

مسمومیت حاد ناشی از سوء مصرف ترامادول و علل آن در مراجعین بخش

مسمومیت بیمارستان فرشچیان همدان

عباس مرادی^۱، سیدکاظم طاهری^۲، دکتر نصراله عرفانی^۳، میلاد ثباتیانی^۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۲۰

چکیده

مسمومیت یکی از علل مهم مرگ و میر در اغلب کشورها و یک مسأله حائز اهمیت در بهداشت عمومی است و داروها یکی از شایع‌ترین علل مسمومیت هستند. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی و علت مسمومیت با ترامادول در بیماران ارجاع شده به بخش مسمومیت مرکز آموزشی درمانی فرشچیان شهر همدان انجام گرفت. در این مطالعه توصیفی - مقطعی (Cross - Sectional) به روش نمونه‌گیری آسان، کلیه بیماران مبتلا به مسمومیت حاد ناشی از ترامادول مراجعه کننده به بخش مسمومیت بیمارستان فرشچیان همدان از مهر ماه لغایت اسفند ماه سال ۱۳۹۳ شمسی از نظر خصوصیات جمعیت‌شناسی، علائم بالینی و علت مسمومیت مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها پس از گردآوری با نرم افزار SPSS16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد مجموع بیماران مورد بررسی ۹۲ نفر، میانگین سنی بیماران ۲۱/۶ سال، از نظر جنسیت ۸۹/۱ درصد مرد، ۱۰/۹ درصد زن بودند، حدود ۵۸/۷٪ مسمومیت‌ها عمدی بود. شایع‌ترین علامت بالینی کاهش هوشیاری (۸۴/۸٪) و تشنج (۵۸/۷٪) بود. میانگین دوز مصرفی ترامادول در مردان ۲۳۰۰ میلی گرم و در زنان ۲۰۰۰ میلی گرم بود (P.value= 0.59). بنابراین، نتیجه گرفته می‌شود که سوء مصرف ترامادول یکی از علل مهم مسمومیت در جوانان و نوجوانان خصوصاً مردان است که عمدتاً به صورت عمدی و به قصد خودکشی صورت می‌گیرد.

واژگان کلید: سوء مصرف، ترامادول، مسمومیت

۱-کارشناس ارشد اپیدمیولوژی گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان(نویسنده مسؤول) erfani@pnu.ac.ir

۲-استادیار گروه اخلاق و پزشکی قانونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۳-دانشیار گروه روانشناسی دانشگاه پیام نور

۴-دانشجوی دوره پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

مقدمه

مسمومیت، یکی از علل مهم مرگ و میر در اغلب کشورها و یک مسأله حائز اهمیت در بهداشت عمومی است و داروها یکی از شایع‌ترین علل مسمومیت هستند. عامل مسمومیت در مناطق مختلف کشور ایران متفاوت است. پیشرفت تکنولوژی و توسعه علوم تجربی، سبب دسترسی بیشتر و آسان‌تر به داروها و استفاده وسیع از آنها شده است (Sobhani, Shojaii-Tehrani, Nikpour, & NOROUZI, 2000)

مصرف بیش از حد ترامادول یکی از بیشترین دلایل مسمومیت دارویی در سال‌های اخیر در ایران بوده و انگیزه خودکشی، بیشترین دلیل مصرف گزارش شده است (Shadnia, Soltaninejad, Heydari, Sasanian, & Abdollahi, 2008).

ترامادول^۱ که به نام‌های تجاری ترامال، ترامد و بایومادول نیز شناخته می‌شود، نخستین بار توسط شرکت آلمانی گروننتال^۲ در دهه ۱۹۷۰ با نام تجاری ترامال^۳ ساخته شد. این دارو یک مسکن شبه تریاک است و یک نوع اپیوئید به حساب می‌آید. ترامادول یک آگونیست برای گیرنده‌های مو (μ) اپیوئید و سیستم نورآدرنرژیک و سروتونرژیک بوده و باعث افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود. این داروی مخدر سنتتیک با اثر در سیستم مرکزی جهت درمان دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌شود (Burch et al., 2007; Shadnia et al., 2008; Sobhani et al., 2000).

