

## تأثیر داروی پریمیدون بر غلظت هورمون‌های LH, FSH، تستوسترون و تغییرات بافتی بیضه در موش صحرایی نر بالغ

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱/۵؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** پریمیدون داروی موثر در درمان صرع است. در این تحقیق اثر پریمیدون بر میزان هورمون‌های LH, FSH، تستوسترون، وزن بدن و تغییرات بافتی بیضه در موشهای صحرایی نر بالغ بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم به ۵ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، گروه شاهد، گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ که به ترتیب ۲۰، ۴۰ و ۶۰ mg/kg پریمیدون به صورت دهانی یک روز در میان به مدت ۲۴ روز دریافت می‌کردند. پس از پایان دوره آزمایش وزن بدن حیوانات اندازه‌گیری شد و نمونه‌های خونی از قلب جمع‌آوری شد. غلظت هورمون‌های LH, FSH و تستوسترون به روش RIA اندازه‌گیری شد. بیضه‌ها برداشته شدند و وزن گردیدند و تغییرات بافتی بعد از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اؤزین مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** وزن بدن، وزن بیضه، تعداد سلولهای لاپدیگ و سرتولی در همه گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معنی‌داری نشان نداد. سطوح پلاسمایی هورمونهای LH و FSH در همه گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت. سطح پلاسمایی هورمون تستوسترون و تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و اسپرماتید در همه گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** پریمیدون سطح تستوسترون را کاهش و سطوح هورمون‌های LH و FSH را افزایش می‌دهد.

**کلمات کلیدی:** پریمیدون، LH, FSH، تستوسترون، موش صحرایی نر بالغ

پریمیدون، مهران شریعتی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

### نویسنده مسئول:

دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۳۱۳۳۲۲۱

E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com

## مقدمه

صرع نوعی اختلال در عملکرد نورون‌های مغز است که به صورت رفتارهای تشنجی دوره ای و غیر قابل پیش بینی در فرد بروز پیدا می‌کند<sup>۱</sup> و حدود ۲-۱ درصد از کل جمعیت بشری را درگیر کرده است<sup>۲</sup>. مطالعات بالینی وجود ارتباط بین صرع و هیپوگنادیسم را پیشنهاد می‌کند به نحوی که کاهش تستوسترون بر صرع موثر می‌باشد<sup>۳</sup> و در میان افراد مبتلا به صرع، نقایص هورمون‌های جنسی شایع است<sup>۴</sup>.

داروهای مورد استفاده در بیماری صرع برای دوره‌های زمانی طولانی استفاده می‌شود. این داروها به خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند. آن‌ها توسط آنزیم‌های کبدی متابولیزه شده و متابولیت‌های فعال به وجود می‌آورند. اثر عمومی این داروها شامل سرکوب پتانسیل‌های مکرر در کانون مغزی صرع می‌باشد<sup>۵</sup>.

پرمیدون، یک داروی ضد تشنج است که باعث متوقف کردن حملات، در بافت مغزی می‌گردد. نام سیستماتیک پرمیدون، ۵-اتیل ۵-فنیل هگزا هیدرو پرمیدون - ۴ و ۶-دیون می‌باشد. از نظر وزنی ۲۱۸/۲۵۲g/mol و یک ضد تشنج از دسته پرایمیدین دیون (Prymidonedione) است که متابولیت‌های فعال این دارو فنوباریتال (Phenobarbital) به طور عمده و فنیل اتیل مالون آمید (PEMA) به شکل کمتر می‌باشند که خود جزء ضد تشنج‌ها محسوب می‌شوند. این دارو به طور عمده برای درمان تشنج‌های نسبتاً پیچیده و ساده، تونیک کلونیک کلی، میوکلونیک و تشنج‌های آکیتیک بکار می‌رود. پرمیدون با ایجاد افسردگی در مبتلایان به صرع ارتباط دارد<sup>۶</sup>.

پرمیدون به راحتی از طریق مسیر گوارشی معده - روده جذب می‌شود و نیمه عمر پلاسمایی بین ۱۰ تا ۱۵ ساعت دارد<sup>۷</sup>. پرمیدون می‌تواند سبب خواب آلودگی، بی توجهی، بی میلی، آتاکسی، اختلال بصری، سردرد و سرگیجه گردد. این اثرات جانبی، عمومی ترین اثرات جانبی هستند که در بیش از یک در صد مصرف کنندگان رخ می‌دهد<sup>۸</sup>. پرمیدون سبب ضعف جنسی می‌شود<sup>۹</sup>.

