



مطالعه تأثیر قرص تادالافیل بر حجم، میزان تحرک و غلظت نمونه اسپرم و مدت نعوظ سگ نر

مهیار سیاه منصور^۱، مجید محمدصادق^{۲*}

۱. دانش‌آموخته دکترای دامپزشکی دانشکده دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاداسلامی، گرمسار، سمنان- ایران.

۲. استادیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاداسلامی، گرمسار، سمنان- ایران.

پذیرش: ۲۰ تیرماه ۹۵

دریافت: ۲۴ مردادماه ۹۴

چکیده

امروزه استفاده از مهارکننده‌های فسفودی استراز - ۵ (تادالافیل) اولین اقدام در درمان اختلالات نعوظ دام‌های نر به شمار می‌رود. ولی پیرامون کارایی آن در درمان اختلالات نعوظ سگ نر و تأثیر آن بر عملکرد سلول‌های اسپرماتوزوئید مطالعه‌ای در دسترس نیست. در این مطالعه، به منظور بررسی اثر مصرف قرص تادالافیل بر مدت نعوظ و مشخصات منی، ۲۰ قلابه سگ از نژادهای مختلف فراهم شد و نخست با ماساژ با دست از منی آن‌ها نمونه‌گیری به عمل آمد. پس از گذشت ۶ تا ۱۰ روز به تمام سگ‌ها ۱ قرص تادالافیل (۲۰ میلی‌گرم شرکت فارابی، ایران) خورانیده شد و پس از گذشت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه دوباره نمونه‌گیری از اسپرم و اندازه‌گیری فشارخون تکرار شد و داده‌ها به‌عنوان گروه تیمار در نظر گرفته شد. مدت نعوظ در هر دو گروه و فشارخون بلافاصله پس از اخذ نمونه اسپرم تعیین شد. نمونه‌های اسپرم در آزمایشگاه پژوهشگاه رویان با کمک دستگاه CASA تجزیه و تحلیل شد؛ نتایج نشان داد مدت نعوظ (در کنترل ۷/۵ و در درمان شده ۱۳/۷۵ دقیقه) و ویژگی‌های اصلی منی مانند حجم (در کنترل ۴/۷۵ ml و در درمان شده ۵/۵ ml) و غلظت اسپرم (در کنترل $10^6/ml$ × ۲۳۱ و در درمان شده $250 \times 10^6/ml$ سلول) و میزان تحرک (در کنترل ۸۵/۵۴٪ و در درمان شده ۹۲/۹۰٪) پس از دریافت دارو بهبود معنی‌داری داشت. با این وجود فشارخون سیستولیک (در کنترل ۱۴۳ و در درمان شده ۱۵۵ میلی‌متر جیوه) و دیاستولیک (در کنترل ۷۶ mmHg و در درمان شده ۸۰ mmHg) که عامل محدودکننده‌ای محسوب می‌شود؛ نیز افزایش یافت. از این مطالعه نتیجه‌گیری شد که تادالافیل آثار مثبتی بر سلول‌های اسپرماتوزوا داشت و از آن در درمان ناتوانی در ایجاد نعوظ سگ می‌توان استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: تادالافیل، حجم منی، تحرک و باروری اسپرم، مدت نعوظ، سگ.

مقدمه

(azoospermia) به اثبات رسید. در بررسی‌های کلینیکی سگ‌های نر کم بارور (subfertie) کاهش تعداد اسپرم یا oligospermial و یا طبیعی بودن تعداد اسپرم ولی زیاد بودن اسپرم‌های کم‌تحرک و یا بدشکل در بیش از ۲۰٪ سلول‌های اسپرم موجود در مایع منی مشاهده شده است. موارد ناباروری مشاهده شده دلایل بسیار متنوع ژنتیکی (آپلازی و هیپوپلازی)، اندوکربینی (اختلالات هیپوفیز و یا فقدان گیرنده‌های آندروژنی، کم‌کاری تیروئید)، عفونی (بروسلا کنیس) و مدیریتی-

