



مطالعه هیستولوژی و هیستومتری غده پروستات متعاقب تجویز سرترالین در موش سوری بالغ

حسن مروتی (PhD)^{*}، محمدکاظم کوهی (PhD)^۱، ذبیح‌الله خاکسار (PhD)^۲، فرشته مرشدی (PhD)^۱،

حجت عنبرا (PhD)^۱، فاطمه پارسایی (DVM)^۱، مهدی هادی جعفری (PhD)^۱،

حمیدرضا مرادی (PhD)^{**۲}

^۱ گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

(دریافت مقاله: ۹۸/۹/۵ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۱/۱۶)

چکیده

زمینه: سرترالین در کنار اثرات سودمند ضدافسردگی ممکن است دارای اثرات جانبی سوء بر روی سیستم تناسلی و باروری باشد. در سال‌های اخیر، برخی عوارض جانبی سرترالین روی بافت‌های بدن تا حدودی نشان داده شده است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر سرترالین در دوزهای مختلف بر ساختار هیستولوژی و هیستومتری لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات موش سوری بالغ انجام شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر موش سوری نر بالغ در چهار گروه شامل: گروه کنترل (بدون درمان) و گروه‌های دریافت‌کننده سرترالین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان به‌طور تصادفی و برابر تقسیم شدند. بعد از ۴۲ روز، ابتدا موش‌ها آسان‌کشی شده، سپس نمونه‌های خون و بافت لوب‌های غده پروستات برای مطالعات هیستومورفومتری و هیستوشیمی جمع‌آوری شدند. **یافته‌ها:** نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های واحدهای ترشحی لوب‌های شکمی و قدامی پروستات در گروه‌های سرترالین در مقایسه با گروه کنترل بود ($p < 0.05$). ضخامت بافت پوششی واحدهای ترشحی لوب‌های شکمی و قدامی پروستات در گروه سرترالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد ($p < 0.05$). تستوسترون سرم در گروه‌های سرترالین وابسته به دوز در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: سرترالین دارای تأثیر منفی بر روی ساختار هیستوپاتولوژی و هیستومتری لوب‌های غده پروستات (شکمی و قدامی) می‌باشد. با این حال، انجام مطالعات بالینی بیشتری برای ارزیابی اثرات منفی سرترالین بر روی سیستم تناسلی در انسان ضروری است.

واژگان کلیدی: سرترالین، پروستات، بافت‌شناسی، موش

****** شیراز، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

Email: hr.moradi@shirazu.ac.ir

*ORCID: 0000-0003-0275-1636

**ORCID: 0000-0001-5854-085X

مقدمه

ناباروری در مردان یک مشکل رو به رشد در جوامع پیشرفته سرتاسر جهان است. حدود ۱۶ درصد زوجها بعد از یک سال تلاش، باردار نمی‌شوند. تخمین زده می‌شود که نقش جنس مرد در ناباروری ۲۰ تا ۲۵ درصد و متوسط ۳۰ درصد باشد (۱). سازمان بهداشت جهانی (WHO) ناباروری را به صورت ناتوانی در بارورسازی در یک مدت زمان ۱۲ ماهه توصیف می‌کند که در این مدت به صورت مرتب مقاربت صورت گرفته باشد (۲).

عوامل بسیاری بر سیستم تولید مثل مردان مؤثرند و منجر به ناباروری می‌شوند. واریکوسل، ناهنجاری‌های مادرزادی، عفونت‌های دستگاه تناسلی، اختلالات غدد درون‌ریز و عوامل مربوط به مصرف داروها دارای اهمیت زیاد هستند. همچنین، عوامل ایدیوپاتیک تغییرات اسپرم نیز تا ۷۵ درصد موارد ناباروری را تشکیل می‌دهند (۳). تعامل اسپرم‌ها با مایع منی اغلب کمتر مورد توجه بوده است، اما این مایع می‌تواند در یکپارچگی DNA، در غشاهای اندامک‌های اسپرم و جنین اثرگذار باشند (۴). بنابراین، مایع منی مترشح از غدد ضمیمه جنسی نقش بسزایی در فعالیت باروری نر ایفا می‌کند و ساختار بافت‌شناسی این غدد (از جمله پروستات) می‌تواند متأثر از مواد توکسیک شامل داروهای مصرفی باشد. غده پروستات مهم‌ترین بخش غدد ضمیمه جنسی در سیستم تناسلی نر می‌باشد. این غده نقش مهمی در باروری فعال مردان ایفا می‌کند (۵ و ۶). به همین علت برای تعیین علل نازایی نر، ساختار طبیعی غدد ضمیمه جنسی و مایع مترشحه دستگاه تناسلی باید در مطالعات مربوطه بیشتر مدنظر قرار گیرند.

اختلال افسردگی یک اختلال روانپزشکی شایع است که بنا به گزارش سازمان جهانی بهداشت، یکی از دلایل مهم ناتوانی در جهان می‌باشد و میزان ابتلا به این بیماری و به دنبال آن کاهش کیفیت زندگی در افراد رو به افزایش است (۷). مصرف داروهای ضدافسردگی یا داروهای ضد روان‌پریشی از جمله سرتالین به دلیل عوارض جانبی پایین برای درمان افسردگی انتخاب مطلوب‌تری هستند. با این حال بی‌خوابی، تحریک‌پذیری، اختلالات جنسی یا ناباروری و تحریکات گوارشی از جمله عوارض جانبی شایع در مصرف این داروها می‌باشند که می‌تواند مصرف آن‌ها را محدود نماید (۸). در معرض قرار گرفتن با مصرف مقادیر تکراری داروها ممکن است به طور مستقیم موجب ناباروری در مردان با اثر بر روی گنادهای جنسی و یا به طور غیرمستقیم با تأثیر بر فعالیت غدد ضمیمه جنسی (پروستات، سمینال و ویکول و کوپر) و محور هیپوفیزی-بیضه‌ای شود، و نهایتاً موجب تغییرات منفی در پارامترهای اسپرم مانند تعداد، زنده ماندن، تحرک و مورفولوژی اسپرم شود (۴، ۹ و ۱۰). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عوامل خطر ساز مانند افسردگی و اضطراب با کاهش میزان باروری و عوارض دوران بارداری در ارتباط هستند، مصرف داروهای روانپزشکی به دنبال این مشکلات روانی بر روی عملکرد جنسی تأثیرگذار هستند (۱۱). از آنجا که اختلالات عاطفی و جنسی بسیار شایع هستند، ارتباط بین افسردگی و عملکرد جنسی اهمیت زیادی می‌یابد. اختلالات جنسی تحت تأثیر سرتالین در هر دو سیستم تناسلی نر و ماده گزارش شده است. این اختلالات به صورت کاهش میل جنسی، اختلال در ارگاسم، کاهش شهوت جنسی و اختلال در انزال بیان شده‌اند (۱۲ و ۱۳). مطالعه حاضر در نظر دارد تأثیر

سرتالین در دوزهای مختلف را بر روی ساختار هیستومورفومتری و هیستوشیمی لوب‌های غده پروستات موش مورد ارزیابی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران (کد اخلاق ۳۰۰۲/۶/۱۸) مورد تأیید قرار گرفت.

-آماده‌سازی حیوانات و گروه‌بندی: ۲۰ سر موش سوری نر بالغ و به ظاهر سالم با میانگین وزنی 25 ± 5 گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شدند. حیوانات به مدت دو هفته به منظور سازش با شرایط محیطی در این مرکز نگهداری شدند. یک روز قبل از شروع آزمایش، موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. در هر گروه ۵ سر موش که در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای 25°C - درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذای مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد در دسترس قرار داده شدند. نگهداری حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شده است.

