Archive

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of Fertility in Female Offspring of Stressed Male Rats Treated with Sulpiride

Shahla Amiri[1],
Farrin Babaei-Balderlou[2],
Gholamreza Najafi[3]

[1] MSc in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
[3] Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

(Received May 13, 2020 ; Accepted August 11, 2020)

Abstract

Background and purpose: Chronic stress has detrimental effects on reproductive system. Offspring are likely to be vulnerable to adverse effects from antipsychotic medication and stress transmitted through gonads and gametes. The present study aimed to investigate the fertility of female rats from male rats treated with sulpiride because of chronic physical or psychological stress.

Materials and methods: In this experimental study, 36 adult male Wistar rats weighing 190±10 g were divided into six groups: control, sulpiride (the antagonist of dopamine D2 receptors) (4mg/kg,bw,ip), physical or psychological stress, and physical or psychological stress that received sulpiride. After 14 days, each male rat mated with three adult female rats. The female offspring of these rats were raised in normal conditions until adulthood. Then, the ovaries and body weight, and fertility of offspring were assessed using IVF.

Results: The weight of the body and ovaries, percentage of egg cells, bicellular embryos, blastocysts, and hatched embryos after IVF, significantly reduced in offspring of stressed male rats compared with control group ($P<0.05$). Administration of sulpiride in male rats caused further reduction of these indices in IVF results of their female offspring ($P<0.05$). The percentage of arrested embryos did not differ significantly between the stress groups ($P>0.05$), but administration of sulpiride significantly increased that in all groups compared with saline groups ($P<0.05$).

Conclusion: Physical or psychological stress in parents reduced the fertility of female offspring and administration of sulpiride to parents exacerbated these disorders in offspring.

Keywords: physical stress, psychological stress, sulpiride, fertility, IVF, offspring

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (189): 24-36 (Persian).

* **Corresponding Author: Farrin Babaei-Balderlou -** Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
(E-mail: babaei@urmia.ac.ir)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

www.SID.ir

Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 189 مهر سال 1399 (36-24)

بررسی توان باروری فرزندان ماده موش های صحرائی نر تحت استرس تیمارشده با داروی سولپیراید

شهلا امیری[1]
فرین بابائی بالدرلو[2]
غلامرضا نجفی[3]

چکیده

سابقه و هدف: استرس مزمن اثرات زیانباری بر دستگاه تولیدمثلی دارد. احتمال دارد عوارض ناشی از استرس و یا مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک با اثر بر گنادها و سلول‌های جنسی به فرزندان منتقل شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی توان باروری موش‌های مادهٔ حاصل از موش‌های نر تحت تأثیر استرس مزمن فیزیکی یا روانی تیمار شده با داروی سولپیراید بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 36 رأس موش صحرایی نر بالغ ویستار به 6 گروه شامل: گروه‌های کنترل، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی) (4mg/kg,bw,ip)، استرس فیزیکی یا روانی و استرس فیزیکی یا روانی دریافت‌کنندهٔ سولپیراید تقسیم شدند. در پایان تیمار 14 روزه، هر موش نر با سه موش ماده بالغ جفتگیری نمود، فرزندان ماده حاصل از این موش‌ها تا سن بلوغ پرورش یافتند. سپس وزن بدن و تخمدان ها و توان باروری فرزندان با روش IVF ارزیابی شد.

یافته‌ها: وزن بدن و تخمدان‌ها، درصد سلول‌های تخم، جنین‌های دوسلولی، بلاستوسیست‌ها و جنین‌های هچ‌شده پس از IVF در فرزندان مادهٔ موش‌های نر تحت استرس در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت (P<0/05). تجویز سولپیراید به والدین باعث کاهش هر چه بیش‌تر شاخص‌های مذکور در نتایج IVF فرزندان ماده شد (P<0/05). درصد جنین‌های متوقف‌شده حاصل از IVF در گروه‌های تحت استرس اختلاف معنی‌داری نداشت (P>0/05)، اما تجویز سولپیراید در تمام گروه‌ها سبب افزایش معنی‌دار این شاخص در مقایسه با گروه‌های سالین شد (P<0/05).

استنتاج: اعمال استرس فیزیکی یا روانی در والدین توان باروری فرزندان ماده را کاهش داد. تجویز سولپیراید به والدین باعث تشدید این اختلالات در فرزندان شد.

واژه های کلیدی: استرس فیزیکی، استرس روانی، سولپیراید، باروری، IVF، فرزند

مقدمه

تولیدمثل فرآیند زیست‌شناختی است که طی آن موجود زنده جدید و منحصر به فردی به وجود می‌آید. زادآوری از خصوصیات بنیادی تمام انواع حیوانات است. سلامت تولید مثل بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) تحت تاثیر عوامل چندگانه محیطی (شرایط فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی، رفتاری، اجتماعی و اقتصادی) است(1).

اختلال در فرایند تولیدمثل موجب بروز ناباروری

مولف مسئول: فرین بابایی بالدرلو: ارومیه، دانشگاه ارومیه، پردیس نازلو، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی E-mail: f.babaei@urmia.ac.ir
1. کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
2. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
3. دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
تاریخ دریافت : 1399/2/24 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/2/28 تاریخ تصویب : 1399/5/21

