مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۹، دوره ۲۲، صفحه ۸-۱

بررسی کیفیت اسپرم و پارامترهای سرمی در موش‌های مواجهه شده با سرترالین و نقش محافظتی ویتامین E

فرشته مرشدی (MSc)[۱]، حسن مروتی (PhD)[۱*]، جواد صادقی‌نژاد (PhD)[۲]، محمد طاهری (PhD)[۳]، حجت عنبرا (MSc)[۱]

۱-بخش بافت شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲-بخش آناتومی و جنین شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳-آزمایشگاه مرکزی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: ۹۷/۱۱/۲۷، اصلاح: ۹۸/۳/۱۳، پذیرش: ۹۸/۴/۲

خلاصه

سابقه و هدف: سرترالین از جمله داروهای ضد افسردگی می‌باشد که گزارش‌های بحث برانگیزی در رابطه با عوارض این دارو بر روی دستگاه تولید مثل وجود دارد. این مطالعه به منظور ارزیابی کارایی ویتامین E در برابر آسیب‌های ناشی از سرترالین بر پارامترهای اسپرمی و سرمی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش نر بالغ به ۸ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. چهار گروه از موش‌ها ویتامین E را به میزان ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق گاواژ به مدت ۴۲ روز دریافت نمودند. به سه گروه از گروه‌های فوق چهار ساعت بعد از دریافت ویتامین E، سرترالین به میزان ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی تجویز گردید. یک گروه به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار، نمونه‌های خونی از طریق قلب جمع‌آوری و پارامترهای کیفیت اسپرم شامل شمارش، تحرک، قابلیت زنده‌مانی، تراکم کروماتین، اشکال غیرطبیعی و آسیب DNA اسپرم مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: سرترالین موجب افزایش معنی‌دار اسپرم‌های غیرطبیعی (۲/۰۴±۲۵/۸) و کاهش معنی‌دار تعداد (۲/۷۷±۳۰/۲)، تحرک (۲/۹۴±۶۸/۳۰)، زنده‌مانی (۳/۲۰±۷۵/۴) و بلوغ اسپرم (۱/۵۸±۸۴/۰) نسبت به گروه کنترل (به‌ترتیب ۱/۱۴±۱۰/۴، ۲/۰۷±۳۹/۶، ۱/۸۷±۸۹/۳۷، ۳/۷۱±۹۲/۶، ۱/۱۴±۹۷/۴) گردید (P<۰/۰۵). تجویز ویتامین E به‌طور قابل ملاحظه‌ای میزان اسپرم‌های غیرطبیعی (۲/۲۸±۱۷/۸)، تعداد (۱/۹۲±۳۷/۲)، تحرک (۲/۱۰±۷۸/۲۷)، زنده‌مانی (۲/۳۸±۸۳/۲) و بلوغ اسپرم (۱/۸۱±۸۳/۴) را بهبود بخشید (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که ویتامین E با بهبود پارامترهای اسپرمی و سرمی موجب کاهش سمیت‌های تولید مثلی سرترالین در موش می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین E، سرترالین، اسپرم، تستوسترون، موش.

مقدمه

افسردگی و مصرف داروهای ضدافسردگی رو به گسترش است (۱). داروهای مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs) با مهار برداشت سروتونین از سیناپس، در سنین تولید مثل و باروری یعنی بین ۱۵ تا ۵۰ سالگی به صورت گسترده استفاده می‌شوند (۲). سرترالین از دسته SSRIs بوده که برای درمان افسردگی، اختلالات خلقی و اضطرابی بزرگسالان، اختلالات استرسی پس از سانحه و غیره استفاده می‌شود و مانند سایر SSRIs عمدتاً در کبد متابولیزه می‌گردد (۵-۳). عوارض جانبی سرترالین شامل ناتوانی جنسی، کاهش تمایلات جنسی، تأخیر در انزال، خونریزی‌های غیرطبیعی (نقاط قرمز در سطح پوست)، بزرگی و احساس کشیدگی پستان و یا ترشح شیر در خانم‌ها، احساس خارش در پوست و غیره می‌باشد (۹-۶) و عوارض جانبی بر سیستم تولید مثل دارد (۱۱و۱۰). SSRIs اثرات نامطلوب جنسی مانند انورگاسمی، اختلال نعوظ و کاهش میل جنسی دارند (۱۳و۱۲). SSRIs موجب کاهش اسپرماتوژنز، تحرک و تعداد اسپرم شده و وزن بیضه و میزان هورمون تستوسترون و میزان لقاح و تعداد جنین‌های زنده را کاهش می‌دهند (۱۴). میزان اشکال غیرطبیعی و آسیب به DNA اسپرم در موش‌های دریافت کننده SSRIs به صورت وابسته به دوز افزایش می‌یابد (۱۶و۱۵). همچنین سرترالین سبب آسیب به بافت بیضه و افزایش پارامترهای اکسیدانی در موش می‌گردد (۱۸و۱۷). ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی از آسیب‌های ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند و نقش کلیدی در به تاخیر انداختن پاتوژنز انواع بیماری‌های دژنراتیو مثل بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، بیماری‌های التهابی و اختلالات عصبی داشته و در حفظ سیستم ایمنی بدن مفید می‌باشد (۱۹). اثر این ویتامین در مهار نمودن اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد در بیضه و اسپرم گزارش شده است (۲۱و۲۰). ویتامین E قادر است سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بیضه و اسپرم را تقویت نماید (۲۱). از آنجایی که بیشتر داروهای ضد افسردگی از جمله داروهای گروه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب

▣ این مقاله حاصل پایان نامه فرشته مرشدی دانشجو رشته بافت شناسی و طرح تحقیقاتی به شماره ۳۰۰۲۹/۹/۲۰ دانشگاه تهران می‌باشد.
* مسئول مقاله: دکتر حسن مروتی
آدرس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه، بخش بافت شناسی. تلفن: ۶۱۱۱۷۱۱۷- ۰۲۱
E-mail: hmorovvati@ut.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

سروتونین توانسته‌اند با افزایش رادیکال‌های آزاد موجب تغییراتی در دستگاه تناسلی شوند، سرترالین نیز ممکن است بتواند موجب تغییراتی در عملکرد دستگاه تناسلی نر شود و شاید ویتامین E بتواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی از طریق مسیر گلوتاتیون پراکسیداز عمل کرده و اثرات مثبتی در کاهش آسیب‌های احتمالی ناشی از سرترالین داشته باشد. باتوجه به این نکات و با در نظر گرفتن خواص آنتی‌اکسیدانی ویتامین E در برابر استرس اکسیداتیو، تاکنون گزارشی دال بر اثرات تجویز ویتامین E بر کیفیت اسپرم و پارامترهای سرمی در موش‌های تحت درمان با سرترالین وجود ندارد. لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثرات محافظتی ویتامین E بر روی پارامترهای کیفیت اسپرم، تغییرات هورمون تستوسترون و همچنین پارامترهای اکسیدانی مانند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و میزان مالون دی آلدئید در موش‌های سوری تیمار شده در یک دوره ۴۲ روزه با سرترالین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی، مطابق دستورالعمل‌های مصوب کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران با کد اخلاق ۳۰۰۲۹/۶/۱۱ بر روی ۴۰ سر موش سفید کوچک آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد NMRI با وزن ۲۵-۲۰ گرم که از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه گردیدند، انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای ۲±۲۳ سانتی‌گراد در قفس‌های مخصوص موش با دسترسی آزاد به پلت و آب آشامیدنی نگهداری شدند.

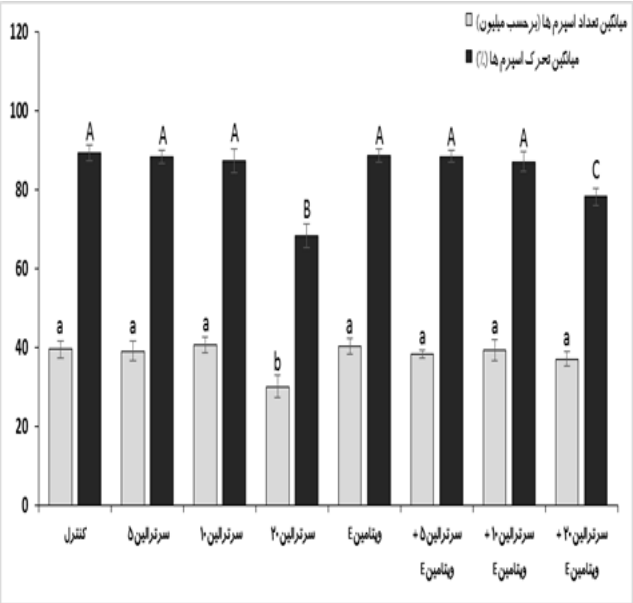
موش‌ها به طور تصادفی به ۸ گروه ۵ تایی به ترتیب زیر تقسیم شدند و به مدت ۴۲ روز متوالی داروهای سرترالین و ویتامین E را به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند: گروه اول به عنوان گروه کنترل به مقدار ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی دریافت کردند. گروه دوم تا چهارم (S5-S20) سرترالین را به ترتیب به میزان ۵ ، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۱۷). گروه پنجم (E) ویتامین E را به میزان ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند (۲۱). گروه ششم تا هشتم سرترالین را به میزان ۵ ، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به همراه ویتامین E به میزان ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند.

