مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و هشتم/شماره ۱۱۸/هفته دوم بهمن ماه ۱۳۸۹

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۲۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۰/۱۵

اثرات مصرف کافئین طی دوره‌ی شیردهی بر تکامل پس از تولد بیضه‌ی نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار

دکتر مهران درست قول[۱]، دکتر احمد علی معاضدی[۲]، پروانه نورائی[۳]

خلاصه

مقدمه: طی دهه‌های اخیر گزارش‌هایی مبنی بر کاهش توانایی تولید اسپرم در مردان تحت تأثیر عوامل مختلف وجود دارد. کافئین از جمله موادی است که امروزه به صورت وسیعی مصرف می‌شود و گزارش‌های مختلفی دال بر اثرات تولید مثلی آن وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مطالعه‌ی اثرات مصرف کافئین طی دوره‌ی شیردهی بر تکامل پس از تولد بیضه‌ی نوزادان موش‌های صحرایی انجام گرفت.

روش‌ها: موش‌های صحرایی گروه‌های آزمون در معرض مقادیر پایین و بالای کافئین (۲۵ و ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) طی دوره‌ی شیردهی قرار داده شدند. سپس، بیضه‌ی نوزادان در سنین ۲۱، ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی پس از تولد از محوطه‌ی شکمی خارج و بعد از توزین، در محلول بوئن تثبیت شد و حجم آن‌ها با روش Cavellieri برآورد گردید.

یافته‌ها: میانگین وزن بدن در تمام سنین پس از تولد در گروه دوز بالا به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش نشان داد. میانگین وزن نسبی و حجم کلی بیضه در نوزادان گروه دوز بالای کافئین به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش نشان داد. کاهش معنی‌دار ($P < ۰/۰۵$) میانگین قطر لوله‌های منی‌ساز و ارتفاع اپی‌تلیوم زایا در سنین ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی پس از تولد در گروه آزمون دوز بالا مشاهده شد. همچنین، سطح سرمی هورمون تستوسترون در هنگام بلوغ نوزادان در گروه دوز بالای کافئین به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف کافئین طی دوره‌ی شیردهی می‌تواند موجب کاهش کارایی اسپرماتوژنز و توانایی باروری نوزادان موش‌های صحرایی در هنگام بلوغ گردد.

واژگان کلیدی: کافئین، تکامل پس از تولد، باروری نر، بیضه.

مقدمه

بر اساس مطالعه‌ای که توسط سازمان بهداشت جهانی صورت گرفته است ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد هر جامعه نابارور هستند که از این میزان حدود ۳۰ درصد موارد مردان و در ۲۰ درصد موارد هم زن و هم مرد عامل ناباروری می‌باشند. بنابراین می‌توان گفت مردان در ۵۰ درصد موارد عامل ناباروری هستند (۱). عوامل زیادی در ایجاد ناباروری مردان دخالت دارند، اما در ۹۰ درصد موارد، تعداد کم اسپرم ناشی از کاهش تولید اسپرم است (۲). طی دهه‌های اخیر نشان داده شده است که میانگین تعداد اسپرم از ۱۱۳ میلیون در هر میلی‌لیتر از مایع انزالی در سال ۱۹۴۰ میلادی به ۶۶ میلیون در هر میلی‌لیتر از مایع انزالی در سال ۱۹۹۰ میلادی کاهش یافته و علاوه بر این، حجم مایع انزالی از ۳/۴ میلی‌لیتر به ۲/۵ میلی‌لیتر یعنی به میزان ۲۰ درصد کاهش یافته است. این تغییرات به این معنی است که تعداد اسپرم مردان در هر انزال به ۴۰ درصد تعداد اسپرم در سال ۱۹۴۰ رسیده است (۲).

[۱]استادیار ، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
[۲]استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
[۳]گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهران درست‌قول
Email: mdorostghoal@yahoo.com

www.mui.ac.ir

امروزه با بررسی ارتباط سبک زندگی در سلامت تولید مثلی انسان‌ها نشان داده شده است که قرارگیری مداوم در معرض مواد شیمیایی، مواد رادیواکتیو، فلزات سنگین، استروژن‌های سنتزی، حلال‌ها و پلاستیک‌ها جز عواملی هستند که باعث کاهش باروری افراد نر می‌شوند (۳). این عوامل با تأثیر بر اسپرماتوژنز، اسپرمیوژنز، تحرک اسپرم، یکپارچگی DNA و کروماتین اسپرم و یا ایجاد تغییر در تنظیمات هورمونی، باروری افراد نر را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴، ۳).

در این میان یکی از موادی که در جوامع مختلف به صورت وسیعی استفاده می‌شود، کافئین است. میلیون‌ها انسان کافئین مصرف می‌کنند و برای اکثر آن‌ها این ماده، قسمتی از رژیم غذایی روزانه محسوب می‌شود. کافئین به گروه متیل گزانتین‌ها تعلق داشته، در داروهای تسکین دهنده‌ی درد، قرص‌های رژیمی، داروهای سرماخوردگی، آلرژی و دیورتیک وجود دارد. این ماده به طور طبیعی در برگ‌ها، دانه‌ها و میوه‌های ۶۰ گیاه مختلف از جمله چای، قهوه و کاکائو یافت می‌شود (۵). کافئین و متابولیت‌های آن در همه‌ی مایعات بدن از جمله شیر به سرعت پخش شده، در انسان ۷۵ درصد کافئین پلاسما وارد شیر می‌شود (۶). نوزادان موش‌ها ۲ درصد کافئین مصرفی مادران خود را از طریق شیر دریافت می‌کنند؛ به طوری که بسته به میزان کافئین مصرفی در هر میلی‌لیتر از شیر موش ۰/۷ تا ۷ میکرولیتر کافئین یافت می‌شود (۷).

مطالعات مختلف نشان داده است که مصرف کافئین اثرات سویی بر روند تکامل جنین و توانایی تولید مثلی فرد دارد (۱۰-۸). تجویز کافئین طی دوران بارداری بر تکامل نرمال تخمدان و بیضه‌ی جنین‌ها تأثیر گذاشته، باعث کاهش رشد جنین و افزایش مرگ و میر پس از تولد می‌شود (۱۱). همچنین، گزارش شده است که میانگین حجم مایع منی، غلظت هورمون تستوسترون و اینهیبین B پسران ۱۸ تا ۲۱ ساله‌ای که مادران آن‌ها هر روز طی دوران بارداری قهوه مصرف می‌کردند کاهش می‌یابد (۱۲). علاوه بر این، افزایش مصرف کافئین با افزایش خطر کاهش کیفیت Semen همراه می‌باشد (۱۳). از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات مصرف کافئین طی دوره‌ی شیردهی بر روند تکامل پس از تولد بیضه‌ی نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار انجام گرفت.

روش‌ها

موش‌های صحرایی نر و ماده‌ی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۰ ± ۲۰۰ گرم از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه و در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت نور، و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۱ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۰ درصد نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگاری با شرایط محیط به منظور جفت گیری، موش‌های نر و ماده در یک قفس قرار داده شدند. پس از زایمان، موش‌های صحرایی ماده به طور تصادفی به گروه‌های شاهد و تحت درمان تقسیم گردیدند. موش‌های صحرایی تحت درمان، طی دوره‌ی شیردهی در معرض مقادیر پایین و بالای کافئین (به ترتیب ۲۵ و ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) از طریق آب آشامیدنی قرار گرفتند (۱۵-۱۴). برای این منظور، هر موش مادر به طور جداگانه در قفس معمولی نگهداری شده، مقدار آب مصرفی روزانه توسط هر موش صحرایی برآورد و بدین ترتیب دوز مورد نظر از

www.mui.ac.ir

کافئین تجویز گردید. به منظور مطالعه‌ی روند تکامل پس از تولد بیضه، در هر یک از سنین ۲۱، ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی، در هر گروه ۵ سری موش صحرایی به طور تصادفی انتخاب و پس از توزین، با استفاده از کلروفرم کشته شدند و سپس بیضه‌های آن‌ها جدا گردید. در هر مرحله‌ی زمانی، بیضه‌های چپ نوزادان موش‌های صحرایی جدا و با استفاده از ترازوی دیجیتال توزین شد و بیضه‌های راست آن‌ها با انجام روش پرفیوژن ماده ثبوتی تثبیت گردید (۱۶). بیضه‌ی سمت چپ هر موش جهت انجام مطالعات هیستولوژیک و هیستومتریک و بیضه‌ی سمت راست هر موش جهت برآورد حجم کلی اندام به روش Cavellieri مورد استفاده قرار گرفت (۱۷). جهت تعیین حجم کلی بیضه با روش Cavellieri، ابتدا طول بیضه‌ی راست در جهت محور بزرگ‌تر آن توسط کولیس اندازه گیری شد. پس از انجام مراحل آماده سازی و پاساژ بافتی، بیضه‌ها به صورت عمودی در جهت محور بزرگ‌تر خود در پارافین معمولی قرار داده و قالب گیری شد. سپس، از هر بیضه، با یک شروع تصادفی، برش‌های سریال ۵ میکرومتری تهیه گردید و ۱۰ مقطع بافتی در فواصل معین از هم انتخاب شدند و مورد رنگ آمیزی بافتی قرار گرفتند. سپس، با استفاده از میکرومتر چشمی گریدی متشکل از ۱۰۰ نقطه بر روی تصویر تهیه شده از هر یک از مقاطع بافتی انتخابی انداخته شد و تعداد نقاط برخورد با مقطع بافتی موردنظر شمارش گردید.

