

بررسی اثر داروی پیموزاید بر فیزیولوژی تولید مثل موش صحرائی نر بالغ

طاهره باقری^۱، مهرداد شریعتی^۲

۱- گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران.

۲- گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران. mehrdadshariati @ hotmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۸/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: پیموزاید یک داروی آنتی سایکوتیک با خواص نورولپتیک است که در درمان اختلالات اسکیزوفرنی، جنون خفیف و سوء ظن مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو باعث مسدود شدن گیرنده های دوپامین می شود. در این تحقیق اثر داروی پیموزاید بر عملکرد محور هیپوفیز - گنادر در روند اسپرماتوژنز و میزان هورمون های LH، FSH و تستوسترون و نیز تأثیر بر مورفولوژی بافتی بیضه ها بررسی گردید.

روش کار: این تحقیق به صورت تجربی بر روی ۵۰ سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار در قالب پنج گروه ۱۰ تایی انجام شد. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی بر روی آن صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه ۲ سی سی سرم فیزیولوژی به عنوان حلال دارو دریافت کرد. گروه های تجربی مقادیر ۱، ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم داروی پیموزاید به مدت ۳۰ روز به صورت خوراکی دریافت کردند. از تمام گروه ها، در روز سی و یکم خون گیری به عمل آمد، غلظت سرمی هورمون LH، FSH و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی اندازه گیری شده و تغییرات بافتی بیضه بین گروه های تجربی و کنترل نیز بررسی گردید. از آزمون های ANOVA و دانکن برای تحلیل آماری استفاده شد.

یافته ها: مصرف پیموزاید به مقدار ۴ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش میزان تستوسترون و افزایش غلظت LH و FSH شد ($P < 0.05$). بررسی بافتی بیضه ها حاکی از کاهش مشخصی در زنجیره سلولی اسپرم ساز در دوز ۴ میلی گرم بر کیلوگرم بود. نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد مصرف پیموزاید با غلظت ۴ میلی گرم بر کیلوگرم، به طور معنی داری باعث کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون، تضعیف روند تولید سلول های اسپرماتوژنیک و افزایش غلظت سرمی هورمون های LH و FSH می-گردد. بنابراین احتمالاً مصرف این دارو بادوز و مدت زمان زیاد باعث کاهش عملکرد فعالیت تولید مثلی خواهد می شود.

واژه های کلیدی: پیموزاید، اسپرماتوژنز، تستوسترون، گنادوتروپین، موش صحرائی.

مقدمه

می شود. این داروها اولین خط درمانی جهت کنترل مشکلات روانی از جمله هذیان، توهم و دیگر اختلالات رفتاری هستند. به خصوص در اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی، اختلالات استرسی پس از حوادث، هذیان و اختلالات شخصیتی مورد استفاده وسیع قرار می-گیرند (۱۲). علاوه بر این از آن ها به طور فزاینده ای در اختلالات غیر رفتاری به عنوان آگونیست داروهایی که مقاومت نسبت به آن ها ایجاد شده است به کار می رود، مثلاً در مقابل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و متی سیلین

تاکنون مکانیسم مشخصی برای علت افسردگی عنوان نشده است. بیشتر پژوهشگران معتقدند که این بیماری به دنبال تغییر در میزان برخی از نوروترانسمیترهای اصلی در مغز ایجاد می شود که مهم ترین آن ها دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین است، بنابراین داروهایی که باعث متعادل نمودن سطح این نوروترانسمیترها می شود، در درمان افسردگی مؤثر هستند (۱۳). داروهای ضد روان پریشی (آنتی سایکوتیک) از جمله متداول ترین داروها هستند که به طور گسترده جهت مشکلات روانی استفاده

