مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۳، پاییز ۸۹، صفحات ۱۴۳ تا ۱۴۷

Original Article

تأثیر داروی داکسپین بر فیزیولوژی تولیدمثل در موش صحرایی نر بالغ

مهرداد شریعتی[۱]، مختار مختاری[۲]، فاطمه امیری[۳]، محمدرضا کاظمی[۴]

[۱] استادیار، دکترای جنین شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۲] دانشیار، دکترای فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۳] کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۴] مربی، دانشجوی دکترای آمار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

چکیده

سابقه و هدف: *داروی داکسپین یک مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است. با توجه به اهمیت این دارو در درمان بیماری‌های عصبی، اثرات جانبی آن بر محورهای آندوکرینی اهمیت فراوانی دارد. در این تحقیق اثر داروی داکسپین هیدروکلراید بر محور هیپوفیز- گناد و روند اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *این تحقیق به صورت تجربی بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در قالب پنج گروه ۸ تایی انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی بر روی آن صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه ۲ سی سی آب مقطر به عنوان حلال دارو دریافت کرد. گروه‌های تجربی مقادیر ۳۵، ۷۰ و ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی داکسپین به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی دریافت کردند. از تمام گروه‌ها، در روز بیست و دوم خون‌گیری به عمل آمد و غلظت سرمی هورمون LH، FSH و تستوسترون به روش رادیو ایمونواسی اندازه‌گیری شد. تغییرات بافتی بیضه بین گروه‌های تجربی و کنترل نیز بررسی شد. از آزمون‌های ANOVA و دانکن برای تحلیل آماری استفاده شد.*

یافته‌ها: *مصرف داکسپین به مقدار ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش میزان تستوسترون و افزایش غلظت FSH و LH شد ($P<۰/۰۵$). بررسی‌های بافتی بیضه‌ها حاکی از کاهش مشخصی در زنجیره سلولی اسپرم‌ساز در دوز ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود.*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد مصرف داکسپین با غلظت ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به طور معنی‌داری باعث کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون، تضعیف روند تولید سلول‌های اسپرماتوژنیک و افزایش غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH می گردد. بنابراین احتمالاً مصرف این دارو با دوز و مدت زمان زیاد باعث کاهش عملکرد فعالیت تولیدمثلی خواهد شد.*

واژگان کلیدی: *داکسپین، تولید مثل، موش صحرائی.*

مقدمه

تاکنون مکانیسم مشخصی برای علت افسردگی عنوان نشده است. بیشتر پژوهشگران معتقدند که این بیماری به دنبال تغییر در میزان برخی از نوروترانسمیترهای اصلی درمغز ایجاد می‌شود که مهم‌ترین آنها دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین است. بنابراین داروهایی که باعث متعادل نمودن سطح این نوروترانسمیترها می‌شوند، دردرمان افسردگی مؤثر هستند (۱). داکسپین (Doxepin) مهار کننده بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین است و در گروه داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای قرار دارد. این دارو از طریق مهار فعالیت پمپ‌های بازجذب‌کننده آمین (نوراپی‌نفرین یا سروتونین) درنورون‌های پیش‌سیناپسی مغز باعث افزایش سروتونین و نوراپی‌نفرین

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دکتر مهرداد شریعتی
(**email**: mehrdadshariati@hotmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۱۰

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-02]

