

شیوع اعتیاد به ترامادول و متادون و عوارض آن در زنان - مطالعه مروری

خدیجه سراوانی^۱، بهمن فولادی^۲، لیلی رضایی کهنخایی^۳، محدثه دل‌پیشه^{۴*}

۱- استادیار، گروه پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۲- استادیار قارچ‌شناسی، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۳- استادیار بیماری‌های عفونی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمومنین، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

۴- کارشناس مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

* نویسنده مسئول: mhdelpisheh75@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۵/۲۹، پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۸

چکیده

ترامادول و متادون داروهایی از دسته اپیوئیدهای صنعتی هستند که امروزه در زمینه‌های مختلفی به منظور کاهش درد به وفور استفاده می‌شود از طرفی مصرف بیش از حد این داروها سبب وابستگی و مسمومیت در مصرف‌کنندگان می‌گردد. شناخت عوارض و علائم مسمومیت این داروها در کنار شیوع مصرف آن‌ها، می‌تواند جهت اتخاذ تدابیر لازم به منظور محدودسازی مصرف خودسرانه و جلوگیری از مسمومیت در مصرف‌کنندگان به ویژه در زنان که محور اساسی بنیان جامعه و خانواده را تشکیل می‌دهند، می‌تواند کمک کننده باشد. مقاله حاضر، یک مطالعه مروری سیستماتیک جهت بررسی میزان شیوع مصرف ترامادول و متادون و عوارض ناشی از مصرف طولانی مدت آن در زنان می‌باشد. در این پژوهش جست و جو در پایگاه‌های الکترونیکی SID، MagIran، Pubmed، Medline و Google Scholar انجام و به علت حجم بالای مقالات مطالعه، به سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲ محدود شد. با جمع‌بندی یافته‌های حاصل از مطالعات، داروی ترامادول و متادون توسط طیف وسیعی از افراد با شرایط دموگرافیک مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما اعتیاد در جوانان و عوارض ناشی از اعتیاد زنان به مراتب بیشتر از بقیه گروه‌ها است. با توجه به شرایط حاضر آگاهی در خصوص خطرات بالقوه این دو دارو و نظارت بر توزیع و تجویز آن‌ها الزامی است.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، متادون، عوارض دارویی، شیوع، اعتیاد، زنان

مقدمه

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که مصرف غیر عمدی دارو به ویژه در کودکان زیر ۱۰ سال سبب مسمومیت دارویی شده است (۳). اگر چه امروزه یکی از رایج‌ترین روش‌های درمانی ترک اعتیاد درمان نگهدارنده با استفاده از متادون می‌باشد ولی مصارف دیگری از جمله تسکین دردهای مزمن و شدید نیز دارد و روزانه مصرف آن در حال افزایش است (۴). تجمع بالای متادون در بافت چربی و متابولیسم آهسته آن سبب طولانی اثر شدن این دارو در قیاس با سایر داروهای اپیوئیدی پایه مورفینی شده است (۵). مکانیسم اثر داروی متادون: متادون آگونیست گیرنده مو- اپیوئیدی می‌باشد و اثرات خود را از این طریق اعمال می‌کند همچنین آنتاگونیست گیرنده گلوتامینرژیک است

امروزه با توجه به پیشرفت علم به ویژه در زمینه تولید محصولات دارویی و صنعتی، مسئله عوارض و مسمومیت ناشی از مصرف دارو به موضوعی پراهمیت تبدیل شده است (۱). از جمله داروهای پرکاربرد در حال حاضر، ترامادول و متادون می‌باشد. امروزه متادون بسیار مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد به طوری که حداقل روزانه صد بیمار به علت استفاده از این دارو به صورت غیرعمد و مصرف خودسرانه‌ی بیش از حد توصیه شده توسط پزشک و همچنین عدم آگاهی از فارماکوکنتیک دارو، دچار مسمومیت می‌شوند (۲).

مردان همچون پدر و همسر معتاد) تحت تاثیر قرار دهد (۱۵).

پرسش‌های فراوانی در مورد اثرات ناخواسته این داروها بر ساختار و کارکرد اندامهای مختلف بیماران وجود دارد. یکی از ارگانهای بدن زنان که حساسیت با نسبت به عملکرد آن وجود دارد، دستگاه تناسلی است. به ویژه آنان که تمایل به فرزندآوری در آینده دارند.

در این پژوهش به بررسی شیوع مصرف داروی ترامادول و متادون و عوارض آن بر زنان به صورت مستقیم و غیر مستقیم پرداخته شده و هدف آن ارزشیابی اثرات اعتیاد دارویی و اخذ تصمیمات صحیح برای حل معضلات موجود و کاهش آسیب بر زنان می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه مقالات در پایگاه‌های الکترونیکی SID، Google، Medline، Pubmed، MagIran و Scholar با استفاده از کلمه کلیدی "متادون" و "ترامادول" در مقالات فارسی زبان و کلمه‌ی کلیدی "side effect Tramadol" و "effect Methadon" در مقالات انگلیسی زبان جست و جو شدند به دلیل حجم بالای مقالات، بازه زمانی پژوهش به ۲۲ سال اخیر (از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۲) محدود شد. از بین ۸۵۰ مقاله حاصل از جست و جو، در نهایت از ۲۵ مقاله در نگارش مقاله استفاده شد. از جمله معیارهای ورود به مطالعه دسترسی به متن کامل، پژوهش انسانی و مقالات پژوهشی، توصیفی-تحلیلی، مداخله‌ای، مروری و فراتحلیل منتشرشده طی سال‌های مذکور بود. معیارهای خروج، وجود فقط خلاصه مقاله و مقالات به سایر زبان‌ها در پایگاه‌های اطلاعاتی بود. از معیارهای خروج از مطالعه، پژوهش‌های انجام شده بر روی کودکان و پژوهش‌های حیوانی بود. شیوه ورود مقالات به مطالعه در جدول زیر نشان داده شده است.

