

## بررسی اثر ترامادول بر بافت بیضه و هورمون‌های انسولین و تستوسترون در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

فرزانه کاظم‌زاده<sup>۱</sup>، سحر ملزمی<sup>۲\*</sup>، محمد افشار اردلان<sup>۳</sup>، امیرحسین توزنده جانی<sup>۴</sup>،  
امیرحسین آشنایی<sup>۲</sup>

۱. مربی گروه پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران.
۲. مربی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران.
۳. استادیار گروه داخلی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران.
۴. کارشناسی گروه مهندسی پر توی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۰۶

### خلاصه

**مقدمه:** ترامادول از دسته داروهای مسکن مخدر یا اپوئیدهای مصنوعی بوده و دارویی ضعیف‌تر از مورفین و قوی‌تر از بروفن و استامینوفن می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات ترامادول بر بافت بیضه در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۷ در دانشگاه آزاد واحد دامغان انجام شد. در این مطالعه ۶۰ سر موش صحرایی رت نر نژاد ویستار به ۶ گروه (کنترل، شاهد، تجربی ۱ و ۲ تجربی ۳ و ۴) تقسیم شدند. گروه کنترل همزمان با دیابتی شدن سایر گروه‌ها به منظور حفظ تعادل بدن، با فرسیترات به صورت درون صفاقی با توجه به وزن دریافت کردند. گروه (شاهد) دیابتی، از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شده، گروه تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴ پس از ۲ ماه دیابتی شدن، به مدت ۵ هفته ترامادول را به روش گاواژ دریافت کردند. در ابتدای هفته پنجم از نمونه‌ها خون‌گیری به عمل آمد و فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمونی خون و همچنین مقاطع بیضه‌ها مورد ارزیابی میکروسکوپی و هسیتولوژیک قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آنالیز واریانس یک طرفه و پس‌آزمون توکی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در گروه شاهد (دیابتی) کاهش معنی‌داری در سلول‌های اسپرماتوگونی ( $p=0/03$ )، سرتولی ( $p=0/032$ ) و اسپرماتید ( $p=0/022$ ) نسبت به گروه کنترل و گروه‌های تجربی ۱ و ۲ مشاهده شد. همچنین در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی‌داری در سلول‌های اسپرماتید ( $p=0/051$ ) نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نیز نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری در سلول‌های سرتولی ( $p=0/02$ ) مشاهده گردید. همچنین در گروه شاهد در میزان انسولین ( $p=0/001$ ) و تستوسترون ( $p=0/001$ ) کاهش معنی‌دار نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد. در گروه تجربی ۱ و ۲ به دلیل مصرف ترامادول، میزان هورمون تستوسترون ( $p=0/041$ ) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت و در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نیز میزان هورمون تستوسترون ( $p=0/01$ ) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت و تغییر معنی‌داری در میزان هورمون انسولین در گروه‌های تجربی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف 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.

**کلمات کلیدی:** آسیب بیضه‌ای، ترامادول، دیابت، سلول‌های سرتولی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: سحر ملزمی؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، شاهرود، ایران. تلفن: ۰۲۳-۳۳۹۰۸۳۰؛ پست الکترونیک: saharmlzemi@yahoo.com

## مقدمه

بیماری دیابت در حال حاضر عامل مهمی در ناتوانی و بستری شدن بیماران بوده و فشار مالی قابل توجهی را به جامعه تحمیل می‌کند (۱). ناتوانی جنسی بقاء نسل را تحت الشعاع قرار داده و این بیماری بر روی روابط جنسی افراد نیز تأثیر داشته؛ تا جایی که بسیاری از شرکای جنسی افراد دیابتی از رابطه‌شان ناراضی هستند. معمولاً اختلال روابط زناشویی هر دو جنس را درگیر می‌کند، اما شکایت مردان در این زمینه بیشتر است و آنها نمی‌توانند به شکل مطلوبی شریک جنسی خود را ارضاء کنند (۲). این مسأله معمولاً باعث اختلال در عملکرد جنسی مردان می‌شود و نعوظشان دچار مشکل شده و یا دیر به ارگاسم می‌رسند. همچنین مردان دیابتی ۱۵-۱۰ سال زودتر از سایر مردان به ناتوانی جنسی دچار می‌شوند. مردان مبتلا به دیابت، علاوه بر احتمال ابتلاء به ناتوانی جنسی، ممکن است به اختلالات جنسی دیگری به علت کاهش هورمون تستوسترون از قبیل بیماری پیرونی، زودانزالی، دیرانزالی، برگشت انزال به عقب و بی‌میلی جنسی نیز مبتلا شوند (۳). بخشی از این عوارض به پیشرفت بیماری دیابت و بخشی دیگر نیز به عوارض داروهای مربوط است که بیمار برای کنترل عوارض دیابت مصرف می‌کند. از جمله داروهای مورد استفاده در مردان سالم و دیابتی برای بهبود مشکلات جنسی، مصرف ترامادول است (۴).

