

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

بررسی اثر ترامادول بر فراسنجه های بیوشیمیایی سرم خون در موش های صحرائی نر نژاد ویستار

داریوش غلامی^{۱*}، سید حسین خالقی نژاد^۲

۱- گروه زیست فناوری میکروبی، دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

آدرس ایمیل نویسنده: d.gholami@ausmt.ac.ir

۲- دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

آدرس ایمیل نویسنده: hosseinkhaleghi403@ausmt.ac.ir

چکیده

امروزه استفاده از داروهای کنترل کننده درد در انواع جراحی ها مرسوم است. یکی از این داروها ترامادول می باشد. ترامادول نوعی مخدر مصنوعی با فعالیت مرکزی است. در این مطالعه اثرات این دارو بر روی فعالیت آنزیم های کبدی، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین در موش ها مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۱۵ موش نر نژاد ویستار مورد استفاده قرار گرفتند که در سه گروه مساوی (گروه کنترل، گروه دریافت کننده ترامادول هیدروکلراید با دوز ۲ میلی گرم/کیلوگرم، گروه دریافت کننده ترامادول هیدروکلراید با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. مطالعه حاضر نشان داد که تجویز حاد و مزمن ترامادول تاثیر معنی داری بر فراسنجه های بیوشیمیایی سرم و همچنین هماتولوژیکی خون در موش های نر نژاد ویستار داشت. بنابراین پیشنهاد می شود در استفاده از این دارو برای تسکین درد افراد تحت درمان و عمل جراحی با احتیاط بیشتری رفتار شود.

واژه های کلیدی: ترامادول، فراسنجه های خونی، فراسنجه های بیوشیمیایی، موش صحرائی نر

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۶-۵ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۱- مقدمه

ترامادول هیدروکلراید یک داروی حساسیت زای ساختنی جدید است که به صورت مرکزی عمل می کند و از سال ۱۹۷۷ وارد بازار شده است. این دارو در طی چند سال اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است و جهت درمان دردهای حاد و مزمن مورد استفاده قرار می گیرد (۱). ترامادول یک آگونیست گیرنده های MU می باشد که از بازجذب نورآدرنالین و سروتونین جلوگیری می کند (۲). متابولیسم ترامادول در انسان، رت، موش سوری، همستر، خوک، و خرگوش مورد مطالعه قرار گرفته است. ترامادول در کبد به O - دیس متیل ترامادول تبدیل می شود که این ماده ۴-۲ برابر فعال تر از ترامادول است (۳). علاوه بر این متابولیت های فعال ترامادول هم ایجاد می شوند که از کلیه ترشح می شوند (۴). اگرچه استفاده از این دارو در کاهش دردهای مزمن و دردهای بعد از عمل در سال های اخیر افزایش پیدا کرده است، اما اثر دارو بر روی فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی خون در موش نر نژاد ویستار به ندرت مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه اثر حاد و مزمن حاصل از تزریق داخل عضلانی داروی ترامادول هیدروکلراید در موش نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفته است.

۲- مواد و روش ها

۲-۱- حیوانات

تعداد ۱۵ سر موش نر نژاد ویستار، میانگین وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم و رنج سنی ۲ تا ۳ ماهه جهت این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. موش ها در یک محیط عاری از استرس نگهداری شدند و آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آن ها قرار می گرفت. سپس موشها را به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شامل گروه اول، گروه کنترل، گروه دوم، گروه دریافت کننده داروی ترامادول هیدروکلراید با دوز پایین و گروه سوم گروه دریافت کننده داروی ترامادول هیدروکلراید با دوز بالا تقسیم شدند.

۲-۲- تجویز دارو

گروه های دوم و سوم داروی ترامادول هیدروکلراید را با دوز به ترتیب 2mg/kg و 5mg/kg به مدت ۷ روز متوالی به صورت داخل عضلانی دریافت کردند.

۲-۳- خونگیری

نمونه های خون در روز بعد از آخرین تزریق عضلانی و یک هفته پس از آن از هر دو گروه از قلب موش گرفته شد. نمونه های خون در لوله های حاوی ماده ضد انعقاد جهت انجام آزمایشات هماتولوژیکی و لوله های فاقد ماده ضد انعقاد جهت آزمایشات بیوشیمیایی جمع آوری شدند.

۲-۴- مطالعات هماتولوژی

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین‌المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

نمونه های خون حاوی ماده ضد انعقاد جهت این هدف مورد مطالعه قرار گرفتند. پارامترهای هماتولوژیکی توسط دستگاه cell counter اندازه گیری شدند.

۵-۲- مطالعات بیوشیمیایی

نمونه های خون اخذ شده در لوله های فاقد ضد انعقاد با دور ۴۰۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالاین فسفاتاز (ALP)، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین بر اساس دستورالعمل موجود در کیت سنجش این آنزیم ها اندازه گیری شدند.