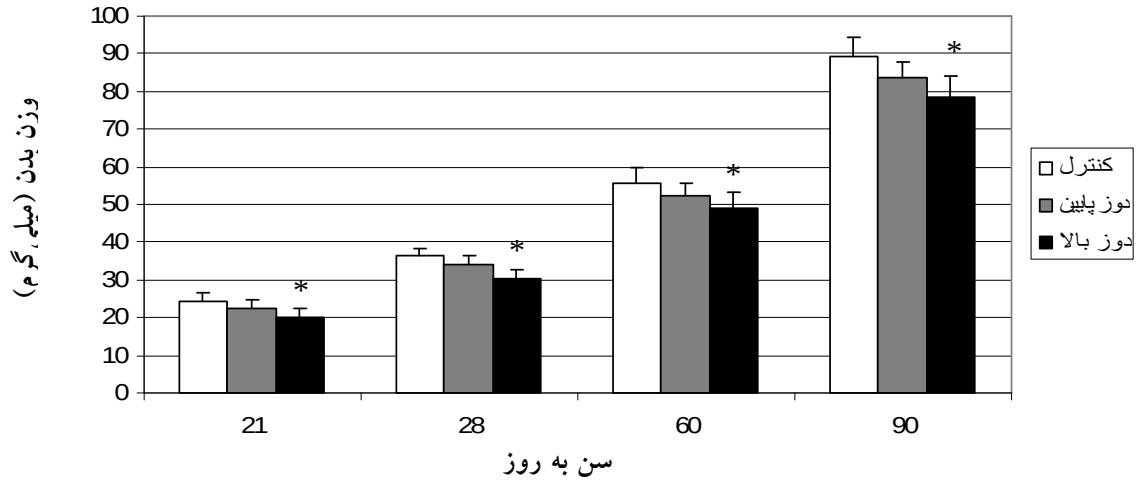
به منظور انجام مطالعات هیستولوژیک و هیستومتریک، پس از تثبیت بیضه‌ی سمت چپ در محلول بوئن و انجام مراحل آماده سازی بافتی، برش‌های سریال ۵ میکرومتری تهیه شد و مورد رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین قرار گرفت. جهت اندازه گیری قطر لوله‌های منی‌ساز، در هر موش ۹۰ لوله‌ی منی‌ساز با مقطع عرضی کروی یا نزدیک به حالت کروی به طور تصادفی انتخاب و دو قطر بزرگ و کوچک آن‌ها با استفاده از میکرومتر چشمی اندازه گیری شد و میانگین آن‌ها برآورد گردید. همچنین، ارتفاع اپی‌تلیوم زایا در همان لوله‌های انتخابی جهت اندازه گیری قطر در چهار نقطه با فاصله‌ی مساوی از هم در مقطع عرضی هر لوله‌ی منی‌ساز اندازه گیری و میانگین آن‌ها برآورد شد (۱۸). داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۰ (version 10, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین وزن بدن نوزادان (نمودار ۱) در تمام مراحل زمانی پس از تولد، در گروه آزمون دوز بالا به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) تغییر نشان داد. همچنین، میانگین وزن نسبی بیضه‌ی نوزادان (نمودار ۲) در گروه آزمون دوز بالا در سنین ۶۰ و ۹۰ روزگی به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش یافت. علاوه بر این، میانگین حجم کلی بیضه (جدول ۱) در گروه آزمون دوز بالا در سنین ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی کاهش معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) نشان داد، اما میانگین حجم کلی بیضه در ۲۱ روزگی در گروه دوز بالا و نیز در گروه آزمون دوز پایین با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد.

