مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ششم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، ۶-۱

تأثیر داروی تامسولوزین بر غلظت سرمی تستوسترون وگونادوتروپین‌ها در موش‌های صحرایی نر

دکتر مختار مختاری[۱]، دکتر مهرداد شریعتی[۲]، جمیله امیری[۳]

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۷/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۹/٤ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۷

چکیده

زمینه و هدف: داروی تامسولوزین هیدروکلراید مهارکننده گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک است. توانایی این دارو در مهار گیرنده‌های α_1 بیشتر از گیرنده‌های α_2 می‌باشد. با وجود اهمیتی که این دارو در کاهش علایم هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات دارد، اثرات جانبی این دارو بر محورهای آندوکرینی بدن بسیار مهم است. هدف از تحقیق حاضر تعیین اثرات تامسولوزین بر غلظت سرمی هورمون تستوسترون و گنادوتروپین‌ها و هم‌چنین اسپرماتوژنز در موش‌های نر است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های مورد مطالعه در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار بودند، که به پنج گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. دارو به صورت خوراکی به مدت بیست و هشت روز مصرف شد. گروه‌های تجربی ۱۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز دارو دریافت کردند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت نمود. نمونه‌های خونی در روز بیست هشت تهیه، و غلظت هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون با استفاده از روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. در روز بیست و هشتم بیضه‌ها خارج شدند و تغییرات بافتی بیضه بین گروه‌های تجربی و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH در گروه‌های مورد مطالعه دریافت کننده مقادیر مختلف دارو، نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد، اما تجویز دارو با مقادیر بالا غلظت هورمون تستوسترون را کاهش می‌دهد. بافت بیضه تغییرات مشخصی را بین گروه‌های مختلف نشان نداده است اما تجویز مقادیر بالای دارو با کاهش تعداد اسپرم در لوله‌های منی‌ساز در برخی مقاطع بافتی همراه بوده است.

نتیجه‌گیری: کاهش تستوسترون احتمالاً ناشی از اثر مقادیر بالای تامسولوزین بر فعالیت آنزیم‌های استروییدساز در بیضه و یا ناشی از اثرات غیرفعال کننده آن بر روی سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک که استروییدسازی را در بر می‌گیرد؛ می‌باشد. به طور کلی می‌توان گفت مهارکننده‌های گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک، اثرات ناباروری در موش‌های نر ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تامسولوزین، تستوسترون، گونادوتروپین‌ها، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

تلفن: ۲۲۳۹۹۳۳-۰۷۲۱، فاکس: ۲۲۳۰۵۰۸-۰۷۲۱، پست الکترونیکی: mokhtar_mokhtary @yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی زیست‌شناسی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۳- کارشناس ارشد گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]

مقدمه

داروی تامسولوزین هیدروکلراید مهارکننده گیرنده‌های α_1- آدرنرژیک است و برای درمان انسداد ادراری در افراد مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات استفاده می‌شود [۱]. با توجه به گسترش این بیماری در جنس مذکر و افزایش تجویز این دارو جهت کاهش علایم آن، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات جانبی این دارو بر محور تولید مثلی جنس مذکر جهت انتخاب جایگزینی مناسب انجام شد. میزان مصرف دارو ۴ میلی‌گرم بعد از غذا و یک بار در روز می‌باشد و در افرادی که بعد از دو تا چهار هفته پس از مصرف دارو، بهبودی حاصل نشود، میزان مصرف دارو به ۸ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد [۲]. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۱۰ تا ۱۳ ساعت است. بیشتر درمایع خارج سلولی و بافت‌ها شامل: کلیه، پروستات، کیسه صفرا، قلب و آئورت منتشر می‌گردد؛ سرعت عبور آن از سد خونی - مغزی کند می‌باشد

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد، مصرف این دارو در مقادیر بالاتر از ۳۰۰ mg/kg/day در موش‌های صحرایی ماده حامله و هم‌چنین مصرف آن در مقادیر بالاتر از ۵۰mg/kg/day در جوندگان حامله آسیبی به جنین وارد نمی‌کند [۳]. به علاوه مطالعات در موش‌های صحرایی نر و ماده نشان می‌دهد، در این حیوانات مصرف این دارو با مقادیر ۱۰-۱۰۰mg/kg/day باروری را تغییر نمی‌دهد، اما مصرف یک یا چندین دوز ۳۰۰mg/kg/day باعث کاهش باروری می‌شود [۴].