جهت درمان بیماری صرع از داروهای ضد تشنج استفاده می‌شود و چون این داروها به صورت طولانی مصرف می‌شوند، لذا یکی از معیارهایی که بایستی در انتخاب یک دارو در کودکان و

افراد جوان در نظر گرفت اثرات احتمالی آن دارو بر فعالیت‌های مختلف از جمله فعالیت دستگاه تولید مثل است. تولید مثل فرایندی است که تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد با کنترل هورمونی در فرایند تنظیم فعالیت‌های تولید مثل نقش مهمی عهده دار می‌باشد. از آنجا که سنتز و ترشح آندروژن‌ها در نتیجه فعالیت این محور روی می‌دهد در بروز تمایز و صفات ثانویه جنسی موثر است. جهش در بیان ژن‌های موجود در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد و یا اختلال در کنترل سنتز هورمون‌های جنسی موجب بروز اختلالاتی در سیستم تولید مثل و ناباروری می‌شود. با توجه به حساسیت زیاد فرایند تولید مثل، شناخت عواملی که بر عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد اثر می‌گذارند مهم و ضروری است و از آنجا که تولید مثل یک فرایند مهم و حساس در جوامع انسانی به شمار می‌رود شناخت عواملی که به نحوی بر محور هیپوفیز - گناد تاثیر می‌گذارند همواره مد نظر محققین بوده است.

تاکنون مطالعه ای بر روی اثرات داروی پرمیدون بر فعالیت‌های تولید مثل موش نر بالغ صورت نگرفته است. لذا پژوهش حاضر سعی بر بررسی اثر داروی پرمیدون بر غلظت‌های پلاسمایی هورمون‌های LH,FSH و تستوسترون و بافت بیضه در موش نر بالغ دارد.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم و سن ۲/۵ تا ۳ ماه استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۵ گروه ۱۰ تایی تا زمان انجام آزمایش در قفس‌های استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات رعایت شد.

## تیمار حیوانات

بافت‌ها در دو ظرف حاوی زایلین صورت گرفت. در مرحله جایگزینی بافتها در سه ظرف حاوی پارافین مذاب (۶۵ درجه سانتی گراد) هر کدام به مدت یک ساعت قرار داده شدند. در مرحله قالب گیری از قطعات سالو کهارت استفاده شد. در مرحله مقطع گیری مقاطع بافتی به ضخامت ۵-۴ میکرون بریده شد و در مرحله رنگ آمیزی از رنگ همتوکسیلین- اتوزین استفاده گردید. تمام مطالعات بافتی زیر نظر پاتولوژیست صورت گرفت.

## آنالیز آماری

داده‌ها بر اساس برنامه SPSS18 و تست‌های Anova، Tukey و T-Test تجزیه و تحلیل گردیدند. مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار میانگین بین گروه‌های تجربی مصرف کننده مقادیر مختلف داروی پریمیدون در سطح  $P \leq 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل بوده است. در این پژوهش نتایج بدست آمده از آزمایشات انجام شده به همراه محاسبات آماری مربوطه در قالب جداول آورده شده اند.

## نتایج

میانگین وزن بدن در تمام گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل در سطح  $P \leq 0/05$  تغییر معنی داری نشان نداد (جدول ۱)

میانگین وزن بیضه راست و چپ در تمام گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل در سطح  $P \leq 0/05$  تغییر معنی داری نشان نداد (جدول ۱).

میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH در تمام گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری در سطح  $P \leq 0/05$  نشان داد (جدول ۲).

میانگین غلظت پلاسمایی FSH در تمام گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری در سطح  $P \leq 0/05$  نشان داد (جدول ۲).

میانگین هورمون تستوسترون در تمام گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری در سطح  $P \leq 0/05$  نشان داد (جدول ۲).

حیوانات به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: شامل ۱۰ سر موش بود که حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه تیمار دارویی قرار نگرفتند. گروه شاهد: شامل ۱۰ سر موش بود که حیوانات این گروه دو میلی لیتر آب مقطر (به عنوان حلال دارو) یک روز در میان به مدت ۴۲ روز به صورت دهانی دریافت کردند. گروه تجربی ۱ دریافت کننده دوز  $20 \text{ mg/kg}$  پریمیدون: شامل ۱۰ سر موش بود که حیوانات این گروه  $20 \text{ mg/kg}$  (به صورت ۸۰ پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر یک روز در میان به مدت ۴۲ روز برای هر موش به صورت دهانی دریافت کردند. گروه تجربی ۲ دریافت کننده دوز  $40 \text{ mg/kg}$  پریمیدون: شامل ۱۰ سر موش بود که حیوانات این گروه  $40 \text{ mg/kg}$  (به صورت ۸۰ پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر یک روز در میان به مدت ۴۲ روز به صورت دهانی دریافت کردند. گروه تجربی ۳ دریافت کننده دوز  $80 \text{ mg/kg}$  پریمیدون: شامل ۱۰ سر موش بود که حیوانات این گروه  $80 \text{ mg/kg}$  (به صورت ۲۴۰ پریمیدون حل شده در ۲۰ میلی لیتر آب (به صورت سوسپانسیون) با حجم نهایی دو میلی لیتر یک روز در میان به مدت ۴۲ روز برای هر موش به صورت دهانی دریافت کردند. پس از پایان یافتن دوره تیمار حیوانات تحت تاثیر بیهوشی با اتر قرار گرفتند. خونگیری از بطن چپ قلب به عمل آمد. نمونه‌های خونی بدست آمده به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه داری شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در دور ۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس سرم هر لوله جمع‌آوری شد. پس از جداسازی سرم میزان غلظت پلاسمایی هورمونهای LH, FSH و تستوسترون با کیت‌های مخصوص اندازه‌گیری شدند.