www.SID.ir

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

می‌شود. ناباروری یکی از مهم‌ترین بحران‌های زندگی است که به‌عنوان یک مساله جدی می‌تواند به بهداشت خانوادگی جامعه صدمه بزند(2). ناباروری امری شایع است که یک ششم زوج‌ها با آن درگیر هستند(3). رایج‌ترین دلیل ناباروری زنان که 30 درصد ناباروری را به خود اختصاص می‌دهد معمولا مربوط به تخمک‌گذاری می‌باشد(4). اهمیت عوامل ژنتیکی، محیطی و شغلی از جمله انواع استرس‌ها در بروز ناباروری ثابت شده است(3). استرس بخش جدایی‌ناپذیری از زندگی انسان‌ها و حیوانات می‌باشد. موجودات همواره تحت تاثیر محرک‌های استرس‌زا قرار می‌گیرند و این محرک‌ها اثرات خود را به صورت مثبت یا منفی نشان می‌دهند(5). الگوهای استرس را می‌توان به دو دسته اصلی استرس فیزیکی و استرس روانی تقسیم کرد که از طریق مولفه‌های متفاوت اعمال می‌شوند(6). عوامل استرس‌زای فیزیکی و روانی سبب فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal:HPA) می‌شوند که به نوبه خود منجر به سرکوب فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد (Hypothalamo-Pituitary-Gonad:HPG) می‌شوند. این امر تغییراتی را در فعالیت هر دو محور ایجاد کرده و تولید مثل را کاهش می‌دهد(7). نشان داده شده است که سلول‌های زایا (Germ cells) در غدد جنسی نسبت به محرک‌های استرس زا بسیار حساس هستند؛ به‌طوری که این سلول‌ها در معرض استرس‌های متعدد دچار تغییر در بیان ژن‌های پاسخ به استرس می‌شوند که در نهایت بر روی عملکرد سلول اثر می‌گذارد(8). تحقیقات نشان داده‌اند که استرس‌های محیطی با تغییر مورفولوژی و ماده ژنتیکی اسپرم سبب کاهش کیفیت و تحرک اسپرم‌ها می‌شوند(10،9). از طرفی استرس از طریق افزایش سطوح کورتیزول باعث آپوپتوز در سلول‌های جنسی و لیدیگ و در نتیجه اختلال در عملکرد بیضه می‌شود(10). همچنین استرس روانی مزمن سبب اتوفاژی در بیضه موش‌های صحرائی نر می‌شود(11). در جنس ماده نیز استرس روانی از طریق کاهش ترشح استرادیول از سلول‌های گرانولوزا و با هدف قرار دادن تخمدان، فولیکول و تخمک سبب اختلال در فعالیت تولیدمثلی می‌گردد(12). مطالعاتی که پیش از این انجام شده‌اند عمدتا آثار سوء استرس دوران بارداری را در فرزندان ثابت کرده‌اند(14،13)، با این وجود در مطالعه حاضر برای اولین بار احتمال تأثیر استرس در والد نر بر توان باروری فرزندان ماده مورد بررسی قرار گرفت.

امروزه برای کنترل عوارض روانی و افسردگی ناشی از استرس از داروهای ضدروان‌پریشی (Antipsychotic) مختلف استفاده می‌شود. سولپیراید (Sulpiride) یک ترکیب بنزآمیدی است که جزو داروهای آنتی‌سایکوتیک محسوب می‌شود و به‌طور عمده برای درمان بیماری‌های روان‌پریشی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به طور انتخابی گیرنده D2 دوپامینی را مسدود می‌کند(15). همچنین سولپیراید برای درمان بیماری‌های هانگتینگتون، زخم دوازدهه، افسردگی، اضطراب و تشویش تجویز می‌شود وممکن است عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، سردرد، سرگیجه، کاهش تمایلات جنسی، کاهش تستوسترون و اضافه وزن نیز داشته باشد(16). سولپیراید با مهارگیرنده D2 دوپامینی در توبروانفاندیبولار اثر مهاری دوپامین بر ترشح پرولاکتین را از بین می‌برد(17). مصرف مداوم سولپیراید از طریق هیپرپرولاکتینمی منجر به هیپوگنادی، اختلالات تولیدمثلی و اختلالات اسپرمی می‌شود(18،17). عوارض جانبی که برخی از داروها ممکن است بر سیستم تولیدمثلی داشته باشند احتمال دارد با ایجاد تغییرات ساختاری یا ژنومی در گامت‌ها به فرزندان نسل بعد نیز منتقل گردد. با توجه به موارد استفاده درمانی سولپیراید برای کنترل برخی عوارض ناشی از استرس(20،19) و نیز با توجه به یافته‌های موجود در خصوص اثرات سوء داروی سولپیراید بر سیستم تولیدمثلی(21،16)، مطالعه حاضر با هدف بررسی عوارض احتمالی این دارو بر توان باروری و عملکرد تولیدمثلی فرزندان مادهٔ موش‌های نر تحت استرس که

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

داروی سولپیراید مصرف کردند طراحی و اجرا شد. پیش از این، تأثیر استرس یا عوارض جانبی ناشی از مصرف سولپیراید تحت استرس برسلامت فرزندان حاصل از والدین مصرف‌کنندهٔ این دارو مورد بررسی قرار نگرفته است.

مواد و روش‌ها

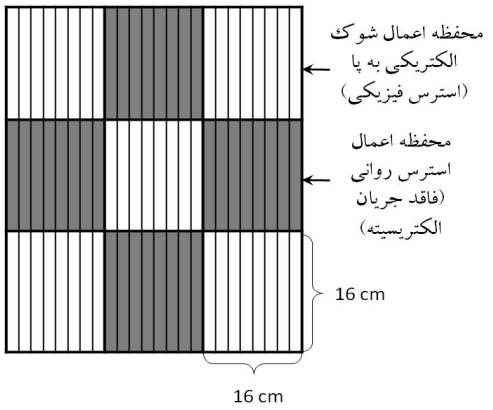
حیوانات

در این مطالعه تجربی برای نسل‌گیری، از 36 راس موش صحرائی نر بالغ جوان 90 روزه از نژاد ویستار با محدوده وزنی10 ± 190گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های استاندارد نگهداری شده و درتمام مدت آزمایش به استثنای زمان اعمال استرس به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. دمای محیط نگهداری آن‌ها نیز 2 ± 22 درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری آن‌ها 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی بود. تمام حیوانات طبق دستورالعمل نگهداری و کار با حیوانات کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیستی دانشگاه ارومیه نگهداری شدند (کد کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه:IR-UU-AEC- 61/DA3).

حیوانات در 6 گروه 6 تایی به‌صورت تصادفی به شرح ذیل تقسیم‌بندی شدند: گروه کنترل (دریافت روزانه 1 میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نرمال سالین به صورت درون صفاقی)، گروه سولپیراید (دریافت روزانه mg/kg bw 4 سولپیراید به صورت محلول در نرمال سالین)، گروه‌های استرس فیزیکی و استرس روانی (روزانه 20 دقیقه بعد از دریافتml/kg 1نرمال سالین به صورت درون صفاقی، در دستگاه شوک الکتریکی پا قرار می‌گرفتند)، گروه‌های استرس فیزیکی+ سولپیراید و استرس روانی+ سولپیراید (روزانه 20 دقیقه بعد از دریافت mg/kg 4 سولپیراید به صورت درون صفاقی، در دستگاه شوک الکتریکی پا قرار می‌گرفتند). غلظت داروی سولپیراید براساس مطالعه Benelli و همکاران انتخاب گردید(19). اعمال استرس نیز براساس مطالعه Ataka و همکاران انجام شد(22) که در ذیل شرح داده شده است. تیمار حیوانات به‌مدت 14 روز ادامه یافت(23).

