مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۹، شماره۱۱، بهمن ۱۳۹۳(شماره پی در پی۹۴)

اثر بلند مدت داروی دگزامتازون بر پارامترهای تولیدمثلی در موش آزمایشگاهی نر

جلال الدین گوینده[۱]، مهرداد مدرسی[۲*]

[۱] باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، نجف‌آباد، ایران، [۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی ،واحد (اصفهان) خوراسگان، اصفهان، ایران

تاریخ وصول : ۱۳۹۳/۴/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: امروزه عوارض جانبی داروهای شیمیایی از جمله دگزامتازون به عنوان یکی از داروهای ضد التهاب استروئیدی بر سیستم‌های مختلف بدن و کاهش توان تولید مثلی و ناباروری مورد توجه است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر بلند مدت دگزامتازون بر سیستم تولید مثل در موش نر بود.

روش بررسی: در این آزمایش تجربی، ۷۵ سر موش نر بالغ به طور تصادفی به ۵ گروه شامل؛ کنترل، دارونما و ۳ گروه تیماری تقسیم شدند. گروه کنترل بدون تزریق و گروه دارونما تنها با نرمال سالین تزریق شدند و گروه‌های تیماری نیز دگزامتازون را با دوزهای ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی و یک روز در میان به مدت ۲۰ روز دریافت نمودند. سنجش هورمون‌های تولید مثلی با روش الایزا انجام شد. بیضه‌ها برای انجام آزمایش‌های بافتی تشریح شدند. داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان FSH در هر سه گروه تیمار با دگزامتازون افزایش معنی‌داری را نشان داد. LH در گروه تزریق با دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش، ولی در گروه تزریق با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری یافت شد. تستوسترون در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت($p<۰/۰۵$). وزن بیضه، میزان سلول زایای اسپرم، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرم اپیدیدیمی و باروری موش‌ها در تمامی گروه های تیماری به صورت معنی‌داری کاهش یافت($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: داروی دگزامتازون دارای تأثیر منفی در تولید مثل است و می‌بایست در کاربرد این دارو در دوزها و زمان‌های مختلف، عوارض احتمالی آن را مد نظر قرار داد.

واژه‌های‌کلیدی: دگزامتازون، هورمون‌های تولید مثلی، موش نر

***نویسنده مسئول: دکتر مهرداد مدرسی**، اصفهان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد (اصفهان) خوراسگان، گروه فیزیولوژی
Email: mehrdad_modaresi@hotmail.com

مقدمه

در سال‌های اخیر ناباروری در جنس نر تبدیل به یک نگرانی شده و بازتاب آن در تولید مثل نیز مورد توجه می‌باشد(۱). کورتیکواستروئیدهای مصنوعی مثل دگزامتازون غالباً در دامپزشکی و پزشکی به عنوان داروهای ضد التهابی برای درمان التهاب، بیماری خود ایمنی و شوک استفاده می‌شود و نتایج استفاده از آن‌ها سرکوب سیستم ایمنی می‌باشد(۲). گلوکوکورتیکوئیدها در غلظت‌های درمانی، که یکی از از مهم‌ترین داروهای تجویز شده غالب در سراسر جهان می‌باشند، ضد التهاب و به شدت سرکوب کننده سیستم ایمنی می‌باشند(۳).

مطالعات نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها به منظور افزایش بلوغ محور سوماتوتروپیک در هنگام تولد، در نشخوارکنندگان و خوک استفاده می‌شود(۴).