خصوص تنظیم، توسعه یا محدودیت مصرف آن راه کارهای مناسبی را ارائه نمود.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی در محیط آزمایشگاه انجام و از ۵۰ سرموش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 300 گرم استفاده گردید. کلیه حیوانات در شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵ درجه سانتی گراد قرار گرفتند و به آب و غذا به طور نامحدود دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی در قالب گروه های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. بر روی حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیر دارویی صورت نگرفت. گروه شاهد روزانه یک وعده حلال دارو (سرم فیزیولوژی) به صورت خوراکی دریافت کردند. به گروه های تجربی روزانه یک وعده داروی پیموزاید با مقادیر ۱، ۴، ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۰ روز به صورت دهانی خوراندند. بعد از گذشت ۳۰ روز، حیوانات را پس از توزین، با اتر بیهوش کرده و از قلب آن ها خون گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۵ میلی لیتر خون در لوله های آزمایش استریل شده که فاقد ماده ضد انعقاد بود، جمع آوری شد. نمونه های خونی جمع آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. نمونه های سرم در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد برای اندازه گیری غلظت سرمی هورمون های LH، FSH و تستوسترون نگه داری شدند. اندازه گیری هورمونی با استفاده از روش رادیو ایمو نواسی (RIA) انجام گرفت. کیت های هورمونی مورد استفاده شامل محلول های استاندارد ید رادیو اکتیو، آنتی بادی و بافر شستشو بود که از شرکت کاوش یار ساخت ایران خریداری گردید. پس از جراحی شکم حیوانات، هر دو بیضه از تمام گروه ها خارج و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی با رنگ های

جهت استایلوکوکوس اورئوس در غلظت های بالینی مورد استفاده قرار می گیرد (۱). پیموزاید یک داروی آنتی سایکوتیک از فنوتیازین ها با خواص نورولپتیک است که در مدیریت مزمن اختلالات اسکیزوفرنی، جنون خفیف و سوء ظن مورد استفاده قرار می گیرد، نیز در مدیریت کوتاه مدت اختلالات روانی - رفتاری و آشفتگی های شدید هیجانی به عنوان یک عامل کمکی مؤثر است (۹). مسدود شدن گیرنده های دوپامین توسط پیموزاید تولید و تأثیر هورمون های جنسی خون را کاهش می دهد، این دارو روی تونیک میل جنسی نر اثر می گذارد و زمینه ای برای فعالیت جنسی ناموفق است (۱۴). این دارو با مسدود کردن گیرنده های دوپامینرژیک باعث تغییراتی در سطح گنادوتروپین می شود (۷). در جنس نر سیستم دوپامینرژیک مرکزی جزء مهمی در تنظیم سطح GnRH و نرمال بودن آن و تحریک در رفتار دارد، پیموزاید (آنتا گونیست دوپامین) می تواند باعث افزایش GnRH و احتمالاً افزایش سطح گنادوتروپین سرم شود (۲۲). مطالعات نشان داده که داروهای ضد افسردگی بر عملکرد جنسی تأثیر زیان آوری دارند و باعث اختلال در نعوظ می شوند. احتمالاً پیموزاید نیز می تواند باعث اختلال در انزال و ضعف جنسی شود (۵). مطالعه ای نشان داده که ایمی پرامین داروی دیگری از این خانواده، در محیط آزمایشگاه تحرک اسپرم را مهار و مدت زمان زنده ماندن اسپرم را کاهش می دهد (۱۱). داروهای ضد افسردگی به علت آسیب رساندن به DNA اسپرم یکی از علت های عقیقی در مردان هستند (۱۰). با افزایش فراوانی افسردگی در میان جوامع، استفاده از داروهای ضد افسردگی مانند پیموزاید بسیار متداول گشته است. در تحقیق حاضر، تأثیر پیموزاید بر محور هورمونی هیپوفیز - گناد و بافت بیضه بررسی شد تا از نتایج به دست آمده بتوان در

هورمون LH و FSH در پایان روز سی ام افزایش معنی داری در گروه تیماری میزان ۴ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل را نشان داد (جدول ۱). با کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده دارو به میزان ۴ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش نسبی تراکم اسپرم در لوله های منی ساز و تعداد سلول-های اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه مشاهده گردید (جدول ۲). تعداد سلول های سرتولی و لایدیگ در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل و شاهد بعد از دوره زمانی ۳۰ روزه، تفاوت معنی داری را نشان نداد (جدول ۳ و تصاویر ۱-۴).

هماتوکسیلین - اتوزین، به کمک لام مدرج مخصوص اندازه گیری (گراتیکول)، تغییرات تراکم اسپرم در لوله-های منی ساز، تغییرات تعداد سلول های بینابینی، سرتولی و زنجیره اسپرماتوزنر بین گروه های تجربی و کنترل در مطالعات بافتی تعیین گردید. میانگین و انحراف معیار به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شد. به منظور تحلیل آماری نتایج بین گروه های تجربی و کنترل از آزمون ANOVA و Tukey, t- test استفاده گردید ($P < 0/05$).

