

## تاثیر داروی ترانیل سیپرومین بر غلظت هورمون‌های LH, FSH، تستوسترون و تغییرات بافتی بیضه در موش صحرایی نر بالغ

محبوبه غلامزاده<sup>۱</sup>، مهرداد شریعتی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران  
<sup>۲</sup> گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۴/۳۰؛ تاریخ پذیرش: ۹۸/۴/۳۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** ترانیل سیپرومین در رده داروهای مهارکننده مونوآمین اکسیداز می‌باشد. ترانیل سیپرومین از مشتقات آمفتامین است و با مهار غیرانتخابی و غیرقابل برگشت آنزیم مونوآمین اکسیداز در مغز موجب مهار تجزیه دوپامین، سروتونین، اپی نفرین و سایر مونوآمین‌ها می‌شود.

**مواد و روشها:** در این پژوهش تاثیر داروی ترانیل سیپرومین بر میزان هورمون‌های LH, FSH و تستوسترون و تغییرات وزن بدن و بیضه در موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انتخاب و به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل گروه کنترل، شاهد و تیمار با دوزهای ۱۰ mg/kg, ۲۰ mg/kg, ۴۰ mg/kg بودند. دارو به صورت دهانی و به مدت ۲۱ روز به صورت روزانه به حیوانات خورانده شد. در پایان دوره آزمایش پس از تعیین وزن بدن حیوانات عمل خونگیری انجام شد. نمونه‌های خون جهت تهیه سرم سانتریفیوژ گردید و تا زمان سنجش‌های هورمونی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند. غلظت هورمون‌های LH, FSH و تستوسترون با روش RIA اندازه‌گیری شد و بیضه حیوانات جهت بررسی تغییرات بافتی از بدن خارج و توزین شد و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اِوزین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. از نرم افزار SPSS و Excel و آزمون‌های ANOVA و Tukey tests برای تحلیل آماری استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد مصرف داروی ترانیل سیپرومین در دوز حداکثر به مدت ۲۱ روز افزایش معنا داری در غلظت هورمون‌های LH و FSH ایجاد می‌کند، هم چنین کاهش معنا داری بر غلظت هورمون تستوسترون در دوز حداکثر و تعداد سلول‌های لیدیگ در هر سه گروه تجربی ایجاد می‌کند ( $P \leq 0/05$ ). این دارو تاثیر معنا داری بر وزن بدن حیوانات، وزن بیضه و تعداد سلول‌های سرتولی ایجاد نمی‌کند. نتایج حاصل از مطالعات بافتی بیضه نشان می‌دهد ترانیل سیپرومین در طول ۲۱ روز باعث کاهش معنی‌دار اسپرماتوگونی، اسپرماتید و اسپرماتوسیت می‌شود و در نتیجه در روند اسپرماتوژنز تاثیر می‌گذارد.

**نتیجه‌گیری:** داروی ترانیل سیپرومین می‌تواند باعث کاهش تولید تستوسترون و افزایش هورمون‌های LH و FSH گردد.

**کلمات کلیدی:** ترانیل سیپرومین، تستوسترون، LH, FSH، موش صحرایی.

\* نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۳۱۳۳۲۲۱  
E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com

## مقدمه

محور هیپوفیز - گنادهای یکی از پیچیده‌ترین و فعال‌ترین محورهای فیزیولوژیک بدن موجودات زنده است که نه تنها اعمال تولید مثلی بلکه به واسطه سنتز و ترشح آندروژن‌ها، بسیاری از جنبه‌های فیزیولوژیکی فرد از جمله تمایز جنسی، بروز صفات ثانویه جنسی و رفتار را نیز کنترل می‌کند. شناخت عوامل بر این اثرات همواره مدنظر محققین مختلف بوده است.

