

## بررسی اثر داروی آنتی سایکوزی سولپراید بر میزان هورمون‌های پرولاکتین، LH، FSH و تستوسترون سرمدی در موش‌های نر بالغ

دکتر آرام احمدی<sup>۱</sup>، دکتر رجبعلی صدرخانلو<sup>۲\*</sup>، دکتر سیامک سلامی<sup>۳</sup>، ثریا محمودیان<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: 1391/7/12 تاریخ پذیرش: 1391/8/25

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** امروزه استفاده از انواع داروهای آنتی سایکوتیک غیرمرسوم (atypical) در درمان بیماران اسکیزوفرن به دلیل این تصور که این داروها دارای اثرات جانبی کمتری بر روی میزان ترشح پرولاکتین می‌باشد رو به افزایش است. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی سولپراید بر میزان پرولاکتین سرمدی و هورمون‌های تولید مثلی است.

**مواد و روش کار:** ۲۳ موش نر سوری بالغ به ۳ گروه تیمار، کنترل شم و کنترل تقسیم شدند. به مدت ۴۵ روز به گروه تیمار داروی سولپراید و به گروه کنترل شم حلال دارو (روغن کنجد) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. سپس نمونه‌های خون از هر ۳ گروه بدست آمده و میزان پرولاکتین، LH,FSH و تستوسترون سرمدی مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج تحلیل آماری نشان داد که مصرف این دارو سبب افزایش معنی داری در میزان پرولاکتین در گروه تیمار نسبت به گروه‌های کنترل شد که این افزایش با کاهش معنی داری در میزان LH,FSH و تستوسترون در همان گروه همراه بود.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج پژوهش حاضر نشان از توانایی داروی سولپراید در رفع مهار ترشح پرولاکتین دارد که با رفع این مهار و افزایش مقدار پرولاکتین، هورمون‌های کنترل کننده تولید مثل را مهار شده و کارکرد طبیعی تولید مثل مختل می‌شود.

**کلید واژه:** سولپراید، پرولاکتین، تستوسترون

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره ششم، ص ۵۸۳-۵۷۷، بهمن و اسفند ۱۳۹۱

**آدرس مکاتبه:** گروه بافت و جنین شناسی، بخش علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، تلفن:

Email: asaderkhanlou@yahoo.com

### مقدمه

با این داروها گزارش شده است (۹-۱). سولپراید داروی غیرکلاسیک در درمان سایکوز است که به طور عمده در درمان بیماری روانی اسکیزوفرنی و افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و زیرمجموعه‌ای از بنزامیدهاست که به طور اختصاصی گیرنده دوپامین D<sub>2</sub> را مهار می‌کنند (۱۰). اثر مهاری دارو برای گیرنده‌های D<sub>3</sub> نیز نشان داده شده است (۱۱). این دارو به عنوان داروی نورولپتیک غیر کلاسیک که دارای اثرات جانبی اکستراپیرامیدال<sup>۵</sup> کمتر و فعالیت ضد افسردگی خوبی است مورد توجه قرار گرفته است (۱۲).

اسکیزوفرنی بیماری روانی شدیدی است که باعث اختلالات طولانی مدت در فرد مبتلا می‌گردد. درمان با داروهای آنتی سایکوزی که معمولاً در تمام طول زندگی فرد بیمار مصرف می‌شود، دارای اثرات سوء بسیاری بر روی فرد مبتلا می‌باشد. داروهای نورولپتیک اثرات سوئی روی ترشح هورمونی به خصوص آزادسازی پرولاکتین از غده هیپوفیز قدامی دارد و کاهش میل جنسی، اختلال در نعوظ و ارگاسم، مشکلات تولید مثلی به دلیل اختلال در ساختار اسپرم و بزرگی پستان یا ژنیکوماستی در بیماران مرد به عنوان اثرات جانبی اندوکرینی بیماران درمان شده

<sup>۱</sup> گروه بافت و جنین شناسی، بخش علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

<sup>۲</sup> گروه بافت و جنین شناسی، بخش علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۴</sup> دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

<sup>۵</sup> extra pyramidal

معیار  $P < 0.05$  استفاده شد و میانگین آن‌ها بدست آمده و در نمودار مربوطه آورده شد.

