

Methadone Poisoning in Children Hospitalized in Mashhad Imam Reza Hospital, 2012- 2013

Gholam-Ali Maamouri¹,
Edris Teimouri Bakharzi²,
Abdullah Banihashem¹,
Anahita Alizadeh Ghamsari³,
Maryam ZakeriHamidi⁴,
Hassan Boskabadi¹

¹ Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Pediatrician, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Midwifery, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

(Received September 3, 2016, Accepted September 5, 2017)

Abstract

Background and purpose: Opioid toxicity is a major problem in Iran. The aim of this study was to evaluate acute methadone toxicity in children admitted to hospital and identifying different patterns of this toxicity in children.

Materials and methods: This cross-sectional study was conducted in 79 patients admitted to children emergency department in Mashhad Imam Reza Hospital whose methadone toxicity had been proved by urine analysis. The subjects were selected using convenient sampling. A researcher-made questionnaire was used consisting of child information. Data was analyzed applying T-Test, Chi-Square, Pearson correlation, Mann-Whitney, and Fisher's exact test.

Results: The mean age of patients was 5 ± 3.25 years old. The time elapsed since ingestion was 55 min. The common signs and symptoms were drowsiness (92.4%), bradypnea (83.5%), meiotic pupil (64.6%), vomiting (63.3%), and itching (43%). The most common laboratory findings included leukocytosis (41.9%), metabolic acidosis (30.7%), increased CRP (28.6%), hyperglycemia (11.7%), and hyponatremia (4%).

Conclusion: In order to reduce the incidence of methadone poisoning, addiction treatment centers are ought to provide their clients with appropriate trainings to prevent misuse of methadone, storage of methadone, and a fast referral to health centers in case of poisoning.

Keywords: methadone, poisoning, naloxone, children

بررسی مسمومیت با متادون طی سال های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ در کودکان بستری در بخش کودکان بیمارستان امام رضا (ع)

غلامعلی معموری^۱

ادریس تیموری باخرزی^۲

عبدالله بنی هاشم^۱

آناهیتا علیزاده قمصری^۳

مریم ذاکری حمیدی^۴

حسن بسکابادی^۱

چکیده

سابقه و هدف: مسمومیت با ترکیبات اوپیوئیدی از جمله مسمومیت های خطرناک و شایع در کودکان کشور ماست. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی موارد مسمومیت با متادون در کودکان بستری در بیمارستان و تعیین الگوی مسمومیت است

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی، ۷۹ نفر از کودکانی که با شکایت مصرف متادون یا با علائم مسمومیت با اوپیوم به اورژانس بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه کرده بودند و در بررسی ادراری، مسمومیت با متادون تأیید شده بود، با روش نمونه گیری در دسترس، وارد مطالعه شدند. ابزار جمع آوری اطلاعات، پرسشنامه محقق ساخته شامل اطلاعات فردی کودک بود. تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون های تی تست، خی-دو، پیرسون، من-ویتنی و تست دقیق فیشر انجام شد. **یافته ها:** میانگین سنی بیماران، حدود $3/25 \pm 5$ سال و فاصله شروع علائم از زمان مصرف متادون، ۵۵ دقیقه بود. علائم بالینی عبارت بود از: خواب آلودگی ۹۲/۴ درصد، برادی پنه ۸۳/۵ درصد، مردمک میوتیک ۶۴/۶ درصد، تهوع و استفراغ ۶۳/۳ درصد و خارش ۴۳ درصد. شایعترین یافته های آزمایشگاهی، لکوسیتوز (۴۱/۹ درصد)، اسیدوز متابولیک (۳۰/۷ درصد)، افزایش CRP (۲۸/۶ درصد)، هیپرگلیسمی (۱۱/۷ درصد) و هیپوناترمی (۴ درصد) بود.

استنتاج: آموزش پیشگیری از مصرف اشتباهی متادون به والدین، ارجاع به موقع به مرکز درمانی در صورت بروز علائم مسمومیت و آموزش چگونگی نگهداری متادون توسط مراکز ترک اعتیاد در کاهش بروز مسمومیت با متادون موثر است.