که احتمالاً با روش مهار عملکرد کانال یونی از میزان وابستگی به مخدرهای اپیوئیدی می‌کاهد (۶).

ترامادول نیز از جمله داروهای مخدر صنعتی است که بیش‌ترین میزان مصرف را در سطح جهان دارد (۷). مسمومیت با ترامادول شایعترین مسمومیت دارویی در ایران می‌باشد (۸). انگیزه خودکشی عامل اصلی مصرف بیش از حد این دارو است (۹).

موارد مصرف داروی ترامادول در تسکین دردهای متوسط و شدید و دردهای مزمن مانند درد مفاصل و استخوان‌ها، دردهای عصبی، کمردرد و دردهای سرطانی می‌باشد (۱۰).

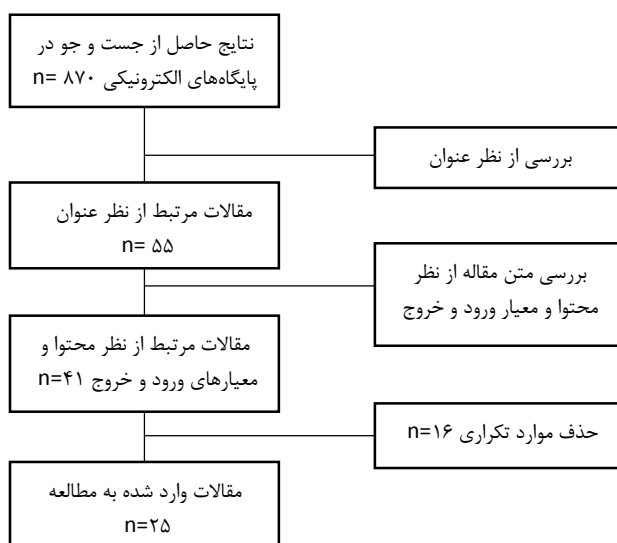
مکانیسم اثر ترامادول: به چند روش صورت می‌گیرد، آگونیست گیرنده مو است (البته خاصیت اتصال به گیرنده در آن ۱۰ برابر کمتر از مورفین است). سبب بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین از دستگاه عصبی مرکزی و افزایش سطح واسطه شیمیایی گابا در مغز می‌گردد (۱۱).

از جمله موارد منع مصرف ترامادول و متادون شامل: بیماران دارای مشکلات تنفسی (افرادی که مبتلا به دپرسیون تنفسی قابل توجه، اسهال، برونشیت حاد و...)، انسداد دستگاه گوارش، حساسیت دارویی، افراد دارای BMI بالاتر از حد نرمال و چاق یا دچار سوءتغذیه و... می‌باشد (۱۲).

امروزه زنان نیمی از جوامع انسانی را تشکیل می‌دهند. شالوده و بنیان این جوامع به سلامتی تمام افراد به ویژه زنان وابسته است (۱۳).

در گذشته به علت تلقی شدن اعتیاد به یک مسئله خاص مردان، پژوهش‌ها در زمینه اعتیاد اغلب بر جمعیت مردان متمرکز بود. از سال ۱۹۹۴ میلادی با تاکید وزارت بهداشت بر اعتیاد زنان، پژوهش‌های معطوف به اعتیاد در جمعیت زنان رو به رشد بوده است (۱۴).

اعتیاد یک مسئله اجتماعی است. وابستگی به مواد دارویی و مخدر می‌تواند زنان را به شکل مستقیم (مصرف داروهای اعتیادآور) و هم به صورت غیرمستقیم (ارتباط با



بحث

افراد تحت درمان با متادون فاصله QTc در الکتروکاردیوگرام افزایش پیدا می‌کند (۱۸) این مطالعه با پژوهش بنکداری و همکاران تطابق دارد.

در طی مطالعه‌ی مقطعی حقیقی و همکاران در پاییز ۱۳۹۱، با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی از بین چند مرکز ترک اعتیاد موجود در شهر اصفهان، چهار مرکز را به منظور تعیین شیوع علائم گوارشی در درمان نگهدارنده متادون انتخاب کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ۱۰۷ بیمار که تحت درمان نگهدارنده متادون بودند از یبوست شکایت داشتند. یبوست شایعترین عارضه گوارشی متادون می‌باشد که در این مطالعه ۵۸/۱٪ بود. بعد از آن مزه بد دهان و اروغ زدن شایعترین علائم گوارشی بودند (۱۹). Sumeet و همکاران با ارزیابی جامعه محور مرگ ناگهانی مرتبط با سطوح درمانی متادون، از ۱۰۶ مورد در مجموع ۲۲ مورد مرگ ناگهانی قلبی با سطوح درمانی متادون را شناسایی کردند (میانگین سنی 10 ± 37.0 سال، ۶۸٪ مرد بودند). موارد مرگ ناگهانی قلبی بدون شواهد متادون (میانگین سنی 13 ± 42 سال، ۶۹٪ مرد بودند). شایع‌ترین اندیکاسیون برای استفاده از متادون، کنترل درد بود (۱۲، ۵۵ درصد). در میان مواردی که درمان با متادون دریافت می‌کنند، ناهنجاری‌های قلبی مرتبط با مرگ ناگهانی تنها در ۲۳٪

در این مطالعه ارزیابی مقالات و بررسی نتایج پژوهش‌ها در زمینه عوارض مصرف و اعتیاد به متادون و ترامادول و تاثیرات آن بر زنان صورت گرفت. در تحقیقات مهسا لاریجانی و همکاران، (۱۳۹۶) بررسی سیر زندگی ۱۵ زن تحت درمان با متادون با استفاده از روش کیفی و پدیدارشناسی صورت گرفت. نتایج این بررسی نشان داد، اگرچه زنان کمتر از مردان به مصرف مواد مخدر گرایش دارند ولی پیامدهای اعتیاد برای زنان و برچسب‌های اجتماعی آن به مراتب سنگین‌تر از مردان است (۱۶).

