

بررسی اثر داروی فلوکستین بر محور هورمونی هیپوفیز-کناد در موش‌های صحرایی ماده بالغ

آناهیتا ابراهیمیان^۱، وحید حمایت خواه جهرمی^{۱*}، محسن فروزانفر^۲

خلاصه:

سابقه و هدف: فلوکستین دارویی است که در درمان افسردگی مصرف جهانی دارد. تاکنون گزارشی مبنی بر اثر فلوکستین بر محور هورمونی هیپوفیز-کناد در موش‌های صحرایی ماده منتشر نشده است. به‌علاوه، نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهند که داروهای ضد افسردگی با هورمون‌های جنسی در هر دو جنس تداخل اثر داشته و میزان مصرف این داروها در زنان بیشتر از مردان است. تحقیق حاضر به‌منظور ارزیابی تاثیر فلوکستین بر هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم و سن ۱۲۰-۱۰۰ روزه انتخاب شده و به گروه‌های کنترل، شاهد، و تجربی (فلوکستین با دوزهای ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند. فلوکستین به مدت ۴ هفته به‌روش درون صفاقی تزریق شد. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و به گروه شاهد بر اساس وزن بدن ۰/۱۸-۰/۲ میلی لیتر آب مقطر تزریق شد. بعد از خون‌گیری، نمونه‌ها جهت بررسی میزان هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون استفاده شد.

نتایج: این دارو با دوزهای ۲۰ mg/kg و ۱۰ به‌روش درون صفاقی باعث کاهش استروژن و FSH و هم‌چنین با دوز ۲۰mg/kg باعث کاهش پروژسترون گردید. دریافت دوزهای مختلف فلوکستین هورمون LH را تغییر نداد.

نتیجه‌گیری: فلوکستین باعث کاهش معنی‌دار غلظت استروژن، پروژسترون، FSH و ایجاد اختلال فیزیولوژی تولید مثل در موش‌های صحرایی ماده می‌گردد.

واژگان کلیدی: فلوکستین، موش صحرایی، استروژن، پروژسترون، LH، FSH

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ۵۲۱-۵۱۷

مقدمه

فلوکستین با نام تجاری Prozac یکی از داروهایی است که در درمان افسردگی مصرف جهانی دارد. این ترکیب با فرمول ساختاری $H_{18}F_3NO$ اولین بار در سال ۱۹۸۶ در شرکت Eli Lilly ساخته شد و یک‌سال بعد اداره مواد غذایی و دارویی ایالات متحده آمریکا سودمندی آن را برای درمان افسردگی تایید کرد. [۲]. این دارو از دسته دارویی مهارکننده‌های بازجذب اختصاصی سروتونین (SSRI) است و به‌راحتی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. اثر ضدافسردگی آن به‌دلیل مهار بازجذب اختصاصی سروتونین در نورون‌های دستگاه عصبی مرکزی است. هم‌چنین، گزارش شده است که فلوکستین به‌طور ضعیف بر بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین نیز تاثیر دارد [۳]. این دارو باعث ایجاد اختلال در عملکرد جنسی، قاعدگی دردناک، نامرتب شدن عادت ماهیانه، درد یا بزرگ شدن غیر طبیعی پستان و عفونت دستگاه ادراری می‌شود [۳،۲]. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که فلوکستین در بیشتر موارد باعث افزایش میزان پرولاکتین می‌شود که این مورد یکی از عوامل ناباروری محسوب می‌شود [۴]. در تحقیق دیگری نیز نشان داده شده است که مصرف فلوکسامین از طریق مهار ترشح دوپامین باعث افزایش پرولاکتین می‌شود [۵]. تزریق مقادیر بالای فلوکسامین باعث کاهش معنی‌دار هورمون تستوسترون می‌شود، ولی در غلظت سرمی هورمون LH و FSH

