

Original Article

Common complications of tramadol intoxication

Bahman Rashidi Bonab¹, Hassan Hassanian Mogaddam², Behnam Behnoosh¹, Hossein Alikhah^{3*}

¹Forensic Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Forensic Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Emergency Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

E-mail: Alikhah@tbzmed.ac.ir

Received: 25 June 2016 Accepted: 18 December 2016 First Published online: 10 April 2017

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 June;39(2):40-45

Abstract

Background: Tramadol is an analgesic medication. High prevalence of tramadol abuse has been frequently reported. This study was aimed to evaluate the common and serious complications and death cases due to tramadol intoxication.

Methods: A cross-sectional study was performed on 420 patients hospitalized in poisoning ward of Tehran Loghman Hospital for four months period. Patient's characteristics and medical complications were recorded during hospitalization and subsequent visits.

Results: Convulsion (31.3%) and apnea (6.2%) were the most serious side effects in patients using with tramadol intoxication. The incidence of apnea was correlated with the drug doses ($P < 0.05$). However, the incidence of other complications was not significantly related with the drug dose.

Conclusions: The high prevalence of tramadol abuse, and its high and dangerous complications in our country that requires careful vigilance of physicians and pharmacists in prescribing and selling tramadol, and families' awareness about the arbitrary use of his youth.

Keywords: Convulsion, Drug poisoning, Overdose, Tramadol

How to cite this article: Rashidi Bonab B, Hassanian Mogaddam H, Behnoosh B, Alikhah H. [Common complications of tramadol intoxication]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 June; 39(2):40-45. Persian.

مقاله پژوهشی

عوارض شایع ناشی از مسمومیت با ترامادول

بهمن رشیدی بناب^۱، حسین حسینیان مقدم^۲، بهنام بهنوش^۱، حسین علیخواه^{۳*}

^۱ گروه پزشکی قانونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ گروه پزشکی قانونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۳ گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
* نویسنده رابط؛ ایمیل: Alikhah@tbzmed.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۵/۴/۵ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۲۸ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۱/۲۱
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، خرداد و تیر ۱۳۹۶؛ ۳۹(۲): ۴۰-۴۵

چکیده

زمینه: ترامادول دارویی است مسکن که در سالهای اخیر مورد سوء مصرف قرار گرفته است. این مطالعه با هدف بررسی عوارض شایع و خطرناک و موارد مرگ ناشی از مسمومیت با ترامادول انجام شد.
روش کار: تعداد ۴۲۰ بیمار بستری در بخش مسمومیت بیمارستان لقمان تهران طی چهار ماه بصورت مقطعی مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات بیماران و عوارض ناشی از دارو حین بستری و ویژگیهای بعدی ثبت شدند.
یافته‌ها: تشنج در ۳۱/۳ درصد افراد دچار مسمومیت با ترامادول و آپنه در ۲/۶ درصد جزو خطرناکترین عوارض در بیماران بستری با تشخیص مسمومیت با ترامادول بودند. بروز آپنه با افزایش دوز مصرف دارو رابطه مستقیم داشت. بروز بقیه عوارض ناشی از مسمومیت با افزایش دوز مصرفی، افزایش می‌یافت اما این افزایش دوز مصرفی معنی‌دار نبودند.
نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشانگر شیوع زیاد سوء مصرف ترامادول و همچنین شیوع زیاد عوارض و خطرناک ناشی از آن در کشور ماست که نیازمند دقت همکاران پزشکی و داروساز در تجویز و فروش ترامادول و هوشیاری خانواده‌ها در مورد مصرف خودسرانه جوانان خود می‌باشد.
کلید واژه‌ها: تشنج، مسمومیت دارویی، مصرف بیش از حد، ترامادول

نحوه استناد به این مقاله: رشیدی بناب ب، حسینیان مقدم ح، بهنوش ب، علیخواه ح. عوارض شایع ناشی از مسمومیت با ترامادول. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۲): ۴۰-۴۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

