

## The Effects of Tramadol on Neurological Diseases (A Review Article)

Shayan Sadrinasab, Abbas Alighaei\*

Department of Cell Biology and Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: December 22, 2024; Accepted: March 01, 2025

### Abstract

**Background and Aim:** Neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's are among the most important diseases that, in addition to cognitive and motor effects, are often associated with chronic pain. Tramadol is used as an analgesic drug in the management of pain in these patients, but its effects on the central nervous system and cognitive and motor functions are still debated.

**Methods:** This is a review study. Data was collected from reliable scientific databases such as PubMed. This article examines the mechanisms of Tramadol's effect and its effects on Alzheimer's and Parkinson's patients. Considering the analgesic effects of tramadol through the inhibition of serotonin and norepinephrine reabsorption as well as the activity on opioid receptors, its side effects such as cognitive disorders, drowsiness and movement problems in these patients, should be carefully considered.

**Conclusion:** Studies show that tramadol can aggravate cognitive function in Alzheimer's patients and increase movement problems in Parkinson's patients. Tramadol may be a useful treatment option for reducing pain in patients with neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, but its potential side effects should also be considered.

**Keywords:** Tramadol; Alzheimer's; Parkinson's; Neuroinflammation; Oxidative stress; Central nervous system

**Please cite this article as:** Sadrinasab S, Alighaei A. The Effects of Tramadol on Neurological Diseases (A Review Article). *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):75-81.

\*Corresponding Author: Abbas Alighaei; Email: abbas.alighaei@sbmu.ac.ir

Department of Cell Biology and Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



## تأثیر ترامادول روی بیماری‌های عصبی (یک مقاله مروری)

شایان صدری نسب، عباس علی آقایی\*

گروه بیولوژی سلولی و آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

## چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون از جمله مهم‌ترین بیماری‌های عصبی هستند که علاوه بر تأثیرهای شناختی و حرکتی، اغلب با درد مزمن نیز همراهند. ترامادول به‌عنوان یک داروی مسکن در مدیریت درد این بیماران استفاده می‌شود، اما تأثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی و عملکردهای شناختی و حرکتی هنوز مورد بحث است.

**روش کار:** با مروری بر تحقیق‌های پیشین انجام شده و جمع‌آوری داده‌ها از پایگاه‌های علمی معتبر مثل Pubmed تحقیق انجام شده است. بررسی مکانیسم‌های اثر ترامادول و تأثیر آن بر بیماران مبتلا به آلزایمر و پارکینسون می‌پردازد. ترامادول از طریق مهار بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین می‌تواند سبب عملکرد ضد دردی شود، ولی از طرفی این می‌تواند سبب اختلال در عملکردهای شناختی در افراد مصرف‌کننده شود.

**نتیجه‌گیری:** پژوهش‌ها نشان می‌دهند که ترامادول می‌تواند علائم شناختی در بیماران آلزایمر را تشدید کند و مشکلات حرکتی در بیماران پارکینسون را افزایش دهد بنابراین به نظر می‌رسد که ترامادول می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی برای کاهش درد در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون مفید باشد، اما مسائل مربوط به عوارض دارو نیز در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: ترامادول؛ آلزایمر؛ پارکینسون؛ التهاب عصبی؛ استرس اکسیداتیو؛ سیستم عصبی مرکزی

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Sadrinasab S, Aliaghaei A. The Effects of Tramadol on Neurological Diseases (A Review Article). *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):75-81.

\*نویسنده مسئول مکاتبات: عباس علی آقایی؛ آدرس پست الکترونیکی: abbas.aliaghaei@sbmu.ac.ir

گروه بیولوژی سلولی و آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

## مقدمه

بیماری‌های عصبی پیشرفته مانند آلزایمر و پارکینسون از جمله شایع‌ترین اختلال‌های عصبی در جوامع مسن هستند که تأثیر زیادی بر کیفیت زندگی بیماران دارند. آلزایمر، یک بیماری تخریب‌کننده عصبی، با از دست دادن تدریجی حافظه، توانایی‌های شناختی و در نهایت عملکردهای روزمره همراه است (۱). از سوی دیگر، بیماری پارکینسون با اختلال‌های حرکتی نظیر لرزش، کندی حرکت و سفتی عضلانی مشخص می‌شود. به‌طور معمول، درمان‌های دارویی نقش حیاتی در مدیریت این بیماری‌ها ایفا می‌کنند و بسیاری از داروهای مسکن و ضد درد برای کاهش علائم مرتبط با این اختلال‌ها به‌ویژه در مراحل پیشرفته بیماری تجویز می‌شوند (۲).