افسردگی مجموعه‌ای از حالات مختلف روحی‌روانی است که از احساس خفیف ملال تا سکوت و دوری از فعالیت روزمره بروز کرده و به‌عنوان یکی از بیماری‌های رایج در میان اقشار مختلف جامعه بروز می‌نماید. بیماران افسرده با خلق افسرده، احساس غمگینی، اعتماد به نفس پایین و بی‌علاقگی به هر نوع فعالیت و لذت روزمره مشخص می‌شوند. علل ابتلا به بیماری، ارث، تغییرات شیمیایی مغز، از دست دادن والدین در کودکی و حوادث ناخوشایند زندگی، بیماری‌های جسمی مختلف و استفاده از بعضی داروهاست. جهت درمان، بهترین راه دارودرمانی با استفاده از داروهای ضد افسردگی است؛ با این حال عوارض جانبی استفاده از این داروها از جمله ناباروری‌های موقت یا دائم یک مسئله کلینیکی بسیار مهم محسوب می‌شود [۱].

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، گروه زیست‌شناسی، جهرم، ایران

^۲ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، گروه زیست‌شناسی، مرودشت، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

فارس، جهرم، فلکه شهید چمران، دانشگاه آزاد اسلامی جهرم، معاونت آموزشی

تلفن: ۰۹۱۷ ۳۹۱۴۶۲۵ | دورنویس: ۰۷۹۱۳۳۳۱۰۱۹

پست الکترونیک: Dr.hemayatkhah@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۱۴ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۷/۱۳

میلی‌لیتری از قلب حیوان به‌طور مستقیم خون‌گیری به‌عمل آمده و پس از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور، سرم خون جدا شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت هورمون‌های LH، FSH توسط کیت‌های مخصوص ساخت شرکت ایرما تیوب به‌شماره سریال ۲۵۰۹۲۰۱۲ و هورمون‌های استروژن و پروژسترون توسط کیت‌های مخصوص ساخت شرکت ایرما تیوب به‌شماره سریال ۲۵۰۹۲۰۴۰ به‌روش الیزا اندازه‌گیری شد. نتایج به کمک نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۸) و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار داده‌ها محاسبه شد و $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. بر اساس آزمون آماری دانکن، در هر گروه اگر حداقل یک حرف مشترک وجود داشته باشد نشان دهنده معنی‌دار نبودن نتایج است [۱۲].

نتایج

نتایج حاصل از بررسی تغییرات وزن بدن و میزان هورمون LH نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تجربی، شاهد و کنترل وجود ندارد (جدول شماره ۱). گروه‌های تجربی دریافت‌کننده فلوکستین با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را در غلظت FSH و استروژن نشان دادند ($P < 0.05$). هم‌چنین، حیوانات دریافت‌کننده فلوکستین با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری در غلظت پروژسترون سرم خون رانشان دادند ($P < 0.05$).

بحث

طی سه دهه اخیر داروی فلوکستین به‌طور گسترده برای درمان افسردگی در دنیا تجویز می‌شود. به‌علت طولانی بودن دوره بیماری افسردگی، ممکن است که این دارو در طول بارداری فرد نیز مورد استفاده قرار گیرد [۱۳]. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که فلوکستین با دوزهای ۱۰ و باعث کاهش معنی‌دار هورمون استروژن و FSH گردیده و فقط با دریافت دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان هورمون پروژسترون کاهش می‌یابد. در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ میزان FSH نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد که احتمالاً می‌تواند اثر وابسته به دوز دارو باشد. در تحقیق مشابه بر روی اثر فلوکستین بر روی میزان پرولاکتین سرم خون نشان داده شد که با افزایش غلظت دارو سطح پرولاکتین سرم افزایش می‌یابد [۱۴].

