

Effects of Tramadol on Alanine and Aspartate Aminotransferase

Nahide Bolbol Haghighia¹, Sahar Molzemi^{2*}, Mohsen Aminian³, Shahram Molzemi⁴

¹ Shahroud University of Medical Sciences, School of Nursing and Midwifery, Shahroud, Iran

² School of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

³ Resident of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University for the Islamic Republic of Iran's Army, Tehran, Iran

⁴ Shahrood University of Technology, School of Electronic Training, Shahrood, Iran

ABSTRACT

Background :

Tramadol narcotic drugs or Epoxied artificial categories is weaker than morphine and stronger than ibuprofen and acetaminophen drug. The aim of this study was to investigate the effect of oral tramadol on some liver enzymes in the rat.

Materials and Methods:

In this study, 60 male Wistar rats were randomized into three groups (one control group, and experimental groups of 1, and 2). In the control group adequate serum physiology and in the experimental groups a dose of mercuric chloride was infused into the peritoneal cavity for 30 days. The first experimental group received 50mg/kg tramadol, and the second experimental group received 100mg/kg methadone daily for 30 days.

Results:

In this study, a significant increase in the amount of alanine and aspartate transaminases were observed in the experimental group compared with the control group.

Conclusion:

This study showed that gavage tramadol can cause disruption in the balance of liver enzymes levels.

Keywords: Tramadol, Liver enzymes, Mouse, Rats, Wistar

please cite this paper as:

Bolbol Haghighia N, Molzemi S, Aminian M, Molzemi SH. Effects of Tramadol on Alanine and Aspartate Aminotransferase. *Govaresh* 2016;21:104-109.

***Corresponding author:**

Sahar Molzemi, M.SC
School of Medical Sciences, Shahrood Branch,
Islamic Azad University, Shahrood, Iran
Telefax: + 98 23 32242304
E-mail: saharolzemi@yahoo.com

Received : 11 May 2016

Edited : 01 Aug. 2016

Accepted: 02 Aug. 2016

بررسی اثر ترامادول بر دو آنزیم کبدی SGOT, SGPT

ناهید بلبل حقیقی^۱، سحر ملزمی^{۲*}، محسن امینیان^۳، شهرام ملزمی^۴

^۱ دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پرستاری و مامایی، شاهرود، ایران
^۲ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، شاهرود، ایران
^۳ دستیار داخلی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران
^۴ دانشگاه صنعتی شاهرود، دانشکده آموزش های الکترونیکی، شاهرود، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

ترامادول از دسته داروهای مسکن مخدر یا اپیوئیدهای مصنوعی می باشد و دارویی ضعیف تر از مورفین و قوی تر از بروفن و استامینوفن است. هدف از این تحقیق بررسی تاثیر خوراکی ترامادول بر میزان برخی آنزیم های کبدی در موشهای صحرایی رت نر نژاد ویستار است.

روش بررسی:

در این تحقیق ۶۰ سر موش صحرایی رت نر نژاد ویستار به ۳ گروه (کنترل، تجربی (۱) و ۲) تقسیم گردید، گروه کنترل که بافر سیترات را بصورت درون صفاقی دریافت کردند، گروه تجربی یک، ترامادول را با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم و گروه دوم ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم بصورت روزانه تا ۳۰ روز ترامادول را دریافت کردند. بعد از پایان روز مقرر نمونه ها برای بررسی فاکتور های خونی، مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها:

در این بررسی افزایش معنی داری در میزان آنزیم های SGOT و SGPT در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد که مصرف خوراکی دراز مدت ترامادول باعث بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی خون می گردد.

کلید واژه: ترامادول، آنزیم های کبدی، موش صحرایی رت، نژاد ویستار

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۵/ ۱۰۴-۱۰۹

*نویسنده مسئول: سحر ملزمی

گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی،

واحد شاهرود، شاهرود، ایران

تلفن و نمابر: ۰۲۳ ۳۲۲۴۲۳۰۴

پست الکترونیک: saharmolzemi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۲۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۱۱

زمینه و هدف:

ترامادول از خانواده دارویی ضد درد اپیوئیدی و یک آنالوگ سنتتیک مصنوعی کدئین می باشد. این دارو یک ضد درد با اثر مرکزی است، ولی از نظر شیمیایی مشابه با ترکیبات تریاک نیست. اثر ضد درد ترامادول یک دهم اثر مورفین می باشد. 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 داروها ی ضد التهاب غیر استروئیدی، کاربرد برای مدیریت درد قبل از جراحی و مصرف به صورت اپی دورال در اعمال ارتوپدی و دیگر موارد از آن استفاده زیادی می شود این دارو برای کاهش دردهای متوسط و نسبتاً شدید هم کاربرد دارد (۲).