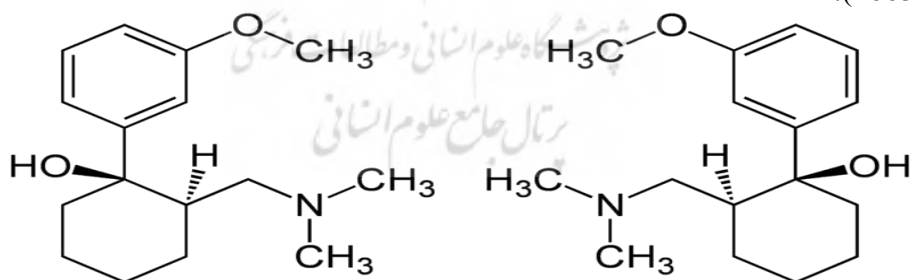
خاصیت چسبندگی ترامادول به گیرنده‌های «مو» بسیار ضعیف است. ماده متابولیزه شده او-دسمتیل‌ترامادول نسبت به عنصر مادر خاصیت چسبندگی بیشتری به گیرنده‌های مو دارد و خاصیت مخدری قوی‌تری از خود به جا می‌گذارد. خاصیت تسکین درد در ترامادول حدود ۱۰ برابر ضعیف‌تر از مرفین است. شرکت گروننتال در سال‌های بعد حق تولید ترامادول را به شرکت‌های متعددی در سراسر دنیا واگذار کرد.

1-Tramadol
2-Grünenthal
3-Tramal

ترامادول، معمولاً به شکل نمک هیدروکلراید تولید شده و به دو شکل خوراکی (بیشتر کپسول و قرص) و آمپول به بازار عرضه می‌شود. مقدار جذب و تأثیر فرم تزریقی ترامادول بسیار بیشتر از فرم خوراکی است. ترکیب ترامادول و استامینوفن نیز در بازار موجود است که البته در کشور ما عرضه نمی‌شود اما در خارج از ایران به صورت قرص، آمپول، کپسول و قطره موجود است. مصرف قطره خوراکی آن رایج‌تر است و برعکس اکثر داروهای اپیوئیدی شامل قوانین داروهای مخدر نمی‌شود و با نسخه عادی پزشک قابل تهیه است.

بسیاری از افراد معتاد به این دارو در خیابان‌ها دنبال آن نمی‌گردند. در واقع، بیشتر افراد شروع مصرف خود را با تجویز پزشک گزارش کرده‌اند، در حالی که خودسرانه مقدار مصرف را افزایش داده و بنا بر دستور پزشک، مصرفشان را متوقف نکرده‌اند. این افراد پس از دوره درمان، به دنبال راه‌های غیرقانونی برای پیدا کردن ترامادول هستند (agakhani & nikoonejad, 2015).

ترامادول انالوگ ۴ فنیل پپیریدین کدئین می‌باشد و با اثر برگیرنده مو و سیستم نورادرنژیک و سروتونرژیک عمل می‌کند (Marquardt, Alsop, & Albertson, 2005).



ترامادول با اثر برگیرنده‌های «مو» که موجب ایجاد اثرات مخدری ترامادول می‌شود (Burch et al., 2007; Loram, Mitchell, Skosana, & Fick, 2007). عوارض ترامادول مشابه دیگر داروهای شبه تریاک شامل تهوع، سرگیجه، خواب آلودگی، خشکی دهان، بیبوست، افت فشار خون، تعریق، خارش است، اما احتمال

بروز دپرسیون تنفسی که کشنده‌ترین عارضه این گروه داروهاست، با ترامادول خوراکی نسبت به مرفین کمتر است (Clarot, Gouille, Vaz, & Proust, 2003).

مصرف این دارو به علت افزایش سطح سروتونین، بیشتر از دیگر مواد اپیوئیدی ایجاد حالت تهوع می‌کند. همچنین، باعث بی‌خوابی می‌شود. مصرف بیشتر از ۴۰۰ میلی گرم ترامادول برای افراد بدون مقاومت بدنی در مقابل مواد اپیوئیدی خطرناک است.