در تحقیقی مجموعه فعالیت آکروزین در اسپرماتوزوآ، بین ۷ تا ۲۸ روز پس از تزریق دگزامتازون کاهش یافت، همچنین دگزامتازون باعث کاهش میانگین سطوح پایه هورمون تستوسترون خون و باعث مهار ترشح دوره‌ای آن بین ۱ تا ۴ روز پس از تزریق شد(۵). هدجر و همکاران در آزمایشی که به منظور بررسی اثرات دگزامتازون بر التهاب بیضه ناشی از لیپوپلی‌ساکارید و مهار هورمون‌های تولید مثلی در موش انجام دادند گزارش کردند که دگزامتازون(۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) تأثیری بر غلظت هورمون LH و تستوسترون ندارد (۶). گلوکوکورتیکوئیدها با تأثیر بر محور هورمونی هیپوفیز- گناد باعث تغییرات وسیعی در میزان ترشح هورمون‌های جنسی می‌شوند(۵). دگزامتازون باعث اختلال در استروئیدسازی بیضه‌ها به وسیله تغییر در بیان ژن بیضه در اسب می‌شود(۷). تزریق داخل عضلانی دگزامتازون به اسب (۰/۶۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش بروز اختلالات در مورفولوژی اسپرم مثل کوتولگی و از دست دادن سر شد(۸).در بسیاری از موارد تغییرات هورمونی ناشی از اثر داروهای استروئیدی موجب بروز آپوپتوز در سلول‌های اسپرماتیک می‌شود(۶). در مطالعات انجام شده، دگزامتازون در مقادیر ۱۰ و ۵ میکرو مولار تراکم سلول‌های بنیادی تخمدان در انسان را کاهش داد و به طور قابل توجهی میزان مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوز) را افزایش داد(۹). اسپیکر و همکاران در آزمایشی که به منظور بررسی اثر دگزامتازون بر عملکرد تخمدان و غدد درون ریز در گاو شیری انجام دادند گزارش کردند که دگزامتازون تعداد کل فولیکول‌ها و غلظت استرادیول پلاسما را کاهش می دهد و بر میزان رشد فولیکول‌های غالب و حداکثر قطر فولیکول‌های غالب و هورمون FSH و LH تأثیری ندارد(۱۰). افزایش آپوپتوز در سلول‌های زایای بیضه به وسیله داروهای گلوکوکورتیکوئیدی می‌تواند موجب برهم خوردن تعادل بین تکثیر و مرگ سلول‌های زایا شود و از این طریق باعث اختلال در اسپرماتوژنز شود(۸). با توجه به این مستندات این تحقیق به منظور بررسی تأثیر داروی دگزامتازون بر

میزان هورمون تولید مثلی، تغییرات بافتی بیضه، فرآیند اسپرماتوژنز و باروری در موش آزمایشگاهی نر انجام گرفت.

روش بررسی

این تحقیق از نوع تجربی بوده و در قالب طرح کاملاً تصادفی در لانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی‌واحد خوراسگان(اصفهان) انجام پذیرفت و از ۷۵ سر موش نر بالغ، نژاد بالب سی با محدوده وزنی ۵ ±۳۰ گرم (تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) استفاده گردید. نمونه‌ها به مدت ۲ هفته در شرایط یکسان و دسترسی آزاد به آب و غذا، دوره نوری طبیعی، دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت در حدود ۶۰ درصد جهت سازگاری با محیط نگهداری شدند که این شرایط در طول آزمایش نیز ادامه داشت. پس از آن موش‌ها به طور تصادفی به ۵ گروه ۱۵ تایی شامل گروه کنترل، دارونما و ۳ گروه تیماری تقسیم شدند و هر گروه در قفس‌های استریل جداگانه نگهداری شدند. گروه کنترل به منظور دستیابی به غلظت پایه هورمون تستوسترون، هم‌چنین مشاهده و بررسی مقاطع بافت طبیعی بیضه، اسپرم‌سازی و باروری این گروه در شرایط مشابه با گروه‌های تیماری، ولی بدون انجام تزریق، در مدت زمان آزمایش نگهداری می‌شدند. گروه دارونما نیز به منظور حصول اطمینان از عدم تأثیر تزریقات در نتیجه آزمایش و مقایسه آن با گروه کنترل، روزانه به این گروه میزان ۰/۳ سی‌سی نرمال سالین تزریق می‌شد و گروه‌های تیماری اول تا سوم به ترتیب دگزامتازون را با مقادیر ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت درون صفاقی دریافت کردند. دوره تزریقات به مدت ۲۰ روز به صورت یک روز در میان در ساعات بین ۱۱ تا ۱۴ انجام گرفت.

برای تعیین میزان باروری موش نر (بر اساس تعداد جنین) پس از پایان تزریقات از هر یک از گروه‌های آزمایشی تعداد ۵ موش نر برای تعیین میزان باروری (بر اساس تعداد جنین) انتخاب و هر موش نر با دو موش ماده به مدت ۱۵ روز در قفس‌های جداگانه به منظور جفت‌گیری نگهداری شدند، به منظور شمارش دقیق جنین‌های تشکیل شده ، در روز ۱۶ بارداری موش‌های ماده بیهوش و تعداد جنین در شاخ‌های رحم شمارش و با گروه کنترل مقایسه می‌شد.