نتایج

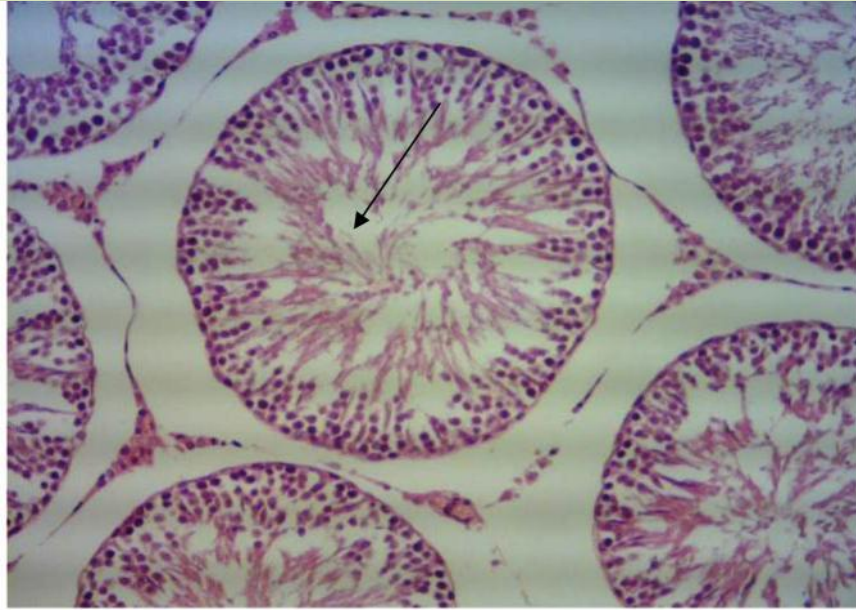
نتایج به دست آمده نشان داد غلظت سرمی هورمون تستوسترون در پایان ۳۰ روز، دارای کاهش معنی داری در گروه دریافت کننده دارو به میزان (۴ و ۲) نسبت به گروه کنترل شد (جدول ۱). غلظت سرمی

جدول ۱- میانگین سطح سرمی هورمون های LH، FSH و تستوسترون در گروه های دریافت کننده مقادیر مختلف داروی پیموزاید

گروه ها	تعداد نمونه (n)	میزان دارو mg/kg	سطح سرمی هورمون LH (mIU/mL)	سطح سرمی هورمون FSH (mIU/mL)	سطح سرمی هورمون تستوسترون (ng/mL)
کنترل	۱۰	-	$6/98 \pm 0/25$	$7/87 \pm 0/21$	$5/54 \pm 0/17$
شاهد	۱۰	حلال	$7/01 \pm 0/16$	$7/88 \pm 0/24$	$5/76 \pm 0/19$
تجربی ۱	۱۰	۱	$7/51 \pm 0/14$	$7/25 \pm 0/20$	$5/60 \pm 0/28$
تجربی ۲	۱۰	۲	$7/52 \pm 0/20$	$7/46 \pm 0/20$	$4/88 \pm 0/21^*$
تجربی ۳	۱۰	۴	$9/35 \pm 0/29^*$	$10/70 \pm 0/38^*$	$3/47 \pm 0/15^*$

- سطح اختلاف معنی دار $p \leq 0/05$ است.

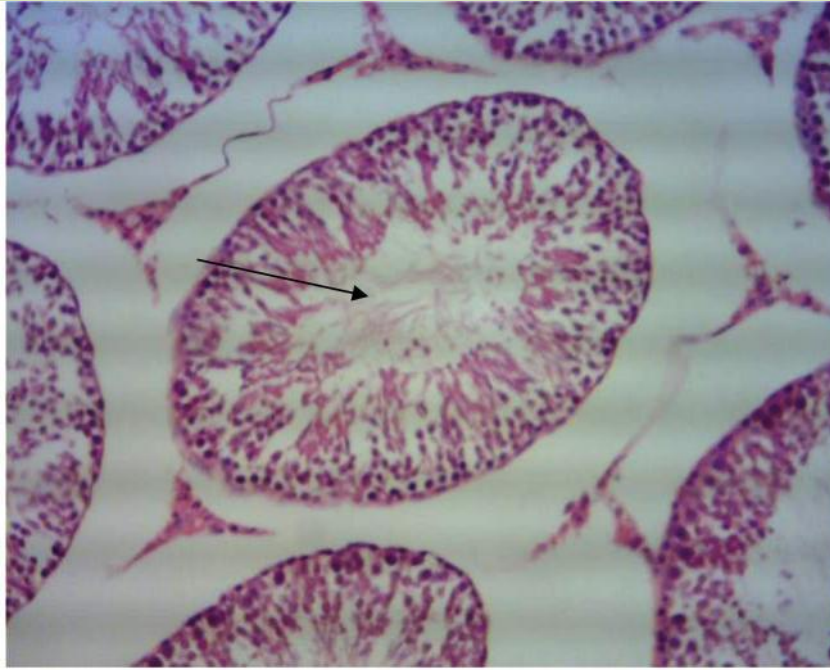
- علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه های تجربی و کنترل است.



