DOI: 10.22122/jims.v36i481.10015 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ۴۸۱/هفته‌ی اول مرداد ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۸ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۵/۱

بررسی اثر کلومیپرامین بر روی فرایند اسپرماتوژنز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در موش نر آزمایشگاهی

اکبر کریمی[۱]، الهام اعتمادی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کاربرد کلومیپرامین به عنوان یک داروی مهار کننده‌ی باز جذب سروتونین با عوارض جانبی ناخواسته‌ای مانند اختلالات تولید مثلی همراه است. این مطالعه، با هدف بررسی اثر کلومیپرامین بر روی فرایند اسپرماتوژنز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در موش نر آزمایشگاهی انجام شد.

روش‌ها: ۲۴ سر موش نر آزمایشگاهی (با میانگین سن ۸-۷ هفته و وزن ۳۰-۲۵ گرم) انتخاب و به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶تایی شامل سه گروه تیمار و یک گروه دارونما تقسیم شدند. گروه دارونما سرم فیزیولوژی و گروه‌های تیمار مقادیر ۳، ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن داروی کلومیپرامین را به مدت ۲۰ روز به شیوه‌ی درون صفاقی دریافت کردند. در پایان، خون‌گیری جهت بررسی هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی و تشریح بیضه‌ها برای مطالعه‌ی بافت‌شناسی به روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال بررسی انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون Duncan مورد واکاوی قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف میانگین هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در گروه‌های تیمار نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵۰$ برای همه). میانگین تعداد انواع سلول‌های اسپرماتوگونی‌ها، اسپرماتوسیت، و اسپرماتید، و نیز ضخامت و قطر لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه‌های تیمار نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$ برای همه).

نتیجه‌گیری: مصرف کلومیپرامین به ویژه در دز بالا، باعث اختلال در روند اسپرماتوژنز و همچنین، کاهش قطر و ضخامت لوله‌ی اسپرم‌ساز در بافت بیضه می‌شود. همه‌ی این تغییرات، حاکی از تأثیر احتمالی مصرف داروی کلومیپرامین در کاهش باروری در جنس نر می‌باشد.

واژگان کلیدی: کلومیپرامین، اسپرماتوژنز، هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکول، لوتینی

ارجاع: کریمی اکبر، اعتمادی الهام. **بررسی اثر کلومیپرامین بر روی فرایند اسپرماتوژنز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در موش نر آزمایشگاهی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۱): ۵۸۰-۵۷۵

مقدمه

تا کنون، مکانیسم مشخصی برای علت افسردگی عنوان نشده است. بیشتر پژوهشگران معتقدند افسردگی 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 مؤثر هستند (۱). کلومیپرامین، داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای است و برای درمان اختلالات وسواسی- فکری، هراس و افسردگی استفاده می‌شود و مهار کننده‌ی اختصاصی باز جذب سروتونین و نوراپی‌نفرین است و سبب افزایش این نوروترانسمیترها در شکاف سیناپسی می‌شود (۲). داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک با کاهش فعالیت دوپامینرژیک و ترشح زیاد پرولاکتین به طور متناوب و غیر مستقیم، موجب اختلال جنسی می‌شوند (۳). افزایش پرولاکتین نیز مانع رها شدن هورمون آزاد کننده‌ی گنادوتروپین (یا GnRH) از هیپوتالاموس، لوتینی و محرکه‌ی فولیکولی از هیپوفیز و هورمون‌های گنادی از گنادها می‌شوند و باروری را از بین می‌برد (۴). ممکن است داروهای ضد افسردگی با اثر بر pH یا چسبندگی اسپرم، غلظت نیتریک اکساید (مانع حرکت اسپرم) و یا اسید گاما آمینوبوتیریک (تنظیم کننده‌ی حرکت اسپرم) موجب تغییر در اسپرماتوژنز و حرکت اسپرم باشند (۵).