ترامادول با اتصال ملکول اصلی دارو به گیرنده های مو اپیوئیدی، بازجذب نور اپی نفرین و سروتونین به صورت ضعیف مهار می شود و به صورت راسمیک به سرعت و تقریباً به طور کامل جذب می شود. ترامادول به صورت وسیع پس از مصرف خوراکی متابولیزه شده و جذب دارو سریع و تقریباً کامل است، ولی فراهمی زیستی آن ۷۵٪ می باشد. به طور عمده از طریق کبد متابولیزه و به وسیله کلیه (۳۰٪ تغییر

نیافته و ۶۰٪ به صورت متابولیت) دفع می شود (۲).

در سال ۱۳۹۱ در مطالعه ای تحت عنوان مقایسه اثرات بیهوشی کتامین زایلازین با ترامادول به خواص و ویژگی های مصرف ترامادول بررسی شده است و بیان داشتند که: با اضافه کردن ترامادول به ترکیب داروی بیهوشی کتامین و زایلازین مدت بی دردی کاهش می یابد و هدف آنها مقایسه ای بوده است (۳).

جدول ۱: اعداد مربوط به تغییرات آنزیم های کبدی را نیز نشان می دهد.

متغیرها	SGOT(U/L)	SGPT(U/L)
کنترل	70/02 ± 4/2	55/4 ± 4/43
تجربی ۱	80/5 ± 6/5*	59/8 ± 4/1*
تجربی ۲	89/4 ± 6/3**	65/1 ± 5/23**

آنزیم های سرم تحویل آزمایشگاه گردید و با کمک کیت پارس آزمو ن آنزیم ها مورد سنجش قرار گرفتند.

آنالیز آماری:

برای بررسی تغییرات آنزیم های کبدی و میزان آلومین در گروه های مختلف براساس آزمون One way Anova و آزمون تکمیلی Tukey تحت نرم افزار آماری SPSS با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج آزمایش ها به صورت Mean±SD گزارش شد. مرز استنتاج آماری نتایج (p ≤ 0/05) و (p ≤ 0/01) در نظر گرفته شد. در نهایت هیستوگرام های مربوطه با استفاده از نرم افزار Excel 2010 رسم گردید. (جدول ۱)

یافته ها:

نمودار ۱، مقایسه میانگین ± انحراف معیار تغییرات SGPT بین گروه های کنترل، تجربی ۱، تجربی ۲، که نتایج نشان می دهد، بعد از گذشت ۳۰ روز از مصرف خوراکی ترامادول افزایش معنی داری در مقدار SGPT سرم گروه تجربی ۱ و ۲ نسبت به کنترل مشاهده گردید. (علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح p ≤ 0/05 و p ≤ 0/01 می باشد).

نمودار ۲، مقایسه میانگین ± انحراف معیار تغییرات SGOT بین گروه های کنترل، تجربی ۱، تجربی ۲، که نتایج نشان می دهد، افزایش معنی داری در مقدار SGOT سرم گروه تجربی ۱ و ۲ نسبت به کنترل مشاهده گردید. (علامت * و ** نشان دهنده معنی دار بودن بین گروه های مورد بررسی در سطح p ≤ 0/05 و p ≤ 0/01 می باشد).

بحث:

ترامادول از خانواده دارویی ضد درد اپیوئیدی است. با توجه به مزایای این دارو از قبیل فقدان عوارض جانبی، عدم وجود عوارض مربوط به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، کاربرد برای مدیریت درد قبل از جراحی و کاربرد به صورت اپی دورال در اعمال ارتوپدی و دیگر موارد، مصرف آن در انسان و مدل های حیوانی توصیه شده است. (۵) هدف از این مطالعه بررسی اثر طولانی مدت و مکرر ترامادول بر برخی آنزیم های کبدی در موش های رت نر نژاد ویستار بود.

در این پروژه به بررسی میزان برخی آنزیم های کبدی چون آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز پرداخته شد. به علت وجود خاصیت

آتیسسی^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۵ به بررسی اثر سمیت ترامادول بر کلیه و کبد پرداختند و بیان داشتند که مصرف دراز مدت ترامادول سبب تغییرات هیستوپاتولوژیک اصلی واکوئولیزاسیون سلول های توبولی در گروه مورفین و ترامادول می شود. یافته های آنها با اشاره به خطر افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کبدی و آسیب کلیوی به دلیل استفاده طولانی مدت از داروهای مخدر، به خصوص مورفین می باشد. اگر چه مخدرها در مدیریت درد موثر می باشند، اما اثرات سمی خود را در قسمت های متفاوت بدن بجا می گذارند. (۴) از این رو با توجه به این که دارو در کبد متابولیزه می شود، در طی پژوهشی به بررسی اثر مصرف خوراکی (دراز مدت) ترامادول بر برخی آنزیم های کبدی در موش صحرایی نر نژاد ویستار پرداخته شد.