## آزمایش‌های بافت شناسی

پس از کالبدگشایی حیوانات بیضه‌های چپ و راست آنها برداشته شد. در مرحله تثبیت بافتها در فرمالین بافرختی ۱۰ درصد تثبیت گردیدند. مرحله آبیگری به کمک الکل با غلظت‌های متفاوت (از کم به زیاد) صورت گرفت. مرحله شفاف سازی با قرار دادن

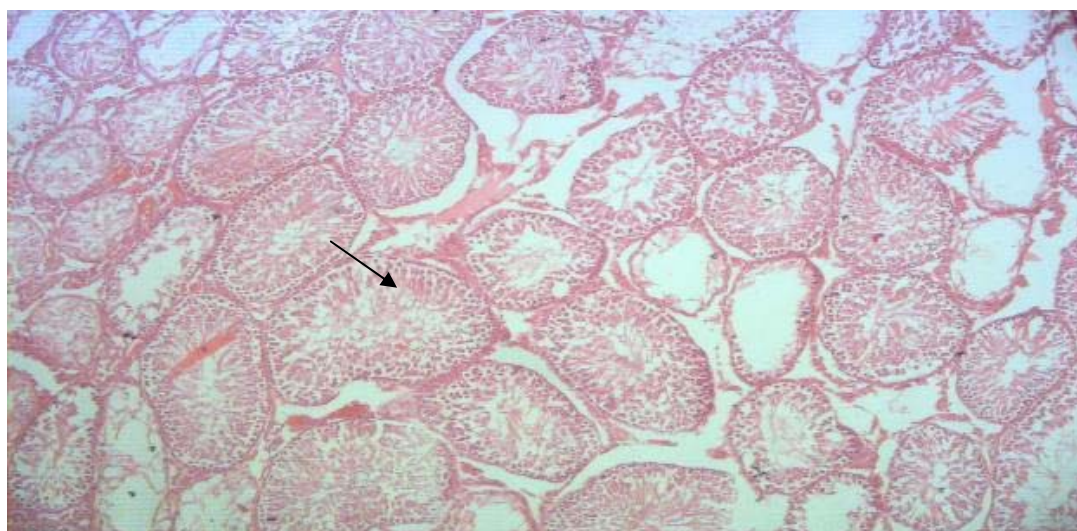
جدول ۱: مقایسه میانگین وزن بدن و بیضه بین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده پریمیدون با گروه کنترل

گروه‌های آزمایشی	میانگین وزن بدن (gr)	میانگین وزن بیضه چپ (gr)	میانگین وزن بیضه راست (gr)
کنترل	۱۸۴/۷±۵/۳۱	۱/۲۸۷±۰/۸۶	۱/۳۲۵±۰/۱۱
شاهد	۱۸۵/۴±۵/۴۲	۱/۳۸±۰/۰۷	۱/۲۸۸±۰/۰۷
تجربی ۱	۱۹۳/۱±۹/۴۴	۱/۳۶۷±۰/۰۳	۱/۳۵۶±۰/۰۴
تجربی ۲	۱۹۵/۷±۵/۳۰	۱/۲۸۷±۰/۰۹	۱/۲۵۵±۰/۰۸
تجربی ۳	۱۹۷/۸±۸/۷۷	۱/۵۰±۰/۰۳	۱/۴۶۰±۰/۱۰