چهار گروه مطالعه به شرح زیر می‌باشد:

گروه کنترل دریافت‌کننده آب مقطر ($0/3$ میلی‌لیتر) به‌صورت گاوآژ خوراکی روزانه؛

گروه دریافت‌کننده سرتالین (با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به‌صورت گاوآژ خوراکی روزانه؛
گروه دریافت‌کننده سرتالین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به‌صورت گاوآژ خوراکی روزانه؛
گروه دریافت‌کننده سرتالین (با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به‌صورت گاوآژ خوراکی روزانه.

انجام مطالعه برای تمام گروه‌های فوق به مدت ۴۲ روز ادامه داشت. وزن تمامی موش‌ها قبل از شروع آزمایش به منظور تعیین دوزهای سرتالین اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس به فاصله هر ۷ روز یکبار موش‌ها برای تعیین دوز جدید داروها توزین شدند. پودر سرتالین از شرکت سیگما آلد ریچ ($0-97-99559$: St Louis, MO, USA, Cas No) تهیه گردید. از آب مقطر حلال این پودر به منظور گاوآژ خوراکی به موش‌ها استفاده شد.

- نمونه‌گیری بافت پروستات: یک روز پس از آخرین گاوآژ، موش‌ها به آزمایشگاه منتقل و با رعایت ملاحظات اخلاقی توسط کلروفرم آسان‌کشی شدند. سپس غده پروستات به همراه مثانه، سمینال وزیکول و میزراه بدون آسیب به بافت آن خارج گردید. غده پروستات به همراه ضمائم آن در محلول پایدار کننده فرمالین بافر ۱۰ درصد قرار داده شد. بعد از پایدار شدن کامل بافت، با جدا کردن کامل مثانه و سمینال وزیکول، لوب‌های شکمی و قدامی از غده پروستات جدا شدند. سپس نمونه‌های هر کدام از لوب‌های شکمی و قدامی در ظروف مخصوص برای انجام مراحل پاساژ بافتی قرار داده شدند. نمونه‌های خون نیز با استفاده از سرنگ 2CC از قلب موش‌ها اخذ شدند و سپس لوله‌های حاوی خون فاقد ماده منعقد کننده در بن ماری 37°C به مدت حداقل یک ساعت قرار داده شدند. پس از جداسازی سرم با استفاده از سانتریفیوژ، نمونه‌ها در فریزر 70°C - تا زمان اندازه‌گیری تستوسترون نگهداری شدند.

- ارزیابی هیستومورفومتری و هیستوشیمی: بدین منظور، از نمونه‌های پروستات پایدار شده، با روش استاندارد تهیه مقاطع بافتی عمل گردید. پس از ثبوت و شستشو با آب جاری، با استفاده از دستگاه

در بخش‌هایی از بافت پوششی انجام شد که فاقد چین‌خوردگی بودند (۵ و ۶).

۱- اندازه‌گیری ضخامت بافت پوششی آلئول‌های لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر.

۲- شمارش سلول‌های ترشحی آلئول‌های لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات در مقیاس ۱۰۰ میکرومتر از طول دیواره واحدهای ترشحی با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر.

۳- محاسبه درصد پارانشیم و داربست لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات توسط گرید مدرج ۱۰۰ خانه‌ای با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر.

۴- اندازه‌گیری قطر واحدهای آلئولی لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر.

۵- اندازه‌گیری قطر لومن واحدهای آلئولی لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر.

- **اندازه‌گیری سطح سرمی تستوسترون:** نمونه‌های خون از قلب موش‌ها اخذ و در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سرم نمونه‌ها با استفاده از سانتریفیوژ در ۳۰۰۰×g به مدت ۱۰ دقیقه جدا گردید. سپس سطح سرمی تستوسترون توسط روش الایزا و دستورالعمل شرکت سازنده کیت (DRG; Germany) اندازه‌گیری شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۸ مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شدند. برای مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های تحت مطالعه از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) پس آزمون Tukey استفاده شد و در مواردی که $p \leq 0.05$ بود معنی‌دار تلقی گردید.

هیستوکینت مراحل مختلف پاساژ شامل آبیگری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین انجام گرفت. سپس نمونه‌ها قالب‌گیری شده و با استفاده از میکروتوم دورانی برش‌هایی با ضخامت ۵-۶ میکرومتر تهیه و با استفاده از روش‌های هماتوکسیلین - ائوزین (H&E)، پریودیگ اسیدشیف (پاس) و تریکروم ماسون رنگ آمیزی شدند.

با استفاده از میکروسکوپ نوری پارانشیم لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات که خود شامل ساختمان آلئول‌ها، سلول‌های بافت پوششی، مجاری ترشحی و نیز واکنش سلول‌های ترشحی این لوب‌ها و مقایسه آن در گروه‌های مختلف همراه با واکنش نسبت به رنگ آمیزی اختصاصی پاس مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، از رنگ‌آمیزی اختصاصی تریکروم ماسون برای بررسی داربست بین واحدهای ترشحی لوب‌ها در کنار رنگ‌آمیزی H&E استفاده شد.

به‌منظور مطالعه هیستومتری، ساختار هیستومتری لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات شامل تغییرات بافت پوششی از نظر ضخامت و تعداد سلول‌ها، قطر واحدهای آلئولی، قطر لومن واحدهای آلئولی و نسبت پارانشیم به داربست مورد بررسی قرار گرفت. برای مطالعات هیستومتری از لنز دیجیتال Dino-lite، نرم‌افزار AnMo Electronics Corp,) Dino Capture 2 (New Taipei City, Taiwan و عدسی چشمی مدرج استفاده شد. همچنین، برای شمارش و اندازه‌گیری هر یک از مشخصه‌های مورد مطالعه، ۱۵ میدان دید به صورت تصادفی از ۴ مقطع بافتی هر یک از نمونه‌ها اندازه‌گیری شد و میانگین آن‌ها برای هر مشخصه محاسبه گردید. ضمناً اندازه‌گیری ضخامت و شمارش تعداد سلول‌های بافت پوششی

