مقاله پژوهشی

اثرات تجویز پری ناتال کربنات لیتیوم بر عملکرد محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-گناد فرزندان ماده بالغ نسل اول موش‌های صحرایی

سید ابراهیم حسینی*، زهرادلایلی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۰۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۴/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: لیتیوم فلزی است که در درمان اختلال دو قطبی مورد استفاده قرار می‌گیرد و موجب اختلات باروری می‌شود. با توجه به شیوع اختلال دو قطبی در سنین باروری و استفاده از لیتیوم، این بررسی با هدف مطالعه اثر این دارو بر تغییرات بافتی و عملکرد تخمدان در فرزندان ماده بالغ نسل اول انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ موش باردار که به ۵ گروه ۸ تایی شامل کنترل، شاهد و گروه‌های تجربی دریافت کننده ۲۱ روزه دوزهای mg/kg ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ کربنات لیتیوم تقسیم شدند، استفاده گردید. در پایان هفته ششم پس از زایمان از بین فرزندان هر گروه به صورت تصادفی تعداد ۱۰ سر موش ماده انتخاب وپس از خون گیری جهت اندازه گیری هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH، تخمدان‌های آن‌ها خارج و پس از تهیه مقاطع بافتی اقدام به شمارش انواع فولیکول‌ها گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS-18 و آزمون‌های ANOVA و توکی آنالیز شدند و معناداری اختلاف داده‌ها در سطح P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج نشان داد که لیتیوم باعث افزایش معنادار تعداد فولیکول‌های آترزی شده و کاهش فولیکول‌های ابتدایی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و هورمون‌های جنسی استروژن، پروژسترون، FSH و LH در فرزندان نسل اول در سطح P≤۰/۰۵ می‌شود.

نتیجه‌گیری: مصرف لیتیوم در دوران بارداری باعث افزایش فولیکول‌های آترزی و کاهش سایر فولیکول‌ها و جسم زرد در فرزندان نسل اول می‌شود و احتمالا به دلیل کاهش فولیکول‌ها و جسم زرد، میزان هورمون‌های جنسی نیز کاهش می‌یابند.

کلمات کلیدی: لیتیوم، فولیکول‌های تخمدانی، استروژن، پروژسترون، FSH، LH

مقدمه

لیتیوم عنصری از خانواده فلزات قلیائی است که در صنایع اتومبیل سازی، در ترکیبات دارویی به کار رفته و در درمان اختلالات روانی، کم کاری تیروئید و افسردگی کاربرد دارد. لیتیوم داروی موثر در درمان اختلال دو قطبی است و بیش از ۵۰ سال است که در سطح وسیع و با قیمت ارزان در اختیار بیماران قرار می‌گیرد (۱). اگرچه لیتیوم تاثیر بالایی در کاهش دادن علائم این بیماری دار د ولی در دوره‌های طولانی با دوزهای درمانی موجب بروز عوارضی می‌شود که از معمول ترین آن‌ها سمیت عصبی با علائمی مانند لرزش دست، اختلالات تکلمی، خستگی ماهیچه‌ای، گیجی و ناهماهنگی حرکات می‌باشد (۲). لیتیوم انتقال یون‌های سدیم را در سلول‌های عصبی و عضلانی تغییر می‌دهد و بر روی انتقال داخل نورونی و متابولیسم کاتکول آمین‌ها اثر می‌گذارد و در درمان فاز مانیای اختلال دو قطبی، کاربرد دارد (۳). در یک بررسی نشان داد که تجویز هورمونhCG باعث افزایش سریع حجم تخمدان و تعداد اجسام زرد و هورمون پروژسترون می‌شود در حالی که تجویز کلرید لیتیوم باعث کاهش شدید میزان سرمی پروژسترون، تعداد اجسام زرد و حجم تخمدان‌ها می‌شود (۴). کربنات لیتیوم باعث کاهش وزن غده تیرویید و کاهش هورمون

* **نویسنده مسئول: سید ابراهیم حسینی**، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