با توجه به محدود بودن فرصت جفت‌گیری سگ در طول سال، ناباروری در سگ‌های نر یکی از عوامل مهم رکود در توسعه نتایج موردنظر در مراکز پرورش و اصلاح نژاد سگ محسوب می‌شود. در بررسی کلینیکی که Soderberg و همکاران در سال ۱۹۸۶ به انجام رساندند از میان ۲۰۰ قلابه سگ نر بازدید شده به‌منظور بررسی اختلالات تولیدمثلی، در ۱۵۸ قلابه سگ در حدود سن ۳ سال و نیم، درجاتی از ناتوانی تولیدمثل و آزوسپرمی





این کارکرد تستوسترون از این نظر جالب است که بدانیم چنین اثری از طریق مهار تجزیه گوانوزین مونوفسفات حلقوی یا تنظیم تولید نیتریک اکسید ایجاد می‌شود (۱۵). بنابراین ترکیبات نیتریک اکسید می‌توانند برخی از کمبود یا ناکارآمدی‌های تستوسترون در دام‌های نر را جبران کنند. با وجود آثار مثبت شناخته‌شده تستوسترون، افزایش بیش‌ازحد تستوسترون در سگ‌های با سابقه ناباروری به دلیل نامشخص به ثبت رسیده است (۸). با توجه به ارتباط میان کارکرد تستوسترون و نیتریک اکسید ردپای نیتریک اکسید در اختلالات ناشی از افزایش تستوسترون باید جستجو شود. ترکیبات دارویی مختلفی به‌ویژه داروهای پیش بی‌هوشی و تضعف اعصاب مرکزی مانند ضددردهای افیونی، آنتی‌کولینرژیک‌ها، ضد تشنج‌ها، کاهش‌دهنده‌های فشارخون مانند آلفا و بتا بلاکرها، آرام‌بخش‌ها و مسکن‌هایی مانند بنرودیازپین‌ها، فنوتیازین‌ها و بوتیروفون‌ها می‌توانند ایجاد نعوظ را به تأخیر اندازند (۵).

با توجه به تأثیرات نیتریک اکسید بر پرخونی عروق مختلف به‌ویژه قضیب و ایجاد نعوظ (۱)، از دیرباز از داروهای فعال‌کننده نیتریک اکسید در کنترل پرخونی بافت‌های مختلف بدن به‌ویژه قضیب استفاده شده است. Kotera و همکاران در سال ۲۰۱۲ و همچنین Mochida و همکاران در سال ۲۰۱۳ تأثیر داروی جدید آوانافیل و داروی قدیمی سیلدنافیل را در افزایش مدت و کیفیت نعوظ سگ‌ها مقایسه کرده‌اند. از تادالافیل (Cialis) به‌عنوان داروی مهارکننده طولانی اثر فسفودی استراز - ۵ و هم‌خانواده سیلدنافیل (Viagr) در درمان افزایش فشارخون شریان ریوی و اختلالات کاردیوپاتی در سگ به خوبی استفاده شده است. این دارو با تداوم بخشیدن به اثر نیتریک اکسید و شل کردن عضلات صاف عروق، فشارخون ریوی را کاهش می‌دهد (۱۷). بنابراین انتظار می‌رود تادالافیل بتواند در ایجاد نعوظ در سگ نیز موثر باشد؛ لیکن پیرامون تأثیر تادالافیل بر مدت نعوظ

محیطی (گرمای شدید محیط زندگی و رادیوترایی بوده است. Fontbonne و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داده‌اند که ناتوانی در نعوظ و در نتیجه ناتوانی در جفت‌گیری از دلایل کاهش باروری سگ نر است که دلایل بسیار متنوع اختلالات فیزیولوژیک-اندوکرینولوژیک، بروز درد در نواحی تأثیرگذار مانند پا و لگن و کمبود اندروژن‌ها را شامل می‌شود.