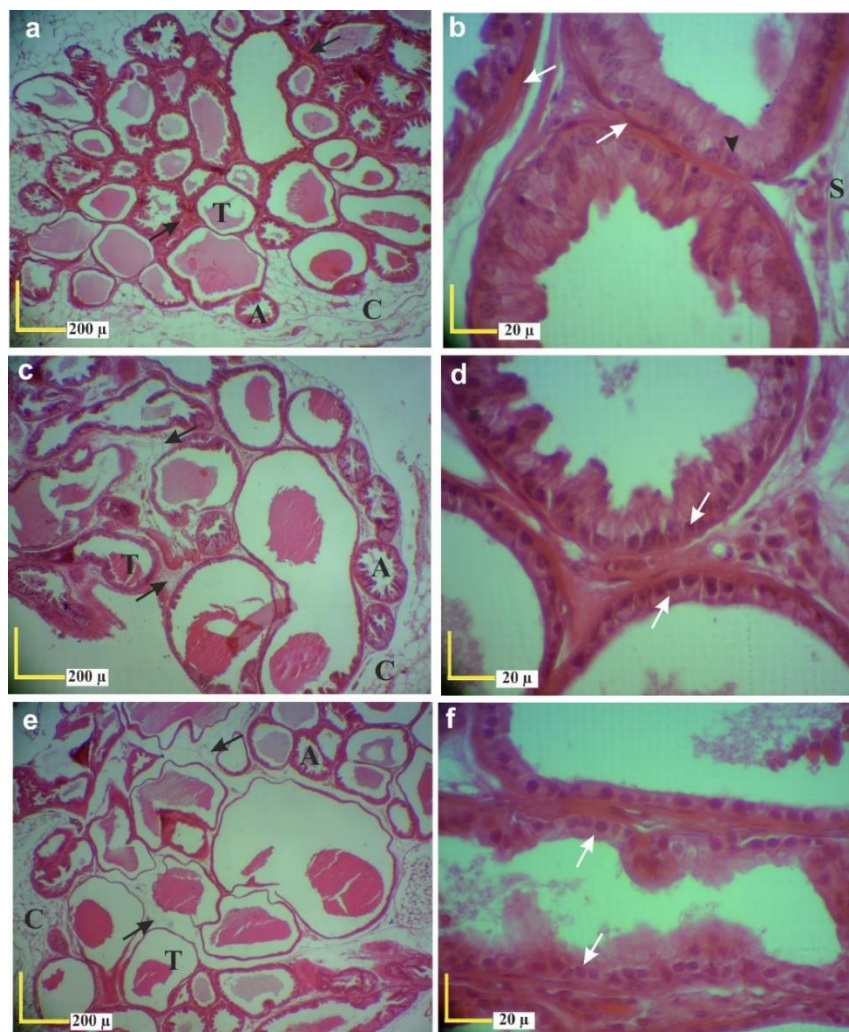
یافته‌ها

- **لوب شکمی:** چین‌خوردگی آلوئول‌های ترش‌چی به صورت وابسته به دوز تحت تأثیر سرتالین در مقایسه با گروه کنترل کاملاً کاهش نشان دادند. تعداد معدود آلوئول‌های ترش‌چی چین‌خورده بیشتر در اطراف لوب شکمی در گروه‌های سرتالین وجود داشتند. علاوه بر این، ضخامت بافت پوششی نیز در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان دادند. انسجام بافت پوششی در واحدهای ترش‌چی در اکثر مقاطع بافتی لوب شکمی دیده نشد. هسته سلول‌های بافت پوششی بالاخص در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/

کیلوگرم به صورت کاملاً غیرفعال و هتروکروماتین دیده شدند. هستک مشخص در اکثر هسته‌های سلول‌های بافت پوششی این لوب دیده نشدند (شکل ۱). همچنان‌که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، تعداد سلول‌های ترش‌چی در ۱۰۰ میکرومتر از طول بافت پوششی واحدهای ترش‌چی لوب شکمی پروستات گروه سرتالین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ($12/42 \pm 0/55$) نسبت به گروه کنترل ($16/43 \pm 0/09$) کاهش معنی‌دار نشان داد ($p\text{-value}=0/001$). همچنین، گروه‌های سرتالین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ($12/69 \pm 0/84$ و $10/76 \pm 0/89$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشتند ($p=0/001$ و $p=0/000$).

جدول ۱) مشخصه‌های بافت‌شناسی در لوب شکمی غده پروستات موش سوری تحت تأثیر دوزهای مختلف سرتالین.					
مشخصه	تعداد سلول بافت پوششی	ضخامت بافت پوششی (میکرومتر)	قطر واحدهای آلوئولی (میکرومتر)	قطر حفره داخلی واحدهای آلوئولی (میکرومتر)	نسبت بافت پارانشیم به داربست (%)
کنترل	$16/43 \pm 0/09^*$	$18/85 \pm 1/98^*$	$20/4/59 \pm 6/37^*$	$92/5 \pm 14/9^*$	$87/6 \pm 4/03^*$
سرتالین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	$12/42 \pm 0/55^\dagger$	$18/28 \pm 2/1^*$	$163/37 \pm 10/19^{\dagger*}$	$104/79 \pm 5/59^*$	$80/6 \pm 8/02^{\dagger*}$
سرتالین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	$12/69 \pm 0/84^\dagger$	$18/24 \pm 1/5^*$	$140/55 \pm 22/05^\dagger$	$134/4 \pm 10/89^*$	$77/8 \pm 5/36^{\dagger*}$
سرتالین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	$10/76 \pm 0/89^\dagger$	$14/98 \pm 0/6^\dagger$	$187/15 \pm 20/11^{\dagger*}$	$120/66 \pm 19/38^*$	$73/2 \pm 6/76^\dagger$
F	18/651	5/654	15/075	8/958	4/723
p-value	0/000	0/008	0/000	0/015	0/001

وجود علائم متفاوت († ، †*) نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مطالعه می‌باشد ($p < 0/05$).
F: میزان درجه آزادی در بین گروه‌های مطالعه را نشان می‌دهد.



شکل ۱) ساختار بافتی لوب شکمی غده پروستات موش سوری (H&E). کاهش تراکم واحدهای ترشحی، افزایش بافت همبند داریست (پیکان‌های سیاه)، نازک شدن و کاهش ضخامت و نیز کم شدن چین‌خوردگی بافت پوششی در واحدهای ترشحی آلئولی (پیکان‌های سفید) در گروه‌های سرتالین با دوزهای ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم (c و d) یا ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم (e و f) در مقایسه با گروه کنترل (a و b) قابل توجه است. همچنین، وجود سلول‌های مکعبی بافت پوششی با هسته‌های غیرفعال و هتروکروماتین (سرپیکان‌ها) قابل مشاهده است. واحدهای ترشحی آلئولی (A)، واحد ترشحی لوله‌ای (T)، بافت همبند داریست (S) و کیسول پروستات (C).

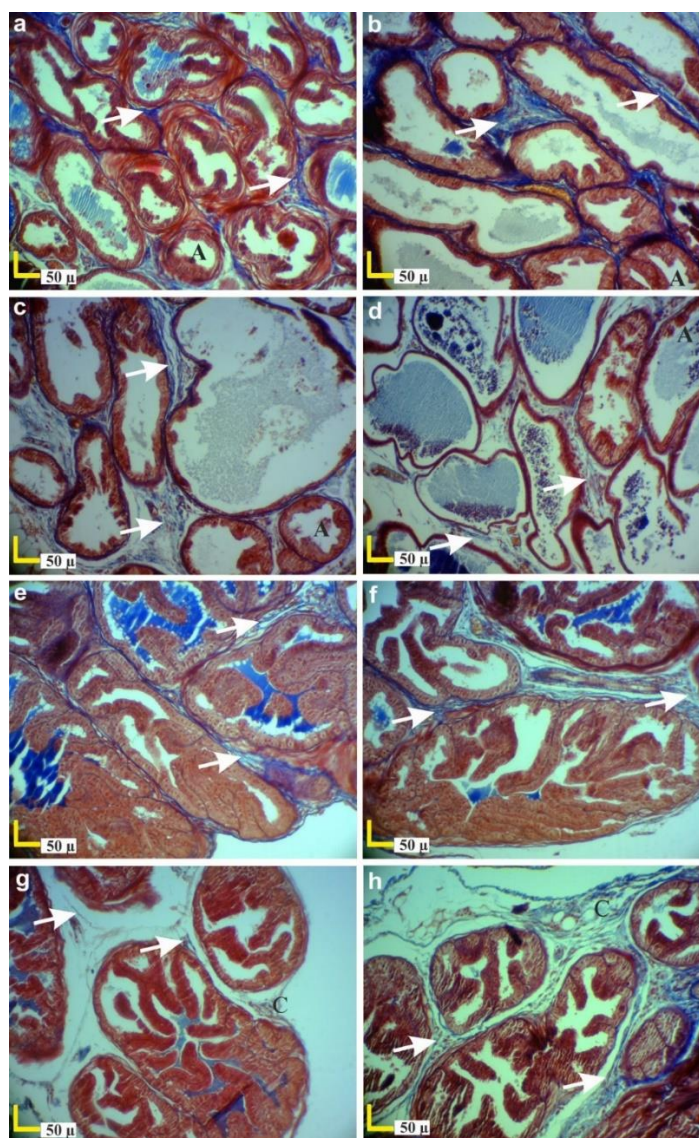
۱۰ میلی گرم/کیلوگرم ($18/24 \pm 1/5$ و $18/28 \pm 2/1$)
معنی دار بود. ($p=0/031$ و $p=0/028$)

