مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۳، پاییز ۸۹، صفحات ۱۴۸ تا ۱۵۶

Original Article

تأثیر و نقش داروی فیناسترایدبراسپرماتوژنز، غده پروستات و اپیدیدیم موش نژاد NMRI بالغ در شرایط in vitro وin vivo

کاظم پریور[۱]، پریچهر یغمایی[۲]، سحر سخاوتی[۳]

[۱] استاد، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
[۲] استادیار، زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
[۳] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: *فیناسترایدترکیب ۴-آزاستروئید، بازدارنده اختصاصی 5α- ردوکتاز تیپ II می‌باشد که تستوسترون را به 5α-دی هیدروتسترسترون تبدیل می‌کند. در تحقیق حاضر، تأثیر دوز انسانی فیناسترایدبر تعداد سلول‌ها، قطر و ضخامت توبول‌های بیضه، پروستات و اپیدیدیم موش نر نژاد NMRI بالغ در شرایط in vivo و in vitro بررسی شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، در شرایط in vivo، ۱۸ موش به ۳ گروه شش تایی تقسیم شدند: شاهد (بدون تیمار)، شم (تیمار با سرم فیزیولوژی) و آزمون (تیمار با فیناسترایدر). تیمار به صورت تزریق درون صفاقی به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۷ روز صورت گرفت. در شرایط in vitro، بیضه، پروستات و اپیدیدیم‌های ۱۸ سر موش به ۳ گروه شش تایی شاهد (فیکساسیون با بوئن بدون تیمار)، شم (تیمار با سرم فیزیولوژی) و آزمون (تیمار با فیناسترایدبصورت کشت با ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت ۳ روز) تقسیم شدند. داده‌ها با نرم افزار SPSS 11، آنالیز آماری one way ANOVA و آزمون Tukey بررسی شدند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.*

یافته‌ها: *در شرایط in vivo، فیناسترایدکاهش معنی‌داری را در تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک (به استثنای سلولهای سرتولی) و قطر توبول‌های بیضه نسبت به گروه شاهد ایجاد نکرد. در شرایط in vitro، تغییرات معنی‌داری وجود داشت. تحت هر دو شرایط، کاهش معنی‌داری در قطر و ضخامت توبول‌های پروستات نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. قطر و ضخامت توبول‌های اپیدیدیم در شرایط in vivo تغییری نکرد، اما در شرایط in vitro نمونه‌های آزمون و شم کاهش معنی‌داری داشتند.*

نتیجه‌گیری: *فیناسترایددر طولانی مدت یا دوزهای بالا یا شرایط in vitro تأثیر بهتری دارد.*

واژگان کلیدی: *فیناستراید، دی‌هیدروتستوسترون، پروستات، اپیدیدیم، اسپرماتوژنز، موش نژاد NMRI.*

مقدمه

آندروژن‌ها برای رشد و نمو ابتدایی سیستم تولیدمثلی در شرایط *in vitro*، برای بلوغ سیستم تولید مثلی و اندام‌های ضمیمه جنسی، صفات ثانویه جنسی در بلوغ و برای حفظ سیستم تناسلی و ساختارهای غدد ضمیمه جنسی و عملکرد آنها تا زمان مرگ ضروری هستند (۱). هم‌چنین برای تنظیم فیدبک محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادی و اسپرماتوژنز در مردان مورد نیاز می‌باشند (۱). دی هیدروتستوسترون (DHT) مسئول رشد و نمو پیشاب‌راه و پروستات، تشکیل آلت تناسلی و کیسه بیضه‌ای و پیگمانتاسیون آن است (۱). تأثیر هورمون از طریق گیرنده آندروژن با تغییر بیان ژن در بافت‌های هدف صورت می‌گیرد (۱).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده علوم پایه، دکتر کاظم پریور (**email**: kazem_parivar@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۷/۲۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۱۵

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

فیناستراید بازدارنده اختصاصی و رقابتی ۵α- ردوکتاز تیپ II می‌باشد که تبدیل T به DHT را مهار می‌کند (۲). تبدیل غیرقابل برگشت T به DHT با استروئید ۵α- ردوکتاز کاتالیز می‌شود. دو ایزوفرم ۵α- ردوکتاز شناسایی شده اند: تیپ I و تیپ II. ۵α- ردوکتاز تیپ II بسیار بیشتر از تیپ I در اندام‌های تناسلی نر (۳) در مجرای ادراری- تناسلی (۴) بیان می‌شود. فیناستراید برای اولین بار برای درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در سال ۱۹۹۲ به بازار عرضه شد (۵). متعاقب آن، تأثیر و ایمنی طولانی مدت فیناستراید مطالعه شد (۷، ۶). سودمند بودن بازدارنده‌های ۵α- ردوکتاز تیپ II (مثل فیناستراید) در درمان اختلالات وابسته به آندروژن، نظیر هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) و آلوپسی آشکار شده است (۸-۶).

در طی اسپرماتوژنز تقسیم میوز، بقای سلول‌های ژرمینال و تمایز اسپرماتیدهای گرد به اسپرماتیدهای طویل به صورت وابسته به تستوسترون است (۱۰،۹). همچنین به هنگام بلوغ، عمل اپیدیدیم، انتقال و ذخیره اسپرماتوزوآ تحت کنترل تستوسترون صورت می‌گیرد (۱۱). بر خلاف آنچه ذکر شد، چندین مطالعه نشان داده‌اند که DHT، آندروژن اصلی عمل کننده می‌باشد (۱۲). پروستات در مقایسه با بیضه، پس از تولد به DHT بستگی دارد (۱۳).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات قبلی مبنی بر نقش بسیار مهم آندروژن‌ها در مجرای ادراری- تناسلی، در این تحقیق سعی شد تأثیر دوز انسانی فیناستراید در شرایط *in vivo* و *in vitro* از لحاظ بافت شناسی مورد بررسی قرار گیرد و تفاوت‌های بین این دو شرایط مقایسه شده و نتایج حاصل بر مبنای تأثیر مستقیم و غیرمستقیم فیناستراید مورد بحث و بررسی قرار گیرند.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، موشهای سفید کوچک آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI (Noval Medical Research Institute) از انیستیتو پاستور تهران خریداری شدند. جانوران در قفس‌های پلاستیکی، که غذا (پلت‌های آماده خریداری شده از شرکت خوراک دام پارس) و آب (آب لوله‌کشی قابل شرب تهران) در دسترس آنها قرار داشت، در درجه حرارت ۲±۲۳ و رطوبت ۷۰-۳۰ درصد و ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و بر بستری از تراشه‌های چوب نگهداری شدند. قفس‌ها به منظور دقت هر چه بیشتر هر روز نظافت می‌شدند.