نعوظ از طریق تحریکات پاراسمپاتیکی اعصاب شبکه خارجی sacral plexus ایجاد می‌شود. در روند ایجاد نعوظ، نیتریک اکسید که در اعصاب پاراسمپاتیک از فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز بر ال-آرجینین حاصل می‌شود، غلظت گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) عضلات صاف عروق قضیب و اجسام کهفی و اسفنجی آن را افزایش می‌دهد. این تغییرات سبب کاهش پاسخ عضلات صاف به کلسیم و شل شدن آن‌ها می‌شود (۲) و (۷). در اتساع عروقی مذکور، پپتید روده‌ای وازواکتیو (vasoactive intestinal peptide)، به واسطه پروستاگلندین E_1 و نورآرنالین مؤثر برگرفته‌های آدرنوسپتور α_2 مسیرهای وابسته به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) نیز مؤثر است (۱۸). اولین تحریکات منجر به نعوظ توسط اکسی‌توسین و جریان ایجادشده ناشی از آن در اسیدهای آمینه گلوتامیک و اسپاراتیک (۱۲) و مسیرهای دوپامینی (۳) ایجاد می‌شود. نیتریک اکسید نیز مسیرهای تحریکی- مرکزی اکسی‌توسین را فعال می‌کند و امروزه از فراورده‌های مختلف تقلید کننده تأثیرات نیتریک اکسید برای ایجاد نعوظ و دیگر فرایندهای تولیدمثلی استفاده می‌شود. گاما آمینوبوتیریک اسید، سروتونین و اوپیوئیدها، مسیرهای مهارکننده اکسی‌توسین و تحریکات موثر بر نعوظ هستند (۴). تستوسترون نیز از طریق اعصاب مرکزی و یا تنظیم پرخونی عروق قضیب در ایجاد نعوظ نقش اساس دارد (۹). تأثیر تستوسترون بر پرخونی عروق آرتویل‌های قضیب و سینوزوئیدهای جسم کهفی به اثبات رسیده است (۱۳).



قبل و بعد از خوراندن دارو، شاخص‌ها و سنجه‌های مختلف موردنظر آزمایش می‌شوند. به همین دلیل آزمایش‌ها روی تعدادی حیوان ثابت؛ در قبل و بعد از مصرف دارو انجام شد و با توجه به آنکه متغیرها از نوع کمی بودند برای مقایسه سنجه‌ها از آزمون Wilcoxon-Sign rank استفاده شد. این آزمون برای مقایسه داده‌های قابل اندازه‌گیری با توزیع غیر نرمال و در حالت جفت مناسب است. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS مدل ۱۸ استفاده شد. در این مطالعه خطای نوع اول α در محاسبه معنی‌دار بودن اختلاف داده‌ها به صورت $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در میان داده‌های تحت بررسی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، مدت ماندن در نعوظ، حجم و غلظت نمونه گرفته شده در بررسی دقیق غیرنرمال بودند. بقیه داده‌ها که از نوع درصد و میزان بودند در تعریف اولیه غیرنرمال فرض شدند. با این حال غیرنرمال بودن توزیع آن‌ها بررسی و ثابت شد. به همین دلیل برای مقایسه داده‌ها از آزمون ویلکاکسون-ساین-رنک استفاده شد. همچنین برای ارزیابی مقادیر شاخص‌های مختلف مورد ارزیابی به جای میانگین همراه انحراف معیار، از میانه استفاده شد.

میانه فشارخون سیستولیک در گروه کنترل *mmhg* ۱۴۳ و در گروه درمان شده *mmhg* ۱۵۵ بود ($P=0/00$). میانه مدت ماندن در نعوظ در گروه کنترل ۷/۵ و در درمان شده ۱۳/۷۵ دقیقه بود ($P=0/00$). میانه حجم نمونه اخذ شده در گروه کنترل *ml* ۴/۷ و در گروه درمان *ml* ۵/۲ میلی‌لیتر بود ($P=0/01$). میانه‌ی غلظت اسپرم (concentration) در گروه کنترل $10^6 \times 231$ و در گروه تحت درمان $10^6 \times 250$ میلیون در هر میلی‌لیتر مایع منی بود ($P=0/01$). میانه میزان سلول‌های متحرک (motile sperm) در گروه کنترل ۸۵٪ و در گروه درمان شده ۹۲٪ بود ($P=0/00$).

کارکرد سلول‌های اسپرماتوزای سگ مطالعه‌ای در دسترس نیست.

هدف از انجام این تحقیق آن بود که طی یک مطالعه آزمایشگاهی - کلینیکی تأثیر قرص تادالافیل بر طول مدت نعوظ، افزایش حجم ترشحات غدد ضمیمه دستگاه تناسلی نر و افزایش تحرک و غلظت سلول‌های اسپرم بررسی شود.

