

اپیدمیولوژی مسمومیت ناشی از مصرف ترامادول در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه (1387)حبیب احمدی¹؛ جمال حسینی²؛ منصور رضایی^{3*}**چکیده**

زمینه: ترامادول یک داروی ضد درد است که برای تسکین دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌گردد. با توجه به عوارض خطرناک مسمومیت با این دارو، هدف از مطالعه حاضر تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیمارانی بوده که به علت مسمومیت ناشی از مصرف ترامادول در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه در سال 1387 بستری شده‌اند.

روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، همه بیماران مبتلا به مسمومیت ترامادول (546 نفر) که در این سال در بیمارستان مذکور پذیرش شده بودند بررسی شدند. با رجوع به پرونده‌های این بیماران، متغیرهای موردنظر استخراج و تحلیل داده‌ها با آزمون‌های t مستقل و χ^2 انجام گرفت.

یافته‌ها: مسمومیت در افراد مجرد (80/8) و در 19 ساله‌ها (11/2%) بیشتر بود. بیشترین علت مسمومیت ترامادول مربوط به اقدام به خودکشی (98/7%) بود. 40 درصد بیماران دارای علائم تشنج بودند و بروز تشنج در جنس مذکر بیشتر بود ($P<0/001$). همچنین مقدار ترامادول مصرفی با بروز تشنج ارتباط داشت ($P<0/001$).

نتیجه‌گیری: سوء مصرف و مسمومیت با ترامادول، منجر به تشنج مرگبار می‌گردد. بیشترین مسمومیت با ترامادول در سنین پایین‌تر از 30 سال و به منظور خودکشی اتفاق می‌افتد، لذا اهمیت تلاش در جهت افزایش سطح آگاهی جوانان در مورد مصرف ترامادول و ایجاد محدودیت در دسترسی و توزیع ترامادول به خصوص در سنین پایین انکارناپذیر است.

کلیدواژه‌ها: مسمومیت، ترامادول، اپیدمیولوژی

«دریافت: 1388/11/3 پذیرش: 1389/4/29»

1. متخصص پزشکی قانونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

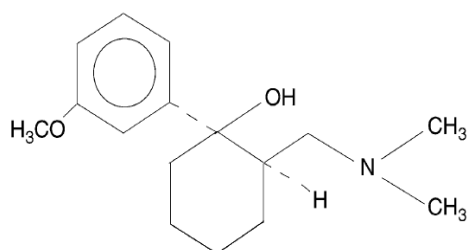
3. گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، میدان ایثار، جنب بیمارستان فارابی، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، تلفن: 8264447 و 8262052-

مقدمه

بیشترین میزان بستری و مرگ‌ومیر نیز در افراد مسن بود. به‌طور عمده دلیل اصلی مسمومیت در جامعه شهری و روستایی دارو است. مطالعات انجام‌شده در شهرهای مختلف ایران شامل تهران، مشهد و بابل نشان‌دهنده افزایش درصد مسمومیت با داروهاست. عامل مسمومیت در نقاط مختلف ایران متفاوت است. به‌عنوان مثال در تهران، مشهد و بابل مسمومیت دارویی با آرام‌بخش‌ها و در گیلان با آفت‌کش‌ها و کودهای شیمیایی شایع است.

مسمومیت یکی از علل مهم مرگ‌ومیر در اغلب کشورها یک مسأله حائز اهمیت در بهداشت عمومی است. دارو یکی از شایع‌ترین علل مسمومیت است، به‌طوری‌که در سال 1955 به‌عنوان سومین عامل مسمومیت منجر به مرگ در ایالات متحده و عامل اصلی مرگ‌ومیر در سنین 35-44 سال معرفی شد. این میزان طی سال‌های 1990-95، 25 درصد افزایش نشان داد و



شکل 1- ساختار شیمیایی ترامادول

درمانی امام خمینی در شهر کرمانشاه بوده است، به طوری که مرگ‌های ناشی از مسمومیت ترامادول، سهم عمده‌ای از موارد مرگ و میر ناشی از مسمومیت را دارد، اما هنوز یک مطالعه اپیدمیولوژیک در طی یکسال در این مرکز و در کشور انجام نگرفته است.

هدف از این مطالعه تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیمارانی بوده که به علت مسمومیت ناشی از مصرف ترامادول در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی شهر کرمانشاه در طی سال 1387 بستری شده‌اند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی تحلیلی با استفاده از داده‌های موجود در مورد همه بیماران مسموم به وسیله ترامادول که در سال 1387 در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی پذیرش شده بودند انجام شد. تعداد کل بیماران 546 نفر بود.