علت استفاده از این دارو در این تحقیق این است که بسیاری از مردان برای افزایش کیفیت رابطه جنسی و افزایش مدت زمان رابطه و دیرانزالی و گاهاً افرادی که فعالیت و کار سنگین دارند و مجبور به شب‌کاری هستند، برای رفع خستگی و سرحال بودن از این دارو استفاده می‌کنند و همچنین بیمارانی که برای تسکین دردشان به تجویز پزشک از این دارو استفاده کرده‌اند، بعد از مدتی خودسرانه مصرف را ادامه دادند و یا افرادی که به دیگر مواد اعتیادآور معتاد هستند، برای کاهش علائم ترک و یا جایگزین کردن ماده مصرفی خود از این شبه مخدر استفاده می‌کنند.

ترامادول از خانواده دارویی ضد درد اوپیوئیدی و یک آنالوگ سنتتیک مصنوعی کدئین می‌باشد. این دارو یک ضد درد با اثر مرکزی است، ولی از نظر شیمیایی مشابه با ترکیبات تریاک نیست. اثر ضد دردی ترامادول ۰/۱ اثر مرفین است، البته میزان اثر ضد دردی آن برابر با پتیدین (مپریدین) گزارش شده است (۱).

با توجه به مزایای این دارو از قبیل فقدان عوارض جانبی، عدم وجود عوارض مربوط به داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، کاربرد برای مدیریت درد قبل از جراحی و مصرف به صورت اپی‌دورال در اعمال ارتوپدی و دیگر موارد، از آن استفاده زیادی می‌شود. این دارو برای کاهش دردهای متوسط و نسبتاً شدید نیز کاربرد دارد (۲).

ترامادول با اتصال مولکول اصلی دارو به گیرنده‌های موآپیوئیدی، بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین را به صورت ضعیف مهار می‌کند و به صورت راسمیک تقریباً به طور کامل جذب می‌شود. ترامادول به صورت وسیع پس از مصرف خوراکی متابولیزه شده و جذب دارو سریع و تقریباً کامل است، ولی فراهمی زیستی آن ۷۵٪ می‌باشد. به طور عمده از طریق کبد متابولیزه و به وسیله کلیه (۳۰٪) تغییر نیافته و ۶۰٪ به صورت متابولیت دفع می‌شود (۲).

آتیکی و همکاران (۲۰۰۵) به بررسی اثر سمیت ترامادول بر کلیه و کبد پرداخته و بیان داشتند که مصرف درازمدت ترامادول سبب تغییرات هیستوپاتولوژیک اصلی واکوئولیزاسیون سلول‌های توبولی در گروه مورفین و ترامادول می‌شود. یافته‌های آنها با اشاره به خطر افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کبدی و آسیب کلیوی به دلیل استفاده طولانی مدت از داروهای مخدر، به خصوص مورفین می‌باشد. اگرچه مخدرها در مدیریت درد مؤثر می‌باشند، اما اثرات سمی خود را در قسمت‌های متفاوت بدن به جا می‌گذارند (۵). مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ترامادول بر بافت بیضه در موش‌های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (که مصرف خودسرانه این دارو در بین مردان سالم و دیابتی افزایش یافته است) انجام شد.

## روش کار

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۷ در دانشگاه آزاد واحد دامغان انجام شد. در این مطالعه ۶۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با استفاده از فرمول مقایسه میانگین در دو نمونه و با در نظر گرفتن خطای نوع اول برابر با ۰/۰۵ و توان ۰/۸۰ و بر اساس مقاله بهرامی و همکاران (۲۰۱۳) (بر اساس هر متغیر جداگانه حجم نمونه محاسبه شد و حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه به ترتیب بر اساس اسپرمتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، وزن بیضه، قطر خارجی، قطر داخلی برابر با ۱ و ۸ و ۸ و ۱۰ و ۵ و ۳ برآورد شد) به علت وجود مقایسه چند گروه می‌بایست ماکزیمم حجم نمونه مورد نیاز در مقایسات دوتایی در نظر گرفته شود، بنابراین حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه برابر با ۱۰ نمونه در نظر گرفته شد و با وجود ۶ گروه، حجم نمونه کل برابر با ۶۰ نمونه برآورد شد (۴).