مواد و روش کار

تعداد ۲۰ قلابه سگ از نژادهای مختلف به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. نخست از سگ‌های مذکور به‌عنوان گروه کنترل نمونه منی با روش تحریک دستی اخذ و بلافاصله اخذ شد و در کنار یخ به یک آزمایشگاه مجهز ارسال شد. سپس فشارخون (سیستولیک و دیاستولیک) تمام سگ‌ها اندازه‌گیری شد. پس از گذشت ۶ تا ۱۰ روز به‌تمامی سگ‌ها، قرص تادالافیل (۲۰ میلی‌گرم، شرکت فارابی، ایران) خورانیده شد و دام‌ها به‌عنوان گروه آزمایشی در نظر گرفته شدند. پس از ۳۰ تا ۴۵ دقیقه از خوراندن قرص، دوباره از تمام سگ‌ها نمونه‌های انزالی به روش دستی اخذ و به آزمایشگاه رویان تهران ارسال شد. در آزمایشگاه نمونه‌های اسپرم با دستگاه کاسا (CASA, Computerized assisted semen analyzer) بررسی شد. اندازه‌گیری فشارخون نیز پس از اسپرم‌گیری تکرار شد. سگ‌ها در پانسیون کلینیک دامپزشکی نگهداری و با غذای تجاری، مرغ، برنج و دیگر جیره‌های مرسوم تغذیه می‌شدند.

از آزمون One-Sample Kolmogorov-Smirnov برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. باتوجه به کمبود تعداد سگ مورد نیاز از یک سو و متعدد بودن عواملی مانند سن، جنس، فصل، نحوه زندگی و تغذیه که می‌توانند بر عمل‌کرد دستگاه تولید مثل تأثیر بگذارند طرح آزمایش از نوع آزمایشگاهی و داده‌های جور یا داده‌های جفت (Paired data) استفاده شد که در آن



(Oscillation index) در دو گروه به ترتیب کنترل و درمانی $0.67/3$ و $0.67/6$ برآورد شد ($P < 0.05$). میانه حرکت نوسانی دم سلول‌های اسپرم (beat frequency) در گروه کنترل $23/8$ Hz و در گروه درمانی 24 Hz بود ($P = 0.07$). میانه میزان اسپرم‌های بیش‌فعال (hyperactive sperm) در گروه کنترل $0.16/3$ و در گروه درمانی $0.24/2$ بود ($P = 0.00$). دامنه نوسانات سر اسپرم به اطراف (amplitude lateral head) در گروه کنترل $3/0.8 \mu\text{m}^2$ و در گروه درمانی $3/2 \mu\text{m}^2$ بود ($P = 0.05$).

میانه سرعت حرکت منحنی (curve speed) در گروه کنترل $125/4 \mu\text{m/s}$ و در گروه درمانی $31 \mu\text{m/s}$ بود؛ همچنین میانه سرعت حرکت خطی (linear speed) در گروه کنترل $68/5 \mu\text{m/s}$ و در گروه درمانی $71/2 \mu\text{m/s}$ بود ($P = 0.00$). میانه اعتبار سرعت (average value of speed) در گروه کنترل $81/8 \mu\text{m/s}$ و در گروه درمانی $85/5 \mu\text{m/s}$ بود ($P < 0.05$). میانه شاخص خطی بودن (linearity index) ($0.54/7$ و $0.57/7$)، شاخص مستقیم بودن (straightness index) ($0.76/3$) و شاخص جنبش نوسانی در حرکت

جدول ۱- مقایسه مدت نعوظ و شاخص‌های بررسی‌شده در نمونه‌های منی در بین گروه کنترل و گروه درمان شده با تادالافیل (تنها داده‌هایی که بین دو گروه اختلاف معنی‌دار داشتند ارائه شده‌اند).

میزان اسپرم‌های بیش‌فعال (%)	سرعت منحنی ($\mu\text{m/s}$)	سرعت خطی ($\mu\text{m/s}$)	اسپرم متحرک (/)	غلظت اسپرم ($\times 10^6/\text{ml}$)	حجم نمونه (ml)	مدت ماندن در نعوظ (دقیقه)	فشارخون دیاستولیک mmHg	فشارخون سیستولیک mmHg	گروه
16/28	125/143	68/55	85/54	231/05	4/75	7/5	78	143/5	کنترل
24/22	131/11	71/25	92/90	250	5/25	13/75	81	155	درمان با تادالافیل