روش بررسی:

در این مطالعه از ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ، نژاد ویستار با محدوده وزنی 20 ± 20، خریداری شده از موسسه پاستور آمل استفاده گردید. نمونه ها به منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای 22 ± 2 درجه سلسیوس قرار گرفته و به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

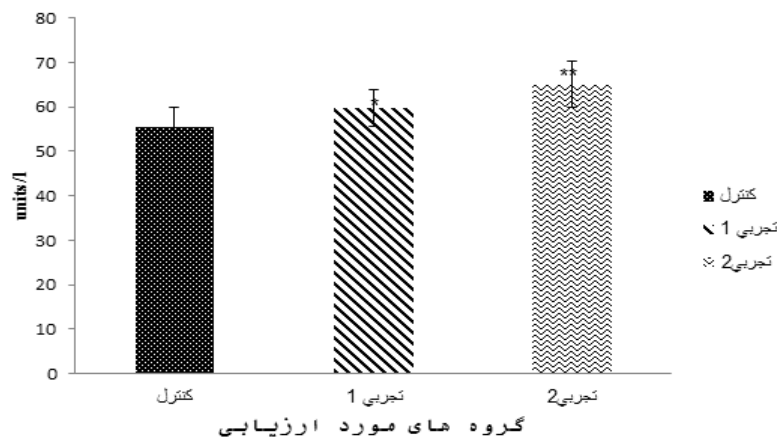
موش ها به طور تصادفی به ۳ گروه بیست تایی تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل: شامل ۲۰ سر موش که به منظور حفظ تعادل بافر سیرتات را بصورت درون صفاقی دریافت کردند.

۲- گروه تجربی اول: شامل ۲۰ سر موش که به مدت ۳۰ روز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول را به صورت گاواژ دریافت کردند.

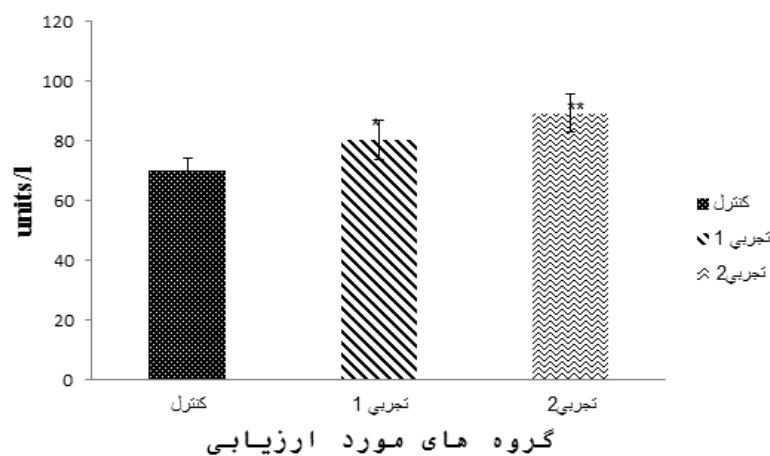
۳- گروه تجربی دوم: شامل ۲۰ سر موش که به مدت ۳۰ روز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ترامادول را به صورت گاواژ دریافت کردند.

در پایان پس از بیهوشی با مخلوط کتامین - زایلازین از تمام نمونه ها خون گیری از قلب به عمل آمده و سرم بدست آمده برای انجام آزمایش های بیوشیمیایی به آزمایشگاه انتقال یافت. خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شده و در دمای آزمایشگاه به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت تا تشکیل لخته دهد. نمونه ها به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ با دور 4000 rpm قرار گرفتند، تا سرم آنها جدا شود. سرم ها توسط سمپلر به لوله های اپندروف شماره گذاری شده منتقل گردیده و در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس نمونه ها جهت اندازه گیری میزان