تغییر معنی‌داری مشاهده نمی‌شود [۶]. فلوکستین باعث درمان بیماری انزال زودرس می‌شود [۷]. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که فلوکستین در مقدار حداکثر خود تاثیری بر ترشح GnRH، FSH و LH ندارد [۸]. این دارو در درمان گرگرفتگی پس از یائسگی نیز موثر است [۹]. تحقیقات نشان می‌دهد که فلوکستین در درمان اختلالات فویبای جنسی موثر نبوده است [۱۰]. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که پاروکستین و آمی‌تریپ-تیلین که از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای می‌باشند، میزان غلظت هورمون تستوسترون را کاهش می‌دهند [۱۱]. تاکنون گزارشی مبنی بر اثر داروی فلوکستین بر محور هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده منتشر نشده است. از طرف دیگر بررسی کلی نتایج حاصل از مطالعات فوق نشان می‌دهد که داروهای ضد افسردگی احتمالاً با هورمون‌های جنسی در هر دو جنس تداخل اثر دارند. به‌علاوه، شواهد نشان می‌دهند که میزان مصرف داروهای ضد افسردگی در زنان در مقایسه با مردان بیشتر است. بنابراین، تحقیق حاضر به‌منظور ارزیابی تاثیر احتمالی این دارو بر هورمون‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه تجربی کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم و سن ۱۲۰-۱۰۰ روز تهیه شده از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. برای تغذیه موش‌ها از غذای استاندارد فشرده شده (Pellet) استفاده گردید. حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از: گروه کنترل که هیچ دارویی دریافت نکرد؛ گروه شاهد که آب مقطر به‌عنوان حلال دارو دریافت کرد؛ گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ که به‌ترتیب مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن فلوکستین به‌صورت روزانه و به‌روش درون صفاقی و به مدت ۴ هفته دریافت کردند. شایان ذکر است در این تحقیق، دوز کشنده فلوکستین (LD_{50})، ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تعیین گردید، بنابراین از دوزهای زیر کشنده یعنی ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. فلوکستین از شرکت داروسازی دکتر عبیدی تهیه گردید. بعد از پایان دوره آزمایش، کلیه حیوانات به‌وسیله ترازوی دیجیتال ساخت ژاپن با دقت ۰/۰۱ گرم توزین گشته و سپس با اتر بی‌هوش شدند. به‌وسیله سرنگ ۵

جدول شماره ۱- مقادیر هورمون‌های جنسی و هم‌چنین وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار).

پارامتر	کنترل	شاهد	تجربی ۱ Fluoxetine 5mg/kg	تجربی ۲ Fluoxetine 10mg/kg	تجربی ۳ Fluoxetine 20mg/kg
هورمون FSH IU/L	۷/۱ \pm ۰/۷۷	۶/۴ \pm ۰/۴۲	۵/۶ \pm ۰/۵۳	۴/۴ \pm ۰/۷۶	۴/۲ \pm ۱/۲
هورمون LH IU/L	۵/۹ \pm ۰/۶۲	۵/۸ \pm ۰/۵۴	۵/۷ \pm ۰/۴۷	۴/۶ \pm ۰/۶۸	۳/۴ \pm ۰/۵۸
استروژن Pg/ml	۳۹۸/۲ \pm ۱۸/۲۷	۳۹۰/۴ \pm ۱۳/۲۷	۳۶۷/۶ \pm ۱۵/۵۹	۲۲۸/۵ \pm ۵۳/۷۸	۱۶۳/۲ \pm ۴۷/۴۸
پروژسترون Ng/ml	۱/۷۱ \pm ۰/۷۷	۱/۵۱ \pm ۰/۶۶	۰/۰۷۳ \pm ۰/۲۶	۰/۰۶۲ \pm ۰/۱۷	۰/۰۴۰ \pm ۰/۴۰
وزن بدن (گرم)	۱۶/۲ \pm ۴/۷	۱۵/۴ \pm ۲/۲	۱۴/۹ \pm ۱/۳	۱۳/۶ \pm ۳/۲	۱۲/۷ \pm ۲/۶

حروف متفاوت در هر ستون بیان‌گر معنی داری در سطح ($P < 0.05$) می‌باشد.