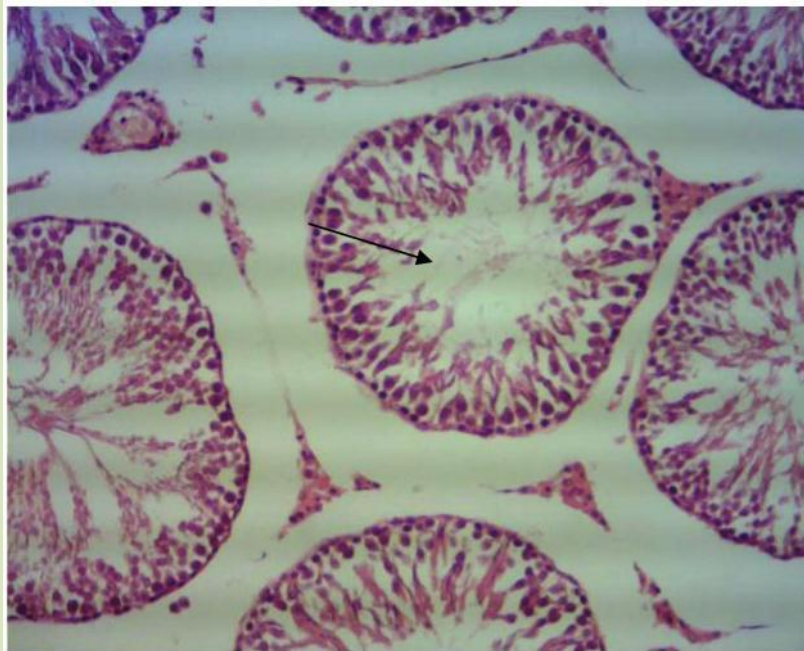
شکل ۱- فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه کنترل ، بزرگ نمایی میکروسکوپ 100X



شکل ۲- فتومیکروگراف مقطع عرضی لوله های اسپرم ساز در گروه تیمار با مقدار حداقل دارو، بزرگ نمایی میکروسکوپ. 100X



شکل ۳- فتومیکروگراف مقطع عرضی لوله های اسپرم ساز در گروه تیمار با مقدار متوسط دارو،
بزرگ نمایی میکروسکوپ 100X



شکل ۴- فتومیکروگراف مقطع عرضی لوله های اسپرم ساز در گروه تیمار با مقدار حداکثر دارو،
بزرگ نمایی میکروسکوپ 100X

جدول ۲- اثر تیمار مقادیر مختلف داروی پیموزاید بر تعداد سلول های دودمان اسپرم در یک لوله سمینفر

گروه ها	تعداد نمونه	میزان دارو mg/kg	تعداد اسپرماتوگونی اولیه	تعداد اسپرماتوسیت اولیه	تعداد اسپرماتید اولیه
کنترل	۱۰	-	$47/2 \pm 1/49$	$57/6 \pm 2/4$	$165/4 \pm 1/02$
شاهد	۱۰	حلال	$48 \pm 1/78$	$56/8 \pm 1/49$	$166/2 \pm 1/22$
تجربی ۱	۱۰	۱	$46/4 \pm 2/03$	$54/7 \pm 1/28$	$165/2 \pm 1/36$
تجربی ۲	۱۰	۲	$44/8 \pm 1/49$	$53/2 \pm 1/19$	$162/2 \pm 1/65^*$
تجربی ۳	۱۰	۴	$43 \pm 1/19^*$	$44/4 \pm 1/88^*$	$158/6 \pm 5/4^*$

- سطح اختلاف معنی دار $p \leq 0/05$ است.

- علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه های تجربی و کنترل است.

