تاثیر داروی ستیریزین بر روی غلظت FSH، LH، تستوسترون و تغییرات بافت بیضه موش صحرایی نر

مهرداد شریعتی [*۱]، مختار مختاری [۲]، منصوره بهنامی [۳]

خلاصه

سابقه و هدف: ستیریزین یک داروی آنتی‌هیستامینیک قوی است که می‌تواند روند تولید نیتریک اکسید را که یک ترکیب تضعیف‌کننده‌ی استروئیدسازی است را مهار کند. بنابراین به طور احتمال داروی فوق در ترشح هورمون تستوسترون نقش خواهد داشت. در این تحقیق اثر داروی ستیریزین بر غلظت هورمون‌های تستوسترون، FSH، LH و فرآیند اسپرم‌سازی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار بدون محدودیت آب و غذا و چرخه‌ی ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی به ۵ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۱۰ حیوان قرار داشتند. گروه کنترل (الف) از آب و غذای استاندارد و آزمایشگاهی استفاده کرده و تحت تیمار با هیچ ترکیبی قرار نگرفتند. گروه شاهد (ب) آب مقطر را به عنوان حلال دارو دریافت کردند. گروه‌های تجربی (ج، د، ه) به مدت ۲۸ روز دارو را با مقادیر ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی دریافت کردند. در روز بیست و نهم از تمام گروه‌ها خون‌گیری به عمل آمد و از نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون به روش رادیوایمیونواسی استفاده شد. همچنین بیضه‌ها از بدن خارج شدند و پس از تهیه‌ی مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی، تغییرات بافتی بیضه بین گروه‌های آزمایش بررسی شد. نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون ANOVA و دانکن ارزیابی شدند.

نتایج: نتایج حاصل نشان دادند که در میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه تجربی ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل در سطح $p\leq ۰/۰۵$ افزایش معنی‌دار مشاهده شده است. همچنین اختلاف معنی‌داری در میزان هورمون‌های LH و FSH در گروه‌های تجربی با گروه کنترل مشاهده نشد. در زنجیره‌ی سلولی اسپرم‌سازی نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به طور احتمال ستیریزین در طی دوره‌ی ۲۸ روزه خوراکی از طریق افزایش گیرنده‌های LH در سلول‌های لیدیگ منجر به افزایش فعالیت بیضه برای ترشح تستوسترون می‌گردد. نتایج حاصله از مطالعات بافتی نشان داد ستیریزین در طول ۲۸ روز تاثیری بر تعداد سلول‌های سرتولی، لیدیگ و تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز ندارد.

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

۱- استادیار گروه جنین‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۲- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۳- کارشناس ارشد گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاداسلامی واحد کازرون

* نویسنده مسوول: مهرداد شریعتی

آدرس: استان فارس، کازرون، کیلومتر ۵ جاده شیراز، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، گروه تحصیلات تکمیلی

پست الکترونیک: mehrdadshariati @ hotmail.com

تلفن: ۰۹۱۷ ۳۱۳ ۳۲۲۱

دورنویس: ۰۷۱۱ ۸۱۷۶۲۶۲

تاریخ دریافت: ۸۵/۷/۳۰

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۸/۱۳

مقدمه

ستیریزین یک آنتی‌هیستامین قوی انتخابی H1 است که برای درمان یا کاهش آلرژی به کار می‌رود. تحقیقات قبلی انجام گرفته نشان می‌دهد که این دارو می‌تواند باعث مهار روند تولید نیتریک‌اکسید گردد. از آنجا که این ترکیب توانایی مهار استروییدسازی را دارد، بنابراین به طور احتمال داروی فوق از طریق مهار تولید نیتریک‌اکسید باعث افزایش استروئیدسازی در سلول‌های بینابینی بیضه شده و در نتیجه‌ی احتمال افزایش میزان غلظت هورمون تستوسترون را در پی خواهد داشت [۱]. این دارو میل اتصالی پایینی را برای آنتاگونیست کلسیم، α -1- آدرنرژیک،