واژه های کلیدی: متادون، مسمومیت، نالوکسان، کودکان

مقدمه

هستیم. به گونه ای که در بررسی انجام شده در شهر تهران برای بیش از نیمی از کودکانی که از مراکز درمانی دیگر به یک مرکز مسمومین با تشخیص مسمومیت با متادون ارجاع شده بودند، هیچ گونه اقدام درمانی مؤثری انجام نشده بود (۱). درمان مسمومیت با

از جمله مسمومیت های خطرناک و شایع کودکان کشورمان، مسمومیت با ترکیبات اوپیوئیدی است و در طی سال های اخیر شاهد تغییر تابلوی مسمومیت با مواد مخدر و افزایش چشمگیر مسمومیت با متادون و متأسفانه شاهد عدم برخورد مناسب با این نوع از مسمومیت

Email: boskabadih@mums.ac.ir

مؤلف مسئول: حسن بسکابادی - مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، بیمارستان قائم، بخش نوزادان

۱. استاد، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. متخصص اطفال، دانشکده علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴. استادیار، بهداشت باروری، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۷/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۶/۱۴

آزمایشگاهی ادرار، پرسشنامه پژوهشگر ساخته حاوی اطلاعات فردی کودک تکمیل شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از کودکانی که با شکایت مصرف متادون، کاهش سطح هوشیاری، علائم مسمومیت با اویوم یا تشخیص یا تشخیص احتمالی مسمومیت با متادون به بیمارستان مراجعه کرده بودند و با آزمایش ادرار، مسمومیت با متادون تأیید شده بود. افرادی که همزمان داروی دیگری مصرف کرده بودند، افرادی که اعتیاد به مواد مخدر و متادون داشتند، نوزادان شیرمادرخواری که مادر اعتیاد داشت، کودکانی که نارسایی شدید رشد یا نارسایی کلیه داشتند، از مطالعه خارج شدند. نمونه ادرار در صورت همکاری بیمار، در ظرف جمع آوری ادرار و در غیر این صورت توسط بگ ادراری جمع آوری و در آزمایشگاه با روش سنجش کیفی مورد بررسی قرار گرفت.

برای آنالیز داده‌ها از آمار توصیفی، آزمون‌های T-Test، Chi-Square، دو-پیرسون، من-ویتنی، تست دقیق فیشر استفاده شد.

یافته‌ها و بحث

نتایج آزمون Chi-square و Fishers exact test

نشان داد که علائم بالینی شامل خواب آلودگی ($P=0/695$)، برادی پنه ($P=0/098$)، افت اشباع اکسیژن ($P=0/151$)، مردمک میوتیک ($P=0/471$)، تهوع و استفراغ ($P=0/474$)، خارش ($P=0/454$) و تشنج ($P=0/949$) در دو گروه نوزادان پسر و دختر مسموم با متادون تفاوت آماری معنی داری ندارد (جدول ۱).

متادون مشابه سایر اویوئیدها، با نالوکسان است با این تفاوت که به دلیل نیمه عمر بالای این دارو بیمار باید به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت تحت نظر گرفته شود. در این بیماران باید مراقب افزایش QT باشیم. بسیاری از این بیماران دچار اختلالات الکترولیتی هستند که با اصلاح آن، QT نیز به حالت طبیعی برمی گردد. به علت حجم انتشار بالای متادون و اتصال پروتئینی بالای آن، نیازی به همودیالیز در بیماران با مسمومیت متادون نیست. اسیدی نمودن ادرار میزان کلیرانس متادون را افزایش می دهد (۲).

در بررسی شادنی و همکاران (۲۰۱۳) در تهران مشخص شد از ۱۴۲۶ بیمار بستری در بخش‌های مسمومین که دچار متادون توکسیسته بودند، تعداد ۱۰۷۲ بیمار تنها قرص یا شربت استفاده کرده بودند. اغلب مسمومیت‌های اتفاقی با شربت و در کودکان زیر ۱۲ سال بود. در مقابل، افرادی که اقدام به خوردن نمودند بیش تر از قرص استفاده کرده بودند. محققین برای کاهش مسمومیت اتفاقی با متادون توصیه به مصرف شربت‌های محافظت شده در برابر اطفال، کاهش غلظت متادون در شربت‌ها، افزودن یک ماده رنگی جهت افتراق آن از سایر نوشیدنی‌ها، افزودن طعم‌دهنده خاص و آموزش بیماران جهت نگهداری متادون در یک مکان مشخص کردند (۳). مطالعه حاضر با هدف بررسی موارد مسمومیت با متادون در کودکان بستری در بیمارستان امام رضا (ع) انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی طی سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ بر روی ۷۹ کودک با شکایت مصرف متادون یا با علائم مسمومیت با اویوم در بخش اورژانس بیمارستان امام رضا (ع) مشهد با روش نمونه‌گیری در دسترس انجام شد. پس از تأیید مسمومیت با متادون با بررسی