مـی‌شـود (۲، ۳). داکسـپین در درمـان افسـردگی شـدید و اختلالاتی نظیر اضطراب و بی‌خـوابی طـولانی مـدت اسـتفاده می‌شود. این دارو هم‌چنـین در درمـان خـارش پوسـتی و درد مزمن نیز مفید است. از عوارض جانبی دارو می‌توان به اثـر آن برروی فعالیت دستگاه ادراری تناسـلی اشـاره کـرد کـه اغلـب باعث احتباس ادرار، ضعف جنسی، غیرطبیعـی شـدن انـزال و بزرگ شدن پسـتان مـی‌شـود (۳). مصـرف روزانـه ۱۰ تـا ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داکسپین سبب درمان اختلالات خـواب می‌شود (۴). این دارو از سد خونی– مغزی عبور می‌کنـد و بـه علـت خاصـیت آنتاگونیسـتی گیرنـده H_1 بـه عنـوان یـک آنتـی‌هیسـتامین بـرای بیمـاران آلرژیکـی مفیـد اسـت (۵). همچنـین بـرای کـاهش درد مخـاطی در بیمـاران سـرطانی استفاده می‌شود (۶). ایـن دارو بـا مهـار گیرنـده‌هـای H_1 و H_2 می‌تواند باعث کاهش اریتما و بهبود خارش پوسـتی شـود (۷). داکسپین به عنوان آنتاگونیست گیرنده H_1 درسطح آمیگدال و هیپوکامپ، می‌توانـد بـه منظـور درمـان بـی‌اشـتهایی عصـبی استفاده شود (۸). در بیمـاری اسـکیزوفرنی، فعالیـت سیسـتم هیستامینرژیک مرکزی افـزایش مـی‌یابـد، بنـابراین داکسـپین بعنوان آنتاگونیست گیرنده H_1 می‌تواند فعالیت این سیسـتم را بـه حالـت طبیعـی برگردانـد (۹). مطالعـات نشـان داده کـه داروهای ضدافسردگی بر عملکرد جنسی تأثیر زیان‌آوری دارند و باعث اخـتلال در نعـوظ مـی‌شـوند. احتمـالا داکسـپین نیـز می‌تواند باعث اخـتلال در انـزال و ضـعف جنسـی شـود (۱۰). مطالعه‌ای نشـان داده کـه ایمـی‌پـرامین داروی دیگـری از ایـن خانواده، در محیط آزمایشگاه تحرک اسپرم را مهار و مدت زمـان زنـده مانـدن اسـپرم را کـاهش مـی‌دهـد (۱۱). داروهـای ضدافسردگی به علت آسیب رسـاندن بـه DNA اسـپرم یکـی از علت‌های عقیمـی درمـردان هسـتند (۱۲). بـا افـزایش فراوانـی افسردگی درمیان جوامع، استفاده ازداروهای ضدافسردگی ماننـد داکسپین بسیار متداول گشـته اسـت. در تحقیـق حاضـر، تـأثیر داکسپین بر محور هورمونی هیپوفیز– گناد و بافت بیضه بررسی شد تا از نتایج به دست آمده بتوان در خصوص تنظـیم، توسـعه یا محدودیت مصرف آن راه‌کارهای مناسبی را ارائه نمود.