ترامادول یکی از داروهای شایع در درمان درد مزمن و متوسط تا شدید است که به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی برای تسکین درد استفاده می‌شود (۳). این دارو از طریق مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین و همچنین به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی، اثر تسکین‌دهنده درد را فراهم می‌آورد (۴). در حالی که ترامادول به‌عنوان یک داروی مؤثر در کاهش درد شناخته شده است، اما تأثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی و عملکردهای شناختی و حرکتی بیماران باید با دقت مورد توجه قرار گیرد (۵، ۶).

استفاده از ترامادول در بیماران مبتلا به آلزایمر و پارکینسون باید با احتیاط انجام شود، زیرا مصرف آن می‌تواند سبب افزایش خطر اختلال‌های شناختی، خواب‌آلودگی و مشکلات حرکتی شود. تحقیق‌ها نشان داده‌اند که مصرف ترامادول می‌تواند بر عملکردهای شناختی و روانی بیماران مبتلا به آلزایمر تأثیر منفی بگذارد (۷). همچنین، این دارو می‌تواند در برخی از بیماران مبتلا به پارکینسون سبب تشدید مشکلات حرکتی شود.

اما تأثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی و عملکردهای شناختی و حرکتی هنوز مورد بحث است. هدف این مقاله بررسی تأثیر ترامادول بر بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی نظیر آلزایمر و پارکینسون است. در این مقاله، مکانیسم‌های اثر ترامادول، عوارض جانبی آن و ملاحظات ویژه در مصرف آن برای بیماران با

اختلال‌های عصبی بررسی خواهد شد. علاوه بر این، مقاله به پیشنهادهایی در مورد استفاده بهینه از ترامادول در مدیریت درد بیماران مبتلا به این اختلال‌های عصبی پرداخته خواهد شد.

## روش کار

این یک مطالعه مروری است که با کلمه‌های کلیدی چون ترامادول، بیماری‌های نورودژنراتیو، اثر جانبی ترامادول، التهاب عصبی ناشی از ترامادول، جست‌وجو انجام شد. جست‌وجو برای مقاله‌های معتبر از پایگاه‌های علمی معتبر پزشکی مثل Pubmed, Elsevier انجام شد. جست‌وجوهای ما نشان داد که مقاله‌های زیادی در زمینه تأثیر نورولوژیک ترامادول وجود ندارد. از حدود ۵۰ مطالعه انتخاب شده در حوزه ترامادول، تنها ۲۱ مورد آن مرتبط با مطالعه ما بود بنابراین این مقاله‌ها بررسی شد. این مطالعه‌های انتخاب شده یا به شکل مروری بود و یا به شکل مطالعه‌های انسانی یا حیوانی بود. با توجه به اینکه بخش زیادی از تأثیر منفی ترامادول روی سیستم عصبی، از مطالعه‌های حیوانی منشأ گرفته است بنابراین ما در این مطالعه برای درک بهتر تأثیر منفی ترامادول، به مقاله‌های حیوانی نیز استناد کردیم تا تأثیر سلولی و مولکولی ترامادول روی سیستم عصبی، بهتر توضیح داده شود.

## یافته‌ها و بحث

### آلزایمر و اختلال‌های شناختی

بیماری‌های زوال عقل مانند آلزایمر یکی از بیماری‌های عصبی شایع در افراد مسن هستند که با اختلال‌های شناختی و حافظه همراهند. مصرف ترامادول در این بیماران ممکن است با عوارض جانبی منفی همراه باشد که عملکرد شناختی آنها را بدتر کند. یکی از عوارض اصلی ترامادول، ایجاد خواب‌آلودگی و گیجی است که می‌تواند در بیماران مبتلا به آلزایمر علائم مربوط به اختلال‌های شناختی را تشدید کند (۸). این دارو با اثر بر سیستم سروتونرژیک و نوراپی‌نفرینی ممکن است منجر به کاهش حافظه و توجه شود (۸).