موش‌ها در روز چهل و سوم با مخلوط کتامین و زایلازین بیهوش شدند از قلب خون‌گیری شد و سرم جدا گردید و سپس با گاز CO_2 آسان‌کشی شدند. مقدار تستوسترون در سرم به روش الایزا و رادیوایمنومتری و با استفاده از کیت اختصاصی (Diaplus Inc. USA) اندازه گیری شد. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم (TAC) (بر اساس توان احیاء کنندگی آهن سه ظرفیتی) و پراکسیداسیون چربی‌ها Malondialehyde (MAD) سنجش شد. همچنین پس از جدا کردن قسمت اپیدیدیم و قرار دادن آن در محیط HTF اسپرم‌ها مورد بررسی قرار گرفت. از هر نمونه اسپرم ۱۰ لام برای هر رنگ آمیزی تهیه شد و میانگین تعداد اسپرم در واحد حجمی و رقت ثابت با استفاده از لام نئوبار، تعیین میزان درصد تحرک اسپرم، درصد زنده بودن اسپرم (رنگ آمیزی نگروزین ائوزین)، میزان شکستگی DNA (با روش رنگ آمیزی آکریدین اورنج)، و میزان بلوغ هسته (با روش رنگ آمیزی آنیلین بلو) بررسی شد (۲۲). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ و آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست‌های تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند و مقدار $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی تعداد اسپرم: مصرف سرترالین سبب کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد اسپرم‌ها نسبت به گروه‌های کنترل گردید ($p<۰/۰۵$). به‌طوری‌که میانگین تعداد اسپرم‌ها در گروه S20 (۳۰/۲±۲/۷۷) به صورت معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) نسبت به گروه کنترل (۳۹/۶±۲/۰۷) و سایر گروه‌ها کاهش یافته بود (نمودار ۱).

ارزیابی تحرک اسپرم: تحرک اسپرم در گروه S20 (۶۸/۳۰±۲/۹۴) به صورت معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) نسبت به گروه کنترل (۸۹/۳۷±۱/۸۷) و سایر گروه‌ها کاهش یافت، این در حالی بود که گروه S20+E (۷۸/۲۷±۲/۱۰) دارای اختلاف معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) با گروه S20 بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه تعداد و درصد تحرک اسپرم‌ها در گروه‌های مختلف آزمایشی داده ها بر اساس Mean±SD بیان شده اند. حروف لاتین غیرمشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در هر ستون می‌باشند ($p<۰/۰۵$).

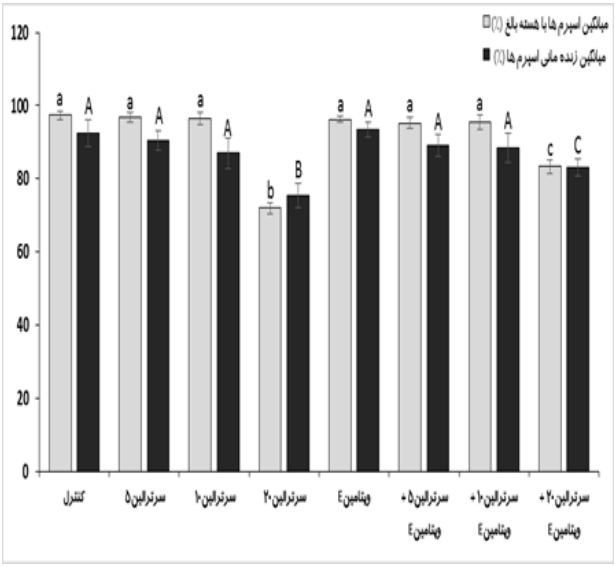
قابلیت زنده‌مانی اسپرم: میانگین درصد اسپرم زنده در گروه S20 (۷۵/۴±۳/۲۰) به صورت معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) نسبت به گروه‌های کنترل (۹۲/۶±۳/۷۱) و سایر گروه‌ها کاهش یافت. همچنین میانگین درصد اسپرم زنده در گروه S20+E (۸۳/۲±۲/۳۸) دارای اختلاف معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) با گروه S20 بود (نمودار ۲، تصویر ۱A).

ارزیابی اسپرم‌های بالغ: تعداد اسپرماتوزوئیدها در گروه S20 (۷۲/۰±۱/۵۸) به صورت معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) نسبت به گروه‌های کنترل (۹۷/۴±۱/۱۴) و سایر گروه‌ها کاهش یافت. تعداد اسپرم‌ها با هسته بالغ در گروه S20+E (۸۳/۴±۱/۸۱) نیز اختلاف معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) با گروه S20 داشت (نمودار ۲، تصویر ۱B).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

ارزیابی آسیب DNA اسپرم: درصد اسپرم‌هایی که DNA دو رشته‌ای ناپیوسته (آسیب دیده) داشتند در گروه S20 (۲/۳۸±۲۱/۸) نسبت به گروه کنترل (۱/۵۱±۵/۶) و سایر گروه‌ها به طور قابل‌توجهی افزایش یافته و با آنها دارای اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). آسیب DNA اسپرم در گروه S20+E (۱/۹۲±۱۶/۸) نسبت به گروه S20 کاهش معنی‌دار (p<۰/۰۵) داشت (نمودار ۳، شکل 1C).