در مطالعه‌ی بنکداران و همکاران در سال (۱۳۹۴) ۴۰ بیمار که حداقل به مدت ۶ ماه متادون مصرف کرده بودند و ۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از یافته‌های اساسی این مطالعه طولانی‌تر بودن QT در الکتروکاردیوگرام مصرف‌کنندگان متادون در مقایسه با افراد گروه کنترل (سالم) بود که از جمله عوارض قلبی متادون به شمار می‌رود (۱۷).

مطالعه کوهورت شکوری و همکاران در سال ۱۳۸۸-۸۹ بر روی ۶۰ داوطلب (۵۷ مرد و ۳ زن) که به مرکز آموزشی و درمانی گرگان به منظور متادون‌تراپی مراجعه کرده بودند انجام شد، نتایج حاصل نشان می‌داد که در

دادند. ۹ شرکت کننده BUP و ۱۵ شرکت کننده MET افزایش شدید تست کبدی را نشان دادند (۲۴). در Jansson و همکاران در بررسی اثرات عصبی رفتاری جنین، قرار گرفتن جنین در معرض متادون یا بوپرنورفین را مورد بررسی قرار دادند. جنین‌های در معرض بوپرنورفین نسبت به جنین‌های در معرض متادون نشانه‌های بهتری از سلامت را نشان دادند، از جمله تنوع بیشتر در ضربان قلب جنین، حرکت بیشتر جنین، وضعیت اطمینان بخش جنین را شامل می‌شد. سلامت جنین با زمان مصرف دارو در بارداری رابطه عکس دارد و نشان می‌دهد که سیستم عصبی جنین در حال رشد در نیمه اول بارداری نسبت به نیمه دوم بارداری آسیب‌پذیرتر است (۲۵).

Webster و همکاران در مطالعات خود به این نتایج دست یافتند که عوارض جانبی متادون شامل بیبوست، دپرسیون تنفسی، آرام بخشی، اختلال تنفس در خواب و اختلال سیستم غدد درون ریز می‌شود. همچنین متادون را یک مسکن مؤثر برای تسکین دردهای متوسط تا شدید که به درمان‌های غیرافیونی پاسخ نمی‌دهند معرفی می‌کند (۲۶).

Stein همکاران، رابطه اختلال خواب و دموگرافیک، سلامت روان، مصرف مواد مخدر و سایر عوامل را در بین ۲۲۵ فرد تحت درمان نگهدارنده متادون بررسی کردند. گروه مورد مطالعه ۷۸٪ قفقازی و ۵۴٪ مرد با میانگین سنی ۴۱ سال بودند. اختلال خواب با استفاده از شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI) با نمره بیش از ۵ اندازه‌گیری شد که نشان‌دهنده کیفیت خواب جهانی ضعیف است. هشتاد و چهار درصد از افراد دارای نمره PSQI شش یا بالاتر بودند. افسردگی، علائم اضطراب، وابستگی بیشتر به نیکوتین، درد بدن، و بیکاری با کیفیت خواب ضعیف‌تر همراه بود (۲۷).

در مطالعه‌ی Kheradmand و همکاران کیفیت خواب و عملکرد جنسی در بیماران تحت درمان نگهدارنده متادون بررسی شد. از ۲۱۰ نفر دعوت شده برای مصاحبه، ۱۹۸ نفر در مطالعه شرکت کردند. بیشتر آن‌ها مرد (۹۳/۴ درصد) و ۴/۵ درصد بی‌سواد بودند. بیشترین ماده مصرفی

(۵ نفر) شناسایی شد، بدون اینکه علت واضحی برای مرگ ناگهانی قلبی در ۷۷٪ باقی‌مانده (۱۷ نفر) وجود داشته باشد. در میان موارد عدم مصرف متادون، ناهنجاری‌های قلبی مرتبط با مرگ ناگهانی در ۶۰٪ شناسایی شد (۲۰). در طی تحقیقاتی انجام شده توسط Gommer و همکاران ۹۱ بیمار (۳۰ نفر در گروه مصرف کننده هروئین، ۳۳ نفر در گروه مصرف کننده متادون، و ۲۸ نفر در گروه مصرف کننده بوپرنورفین) از مراجعه کنندگان به یک تیم مواد مخدر بیرمگام، انتخاب شدند. "برگ تاریخچه تخصصی کلینیک دانشگاه لویولا برای مردان" برای ارزیابی عملکرد جنسی (خودگزارش‌دهی) و مقیاس رتبه‌بندی روانپزشکی برای ارزیابی آسیب‌شناسی روانی استفاده شد. طیف وسیعی از اختلالات جنسی توسط این بیماران گزارش شده است (n=90): میل جنسی کم (n=38؛ ۴۱٫۸٪)، از دست دادن فانتزی جنسی (n=17؛ ۱۸٫۷٪)، از دست دادن نعوظ صبحگاهی (n=25؛ ۲۷٫۵٪)، انزال زودرس (n=54؛ ۵۹٫۳٪). بیماران که بوپرنورفین مصرف می‌کنند (در مقایسه با هروئین و متادون) از دست دادن فانتزی جنسی، از دست دادن میل جنسی، از دست دادن نعوظ، انزال زودرس و از دست دادن زاویه آلت تناسلی را کمتر گزارش کردند (۲۱).

Sahill و همکاران نیز گزارش دادند یک مورد بیمار که متادون را برای درد ناشی از سرطان دریافت کرده بود، به عنوان یک عارضه جانبی، دچار میکولونوس شد (۲۲). در پژوهش Aneta Spasovska Trajanovska و همکاران، ۲۰ مورد مرد معتاد به مواد مخدر که بیش از ۳ سال متادون با دوز بالا به روش خوراکی مصرف کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند نتایج حاصل نشان می‌دهد سطح پرولاکتین پلاسما در معتادان هروئین (۵۵ درصد از آن‌ها دارای پرولاکتین بالا) بیشتر از گروهی است که تحت درمان نگهدارنده با متادون (۱۵٪ آن‌ها سطح پرولاکتین بالا) قرار دارد (۲۳).

