (۸).

با توجه به اطلاعات فوق، بر آن شدیم تا سطوح لاکتات خون و ارتباط آن با سایر فاکتورهای خونی را در افراد مسموم با داروی متفورمین بررسی کنیم.

### روش‌ها

این یک مطالعه‌ی Case series است که در دو مرکز سم‌شناسی بالینی (بیمارستان لقمان حکیم تهران و بیمارستان کوثر البرز) طی فروردین‌ماه ۱۴۰۰ تا اردیبهشت‌ماه ۱۴۰۱ انجام شد. کلیه‌ی بیماران مبتلا به مسمومیت با متفورمین به تنهایی در مطالعه وارد شدند. افراد دارای مشکلات زمینه‌ای، افرادی که داروی دیگری همراه با متفورمین مصرف کرده بودند و افراد زیر ۱۸ سال از مطالعه حذف شدند. فرم جمع‌آوری داده‌ها شامل مشخصات دموگرافیک، علائم حیاتی، علائم مسمومیت، فاکتورهای بیوشیمیایی خون، گازهای خونی و درمان‌ها برای بیماران تکمیل شد. علائم حیاتی و گازهای خون پس از ورود به بیمارستان اندازه‌گیری شد و سطح لاکتات در ساعت‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از پذیرش اندازه‌گیری گردید. همچنین افرادی که قبل از سومین آزمایش لاکتات فوت کردند و یا با رضایت شخصی مرخص شدند از مطالعه خارج شدند.

همه‌ی بیماران درمان‌های معمول لازم را دریافت کردند. هیپرلاکتاتیسمی به عنوان سطح لاکتات بیش از ۵ میلی‌مول در لیتر ( $45$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، اسیدوز بصورت سطح بی‌کربنات کمتر از ۲۰ میلی‌مول در لیتر یا pH کمتر از  $7/35$  و هیپوگلیسمی به عنوان سطح قند خون کمتر از  $70$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۹) در نظر گرفته شد. برای تست لاکتات خون، ۲ میلی‌لیتر خون از بیماران در ساعات ذکر شده جمع‌آوری شد، سپس با روش آنزیماتیک بوسیله‌ی کیت برند Biorex و دستگاه BS800 (Mindrey) اندازه‌گیری لاکتات صورت گرفت.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شدند. پس از بررسی نرمال بودن داده‌ها، از آزمون‌های Independent sample T-test، آنالیز توصیفی، Chi-square و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (ANOVA) جهت تجزیه و

## بحث

طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، میانگین سنی افراد مسموم با داروی متفورمین ۳۰/۱۳ سال بوده است. شایع‌ترین علامت، تهوع و استفراغ (۳۱/۳ درصد) بود. یک مورد هیپوگلیسمی، سه مورد اسیدوز متابولیک و سه مورد سطح کراتینین بالای ۱/۲ مشاهده شد. pH اولیه و بی‌کربنات پیش‌بینی‌کننده‌های سطح لاکتات در بیماران بودند. یک مورد هیپرلاکتاتیسمی دیده شد و هیچ موردی از اسیدوز لاکتیک وجود نداشت.

در یک مرور سیستماتیک در کارکن که شامل ۳۴۷ مطالعه بود، هیچ موردی از اسیدوز لاکتیک را گزارش نکرد و تفاوتی در سطوح لاکتات پلاسما بین گروه‌های تحت درمان با متفورمین و کنترل مشاهده نشده بود (۱۰). در یک تجزیه و تحلیل مورد-شاهدی با مقایسه‌ی بروز اسیدوز لاکتیک بین مصرف‌کنندگان متفورمین و سولفونیل اوره در ۵۰۰۴۸ بیمار نیز هیچ تفاوتی در بروز اسیدوز لاکتیک بین متفورمین و سولفونیل اوره مشاهده نکردند (۱۱). این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی ما مطابقت داشت.

در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۱۵، هیپرلاکتاتیسمی (لاکتات < ۲ میلی‌مول در لیتر) بدون اسیدوز در ۱۰ نفر از ۲۵ بیمار (۴۰ درصد) مسموم با متفورمین دیده شد و هیپرلاکتاتیسمی با اسیدوز در ۱۱ نفر رخ داد. ۵ نفر نیز اسیدوز لاکتیک داشتند. مرگ و میر در بیماران وجود نداشت (۱۲). ما نیز جز موردی که توضیح آن داده شد مورد دیگری از مرگ گزارش نشد اما میزان هایپرلاکتاتیسمی بدون اسیدوز در مطالعه‌ی ما، ۶/۲۵ درصد و بقیه‌ی موارد صفر بود. این اختلاف به این دلیل می‌تواند باشد که در مطالعه‌ی ذکر شده ۹۶ درصد بیماران همراه با متفورمین داروهای دیگری هم مصرف کرده بودند اما بیماران ما هیچ مصرف داروی همزمان دیگری نداشتند. این نشان‌دهنده‌ی نقش مهم عوامل دیگر در پیشرفت افزایش لاکتات خون بود.