اعمال استرس فیزیکی یا روانی

برای القای استرس فیزیکی و روانی از یک جعبه شیشه ای به نام جعبه ارتباطی (Communication box) با ابعاد (50×50×50cm) استفاده شد. این جعبه بر اساس مشخصات جعبه ارتباطی Ataka و همکاران توسط محققان ساخته شد(22). این جعبه شامل 9 خانه مربعی شکل با ابعاد 16 در 16 سانتی‌متر می‌باشد که به صورت شطرنجی پنج خانه آن قابلیت هدایت جریان الکریسیته با جریان 2 میلی‌آمپر و ولتاژ 48 ولت و فرکانس 0/5 هرتز و چهارخانه آن قابلیت هدایت جریان الکتریسیته و کاملا عایق می‌باشد. حیوانات روزانه به مدت 60 دقیقه (در هر دقیقه دو بار به مدت ده ثانیه) در معرض جریان الکتریسیته قرار گرفتند. در این مطالعه شوک الکتریکی کف پا به طور تصادفی بین ساعات 9 الی 13 القا شد. استرس فیزیکی در موش‌ها با برقراری جریان الکتریسیته و برق‌گرفتگی و لرزش مستقیم القا می‌شد، موش‌های گروه استرس فیزیکی با ایجاد سر وصدا و متصاعد کردن بوی خاص در زمان برق گرفتگی، سبب ایجاد استرس (استرس روانی) در موش‌های موجود در 4 خانه عایق می‌شدند. از آن‌جا که این 4 موش در خانه‌های عایق جریان الکتریسیته بودند و فقط شاهد موش‌های در معرض استرس فیزیکی بودند، در گروه استرس روانی جای گرفتند(22) (تصویر شماره1).



تصویر شماره 1: جعبه ارتباطی برای القای استرس فیزیکی و روانی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

جفت‌گیری و تولد فرزندان

در این مطالعه، هر موش نر پس از پایان دوره تیمار با سه موش ماده بالغ جوان که یک بار سابقه باروری داشتند و در مرحله استروس بودند در یک قفس گذاشته شدند. مشاهده پلاک واژنی و وجود اسپرم در اسمیر واژینال موش ماده در صبح روز بعد نشان‌دهنده آمیزش بوده و به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. بعد از 21 روز با تولد فرزندان دوره بارداری به پایان رسید(24). فرزندان قبل از بلوغ از یکدیگر جدا شدند. فرزندان ماده در شرایط دمایی و نوری والدین خود بدون اعمال هیچ‌گونه استرس یا تیمار و با دسترسی آزاد به آب و غذا و جهت اطمینان از بلوغ جنسی و تکامل مسیرهای تولید مثلی تا روز پنجاهم بعد از تولد(25) نگهداری شدند. فرزندان ماده در روز پنجاهم پس از تولد، توسط ترازوی دیجیتال با حساسیت 0/0001 (6110 BALANCE, Sartorius for tecator) توزین شدند و سپس مورد بررسی از جهت توان باروری قرار گرفتند.

استحصال تخمک و باروری برون‌تنی (IVF: In Vitro Fertilization)

جهت انجام باروری برون‌تنی ابتدا اووسیت‌ها در مرحله متافاز2 از موش‌های ماده که فرزندان موش‌های نر تحت تیمار بودند اخذ گردید. پس از پایان دوره تیمار برای به‌دست آوردن اووسیت جهت بررسی درصد سلول تخم و مقایسه روند تکاملی جنین‌های حاصل از لقاح آزمایشگاهی در گروه‌های مختلف، نیاز به تحریک تخمک‌گذاری در موش‌های ماده بود که به صورت زیر انجام گرفت. بعد از پایان دوره تیمار ابتدا به موش‌های ماده بالغ 25 واحد (International Unit :IU) هورمون Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) با حجم 0/2 میلی‌لیتر و 56-54 ساعت بعد، 15 واحد IU هورمون Human Chorionic Gonadotropin (hCG) حجم 0/2 میلی‌لیتر به روش داخل صفاقی تزریق شد. تخمک‌گذاری معمولا 16-14 ساعت بعد از تزریق hCG آغاز می‌شود. این موش‌ها پس از بیهوشی به وسیله تزریق داخل صفاقی زایلازین به میزان 3 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و کتامین 10 درصد به میزان 75 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش و توسط جابه‌جایی مهره‌های گردنی آسان‌کشی شدند، سپس محوطه شکمی حیوان باز شده و تخمک‌گیری با استفاده از روش شکافتن آمپول اویدکت توسط سرنگ انسولینی گیج 28 انجام گرفت. اووسیت‌های به‌دست آمده به قطرات لقاح حاوی محیط کشت Modified Rat 1-Cell Embryo Culture Medium (mR1ECM) حاوی 4 میلی‌گرم به ازای هر میلی‌لیتر محیط، سرم آلبومین گاوی (BSA: Bovine Serum Albomin) منتقل شدند. داخل هر پتری‌دیش استریل یک قطره 500 میکرولیتری برای لقاح و یک قطره 100 میکرولیتری حاوی محیط کشت mR1ECM ترکیب شده با 4 mg/ml (BSA) برای شست و شو گذاشته شد و در آخر روی سطح قطرات با روغن معدنی (Mineral oil) پوشانده شد. محیط کشت برای لقاح آزمایشگاهی از روز قبل تهیه و سپس به مدت 12 ساعت در انکوباتور با ترکیب گازی 5 درصد CO_2 و دمای 37 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. برای لقاح اووسیت، از اسپرم موش‌های نر بالغ سالم استفاده شد. بدین منظور ابتدا باید اسپرم‌ها ظرفیت‌یابی می‌شدند. لذا موش‌های نر بعد از بیهوشی آسان‌کشی شدند و جهت ظرفیت‌یابی اسپرم‌ها، دم اپیدیدیم بعد از ایجاد چند برش در داخل لوله‌های اپندروف محتوی 1 میلی‌لیترمحیط کشت mR1ECM قرار داده شد و به مدت یک ساعت در انکوباتور با ترکیب گازی 5 درصد CO_2 و دمای 37 درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد. سپس اسپرم‌ها به تعداد یک میلیون اسپرم ظرفیت‌یابی شده در ازای هر میلی‌متر محیط کشت به قطرات لقاح اضافه شدند. ویژگی سلول‌های تخم (زیگوت) شامل بررسی پیش هسته‌های نر و ماده، 6 ساعت پس از اضافه کردن اسپرم‌ها، در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت و به صورت درصد لقاح بیان شد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

همچنین تعداد جنین‌های دو سلولی بعد از گذشت 24 ساعت از زمان لقاح، و بلاستوسیست‌ها 4 روز بعد از لقاح و جنین‌های هچ شده و جنین‌های متوقف شده 5 روز بعد از لقاح با نگهداری آن‌ها در محیط کشت در داخل انکوباتور بررسی گردیدند(26).