برای سنجش هورمون‌های تولید مثلی و بررسی سطوح هورمونی در عین حال یک روز پس از آخرین تزریق، از ۸ موش باقیمانده در هر گروه خون‌گیری انجام گرفت، بدین منظور به وسیله بیهوشی مختصر با اتر به روش گیوتینی از موش‌ها خون‌گیری انجام شد. سنجش هورمون‌ها به وسیله روش الایزا و دستگاه گاماکانتر انجام شد.

برای شمارش اسپرم اپیدیدیمی، پس از خون‌گیری عملیات تشریح نمونه‌ها به منظور خارج ساختن بیضه‌ها و انجام آزمایش های بافت‌شناسی انجام شد. پس از توزین بیضه‌ها، ناحیه دم اپیدیدیم را از آن جدا کرده وپس از رقیق‌سازی با استفاده ازلام

هموسیتومتر به طور تصادفی شمارش اسپرم‌های اپیدیدیمی‌انجام شد.در این روش شمارش اسپرمی‌به شیوه مرسوم شمارش گلبول‌های قرمز با احساب ضریب رقیق سازی انجام پذیرفت .

برای سلول‌های زایای اسپرم و اسپرماتوسیت اولیه در مقاطع عرضی لوله‌های منی‌ساز پس از تهیه مقطع عرضی از لوله‌های اسپرم‌ساز به وسیله رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، شمارش تعداد سلول‌های زایای اسپرم و اسپرماتوسیت اولیه به وسیله میکروسکوپ نوری انجام شد. برای این منظور تعداد ۱۰ مقطع با اندازه‌های تقریباً برابر از هر نمونه موجود در گروه‌های تیمار انتخاب و سپس سلول‌های زایای اسپرم و اسپرماتوسیت اولیه در جهت عقربه‌های ساعت شمارش شدند. هم‌چنین از اعداد مربوطه میانگین گرفته شده و عدد به دست آمده به عنوان تعداد سلول زایای اسپرم و اسپرماتوسیت اولیه در یک نمونه منظور گردید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس و دانکن تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

میانگین تعداد سلول‌های زایای اسپرم در هر سه گروه تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش یافت($p<۰/۰۵$). در این میان بیشترین میزان کاهش در تعداد سلول زایای اسپرم به گروه تیماری ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون اختصاص داشت (جدول ۱).

میزان اسپرماتوسیت اولیه: میانگین تعداد اسپرماتوسیت‌های اولیه در هر سه گروه تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). که در این میان بیشترین میزان کاهش در تعداد اسپرماتوسیت اولیه به گروه تیماری ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون اختصاص دارد(جدول ۱).

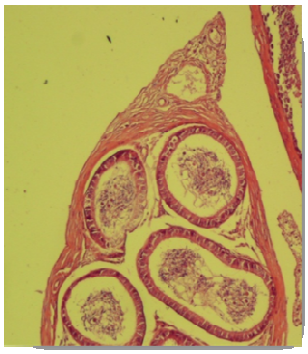
همان طور که در بررسی اشکال میکروسکوپی مقاطع اپیدیدیم مشاهده می‌شود، تیمارها دارای تأثیر معنی‌داری در کاهش میزان اسپرم اپیدیدیمی هستند(تصویر۱) و با مراجعه به جدول مقایسه میانگین تعداد اسپرم اپیدیدیمی مشاهده می‌گردد که میانگین تعداد اسپرم اپیدیدیمی در گروه‌های تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون، نسبت به گروه کنترل به صورت معنی داری کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). در این میان بیشترین کاهش تعداد اسپرم، در گروه تیماری ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون مشاهده می‌شود(جدول ۱).

وزن بیضه: میانگین وزن بیضه‌ها در هر سه گروه تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش یافت($p<۰/۰۵$).