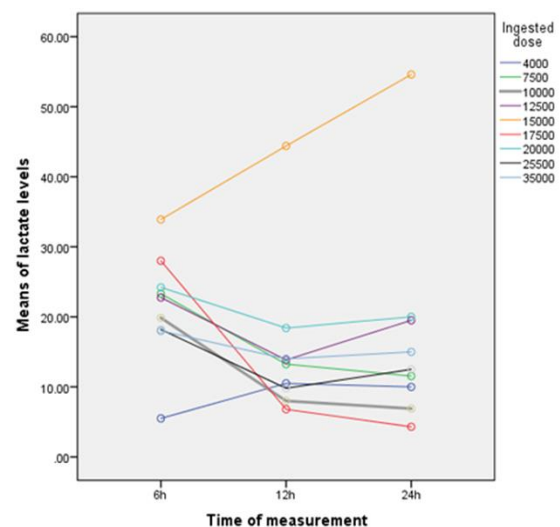
Hughes و همکاران در مطالعه‌ی ۱۰ ساله خود روی موارد متفورمین همراه با اسیدوز لاکتیک، هیچ ارتباطی بین غلظت لاکتات سرم با pH شریانی پیدا نکردند (۱۳). ما مشاهده کردیم که pH بدو ورود و بی‌کربنات پیش‌بینی‌کننده‌های سطح لاکتات در ۶ ساعت اول پس از بستری بودند. این اختلاف احتمالاً بدلیل تفاوت در جامعه‌ی نمونه و همچنین تعداد کم بیماران ما می‌تواند باشد.

## نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های متج از مطالعه‌ی حاضر، در افراد مسموم با داروی متفورمین، موردی از اسیدوز لاکتیک مشاهده نگردید. رابطه‌ی مشاهده شده بین سطح لاکتات، pH و بی‌کربنات خون می‌تواند بیانگر نقش این دو فاکتور در پیش‌بینی رخداد هایپرلاکتاتیسمی در بیماران باشد و در ارزیابی‌های بیمار و جلوگیری از پیشرفت مسمومیت کمک‌کننده باشد.

شایع‌ترین علامت در بین افراد تهوع و استفراغ (۳۱/۳ درصد) بود. یک مورد هیپوگلیسمی، سه مورد اسیدوز متابولیک و سه مورد سطح کراتینین بالای ۱/۲ مشاهده شد. دو مورد در ICU بستری شدند. دو نفر دیالیز شدند و برای سه نفر بی‌کربنات تجویز شد. یک مورد هیپرلاکتاتیسمی (سطح لاکتات = ۴۸/۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) وجود داشت. ۲ نوبت لاکتات بعدی این فرد هم بالا بود (۹۰/۶۰ ۷۲/۸۰). بیمار تحت دیالیز قرار گرفت و در نهایت بهبودی حاصل شد. بیمار دچار اسیدوز نبود و در طول درمان نیز دچار آن نشد.

تجزیه و تحلیل اندازه‌گیری مکرر داده‌های لاکتات خون نشان‌دهنده‌ی تغییر قابل توجهی ( $P < ۰/۰۰۲$ ) در سطوح لاکتات در زمان‌های مختلف است. در داده‌های ۱۲ ساعته لاکتات خون، کاهش معنی‌داری در سطوح لاکتات در مقایسه با مقادیر ۶ ساعته مشاهده شد. میانگین سطوح لاکتات با توجه به دوز متفورمین مصرفی در شکل ۱ نشان داده شده است. تفاوت در مقدار دوز مصرفی در بیماران معنی‌دار نبود.



شکل ۱. غلظت لاکتات خون در ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از مراجعه به بیمارستان بر اساس دوز مصرفی متفورمین

به منظور تعیین فاکتورهای مؤثر لاکتات خون از رگرسیون خطی استفاده شد. بررسی ضرایب نشان داد که pH بدو ورود و بی‌کربنات پیش‌بینی‌کننده‌های سطح لاکتات در ۶ ساعت پس از بستری بودند (شیب خط = ۱/۷ و -۱/۵). سطح لاکتات ۱۲ ساعت بعد با سطح لاکتات ۶ ساعت بعد ارتباط معنی‌داری داشت ( $P = ۰/۰۰۹$ ). به طور مشابه، بین سطح لاکتات ۲۴ ساعت بعد و سطح لاکتات ۱۲ ساعت بعد رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده شد ( $P = ۰/۰۰۱$ ، شیب خط = ۱/۲۹۷).

