

تأثیر داروی فلووکسامین بر میزان هورمون‌های تستوسترون، LH، FSH و تغییرات بافت بیضه در موش صحرایی

*^۱، مهرداد شریعتی، ^۲، فرناز توکلی
^۳ مختار مختاری

خلاصه

سابقه و هدف: داروی فلووکسامین یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین است. با توجه به اهمیت این دارو در درمان بیماری‌های عصبی مثل اختلالات وسواس ناخواسته، پراشتهایی عصبی و افسردگی، اثرات جانبی آن بر محورهای آندوکرینی بدن بسیار مهم است. در این تحقیق اثر داروی فلووکسامین بر محور هیپوفیز - گناده و روند اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به صورت تجربی بر روی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی بر روی آنها صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه ۰/۰۵ میلی‌لیتر اتانول حل شده در ۰/۱۵ میلی‌لیتر آب مقطر به عنوان حلال دارو دریافت کرد. گروه‌های تجربی ۶۰ و ۳۰ و ۱۵ داروی فلووکسامین به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. از تمام گروه‌ها در پایان روز چهاردهم خون‌گیری به عمل آمد و از نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون LH، FSH و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی استفاده شد. همچنین تغییرات بافتی بیضه بین گروه‌های تجربی و کنترل نیز بررسی شد. نتایج با استفاده از آزمون ANOVA و دانکن مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج: مصرف دارو با مقدار ۶۰ mg/kg در پایان روز چهاردهم باعث کاهش غلظت سرمی تستوسترون از ۱۲ به ۱۴ رسیده که در سطح $p \leq 0/05$ نسبت به گروه کنترل می‌شود. اختلاف معنی‌دار در غلظت سرمی هورمون LH، FSH در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. در زنجیره اسپرماتوژنز نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً فلووکسامین در طی دوره ۱۴ روزه از طریق کاهش گیرنده‌های LH در سلول‌های لایدیج منجر به کاهش فعالیت بیضه برای ترشح تستوسترون می‌گردد. نتایج حاصل از مطالعات بافتی نشان داد فلووکسامین در طول ۱۴ روز تأثیری بر تعداد سلول‌های سرتولی و لیدیج و تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز ندارد.

واژگان کلیدی: فلووکسامین، تستوسترون، LH، FSH، بیضه، موش صحرایی

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون.

۲- استادیار گروه زیست شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون.

۳- کارشناس ارشد علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون.

* نویسنده مسؤل: مختار مختاری.

آدرس: کازرون، کیلومتر ۵ جاده کازرون، شیراز دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست شناسی.

پست الکترونیک: Mokhtar_Mokhtary@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۷ ۱۸۱ ۱۹۶۳

دورنویس: ۰۷۲۱ ۲۲۳۰۵۰۸

تاریخ دریافت: ۸۵/۶/۱۴

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۵/۱۰/۱۷

مقدمه

تا کنون مکانیسم مشخصی برای علت افسردگی عنوان نشده است. بیشتر پژوهشگران معتقد هستند به دنبال کاهش تعدادی از نوروترانسمیترهای اصلی در مغز ایجاد می‌شود که مهمترین آنها شامل دوپامین و سروتونین است. بنابراین داروهایی که باعث افزایش سطح آنها می‌شوند در درمان افسردگی موثر هستند [۱]. فلووکسامین یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین است و

متعلق به گروه شیمیایی ۲-آمینواتیل اکسیم اتراز آراکلیل کتون‌هاست. این دارو باعث مهار بازجذب سروتونین در نورون‌های مغز می‌شود و از طریق مهار کردن پمپ‌های بازجذب‌کننده سروتونین در نورون‌های پیش‌سیناپسی مغز باعث افزایش سروتونین در شکاف سیناپسی می‌شود [۲]. مطالعات نشان می‌دهد در مصرف ۱۰۰، ۳۰۰ (mg/kg) دارو به مدت ۱۰-۶ هفته باعث کاهش بیماری وسواس ناشناخته می‌شود. مصرف