### یافته‌ها

#### هورمون پرولاکتین

هورمون پرولاکتین در سرم و بافت بیضه موش‌ها اندازه گرفته شد و مقایسه میانگین سرمی به روش ANOVA و تست TUKEY نشان داد که در گروه درمان شده مقدار میانگین پرولاکتین ( $2/37 \pm 8/07$  نانوگرم) افزایش معنی داری نسبت به گروه شم ( $1/44 \pm 5/25$  نانوگرم) و کنترل ( $1/77 \pm 4/18$  نانوگرم) داشت ( $P < 0.05$ ). (جدول ۱ و نمودار ۱- الف)

کاربرد همین روش در مورد مقدار پرولاکتین بافت بیضه نیز افزایش معنی داری در گروه درمان شده ( $0/42 \pm 1/23$  نانوگرم بر میلی گرم پروتئین) در مقایسه با گروه شم ( $0/61 \pm 0/2$  نانوگرم بر میلی گرم پروتئین) و گروه کنترل ( $0/42 \pm 0/05$  نانوگرم بر میلی گرم پروتئین) نشان داد ( $P < 0.05$ ). (جدول ۱ و نمودار ۱- ب)

#### هورمون LH

مقایسه نتایج سنجش مقدار سرمی هورمون LH در گروه‌های مختلف به روش ANOVA و تست TUKEY نشان داد که در گروه درمان شده مقدار میانگین این هورمون ( $0/48 \pm 0/09$ ) با مقدار میانگین در گروه شم ( $0/66 \pm 0/09$ ) و گروه کنترل ( $0/14 \pm 0/09$ ) اختلاف معنی داشته و کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ). (جدول ۱ و نمودار ۲ الف).

#### هورمون FSH

مقایسه نتایج سنجش مقدار سرمی هورمون FSH در گروه‌های مختلف به روش ANOVA و تست TUKEY نشان داد که در گروه درمان شده مقدار میانگین این هورمون ( $0/26 \pm 0/05$ ) با مقدار میانگین در گروه شم ( $0/54 \pm 0/05$ ) و گروه کنترل ( $0/14 \pm 0/05$ ) اختلاف معنی داشته و کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ). (جدول ۱ و نمودار ۲ ب).

#### هورمون تستوسترون

مقایسه نتایج سنجش مقدار سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف به روش ANOVA و تست TUKEY نشان داد که در گروه درمان شده مقدار میانگین این هورمون ( $4/44 \pm 0/24$ ) با مقدار میانگین گروه کنترل ( $5/16 \pm 0/19$ ) اختلاف معنی داشته و کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ) اما تفاوت معنی داری با گروه شم ( $4/71 \pm 0/14$ ) بدست نیامد (جدول ۱ و نمودار ۲ ج).

با این حال افزایش ترشح پرولاکتین در پی مصرف این دارو که جز داروهای متداول ضد اسکیزوفرنی رده بندی نمی‌شود نیز گزارش شده است (۱۳).

با توجه به این که تأثیر این دارو بر محور هیپوفیزی - گنادی و ارتباط آن با پرولاکتین مورد مطالعه کاملی قرار نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی میزان تأثیر این دارو بر روی مقادیر پرولاکتین سرمی و بافتی و هورمون‌های LH,FSH و تستوسترون سرمی متعاقب تزریق داخل صفاقی محلول سولپراید در موش سوری نر بالغ طراحی و اجرا گردید.

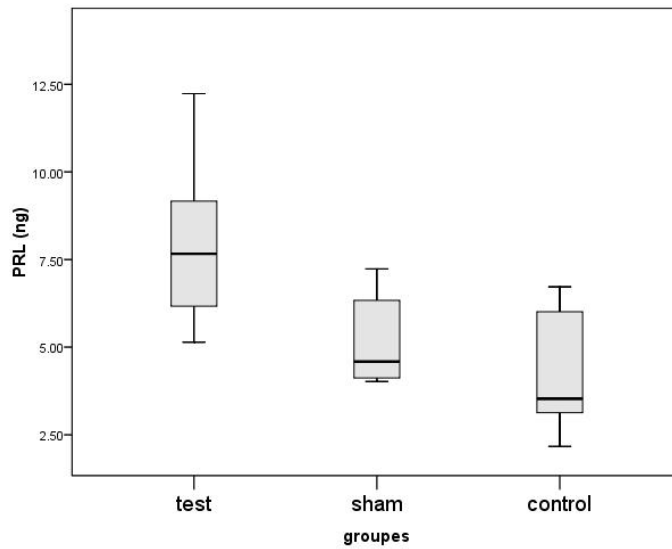
### مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه از ۲۳ موش سوری نژاد NMRI نر بارور جوان ۸-۱۲ هفته‌ای استفاده شد که در شرایط استاندارد با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۳۰-۶۰ درصد و با سیکل نوری ۱۴ ساعت روشنایی و ۱۰ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. آب و غذا به صورت آزاد در دسترس بود.