بررسی‌ها در قالب گروه‌های شاهد، شم و آزمون و تحت شرایط *in vitro* و *in vivo* انجام گرفت. در شرایط *in vivo* تعداد ۱۸ سر موش نر بالغ نژاد NMRI با اوزان ۳۵-۳۰ گرم به صورت تصادفی در سه گروه شاهد، شم (جهت بروز اثرات ناشی از شوک تزریق و سرم فیزیولوژی اگزوژن) و آزمون توزیع شدند. در گروه شاهد، ۶ سر موش به مدت ۷ روز بدون تیمار باقی ماندند. ۶ سر موش دیگر در گروه شم به مدت ۷ روز به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز سرم فیزیولوژی دریافت کردند. در گروه آزمون نیز موش‌ها با ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز فیناستراید به مدت ۷ روز تیمار شدند. تیمار بصورت تزریق درون صفاقی صورت گرفت.

در شرایط *in vitro* نیز توزیع تصادفی موش‌ها صورت گرفت. گروه شاهد به صورت دست نخورده و بدون تیمار با فیکساتیو بوئن فیکسه شد. در گروه شم (جهت بروز اثرات ناشی از شرایط کشت و اثر مستقیم دارو) کشت بدون دارو و با سرم فیزیولوژی و در گروه آزمون کشت با مقادیر ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز فیناستراید محلول در سرم فیزیولوژی به مدت ۳ روز انجام شد.

جهت خارج سازی اندام‌ها، جانوران پس از بیهوشی با اتر تشریح شدند و سه عضو بیضه، لوب پشتی- جانبی پروستات و اپیدیدیم خارج شدند. پس از انجام تیمار در شرایط *in vitro* مراحل بافت‌شناسی انجام شد و مقاطع بافتی مورد نیاز تهیه شد. لام‌های تهیه شده جهت تعیین تعداد انواع سلول‌های اسپرماتوژنیک، قطر و ضخامت توبول‌های بیضوی، قطر و ضخامت توبول‌های لوب‌های پشتی- جانبی پروستات و اپیدیدیم مورد بررسی قرار گرفتند.

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11، آنالیز آماری one way ANOVA و آزمون Tukey انجام شد. $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌ها بصورت میانگین ± خطای معیار بیان شدند.

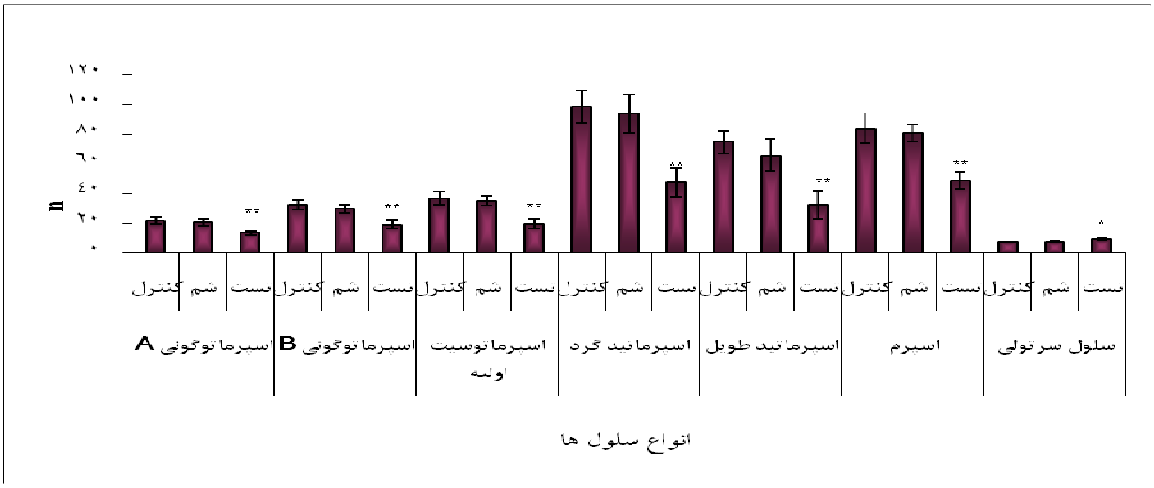
یافته‌ها

نتایج حاصل از شرایط *in vivo*

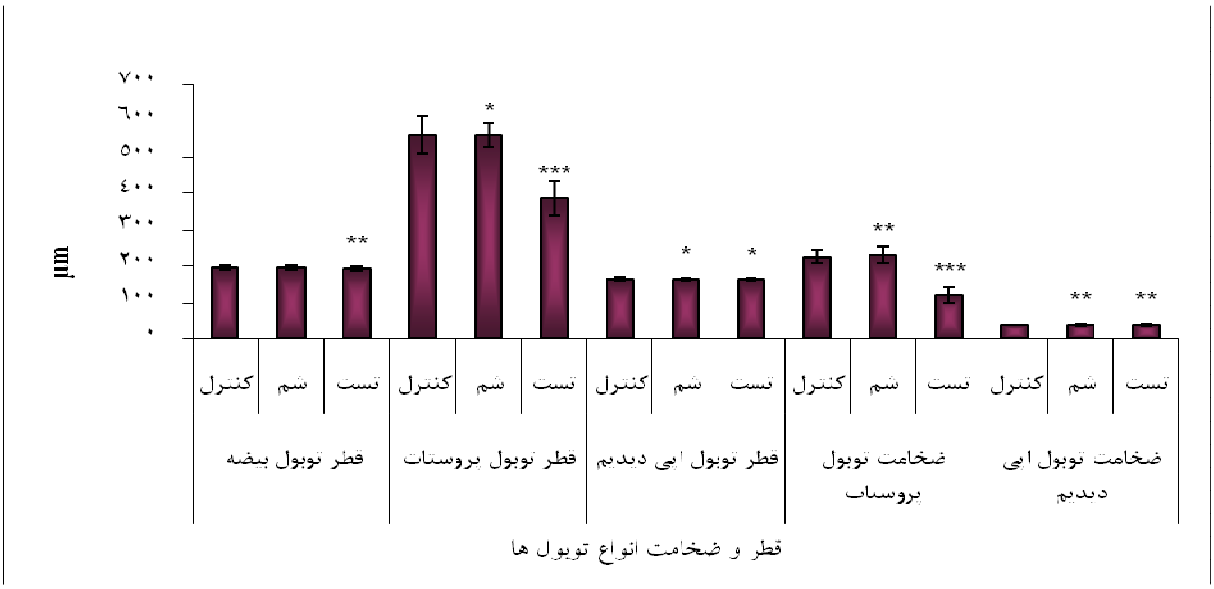
تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی A و B، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید گرد و طویل، اسپرم و سلول سرتولی