موش‌ها با محدوده وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم در سال ۱۳۹۷ انتخاب و به ۶ گروه کنترل، شاهد (دیابتی) و تجربی ۱ و ۲ (موش‌های سالم و دریافت‌کننده دارو با دوزهای ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و تجربی ۳ و ۴ (موش‌های دیابتی و دریافت‌کننده دارو با دوزهای ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه کنترل همزمان با دیابتی شدن سایر گروه‌ها به منظور حفظ تعادل بدن، بافرسیترات را به صورت درون صفاقی با توجه به وزن دریافت کردند. گروه دیابتی از طریق تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (محصول شرکت سیگما با کد علمی S0130) با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شده و سنجش قندخون برای القای دیابت، ۷۲ ساعت بعد از تزریق یکبار استرپتوزوتوسین (STZ)<sup>۱</sup> و با استفاده از

خون سیاهرگ دمی، به کمک دستگاه گلوکومتر و قطر ۲۵۰ میکرومتر انجام شد و موش‌های با قندخون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند. پس از ۲ ماه از دیابتی شدن گروه تجربی ۳ (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول) و گروه تجربی ۴ (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول)، به مدت ۵ هفته به روش گاواژ دریافت کردند. موش‌ها در قفس‌های تمیز با درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت نور، ۱۲

ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰٪ در آزمایشگاه دانشگاه آزاد دامغان، بر اساس استاندارد رعایت حقوق حیوانات و دستور کار کمیته اخلاق پزشکی در مورد استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران نگهداری شدند.

در ابتدای هفته پنجم پس از بیهوشی توسط کتامین و زایلزین (۶)، از نمونه‌ها خون‌گیری مستقیم از قلب به عمل آمد و فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمونی خون و مشاهدات ماکروسکوپی اعم از وزن، قطر، طول و حجم بیضه مورد ارزیابی قرار گرفت و مقاطع بیضه‌ها برای انجام آزمایشات هسیتولوژیک در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد و به آزمایشگاه منتقل گردید.

برای بررسی وزن بیضه از ترازوی با دقت ۰/۰۰۱ گرم استفاده شد. طول و قطر بیضه نیز با استفاده از کولیس و حجم بیضه نیز با کمک استوانه مدرج اندازه‌گیری شد.

قطر توبول سمینیفروس با استفاده از روش سینگ اندازه‌گیری شد. ۲۵ توبول به طور تصادفی در هر برش عرضی بیضه انتخاب و میانگین قطر توبولی با اندازه‌گیری قطر کوچک و بزرگ هر توبول با استفاده از یک میکرومتر کالیبره شده و متصل به چشمی میکروسکوپ محاسبه گردید. برای بررسی سلول‌های اسپرماتوژنز در همان تعداد توبول نیز تعداد اسپرماتوسیت‌های ۱ و ۲ اسپرماتید، تعداد دستجات اسپرمی لومینال و ضخامت غشاء پایه مورد بررسی قرار گرفت.

جهت شمارش سلول‌های سرتولی، ۲۵ توبول در هر فیلد و در هر برش عرضی بیضه انتخاب و سپس در زیر میکروسکوپ تعداد سلول‌های سرتولی شمارش شد. میانگین این تعداد برای هر گروه محاسبه گردید.

$$\text{Average Diameter} = \sqrt{L * \text{magnification B} * \text{magnification}}$$

L: Length (Large Diameter)

B: Breadth (Small Diameter)

### روش آنالیز هورمون تستوسترون:

بخش تستوسترون در سرم با پلاسما با Gamma-B Testosterone kit (محصول شرکت زیست شیمی) انجام گرفت. شیوه رادیوایمنوسی با آنتی‌بادی مضاعف، اساس کار این کیت می‌باشد. در این کیت به ترتیب مقادیر مشخص از نمونه، تستوسترون نشان‌دار (1-T) (۱۲۵) و آنتی سرم تستوسترون به هم افزوده شدند.

<sup>۱</sup> -Sterptozotosin(S0130)

جهت مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و در مواردی که پاسخ معنی‌داری مشاهده شد، از پس‌آزمون توکی برای یافتن جایگاه اختلاف استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از  $0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

حیوانات دیابتی به‌عوارض متعدد ناشی از دیابت شامل: پرخوری، پرنوشی و اسهال مبتلا شدند. بافت بیضه در گروه شاهد با لایه آلبوژینه پوشیده و مجموعه‌های سلولی توبول سمینیفروس مشاهده شدند. ساختارهای بافتی در گروه دیابتی تخریب شده و کاهش قابل توجهی در مجموعه‌های سلولی اسپرم‌ساز نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید و ساختارهای بافتی در گروه تجربی ۱ و ۲ با ترامادول با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت ( $p=0/051$ ) (جدول ۱).