با رجوع به پرونده‌های این بیماران، متغیرهای سن، جنس، زمان مصرف، مدت بستری، وضعیت تأهل، راه مسمومیت، مقدار ترامادول مصرفی، علت مسمومیت، داروی همراه، بروز تشنج و نتیجه درمان توسط همکاران استخراج و در فرم اطلاعاتی وارد شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه 13 مورد تحلیل قرار گرفت.

برای هر یک از ویژگی‌های اپیدمیولوژیک موردنظر، آنالیز توصیفی (به صورت جدول و نمودار) و محاسبه شاخص‌های عددی مانند میانگین و انحراف معیار انجام و سپس مقایسه‌هایی بین متغیرها برای تحلیل داده‌ها انجام شد. برای تحلیل داده‌های کمی از آزمون‌های لون، t

پیشرفت تکنولوژی و توسعه علوم تجربی، سبب دسترسی بیشتر به داروها و استفاده وسیع از آن‌ها شده است (1). 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 (2).

ترامادول یک داروی ضد درد شبه اپیوئیدی است که برای تسکین دردهای متوسط تا شدید استفاده می‌گردد و از نظر شیمیایی دارای ساختار هیدروکلرید است (شکل 1). استفاده از ترامادول برای اولین بار در سال 1977 در کشور آلمان پیشنهاد شد و در برخی کشورها از سال 1980، در آمریکا از سال 1995 و در فرانسه از سال 1997 برای استفاده عموم به تصویب رسید و به خاطر محدودیت در سوء مصرف، به طور وسیعی برای بیماران پس از عمل جراحی و در تسکین دردهای مزمن تجویز گردید (9-3). توانایی تسکین درد به وسیله ترامادول، شبیه به کدئین و پریدین است (10). پس از اعلام رسمی ممنوعیت تجویز دیکلوفناک تزریقی توسط اداره کل نظارت بر امور دارو در مهر 1380، ترامادول به عنوان مسکن جایگزین وارد بازار دارویی ایران شد. در این مدت مواردی از سوء مصرف مشاهده گردیده (11) و (12). عوارض جانبی فراوانی مانند تهوع، استفراغ، خفگی، سرگیجه، یبوست، سردرد و خواب‌آلودگی ناشی از مصرف ترامادول گزارش شده است (9). با توجه به تداخلات دارویی و برخی عوارض خطرناک این دارو (تشنج مرگبار) برنامه‌ریزی آموزشی برای پزشکان عمومی و محدودیت در توزیع آن توصیه گردیده است (13).

مرکز آموزشی درمانی امام خمینی یکی از مراکز بزرگ مسمومیت در کل کشور و مرکز ارجاع در غرب کشور و استان کرمانشاه است و مکانی مناسب برای بررسی اپیدمیولوژی مسمومیت‌ها مانند مسمومیت ناشی از سوء مصرف ترامادول به نظر می‌رسد. طبق مشاهدات محققین در سال‌های اخیر، مسمومیت ناشی از مصرف ترامادول یکی از بیشترین دلایل مراجعه به مرکز آموزشی

نمود (P=0/102). افراد مجرد، 80/8 درصد بیماران مسموم ترامادول را تشکیل می‌دادند. نسبت افراد مجرد به متأهل 4 به 2 بود. در بین افراد مؤنث، 86 نفر (64/7%) و در بین افراد مذکر، 355 نفر (86%) مجرد بودند. اختلاف بین دو جنس از نظر وضعیت تأهل معنادار بود (P<0/001). بیشترین علت مسمومیت ترامادول مربوط به اقدام به خودکشی (98/7%) بود و مصرف به صورت اتفاقی (1/1%) و درمانی (0/2%) درصد ناچیزی از علت مسمومیت‌ها بودند. 99/4 درصد بیماران از راه خوردن و تنها 3 نفر (0/6%) از راه تزریق مسموم شده بودند. توزیع فراوانی مقدار ترامادول مصرفی در بیماران مسموم نشان داد که بیشتر آن‌ها (40/7%) کم‌تر از 1000 میلی‌گرم مصرف کرده بودند. بین دو جنس از نظر توزیع مقدار ترامادول مصرفی، اختلاف معناداری وجود نداشت (P=0/85) (جدول 1).

بیشترین مدت زمان بستری بودن (37/8%) مربوط به بیماران با جنسیت مذکر به مدت 48 ساعت بود (نمودار 2). بیشتر افراد (46/1%) ترامادول را شب، 41/7 درصد در عصر و تنها 12/2 درصد در صبح مصرف نموده بودند. بین دو جنس از نظر زمان مصرف، اختلاف معناداری وجود نداشت (P=0/92).