۱- استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام اعتمادی

Email: elham.etmadi@gmail.com

در مطالعات قبل، گزارش شده است که مصرف کلومیپرامین وابسته به دز و زمان، باعث کاهش سطح تستوسترون و همچنین، باعث آسیب به بیضه‌ها می‌شود (۶). مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که این دارو، عملکرد و فعالیت جنسی مردان را دچار اختلال می‌کند (۷). در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، کلومیپرامین تأثیر بیشتری بر انسداد دوپامین و مهار باز جذب سروتونین دارد (۸). این موارد، باعث انتشار پرولاکتین و اختلال ارگاسم می‌شود و این عمل، از طریق گیرنده‌های سروتونین، به ویژه HT-5 صورت می‌گیرد (۱۰-۹).

حضور گیرنده‌های سروتونین در سلول‌های اپیدیدیم، بیضه، سلول‌های سرتولی و لایدیگ و سلول‌های اسپرم، از این فرضیه حمایت می‌کند که داروهای مهار کننده‌ی انتخابی باز جذب سروتونین، پارامترهای اسپرم را تضعیف می‌کند و بر باروری تأثیر می‌گذارد (۱۱). با شیوع افسردگی در جوامع، مصرف داروهای ضد افسردگی مانند کلومیپرامین رو به افزایش می‌باشد. از این رو، این دارو می‌تواند اثرات نامطلوب در باروری داشته باشد. با توجه به اهمیت موضوع در عوارض نامطلوب و کاهش عملکرد جنسی، در مطالعه‌ی حاضر اثر کلومیپرامین به عنوان یکی از داروهای ضد افسردگی بر روی فرایند اسپرماتوژنز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در موش نر آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی در سال ۱۳۹۶ بر روی ۲۴ سر موش نر آزمایشگاهی (با میانگین سن ۸-۷ هفته با وزن ۳۰-۲۵ گرم) تهیه شده از مرکز انستیتو پاستور ایران انجام شد. موش‌ها در لانه‌ی حیوانات دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان نگهداری و طی دوره‌ی تیمار مطابق شرایط استاندارد (تحت دمای ۲۵-۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ۳۵-۳۰ و تناوب روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت) قرار داشتند. همچنین، دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی برای آن‌ها تأمین گردید. موش‌ها به طور تصادفی در ۴ گروه ۶تایی (یک گروه شاهد و سه گروه تیمار) قرار گرفتند. پودر خالص کلومیپرامین از شرکت داروسازی امین و با تأیید کارشناسان حوزه‌ی داروسازی و کنترل کیفیت تهیه شد. برای تهیه‌ی محلول کلومیپرامین جهت تزریق، بر اساس وزن موش‌ها میزان دقیق پودر کلومیپرامین (میلی‌گرم بر کیلوگرم) با استفاده از ترازوی دیجیتالی وزن شد و با استفاده از سرم فیزیولوژی حل و رقیق گردید و از دستگاه Shaker برای بهتر حل شدن استفاده گردید. برای جلوگیری از ایجاد رسوب، از دستگاه سانتریفیوژ استفاده شد و پس از آن، محلول از کاغذ صافی Whatman شماره‌ی ۴ عبور داده شد تا این که محلول صاف شده‌ای به دست آمد.

در این مرحله، محلول کلومیپرامین برای تزریق آماده گردید. برای جلوگیری از فاسد شدن دارو، هر روز قبل از تزریق، داروی تازه تهیه شد. گروه شاهد سرم فیزیولوژی و گروه تیمار داروی کلومیپرامین را در غلظت‌های ۳، ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن که در سرم فیزیولوژی حل شده بود، در ساعات مشخص یک روز در میان و مدت ۲۰ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند (۱۲). ۵۰ روز پس از آخرین تیمار حیوانات با استفاده از اتر، حیوانات بیهوش شدند و از قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش، حدود ۱ سی‌سی خون تهیه گردید. نمونه‌های خون به آرامی درون لوله‌ها منتقل و توسط دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند.