پس از انکوباسیون درجه حرارت معمولی نمونه انکوبه شده و بعد سانتریفوژ می‌گردد تا رسوب جدا شود. تعداد جایگاه‌های اشغال شده آنتی‌سرم به‌وسیله تستوسترون نشان‌دار، با غلظت تستوسترون نمونه رابطه عکس دارد. شمارشگرهای گاما و مقایسه نتایج با سرم‌های استاندارد، غلظت تستوسترون را مشخص می‌کند.

جهت آنالیز هورمون انسولین، بعد از جدا کردن سرم خون از محتویات خونی توسط کیت زیست‌شیمی، انسولین خون مورد سنجش قرار گرفت.

جهت آنالیز گلوکز خون، بعد از جدا کردن سرم خون از محتویات خونی توسط کیت پارس آزمون، گلوکز خون مورد سنجش قرار گرفت. به‌منظور اطمینان از قندخون بالای گروه‌ها یک روز در میان با دستگاه گلوکوکارد صفر یک از سیاهرگ دمی خون‌گیری تا پایان طول درمان انجام می‌شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

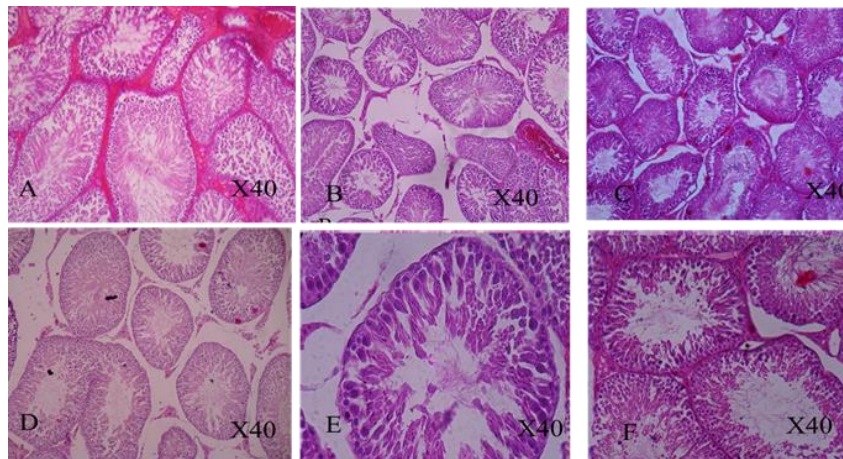
جدول ۱- مقایسه بافتی در در بین گروه کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی با کمک آزمون واریانس یک طرفه

متغیر	گروه	کنترل	شاهد (دیابتی)	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	تجربی ۴
اسپرما توگونی (تعداد)	۶۹±۲/۹	۵۹/۲±۲/۱۰*	۶۱/۲±۲/۲۰*	۵۹±۲/۱**	۵۵/۱۹±۱/۷۶	۵۳/۱±۲/۰۴	p=0/039
اسپرما توسیت (تعداد)	۷۸/۱±۲/۸	۷۰/۱±۳/۸۸*	۷۰/۱±۳/۵۸*	۶۳±۳/۱**	۶۵/۳±۵/۱۵	۶۰/۸±۲/۸۵	p=0/044
اسپرما تید (تعداد)	۱۹۰/۲±۱۰/۲۹	۱۵۵±۶/۳*	۶/۷±۱۷۰*	۱۶۰±۵/۲**	۱۴۱/۶۲±۸/۸۷	۱۳۶/۲۱±۴/۰۴	p=0/001
سلول‌های سرتولی (تعداد)	۲۲/۲±۱/۹	۱۴/۱±۰/۷۶*	۵/۰±۰/۷۶*	۷/۴±۱/۱**	۴/۵±۱/۴۲	۲±۳/۲۱	p=0/004
ضخامت غشای پایه (میلی‌متر)	۳±۰/۹	۱/۰±۰/۳۵*	۴/۰±۰/۳۵*	۳/۱±۰/۱**	۲/۹±۰/۲۳	۲/۴±۰/۴	p=0/05

داده‌های  $p < 0/05$ ،  $p < 0/01$  و  $p < 0/001$

تجربی ۳ و ۴ نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری یافت ( $p=0/022$ ) (تصویر ۱).

تعداد سلول‌های اسپرما توژنیک در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به شاهد (دیابتی) کاهش داشت ( $p=0/022$ ) و در مجموع تعداد سلول‌های اسپرما توژنیک در گروه



شکل ۱- A, B, C, D, E, F نشان‌دهنده لوله‌های اسپرم‌ساز با بزرگ‌نمایی X40 هستند. A- لوله اسپرم‌ساز و سلول سر تولی را در گروه شاهد نشان می‌دهد. B- چروکیده شدن لوله اسپرم‌ساز، افزایش فضای بینابینی و کاهش سلول‌های زاینده و سلول‌های سر تولی را در گروه دیابتی نشان می‌دهد. E و F کاهش قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش سلول‌های اسپرم‌ساز D و C- کاهش قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش سلول‌های سر تولی و افزایش چشمگیر فضای بینابینی نسبت به دیابتی را در گروه تجربی ۱ و ۲ نشان می‌دهد.

