Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وپنجم-شماره ۱۳۲
دی ۱۳۹۶

اثـــر فلوکســـاتین بـــر روی اســـپرماتوژنز و خودتکثیری سلول‌هـای پایـه اسـپرماتوگونی در موش‌های صحرایی بالغ

نویسندگان: هانیه اکبری، شاپور حسن‌زاده، علی شالیزارجلالی*، حسن ملکی‌نژاد

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

*نویسنده مسئول: علی شالیزار جلالی **E-mail: a.shalizar@urmia.ac.ir**

دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۰۶
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۶/۰۹/۲۲
پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۲۹

چکیده

مقدمه و هدف: کاربرد فلوکساتین به عنوان یک داروی مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) با عوارض جانبی ناخواسته‌ای مانند اختلالات تولیدمثلی همراه است. مطالعه حاضر در راستای ارزیابی اثرات فلوکساتین بر روی اسپرماتوژنز موش صحرایی و نیز خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی به واسطه بررسی بیان گیرنده آلفا-۱ خانواده فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از سلول گلیال (GFRα1) در سطح mRNA در بافت بیضه طرح‌ریزی گردید.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی به گروه‌های تجربی و شاهد تقسیم شدند. گروه تجربی به دو زیرگروه که روزانه ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فلوکساتین را به مدت ۴۸ روز دریافت می‌کردند، تقسیم گردید. نمونه‌های بافت بیضه ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار برداشت شدند و ارزیابی‌های بافت‌شناسی و رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز به ترتیب به منظور ارزیابی اسپرماتوژنز و میزان بیان GFRα1 در سطح mRNA انجام پذیرفتند.

نتایج: تجویز فلوکساتین به صورت وابسته به دُز موجب توقف بلوغ اسپرم‌ها شد که این امر با کاهش‌های قابل‌ملاحظه شاخص‌های اسپرماتوژنیک مشخص گردید. همچنین، تجویز فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش مشهودی را در بیان GFRα1 در سطح mRNA در بافت بیضه در پی داشت.

نتیجه‌گیری: چنین به نظر می‌رسد که سمیت‌های تولیدمثلی ناشی از فلوکساتین به واسطه ایجاد اختلال در روند خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی روی می‌دهند که یافته‌های حاضر لزوم پژوهش‌های بیشتر پیرامون مکانیسم‌های دقیق اختلالات اسپرماتوژنیک ناشی از داروهای ضد افسردگی SSRI را برجسته می‌سازند.

واژگان کلیدی: فلوکساتین، خودتکثیری، سلول‌های پایه اسپرماتوگونی، اسپرماتوژنز، موش صحرایی، GFRα1