در نهایت، نمونه‌ها توسط سمپلر (Sampler) از لخته جدا شدند و به اپندرف منتقل و تا زمان انجام سنجش هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شدند. سپس، با استفاده از کیت تجاری Monobind 2010 (Inc, USA) و به روش رادیوایمونواسی (Radioimmunoassay) اندازه‌گیری شدند. بیضه‌های حیوانات به روش جراحی برداشته و به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین قرار داده شدند. پس از گذراندن مراحل استاندارد تهیه‌ی مقاطع بافتی، آب‌گیری، شفاف‌سازی، جایگزینی و قالب‌گیری، برش‌هایی به ضخامت ۶ میکرون از بافت بیضه تهیه شد و از هر بیضه، ۹ اسلاید با استفاده از روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شد. در هر اسلاید، ۱۵ مجرای لوله‌ی اسپرم‌ساز از هر بیضه انتخاب شد. در هر بیضه، میانگین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز دو قطر عمود بر هم محاسبه شد. سپس، میانگین اقطار در هر لوله محاسبه گردید.

برای تعیین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز، مقاطع عرضی به طور کامل یا تقریبی مدور در ۱۵ قطر و ۵ مقطع مختلف انتخاب و از بخش‌های خارجی هر لوله در راستای بزرگ‌ترین قطر و همچنین، ضخامت لوله‌ی اسپرم‌ساز آن قسمت که ضخامت بیشتری داشت، در ۵ نقطه از هر مقطع مختلف با استفاده از نرم‌افزار Image J اندازه‌گیری شدند. همچنین، برای شمارش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتید، در هر اسلاید ۱۵ میدان دید به طور تصادفی با استفاده از میکروسکوپ مجهز به دوربین دیجیتال (Serial number: 880806-09, Sony, Japan) با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ × شناسایی و شمارش شدند (۱۳). میانگین تعداد سلول‌های پیش‌گفته در گروه‌های تیمار با گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت. یافته‌ها، با استفاده از آزمون One-way ANOVA و Duncan و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شدند. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱. بررسی و مقایسه‌ی میانگین تعداد انواع سلول‌ها، ضخامت و قطر لوله‌ی اسپرم‌ساز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه شاهد	گروه ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم	گروه ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم	گروه ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم	نتیجه آزمون
اسپرماتوگونی اولیه	۳۲/۲۵ ± ۲/۰۶	*۲۶/۲۵ ± ۲/۸۷۲	*۲۳/۰۰ ± ۰/۸۱۶	*۱۷/۵۰ ± ۳/۰۰۰	P < ۰/۰۰۱
اسپرماتوگونی ثانویه	۳۷/۲۵ ± ۲/۹۸	*۳۰/۵۰ ± ۲/۶۴۶	*۲۶/۷۵ ± ۱/۲۵۸	*۱۷/۵۰ ± ۲/۰۸۲	P < ۰/۰۰۱
اسپرماتوسیت	۴۶/۰۰ ± ۲/۵۸	۴۴/۲۵ ± ۲/۵۰۰	*۲۹/۰۰ ± ۱/۸۲۶	*۳۳/۷۵ ± ۰/۹۷۵	P < ۰/۰۰۱
اسپرماتید	۶۵/۰۰ ± ۲/۱۶	*۵۶/۵۰ ± ۲/۳۸۰	*۴۸/۰۰ ± ۴/۶۹۰	*۳۵/۰۰ ± ۲/۱۶۰	P < ۰/۰۰۱
قطر لوله اسپرم‌ساز (میکرومتر)	۱۵۰۲/۵۰ ± ۱۷/۰۷	*۱۳۹۵/۵۰ ± ۵۱/۱۳۱	*۱۳۸۷/۵۰ ± ۷۸/۸۹۹	*۱۳۵۹/۷۵ ± ۶۰/۳۹۰	P < ۰/۰۵۰
ضخامت لایه اسپرم‌ساز (میکرومتر)	۷۲۴/۰۰ ± ۳۲/۱۷	*۶۳۳/۵۰ ± ۴۱/۵۸	*۴۶۷/۵۰ ± ۹۵/۶۹	*۳۸۱/۷۵ ± ۴۲/۲۵	P < ۰/۰۰۱
FSH (نانوگرم/میلی‌لیتر)	۳۵۹۴/۰۰ ± ۱/۱۷	۲۸۶۹/۰۰ ± ۱/۱۶	۲۶۳۰/۰۰ ± ۱/۲۷	۱۷۰۸/۰۰ ± ۱/۱۲	> ۰/۰۵۰
LH (نانوگرم/میلی‌لیتر)	۷۷۲۴/۰۰ ± ۸/۷۵	۵۲۲۸/۰۰ ± ۸/۶۰	۴۸۷۸/۰۰ ± ۸/۶۲	۴۵۴۶/۰۰ ± ۸/۷۰	> ۰/۰۵۰
تستوسترون (نانوگرم/میلی‌لیتر)	۵۱۲۳/۰۰ ± ۴/۱۲	۱۷۰۸/۰۰ ± ۴/۰۲	۲۱۶۰/۰۰ ± ۴/۰۰	۲۲۱۷/۰۰ ± ۳/۹۷	> ۰/۰۵۰