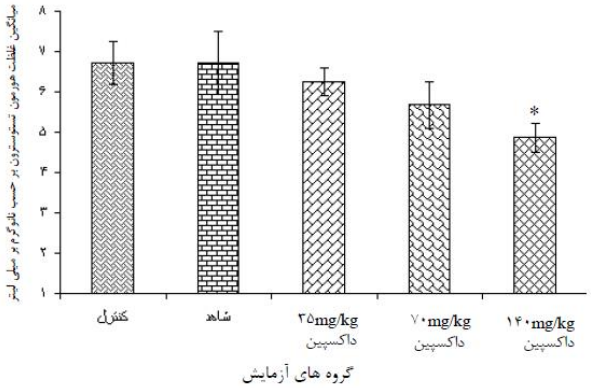
مواد و روشها

این مطالعه تجربی درمحـیط آزمایشـگاه انجـام شـد و از ۴۰ سـر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار درمحدوده وزنـی ۱۸۰ تـا ۲۲۰ گرم استفاده گردید. کلیه حیوانات در شرایط نـوری اسـتاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و به آب و غذا بـه مقدار کافی دسترسی داشتند. حیوانات به صـورت تصـادفی بـه ۵ گروه ۸ تایی درقالب گروه‌هـای کنتـرل، شـاهد و تجربـی تقسـیم شدند. بـر روی حیوانـات گـروه کنتـرل هـیچ تیمـار دارویـی یـا غیردارویی صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حـلال دارو یعنی ۲ سی‌سی آب مقطر به صورت خوراکی دریافـت کردنـد. بـه گروه های تجربی روزانه یک وعده داروی داکسپین بـا مقـادیر ۳۵، ۷۰ و ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بـه مـدت ۲۱ روز خورانـده شـد. بعد از گذشت بیست و یک روز، حیوانات را پـس ازتـوزین، بـا اتـر بیهوش کرده واز قلب آنها خون‌گیری به عمـل آمـد. از هـر مـوش حدود ۴-۳ میلی‌لیتر خون درلوله‌های آزمایش اسـتریل شـده کـه فاقد ماده ضدانعقاد بود، جمع‌آوری شد. نمونه‌هـای خـونی جمـع-آوری شده به مـدت ۱۵ دقیقـه بـا سـرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقـه سانتریفیوژ گردید تا سرم ازلخته جـدا شـود. سـپس نمونـه‌هـا در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گـراد بـرای انـدازه‌گیـری غلظـت سـرمی هورمون‌های LH، FSH وتستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیـری هورمونی با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) انجـام گرفـت. کیت‌های هورمونی مورد استفاده شامل محلول‌های اسـتاندارد یـد رادیواکتیو، آنتی‌بادی و بافر شستشو بـود کـه از شـرکت کاوشـیار وابسته به سازمان انرژی اتمی خریـداری شـد. پـس از بـاز کـردن شکم حیوانات، هردو بیضه ازتمام گروه‌هـا خـارج شـدند و پـس از تهیه مقاطع بـافتی ورنـگ‌آمیـزی بـا رنـگ‌هـای هماتوکسـیلین– ائوزین، به کمک لام مـدرج مخصـوص انـدازه‌گیـری (گراتیکـول)، تغییـرات تـراکم اسـپرم درلولـه‌هـای منـی‌سـاز، تغییـرات تعـداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز بین گـروه‌هـای تجربـی و کنتـرل در مطالعـات بـافتی تعیـین گردیـد. میـانگین و انحراف معیار به صورت میانگین ± خطای معیار بیـان گردیـد. بـه منظور تحلیل آمـاری نتـایج بـین گـروه‌هـای تجربـی و کنتـرل از آزمون ANOVA و دانکن استفاده گردید. $p<۰/۰۵$ مـرز اسـتنتاج آماری برای بررسی اخـتلاف معنـی‌دار میـانگین بـین گـروه‌هـای تجربی وکنترل بود.

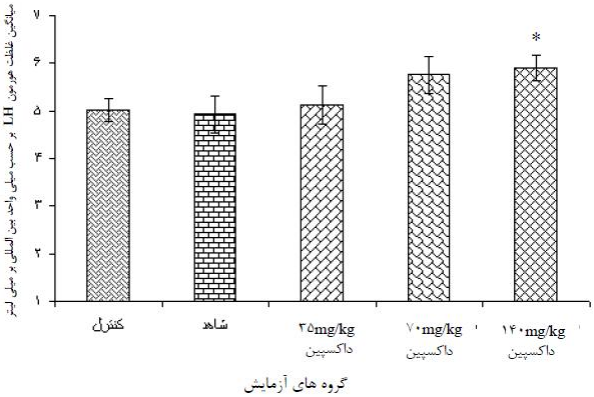
یافته‌ها

نتـایج بـه دسـت آمـده نشـان داد غلظـت سـرمی هورمـون تستوسترون در پایان روز ۲۱، دارای کاهش معنی‌داری درگروه دریافت کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل شد (نمودار ۱). غلظت سـرمی هورمـون LH و FSH درپایان روز بیسـت ویکـم، افـزایش معنـی‌داری درگـروه دریافت کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل را نشان داد (نمودار ۲ و ۳).

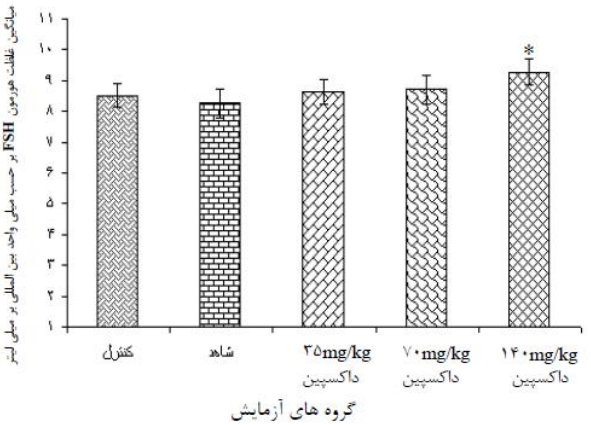
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-02]



نمودار ۱- میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در پایان روز ۲۱. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند. $^{*}p<0/05$ (n=۸).



نمودار ۲- میانگین غلظت سرمی هورمون LH در پایان روز ۲۱. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند. $^{*}p<0/05$ (n=۸).