یکی از عوارض نادر ولی خطرناک مصرف ترامادول تشنج است. تشنج معمولاً در اثر مصرف زیاد این دارو یا مصرف دارو در بیماران صرعی یا بیمارانی که دچار آسیب مغزی شده‌اند با بیمارانی که مشکلات کبدی کلیوی (دفع دارو دچار اختلال گشته و افزایش مقدار دارو در خون) دارند و یا معتادان به الکل ایجاد می‌شود. همچنین، احتمال وابستگی دارویی و بروز علائم ترک مشابه دیگر ترکیبات شبه تریاک هم وجود دارد. یکی دیگر از عوارض نادر ترامادول که معمولاً چهار تا پنج ساعت پس از مصرف آن ایجاد می‌شود، افزایش فشار خون به همراه سردرد شدید است (Spiller et al., 1997).

مسمومیت با ترامادول موجب درگیری شدید دستگاه عصبی مرکزی می‌شود و می‌تواند گیجی، تهوع، استفراغ، بی‌قراری، بی‌حسی صورت، اتاکسی، سردرد، تشنج، کاهش سطح هوشیاری و در نهایت کما ایجاد کند (Marquardt et al., 2005).

علائم جسمی ترک ترامادول احتمالاً به علت خواص ضدافسردگی این دارو (جلوگیری از بازجذب سروتونین و نورآدرنالین) شدیدتر از علائم ترک مخدرهایی مانند تریاک می‌باشد، حتی بعد از قطع مصرف کوتاه مدت ترامادول علائمی مانند بی‌خوابی، سندرم پای بی‌قرار و افسردگی بروز می‌کند. مصرف بدون وقفه آن در طولانی مدت باعث ایجاد مقاومت بدنی نسبت به مواد اپیوئیدی شده و دوز مصرف آن باید افزایش یابد تا اثری مشابه مقدار مصرف اولیه را ایجاد کند، مدتی بعد از قطع مصرف

دارو مقاومت بدنی نسبت به ترامادول و دیگر مواد اپیوئیدی به حالت اولیه بر می‌گردد.

با توجه به اینکه مکانیسم کنترل درد در ترامادول مشابه مورفین است. مصرف مداوم آن منجر به وابستگی فیزیکی و روانی مشابه اعتیاد به مواد مخدر می‌شود و درمان آن کاملاً مشابه با درمان سوء مصرف مواد مخدری چون تریاک، کراک و هروئین است (Shamsi et al., 2005).

به دلیل عوارض نامطلوب، این دارو معمولاً برای درمان و مصرف طولانی مدت توصیه نمی‌شود. اثرات سوء مصرف درازمدت ترامادول بسیار متنوع و شدید هستند که از میان آن‌ها می‌توان به اثرات زیر اشاره کرد:

تحمل و عادت کردن به دارو: از آنجایی که ترامادول با تأثیر بر مغز و عملکرد عصبی تاثیرات خود را می‌گذارد، خطر عادت کردن و تحمل بدن نسبت به این دارو بسیار بالا است. در واقع، وقتی بدن به حضور ترامادول عادت می‌کند، برای رسیدن به تاثیرات اولیه سرکوب درد و سایر تاثیرات مطلوب آن، فرد نیاز دارد مقدار داروی مصرفی را بالا و بالاتر ببرد (Gholami, Shalviri, Zarbakhsh, Daryabari, & Yousefian, 2007).

وابستگی: همراه با تحمل دارو، خیلی از افراد در اثر مصرف بلند مدت ترامادول به آن عادت کرده و در واقع به آن وابسته می‌شوند. در این زمان است که از تاثیرات درمانی دارو خبری نیست و در حقیقت بدن فرد ترامادول را به عنوان ماده ضروری و اصلی برای عملکرد طبیعی بدن می‌شناسد. در این هنگام، توقف مصرف و یا حتی کاهش مقدار مصرف دارو، فرد را به شدت ضعیف و بیمار می‌کند (Gholami et al., 2007).

با توجه به افزایش سوء مصرف ترامادول خصوصاً در معتادان و پیامدهای ناگوار ناشی از بروز مسمومیت با ترامادول، این مطالعه به منظور تعیین فراوانی سوء مصرف و

علت و عوامل جمعیت شناختی مرتبط با مسمومیت با ترامادول در بیماران بستری در بخش مسمومیت بیمارستان فرشچیان همدان انجام شد.