Archive of SID

www.SID.ir

دوپامین (D2)، سروتونین (5HT2)، گیرنده‌های موسکارینی، کولینرژیک و گیرنده‌های هیستامین۲ (H2) نشان داده است. ستیریزین همچنین تاثیر تنظیم‌کنندگی بر سلول‌های التهابی دارد، که این کار توسط مهار مهاجرت ائوزینوفیل یا میانجی‌های ائوزینوفیلوتاکتیک صورت می‌گیرد [۲]. به علاوه ستیریزین ممکن است بر روی نفوذ سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها تاثیرات مهاری داشته باشد. این دارو و به طور کلی همه‌ی آنتاگونیست‌های گیرنده H1 بعد از استفاده‌ی خوراکی به سرعت جذب می‌شوند. بالاترین غلظت ستیریزین در پلاسما یک ساعت بعد از استفاده می‌باشد [۵-۳]. فارماکوکینتیک ستیریزین برای دوز خوراکی از ۵ تا ٦۰ میلی‌گرم می‌باشد و در صورت مصرف با غذا سرعت جذب دارو کاهش می‌یابد. ستیریزین در درمان نشانه‌هایی مانند عطسه، رینوره (ترشح موکوس رقیق از بینی)، خارش بینی، خارش چشم، ترشح آبکی از چشم، سرخی چشم، رینیت (التهاب غشای مخاط بینی) آلرژیک فصلی، رینیت آلرژی سالانه مرتبط با آلرژن‌هایی مثل گرد و خاک، خز حیوانات و کپک قارچی و بثورات جلدی ناشی از کهیرهای مزمن در بزرگسالان و بچه‌های ۲ سال به بالا مصرف می‌شود [۸-٦]. لذا با توجه به اینکه تا به حال تحقیق کاملی در ارتباط با اثرات داروی ستیریزین بر محور هیپوفیز ـ گناد و اسپرماتوژنز که یکی از پیچیده‌ترین و فعال‌ترین محورهای فیزیولوژیک بدن موجودات زنده می‌باشد، صورت نگرفته است، شناخت عواملی که به نحوی بر این محور تاثیر می‌گذارند و همچنین راه‌های جلوگیری یا تشدید این اثرات بسیار مهم می‌باشد [۹]. به همین منظور در این تحقیق تاثیر داروی ستیریزین بر فعالیت بیضه و هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی۱۰±۲۰۰ گرم و سن حدود ٤-۳ ماه بدون محدودیت آب و غذا و چرخه‌ی ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی استفاده شد و درجه‌ی حرارت محیط در زمان انجام آزمایش۲±۲٤ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول شبانه‌روز بود. حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند و در هر گروه ۱۰ حیوان قرار داشت. الف) گروه کنترل که تحت تیمار دارویی یا غیردارویی قرار نگرفتند، ب) گروه شاهد که به مدت ۲۸ روز آب مقطر را به عنوان حلال دارو دریافت کردند، ج،د،ه) گروه‌های تجربی به ترتیب دریافت‌کننده‌ی دارو با مقادیر ۲۰، ٤۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن که دارو را به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی دریافت کردند (جدول شماره‌ی ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون های تستوسترون، LH و FSH پس از مصرف داروی ستیریزین

گروه‌ها	هورمون‌ها		
	غلظت هورمون تستوسترون (nmol/lit)	غلظت هورمون (Iu/lit) FSH	غلظت هورمون (Iu/lit) LH
کنترل (الف) (n=۱۰)	*۲/٦٤±۰/۵	۰/۲٤±۰/۰٤	۰/۱۷±۰/۰۲
شاهد (ب) (n=۱۰)	۲/۷٤±۰/۵٦	۰/۲٤±۰/۰۲	۰/۱۸±۰/۰۳
۲۰Mg/kg.B.W (ج) (n=۱۰)	۳/۰۳±۱/۰۲	۰/۲۵±۰/۰۳	۰/۱۹±۰/۰۲
٤۰ mg/kg.B.W (د) (n=۱۰)	٤/۱۲±۱/۵٦	۰/۲٦±۰/۰۲	۰/۲۳±۰/۰۳
۸۰ mg/kg.B.W (ه) (n=۱۰)	**۷/۳٤±٤/۷٦	۰/۲۲±۰/۰۳	۰/۲۱±۰/۰۳