تحقیقات انجام شده توسط Andrew و همکاران اثر بوپرنورفین و متادون بر شاخص‌های آزمایشگاهی کبد را در ۱۲۶۹ نفر که وابسته به مواد افیونی بودند مورد ارزیابی

افراد متأهل را میتوان به توجه بیش تر آن‌ها به سلامتی به دلیل مسئولیت در قبال خانواده منتسب 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. بیش ترین بیماران مسموم شده با ترامادول دارای سنین ۲۱-۳۰ سال و پس از آن ۱۲-۲۰ سال بودند (۳۱).

محمد شکرزاده و همکاران به صورت مقطعی از فروردین ماه ۱۳۷۳ تا اسفند ۱۳۸۷ بیماران با مسمومیت حاد را که به بیمارستان گرگان ارجاع شده بودند مورد بررسی قرار دادند. از ۳۱۷ مورد مسمومیت با ترامادول، ۶۷۴ درصد از آن‌ها مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۲۴ سال و بیشتر مسمومیت‌ها در رده سنی ۲۱ تا ۳۰ سال رخ داده بود (۴۷٪). اکثرا ساکن شهر (۸۲/۱٪) و بیشتر افراد مجرد (۶۴/۳٪) و از نظر توزیع فصلی پیک مسمومیت پاییز بود (۱۹/۶٪). اقدام به خودکشی (۶۵/۵٪) و سوء مصرف (۳۱/۵٪) مهمترین عامل مسمومیت با ترامادول می‌باشد. میزان بروز تشنج به طور معنی داری در مردان بیشتر از زنان بود. از نظر توزیع جنسی ۹۰/۲ درصد زنان و ۶۱/۴ درصد مردان دچار مسمومیت عمدی با ترامادول شده‌اند. به عبارتی زنان نسبت به مردان از ترامادول بیش تر به عنوان ابزار خودکشی استفاده می‌نمایند (۳۲).

ایزدی مود و همکاران در یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۹ اطلاعات مربوط به کلیه‌ی بیماران مسموم با ترامادول که در بازه زمانی یک ساله در بخش مسمومین بیمارستان نور و علی اصغر (ع) اصفهان مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار دادند ۱۸۴ نفر مرد و ۴۳ نفر زن بودند. کاهش سطح هوشیاری (۵۷٪) شایعترین علت مراجعه بیماران و تشنج ۲۵٪، برادی پنه ۱۸٪، تاکیکاردی ۲۵٪ و فشارخون ۶٪ سایر عوارض همراه با مسمومیت بودند (۳۳).

مطالعه فتاحی و همکاران روی ۴۰۰ نفر از دانشجویان شهر همدان در سال ۱۳۸۹ انجام گرفت. ۵۰ نفر از دانشجویان (۱۲/۵٪) سوء مصرف ترامادول را حداقل یک بار در طول عمر گزارش نمودند. مصرف ترامادول طی این سال ۱۱ درصد گزارش شد. شیوع مصرف در دانشجویان دختر می‌تواند به علت حضور دانشجویان جوان در محلی

هروئین (۵،۵۴٪) بود. این مطالعه نشان داد که بیش از دو سوم بیماران خواب بی کیفیت را گزارش کردند، در حالی که فراوانی اختلال عملکرد جنسی بسیار کمتر بود (یعنی کمتر از یک پنجم) (۲۸).

در طی مطالعه‌ی قربانی و همکاران از بین زنان معتاد مراجعه کننده به مراکز ترک اعتیاد خصوصی گرگان و آزادشهر استان گلستان ۱۵۰ نفر به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. میانگین سنی شرکت کنندگان ۳۳/۷ سال و سن شروع مصرف مواد ۲۱/۸ سال بود. ۶۱ نفر (۴۰/۷٪) از شرکت کنندگان دارای تحصیلات ابتدایی، ۷۳ نفر (۴۸/۷٪) متاهل، ۴۱ نفر (۲۷/۳٪) بودند. ۷۲ نفر (۴۸٪) تریاک را به عنوان بیشترین ماده مصرفی ذکر کردند (۲۹).

حاجیه برنا و همکاران در سال ۱۳۹۱، طی گزارش موردی، سندرم محرومیت ترامادول در یک نوزاد دختر ترم ۳۸/۵ هفته و حاصل زایمان سزارین که با اپگار نرمال در دقیقه یک و پنج با وزن ۲۹۵۰ گرم متولد شده بود را گزارش کردند. ۲۴ ساعت بعد از تولد دچار تهوع استفراغ و از روز سوم به دلیل خوب شیر نخوردن، تحریک پذیری، بیقراری و لرزش شدید در NICU بستری شد. در ادامه بیمار دچار حرکات تشنجی به صورت حرکات پدالی پا و کلونیک اندام‌ها شد و علائم حیاتی نرمال بود. در سابقه مادر نوزاد به علت دیسک کمر از اوایل بارداری به طور مکرر از ترامادول تزریقی و خوراکی سه بار در هفته با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز استفاده کرده بود. بیمار با تشخیص سندرم قطع ناگهانی دارو تحت درمان با فنوباریتال قرار گرفت. تشنج نوزاد با فنوباریتال تزریقی قطع و سایر علائم بعد از ۵ روز برطرف شد. ۲۴ ساعت بعد از کنترل تشنج نوزاد با تغذیه با شیر مادر شروع شد و ۱۰ روز بعد با حال عمومی خوب مرخص گردید (۳۰).