FSH: Follicle stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone

* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد است.

یافته‌ها

جدول ۱ نتایج مقایسه‌ی میانگین تعداد انواع سلول‌ها، ضخامت و قطر لوله‌ی اسپرم‌ساز و هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد. بر این اساس، میانگین هورمون تستوسترون، میانگین هورمون محرک فولیکولی و میانگین هورمون لوتینی بین گروه‌های تیمار نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. و میانگین قطر لوله‌ی اسپرم‌ساز در گروه‌های تیمار نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش، وابسته به دز بود ($P < ۰/۰۵۰$).

همچنین، میانگین تعداد سلول های اسپرماتوگونی اولیه، میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی ثانویه، میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتید و میانگین ضخامت لوله‌ی اسپرم‌ساز در هر سه گروه تیمار نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت و این کاهش، وابسته به دز بود ($P < ۰/۰۰۱$).

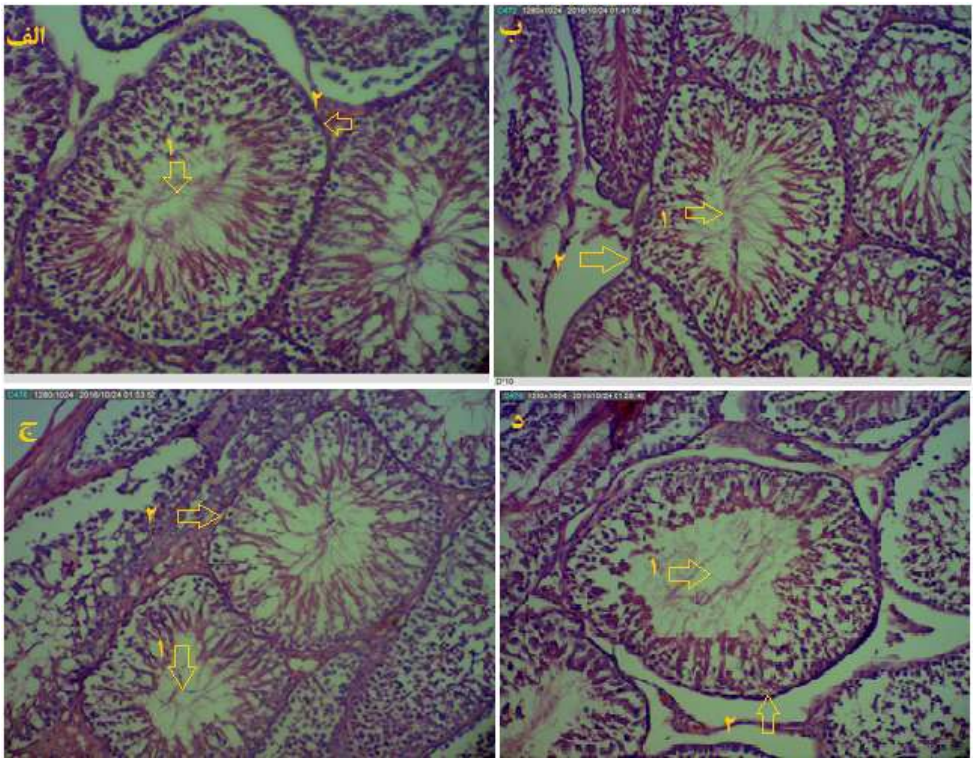
میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت نیز در گروه‌های دریافت کننده‌ی کلومیپرامین با غلظت‌های ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش وابسته به دز بود ($P < ۰/۰۰۱$).