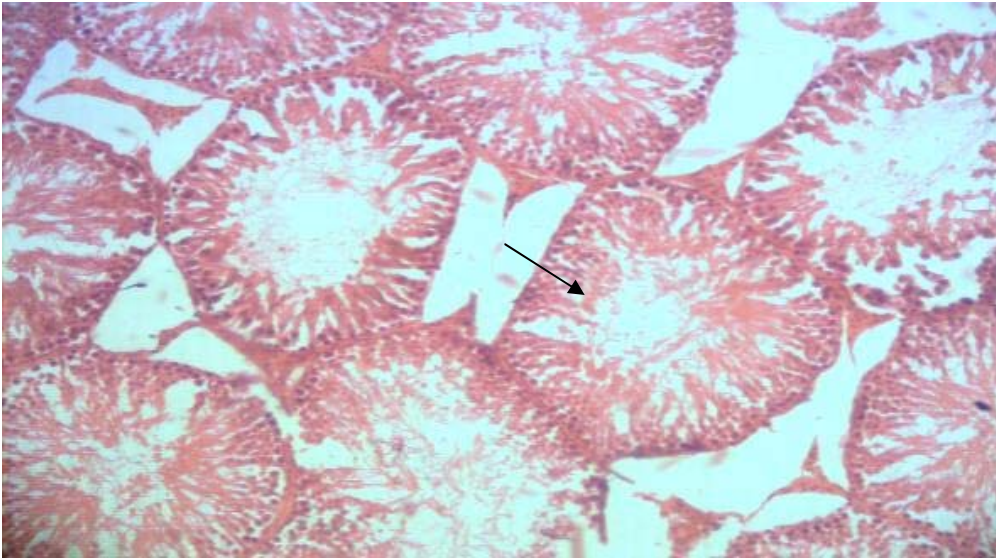
جدول ۲: مقایسه میانگین غلظت هورمون‌های LH و FSH و تستوسترون بین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده پریمیدون با گروه کنترل

گروه‌های آزمایشی	میانگین FSH (MIU/ml)	میانگین LH (MIU/ml)	میانگین تستوسترون (ng/ml)
کنترل	۷/۸۵۰±۰/۱۸	۰/۸۲۸±۰/۱۸	۵/۶۷۵±۰/۱۱
شاهد	۷/۹۲۵±۰/۱۱	۰/۸۲۹±۰/۱۸	۵/۴۵۰±۰/۱۰
تجربی ۱	*۸/۲۷۵±۰/۱۸	*۰/۸۶۲±۰/۱۸	*۴/۶۷۵±۰/۱۳
تجربی ۲	*۸/۶۶۲±۰/۰۸	*۰/۸۸۱±۰/۱۸	*۴±۰/۰۷
تجربی ۳	*۸/۹۳۷±۰/۰۸	*۰/۹۱۳±۰/۱۸	*۳/۴۵۰±۰/۰۸

علامت \* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بودن بین گروه‌های تجربی و کنترل است.



شکل ۱: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه کنترل رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - ائوزین ۴×

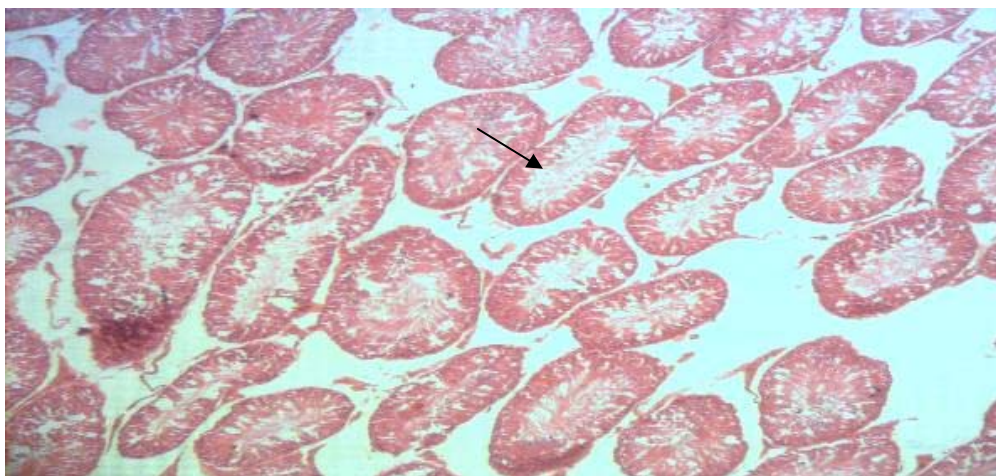


شکل ۲: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه کنترل رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین  $\times 10$ .