ترانیل سیپرومین مهارکننده مونوآمین اکسیداز غیرفعال و غیر اختصاصی به عنوان یک داروی ضد افسردگی موثر و مطمئن مورد تایید قرار گرفته است. برای اولین بار متاآنالیز آزمایش‌های بالینی کنترل شده در افسردگی نشان داد که ترانیل سیپرومین نسبت به دارونما برتر است. در افسردگی مقاوم به درمان، پس از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCA) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین انتخابی (SSRIs)، ترانیل سیپرومین برتر از دارونما بود. مطالعات کنترل شده نشان داد که ترانیل سیپرومین ممکن است مزایای ویژه‌ای در درمان افسردگی غیرطبیعی داشته باشد، که با مطالعه اخیر PET در مورد فعالیت مغز انجام شده است. با این حال، درمان با ترانیل سیپرومین هم‌چنان نیاز به یک رژیم غذایی محدود شده با تیرامین است.<sup>۱</sup>

مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs) به طور عمده در روانپزشکی برای درمان اختلالات افسردگی و در بیماری‌های عصبی برای درمان پارکینسون استفاده می‌شود. در حالیکه MAOI‌های کلاسیک غیراختصاصی و غیرقابل برگشت مانند فنلزین، ترانیل سیپرومین با خطر ابتلا به بحران فشارخون بالا در هنگام مصرف تیرامین همراهند.<sup>۲</sup>

در یک مطالعه دو سویه، از دو داروی بروفارمین (یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز انتخابی) با ترانیل سیپرومین (یک مونوآمین کلاسیک) در ۳۹ بیمار مبتلا به افسردگی شدید مقاوم به درمان با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای استفاده گردید. ۱۰ نفر از ۲۲ بیمار به بروفارمین پاسخ دادند و ۵ نفر از ۱۷ بیمار دیگر به ترانیل سیپرومین پاسخ دادند. کاهش شدید فشارخون و سرگیجه با ترانیل سیپرومین به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. هر دو مهارکننده مونوآمین اکسیداز باعث کاهش در خواب REM شد. در

بیشتر بیماران دریافت کننده ترانیل سیپرومین خواب REM به طور کامل لغو شد.<sup>۳</sup>

ترانیل سیپرومین یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز برگشت ناپذیر است که از دهه ۱۹۵۰ برای اختلالات خلق و خوی چالش‌انگیز مانند افسردگی مقاوم به درمان استفاده شده است. به دلیل محدودیت‌های رژیم غذایی و هراس از تداخلات دارویی، ترانیل سیپرومین بیش از پیش با داروهای ضدافسردگی مدرن جایگزین شده است که فاقد داروشناسی چالش برانگیز هستند.<sup>۴</sup>

در مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۰۰ مشخص گردید که القا ترانیل سیپرومین کاهش معنی‌دار در سطوح هورمون تیروئیدی T3 را در سیناپتوزومهای کورتکس پیشانی ایجاد می‌کند و غلظت T3 میتوکندریایی را در آمیگدال بطور معنی‌داری افزایش می‌دهد. علاوه بر این سطوح مغزی T4 تغییر نمی‌کند و غلظت T3 بطور معنی‌داری تنها در قشر پیشانی کاهش نشان داد.<sup>۵</sup>

دو مورد مرگ پس از مصرف ترانیل سیپرومین ارائه شده است. غلظت بالای ترانیل سیپرومین در خون، کبد، ادرار به روش کروماتوگرافی گازی و مایع مشخص شد. ترانیل سیپرومین از خون بافر یا N-بیوتیل کلرید استخراج شد. عصاره تبخیر شده از تری فلورو استیک اسید گرفته شد و توسط گاز کروماتوگرافی با تشخیص انتخابی نیتروژن فسفر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این روش در خون در محدوده ۲۰-۰/۵ میلی گرم بر لیتر با حد سنجش ۰/۲ خطی بود.<sup>۶</sup>

از زمانیکه داروی ترانیل سیپرومین برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ به بازار عرضه شد، در مجموع ۱۸ مورد اعتیاد به این دارو گزارش شده است. عوامل مستعد کننده خطر و مکانیسم‌های بالقوه برای اعتیاد مورد بررسی قرار می‌گیرند. با توجه به روند فعلی به سمت استفاده بیشتر از ترانیل سیپرومین و در دوزهای درمانی بالاتر برای افسردگی مقاوم به درمان، نشان بالاتری از سوءظن به خوددرمانی با این دارو گواهی می‌شود.<sup>۷</sup>