ترامادول دارویی صنعتی و مشتق از کدئین (آنالوگ ۴-فنیل پیریدین کدئین) است که کاربرد آنالژزیک با دو مکانیسم مختلف دارویی دارد (۱و۲). یکی اثرات ضعیف آگونیستی روی گیرنده های μ و دیگری مهار برداشت مجدد گیرنده های نوروترنسمیتر (سروتونین و نوراپی نفرین). این دارو در سال های اخیر به عنوان داروی مسکن به طور وسیع کاربرد داشته و برای دردهای عضلانی و درد شکم و دردهای زایمانی کاربرد وسیع پیدا کرده است (۴-۱) ترامادول به صورت تزریقی و خوراکی در ایران بکار می رود که در دوزهای درمانی ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم بعنوان ضد درد تجویز می شود. ترامادول در دوزهای ۵۰۰ تا میلی گرم باعث افزایش موارد تشنج و دپرسیون تنفسی و کما می شود و با دوز ۳ تا ۵ گرم باعث مرگ می شود (۷-۴).

تشنج بعنوان یکی از عوارض مهم اوردوز ترامادول می باشد که اکثراً در شش ساعت اول مصرف دارو رخ می دهد (۱و۶). این عارضه در کسانی که سابقه ضربه به سر، سابقه خانوادگی، عفونت، بدخیمی دستگاه عصبی مرکزی، مصرف همزمان داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، مهارکننده های بازجذب مجدد سروتونین، و آنتی سایکوتیکها یا سابقه سکنه مغزی را دارند و همچنین در افراد الکلی شایعتر است (۱۰-۵و۸).

در یک مطالعه بر روی ۵۷ بیمار ۱۶ تا ۴۳ ساله که ترامادول مصرفی آنها بین ۲۵۰ تا ۲۵۰۰ میلی گرم بود ۳۱ نفر (۵/۴ درصد) دچار تشنج شدند که ۸۴ درصد تشنجهای در ۲۴ ساعت اول بود و فقط ۱۶ درصد تشنجهای بعد از ۲۴ ساعت رخ داد. تشنج در افراد جوانتر که مدت طولانی ترامادول مصرف می کردند شایع تر بود (۷).

ترامادول با تاثیر بر گیرنده های μ در ساقه مغز باعث کاهش حساسیت نسبت به CO_2 تنفسی می شود ولی باعث کاهش واکنش نسبت به ونتیلاسیون هایپوکسیک نمی شود. ترامادول در دوزهای درمانی باعث دپرسیون تنفسی نمی شود (۸).

ترامادول جذب سریعی دارد و پیک سرمی آن بعد از مصرف خوراکی دو ساعت می باشد (۹). همچنین ترامادول از سد خونی- مغزی و جفت عبور می کند و به مقدار کم در داخل شیر ترشح می گردد (۹). دیالیز تاثیر چندانی بر کاهش غلظت خونی ترامادول ندارد. در یک مطالعه میزان ترامادول و متابولیت فعال برداشت شده آن طی ۴ ساعت دیالیز کمتر از ۷ درصد دوز تجویز شده بود (۱۱).

طبق بررسی های انجام شده، مصرف ترامادول خطر تشنج را در افراد با سابقه تشنج ایدیوپاتیک افزایش نمی دهد (۱۲).

در اوردوز ترامادول لتارژی ۳۰ درصد، تهوع ۱۴ درصد، تاکیکاردی ۱۳ درصد، آژیتاسیون ۱۰ درصد، و تشنج ۵ درصد گزارش شده است (۱۵-۵و۱۳).