*میانگین و انحراف معیار

** اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی و کنترل

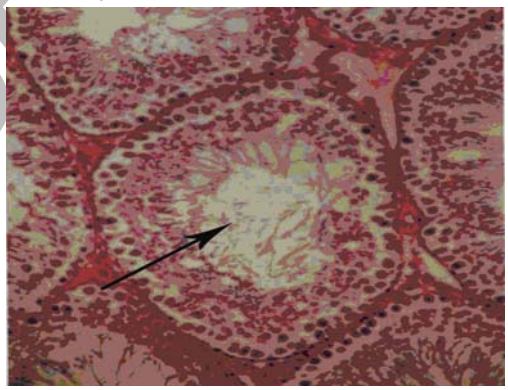
برای تجویز دارو و آب مقطر از وسیله‌ای به نام سرنگ خوراک‌دهنده‌ی مخصوص رات استفاده شد. از تمام گروه‌ها در روز بیست و نهم، از قلب خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ٤-۳ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش تمیز که فاقد ماده‌ی ضدانعقاد بود جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس با استفاده از سمپلر سرم در هر نمونه از لخته جدا و تا زمان سنجش هورمونی در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد برای اندازه-گیری غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی بر اساس روش رادیوایمیونواسی و با استفاده از دستگاه گاما کانتر مدل kentron ساخت کشور سوئیس 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 تهیه شد. همچنین پس از باز کردن شکم حیوانات هر دو بیضه در تمام گروه‌ها از بدن خارج و در محلول بافر فرمالین فیکس شدند و پس از توزین، مقاطع بافتی تهیه و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین ـ ائوزین انجام شد. در ادامه‌ی کار با استفاده از لام مخصوص اندازه‌گیری گراتیکول تغییرات تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره‌ی اسپرماتوژنز بررسی گردیدند. آزمون‌های آماری مورد استفاده به منظور تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های تجربی

Archive of SID
www.SID.ir

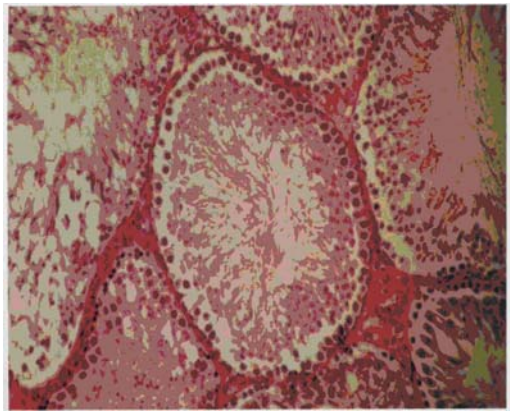
و کنترل، آزمون ANOVA و دانکن بود. $p<۰/۰۵$ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار میانگین بین گروه‌های تجربی و کنترل بود.

نتایج

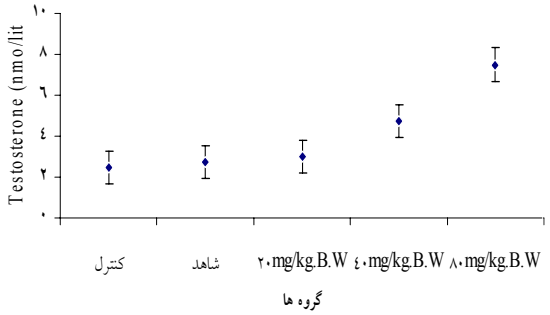
نتایج به دست آمده در مورد تاثیر مقادیر مختلف ستیریزین در موش‌های گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل نشان داد که تجویز دارو در گروه دریافت‌کننده‌ی حداکثر ستیریزین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در پایان روز بیست و هشتم باعث افزایش معنی‌داری در میزان هورمون تستوسترون می‌شود ($p\leq ۰/۰۵$) (جدول شماره‌ی ۱). نتایج حاصله از مطالعات بافتی نیز اختلاف معنی‌داری را در تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، سلول‌های سرتولی و لیدیگ در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از یک دوره‌ی زمانی ۲۸ روزه نشان نمی‌دهد (شکل شماره‌ی ۱ و ۲).