300mg/kg دارو یا کمتر، در مدت ۸-۶ هفته جهت درمان ترس از فضای باز یا اختلال پانیک موثر است. مصرف همین مقدار دارو در مدت درمان ۸ هفته یا بیشتر باعث درمان بیماری ترس اجتماعی، بی‌اشتهایی عصبی، توهم و وسواس می‌شود [۳]. همچنین فلووکسامین بر روی فعالیت دستگاه ادراری تناسلی هم موثر است و اغلب موجب تکرر ادرار، ضعف جنسی، ادرار همراه با سوزش، خونریزی غیر طبیعی رحم، غیر نرمال شدن انزال و در موارد نادر باعث ایجاد درد پستان، التهاب مثانه، عدم رسیدن به ارگاسم، قاعدگی دردناک، عفونت مجاری ادرار و درد کلیه و اختلال در پروستات می‌شود [۴، ۵]. مطالعات نشان می‌دهد داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین با کاهش تولید هورمون تستوسترون منجر به ایجاد اختلال در رفتارهای جنسی می‌شوند [۶]. همچنین کاهش میل جنسی و فعالیت جنسی از عوارض جانبی مصرف فلووکسامین است. همچنین مصرف این دارو باعث کاهش میزان کلسترول تام می‌شود که پیش‌ساز تولید آندروژن‌های بیضه‌ای در سلول‌های لیدیگ است [۷]. از طرفی با فراوانی بیماری‌های افسردگی در میان جوامع، استفاده از داروهای ضد افسردگی مانند فلووکسامین بسیار متداول گشته است. بیشتر این داروها در کنار جنبه درمانی، دارای عوارض جانبی بی‌شماری نیز هستند که از جمله آنها تاثیر بر محور هیپوفیز - گناد یعنی LH، FSH و تستوسترون و نیز بافت بیضه می‌باشد تا نتایج به دست آمده در خصوص تنظیم توسعه یا محدودیت مصرف این دارو راه‌کارهای مناسب را ارائه دهد و مورد استفاده مراکز آندوکرینی و تولید مثلی قرار گیرد. بنابراین، در این تحقیق اهداف زیر مورد نظر است: ۱- تاثیر این دارو بر عملکرد محور هیپوفیز بیضه چگونه است؟ ۲- تغییرات بافتی بیضه به دنبال دریافت مقادیر مختلف دارو چگونه است؟

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی حیوانات مورد استفاده ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 220 ± 10 گرم بودند. 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 ۱۰ تایی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیردارویی بر روی آنها صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حلال دارو یعنی

۰/۰۵ میلی‌لیتر اتانول ۹۶٪ رقیق شده در ۰/۱۵ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت درون صفاقی دریافت کردند. به گروه‌های تجربی روزانه یک وعده داروی فلووکسامین با مقادیر 15,30,60(mg/kg) به مدت ۱۴ روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد. از تمام گروه‌ها در پایان روز چهاردهم ۸ ساعت بعد از دریافت آخرین وعده دارویی از قلب خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۴-۳ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضد انعقاد بود جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد تا سرم از لخته جدا شود سپس با استفاده از سمپلر سرم در هر نمونه از لخته جدا و تا زمان سنجش هورمونی در دمای 20°C - برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی بر اساس روش‌های معمول 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. همچنین پس از باز کردن شکم حیوانات هر دو بیضه از تمام گروه‌ها خارج شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی به روش همانوکسیلین - انوزین شاخص‌های زیر بین گروه‌های تجربی و کنترل در مطالعات بافتی تعیین گردید: تغییرات تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز، تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، تغییرات تعداد سلول‌های سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز. آزمون‌های آماری مورد استفاده به منظور تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های تجربی و کنترل، آزمون ANOVA و دانکن بود. میانگین و انحراف معیار به صورت $\bar{X} \pm SD$ بیان گردید. $p \leq 0.05$ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار میانگین بین گروه‌های تجربی و کنترل بود.

نتایج

نتایج به دست آمده نشان داد مصرف دارو با مقادیر ذکر شده در پایان روز چهاردهم باعث تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی هورمون LH، FSH در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل نمی‌شود. غلظت سرمی هورمون تستوسترون در پایان روز چهاردهم باعث کاهش معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده دارو به میزان ۶۰mg/k دارو نسبت به گروه کنترل می‌شود (جدول شماره ۱).