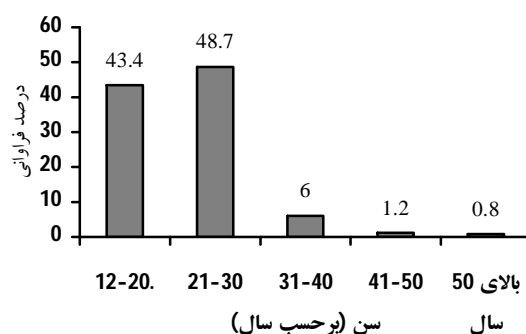
بیست و شش درصد از بیماران، همراه با ترامادول، داروهای دیگری مصرف کرده بودند که در این بین بنزودیازپین (Benzodiazepine) (49/3%) بیشترین مصرف را داشت. از 60 نفری که همراه با ترامادول، بنزودیازپین مصرف کرده بودند 54 نفر مصرف ترامادول کم‌تر از 3000mg داشتند. 40 درصد بیماران دارای علائم تشنج بودند. 84/4 درصد از این افراد مذکر بودند و اختلاف بین دو جنس از نظر بروز تشنج معنادار بود (P<0/01). مقدار ترامادول مصرفی با بروز تشنج و مدت بستری بودن ارتباط مستقیم داشت (P<0/01). 5 بیمار (1%) به دلیل مسمومیت با ترامادول فوت کرده بودند.

مستقل، ANOVA، U-من ویتنی و کروسکال‌والیس استفاده شد. برای آنالیز متغیرهای کیفی از آزمون‌های مجذور کای و یا در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر استفاده شد. حداکثر خطای مورد پذیرش معادل 0/05 به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد. قابل ذکر است که متغیرهای زمان مصرف و مدت بستری، هر یک به‌ترتیب دارای 14 و 26 داده گمشده بودند و تحلیل داده‌ها برای موارد معتبر باقیمانده انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه تعداد 546 نفر از بیماران مسموم به‌وسیله ترامادول، که طی سال 1387 به مرکز آموزشی درمانی امام خمینی مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیشتر مراجعه‌کنندگان (48/7%)، جوانان رده سنی 21-30 سال و 43/4 درصد در رده سنی 12-20 سال قرار داشتند. دامنه سنی آنان از 13-80 سال پراکنده بوده و میانگین سنی بیماران 22/5±6/25 و میانه آن 21 سال بود. بیشترین موارد مسمومیت ترامادول، 19 ساله‌ها (11/2%) بودند (نمودار 1).

از 546 بیمار مسموم، 75/6 درصد مذکر بودند. نسبت مذکر به مؤنث 3 به 1 بود. تفاوت میانگین سنی بیماران مذکر (22/21±5/67) و مؤنث (23/41±7/73) معنادار



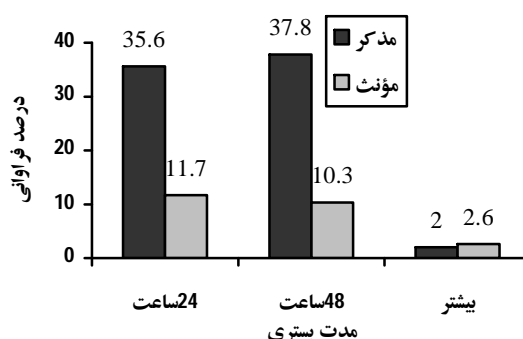
نمودار 1- توزیع فراوانی سن بیماران (سال) در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه (1387)

جدول 1- توزیع فراوانی مقدار ترامادول مصرفی بر حسب جنس در بیماران بستری بیمارستان امام خمینی کرمانشاه (1387)

| مجموع | | مذکر | | مؤنث | | مقدار ترامادول مصرفی mg |
|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-------------------------|
| درصد نسبی | فراوانی | درصد نسبی | فراوانی | درصد نسبی | فراوانی | |
| 40/7 | 222 | 42/6 | 176 | 34/6 | 46 | کمتر از 1000 |
| 21/1 | 115 | 19/6 | 81 | 25/6 | 34 | (1000-2000) |
| 15/6 | 85 | 14/3 | 59 | 19/5 | 26 | (2000-3000) |
| 8/1 | 44 | 9 | 37 | 5/3 | 7 | (3000-4000) |
| 4 | 22 | 4/6 | 19 | 2/3 | 3 | (4000-5000) |
| 4/6 | 25 | 5/1 | 21 | 3 | 4 | بیشتر |
| 6 | 33 | 4/8 | 20 | 9/8 | 13 | نامشخص* |
| 100 | 546 | 100 | 413 | 100 | 133 | مجموع |