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

مقدمه

فلوکساتین یکی از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) است و به عنوان یک ترکیب ضدافسردگی موجب مهار پیش‌سیناپسی سروتونین در مغز می‌گردد (۱). گزارش‌ها پیشین نشان داده است که مصرف این دارو با اختلالات تولیدمثلی و کاهش میزان باروری همراه بوده است (۲). همچنین، بر اساس بررسی‌های صورت گرفته احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی مادرزادی و نیز تولد نوزادان زودرس و با وزن کم متعاقب مصرف SSRIs افزایش می‌یابد (۳، ٤). در این راستا، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که فلوکساتین دارای اثرات کشندگی بر روی اسپرم است و موجبات کاهش تعداد و میزان تحرک اسپرم و افزایش میزان اسپرم‌های غیرطبیعی را فراهم می‌آورد (۵، ٦). به علاوه، نقش فلوکساتین در کاهش وزن اندام‌های جنسی و سطح تستوسترون در موش‌های صحرایی نیز به تائید رسیده است (۷). فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از سلول گلیال (GDNF) که عضوی از ابرخانواده TGF-β است، تحت کنترل FSH توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌گردد و به واسطه گیرنده GFRα1 در بقاء و خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی نقش ایفاء می‌کند (۸، ۹). در واقع GDNF به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی روند خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی جهت فعالیت به GFRα1 که گیرنده‌ای بر روی سطح اسپرماتوگونی‌های A_s، A_{pr} و A_{al} است، به شدت وابسته است (۱۰). ازاین‌روی، مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثرات فلوکساتین بر روی روند اسپرماتوژنز و نیز خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی به واسطه بررسی بیان گیرنده GFRα1 در سطح mRNA در بافت بیضه در موش‌های صحرایی طرح‌ریزی گردید، چراکه آشکار شدن روند هم‌ایستایی اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز در بافت بیضه متعاقب تجویز فلوکساتین می‌تواند در پی‌ریزی راهکارهای نوین درمانی در راستای کاهش عوارض نامطلوب تولیدمثلی مصرف فلوکساتین مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه تعداد ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین سنی شش تا نه هفته و میانگین وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم به صورت تصادفی به سه گروه پنج‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند و تحت شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۱۰±۵۰٪ نگهداری شدند. تمام حیوانات در شرایط تغذیه‌ای یکسان با ذرت، گندم و پلت به نسبت‌های برابر تغذیه و امکان دسترسی آزاد به آب نیز برای تمام آن‌ها وجود داشت. حیوانات گروه آزمایش یک و دو به ترتیب روزانه ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فلوکساتین را به صورت محلول در آب مقطر از طریق خوراکی برای مدت ٤۸ روز دریافت کردند (۱۱). حیوانات گروه شاهد نیز روزانه دو میلی‌لیتر آب مقطر را به صورت خوراکی دریافت نمودند. ٢٤ ساعت پس از آخرین تیمار، متعاقب آسان‌کشی و کالبدگشایی حیوانات، یکی از بیضه‌ها برای ارزیابی‌های بافت‌شناسی و دیگری برای بررسی‌های مولکولی برداشته شد. به منظور انجام مطالعات بافت‌شناسی، نمونه‌های بافتی بیضه پس از ثبوت و بعد از طی مراحل پاساژ بافتی با استفاده از پارافین مذاب قالب‌گیری شدند. سپس، با استفاده از دستگاه میکروتوم دوار، برش‌هایی به ضخامت ٦ میکرومتر از قالب‌های پارافینی تهیه گردید و در نهایت، روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین جهت رنگ‌آمیزی نمونه‌ها مورد استفاده قرار گرفت. در این راستا، جهت ارزیابی کیفیت لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه از روش جانسن استفاده شد (۱۲). برای این منظور، از مقطع عرضی ۱۰۰ لوله اسپرم‌ساز در هر حیوان استفاده شد و براساس الگوی زیر به هر مقطع عرضی لوله اسپرم‌ساز نمرات یک تا ۱۰ تعلق گرفت. ۱۰: اسپرماتوژنز کامل، تعداد زیادی سر اسپرم که در حاشیه حفره میانی گرد و منظم قرار دارند، ۹: تعداد زیادی اسپرم وجود دارد ولی حفره میانی گرد و منظم دیده نمی‌شود، ۸: تعداد اسپرم خیلی کم است،

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

۷: اسپرم دیده نمی‌شود ولی تعداد زیادی اسپرماتید گرد دیده می‌شود، ٦: تعداد کمی اسپرماتید گرد دیده می‌شود، ٥: هیچ اسپرم و اسپرماتید گردی دیده نمی‌شود ولی تعداد زیادی اسپرماتوسیت اولیه دیده می‌شود، ٤: تعداد خیلی کمی اسپرماتوسیت اولیه دیده می‌شود، ۳: هیچ اسپرماتوسیت اولیه‌ای دیده نمی‌شود و فقط اسپرماتوگونی دیده می‌شود، ۲: هیچ سلول زایایی وجود ندارد و فقط سلول سرتولی دیده می‌شود و ۱: نه سلول زایا و نه سلول سرتولی دیده می‌شود و لوله‌ها آتروفیک می‌باشند.

روش رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (RT- PCR) جهت بررسی میزان بیان GFRα1 در سطح mRNA با استفاده ازکیت اختصاصی جداسازی RNA به روش ستونی (SinaClon, Tehran, Iran) مورد استفاده قرار گرفت. متعاقب تزریق به ژل الکتروفورز، تراکم باندها توسط نرم افزار آنالیز ژل (ATP, Tehran, Iran) مورد ارزیابی قرار گرفتند. پرایمرهای مورد استفاده نیز به شرح زیر می باشند:

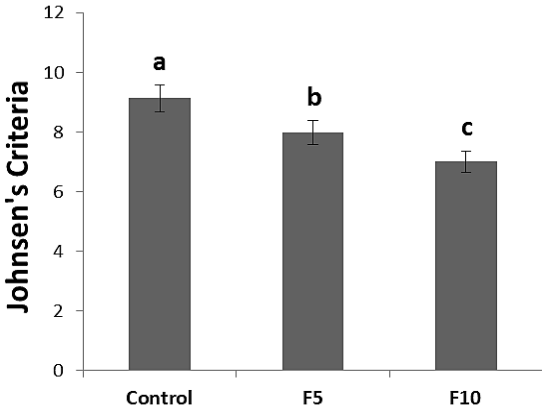
	Forward	Reverse
GDNF	5’- ATGAAGTTATGGGATGTCGTGGCT-3’	5’- GGGTCAGATACATCCACACCG-3’
GFRα1	5′-GCACAGCTACGGGATGCTCTTCTG-3′	5′-GTAGTTGGGAGTCATGACTGTGCCAATC -3′

ارزیابی‌های آماری

نتایج بر اساس میانگین ± انحراف معیار بیان شدند و با توجه به کمی و پیوسته بودن داده‌ها، تعداد گروه‌های مستقل مورد ارزیابی و نیز متعاقب اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها، نتایج این مطالعه با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS نسخه ۱۸ مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند. جهت مقایسه بین گروه‌ها آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست‌های مقایسه‌ای چندگانه توکی مورد استفاده قرار گرفت. مقدار $P <$۰/۰۵ برای تعیین سطح معنی‌داری بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

ارزیابی‌های بافت‌شناسی این مطالعه آشکار ساخت که میزان کیفیت لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه در موش‌های صحرایی تحت درمان با فلوکساتین به صورت وابسته به دُز به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش یافت که این امر با کاهش مشهود شاخص جانسن همراه بود (شکل۱). همان‌گونه که در شکل شماره ۱ نیز قابل مشاهده می‌باشد، فلوکساتین به صورت وابسته به دُز موجب کاهش میزان سلول‌های اسپرم و همچنین بروز اختلال در روند تمایز و بلوغ این سلول‌ها گردیده است.



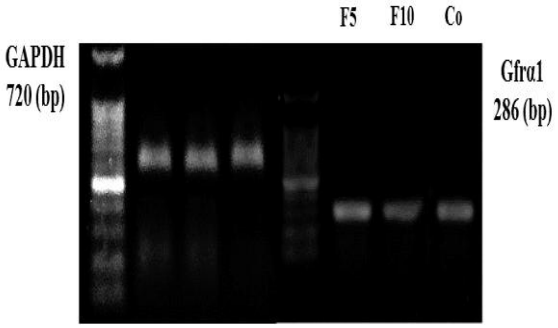
شکل ۱. مقایسه کیفیت لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه بر اساس شاخص جانسن در گروه‌های مختلف آزمایشی

حروف نامشابه نشان‌گر تفاوت معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ می‌باشند.

Control: گروه شاهد، F5: گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، F10: گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

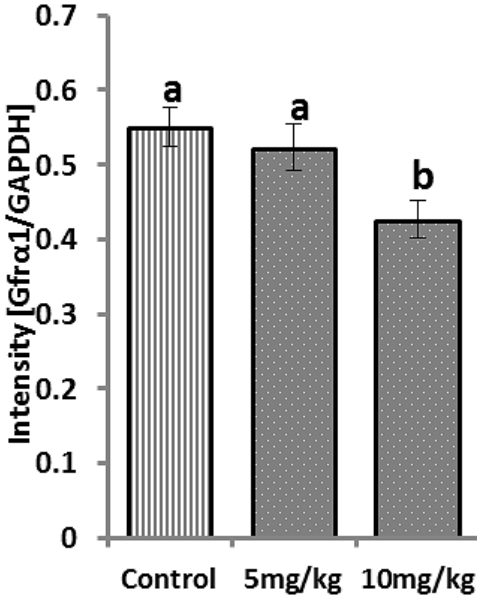
ارزیابی میزان بیان GFRα1 در سطح mRNA در این پژوهش نشان داد که تجویز فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنادار بیان GFRα1 نسبت به گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌گردد (شکل ۲ و ۳).

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018



شکل ۲. بررسی بیان mRNA مربوط به Gfrα1 در بافت بیضه گروه‌های آزمایشی مختلف بر اساس دنسیتومتری بر روی GAPDH اختصاصی

CO: گروه شاهد، F5: گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، F10: گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.



شکل ۳. ارزیابی کمی بیان mRNA مربوط به Gfrα1 در بافت بیضه گروه‌های آزمایشی مختلف بر اساس دنسیتومتری بر روی GAPDH اختصاصی
حروف نامشابه نشان‌گر تفاوت معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ می‌باشند.