در نمونه‌های آزمون در تمام انواع این سلول‌ها نسبت به نمونه‌های شاهد و شم تغییر مورفولوژیکی مشاهده نشد. همچنین در نمونه‌های آزمون تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید گرد و طویل و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]



نمودار ۱- میانگین (± خطای معیار) تعداد سلول‌های بیضه در گروه‌های شاهد، شم و آزمون در شرایط *In vivo*

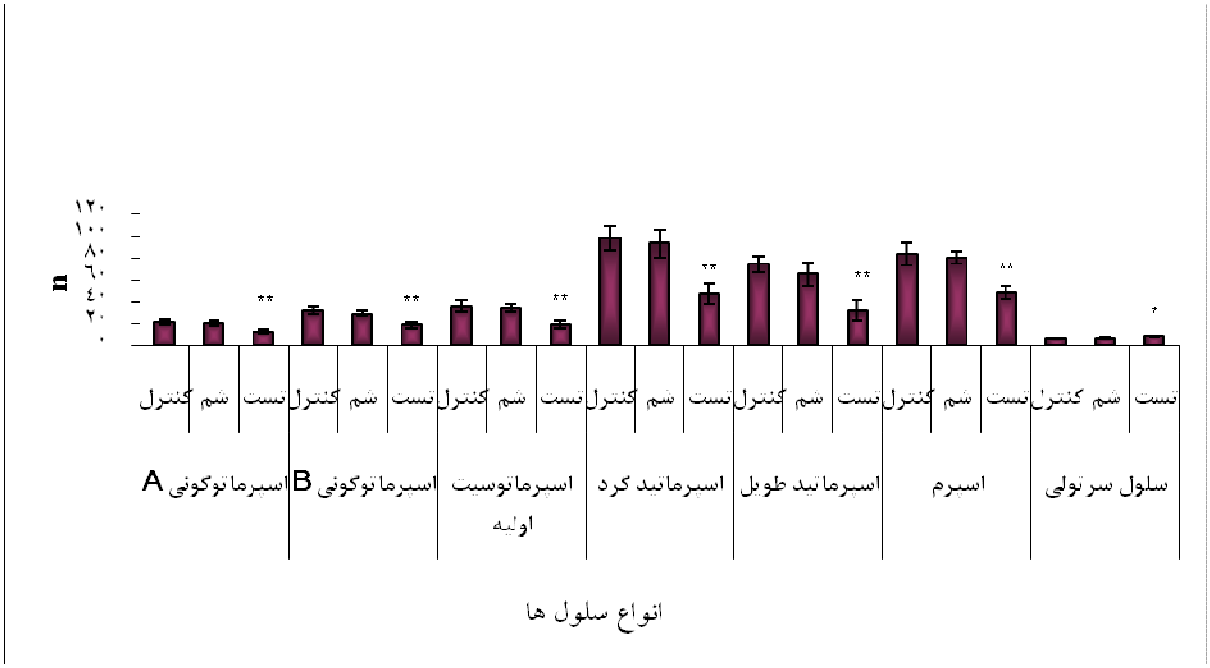


نمودار ۲- میانگین (± خطای معیار) قطر و ضخامت توبولهای بیضه، پروستات و اپیدیدیم در گروه‌های شاهد، شم و آزمون در شرایط *In vivo*

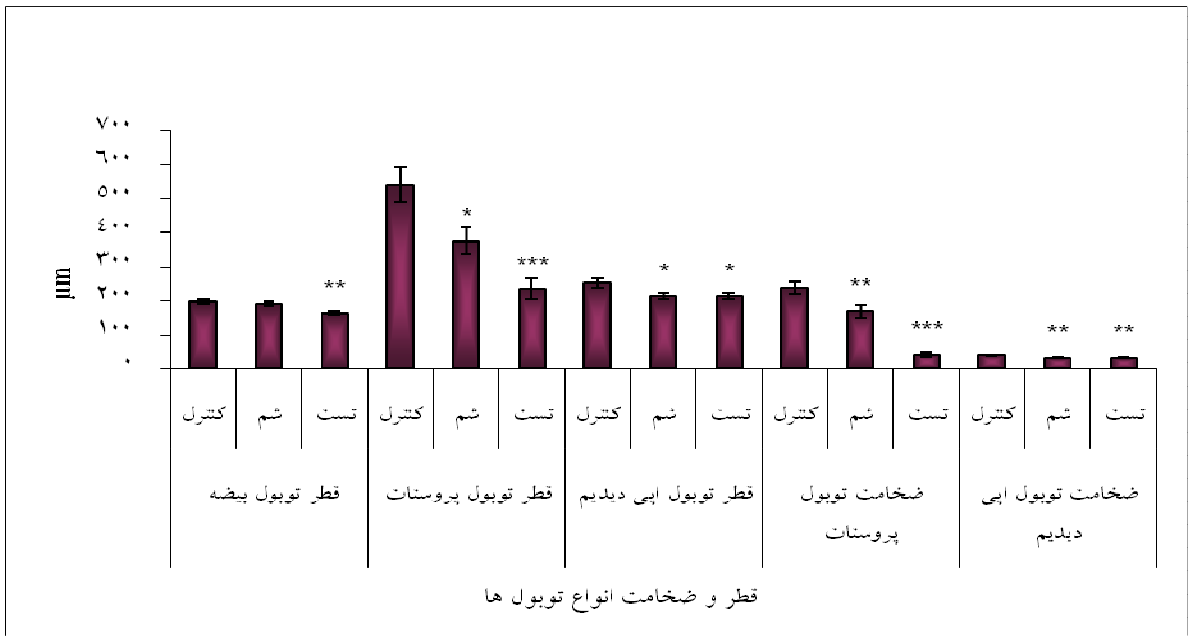
اسپرم در مقایسه با نمونه‌های شاهد و شم کاهش معنی‌داری را نشان نداد (NS)، به گونه‌ای که تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک به ترتیب در نمونه های شاهد، شم و آزمون در گروه سلولی اسپرماتوگونی A، ۲/۴±۲۲/۲، ۱/۴±۲۲/۴ و ۱/۹±۱۸/۲؛ اسپرماتوگونی B، ۳/۲±۳۲/۴، ۴/۱±۳۱/۳ و ۵/۳±۲۷/۷؛ اسپرماتوسیت اولیه، ۴/۶±۳۶/۶، ۶/۲±۳۶/۵ و ۴/۷±۳۴/۹؛ اسپرماتید گرد، ۱۱/۵±۹۷/۴، ۱۱±۹۵/۳، ۱۲/۵±۸۳؛ اسپرماتید طویل، ۷/۶±۷۳/۸، ۱۲/۷±۷۴/۳ و ۱۰/۲±۶۲/۷ و اسپرم، ۱۰/۵±۸۴/۳، ۵/۷±۸۲/۲ و ۷/۳±۶۸/۱ بود. در حالی که تعداد سلول‌های سرتولی نمونه‌های آزمون (۰/۴±۷/۶) نسبت به نمونه‌های شاهد (۰/۴±۷/۴) و شم (۰/۴±۷/۳) افزایش غیر معنی‌داری را نشان داد (NS) (نمودار ۱).