روش اجرا

این مطالعه به صورت توصیفی، تحلیلی و به شیوه نمونه‌گیری آسان، بر روی بیماران بستری در بخش مسمومیت بیمارستان فرشچیان همدان در سال ۱۳۹۳ که علت بستری آن‌ها مسمومیت با ترامادول بود، صورت گرفت. داده‌های گردآوری شده شامل متغیرهای جمعیت‌شناسی بیماران، نوع مسمومیت (عمدی یا غیر عمدی)، مقدار کلی دوز مصرفی دارو، علائم بالینی ناشی از مسمومیت به خصوص تشنج و کاهش سطح هوشیاری بود، که در چک لیست طراحی شده متناسب با اهداف پژوهش ثبت گردیدند و با نرم افزار آماری SPSS16 تجزیه و تحلیل شد.

جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون آماری کای دو و مقایسه میانگین در دو نمونه مستقل از آزمون آمای t مستقل و داده‌های غیرنرمال از آزمون من-ویتنی استفاده شد. سایر متغیرها نیز به صورت شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و یا با نمایش جدول و نمودار خلاصه‌بندی شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

مجموع بیماران مورد بررسی در این مطالعه ۹۲ نفر بودند که، با علائم مسمومیت حاد ناشی از ترامادول به بخش مسمومیت بیمارستان فرشچیان همدان مراجعه نمودند. میانگین سنی مسمومین با ترامادول $21/6 \pm 5/3$ حداقل ۱۳ ساله و حداکثر ۴۰ سال بود (نمودار شماره ۱) از نظر جنسیت ۸۹/۱ درصد مرد و ۱۰/۹ درصد زن بودند (جدول شماره ۱).

در خصوص علت بروز مسمومیت، حدود ۵۸/۷٪ مسمومیت‌ها عمدی، ۳۹/۱٪ غیر عمدی ۳۹/۱٪ و در ۲/۲٪ موارد نیز نامعلوم بود (جدول شماره ۲). در این مطالعه

بین دو جنس زن و مرد از نظر عمدی و غیر عمدی بودن مسمومیت اختلاف آماری معنی دار مشاهده نشد (P.value= 0.21).

از نظر علائم بالینی تعداد ۴۰ نفر (۴۳/۵٪) دارای علائم تشنج و ۷۸ نفر (۸۴/۸٪) دچار کاهش هوشیاری شدند (جدول شماره ۳). میانگین (انحراف معیار) نمره GCS بیماران ۱۱/۵۷ (۱/۹۹) حداقل ۶ حداکثر ۱۳ بود. میانگین (انحراف معیار) GCS در مردان و زنان به ترتیب ۱۱/۵۵۵۴ (۲/۰۳) و ۱۱/۷۵ (۱/۷۵) بود (P=0.790).

میانگین دوز مصرفی ترامادول در مردان 1715 ± 2300 و در زنان 1333 ± 2000 میلی گرم بود. متوسط دوز مصرفی ترامادول در مردان بیشتر از زنان بود؛ اما بین جنس زن و مرد با دوز ترامادول مصرفی تفاوت آماری معنی دار مشاهده نشد (P.value= 0.59).

بحث

ترامادول یکی از آلکالوئیدهای مواد مخدر، دارای خاصیت ضد درد مرکزی است که بر اساس ساختار مولکولی مواد مخدر و به صورت صنعتی تولید می شود. این دارو آرام بخش بوده و اثرات تسکینی آن شبیه مواد مخدر است. بیشتر مسمومیت های ناشی از ترامادول به صورت عمدی و با دوز بالا اتفاق می افتد. تشنج کشنده یکی از مهم ترین اثرات مسمومیت با ترامادول است (Ghazimirsaeid et al., 2014).

متأسفانه، بیشتر مسمومیت های ناشی از سوء مصرف ترامادول در سن جوانی و نوجوانی بروز می کند. شایع ترین سن مسمومیت با ترامادول بین ۱۵ تا ۳۰ سال است (Rahmani, Jamshidi, & Bayat, 2016). در مطالعه حاضر، میانگین سنی بیماران مسموم شده با ترامادول ۲۱/۶ سال و بیشترین فراوانی در گروه سنی ۱۵ تا ۱۹ بود.