ضمن مطالعه‌ی لام‌های بافت بیضه که به روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین صورت گرفته بود، در گروه‌های دریافت کننده‌ی کلومیپرامین با غلظت‌های ۳، ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم کاهش تراکم اسپرم در ناحیه‌ی لومینال در لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش ضخامت لایه‌ی اسپرم‌ساز در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید که این تغییرات، در گروه دریافت کننده‌ی دز ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم مشهودتر بود. در شکل ۱، این موارد نشان داده شده است.

بحث

در این مطالعه، میانگین غلظت هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکولی و لوتینی در سه گروه تیمار نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که داروی کلومیپرامین، تأثیری بر محور هیپوفیزی- گنادی نداشت. مکانیسم عمل داروی کلومیپرامین همانند فلووکسامین سبب مهار باز جذب سروتونین است. پیشتر، داروهای هم‌گروه فلووکسامین نظیر فلوکستین، سیتالوپرام و پارکستین، تأثیری بر غلظت Follicle stimulating hormone (FSH) و Luteinizing hormone (LH) نداشته است. همچنین، داروی فلوکستین در یک دوره‌ی ۲۸ روزه حتی در مقدار بیشینه‌ی خود، تأثیری بر ترشح Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) از هیپوتالاموس و تولید LH و FSH از هیپوفیز قدامی نداشته و غلظت این هورمون‌ها، تغییر معنی‌داری نشان نداده است (۱۴).

در Ratهای نر بالغ تحت تأثیر فلوکستین یا تریمیپرامین سطح تستوسترون تغییری نکرد (۱۵). نتایج این مطالعات، با پژوهش حاضر مطابقت دارد. در تحقیق دیگری، با بررسی اثرات هیدروکلرید کلومیپرامین بر کیفیت منی و پارامترهای بیوشیمیایی خرگوش، غلظت تستوسترون نسبت به گروه شاهد افزایش قابل توجهی داشت (۱۶)، که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت ندارد. با توجه به جدول ۱، نتایج حاصل از بررسی بافت‌شناسی این مطالعه نشان می‌دهد که تحت تأثیر داروی کلومیپرامین با غلظت‌های ۳، ۶ و ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم، میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه، اسپرماتوگونی ثانویه، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، قطر لوله‌ی اسپرم‌ساز و ضخامت لوله‌ی اسپرم‌ساز در گروه‌های تیمار نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش وابسته به دز بود.



شکل ۱. مقطع عرضی لوله‌ی اسپرم‌ساز در بافت بیضه‌ی موش نر. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰۰ ×)

الف) گروه شاهد، ب) گروه ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم کلومیپرامین، ج) گروه ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم کلومیپرامین و د) گروه ۱۲ میلی‌گرم/کیلوگرم کلومیپرامین

پیکان ۱ نمایشگرکاهش تراکم اسپرم در ناحیه‌ی لومینال و پیکان ۲ نمایشگر کاهش ضخامت لایه‌ی اسپرم‌ساز در بیضه‌ی هر سه گروه تحت تیمار با داروی کلومیپرامین می‌باشد.

در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، کلومیپرامین تأثیر بیشتری بر انسداد دوپامین و مهار باز جذب سروتونین دارد (۸). گزارش‌های قبلی نشان می‌دهد که کلومیپرامین، باعث کاهش رشد سلول‌های بیضه در موش صحرایی نر می‌شود (۱۷). حضور گیرنده‌های سروتونین در سلول‌های اپیدیدیم، بیضه، سلول‌های سرتولی و لایدیگ و سلول‌های اسپرم، از این فرضیه حمایت می‌کند که احتمال می‌رود داروهای مهار کننده‌ی انتخابی باز جذب سروتونین، پارامترهای اسپرم را تضعیف می‌کند و بر باروری تأثیر بد می‌گذارد (۱۱).