هورمون‌های تولید مثلی: میزان FSH در هر سه گروه تیماری افزایش معنی‌داری را نشان داد. LH در گروه تیماری ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش، ولی در

گروه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری یافت. میزان هورمون تستوسترون تنها در دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (p<۰/۰۵) و در سایر گروه‌های تیماری تفاوت معنی‌داری در غلظت هورمون تستوسترون مشاهده نشد.

میزان باروری در موش نر (بر اساس تعداد جنین)، همان طور که در جدول مقایسه میانگین میزان باروری ملاحظه می‌گردد، میزان باروری در گروه‌های تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون، نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش یافت(p<۰/۰۵).



تصویر ۱ : مقطع عرضی اپیدیدیم در گروه کنترل و گروه تیمار شده با ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی (۱۰۰× سمت راست و ۴۰۰× سمت چپ)

جدول ۱: مقایسه میانگین فاکتورهای اندازه گیری شده در گروه‌های آزمایش

فاکتورهای مورد بررسی	کنترل	دارونما	۰/۱ دگزامتازون	۰/۵ دگزامتازون	۱ دگزامتازون	خطای استاندارد کل
FSH (mIU/dl)	۰/۴۴ ^{c} ±۰/۰۱۱	۰/۴۵ ^{c} ±۰/۰۰۸	۰/۸۵ ^{b} ±۰/۰۱۴	۱/۲۱ ^{a} ±۰/۰۱۴	۰/۸۸ ^{b} ±۰/۰۱۲	۰/۰۴۷
LH (mIU/dl)	۰/۶۹ ^{b} ±۰/۰۱۸	۰/۶۹ ^{b} ±۰/۰۱۲	۰/۲۶ ^{c} ±۰/۰۱۴	۰/۶۹ ^{b} ±۰/۰۰۹	۱/۲۵ ^{a} ±۰/۰۱۶	۰/۰۵۱
تستوسترون(نانوگرم بردسی‌لیتر)	۰/۷۴ ^{a} ±۰/۰۲۳	۰/۶۸ ^{a} ±۰/۰۲۹	۰/۶۸ ^{a} ±۰/۰۴۱	۰/۷۹ ^{a} ±۰/۰۵۹	۵/۳۸ ^{b} ±۰/۰۵۲	۰/۲۹
وزن بیضه(گرم)	۱/۱۴ ^{a} ±۰/۰۱۳	۱/۱۳ ^{a} ±۰/۰۱۱	۰/۲۱ ^{b} ±۰/۰۰۷	۰/۲۰ ^{b} ±۰/۰۰۷	۰/۲۱ ^{b} ±۰/۰۰۷	۰/۰۷۲
اسپرم اپیدیدیم($\times 10^{4}$)	۳۲/۶ ^{a} ±۰/۶۲	۳۲/۳ ^{a} ±۰/۶۲	۲/۷۴ ^{b} ±۰/۵۹	۰/۷۵ ^{c} ±۰/۲۵	۰/۲۳ ^{c} ±۰/۱۶	۲/۴۶
سلول زایای اسپرم	۳۸/۵ ^{a} ±۰/۴۲	۳۷/۳ ^{a} ±۰/۳۷	۲۸ ^{c} ±۰/۳۸	۳۱/۵ ^{b} ±۰/۵۳	۲۸/۶ ^{c} ±۰/۵۲	۰/۷۲
اسپرماتوسیت اولیه	۴۴/۸ ^{a} ±۰/۴۸	۴۴/۵ ^{a} ±۰/۵۰	۳۱/۹ ^{b} ±۰/۴۰	۳۲/۶ ^{b} ±۰/۵۸	۳۲/۶ ^{b} ±۰/۵۰	۰/۹۸
باروری (تعدادجنین)	۹/۷ ^{a} ±۰/۲۵	۹/۷ ^{a} ±۰/۱۸	۲ ^{b} ±۰/۱۹	۱/۵ ^{b} ±۰/۱۹	۱/۵ ^{b} ±۰/۱۹	۰/۶۴

a-b-c-d: در هر ردیف میانگین های فاقد حروف مشابه با یکدیگر اختلاف معنی داری دارند (p<۰/۰۵).