در مطالعه احمدی و همکاران (Ahmadi, Hosseini, & Rezaei, 2011) بر روی ۵۴۶ بیمار مسموم با ترامادول، مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

کرمانشاه در سال ۱۳۸۷ میانگین سنی بیماران ۲۲/۵ سال، شایع‌ترین گروه سنی ۲۱ تا ۳۰ و سپس ۱۲ تا ۲۰ سال گزارش شده بود.

در مطالعه ایزدی و همکاران (Eisadi, Sabzghabae, Safdari, & Yaraghi, 2011) در خصوص علائم بالینی، طول مدت بستری و پیامد مسمومیت با ترامادول در مراجعین بیمارستان نور و علی اصغر اصفهان میانگین سنی ۲۴ سال، شایع‌ترین گروه سنی ۱۸ تا ۲۷ سال بود.

در بررسی انجام شده توسط فرزانه و همکاران (Farzaneh et al., 2012) در مورد علل مسمومیت حاد بالغین بستری شده در بیمارستان امام خمینی شهر اردبیل از ابتدای سال ۱۳۸۴ لغایت پایان سال ۱۳۸۷ بیشترین فراوانی در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال گزارش گردید. در مطالعه‌ای که توسط آقاخانی و همکاران (agakhani & nikoonejad, 2015) در خصوص بررسی اپیدمیولوژی مسمومیت با ترامادول در سلال ۱۳۹۰ از مجموع ۲۹۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی شایع‌ترین سن گروه سنی ۱۸ تا ۲۸ سال ذکر گردیده است (Anglin MD, the, Drugs, & 137-41). یافته‌های ما با مطالعات فوق از نظر سن مطابقت داشت. در مطالعه حاضر، از نظر جنسیتی درصد فراوانی بروز مسمومیت با ترامادول در مردان حدود هشت برابر بیشتر زنان بود (۸۹/۱ درصد مرد در مقابل ۱۰/۹ درصد زن). جنسیت مرد، در مطالعه احمدی و همکاران، ۷۵/۶ درصد، در مطالعه ایزدی و همکاران ۷۶/۶ درصد، فرزانه و همکاران ۵۶ درصد و در مطالعه آقاخانی و همکاران ۹۱ درصد بود.

یافته‌های این تحقیق از نظر توزیع فراوانی بیماری بر حسب جنس با نتایج مطالعه فرزانه و همکاران همخوانی داشت. اما کم‌تر از یافته‌های احمدی، ایزدی و آقاخانی و همکاران بود. اگرچه در همه مطالعات نسبت مسمومیت با ترامادول در مردان بیشتر از زنان بود.

در خصوص علت مسمومیت در این مطالعه ۵۸/۷٪ مسمومیت‌ها عمدی، ۳۹/۱٪ غیرعمدی و در ۲/۲٪ موارد نیز نامعلوم بود. در این مطالعه، بین جنس زن و مرد از نظر عمدی و غیرعمدی بودن مسمومیت اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده نشد. در مطالعه احمدی و همکاران در کرمانشاه ۹۸/۷ درصد علت مسمومیت با ترامادول اقدام به خودکشی، در بررسی انجام شده توسط فرزانه و همکاران ۵۶ درصد و در مطالعه مارکواردت^۱ و همکاران (Marquardt et al, 2005) در کشور آمریکا بر روی ۱۹۰ بیمار در رابطه با مسمومیت با ترامادول بیشترین علت مسمومیت در آنها تمایل به خودکشی گزارش شده است.

یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص درصد افرادی که به قصد خودکشی اقدام به مصرف ترامادول کرده بودند، از مطالعه کرمانشاه کمتر و مشابه مطالعه فرزانه و همکاران است. در مطالعه حاضر، از نظر علائم بالینی شایع‌ترین علامت کاهش هوشیاری و سپس تشنج بود و بین کاهش هوشیاری با دوز ترامادول مصرفی و بین نمره GCS با جنسیت بیماران ارتباط آماری معنی‌دار مشاهده نشد. در مطالعه مارکواردت و همکاران، دپرسیون سیستم عصبی و تهوع و استفراغ شایع‌ترین علامت بالینی، در مطالعه احمدی و همکاران ۴۰ درصد بیماران دارای نشانه بالینی تشنج، در مطالعه ایزدی و همکاران شایع‌ترین علامت بالینی کاهش هوشیاری (۲۵ درصد)، در مطالعه آقاخانی و همکاران شایع‌ترین علامت بالینی بیماران تشنج (۳۸/۱٪) گزارش گردید. در مطالعه حاضر، میانگین دوز مصرفی ترامادول در مردان ۲۳۰۰ و در زنان ۲۰۰۰ میلی‌گرم بود. گرچه میانگین دوز مصرفی ترامادول در مردان بیشتر از زنان بود، اما از این نظر بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد. در تحقیق احمدی و همکاران، میانگین دوز مصرفی ترامادول ۱۰۰۰ میلی‌گرم گزارش شده و بین دو

جنس زن و مرد از نظر دوز مصرفی و علامت بالینی تشنج ارتباط آماری معنی دار مشاهده نشد.

در مطالعه ایزدی، میانگین دوز ترامادول مصرفی ۲۰۰۶ میلی گرم، در این مطالعه بین دوز داروی مصرفی و تشنج ارتباط آماری معنی دار مشاهده شد، اما بین جنس بیماران و علائم بالینی ارتباط آماری معنی دار مشاهده نشد.

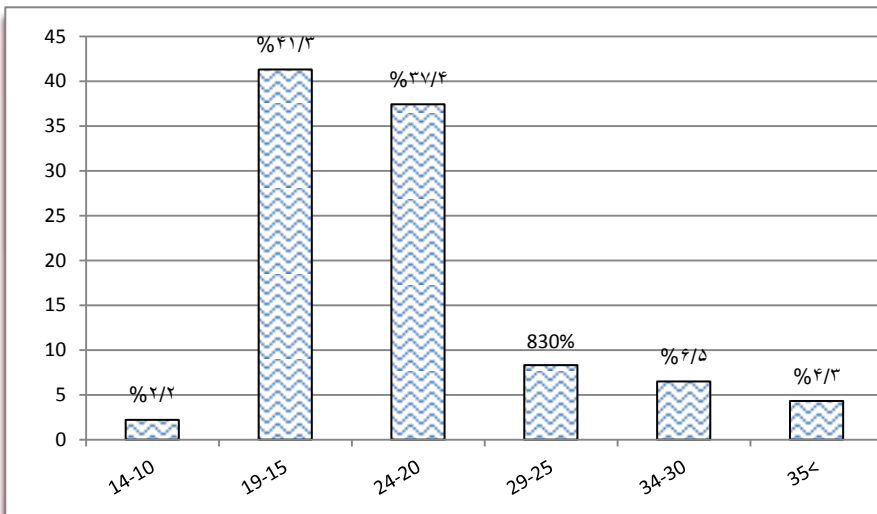
میانگین دوز مصرفی ترامادول در مطالعه حاضر تا حدودی، بیشتر از مطالعات احمدی و همکاران و ایزدی و همکاران بود. از نظر اختلاف میانگین دوز مصرفی ترامادول در دو جنس مرد و زن، یافته‌های ما با مطالعات فوق همخوانی داشت. اما در مطالعه ما بین تشنج با دوز مصرفی ترامادول تفاوت معنی دار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

سوء مصرف ترامادول یکی از علل مهم مسمومیت در جوانان و نوجوانان خصوصاً مردان است که عمدتاً به قصد خودکشی مبادرت با مصرف ترامادول می‌نمایند. آگاه‌سازی خانواده‌ها، جوانان و نوجوانان از پیامدهای سوء مصرف ترامادول، محدودیت دسترسی به ترامادول و دقت در تحویل دارو توسط داروخانه‌ها با نسخه پزشک می‌تواند در پیشگیری و کاهش مسمومیت ناشی از ترامادول موثر باشد.