هم‌چنین مصرف این دارو باعث کاهش مشخصی در باروری می‌شود که با اندازه‌گیری شاخص‌هایی مانند تعداد لانه‌گزینی در رحم و کیفیت حاملگی مشخص می‌گردد [۵]. مطالعات نشان داده است که مصرف داروهای هم خانواده تامسولوزین باعث کاهش ترشح ضربانی LHRH می‌شود [۶]. با توجه به این که در مورد تأثیر این دارو با مقادیر بالا بر روی غلظت هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون و تغییرات بافتی بیضه مطالعه کاملی انجام نشده است، در این تحقیق تأثیر این دارو بر یکی از مهم‌ترین محورهای آندوکرینی بدن بررسی شده است. از طرف دیگر باتوجه به این که در تحقیقات گذشته مشخص شده که مقادیر پایین‌تر از ۱۰۰mg/kg/day دارو در باروری تأثیری ندارد، در تحقیق حاضر سعی شده است از مقادیر بالاتر استفاده شود تا نتایج احتمالی به دست آمده مورد استفاده مراکز مطالعاتی و کاربردی آندوکرینی و باروری قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ الی ۲۰۰ گرم بودند که از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، تهیه گردند. حیوانات در گروه‌های ۸ تایی در ۵ قفس و در دمای ۲۷- ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. آب لوله کشی شهری و غذای مخصوص موش به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار داشت و به منظور سازش حیوانات با محیط، آزمایشات پس از گذشت چند روز از استقرار حیوانات انجام شد.

موش‌ها به طور کاملاً تصادفی به ۵ گروه کنترل (هیچ دارویی دریافت نکردند)، شاهد (دریافت کننده حلال دارو)، گروه تجربی تیمار با مقدار حداقل ۱۰۰mg/kg/day، گروه تجربی تیمار با مقدار متوسط دارو ۳۰۰ mg/kg/day و تجربی تیمار با مقدار حداکثر دارو ۶۰۰ mg/kg/day تقسیم شدند. روش آماده‌سازی دارو به این ترتیب بود که روزانه پس از وزن کردن دارو آن را در آب حل کرده و سپس به صورت خوراکی با استفاده از نیدل مخصوص موش صحرایی (Animal feeding) به موش‌ها خورانده می‌شد. حجم محلول خورانده شده به هر موش در گروه‌های تجربی ۱ میلی‌لیتر بود، گروه شاهد هم روزانه ۱ میلی‌لیتر آب مقطر (حلال دارو) معادل حجم مصرفی گروه‌های تجربی دریافت می‌کردند، اما گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. طول دوره آزمایش ۲۸ روز بود. در پایان روز بیست هشتم به منظور بررسی اثر تامسولوزین بر وزن، موش‌ها توزین گردیدند. سپس حیوانات تحت بی‌هوشی با اتر قرار گرفتند و بعد از شکافتن قفسه سینه، از قلب به طور مستقیم خون‌گیری به عمل آمد. با استفاده از دستگاه سانتریفوژ، سرم نمونه‌ها جداسازی شد و با

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]

استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA)، میزان هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون اندازه‌گیری گردید.

به منظور بررسی اثر داروی تامسولوزین بر تغییرات بافتی بیضه اقدامات زیر به ترتیب انجام گردید:

۱- قرار دادن نمونه‌ها در محلول فیکساتور (فرمالین pH=۷)

۲- پاساژ بافتی، تهیه بلوک پارافینی، برش دادن آن‌ها به وسیله دستگاه میکروتوم و تهیه مقاطع بافتی به ضخامت ۶ میکرون

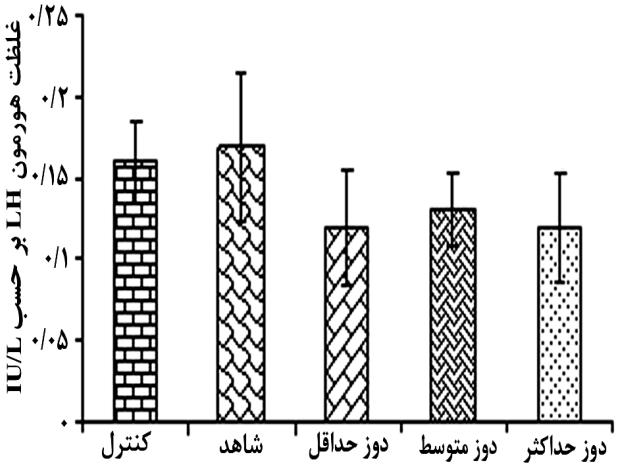
۳- رنگ‌آمیزی با روش هماتوکسیلین - ائوزین، مشاهده و بررسی نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری

داده‌ها به وسیله آزمون ANOVA یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند. برای پی‌بردن به اختلاف هر گروه، از آزمون Tukey استفاده گردید. نتایج به صورت Mean±SEM نشان داده شد و p≤۰/۰۵ معنی‌دار در نظرگرفته شد.

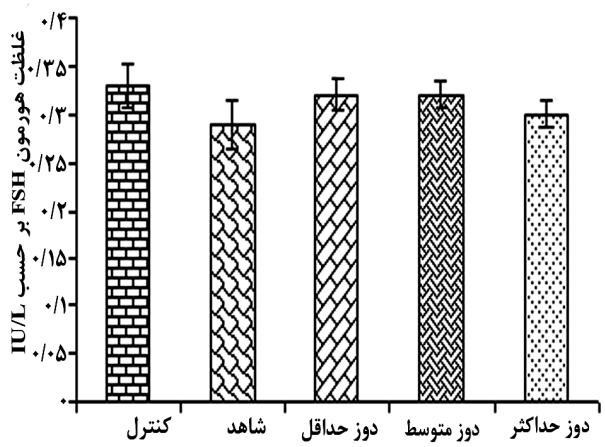
نتایج

بررسی نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میانگین وزن بدن درگروه‌های تیمار با مقادیر مختلف دارو، در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. به علاوه مقایسه نتایج حاصل از میانگین غلظت هورمون‌های LH و FSH درگروه‌های تجربی با گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (نمودارهای ۱ و ۲). مقایسه نتایج حاصل از میانگین غلظت تستوسترون، در گروه‌های تجربی با مقادیر حداقل و متوسط دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداده، اما میانگین غلظت هورمون تستوسترون در گروه تجربی تیمار با مقدار حداکثر دارو نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داده است (نمودار ۳).

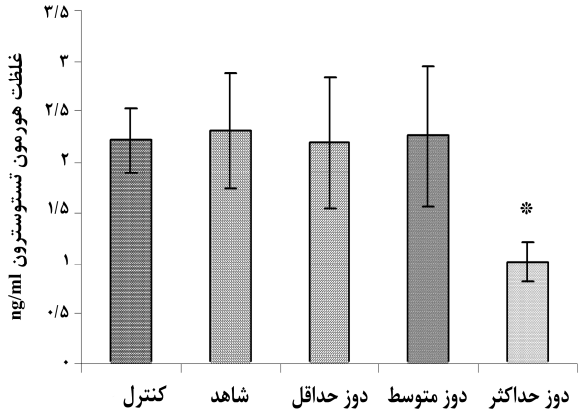
بر اساس نتایج به دست آمده، تامسولوزین در مقادیر بالا می‌تواند باعث کاهش ترشح هورمون تستوسترون شود. بدون این که تأثیری بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های LH و FSH داشته باشد. نتایج حاصل از بررسی مقاطع بافتی نشان می‌دهد، تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تیمار با مقدار حداکثر دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش نشان داده است، که می‌توان آن را به کاهش تستوسترون نسبت داد.



نمودار ۱- میانگین غلظت سرمی هورمون LH در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده Mean±SEM است.



نمودار ۲- میانگین غلظت سرمی هورمون FSH در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده Mean±SEM است.



نمودار ۳- میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده Mean±SEM است. *: p<۰/۰۵

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]

بحث

دوپامین و سروتونین مهم‌ترین نوروترانسمیترهای تنظیم کننده GnRH هستند [۶-۳]. هم‌چنین نورون‌های دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک و نورون‌های حاوی GABA (گاماآمینوبوتریک اسید)، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF)، ماده P و بتااندورفین نیز با نورون‌های ترشح کننده GnRH ارتباط دارند و آزادسازی GnRH را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۷]. مطالعات نشان می‌دهد آزادسازی ضربانی LHRH به وسیله نورون‌های آدرنرژیک، به خصوص نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده های α_1 - آدرنرژیک تعدیل می‌شود. احتمالاً عمل نوراپی‌نفرین در آزادسازی LHRH از طریق پروستاگلاندین E_2 میانجی‌گری می‌شود [۹-۸].