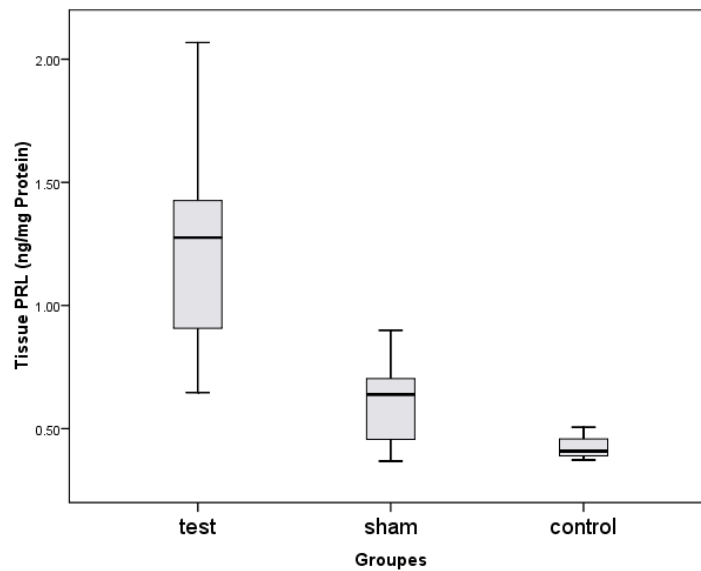
موش‌ها به طور تصادفی در ۳ گروه تیمار (۹ موش)، کنترل شم (۸ موش) و کنترل (۶ موش) تقسیم شدند. در گروه تیمار روزانه ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم محلول دارویی (سولپراید + حلال دارو) به صورت داخل صفاقی به مدت ۴۵ روز تزریق گردید. گروه کنترل شم نیز روزانه حلال دارو (روغن کنجد) را ۴۵ روز داخل صفاقی دریافت کردند. در مورد گروه کنترل هیچ دارو یا حلالی مورد استفاده قرار نگرفت. بعد از گذشت این مدت موش‌ها بوسیله گاز  $CO_2$  بیهوش شده و از طریق قطع ورید وداجی خون‌گیری در تیوب‌های حاوی EDTA انجام شده و نمونه‌ها در یخچال قرار گرفت. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه و با دور ۳۰۰۰ دور سانتریفیوژ شده و سرم جدا شده تا زمان انجام آزمایش در یخچال ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. یکی از بیضه‌ها خارج شده و در یخچال ۸۰- درجه منجمد گردید. عصاره بافتی از هموزن کردن بافت بیضه در محلول استخراج در دمای پایین بوسیله هموزنایزر برقی و سانتریفیوژ کردن آن، بدست آمده تا زمان انجام آزمایش در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای اندازه‌گیری LH,FSH و تستوسترون از روش الایزا با استفاده از کیت تجاری ساخت شرکت رادیم (ایران) استفاده شد. اندازه‌گیری پرولاکتین نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت اختصاصی موشی USCN life (چین) انجام گردید. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS و روش آماری ANOVA و تست تعقیبی TUKEY با انحراف

جدول شماره (۱): مقادیر هورمونی در گروه‌های مختلف

هورمون	گروه درمان شده (میانگین ± انحراف معیار)	گروه Sham (میانگین ± انحراف معیار)	گروه کنترل (میانگین ± انحراف معیار)
پرولاکتین سرمی	۸/۰۷ ± ۲/۳۷	۵/۲۵ ± ۴۴/۱	۴/۱۸ ± ۱/۷۷
پرولاکتین بافتی	۱/۲۳ ± ۰/۴۲	۰/۶۱ ± ۰/۱۲	۰/۴۲ ± ۰/۰۵
LH	۰/۴۸ ± ۰/۰۹	۰/۶۶ ± ۰/۰۹	۰/۷ ± ۰/۱۴
FSH	۰/۲۶ ± ۰/۰۵	۰/۵۴ ± ۰/۰۵	۰/۵۹ ± ۰/۱۴
Testosterone	۴/۴۴ ± ۰/۲۴	۴/۷۱ ± ۰/۱۴	۵/۱۶ ± ۰/۱۹