بررسی میزان اسپرم‌های غیرطبیعی: در میانگین میزان اسپرم‌های غیرطبیعی در گروه‌های S10 (۱/۵۸±۱۹/۰) و S20 (۲/۰۴±۲۵/۸) نسبت به گروه کنترل (۱/۱۴±۱۰/۴) و سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری مشاهده گردید (p<۰/۰۵). همچنین گروه S20+E (۲/۲۸±۱۷/۸) نیز نسبت به گروه S20 دارای اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) بود (نمودار ۳).



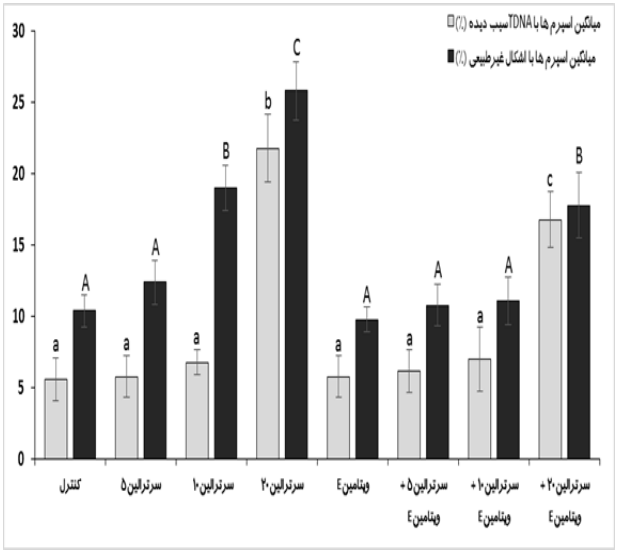
نمودار ۲. مقایسه میانگین قابلیت زنده مانی اسپرم (درصد اسپرم‌های زنده) و میانگین درصد اسپرم‌ها با هسته بالغ در گروه‌های مختلف آزمایشی

داده ها بر اساس Mean±SD بیان شده اند. حروف لاتین غیرمشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در هر ستون می‌باشند (P<۰/۰۵).

ارزیابی حاصل از سنجش هورمون‌تستوسترون: مقدار تستوسترون در گروه S20 (۰/۲۰±۱/۳۴) با گروه کنترل (۰/۳۶±۳/۲۰) و سایر گروه‌ها دارای کاهش معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). سطح تستوسترون در گروه‌های S20+E (۰/۲۵±۱/۸۶) نیز نسبت به گروه S20 اختلاف معنی‌دار (P<۰/۰۵) داشت (جدول ۱).

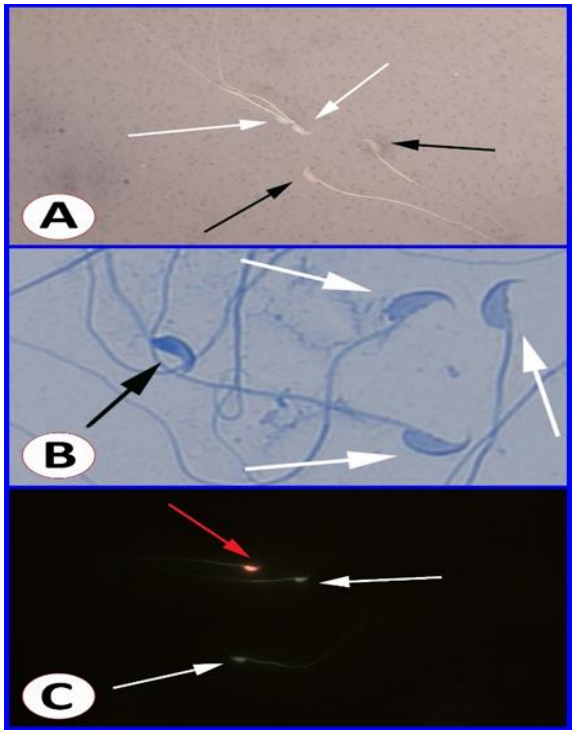
سنجش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در گروه S20 (۰/۰۴±۰/۵۳) با گروه کنترل (۰/۰۴±۰/۹۰) و سایر گروه‌ها کاهش معنی‌دار داشت (p<۰/۰۵) و در گروه S20+E (۰/۰۵±۰/۷۱) در مقایسه با گروه S20 اختلاف معنی‌داری (p<۰/۰۵) داشت (جدول ۱).