در هیچ یک از انواع سلول‌ها (به استثنای سلول‌های سرتولی) کاهش معنی‌داری در نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم مشاهده نشد (NS)، در صورتی که تعداد سلول‌های سرتولی نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم افزایش غیر معنی‌داری را نشان داد (NS).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]



نمودار ۳- میانگین (± خطای معیار) تعداد سلول‌های بیضه در گروه‌های شاهد، شم و آزمون در شرایط *In vitro*



نمودار ۴- میانگین (± خطای معیار) قطر و ضخامت توبولهای بیضه، پروستات و اپیدیدیم در گروه‌های شاهد، شم و آزمون در شرایط *In vitro*

قطر و ضخامت توبول‌های بیضه، پروستات و اپیدیدیمقطر توبول‌های بیضه (نمودار ۲) و قطر و ضخامت اپیدیدیم نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شم و شاهد تفاوت یا به عبارتی کاهش معنی‌داری را نشان ندادند (NS) (نمودار ۲). در حالی که قطر و ضخامت توبول‌های پروستات کاهش معنی‌داری (در مورد قطر $p<0/05$ و در مورد ضخامت $p<0/01$) را در نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم نشان دادند (نمودار ۲). قطر توبول‌ها به ترتیب در گروههای شاهد، شم و آزمون، در اندام بیضه، ۶/۳±۱۹۵/۴، ۶/۷±۱۹۵/۸ و ۵/۳±۱۹۳/۷؛ در اپیدیدیم، ۴/۵±۱۶۴/۲، ۳/۴±۱۶۴/۴ و ۳/۴±۱۶۲/۶؛ در توبول‌های پروستات، ۵۲±۵۶۲/۲، ۳۳/۸±۵۶۱/۷ و ۴۷/۴±۳۸۶/۷ ($p<0/05$) میکرومتر اندازه‌گیری شد. در گروه‌های شاهد، شم و آزمون به ترتیب، ضخامت توبول‌های پروستات، ۱۸/۱±۲۲۶/۱، ۲۲/۷±۲۳۰ و ۲۰/۹±۱۱۹/۴ و ضخامت توبول‌های اپیدیدیم، ۱/۳±۳۸/۹، ۲±۳۸/۵ و ۲±۳۸/۶ میکرومتر بود. قطر توبول‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

بیضه و اپیدیدیم در نمونه‌های آزمون نسبت به شم و شاهد کاهش معنی‌داری را نشان نداد (NS). در حالی که کاهش معنی داری (p<۰/۰۵) در نمونه‌های آزمون نسبت به شاهد و شم مشهود بود. ضخامت توبول‌های اپیدیدیم در نمونه‌های آزمون نسبت به شاهد و شم کاهش معنی‌داری نداشت (NS). ضخامت توبول‌های پروستات کاهش معنی‌داری را در نمونه‌های آزمون نسبت به شاهد و شم داشت (p<۰/۰۱).

نتایج حاصل از شرایط *in vitro*

تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی A و B، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید گرد و طویل، اسپرم و سلول سرتولی

تغییر مورفولوژیکی در نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم مشاهده نشد، ولی تا حدی درهم ریختگی بافتی مشهود بود. در گروه‌های شاهد، شم و آزمون تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی A، به ترتیب ۲/۱±۲۱/۷، ۲/۲±۲۰/۸ و ۱/۳±۱۳/۲ (p<۰/۰۱)؛ اسپرماتوگونی B، ۳/۲±۳۲/۴، ۲/۹±۲۹/۷ و ۳±۱۹/۲ (p<۰/۰۱)؛ اسپرماتوسیت اولیه، ۴/۶±۳۶/۶، ۳/۳±۳۵/۱ و ۳/۳±۱۹/۷ (p<۰/۰۱)؛ اسپرماتید گرد: ۱۰/۹±۹۸/۷، ۱۲/۷±۹۳/۹ و ۹/۵±۴۷/۶ (p<۰/۰۱)؛ اسپرماتید طویل، ۷/۵±۷۴/۹، ۱۱±۶۵/۸ و ۹/۷±۳۲/۳ (p<۰/۰۱)؛ اسپرم، ۱۰/۴±۸۴/۱، ۵/۹±۸۰/۹ و ۵/۹±۴۸/۷ (p<۰/۰۱) بود. تعداد این سلول‌ها در نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم کاهش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۱). در صورتی که در تعداد سلول‌های سرتولی در نمونه‌های آزمون (۰/۴±۸/۶) در مقایسه با نمونه‌های شاهد (۰/۴±۷/۴) و شم (۰/۴±۷/۳) افزایش معنی‌داری مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار ۳).

تعداد سلول‌ها به استثنای سلول‌های سرتولی در نمونه‌های آزمون کاهش معنی‌داری را نسبت به نمونه‌های شاهد و شم نشان داد (p<۰/۰۱). تعداد سلول‌های سرتولی نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد و شم افزایش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵).