همچنین، مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف ترامادول در افرادی که به آلزایمر مبتلا هستند، می‌تواند سندروم سروتونرژیک ایجاد

هیپرترمی، تشنج، افزایش ضربان قلب و افت فشار خون را ایجاد کند. این سندرم در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی که درمان‌های مختلفی را به‌ویژه برای مدیریت افسردگی و اضطراب مصرف می‌کنند، می‌تواند بسیار خطرناک باشد (۱۲).

### خطر وابستگی و تحمل

ترامادول به‌عنوان یک داروی شبه‌مخدر، ممکن است در بیمارانی که مدت زمان طولانی از آن استفاده می‌کنند، منجر به وابستگی و تحمل شود. این مشکل به‌ویژه در بیماران مسن یا کسانی که دارای بیماری‌های عصبی مزمن هستند، نگران‌کننده است. افزایش دوز ترامادول برای تسکین درد ممکن است به مشکلات رفتاری و روانی مانند افسردگی و اضطراب منجر شود، که خود می‌تواند بر وضعیت عصبی بیمار تأثیر بگذارد (۱۳).

### اثر بر علائم افسردگی و اضطراب

افرادی که به بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون یا آلزایمر مبتلا هستند، ممکن است به مشکلات روانی مانند افسردگی و اضطراب دچار شوند. ترامادول به دلیل اثر بر سیستم‌های سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌تواند در برخی موارد سبب افزایش علائم افسردگی و اضطراب شود. این مشکلات ممکن است در بیماران مبتلا به اختلال‌های عصبی بدتر شوند، زیرا این افراد به‌طور طبیعی مستعد افسردگی و اضطراب هستند (۱۴).

### ترامادول و بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده است که به دلیل آسیب به نورون‌های دوپامینرژیک در مغز، به‌ویژه در ناحیه گنوباسال و سریع قرمز، رخ می‌دهد. این بیماری سبب بروز مشکلات حرکتی همچون لرزش (tremor)، سفتی عضلانی (rigidity)، کندی حرکت (bradykinesia) و ناپایداری وضعیتی (postural instability) می‌شود. علائم غیرحرکتی مانند اختلال‌های شناختی، اضطراب، افسردگی و اختلال‌های خواب نیز در این بیماری دیده می‌شوند. درمان اصلی پارکینسون به‌طور عمده روی افزایش سطح دوپامین در مغز تمرکز دارد، اما داروهایی مانند لیوودوپا و آگونیست‌های دوپامینی در کنار داروهایی برای تسکین درد نیز می‌توانند مفید باشند (۱۵).

کند که سبب ایجاد علائمی مانند هیپرترمی، تشنج و افزایش فشار خون می‌شود (۹). این وضعیت می‌تواند به بروز مشکلات جدی در وضعیت شناختی بیمار منجر شود.

### پارکینسون و اختلال‌های حرکتی

بیماری پارکینسون که ناشی از کاهش سطح دوپامین در مغز است، سبب بروز مشکلات حرکتی مانند لرزش، سفتی عضلات و کندی حرکت می‌شود. در بیماران مبتلا به پارکینسون، ترامادول به دلیل اثر مسکنی خود می‌تواند در کاهش دردهای عضلانی و مفصلی مفید باشد، اما استفاده از آن ممکن است مشکلات دیگری ایجاد کند.

یکی از مشکلات مصرف ترامادول در این بیماران، اختلال در حرکت و افزایش خواب‌آلودگی است که ممکن است سبب بدتر شدن علائم پارکینسون شود. این دارو به‌ویژه در بیمارانی که داروهای ضد پارکینسون مانند لیوودوپا یا آگونیست‌های دوپامین مصرف می‌کنند، می‌تواند باعث تعاملات دارویی خطرناکی شود (۱۰). همچنین، مصرف ترامادول می‌تواند در برخی از بیماران منجر به افزایش سرگیجه و عدم تعادل شود که به تشدید مشکلات حرکتی پارکینسون منجر می‌شود.