سنجش میزان مالون دی‌آلدئید MDA: سرترالین در گروه S20 (۰/۴۶±۵/۹۹) باعث افزایش معنی‌داری در میزان مالون دی‌آلدئید با گروه‌های کنترل (۰/۲۹±۱/۸۲) و سایر گروه‌ها شد (p<۰/۰۵). همچنین اختلاف آن در گروه S20+E (۰/۳۲±۴/۱۳) در مقایسه گروه S20 معنی‌دار (p<۰/۰۵) بود (جدول ۱).



نمودار ۳. مقایسه میانگین درصد اسپرم ها با DNA آسیب دیده و میانگین درصد اسپرم‌ها با اشکال غیرطبیعی در گروه‌های مختلف آزمایشی

داده ها بر اساس Mean±SD بیان شده اند. حروف لاتین غیرمشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در هر ستون می‌باشند (P<۰/۰۵).



شکل ۱. (A): نمای ریزبینی اسپرم در رنگ آمیزی ائوزین–نگروزین، اسپرم‌های زنده با سر رنگ نگرفته (فلش‌های سفید رنگ) و اسپرم‌های مرده با سری رنگ شده (فلش‌های سیاه رنگ) قابل رویت می‌باشد. (B): نمای ریزبینی اسپرم در رنگ‌آمیزی آنلین‌بلو، اسپرم‌های با هسته بالغ با سری به رنگ آبی کم رنگ (فلش‌های سفید رنگ) و اسپرم با هسته نابالغ با سری به رنگ آبی پررنگ (فلش سیاه رنگ). (C): نمای ریزبینی اسپرم در رنگ آمیزی آکریدین اورنج، اسپرم‌های با DNA سالم با سر سبز رنگ (فلش‌های سفید رنگ) و اسپرم با آسیب DNA با سر قرمز رنگ (فلش قرمز رنگ).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

جدول ۱. نتایج میانگین آزمایشات بیوشیمیایی تستوسترون، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم و مالون دی آلدئید در گروه‌های مختلف آزمایشی

متغیر / گروه	تستوسترون (ng/ml) Mean±SD	TAC(nmol/mg) Mean±SD	MDA(nmol/mg) Mean±SD
کنترل	۳/۲۰±۰/۳۶[a]	[a]۰/۹۰۶±۰/۰۴۱	۱/۸۲±۰/۲۹[a]
سرترالین ۵ ml	۳/۲۰±۰/۲۶[a]	[a]۰/۸۴۶±۰/۰۸۵	[a]۲/۰۷±۰/۳۳
سرترالین ۱۰ ml	۲/۹۰±۰/۲۶[a]	[a]۰/۸۳۰±۰/۰۷۰	[a]۱/۹۲±۰/۴۱
سرترالین ۲۰ ml	۱/۳۴±۰/۲۰[b]	[b]۰/۵۳۶±۰/۰۴۱	[b]۵/۹۹±۰/۴۶
ویتامین E	۳/۳۳±۰/۴۰[a]	[a]۰/۹۰۳±۰/۰۵۵	[a]۱/۷۰±۰/۲۵
سرترالین ۵ ml +ویتامین E	۳/۰۳±۰/۱۵[a]	[a]۰/۸۸۶±۰/۰۴۱	[a]۱/۹۳±۰/۳۱
سرترالین ۱۰ ml +ویتامین E	۲/۹۶±۰/۲۵[a]	[a]۰/۸۶۳±۰/۰۴۰	[a]۱/۹۵±۰/۲۸
سرترالین ۲۰ml+ویتامین E	۱/۸۶±۰/۲۵[c]	[c]۰/۷۱۰±۰/۰۵۵	[c]۴/۱۳±۰/۳۲

ng/ml: نانوگرم بر میلی‌لیتر. nmol/mg: نانو مول بر میلی‌گرم. حروف لاتین غیرمشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در هر ستون می‌باشند (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ویتامین E موجب بهبود پارامترهای کیفیت اسپرم، میزان تستوسترون و پارامترهای اکسیدانی ناشی از سرترالین شد. سرترالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم سبب آسیب به پارامترهای اشاره شده، گردید که دریافت ویتامین E سبب بهبود این پارامترها شد که نتیجه این مطالعه با مطالعات پیشین مطابقت دارد (۲۱و ۱۷). ناباروری از نگرانی‌های در حال افزایش می‌باشد (۲۲). سروتونین نقش مهمی در فرایند اسپرماتوژنز دارد و سروتونین بیش از حد منجر به اختلال در عملکرد اسپرم شده و اثرات منفی افزایش سطوح سروتونین سرم و ادرار بر پارامترهای اسپرم گزارش شده است (۸).