قطر لومن واحدهای ترشحی آلئولی لوب شکمی پروستات در گروه‌های سرتالین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی دار نشان دادند ($p=0/001$ و $p=0/023$) (جدول ۱).
همچنان که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، قطر واحدهای

سلول‌های واحدهای ترشحی لوب شکمی گروه‌های سرتالین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت مکعبی کوتاه تا مکعبی بلند دیده شدند (شکل ۱). در مطالعه میکرومتری، کمترین ضخامت بافت پوششی لوب شکمی در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم ($14/98 \pm 0/6$) در مقایسه با گروه‌های کنترل ($18/85 \pm 1/98$)، سرتالین با دوز ۵ و

ترشحات آلونولی لوب شکمی در گروه سرتالین با دوز ۱۰ و ۵ میلی گرم / کیلوگرم ($140/55 \pm 22/05$) و نسبت به گروه کنترل ($163/37 \pm 10/19$) کاهش معنی دار نشان داد ($P=0/000$ و $p=0/005$). بافت همبند سست داریست لوب شکمی در گروه سرتالین با

دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل و سایر گروه ها افزایش نشان داد. در بین واحدهای آلونولی اطراف لوب این افزایش بافت همبند بیشتر نمود داشت و ساختار رشته ای در آن به نسبت فراوان تر از سلول و ماده زمینه ای قابل مشاهده بودند (شکل ۲).



شکل ۲) ساختار بافتی لوب های شکمی و قدامی پروستات موش سوری (تری کروم ماسون).

بافت همبند داریست (پیکان های سفید) در لوب های شکمی (a, b, c, d) و قدامی (e, f, g, h) در رنگ آمیزی تری کروم ماسون که بیشتر از نوع رشته ای - عضلانی است بین واحدهای ترشحاتی در گروه های سرتالین با دوزهای ۵ میلی گرم / کیلوگرم (b و f)، ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم (c و g) و ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم (h و d) در مقایسه با گروه کنترل (a و e) افزایش نشان می دهد. میزان رشته های کلاژن آبی رنگ در برش های بافتی رنگ آمیزی شده با تری کروم ماسون در گروه های مختلف قابل مشاهده است. A: واحدهای ترشحاتی آلونولی و C: کپسول.

رنگ آمیزی برش های لوب شکمی در گروه های کنترل و سرتالین ۵ میلی گرم / کیلوگرم ترشحات پاس مثبت تری در مقایسه با گروه های سرتالین ۱۰ و ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم نشان دادند. به جز مورد فوق، تغییری در شدت رنگ پذیری و نقاط پاس مثبت در بافت پوششی و ترشحات واحدهای ترشچی در مقایسه با گروه کنترل

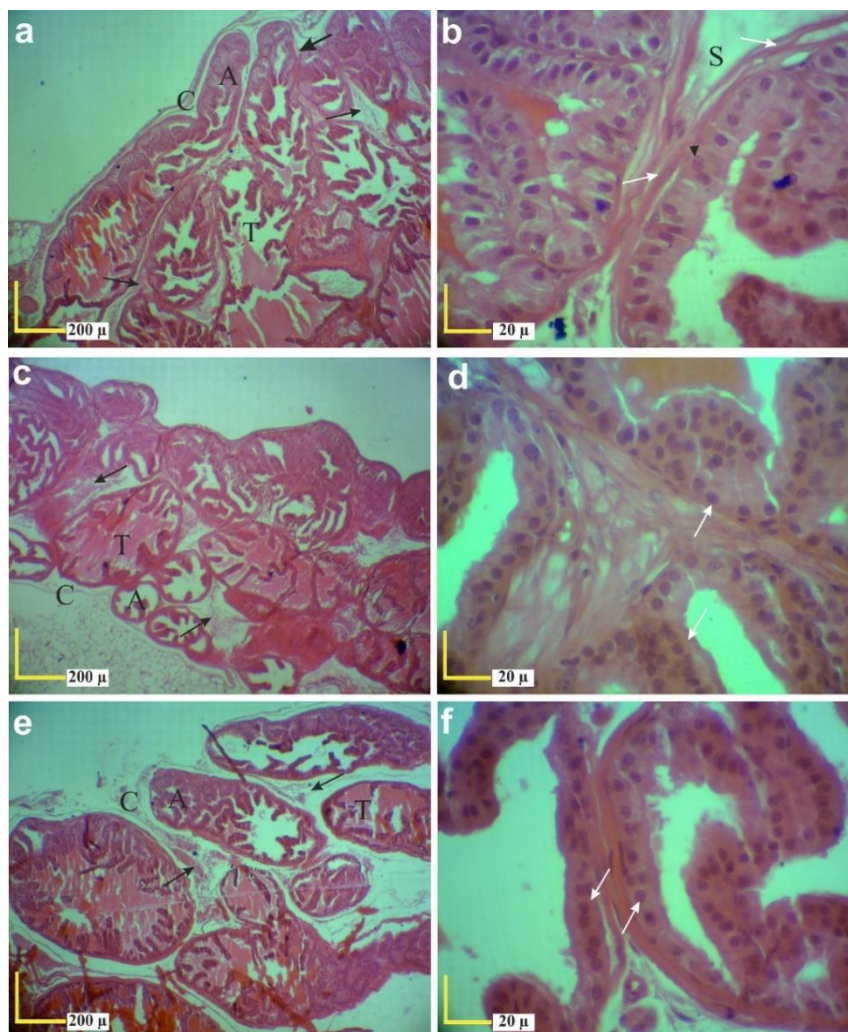
دیده نشد. همچنان که در جدول ۱ مشاهده می گردد، میانگین درصد پارانشیم به داریست در لوب شکمی در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم $6/76 \pm$ (۷۳/۲) نسبت به گروه کنترل $4/03 \pm 87/6$ کاهش معنی دار نشان داد ($p=0/01$).

جدول ۲) مشخصه های بافت شناسی در لوب قدامی غده پروستات موش سوری تحت تأثیر دوزهای مختلف سرتالین					
مشخصه گروه	تعداد سلول بافت پوششی	ضخامت بافت پوششی (میکرومتر)	قطر واحدهای آلونولی (میکرومتر)	قطر حفره داخلی واحدهای آلونولی (میکرومتر)	نسبت بافت پارانشیم به داریست (%)
کنترل	$13/9 \pm 0/8^*$	$18/88 \pm 2/54^*$	$243/39 \pm 32/24^*$	$133/31 \pm 35/51^*$	$90/8 \pm 3/42^*$
سرتالین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	$11/99 \pm 1/09^{\#}$	$17/2 \pm 1/09^{* \dagger}$	$233/25 \pm 13/19^*$	$146/08 \pm 10/41^*$	$79/4 \pm 6/42^{* \dagger}$
سرتالین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	$10/51 \pm 0/8^{\#}$	$17/42 \pm 1/25^{* \dagger}$	$212 \pm 22/37^*$	$140/13 \pm 12/63^*$	$76/4 \pm 6/84^{\dagger}$
سرتالین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	$9/6 \pm 0/44^{\dagger}$	$15/65 \pm 0/44^{\dagger}$	$235/58 \pm 13/59^*$	$170/28 \pm 2/98^*$	$73/2 \pm 6/06^{\dagger}$
F	۲۷/۷۹۳	۳/۷۱۳	۱/۸۹۸	۳/۳۶۷	۸/۶۰۵
p-value	۰/۰۰۰	۰/۰۳۴	۰/۱۷۱	۰/۰۴۵	۰/۰۰۱

وجود علائم متفاوت (* $\dagger$) نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه های مطالعه می باشد ($p < 0/05$).
F: میزان درجه آزادی در بین گروه های مطالعه را نشان می دهد.