میانگین قطر لوله‌های منی‌ساز (جدول ۲) و ارتفاع اپی‌تلیوم زایا (جدول ۳) در گروه آزمون دوز بالا در

www.mui.ac.ir

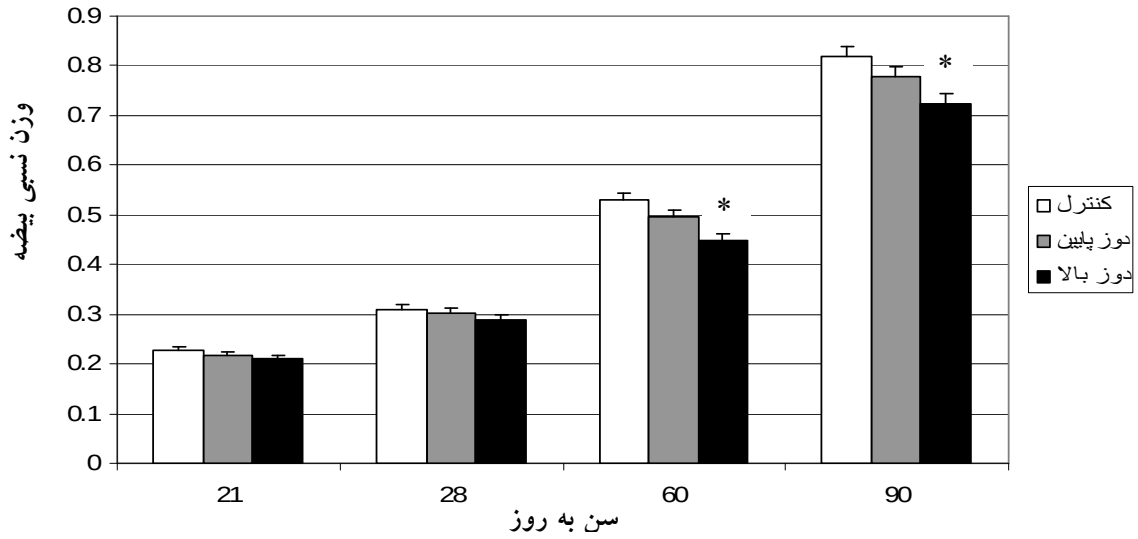


نمودار ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وزن بدن (گرم) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژ

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار حجم کلی بیضه (میلی‌متر مکعب) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار.

گروه	سن به روز			
	۲۱	۲۸	۶۰	۹۰
شاهد (a)	۴/۰۶۰/۷۶	۳۵/۳۳ ± ۲/۳۱ ^{c}	۸۲/۲۰ ± ۵/۱۵ ^{c}	۳۴۵/۲۴ ± ۱۰/۱۰ ^{c}
دوز پایین (b)	۳/۶۷ ± ۰/۶۶	۳۱/۲۸ ± ۲/۳۵	۷۷/۳۲ ± ۴/۵۷	۳۲۹/۶۰ ± ۹/۸۴
دوز بالا (c)	۳/۲۰ ± ۰/۳۸	۲۸/۳۹ ± ۲/۲۰ ^{c}	۶۳/۴۰ ± ۴/۳۶ ^{a}	۲۹۴/۶۵ ± ۹/۴۵ ^{a}

وجود حروف لاتین متفاوت، نشان دهنده‌ی وجود اختلاف معنی‌دار (**P** < ۰/۰۵) بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد.



نمودار ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وزن نسبی بیضه (درصد) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار.

