

تأثیر داروی داکسپین بر فیزیولوژی تولیدمثل در موش صحرایی نر بالغ

مهرداد شریعتی^۱، مختار مختاری^۲، فاطمه امیری^۳، محمدرضا کاظمی^۴^۱ استادیار، دکترای جنین شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون^۲ دانشیار، دکترای فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون^۳ کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون^۴ مربی، دانشجوی دکترای آمار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

چکیده

سابقه و هدف: داروی داکسپین یک مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است. با توجه به اهمیت این دارو در درمان بیماری‌های عصبی، اثرات جانبی آن بر محورهای آندوکرینی اهمیت فراوانی دارد. در این تحقیق اثر داروی داکسپین هیدروکلراید بر محور هیپوفیز-گناد و روند اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: این تحقیق به صورت تجربی بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در قالب پنج گروه ۸ تایی انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی بر روی آن صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه ۲ سی سی آب مقطر به عنوان حلال دارو دریافت کرد. گروه‌های تجربی مقادیر ۳۵، ۷۰ و ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم داروی داکسپین به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی دریافت کردند. از تمام گروه‌ها، در روز بیست و دوم خون‌گیری به عمل آمد و غلظت سرمی هورمون FSH، LH و تستوسترون به روش رادیو ایمنوآسی اندازه‌گیری شد. تغییرات بافتی بیضه بین گروه‌های تجربی و کنترل نیز بررسی شد. از آزمون‌های ANOVA و دانکن برای تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها: مصرف داکسپین به مقدار ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش میزان تستوسترون و افزایش غلظت FSH و LH شد ($P < 0.05$). بررسی‌های بافتی بیضه‌ها حاکی از کاهش مشخصی در زنجیره سلولی اسپرم‌ساز در دوز ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد مصرف داکسپین با غلظت ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم، به طور معنی‌داری باعث کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون، تضعیف روند تولید سلول‌های اسپرماتوژنیک و افزایش غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH می‌گردد. بنابراین احتمالاً مصرف این دارو با دوز و مدت زمان زیاد باعث کاهش عملکرد فعالیت تولیدمثلی خواهد شد.

واژگان کلیدی: داکسپین، تولید مثل، موش صحرایی.

مقدمه

تاکنون مکانیسم مشخصی برای علت افسردگی عنوان نشده است. بیشتر پژوهشگران معتقدند که این بیماری به دنبال تغییر در میزان برخی از نوروترانسمیترهای اصلی در مغز ایجاد

می‌شود که مهم‌ترین آنها دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین است. بنابراین داروهایی که باعث متعادل نمودن سطح این نوروترانسمیترها می‌شوند، در درمان افسردگی مؤثر هستند (۱). داکسپین (Doxepin) مهار کننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است و در گروه داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای قرار دارد. این دارو از طریق مهار فعالیت پمپ‌های بازجذب کننده آمین (نوراپی نفرین یا سروتونین) در نورون‌های پیش‌سیناپسی مغز باعث افزایش سروتونین و نوراپی نفرین

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دکتر مهرداد شریعتی

(email: mehrdadshariati@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۱۰

می‌شود (۲، ۳). داکسپین در درمان افسردگی شدید و اختلالاتی نظیر اضطراب و بی‌خوابی طولانی مدت استفاده می‌شود. این دارو هم‌چنین در درمان خارش پوستی و درد مزمن نیز مفید است. از عوارض جانبی دارو می‌توان به اثر آن بر روی فعالیت دستگاه ادراری تناسلی اشاره کرد که اغلب باعث احتباس ادرار، ضعف جنسی، غیرطبیعی شدن انزال و بزرگ شدن پستان می‌شود (۳). مصرف روزانه ۱۰ تا ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داکسپین سبب درمان اختلالات خواب می‌شود (۴). این دارو از سد خونی- مغزی عبور می‌کند و به علت خاصیت آنتاگونیستی گیرنده H_1 به عنوان یک آنتی‌هیستامین برای بیماران آلرژیکی مفید است (۵). هم‌چنین برای کاهش درد مخاطی در بیماران سرطانی استفاده می‌شود (۶). این دارو با مهار گیرنده‌های H_1 و H_2 می‌تواند باعث کاهش اریتما و بهبود خارش پوستی شود (۷). داکسپین به عنوان آنتاگونیست گیرنده H_1 در سطح آمیگدال و هیپوکامپ، می‌تواند به منظور درمان بی‌اشتهایی عصبی استفاده شود (۸). در بیماری اسکیزوفرنی، فعالیت سیستم هیستامینرژیک مرکزی افزایش می‌یابد، بنابراین داکسپین بعنوان آنتاگونیست گیرنده H_1 می‌تواند فعالیت این سیستم را به حالت طبیعی برگرداند (۹). مطالعات نشان داده که داروهای ضدافسردگی بر عملکرد جنسی تأثیر زیان‌آوری دارند و باعث اختلال در نعوظ می‌شوند. احتمالاً داکسپین نیز می‌تواند باعث اختلال در انزال و ضعف جنسی شود (۱۰). مطالعه‌ای نشان داده که ایمی‌پرامین داروی دیگری از این خانواده، در محیط آزمایشگاه تحرک اسپرم را مهار و مدت زمان زنده ماندن اسپرم را کاهش می‌دهد (۱۱). داروهای ضدافسردگی به علت آسیب رساندن به DNA اسپرم یکی از علت‌های عقمی در مردان هستند (۱۲). با افزایش فراوانی افسردگی در میان جوامع، استفاده از داروهای ضدافسردگی مانند داکسپین بسیار متداول گشته است. در تحقیق حاضر، تأثیر داکسپین بر محور هورمونی هیپوفیز- گناد و بافت بیضه بررسی شد تا از نتایج به دست آمده بتوان در خصوص تنظیم، توسعه یا محدودیت مصرف آن راه‌کارهای مناسبی را ارائه نمود.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی در محیط آزمایشگاه انجام شد و از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده گردید. کلیه حیوانات در شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و به آب و غذا به