– لوب قدامی: در گروه های سرتالین با دوزهای ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم چین خوردگی های دیواره آلونول های ترشچی لوب قدامی به صورت کاملاً کوتاه در مقایسه با سایر گروه های مطالعه مشاهده شدند. در بافت پوششی لوب قدامی به طور طبیعی چین خوردگی های زیادی وجود دارد (شکل ۳). انسجام بافت پوششی در

واحدهای ترشچی در اکثر مقاطع بافتی لوب قدامی تحت تأثیر سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم دیده نشد. هسته سلول های بافت پوششی در گروه های سرتالین با دوزهای ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم به صورت کاملاً غیرفعال و هتروکروماتین دیده شدند. هستک مشخصی در اکثر هسته های سلول های بافت پوششی این لوب دیده نشدند (شکل ۳).



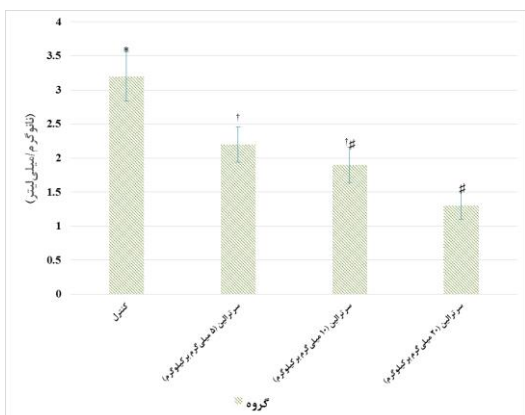
شکل ۳) ساختار بافتی لوب قدامی غده پروستات موش سوری (H&E). کاهش تراکم واحدهای ترشچی و افزایش بافت همبند داربست (پیکان‌های سیاه) بین آن‌ها در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (e) در مقایسه با گروه‌های کنترل (a) و سرتالین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (c) قابل توجه است. نازک شدن و کاهش ضخامت بافت پوششی در واحدهای ترشچی آلئولی (پیکان‌های سفید) در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (f) در مقایسه با گروه‌های کنترل (b) و سرتالین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (d) دیده می‌شود. سلول‌های مکعبی بافت پوششی با هسته‌های غیرفعال و هتروکروماتین (سریکان‌ها) قابل مشاهده است. واحدهای ترشچی آلئولی (A)، واحد ترشچی لوله‌ای (T)، بافت همبند داربست (S) و کپسول پروستات (C).

دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشتند ($p=0/008$ و $p=0/000$). همچنین، کمترین ضخامت بافت پوششی لوب قدامی پروستات در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ($15/65 \pm 0/44$) در مقایسه با گروه کنترل ($18/88 \pm 2/54$) دیده شد که این کاهش معنی‌دار بود ($p=0/02$).

همچنان که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، تعداد سلول‌های بافت پوششی واحدهای ترشچی لوب قدامی گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ($9/6 \pm 0/44$) نسبت به گروه کنترل ($13/9 \pm 0/8$) و گروه سرتالین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ($11/99 \pm 1/09$) کاهش معنی‌دار نشان داد ($p=0/000$ و $p=0/001$). همچنین، تعداد سلول‌ها در گروه‌های سرتالین با

مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان دادند. از لحاظ آماری هیچ کدام از این تغییرات معنی دار نبودند (جدول ۲).

نتایج نمونه‌های سرمی تستوسترون: همچنان که در نمودار ۱ مشاهده می‌گردد، سطح سرمی تستوسترون در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم (1.3 ± 0.2) نانوگرم/میلی لیتر نسبت به گروه کنترل (3.2 ± 0.36) نانوگرم/میلی لیتر کاهش معنی دار نشان داد ($p=0/000$). همچنین، گروه‌های سرتالین با دوزهای ۵ میلی گرم/کیلوگرم و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم (2.2 ± 0.26 و 1.9 ± 0.26 نانوگرم/میلی لیتر) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار نشان دادند ($p=0/01$ و $p=0/002$). از لحاظ آماری، بین گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه سرتالین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم اختلاف معنی دار دیده شد ($p=0/018$).



نمودار ۱) میانگین و انحراف از معیار تغییرات سطح سرمی تستوسترون. وجود علائم متفاوت (*†#) نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های مطالعه می‌باشد ($p < 0.05$).

Fig 1) Mean $\pm$ SD and changes of serum testosterone levels. *†#: Different symbols represent significant differences within the study groups ($p < 0.05$).

درصد پارانشیم به داریست در گروه‌های سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم یا ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه‌های کنترل و سرتالین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم کاهش چشمگیری نشان داد و از تراکم واحدهای ترشعی کاسته شده بود. سلول‌های عضلانی اطراف واحدهای آلوئولی در گروه‌های سرتالین به نسبت گروه کنترل در لایه‌های کمتر و نازک‌تری حضور داشتند (شکل ۲). در برش‌های میکروسکوپی لوب قدامی گروه سرتالین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل پارانشیم نسبت به داریست تغییر مشهودی نشان نداد، و سلول‌های عضلانی در اطراف واحدهای ترشعی تا حدودی وجود داشتند (شکل ۲). همچنان که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، میانگین درصد پارانشیم به داریست در لوب قدامی در گروه سرتالین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم ($73/2 \pm 6/06$) نسبت به گروه کنترل ($90/8 \pm 3/42$) کاهش معنی دار نشان داد ($p=0/001$).

همچنین، درصد پارانشیم به داریست در لوب قدامی در گروه‌های سرتالین با دوزهای ۵ میلی گرم/کیلوگرم یا ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار نشان دادند ($p=0/006$ و $p=0/032$). تغییری در شدت رنگ‌پذیری و نقاط پاس مثبت در بافت پوششی و ترشحات واحدهای ترشعی گروه‌های دریافت کننده سرتالین در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد. قطر حفره داخلی واحدهای ترشعی آلوئولی لوب قدامی پروستات در گروه‌های دریافت کننده سرتالین در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان دادند. از لحاظ آماری هیچ کدام از این تغییرات معنی دار نبودند. علاوه بر این، قطر واحدهای ترشعی آلوئولی لوب قدامی پروستات در گروه‌های دریافت کننده سرتالین در

بحث

در مطالعه حاضر، نتایج هیستولوژی نشان داد که تعداد چین‌خوردگی‌های بافت پوششی واحدهای ترش‌حی لوب شکمی تحت تأثیر سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان کاهش نشان داد. در لوب قدامی، این چین‌خوردگی‌ها به‌طور طبیعی وجود دارند (۱۶). با این حال، کوتاه‌تر شدن و کاهش تعداد چین‌خوردگی‌های بافت پوششی واحدهای ترش‌حی در لوب قدامی تحت تأثیر سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان دیده شدند. گزارش شده است که تحت تأثیر مواد توکسیک و داروها و نیز در شرایط غیرفعال در غده پروستات جوندگان چین‌خوردگی‌های بافت پوششی لوب‌های شکمی و قدامی کاسته می‌شود و دیواره پوششی این واحدها بالاخص در آلوئول‌های ترش‌حی نازک می‌شوند (۵، ۶ و ۱۷).