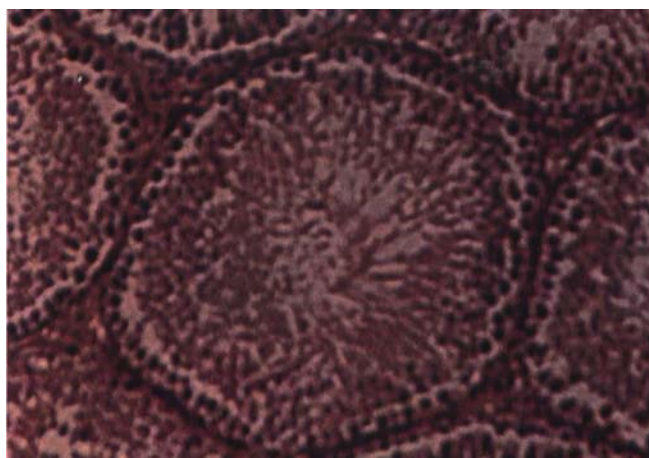
جدول ۱- مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون LH FSH و تستوسترون در گروه‌های مختلف ۱۴ روز پس از مصرف فلووکسامین

گروه	غلظت هورمون تستوسترون (ng/ml)	غلظت هورمون FSH (mIU/L)	غلظت هورمون LH (IU/L)
کنترل (n=۱۰)	$0.71 \pm 0.10^*$	0.26 ± 0.01	0.10 ± 0.01
شاهد (n=۱۰)	0.76 ± 0.06	0.27 ± 0.009	0.10 ± 0.02
15mg/kg (n=۱۰)	0.76 ± 0.10	0.26 ± 0.01	0.10 ± 0.01
30mg/kg (n=۱۰)	0.58 ± 0.10	0.25 ± 0.01	0.09 ± 0.01
60mg/kg (n=۱۰)	$0.41 \pm 0.06^{**}$	0.24 ± 0.01	0.1 ± 0.01

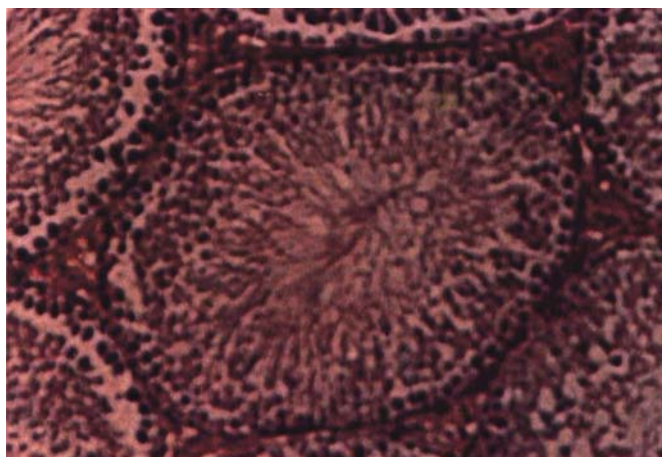
* میانگین و انحراف معیار است.

** نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه‌های تجربی و کنترل است $p \leq 0.05$

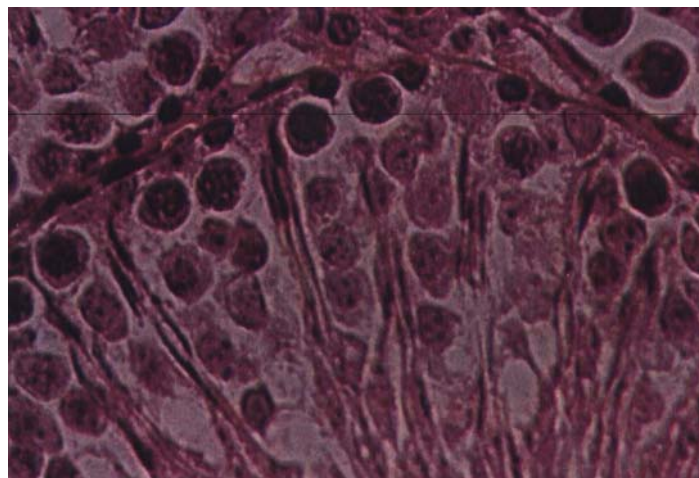
نتایج حاصله از مطالعات بافتی تفاوت معنی‌داری را در تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، سلول‌های سرتولی ولایدیگ در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از یک دوره زمانی ۱۴ روزه نشان نمی‌دهد.