افزایش ایجاد شده در پرولاکتین را ناشی از این اثر دانست [۱۹]. هورمون پروژسترون نیز تحت تاثیر هورمون‌های FSH و LH از جسم زرد و سلول‌های گرانولوزا و تکا ترشح می‌شود. با استفاده از نتایج حاصل از این تحقیق و با توجه به کاهش پروژسترون در اثر تیمار با دوز حداکثر دارو و عدم تغییر معنی‌دار LH در این دوز می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً مکانیسم‌های فیدبکی تنظیم‌کننده غلظت LH فعال شده‌اند و تغییرات غلظت LH را تعدیل کرده‌اند. کاهش ناچیزی که در غلظت LH مشاهده می‌شود می‌تواند با افزایش پرولاکتین ارتباط داشته باشد [۲۰]. نشان داده شده است که افزایش پرولاکتین از طریق کاهش ترشح LH و GnRH باعث ناباروری می‌شود [۲۱]. هم‌چنین، بیان شده است که افزایش پرولاکتین باعث مهار ترشح ضربانی LH شده و ساخت استروژن به‌وسیله سلول‌های گرانولوزا را مهار می‌کند؛ به‌عبارت دیگر با افزایش میزان پرولاکتین و کاهش میزان ترشح استروژن، ترشح LH نیز کاهش می‌یابد [۲۲]. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که غلظت زیاد پرولاکتین باعث کاهش گیرنده‌های FSH و تولید استروژن و پروژسترون می‌شود [۲۳].

نتیجه‌گیری

دریافت درون صفاقی فلوکستین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌دار سطح سرمی هورمون‌های استروژن و FSH شده و هم‌چنین فلوکستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌دار غلظت سرمی پروژسترون می‌گردد، هرچند بر میزان هورمون LH بی‌تاثیر است.

احتمالاً کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها از جمله FSH در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم در تحقیق حاضر ناشی از افزایش میزان پرولاکتین است، زیرا نشان داده شده است که با افزایش پرولاکتین میزان آزادسازی ضربانی GnRH کاهش یافته و در نتیجه میزان ترشح گنادوتروپین‌ها کاهش می‌یابد [۱۴]. از دیگر اثرات افزایش پرولاکتین تاثیر بر آزادسازی TRH (هورمون آزاد‌کننده تیروئید) است که باعث کاهش ترشح TRH و در نتیجه باعث مهار ترشح TSH (هورمون تحریک‌کننده تیروئید) و کاهش هورمون‌های تیروئید می‌شود، که این عمل خود می‌تواند باعث کاهش حساسیت سلول‌های لوتوتروف در هیپوفیز نسبت به ترشح GnRH گردد [۱۵]. بیان شده است که FSH، بر خلاف LH تنها به‌وسیله استروئیدهای گنادی تنظیم نمی‌شود بلکه فاکتورهایی که از پروتئین‌های سلول‌های گرانولوزا هستند نیز غلظت این هورمون را تحت تاثیر قرار می‌دهند و باعث آزادسازی FSH از هیپوفیز می‌شوند. این‌همین میزان ترشح استروژن‌های تخمدان را کاهش داده و اکتیوین ترشح آن را افزایش می‌دهد [۱۶]. دوپامین مهم‌ترین عامل تنظیم‌کننده پرولاکتین است. اصلی‌ترین مکانیسم افزایش پرولاکتین در نتیجه مصرف فلوکستین ناشی از تاثیر آنتاگونیستی دارو بر گیرنده‌های دوپامینی و در نتیجه کاهش اثرات دوپامین است. فلوکستین با کاهش میزان اثرات دوپامین باعث افزایش پرولاکتین شده و با افزایش پرولاکتین می‌تواند غلظت گنادوتروپین‌ها را تحت تاثیر خود قرار دهد [۱۸، ۱۷]. به‌علاوه، آنتاگونیست‌های گیرنده‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک موجب تحریک ترشح پرولاکتین می‌شوند. با توجه به اثرات آنتاگونیستی فلوکستین بر گیرنده‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک می‌توان

زیست شناسی تکوینی که در اجرای این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

تشکر و قدردانی

یافته‌های پژوهش حاضر از پایان‌نامه کارشناسی ارشد استخراج گردیده است. بدین‌وسیله از مسئول محترم آزمایشگاه

References:

- [1] Stimmel GL, Gutierrez MA. Sexual dysfunction and psychotropic medications. *CNS Spectr* 2006; 11(8 Suppl 9): 24-30.
- [2] Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(4): 284-90.
- [3] Blass DM, Chuen M. Olanzapine-associated hypothermia. *Psychosomatics* 2004; 45(2): 135-9.
- [4] Urban R, Velduis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 147-52.
- [5] Lawrence H, Price M, Dennis S, Charney D, Pedro L and et al. Effects of Desipramine and Fluvoxamine Treatment on the Prolactin Response to Tryptophan Serotonergic Function and the Mechanism of Antidepressant Action. *Jama Psychiatry* 1989; 46(7) 625-31.
- [6] Mokhtari M, Shariati M, Tavakoli F. Effect of fluvoxamine on concentration of testosterone, FSH, LH and histological changes in testis in adult male rat. *Feyz* 2007; 10(4): 54-6. [in Persian].
- [7] Rezakhaniha B, Khoshdel A. Comparative Study of Therapeutic Effects of Two Medicinal Procedures of Fluoxetine in Premature ejaculation. *J Army Univ Med Sci I.R. Iran* 2011; 8(4): 299-304. [in Persian]
- [8] Cella S, Penalva A, Locatelli V. Neuroendocrine With Fluvoxamine, Animal Data, Br. *J Clin Pharmacol* 1983; 12(5): 3575-645.
- [9] Ghomian N, Tavasoli F, Lotfalizadeh M. Comparison of fluoxetine with a placebo in treating postmenopausal hot flash. *J Birjand Univ Med Sci* 2009; 15(4): 5-11. [in Persian]
- [10] Seraji M, Dadfar M. The Efficacy of Cognitive- Behavioral Therapy, Fluoxetine, and Their Combination in Women with Sexual Phobia. *Iran J Psychiatry Clin Psychol (Andeesheh Va Raftar)* 2005; 11(42): 282-78. [in Persian]
- [11] Deuschle M, Luppia P, Gilles M, Hamann B, Heuser I. Antidepressant Treatment and Dehydroepiandrosteron Sulfate: Different Effects of Amitriptyline and Paroxetine. *Neuropsychobiology* 2004; 50(3): 252-6.
- [12] Bassiri A. Statistical Designs in Agricultural Sciences. Shiraz University Press; 1999. p. 50-6.
- [13] Volz HP, Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: A comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000; 41(2 Suppl 1): 133-7.
- [14] Uday G, Pravinkumar B, Manish W, Sudhir U. LHRH antagonist attenuates the effect of fluoxetine on marble-burying behavior in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 563(3): 155-9.
- [15] Krüger TH, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(1): 31-44.
- [16] Laurent P, Becker JA, Valverde O, Ledent C, de Kerchove d'Exaerde A, Schiffmann SN, et al. The Prolactin Releasing Peptide Antagonizes the Opioid System Through its Receptor, GPR10. *Nat Neurosci* 2005; 8(12):1735-41.
- [17] Bymaster F, Zhang W, Carter P, Shaw J, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrin and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2002; 160(4): 353-361.
- [18] Jones HM, Pilosky LS. Dopamin and antipsychotic drug action revisited. *Br J Psychiatry* 2002; 18(2): 271-5.
- [19] Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of Prolactin on Follicle-Stimulating Hormone Receptor Binding and Progesterone Production in Cultured Porcine Granulosa Cells. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 99-105.
- [20] Gould GG, Altamirano AV, Javors MA, Frazer A. A comparison of the Chronic Treatment Effect, of Venlafaxine and Other Antidepressants on Serotonin and Norepinephrine Transporters. *Biol Psychiatry* 2006; 56(9): 408-14.
- [21] Taylor GT, Farr S, Klinga K, Weiss J. Chronic Fluoxetine Suppresses Circulating Estrogen and Enhanced Special Learning of Estrogen Treated Ovariectomized Rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(10): 1241-9.
- [22] Borowski A. Pituitary Hormone. *Neuroendocrinology* 2006; 9(6): 46-53.
- [23] Villanueva LA, Méndez I, Ampuero S, Larrea F. The prolactin inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in cultured rat granulosa cells is in part tyrosine kinase and protein kinase-C dependent. *Mol Hum Reprod* 1996; 2(10): 725-31.