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ نشان داده شد که داروی ترانیل سیپرومین، یک مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز آسیب‌رشدی را کاهش داده و هایپرآلژزیای عمومی را در موشهایی با اندومتربوز القاشده بهبود می‌بخشد.<sup>۸</sup>

طول شبانه روز بود. کلیه حیوانات تحت شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی (۷ صبح تا ۷ بعد از ظهر) و ۱۲ ساعت تاریکی (۷ بعد از ظهر تا ۷ صبح) قرار گرفتند و به آب و غذا به مقدار کافی دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی طبق جدول زیر به ۵ گروه ۱۰ تایی در قالب گروه‌های تجربی (E,D,C) و گروه کنترل (A) و گروه شاهد (B) تقسیم شدند. به گروه‌های تجربی داروی ترانیل سیپرومین با مقادیر (mg/kg.B.W) ۱۰, ۲۰, ۴۰ به مدت ۲۱ روز هر صبح ساعت ۱۰ خوراندند. حیوانات گروه کنترل هیچ گونه تیمار دارویی در مورد آنها انجام نگرفت. حیوانات گروه شاهد فقط محلول نرمال سالین دریافت کردند.<sup>۹</sup>

برای تجویز دارو و سرم فیزیولوژی از وسیله ای به نام Animal Feeding مخصوص Rat استفاده شد. از تمام گروه‌ها در پایان روز بیست و یکم ۸ ساعت بعد از دریافت آخرین وعده دارویی به روش خونگیری از قلب، خونگیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۳-۴ میلی لیتر خون در لوله‌های آزمایش استریل شده که فاقد مواد ضد انعقاد بود جمع آوری شده و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم از لخته جدا شود. سپس با استفاده از سمپلر سرم در هر نمونه از لخته جدا و تا زمان سنجش هورمونی در دمای ۲۰- سانتی گراد برای اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون نگهداری شدند. اندازه‌گیری هورمونی براساس روش‌های معمول با استفاده از روش (RIA) و با استفاده از دستگاه گاماکانتر مدل Kentron ساخت کشور سوئیس انجام گرفت.

با توجه به عوارض جانبی درمان با داروهای شیمیایی و اینکه تا به حال تحقیقات کاملی در ارتباط با اثرات داروی ترانیل سیپرومین بر محور هیپوفیز - گناد و اسپرماتوژنز صورت نگرفته است. در این مطالعه تاثیر داروی ترانیل سیپرومین بر یکی از مهم‌ترین محورهای آندوکرینی بدن بررسی شده است. از طرف دیگر با توجه به اینکه بیضه یک عضو با اهمیت در بدن فرد است. بنابراین تاثیر این دارو بر فعالیت بیضه و هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون از جنبه‌های آندوکرینی و تولید مثلی بسیار حائز است. در این تحقیق اهداف زیر مد نظر است:

- ۱- تاثیر ترانیل سیپرومین بر عملکرد محور هیپوفیز - گناد و فرآیند اسپرماتوژنز چگونه است؟
- ۲- آیا تاثیر دارو وابسته به مقدار دریافت دارو است؟
- ۳- تغییرات بافتی بیضه به دنبال دریافت مقادیر مختلف دارو چگونه است؟

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه حیوانات مورد استفاده ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم بودند که از خانه پرورش حیوانات انستیتو پاستور ایران تهیه شد. به حیوانات پس از انتقال به محل انجام آزمایش یعنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون ۲۰-۱۵ روز فرصت داده شد تا با محیط جدید سازگاری پیدا کنند و به سن و وزن مورد نظر برسند. درجه حرارت محیط در زمان انجام آزمایش  $20 \pm 2$  درجه سانتی گراد در