TSH و افزایش هورمون‌های تیروکسین و تری یدوتیرونین می‌شود (۵). در یک بررسی دیگر روشن شده است که لیتیوم باعث کم کاری غده ی تیروئید می‌گردد (۶). از دیگر عوارض این دارو می‌توان از سمیت کلیوی و تخریب نفرون‌ها و سلول‌های مجاری اداری و دیابت نفروژنیک نام برد (۶ و ۷). لیتیوم باعث بروز اختلال در تکثیر و تمایز سلول‌های جنسی نر و مکانیسم‌های داخل و خارج بیضه‌ایی تنظیم اسپرماتوژنز می‌گردد (۸). مطالعات نشان داده‌اند که لیتیوم بر بافت بیضه و اسپرماتوژنز دارای اثرات مخرب است و بر ساختار بافتی و فعالیت ترشحی تخمدان‌ها به ویژه در عملکرد جسم زرد باعث ایجاد اختلال می‌شود(۱۱- ۹). نتایج حاصل از یک بررسی نشان داده است که تستوسترون در موش‌های نر تحت درمان با لیتیوم کاهش پیدا کرده و اسپرماتوژنز نیز متوقف می‌شود (۱۲). نتایج یک مطالعه نشان داد که در رت‌های نر و ماده‌ای که در غلظت سرمی پایین تحت درمان با لیتیوم قرار گرفتند، در حیوانات نر سطح تستوسترون کاهش می‌یابد و اسپرماتوژنز نیز متوقف می‌گردد و در رت‌های ماده نیز سطح استرادیول به صورت وابسته به دوز افزایش می‌یابد (۱۲). درمان با لیتیوم در گونه‌های پرندگان وحشی گرمسیری باعث کاهش واضح در وزن بیضه‌ها می‌گردد (۱۳). نتایج حاصل از یک پژوهش دیگر نشان داد که لیتیوم یک اثر محافظتی در برابر اثرات سمی کادمیوم بر روی بیضه‌های موش صحرایی دارد (۱۴). در موش‌های صحرایی تحت درمان با لیتیوم در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ بعد از درمان میزان تستوسترون و استرادیول کاهش یافته و تولید سلول‌های جنسی متوقف می‌شود (۱۵). مشخص شده است که در واقع کربنات لیتیوم سبب اختلال در اسپرماتوژنز از طریق کاهش سطح هورمون‌های LH و FSH و فرآیندهای تنظیمی در این زمینه می‌شود (۱۶). نشان داده شده است که کربنات لیتیوم در موش‌های نر موجب ناهنجاری‌های مورفولوژیک و تفاوت قابل توجهی در تعداد اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید و اسپرم به صورت وابسته به دوز می‌شود و ناهنجاری‌های مورفولوژیک به وسیله کربنات لیتیوم نمی‌تواند از تغییرات عملکردی بیضه‌ای، مانند تمایز سلولی و آنومالی‌های اسپرمی جدا باشد (۱۷). در پژوهشی نشان داده شد که دریافت طولانی مدت کربنات لیتیوم باروری حیوانات را کاهش می‌دهد (۱۸). از آنجا که در بسیاری از موارد اولین واقعه‌ی مانیا و اختلالات سایکولوژیک در زنان قبل از سی سالگی یا مهم ترین دوره باروری اتفاق می‌افتد و در برخی از این زنان این اختلال در حین بارداری مشاهده می‌شود، برای درمان ناگزیر به استفاده از لیتیوم می‌باشند که ممکن است در معرض خطرات تراتوژنیک و فیتوتوکسیک این دارو قرار گیرند (۱۹)؛ لذا با توجه به فقدان شواهد کافی و ابهام در چگونگی اثر لیتیوم برتکوین تخمدان‌ها و عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز- گناد در فرزندان افرادی که از این دارو استفاده نموده‌اند، این پژوهش با هدف بررسی اثر لیتیوم بر تغییرات بافتی تخمدان و هورمون‌های استروژن و پروژسترون، LH و FSH در فرزندان ماده بالغ نسل اول انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است که در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز در سال ۱۳۹۳ انجام شد. در این تحقیق پس از هم سیکل نمودن موش‌های ماده از ۱۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر برای انجام عمل جفت گیری و ۴۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم استفاده شد که در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. در این بررسی نمونه‌های ماده هر کدام به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و با توجه به دوز کشنده کربنات لیتیوم در موش (۵۲۵mg/kg) به سه گروه تجربی دریافت کننده داروی کربنات لیتیوم با دوزهای ۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تقسیم شدند (۵ و ۲۰). در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذا و آب آشامیدنی استفاده کردند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این مطالعه حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و حیوانات گروه شاهد نیز تحت تزریق درون صفاقی ۲۱ روزه سالین به عنوان حلال دارو قرار گرفتند. گروه‌های تجربی نیز به مدت ۲۱ روز (طول دوره بارداری) تحت تجویز درون صفاقی کربنات لیتیوم با دوزهای فوق قرار گرفتند. در این بررسی جهت هم سیکل نمودن موش‌های ماده، ابتدا به هر موش ۱۰۰ میکروگرم استرادیول والرات که در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن زیتون حل