احمدی و همکاران (۱۳۸۷)، بیماران مسموم با ترامادول در بیمارستان امام خمینی شهر کرمانشاه را در مدت ۱ سال ارزیابی کردند در این مطالعه بیشتر بیماران مجرد و جوان بودند، بنابراین میتوان نتیجه گرفت متأهل بودن، شانس قرار گرفتن افراد را در رده بیماران مسموم به ترامادول کاهش میدهد. دلیل پایین تر بودن مسمومیت

تزریق بدتر نشدند. رفلکس نگرهبانی در هفت نفر از ۱۲ بیمار مهار شد (۳۷).

Beyaz و همکاران یک مورد بیمار مبتلا به سرطان حنجره را که در حین مصرف ترامادول خوراکی کم دوز دچار تشنج شد نیز گزارش داده‌اند (۳۸). Taugourdeau و همکاران گزارش موردی از هیپوگلیسمی شدید ناشی از ترامادول را اعلام کردند (۳۹). در مطالعه‌ی Mugunthan و همکاران یک زن ۵۴ ساله قبلاً به دلیل درگیری کبدش توسط تومور استرومایی گوارشی تحت عمل جراحی هپاتکتومی جزئی قرار گرفته بود پس از مصرف ۳۰۰۰ میلی‌گرم ترامادول با قصد خودکشی، هیپوگلیسمی طولانی مدتی در او ایجاد شد که نیاز به درمان با تزریق مداوم گلوکز داخل وریدی به مدت ۲۴ ساعت داشت. گزارش‌های موجود در مورد دپرسیون سیستم عصبی مرکزی، تهوع، استفراغ، تاکی‌کاردی، تشنج و حتی مرگ ناشی از مصرف بیش از حد ترامادول را اعلام کردند. (۴۰)

مسئله باروری یکی از موضوعات با اهمیت برای هر زن تلقی می‌شود. متأسفانه سوء مصرف مواد اپیوئیدی بر باروری زنان تاثیر منفی می‌گذارد. مطالعات جدید مبین کاهش سطح هورمون‌های جنسی در اثر استفاده از متادون و اثرات متعدد متادون بر سیستم اندوکراین از جمله احتمال ایجاد هیپوگنادیسم است (۴۱).

هیپوتالاموس هورمونی ترشح میکند و از طریق جریان خون با اثرگذاری بر هیپوفیز، سبب ترشح دو هورمون جنسی FSH و LH از هیپوفیز می‌شود. این دو هورمون بر روی تخمدان‌ها اثر گذاشته و سبب تولید استروژن و پروژسترون و تخمک‌گذاری می‌شوند. مستندات حاکی از آن است که اپیوئیدها، چه اندوژن و چه اگزوژن، چه در موارد تجویز شده (مانند درد مزمن) و چه در موارد مصرف غیرقانونی و تجویز نشده، عمدتاً از طریق اتصال برگیرنده‌های اپیوئیدی در هیپوتالاموس و سپس هیپوفیز، بر فعالیت تخمدان‌ها تأثیر می‌گذارند. اپیوئیدها با کاهش ترشح GnRH در سطح هیپوتالاموس ایجاد اختلال در عملکرد ضربانی آن، موجب کاهش FSH و LH شده و به

غیر از محل سکونت خانواده خود و مواجه آن‌ها با فشارهای روحی و استرس باشد زیرا فشارهای روانی گرایش به مواد محرک و یا مخدر را افزایش خواهد داد (۳۴).

تاتاری و همکاران در طی مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی خود، با ۵۲۰ نفر از مصرف‌کنندگان ترامادول که در فاصله مهر ۱۳۸۷ تا مهر ۱۳۸۸ به بیمارستان فارابی کرمانشاه مراجعه کرده بودند مصاحبه انجام دادند. داده‌های مربوط به ویژگی‌های جمعیت‌شناختی همراه با اطلاعات فردی و خانوادگی، مدت و میزان مصرف دارو و وجود یا عدم وجود تشنج در میان مراجعان ثبت شد. نتایج حاصل از پژوهش نشان می‌دهد، صرف ترامادول حتی در دوزهای درمانی نیز با خطر تشنج همراه است. با این حال میزان مصرف بالا خطر بروز تشنج را افزایش می‌دهد (۳۵).

در تحقیقات Besic و همکاران، نتایج حاصل از بررسی عوارض جانبی ترامادول در بیماران مبتلا به سرطان پستان، از این قرار بود که بیماران دریافت‌کننده با دوز بالاتر درد کمتری در طول هفته ۱ و ۴ نسبت به بیماران با دوز کمتر داشتند ولی دارای عوارض جانبی همچون خشکی دهان در ۲۵٪ بیماران، نفخ در ۸٪، تعریق در ۸٪، تغییر خلق و خو در ۶٪، خارش در ۴٪، اختلال خواب در ۳٪، لرزش در ۲٫۵٪، فشار خون بالا در ۱٫۷٪، واکنش آلرژیک در ۰٫۸٪، گیجی در ۰٫۸٪، اسهال در ۰٫۸٪، سوء هاضمه در ۰٫۸٪، و طعم تلخ در ۰٫۸٪، و در ۱۵٪ افراد دارو بخاطر عوارض شدید و آلرژیک قطع شد (۳۶).

در مطالعه‌ی Singh و همکاران در بررسی تأثیر مصرف ترامادول کم‌ری- اپیدورال بر عملکرد دستگاه ادراری تحتانی ۱۵ نفر بزرگسال برای سیستم اسکوپپی، ابتدا و ۳۰ دقیقه پس از تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول در فضای کم‌ری- اپیدورال، تحت (UDS) urodynamics قرار گرفتند. نتایج نشان داد که پس از تزریق ترامادول، افزایش قابل توجهی در ظرفیت مثانه (391.8 ± 179.6 میلی‌لیتر در مقابل 432.7 ± 208.8 میلی‌لیتر)؛ و همچنین احساس پر شدن به طور قابل توجهی به تعویق افتاد. ۳ بیمار دارای انسداد خروجی مثانه بودند که پس از

نتیجه‌گیری

شرایط زندگی قبل و بعد از ازدواج (۱۶) اعتیاد پدر در خانواده (۲۹) فشارهای روحی روانی (۳۴) و تمایل به خودکشی (۹) و... از دلایل گرایش اعتیاد در زنان و سوء مصرف دارو (از جمله ترامادول و متادون) می‌باشد.