Control: گروه شاهد، mg/kg۵: گروه دریافت کننده فلوکساتین به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، mg/kg۱۰: گروه دریافت‌کننده فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

بحث

متعاقب بررسی‌های این پژوهش آشکار گشت که تجویز فلوکساتین به صورت وابسته به دُز موجبات توقف بلوغ اسپرم‌ها را فراهم می‌آورد. همچنین، تجویز فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در این مطالعه کاهش قابل‌توجه ای را در میزان بیان GFRα1 در سطح mRNA در بافت بیضه موش‌های صحرایی در پی داشت.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که نزدیک به شش درصد افراد ۱۸ سال و بیشتر دوره‌ای از افسردگی را تجربه کرده‌اند (۱۳). متأسفانه مصرف فلوکساتین به عنوان یک داروی ضدافسردگی رایج با اثرات جانبی ناخواسته‌ای نظیر اختلالات تولیدمثلی همراه بوده است (۱٤، ۱۵). از سوی دیگر، ناباروری به عنوان یکی از مشکلات اساسی بین زوج‌ها، روابط فردی و اجتماعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و یکی از نگرانی‌های در حال افزایش جوامع پیشرفته است (۱٦). فلوکساتین که در گروه داروهای SSRIs قرار دارد، مانع جذب سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌گردد. مطالعات پیشین در این زمینه نشان داده است که مصرف فلوکساتین علاوه بر ناهنجاری‌های تنفسی، عروقی، کبدی و اندوکرین، با اختلالات اسپرماتوژنیک نیز همراه است (۲، ٦، ۷). همچنین، گزارش‌ها قبلی نشان داده است که فلوکساتین به واسطه ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه اندوکرین و کاهش سطح تستوسترون تغییرات ساختاری قابل‌توجه‌ای را در بافت بیضه موجب می‌گردد که این امر با یافته‌های مطالعه حاضر نیز همخوانی دارد (۱۷). علاوه بر این، به نظر می‌رسد کاهش مشهود کیفیت لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه در موش‌های صحرایی متعاقب تجویز فلوکساتین در این مطالعه می‌تواند با توجه به نقش فلوکساتین در شکل‌گیری تنش اکسیداتیو در بافت بیضه و نیز تضعیف دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانتی (۱۸) و همچنین حساسیت بالای سلول‌های زایای بیضه به آسیب‌های ناشی از تنش‌های بیوشیمیایی به دلیل ساختار منحصربه‌فرد غشاء سلولی آن‌ها نیز

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

توجیه گردد (۱۹).

GDNF فاکتور رشدی با ساختار پروتئینی است که به واسطه گیرنده خلال غشایی تیروزین‌کینازی به نام c-Ret یا به واسطه گیرنده Gfrα1 عملکرد فیزیولوژیک خود را به انجام می‌رساند. محل اثر GDNF در حقیقت سلول‌های اسپرماتوگونی A_s و A_{pr} می‌باشد که به واسطه تحریک این فاکتور رشد، تقسیمات تمایزی خود را انجام می‌دهند. به این ترتیب که GDNF از طریق گیرنده خود بیان ژن‌های ویژه‌ای مانند p13K، AKT و MEK را تحریک می‌کند. در همین راستا، متعاقب بیان ژن‌های اخیر، ژن‌های ID4 و bcl6b بیان می‌شوند که فرایند جایگزینی سلول‌های A_s و A_{pr} را هدایت می‌نمایند و بر این اساس، بقاء و خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی در جریان روند اسپرماتوژنز تضمین می‌گردد (۲۲-۲۰). یافته‌های این بررسی نیز نشان داد که تجویز فلوکساتین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به واسطه کاهش میزان بیان Gfrα1 در بافت بیضه موش‌های صحرایی می‌تواند موجبات اختلال در فرآیند خودتکثیری و تمایز سلول‌های پایه اسپرماتوگونی را فراهم آورد. همچنان که بررسی‌های اخیر بروز اختلال در عملکرد GDNF را از عوامل پی‌ریزی آسیب‌های بافت بیضه و کاهش باروری برمی‌شمارند (۲۳، ۲٤). در همین راستا، بررسی‌های صورت پذیرفته نیز نشان داده است که در موش‌هایی که متعاقب دستکاری ژنتیکی فاقد ژن GDNF می‌باشند، لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه از سلول‌های اسپرماتوگونی خالی می‌گردند و تنها سلول‌های سرتولی باقی می‌مانند (۲۲). علاوه بر این، پژوهش‌های اخیر بر نقش مستقیم دستگاه اندوکرین در تنظیم تکثیر سلول‌های اسپرماتوگونی صحه می‌گذارند و به عنوان یافته‌ای نوین اعتقاد دارند که تستوسترون به واسطه تحریک ترشح GDNF توسط سلول‌های میوئید موجود در پیرامون لوله‌های اسپرم‌ساز سبب بهینه‌سازی فرآیند تکثیر سلول‌های پایه اسپرماتوگونی تمایزنیافته می‌گردد (۲۵). ازاین‌روی، اختلالات مشاهده شده در فرآیند خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی در این مطالعه می‌تواند با سطوح سرمی پایین تستوسترون ناشی از تجویز فلوکساتین مرتبط باشد.