شواهد بیانگر آن است که افزایش سطح گیرنده‌های سروتونین به ویژه 5-Hydroxytryptamine (HT-5) بر ترشح هورمون‌های LH و FSH اثر می‌گذارد و مانع آزادسازی هورمون‌های آزاد کننده‌ی گنادوتروپین (GnRH) در هیپوتالاموس می‌شود و روند استروئیدوژنز و اسپرماتوژنز را در موش‌های نر بالغ تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۹-۱۸). در موش صحرایی، گیرنده‌های HT-5 در بیضه توسط سلول‌های لایدیگ تولید می‌شود (۲۰). گیرنده‌های HT-5 در بیضه، می‌تواند استروئیدونز و اسپرماتوژنز را با کاهش جریان خون داخل بیضه‌ای و انقباض شریانی یا مهار آنزیم‌های پایه برای استروئیدوژنز کاهش دهد (۲۲-۲۱). کلومیپرامین، با به تأخیر انداختن زمان ارگاسم و انزال، عملکرد جنسی را کاهش می‌دهد (۶). کلومیپرامین تمام پارامترهای اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و اسپرماتید وابسته به دز را کاهش می‌دهد؛ چرا که اغلب به دلیل کاهش سطح هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون که برای روند اسپرماتوژنز ضروری هستند، کاهش می‌یابد (۷). نتایج مطالعات قبلی، با پژوهش حاضر مطابقت دارد. به طور کلی، نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف کلومیپرامین به ویژه در دز بالا، باعث اختلال در روند اسپرماتوژنز و همچنین، کاهش قطر و ضخامت لوله‌ی اسپرم‌ساز در بافت بیضه می‌شود. همه‌ی این تغییرات، بیانگر تأثیر احتمالی مصرف داروی کلومیپرامین در کاهش باروری در جنس نر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۱۰/۱۳۸۵۹ می‌باشد. بدین وسیله، از همکاری و پشتیبانی دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان و عزیزانی که ما را در انجام این طرح یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Miller J. Managing antidepression overdoses. Emerg Med Serv 2004; 33(10): 113-9.
2. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. Eur J Pharmacol 1997; 340(2-3): 249-58.
3. Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, Estour B. Drug treatment of hyperprolactinemia. Ann Endocrinol (Paris) 2007; 68(2-3): 113-7.
4. Sigman M. Medications that impair male fertility. Sexuality Reproduction and Menopause 2007; 5(2): 11-5.
5. Bian SL, Zhang W, Zhu H, Ni J, Yao LC, Chen L. Effect of gamma-aminobutyric acid on the sperm acrosin activity. Zhonghua Nan Ke Xue 2002; 8(5): 326-8. [In Chinese].
6. Sheshadri Shekar D, Satyanarayana S, Veeresh Babu P, Vinayak K. Influence of cyproheptadine on clomipramine induced sexual dysfunction in male rats. Int J Basic Clin Pharmacol 2016; 5(4): 1359-65.
7. Devaangam SS, Kumar A. The effect of amantadine on clomipramine induced sexual dysfunction in male rats. Oman Med J 2011; 26(6): 404-9.
8. Blackwell B. Antidepressant drugs. In: Dukes MN, editor. Meyler's side effects of drugs: An encyclopaedia of adverse reactions and interactions. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1984. p. 24-61.
9. Jones RB, Luscombe DK, Groom GV. Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. Postgrad Med J 1977; 53 Suppl 4: 166-71.
10. Pomerantz SM, Hepner BC, Wertz JM. Serotonergic influences on male sexual behavior of rhesus monkeys: effects of serotonin agonists. Psychopharmacology (Berl) 1993; 111(1): 47-54.
11. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, Markoc F, Parlaktas BS, Sogut E. The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. Int Braz J Urol 2014; 40(1): 100-8.
12. Takzare N, Nikoui V, Ostadhadi S, Nabavi SMA, Bakhtiarian A. Teratogenic effects of caffeine and clomipramine on rat fetus. Tehran Univ Med J 2012; 70(6): 335-9. [In Persian].
13. Ichihara G, Yu X, Kitoh J, Asaeda N, Kumazawa T, Iwai H, et al. Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats. Toxicol Sci 2000; 54(2): 416-23.
14. Ferrero AJ, Cereseto M, Reines Aص, 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. *Prog* Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29(5): 678-86.
15. Habr SF, Dias RG, Teodorov E, Bernardi M. Sexual experience did not affect the long-term sexual behavior inhibition of male rats treated with fluoxetine. Psychol Neurosci 2009; 2: 67-73.
16. Barrett GM, Bardi M, Guillen AK, Mori A, Shimizu K. Regulation of sexual behaviour in male macaques by sex steroid modulation of the serotonergic system. Exp Physiol 2006; 91(2): 445-56.
17. Sheshadri Shekar D, Satyanarayana S, Eswar Kumar K, Vivek B, Velmurugan C, Ashok Kumar BS. Clomipramine affects sexual behavior and reproductive functions in male rats. Int J Health Sci 2010; 3(3): 341-7.
18. Das TK, Mazumder R, Biswas NM. Spermatogenesis in rat: Effect of L-tryptophan loading. Andrologia 1982; 14(3): 242-9.
19. Das TK, Mazumder R, Biswas NM. Effect of intraventricular injection of 5,6-dihydroxytryptamine on spermatogenesis and plasma testosterone levels in the rat. J Endocrinol 1985; 106(3): 395-400.
20. Kraeuter KS, Theoharides TC, Cronin CT, Kashgarian MG, Askenase PW. Ultrastructural characteristics of rat peritoneal mast cells undergoing differential release of serotonin without histamine and without degranulation. Cell Tissue Res 1990; 262(3): 415-24.
21. Das TK, Mazumder R, Biswas NM. Further evidence for an inhibitory effect of L-tryptophan loading on testicular functions of rat. Andrologia 1986; 18(6): 618-23.