با توجه به افزایش مصرف این دارو در جامعه ما و مواجهه های زیادی که اخیراً در بخشهای مسمومیت بیمارستانها وجود داشته است و موارد متعدد تشنج و دپرسیون تنفسی که جزو عوارض خطرناک و مهم این داروست و در بیماران دیده می شود ما را بر آن داشت تا علاوه بر بررسی شیوع عوارض مصرف این دارو در دوزهای مختلف، اثرات مصرف داروهای همزمان دیگر در افزایش یا کاهش عوارض مورد بررسی قرار گیرد. ضرورت تحت نظر گرفتن این بیماران به مدت معین و بدست آوردن مدت زمان مناسب جهت بستری این بیماران در این طرح مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی (cross sectional) و در بیماران مراجعه کننده به بخش مسمومیت بیمارستان لقمان و در طی ۴ ماه از اول اردیبهشت ۱۳۸۶ تا اول شهریور ماه همان سال انجام شده است. در این مطالعه که شامل ۴۲۰ نفر شد افرادی که با شکایت مسمومیت با قرص ترامادول به اورژانس مسمومین مراجعه کرده بودند ثبت نام شدند. از همه شرکت کنندگان رضایت آگاهانه اخذ شد و به همه آنان در مورد محرمانه ماندن اطلاعات شخصی بیمار اطمینان داده شد. همچنین افرادی که قرص های مختلف را به هر دلیل (خودکشی، تصادفی، درمانی و ...) مصرف کرده بودند در صورتی مورد مصاحبه و تکمیل پرسشنامه قرار می گرفتند که ترامادول مصرفی در آنها نسبت به قرص های دیگر بیشتر باشد. حداقل دوز مصرفی ترامادول در این مطالعه ۴۰۰ میلی- گرم بود و افراد بعد از بستری شدن در بخش دوباره توسط پرسشگر مورد مصاحبه قرار گرفته و فرمی که از قبل تهیه شده بود برای هر بیمار بستری تکمیل می شد. در این فرم ۳۱ مورد یا پرسش در نظر گرفته شده بود و اطلاعات هر بیمار بر اساس فرم و نام و نام خانوادگی هر بیمار تکمیل می شد. در مواردی نیز از اطلاعات موجود در پرونده بیمار که حین ورود بیمار تکمیل شده بود کمک گرفته می شد. مثلاً در موارد تجویز نالوکسان یا مواردی که بیمار حین ورود کاهش سطح هوشیاری شدید یا تشنج داشته و به خاطر نمی آورد یا در مواردی که مصرف قرص ها توسط همراهان وی در اورژانس ثبت شده بود و بیمار اسم داروهای مصرفی را نمی دانست. افرادی که مایل به شرکت یا ادامه مطالعه نبودند یا دچار

ولی ارتباط حاصله بین میزان دوز مصرفی دارو و عوارض رخ داده معنی دار نبود ($P > 0.05$).

جدول ۱: توزیع فراوانی عوارض برحسب میزان دوز دارو

سرگیجه	تهوع	تشنج
۶۲	۵۰	۳۵
۷۲ تا ۱/۹ گرم	۵۴	۳۹
بیشتر از ۱/۹ گرم	۱۱۹	۸۹
	۵۶	

از بین ۱۳۰ مورد تشنج رخ داده در این بیماران ۱۲۷ مورد در ۶ ساعت اول (حدود ۹۸ درصد) و تنها سه مورد بعد از ۶ ساعت رخ داده بود و دیرترین زمان وقوع تشنج ۱۰ ساعت بعد از مصرف بوده است. از بین ۴۲۰ بیمار ۵۴ نفر قبلاً سابقه تشنج داشتند که از ۵۴ نفر ۱۹ مورد به دنبال مسمومیت دچار تشنج شده بودند که حدود ۳۵ درصد آنها را شامل می‌شد و با توجه به بروز ۳۱ درصد تشنج در جمعیت عمومی مورد مطالعه کسانی که سابقه قبلی تشنج داشتند بیشتر دچار تشنج شده بودند ولی با این حال ارتباط بین آنها با تست χ^2 -square معنی دار نبود ($P=1$). همچنین، ۱۵ درصد افراد (۶۱ نفر) سابقه خانوادگی تشنج را ذکر می‌کردند که از این بین ۲۵ نفر (۴۱ درصد) دچار تشنج شده بودند که با وجود افزایش تشنج در افرادی که سابقه خانوادگی تشنج داشتند ارتباط آنها معنی دار نبود ($P > 0.05$). همچنین از کسانی که همراه با ترامادول بنزویازپین نیز مصرف کرده بودند (۶۳ نفر) تنها ۵ (۷/۹ درصد) دچار تشنج شده بودند.

همچنین تمام موارد ثبت شده تشنج قبل از بستری در بخش اتفاق افتاده بودند و هیچ کدام بعد از بستری در بخش دچار تشنج نشدند.