از سوی دیگر، یافته‌های حاصل از ارزیابی‌های بافت‌شناختی در مطالعه حاضر نشان داد که تجویز فلوکساتین به صورت وابسته به دُز موجبات کاهش میزان سلول‌های اسپرم و همچنین بروز اختلال در روند تمایز و بلوغ این سلول‌ها را فراهم می‌آورد که این امر نقش بنیادی سلول سرتولی و ترشحات آن را در بقاء و خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی و نیز تنظیم فرایند اسپرماتوژنز آشکار می‌سازد (۲٦). همچنان که پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه نیز نشان داده است که پیوند سلول‌های سرتولی به داخل بیضه موش‌های جهش‌یافته دارای نقص سلول‌های سرتولی با ازسرگیری روند طبیعی اسپرماتوژنز همراه بوده است (۲۷) و همچنین ترکیب GDNF و Gfrα1 بیشترین کارایی را جهت خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی در شرایط آزمایشگاهی دارا است (۲۸).

با توجه به یافته‌های این پژوهش چنین برمی‌آید که فلوکساتین به صورت وابسته به دُز به واسطه ایجاد اختلال در روند بقاء و خودتکثیری سلول‌های پایه اسپرماتوگونی می‌تواند زمینه‌ساز آسیب‌های قابل‌توجه بیضه در موش‌های صحرایی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه ارومیه به شماره ۵۵۹-۲ د است که بدین‌وسیله صمیمانه از دانشگاه ارومیه به سبب تأمین مالی این مطالعه قدردانی می‌گردد.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