بحث

داروهـای اسـتروئیدی قادرنـد بـر فرآینـدهای فیزیولوژیک محورهای هورمونی و سیتولوژیک مؤثر واقـع شـده و از ایـن طریـق عملکـرد و توانـایی سیستم‌های بیولوژیک را تغییر دهند(۴) . بـا توجـه بـر نقش این ترکیبات در فرآیند تولید مثل، هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر بلند مدت دگزامتازون بر سیستم تولید مثل در موش نر بود.

نتایج حاصل از این طرح نشان دهنده آن اسـت که میانگین تعداد سلول‌های زایای اسـپرم در هـر سـه گـروه تیمـاری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلـی‌گـرم بـر کیلـوگرم دگزامتـازون نسـبت بـه گـروه کنتـرل بـه صـورت معنی‌داری کاهش یافت. مطالعه های انجام شـده نشـان می‌دهد که میزان آپوپتوز سلول‌های زایای اسـپرم بـه طور قابل توجهی در گروه‌های تیمار شده با مقـادیر ۷ و ۱۰ میلـی‌گـرم دگزامتـازون افـزایش یافـت(۱۱). ایـن نتایج با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد، در حالی که در تحقیق دیگری کـه یافتـه‌هـای آن بـا نتـایج مطالعـه حاضر مغایریت دارد، تزریق دگزامتازون در دوز (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) پس از ۹۰ دقیقـه بـه طـور قابـل توجهی آپوپتوز سلول‌های زایای اسـپرم و چسـبندگی نوتروفیـل عـروق را در بیضـه‌هـای ایسـکمیک مهـار کرد(۱۲). آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سـلولی) در سلول‌های زایا یک فرآینـد سـلولی اسـت کـه بـه طـور معمول در بیضه پستانداران دیده می‌شود (۱۳). علاوه بر آپوپتوز فیزیولوژیک، عوامل دیگری نیز مثـل مـواد سمی و برخی از داروهای شیمیایی وجـود دارنـد کـه باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های زایای اسپرم می-شوند(۱۴). افزایش آپوپتوز در سلول‌هـای زایـا حالـت تعادل بین تکثیر و مرگ سلول‌ها را از بین می‌برد(۱۵). گلوکوکورتیکوئیدها در غلظت‌های درمانی ضد التهـاب به شدت سرکوب کننده سیستم ایمنی هسـتند(۱۶). بـا توجه به این کـه گلوکوکورتیکوئیـدها باعـث سـرکوب سیستم ایمنی می‌شوند، ایمنی سـلولار کـاهش یافتـه و در نتیجه سلول‌ها در برابـر عوامـل محیطـی، اسـترس حساس‌تر می‌شوند و احتمال آپوپتوز در آن‌ها افزایش می‌یابد. با توجه به نتایج این مطالعه، مـی‌تـوان کـاهش سلول‌های زایای اسپرم در لوله‌های منی‌ساز را ناشـی از کـاهش تکثیـر و افـزایش مـرگ سـلول‌هـای زایـای اسپرم دانست.

در طی بررسی نتایج تعداد اسپرماتوسیت‌هـای اولیه در هر سه گروه تیماری ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلـی‌گـرم بر کیلوگرم دگزامتـازون، نسـبت بـه گـروه کنتـرل بـه صورت معنی داری کاهش یافت. شـواهد اخیـر نشـان می‌دهد که آپوپتـوز اسپرماتوسـیت‌هـای اولیـه ممکـن است با فقدان سلول‌های زایای اسپرم در افراد پیـر در ارتباط باشد(۱۷) و همان طـور کـه گفتـه شـد افـزایش آپوپتوز سلول‌های زایای اسپرم، تعـادل بـین تکثیـر و مـرگ سـلول‌هـا را از بـین مـی‌بـرد و در نتیجـه اسپرماتوسیت‌های اولیـه نیـز کـاهش مـی‌یابـد. نتـایج مطالعه حاضر تأثیر مسـتقیم دگزامتـازون را بـر روی آپوپتوز سلول‌های زایای اسپرم و اسپرماتوسیت‌هـای اولیـه صـرف از نظـر از تـأثیر غیـر مسـتقیم سیسـتم

هورمونی در افزایش و یا کاهش اسپرماتوسیت‌های اولیه نشان می‌دهد.