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه احتمالاً تامسولوزین بر روی فعالیت GnRH، تحت تأثیر نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌های α - آدرنرژیک بی‌تأثیر یا کم تأثیر می‌باشد. به علاوه به نظر می‌رسد که تامسولوزین مشابه پرازوسین با مهار گیرنده‌های آدرنرژیکی در ناحیه Stalk-Median Eminence باعث کاهش تولید ضربانی LHRH و در نهایت LH شود. در پژوهش حاضر میزان LH کاهش یافته اما این کاهش معنی‌دار نمی‌باشد. به نظر می‌رسد تأثیر این دارو بر آزادساری LHRH و LH در مقادیر بالاتر مشاهده شود. تامسولوزین با سرعت کمتری از سد خونی- مغزی عبور می‌کند [۱۰] به همین دلیل احتمال تأثیر آن بر نورون‌های آدرنرژیکی سیستم عصبی مرکزی کمتر می‌باشد.

اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین هم‌چنین از طریق گیرنده‌های ß- آدرنرژیک باعث تجمع cAMP در سلول‌های سرتولی (Sertoly) موش صحرایی هجده روزه می‌شود. تجمع cAMP در این سلول‌ها با مقادیر بالای FSH ارتباطی نداشته و به سن حیوان وابسته است. مهار کننده‌های گیرنده‌های ß (hydrouxybenzil pindolol) تجمع cAMP توسط Isoproterenol (محرک گیرنده‌های آدرنرژیک) را مهار می‌کند، در حالی که مهار کننده‌های گیرنده‌های α - آدرنرژیک هیچ تأثیری ندارند [۱۱].

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد نوراپی‌نفرین در تنظیم فعالیت سلول‌های سرتولی نقش دارد. تأثیرات کاته کولامین‌ها و FSH بر روی سلول‌های سرتولی مشابه است. اما دامنه پاسخ سلول‌های سرتولی به کاته‌کولامین‌ها به طور سیستماتیک پایین‌تر از FSH است. هورمون اینهیبین در پاسخ به FSH، در سلول‌های سرتولی ساخته شده و به نوبه خود ترشح FSH در هیپوفیز را مهار می‌کند [۱۲].

با توجه به مطالب گفته شده به نظر می‌رسد که این دارو با مهار تأثیر کاته‌کولامین‌ها بر تولید اینهیبین در سلول‌های سرتولی، باعث افزایش FSH شود. FSH تنظیم کننده اصلی، و کاته‌کولامین‌ها تنظیم کننده‌های فرعی تولید اینهیبین در سلول‌های سرتولی هستند. با توجه به این که گیرنده‌های آدرنرژیکی غالب در سلول‌های سرتولی، گیرنده‌های نوع $ß_2$ می‌باشند به نظر می‌رسد این دارو بر عملکرد سلول‌های سرتولی تأثیر ناچیزی داشته باشد که این مطلب با نتایج حاصل از بافت‌شناسی مطابقت می‌نماید.

اثر مقادیر مختلف این دارو بر میزان هورمون تستوسترون نشان می‌دهد که گروه دریافت کننده (۶۰۰mg/kg/day) کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد، که تحریک این مسیر توسط فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) بدون تأثیر بر هیپوفیز، عملکرد سلول‌های لیدیگ را مستقیماً تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۳]. هم‌چنین تحقیقات نشان داده است، بقای گیرنده‌های LH به اندازه کافی در گنادها توسط اعصاب خودکار، به خصوص سمپاتیک کنترل می‌شوند، که نقش مهمی در کنترل عروق بیضوی و درک درد ایفا می‌کنند [۱۴]. مکانیسم‌های کاته‌کولامینی دخیل در عملکرد بیضه خصوصاً در موش‌های صحرایی ارتباطی با هیپوفیز ندارد و مستقیماً توسط هیپوتالاموس کنترل می‌شود. کاته‌کولامین‌های مغزی و جریان خون بیضوی نقش مهمی در این مسیر ایفا می‌کنند.