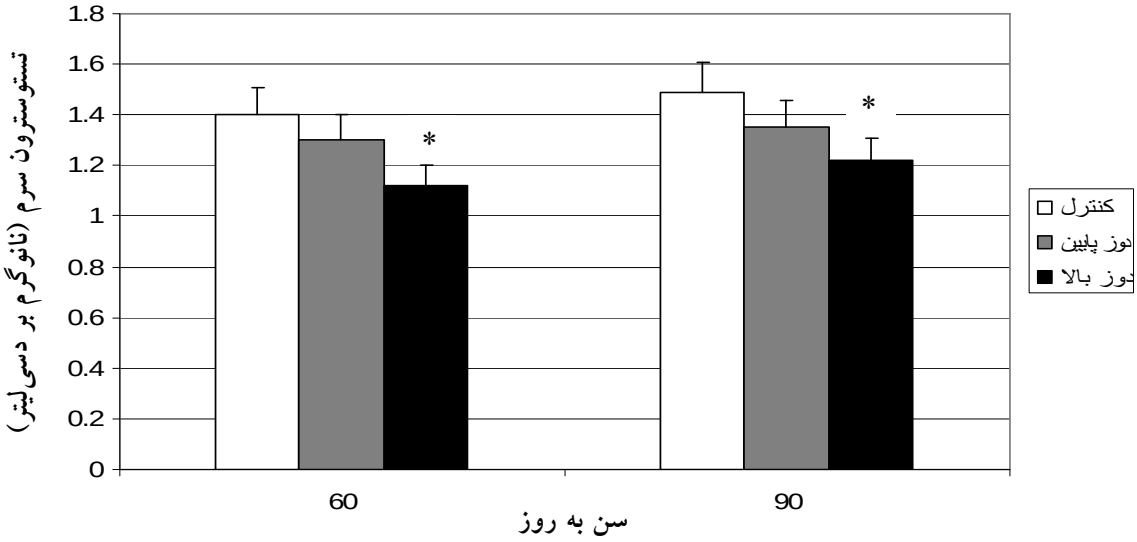
www.mui.ac.ir

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار قطر لوله‌های منی‌ساز (میکرومتر) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار.

گروه	سن به روز			
	۲۱	۲۸	۶۰	۹۰
شاهد (a)	۶۱/۴۲ ± ۳/۳۵	۱۲۲/۷۰ ± ۶/۳۶ [c]	۱۷۶/۶۱ ± ۸/۷۹ [c]	۲۵۰/۳۱ ± ۹/۴۳ [c]
دوز پایین (b)	۵۸/۲۷ ± ۲/۷۲	۱۲۰/۳۶ ± ۵/۸۱	۱۶۵/۸۱ ± ۸/۵۱	۲۴۴/۲۴ ± ۷/۴۷
دوز بالا (c)	۵۷/۱۳ ± ۲/۱۶	۹۴/۱۸ ± ۵/۴۷ [a]	۱۳۱/۴۲ ± ۷/۳۲ [a]	۱۹۵/۵۳ ± ۷/۲۲ [a]

وجود حروف لاتین متفاوت، نشان دهنده‌ی وجود اختلاف معنی‌دار ($P < ۰/۰۵$) بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد.

سنین ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش یافت، اما بین گروه آزمون دوز پایین و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. علاوه بر این، میزان هورمون تستوسترون در سرم خون نوزادان موش‌های صحرایی در سنین ۶۰ و ۹۰ روزگی پس از تولد، در گروه دریافت کننده دوز بالای کافئین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۵$) کاهش یافت؛ اما از این لحاظ اختلاف معنی‌داری بین گروه آزمون دوز پایین و گروه شاهد مشاهده نگردید (نمودار ۳).



نمودار ۳. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار سطح سرمی تستوسترون (نانوگرم بر دسی‌لیتر) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار. *$P < ۰/۰۵$

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار ارتفاع اپی‌تلیوم زایا (میکرومتر) در گروه شاهد و گروه‌های دریافت کننده‌ی کافئین در مراحل زمانی مختلف تکامل پس از تولد نوزادان موش‌های صحرایی نژاد ویستار.

گروه	سن به روز			
	۲۱	۲۸	۶۰	۹۰
شاهد (a)	–	۵۰/۷۱ ± ۵/۲۲ [c]	۶۱/۰۹ ± ۴/۱۱ [c]	۷۴/۲۹ ± ۵/۱۳ [c]
دوز پایین (b)	–	۴۹/۴۰ ± ۴/۲۶	۵۶/۱۵ ± ۴/۰۷	۷۲/۳۰ ± ۵/۷۱
دوز بالا (c)	–	۴۳/۳۹ ± ۴/۲۳ [a]	۵۱/۳۶ ± ۴/۲۲ [a]	۶۵/۴۴ ± ۴/۶۷ [a]

وجود حروف لاتین متفاوت، نشان دهنده‌ی وجود اختلاف معنی‌دار ($P < ۰/۰۵$) بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد.

