

## افزایش کراتینین در دختر جوان به دلیل مسمومیت با ترامادول

زهرا عطایی، بیتا دادپور\*

مرکز تحقیقات سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۰۹

### چکیده

**مقدمه:** ترامادول داروی شبه‌مخدري است که دو مکانیسم اثر دارد: اثر بر گیرنده‌های مو و مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین. از عوارض شایع مسمومیت با ترامادول می‌توان به تشنج و رابدومیولیز اشاره کرد. در این ارتباط، در پژوهش حاضر دختر جوانی معرفی می‌شود که به دنبال مسمومیت با ترامادول دچار افزایش کراتینین و نارسایی حاد کلیه شده است.

**معرفی بیمار:** دختر جوان ۱۷ ساله‌ای به دنبال مصرف تعدادی قرص ترامادول با اختلال هوشیاری و نارسایی تنفسی در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شد و تحت تهویه مکانیکی قرار گرفت. آزمون سم‌شناسی ادرار از نظر ترامادول مثبت بود و میزان اوره معادل ۱۲۶ و برای کراتینین معادل ۹/۵ گزارش گردید. این بیمار روزانه به مدت دو ساعت تحت دیالیز قرار گرفت؛ اما کاهش در میزان اوره و کراتینین مشاهده نشد. دیالیز روزانه به مدت ۳/۵ ساعت افزایش یافت و به تدریج اوره و کراتینین کاهش پیدا کرد و پس از ۱۱ روز کراتینین به ۳ و اوره به ۳۰ رسید. شایان ذکر است که تغییراتی در سی‌تی‌اسکن مغز مشاهده شد که به تدریج بهبود یافت. روز دوازدهم بستری، بیمار از ونتیلاتور جدا شد و به بخش منتقل گردید و پس از یک هفته با حال عمومی خوب و با توصیه به انجام اقدامات بازتوانی مرخص شد.

**نتیجه‌گیری:** ترامادول دارویی از گروه اوپیوئیدها است که بدون تجویز فروخته می‌شود. تشنج، رابدومیولیز، نارسایی کلیه و عوارض مغزی ناشی از هیپوکسی طولانی مواردی هستند که طی سال‌های اخیر تعداد آن‌ها افزایش یافته است؛ از این رو نظارت دقیق‌تر بر توزیع این دارو الزامی می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** تشنج، ترامادول، نارسایی کلیه، همودیالیز، هیپوکسی مغزی

## مقدمه

ترامادول یک ضد درد سنتتیک با دو مکانیسم متفاوت می‌باشد. یک مکانیسم آن خاصیت ضد درد با اثر بر رسپتورهای مو بوده و مکانیسم دیگر آن مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌باشد (۱،۲). عوارضی که به دنبال مصرف این دارو گزارش شده‌اند عبارت هستند از: تشنج، دیرشن تنفسی، سندرم سروتونین (۳) و مسمومیت‌های کشنده (۴). این دارو در کبد متابولیزه شده و متابولیت‌های آن از طریق ادرار دفع می‌شوند؛ بنابراین مصرف حاد یا مزمن این دارو می‌تواند توکسیسیته کبد و کلیه را در پی داشته باشد (۵).

مطابق با راهنمای (KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)، سه معیار برای تشخیص آسیب حاد کلیه وجود دارد که عبارت هستند از: افزایش کراتینین سرم بیشتر یا مساوی ۰/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در طول ۴۸ ساعت، افزایش کراتینین سرم بیشتر یا مساوی ۱/۵ برابر نرمال که در طول هفت روز گذشته اتفاق افتاده باشد و حجم ادرار کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ساعت به مدت شش ساعت (۶).

از سوی دیگر، دلایل ماژور نارسایی کلیه به سه دسته تقسیم می‌شوند: دلایل پره‌رنال (۷)، دلایل رنال که خود مشتمل بر موارد واسکولار-گلوامرولار-توبولار و انترسیسیل هستند (۸) و دلایل پست رنال.