مقدار کافی دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. بر روی حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیردارویی صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حلال دارو یعنی ۲ سی‌سی آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کردند. به گروه‌های تجربی روزانه یک وعده داروی داکسپین با مقادیر ۳۵، ۷۰ و ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز خورانده شد. بعد از گذشت بیست و یک روز، حیوانات را پس از توزین، با اتر بیهوش کرده واز قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۳-۴ میلی‌لیتر خون درلوله‌های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضدانعقاد بود، جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید تا سرم ازلخته جدا شود. سپس نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) انجام گرفت. کیت‌های هورمونی مورد استفاده شامل محلول‌های استاندارد ید رادیواکتیو، آنتی‌بادی و بافر شستشو بود که از شرکت کاوشیار وابسته به سازمان انرژی اتمی خریداری شد. پس از باز کردن شکم حیوانات، هردو بیضه از تمام گروه‌ها خارج شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی با رنگ‌های هماتوکسیلین-ئوزین، به کمک لام مدرج مخصوص اندازه‌گیری (گراتیکول)، تغییرات تراکم اسپرم درلوله‌های منی‌ساز، تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز بین گروه‌های تجربی و کنترل در مطالعات بافتی تعیین گردید. میانگین و انحراف معیار به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار بیان گردید. به منظور تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون ANOVA و دانکن استفاده گردید. $p < 0.05$ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار میانگین بین گروه‌های تجربی و کنترل بود.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده نشان داد غلظت سرمی هورمون تستوسترون در پایان روز ۲۱، دارای کاهش معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل شد (نمودار ۱). غلظت سرمی هورمون LH و FSH در پایان روز بیست و یکم، افزایش معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل را نشان داد (نمودار ۲ و ۳).

اسپرمتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه مشاهده گردید (جدول ۱). تعداد سلول‌های سرتولی و لایدیگ در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از دوره زمانی ۲۱ روزه، تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۲).

جدول ۱- میانگین ($\pm$ انحراف معیار) تعداد سلول‌های دودمان اسپرم در یک لوله سمینفر بعد از تجویز خوراکی داروی داکسپین.

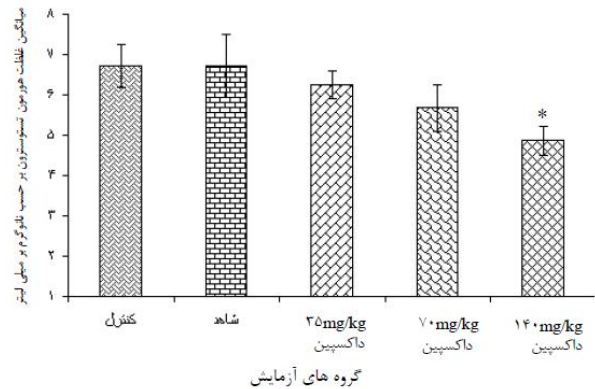
گروه‌ها	میزان دارو (mg/kg)	تعداد اسپرماتوگونی	تعداد اسپرماتوسیت	تعداد اسپرماتید
کنترل	-	$47 \pm 2/2$	$82 \pm 1/6$	$151 \pm 3/4$
شاهد	-	$48 \pm 1/9$	$83 \pm 5/6$	$150 \pm 1/8$
تجربی ۱	۳۵	$44 \pm 3/7$	$81 \pm 2/6$	$146 \pm 2/7$
تجربی ۲	۷۰	$41 \pm 1/5$	$79 \pm 3/1$	$133 \pm 2/5$
تجربی ۳	۱۴۰	$39 \pm 2/1$	$69 \pm 2/9$	$129 \pm 4/2$

جدول ۲- میانگین ($\pm$ انحراف معیار) تعداد سلول‌های لایدیگ و سرتولی در یک لوله سمینفر بعد از تجویز خوراکی داروی داکسپین.