محاسبات آماری

آنالیز آماری داده‌ها در بین گروه‌ها توسط نرم‌افزار SPSS (version 21.00) به کمک آزمون ANOVA یک طرفه و پس‌آزمون دانکن و بررسی اثر متقابل گروه‌ها با آزمون ANOVA دوطرفه صورت پذیرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف‌معیار بیان شد و مقدار P<0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تغییرات وزن بدن و وزن تخمدان و درصد تغییرات آن‌ها نسبت به هم در فرزندان مادهٔ موش‌های نر تحت تیمار در جدول شماره 1 ارائه شده است. نتایج نشان دادند که استرس فیزیکی سبب کاهش معنی‌دار در وزن بدن موش‌های مادهٔ حاصل آزموش‌های تحت استرس فیزیکی نسبت به گروه کنترل گردید (P<0/05). اما استرس روانی تغییر معنی‌داری را در این شاخص ایجاد نکرد (P>0/05). تجویز سولپیراید به تنهایی یا همراه با دریافت استرس فیزیکی یا روانی سبب کاهش معنی‌دار در وزن بدنِ فرزندان ماده در مقایسه با فرزندان گروه‌های سالین و استرس فیزیکی و روانی دریافت‌کنندهٔ سالین گردید (P<0/05). اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت کنندهٔ سولپیراید در شاخص مذکور مشاهده نشد (P>0/05).

مطابق جدول شماره 1، وزن تخمدان در فرزندان گروه استرس فیزیکی نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافته است (P<0/05). اما در فرزندان گروه استرس روانی نسبت به کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (P>0/05). تجویز سولپیراید به تنهائی سبب کاهش معنی‌دار در وزن تخمدان فرزندان موش‌های نر تحت تیمار در مقایسه با فرزندان گروه کنترل گردید (P<0/05). تجویز سولپیراید به موش‌های نر دریافت‌کنندهٔ استرس فیزیکی یا روانی سبب کاهش معنی‌دار در وزن تخمدان فرزندان در مقایسه با فرزندان گروه سولپیراید گردید(P<0/05).

جدول شماره 1: اثر استرس و داروی سولپیراید بر وزن بدن و وزن تخمدان در فرزندان ماده بالغ موش های نر تحت تیمار

گروه	وزن بدن (گرم)	وزن تخمدان (گرم)	نسبت وزن تخمدان به بدن (درصد)
کنترل	153/16 ± 2/4[a]	0/0480 ±/040[a]	0/031[a,b]
سولپراید	115/33 ±4[b,c]	0/035 ±0/023[c]	0/030[b]
استرس فیزیکی	115/33 ±2/59[b]	0/0410 ±/2[b,c]	0/034[a]
استرس فیزیکی+ سولپراید	102/00 ±4/7[d]	0/0260 ±/0020[d]	0/026[c]
استرس روانی	143/16 ±2/18[a]	0/0450 ±/0025[a,b]	0/031[a,b]
استرس روانی+ سولپراید	107/33 ±[c,d]	0/0250 ±'0021d	0/024[c]

حروف غیر مشابه در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<0/05) است. تمامی داده‌ها به صورت Mean ±SD گزارش شده‌اند.

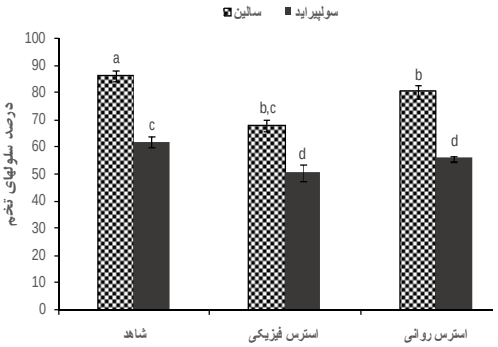
درصد تغییرات وزن تخمدان به وزن بدن نسبت به هم در گروه‌های استرس فیزیکی و استرس روانی نسبت به کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (P>0/05) اما در گروه‌های دریافت‌کننده استرس و سولپیراید نسبت به سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته است (P<0/05). درصد تغییرات وزن تخمدان به وزن بدن در گروه سولپیراید نسبت به کنترل اختلاف معنی‌دار داشت (P>0/05)؛ همچنین این شاخص در گروه استرس روانی + سولپیراید نسبت به استرس روانی و استرس فیزیکی+ سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05).

مطابق نمودار شماره 1، درصد سلول‌های تخم حاصل از لقاح آزمایشگاهی در گروه استرس فیزیکی و استرس روانی نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05). همچنین این پارامتر در گروه‌های دریافت کننده سولپیراید اختلاف معنی‌داری را در مقایسه با گروه های کنترل نشان داد (P<0/05). درصد سلول‌های تخم در گروه‌های سولپیراید نسبت به کنترل و استرس روانی+ سولپیراید نسبت به استرس روانی استرس فیزیکی + سولپیراید در مقایسه با استرس فیزیکی کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05).

www.SID.ir

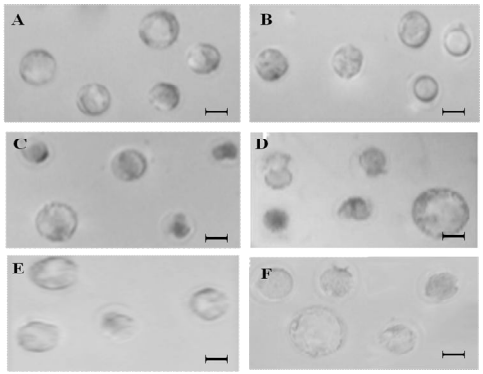
Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

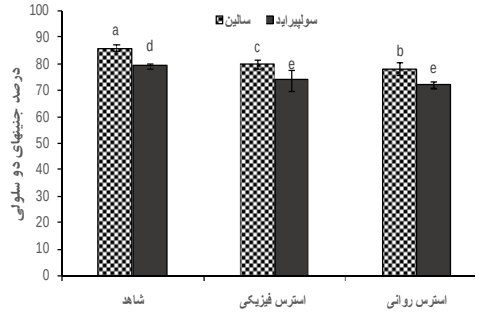


نمودار شماره 1: درصد سلول‌های تخم حاصل از لقاح آزمایشگاهی؛ حروف متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین آن گروه‌ها می‌باشد (P<0/05) و گروه‌هائی که حرف مشابه گرفته‌اند اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>0/05). داده‌ها به‌صورت Mean ±SD گزارش شده‌اند.

تصویر شماره 2 تعدادی از سلول‌های تخم حاصل از هر گروه را نشان می‌دهد. در نمودار شماره 2 مقایسه درصد جنین‌های دو سلولی در گروه‌های استرس فیزیکی و استرس روانی نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05) همچنین شاخص مورد مطالعه در گروه‌های استرس فیزیکی + سولپیراید و استرس روانی+ سولپیراید نسبت به سولپیرایدکاهش معنی‌داری یافته بود(P<0/05) در گروه‌های آزمایشی درصد جنین‌های دو سلولی نسبت به گروه کنترل خودکاهش معنی‌داری یافته بودند (P<0/05).