نمودار ۳- میانگین غلظت سرمی هورمون FSH درگروههای مختلف در پایان روز۲۱. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند. $^{*}p<0/05$ (n=۸).

با کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده دارو به میزان ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش نسبی تراکم اسپرم در لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه مشاهده گردید (جدول ۱). تعداد سلول‌های سرتولی و لایدیگ درگروه های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از دوره زمانی ۲۱ روزه، تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۲).

جدول ۱- میانگین (± انحراف معیار) تعداد سلول‌های دودمان اسپرم در یک لوله سمینفر بعد از تجویز خوراکی داروی داکسپین.

گروه‌ها	میزان دارو (mg/kg)	تعداد اسپرماتوگونی	تعداد اسپرماتوسیت	تعداد اسپرماتید
کنترل	-	۴۷±۲/۲	۸۲±۱/۶	۱۵۱±۳/۴
شاهد	-	۴۸±۱/۹	۸۳±۵/۶	۱۵۰±۱/۸
تجربی ۱	۳۵	۴۴±۳/۷	۸۱±۲/۶	۱۴۶±۲/۷
تجربی ۲	۷۰	۴/۱±۱/۵	۷۹±۳/۱	۱۳۳±۲/۵
تجربی ۳	۱۴۰	۳/۹±۲/۱	۶۹±۲/۹	۱۲۹±۴/۲

جدول ۲- میانگین (± انحراف معیار) تعداد سلول‌های لایدیگ و سرتولی در یک لوله سمینفر بعد از تجویز خوراکی داروی داکسپین.

گروه‌ها	میزان دارو (mg/kg)	تعداد سلولهای سرتولی	تعداد سلولهای لایدیگ
کنترل	-	۲۳/۵ ± ۰/۶	۷۲ ± ۱/۸
شاهد	-	۲۲/۷ ± ۰/۱	۷۰ ± ۰/۹
تجربی ۱	۳۵	۲۳/۱ ± ۰/۴	۷۳ ± ۱/۱
تجربی ۲	۷۰	۲۲ ± ۰/۴	۷۲/۶± ۱/۲
تجربی ۳	۱۴۰	۲۱/۵ ± ۰/۵	۷۲/۱ ± ۰/۷

بحث

با توجه به کاهش میزان هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو، چنین به نظر می‌رسد که داکسپین با مهار بازجذب سروتونین باعث افزایش سطح این نوروترانسمیتر می‌شود و افزایش سروتونین باعث مهار فعالیت آنزیم‌های مداخله کننده درمسیر تولید استروییدهای بافت بیضه می‌شود وکاهش تستوسترون را به دنبال خواهد داشت (۱۳، ۱۴). داکسپین ملاتونین را افزایش می‌دهد (۱۵) و ملاتونین با کاهش تولید پروتئین STAR باعث مهار تبدیل کلسترول به پرگننولون و ایجاد اختلال درعملکرد آنزیم‌های مسیر تولید استروئیدها می‌شود. تحقیقات نشان داده داکسپین با کاهش هیستامین باعث کاهش ACTH می‌شود (۱۶). بنابراین با کاهشACTH، فعالیت سلول‌های بخش قشری غدد فوق کلیوی برای ساخت استروئیدها کاهش می‌یابد و مهم‌ترین مرحله تحریک ACTH برای تنظیم ترشح بخش قشری غدد فوق‌کلیوی یعنی فعال شدن آنزیم پروتئین کینار A به منظور

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-02]