جدول ۱: گروه‌بندی حیوانات مورد استفاده در آزمایش

گروه‌ها	تعداد حیوانات	ماده دریافتی	نحوه دریافت	مدت زمان دریافت دارو
کنترل	۱۰	-	-	-
شاهد	۱۰	نرمال سالین	روزانه به صورت خوراکی	۲۱ روز
تجربی ۱ 10mg/kg	۱۰	ترانیل سیپرومین	روزانه به صورت خوراکی	۲۱ روز
تجربی ۲ 20mg/kg	۱۰	ترانیل سیپرومین	روزانه به صورت خوراکی	۲۱ روز
تجربی ۳ 40mg/kg	۱۰	ترانیل سیپرومین	روزانه به صورت خوراکی	۲۱ روز

**جدول ۱:** مقایسه میانگین غلظت هورمون‌های LH و FSH و تستوسترون بین گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی ترانیل سیپرومین با گروه کنترل

گروه‌های آزمایشی	میانگین FSH (MIU/ml) (X ± SEM)	میانگین LH (MIU/ml) (X ± SEM)	میانگین تستوسترون (ng/ml) (X ± SEM)
کنترل	۳/۹ ± ۰/۳	۷/۷ ± ۰/۳	۵/۸ ± ۱/۳
شاهد	۳/۵ ± ۰/۴	۷/۷ ± ۰/۴	۵/۷ ± ۰/۴
تجربی ۱	۴/۳ ± ۰/۲	۸ ± ۰/۲	۵/۴ ± ۱/۲
تجربی ۲	۴/۵ ± ۰/۷	۸/۴ ± ۰/۷	۴/۹ ± ۰/۷
تجربی ۳	۴/۷ ± ۰/۹*	۸/۷ ± ۰/۲*	۳/۹ ± ۱/۱*

علامت \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بودن بین گروه‌های تجربی و کنترل در سطح (P ≤ ۰/۰۵) است.

گروه کنترل افزایش نشان داد. در گروه تجربی حداکثر افزایش هورمون LH و FSH نسبت به گروه کنترل معنی دار بود (P ≤ ۰/۰۵). مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به وزن بیضه در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. میانگین وزن بیضه در تمام گروه‌های دریافت کننده داروی ترانیل سیپرومین بعد از اتمام دوره آزمایش طبیعی بود. میانگین وزن بیضه راست در گروه‌های دریافت کننده مقادیر متفاوت داروی ترانیل سیپرومین نسبت به گروه کنترل در سطح P ≤ ۰/۰۵ دارای اختلاف معناداری نمی‌باشد. میانگین وزن بیضه چپ در گروه‌های دریافت کننده مقادیر متفاوت داروی ترانیل سیپرومین نسبت به گروه کنترل در سطح P ≤ ۰/۰۵ دارای اختلاف معناداری نمی‌باشد.

### یافته‌های بافت‌شناسی بیضه

اسلایدهای میکروسکوپی از بیضه تمامی گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد تهیه شد و با هماتوکسیلین-انوزین رنگ‌آمیزی شد. نتایج حاصل از مطالعات بافت‌شناسی بافت بیضه در گروه‌های مختلف بدین شرح می‌باشد: سلول‌های سرتولی و لیدینگ و همچنین قطر لوله‌های سمینی فر مورد بررسی قرار گرفت. اسلایدهای بافتی در گروه‌های کنترل و شاهد نشان‌دهنده بافت بیضه کاملاً سالم و طبیعی در این گروه‌ها بود. گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل به مقدار کم و در گروه تجربی ۲ در مقایسه با گروه کنترل به مقدار بیشتری دچار تخریب سلول‌های زا یا و افزایش فضای لومن گردیده است. در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه

کیت‌های هورمونی مورد استفاده شامل محلول‌های استاندارد، ید رادیو اکتیو، آنتی بادی و بافر شست و شو بود که از شرکت کاوشیار وابسته به سازمان انرژی اتمی تهیه شد. هم چنین پس از باز کردن شکم حیوانات هر دو بیضه در تمام گروه‌ها از بدن خارج و در محلول بافر فرمالین فیکس شدند و پس از توزین، مقاطع بافتی تهیه و رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین - انوزین انجام شد. در ادامه کار با استفاده از لام مخصوص اندازه گیری گراتیکول تغییرات تراکم اسپرم در لوله‌های منی ساز و تغییرات تعداد سلول‌های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوژنز بررسی گردیدند. آزمون‌های آماری مورد استفاده به منظور تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد آزمون ANOVA و T-test و Tukey بود. P ≤ ۰/۰۵ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار میانگین بین گروه‌های تجربی و کنترل و شاهد بود.

### نتایج

نتایج بدست آمده در مورد تاثیر مقادیر مختلف داروی ترانیل سیپرومین در موش‌های گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان داد که تجویز دارو در گروه‌های دریافت کننده دارو باعث کاهش در میزان هورمون تستوسترون شده است که این کاهش در گروه تجربی حداکثر (۴۰mg) نسبت به گروه کنترل معنی دار بوده است (P ≤ ۰/۰۵). در گروه‌های دریافت کننده داروی ترانیل سیپرومین غلظت سرمی هورمون‌های LH, FSH در پایان روز بیست و یکم نسبت به

بیان داشت که میزان تخریب سلول‌های زایا و کاهش تعداد سلول‌های لایدیگ در بافت بیضه متناسب با افزایش دوز دارو، بیشتر می‌شود.

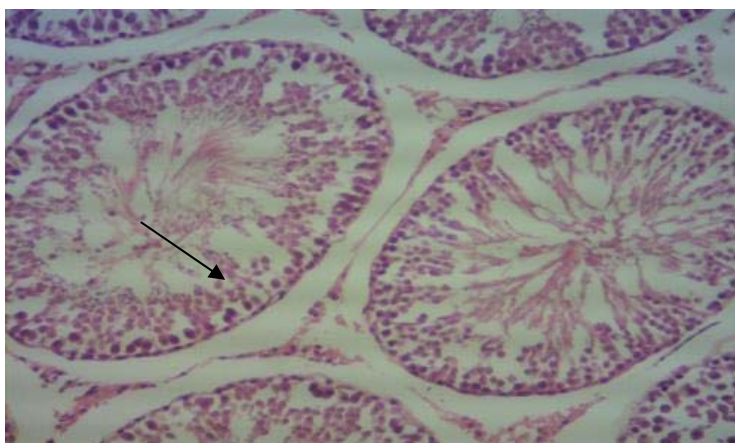
کنترل، میزان تخریب سلول‌های زایا و همچنین کاهش شدید سلول‌های لایدیگ به صورت قابل ملاحظه‌ای نسبت به دو گروه قبل افزایش یافته است، به طوری که بیشترین میزان تخریب بافتی را در این گروه می‌توان مشاهده نمود. به طور کلی می‌توان این‌گونه

**جدول ۳:** مقایسه میانگین وزن بدن و بیضه بین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی ترانیل سیپرومین با گروه کنترل

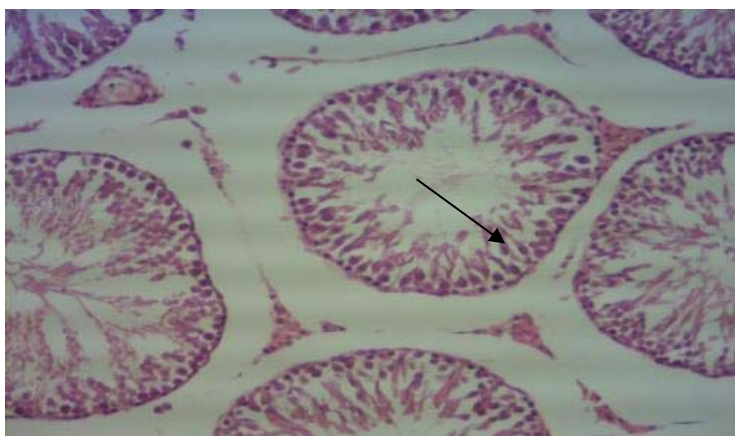
میانگین وزن بیضه راست ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ )(gr)	میانگین وزن بیضه چپ ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ )(gr)	گروه‌های آزمایشی
$1/09 \pm 0/63$	$1/14 \pm 0/23$	کنترل
$1/10 \pm 0/55$	$1/06 \pm 0/45$	شاهد
$1/14 \pm 0/59$	$1/24 \pm 0/43$	تجربی ۱
$1/13 \pm 0/64$	$1/22 \pm 0/35$	تجربی ۲
$1/11 \pm 0/33$	$1/11 \pm 0/66$	تجربی ۳