شد، در میزان تستوسترون کاهش معنی‌دار در حد  $p=0/02$  نسبت به گروه شاهد (دیابتی) مشاهده گردید. همچنین در گروه شاهد در میزان انسولین ( $p=0/01$ ) کاهش معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده گردید و تغییر معنی‌داری در میزان هورمون انسولین در گروه‌های تجربی مشاهده نشد.

مقایسه حجم بیضه و طول بیضه و قطر بیضه و وزن بیضه در بین گروه کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی در جدول ۲ ارائه شده است. در جدول ۳ نیز کاهش هورمون تستوسترون در گروه شاهد ( $p=0/052$ ) و گروه‌های تجربی اعم از سالم و دیابتی نسبت به کنترل مشاهده گردید. هرچه دوز دارو در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ بیشتر

جدول ۲- مقایسه حجم بیضه و طول بیضه و قطر بیضه و وزن بیضه در بین گروه کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی

متغیر	گروه کنترل	شاهد (دیابتی)	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	تجربی ۴
وزن بیضه (گرم)	$1/9 \pm 0/02$	$1/4 \pm 0/048$	$1/6 \pm 0/03$	$1/5 \pm 0/01$	$1/2 \pm 0/04$	$0/98 \pm 0/03$
		$p=0/02$	$p=0/024$	$p=0/052$	$p=0/047$	$p=0/01$
قطر بیضه (میلی متر)	$1/1 \pm 0/04$	$0/98 \pm 0/053$	$0/99 \pm 0/033$	$0/97 \pm 0/02$	$0/8 \pm 0/058$	$0/7 \pm 0/04$
		$p=0/048$	$p=0/042$	$p=0/046$	$p=0/044$	$p=0/01$
طول بیضه (میلی متر)	$2/4 \pm 0/06$	$1/5 \pm 0/07$	$2/1 \pm 0/09$	$1/8 \pm 0/04$	$1/2 \pm 0/04$	$1 \pm 0/01$
		$p=0/012$	$p=0/042$	$p=0/05$	$p=0/047$	$p=0/05$
حجم بیضه (سانتی‌متر مکعب)	$2 \pm 0/15$	$1/02 \pm 0/08$	$1/8 \pm 0/1$	$1/4 \pm 0/08$	$0/98 \pm 0/14$	$0/96 \pm 0/09$
		$p=0/031$	$p=0/031$	$p=0/032$	$p=0/036$	$p=0/05$

دامنه‌های  $p < 0/05$ ،  $p < 0/01$ ،  $p < 0/001$

جدول ۳- مقایسه میزان هورمون‌های انسولین، تستوسترون خون در بین گروه‌های شاهد و گروه‌های تجربی

متغیر	گروه کنترل	شاهد (دیابتی)	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	تجربی ۴
تستوسترون (نانوگرم/دسی‌لیتر)	$4/6 \pm 0/59$	$0/5 \pm 0/05$	$3/7 \pm 0/49$	$3/1 \pm 0/40$	$0/32 \pm 0/060$	$0/22 \pm 0/01$
		$p < 0/001$	$p=0/031$	$p=0/031$	$p=0/02$	$p=0/011$
انسولین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	$5/16 \pm 0/41$	$0/21 \pm 0/073$	$4/96 \pm 0/41$	$4/88 \pm 0/41$	$0/19 \pm 0/026$	$0/19 \pm 0/06$
		$p=0/001$	$p=0/1$	$p=0/14$	$p=0/12$	$p=0/11$

دامنه‌های  $p < 0/05$ ،  $p < 0/01$ ،  $p < 0/001$

## بحث

مردان مبتلا به دیابت به علل مختلفی به ناتوانی جنسی دچار می‌شوند. درگیری اعصاب محیطی، تنگی عروق و به‌ویژه اختلال عملکردی پوشش داخلی رگ‌ها موسوم به اندوتلیوم که نقش عمده‌ای در نعوظ اندام تناسلی مرد ایفا می‌کند، پرفشاری خون و نارسایی مزمن کلیه‌ها ناشی از دیابت، همگی به بروز و تشدید اختلالات جنسی در مردان می‌انجامند (۷). اولین استراتژی برای بهبود ارتباط جنسی، کنترل قندخون است و استراتژی دوم، مصرف داروهای مؤثر در افزایش قدرت جنسی است که بغلط استفاده از ترامادول برای افزایش مدت رابطه جنسی و کیفیت آن است (۳).