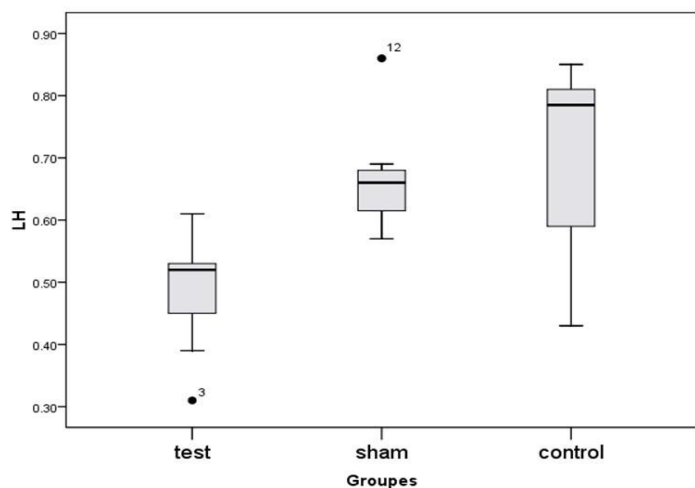


(الف)

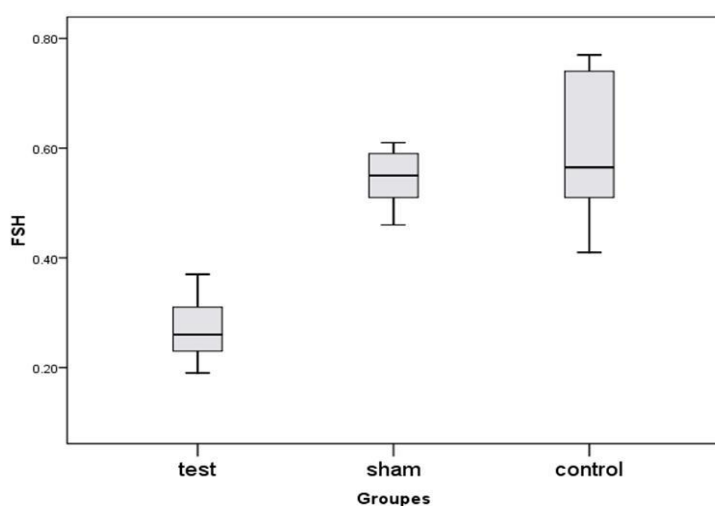


(ب)

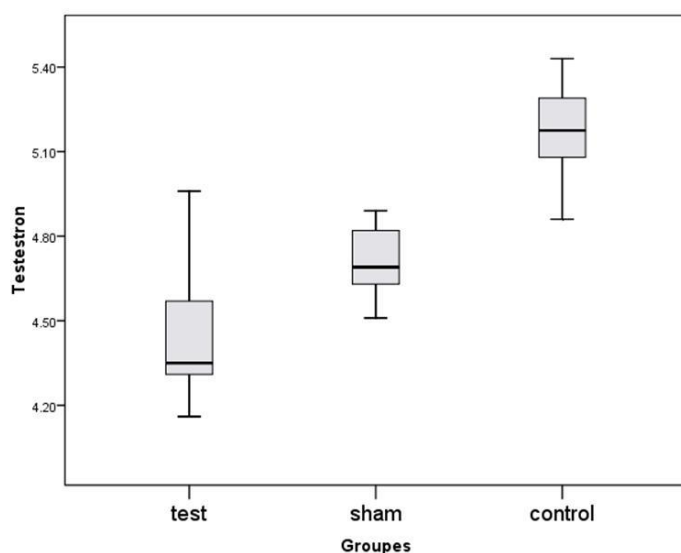
تصویر شماره (۱): مقایسه مقدار پرولاکتین سرمی (الف) و بافتی (ب) در سه گروه موش‌های بررسی شده. افزایش معنی دار پرولاکتین سرمی و بافتی در موش‌های درمان شده (تست) نسبت به دو گروه دیگر مشاهده می‌شود.