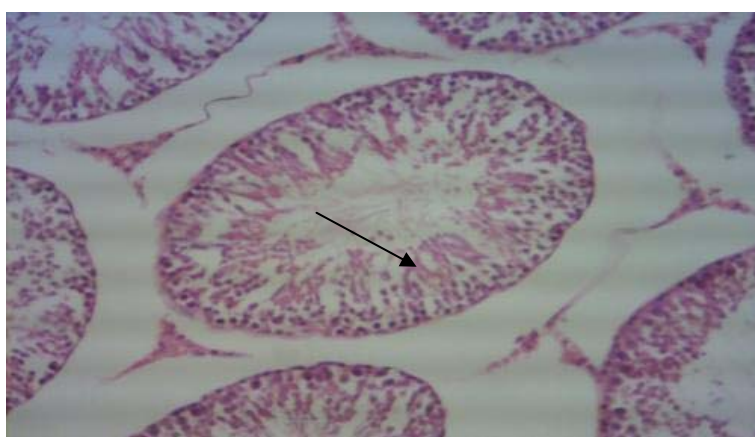
شکل ۱: فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز در گروه کنترل (بزرگ‌نمایی ۱۰x - رنگ آمیزی H & E).



شکل ۲: فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز در گروه شاهد ( بزرگ نمایی ۱۰x - رنگ آمیزی H & E).



شکل ۳: فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی حداقل (۱) ( بزرگ نمایی ۱۰x - رنگ آمیزی H & E).



شکل ۴: فتومیکروگراف تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی متوسط (۲) ( بزرگ نمایی ۱۰x - رنگ آمیزی H & E).



شکل ۵: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی حداکثر (۳) ( بزرگ نمایی ۱۰X- رنگ آمیزی H&E).

## بحث

مطالعه هرچه بیشتر مکانیسم‌های تنظیم کننده اندام‌های مختلف بدن و جایگاه‌های تاثیر پذیری آن‌ها هدف اصلی تحقیقات متعددی است که امروزه در سراسر جهان انجام می‌شود. این تحقیقات به منظور هرچه بهتر روشن شدن ابهامات انجام می‌شود. چرا که روشن شدن نقاط مبهم گاهی در ارائه راه کارهای بهتر و توجیه هرچه بیشتر و دقیق‌تر مسائل می‌تواند موثر باشد.

در تحقیق حاضر اثر داروی ترانیل سیپرومین بر میزان هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون و تغییرات بافتی بیضه مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج بدست آمده در بررسی تجویز ترانیل سیپرومین بر غلظت سرمی هورمون LH نشان می‌دهد مصرف این دارو با مقادیر داده شده در پایان روز بیست و یکم میزان هورمون LH را در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد که این اختلاف در گروه دریافت کننده دوز حداکثر معنی‌دار است.