قطر و ضخامت توبول‌های بیضه، پروستات و اپیدیدیم

قطر توبول‌های بیضه نمونه‌های آزمون (۶/۵±۱۶۳/۳) نسبت به نمونه‌های شاهد (۶/۳±۱۹۵/۳) و شم (۶/۲±۱۹۰/۷) کاهش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۱) (نمودار ۴). قطر (۹/۳±۲۱۲/۹) و ضخامت (۱/۷±۳۱/۷) توبول‌های اپیدیدیم نمونه‌های آزمون نسبت به نمونه‌های شاهد (به ترتیب ۱۳/۵±۲۵۰ و ۱/۳±۳۹/۲) و شم (۹/۸±۲۱۲/۱ و ۱/۷±۳۱/۵) کاهش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵ در مورد قطر و p<۰/۰۱ در مورد ضخامت) (نمودار ۴). در قطر و ضخامت توبول‌های پروستات نیز کاهش معنی‌داری در نمونه‌های آزمون و شم (به ترتیب p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۵ در مورد قطر؛ p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۱ در مورد ضخامت) در مقایسه با نمونه‌های شاهد مشاهده شد. قطر توبول‌های پروستات در گروه‌های شاهد، شم و آزمون به ترتیب ۵۱/۴±۵۴۰/۶، ۴۰/۲±۳۷۵/۶ (p<۰/۰۵) و ۳۱/۲±۲۳۲/۲ (p<۰/۰۰۱) و ضخامت آنها به ترتیب ۱۸/۲±۲۳۷/۸، ۲۰/۴±۱۶۷/۸ (p<۰/۰۱) و ۵±۴۰/۶ (p<۰/۰۰۱) میکرومتر بود (نمودار ۴). کاهش معنی‌داری در قطر توبول‌های اپیدیدیم در نمونه‌های آزمون و شم نسبت به شاهد مشاهده شد (p<۰/۰۵). قطر توبول‌های بیضه نیز در نمونه‌های آزمون نسبت به شاهد و شم کاهش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۱). قطر توبول‌های پروستات در نمونه‌های آزمون (p<۰/۰۰۱) و شم (p<۰/۰۵) نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد. کاهش معنی‌داری در ضخامت توبول‌های اپیدیدیم نمونه‌های آزمون و شم (p<۰/۰۱) نسبت به گروه شاهد وجود داشت. این کاهش معنی‌دار در ضخامت توبول‌های پروستات نمونه‌های آزمون (p<۰/۰۰۱) و شم (p<۰/۰۱) نسبت به گروه شاهد مشهود بود.

بحث

در مورد اسپرماتوژنز، این مطالعه کاهش تعداد انواع سلول‌های اسپرماتوژنیک بیضه، به جز سلول‌های سرتولی، را نشان داد. کاهش و افزایش تعداد سلول‌ها در شرایط *in vivo* معنی‌دار نبود، در حالی که در شرایط *in vitro* تغییرات معنی‌داری مشاهده شد. در تأیید نتایج ما، Amory و همکارانش در تحقیقی که در سال ۲۰۰۸ انجام دادند، چنین پیشنهاد کردند که سرکوب DHT توسط بازدارنده 5α- ردوکتاز تأثیر کم و برگشت‌پذیری بر عملکرد جنسی دارد (۱۴). Collodel و همکارانش به این نتیجه رسیدند که یک سال پس از قطع تیمار با فیناستراید، فرایند اسپرماتوژنز بهبود می‌یابد (۱۵). در تایید نتایج Collodel و همکارانش، Amory و همکارانش در سال ۲۰۰۷ بیان کردند که کاهش مقدار DHT توسط 5α- ردوکتازها با کاهش‌های کمی در پارامترهای منی همراه است که بعد از قطع قابل برگشت هستند (۱۶). Glina و همکارانش در پژوهش خود در سال ۲۰۰۴ دریافتند که فیناستراید به

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

میزان بسیار کمی اسپرماتوژنز را در مردان جوان سالم تغییر می‌دهد و در افرادی که بیماری مرتبط با ناباروری دارند، تأثیر منفی فیناستراید آشکار می‌شود (۱۷). تحقیقات Kolasa و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان داد که تغییراتی نظیر رها شدن سلول‌های ژرمینال نابالغ (اسپرماتیدها و به ندرت اسپرماتوسیت‌های پاکی‌تن) در بیضه‌های رت‌های تیمار شده با فیناستراید در طول یک دوره اسپرماتوژنز (۵۶ روز) ایجاد می‌شود و تیمار طولانی مدت تأثیر فیناستراید را بهتر آشکار می‌سازد، در حالی که در طول دو دوره اپیتلیوم سمینی‌فر (۲۸روز) تغییری اتفاق نیفتاد (۱۱). به نظر می‌رسد فقدان تغییرات مورفولوژیکی در طول دو دوره اپیتلیوم سمینی‌فر می‌تواند توسط DHT، که با فعالیت ۵α- ردوکتاز تیپ I و فعالیت اکسیداتیو ۳α- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (3α-HSD) تولید می‌شود، حفظ شود. این DHT در کوتاه مدت می‌تواند کمبود DHT تولید شده توسط ۵α- ردوکتاز تیپ II را جبران کند. این عدم تغییر، وجود آنزیمی به نام ۵α- ردوکتاز تیپ I را در بیضه‌ها نشان می‌دهد که توسط فیناستراید مهار نمی‌شود (۱۸). 3α-HSD قادر است تبدیل ۳α- آندروستندیول را به DHT کاتالیز کند (۱۹). Huynh در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد کرد که تغییرات مورفولوژی بیضه می‌تواند از تأثیرات ضد تکثیری و آپوپتوز فیناستراید حاصل شود. کلیه این نتایج تأثیر منفی فیناستراید را بر اسپرماتوژنز آشکار کرده‌اند، هر چند این تأثیر به واسطه تولید DHT به طرق دیگر که ذکر شد، کم و برگشت پذیر است (۲۰). نتایج ما نیز تأثیر منفی DHT را بر اسپرماتوژنز نشان داد، هرچند این تأثیرات معنی‌دار نبودند.