www.mui.ac.ir

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف کافئین توسط موش‌های صحرایی مادر طی دوره‌ی شیردهی به صورت وابسته به دوز موجب کاهش وزن بدن، وزن و اندازه‌ی بیضه و نیز کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز و ارتفاع اپی‌تلیوم زایا در بیضه‌ی نوزادان آن‌ها در هنگام بلوغ می‌شود. در این خصوص، Kaukab و Saeed گزارش دادند با تزریق ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین به صورت داخل عضلانی به مدت دو، سه و چهار هفته به موش‌های صحرایی آلبینوی بالغ، وزن بدن در گروه‌های آزمون افزایش و وزن بیضه کاهش می‌یابد (۱۹). تای و همکاران با تیمار موش‌های صحرایی ماده‌ی اسپراگ- داولی در روزهای ۲ تا ۲۰ آبستنی توسط ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین از طریق گاواژ، مشاهده نمودند وزن نوزادان نر حتی تا ۱۰۰ روزگی کاهش پیدا می‌کند (۲۰). ناش و پرساد با تزریق ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین به موش‌های اسپراگ‌ـ داولی در روز ششم آبستنی هیچ تغییری در وزن و اندازه‌ی نوزادان مشاهده ننمودند (۲۱). حجم بیضه‌ی نوزادان در گروه دریافت کننده‌ی ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین در سنین ۲۸، ۶۰ و ۹۰ روزگی پس از تولد به ترتیب ۱۹/۶۴، ۲۲/۸۷ و ۱۴/۶۵ درصد کاهش نشان داد. کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز در گروه آزمون دوز بالا در این سنین می‌تواند کاهش حجم بیضه را توجیه کند. به نظر می‌رسد که کاهش فعالیت اسپرماتوژنز در لوله‌های منی‌ساز، کاهش ارتفاع اپی‌تلیوم زایا و نیز کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز را موجب شده است. علاوه بر این، عربی گزارش نمود که کافئین با انقباض ماهیچه‌های صاف سلول‌های میوئید اطراف لوله‌ای باعث کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز می‌گردد (۲۲). این ماده، آنالوگ cAMP و مهار کننده‌ی فسفو دی استراز بوده است و از سازمان‌یابی صحیح و درست غشای پایه در لوله‌های منی‌ساز جنین‌ها جلوگیری می‌کند (۵). Kaukab و Saeed نیز کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز به دنبال تزریق ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین به صورت داخل عضلانی به مدت دو، سه و چهار هفته به موش‌های صحرایی آلبینوی بالغ را گزارش دادند. همچنین، آن‌ها شدیدتر بودن کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک اعم از سلول‌های اسپرماتوگونیوم، اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه در موش‌هایی که مدت زمان بیشتری در معرض کافئین بودند را گزارش نمودند (۱۹).

به طورکلی چنین به نظر می‌رسد کافئین بر روند تقسیم سلولی اثر گذاشته، باعث کاهش تعداد سلول‌ها و مرگ سلولی می‌شود (۱۹). از این رو، می‌توان گفت که احتمالاً کافئین به طور مستقیم با تأثیر بر سلول‌های اسپرماتوژنیک موجب کاهش فعالیت اسپرماتوژنیک در لوله‌های منی‌ساز می‌شود. در موش‌های صحرایی، اسپرماتوژنز در چهارمین روز بعد از تولد با تغییر گونوسیت‌ها به اسپرماتوگونیوم نوع A آغاز می‌شود. در پانزدهمین روز بعد از تولد، اولین سری از اسپرماتوسیت‌های اولیه‌ی تولید شده وارد تقسیم میتوز می‌شوند؛ این در حالی است که دومین سری از سلول‌های اجدادی در این زمان، دوره‌ی جدیدی از تکثیر و تمایز را شروع کرده‌اند. با گذشت ۴۵ تا ۵۰ روز از تولد، اولین گروه از اسپرماتوزوئیدها به وجود می‌آیند. در حقیقت در موش صحرایی نابالغ، مدت چرخه‌ی اپی‌تلیوم منی‌ساز حدود ۱۱ روز است (۲۳). علاوه بر این، به دلیل نقشی که تعداد سلول‌های سرتولی در تکامل و تمایز سلول‌های زایا (۲۴) و نیز

www.mui.ac.ir

تعیین کارایی اسپرماتوژنز افراد نر در هنگام بلوغ دارند (۲۵)، به طور غیرمستقیم با تحت تأثیر قرار دادن روند تقسیم سلول‌های سرتولی می‌تواند موجب کاهش فعالیت اسپرماتوژنیک در لوله‌های منی‌ساز موش‌های صحرایی در معرض کافئین شود. در موش‌های صحرایی، سلول‌های سرتولی در روز ۲۰-۱۹ آبستنی شروع به تکثیر کرده، در روز ۱۵ بعد از تولد این تکثیر متوقف می‌شود (۲۶).