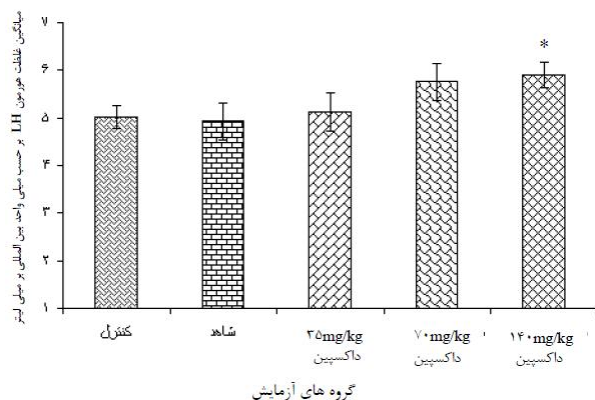
گروه‌ها	میزان دارو (mg/kg)	تعداد سلول‌های سرتولی	تعداد سلول‌های لایدیگ
کنترل	-	$23/5 \pm 0/6$	$72 \pm 1/8$
شاهد	-	$22/7 \pm 0/1$	$70 \pm 0/9$
تجربی ۱	۳۵	$23/1 \pm 0/4$	$73 \pm 1/1$
تجربی ۲	۷۰	$22 \pm 0/4$	$72/6 \pm 1/2$
تجربی ۳	۱۴۰	$21/5 \pm 0/5$	$72/1 \pm 0/7$

بحث

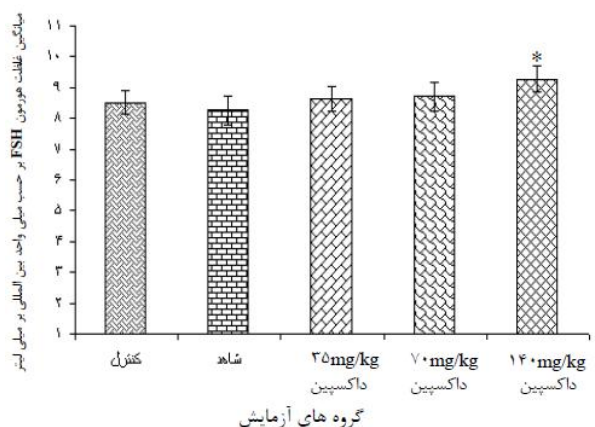
با توجه به کاهش میزان هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم دارو، چنین به نظر می‌رسد که داکسپین با مهار بازجذب سروتونین باعث افزایش سطح این نوروترانسمیتر می‌شود و افزایش سروتونین باعث مهار فعالیت آنزیم‌های مداخله کننده در مسیر تولید استروئیدهای بافت بیضه می‌شود و کاهش تستوسترون را به دنبال خواهد داشت (۱۳، ۱۴). داکسپین ملاتونین را افزایش می‌دهد (۱۵) و ملاتونین با کاهش تولید پروتئین STAR باعث مهار تبدیل کلسترول به پرگنولون و ایجاد اختلال در عملکرد آنزیم‌های مسیر تولید استروئیدها می‌شود. تحقیقات نشان داده داکسپین با کاهش هیستامین باعث کاهش ACTH می‌شود (۱۶). بنابراین با کاهش ACTH، فعالیت سلول‌های بخش قشری غدد فوق کلیوی برای ساخت استروئیدها کاهش می‌یابد و مهم‌ترین مرحله تحریک ACTH برای تنظیم ترشح بخش قشری غدد فوق کلیوی یعنی فعال شدن آنزیم پروتئین کیناز A به منظور



نمودار ۱- میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در پایان روز ۲۱. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. $p < 0/05$ (n=8).



نمودار ۲- میانگین غلظت سرمی هورمون LH در پایان روز ۲۱. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. $p < 0/05$ (n=8).



نمودار ۳- میانگین غلظت سرمی هورمون FSH در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۱. مقادیر به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. $p < 0/05$ (n=8).

با کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش نسبی تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های

کمک می‌کند. همچنین پروتئین‌های متعددی مانند فاکتور رشد و ترانسفرین را ترشح می‌نماید که هر کدام از این پروتئین‌ها در تقسیم سلول‌های جنسی و در نهایت در تولید اسپرم نقش ویژه‌ای دارند. هورمون تستوسترون نقش دیگری هم دارد و آن اثر مستقیم بر سلول‌های جنسی در حال تقسیم است (۲۱). با توجه به نقش هورمون تستوسترون در روند اسپرماتوژنز، واضح است که در صورت کاهش ترشح این هورمون، تراکم اسپرم‌ها کاهش یابد، هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

در مجموع می‌توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی داکسپین، کاهش روند استروئیدسازی در بافت بیضه می‌باشد. داکسپین با مقادیر بالا باعث کاهش غلظت سرمی تستوسترون و احتمالاً اختلال در فعالیت تولیدمثلی می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون‌های جنسی با احتیاط صورت گیرد. همچنین مصرف هم‌زمان داکسپین با داروهای فعال کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن در این بیماران پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان و خالصانه مسوولان و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز و تمامی کسانی که به نحوی در انجام این تحقیق ما یاری کردند، سپاسگزاری می‌شود.

تبدیل کلسترول به پرگنولون تضعیف می‌گردد. با توجه به کاهش تستوسترون از طریق روند فیدبک منفی، ترشح GnRH از هیپوتالاموس و متعاقب آن ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی افزایش می‌یابد (۱۷). مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد که تحریک این مسیر توسط فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF)، عملکرد سلول‌های لیدیگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸). تستوسترون عامل مهارکننده فعالیت آنزیم مونوآمینواکسیداز می‌باشد که در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد و کاهش این آنزیم، میزان دوپامین را افزایش می‌دهد (۱۹). بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون، این اثر مهاری بر روی فعالیت این آنزیم کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید هورمون‌های گنادوتروپ می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش گنادوتروپین‌ها می‌گردد (۲۰). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر هم، افزایش میزان هورمون LH و FSH و کاهش تستوسترون را در گروه تجربی دریافت کننده مقدار ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم دارو را در پایان روز ۲۱ نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش، تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز گروه تجربی دریافت کننده ۱۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم دارو نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هورمون تستوسترون به طور مستقیم بر سلول‌های سرتولی تأثیر می‌گذارد. سلول سرتولی با ترشح مایع لوله‌ای (Tubular Fluid) به تغذیه سلول‌های جنسی در حال تقسیم

REFERENCES

1. Motter J, Michael W, Monnet M, Davy M. Managing antidepressant overdoses. *Emerg Med* 2004; 76: 113-39.
2. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. USA: Mc Graw – Hill; 2007. p.1211-18.
3. Doxepin. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Doxepin>.
4. Roth T, Rogowski R, Hull S, Schwartz H, Koshorek G, Corser B, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep* 2007; 11: 1555-61.
5. Tashiro M, Yanai K. Molecular imaging of histamine receptors in the human brain. *Brain Nerve* 2007; 59: 221-31.
6. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist* 2008; 28: 73-77.
7. Robert H, Demling MD, Leslie D. Doxepin decreases itching and erythema in the chronically pruritic burn. *Scar* 2003; 13: 195-200.
8. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K. Increased brain histamine receptor, binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatr* 2008; 22: 176-81.
9. Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M, Kato M. Histamine H₁ receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 185-91.
10. Guay AT, Spark RF, Bansal S, Cunningham GR, Goodman NF, Nankin HR, et al. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction. *Am Assoc Clin Endocrinol* 2003; 31: 621-27.

11. Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AG. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril* 1981; 36: 503-506.
12. Kinzl JF. Major depressive disorder, antidepressant and sexual dysfunction. *Neuropsychiatr* 2009; 2: 134-38.
13. Hedger MP, Khatab S, Gonzales G, de kretser DM. Acute and short – term action of serotonin administration on the pituitary – testicular axis in the adult rat. *Reprod Fertile Dev* 1995; 7: 1101-109.
14. Morita K, Her S. Progesterone pretreatment enhances serotonin– stimulated BDNF gene expression in rat c6 glioma cells through production of 5 alpha-reductase neurosteroids. *J Mol Neurosci* 2008; 34: 193-200.
15. Hajak G, Rodenbeck A, Alder L. Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 187-92.
16. Relly MA, Sigg EB. Suppression of histamine – induced adrenocorticotrophic hormone release by antihistamines and antidepressants. *J Pharmacol Exp* 1982; 222: 583-88.
17. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.996-1007.
18. Terasawa E. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *Gen Comp Endocrinol* 1998; 112: 283-95.
19. Remonc DE JR, Baulu J, Murphy DL, Loriaux DL, Zeigler MG, lake CR. The effects of testosterone on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO)- an plasma dopamine- beta- hydroxylase (DBH) activities in the mal rhesus monkey. *Psychosom Med* 1976; 38: 315-26.
20. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; 35: 67-73.
21. Calson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.21-22.