تعداد سلول‌های بافت پوششی در نتایج هیستومتری مطالعه حاضر در هر دو لوب قدامی و شکمی تحت تأثیر دوزهای مختلف سرتالین کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. همچنین، ضخامت بافت پوششی واحدهای ترش‌حی در لوب‌های قدامی و شکمی غده پروستات موش‌ها تحت تأثیر سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در مدت ۴۲ روز در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان دادند. این کاهش میزان رشد و ضخامت سلول‌های بافت پوششی تحت تأثیر دریافت سرتالین و نیز هسته‌های تیره نزدیک به قاعده سلول حاکی از آن است که سرتالین تجویزی در مدت ۴۲ روز توانسته به شدت فعالیت بافت پروستات شکمی و قدامی را کاهش دهد و حتی می‌توان گفت که احتمالاً باعث غیرفعال شدن غده پروستات شده است. در مطالعات مختلف گزارش شده است که پارامترهای شمارش تعداد سلول‌ها و ضخامت بافت پوششی غده پروستات از مهم‌ترین پارامترهای ارزیابی ساختار بافت هیپوتروفی و کوچک‌شدگی است (۵).

در مطالعه حاضر، برای اولین بار اثرات سرتالین بر روی غده پروستات (لوب‌های قدامی و شکمی) موش‌های سوری بالغ در دوزهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بافت‌شناسی مطالعه حاضر نشان داد که سرتالین موجب تحریک تغییرات هیستولوژی در بافت لوب‌های قدامی و شکمی غده پروستات می‌شود. در لوب شکمی و قدامی، کاهش تراکم واحدهای ترش‌حی و متعاقباً افزایش بافت همبند بینابینی وجود داشت. همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز سرتالین در دوزهای ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان در مدت ۴۲ روز تأثیر معنی‌داری بر ضخامت دیواره پوششی واحدهای ترش‌حی در هر دو لوب قدامی و شکمی غده پروستات ندارد؛ اما دیواره بافت پوششی واحدهای ترش‌حی در هر دو لوب قدامی و شکمی تحت تأثیر سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان به‌طور چشمگیری نازک نشان دادند. در مطالعات مختلف از این پارامترها برای ارزیابی تأثیر مواد توکسیک از قبیل داروها بر روی ساختار هیستولوژی غده پروستات استفاده می‌شود (۵، ۶، ۱۴ و ۱۵). گزارش شده است که ضخامت بافت پوششی واحدهای ترش‌حی در شرایط غیرفعال غده پروستات نازک می‌شوند (۱۴)؛ که همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. از تغییرات بافتی لوب‌های شکمی و قدامی غده پروستات در مطالعه حاضر تحت تأثیر سرتالین در مقایسه با گروه کنترل کاهش قطر واحدهای ترش‌حی آلوئولی بود. در مطالعه‌ای، همسو با نتایج مطالعه حاضر گزارش شده است که قطر واحدهای ترش‌حی لوله‌ای و آلوئولی در غده پروستات شکمی و قدامی موش‌ها در شرایط غیرفعال در مقایسه با شرایط فعال غده به‌صورت هیپوتروفی و کوچک‌شدگی است (۵).

شناسی پروستات تحت تأثیر شرایط توکسیک و یا مواد پاتوژن هستند (۵، ۶، ۱۷ و ۱۸). در نتیجه می‌توان گفت که سرتالین احتمالاً موجب بازدارندگی تکثیر سلولی و عدم فعالیت طبیعی غده پروستات در مقایسه با گروه کنترل شده است. یکی دیگر از تغییرات هیستومتری در مطالعه حاضر، افزایش بافت داربست بینابینی اطراف واحدهای ترشحی و پارانشیم غده در لوب‌های شکمی و قدامی تحت تأثیر سرتالین بود. به‌طوری که دریافت سرتالین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در مدت ۴۲ روز موجب کاهش معنی‌دار نسبت پارانشیم به داربست لوب‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد. بافت همبند داربست در رنگ‌آمیزی تریکروم ماسون بیشتر رشته‌ای-عروقی با اکثریت رشته‌های کلاژن دیده شدند. واحدهای آلوئولی و لوله‌ای به‌عنوان واحدهای ترشحی فعال و عملکردی غده پروستات شناخته می‌شوند. این واحدها به شدت تحت تأثیر مواد توکسیک واکنش نشان داده و متعاقباً فعالیت آن‌ها کاهش می‌یابد و در مقابل بافت همبند بینابینی به نسبت این واحدها بیشتر به چشم می‌خورند (۵ و ۶)؛ که هم‌سو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

مطالعات اندکی در مورد رابطه میان استفاده از داروی ضدافسردگی و باروری در مردان انجام شده است و تاکنون مطالعه‌ای از اثرات داروهای ضدافسردگی بر روی غدد ضمیمه جنسی یا پروستات انجام نشده است. این مطالعات انگشت شمار تنها اثرات برخی داروهای ضدافسردگی را بر روی پارامترهای اسپرم و تغییرات بافت بیضه را در موش‌های آزمایشگاهی یا در انسان مدنظر قرار داده‌اند. در مطالعه‌ای، بررسی دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سرتالین در مدت ۲۸ روز بر روی موش‌های صحرایی بالغ نشان دادند که سرتالین در دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب کاهش چشمگیر تعداد، تحرک

و زنده ماندن اسپرم‌ها و نیز تغییرات دژنراتیو لوله‌های منی ساز و بافت بیضه می‌شود (۱۹).

یاردیمچی و همکاران (Yardimci & et al)، نشان دادند که داروهای ضدافسردگی پاروکستین و بوپروپیون موجب کاهش کاهش وزن غده پروستات، سمینال وزیکول و اپیدیدیم در سیستم تناسلی موش‌های صحرایی می‌شود (۲۰). اردمیر و همکاران (Erdemir & et al)، نشان دادند که سرتالین، پاروکستین، فلوکستین و اس‌سیتالوپرام موجب اثرات منفی چشمگیری روی اسپرماتوژنز و ساختار بافتی بیضه می‌شود (۲۱). همان‌طور که قابل درک است تمام این مطالعات در سال‌های اخیر اثرات سوء داروهای ضد افسردگی را بر روی پارامترهای اسپرم، اسپرماتوژنز و تغییرات بافتی بیضه نشان داده‌اند؛ اما از تأثیر این داروها بر روی ساختار بافتی غدد ضمیمه جنسی غافل بوده‌اند. در حالی که مطالعات مختلف در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که غدد ضمیمه جنسی از قبیل پروستات به شدت تحت تأثیر مواد توکسیک هستند (۵، ۶ و ۱۴)، و نقش این غدد و ترشحات آن‌ها در باروری اسپرم و سیستم تناسلی نر غیرقابل انکار می‌باشد. برای ایجاد و افزایش تحرک اسپرم باید pH مایعات محیط واژن تا حدود ۶ الی ۶/۵ برسد. لذا نقش بسیار مهم ترشحات نسبتاً قلیایی پروستاتی طی انزال از طریق خشی‌سازی اسیدیته دیگر مایعات در تحرک و باروری اسپرم نمایان می‌شود. غدد ضمیمه جنسی نر چندین فاکتور مانند آلفا گلوکوزیداز، فروکتوز، روی (Zn)، پروستاگلاندین‌ها، بی‌کربنات و سیتریک اسید را ترشح می‌کنند که برای فیزیولوژی اسپرم حیاتی هستند.