باقی‌ماندن در نعوظ، حجم و غلظت منی اخذ شده، افزایش معنی‌داری در گروه درمان شده مشاهده شد که از محاسن با ارزش این دارو تلقی می‌شود. در صورتی که فقط حجم زیاد می‌شد ممکن بود ناشی از افزایش تخلیه غدد ضمیمه جنسی مانند پروستات باشد ولی افزایش غلظت همراه افزایش حجم منی نشان‌دهنده خروج بیشتر سلول اسپرماتوزوا است. اگر چنین یافته‌هایی در مطالعات دیگر پژوهشگران نیز به تأیید برسد شاید بتوان در درمان ناباروی‌های دام‌های نر از آن استفاده کرد.

زیادتر بودن تحرک در گروه درمان شده نشان‌دهنده فعال‌تر و بیشتر بودن میزان اسپرم‌های زنده در گروه درمان شده است. با توجه به آنکه میزان اسپرم‌های با

بحث

مقایسه فشارخون سیستولیک و دیاستولیک نشان داد استفاده از داروی تادالافیل فشارخون را زیاد می‌کند. میزان افزایش در سیستولیک حدود ۱۲ و در دیاستولیک حدود ۳ بود. این حالت یکی از عوارض این دارو تلقی می‌شود. داروی سیلدنافیل نیز چنین عارضه‌ای دارد (۱۳). یکی از دلایل تهیه تادالافیل کاهش عوارض جانبی مانند افزایش خون بوده است ولی متأسفانه در عمل هنوز این عارضه جانبی مهم در تادالافیل باقی‌مانده است. در مبتلایان به فشارخون نمی‌توان از استفاده این دارو حمایت کرد.

در بررسی یافته‌های اصلی آزمایش، شامل مدت



کردند. ایشان دریافتند که شتاب سلول‌های اسپرم روبه جلو در دقایق ۱۵ تا ۱۳۵ افزایش یافت. همچنین میزان اسپرم‌های دارای واکنش آکروزومی از ۱۱/۱۸٪ به ۲۲/۱٪ در نمونه‌های باکیفیت منی خوب و از ۹/۴٪ به ۱۶/۶٪ در نمونه‌های با کیفیت ضعیف منی افزایش یافت. در مطالعه پیش‌رو متاسفانه واکنش آکروزومی بررسی نشد ولی حرکت روبه جلو و منحنی افزایش معنی‌داری داشت.

در مطالعه‌ای که Yang و همکاران در سال ۲۰۱۳ به انجام رساندند ۵ میلی‌لیتر تادالافیل با غلظت‌های مختلف ۰/۲، ۰/۱، ۰/۰۵ و ۰/۰۲۵ $\mu\text{g/ml}$ به نمونه‌های اسپرم حدود ۲۰ مرد مبتلا به asthenozoospermia و ۲۰ مرد سالم در شرایط *in vitro* اضافه شد و مشاهده شد که تادالافیل در غلظت ۰/۲ $\mu\text{g/ml}$ پس از گذشت ۲ ساعت تحرک سلول‌های اسپرم را افزایش داد. سپس قرص تادالافیل (۲۰ mg) یا سیلدنافیل (۱۰۰ mg) به تمام افراد خورانیده و پس از گذشت ۲ ساعت نمونه‌گیری از اسپرم انجام شد. در بررسی نتایج، میزان واکنش آکروزومی زودرس (premature acrosome reaction) تفاوت معنی‌داری نیافته بود. متأسفانه در این تحقیق، پس از مصرف خوراکی قرص تادالافیل، دیگر مشخصات سلول‌های اسپرم بررسی نشد. در مطالعه پیش‌رو نیز میزان سلول‌های اسپرم متحرک، حرکت روبه جلو و حرکت منحنی اسپرم‌ها افزایش نشان داد.