ماگیلنر و همکاران در سال ۲۰۰۶ گزارش کردند که گلوکوکورتیئکوئیدها ممکن است برای اسپرم‌سازی مفید باشند که این امر احتمالاً به وسیله کاهش آپوپتوز در سلول‌های زایای اسپرم صورت می‌گیرد(۱۸). کاهش میزان اسپرماتوژنز بیضه و در نتیجه کاهش در میزان اسپرم‌های مقاطع اپیدیدیم می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله، کاهش در میزان هورمون تستوسترون، FSH و افزایش آپوپتوز سلول‌های زایای اسپرم باشد. خلکوته گزارش کرد که احتمال دارد یک ترکیب به طور مستقیم بر روی بافت بیضه و یا سایر قسمت‌های دستگاه تناسلی تأثیر گذارد و مانع تولید اسپرم شود(۱۹). از طرفی هنگامی که بیضه نتواند اسپرم سازی را به طور طبیعی انجام دهد، مسیرهای خاص منجر به آپوپتوز سلول‌های زایای اسپرم فعال می‌شوند(۲) و آپوپتوز غیر طبیعی سلول‌های زایای اسپرم ممکن است منجر به عدم تعادل تکثیر سلول‌ها و مرگ آنها شود و این امر باعث اختلال در اسپرم‌سازی می‌شود(۱۷). پس می‌توان گفت که احتمالاً دگزامتازون به دو صورت مستقیم و غیر مستقیم بر فعالیت اسپرم سازی بیضه تأثیر می‌گذارد. می‌توان گفت که احتمالاً این کاهش اسپرم ناشی از اثر وابسته به دوز این دارو است. از طرفی همیشه مقداری از تستوسترون به استروژن تبدیل می‌شود و در اینجا احتمالاً تبدیل تستوسترون به استروژن کم شده و در نتیجه میزان تستوسترون افزایش یافته است یا اینکه استروژن خون کم شده است و به دنبال آن استروژن با تأثیر فیدبک مثبت بر روی هیپوتالاموس و هیپوفیز باعث افزایش تستوسترون شده تا کمبود استروژن خون به وسیله تبدیل شدن تستوسترون به استروژن جبران شود(۲۰)، که در تحقیق حاضر میزان استروژن اندازه‌گیری نشده است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که دگزامتازون از طریق تأثیر مستقیم و ایجاد آپوپتوز در سلول‌های زایای اسپرم موجب کاهش و اختلال در روند اسپرم سازی بیضه می‌شود.

به طور کلی وزن و اندازه بیضه ارتباط مستقیمی با عملکرد بیضه دارد. بنابراین افزایش وزن آن در فعالیت اسپرماتوژنز و تولید هورمون آندروژن در بیضه اثر مثبت دارد و بالعکس افزایش میزان تستوسترون سبب افزایش وزن بیضه‌ها می‌شود(۲۱).

نتایج تحقیقی نشان می‌دهد که مهار موقت باروری در قوچ به وسیله دگزامتازون امکان پذیر است که این امر در عملکرد اسپرماتوژنز، بلوغ اسپرم اپیدیدیم، انتقال اسپرم، متابولیسم و تحرک اسپرم، مایع منی، ظرفیت‌دار شدن، واکنش آکروزومی یا نفوذ به تخمک ممکن است اختلال ایجاد کند و به نظر می‌رسد که در بسیاری از گونه‌ها، دگزامتازون به طور مستقیم بر عملکرد بیضه‌ها تأثیر می‌گذارد(۲۲). در حالی که فیوراتی و همکاران در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند که دگزامتازون باعث کاهش کل اسپرم قبل از بلوغ و حرکت پیش رونده و سرعت اسپرم می‌شود و تغییری در باروری ایجاد نمی‌کند(۲۳)، که نتایج آن‌ها

با نتایج مطالعه حاضر مغایرت دارد. همان‌طور که گفته شد افزایش آپوپتوز سلول‌های زایای اسپرم و اسپرماتوسیت‌های اولیه باعث اختلال در روند اسپرم-سازی بیضه می‌شود و عملکرد بیضه را کاهش می-دهد . بر اساس نتایج مطالعه حاضر داروهای دگزامتازون با تأثیر مستقیم بر روی سلول‌های بیضه و افزایش آپوپتوز، عملکرد اسپرم سازی بیضه را کاهش می‌دهد و متعاقب آن میزان باروری نیز کاهش می‌یابد.