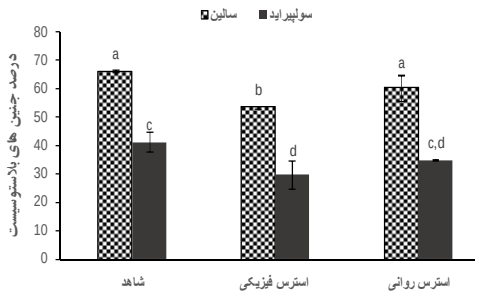


تصویر شماره 2: سلول های تخم حاصل از لقاح آزمایشگاهی در گروه های مختلف تحت تیمار، کنترل (A)، سولپیراید (B)، استرس فیزیکی (C)، استرس فیزیکی + سولپیراید (D)، استرس روانی (E)، استرس روانی+ سولپیراید (F) نشان داده شده است؛ درشت نمایی 400× و خط مقیاس = 50 میکرومتر



نمودار شماره 2: درصد جنین‌های دوسلولی؛ حروف متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین آن گروه‌ها می‌باشد (P<0/05) و گروه‌هائی که حرف مشابه گرفته‌اند اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>0/05). داده‌ها به‌صورت Mean±SD گزارش شده‌اند.

نمودار شماره 3 نشان‌دهنده تعداد بلاستوسیست‌ها و روند رشد جنین می‌باشد. بررسی درصد جنین‌هایی که بعد از 5 روز به مرحله بلاستوسیست رسیده بودند نشان داد که در گروه استرس فیزیکی نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری وجود دارد (P<0/05) اما استرس روانی نسبت به کنترل اختلاف معنی‌داری را در درصد بلاستوسیست‌ها نشان نداد (P>0/05). درصد بلاستوسیست‌ها در گروه استرس فیزیکی + سولپیراید نسبت به سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05) اما این شاخص گروه استرس روانی + سولپیراید نسبت به استرس روانی اختلاف معنی‌داری نیافته بود (P>0/05). درصد جنین‌های بلاستوسیست در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به کنترل خود کاهش معنی‌داری یافته بودند (P<0/05).



نمودار شماره 3: درصد جنین‌های بلاستوسیست، حروف متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین آن گروه‌ها می‌باشد (P<0/05) و گروه‌هائی که حرف مشابه گرفته‌اند اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>0/05). داده‌ها به‌صورت Mean ±SD گزارش شده‌اند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

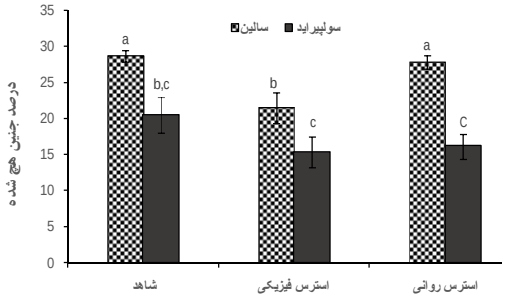
نمودار شماره 4 نشان می‌دهد که درصد جنین‌های هچ شده در گروه استرس فیزیکی نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری یافته است (P<0/05). اما استرس روانی نسبت به کنترل اختلاف معنی‌داری را در درصد جنین‌های هچ شده نشان نداد (P>0/05). شاخص مورد مطالعه در گروه‌های استرس فیزیکی + سولپیراید و استرس روانی + سولپیراید نسبت به سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<0/05). درصد جنین‌های هچ شده در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به کنترل خود کاهش معنی‌داری یافته بودند (P<0/05).

طبق نمودار شماره 5، درصد جنین‌های متوقف شده در گروه‌های تحت استرس و سولپیراید اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P>0/05). درصد جنین‌های متوقف شده در گروه‌های سولپیراید نسبت به کنترل، استرس فیزیکی + سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی و استرس روانی + سولپیراید نسبت به استرس روانی افزایش معنی‌داری یافته بود (P<0/05).

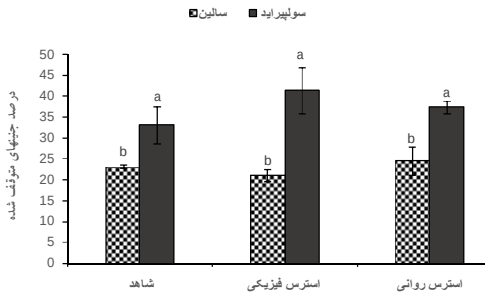
نتایج اصلی تحلیل واریانس دوطرفه در جدول شماره 2 (جدول اثرات بین‌آزمودنی) نشان داده شده است.

درجدول شماره2 سطح معنی‌داری (P) برای متغیرهای مستقل و اثر متقابل آن‌ها به طور آماری نشان داده شده است. P<0/05 سطح معنی‌داری درنظر گرفته شد. متغیرهای وابسته شامل درصد سلول‌های وزن بدن فرزندان ماده و وزن تخمدان آن‌ها، درصد سلول‌های تخم، جنین‌های دو سلولی، بلاستوسیست، جنین‌های هچ شده و متوقف شده می‌باشند. متغیرهای مستقل شامل انواع استرس (استرس فیزیکی و استرس روانی) و انواع تیمار (سالین و سولپیراید) می‌باشد. اثرات متقابل انواع استرس و تیمار نیز برای هر یک از متغیرهای وابسته نشان داده شده است.

طبق اطلاعات جدول شماره 2، دو نوع استرس فیزیکی و روانی تفاوت معنی‌دار در وزن بدن، درصد جنین‌های دو سلولی و بلاستوسیست داشته‌اند (P<0/05) و در سایر شاخص‌ها تفاوت معنی‌داری نداشتند (P>0/05). همچنین تیمار سولپیراید در تمام شاخص‌ها تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه‌های سالین ایجاد کرد (P<0/05). بررسی اثر متقابل استرس و تیمار در هیچ‌کدام از شاخص‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (P<0/05).



نمودار شماره 4: درصد جنبن‌های هچ شده حروف متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین آن گروه‌ها می‌باشد (P<0/05) و گروه‌هائی که حرف مشابه گرفته‌اند اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>0/05). داده‌ها به‌صورت Mean ±SD گزارش شده‌اند



نمودار شماره 5: درصد جنبن‌های متوقف شده، حروف متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین آن گروه‌ها می‌باشد (P<0/05) و گروه‌هائی که حرف مشابه گرفته‌اند اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>0/05). داده‌ها به‌صورت Mean±SD گزارش شده‌اند.