همچنین، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان هورمون تستوسترون در سرم خون نوزادان موش‌های صحرایی دریافت کننده‌ی دوز بالای کافئین در هنگام بلوغ به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. در پستانداران سلول‌های لیدیگ حاوی دو نسل سلولی است؛ اولین نسل طی زندگی جنینی تکامل یافته، مسؤول نرینگی سیستم ادراری- تناسلی مردان است. این سلول‌ها طی بلوغ تحلیل می‌روند (در موش‌های صحرایی تعدادی از این سلول‌ها طی دوران بلوغ باقی می‌مانند)، دومین نسل از سلول‌های لیدیگ طی بلوغ ظاهر شده، تستوسترون لازم برای اسپرماتوژنز را تولید می‌کنند (۲۷). چنین به نظر می‌رسد که کافئین با تأثیر بر روند تقسیم سلول‌های لیدیگ موجب کاهش تعداد این سلول‌ها و در نتیجه کاهش تولید هورمون تستوسترون در موش‌های صحرایی دریافت کننده‌ی کافئین شده باشد. Pollard و همکار در مطالعه‌ی دیگری با تجویز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین به موش‌های صحرایی باردار مشاهده نمودند که کافئین از تمایز بافت بینابینی و سلول‌های لیدیگ بیضه‌ی نوزادان جلوگیری نموده، میزان هورمون تستوسترون در بیضه‌ی جنین های ۱۵ روزه را کاهش می‌دهد (۲۸). Ramlau-Hansen و همکاران نشان دادند میانگین حجم مایع منی، غلظت هورمون تستوسترون و اینهیبین B پسران ۱۸ تا ۲۱ ساله‌ای که مادران آن‌ها هر روز طی دوران بارداری قهوه مصرف می‌کردند کاهش می‌یابد (۱۲). Arabi با تزریق ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کافئین به صورت داخل صفاقی به موش‌های صحرایی، افزایش میزان هورمون‌های FSH، LH و پروژسترون و همچنین کاهش شدید هورمون‌های پرولاکتین و تستوسترون را مشاهده نمود (۲۲).

بررسی روند تغییرات اندازه‌ی بیضه نشان داد که با وجود پایان دوره‌ی در معرض قرار گیری به کافئین، اثرات آن نیز همچنان ادامه دارد. این بدان معنی است که قرار گیری در معرض کافئین طی دوره‌ی شیرخوارگی می‌تواند موجب بروز تغییرات برگشت ناپذیر بر روی کارآیی اسپرماتوژنز شود؛ به طوری که در هنگام بلوغ این اثرات همچنان ادامه دارد. البته با طولانی‌تر نمودن طول دوره‌ی مطالعه‌ی دقیق‌تر می‌توان برگشت پذیر بودن اثرات کافئین را مورد مطالعه قرار داد. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف کافئین طی دوره‌ی شیردهی توسط مادر می‌تواند به صورت وابسته به دوز، روند تکامل پس از تولد بیضه‌ی نوزادان را تحت تأثیر قرار داده، کارایی اسپرماتوژنز و توانایی باروری آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از شورای پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به خاطر تأمین بودجه‌ی پژوهشی مورد نیاز تشکر می‌گردد.