۶-۲- آنالیز آماری

ابتدا نرمال بودن و غیرنرمال بودن داده ها مشخص شد و سپس از روش One Way ANOVA استفاده شد و به دنبال آن از آزمون توکی برای مقایسه چندگروهی ها استفاده شد و معنی دار بودن با پارامتر $p < 0.05$ بیان شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- فراسنجه های هماتولوژیکی

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، مقادیر BUN و کراتینین در دو گروه درمان نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت ($p < 0.05$) همچنین در گروه درمان با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه درمان با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم نیز افزایش معناداری در مقادیر BUN و کراتینین مشاهده می شود.

۳-۲- آنالیز بیوشیمیایی

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، تغییرات معنی داری در سطوح ALT، AST، ALP در دو گروه درمان در مقایسه با یکدیگر و هرکدام در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($p < 0.05$).

جدول ۱. میزان سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیکی موش های نر در گروه های مورد مطالعه. حروف اختصاص داده شده a, b, c, d و e نشان دهنده تفاوت معنی دار ($p < 0.05$) در بین گروه ها است. مقادیر به صورت خطای معیار میانگین $\pm$ میانگین بیان می شوند.

ALP (ng/ml)	AST (ng/ml)	ALT (ng/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	گروهها
370 ± 5^c	50 ± 4^c	$128/2 \pm 6^c$	53 ± 7^c	60 ± 7^c	کنترل
1128 ± 90^b	$125/2 \pm 6^b$	220 ± 12^b	90 ± 6^b	$95/5 \pm 6^b$	تیمار با ۲ mg/kg

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

۱۵۲۸±۸۰ ^a	۱۷۸±۸ ^a	۳۰.۸±۱۳ ^a	۱۲۰±۷ ^a	۱۲۰±۷ ^a	تیمار با ۵ mg/kg
----------------------	--------------------	----------------------	--------------------	--------------------	------------------

اگرچه مخدرا مدت زمان زیادی است که مورد استفاده قرار می گیرند، اما تا کنون اثر ترامادول بر فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیکی خون در موش به ندرت مورد بررسی قرار گرفته است. معمولا دو بافت کبدی و کلیوی برای متابولیزاسیون و ترشح مخدرا عمل می کنند (۵). مخدرا ممکن است باعث سمیت کبدی و کلیوی در طی روند متابولیسمی خود شوند (۶). مطالعات قبلی نشان دادند که مصرف مزمن مخدر افزایش معنی دار در سطوح ALT، LDH و پراکسیدازها در طول مصرف مزمن را نشان می دهند (۷). در مطالعه ای دیگر بورزلا و همکاران در سال ۱۹۹۴ افزایش سطوح ALT، AST و LDH را در رت هایی که به صورت مزمن مورفین دریافت کرده بودند گزارش کردند (۸).

در مطالعه دیگر استی و همکاران در سال ۲۰۰۵ گزارش کردند که مصرف طولانی مدت ترامادول در انسان باعث افزایش ALT می شود و اثری روی AST و LDH ندارد. در مطالعه حاضر فعالیت کبدی به وسیله سنجش ترانس آمینازهای سرمی (ALT، AST و ALP) مورد ارزیابی قرار گرفت (۹).

تخریب کلیوی در صورت تجویز طولانی مدت ترامادول گزارش شده است (۸). در مطالعه آسیتی و همکاران تخریب کلیوی و افزایش BUN و کراتینین پس از دریافت مورفین توسط رت ها مشاهده شده است (۹). این تحقیقات نشان دادند که ترامادول باعث تغییرات هیستوپاتولوژیکی اندکی که محدود به توبول های کلیوی است می شود. به علاوه سطوح BUN و کراتینین تغییری نمی کنند. بر پایه این مطالعات پیشنهاد شده که ترامادول ممکن است داروی مناسب تری نسبت به مورفین باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغییرات معنی داری در تعداد گلبول های سفید ایجاد نشده است که در راستای نتایج Zyls و همکاران است. در این مطالعه تاثیر MET5-انکفالین را بر روی فاکتورهای هماتولوژیکی و فعالیت سلول های کشنده طبیعی در موش سوری مورد مطالعه قرار گرفت و نشان داده شد که ۸ روز پس از تجویز تغییراتی در تعداد گلبول های سفید و فعالیت سلول های کشنده طبیعی و تعداد لنفوسیت های طحال مشاهده شد (۱۰). تساعی و وون نشان دادند که تجویز ترامادول باعث افزایش لنفوسیت های T در رت می شود (۱۱). این نتیجه متناقض با اثر سایر مخدراهای شبه مورفینی است که باعث کاهش این سلول ها می شوند. اثرات ترامادول بر روی سیستم ایمنی توسط ساکردوت و همکاران در سال ۲۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه فعالیت سلول های کشنده طبیعی و تکثیر سلول های T القا شده با فایتوهمگلوتنین قبل و بعد از جراحی محوطه بطنی جهت سرطان رحمی و ۲ ساعت بعد از تجویز حاد مورفین به میزان ۱۰ mg و ترامادول به میزان ۱۰۰ mg به صورت داخل عضلانی مورد ارزیابی قرار گرفت. در همه بیماران تکثیر سلول های T القا شده با فایتوهمگلوتنین به طور معنی داری کاهش پیدا می کند. گرچه در گروه دریافت کننده مورفین میزان تکثیر پایین تر از حد پایه بود. در حالی که در گروه درمان با ترامادول این شاخص نزدیک مقادیر پایه بود.