شیوع اعتیاد در جوانان و خانواده‌هایی با تحصیلات پایین بیش تر است (۲۹) و از نظر جنسیت، مردان بیش تر از زنان درگیر اعتیاد هستند (۳۱) همچون شیوع اعتیاد در افراد مجرد بیش تر از افراد متاهل می‌باشد، در عین حال میزان مسمومیت در زنان متاهل بیشتر از مردان متاهل است. شایعترین روش مسمومیت در زنان، سوء مصرف ترامادول به علت خودکشی است (۳۱).

مصرف ترامادول و متادون در بارداری به ویژه در سه ماهه اول سبب آسیب در تکامل سیستم عصبی جنینی می‌گردد (۳۳) و نوزادان این مادران بلافاصله بعد تولد به علت قطع ناگهانی دارو ممکن است دچار عوارضی از جمله تشنج، تهوع، استفراغ، لرز و... می‌شوند که نیاز به بستری در NICU دارند (۳۰).

در مصرف کنندگان این داروها اختلالات خواب (۲۷) اختلالات سیستم غدد درون ریز (۲۶) و افزایش پرولاکتین (۲۳) مشاهده می‌شود که بر توانایی باروری زنان اثرات منفی می‌گذارد.

اختلال در ناتوانی جنسی نیز به عنوان عارضه مصرف ترامادول و متادون بر هر دو جنس زن و مرد و کاهش میل جنسی، تاثیرات منفی بر زندگی زناشویی می‌گردد (۲۱). از عوارض متادون شامل بی‌اشتهایی، سردرد، حساسیت به نور، خشکی دهان، عفونت دستگاه گوارش، عفونت در گوش، تپش قلب، گرگرفتگی، تعریق، سرگیجه، انقباض مردمک‌ها، کاهش فشارخون، تهوع و استفراغ، افزایش وزن، اختلال حافظه، بیقراری، بیبوست، توهم و سرگشتگی، آپنه خواب، خارش پوست و... می‌باشد (۴۷).

بررسی روند علل مرگ و میر ثبت شده در طی دو سال نشان می‌دهد که در استان تهران مرگ به سوانح و حوادث، سقوط، خفگی ناشی از فشار بر عناصر حیاتی، مسمومیت‌ها سیر افزایشی داشته است (۴۸).

این ترتیب یک هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم ایجاد می‌کند (۴۲).

در واقع متادون از چند طریق سبب آسیب به قدرت باروری و اختلال‌های جنسی می‌شود. ابتدا مهار ترشح هورمون جنسی از هیپوتالاموس است، به این ترتیب دیگر هیپوفیز دو هورمون جنسی خود را تولید نکرده و سبب عدم آزادسازی تخمک می‌گردد. مکانیسم دوم این است که متادون سبب افزایش هورمون پرولاکتین خون می‌شود و هورمون پرولاکتین نیز سبب مهار عملکرد هیپوتالاموس می‌شود. سازوکار سوم عبارت از این است که خود متادون به صورت مستقیم اثرات سمی بر روی گنادهای داشته و موجب کاهش در فعالیت آن‌ها می‌گردد (۴۳).

در سمت مقابل در مردان، گیرنده‌هایی اپیوئیدی با اتصال به هیپوفیز سبب کاهش ترشح هورمون‌های هیپوفیزی می‌گردد و با اثر مستقیم بر بیضه‌ها موجب کاهش تولید اسپرم، مایع بینابینی و تستوسترون داخل آن می‌شود (۴۴). منشأ اصلی مشکلات جنسی در مردان، کاهش هورمون تستوسترون است. فقط تستوسترون آزاد در عملکرد جنسی اهمیت دارد، بنابراین در این افراد باید میزان تستوسترون آزاد خون اندازه‌گیری شود. با بالا رفتن سن کاهش میزان هورمون تستوسترون، حالتی در مردان ایجاد می‌شود که به آن یائسگی مردانه می‌گویند. در مردان مصرف کننده متادون چنین حالتی نیز ایجاد می‌گردد (۴۵).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط کاظم‌زاده و همکاران در بررسی اثر ترامادول بر بافت بیضه و هورمون‌های انسولین و تستوسترون در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین صرف روزانه خوراکی ۳۵ روزه ترامادول در موش‌های سالم و دیابتی با دوزهای مشخص باعث بر هم زدن تعادل هورمون تستوسترون خون شده و فرآیند اسپرماتوژنز را کاهش می‌دهد؛ به طوری که هرچه دوز دارو افزایش یافت، آسیب بافتی و هورمونی نیز افزایش یافت (۴۶).

Experimental Therapeutics. 2001; 299 (1): 71-366.

7-Jovanović-Cupić V, Martinović Z, Nesić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. 2005; 39(6): 44-1039.

8-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): 6-753.

9-Mood NE, Sabzghabae AM, Safdari A, Yaraghi A. Clinical Signs, Hospitalization Duration and Outcome of Tramadol Intoxication. Journal of Isfahan Medical School. 2011; 28(117).

10-Abbasi B, Hafezimoghadam P, Nejad NA, Sarvari M, Ramim T. Assessment of time interval between tramadol intake and seizure and second drug-induced attack. Therman University Medical Journal. 2015;73 (8):9-592.

11-Aghakhani N, Nikoonejad A. Epidemiology of tramadol poisoning in urmia. J Urmia Nurs Midwifry Fac. 2015;12(12): 7-1081.

12-Ataee Z, Dadpour B. Hypoxic-ischemic encephalopathy in a young man due to tramadol overdose. Journal of Emergency Practice and Trauma. 2020;6(2):4-112.