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت پشتیبانی و همکاری در طول دوره‌ی مطالعه اعلام می‌دارند.

**محدودیت‌ها:** تعداد کم نمونه در این مطالعه باعث شد بسیاری از نتیجه‌ها نامشخص و بسیار احتمالی ظاهر شوند و نتیجه‌گیری را سخت کنند. پیشنهاد می‌شود مطالعات با تعداد نمونه‌ی بیشتر در این زمینه انجام پذیرد. متأسفانه غلظت پلاسمایی متفورمین مورد سنجش قرار نگرفت و سودمندی غلظت پلازما نامشخص ماند.

## References

1. Shojaei Arani L, Shadnia S, Faraji Dana H, Bahmani K, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Prognostic factors in metformin intoxication; a case control study. *International Pharmacy Acta* 2021; 4(1): 4e5: 1-4.
2. Shin JI, Sang Y, Chang AR, Dunning SC, Coresh J, Inker LA, et al. The FDA metformin label change and racial and sex disparities in metformin prescription among patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(8): 1847-58.
3. He L. Metformin and systemic metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(11): 868-81.
4. Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwińska A. Metabolic action of metformin. *Pharmaceuticals* 2022; 15(7): 810.
5. Theobald J, Schneider J, Cheema N, DesLauriers C. Time to development of metformin-associated lactic acidosis. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58(7): 758-62.
6. Bennis Y, Bodeau S, Batteux B, Gras-Champel V, Masmoudi K, Maizel J, et al. A study of associations between plasma metformin concentration, lactic acidosis, and mortality in an emergency hospitalization context. *Crit Care Med* 2020; 48(12): e1194-202.
7. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* 2019; 321(19): 1926-7.
8. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009; 54(6): 818-23.
9. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Loriaux L, Vanek C, editors. *Endocrine emergencies: recognition and treatment*. Cham, Switzerland: Springer Cham; 2021.p. 27-35.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010(4): CD002967.
11. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2086-91.
12. McNamara K, Isbister G. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Intern Med J* 2015; 45(4): 402-8.
13. Hughes BW, Gray LA, Bradberry SM, Sandilands EA, Thanacoody RH, Coulson JM. Metformin-associated lactic acidosis reported to the United Kingdom National Poisons Information Service (NPIS) between 2010 and 2019: a ten-year retrospective analysis. *Clin Toxicol (Phila)* 2023; 61(6): 445-52.

## The Serum Lactate Level and Other Factors in Metformin Poisoning: A Case Series

Hoorvash Faraji Dana<sup>1</sup>, Maral Ramezani<sup>2,3</sup>, Akram Razavizadeh<sup>4</sup>, Mitra Rahimi<sup>5</sup>

### Short Communication

#### Abstract

**Background:** Identifying the effective factors in the progression toward lactic acidosis and death is essential in improving the treatment of Metformin-poisoned patients. This study investigates the blood lactate level in Metformin-poisoned patients and the factors affecting it.

**Methods:** This was a case series study in two referral clinical toxicology centers in Iran for one year. 16 patients were included in the study. The questionnaire was filled out based on the demographic characteristics of the person, vital signs, poisoning symptoms, blood biochemistry, blood gases, blood sugar, and treatments. The lactate level was measured 6-12-24 hours later.

**Findings:** Three cases (18.8%) were male and 13 (81.3%) were female. The average age was  $30.13 \pm 16.22$  years. One case of hypoglycemia, three cases of metabolic acidosis, and three cases of creatinine level above 1.2 were observed. The initial pH and bicarbonate were predictors of the lactate level. No cases of death or lactic acidosis were observed.

**Conclusion:** Blood pH and bicarbonate can be used as predictors of serum lactate increase. Also, this study showed that the probability of death and lactic acidosis with metformin is very low.

**Keywords:** Poisoning; Lactic Acid; Lactic acidosis; Metformin

**Citation:** Faraji Dana H, Ramezani M, Razavizadeh A, Rahimi M. **The Serum Lactate Level and Other Factors in Metformin Poisoning: A Case Series.** J Isfahan Med Sch 2024; 41(747): 1104-8.

1- Assistant Professor, Clinical Toxicology Fellowship, Emergency Department, Alborz University of Medical Science, Karaj, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3- Assistant Professor, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

4- Board Certificate of Emergency Medicine, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

5- Associate Professor, Toxicological Research Center, Department of Clinical Toxicology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Mitra Rahimi, Associate Professor, Toxicological Research Center, Department of Clinical Toxicology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran; Email: mrahimi744@gmail.com