¹ Atici



نمودار ۱: تغییرات SGPT



نمودار ۲: تغییرات SGOT

های کبدی در موش های سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بیان داشتند که مصرف طولانی مدت ریتالین سبب بر هم زدن تعادل آنزیم های کبدی و افزایش آنها می شود و با نتایج مقاله حاضر نیز در مصرف دراز مدت ترامادول که سبب افزایش آنزیم های کبدی می شود همخوانی دارد. (۸) مکانیسم عملکرد ترامادول به دو گونه است. اول این که مثل دیگر داروهای اوپیوئید (مشتقات تریاک) آگونیست گیرنده های مو (μ) است. البته خاصیت چسبندگی ترامادول به گیرنده های «مو» بسیار ضعیف است. ماده متابولیزه شده او-دسمتیل ترامادول نسبت به عنصر مادر خاصیت چسبندگی بیشتری به گیرنده های مو دارد و خاصیت مخدری قوی تری از خود به جا می گذارد. به همین دلیل خاصیت تسکین درد در ترامادول حدود ۱۰ برابر ضعیف تر از مرفین است. (۹) در وهله دوم باعث جلوگیری از باز جذب نورآدرنالین و سروتونین می شود و غلظت این دو ماده را در سیناپس بالا می برد، این امر باعث ایجاد

آمفتامین و بر هم زدن مکانیسم عمل آمینوترانسفرازها، هرچه دوز دارو بیشتر می شد میزان آنزیم های کبدی نیز افزایش پیدا می کرد. استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد در سلول های اندوتلیال، مزانشیمال در بافت کبد سبب افزایش میزان آنزیم های کبدی می شود (۴) و همچنین سبب افزایش بیان ژن فاکتور های رشدی مختلف از جمله TGF-β و CTGF و PDGF در سلول های اندوتلیال، سلول های مزانشیمی، فیبروبلاست ها و ماکروفاژها می شوند. (۶) در مقاله ای تحت عنوان مقایسه اثر ضد دردی پروپاستامول با ترامادول بیان داشتند که پروپاستامول نسبت به ترامادول در کاهش درد بیماران با درد کلیوی، دارای کارایی بیشتر و عوارض کمتری می باشد که این مقاله نشان می دهد که ترامادول در درد بیماران کلیوی از اهمیت کمتری برخوردار است. (۷) ملزمی و همکاران در مقاله ای تحت عنوان بررسی اثر ریتالین بر آنزیم

های مختلف بدن از جمله کبد می باشد که با نتایج آنزیمی مقاله حاضر همخوانی دارد که افزایش غیر عادی برخی از آنزیم های کبدی باعث از بین رفتن و سپروز کبد می شود. (۱۱)

روینی^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۷ به بررسی فارماکوکینتیک ترامادول و سه متابولیت های اصلی آن در داوطلب نر و زن سالم پرداختند و با استفاده از یک روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، فارماکوکینتیک از ترامادول (T) مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه بین دو جنس هیچ تفاوت قابل توجهی در سیستمیک پیدا نشد همچنین قرار گرفتن در معرض فارماکوکینتیک ترامادول، در حالی که تفاوت معنی داری در آن وجود ندارد وابسته به جنس هم نمی باشد و یکی از علل انتخاب موش نر نیز وجود تفاوت های ناچیز در فارماکوکینتیک ترامادول در هر دو جنس می باشد. (۱۲)

مطالعه اخیر دارای چند محدودیت می باشد، از جمله تفاوت موجود در بین مداخلات انجام شده در میزان SGOT ، SGPT بین گروه ها و تلفات حاصل از گاوژ ترامادول در موش های رت و همچنین مهمترین و شاید اصلی ترین نقطه ضعف این مطالعه عدم بررسی پاتولوژی کبد می باشد که در مقاله ای دیگر شرح داده خواهد شد.

همچنین مطالعه حاضر نیز دارای نقاط قوت نیز بوده است. انجام متآنالیز بر روی کار نمونه های حیوانی، با توجه به این که مناسب ترین نوع مطالعه برای نشان دادن رابطه علت و معلولی، مطالعات کار آزمایشی حیوانی می باشد و انجام متآنالیز بر روی نتایج حاصل از آنها منجر به نتیجه گیری کامل تر در زمینه بررسی تاثیر ترامادول بر میزان آلبومین خون و برخی آنزیم های کبدی شد.

مصرف دراز مدت ترامادول توانسته است عوارضی چون افزایش میزان آنزیم های کبدی را بدنبال داشته باشد و علت انتخاب دوره دراز مدت این است که، در طی گاوژ دارو اثرات مخرب خود را در بدن بگذارد. بنابراین با توجه به یافته های پژوهش حاضر، دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم ترامادول طی مصرف مکرر در ۳۰ روز می تواند آسیب های متابولیسمی و شاید بافتی زیادی در کبد ایجاد کند.