منابع

1. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. The American Journal of Psychiatry 2006; 163: 1504-9.
2. Hajizadeh Z, Soleimani Mehranjani M, Najafi G, Shariatzadeh SMA, Shalizar Jalali A. Black grape seed extract modulates fluoxetine-induced oxidative stress and cytotoxicity in the mouse testis. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products 11(2): e27512.
3. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. Journal of Clinical Psychiatry 2013; 74: e293–e308.
4. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2014; 9: e92778.
5. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, Singh D, Maikhuri JP, Gupta G, et al. 2006. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2006; 16: 2509-12.
6. Alzahrani HA. Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated in vivo. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 2154-61.
7. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. Neuro Endocrinology Letters 2007; 28: 321–5.
8. Ferguson L, How JJ, Agoulnik AL. The fate of spermatogonial stem cells in the cryptorchid testes of RXFP2 deficient mice. PLoS ONE 2013; 8: e77351.
9. Hofmann MC. GDNF signaling pathways within the mammalian spermatogonial stem cell niche. Molecular and Cellular Endocrinology 2008; 288: 95-103.
10. Meng X, Lindahl M, Hyvönen ME, Parvinen M, de Rooij DG, Hess MW, et al. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. Science 2000; 287(5457): 1489-93.
11. Pawluski JL, van Donkelaar E, Abrams Z, Houbart V, Fillet M, Steinbusch HW, et al. Fluoxetine dose and administration method differentially affect hippocampal plasticity in adult female rats. Neural Plasticity 2014; 2014: 123026.
12. Johnsen SG. Testicular biopsy score count – a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1970; 1: 2-25.
13. Pilania M, Bairwa M, Kumar N, Khanna P, Kurana H. Elderly depression in India: An emerging public health challenge. Australasian Medical Journal 2013; 6(3):107-11.
14. Muller JC, Imazaki PH, Boareto AC, Lourenco EL, Golin M, Vechi MF, et al. In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine. Reproductive Toxicology 2012; 34(1): 80-5.
15. Silva J, Lins A, Amorim J, Pinto CF, Deiró TBJ, Oliveira JRM, et al. Neonatal administration of fluoxetine decreased final sertoli cell number in Wistar rats. International Journal of Morphology 2008; 26(1): 51-62.
16. Sciarra J. Infertility: an international problem. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1994; 46(2): 155-63.
17. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile and hypothalamic–pituitary-testis axis in selective serotonin reuptake inhibitor-induced male sexual dysfunction. Journal of Clinical Psychopharmacology 2008; 28(4): 418–23.
18. Sakr SA, Mahran HA, El-Deeb MM. Ameliorative effect of curcumin on fluoxetine-induced reproductive toxicity and oxidative stress in male albino rats. Oxidants and Antioxidants in Medical Science 2013; 2(1): 29–35.
19. 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. Biochemical Journal 2002; 365(Pt 3): 849–56.
20. Oatley JM, Avarbock MR, Brinster RL. Glial cell line-derived neurotrophic factor regulation of genes essential for self-renewal of mouse spermatogonial stem cells is dependent on Src family kinase signaling. Journal of Biological Chemistry 2007; 282(35): 25842-51.
21. Lee J, Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Ogonuki N, Miki H, Toyokuni S, et al. Akt mediates self-renewal division of mouse spermatogonial stem cells. Development 2007; 134(10): 1853-9.
22. Sariola H, Saarma M. Functions and signaling pathways for GDNF. Journal of Cell Science 2003; 116: 3855-62.
23. Mohammadi F, Jalali AS, Najafi G, Behfar M. Stereological, morphometric and morphological analyses of bilateral epididymal lipectomy induced changes in mouse testicular histoarchitecture. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences 2017; 20(4): 141-6.
24. Nooraei A, Jalali AS, Razi M, Behfar M. Bilateral epididymal lipectomy disturbs mouse germline maintenance. Journal of Reproduction and Infertility 2017; 18: 212-3.
25. Chen LY, Willis WD, Eddy EM. Targeting the Gdnf Gene in peritubular myoid cells disrupts undifferentiated spermatogonial cell development. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016; 113(7): 1829-34.
26. Phillips BT, Gassei K, Orwig KE. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 2010; 365(1546): 1663-78.
27. Kanatsu-Shinohara M, Miki H, Inoue K, Ogonuki N, Toyokuni S, Ogura A, et al. Germline niche transplantation restores fertility in infertile mice. Human Reproduction 2005; 20(9): 2376-82.
28. Kubota H, Avarbock MR, Brinster RL. Culture conditions and single growth factors affect fate determination of mouse spermatogonial stem cells. Biology of Reproduction 2004; 71(3): 722-31.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 9:03 IRDT on Wednesday April 25th 2018

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University
25th Year, No.132
December- January 2017-2018

Daneshvar(medicine) shahed University/ 25th year/2017-2018 /NO.132

Received: 28/10/2017
Last revised: 13/12/2017
Accepted: 20/12/2017

The effect of fluoxetine on spermatogenesis and spermatogonial stem cells self-renewal in adult male rats

Haniyeh Akbari, Shapour Hasanzadeh, Ali Shalizar Jalali*, Hassan Malekinejad

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

*** Corresponding author e-mail: a.shalizar@urmia.ac.ir**

Abstract

Background and Objective: Fluoxetine (FLX) application as a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drug that accompanies side effects including reproductive dysfunctions. The current study was designed to explore the effects of FLX on rat spermatogenesis as well as spermatogonial stem cells self-renewal through evaluation of glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha-1 (GFRα1) expression at mRNA level in testicular tissue.

Materials and Methods: Adult male Wistar rats were randomly allocated into experimental and control groups. The experimental group was subdivided into two groups which received 5 mg/kg/day and 10 mg/kg/day of FLX orally for 48 days. Testicular tissue samples were collected 24 hours after the last treatment and histological assessments and reverse transcription polymerase chain reaction were done to analyze spermatogenesis and mRNA expression of GFRα1, respectively.

Results: Treatment with FLX caused spermatozoa maturation arrest in a dose-dependent manner as was evident by significant decreases in spermatogenic indices. Moreover, FLX administration at a dose of 10 mg/kg/day resulted in significant reduction in mRNA expression of GFRα1 in testicular tissue.

Conclusion: These findings suggest that FLX induces male reproductive toxicities via disruption of spermatogonial stem cells self-renewal, bringing about the necessity of more researches about the precise mechanisms of SSRI antidepressants-induced spermatogenic failures.

Keywords: Fluoxetine, Self-renewal, Spermatogonial Stem Cells, Spermatogenesis, Rat, GFRα1