ترامادول دارویی است که در صورت مسمومیت با آن می‌تواند نارسایی حاد کلیه را به دنبال داشته باشد. به‌طور کلی به دلیل وجود ریسک اعتیاد به این دارو، مصرف آن حتی برای دردهای مزمن توصیه نمی‌شود و در موارد حاد مانند دردهای ناشی از کولیک رنال، هر شش ساعت با دوز ۵۰ میلی‌گرم تجویز می‌گردد که در موارد کاهش کلیرنس کلیه می‌بایست این مقدار به کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در دقیقه کاهش یابد (۹،۱۰). در این راستا، در پژوهش حاضر

به معرفی موردی از افزایش کراتینین در پی نارسایی رنال کلیه پرداخته شده است.

## شرح مورد

دختر ۱۷ ساله‌ای با کاهش سطح هوشیاری به اورژانس مسمومین بیمارستان امام رضا (ع) مشهد آورده شد. همراه بیمار چنین گفت که بیمار به دنبال مصرف تعداد نامعلومی قرص ترامادول دچار کاهش سطح هوشیاری شده است. در زمان مراجعه بیمار  $GCS=4$  (Glasgow Coma Scale) و علائم حیاتی بدین شرح بود:  $T=36/8$ ،  $RR=7$ ،  $PR=91$ ،  $BP=130/80$  و  $O2SAT=64$  درصد.

به دلیل نارسایی تنفسی، بیمار انتوبه شد و در بخش مراقبت‌های ویژه بستری گردید. آزمون سم‌شناسی ادرار از نظر وجود ترامادول مثبت بود. در آزمایشات بیمار میزان اوره معادل ۱۲۶ و برای کراتینین معادل ۹/۵ گزارش شد. با وجود مایع‌درمانی، پس از گذشت شش ساعت بیمار همچنان آنوریک بود. با توجه به موارد فوق، برای بیمار کاتتر ژوگولر تعبیه شد و بیمار روزانه به مدت دو ساعت تحت دیالیز قرار گرفت. با وجود انجام دیالیز روزانه، دیورز برقرار نشد و کاهش قابل توجهی در میزان اوره و کراتینین مشاهده نگردید. دیالیز روزانه به مدت ۳/۵ ساعت در روز افزایش یافت و در پی آن به تدریج حجم ادرار افزایش پیدا کرد و مقادیر اوره و کراتینین کاهش یافت. در ادامه پس از ۱۱ بار همودیالیز روزانه به مدت ۳/۵ ساعت، کراتینین به ۳ و اوره به ۳۰ رسید. در سیر بستری، سی‌تی‌اسکن مغز نیز برای بیمار انجام شد و بر مبنای آن لکودیستروفی منتشر گزارش گردید؛ این درحالی است که بیمار پیش از بستری شدن سابقه هیچ‌گونه مشکل نورولوژی نداشت. در سیر درمان، هوشیاری بیمار بهبود پیدا کرد و در سی‌تی اسکن کنترل، علائم پاتولوژیک کاهش یافت.

مصرف بیش از حد اوپیوئید می‌باشد (۱۱).  
 به نظر می‌رسد که بیشترین توکسیسیته ناشی از مصرف بیش از حد ترامادول ناشی از مکانیسم مهار بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین می‌باشد (۱۲). در ارتباط با ترامادول، چندین مکانیسم به‌عنوان علت ایجاد نارسایی حاد کلیه (بیشتر) مطرح شده‌اند که عبارت هستند از: تشنج ناشی از ترامادول و رابدومیولیز به دنبال آن (۱۳)، امیلوئیدوز ثانویه در مصرف مزمن ترامادول (۱۴) و کاهش پرفوزیون کلیه (۱۵). در چندین پژوهش اثر این دارو بر افزایش اوره و کراتینین به دنبال کاهش عملکرد کلیه نشان داده شده است (۱۶). El-Gaafarawi و همکاران در پژوهش خود افزایش اوره و کراتینین به دنبال مصرف ترامادول طی یک ماه را گزارش نمودند (۱۷). در مطالعه Lee و همکاران نیز نفریت انترسیسیل حاد به دنبال مصرف ترامادول گزارش شد (۱۸). علاوه‌براین، در مطالعه حافظ و همکاران نشان داده شد که با مصرف حاد و مزمن ترامادول، افزایش در اوره و کراتینین مشاهده می‌شود (۱۹). شایان ذکر است که احتمال وقوع نفروتوکسیسیته ناشی از ترامادول نه‌تنها در مصرف بیش از حد آن؛ بلکه در دوز درمانی آن نیز وجود دارد (۵). در این راستا در مطالعه Kongara و همکاران که در سال ۲۰۰۹ در ارتباط با سگ‌ها انجام شد، گزارش گردید که استفاده از ترامادول با دوز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت وریدی بر میزان GFR تأثیری ندارد (۲۰).