جداول و شکل‌ها

نمودار شماره ۱: درصد فراوانی گروه سنی (سال) بیماران مورد مطالعه



جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به مسمومیت حاد ناشی از ترامادول بر حسب جنس

جنس	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی	χ^2	p.value
مرد	۸۲	۸۹/۱		
زن	۱۰	۱۰/۹	۵۶/۳۴	۰/۰۰۰
جمع	۹۲	۱۰۰		

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مطلق جنس و علت مسمومیت در بیماران مورد مطالعه

جنس	عمدی	غیر عمدی	نامعلوم	χ^2	p.value
مرد	۵۰	۳۰	۲		
زن	۴	۶	۰	۲/۱	۰/۳
جمع	۵۴	۳۶	۲		

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
 رتال جامع علوم انسانی

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی علائم بالینی در بیماران تحت مطالعه

فراوانی		وضعیت	علائم بالینی
فراوانی نسبی	فراوانی مطلق		
۴۳/۵	۴۰	بلی	تشنج
۵۶/۵	۵۲	خیر	
۸۴/۸	۷۸	بلی	کاهش هوشیاری
۱۵/۲	۱۴	خیر	

منابع:

- Agakhani, n., & nikoonejad, a. (2015). Epidemiology of tramadol poisoning in Urmia. *Journal of Urmia Nursing And Midwifery Faculty*, 12(12), 1081-1087 .
- Ahmadi, H., Hosseini, J., & Rezaei, M. (2011). Epidemiology of tramadol overdose in Imam Khomeini hospital, Kermanshah, Iran (2008). *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*, 15(1): 72-77.
- Anglin MD, B. C., Perrochet B, Stamper E., the, D.-N. S. H. o., Drugs, m. p. J. P., & 137-41 .
- Burch, F., Fishman, R., Messina, N., Corser, B., Radulescu, F., Sarbu, A., . . . Rodrigues, J. (2007). A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and Symptom Management*, 34(3), 328-338 .
- Clarot, F ,Goulle, J., Vaz, E., & Proust, B. (2003). Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic science international*, 134(1), 57-61 .
- Eisadi, N., Sabzghabae, A., Safdari, A., & Yaraghi, A. (2011). Clinical Signs, Hospitalization Duration and Outcome of Tramadol Intoxication. *Journal of Isfahan Medical School*, 28(117):1-7.
- Farzaneh, E., Amani, F., Sadeghiyeh, S., Sayad Rezaeei, E., Mirzarahimi, M., Mostafazadeh, B., & Ghorbanzadeh, A. (2012). Acute poisoning in

- adults admitted in Ardabil imam Khomeini hospital. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 12(5), 95-102 .
- Ghazimirsaeid, S., Khakzad, M., Dinpanah, H., Amani, N., Rahimi, M., & Manuchehri, A. (2014). Tramadol, Seizure Caused by an Overdose and Acute Renal Failure: A Case Report. *World Applied Sciences Journal*, 32(7), 1204-1208 .
- Gholami, K., Shalviri, G., Zarbakhsh, A., Daryabari, N., & Yousefian, S. (2007). New guideline for tramadol usage following adverse drug reactions reported to the Iranian Pharmacovigilance Center. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(2), 229-237 .
- Loram, L. C., Mitchell, D., Skosana, M., & Fick, L. G. (2007). Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacological research*, 56(1), 80-85 .
- Marquardt, K. A., Alsop, J. A., & Albertson, T. E. (2005). Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(6), 1039-1044 .
- Rahmani, A. H., Jamshidi, F & , Bayat, N. (2016). Tramadol Poisoning and Prevalence of Common Side Effect. *Int J Pharma Res Health Sci*, 4(5), 1429-1432 .
- Shadnia, S., Soltaninejad, K., Heydari, K., Sasanian, G., & Abdollahi, M. (2008). Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Human & experimental toxicology*, 27(3), 201-205 .
- Shamsi, M. M., Nakhaei, N., SHOJAEI, B. M., Mazhari, S., Sharifi, S., & SHARIFI, F. (2005). Knowledge of Kerman general practitioners about tramadol in 2004 .
- Sobhani, A., Shojaii-Tehrani, H., Nikpour, E., & NOROUZI, R. N. (2000). Drug and chemical poisoning in northern Iran .
- Spiller, H. A., Gorman, S. E., Villalobos, D., Benson, B. E., Ruskosky, D. R., Stancavage, M. M., & Anderson, D. L. (1997). Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 35(4), 361-364 .