گلوکوکورتیکوئیدها در جنس نر باعث کاهش ترشح هورمون تستوسترون شد(۲۴)، در حالی که هدجر و همکاران گزارش کردند که دگزامتازون (۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم) تأثیری بر غلظت هورمون تستوسترون ندارد و اثری بر استروئید سازی بیضه ندارد(۲۳)، سطح تستوسترون خون به وسیله عمل استروئیدسازی سلول‌های لایدیگ بیضه تعیین می‌شود. سلول‌های لایدیگ گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها را سنتز کرده، بنابراین اولین هدف عمل گلوکوکورتیکوئیدها بر بافت بیضه می‌باشد(۱۶). با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد سیستم هورمونی وارد عمل شده و با افزایش ترشح هورمون تستوسترون، به وسیله مکانیسم فیدبک منفی سعی در جبران عملکرد بیضه و روند اسپرماتوژنز دارد. از طرف دیگر نیز می‌توان گفت این افزایش ترشح، احتمالاً به اثر وابسته به دوز این دارو مربوط است.

نتیجه‌گیری

با توجه به این نتایج می‌توان گفت که استفاده طولانی مدت از داروی دگزامتازون با تأثیر بر روند اسپرماتوژنز و محور هورمونی هیپوفیز-بیضه می‌تواند باعث کاهش عملکرد بیضه می‌شود و دارای تأثیر منفی در تولید مثل جنس نر است. بنابراین می‌بایست در کاربرد این دارو در دوزها و زمان‌های مختلف، عوارض احتمالی آن را در دوزهای متوالی در نظر داشت.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه مصوب دانشگاه آزاداسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) بود . بدین وسیله از کلیه همکارانی که اینجانب را یاری دادند تقدیر و تشکر می گردد.

REFERENCES

1.Bhasin S, Kretser D, Baker H. Clinical review 64. Pathophysiology and natural history of male infertility. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1525-9.
2.Cupps T, Fauci A. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. Immunol Rev 1982; 65: 133-55.
3.Julia C. Glucocorticoids: Exemplars of multi-tasking. Br J Pharmacol 2006; 147: 258-68.
4.Seyfettin G, Tanzer B, Gaffari T. Short term effects of dexamethasone on hyaluronidase activity and sperm characteristics in rams. Anim Reprod Sci 2005; 90: 255-63.
5.Berger T, Clegg E. Effect of male accessory gland secretion on sensitivity of porcine sperm acrosomes to cold shock initiation of motility and loss of cytoplasmic droplets. J Anim Sci 1985; 60 (5): 1295–302.
6.Hedger M, Gow R, O'Bryan M, Canny B, Ooi G. Differential effects of dexamethasone treatment on lipopolysaccharide-induced testicular inflammation and reproductive hormone inhibition in adult rats. J Endocrinol 2001; 168: 193-201.
7.Ing N, Forrest D, Riggs P, Varner D, Welsh T. Dexamethasone acutely alters gene expression in stallion testes resulting in impaired steroidogenesis. Anim Reprod Sci 2010; 121: 143-4.
8.Danek J. Effects of dexamethasone and flunixin on blood serum testosterone, 17-beta estradiol concentrations and morphology of spermatozoa in stallions. Vet Med Sci *Prac.* 2004; 60: 1329-32.
9.Poulain M, Frydman N, Duquenne C, N'Tumba-Byn T, Benachi A, Habert R, et al. Dexamethasone induces germ cell apoptosis in the human fetal ovary. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(10): 1890-7.
10.Spicer L, Maciel S, Chamberlain C, Wettemann R. Dexamethasone Influences Endocrine and Ovarian Function in Dairy Cattle. J Dairy Sci 2001; 84: 1998-2009.
11.Khorsandi L, Hashemitabar M, Orazizadeh M. Effect of Dexamethasone on Fas Ligand Expression in Mouse Testicular Germ Cells. ZUMS Journal 2008; 16 (62): 17-26.
12.Yazawa H, Sasagawa I, Suzuki Y, Nakada T. Glucocorticoid hormone can suppress apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular ischemia. Fertil Steril 2002; 75: 980 -5.
13.Kierszenbaum A. Apoptosis during spermatogenesis: The thrill of being alive. Mol Repord Dev 2001; 58: 1-3.
14.Allard E, Boekelheide K. Fate of germ cells in 2, 5-hexandione-induced testicular injury. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 137: 149-56.
15.Makoto K, Naoki I, Seiji T, Takumi S. Balanced of apoptosis and proliferation of germ cells related to spermatogenesis in aged men. J Androl 2003; 24: 185-91.
16.Bahiru G, Chery W. Correlation of membrane glucocorticoid receptor levels with glucocorticoid-induced apoptotic competence using mutant leukemic and lymphoma cell line. J Cell Biochem 2003; 87: 133-46.
17.Kimura M, Itoh N, Takagi S, Sasao T, Takahashi A, Masumori N, Tsukamoto T. Balance of apoptosis and proliferation of germ cells related to spermatogenesis in aged men. J Androl 2003; 24: 185-91.
18.Abbaticchio G, Giorgino R, Urago M, Gattuccio F, Orlando G, Janni A. Hormones in the seminal plasma. Cortisol Acta Eur Fertil 1981; 12 (3): 239-44.
19.Khlkute S. Effects of hibiscus rosa sinesis on spermatogenesis and accessory reproductive organ in rat. Planta Med 1977; 31(2): 127-35.
20.Hafez E. Studies on the breeding season and reproduction of the ewe. J Agric Sci 1995; 42: 189- 265.
21.Rai J, Pandey S, Srivastava R. Effect of immobilization stress on Spermatogenesis of Albino Rats. J Anat Soc India 2003; 52(1): 55-7.
22.Abbaticchio G, Giorgino R, Urago M, Gattuccio F, Orlando G, Janni A. Hormones in the seminal plasma. Cortisol Acta Eur Fertil 1981; 12 (3): 239-44.
23.Fioratti E, Villaverde A, Melo C, Tsunemi M, Papa F, Alvarenga M. Influence of Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Viability and Fertility of Equine Semen. J Equine Vet Sci 2012; 32: 771-5.
24.Tohei A, Tomabechi T, Mamada M, Akai M, Watanabe G, Taya K. Effects of repeated ether stress on the hypothalamic–pituitary– testes axis in adult male rats with special reference to inhibin secretion. J Vet Med Sci 1997; 59: 329-34.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Long-term Effects of Dexamethasone on Reproductive Parameters in Male Mice