* در 33 مورد مقدار ترامادول مصرفی ثبت نشده است

مجرد و جوان بودند، بنابراین می توان نتیجه گرفت متأهل بودن، شانس قرار گرفتن افراد را در رده بیماران مسموم به ترامادول کاهش می دهد. دلیل پایین تر بودن مسمومیت افراد متأهل را می توان به توجه بیشتر آنها به سلامتی به دلیل مسئولیت در قبال خانواده متسبب نمود. نکته قابل توجه دیگر آن است که درصد افراد متأهل مسموم به ترامادول در زنان بیش از مردان است. بیشتر بیماران تلاش کرده بودند که با ترامادول خودکشی کنند. این یافته مشابه مطالعه شادینیا و همکاران، کلاروت (Clarot) و همکاران در آمریکا و مارکوآرت (Marquardt) و همکاران در فرانسه است (2، 4 و 9). نتایج نشان داد که مصرف خوراکی ترامادول بیشترین راه مسمومیت بوده است. شاید به این دلیل که ترامادول به شکل خوراکی در داروخانه ها و در بازار آزاد به سهولت قابل دسترس است (11). بیشترین بیماران مسموم به ترامادول دارای سنین 21-30 سال و پس از آن 12-20 سال بودند. که این یافته مشابه مطالعه شادینیا و همکاران در بیمارستان لقمان حکیم و قابل مقایسه با الگوی کلی مسمومیت ها در مطالعه دیگر شادینیا و همکاران در بیمارستان لقمان حکیم به مدت یک سال است (2 و 15). با توجه به یافته های



نمودار 2- توزیع فراوانی مدت زمان بستری بیماران مسموم به ترامادول در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه بر حسب جنس

بحث

در این مطالعه، 546 بیمار مسموم با ترامادول در مدت 1 سال ارزیابی شدند. در مطالعه شادینیا و همکاران که در بیمارستان لقمان حکیم انجام شد، در مدت 2 ماه 114 بیمار مسموم به ترامادول بستری شده بودند. به نظر می رسد در هر دو مطالعه، تعداد افراد مسموم شده با ترامادول زیاد باشد. بیماران مسموم به ترامادول بیشتر به گروه جنسی مذکر تعلق دارند که با مطالعه شادینیا و همکاران و اسپیلر (Spiller) در آمریکا مطابقت دارد (2 و 14). از نظر وضعیت تأهل، در این مطالعه بیشتر بیماران

مسمومیت با ترامادول پایین است که این مشابه مطالعات دیگر است (2، 16 و 17).

نتیجه گیری

باتوجه به این که سوء مصرف و مسمومیت با ترامادول منجر به تشنج و گاهی فوت می‌گردد و بیشترین مسمومیت با ترامادول در سنین پایین‌تر از 30 سال و به‌منظور خودکشی اتفاق می‌افتد، اهمیت تلاش در جهت افزایش سطح آگاهی جوانان در مصرف ترامادول، روش‌های پیشگیری از خودکشی و ایجاد محدودیت در دسترسی و توزیع آن به‌خصوص در سنین پایین انکارناپذیر است. نتایج این مطالعه می‌تواند فراهم‌کننده تصمیم‌گیری‌های ارزشمندی برای تدوین استراتژی‌های مرتبط با مصرف ترامادول از طریق افزایش آگاهی در سطح جامعه و نیز آموزش‌های مبتنی بر مهارت برای پزشکان و دست‌اندرکارانی که وظیفه فراهم کردن داروی ترامادول و ارائه خدمات مراقبتی به بیماران مسموم به این دارو را بر عهده دارند، باشد.

نکته قابل‌توجه در این مطالعه آن است که از سوابق روانپزشکی بیماران اطلاعی در دست نبود و بیشترین علت مسمومیت به‌دلیل اقدام به خودکشی گزارش شد، بنابراین بررسی آسیب‌های روانی، رفتاری و اجتماعی بیماران در مطالعات آینده حایز اهمیت است.

تشکر و قدردانی

در پایان، نویسندگان برخود لازم می‌دانند که از همکاری و زحمات بی‌دریغ تمام مسئولان، مدیران و کارکنان زحمت‌کش بیمارستان امام خمینی کرمانشاه که در انجام این تحقیق کمک و یاری نمودند، تشکر و قدردانی به‌عمل آورند.