www.mui.ac.ir

References

1. Feng HL. Molecular biology of male infertility. Arch Androl 2003; 49(1): 19-27.
2. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992; 305(6854): 609-13.
3. Kumar S, Kumari A, Murarka S. Lifestyle factors in deteriorating male reproductive health. Indian J Exp Biol 2009; 47(8): 615-24.
4. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. Environ Health Perspect 1997; 105(11): 228-32.
5. Monroe J. Caffeine's Book. Current HealtH 1998; 2: 5-12.
6. Christensen HD, Manion CV, Kling OR. Caffeine kinetics during late pregnancy. In: Soyka LF, Redmond GP, Editors. Drug metabolism in the immature human. New York: Raven Press; 1981. p. 163-81.
7. Aeschbacher HU, Milon H, Poot A, Wurzner HP. Effect of caffeine on rat offspring from treated dams. Toxicol Lett 1980; 7(1): 71-7.
8. Cornish HH, Christman AA. A study of the metabolism of theobromine, theophylline, and caffeine in man. J Biol Chem 1957; 228(1): 315-23.
9. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. BMJ 2007; 334(7590): 409.
10. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. Am J Epidemiol 2003; 157(5): 456-66.
11. Eteng MU, Eyong EU, Akpanyung EO, Agiang MA, Aremu CY. Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. Plant Foods Hum Nutr 1997; 51(3): 231-43.
12. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Bech BH. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure: two decades of follow-up of a pregnancy cohort. Hum Reprod 2008; 23(12): 2799-805.
13. Parazzini F, Marchini M, Tozzi L, Mezzopane R, Fedele L. Risk factors for unexplained dyspermia in infertile men: a case-control study. Arch Androl 1993; 31(2): 105-13.
14. Hughes RN, Beveridge IJ. Behavioral effects of exposure to caffeine during gestation, lactation or both. Neurotoxicol Teratol 1991; 13(6): 641-47.
15. Hughes RN, Loader VG. Effects on elevated plus-maze behavior of exposure to caffeine during both gestation and lactation. Psychobiology 1996; 24(4): 314-9.
16. Sprando RL. Perfusion of the rat testis through the heart using heparin. In: Russell LD, Editor. Histological and Histopathological Evaluation of the Testis. Clearwater: Cache River Press; 1990. p. 277-80.
17. Howard V, Reed MG. Unbiased stereology: three-dimensional measurement in microscopy. Guilford: Bios; 1998. p. 39-54.
18. Franca LR, Godinho CL. Testis morphometry, seminiferous epithelium cycle length, and daily sperm production in domestic cats (Felis catus). Biol Reprod 2003; 68(5): 1554-61.
19. Kaukab N, Saeed M. Effects of Caffeine on rat testes. The Professional Med J 1999; 6: 65-9.
20. Tye K, Pollard I, Karlsson L, Scheibner V, Tye G. Caffeine exposure in utero increases the incidence of apnea in adult rats. Reprod Toxicol 1993; 7(5): 449-52.
21. Nash JE, Persaud TV. Influence of nicotine and caffeine on rat embryonic development. Histol Histopathol 1988; 3(4): 377-88.
22. Arabi M. Study of effects of acute and chronic doses of Caffeine on hormonal axis of PG and testis in adult male rat, [MSc Thesis] Tehran: Tarbiat Moallem University of Tehran; 1993. p. 150-165.
23. Weinberger MA, Friedman L, Farber TM, Moreland FM, Peters EL, Gilmore CE, et al. Testicular atrophy and impaired spermatogenesis in rats fed high levels of the methylxanthines caffeine, theobromine, or theophylline. J Environ Pathol Toxicol 1978; 1(5): 669-88.
24. Kerr JB, Loveland KL, O'Bryan MK, de Kretser DM. Cytology of the testis and intrinsic control mechanisms. In: Keeney S, Editor. Meiosis: Cytological methods. New York: Humana Press; 2009. p. 827-47.
25. Russell LD, Gardner RJ, Weber JE. Reconstruction of a type-B configuration monkey Sertoli cell: size, shape, and configurational and specialized cell-to-cell relationships. Am J Anat 1986; 175(1): 73-90.
26. Kerr JB, Knell CM. The fate of fetal Leydig cells during the development of the fetal and postnatal rat testis. Development 1988; 103(3): 535-44.
27. Mori H, Christensen AK. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis. J Cell Biol 1980; 84(2): 340-54.
28. Pollard I, Smallshaw J. Male mediated caffeine effects over two generations of rats. J Dev Physiol 1988; 10(3): 271-81.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 28, No 118, 2nd week, February 2011 Received: 12.11.2010 Accepted: 5.11.2010

Effects of Caffeine Consumption during Lactation on Postnatal Development of Testis in Offspring Wistar Rats

Mehran Dorost Ghol PhD[1], Ahmad Ali Moazedi PhD[2], Parvaneh Nooraei[3]

Abstract

Background: During recent decades, there are reports about the decrease of sperm production ability in men affected by different factors. Caffeine is one of the popular nutrients extensively used in human populations and its reproductive effects have been reported. So, present study was aimed to determine the effects of caffeine consumption during lactation on postnatal development of testis in offspring Wistar rat.

Methods: Female Wistar rats were exposed to low and high doses (25 and 35 mg/kg) of caffeine via drinking water during lactation. The testes of pups were removed at 21, 28, 60, and 90 days of post-natal development, their weights recorded and the tissues were fixed in Bouin's solution. Then, the volumes of testes were estimated by Cavellieri method.

Finding: Mean body weight decreased significantly ($P < 0.05$) in high dose group at all ages of post-natal development. Mean testis relative weight and total volume were decreased significantly ($P < 0.05$) at 28, 60 and 90 days of age in 35 mg/kg dose group. Significant ($P < 0.05$) decreases were seen in means of seminiferous tubules diameter and germinal epithelium at 28, 60, and 90 days of age in high dose treatment group. Also, serum testosterone levels decreased significantly ($P < 0.05$) at puberty in high dose group.

Conclusion: Present study indicates that caffeine consumption during lactation can reduce efficiency of spermatogenesis and fertility in offspring Wistar rats at puberty.

Keywords: Caffeine, Postnatal development, Male fertility, Testis.

[1]Assistant Professor, Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran.
[2] Professor, Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran.
[3] Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran.
Corresponding Author: Mehran Dorost Ghol PhD, Email: mdorostghoal@yahoo.com

www.mui.ac.ir