DOI: 10.22122/jims.v36i481.10015 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Vol. 36, No. 481, 1st Week, August 2018

Received: 25.04.2018 Accepted: 29.05.2018 Published: 23.07.2018

The Effect of Clomipramine on Spermatogenesis Process, and Testosterone, Follicle Stimulating, and Luteinizing Hormone in Laboratory Male Rats

Akbar Karimi[1], Elham Etemadi[2]

Original Article

Abstract

Background: Using clomipramine, as a serotonin-reuptake inhibitor, is associated with unwanted side effects such as reproductive disorders. In this study, the effect of clomipramine on spermatogenesis process, and testosterone, follicle stimulating, luteinizing hormones was assessed in laboratory male rats.

Methods: 24 male rats (aged 7 to 8 weeks, weighing 25-30 g) were selected and randomly divided into 4 equal groups including three treatment groups and one placebo group. The placebo group received normal saline, and the treatment groups received 3, 6, and 12 mg/kg body weight of clomipramine for 20 days, intraperitoneally. At the end, blood sampling was performed to test the level of testosterone, follicle stimulating, and luteinizing hormone. The histological assessments were conducted using hematoxylin-eosin staining, and by a microscope equipped with a digital camera. Data were analyzed using one-way ANOVA and Duncan tests.

Findings: The mean levels of testosterone, follicle stimulating, and luteinizing hormone in treatment groups were not significantly different compared to placebo group ($P > 0.050$ for all). The mean number of spermatogonia cells, spermatocytes, and spermatids, as well as the thickness and diameter of seminiferous tubules in the treatment group was significantly lower than the placebo group ($P < 0.001$ for all).

Conclusion: Using clomipramine, especially at high doses, can disrupt the spermatogenesis process, as well as decreasing the diameter and thickness of seminiferous tubule in testis tissue. All of these changes suggest that the application of clomipramine may reduce fertility in males.

Keywords: Clomipramine, Spermatogenesis, Testosterone, Follicle stimulating hormone, Luteinizing hormone

Citation: Karimi A, Etemadi E. **The Effect of Clomipramine on Spermatogenesis Process, and Testosterone, Follicle Stimulating, and Luteinizing Hormone in Laboratory Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(481): 575-80.

1- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, Payame Noor University Isfahan, Isfahan, Iran
2- Department of Biology, School of Science, Payame Noor University Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Elham Etemadi, Email: elham.etmadi@gmail.com