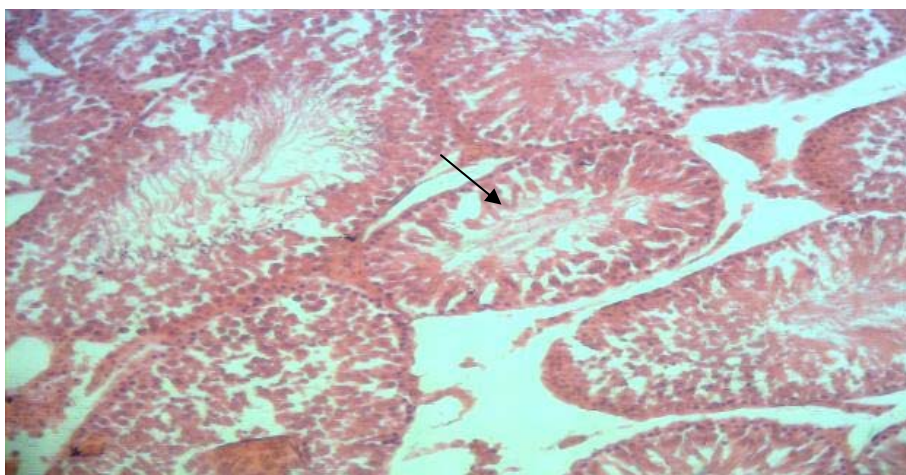
#### یافته‌های بافت‌شناسی بیضه

بررسی فتومیکروگراف تهیه شده از لوله‌های اسپرم ساز در گروه‌های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف داروی پریمیدون و مقایسه آن با اشکال ۱ و ۲ در گروه کنترل نشان می‌دهد که تغییرات در ساختار بافتی لوله‌های اسپرم ساز در گروه‌های تیمار شده با مقادیر مختلف داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل از نظر تعداد، قطر، اندازه فضای بینابینی و ساختار سلولی لوله‌های اسپرم ساز ایجاد شده است. علاوه بر این در گروه‌های تیمار شده با مقادیر مختلف داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل کاهش تراکم اسپرم مشاهده گردید که این اثرات وابسته به مقدار می‌باشد و در گروه

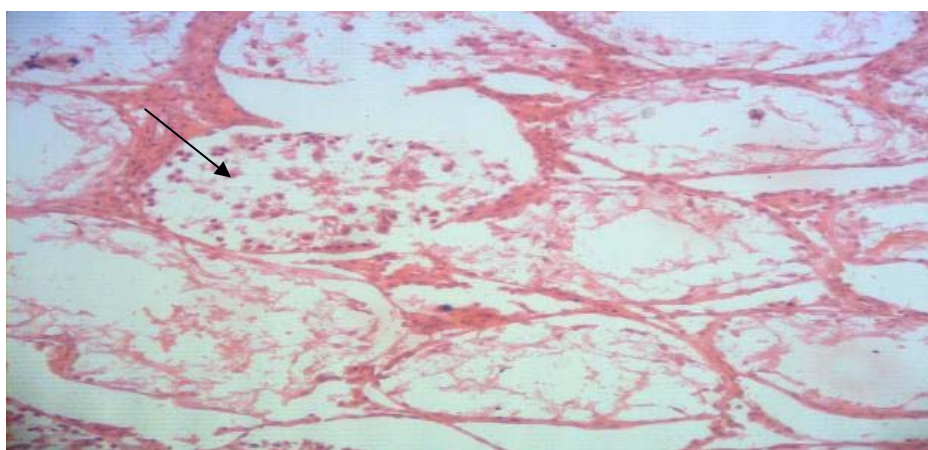
تیمار شده با مقدار حداکثر داروی پریمیدون بیشتر از گروه‌های تجربی دیگر می‌باشد. در گروه‌های تیمار شده با مقادیر مختلف داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل از نظر تعداد و رنگ آمیزی سلول‌های بینابینی تغییری مشاهده نشد. همچنین در گروه‌های تیمار شده با مقادیر مختلف داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و اسپرماتید کاهش معنی‌داری را نشان دادند که این اثرات وابسته به مقدار می‌باشد و در گروه تیمار شده با مقدار حداکثر داروی پریمیدون بیشتر از گروه‌های تجربی دیگر می‌باشد.



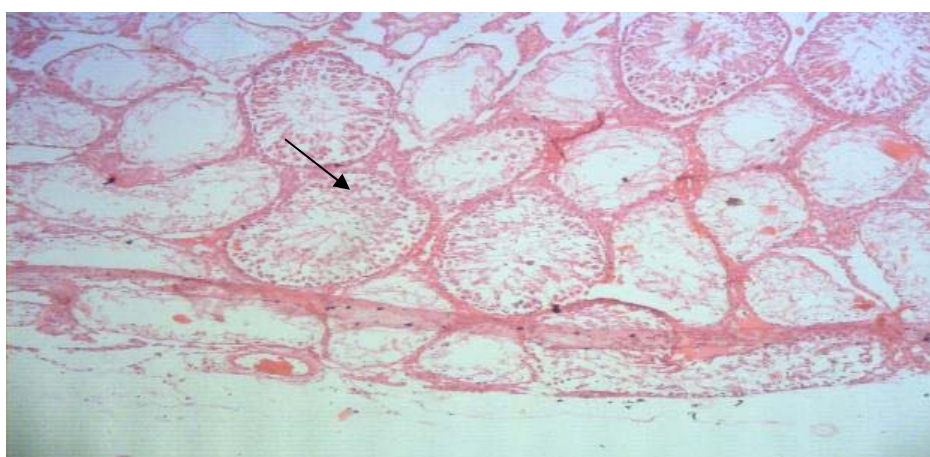
شکل ۳: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز حداقل داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین  $\times 4$ .