مکانیسم عمل فیناستراید بدین ترتیب است که با مهار کردن فعالیت ۵α- ردوکتاز تیپ II سبب کاهش غلظت DHT و افزایش غلظت T و همچنین کاهش تعداد گیرنده‌های آندروژنی در مغز و پروستات می‌شود (۲۱). افزایش غلظت T تأثیر مهاری بر روی هیپوتالاموس القا می‌کند که آزادسازی فاکتور آزاد کننده FSH، فاکتور آزاد کننده LH و فاکتور مهار کننده پرولاکتین را مهار می‌کند. بدین ترتیب ترشح هورمون پرولاکتین افزایش می‌یابد. افزایش پرولاکتین باعث کاهش فعالیت و تقسیم سلول‌های اپیتلیال بیضه می‌شود (۲۲). بنابراین تعداد سلولهای اسپرماتوگونی A وB، اسپرماتوسیت اولیه واسپرماتید (گرد و طویل) و در نهایت اسپرم کاهش پیدا می‌کند. از طرفی O'Donnell و همکارانش (۱۹۹۹) نشان داده‌اند که کاهش ۵α ردوکتاز به خصوص برای گذر از اسپرماتوژنز میانی، یعنی گذر اسپرماتیدهای گرد از مرحله ۷ به مرحله ۸، اهمیت دارد (۱۰). بنابراین، این امر سبب کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتید طویل و اسپرم می‌شود. همچنین فیناستراید قادر است باعث خاموشی ژن‌های فاکتورهای رشد در سلول‌ها شده، مقدمات آپوپتوز آنها را فراهم سازد. کاهش تعداد سلول‌های بیضه می‌تواند کاهش قطر توبول‌های بیضه را دربرداشته باشد (۲۱). یافته‌های ما نیز کاهش در قطر توبول‌های بیضه را تأیید می‌کنند، هر چند کاهش در قطر در شرایط *in vivo* معنی دار نبوده و در شرایط *in vitro* معنی‌دار می باشد. تعداد سلول‌های سرتولی پس از تیمار با فیناستراید افزایش می‌یابد که فقط در شرایط *in vitro* معنی‌دار می‌باشد. با توجه به این یافته می‌توان نتیجه گیری کرد که فیناستراید ممکن است به گونه‌ای بیان ژن‌های فاکتورهای رشد را تحت تأثیر قرار دهد که سبب روشن شدن ژن‌های فاکتورهای رشد میتوژنیک در سلول‌های سرتولی شده و موجبات افزایش تعداد سلول‌های سرتولی را فراهم آورد. با توجه به نقش سلول‌های سرتولی در حفاظت و حمایت از سلول‌های اسپرماتوژنیک، این افزایش می‌تواند یک مکانیسم حفاظتی در برابر تغییرات غیرمعمول آندروژنیک باشد (۲۲).

در این مطالعه اپیدیدیم موش‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه Henderson و همکارانش به سال ۲۰۰۵، ناباروری فقط به کمبود در تشکیل پلاک‌های واژنی (به واسطه تأثیر تیمار بر روی وزن سمینال وزیکول و پروستات) نسبت داده شده است و بافت بیضه آسیب ندیده است (۲۳). Henderson و همکارانش در پژوهشی در سال ۲۰۰۴ اظهار کردند که آسیب تحرک و مورفولوژی اسپرم (عدم بلوغ مناسب در اپیدیدیم) در ناباروری رت‌های تیمار شده با بازدارنده ۵α- ردوکتاز دخیل است (۲۴). Kolasa و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که مردان دریافت کننده فیناستراید، کاهش ۲۵ درصدی در مقدار مایع منی داشتند (۱۱). بر طبق گزارشات Hermo و همکارانش (۲۰۰۲)، اپیدیدیم محل بلوغ اسپرم است (۲۵). بلوغ اسپرم در اپیدیدیم شامل آغاز تحرک و کسب قابلیت باروری می‌باشد (۲۶). بنابراین کاهش اسپرماتوژنز را به تأثیر منفی فیناستراید بر اپیدیدیم نسبت می‌دهند، در صورتی که نتایج ما تأثیر منفی فیناستراید را بر اسپرماتوژنز نشان می‌دهند.

این تحقیق تغییری در قطر و ضخامت توبول‌های اپیدیدیم را نشان نمی‌دهد. یافته‌های ما در شرایط *in vivo* با نتایج حاصل از آزمایشات Imperato-McGinley و همکارانش (۱۹۹۲) مطابقت دارد. این دانشمندان پیشنهاد کرده‌اند که عدم تغییر در اپیدیدیم می‌تواند به این علت باشد که تستوسترون قادر است به میزان چند درجه در سطح گیرنده آندروژن به جای DHT عمل کند و به عبارتی کمبود آن را جبران کند (۲۷). همچنین Kolasa و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

همکارانش به سال ۲۰۰۴ بیان کرده‌اند کـه مورفولـوژی طبیعـی اپیدیدیم‌های رت در طول تیمار با فیناستراید، ثابت مـی‌کنـد کـه اندام می‌تواند مکانیسـم حفـاظتی خـود را توسـعه دهـد. بنـابراین تیمار به مدت ۷ روز کوتاه‌تـر از آن اسـت کـه بتوانـد تغییـری در اپیدیدیم به جای گذارد (۱۱). این یافته نتایج ما را تایید می کنـد. در صورتی که در شـرایط *in vitro* کـاهش معنـی‌داری در قطـر و ضخامت توبول‌های اپیدیدیم در نمونه‌های شم و آزمـون مشـاهده شد. علت این کاهش، ریـزش سـلول‌هـای اپیتلیـومی توبـول‌هـای اپیدیدیم به داخـل لـومن مـی‌باشـد (۲۸). یکسـان بـودن سـطح تأثیرات در نمونه‌های آزمون و شم بیـانگر ایـن مطلـب اسـت کـه بافت اپیدیدیم فقط تحت تأثیر شرایط کشت قـرار گرفتـه اسـت و تیمار با فیناستراید تأثیر چندانی نداشته است.