اختلالات جنسی در افرادی که از ß بلوکرها استفاده می‌کنند، با اختلالات عوامل عصبی و عروقی تنظیم کننده عملکرد جنسی، مرتبط می‌باشند به ویژه فعالیت ناقص

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]

نیتریک‌اکساید، ولی عوامل هورمونی و روانی (سایکولوژیک) را در بر نمی‌گیرد [۱۵]. هم‌چنین اختلالات انزالی (انزال غیرطبیعی، شکست در انزال، انزال برگشتی و بیماری‌های انزالی) به صورت وابسته به مقدار، در اثر مصرف تامسولوزین در افراد ایجاد می‌شود [۱۴، ۷،۱۲].

نتیجه‌گیری

احتمالاً تامسولوزین در مقادیر بالا، بر روی فعالیت آنزیم‌های دخالت کننده در روند استروییدسازی در بافت بیضه موش صحرایی تأثیر گذارده و باعث کاهش تستوسترون و اختلال در زنجیره اسپرماتوژنز شود، هم‌چنین تامسولوزین بیشتر بر روی مکانیسم عمل LH بر روی سلول‌های لیدیگ تأثیر می‌گذارد تا میزان آزادسازی این هورمون را از هیپوفیز قدامی تغییر دهد، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

References

[۱] ممشی ن، گیوی م. داروهای ژنریک ایران با اقدامات پرستاری. چاپ اول، انتشارات بشری باهمکاری نشرتحفه، ۱۳۸۴، صفحه:۸۹۲.

[۲] غلامی س. بررسی تأثیر Acebutolol بر محور هیپوفیز- گنادوروند اسپرماتوژنز در موش صحرایی نر بالغ. پایان نامه کارشناسی ارشد، کازرون، دانشگاه آزاداسلامی، ۱۳۸۴.

[3] Frungieri MB, Zitta K, Pignataro OP, Gonzalez – Calvar SI, Calandra RS. Interaction between testicular serotoninergic, catecholaminergic, and corticotrophin-releasing hormone systems modulating cAMP and testosterone production in the golden hamster. *Neuroendocrinology*. 2002; 76(1): 35-46.

[4] Goktas SE, Kibar Y, Kilic SE, Topac H, Coban HI, Seckin B. Recovery of abnormal ejaculation by intermittent tamsulosin treatment. *J Urol*, 2006; 175(2): 650-3.

[5] Heindel JJ, Steinberger A, Strada SJ. Identefication and characterization of a beta 1-adrenergic receptor in the rat Sertoli cell. *Mol Cell Endocrine*, 1981; 22(3): 349-58.

[6] Tinajero JC, Fabbri A, Dufau ML. Serotonergic inhibition of rat Leydig cell function by propranolol. *Endocrinology*. 1993; 133(1): 257-64.

[7] Kamimura H, Oishi S, Matsushima H, Watanabe T, Higuchi S, Hall M. Identification of cytochrome P450 isozymes involved in methabolism of the alpha – adrenoceptor blocker tamsulosin in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 1998; 28(10): 909-22.

[8] Lee S, Miselis R, Rivier C. Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic –testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology*. 2002; 143(11): 4447-54.

[9] Ratnsooriya WD, Wadsworth RM. Tamsulosin, a selective alpha 1-adrenoceptor antagonist, inhibits fertility of male rats. *Andrologia*. 1994; 26(2): 107-10.

[10] Selvage DJ, Lee SY, Parsons LH, Seo DO, Rivier CL. Hypothalamus testicular neural pathway is influenced by brain catecholamins, but not testicular blood flow. *Endocrinology*. 2004; 145(4): 1750-90.

[11] Sato S, Ohtake A, Matsushima H, Saitok C, Usuda S, Miyata K. Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations: prostatic and urethral retention possibly contributes to uroselectivity of tamsulosin. *J Pharmacol Exp The,*. 2001; 296: 697-703.

[12] Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. Evalution of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 296(3): 697-703.

[13] Terasawa EI. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *Gen Comp Endocrinol*, 1998; 112(3): 283-95

[14] Triospoux C, Reitere R, Combarnous Y,Guillou F. Beta 2 adrenergic receptors mediate cAMP, tissue –type plasminogen activator and transferring production in rat Sertoli Cells. *Mol Cell Endocrinol*, 1998; 142(1-2): 75-86.

[15] Willem E, Kniggeu J, Gensen H, Kjoer A, Warberg I. Effect of selective blockade of catecholaminergic alpha and beta receptors on histamine –induced release of corticotrophin and prolaction. *Neuroendocrinology*. 1999; 69(5): 309-15.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-01]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1386.6.1.1.3]