تبدیل کلسترول به پرگننولون تضعیف می‌گردد. با توجه به کاهش تستوسترون از طریق روند فیدبک منفی، ترشح GnRH از هیپوتالاموس و متعاقب آن ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی افزایش می‌یابد (۱۷). مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد که تحریک این مسیر توسط فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF)، عملکرد سلول‌های لیدیگ را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸). تستوسترون عامل مهارکننده فعالیت آنزیم مونوآمینواکسیداز می‌باشد که در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد و کاهش این آنزیم، میزان دوپامین را افزایش می‌دهد (۱۹). بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون، این اثر مهاری بر روی فعالیت این آنزیم کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید هورمون‌های گنادوتروپ می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش گنادوتروپین‌ها می‌گردد (۲۰). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر هم، افزایش میزان هورمون LH و FSH و کاهش تستوسترون را در گروه تجربی دریافت کننده مقدار ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو را در پایان روز ۲۱ نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش، تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز گروه تجربی دریافت کننده ۱۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هورمون تستوسترون به طور مستقیم بر سلول‌های سرتولی تأثیر می‌گذارد. سلول سرتولی با ترشح مایع لوله‌ای (Tubular Fluid) به تغذیه سلول‌های جنسی در حال تقسیم کمک می‌کند. همچنین پروتئین‌های متعددی مانند فاکتور رشد و ترانسفرین را ترشح می‌نماید که هرکدام از این پروتئین‌ها در تقسیم سلول‌های جنسی و در نهایت در تولید اسپرم نقش ویژه‌ای دارند. هورمون تستوسترون نقش دیگری هم دارد و آن اثر مستقیم بر سلول‌های جنسی در حال تقسیم است (۲۱). با توجه به نقش هورمون تستوسترون در روند اسپرماتوژنز، واضح است که در صورت کاهش ترشح این هورمون، تراکم اسپرم‌ها کاهش یابد، هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

در مجموع می‌توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی داکسپین، کاهش روند استروئیدسازی در بافت بیضه می‌باشد. داکسپین با مقادیر بالا باعث کاهش غلظت سرمی تستوسترون و احتمالا اختلال در فعالیت تولیدمثلی می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون‌های جنسی با احتیاط صورت گیرد. همچنین مصرف هم‌زمان داکسپین با داروهای فعال کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن دراین بیماران پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان و خالصانه مسوولان و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز و تمامی کسانی که به نحوی در انجام این تحقیق ما رایاری کردند، سپاسگزاری می‌شود.

REFERENCES

1. Motter J, Michael W, Monnet M, Davy M. Managing antidepression overdoses. Emerg Med 2004; 76: 113- 39.
2. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. USA: Mc Graw – Hill; 2007. p.1211-18.
3. Doxepin. Available from: http:/en.wikipedia.org/wiki/Doxepin.
4. Roth T, Rogowski R, Hull S, Schwarts H, Koshorek G, Corser B, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. Sleep 2007; 11: 1555-61.
5. Tashiro M, Yanai K. Molecular imaging of histamine receptors in the human brain. Brain Nerve 2007; 59: 221-31.
6. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. Spec Care Dentist 2008; 28: 73-77.
7. Robert H, Demling MD, Leslie D. Doxepin decreases itching and erythema in the chronically puritic burn. Scar 2003; 13: 195-200.
8. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K. Increased brain histamine receptor, binding in patients with anorexia nervosa. Biol Psychiatr 2008; 22: 176-81.
9. Iwabuchi K , Ito C, Tashiro M , Kato M. Histamine H_1 receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography. Eur Neuropsy pharmacol 2005; 15: 185-91.
10. Guay AT, Spark RF, Bansal S, Cunningham GR, Goodman NF, Nankin HR, et al. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction. Am Assoc Clin Endocrinol 2003; 31: 621-27.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-02]

11. Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AG. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. Fertil Steril 1981; 36: 503-506.

12. Kinzl JF. Major depressive disorder, antidepressant and sexual dysfunction. Neuropsychiatr 2009; 2: 134-38.

13. Hedger MP, Khatab S, Gonzales G, de kretser DM. Acute and short – term action of serotonin administration on the pituitary – testicular axis in the adult rat. Reprod Fertile Dev 1995; 7: 1101-109.

14. Morita K, Her S. Progesterone pretreatment enhances serotonin– stimulated BDNF gene expression in rat c6 glioma cells through production of 5 alpha-reductase neurosteroids. J Mol Neurosci 2008; 34: 193-200.

15. Hajak G, Rodenbeck A, Alder L. Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 187-92.

16. Relly MA, Sigg EB. Suppression of histamine – induced adrenocorticotropic hormone release by antihistamines and antidepressants. J Pharmacol Exp 1982; 222: 583-88.

17. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.996-1007.

18. Terasawa E. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. Gen Comp Endocrinol 1998; 112: 283-95.

19. Remonc DE JR, Baulu J, Murphy DL, Loriaux DL, Zeigler MG, lake CR. The effects of testosterone on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO)- an plasma dopamine- beta- hydroxylase (DBH) activities in the mal rhesus monkey. Psychosom Med 1976; 38: 315-26.

20. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res 1999; 35: 67-73.

21. Calson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.21-22.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-02]