نوعی خاصیت، مانند داروهای ضدافسردگی و همچنین هوشیاری می شود و برعکس مرفین فرد مصرف کننده را فعال تر می کند، حتی در برخی از مصرف کنندگان حالات ضعفی مانند MDMA (XTC) مشاهده شده، احتمال گرفتگی عضلانی نیز کاهش می یابد. با خوردن ۱۰۰ میلی گرم ترامادول سطح خونی دارو در دو ساعت به حداکثر می رسد. حدود ۲۰ درصد ترامادول به پروتئین خون بسته می شود. ۳۰ درصد ترامادول بصورت تغییر نیافته و ۶۰ درصد آن بصورت متابولیت های شکسته شده در کبد از راه ادرار دفع می شود. نیمه عمر دارو ۴ تا ۶ ساعت می باشد. موارد مصرف ترامادول برای تسکین درد معمولاً به مدت کمتر از ۵ روز و به مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت تجویز می شود. (۹)

با استناد به مباحث تحقیقاتی فوق نیز، ترامادول با ایجاد بی اشتها، بی خستگی و بی خوابی باعث اختلال در میزان آنزیم های کبدی از جمله SGOT و SGPT می شود.

ترامادول نیز مانند تمامی داروهای اوبیوئیدی مسیر مکانیسم عمل آمینو ترانسفراز ها را از طریق اختلال در تولید pyridoxal phosphate enzyme و همچنین با تولید بیش از حد اکسیژن های واکنشی و سوبه های مختلف رادیکال های آزاد از جمله ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (۸-OH-DG) و ۸-هیدروکسی آدنین، و ۷-متیل ۸-هیدروکسی گوانین، باعث آسیب به DNA ، پروتئین ها و لیپید ها می شود. در مجموع آسیب های پروتئینی ایجاد شده توسط ROS در محیط های طبیعی و داخلی بدن مهم است، چرا که بر عملکرد رسیپتورها، آنزیم ها و پروتئین های انتقالی اثر می گذارد و در تخریب های ثانویه دیگر بیومولکول ها از طریق غیرفعال کردن آنزیم های دفاعی آنتی اکسیدانی و آنزیم های بازسازی کننده هم شرکت دارند. (۱۰)

بورتون^۱ در سال ۲۰۱۵ در مقاله ای مروری تحت عنوان ترامادول، فارماکولوژی، عوارض جانبی، و سندرم سروتونین بیان داشتند که سندرم سروتونین با استفاده از دارو، تداخلات دارویی، و مصرف بیش از حد همراه است. با افزایش محبوبیت ترامادول، هدف از این مقاله این است که پزشکان آگاهی بیشتری در تجویز و عوارض بالقوه در ارتباط با ترامادول داشته باشند و مقاله بورتون گریزی کوتاه به عوارض شایع مصرف ترامادول در بافت

² Ruini

REFERENCES

1. Mofidi M, Shaker H, Basir Ghfori H, Compare the analgesic effect of tramadol IV Propacetamol, *Mazandaran Univ Med Sci* 1997;17:81-7.
2. Mahdavi M, Dasaran S. Comparison of the effects of anesthesia, Xylazine, ketamine Tramadol. *Armaghane* 2012;17:111-6.
3. Borna H, Borna S. Tramadol withdrawal symptoms in the newborn (case report). *Med J* 2012;70:389-92.
4. Atici S, Cine I, Cine L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental

¹ Burton

- long term treatment model. *J Biosci* 2005;30:245-52.
5. Sarjamei S, Hasanian, Moghadam H. A review of the housing tramadol, doctors should know what groups. *HBI J* 2009;15:204-5.
6. Khazaeii AR, Manor F, Roshanravan R. Effect of local injection of Tramadol for pain relief after appendectomy. *Zahedan Univ Med Sci* 2011;13:43-7.
7. Mujtahidzade A, Murad K, Ganji M, Zeinali F. Comparison of the effects of tramadol and morphine in improving pain

- after abdominal surgery, Shariati Hospital(1379) .*Med J* 2002;60:10-5.
8. Molzemi S, Bolbolhaghghi N, Karimi Mohamadi M, Molzemi SH. Review gavage Ritalin on blood albumin and some liver enzymes. *Govaresh* 2015;20:237-42.
 9. Kodati VR. Effect of amalgam restorations on whole body Potassium and bone mineral content in older men. *Gen-Dent* 1996; 44: 246-8.
 10. Lund BA, Miler DM, Woods JS. Mercury – induced H₂O₂ Formation and lipid Peroxidation in vitro in rat kidney mitoch on dria. *Bioche Pharmacol* 1991;32:181-7.
 11. Burton D, Adam M, Tramadol, Pharmacology. Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015;18;395-400.
 12. Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetics of Tramadol and its Three Main Metabolites in Healthy Male and Female Volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28:527-34.