الف



ب



ج

تصویر شماره (۲): نمودار مقایسه میانگین هورمون‌های LH (الف) FSH (ب) و تستسترون (ج) در گروه‌های مختلف موش‌ها. کاهش معنی دار هر سه هورمون در موش‌های درمان شده (تست) نسبت به دو گروه دیگر دیده می‌شود.

## بحث و نتیجه گیری

مشخص شده درمان بیماری اسکیزوفرنی با داروهای آنتی‌سایکوتیک یا نورولپتیک باعث ایجاد اثرات سوء جانبی مشخص بر روی محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی می‌گردد (۱۴). همه داروهای آنتی‌سایکوزی دارای پتانسیل برای ایجاد افزایش پرولاکتین خون یا هایپرپرولاکتینمی به میزان متفاوت هستند که احتمالاً با جلوگیری از آزاد سازی دوپامین، سبب مهار زنجیره پس خوراندی یا فیدبک منفی ترشح پرولاکتین از غده هیپوفیز قدامی می‌باشد (۱۵). تأثیر منفی شدید افزایش میزان پرولاکتین سرم بر روی عملکرد جنسی و سلامت دستگاه تولید مثل نظیر هیپوگنادیسم و کاهش میل جنسی در هر ۲ جنس، عدم وجود سیکل جنسی و ناباروری در جنس ماده و کاهش میزان اسپرم و کاهش توده عضلانی، مشکلات ارگاسم و نعوظ، کاهش حجم مایع منی دفع شده در هر انزال و ژنیکوماستی در جنس نر نشان داده شده است (۱۶). در بیمارانی که از داروهای آنتی‌سایکوزی ایجاد کننده هایپرپرولاکتینمی استفاده می‌کنند اختلالات خلقی همانند افسردگی و اضطراب بسیار بیشتر از بیماران با میزان پرولاکتین نرمال دیده می‌شود (۱۷). گفته می‌شود نسل جدید داروهای آنتی‌سایکوتیک غیر کلاسیک (atypical) دارای اثرات سوء کمتری نسبت به داروهای متداول (typical) می‌باشد ولی تعدادی از این داروهای جدید نیز مشکلات مشابهی را ایجاد می‌کنند (۱۸). بعضی از داروهای آنتی‌سایکوتیک atypical نظیر مشتقات بنزامیدها (سولپراید، آمی سولپراید و متاکلوپرامید) گیرنده‌های دوپامین را مهار کرده که باعث از بین رفتن سیستم کنترلی بر روی سلول‌های لاکتوتروف در زمینه ترشح پرولاکتین گشته و در نتیجه هایپرپرولاکتینمی ایجاد می‌شود (۱۹). مطالعه حاضر نشان داد که افزایش پرولاکتین خون در مقایسه با گروه‌های کنترل شم و کنترل معنی دار است. همچنین کاهش میزان هورمون‌های سرمی LH، FSH و تستوسترون در این گروه در مقایسه با ۲ گروه دیگر موید تأثیر افزایش ترشح پرولاکتین سرمی بر روی مکانیسم کنترل این هورمون‌ها است که نتایج حاصل از این مطالعه با