جدول ۳- اثر تیمار مقادیر مختلف داروی پیموزاید بر تعداد سلول های لایدیگ و سرتولی در یک لوله سمینفر

گروه ها	تعداد نمونه	میزان دارو mg/kg	تعداد سلول های سرتولی	تعداد سلول های لایدیگ
کنترل	۱۰	-	$15/6 \pm 1/2$	$18/6 \pm 1/02$
شاهد	۱۰	حلال	$15/4 \pm 1/07$	$18/4 \pm 1/02$
تجربی ۱	۱۰	۱	$15/2 \pm 1/49$	$18 \pm 0/89$
تجربی ۲	۱۰	۲	$14/8 \pm 1/24$	$17/6 \pm 0/509$
تجربی ۳	۱۰	۴	$14/6 \pm 1/28$	$17/4 \pm 1/2$

بحث و نتیجه گیری

با توجه به کاهش میزان هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دارو، چنین به نظر می رسد که پیموزاید با مسدود کردن گیرنده های دوپامین، تولید و اثر تستوسترون خون را کاهش می دهد و روی تونیک ترشح هورمون های جنسی نر تأثیر می-گذارد (۱۴). پیموزاید (آنتاگونیست دوپامین) سطح پرولاکتین را افزایش می دهد (۱۸). اثر بازدارنده پرولاکتین بر روی ملاتونین می تواند به واسطه سیستم دوپامینرژیک باشد (۲). از آن جا که پیموزاید مسدود کننده گیرنده های دوپامین است پس باعث کاهش ملاتونین می شود. در سلول های لایدیگ آنزیم گلوکوتائون پراکسیداز در ارتباط مستقیم با شبکه آندوپلاسمیک صاف قرار دارد به همین دلیل ممکن است مسیرهای متابولیکی بیوستز تستوسترون به حفاظت از پراکسیداسیون نیاز داشته باشد. کاهش ملاتونین از راه

کاهش عملکرد آنزیم گلوکوتائون پراکسیداز موجب کاهش تستوسترون گردد (۴). در بیضه ها تولید آندروژن با اتصال کلسترول آزاد از ذخایر داخل سلول به میتوکندری ها شروع می شود. پروتئین STAR (Steroidogenic Acute Regulatory) نقش اصلی را در تنظیم انتقال کلسترول به داخل میتوکندری ایفاء می نماید (۲۳، ۸). پروتئین STAR به مقدار زیادی در غشاء خارجی میتوکندری سلول های استروئید ساز وجود دارد. کمبود این پروتئین ها تولید استروئیدها از جمله تستوسترون را به شدت کاهش می دهد (۱۹، ۱۶). مطالعات سایر محققان نشان می دهد که یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه ها وجود دارد و تحریک این مسیر توسط فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF)، عملکرد سلول های لیدیگ را تحت تأثیر قرار می دهد (۲۰). تستوسترون عامل مهار کننده فعالیت آنزیم مونوآمینو اکسیداز می باشد که در کاتابولیسم دوپامین

که هورمون تستوسترون به طور مستقیم بر سلول های سرتولی تأثیر می گذارد. سلول سرتولی با ترشح مایع لوله ای (Tubular Fluid) به تغذیه سلول های جنسی در حال تقسیم کمک می کند. هم چنین این سلول ها پروتئین های متعددی مانند فاکتور رشد و ترانسفرین را ترشح می نماید که هر کدام از این پروتئین ها در تقسیم سلول های جنسی و در نهایت در تولید اسپرم نقش ویژه ای دارند. هورمون تستوسترون نقش دیگری هم دارد و آن اثر مستقیم بر سلول های جنسی در حال تقسیم است. با توجه به نقش این هورمون در روند اسپرماتوژنز و اهمیت آن برای بقاء و حیات سلول های اسپرماتوژنیک به دنبال کاهش آن، آسیب و تخریب رده های سلول های اسپرم ساز را می توان انتظار داشت (۳). در مجموع می توان گفت یکی از عوارض جانبی مصرف داروی پیموزاید، کاهش روند استروئید سازی دریافت بیضه می باشد. پیموزاید با مقادیر بالا باعث کاهش غلظت سرمی تستوسترون و احتمالاً اختلال در فعالیت تولید مثلی می شود. بنابراین توصیه می گردد مصرف آن در بیماران مبتلا به اختلال در تولید هورمون های جنسی با احتیاط صورت گیرد. هم چنین مصرف هم زمان پیموزاید با داروهای فعال کننده تولید استروئیدها به منظور کاهش عوارض جانبی آن در این بیماران پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

از زحمات فراوان و خالصانه مسئولان و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر قوامی شیراز و تمامی کسانی که به نحوی در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، سپاسگزاری می شود.