فعالیت سلول های کشنده تغییرات معنی داری را طی جراحی و تجویز مورفین نشان نداد، اما در گروه دریافت کننده ترامادول به طور معنی داری افزایش در فعالیت سلول های کشنده طبیعی را نشان دادند (۱۲).

۴- نتیجه گیری

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

در مطالعه حاضر تخریب کلیوی و افزایش BUN و کراتینین پس از دریافت ترامادول توسط رت ها مشاهده شده است. همچنین ۹۹۴ افزایش سطوح ALT، AST و ALP را در رت هایی که به صورت مزمن ترامادول دریافت کرده بودند مشاهده شده است بنابراین استفاده از ترامادول باید با نظر پزشک و با احتیاط بیشتری در دستور کار قرار گیرد.

References

1. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1993;46(2):313-40.
2. Seidmohammadi K, Haghshenas H, Moghaddam S, Kargar Jahromi H, Delam H. The Effectiveness of Tramadol in Pain Relief in Chronic Diseases: A Review Based on Clinical Trials. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2024;1-23.
3. Dibaei M, Hosseini A, Lavasani H, Kiani-Dehkordi B, Rouini M. Assessment of metabolic interaction between curcumin and tramadol using the isolated perfused rat liver. *Heliyon*. 2024;10.(۱۵)
4. Abdullahi HS, Chibueze EI, Kuje JR. Effect of Tramadol Hydrochloride on the Biomarkers of Liver and Kidney Function and Oxidative Stress in Male Albino Rats. *International Research Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2023;6(1):87-92.
5. Coughtrie MW, Ask B, Rane A, Burchell B, Hume R. The enantioselective glucuronidation of morphine in rats and humans. Evidence for the involvement of more than one UDP-glucuronosyltransferase isoenzyme. *Biochem Pharmacol*. 1989;38(19):3273-80.
6. Vaja R, Rana M. Drugs and the liver. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2020;21(10):517-23.
7. Panchenko LF, Pirozhkov SV, Nadezhdin AV, Baronets V, Usmanova NN. [Lipid peroxidation, peroxy radical-scavenging system of plasma and liver and heart pathology in adolescence heroin users]. *Vopr Med Khim*. 1999;45(6):501-6.
8. Borzelleca JF, Egle JL, Jr., Harris LS, Johnson DN, Terrill JB, Belleville JA. Toxicological evaluation of mu-agonists. Part I: Assessment of toxicity following 30 days of repeated oral dosing of male and female rats with levo-alpha-acetylmethadol HCl (LAAM). *J Appl Toxicol*. 1994;14(6):435-46.
9. 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.
10. Zalys R, Zagon IS, Bonneau RH, Lang CM, McLaughlin PJ. In vivo effects of chronic treatment with [MET5]-enkephalin on hematological values and natural killer cell activity in athymic mice. *Life Sci*. 2000;66(9):829-34.
11. Tsai YC, Won SJ. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. *Pain*. 2001;92(1-2):63-9.
13. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1411-4.

18th National and 3rd International Conference
of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

Study of the effect of tramadol on serum biochemical parameters in male Wistar rats

Dariush Gholami^{1*}, Seyed Hossein khaleghinezhad²

1. Department of Microbial Biotechnology, Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
Email: d.gholami@ausmt.ac.ir
2. Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
Email: hosseinkhaleghi403@ausmt.ac.ir

Abstract

Nowadays, the use of pain-controlling drugs in various surgeries is common. One of these drugs is tramadol. Tramadol is a synthetic opioid with central activity. In this study, the effects of this drug on the activity of liver enzymes, blood urea nitrogen (BUN), and creatinine in mice were investigated. For this purpose, 15 male Wistar rats were used and divided into three equal groups (control group, group receiving tramadol hydrochloride at a dose of 2 mg/kg, group receiving tramadol hydrochloride at a dose of 5 mg/kg). The present study showed that acute and chronic administration of tramadol had a significant effect on serum biochemical and hematological parameters in male Wistar rats. Therefore, it is recommended to be more cautious in using this drug to relieve pain in patients undergoing treatment and surgery.

Keywords: Tramadol, blood parameters, biochemical parameters, male rats