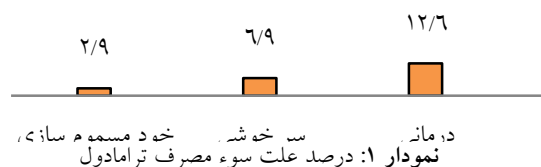
همچنین ۱۱ نفر بعد از ورود با ترامادول دچار آپنه و ارست تنفسی شده بودند که ۲/۶ درصد بیماران را شامل می‌شد. از ۱۱ نفری که دچاره آپنه شده بودند ۳ نفر زن (۲۷/۲ درصد) و ۸ نفر مرد (۷۲/۸ درصد) بودند. کسانی که قبلاً ترامادول مصرف می‌کردند دچار عوارض کمتری بودند ولی این ارتباط معنی دار نبود ($P > 0.05$). همچنین با وجود آنکه با افزایش میزان دوز مصرفی ترامادول عوارض حاصل از آن افزایش می‌یافت این افزایش نیز معنی دار نبود ($P > 0.05$).

همچنین با افزایش دوز مصرفی دارو میزان آپنه ناشی از مصرف نیز افزایش یافته بود و ارتباط بین این دو معنی دار بود ($P < 0.05$). بین جنس و میزان آپنه رابطه معنی داری برقرار نبود. درحالی که میانگین مدت بستری در بیماران ۱/۱۵ ساعت بود، مدت متوسط بستری در افراد دچار آپنه ۳۵/۹ ساعت و در افراد تشنج کرده ۱۵/۷ ساعت بود که تفاوت معنی داری با افراد تشنج نکرده نداشت.

بیماریهای همزمان بودند یا داروهای متعدد با دوز و اسامی نامعلوم مصرف کرده بودند از مطالعه حذف شدند. در مرگ-های ثبت شده توسط ترامادول پرونده‌های مورد نظر بررسی و مطالعه شده و بعداً با مطالعه پرونده‌های اتوپسی آنها در پزشکی قانونی و تطابق جواب سم شناسی تعداد دقیق مرگ و میر در طی مطالعه بدست آمد. روائی پرسشنامه از طریق روائی محتوا و پایائی به روش آلفای کرونباخ ۰/۸۵ تعیین گردید. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید. تست آماری χ^2 -square مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۴۲۰ بیمار مورد مطالعه ۳۰۳ نفر (۷۲ درصد) مرد و ۱۱۷ نفر (۲۸ درصد) زن بودند. بیشتر افراد در سنین جوانی بودند و میانگین سن آنها ۲۲ سال بود. انگیزه و علت مسمومیت در افراد مختلف متفاوت بود که در نمودار زیر ترسیم شده است.



بررسی آماری نشان می‌دهد که بین سه عارضه اصلی مسمومیت با ترامادول (سرگیجه، تهوع و تشنج) و جنس افراد رابطه معنی دار وجود دارد و عوارض بروز کرده مثل سرگیجه و تهوع در خانم‌ها بیشتر از آقایان می‌باشد. در حالیکه میزان تشنج در آقایان بیشتر از خانمها می‌باشد. بین عوارض ایجاد شده با گروه‌های سنی ارتباط معنی داری وجود نداشت. شایع-ترین عوارض بروز کرده به دنبال مسمومیت با ترامادول شامل: سرگیجه ۶۰ درصد، تهوع ۴۶ درصد، تشنج ۳۱ درصد، خواب آلودگی ۲۰ درصد، خشکی مخاطات ۴/۷ درصد، آپنه وارست تنفسی ۲/۶ درصد و ضعف و بی حالی در ۱/۶ درصد بود. از ۲۵۳ بیمار دچار سرگیجه، ۶۲ نفر با مصرف کمتر از یک گرم و ۷۲ نفر با مصرف ۱-۱/۹ گرم و ۱۱۹ نفر نیز با مصرف بیشتر از دو گرم ترامادول دچار سرگیجه شده بودند که این نسبت در مورد تهوع نیز تا حدی صدق می‌کرد

با مسمومیت ترامادول بود (۱۲ و ۵). مصرف همزمان ترامادول و بنزودیازپین باعث کاهش تشنج در اوردوز ترامادول می‌شود.