جدول شماره 2: سطح معنی‌داری (P) متغیرهای مستقل و اثر متقابل آن‌ها حاصل از آنالیز واریانس دو طرفه

متغیر وابسته / متغیرهای عامل	وزن بدن	وزن تخمدان	درصد سلول های تخم	درصد جنین های دو سلولی	درصد بلاستوسیست	درصد جنین های هچ شده	درصد جنین های متوقف شده
استرس	0/005	0/671	0/334	0/008	0/013	0/119	0/935
تیمار	0/000	0/006	0/030	0/000	0/000	0/005	0/003
استرس * تیمار	0/052	0/488	0/140	0/115	0/227	0/387	0/195

P<0/05 سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

بحث

در مطالعه حاضر توان باروری فرزندان ماده موش‌های صحرائی نر که تحت استرس فیزیکی یا روانی قرار داشتند و با داروی سولپیراید تیمار شدند مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد که اولاً وزن بدن و وزن تخمدان در فرزندان ماده حاصل از این موش‌های نر دچار تغییرات کاهشی معنی‌داری شد. همچنین یافته‌های حاصل از لقاح برون‌تنیِ تخمک‌های حاصل از فرزندان مادهٔ موش‌های تحت استرس نشان داد که اختلاف معنی‌داری در میانگین درصد سلول‌های تخم، درصد جنین‌های دو سلولی، درصد بلاستوسیست و درصد جنین‌های هچ شده با گروه‌های کنترل وجود داشت. تیمار موش‌های نر با سولپیراید سبب کاهش معنی‌دار و هرچه بیش‌تر توان باروری فرزندان ماده گردید. تغییرات معنی‌دار مشاهده شده در موش‌های ماده احتمالاً ناشی از اعمال استرس به والد نر و تیمار آن‌ها با سولپیراید بوده است. لذا بررسی علت بروز این تغییرات در فرزندان را باید در والد نر ریشه‌یابی نمود.

تحقیقات نشان داده‌اند که تغییر در مورفولوژی و ماده ژنتیکی اسپرم که ممکن است تحت تأثیر استرس‌های محیطی ایجاد شود، تاثیر عمده‌ای در بروز اختلالات تولیدمثلی داشته باشد(9). قرارگرفتن درمعرض استرس‌های مزمن فعالیت محور HPA را افزایش و همزمان فعالیت محور HPG را کاهش می‌دهد. این رابطه آنتاگونیستی ناشی از استرس بین دو محور مبنای ناباروری می‌باشد(7). مطالعات صورت گرفته بر روی مایع منی در مردانی که تحت استرس قرار گرفته بودند نشان داد که افزایش استرس سبب کاهش کیفیت اسپرم، کم‌تحرکی اسپرم و افزایش درصد اسپرم‌های غیرطبیعی می‌شود و از طرفی استرس عملکرد بیضه را مختل می‌کند زیرا بافت بیضه تحت استرس و سطوح بالای کورتیزول آپوپتوز را در سلول‌های جنسی و لیدیگ نشان می‌دهد(10). علاوه بر این استرس روانی مزمن سبب اتوفاژی بافت بیضه نیز می‌شود(11). مطالعات نشان داده‌اند که استرس در موش نر علاوه برکاهش غلظت هورمون‌های جنسی وکاهش کیفیت مایع منی سبب کاهش ظرفیت لقاح درونی می‌گردد(9،27). نشان داده شده است که افسردگی ناشی از استرس بر ساختار و عملکرد غدد جنسی و همچنین بر کیفیت مایع منی، میزان قطعه قطعه شدن DNA و افزایش استرس اکسیداتیو در اندام‌های تولیدمثلی اثر می‌گذارد(28). در مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داده شد که اعمال استرس مزمن اعم از فیزیکی یا روانی به موش‌های نر بر سیستم تولیدمثلی فرزندان مادهٔ موش‌های تحت تیمار نیز تأثیر گذاشته و سبب ایجاد اختلال در آن‌ها شده است. احتمال می‌رود مطابق با مطالعات پیشین، استرس سبب آسیب‌دیدگی ماده ژنتیکی اسپرم در موش‌های والد شده و این آسیب‌دیدگی به‌صورت اختلالات تولیدمثلی در افراد نسل بعد بروز پیدا کرده است؛ به‌طوری‌که قدرت باروری فرزندان ماده حاصل از موش‌های نر تحت استرس به میزان قابل توجهی کاهش یافت و درصد سلول های تخم و درصد سلول‌هایی که به روند طبیعی رشد خود ادامه داده بودند تقریباً در تمام گروه‌های متأثر از استرس کاهش یافته بود. نکته قابل توجه این است‌که بر اساس نتایج حاصل، در تیمارهای مشابه، اثرات سوء استرس روانی در اغلب شاخص‌های مورد بررسی تقریباً با اثرات سوء ناشی از استرس فیزیکی برابری می‌کند، اگرچه به‌طور غیر معنی‌دار تأثیر استرس فیزیکی بیش‌تر بود. در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در درصد جنین‌های متوقف شده بین گروه‌های متأثر از استرس با گروه کنترل مشاهده نشد. از آن‌جایی‌که ترتیب مراحل رشد جنین‌ها بعد از تشکیل سلول تخم شامل ایجاد جنین‌های دو سلولی، بلاستوسیت، هچ و سپس متوقف شده می‌باشد، به نظر می‌رسد که در گروه های تحت استرس تعداد بیش‌تری از سلول‌ها در مراحل قبل از رسیدن به مرحله توقف رشد دچار آتروفی می‌شوند بنابرین در گروه‌های تحت استرس درصد کم‌تری از سلول‌ها به این مرحله می‌رسند که در مقایسه با گروه کنترل باعث ایجاد تفاوت غیرمعنی‌دار می‌شوند. علاوه بر این، استرس در والد نر

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

منجر شد تا وزن بدن و وزن تخمدان نیز در فرزندان ماده کاهش یابد. اگرچه کاهش وزن بدن و تخمدان در هر دو گروه استرس‌فیزیکی و روانی مشهود بود اما استرس فیزیکی بیش‌تر از استرس روانی باعث کاهش وزن بدن گردید. احتمال می‌رود استرس فیزیکی بیش از استرس روانی بر عملکرد مسیرهای متابولیکی تنظیم وزن مؤثر باشد و باعث کاهش وزن بدن شود. تعیین دقیق مکانیسم درگیر در این فرآیند نیازمند طراحی مطالعات اختصاصی برای بررسی اثر استرس والدی بر وزن بدن فرزندان می‌باشد.