13-Ghorbani E. An Overview of the Variables of Women's Tendency to Drug Abuse and its Consequences. SocialHealth & Addiction. 2015; 2(7): 151-175.

14-Mazinzi R. Women and Addiction (Abstract of the 10th Annual Congress of the Iranian Psychiatric Association). Jour-

ترامادول نیز باعث بروز کپیر، مشکلات تنفسی و تورم صورت، زبان، تهوع، استفراغ، سرگیجه، اضطراب، هیپوگلیسمی، سردرد، تشنج، اپنه و کما، تغییر در ضربان قلب، گلودرد، سوزش چشم، تعرق شدید، اختلال مغزی، عدم تعادل در راه رفتن و... می شود (۴۹-۵۰-۵۱-۵۲).

References

1-Saravani KH, Badakhsh M, Shahraki I. A review of the side effects of tramadol overdose. Scientific Journal of Forensic Medicine. 1399; 27(1): 15-20.
<https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=569534>.

2-Yaraghi A, Talaei Zavareh A, Mansoorian M, Izadi Mod N. Evaluation of the effect of naltrexone on unintentional methadone poisoning. Journal of Isfahan Medical School. 1395; 34(384): 580-588.
<https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=270251>.

3-Akbarizadeh MR, Naderifar M, Abdollahimohammad A, Saravani K. The causes of poisoning in children under 14 years old referred to Amir al-Momenin Ali hospital, Zabol, Iran. Medical Science. 2019; 23(98): 488-491.

4-Huh B, Park CH. Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. Korean J Anesthesiol. 2010; 58:43-338.

5-Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. Am J Health Syst Pharm. 2009; 66: 33-825.

6-Yingxian X, Smith Richard D, Caruso Frank S, Kellar Kenneth J. "Blockade of Rat $\alpha 3\beta 4$ Nicotinic Receptor Function by Methadone, Its Metabolites, and Structural Analogs". The Journal of Pharmacology and

- tive Study of Heroin, Methadone, and Buprenorphine, Addictive Disorders & Their Treatment. 2007 ;6(3): 137-143.
- 22-Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001; 18(1):3-51.
- 23-Trajanovska AS, Vujovic V, Ignjatova L, Janicevic-Ivanovska D, Cibisev A. Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy. *Med Arch*. 2013;67(1):48-50.
- 24-Saxon AJ, Ling W, Hillhouse M, Thomas C, Hasson A, Doraimani G, Tasissa G, Lokhnygina Y, Leimberger J, Bruce R. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial. *Drug and alcohol dependence*. 2013; 128(1-2):71-76.
- 25-Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Williams E, Milio L, O'Grady K, Jones HE. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicology and teratology*. 2011; 33(2): 240-243.
- 26-Webster LR. Methadone Side Effects: Constipation, Respiratory Depression, Sedation, Sleep-Disordered Breathing, and the Endocrine System. In: Cruciani, R., Knotkova, H. (eds) *Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy*. Springer, New York, NY. 2013.
- 27-Stein MD, Herman DS, Bishop S, Lessor JA, Weinstock M, Anthony J, Anderson BJ. Sleep disturbances among methadone maintained patients. *J Subst Abuse Treat*. 2004 Apr; 26(3): 80-175.
- 28-Kheradmand A, Amini Ranjbar Z, Zeynali Z, Sabahy AR, Nakhaee N. Sleep Quality and Sexual Function in Patients Under
- nal of Psychiatry and Clinical Psychology of Iran (Thought and Behavior). 2010; 16(3): 342.
- 15-Ghamari F, Mohammadbeigi A, Mohammadsalehi N, Hashiani AA. Internet Addiction and Modeling its Risk Factors in Medical Students, Iran: *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2011; 33(2):158.
- 16-Larijani M, Mir Hosseini Z. Semantic analysis of the life course of women under methadone treatment (from onset to release). *Social Studies and Research in Iran*. 1397; 7(4):649-675.
- 17-Bankadaran SH, Akbari Rad M, Hassan Izadeh M, Akhundpour Manteghi M, Firoozi A. Prolongation of QTc interval in methadone users and its relationship with hormonal changes. *Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 1396; 60(2):441-449.
- 18-Shakoori H, Zarasaz M, Farajipour S, Salehi A, Salari H, Mohammadkhani M. The effect of methadone treatment on QTc interval electrocardiogram of opioid addicts. *Scientific Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 1393; 16(3):45-48.
- 19-Aghili M, Moloudi M, Afshar H, Salehi M, Hassanzadeh A, Adibi P. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients referred to methadone maintenance treatment clinics (MMT) in Isfahan. *Journal of Isfahan Medical School*. 1392; 31(240):843-850.
- 20-Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am J Med*. 2008; 121(1):66-71. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.
- 21-Al-Gommer O, Sanju G. Sexual Dysfunctions in Male Opiate Users: A Compar-