این مطالعه نشان داد که عوارض حاصله به دنبال اور دوز ترامادول در کشور ما در مقایسه با مقالات خارجی موجود بیشتر می‌باشد. عوارض ذکر شده در بیشتر مطالعات در دوزهای درمانی بوده که ارزش مقایسه‌ای ندارد. طی این مطالعه از ۴۲۰ مورد، ۲۵۳ مورد (۶۰ درصد) دچار سرگیجه، ۴۶ درصد دچار تهوع ۳۱ درصد دچار تشنج و ۲۰ درصد دچار خواب آلودگی شده بودند. عوارض ایجاد شده با افزایش دوز مصرفی بیشتر شده است.

آپنه جزو خطرناک‌ترین عوارض ناشی اوردوز ترامادول است (۱۷). در طی این مطالعه ۱۱ نفر (۲/۶ درصد) از افراد دچار آپنه شده بودند که همه آنها مصرف بالای ۱ گرم ترامادول را ذکر می‌کردند. (دو نفر مصرف ۲-۱ گرم و ۹ نفر نیز بالای ۲ گرم مصرف ترامادول داشتند). ارتباط بین دوز مصرف و بروز آپنه با تست χ^2 معنی‌دار بود ($P=0/02$). به هر حال وجود سابقه قبلی تشنج یا سابقه خانوادگی تشنج باید احتیاط ما را در تجویز ترامادول و یا بستری این بیماران به خاطر خطر تشنج بیشتر نماید. زمان وقوع تشنج با مقالاتی که اکثر تشنجات بروز کرده به دنبال مصرف ترامادول را در ۶ ساعت اول ذکر می‌کند، مطابقت دارد و تصمیم‌گیری در مورد بستری بیماران را که شک به وقوع تشنج در مراجعات دیر هنگام آنها داریم راحت‌تر می‌سازد. با توجه به گذرا بودن تشنجات بیماران و بروز در ساعات اولیه و عدم تکرار آن بعد از بستری، مدت بستری این بیماران با بیماران تشنج نکرده فرق چندانی نداشت.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشانگر شیوع زیاد سوءمصرف ترامادول و همچنین عوارض و خطرناک ناشی از آن در کشور ماست که نیازمند دقت همکاران پزشک و داروساز در تجویز و فروش ترامادول و هوشیاری خانواده‌ها در مورد مصرف خودسرانه جوانان خود می‌باشد.

قدردانی

از پرسنل محترم اورژانس مسمومیت و کادر پرستاری بخش مسمومیت بیمارستان لقمان و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و خانم قربانی که در انجام این مطالعه همکاری شایسته‌ای داشتند کمال تشکر را داریم.

در طی بررسی ۴ ماهه در بیمارستان لقمان ۶ مورد مرگ با تشخیص اولیه مسمومیت با ترامادول ثبت شده بود که تنها در ۲ مورد از آنها بعد از کالبد شکافی نیز جواب سم شناسی مثبت بود. هر دو مورد در حالت کما مراجعه کرده بودند و مرگ آنها طی ۱۲ ساعت بستری در بیمارستان رخ داده بود. یکی از موارد مرگ و میر مربوط به جوان ۲۰ ساله و سربازی بود که در حالت کما و با تنفس‌های *gaspings* به اورژانس آورده شده بود. مردمک‌های بیمار دیلاته بود و طبق اظهارات بستگان خود سابقه خودکشی و یا مصرف مواد نداشته است. بیمار بلافاصله به ICU منتقل شده و هشت ساعت بعد در ICU فوت کرده بود. بعد از انجام کالبد شکافی و آزمایشات سم شناسی در پزشکی قانونی ترامادول در محتویات معده مثبت گزارش شد.

مورد دوم مربوط به مرد ۲۶ ساله با سابقه اعتیاد به مواد مخدر بود که به گفته همراهان در حال ترک اعتیاد بوده و ترامادول را به صورت نامرتب مصرف می‌کرده است. وی در حالی که اختلال هوشیاری و نفس‌های تند سطحی داشت در بیمارستان پذیرش می‌شود و ۴ ساعت بعد فوت می‌کند. جواب سم‌شناسی وی بعد از انجام اتوپسی در پزشکی قانونی ترامادول را در محتویات معده، صفرا و خون مثبت گزارش می‌کنند.