ترشح روی و سیتریک اسید توسط پروستات در تحرک و بقای اسپرم نقش ضروری دارند (۴). همچنین، غده پروستات به‌عنوان مهم‌ترین غده ضمیمه سیستم تناسلی

نر، نقش بسزایی در تغذیه، انزال، بلوغ و ظرفیت یابی اسپرم ایفا می کند (۲۲ و ۲۳). در واقع، باروری مردان به طور ذاتی بر محتوای مایع پروستات ترشح شده از بافت پوششی پروستات متکی است. باروری مردان مستلزم همکاری اندام های مختلف دستگاه ادراری - تناسلی نر است که هر یک وظیفه مختص به خود را به طور صحیح انجام می دهند (۲۳).

در تحقیقات مختلف از غده پروستات جوانان به عنوان یکی از بهترین مدل ها برای ارزیابی غده پروستات انسان در ارزیابی اثرات اکسیدان ها، دارو ها، هورمون ها و سایر مواد توکسیک بهره گرفته می شود. غده پروستات جوانان شامل لوب های شکمی، پستی، جانبی و قدامی است (۲۴). در تحقیقات فوق و بسیاری از تحقیقات و مطالعات دیگر انجام شده روی غده پروستات موش فقط از لوب شکمی آن استفاده شده است (۱۷، ۲۵ و ۲۶). در کل، بسیاری از محققین نیز لوب قدامی را جدای از غده پروستات می دانند (۲۷-۲۹). از طرفی گزارش شده است که برای ارزیابی هورمون های اندروژنی و فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه لوب های شکمی و قدامی غده پروستات مناسب هستند و در مقایسه با لوب های جانبی و پستی حساسیت بیشتری دارند (۵ و ۶) که در مطالعه حاضر نیز تغییرات بافت شناسی لوب های شکمی و قدامی غده پروستات تحت تأثیر سرتالین مشاهده شدند. همچنین، این لوب ها در مقایسه با سایر لوب های پروستات به آسانی قابل تشخیص و جداسازی می باشند و مقدار بافت بیشتری در مقایسه با سایر لوب ها برای کارهای بافت شناسی در دسترس می گذارند (۵، ۶ و ۱۷). لذا ما در مطالعه حاضر از لوب های شکمی و قدامی غده پروستات موش سوری برای ارزیابی تأثیر ناشی از تجویز خوراکی سرتالین با دوزهای مختلف بهره بردیم.

تکامل و فعالیت غده پروستات به آندروژن ها، به ویژه هورمون تستوسترون وابسته است. تستوسترون در بافت پروستات توسط آنزیم ۵ آلفا- ردوکتاز به شکل فعال آن (دی هیدروتستوسترون) تبدیل می شود و از این طریق نقش خود را ایفا می کند (۵ و ۶). نقش این هورمون در پروستات بالغ، ایجاد تعادل بین فعالیت تکثیری و مرگ سلولی است (۳۰). در مطالعه حاضر تحت تأثیر دریافت سرتالین وابسته به دوز، سطح تستوسترون سرم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد. تاکنون مکانیسم مشخصی در مورد اثرات داروهای ضدافسردگی در ایجاد اختلال در باروری شناسایی نشده است. می دانیم که داروهای ضدافسردگی سروتونرژیک و آنتی کولینرژیک خاص، گیرنده های سروتونینی را تحریک می کنند و در نهایت سطح پرولاکتین را افزایش می دهند (۱۱ و ۳۱). افزایش پرولاکتین می تواند طی سه مکانیسم، باروری را از بین ببرد: ۱) در سطح هیپوتالاموسی، به وسیله بالا بردن سطح دوپامین مانع رها شدن هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) می شود. ۲) در سطح هیپوفیزی، مانع ترشح هورمون های لوتئینی و محرکه فولیکولی می شود. ۳) در سطح گنادی، مانع ترشح هورمون های گنادی مانند کاهش تستوسترون از بیضه ها می شود (۱۱)؛ که هم سو با نتایج تستوسترون در مطالعه حاضر می باشد. مطالعات نشان داده اند که داروهای ضدافسردگی سروتونرژیک، توان گیرنده های سروتونینی را برای تحریک ترشح پرولاکتین افزایش می دهند (۳۱). همچنین، می توان گفت که تغییرات هیستولوژی و هیستومتری و کاهش فعالیت غده پروستات در مطالعه حاضر تحت تأثیر سرتالین احتمالاً متعاقب این کاهش تستوسترون سرم بوده است. در چندین مطالعه در سال های اخیر با بررسی اثرات

سرتالین گزارش شده است که سرتالین به عنوان یک داروی ضد افسردگی بر محور هیپوفیز بیضه تأثیر می گذارد و باعث مهار فعالیت آنزیم های تولید کننده استروئید در بافت بیضه شده و اینگونه منجر به کاهش میزان تستوسترون در خون می شود (۲۱، ۳۴-۳۲). اما همیشه نمی توان گفت که داروهای ضد افسردگی به علت افزایش سطح پرولاکتین در بدن، باروری را از بین می برند. در مطالعه انجام شده بر روی مردان تحت درمان با کلومیپرامین مشاهده شد که سطح پرولاکتین، هورمون های لوتئینی، محرکه فولیکولی، تستوسترون و استرادیول تغییری نکرد و طبیعی بودند (۳۵).

سلول های بافت پوششی، کاهش نسبت بافت پارانشیم به داربست و کاهش تستوسترون سرم در موش های سوری بالغ داشته باشد. همچنین، نتایج این مطالعه حاکی از حساسیت زیاد لوب های شکمی و قدامی به داروی سرتالین بود. در نهایت، با توجه به نتایج مطالعه حاضر قابل ذکر است که از اثرات جانبی سرتالین در ایجاد اختلال در ساختار بافتی و عملکرد غده پروستات (در کنار اثرات مفید ضد افسردگی) نباید غافل شد. با این حال، مطالعات بالینی بیشتری برای ارزیابی اثرات منفی سرتالین در انسان و حیوانات مورد نیاز است.

سپاس و قدردانی

بدین وسیله بر خود لازم می دانیم از تمام کسانی که ما را در این مطالعه یاری نمودند، تقدیر و تشکر نماییم.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

نتیجه گیری

در مجموع، تجویز سرتالین (در دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) می تواند اثرات مخرب بر روی ساختار هیستوپاتولوژی لوب های شکمی و قدامی غده پروستات شامل: کاهش تعداد و ضخامت

References:

1. Karavolos S, Stewart J, Evbuomwan I, et al. Assessment of the Infertile Male. *Obstet Gynaecol* 2013; 15(1): 1-9.
2. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent European J Urol* 2013; 66(1): 60-7.
3. Dohle G, Colpi G, Hargreave T, et al. EAU Guidelines on Male Infertility. *Eur Urol* 2005; 48(5): 703-11.
4. Ricardo LHJ. Male Accessory Glands and Sperm Function Spermatozoa-Facts and Perspectives. *Intechopen* 2018; 101-116.
5. Moradi HR, Erfani Majd N, Esmaeilzadeh S, et al. The Histological and Histometrical Effects of Urtica Dioica Extract on Rat's Prostate Hyperplasia. *Vet Res Forum* 2015; 6(1): 23-9.
6. Morovvati H, Khaksar Z, Sheibani M, et al. Effect of Aspartame on Histological and Histometrical Structure of Prostate Gland in Adult Mice. *Qom Univ Med Sci J* 2019; 12(12): 14-27. (Persian)
7. Trivedi MH, Lin E, Katon WJ. Consensus Recommendations for Improving Adherence, Self-Management, and Outcomes in Patients With Depression. *CNS Spectr* 2007; 12(8 Suppl 13): 1-27.
8. Dording CM, Mischoulon D, Petersen TJ, et al. The Pharmacologic Management of SSRI-Induced Side Effects: A Survey of Psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14(3): 143-7.
9. Alonso V, Linares V, Belles M, et al. Sulfasalazine Induced Oxidative Stress: A