نتایج حاصل از مطالعات انجام شده توسط Stanniland و همکاران (۲۰۰۰)، Coulouvrat و همکاران (۱۹۹۹) و Kakigi و همکاران (۱۹۹۲) هم‌خوانی و مطابقت دارد (۲۰، ۲۱، ۲۲). در مجموع می‌توان گفت که داروی سولپراید می‌تواند از طرق مختلفی سبب ایجاد آثار سوء خود بر روی میزان هورمون‌های تولید مثلی گردد که یکی از این راه‌ها اثر سولپراید بر روی محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی است. مکانیسم اثر این دارو شامل بلوکه کردن گیرنده D<sub>2</sub> و به میزان کمتر D<sub>3</sub> در توبرواینفاندیبولار است که باعث کاهش غلظت دوپامین هایپوتالاموسی می‌شود. دوپامین به عنوان عامل مهاری ترشح پرولاکتین بر روی سلول‌های لاکتوتروف هیپوفیزی عمل می‌کند. این تغییرات در میزان دوپامین باعث افزایش ترشح پرولاکتین توسط سلول‌های لاکتوتروف و در نتیجه ایجاد هایپرپرولاکتینمی در بیماران مصرف کننده این دارو می‌شود. پرولاکتین به عنوان تنظیم و تعدیل کننده عملکرد محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی شناخته شده است (۲۳). تنظیم فعالیت این محور با ترشح GnRH از هایپوتالاموس و تأثیر آن بر روی هیپوفیز به منظور ترشح LH و FSH صورت می‌گیرد. LH سلول‌های لیدیک را برای ترشح تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون تحریک می‌کند و FSH با تأثیر بر روی سلول‌های سرتولی و سلول‌های میوئید پیرامون توبولی برای آغاز اسپرماتوژنز الزامی است. هایپرپرولاکتینمی با مهار ترشح ضربانی GnRH باعث القاء هایپوگنادیسم گردیده و متعاقباً ترشح ضربانی LH و به میزان کمتر FSH را کاهش می‌دهد (۲۴، ۲۵). همچنین باعث کاهش ترشح هورمون آزاد کننده LH می‌شود (۲۶). متعاقباً کاهش LH سرمی باعث کاهش میزان ترشح تستوسترون از سلول‌های لیدیک می‌گردد (۲۳). نتایج حاصل نشانگر امکان بروز اختلال مسیر هورمونی هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی به دنبال مصرف سولپراید است که به جهت توان این دارو در القاء ترشح یا رفع مهار ترشح پرولاکتین است و لذا می‌بایست مطالعات بیشتری در خصوص مکانیسم عوارض مصرف این دارو در پتانسیل باروری بیمار انجام گردد تا امکان کاهش یا مقابله با چنین اثراتی مقدور گردد.

## References:

1. Aso T, Matsouka M, Su J, Horie K, Taii S, Motohashi T, Nishimura T. Influence of sulpiride-induced hyperprolactinemia on baboon menstrual cycles: a longitudinal study. *J Med Primatol* 1982; 11: 20-34.
2. Forman R, Gilmour-White S, Forman N. Drug-induced fertility and sexual dysfunction. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. P.1-14.
3. Crawford AM, Beasley CM, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine

- compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentration. *Schizophr Res* 1997; 26: 41-54.
4. Breier AF, Malhorta AK, Tung-Ping S, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and resperidone in chronic schizophrenia; effects on symptomatology, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 294-8.
  5. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 69-82.
  6. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Khan LS. elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 53-67.
  7. Knegtering H, van der Moolen AEG, Castelein M, Kluiters S, van den Bosch HRJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 109-23.
  8. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic- induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64: 2291-314.
  9. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowski LS, Landau S, Murry Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatments for schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry* 2007; 68: 361-7.
  10. Jenner P, Marsden CD. The substituted benzamides. A novel class of dopamine antagonists. *Life Sci* 1979; 25: 479-85.
  11. Giros B. Le troisieme recepteur de la dopamine. *Pathol Biol* 1991; 39: 252-4.
  12. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich A. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(pt2): 69-82.
  13. Abdelal A, El-Enany N, Belal F. Simultaneous determination of sulpiride and its alkaline degradation product by second derivative synchronous fluorescence spectroscopy. *Talanta* 2009; 80: 880-8.
  14. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, OKeane V. The effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on the hypothalamic-pituitary- gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(pt 2): 109-14.
  15. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 189-97.
  16. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365-73.
  17. Fava GA, Sonino N, Wise TN. management of depression in medical patients. *Psychother Psychosom* 1988; 49: 81-102.
  18. Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(pt3): 10-15.
  19. Pandiyan N. Medical drugs impairing fertility. *Reproduc Health Environ* 2007; 22:187-205.
  20. Kakigi T, Maeda K, Tanimoto K, Kaneda H, Shitani T. Effect of substituted benzamides on prolactin secretion in the rat. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 827-31.
  21. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpiride: a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 209-18.
  22. Stanniland C, Tylor D. Tolerability of a tropical antipsychotics. *Drug Safety* 2000; 22(pt3): 195-214.
  23. De Rosa M, Zarrili S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men. *Endocrine* 2003; 20: 75-82.

24. Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 1979; 32: 556-61.
25. Winters JJ, Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 257-63.
26. Saitoh Y, Arita N, Hayakawa T. Hypogonadism of male prolactinomas: relation to pulsatile secretion of LH: Hypogonadisms des Mannes mit Prolaktinomen: Beziehungen zur pulsatilen LH-Sekretion. *Andrologia* 1990; 22: 519-24.