در مورد پروستات، این پژوهش کاهش معنـی‌دار قطـر و ضـخامت توبول‌های پروستات تحـت هـر دو شـرایط را نشـان داد. در تأییـد یافته‌های ما، Imperato-McGinley و همکارانش در مطالعـه‌ای در سال ۱۹۹۲ با بازدارنده ۵α- ردوکتاز فیناستراید بیـان کردنـد کـه پروستات به طور آشکار در اثر کاهش تشکیل DHT مهار می‌شـود (۲۷). در تأیید این مطلب Bartsch و همکـارانش در سـال ۲۰۰۲ نشان دادند که تیمار با فیناستراید سطوح DHT پروسـتات را ۹۰-۸۵ درصد کاهش مـی‌دهـد (۸). Lubrano و همکـارانش در سـال ۱۹۹۲ بیان کردند که ارتباط خطی مثبتی بین گیرنـده هسـته‌ای آندروژن و EGF در بافت BPH وجـود دارد (۲۹). در تأییـد نتـایج آنها، Monti و همکارانش اظهار کرده‌اند که ارتبـاط خطـی مثبتـی بین مقادیر تستوسترون و DHT و فاکتور رشد اپیتلیومی (EGF) در بافـت BPH وجـود دارد (۲۸). ایـن یافتـه‌هـا بـه نـوعی نشـان می‌دهند که کاهش DHT می‌تواند منجر بـه کـاهش EGF شـود. EGF تحریک کننده تکثیر سلول اپیتلیومی اسـت. کـاهش حجـم پروستات هیپرتروف در طول فقدان آندروژن بـه صـورت پسـرفت سلول اپیتلیـومی اسـت (۳۰، ۳۱). در ارتبـاط بـا مکانیسـم عمـل آنـدروژن‌هـا، مطالعـاتی بـر روی سـلول‌هـای طبیعـی پروسـتات درشرایط *in vitro* انجام شد و نشان داد که آنـدروژن‌هـا بـه طـور مستقیم نسبت به تکثیر سلولی پاسخگو نمی‌باشـند (۳۰، ۳۲). در تأییـد ایـن مطلـب، Levine و همکـارانش در سـال ۱۹۹۶ اظهـار کرده‌اند که فیناستراید، ۵α- ردوکتاز تیپ II را مهار مـی‌کنـد کـه بیشتر در استرومای پروستات بیان مـی‌شـود، در حـالی کـه EGF توسط اپیتلیوم پروستات تولید می‌شود (۳۳). بر این اسـاس، بایـد ارتباطی بین اسـتروما و اپیتلیـوم وجـود داشـته باشـد. بـر طبـق گزارشـات Monti و همکـارانش (۱۹۹۷)، آنـدروژن‌هـا بـه طـور غیرمستقیم آزادسازی فاکتورهای رشد وابسته بـه آنـدروژن نظیـر فاکتور رشد انسولین (IGF) و فاکتور رشـد کراتینوسـایت (KGF)، که اکثراً توسط استروما تولید می‌شوند، را کاهش مـی‌دهنـد (۳۴، ۳۵). این پپتیدها ممکن است واسطه‌گرهـای تـأثیرات تروفیـک و سیتوژنیک آندروژن‌ها بر روی اپتیلیوم در جریان آزادسـازی EGF باشند (۳۰). EGF، میتـوژن قـوی بـرای سـلول اپیتلیـومی اسـت (۳۰). براساس نتایج Monti می‌توان حـدس زد کـه EGF یکـی از فاکتورهائی است که در بزرگ شدن پروسـتات دخیـل اسـت، بـه گونه‌ای که کمبود DHT القا شـده توسـط فیناسـتراید منجـر بـه کـاهش غلظـت EGF و در نهایـت کـاهش تعـداد سـلول‌هـای اپیتلیومی، قطر و ضخامت توبول‌های پروستات مـی‌شـود (۲۸). در شـرایط *in vivo* ریـزش سـلول‌هـای اپیتلیـومی بـه داخـل لـومن پروستات مشهود است. در شرایط *in vitro* نیز کاهش معنـی‌داری در قطر و ضخامت توبول‌های پروستاتی گـروه‌هـای آزمـون و شـم مشاهده شـد. یکسـان نبـودن سـطوح معنـی‌دار قطـر و ضـخامت توبول‌های پروستات نمونه‌های آزمـون و شـم بیـان مـی‌کنـد کـه پروستات نه تنها تحت تأثیر شرایط کشـت بـوده، فیناسـتراید نیـز تأثیر خود را آشکار ساخته است.

نتایج پژوهش حاضـر، تـأثیر منفـی فیناسـتراید بـر اسـپرماتوژنز و پروستات را به طور آشکار بیان می‌کنند. تفاوت در شرایط *in vivo* و *in vitro* بـه صـورت تـأثیرات معنـی‌دار و غیـر معنـی‌دار اسـت. تأثیرات معنی‌دار در بافت بیضه، پروسـتات و اپیدیـدیم در شـرایط *in vitro* و در بافـت پروسـتات در شـرایط *in vivo* وجـود داشـت. تأثیرات معنی‌دار در شرایط *in vitro* علاوه بر نمونه‌های آزمـون در نمونه‌های شم نیز مشهود است که بیانگر حساسـیت بـالای بافـت پروستات و اپیدیدیم می‌باشد، به گونه‌ای که نسبت به بافت بیضـه بیشتر تحت تأثیر شـرایط کشـت قـرار مـی‌گیرنـد. در شـرایط *in vitro*، به دلیل عدم حضور اندام‌های کلیه و کبد که بتواننـد دارو را متابولیزه و دفع کنند، تأثیر مستقیم دارو ظاهر شد، به گونه‌ای کـه حتی تعویض روزانه محیط کشت نیز نتوانست نظیـر کبـد و کلیـه در پاک کردن محیط از دارو ایفای نقـش کنـد. بنـابراین تغییـرات تحت شرایط کشت، معنی‌دار می‌شوند. بـا توجـه بـه ایـن مسـائل می‌توان اظهار داشت که فیناستراید در شرایط تیمار با دوزاژ بالا یـا تیمار طولانی مدت یا تیمار در شرایط *in vitro* می‌تواند تأثیر خود را بهتر آشکار سازد، در صورتیکه این تـأثیر در دوزاژ پـایین، تیمـار کوتاه مدت و شرایط *in vivo* معنی‌دار نیست.

پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده، اثـر تیمـار دوزهـای مختلـف دارو بر اندام‌های مختلف نظیر کبد، کلیه، مغز، قلب، شـش و سـایر اندام‌ها در دوره‌های مختلـف زنـدگی از ابتـدای دوران جنینـی تـا مرحله بلوغ و پیری تحت شرایط گوناگون مورد بررسی قرار گیرد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، ریاست دانشکده علوم پایه، مدیریت گروه زیست شناسی و مسؤلین مجتمع آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران که ما را در انجام این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه یاری نمودند، سپاسگزاری می‌نماییم.