مطالعات نشان می‌دهد ترانیل سیپرومین به عنوان یک داروی مهارکننده مونوآمین اکسیداز به طور مستقیم بر روی هیپوفیز عمل می‌کند و باعث افزایش ترشح LH از سلول‌های لئوتروپ در بخش قدامی هیپوفیز می‌شود. احتمالاً افزایش LH دارای اثرات کاهشی بر فعالیت گیرنده‌های سلول‌های بینابینی در بافت بیضه است و منجر به کاهش تستوسترون می‌شود<sup>۱۰</sup>. هم چنین ترانیل سیپرومین باعث افزایش غلظت دوپامین از ناحیه Striatum مغزی می‌شود<sup>۱۱</sup> و دوپامین آزاد شده از طریق نورون‌های Tubero - Infundibular

Dopaminergic Activity به سیستم گردش خون پورتال منتقل شده و باعث کاهش ترشح پرولاکتین می‌شود. کاهش ترشح پرولاکتین اثرات LH را بر سلول‌های بینابینی کاهش می‌دهد.

بررسی تاثیر مقادیر مختلف ترانیل سیپرومین بر میزان هورمون FSH نشان می‌دهد مصرف این دارو با مقادیر داده شده در پایان روز بیست و یکم میزان هورمون FSH را در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون بر اساس 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 هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی ترشح FSH را افزایش می‌دهد تا با اثر بر سلول‌های سرتولی بتواند روند اسپرماتوژنز را افزایش دهد.

مطالعات در بررسی اثر مقادیر مختلف دارو بر میزان هورمون تستوسترون نشان می‌دهد مقادیر (۱۰, ۲۰, ۴۰ mg/kg.B.W) در پایان روز بیست و یکم در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می‌دهد. این کاهش در گروه دریافت کننده دوز حداکثر با گروه کنترل معنی‌دار بوده است. مطالعات پروکاربازین که مانند ترانیل سیپرومین مهار کننده‌های آنزیم مونوآمینواکسیداز<sup>۱۲</sup> است نشان داده که مصرف پروکاربازین در کوتاه مدت اسپرماتوژنز و باروری را افزایش داده و اما مصرف دراز مدت این دارو اسپرماتوژنز و باروری را کاهش می‌دهد<sup>۱۳</sup>. همچنین نشان داده شده

در نتیجه کاهش هورمون تستوسترون می‌تواند روند اسپرماتوژنز را دچار اختلال کند و احتمالاً روند اسپرم سازی را کاهش دهد.

### نتیجه‌گیری کلی

با توجه به نتایج به دست آمده چنین نتیجه‌گیری می‌شود که مصرف داروی ترانیل سیپرومین 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 داشته باشد.

### تشکر و سپاسگزاری

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

که تیمار با پروکاربازین تقریباً ۷۰ درصد لوله‌های منی ساز را تخریب می‌کند و باعث کاهش ترشح تستوسترون و اسپرماتوژنز می‌شود<sup>۱۴</sup>.

نتایج حاصله از مطالعات بافتی، کاهش تراکم اسپرم در لوله‌های منی ساز (الیگواسپرمی) از بین رفتن آرایش منظم سلول‌های اسپرماتوگونی روی غشاهای لوله‌های منی ساز، تخریب فضاهای بینابینی و به دنبال آن کاهش سلول‌های بینابینی را در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل به ویژه در مقدار حداکثر دارو یعنی ۴۰ mg/kg.B.W نشان می‌دهد. در مطالعه Uryy و همکاران مشخص گردید که بعد از القای کوتاه مدت و دراز مدت یک مهار کننده مونوآمین اکسیداز اسپرماتوژنز و رشد لوله‌های منی ساز مهار می‌شود<sup>۱۵</sup>. مطالعات نشان داده تستوسترون عامل بقای روند اسپرماتوژنز و تکامل اسپرماتید خصوصاً در مراحل انتهایی است<sup>۱۶</sup>.