پیش از این مطالعه‌ای در خصوص بررسی تأثیر استرس بر عملکرد تولیدمثلی فرزندان انجام نگرفته بود. در مطالعه حاضر همچنین مشاهده شد که تجویز سولپیراید، به تنهایی باعث ایجاد اختلالات جنسی در فرزندان شد و هنگامی‌که مصرف آن با اعمال استرس همراه شد سبب تشدید این اختلالات گردید. با این وجود اثرات استرس فیزیکی به همراه سولپیراید در هیچ یک از شاخص ها تفاوت معنی‌داری با اثرات استرس روانی به همراه سولپیراید نداشت. نکته قابل توجه در بین گروه‌های دریافت‌کنندهٔ سولپیراید، در مورد وزن بدن و تخمدان است؛ اگرچه وزن بدن در گروه استرس فیزیکی + سولپیراید کم‌تر از گروه استرس روانی + سولپیراید بود، اما در مورد وزن تخمدان در این دو گروه، موضوع برعکس است. با اینکه این تفاوت‌ها معنی‌دار نیستند اما می‌توان گفت اگرچه به ظاهر وزن بدن در گروه استرس روانی+ سولپیراید بیش‌تر است ولی تجویز سولپیراید به گروه استرس روانی باعث کاهش 25 درصدی وزن بدن و کاهش 44 درصدی وزن تخمدان در فرزندان در مقایسه با گروه استرس روانی شده است؛ در حالی که تجویز سولپیراید به گروه استرس فیزیکی منجر به کاهش فقط 11 درصد وزن بدن و کاهش 36 درصد وزن تخمدان در فرزندان گردیده است. بنابراین با توجه به این‌که اثر متقابل استرس روانی و سولپیراید اثر کاهشی بیش‌تری بر وزن بدن داشته، انتظار می‌رود وزن تخمدان نیز در این گروه، کاهش بیش‌تری را نشان دهد. پیش از این نشان داده شده است که سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی و از دسته داروهای ضد روان‌پریشی، دارای اثرات منفی بر پارامترهای اسپرمی‌است و مصرف مداوم آن منجر به هیپوگنادی می‌شود(18). به‌طوری که اختلالات جنسی یکی از مهم‌ترین عوارض مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک به شمار می‌رود(29). احتمال دارد سولپیراید از طریق مکانیسم‌های مختلفی بر سیستم تولیدمثلی افراد اثر بگذارد. این دارو با مهار گیرنده D2 دوپامینی در توبروانفاندیبولار اثر مهاری دوپامین بر سلول‌های لاکتوتروف را در هیپوفیز از بین می‌برد و باعث افزایش ترشح پرولاکتین و ایجاد هیپرپرولاکتینمی می‌شود(30،17). پرولاکتین موجب به تأخیر افتادن بلوغ جنسی، کاهش وزن گنادها و کاهش فعالیت جنسی می‌شود و می‌تواند سبب سقط جنین گردد(21). احتمال دارد سولپیراید با افزایش پرولاکتین خون موجبات بروز اختلال در اسپرم‌ها و سیستم تولیدمثلی افراد مصرف کننده را فرآهم آورد. از سوی دیگر مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی باعث افزایش ترشح دوپامین و تشدید سیگنالینگ مسیرهای دوپامینرژیک می‌شود(32،31). همچنین افزایش غلظت دوپامین به‌صورت موضعی منجر به القای استرس اکسیداتیو می‌گردد(34،33). دوپامین به‌علت داشتن گروه‌های هیدروکسیل، مستعد تولید ماده بسیار فعال دوپامین کینون می‌باشد که تولید رادیکال‌های فعال به روش آنزیمی‌و اتواکسیداسیونی را افزایش می‌دهد(35). Tiwari و همکاران نشان داده‌اند که تجویز سولپیراید با افزایش سیگنالینگ مسیرهای دوپامینرژیک سبب کاهش محتوای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز می‌گردد (33). لذا تجویز سیستمیک سولپیراید، مشابه آنچه که در مطالعه حاضر انجام شد، ممکن است در بافت‌هایی مانند مغز و بیضه که گیرندهٔ D2 دوپامینی را دارند(36) سبب تشدید سیگنالینگ دوپامین و افزایش فرآیندهای اکسیداتیو و آسیب موضعی در آن بافت‌ها شود. با این وجود مقدار طبیعی دوپامین برای فعالیت‌های طبیعی اندام‌های تولیدمثلی لازم و مفید

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

می‌باشد. حضور گیرنده‌های دوپامین در اندام‌های تولیدمثلی و اسپرم موش و سایر حیوانات گواهی از نقش دوپامین در تولید مثل و باروری است؛ دوپامین در تعدیل تحرک، زنده‌مانی و مورفولوژی اسپرم نقش دارد. همچنین دوپامین در کنترل لقاح داخلی بدن نیز نقش دارد و دارای اثرات محافظتی بر روی اسپرم می‌باشد(37). شواهد حاکی از آن است که غلظت‌های پایین دوپامین سبب فعال شدن گیرنده مهاری D2 و باعث افزایش زنده‌مانی و تحرک اسپرم و فسفوریلاسیون تیروزین می‌شود، اما غلظت‌های بالاتر دوپامین، که می‌تواند به دنبال تزریق آنتاگونیست گیرنده D2 مانند سولپیراید نیز مشاهده شود، باعث کاهش فسفوریلاسیون تیروزین و اختلالات اسپرمی‌و القای استرس اکسیداتیو می‌شود(38). بنابراین احتمال می‌رود سولپیراید از طریق مکانیسم‌های فوق‌الذکر باعث اختلال در ساختار و عملکرد بیضه و ماده ژنتیکی اسپرم موش های والد شده و این اختلالات به نسل بعد منتقل و باعث کاهش توان باروری فرزندان گردیده است. همزمانی مصرف سولپیراید با اعمال استرس منجر به تشدید عوارض تولیدمثلی ناشی از استرس می‌شود. به نظر می‌رسد افرادی که به هر دلیل ملزم به استفاده از برخی داروهای آنتی‌سایکوتیک مانند سولپیراید می‌شوند نه تنها ممکن است در معرض خطر جدی اختلالات جنسی قرار گیرند بلکه احتمال انتقال برخی اختلالات به نسل بعد نیز در آن‌ها تقویت می‌شود.

در مجموع می‌توان گفت که اعمال استرس فیزیکی یا روانی در والد نر علاوه بر کاهش وزن بدن و وزن تخمدان فرزندان ماده، توان باروری آن‌ها را نیز کاهش داد و تجویز سولپیراید باعث تشدید این اختلالات گردید. اصلی‌ترین مکانیسم احتمالی درگیر در این اختلالات براساس مطالعات پیشین، آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از استرس یا ناشی از افزایش سیگنالینگ دوپامین در اسپرم والد و انتقال اختلالات به نسل بعدی می‌باشد؛ با این وجود بررسی مستقیم مکانیسم بروز این تغییرات در فرزندان به دنبال اعمال استرس یا تجویز سولپیراید به والدین ضروری می‌نماید.