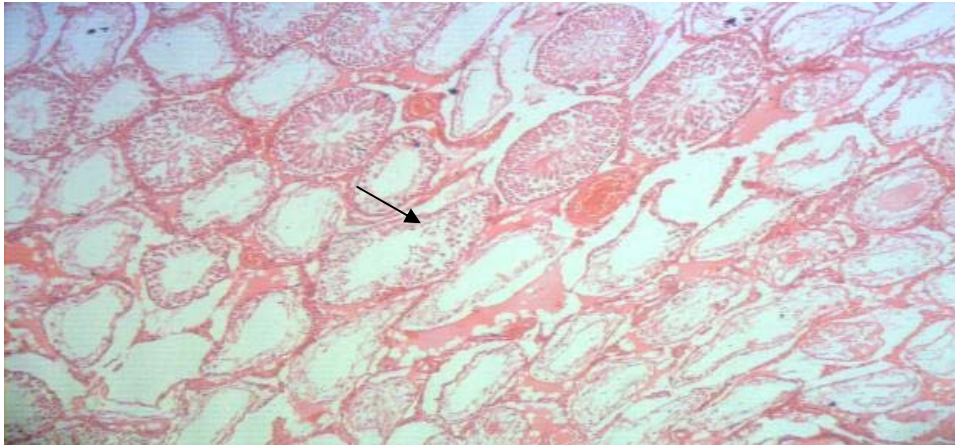
شکل ۴: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز حداقل داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین  $\times 10$ .



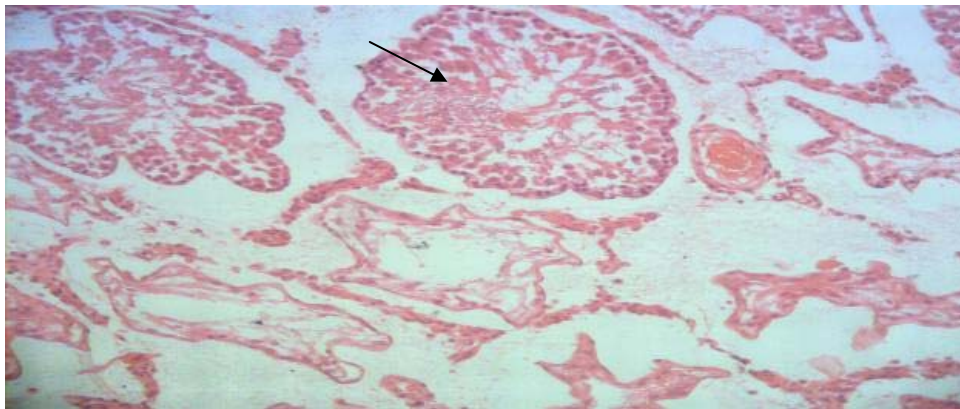
شکل ۵: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز متوسط داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین  $\times 4$ .



شکل ۶: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز متوسط داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین  $\times 10$ .



شکل ۷: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز حداکثر داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - ائوزین  $\times 40$ .



شکل ۸: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی با دوز حداکثر داروی پریمیدون رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - ائوزین  $\times 10$ .

## بحث

در تحقیق حاضر، مقادیر مصرفی داروی پریمیدون در هر سه دوز حداقل، متوسط و حداکثر تاثیر معنی داری در محور هورمونی هیپوفیز- گنآد در افراد مذکر داشت. میزان LH و FSH در هر سه گروه تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد. میزان هورمون تستوسترون در هر سه گروه تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد.

پریمیدون با اثر گذاشتن بر روی اعصاب سمپاتیک و تعداد گیرنده‌های سلول‌های لایدیگ باعث کاهش تستوسترون می‌شود که احتمالاً به دنبال آن غلظت هورمون LH افزایش می‌یابد. از سوی دیگر سلول‌های سرتولی، روند اسپرماتوژنز را کنترل می‌نمایند.

سلول سرتولی با ترشح پروتئین گیرنده آندروژن، تستوسترون را دریافت نموده و آن را به داخل لوله‌های سمینوفر حمل می‌نماید<sup>۱۱</sup>. یافته‌ها نشان می‌دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون طبق کنترل فیدبک منفی به هیپوتالاموس اجازه می‌دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش ترشح LH از غده هیپوفیز قدامی و افزایش ترشح تستوسترون از بیضه شود. احتمالاً کاهش تستوسترون بطور مستقیم یک اثر فیدبک منفی علاوه بر هیپوتالاموس، بر روی غده هیپوفیز قدامی دارد و معتقدند که این فیدبک هیپوفیزی به طور اختصاصی ترشح LH را افزایش می‌دهد و یا با اثر بر سلول‌های لایدیگ می‌تواند باعث افزایش تستوسترون شود<sup>۱۳،۱۴</sup>. تستوسترون یک عامل مهاری برای آنزیم مونوآمینوآکسیداز محسوب می‌شود. این آنزیم در کاتابولیسم دوپامین