- Hospital in Kermanshah (Abstract of the 10th Annual Conference of the Iranian Scientific Association of Psychiatrists). *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology (Thought and Behavior)*, (16, 3, 62 in a row) (with abstracts of articles of the 10th Annual Conference of the Iranian Psychiatric Scientific Association). 1389.
- 36-Besic N, Smrekar J, Strazisar B. Acute pain and side effects after tramadol in breast cancer patients: results of a prospective double-blind randomized study. *Scientific reports*. 2020;10(1):66-187.
- 37-Singh SK, Agarwal MM, Batra YK, Kishore AV, Mandal AK. Effect of lumbar-epidural administration of tramadol on lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27(1): 65-70.
- 38-Beyaz SG, Sonbahar T, Bayar F, Erdem AF. Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Anesthesia, essays and researches*. 2016; 10(2): 376-378.
- 39-Taugourdeau S, Chiche L, Roubly F, Default A, Boyer M, Castellan D, Lanfranchi MA, Bornet C, Jean R, Harlé JR, Durand JM, Jean-Pastor MJ. Hypoglycémies sévères au tramadol: deux nouvelles observations d'un effet indésirable non référencé [Severe hypoglycemia induced by tramadol: two new cases of an unlisted side effect]. *Rev Med Interne*. 2011 Nov; 32(11): 5-703. French.
- 40-Mugunthan N, Davoren P. Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocr Pract*. 2012; 18(6): e2-151.
- 41-Bonakdaran S, Akbari Rad M, Hasan-zadeh Deloie M, Akhoondpoor manteghi M, Firoozi A. QTc prolongation in methadone users and its relation with hormonal chan-
- Methadone Maintenance Treatment. *International journal of high risk behaviors & addiction*. 2015; 4(4).
- 29-Ghorbani A, Mohammadi Nikou A. Predictive Factors of Drug Addiction among Women in Golestan Province. *Community health*. 2019; 6(2):217-226.
- 30-Borna H, Borna P. Tramadol Deprivation Syndrome in Infants (Case Report). *Journal of the School of Medicine*. 1391; 70(6):389-392.
- 31-Ahmadi H, Hosseini S, Rezaei M. Epidemiology of tramadol poisoning in Imam Khomeini Hospital in Kermanshah (2008). *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences*. 2008; 15(1):72-77.
- 32-Shokrzadeh M, Haji Mohammadi A, Delaram A, Shayesteh Y. Characteristics of hospitalized patients due to tramadol poisoning in Gorgan during 2008-2015. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 1395; 26(146):185-190.
- 33-Izadi N, Sabzeqbaei A, Safdari A, Yaraghi A. Clinical symptoms, duration of hospitalization and follow-up in tramadol poisoning and association of follow-up with these agents. *Journal of Isfahan Medical School*. 1389; 28(117):1187-1193.
- 34-Fathi Y, Bashirian S, Barati M, Hazavehi S. Evaluation of tramadol abuse status and related factors in students of three higher education centers in Hamadan. *Ibn Sina Journal of Clinical Medicine (Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences and Health Services)*. 1391; 19(3): 23-29.
- 35-Tatari F, Afshari D, Abdoli N, Rezaei M, Rostami M. Frequency of seizures due to tramadol use in patients referred to Farabi

- 47-Methadone[Methadone]Drugs Addiction treatment Faran Shimi Pharmaceutical Company. 2021.
- 48-Saravani K, Kamal Al-Dini M, Asgari M. Investigating the cause of death of people under the age of 18 referred to the Tehran autopsy room between 2013 and 2014: a short report. *Medical School Journal*. 2018; 77(7):458-462.
- 49-Ataee Z, Dadpour B. Hypoxic-ischemic encephalopathy in a young man due to tramadol overdose. *Journal of Emergency Practice and Trauma*. 2020; 6(2): 4-112.
- 50-Aghakhani N, Nikoonejad A. Epidemiology of tramadol poisoning in urmia. *J Urmia Nurs Midwifry Fac*. 2015; 12(12): 7-1081.
- 51-Barzeghar A, Kamali M, Eizadpanah F. *Tramadol: use and misuse*. Tehran: Peghhan-e Andishe. 2008:11-31.
- 52-Ghadirzadeh M, Yarinassab F, Amini K, Nazari I, Salari A. Mortality Rates Due to Substance and Stimulants Abuse in Corpses Submitted to the Forensic Medicine Organization of Kohgiluyeh and Boyer-Ahmad Province during 2013-2018. *Iranian Journal of Forensic Medicine*. 2019; 25(3): 50-145.
- ges. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2017; 60(2): 441-449.
- 42-Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *The American journal of medicine*. 2013; 126(3 Suppl 1): S8-12.
- 43-Ghowsi M, Yousofvand N. Impact of morphine dependency and detoxification by methadone on male's rat reproductive system. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015; 13(5): 275-282.
- 44-Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *International journal of andrology*. 1988; 11(2): 93-100.
- 45-Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. *Environmental health perspectives*. 1993; 101(2): 91-100.
- 46-Kazemzadeh, Farzaneh, Malzami, Sahar, Afshar Ardalan, Mohammad, Tuzandeh Jani, Amir Hossein, Ashnaei, Amir Hosssein. The effect of tramadol on testicular tissue and the hormones insulin and testosterone in healthy and streptozotocin-stored mice. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 1398; 22(12): 54-61. [Persian]

Prevalence of Tramadol and Methadone Addiction and its Complications in Women-a Review Study

Khadijeh Saravani¹, Bahman Fouladi², Leli Rezaie Kahkhaie³, Mohaddith Del Pishesh^{*4}

1-Assistant Professor of Forensic Medicine, Department of Community Medicine, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

2-Assistant Professor of Mycology, School of Medicine, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

3-Assistant Professor of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amir al Momenin Hospital, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

4-Midwifery Expert, Student Research Committee, Faculty of Nursing and Midwifery, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

* Corresponding Author: mhdelpisheh75@gmail.com

Received: 20/8/2022, Accepted: 30/8/2022

Abstract

Tramadol and methadone are synthetic opioid drugs that are widely used in various fields today to reduce pain, on the other hand, excessive use of these drugs causes addiction and poisoning in users. Knowing the side effects and symptoms of poisoning of these drugs, along with the prevalence of their consumption, can be used to take the necessary measures to limit arbitrary consumption and prevent poisoning in consumers, especially in women who form the foundation of society and family. It can be helpful. This article is a systematic review to investigate the prevalence of tramadol and methadone use and the side effects of long-term use in women. In this research, the search was conducted in SID, MagIran, Pubmed, Medline and Google Scholar electronic databases and due to the large volume of study articles, it was limited to the years 2000 to 2022. by summarizing the findings of the studies, tramadol and methadone drugs are used by a wide range of people with different demographic conditions. But the addiction in young people and the complications caused by women's addiction are far more than other groups. Considering the current conditions, it is necessary to be aware of the potential dangers of these two drugs and monitor their distribution and prescription.

Keywords: Tramadol, Methadone, Drug Side Effects, Prevalence, Addiction, Women