نقش داشته و کاهش این آنزیم، میزان دوپامین را افزایش داده است (۱۷). بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون، این اثر مهارتی بر روی فعالیت آنزیم کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می شود. دوپامین با اثر برهسته قوسی مانع از تولید هورمون های گنادوتروپ شده و کاهش دوپامین موجب افزایش گنادوتروپین ها می گردد (۱۵). یافته ها نشان می دهد که ترشح کمتر از حد تستوسترون طبق کنترل فیدبک منفی به هیپوتالاموس اجازه می دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش ترشح LH از غده هیپوفیز قدامی و افزایش ترشح تستوسترون از بیضه شود، همچنین کاهش تستوسترون احتمالاً یک اثر فیدبک منفی علاوه بر هیپوتالاموس، به طور مستقیم روی غده هیپوفیز قدامی دارد و معتقدند که این فیدبک هیپوفیزی بطور اختصاصی ترشح LH را افزایش می دهد که با اثر بر سلول های لیدیک می تواند باعث افزایش تستوسترون شود (۶). کاهش تستوسترون طبق مکانیسم فیدبک منفی میزان FSH را افزایش می دهد (۲۱). نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر هم، افزایش میزان هورمون LH و FSH در گروه تجربی دریافت کننده ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دارو و کاهش تستوسترون را در گروه تجربی دریافت کننده مقدار ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دارو را در پایان روز ۳۰ نسبت به گروه کنترل نشان می دهد. با توجه به نتایج به دست آمده از این پژوهش مشخص گردید تراکم اسپرم در لوله های اسپرم ساز گروه تجربی دریافت کننده ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دارو نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. مطالعات قبلی نشان داده

منابع

1. Amaral, L., Boeree, MJ., Gillespie, SH., Udwardia, ZF., Van Soolingen, D. (2010). Thioridazine cures extensively drug – resistant tuberculosis (XDR – TB) and the need for global trials is now!. *Int j . Antimicrob – Agents*, 35(6); 524-6.
2. Blask, DE., Nodelman, JL., Leadem, CA. (1980). Preliminary evidence that a dopamine receptor antagonist blocks the prolactin – inhibitory effects of melatonin in anosmic male rats. *Experientia*, 36(8); 1008- 9.
3. Calson, BM. (2004). *Human embryology and developmental biology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier, P; 21-22.
4. EL – Sisy, GA., Abdel – Razek, AMA., Younis, AA., Ghallab, AM., Abdou, MSS.