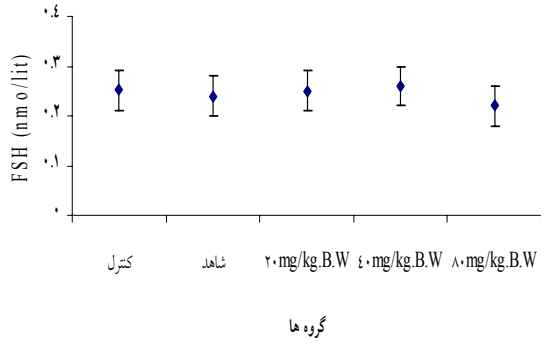
شکل ۱- فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه کنترل (بزرگ‌نمایی ٤۰۰x – رنگ آمیزی H & E)



شکل ۲- فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تجربی حداکثر افزایش بسیار مختصری در تراکم اسپر م در لوله های اسپرم‌ساز نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. (بزرگ‌نمایی ٤۰۰x – رنگ آمیزی H&E)



نمودار۱ مقایسه‌ی غلظت هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف آزمایش



نمودار ۲- مقایسهٔ غلظت هورمون FSH در گروه‌های مختلف آزمایش

بحث

بررسی غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH نشان می‌دهد که مصرف این دارو با مقادیر داده شده در پایان ۲۸ روز باعث اختلاف معنی‌داری در میزان این هورمون‌ها بین گروه‌های کنترل و تجربی نمی‌شود. نتایج حاصله از مطالعات بافتی اختلاف زیادی در تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و نیز سلول‌های سرتولی و لیدیگ بین گروه‌های تجربی و کنترل نشان نمی‌دهد. مطالعات اخیر نشان داده است ستیریزین می‌تواند فعالیت ماکروفاژهای بیضه‌ای را که منبع اصلی تولید نیتریک اکسید در بیضه هستند مهار کرده و از طریق افزایش فعالیت سیتوکروم $P_{٤٥۰}$ باعث افزایش تبدیل کلسترول به پرگنه‌نولون و در نتیجه احتمالا باعث افزایش ترشح هورمون تستوسترون گردد [۱۰]. همچنین به طور احتمال دارو اثرات مهاری هیستامین بر نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه‌ی توبروانفاندیبولار (TIDA) را برداشته و در نتیجه افزایش دوپامین را باعث شده و چون افزایش دوپامین منجر به کاهش پرولاکتین می‌شود، پس کاهش پرولاکتین باعث افزایش حساسیت گیرنده‌های LH در سطح سلول‌های بینابینی شده است که در نتیجه‌ی تستوسترون افزایش معنی‌داری را نشان داده

Archive of SID

www.SID.ir

است [۱۱]. مطالعات سایر محققین نشان داده که هیستامین ترشح LHRH و LH در ناحیه‌ی قاعده‌ای میانی هیپوتالاموس و هیپوفیز در موش‌های ماده را تحریک می‌کند و بر روی آزادسازی LHRH از قاعده‌ای میانی هیپوتالاموس و LH از هیپوفیز در موش‌های نر تاثیری ندارد. تحقیقات دیگری نشان می‌دهند که هورمون‌های تیروئیدی باعث افزایش حساسیت سلول‌های لوتئوتروپ و فولیکوتروپ هیپوفیز نسبت به GnRH و در پایان ترشح هورمون-های LH و FSH می‌شود و دیده شده که تجویز زیاد آنتاگونیست‌های گیرنده H1 مثل دیفن‌هیدرامین بر ترشح TRH تحریک‌کننده TSH بی‌تاثیر می‌باشند [۱۲، ۱۳]. نتایج به دست آمده در مورد تاثیر مقادیر مختلف ستیریزین در موش‌های گروه-های تجربی نسبت به گروه کنترل نشان داد که تجویز دارو در گروه دریافت‌کننده‌ی حداکثر ستیریزین (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در پایان روز بیست و هشتم باعث افزایش معنی‌داری در میزان هورمون تستوسترون می‌شود ($p\leq ۰/۰۵$). (جدول شماره‌ی ۱)