### اختلال‌های خواب

یکی از عوارض جانبی رایج ترامادول، اختلال در الگوی خواب است. این اثر می‌تواند به خصوص در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر یا پارکینسون بیشتر مشهود باشد. در این بیماری‌ها، اختلال‌های خواب و مشکلات در حفظ خواب به‌طور رایج مشاهده می‌شود. مصرف ترامادول ممکن است سبب بی‌خوابی یا خواب‌آلودگی شدید شود که تأثیر منفی بر کیفیت خواب بیماران می‌گذارد و ممکن است علائم بیماری را بدتر کند (۱۱).

### سندرم سروتونرژیک

یکی از عوارض مهم مصرف ترامادول در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی، به‌ویژه کسانی که داروهای ضد افسردگی یا داروهای دیگری که بر سطح سروتونین تأثیر می‌گذارند، مصرف می‌کنند، سندرم سروتونرژیک است. این حالت می‌تواند به افزایش سطح سروتونین در مغز منجر شود و علائمی مانند

## ترامادول و اثر آن در بیماری پارکینسون

ترامادول یک مسکن شبه‌مخدر است که از طریق مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین و همچنین به‌وسیله فعال‌سازی گیرنده‌های آپوئیدی اثر مسکنی ایجاد می‌کند. این دارو به‌طور عمده برای کاهش دردهای متوسط تا شدید در شرایط مختلف مانند دردهای مزمن، پس از جراحی یا در بیماری‌هایی مانند آرتروز استفاده می‌شود.

در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون، مصرف ترامادول ممکن است اثر مختلفی داشته باشد. از آنجا که پارکینسون با اختلال‌های حرکتی و دردهای عضلانی همراه است، برخی بیماران به استفاده از داروهایی برای کاهش درد و التهاب نیاز دارند. ترامادول به دلیل اثر مسکنی که دارد، در کاهش دردهای مرتبط با پارکینسون می‌تواند مفید باشد (۱۶).

### اثر ترامادول در پارکینسون

#### تسکین درد عضلانی و مفصلی

یکی از چالش‌های مهم در بیماری پارکینسون، مشکلات عضلانی و مفصلی مانند اسپاسم و سفتی عضلانی است که می‌تواند با دردهای شدیدی همراه باشد. ترامادول با اثر مسکنی خود می‌تواند به کاهش این دردها کمک کند و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به پارکینسون را بهبود بخشد.

#### اثر بر وضعیت حرکتی

در برخی مطالعه‌ها، اشاره شده است که ترامادول می‌تواند بر عملکرد حرکتی بیماران مبتلا به پارکینسون تأثیرگذار باشد. این تأثیر ممکن است به دلیل اثر ترامادول بر سیستم دوپامینرژیک باشد، زیرا مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌تواند برخی از جنبه‌های تحرک را بهبود دهد. با این حال، در برخی از موارد، ترامادول می‌تواند سبب تشدید عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی یا سرگیجه شود که ممکن است وضعیت حرکتی بیماران را بدتر کند (۱۷).

#### ریسک سندرم سروتونرژیک

یکی از عوارض جانبی احتمالی ترامادول، به‌ویژه در بیماران مبتلا به پارکینسون که داروهایی مانند مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز یا آگونیست‌های دوپامین مصرف می‌کنند، سندرم

سروتونرژیک است. این حالت می‌تواند سبب افزایش فعالیت سروتونین در سیستم عصبی شود و به علائمی مانند هیپرترمی، تشنج، آریتمی و خطر افت فشار خون منجر شود (۱۸).

#### خطر وابستگی و تحمل

ترامادول با اثر شبه‌مخدر خود، ممکن است خطر وابستگی و تحمل را در بیماران پارکینسون افزایش دهد، به‌ویژه اگر مدت زمان استفاده از آن طولانی شود. این خطر باید در نظر گرفته شود، به‌ویژه در بیماران مسن که ممکن است به راحتی تحت تأثیر اثر منفی این دارو قرار گیرند (۱۹).

در مجموع، ترامادول می‌تواند در تسکین دردهای عضلانی و مفصلی در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون مفید باشد، اما باید با احتیاط استفاده شود. تأثیر مثبت آن در کاهش درد باید با خطرهای جانبی مانند اختلال‌های حرکتی، خواب‌آلودگی و خطرهای جدی‌تر مانند سندرم سروتونرژیک و وابستگی بررسی شود. توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به پارکینسون تحت نظر پزشک و با تنظیم دقیق دوز دارو، از ترامادول استفاده کنند.