References

1. Hajela S, Prasad S, Kumaran A, Kumar Y. Stress and infertility: A review. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology 2016; 5(4): 940-943.
2. Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H, Soltani S, Dashti S, Shahrahmani N, Banaei M. Etiology and Risk Factors Associated With Infertility. International Journal of Womens Health and Reproduction Sciences 2019; 7(3): 346-353 (Persian).
3. Ayaz KF, Miah MT, Ahasan HN, Raihan MR, Islam MA. Male Infertility A Review. J Med 2012; 13(2): 190-199.
4. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21(3): 219-222.
5. Bali A, Singh N, Jaggi AS. Investigations into mild electric foot shock stress-induced cognitive enhancement: possible role of angiotensin neuropeptides. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2013; 14(3): 197-203.
6. Li Y, Qin J, Yan J, Zhang N, Xu Y, Zhu Y, et al. Differences of physical vs. psychological stress: evidences from glucocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities. Brain Imaging Behav 2019; 13(6): 1780-1788.
7. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biol reprod 1991; 45(4): 523-532.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

8. Aguilar Mahecha A, Hales BF, Robaire B. Expression of stress response genes in germ cells during spermatogenesis. Biology of Reproduction 2001; 65(1): 119-127.
9. Retana Márquez S, Vigueras Villaseñor RM, Juárez Rojas L, Aragón Martínez A, Torres GR. Sexual behavior attenuates the effects of chronic stress in body weight, testes, sexual accessory glands, and plasma testosterone in male rats. Hormones and Behavior 2014; 66(5): 766-778.
10. Nordkap L, Jensen TK, Hansen ÅM, Lassen TH, Bang AK, Joensen UN, et al. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. Fertil Steril 2016; 105(1): 174-187.
11. Shen Y, He D, He L, Bai Y, Wang B, Xue Y, Hou G. Chronic psychological stress, but not chronic pain stress, influences sexual motivation and induces testicular autophagy in male rats. Front Psychol 2020; 11: 826.
12. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. Journal of Biomedical Science 2016; 23(1): 1-5.
13. Götz AA, Stefanski V. Psychosocial maternal stress during pregnancy affects serum corticosterone, blood immune parameters and anxiety behaviour in adult male rat offspring. Physiol Behav 2007; 90(1): 108-115.
14. Nakhjiri E, Saboory E, Roshan Milani S, Rasmi Y, Khalafkhani D. Effect of prenatal restraint stress and morphine co-administration on plasma vasopressin concentration and anxiety behaviors in adult rat offspring. Stress 2017; 20(2): 205-211 (Persian).
15. Omori IM, Wang J, Soares B, Fenton M. Sulpiride versus other antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (2).
16. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician 2010; 81(5): 617-622.
17. Ambrosi B, Travaglini P, Beck Peccoz P, Bara R, Elli R, Paracchi A, etal. Effect of sulpiride-induced hyperprolactinemia on serum testosterone response to HCG in normal men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1976; 43(3): 700-703.
18. Ahmadi A, Khanlou RA, Salami SI,Ahmadi A. Evaluation of sperm quality, maturation and DNA integrity in adult mice treated with sulpiride. Tehran Univ Med J 2012; 70(4): 205-211 (Persian).
19. Benelli A, De Pol A, Poggioli R, Cavazzuti E, Arletti R, Bertolini A, Vergoni AV. L-sulpiride, at antidepressant dosage, prevents conditioned-fear stress-induced gastric lesions in rats. Pharmacol Res 2000; 42(2): 157-160.
20. Kato K. Response of patients in mixed state of anxiety and depression to low dose sulpiride. Igaku Kenkyu 1993; 63(1): 15-19.
21. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. J Psychopharmacol 2012; 26(5 suppl): 42-51.
22. Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, Inui A, Fujimiya M. Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 2012; 303(4): G519-G528.
23. Salarkia E, Sepehri G, Torabzadeh P, Abshenas J, Saberi A. Effects of administration of co-trimoxazole and folic acid on sperm quality and histological changes of testes in male rats. International Journal of Reproductive BioMedicine 2017; 15(10): 625-634 (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 8:26 +0330 on Monday November 23rd 2020

24. Saki G, Rahim F, Vaysi OA. Effect of forced swimming stress on in-vivo fertilization capacity of rat and subsequent offspring quality. Journal of Human Reproductive Sciences 2010; 3(1): 32-34 (Persian).
25. Eyigor O, Jennes L. Expression of glutamate receptor subunit mRNAs in gonadotropin-releasing hormone neurons during the sexual maturation of the female rat. Neuroendocrinology 1997; 66(2): 122-129.
26. Zahmatkesh E, Najafi G, Nejati V. Protective effect of royal jelly on in vitro fertilization (IVF) in male mice treated with oxymetholone. Cell Journal (Yakhteh) 2015; 17(3): 569-575.
27. REN L, LI X, Weng Q, Trisomboon H, Yamamoto T, Pan L, et al. Effects of acute restraint stress on sperm motility and secretion of pituitary, adrenocortical, and gonadal hormones in adult male rats. Journal of Veterinary Medical Science 2010; 72(11): 1501-1506.
28. Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. International Journal of Urology 2020; 27(1): 39-46.
29. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. Psychoneuroendocrinology 2003; 28(supplement 1): 69-82.
30. Solomon R, Shvartsur R, Azab AN. The Association between psychotropic drug use and fertility problems among male subjects. J Psychiatr Pract 2019; 25(1): 22-33.
31. Ford CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. Neuroscience 2014; 282: 13-22.
32. Baik JH. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. BMB Rep 2013; 46(11): 519-526.
33. Tiwari P, Dubey SK, Sahu PK. Tinospora cordifolia attenuates antipsychotic drug induced hyperprolactinemia in Wistar rats. Asian Pacific Journal of Reproduction 2019; 8(3): 132-140.
34. Miyazaki I, Asanuma M. Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. Acta Med Okayama 2008; 62(3): 141-150.
35. Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. Biochem Pharmacol 2004; 67(10): 1965-1974.
36. Terland O, Flatmark T, Tangerås A, Grønberg M. Dopamine oxidation generates an oxidative stress mediated by dopamine semiquinone and unrelated to reactive oxygen species. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 1997; 29(6): 1731-1738.
37. Otth C, Torres M, Ramírez A, Fernandez JC, Castro M, Rauch MC, et al. Novel identification of peripheral dopaminergic D2 receptor in male germ cells. Journal of Cellular Biochemistry 2007; 100(1): 141-150.
38. Jafarpour Fard M, Karami M, Jalali Nadoushan M. Interaction of sulpiride with morphine in induction of male rat infertility. Journal of Basic and Clinical Pathophysiology 2019; 7(2): 6-11 (Persian).

www.SID.ir