- Possible Mechanism of Male Infertility. *Reprod Toxicol* 2009; 27(1): 35-40.
10. Olayemi, FO. Review on Some Causes of Male Infertility. *Afr J Biotechnol* 2010; 920(20): 2834-42.
 11. Salmani A, Bazrafshan M. Effects of Antidepressant Medications on Male Reproduction and Sexual Function. *J Qazvin Univ Med Sci* 2013; 17(4): 54-61. (Persian)
 12. Croft H, Settle E JR, Houser T, et al. A Placebo-Controlled Comparison of The Antidepressant Efficacy and Effects on Sexual Functioning of Sustained-Release Bupropion and Sertraline. *Clin Ther* 1999; 21(4): 643-58.
 13. Csoka AB, Shipko S. Persistent Sexual Side Effects After SSRI Discontinuation. *Psychother Psychosom* 2006; 75(3): 187-8.
 14. Zaki MM, Ibrahim SO, Shenouda HD, et al. Does Eleuxin Exert Toxic Effects on the Prostate of Adult Male Albino Rats? Histological And Immunohistochemical Study. *Egypt J Histol* 2012; 35(2): 283-91.
 15. Tolba AM, Mandour DA. Histological Effects of Bisphenol-A on the Reproductive Organs of the Adult Male Albino Rat. *Eur J Anat* 2018; 22(2): 89-102.
 16. Oliveira DS, Dzinic S, Bonfil AI, et al. The Mouse Prostate: A Basic Anatomical and Histological Guideline. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16(1): 8-13.
 17. Morovvati H, Moradi HR, Biabani M. Effect of Hydroalcoholic Extract of Wheat Sprout on Histology and Histometry Structure of Rat's Prostate Exposed to Lead. *Iran South Med J* 2018; 20(6): 540-52. (Persian)
 18. Marks LS, Partin AW, Epstein JI, et al. Effects of a Saw Palmetto Herbal Blend in Men With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2000; 163(5): 1451-6.
 19. Atli O, Baysal M, Aydogan-Kilic G, et al. Sertraline-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats: Evaluation of Possible Underlying Mechanisms. *Asian J Androl* 2017; 19(6): 672-9.
 20. Yardimci A, Ulker N, Bulmus O, et al. Effects of Long-Term Paroxetine or Bupropion Treatment on Puberty Onset, Reproductive and Feeding Parameters in Adolescent Male Rats. *Andrologia* 2019; 51(6): e13268.
 21. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, et al. 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.
 22. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-Associated Changes in Semen Parameters. *Urology* 2007; 69(1): 185-7.
 23. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The Role of the Prostate in Male Fertility, Health and Disease. *Nat Rev Urol* 2016; 13(7): 379-86.
 24. Waalkes MP, Rehm S. Cadmium and Prostate Cancer. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43(3): 251-69.
 25. Wilson MJ, Kaye D, Smith WE, et al. Effect of Vitamin E Deficiency on the Growth And Secretory Function of the Rat Prostatic Complex. *Exp Mol Pathol* 2003; 74(3): 267-75.
 26. Dorostghoal M, Seyyednejad S, Jabari A. Protective Effects of *Fumaria Parviflora* L. on Lead-Induced Testicular Toxicity in Male Rats. *Andrologia* 2014; 46(4): 437-46.
 27. Hernandez ME, Soto-Cid A, Rojas F, et al. Prostate Response to Prolactin in Sexually Active Male Rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4(1): 28-40.
 28. Jesik CJ, Holand JM, Lee C. An Anatomic and Histologic Study of the Rat Prostate. *Prostate* 1982; 3(1): 81-97.
 29. Wylot M, Laszczynska M, Sluczanska-Glabowska S, et al. Aging Process of Epithelial Cells of the Rat Prostate Lateral Lobe in Experimental Hyperprolactinemia Induced by Haloperidol. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004; 49(1): 111-3.
 30. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR, et al. Androgen Action in Prostate Function and Disease. *Am J Clin Exp Urol* 2018; 6(2): 62-77.
 31. Coker F, Taylor D. Antidepressant-Induced Hyperprolactinaemia: Incidence, Mechanisms And Management. *CNS Drugs* 2010; 24(7): 563-74.

32. 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.
33. Hedger MP, Khatab S, Gonzales G, et al. 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.
34. 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. *Adv Sex Med* 2014; 4(2): 17-24.
35. Maier U, Koinig G. Andrological Findings in Young Patients under Long-Term Antidepressive Therapy with Clomipramine. *Psychopharmacology* 1994; 116(3): 357-9.

Original Article

Histological and Histometrical Study of Prostate Following Administration of Sertraline in Adult Mice

H. Morovvati (PhD)^{1*}, MK. Koohi (PhD)¹, Z. Khaksar (PhD)², F. Morshedi (PhD)¹,
H. Anbara (PhD)¹, F. Parsaei (DVM)¹, M. Hadijafari (PhD)¹, HR. Moradi (PhD)^{2**}

¹ Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran

² Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

(Received 26 Nov, 2019

Accepted 5 Feb, 2020)

Abstract

Background: Sertraline, along with its beneficial antidepressant effects, may have adverse effects on the fertility and reproductive system. In recent years, the negative effects of sertraline on body tissues have been shown to some extent. This study aimed to investigate the effects of sertraline at different doses on the histological and histometrical structure of ventral and anterior lobes of prostate in adult mice.

Materials and Methods: In this experimental study, twenty adult male mice were randomly divided into four groups: control (no treatment) and three groups receiving sertraline at doses of 5, 10 and 20 mg/kg by gavage for 42 days. First, the mice were sacrificed, then, blood samples and prostate lobes tissue were collected for histomorphological and histochemical studies.

Results: Results showed a significant decrease in cell count of secretory units in ventral and anterior lobes in the sertraline groups, compared to that in control group ($p < 0.05$). Epithelial thickness showed a significant decrease in ventral and anterior lobes of prostate following the administration of sertraline (20 mg/kg), compared to the control group ($p < 0.05$). A significant dose-dependent decrease was seen in serum testosterone in sertraline groups, compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Sertraline has a negative effect on the histopathological and histometrical structure of prostate. However, further clinical studies are required to assess the negative effects of sertraline in human beings.

Keywords: Sertraline, Prostate, Histology, Mouse.

©Iran South Med J. All right reserved

Cite this article as: Morovvati H, Koohi MK, Khaksar Z, Morshedi F, Anbara H, Parsaei F, Hadijafari M, Moradi HR. Histological and Histometrical Study of Prostate Following Administration of Sertraline in Adult Mice. Iran South Med J 2020; 23(3): 205-221

Copyright © 2020 Morovvati, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

****Address for correspondence:** Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran. Email: hr.moradi@shirazu.ac.ir

*ORCID: 0000-0003-0275-1636

**ORCID: 0000-0001-5854-085X

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>