Gouyandeh J[1], Modaresi M[2*]

[1]Young Researchers and Elite Club, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran, [2] Mehrdad Modaresi , Department of Physiology, Khorasgan (Isfahan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Received: 5 July 2014 Accepted: 6 Nov 2014

Abstract

Background & aim: The adverse effect of chemical drugs such as dexamethasone as anti-inflammatory -steroidal drugs on different body systems and infertility and reproductive efficiency is of concern. The purpose of this study was to evaluate the long-term effects of dexamethasone on the reproductive system in male rats.

Methods: In the present experimental study, fifty matured male mice were divided into five groups including control, placebo and three treatment groups. Control group had no injections, placebo group only received normal saline and treatments groups received dexamethasone (0.1, 0.5 and 1 mg/kg) which was injected in peritoneum every other day for a period of twenty days. Their Testosterone was measured by ELISA and testes were dissected for histological examination. The data were analyzed using SPSS 11.5 software.

Results: Significant increases were shown in FSH level in all three groups treated with dexamethasone. LH in treatment group of 0.1 mg/kg decreased, but at dose of 1 mg/kg increased significantly.Testosterone levels in a dose of 1 mg/kg significantly increased compared with the control group ($p<0.05$). However, testis weight, the rate of testicular germ cells, primary spermatocytes, epididymal sperm and fertility significantly increased in all three groups ($p<0.05$).

Conclusion: Dexamethasone had a negative effect on reproduction; therefore, the use of this medication at different doses and time periods considers the possible complications beforehand.

Keywords: Dexamethasone, Reproduction, Testosterone, Male Mice**.**

[*]**Corresponding Author:** Modaresi, Department of Physiology, Khorasgan (Isfahan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
Email: mehrdad_modaresi@hotmail.com

Please cite this article as follows:
Gouyandeh J, Modaresi M. Long-term Effects of Dexamethasone on Reproductive Parameters in Male Mice. Armaghane-danesh 2015; 19(11): 938-947.