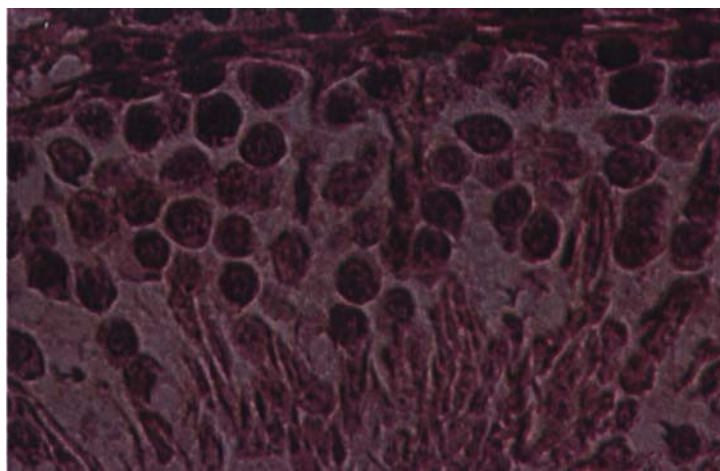
شکل ۱- فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه کنترل



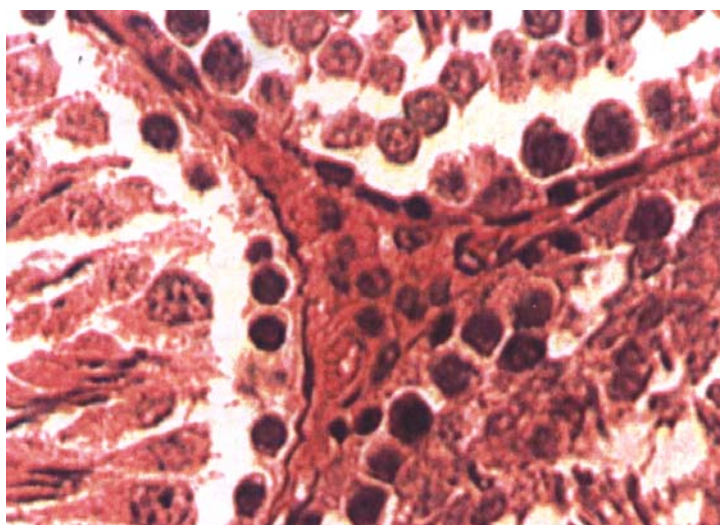
شکل ۲- فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تجربی ۳ مقدار حداکثر کاهش بسیار مختصری در تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد



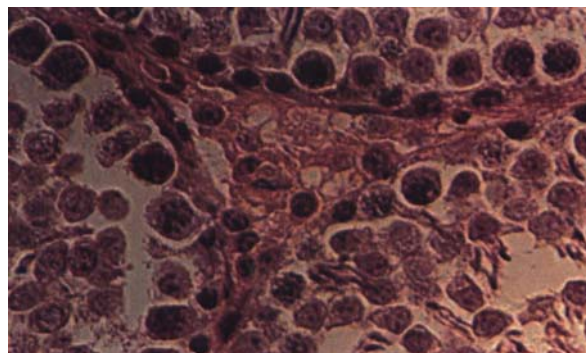
شکل ۳ - فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه کنترل



شکل ۴ - فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تجربی ۳ مقدار حداکثر تغییرات بافتی در سلول‌های اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه و سرتولی نسبت به گروه کنترل از نظر تراکم اندازه ویژگی‌های سیتوپلاسم هسته نشان نمی‌دهد.