Kotera و همکاران در سال ۲۰۱۲ ترکیب دارویی جدید و بسیار اختصاصی Avanafil را در ایجاد نعوظ سگ با سیلدنافیل مقایسه کردند. نتایج نشان داد میزان سخت شدن قضیب سگ در آوانافیل $37/5 \mu\text{g/kg}$ و در سیلدنافیل $34/6 \mu\text{g/kg}$ بود. مدت لازم برای رسیدن به حداکثر پاسخ در آوانافیل ۱۰ و در سیلدنافیل ۳۰ دقیقه پس از مصرف و پس از شروع تحریکات جنسی بود. نباید فراموش کرد که استفاده از داروهای فوق در غیاب تحریکات جنسی در ایجاد نعوظ بی‌اثر است و نباید انتظار زیادی از آن‌ها داشت. در این پژوهش مدت ماندن در

حرکت و پیشروی سریع و متوسط در گروه‌درمان شده و با حرکت آهسته و یا بی‌حرکت در گروه کنترل بیشتر بود می‌توان نتیجه گرفت که تادالافیل سرعت حرکت اسپرم‌ها را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر میزان اسپرم‌هایی که بیش‌فعال بودند در گروه‌درمان شده بیشتر بود (در گروه کنترل ۱۶/۳٪ و در گروه‌درمانی ۲۴/۲٪ بود) که نشان از تأثیر مثبت تادالافیل بر ایجاد تحرک در سلول‌های اسپرم دارد. از سوی دیگر نوسانات حرکت دم سلول‌های اسپرم که نشان از زنده‌بودن و تحرک آن‌هاست در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت (در گروه کنترل ۲۳/۸ Hz و در گروه‌درمانی ۲۴ Hz). درک چنین تفاوت‌هایی نیاز به مطالعات بیشتری دارد؛ زیرا اگر تحرک و بیش‌فعالی بیشتر شود، انتظار می‌رود نوسانات حرکت دم اسپرم‌ها نیز بیشتر شود که چنین نبود. از سوی دیگر دامنه نوسانات سراسپرم به اطراف که از ویژگی‌های اساسی تحرک اسپرم است تحت تأثیر دارو قرار نگرفت؛ زیرا اختلاف معنی‌دار نبود. دامنه حرکات سر اسپرم به اطراف در گروه کنترل ($3/08 \mu\text{m}^2$) کمتر از گروه‌درمانی ($3/2 \mu\text{m}^2$) بود.

Pomara و همکاران در سال ۲۰۰۷ تأثیر زوددهنگام قرص خوراکی تادالافیل (۲۰ mg) و سیلدنافیل (۵۰ mg) را بر تحرک اسپرم‌های ۱۸ مرد جوان نابارور پس از گذشت ۲ ساعت از خوردن قرص باهم مقایسه کردند و مشاهده کردند سیلدنافیل افزایش (۳۸٪ به جای ۲۸/۵٪) و تادالافیل کاهش (۲۱/۵٪ به جای ۲۸/۵٪) معنی‌داری در حرکت روبه‌جلوی سلول‌های اسپرماتوزوا ایجاد کرد. متاسفانه دیگر مشخصات اسپرم در این مطالعه بررسی نشده‌است. در مطالعه پیش‌رو نیز افزایش معنی‌داری در حرکت روبه‌جلوی سلول‌های اسپرم مشاهده شد.

Glenn و همکاران در سال ۲۰۰۷ غلظت $0/67 \mu\text{M}$ سیلدنافیل را در محیط کشت سلول‌های اسپرم ۷۷ نفر مرد نابارور به مدت ۱۸۰ ساعت افزودند و تأثیر این دارو را بر مشخصات سلول‌های اسپرم بررسی



جدیدتری مانند آوانافیل توصیه می‌شود از این مطالعه نتیجه‌گیری شد که از تادالافیل می‌توان برای ایجاد نعوظ طولانی و احتمالاً افزایش تحرک و شاید باروری اسپرم در موارد طبیعی و تلقیح مصنوعی استفاده کرد ولی در موارد مبتلا به فشارخون و عوارض قلبی باید تحت نظارت پزشک و با بررسی فشارخون استفاده شود.

منابع

- 1- Adams, H.R.; Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eighth edition; Iowa state university press. AMES; 2001; pp: 84-90.
- 2- Andersson, K.E.; Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. J. Urol; 2003; 170(2): 6-13.
- 3- Andersson, K.E.; Wagner, G; Physiology of penile erection. Physiol. Rev; 1995; 75(1): 191-236.
- 4- Argiolas, A; Melis, MR; Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Prog. Neurobiol; 2005; 76(1): 1-21.
- 5- Paiva, A.L.C; Nunes, T.L; Oliveira, M.G.C; Morais, A.M.L; Santos, E.A.A; Silva, A.R; Oliveira, M.F; Paula, V.V; Effects of atipamezole and medetomidine administration on seminal variables and functions of erection and ejaculation of the collared peccary (*Tayassu tajacu*)