جدول ۱: مقایسه علائم و نشانه های بالینی مسمومیت متادون

علائم بالینی	بر حسب جنس	
	پسر (۵۶/۱۶۶۱)	دختر (۳۳/۳۳۴)
خواب آلودگی	دارد (۵۶/۱۶۶۱)	دارد (۳۳/۳۳۴)
ندارد	(۶۶/۶۷۴)	(۳۳/۳۳۴)
خارش	دارد (۶۱/۷۶۶۱)	دارد (۳۳/۳۳۴)
ندارد	(۵۳/۳۳۳۴)	(۴۶/۶۷۴)
تهوع و استفراغ	دارد (۶۰/۳۰)	دارد (۴۰/۲۰)
ندارد	(۵۱/۷۶۶۱)	(۴۸/۲۸۱۴)
تشنج	دارد (۵۶/۱۶۶۱)	دارد (۳۳/۳۳۴)
ندارد	(۵۷/۱۶۶۱)	(۳۳/۳۳۴)
مردمک میوتیک	دارد (۵۷/۱۶۶۱)	دارد (۳۳/۳۳۴)
ندارد	(۴۷/۸۶۱)	(۳۳/۳۳۴)
تعداد تنفس طبیعی	(۷۶/۹۲۱۰)	(۳۳/۳۳۴)
برادی به	(۵۳/۳۳۵)	(۴۶/۶۷۴)
اشباع اکسیژن طبیعی	(۷۰/۵۹۱۲)	(۳۳/۳۳۴)
افت اشباع اکسیژن	(۵۰/۸۸۱۶)	(۴۹/۱۲۳۸)

Fisher exact test *
Chi-square**

در مطالعه حاضر، میانگین سن مسمومیت با متادون، $5 \pm 3/25$ سال (۵۵ ماه) بود که با نتایج مطالعه فرنقی و همکاران (۲۰۱۲) مشابه بود (۱). اما نسبت به نتایج مطالعه Binchy و همکاران (۱۹۹۴) (۳۴ ماه) (۴) و Martin و همکاران (۲۰۱۱) (۲۱/۶ ماه) (۵) بالاتر بود، که می تواند ناشی از مصرف اتفاقی متادون به جای آب و یا سایر نوشیدنی ها توسط کودکان با این سن باشد.

شایع ترین تظاهرات بالینی در مطالعه حاضر به ترتیب خواب آلودگی ۹۲/۴ درصد، برادی پنه ۸۳/۵ درصد، مردمک میوتیک ۶۴/۶ درصد، تهوع و استفراغ ۶۳/۳ درصد و خارش ۴۳ درصد بود. در مطالعه Farnaghi و همکاران (۲۰۱۲)، کاهش سطح هوشیاری (۷۵ درصد)، میوز (۶۸ درصد)، استفراغ (۶۱/۳ درصد)، تضعیف تنفسی (۵۳ درصد) و آپنه (۴۰ درصد) از جمله علائم بالینی شایع بوده است (۱). با توجه به اینکه در مطالعات مختلف در موارد مسمومیت با متادون، برادی پنه به میزان قابل توجهی مشاهده شده است و از طرفی مردمک میوتیک نیز در تعداد قابل توجهی از این بیماران بروز نمی کند، لذا توصیه می شود که در معاینات بالینی مسمومین با متادون به جای توجه به وجود یا عدم

وجود میوز جهت تشخیص و درمان بیماران، به تعداد تنفس بیماران توجه بیشتری شود.

در این مطالعه بیشترین ساعت مسمومیت از ۱۲ ظهر تا ۶ عصر بود که با نتایج مطالعه Binchy و همکاران که اکثر مسمومیت ها (۹۵ درصد) در طی روز اتفاق افتاده بود، مطابقت داشت (۴).

میانگین فاصله زمانی بین مصرف متادون تا بروز علائم ۵۵/۴۷ دقیقه بود. در مطالعه Farnaghi و همکاران (۲۰۱۲) میانگین فاصله شروع علائم از زمان مصرف، ۱/۵۳ ساعت (۹۳ دقیقه) بود (۱).

میانگین فاصله زمانی بین مصرف متادون تا مراجعه به مرکز درمانی، ۱۵۳/۵ دقیقه بود. این مدت در مطالعه Binchy و همکاران ۱/۳۵ ساعت (۹۵ دقیقه) بود (۴).