نقش دارد و میزان دوپامین فضای سیناپسی را کاهش می‌دهد<sup>۱۶</sup>. بنابراین تستوسترون با کاهش این آنزیم به طور مستقیم میزان دوپامین را افزایش می‌دهد. با کاهش تستوسترون این اثر مهاری بر مونو آمینواکسیداز (MAO) کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می‌شود. دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید LHRH می‌شود و کاهش دوپامین موجب افزایش LHRH و پرولاکتین می‌گردد، در نهایت با کاهش دوپامین میزان LH به طور غیر مستقیم افزایش می‌یابد<sup>۱۷</sup>. با توجه به افزایش هورمون LH در پژوهش حاضر می‌توان بیان کرد که احتمالاً پریمیدون با تاثیر مستقیم بر سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز مغز باعث افزایش هورمون LH شده است. نوروترانسمیتر GABA به عنوان یک نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی عمل کرده و از طریق تنظیم بیان ژن GnRH، باعث کنترل اعمال آندوکروینی محور LH-GnRH می‌شود<sup>۱۸</sup>.

با توجه به نتایج ذکر شده مصرف خوراکی داروی پریمیدون افزایش معنی‌داری را در غلظت FSH موجود در سرم خون گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی پریمیدون نسبت به گروه کنترل نشان داد. مطالعات نشان می‌دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون براساس کنترل فیدبک منفی به هیپوتالاموس اجازه می‌دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش ترشح FSH از غده هیپوفیز قدامی شده و از طرفی احتمالاً کاهش تستوسترون طبق کنترل فیدبک منفی با تاثیر بر روی غده هیپوفیز قدامی ترشح FSH را افزایش می‌دهد تا با اثر بر سلول‌های سرتولی بتواند روند اسپرماتوژنز را افزایش دهد<sup>۱۳</sup> و با توجه به اینکه در این تحقیق با کاهش تستوسترون FSH افزایش یافته است در نتیجه می‌توان گفت که GnRH بر سلول‌های مولد FSH تاثیر داشته است.

با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان نتیجه گرفت که مصرف داروی پریمیدون از طریق کاهش تستوسترون بر روند اسپرماتوژنز تاثیر منفی دارد و تعداد اسپرم‌ها را کاهش می‌دهد. پریمیدون به همراه فنوباربتال یکی از ضد تشنج‌هایی است که با عارضه‌ها و بیماری‌های استخوان نظیر استئوپروزیس (استخوان متخلخل)، استئوپنیا، نرمی استخوان و شکستگی‌ها همراه است. علاوه بر این پریمیدون می‌تواند سبب آرتراژی (عارضه‌های بند مفصل) گردد<sup>۲۱</sup> و با توجه به مطالب بالا و کاهش تستوسترون در پژوهش حاضر

می‌توان بیان داشت که پریمیدون با کاهش تستوسترون موجب کاهش تراکم استخوان و در نتیجه عارضه پوکی استخوان می‌گردد. بررسی نتایج حاصل از مطالعه مقاطع بافتی بیضه پس از تاثیر مقادیر مختلف داروی پریمیدون نشان داد که تجویز مقادیر مختلف این دارو تغییر معنی‌داری در تراکم (تعداد) سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و اسپرماتید در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل ایجاد شده است اما تغییر معنی‌داری در تراکم سلول‌های سرتولی و بینابینی در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل ایجاد نشده است. مصرف طولانی مدت داروی پریمیدون می‌تواند خطرناک بوده و احتمالاً به تخریب کامل بافت بیضه منجر شود زیرا در صورت تاثیر بر سلول‌های بینابینی به طور کلی دودمان سلول‌های اسپرماتوژنیک تخریب شده و شخص عقیم خواهد شد. بنابراین در مصرف داروی پریمیدون می‌بایست دقت کافی داشت. با توجه به محدودیت تحقیق در دامنه انسانی، می‌بایست مطالعه تجربی تاثیر داروی پریمیدون بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش نر انجام پذیرد. مطالعه تجربی تاثیر داروی پریمیدون بر روی رفتارهای جنسی در موش نر و مطالعه تجربی تاثیر داروی پریمیدون بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش ماده توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری کلی

با توجه به نتایج به دست آمده چنین نتیجه‌گیری می‌شود که مصرف داروی پریمیدون بر سیستم هورمونی تولید مثل تاثیر منفی می‌گذارد که در نهایت بر سیستم تولید مثلی موثر بوده و احتمال بروز عدم باروری را به همراه دارد. از سوی دیگر، کاهش شدید در میزان هورمون تستوسترون می‌تواند موجب از دست دادن صفات ثانویه جنسی شده و به این ترتیب از نقطه نظر روانشناسی فیزیولوژیک نیز موثر واقع شود.

### تشکر و سپاسگزاری

از همکاری صمیمانه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.