ترامادول از خانواده دارویی ضد درد اوپیوئیدی است. با توجه به مزایای این دارو از قبیل فقدان عوارض جانبی، عدم وجود عوارض مربوط به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، کاربرد برای مدیریت درد قبل از جراحی و کاربرد به‌صورت اپیدورال در اعمال ارتوپدی و دیگر موارد، مصرف آن در انسان و مدل‌های حیوانی توصیه شده است و علت استفاده از مدل حیوانی نیز در این تحقیق این است که نمونه موش صحرایی رت ساختار بدنی شبیه انسان داشته است (۶، ۸).

در مطالعه حاضر بر اساس نتایج آزمایش‌های ایمونوسیتوشیمی، مصرف طولانی‌مدت ترامادول به حیوانات دیابتی، موجب افزایش معنی‌دار آسیب‌های بیضه‌ای اعم از بررسی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی (جدول ۱ و ۲) در مقایسه با موش‌های دیابتی و سالم بدون هیچ تیماری شد.

ترامادول در بین معتادین برای کاهش درد و خماری و افزایش طول رابطه جنسی مصرف می‌شود و کیفیت آن به‌دلیل مکانیسم‌های عملکردی زیر بین مردان سالم و دیابتی رواج دارد. مکانیسم ترامادول به دو گونه است. اول اینکه مانند دیگر داروهای اوپیوئید (مشتقات تریاک) آگونیست گیرنده‌های مو ( $\mu$ ) است. البته خاصیت چسبندگی ترامادول به گیرنده‌های «مو» بسیار ضعیف است. ماده متابولیزه شده او-دسمتیل‌ترامادول نسبت به عنصر مادر خاصیت چسبندگی بیشتری به گیرنده‌های مو دارد و خاصیت مخدري قوی‌تری از خود به‌جا

می‌گذارد. به‌همین دلیل خاصیت تسکین درد در ترامادول حدود ۱۰ برابر ضعیف‌تر از مورفین است (۹). در وهله دوم باعث جلوگیری از بازجذب نورآدرنالین و سروتونین می‌شود و غلظت این دو ماده را در سیناپس بالا می‌برد. این امر باعث ایجاد نوعی خاصیت مانند داروهای ضدافسردگی و همچنین هوشیاری می‌شود و برعکس مورفین فرد مصرف‌کننده را فعال‌تر می‌کند، حتی در برخی از مصرف‌کنندگان حالات ضعیفی مانند تأثیرات روان‌گردان اکستازی مشاهده شده، احتمال گرفتگی عضلانی نیز کاهش می‌یابد. با خوردن ۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول، سطح خونی دارو در ۲ ساعت به حداکثر می‌رسد. حدود ۲۰٪ ترامادول به پروتئین خون بسته می‌شود. ۲۰٪ ترامادول به‌صورت تغییر نیافته و ۶۰٪ آن به‌صورت متابولیت‌های شکسته شده در کبد از راه ادرار دفع می‌شود. نیمه‌عمر دارو ۴-۶ ساعت می‌باشد. موارد مصرف ترامادول برای تسکین درد معمولاً به مدت کمتر از ۵ روز و به مقدار ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تجویز می‌شود (۹).

به‌طور کلی، دیابت با ایجاد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو منجر به اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شده، متعاقباً آسیب گسترده‌ای را در بیضه‌ها ایجاد می‌کند (۱۰، ۱۱). دیابت شیرین تغییرات بافتی بیضه‌ای را از طریق ایجاد مرگ سلولی آپوپتوزی، اتروفی توبول‌های سمینیفروس، کاهش قطر توبول و کاهش مجموعه‌های سلولی اسپرماتوژنیک ایجاد نموده است (۱۲، ۱۳). لذا اتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش سلول‌های اسپرماتوژنیک، نشانه مورفولوژیک اختلال در اسپرماتوژنز محسوب می‌شوند که هدف از این تحقیق بررسی اثر ترامادول به‌دلیل استفاده رایج بین مردان سالم و دیابتی بر بافت بیضه بود (۱۴، ۱۵).

آسیب‌های ناشی از دیابت به اندام جنسی می‌توانند سلامت جنسی بیماران دیابتی را مختل کنند؛ برای مثال عارضه نوروپاتی، سیستم اعصاب محیطی را درگیر می‌کند و از این طریق توانایی نعوظ فرد را کاهش می‌دهد. همچنین باعث کاهش قدرت یا میل جنسی در زنان دیابتی می‌شود و با کاهش خون‌رسانی به آلت جنسی، باعث اختلال نعوظ در مردان و کاهش قدرت

جنسی در زنان می‌شود. اختلالات هورمونی حاصل از دیابت نیز بر قدرت جنسی تأثیر گذارند. ثابت شده است بیماری دیابت باعث کاهش سطح هورمون‌های جنسی در مردان و زنان می‌شود.