در ۸۸/۱۶ درصد موارد مصرف متادون به صورت شربت و در ۱۱/۸۴ درصد موارد به صورت استفاده از قرص بوده است که مشابه مطالعه Shadnia و همکاران (۲۰۱۳)، اغلب مسمومیت های اتفاقی با شربت و در کودکان زیر ۱۲ سال رخ داده بود (۳). در ۵۹/۴۶ درصد موارد مسمومیت کودکان با متادون مصرفی والدین بود. در مطالعه Martin (۵) و Ratcliffe (۶) نیز در اغلب موارد، منشأ داروی مصرفی، اعضای خانواده بودند.

طولانی شدن QTC در ۴/۳ درصد از کودکان مشاهده شد و یک مورد آریتمی (PVC) وجود داشت. در مطالعه Farnaghi و همکاران (۲۰۱۲) نیز مهمترین یافته ECG، افزایش فاصله QT در ۲۳/۸ درصد از بیماران وجود داشت (۱).

در مطالعه حاضر، نالوکسان در ۹۱/۲ درصد از بیماران شروع شد. در مطالعه Martin و همکاران، ۴۰ درصد از بیماران نیاز به نالوکسان وریدی پیدا کردند (۵). به طور متوسط، بیماران ۳۱ ساعت و ۴۶ دقیقه در بیمارستان بستری شده بودند. روزهای بستری در مطالعه Martin، ۱ تا ۷ روز (میانگین ۲/۳ روز) بود (۵).

در یک جمع بندی کلی، تعداد ۲۵۴ مورد (۲۶ درصد) مسمومیت با متادون در طی یک سال نشان از

شامل برادی پنه، سیانوز، تهوع و استفراغ در دوز بالاتر متادون، بیش تر به وقوع می پیوندد. در بیماران مؤنث لازم است به QTC طولانی، توجه بیش تری شود. توصیه می شود که در معاینات بالینی مسمومین با متادون به جای توجه به وجود یا عدم وجود میوز جهت تشخیص و درمان بیماران، به تعداد تنفس بیماران توجه بیش تری شود.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و همکاران محترم بخش نوزادان و مامایی خانم‌ها پروینی، دادپور، موسوی، قویدل، اعلم، رضانی، تمانلو و حکیمی تشکر و قدردانی می گردد.

شیوع بالای آن است و نیاز به توجه بیش تر مسئولین وزارت بهداشت و آموزش کادر درمانی در مواجهه با مسمومیت با متادون می باشد. با توجه به اینکه در اکثر موارد، به دلیل نگهداری متادون در ظروف آب و نوشابه، بیماران متادون را اشتباهی مصرف می کردند لازم است توصیه های لازم به گروه هدف از نظر چگونگی نگهداری متادون توسط مراکز ترک اعتیاد در هر جلسه تکرار شود. توصیه می شود که در معاینات بالینی مسمومین با متادون به جای توجه به وجود یا عدم وجود میوز جهت تشخیص و درمان بیماران، به تعداد تنفس بیماران توجه بیش تری شود. از آنجائی که میزان مصرف متادون با فاصله زمانی بروز علائم ارتباط ندارد، می بایست مراجعه هر چه سریع تر به مراکز درمانی در صورت بروز علائم مسمومیت توسط مراکز درمانی ترک اعتیاد گوشزد شود. علائم مسمومیت با متادون

References

1. Farnaghi F, Jafari N, Mehregan FF. Methadone poisoning among children referred to Loghman-Hakim hospital in 2009. Pajoohandeh. 2012;16(6):299-303.(persian)
2. Andrus M. Methadone Toxicity - Utah Poison Control Center Utox Update. 2005;7(4):1-4.
3. Shadnia S, Rahimi M, Hassanian-Moghaddam H, Soltaninejad K, Noroozi A. Methadone toxicity: comparing tablet and syrup formulations during a decade in an academic poison center of Iran. Clin Toxicol . 2013;51(8):777-782.
4. Binchy J, Molyneux E, Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in Merseyside. BMJ. 1994;308(6940):1335-1336.
5. Martin T, Rocque M. Accidental and non-accidental ingestion of methadone and buprenorphine in childhood: a single center experience, 1999-2009. Curr Drug Saf. 2011;6(1):12-16.
6. Ratcliffe SG. Methadone poisoning in a child. BMJ. 1963;1(5337):1069.