## References

- Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27(8): 714-731.
- Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors. Aperspective on their use in the elderly. *Drug Aging* 1998;13(5): 341-55.
- Nolen WA, Haffmans PM, Bouny PF, Duiren voor den HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression: A double-blind comparison of brofarmine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord.* 1993; 28(3): 189-97.
- Shulman KI, Hermann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitor in the treatment of depression. *CNS drugs* 2013;27(10):789-97.
- Prengel H, Brodel O, Hiedra L, Pinna G, Eravci M, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of tranylcypromine on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Neuropharmacology* 2000;39(1):99-109.
- Peter J. Boniface. Two cases of fatal intoxication due to tranylcypromine overdose. *Journal of Analytical Toxicology* 1991;vol 15. 2224.
- Briggs NC, Jefferson JW, Koenecke FH. Tranylcypromine addition: a case report and review. *J Clin Psychiatry* 1990;18(1):49-50.
- Sun Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Tranylcypromine, a lysine-specific demethylase1 (LSD1) inhibitor, suppresses lesion growth and improves generalized hyperalgesia in mouse with induced endometriosis. *Report Biol Endocrinol.* 2016;14:17.
- Urich S, Ricken R, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part 1): Review of pharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(8):697-713.
- Knoll J, Dallo J. Striatal dopamine, sexual activity and life span. Longevity of rats treated with (-) deprenyl. *Life Sci.* 1989; 45: 525-531.
- Ainsworth K, Smith SE, Zetterstrom TS, Pei Q, Franklin M, Sharp T. Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Psychopharmacology* 1998;140(4):470-7.
- Disclaimer T. Bar Bitu Rate A. Professional drug data base oncology. com 1999: 15-21.
- Meistrich ML, Wilson G. Hormonal treatment after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. *Cancer Res.* 1999; 59 : 3357-3560.
- Kangasniemi M, Wilson G. Administration of constant low androgen to steers by silastic implant suppresses of gonadotropin and peripheral conversion of androgens. *J Androl S.* 1995; 2 : 87-92.



15. Urry RL, Dougherty KA. Inhibition of rat spermatogenesis and seminiferous tubule growth after short-term and long-term administration of monoamine oxidase inhibitor. *Fertil Steril*. 1975;26(3):232-9.
16. Marias JR, Malloy VL, Orentreich N. Synergistic antiandrogenic effects of topical combinations of 5-alpha-reductase and androgen receptor inhibitors in the hamster sebaceous glands. *J Invest Dermatol*. 1999; 91: 429-433.

Mahboobeh Gholamzadeh<sup>1</sup>,  
Mehrdad Shareati<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Shiraz  
Branch, Islamic Azad  
University, Shiraz, Iran

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

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

Received: 24 Jul. 2018 ; Accepted: 21 Jul. 2019

### Abstract

**Background:** Tranylcypramine is a monoamine oxidase inhibitor (MAOI)-it is a nonselective and irreversible inhibitor of the enzyme monoamine oxidase (MAO). It is used as an antidepressant and anxiolytic agent in the clinical treatment of mood and anxiety disorders, respectively. In this research, the effects of Tranylcypramine the serum concentrations of LH, FSH and Testosterone as well as changes in body weight and testicular tissue were studied in rats.

**Material and Methods:** 50 adult male Wistar rats with approximate weight of 200-250 gr were divided into 5 groups of 10 animals: the control, sham group and three experimental groups receiving 40, 20 and 10 mg/ kg Tranylcypramine, respectively. The drug was orally administered for 21 days. Following weighting at the end of this period, blood samples were taken from each rat, centrifuged to obtain serum, and testis were removed, weighted and fixed to examine their possible histological changes. Serum samples were frozen at -20 °C to be studied later. The serum concentrations of LH, FSH and testosterone were measured by RIA. After tissue sectioning and staining with hematoxylin-eosin, testicular tissues were examined by light microscope. The SPSS and Excel software and ANOVA and Tukey tests were used for statistical analysis.

**Results:** The results showed that 21 days consumption of maximum doses of Tranylcypramine, significantly increases concentrations of LH and FSH hormones and significantly reduce testosterone concentration in maximum doses and Leydig cells in all three experimental groups ( $P \leq 0.05$ ). In addition, no significant effect was observed in the body weight, testicular weight as well as Sertoli cells. Moreover, testicular tissue study indicates that 21 days of Tranylcypramine consumption significantly reduces spermatogony, spermatid, spermatocyte and thus, affects spermatogenesis.

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

**Key words:** Tranylcypramine, Testosterone, LH, FSH, Rat

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

Tel: 0917-3133221

E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com