- (2008). Effect of dietary Zinc or Selenium supplementation on some reproductive hormone Levels in male *Baladi goats*. *Global veterinaria*, 2; 450-6.
5. Guay, AT., Spark, RF., Bansal, S., Cunningham, GR., Goodman, NF., Nankin, HR. (2003). Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction. *Am Assoc Clin Endocrinol*, 31; 621-27.
6. Guyton, AC., Hall, JE. (2006). *Text book of medical physiology*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 996-1007.
7. Jarjour, LT., Handelsman, Dj., Raum, WJ., Swerdloff, RS. (1986). Mechanism of action of dopamine hormone. *Endocrinology*, 119(4); 1726 – 32.
8. Hauet, T., Yao, ZX., Bose, HS., Wall, CT., Han, Z. (2005). Peripheral – type benzodiazepine receptor mediated action of steroidogenic acute regulatory protein on cholesterol entry into leydig cell mitochondria. *Molecular Endocrinology*, 19; 540-554.
9. Kang, J., Wang, L., Cai, F., Rampe, D. (2000). High affinity blockade of the HERG cardiac K⁽⁺⁾ channel by the neuroleptic pimozide. *Eur. J. Pharmacol*, 392(3); 137-40.
10. Kinzl, JF. (2009). Major depressive disorder, antidepressant and sexual dysfunction. *Neuropsychiatr*, 2; 134-38.
11. Levin, RM., Amsterdam, JD., Winokur, A., Wein, AG. (1981). Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril*, 36; 503 – 506.
12. Mohammed, As., Afifi, NM. (2013). Comparative biochemical and histological studies on the toxic effects of thioridazine versus pimozide on some oranges of Adult Male Albino Rats. *Kasr EL Aini Medical journal*, 19(1); 11-34.
13. Motter, J., Michael, W., Monnet, M., Davy, M. (2004). Managing antidepressant overdoses. *Emerg Med*, 76; 113-39.
14. Naumenko, EV., Amstislavskaya, TG., Osadchuk, AV. (1987). Involvement of the catecholamine mechanisms in the activation of mouse hypophyseal testicular complex induced by the female presence effect. *Neurosci Behav Physiol*, 17(2); 179-83.
15. Namenko, EV., Amstislavskaya, TG., Osadchuk, AV. (1987). Involvement of the catecholamine mechanisms in the activation of mouse hypophyseal testicular complex induced by the female presence effect. *Neurosci Behav Physiol*, 17(2); 179-83.
16. Petty, RG. (1999). Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophren Res*, 35; 67-73.
17. Papadopoulos, V., Amri, H., Li, H., Boujrad, N., Vidic, B., Garnier, M. (1997). Targeted disruption of the peripheral – type benzodiazepine receptor gene inhibits steroidogenesis in the R2C Leydig tumor Cell line. *The Journal of biological chemistry*, 272; 32129 – 32135.
18. Remonc, DE.JR., Baulu, J., Murphy, DL., Loriaux, DL., Zeigler, MG., Lake, CR. (1976). The effects of testosterone on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO) – an plasma dopamine – beta – hydroxylase (DBH) activities in the mal rhesus monkey. – *Psychosom Med*, 38; 315- 26.
19. Stoker, TE., Robinette, Cl., Britt, BH., Laws, SC., Cooper, RL. (1999). Prepubertal exposure to compounds that increase prolactin secretion in the male rat : effects on the adult prostate. *Biol Reprod*, 61(6); 1636 – 43.
20. Stocco, DM., Clark, BJ. (1996). Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocrine Reviews*, 17; 221-244.
21. Terasawa, E. (1998). Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *Gen comp Endocrinol*, 112; 283-95.
22. Willems, E., Knigge, U., Jorgensen, H., Kjaer, A. (1999). Effect of selective blockade of catecholaminergic alpha and beta receptors on histamine – induced release of corticotropin and prolactin. *Neuroendo crinology*, 69; 309-315.
23. Yuk, L., Peter, RE. (1990). Dopaminergic regulation of brain gonadotropin – releasing hormone in male gold fish during spawning. *Behavior. Neuro endocrinology*, 52(3); 276 – 83.
24. Zhang, SY., Ito, y., Yamanoshita, O., Yanagiba, Y., Kobayashi, M. (2007). Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of leydig cells in adult male mouse. *Endocrinology*, 148; 3941 – 3949



Effects of Pimozide on Physiology of Reproduction in Adult Male Rat

T. Bagheri¹, M. Shariati²

1. Department of Biology, Shiraz Branch , Islamic Azad University, Shiraz. Iran.

2. Department of Biology , Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun. Iran.
mehrdadshariati@ hotmail.com.

Received:2016.10.4

Accepted: 2016.5. 11

Abstract

Introduction & Objective: Pimozide is an antipsychotic with neuroleptic properties that has been found to be useful in the management of chronic schizophrenic patients , mania and hypomania. This drug blocks dopamine receptors. In this research the effect of pimozide were studied on pituitary gonad axis function, the concentration of testosterone , FSH and LH level and testis histological changes.

Materials and Methods: The present study was done on 50 male rats wistar strain that divided to 5 groups of 10 animal, including: Control, sham (received normal saline as a solvent) and three pimozide (1,2,4 mg/ kg) received the experimental groups. The drug were administered for 30 days orally and blood samples were taken from the rats and serum concentrations of testosterone, FSH and LH were measured by RIA method. Histological changes were studied among experimental, control and sham groups. The results were evaluated by using SPSS software and ANOVA tests.

Results: The results showed that 4 mg/ kg dose of pimozide reduced testosterone. The level of FSH and LH were increased ($P < 0/05$). Histological investigations of the testes showed a decline on spermatogenesis chain on 4mg/kg pimozide dose.

Conclusion: So in general we can say that high doses of pimozide decreases the concentration of testosterone level and the number of spermatogenic cells exception sertoli.

Keywords: Pimozide, Spermatogenesis, Testosterone, Gonadotropin, Rat.