شکل ۵- فتومیکروگراف فضای بینابینی لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه کنترل



شکل ۶- فتومیکروگراف فضای بینابینی لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تجربی مقدار حداکثر. تغییراتی در تعداد سلول‌های بینابینی نسبت به گروه کنترل مشاهده نمی‌شود

بحث

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان می‌دهد مصرف دارو با مقادیر داده شده در پایان ۱۴ روز تغییری در میزان هورمون LH, FSH نسبت به گروه کنترل ایجاد نمی‌کند. محققین نشان داده‌اند داروهای هم‌گروه با فلووکسامین مثل فلوکستین، سیتالوپرام و پارکستین هم تأثیری بر غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH ندارند. مطالعات نشان می‌دهد داروی فلوکستین در یک دوره ۲۸ روزه حتی در مقدار حداکثر خود تأثیری بر ترشح GnRH از هیپوتالاموس و تولید FSH و LH از هیپوفیز قدامی ندارد و غلظت سرمی این هورمون‌ها تغییر معنی‌داری را نشان نمی‌دهد [۸]. مطالعه تأثیر فلووکسامین بر اشتها و بررسی اثر این دارو بر مراکز مهم تغذیه‌ای در هیپوتالاموس نشان می‌دهد فلووکسامین باعث مهار مرکز تغذیه‌ای در هیپوتالاموس جانبی می‌شود اما فعالیت دیگر نواحی هیپوتالاموسی از جمله هسته‌های قوسی بدون تغییر می‌ماند. با توجه به اینکه هسته قوسی هیپوتالاموس محل ترشح ضربانی GnRH می‌باشد [۹] احتمالاً فلووکسامین بر ترشح GnRH از هیپوتالاموس تأثیری ندارد. بر اساس نتایج به دست آمده از این تحقیق اثرات جانبی داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین بر محور هیپوفیز - گناد در جنس نر بیشتر به کاهش روند تولید استروئیدها و همچنین اختلال در رفتارهای جنسی می‌شود [۱۰]. نتایج به دست آمده از تأثیر دارو بر میزان هورمون تستوسترون نشان می‌دهد این دارو با مقدار 60mg/kg در پایان روز چهاردهم باعث کاهش معنی‌داری در غلظت سرمی هورمون تستوسترون نسبت به گروه کنترل و شاهد می‌شود. فلووکسامین با مهار بازجذب سروتونین باعث افزایش سطح این نوروترانسمیتر می‌شود و افزایش سروتونین باعث مهار فعالیت آنزیم‌های مداخله‌کننده در مسیر تولید استروئید بافت بیضه می‌شود و کاهش تستوسترون را به دنبال دارد [۱۱]. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد مصرف فلووکسامین از طریق

مهار ترشح دوپامین باعث افزایش پرولاکتین می‌شود [۱۲] که کاهش حساسیت گیرنده‌های LH را در سلول‌های لایدیگ به دنبال دارد. همچنین این دارو باعث مهار آنزیم‌های موجود در مسیر تولید استروئیدها مثل ۱۷ و ۲۰ دسمولاز، ۱۷ هیدروکسیلاز می‌شود [۱۳] در نتیجه تولید تستوسترون کاهش می‌یابد. یافته‌های سایر محققان نشان می‌دهد پرولاکتین از طریق افزایش نیتریک اکساید باعث مهار تبدیل کلسترول به پرگننولون می‌شود. فلووکسامین باعث افزایش ترشح کورتیزول نیز می‌شود [۱۴]، کورتیزول تعداد گیرنده‌های LH در سلول‌های لایدیگ را کم می‌کند و باعث مهار برخی آنزیم‌های موجود در مسیر تولید استروئیدها می‌شود [۱۶] این احتمال وجود دارد که فلووکسامین با افزایش کورتیزول باعث کاهش تولید تستوسترون شود. فلووکسامین ملاتونین را افزایش می‌دهد [۱۵] ملاتونین با کاهش تولید پروتئین StAR باعث مهار تبدیل کلسترول به پرگننولون و ایجاد اختلال در عملکرد آنزیم‌های مسیر تولید استروئیدها می‌شود. فلووکسامین همچنین باعث افزایش بتاندورفین در هیپوفیز می‌شود [۱۷] بتاندورفین حساسیت گیرنده‌های LH در سلول‌های لایدیگ را کم می‌کند و با افزایش نیتریک اکساید باعث مهار تولید استروئیدها می‌شود [۱۸] از طرف دیگر فلووکسامین با کاهش تولید یون کلسیم تولید تستوسترون را کاهش می‌دهد [۱۹]. نتایج حاصله از مطالعات بافتی اختلاف زیادی در تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و نیز سلول‌های سرتولی و لایدیگ بین گروه‌های تجربی و کنترل نشان نمی‌دهد. هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی فلووکسامین کاهش روند استروئیدسازی در بافت بیضه می‌باشد. فلووکسامین با مقادیر بالا باعث کاهش میزان تستوسترون و در نتیجه اختلال در فعالیت‌های تولید مثلی می‌شود. بنابراین

تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان و خالصانه مسوولان و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون و تمامی کسانی که به نحوی در انجام این تحقیق ما را یاری کردند سپاس‌گزاری می‌شود.