بیشتر مطالعات در دنیا نشان داده‌اند سطح تستوسترون در مردهای دیابتی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از مردان غیردیابتی است (۷).

در مطالعه حاضر تجویز ترامادول به موش‌های دیابتی شده به مدت ۳۵ روز باعث تغییر معنی‌دار هورمون انسولین در بدن موش‌های سالم و دیابتی نشد و علت کاهش میزان انسولین خون، همان بیماری دیابت بود (جدول ۳).

همچنین کاهش معنی‌داری در میزان انسولین خون در اثر تزریق استریتوزوتوسین در گروه دیابتی نسبت به شاهد مشاهده شد و تغییر معنی‌داری در مقدار انسولین در گروه دیابتی + ترامادول مشاهده نگردید (جدول ۳).

در مطالعه حاضر میزان اسپرماتوسیت در گروه دیابتی کاهش پیدا کرد (تصویر B) و در گروه دیابتی + ترامادول نیز کاهش معنی‌دار در اسپرماتوسیت مشاهده شد (تصویر C و D) که می‌تواند به این دلیل باشد که کاهش هورمون تستوسترون در کاهش سلول‌های اسپرماتوسیت در گروه درمانی مؤثر بوده است.

در مطالعه حاضر میزان اسپرماتید در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد (جدول ۱) که می‌تواند به این دلیل باشد که بعد از دوران بلوغ، سلول‌های سرتولی هیچ‌گونه تقسیمی نمی‌شوند. هر یک از این سلول‌ها در تماس با بیشتر از ۵ سلول دیگر بوده و در مرحله از اسپرماتوژنز تقریباً با ۴۷ سلول جنسی مرتبطند. فرآیندهای خارج سیتوپلاسمی و محیطی سلول‌های سرتولی در سلول‌های جنسی باعث می‌شود که غشای پلاسمای سلول‌ها حالت مختلط پیدا کند. همچنین سلول‌های سرتولی در حین اسپرماتوژنز دچار تغییرات منظمی در هسته و شکل ظاهری خود می‌شوند؛ به‌طوری‌که اندازه آنها، غلظت لیپید و گلیکوژن موجود، عمل میتوکندری‌ها، محتوای آنزیمی این سلول‌ها و استتاله‌های سیتوپلاسمی مربوط به آنها تغییر می‌کند (۹). این تغییرات، به‌علت درگیر بودن سلول‌های سرتولی

در پردازش و ایجاد تحولات در سلول‌های جنسی به‌وجود می‌آیند؛ به‌طوری‌که در سلول‌های سرتولی، توانایی پاسخ به پیامدهای سلول‌های جنسی افزایش می‌یابد. استتاله‌های سیتوپلاسمی سلول‌های سرتولی از غشای پایه تا قسمت مجرای لوله‌های مولد منی گسترده می‌شود که در این مسیر، اشکال و مراحل مختلف مربوط به سلول‌های جنسی وجود دارند (۱۰). به تناسب اینکه اسپرماتوسیت‌ها به‌وجود می‌آیند، ارتباطات مستحکم جدیدی بین سلول‌های سرتولی به‌وجود می‌آیند و ارتباطات مستحکم قبلی در قسمت جلوی آنها از یکدیگر باز می‌شوند؛ بدین ترتیب اسپرماتوسیت‌ها از بخش پایه به بخش جنب مجرای انتقال می‌یابند، بدون اینکه در تمامیت سدخونی-بیضه‌ای اختلال به‌وجود آید. سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی به‌صورت یک صافی عمل می‌کند و فقط به برخی مواد اجازه عبور می‌دهد. این مواد احتمالاً آنهایی هستند که برای اسپرماتوژنز مفید می‌باشند (۱۰).

در مطالعه حاضر کاهش معنی‌داری در حجم، طول، قطر و وزن بیضه در گروه دیابتی نسبت به شاهد مشاهده شد و مصرف ۳۵ روزه ترامادول باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن، حجم، طول، قطر و وزن بیضه در تمام گروه‌های تجربی نسبت به کنترل شد که به‌دلیل کاهش هورمون تستوسترون می‌باشد (۱۱) (جدول ۲).

با توجه به مطالعه حاضر مصرف ترامادول اثرات سوء بر دستگاه تناسلی نر هم در موش‌های سالم و هم دیابتی دارد. این اثرات با کاهش وزن بیضه‌ها و اپیدیدم غشاء در لوله‌های سمینی فرس و کاهش میزان تستوسترون سرم مشخص گردید.