نعوظ پس از ایجاد نعوظ کامل در مصرف تادالافیل (در گروه کنترل ۷/۵ و در درمان شده ۱۳/۷۵ دقیقه) افزایش معنی‌داری نشان داد. Balhara و همکاران در سال ۲۰۱۵ طی یک مطالعه متاآنالیز نشان دادند در ۱۷ مطالعه مجزا از هم، تادالافیل در اصلاح نعوظ قضیب بیماران مبتلا به دیابت شیرین موفق بوده است.

Mochida و همکاران در سال ۲۰۱۳ آوانافیل و سیلدنافیل را در اصلاح نعوظ در سگ‌های تحت بی‌هوشی مقایسه کردند. در این مطالعه، با توجه به مهار اختصاصی آوانافیل بر روی فسفودی استراز-۵ در عروق قضیب و جسم کهفی در مقایسه با مهار غیراختصاصی سیلدنافیل و تأثیر آن حتی بر روی فسفودی استراز-۶ در رتین و فسفودی استراز-۱ در عروق ریوی و دیگر بافت‌ها، محاسن آوانافیل به اثبات رسید.

محدود بودن تعداد مطالعات انجام شده پیرامون داروهای مؤثر بر نعوظ و تحرک سلول‌های اسپرم در سگ ضرورت تکرار مطالعه را نشان می‌دهد. به ویژه آن‌که مدت تأثیر دارو بر بدن کم بوده و به همین دلیل توجیه تأثیر آن بر تحرک و دیگر شاخص‌های سلول‌های اسپرم مشکل است. همچنین با توجه به تأثیرات عروقی تادالافیل ممکن است مصرف طولانی‌مدت این دارو بر تولید و کارایی سلول‌های اسپرم نیز تأثیر مثبت یا منفی بیشتری بگذارد؛ بنابراین توصیه می‌شود در مطالعات آینده تأثیر مصرف طولانی‌مدت تادالافیل بر عملکرد سلول‌های اسپرم و افزایش نرزاری بررسی شود هرچند امکان عوارض جانبی آن نیز مطرح است. اگر تأثیر مثبت تادالافیل بر تحرک سلول‌های اسپرم از اعتبار لازم را داشته باشد؛ می‌توان انتظار داشت که بر جنس جنین نیز تأثیر بگذارد؛ بنابراین توصیه می‌شود در پژوهش‌های آینده میزان نرزاری حاصل از جفت‌گیری‌های درمان شده با تادالافیل باحالت طبیعی مقایسه شود. متأسفانه در شرایط مطالعه پیش‌رو امکان تهیه داروی جدید آوانافیل وجود نداشت. به همین دلیل تکرار مطالعه با گروه‌های درمانی بیشتر و داروهای



- S; Yamada, Y; Kikkawa, K; Omori, K; Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *J. Urol*; 2012; 188(2): 668-674.
- 12- Melis, M.R; Succu, S; Mascia, M.S; Cortis, L; Argiolas, A; Extracellu (ar excitatory amino acids increase in the paraventricular nucleus of male rats during sexual activity: main role of N-methyl-d-aspartic acid receptors in erectile function. *Eur. J. Neurosci*; 2004; (19): 2569-2575.
- 13- Mikhail, N; Does testosterone have a role in erectile function? *Am.J. Med*; 2006; May; 119 (5): 373-382.
- 14- Mochida, H; Yano, K; Inoue, H; Yee, S; Noto, T; Kikkawa, K; Avanafil, a highly selective phosphodiesterase type 5 inhibitor for erectile dysfunction, shows good safety profiles for retinal function and hemodynamics in anesthetized dogs. *J. Urol*; 2013; 190(2): 799-806.
- 15- Morelli, A; Filippi, S; Zhang, X.H; Luconi, M; Vignozzi, L; Mancina, R; Maggi, M; Peripheral regulatory mechanisms in erection.
- 16- Pomara, G; Morelli, G; Canale, D; Turchi, P; Caglieresi, C; Moschini, C; Liguori, G; Selli, C; Macchia, E; Martino, E; Francesca, F; Alterations after electroejaculation. *BMC Veterinary Research*; 2014; (10): 170.
- 6- Balhara, Y.P; Sarkar, S; Gupta, R; Phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian. J. Endocrinol. Metab*; 2015; 9(4): 451-461.
- 7- De Tejada, I.S; Angulo, I; Celtek, S; González-Cadavid, N; Heaton, J; Pickard, R; Simonsen, U; Physiology of erectile function. *J. Sex. Med*; 2004; 1(3): 254-265.
- 8- Fontbonne, A; Infertility in male dogs: recent advances. *Rev. Bras. Reprod. Anime. Belo Horizonte*; 2011; 35(2): 266-273.
- 9- Foresta, C; Caretta, N; Rossato, M; Garolla, A; Ferlin, A; Role of androgens in erectile function. *J. Urol*; 2004; 171(6): 2358-2362.
- 10- 10-Glenn, DR; McVicar, CM; McClure, N; Lewis, SE; Sildenafil citrate improves sperm motility but causes a premature acrosome reaction in vitro. *Fertil Steril*; 2007; 87(5): 1064-1070.
- 11- Kotera, J; Mochida, H; Inoue, H; Noto, T; Fujishige, K; Sasaki, T; Kobayashi, T; Kojima, K; Yee,