#### اثر ترامادول بر بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD) یکی از شایع‌ترین اختلال‌های نورودژنراتیو است که با از دست رفتن تدریجی حافظه، اختلال‌های شناختی و تغییرهای رفتاری همراه است. این بیماری بیشتر در افراد مسن دیده می‌شود و به‌طور عمده با تجمع پلاک‌های آمیلوئید و در هم‌تنیدگی فیبریلاسیون نوروفیبریلار (NFTs) در مغز مشخص می‌شود. یکی از چالش‌های درمانی این بیماری، مدیریت علائم درد است، به‌ویژه در بیمارانی که علاوه بر اختلال‌های شناختی، از درد مزمن نیز رنج می‌برند. در این زمینه، داروهایی مانند ترامادول که به‌طور عمده برای تسکین درد استفاده می‌شوند، ممکن است در درمان علائم درد در بیماران مبتلا به آلزایمر کاربرد داشته باشند.

#### ترامادول و عملکرد شناختی در آلزایمر

اگرچه ترامادول ممکن است به‌عنوان یک مسکن مؤثر عمل کند، استفاده از آن در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌تواند برخی آثار منفی بر عملکرد شناختی این بیماران داشته باشد. مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که داروهای آپوئیدی، از جمله ترامادول،

هر بیمار، درمان‌های دارویی مناسب را انتخاب کنند و در صورت لزوم از داروهای مسکن غیر اپیوئیدی یا داروهای با اثر شناختی کمتر استفاده کنند.

## نتیجه‌گیری

در مجموع، ترامادول می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی برای کاهش درد در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون مفید باشد، اما باید با احتیاط مصرف شود. این دارو ممکن است عوارض جانبی متعددی از جمله اختلال‌های شناختی، حرکتی، خواب، سندرم سروتونرژیک و وابستگی ایجاد کند که می‌توانند کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار دهند. از این رو، استفاده از ترامادول باید تحت نظارت دقیق پزشک و با توجه به وضعیت عمومی بیمار و داروهای مصرفی او انجام شود. مدیریت صحیح و دوز مناسب دارو می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک کند، اما در عین حال باید از بروز عوارض جانبی جدی جلوگیری شود.

## تشکر و قدردانی

ما در این مطالعه از دکتر کیمیا وکیلی و دکتر مبینا فتحی برای کمک در نوشتن این مقاله تشکر می‌کنیم.

## تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

می‌تواند سبب ایجاد اختلال‌های شناختی در بیمارانی شوند که به‌طور همزمان از آنها استفاده می‌کنند. به‌طور خاص، آثار خواب‌آلودگی، گیجی و کاهش توانایی‌های اجرایی از جمله عوارض جانبی رایج در بیماران مبتلا به آلزایمر است که تحت درمان با ترامادول قرار دارند (۲۰).

## تأثیر ترامادول بر پیشرفت بیماری آلزایمر

مطالعه‌هایی که تأثیر داروهای اپیوئیدی مانند ترامادول بر پیشرفت بیماری آلزایمر را بررسی کرده‌اند، نتایج متناقضی ارائه داده‌اند. برخی از این مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف طولانی‌مدت داروهای اپیوئیدی می‌تواند تأثیر منفی بر روند بیماری آلزایمر داشته باشد، به‌ویژه در افرادی که به‌طور مداوم از این داروها برای تسکین درد استفاده می‌کنند (۲۱). به‌علاوه، این داروها می‌توانند سبب کاهش انگیزش، کاهش توجه و کاهش قدرت تصمیم‌گیری در بیماران آلزایمری شوند، که سبب تشدید علائم شناختی و رفتاری بیماری می‌شود.

## ملاحظات درمانی و پیشنهادات

در بیمارانی که به‌طور همزمان مبتلا به آلزایمر و درد مزمن هستند، استفاده از ترامادول باید با دقت و تحت نظارت پزشک انجام شود. از آنجا که ترامادول می‌تواند آثار جانبی شناختی داشته باشد، باید در انتخاب دوز مناسب و مدت زمان مصرف آن دقت کرد. به‌ویژه در بیمارانی که در مراحل پیشرفته بیماری آلزایمر قرار دارند، ممکن است استفاده از ترامادول بر شدت علائم شناختی و رفتاری بیماری بیفزاید. بنابراین، انتخاب درمان‌های جایگزین مانند داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) یا داروهای ضد درد با مکانیسم‌های متفاوت می‌تواند به‌عنوان یک گزینه مناسب برای بیماران مبتلا به آلزایمر در نظر گرفته شود.