سرترالین به واسطه ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه اندوکرین و کاهش میزان هورمون تستوسترون تغییرات ساختاری قابل توجه‌ای را در دستگاه تولیدمثلی نر باعث می‌گردد (۲۳)،که این امر با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. کاهش مشهود در پارامترهای کیفیت اسپرم متعاقب تجویز سرترالین می‌تواند با توجه به نقشی که سرترالین در شکل‌گیری استرس اکسیداتیو در بافت بیضه و نیز تضعیف دفاع آنتی‌اکسیدانی (۲۴و۱۷) دارد و نیز حساسیت بالایی که اسپرم‌ها و سلول‌های زایای داخل لوله‌های اسپرم‌ساز به آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو به دلیل ساختار منحصربه‌فرد غشای سلولی‌شان دارند، توجیه گردد (۲۵). به طوری که به وضوح مشخص شده است که دریافت سرترالین باعث آسیب به غشای میتوکندریایی می‌شود، که منجر به بیش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) شده و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد (۲۴و۱۷).

شواهد حاکی از آن است که استرس اکسیداتیو می‌تواند اختلالات اسپرمی را از طریق مکانیسم‌های مختلفی از قبیل پراکسیدلسیون لیپیدی غشای پلاسمایی اسپرم، اختلال در تحرک و مورفولوژی اسپرم و القای شکستگی در DNA اسپرم ایجاد نماید (۲۶). همچنین، مطالعات نشان می‌دهد که آسیب DNA اسپرم ناشی از استرس اکسیداتیو، باعث افزایش روند آپوپتوز سلول‌های جنسی نابالغ می‌شود که منجر به کاهش غلظت اسپرم می‌گردد (۲۷و۲۶). در همین راستا، مطالعه ما نیز نشان داد که استفاده از سرترالین در گروه S20 باعث افزایش آسیب DNA اسپرم توسط مکانیسم‌های دخیل در استرس اکسیداتیو می‌شود. در مطالعه دیگری اثبات گردیده که دریافت سرترالین باعث افزایش اسپرم‌های غیرطبیعی می‌شود (۲۸و۱۶) که با نتایج حاصل از گروه‌های S10 و S20 همخوانی دارد ولی با گروه S5 همخوانی ندارد. طی آزمایشات آنالیز اسپرم در ۳۲۰ نفر از مردان ۵۰-۱۸ ساله نشان داده شده که SSRIs پارامترهای اسپرمی را تحت تاثیر قرار داده و باعث کاهش زنده مانی و تحرک اسپرم می‌شوند (۲۸) که با نتایج این تحقیق در مورد کاهش میزان زنده‌مانی و تحرک اسپرم در گروه S20 هم‌سو می‌باشد. در مطالعه حاضر، سرترالین به میزان ۲۰ میلی‌گرم میانگین تعداد اسپرم را کاهش داد که با نتایج مطالعات پیشین در این مورد در موش‌های صحرایی کاملا مطابقت دارد (۱۷). در یک کارآزمایی بالینی که در بیماران مبتلا به انزال زودرس اولیه انجام گردید، ثابت شد که سرترالین اثرات منفی بر روی تعداد و بلوغ اسپرم دارد (۱۸)، که این تحقیق با نتایج حاصل از مطالعه کنونی در گروه S20 هم راستا می‌باشد (۲۶).

ویتامین E از جمله آنتی‌اکسیدان‌های قوی است که نقش محافظتی این ویتامین در کیفیت و کمیت اسپرم، لقاح و میزان باروری در انسان‌ها ثابت شده است (۲۰و۱۹). در این مطالعه ویتامین E توانست افزایش معنی‌داری در تعداد، تحرک، زنده‌مانی و بلوغ اسپرم و کاهش معنی‌داری در درصد آسیب DNA اسپرم و اسپرم‌های غیرطبیعی ایجاد نماید، که این یافته‌ها با مطالعات قبلی که نشان می‌دهد ویتامین E موجب کاهش آسیب به اسپرم و سلول‌های سری اسپرماتوژنیک در مقابل داروهای SSRIs و سایر مواد اکسیدانی می‌شود، حمایت می‌گردند (۲۹). سرترالین باعث کاهش میزان تستوسترون می‌شود (۱۸و۱۷). تستوسترون به عنوان مهم‌ترین هورمون آندروژن، در تکامل و تکثیر سلول‌های زایا و تمایز اسپرماتیدهای گرد به اسپرماتیدهای کشیده نقش اساسی ایفا می‌کند و همچنین با اثر بر سلول‌های لیدیگ عملکرد جنسی را حمایت می‌کند (۲۲). مکانیسم عمل سرترالین همچنین ممکن است به دلیل اثر آن روی سلول‌های لیدیگ باشد که منجر به کاهش سطح تستوسترون می‌شود (۳۰).