REFERENCES

1. Tyl RW, Sloan CS, Hamby BT, Ehman KD, Sumner S. Hershberger background review document, Draft. Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, Endocrine Disruptor Screening Program, EPA Contract Number EP-W-06-026, Task Order 1 (RTI 0210114.001). RTI International. 2006. p.17-70.
2. Anita B, Inamadar CA, Ragunatha S. Finasteride-its impact on sexual function and prostate cancer. J Cutan Aesth Surg 2009; 2: 12-16.
3. Jin Y, Penning TM. Steroid 5α-reductase and 3α-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001; 15: 79-94.
4. Nef S, Parada LF. Hormones in male sexual development. Gene Develop 2000; 14: 3075-86.
5. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinely J, Walsh PC, McConell JD, et al. The effect of finasteride in men with being prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992; 327: 1185-91.
6. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. Urology 2001; 58: 17-24.
7. Libecco JF, BergfeldWF. Finasteride in the treatment of alpecia. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 933-40.
8. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha–reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2002; 19: 413-25.
9. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, de Krester DM, Patris K, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. Recent Prog Horm Res 2002; 57: 149-79.
10. O'Donnell L, Pratis K, Stanton PG, Robertson DM, McLachlan RI. Testosterone–dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by 5α-Reductase inhibition. J Androl 1999; 20: 109-17.
11. Kolasa A, Marchlewicz M, Wenda-Rozewicka L, Wiszniewska B. Morphology of the testis and the epididymis in rats with dihydrotestosterone (DHT) deficiency. Rocz Akad Med Bialymst 2004; 49: 117-19.
12. Turner TT, Jones CE, Howards SS, Ewing LL, Zegeye B, Gunsalus GL. On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. Endocrinology 1984; 115: 1925-32.
13. George FW, Johnson L, Wilson JD. The effect of a 5α-reductase inhibitor on androgen physiology in the immature male rat. Endocrinology 1989; 122: 1159-64.
14. Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, Page ST, Bremner WL, Wang C, et al. The effect of 5α-reductase inhibition with dutasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. J Urol 2008; 179: 2333-38.
15. Collodel G, Scapigliati G, Moretti E. Spermatozoa and chronic treatment with fınasterıde: a TEM and FISH study. System Biol Reprod Med 2007; 53: 229-33.
16. Amory JK, Wang C, Swardloff RA, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WL, et al. The effect of 5α-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1659-65.
17. Glina S, Augusto Neves P, Saade R, Rodrigues Netto Jr N, Borges Soares J, Gianotti Galuppo A. Finasteride – associated male infertility. Rev Hosp Clin Fac Med St. Paulo 2004; 59: 203-205.
18. Patris K, O'Donnell L, Ooi GT, McLachlan RI, Robertson DM. Enzyme assay for 5alpha–reductase type 2 activity in the presence of 5alpha-reductase type 1 activity in rat testis. J Steriod Biochem Mol Biol 2000; 15: 15-82.
19. Jin Y, Penning TM. Steroid 5α-reductase and 3α-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001; 15: 79-94.
20. Huynh H. Induction of apoptosis in rat ventral prostate by finasteride is associated with alteration in MAP kinase pathways and Bcl-2 related family of proteins. Int J Oncol 2002; 20: 1297-300.
21. Frieidlin V, Ko HS, Wilkin JK. Chronic treatment with finasteride daily does not effect spermatogenesis or semen production in young men. J Urol 2000; 164: 1319-20.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]

22. McNeilly AS, Sharpe RM, Davidson DW, Fraser HM. Inhibition of gonadotropin secretion by induced hyperprolactinemia in the male rat. J Endocrinol 1978; 79: 59-68.

23. Henderson NA, Robaire B. Effects of PNU157706, a dual 5α- redcuctase inhibitor, on rat epididymal sperm maturation and fertility. Biol Reprud 2005; 72: 436-43.

24. Henderson NA, Cooke GM, Robaire B. Effects of PNU157706, a dual 5alpha–reductase inhibitor, on gene expression in the rat epididymis. J Endocrinol 2004; 181: 245-61.

25. Hermo L, Robaire B. Epididymal cell types and their functions. In: Robaire B, Hinton BT, editors, The epididymis: from molecules to clinical practice. New York: Kluwer Academic Press/ Plenum Press Publishers; 2002. p.81-102.

26. Jones R. Plasma membrane structure and remodeling during sperm maturation in the epididymis. J Reprod Fertil 1998; 53: 73-84.

27. Imperato–McGinely J, Sanchez RS, Spencer JR, Yee B, Vaughan ED. Comparison of the effects of the 5α-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose–response studies. Endocrinology 1992; 131: 1149-56.

28. Monti S, Sciarra F, Adamo MV, Toscano V, Trotta MC, Martini C, et al. Prevalent decrease of the EGF content in the periurethral zone of BPH tissue induced by treatment with finasteride or flutamide. J Androl 1997; 18: 488-94.

29. Lubrano C, Sciarra F , Spera G, Petrangeli E, Toscano V, Rombola N, et al. Immunoreactive EGF in human benign prostatic hyperplasia: relationships with androgen and estrogen receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 1992; 41: 683-87.

30. Oesterling JE. LHRH agonist, a nonsurgical treatment for benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991; 11: 381-88.

31. Prahalada SR, Peter CP, Keenan KP, Soper KA, Hertzog PR, van Zwieten MJ, et al. Qualitative and quantitative evaluation of prostatic histomorphology in rats following chronic treatment with finasteride, a 5 alpha reductase inhibitor. Urology 1994; 43: 680-85.

32. McKeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoids, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin, but not androgens, on normal rat prostate epithelial cells in serum–free primary cell cluture. Cancer Res 1984; 44: 1998-2010.

33. Levine AC, Wang JP, Ren M, Eliashvili E, Russell DW, Kris Chenbaum A. Immunohistochemical localization of steroid 5α- reductase 2 in the human male fetal reproductive tract and adult prostate. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 384-89.

34. Yang G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, Wang F, McKeehan WL. Heparin–binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal to epithelial cell andromedin. Mol Endocrinol 1992; 6: 2123-28.

35. Barni T, Vannelli BG, Sadri R, Pupilli C, Ghiandi P, Rizzo M, et al. Insulin-like growth factor–I (IGF-1) and its binding protein IGFBP-4 in human prostatic hyperplasia tissue: gene expression its cellular localization. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 778-83.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-27]