در بیمار مورد مطالعه در پژوهش حاضر نیز نارسایی حاد کلیه در پی مسمومیت با ترامادول مشاهده گردید که با انجام دیالیز و سایر اقدامات، پس از حدود یک ماه عملکرد کلیه به حالت نرمال بازگشت.

### نتیجه‌گیری

ترامادول یک اوپیوئید سنتتیک است. در سال‌های اخیر تعداد بیمارانی که به دلیل مسمومیت با ترامادول به

روز دوازدهم بستری با بهبود عملکرد تنفسی، بیمار از ونتیلاتور جدا شد و روز چهاردم، بیمار اکستوبه گردید. پس از اینکه عملکرد کلیه بیمار کاملاً نرمال شد، به بخش منتقل گردید و پس از یک هفته بستری در بخش با حال عمومی خوب، بهبود نسبی عملکرد مغزی و با توصیه به انجام اقدامات بازتوانی و فیزیوتراپی از بیمارستان مرخص شد.

### بحث

ترامادول به‌عنوان یک اوپیوئید سنتتیک برای کاهش ریسک وابستگی (در کنار اثرات ضد درد آن) ساخته شد؛ اما به مرور زمان استفاده بیش از حد و اعتیاد به آن در افراد مشاهده گردید و به دنبال آن عوارض متعددی از مسمومیت با ترامادول نیز گزارش شد که یکی از این موارد، نارسایی کلیه می‌باشد. مصرف بیش از حد اوپیوئیدها با چندین مکانیسم باعث نارسایی حاد کلیه می‌گردد: دزهیدراتاسیون، افت فشار خون، رابدومیولیز و احتباس ادراری (۱۸). باید خاطر نشان ساخت که شیوع واقعی نارسایی حاد کلیه به دنبال مسمومیت با ترامادول تاکنون مشخص نشده است (۱۸).

مکانیسم صدمه کلیوی در مصرف بیش از حد اوپیوئیدها شامل: پره‌رنال به دلیل دزهیدراتاسیون ناشی از کاهش سطح هوشیاری و ایسکمی کلیه ناشی از کاهش اثر بتا آدرنرژیک در اینوتروپی قلب، اثر مستقیم اوپیوئید بر کاهش جریان خون کلیه و کاهش GFR (Glomerular Filtration Rate)، افزایش فعالیت سمپاتیک کلیه با تحریک رسپتورهای پپتیدی اوپیوئیدی سنترال و کاهش میانگین فشار خون ناشی از اثر بر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون؛ رنال به دلیل ATN (Acute Tubular Necrosis) ناشی از دزهیدراتاسیون و اثرات توکسیک رابدومیولیز؛ پست رنال به دلیل احتباس ادراری ناشی از اینتروه شدن مثانه به دنبال

دسترسی آسان به آن توسط عموم مردم و پیگیری توسط مراجع ذیصلاح پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکارانی که پژوهشگران را در جهت انجام پژوهش حاضر یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

اورژانس مراجعه نموده‌اند، بسیار زیاد می‌باشد. یکی از عوارضی که به دنبال مسمومیت با ترامادول مشاهده می‌شود، نارسایی کلیه است که در پژوهش حاضر به ارائه گزارش موردی از آن پرداخته شد. با توجه به عوارض این دارو و خطراتی که به دنبال این عوارض جان بیماران را تهدید می‌کند، نظارت دقیق بر نحوه توزیع دارو و عدم