بحث

تشنج یکی از عوارض شایع به دنبال مسمومیت ترامادول می‌باشد که در کمترین دوزهای مسمومیت در طی این مطالعه که ۴۰۰ میلی‌گرم می‌باشد بروز کرده است. میزان تشنج در طی مطالعه ۳۱ درصد بوده است که در این مطالعه بیشتر از مقالات چاپ شده خارجی است که میزان آن را ۵ درصد اعلام کرده‌اند (۵).

در بررسی ما میزان تشنج با افزایش دوز دارو افزایش یافته بود ولی با این حال این ارتباط طی تست χ^2 معنی‌دار نبود ($P=0/55$). در دو مطالعه انجام یافته در مراکز دیگر و توسط سایر همکاران در یک مورد این ارتباط معنی‌دار بوده (۷) و در مطالعه دیگر همانند بررسی ما بین میزان دوز دارو با موارد تشنج رخ داده ارتباط معنی‌داری برقرار نبود (۱۶).

در مطالعه ما و بعضی مطالعات همه موارد تشنج طی ۱۲ ساعت اول بعد از مصرف رخ داده بود (۸ و ۶). این در حالی است که در مطالعات دیگر مواردی از تشنج حتی بعد از گذشت ۲۴ ساعت گزارش شده است (۷-۴).

نتایج حاصل از این مطالعه، نشان دهنده ارتباط بین سابقه قبلی تشنج و سابقه خانوادگی با افزایش شیوع تشنج در افراد

References

- Odonkor CA, Chhatre A. What's Tramadol Got to Do with It? A Case Report of Rebound Hypoglycemia, a Reappraisal and Review of Potential Mechanisms. *Pain Physician* 2016; **19**(8): E1215-E1220.
- Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stüber F, Bönisch H, Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; **388**(1): 43-49. doi: 10.1007/s00210-014-1056-3
- Eizadi-Mood N, Ozcan D, Sabzghabae AM, Mirmoghtadaee P, Hedaiaty M. Does naloxone prevent seizure in tramadol intoxicated patients? *Int J Prev Med* 2014; **5**(3): 302-307.
- Close BR. Tramadol: does it have a role in emergency Medicine? *Emergency Medicine Australasia* 2005; **17**(1): 73-83. doi: 10.1111/j.1742-6723.2005.00671.x
- Richard C Dart. Medical toxicology. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 775-776. doi: 10.1080/15563650600584733
- Chiaretti A, Viola L, Eietrini D. preemptive analgesia with Tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2000; **16**(2): 93-99. doi: 10.1007/s003810050019
- Jovanovic_cupic V, Martinovic Z, Nestic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol* 2006; **44**(2): 143-146. doi: 10.1080/1556365050014418
- Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs* 1994; **47** suppl 1: 8-18. doi: 10.1007/978-3-7091-7645-0_15
- Keup W. *Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen*. Frühwarnsystem - Daten 1976-1990.
- Segeleon JE, Haun SE. Status epileptics in children. *Pediatric Annals* 1996; **25**(7): 380-386. doi: 10.3928/0090-4481-19960701-06
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilios N, Deray G. Pharmacokinetics of Tramadol in a Hemodialysis Patient. *Nephron* 2002; **92**(3). doi: 10.1159/000064092
- Paar WD, Frankus P, Dangler HJ. The metabolism of tramadol by Human liver microtomes. *Clin Invest* 1992; **70**(8): 708-110. doi: 10.1007/bf00180294
- Raffa RB, Nayak RK, liao S. The mechanism(s) of action and Pharmacokinetics of tramadol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; **6**: 485-497.
- Asadi P, Monsef Kasmaei V, Ziabari SZ, Zohrevandi B, Moadab Manesh A. Prevalence of Tramadol Consumption in First Seizure Patients; a One-Year Cross-sectional Study. *Emerg (Tehran)* 2015; **3**(4): 159-161.
- Khater AH, Sobhy MH, Said HG, Kandil A, Reda W, Seifeldin AF, et al. Latarjet Procedure for Anterior Shoulder Instability Due to Tramadol-Induced Seizures: A Multicenter Study. *Am J Sports Med* 2016; **44**(4): 957-962. doi: 10.1177/0363546515624470
- Tashakori A, Afshari R. Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. *Clin Toxicol* 2010; **48**(4): 337-341. doi: 10.3109/15563651003709427
- Marguardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005; **39**(6): 1039-1044. doi: 10.1345/aph.1e577