## References

- Velísková J, Claudio OI, Galanopoulou AS, Lado FA, Ravizza T, Velíšek L, Moshé SL. Seizures in the developing brain. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 8:6-12.
- Urbanska EM, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski WA. Excitatory amino acids in epilepsy. *Restor Neurol Neurosci*. 1998;13(1-2):25-39.
- Herzog AG. Reproductive endocrine consideration and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia*. 1991; 32(Suppl16): 34-7.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986; 43(4): 347-50.
- Connop BP, Boegman RJ, Beninger RJ, Jhamandas K. Malonate-induced degeneration of basal forebraincholinergic neurons: attenuation by lamotrigine, MK-801, and 7-nitroindazole. *J Neurochem*. 1997;68(3):1191-9.
- Jahangiri B, Monajemi A, NaderiFar M, Basic and Clinical Pharmacology . Tehran: Tabib Publishing ,2001.[In Persian].
- Lopez-Gomez, M; J. Ramirez-Bermudez; C. Campillo; A. L. Sosa; M. Espinola; I. Ruiz. "Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy". *Epilepsy & Behavior* 2005; 6 (3): 413–6.
- Bowen R.. Gonadotropin and FSH hormone-endocrinology *Biol*. 2004; 20(3): 720-8.
- Baines Helen, Nwagwu Margart O, Hastie Graham R, Wiles Roman A. Effects of estradiol and FSH on maturation of the testis in the hypogonadal mouse. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008; 6:4.
- David, J., Handelsman, MD, Fracco, Ph. D. Androgens. *Endocrinology* 2004; 30(20):107-21.
- Chang BS, Lowenstein DH. "Epilepsy". *N. Engl. J. Med*. 2003;349 (13): 1257–66.
- Guyton A C, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders; 2000. 10th ed
- Willems E, Knigge U, Jorgensen H, Kjaer A, Warberg J. Effect of selective blockade of catecholaminergic alpha and beta receptors on histamine-induced release of corticotropin and prolactin. *Neuroendocrinology* 1999;69(5):309-15.
- Wilson J, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992.
- Cheng CY, Mruk DD. Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiol Rev*. 2002;82(4):825-74.
- Ganong WF. *Review of medical physiology* . New York: McGraw Hill; 2005. 21 th ed
- Boron WF, Boulpaep E L. *Mammalian Physiology Organization of the Endocrine Sysyem*. Medical Physiology 2004 ; 345-400.
- Leonhardt S, Shahab M, Luft H, Wuttke W, Jarry H. Reduction of luteinizing hormone secretion induced by long-term feed restriction in male rats is associated with increased expression of GABA-synthesizing enzymes without alterations of GnRH gene expression. *J Neuroendocrinol*. 1999;11(8):613-9.
- Harrington, M. G.; H. M. Hodkinson. "Anticonvulsant drugs and bone disease in the elderly". *Journal of the Royal Society of Medicine* 1987; 80 (7) : 425–427.
- Pack, A. M.; M. J. Morrell. "Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications". *CNS Drugs* 2001; 15 (8): 633–42.
- Wang C, Mc Donald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. "Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men". *Fertil. Steril*. 1997; 68 (2): 334–9.

Parisa Hosini<sup>1</sup>, Mehrdad Shariati<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> M.Sc in Cell and Developmental Biology, Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

## Effect of Primidone Drug on LH, FSH, Testosterone Hormones Concentration and Testicular Tissue Changes in Adult Male Rat

Received: 25 Mar. 2018 ; Accepted: 21 Feb. 2019

### Abstract

**Background:** Primidone is effective in the treatment of epilepsy. In this research the effects of primidone on LH, FSH, testosterone hormones, body weight and testicular tissue in adult male rats, was studied.

**Material and Methods:** In this experimental study, 50 adult male Wistar rats, weighing approximately 180-200 g were divided into 5 groups of 10 animals. Groups: control group, Sham group and treatment at doses of 20, 40, 60 mg/kg, orally for 42 days (every other day) respectively. At the end, after determining the animal's body weight, blood samples was collected from the heart. Hormone concentrations of LH, FSH and testosterone were measured by RIA. Their testis were removed and weighed to evaluate the histological changes after hematoxylin-eosin staining.

**Results:** The body weight, testis weight and leydig and sertoli cells in all experimental groups showed no significant changes compared to the control group. The plasma levels of LH and FSH in all experimental groups increase significantly compared to the control group. The plasma level of testosterone Hormone and number of spermatogonia, primary spermatocyte and spermatid in all experimental groups decrease significantly compared to the control group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion::** primidone reduced levels of testosterone and increase levels of LH and FSH hormones.

**Keywords:** Primidone, LH, FSH, Testosterone, Adult Male Rat

**\*Corresponding Author:**  
Department of Biology,  
Kazerun Branch, Islamic Azad  
University, Kazerun, Iran

Tel: 0917-3133221  
E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com