استفاده از ترامادول به‌عنوان یک داروی ضد درد در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌تواند مزایای خاصی در تسکین درد مزمن و بهبود کیفیت زندگی بیماران داشته باشد. با این حال، باید به‌طور ویژه آثار منفی آن بر عملکرد شناختی در این بیماران مورد توجه قرار گیرد. پزشکان باید با دقت و بر اساس شرایط خاص

## References

1. Edinoff AN, Kaplan LA, Khan S, Petersen M, Sauce E, Causey CD, et al. Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. *Anesth Pain Med*. 2021;11(4):e119156.
2. Boun SS, Omonaiye O, Yaya S. Prevalence and health consequences of nonmedical use of tramadol in Africa: A systematic scoping review. *PLOS Glob Public Health*. 2024;4(1):e0002784.
3. Danso M, Anto F. Factors Associated with Tramadol Abuse: A Cross-Sectional Study Among Commercial Drivers and Assistants in the Accra Metropolitan Area of Ghana. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):337-47.
4. Babahajian A, Khomand P, Manouchehri F, Fakhimi R, Ahsan B, Amjadian M, et al. Seizure Prevalence and Its Related Factors in Tramadol Intoxication; a Brief Report. *Arch Acad Emerg Med*. 2019;7(1):e28.
5. Mobasher MA, Sajedianfard J, Jamshidzadeh A, Naghdi N, Namvaran MM. The effects of tramadol on norepinephrine and MHPG releasing in locus coeruleus in formalin test in rats: a brain stereotaxic study. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(6):419-25.
6. Arakawa R, Takano A, Halldin C. Serotonin and Norepinephrine Transporter Occupancy of Tramadol in Nonhuman Primate Using Positron Emission Tomography. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(1):53-6.
7. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(4):17-21.
8. Mousavi K, Manthari RK, Najibi A, Jia Z, Ommati MM, Heidari R. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress are involved in the mechanism of tramadol-induced renal injury. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100049.
9. Khalil MA, Khalil NM, Esmael AF, El-Makawi SM, Saleh AA, Ayoub DR. Degenerative brain changes associated with tramadol use: an optical coherence tomography study. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):100.
10. Rehni AK, Singh I, Kumar M. Tramadol-induced seizurogenic effect: a possible role of opioid-dependent  $\gamma$ -aminobutyric acid inhibitory pathway. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;103(3):262-6.
11. Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri M, Asadi Z, Abdollahi M. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol*. 2009;5(2):63-7.
12. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
13. Klemmensen MM, Borrowman SH, Pearce C, Pyles B, Chandra B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*. 2024;21(1):e00292.
14. Bakr MH, Radwan E, Shaltout AS, Farrag AA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH, et al. Chronic exposure to tramadol induces cardiac inflammation and endothelial dysfunction in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):18772.
15. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*. 2012;87(1):10-20.
16. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Neuroinflammation: Intertwined Roads to Neurodegeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8).
17. Oh SN, Kim HJ, Shim JY, Kim KW, Jeong S, Park SJ, et al. Tramadol use and incident dementia in older adults with musculoskeletal pain: a population-based retrospective cohort study. *Scientific Reports*. 2024;14(1):23850.
18. Jin J. Risks of Codeine and Tramadol in Children. *JAMA*. 2017;318(15):1514-.
19. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(11):1382.e1-e6.
20. Pickering G, Kotlińska-Lemieszek A, Krcevski Skvarc N, O'Mahony D, Monacelli F, Knaggs R, et al. Pharmacological Pain Treatment in Older Persons. *Drugs & Aging*. 2024;41(12):959-76.
21. Sadat-Shirazi MS, Babhadi-Ashar N, Khalifeh S, Mahboubi S, Ahmadian-Moghaddam H, Zarrindast MR. Tramadol induces changes in  $\Delta$ -FosB,  $\mu$ -opioid receptor, and p-CREB level in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of male Wistar rat. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2019;45(1):84-9.