همچنین مصرف ترامادول موجب بروز ضایعات هیستوپاتولوژیک در بیضه همانند دژنراسیون لوله‌های منی‌ساز و کاهش سلول‌های زایا می‌شود که عمدتاً به‌علت کاهش هورمون تستوسترون می‌باشد. در مطالعه حاضر از دارو با روش گاواژ به مدت ۳۵ روز به موش‌ها داده شد که در روش گاواژ به‌دلیل فراهم زیستی دیرتر، مناسب‌ترین زمان ۳۵ روز می‌باشد و نسبت به روش تزریق زیرجلدی یا درون صفاقی در بدن مدت طولانی‌تری اثر خود را می‌گذارد.

معنی‌دار هورمون انسولین در بدن نگردید و سبب کاهش و تخریب رده سلول‌های اسپرم‌ساز شد، لذا مصرف ترامادول به قصد استفاده در افزایش طول رابطه و کیفیت رابطه جنسی، با توجه به نتایج این پژوهش برای بیماران دیابتی که قصد فرزندآوری دارند به دلیل کاهش هورمون تستوسترون و آسیب‌های بافتی بیضه، توصیه نمی‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام افرادی که در این پروژه ما را از دانش خود به‌رمند کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

از نقاط ضعف مطالعه حاضر می‌توان به عدم مقایسه ترامادول با دیگر آلکلوئیدها اشاره کرد. از نقاط قوت مطالعه حاضر تعداد جامعه آماری مناسب و روش گاوژ برای پرداخت دارو بود؛ چراکه در روش گاوژ داروها با فاصله زمانی مناسب در بدن اعمال اثر می‌کنند و روش متداول و رایج‌تری در بین مردان می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

مصرف ترامادول سبب افزایش معنی‌داری در میزان انسولین خون در اثر تزریق استریتوزوتوسین در گروه دیابتی نسبت به شاهد نشد. همچنین تجویز ترامادول به موش‌های دیابتی شده به‌مدت ۳۵ روز باعث تغییر

### منابع

1. Bolbol Haghighia N, Molzemi S, Aminian M, Molzemi Sh. Effects of Tramadol on Alanine and Aspartate Aminotransferase. *Govaresh* 2016; 21(2):104-109. [in Persian]
2. Mofidi M, shaker H, Ghfouri H. Comparison of Analgesia effect Between Intravenous Propacetamol and Tramadol. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007; 17(61):81-87.
3. Ghorbani A, Farahani MA, Mohammadi N. Relationship between sleepiness, physical activity, and functional outcomes in iranian patients with type II diabetes. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care* 2014; 3(1):54-60. [in Persian]
4. Bahrami KH1, Mahjor AA, Johary H, Bahrami R, Bahrami A. Comparative Study on Histopatological and Histomorphometric Effect of Raw and Cooked Garlic on Spermatogenesis in Testis and Epidydimis of Rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2014; 3(4):371-379. [in Persian]
5. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005; 30(2):245-52
6. Wellington D, Mikaelian I, Singer L. Comparison of Ketamine–Xylazine and Ketamine–Dexmedetomidine Anesthesia and Intraperitoneal Tolerance in Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2013; 52(4):481-487.
7. Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Goli Sh, Mohammad Sadeghi H, Aminian M. The Effect of Hydroalcoholic Extract of Ziziphora Clinopodioides Lam on Testicular Damage Caused by Diabetes Mellitus in Male Rats. *J Babol Univ Med Sci* 2017; 19(12):43-49.
8. Oral EG, Hanci A, Sivrikaya GU, Dobrucali H, Kilinc LT. The Analgesic Effects of Morphine and Tramadol Added to Intra-articular Levobupivacaine-Tenoxicam Combination for Arthroscopic Knee Surgery on Postoperative Pain; a Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2015; 5(3):1-6.
9. Aggarwal R, Puri M, Dada R, Saurabh G. Correlation between leukocytospermia and oxidative stress in male partners of infertile couples with leukocytospermia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015; 4(1):168-72.
10. Jain A, Ambrish PI, Hoogar MB, Dhar R, Wani A, Agrwal S. Role of semen analysis in the diagnosis of infertility at a tertiary care centre in Western India: a prospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5(7):2389-2391.
11. Gharghanipour S, Taebi M, Salehi P, Heidari-Beni M. Relationship between dietary antioxidant intake and semen analysis parameters. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 21(6):47-54.
12. Gharghanipour S, Taebi M, Salehi P, Heidari-Beni M. Relationship between dietary antioxidant intake and semen analysis parameters. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(6):47-54. [in Persian]
13. Huang TH, Yang Q, Harada M, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, et al. Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB pathways. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 46(6): 856-62.
14. Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetics of Tramadol and its Three Main Metabolites in Healthy Male and Female Volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007; 28(9):527-34. [in Persian]
15. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015; 18(4):395-400.