تزریق داخل صفاقی سرترالین به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن باعث ایجاد بازخورد منفی در مغز و محور هیپوتاموس- هیپوفیز- گنادی موش صحرایی شده و فعالیت آنزیم‌های تولید کننده استروئید در بافت بیضه را مهار کرده و اینگونه منجر به کاهش میزان تستوسترون در خون می‌گردد (۳۰و۱۷)،که با یافته‌های حاصل از این مطالعه که کاهش معنی‌دار سطح سرمی تستوسترون در گروه‌های دریافت کننده سرترالین را نشان می‌دهد، کاملاً مطابقت دارد. کاهش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و افزایش میزان مالون دی آلدئید در موش‌های دریافت کننده سرترالین گزارش شد (۳۳-۳۱)، که با نتایج حاصل از گروه S20 در این مطالعه هم‌سو می‌باشد. همچنین دریافت سرترالین به میزان ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز باعث افزایش میزان

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

مالون دی آلدئید در موش صحرایی شده بود که با نتایج حاصل از گروه S20 مطابقت داشت (۱۷). از سوی دیگر، ویتامین E سبب کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدئید و افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده سرترالین شد. در تایید صحت نتایج اشاره شده، مطالعات انجام شده نیز نشان داد که ویتامین E سبب بهبود پارامترهای اکسیدانی اشاره شده در آسیب‌های ناشی از داروهای SSRIs و سایر مواد اکسیدانی در موش صحرایی می‌گردد (۳۵و۳۴). مطالعه حاضر نشان داد که سرترالین کیفیت اسپرم و میزان تستوسترون را احتمالاً از طریق استرس اکسیداتیو مختل می‌کند. از سوی دیگر ویتامین E به موجب قابلیت‌های آنتی‌اکسیدانی عوارض ناشی از سرترالین مانند اختلالات مربوط به پارامترهای کیفیت اسپرم، میزان تستوسترون و پارامترهای اکسیدانی در دستگاه تولید مثل موش نر را کاهش می‌دهد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه تهران به دلیل حمایت از تحقیق، تشکر و قدردانی می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

Evaluation of Sperm Quality and Serum Parameters in Sertraline-Exposed Mice and Protective Role of Vitamin E

F. Morshedi (MSc)[1], H. Morovvati (PhD)*[1], J. Sadeghinezhad (PhD)[2], M. Taheri (PhD)[3], H. Anbara (MSc)[1]

1.Department of Histology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran
2.Department of Anatomy & Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran
3.Central Laboratory, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 1-8
Received: Feb 16th 2019, Revised: Jun 3rd 2019, Accepted: Jun 23rd 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Sertraline is one of the antidepressants whose effects on the reproductive system has faced controversial reports. This study was performed to evaluate the efficacy of vitamin E against sertraline-induced injuries on serum and sperm parameters.

METHODS: In this experimental study, 40 adult male mice were divided into eight groups of 5. Four groups of mice received vitamin E at 100 international units per kg body weight via gavage for 42 days. In three of the above groups, sertraline was administered orally at 5, 10 and 20 mg/kg body weight four hours after receiving vitamin E. One group was considered as the control group. Twenty-four hours after the final treatment, blood samples were collected from the heart and sperm quality parameters including count, motility, viability, chromatin density, abnormal forms, and sperm DNA damage were measured.

FINDINGS: Sertraline significantly increased abnormal sperm (25.8±2.04) and significantly decreased the count (30.2±2.77), motility (68.30±2.94), viability (75.4±3.20) and maturation (84.0±1.58) of sperm compared to control group (10.4±1.14, 39.6±2.07, 89.37±1.87, 92.6±3.71, and 97.4±1.14, respectively) (P<0.05). Vitamin E administration significantly improved abnormal sperm (17.8±2.28), count (37.2±1.92), motility (78.27±2.10), viability (83.2±2.38) and maturation (83.4±1.81) of sperm (p<0.05).

CONCLUSION: The results of this study showed that vitamin E decreases the reproductive toxicity of sertraline in mice by improving serum and sperm parameters.

KEY WORDS: *Vitamin E, Sertraline, Sperm, Testosterone, Mice.*

Please cite this article as follows:

Morshedi F, Morovvati H, Sadeghinezhad J, Taheri M, Anbara H. Evaluation of Sperm Quality and Serum Parameters in Sertraline-Exposed Mice and Protective Role of Vitamin E. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 1-8.

***Corresonding Author:. H. Morovvati (PhD)**
Address: Department of Histology, Faculty of Veterinary Medicin, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran
Tel: +98 21 61117117
E-mail: hmorovvati@ut.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

References

1. Trivedi MH, Lin EH, Katon WJ. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. CNS Spectr. 2007;12(8 Suppl 13):1-27.

2. Pirraglia PA, Stafford RS, Singer DE. Trends in Prescribing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Newer Antidepressant Agents in Adult Primary Care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5(4):153-7.

3. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. J Affect Disord. 2000;59(Suppl 1):S39-56.

4. Zayed MA, Hawash MF, Fahmey MA, El-Habeeb AA. Structure investigation of sertraline drug and its iodine product using mass spectrometry, thermal analyses and MO-calculations. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2007;68(3):970-8.

5. Cascade E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(2):16-8.

6. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001;3(1):22-7.

7. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?. Curr Pharm Des. 2004;10(20):2463-75.