in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. *Fertil Steril*; 2007; 88(4): 860-865.

- 1- Serres, F; Nicolle, A.P; Tissier, R; Gouni, V; Pouchelon, J.L; Chetboul, V; Efficacy of oral tadalafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med*; 2006; 53 (3): 129-133.
- 2- Simonsen, U. García-Sacristán, A; Prieto, D; Penile arteries and erection. *J. Vasc. Res.* 2002; 39(4): 283-303.
- 3- Soderberg, S; Infertility in the male dogs. In: *Current therapy in theriogenology*; By Morrow, D.A; Saunders Company; Philadelphia; USA; 1986; p: 544.
- 4- Yang, Y; Ma, Y; Yang, H; Jin, Y; Hu, K; Wang, H.-X; Wang, Y.-X; Huang, Y.-R; Chen, B; Effect of acute tadalafil on sperm motility and acrosome reaction: in vitro and in vivo studies. *Androl.* 2014; 46(4): 417-422.





Effects of Tadalafil on the volume, motility, and concentration of the semen, and the duration of erection in male dogs

Ciahmansoor, M.¹; MohammadSadegh, M.^{2*}

1. Graduated of DVM, Faculty of Veterinary Medicine, Garmsar Branch, Islamic Azad University, Garmsar, Semnan- Iran.
2. Assistant professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Garmsar Branch, Islamic Azad University, Garmsar, Semnan, Iran.

Recieved: 15 August 2015

Accepted: 11 July 2016

Summary

The use of phosphodiesterase-5 inhibitors (tadalafil) has become the first-line treatment of erectile dysfunction nowadays. However, there is not any available study about its effect on the erection and spermatozoa characters of dogs. In this study in order to explore the effects of Tadalafil on the erection and ejaculation characters of male dogs, 20 male dogs were prepared. At first, Semen samples were collected by masturbation in all dogs, and they were encountered as the control group. The dogs fed Tadalafil tablets (20 mg, Farabi Co., Iran) after 6 to 10 days, and the new semen samples were collected after 45 minutes of the treatment. At this stage, the animals and their semen samples were encountered as the test group. All semen samples immediately sent to a laboratory in ice container. Blood pressures were examined for all dogs in the control and the test groups immediately after the semen collection. The semen indexes were analyzed with a CASA system in Tehran-Royan Institute. Results showed that the major characters such as the duration of erection (7.5 vs. 13.75 min), the volume (4.75 vs. 5.5 ml), and the concentration (231×10^6 vs. 250×10^6 cells/ml) of samples, and the rate of motile (%85.55 vs. %92) spermatozoa were significantly increased in Tadalafil treated dogs. Unfortunately, systolic (143 vs. 155mmHg) and diastolic (76 vs. 80mmHg) blood pressures were too increased. It was concluded that Tadalafil had a positive effect on spermatozoa cells, and it can be used in erection failure in male dogs.

Keywords: Tadalafil, volume of the semen, The rate of motility and fertility, Duration of erection, male dogs.

* Corresponding Author E-mail: dr.msadeg@gmail.com