توصیه می‌شود مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون‌های جنسی با احتیاط صورت بگیرد. همچنین مصرف هم‌زمان فلووکسامین با داروهای فعال‌کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن در این بیماران پیشنهاد می‌شود.

References:

- [1] Miller j. MichaelW. Monnet M. Davy M. Managing antidepressant Overdoses. *Emerg Med serv* 2004; 33: 113-139.
- [2] Yamauchi M. Miyara T. Matsushima T. Imanishi T. Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain. Res* 2006; 1067: 164-169.
- [3] Kolevzon A. Mathewsonk A. Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J clin Psychiatry* 2006; 67: 407-414.
- [4] Dudek D. Zieba A. Siwek M. Wrobel A. Selective serotonin reuptake inhibitors--current knowledge *Psychiatr. Pol* 2004; 38: 507-524.
- [5] Kamo T. Horikawa N. Tsuruta Y. Miyasita M. Hatakeyama H. Maebashi Y. Efficacy and pharmacokinetics of fluvoxamine maleate in patients with mild depression undergoing hemodialysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 133-137.
- [6] Bell S. Shipman M. Bystritsky A. Haifley T. Fluoxetine treatment and testosterone levels. *Anna Clin Psychiatry* 2006; 18: 19-22.
- [7] De Zeean M. Nutziger DO. Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 346-348.
- [8] ferrero AJ. Cereseto M. Reines A. Bonavita CD. Sifonios LL. Rubio MC. et al. Chronic treatment with fluoxetine decreases seizure threshold in naive but not in rats exposed to the learned helplessness paradigm: Correlation with the hippocampal glutamate release. *Neuropsychopharmacol Bio psychiatry* 2005; 29: 678-686.
- [9] Neill JD. GnRH and GnRH receptor genes in the human genome. *Endocrinology* 2002; 143: 737-743.
- [10] Kolevzon A. Mathewson KA. Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J clin psychiatry* 2006; 67: 407-414.
- [11] Hedger MP. Khatab S. Gonzales G. de Kretser DM. Acute and short-term actions of serotonin administration on the pituitary-testicular axis in the adult rat. *Reprod Fertile Dev* 1995; 7: 1101-1109.
- [12] Gillam MP. Fideleff H. Boquete HR. Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2 Supple 1:108-114.
- [13] Sluczanowska-Glabowska S. laszczynska M. Glaboski W. Wylot M. Morphology of the epithelial cells and expression of androgen receptor in rat prostate dorsal lobe in experimental hyperprolactinemia. *Folia Histochem Cytobiol* 2006; 44: 25-30.
- [14] Dobashi M. Fujisawa M. Yamazaki T. Okuda Y. Kanzaki M. Tatsumi N. et al. Inhibition of steroidogenesis in Leydig cells by exogenous nitric oxide occurs independently of steroidogenic acute regulatory protein (star) mRNA. *Arch Androl* 2001; 47: 203-209.
- [15] Rota E. Broda R. Canqemi L. Miqliaetti G. Paccotti P. Rosso C. et al. Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment. *Psychiatry Res* 2005; 133: 281-284.
- [16] Hartters. Grozinger. weigmann H. Roschkej. Hiemke C. Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 1-6.
- [17] Gray A.M. The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: a combined in vivo cerebral microdialysis and behavioural study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 245-254.
- [18] Faletti AG. Mohn C. Farina M. Lomniczi A. Interaction among beta-endorphin, nitric oxide and prostaglandins during ovulation in rats. *Reproduction* 2003; 125: 469-477.
- [19] Minami M. Taquchi S. Kikuchi T. Endo T. Hamaue N. Hiroshiqe T. et al. Effects of fluvoxamine, a selective serotonin re-uptake inhibitor, on serotonin release from the mouse isolated ileum. *Mol Pathol Pharmacol* 2003; 113-114: 115-131.