8. Riggin L, Koren G. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on sperm and male fertility. Can Fam Physician. 2015;61(6):529-30.

9. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. Pharmacopsychiatry. 2005;38(2):69-77.

10. Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 1995;9(Suppl 4):33-40.

11. Montgomery SA. Efficacy in long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry. 1996;57(Suppl 2):24-30.

12. Attia SM, Bakheet SA. Citalopram at the recommended human doses after long-term treatment is genotoxic for male germ cell. Food Chem Toxicol. 2013;53:281-5.

13. Csoka AB, Shipko S. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation. Psychother Psychosom. 2006;75(3):187-8.

14. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28(3):321-5.

15. Alzahrani HA. Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated in vivo. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(15):2154-61.

16. Jahromy MH, Moghadam AA. Effects of Sertraline on Sperm Motility, Number and Viability and Its Relation to Blood Levels of Testosterone, FSH and LH in Adult Male Mice. Advances in Sexual Medicine. 2014;4(2):17-24.

17. Atli O, Baysal M, Aydogan-Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Karaduman B, et al. Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. Asian J Androl. 2017;19(6):672-9.

18. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sepehrmanesh Z. Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation. Urology. 2014;83(4):800-4.

19. Bramley PM, Elmadfa I, Kafatos A, Kelly FJ, Manios Y, Roxborough HE, et al. Vitamin E. J Sci Food Agric. 2000;80(7):913-38.

20. Chandra AK, Chatterjee A, Ghosh R, Sarkar M. Vitamin E-supplementation protect chromium (VI)-induced spermatogenic and steroidogenic disorders in testicular tissues of rats. Food Chem Toxicol. 2010;48(3):972-9.

21. Zarei L, Sadrkhanlou R, Shahrooz R, Malekinejad H, Eilkhanizadeh B, Ahmadi A. Protective effects of vitamin E and Cornus mas fruit extract on methotrexate-induced cytotoxicity in sperms of adult mice. Vet Res Forum. 2014;5(1):21-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]

22. Sheibani MT, Anbara H, Morovvati H, Razi M, SalarAmoli J. Effect of Long Term-Administration of Aspartame on Sperm Quality, Testosterone and Oxidant Parameters in Mice. SJIMU. 2019;27(3):150-61. [In Persian]
23. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile and hypothalamic-pituitary-testis axis in selective serotonin reuptake inhibitor-induced male sexual dysfunction. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(4):418-23.
24. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, Markoc F, Parlaktas BS, Sogut E. The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. Int Braz J Urol. 2014;40(1):100-8.
25. Kasahara E, Sato EF, Miyoshi M, Konaka R, Hiramoto K, Sasaki J, et al. Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di(2-ethylhexyl)phthalate. Biochem J. 2002;365(Pt 3):849-56.
26. Anbara H, Shahrooz R, Razi M, Malekinejad H, Najafi G. The effect of vitamin C on mice hemolytic anemia induced by phenylhydrazine: an animal model study using histological changes in testis, pre-implantation embryo development, and biochemical changes. Iran J Basic Med Sci. 2018; 21(7): 668-77.
27. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. J Urol. 2008;180(5):2124-8.
28. Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. Reprod Sci. 2011;18(4):391-7.
29. Jalili T, Khaki A, Ghanbari Z, Imani AM, Hatefi F. A study of the therapeutic effects of vitamin E on testicular tissue damage caused by fluoxetine. Crescent J Med & Biol Sci. 2014;1(2):37-41.
30. Hedger MP, Khatab S, Gonzales G, de Kretser DM. Acute and short-term actions of serotonin administration on the pituitary-testicular axis in the adult rat. Reprod Fertil Dev. 1995;7(5):1101-9.
31. Chen S, Xuan J, Couch L, Iyer A, Wu Y, Li QZ, et al. Sertraline induces endoplasmic reticulum stress in hepatic cells. Toxicology. 2014;322:78-88.
32. Abdel-Salam OM, Youness ER, Khadrawy YA, Sleem AA. Brain and liver oxidative stress after sertraline and haloperidol treatment in mice. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2013;24(2):115-23.
33. Azimzadeh K, Jafarpour H, Adldoost S. Sertraline alters level of adenosine deaminase activity, oxidative stress markers and cardiac biomarkers (homocysteine cardiac troponin I) in rats. Pharm Biomed Res. 2017;3(3):17-22.
34. Pascoe GA, Fariss MW, Olafsdottir K, Reed DJ. A role of vitamin E in protection against cell injury. Maintenance of intracellular glutathione precursors and biosynthesis. Eur J Biochem. 1987;166(1):241-7.
35. Rezaie Agdam H, Razi M, Amniattalab A, Malekinejad H, Molavi M. Co-Administration of Vitamin E and Testosterone Attenuates The Atrazine-Induced Toxic Effects on Sperm Quality and Testes in Rats. Cell J. 2017;19(2):292-305.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.1.3]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.1]