### References

1. Clarot F, Proust B, Vaz E, Goulle JP. Tramadol-benzodiazepines and buprenorphine-benzodiazepines: two potentially fatal cocktails? *J Clin Forensic Med.* 2003; 10(2):125-6.
2. Tobias JD. Seizures after overdose of tramadol. *South Med J.* 1997; 90(8):826-7.
3. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects and serotonin syndrome, a review. *Pain Physician.* 2015; 18(4):395-400.
4. Cantrell FL, Mallett P, Aldridge L, Verilhac K2, McIntyre IM. A tapentadol related fatality case report with postmortem concentrations. *Forensic Sci Int.* 2016; 266:el-3.
5. Barbosa J, Faria J, Leal S, Afonso LP, Lobo J, Queirós O, et al. Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum tolerated doses causes hepato-and nephrotoxic effects in Wister rats. *Toxicology.* 2017; 389:118-29.
6. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1):1-38.
7. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(1):1-4.
8. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(5):649-72.
9. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA.* 2016; 315(15):1624-45.
10. ConZip (tramadol). Prescribing information. Bridgewater, NJ: Vertical Pharmaceuticals; 2018.
11. Mallappallil M, Sabu J, Friedman E, Salifu M. What do we know about opioids and the kidney? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(1):223.
12. Afshari R, Ghooshkhanehee H. Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure. *J Pak Med Assoc.* 2009; 59(3):178.
13. Alinejad S, Ghaemi K, Abdollahi M, Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus.* 2016; 5(1):2087.
14. Singh VP, Singh N, Jaggi AS. A review on renal toxicity profile of common abusive drugs. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2013; 17(4):347-57.
15. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain.* 2004; 5(1):2-19.
16. Ali OK, Ahmed A, Mawlood A. Effects of tramadol on histopathological and biochemical parameters in male rabbits. *Am J Biol Life Sci.* 2015; 3(3):85-90.
17. El-Gaafarawi II. Biochemical toxicity induced by tramadol administration in male rats. *Egypt J Hosp Med.* 2006; 23:353-62.
18. Lee M, Joshi R. Tramadol: a rare cause of acute interstitial nephritis. *J Hospital Med.* 2015; 29:592.
19. Essam Hafez M, Sahar Issa Y, Safaa Abdel Rahman M. Parenchymatous toxicity of tramadol: histopathological and biochemical study. *J Alcohol Drug Depend.* 2015; 3(5):225.
20. Kongara K, Chambers P, Johnson CB. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2009; 36(1):86-94.

Case Report

# Creatinine Increase in a Young Girl Due to Tramadol Poisoning

Zahra Atae, Bita Dadpour\*

Medical Toxicology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 29 April 2019

Accepted: 19 June 2019

---

## Abstract

**Introduction:** Tramadol is an opioid with two differential mechanisms, including binding to the mu-opioid receptor and acting as a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. Tramadol side effects are seizure and rhabdomyolysis. In this regard, the present report introduced a girl suffering from acute kidney injury and creatinine increase as a result of tramadol poisoning.

**Case Report:** A girl was admitted to an intensive care unit with a diagnosis of tramadol overdose. Her symptoms included loss of consciousness and respiratory depression. She was intubated. Her urine toxicology test was positive for tramadol, and urea and creatinine levels were reported as 126 and 9.5 mg/dl, respectively. She underwent daily dialysis for 2 h; however, no decrease was observed in urea and creatinine levels. Daily dialysis increased to 3.5 h, and after 11 days, her creatinine and urea levels decreased to 3 and 20 mg/dl, respectively. The patient did not have any history of neurological diseases, and her brain computed tomography scan showed leukodystrophy. On the 12th day of hospitalization, the patient was separated from the ventilator and transferred to the ward. She was discharged after a week and recommended to continued psychiatric treatments.

**Conclusion:** Tramadol belongs to opioids and is usually sold without prescription. Seizure, rhabdomyolysis, kidney failure, and brain complications due to long hypoxia are the reported side effects, which are increasing in recent years. Therefore, higher control of tramadol legal and illegal distribution is required.

**Keywords:** Acute kidney injury, Cerebral hypoxia, Hemodialysis, Rhabdomyolysis, Tramadol, Seizure

---