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت یکی از آثار جانبی مصرف داروی ستیریزین افزایش روند استروئیدسازی در بافت بیضه بوده و مصرف خوراکی این دارو به مقدار حداکثر باعث افزایش میزان ترشح تستوسترون می‌گردد که البته در صورت تایید این اثر با مطالعات بیشتر، شاید در تقویت فعالیت تولید مثلی نیز موثر باشد. هر چند به منظور روشن شدن مکانیسم سلولی نحوه‌ی عملکرد ستیریزین بر سیستم تولید مثلی در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات مسوولان و کارکنان محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، دانشکده پزشکی، دامپزشکی و آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز صمیمانه سپاسگزاری می نماییم .

References:

[1] Maran RR. Arunakaran J. Aruldhas MM. Prolactin and Leydig cells: biphasic effects of prolactin on LH-, T3- and GH-induced testosterone/oestradiol secretion by Leydig cells in pubertal rats. ***Int J Androl*** 2001; 24: 48-55.

[2] Simons FER. Advances in H1-antihistamines. ***N Engl J Med*** 2004; 351: 2203-2217.

[3] Katzung . Basic and clinical pharmacology. 8 th ed. USA Mc Graw-Hill: 2001.p. 1211-1228.

[4] Braunwald U. Fauci L. Kasper M. Hauser S. Harrison's Principles of Internal medicine. 15 th ed. USA Mc Graw-Hill: 2001.p. 501-537.

[5] Nwawolo CC. Olusesi AD. Controled clinical study of the loratadin in Nigerian patients with allergic. ***Niger postgrad Med J*** 2001; 8: 127-132.

[6] Shirasaki H. Wantanabe K. Kanaizumi E. Sato J. Konno N. Narita S. et al. Effects of cetirizine on substance P release in patients with perennial allergic rhinitis. ***Ann otol Rhinolaringol*** 2004; 113: 941-945.

[۷] شهراز سعید، غازیانی طاهره، ایران فارما. درس‌نامه جامع داروهای رسمی ایران، چاپ اول، تهران، مؤسسه انتشاراتی تیمورزاده و نشر طبیب ۱۳۸۱، صفحات ۳۳-۲۸.

[8] Parfitt K. Martindale. The complete drug reference extra pharmacopoeia. 32 th ed. London pharmaceutical press: 1999. p. 450-473.

[9] Simons FE. Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. ***Engl J Med*** 1994; 330: 1663-1670.

[10] Gupta A. Hammarlund M. Chatelain P. Massingham R. Jonsson EN. Stereoselective pharmacokinetics of cetirizine in the guinea pig. ***Biopharm Drug Dispos*** 2006; 27: 291-297.

[11] Libertun C. McCann S. The possible role of histamine in the control of prolactin and gonadotropin release. ***Neuroendocrinology*** 1976; 20: 110-120.

[12] Donoso AO. Banzan AM. Borzino MI. Prolactin and luteinizing hormone release after intraventricular injection of histamine in rats. ***J Endocrinol*** 1976; 68: 171–172.

[13] Ulloa E. Zaninovich. Effects of histamine H1 and H2 receptor antagonists on thyrotrophin secretion in the rats. ***J of endocrinol*** 1985; 111: 175-180.

[14] Vooqt PA. Denbesten PJ. Kusters G. Messing W. Effect of cetirizine on steroid metabolism and level in the sea star Asterian rubens. ***J life sci*** 2005; 86: 83-92.

[15] Cliton SK. Mullory A. Lie SP. Mangian H. Visek W. Cetirizine as a antihistaminic drug differ in modulation of prostate tumor growth, prolactin secretion and metabolism and prolactin binding capacity in rats. ***J of Clin Nutr*** 2003; 29: 225-237.

Archive of SID

www.SID.ir