مطالعه حاضر و نتایج مطالعات شادنیا و همکاران، سن سوء مصرف و مسمومیت ترامادول پایین است زیرا در مجموع، 92 درصد بیماران در سنین زیر 30 سال بودند. بیشتر بیماران مسموم به ترامادول، کم‌تر از 1000mg ترامادول مصرف کرده‌اند که نشان از آن است بیشتر بیماران در زمینه مصرف ترامادول تجربه کمی دارند. همچنین مصرف داروهای همراه در این مطالعه مشاهده گردید که این میزان در مقایسه با مطالعه بیمارستان لقمان حکیم به‌طور محسوسی کم‌تر است. اما در این مطالعه همانند مطالعه بیمارستان لقمان حکیم، مصرف بنزودیازپین همراه با ترامادول، بیش از بقیه داروهای همراه بوده است. مصرف بنزودیازپین همراه با ترامادول خطر مسمومیت را به‌خصوص در دوزهای پایین ترامادول افزایش می‌دهد و این مسأله در این مطالعه مشاهده گردید (2). بیشترین موارد زمان مصرف ترامادول، مربوط به شب و عصر بوده که این زمان بیشتر مربوط به اوقات فراغت افراد می‌باشد. علائم مسمومیت در بیشتر افراد در مدت کم‌تر از 48 ساعت برطرف گردیده بود، اما در مطالعات قبلی این زمان کم‌تر از 24 ساعت گزارش شده است (2، 9 و 14). البته در این مطالعه مشخص گردید که مقدار ترامادول مصرفی بر مدت‌زمان بستری بودن بیماران اثرگذار بوده است. نکته قابل‌توجه در این مطالعه آن است که 44/6 درصد بیماران مذکر و 25/6 درصد بیماران مؤنث دچار تشنج شده بودند. مقدار ترامادول مصرفی بر بروز تشنج مؤثر بود که می‌تواند به‌دلیل آن باشد که دوزهای پایین ترامادول در افراد کم‌سابقه، احتمال بروز تشنج را زیاد می‌کند. به‌علت این که سابقه مصرف اپیوئیدها متناسب با مدت و مقدار مصرف، مقاومت ایجاد می‌کند سرانجام، میزان مرگ و میر ناشی از

References

1. Sobhani AR, Shojaii- Tehrani H, Nikpour E, Noroozi Rad N. Drug and chemical poisoning in northern Iran. Archives of Iranian Medicine 2000; 3(2): 32-6.
2. Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. Hum Exp Toxicol 2008; 27(3): 201-5.
3. Shipton EA. Tramadol, present and future. Anaesth Intensive Care 2000; 28(4): 363-74.

4. Clarot F, Gouille JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality. *Forensic Sci Int* 2003; 134(1): 57-61.
5. Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, O'Rourke D. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci Int* 2003; 134(2-3): 232-3.
6. Michaud K, Augsburger M, Romain N, Giroud C, Mangin P. Fatal overdose of Tramadol and Alprazolam. *Forensic Sci Int* 1999; 105(3): 185-9.
7. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-85.
8. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54(6): 643-52.
9. Marquardt KA, Alsop JA, Alberton TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6):1039-44.
10. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of Tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21(4): 370-4.
11. Gholami K, Shalviri G, Zarbakhsh A, Daryabari N, Yousefian S. New guideline for Tramadol usage following adverse drug reactions reported to the Iranian pharmacovigilance center. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2): 229-37.
12. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Majdzadeh R, Abdollahi M. Monitoring of National Drug Policy (NDP) and its standardized indicators; conformity to decisions of the national drug selecting committee in Iran. *BMC Int Health Hum Rights* 2005; 5(1): 5.
13. Shamsi Meimandi M, Nakhei N, Shojaei Baghini M, Mazheri Sh, Sharifi S, Sharifi F. [Knowledge of Kerman General Practitioners about Tramadol in 2004 (Persian)]. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2005; 12(3): 202-8.
14. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of Tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(4): 361-4
15. Shadnia S, Esmaily H, Sasanian G, Pajoumand A, Hassanian-Moghaddam H, Abdollahi M. Pattern of acute poisoning in Tehran-Iran in 2003. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(9): 753-6.
16. Daubin C, Quentin C, Goullé JP, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to Tramadol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45(8): 961-4.
17. Musshoff F, Madea B. Fatality due to ingestion of tramadol alone. *Forensic Sci Int* 2001; 116(2-3): 197-9.