شده بود، به صورت عضلانی و با کمک سرنگ انسولین تزریق شد. پس از گذشت ۴۲ ساعت ۵۰ میکروگرم پروژسترون نیز به آن‌ها تزریق گردید. ۶ ساعت بعد از تزریق، از موش‌ها اسمیر واژنی تهیه شد و جهت تشخیص مراحل سیکل استروس از روش Marcondes و همکاران در سال ۲۰۰۲ استفاده گردید (۲۱). در ابتدای هفته ششم بعد از زایمان (زمان بلوغ) به منظور اندازه گیری میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، LH و FSH و فولیکول‌های تخمدانی از فرزندان هر گروه به صورت تصادفی تعداد ۱۰ سر موش ماده بالغ انتخاب گردید و آن گاه، حیوانات به کمک اتر بی هوش و سپس از قلب آن‌ها، خون گیری به عمل آمد. خون حیوانات را در لوله‌های آزمایش به طور آهسته ریخته و تا هنگام تشکیل لخته در دمای آزمایشگاه نگه داری شدند و سپس به وسیله سواب لخته خون از جدار لوله آزمایش جدا گردید و به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سرم آن‌ها جداسازی شد. سرم‌های خونی تهیه شده در فریزر با برودت ۲۰°C- تا زمان اندازه گیری‌های هورمون‌ها نگه داری گردید. در این بررسی میزان هورمون‌های، استروژن، پروژسترون، LH و FSH به روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل (Eliza Reader Hiperion NP4 plus) و به کمک کیت‌های تهیه شده از شرکت Riakey korea کشور کره اندازه‌گیری شدند و به منظور بررسی میانگین تعداد فولیکول‌های تخمدانی نیز پس از جدا سازی تحمدان‌ها، جهت تهیه مقاطع بافتی به ترتیب مراحل آب گیری توسط اتانول، شفاف سازی با الکل گزیلول و قالب گیری انجام گردید و سپس با کمک دستگاه میکروتوم دوار (LEIYZ استرالیا مدل ۱۵۱۲) مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرونی تهیه و سپس مقاطع تهیه شده بر روی لام آغشته به چسب Egg albumen منتقل و جهت خشک شدن بر روی پلیت داغ با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد، جهت رنگ آمیزی مقاطع تهیه شده از روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین استفاده گردید. پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی آن‌ها با کمک میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن اقدام به شمارش فولیکول‌های تخمدانی گردید و سپس نتایج حاصل از سنجش هورمونی و شمارش فولیکول‌های تخمدانی با استفاده از آزمون‌های تجزیه واریانس یک طرفه و پی گیری توکی و با کمک نرم افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و معناداری اختلاف داده‌ها در سطح P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از تجزیه واریانس یک طرفه داده‌های این مطالعه نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در دوران بارداری در هر ۳ دوز مورد استفاده باعث کاهش معنا دار میزان سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH در فرزندان ماده بالغ نسل اول در سطح P ۰≤۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل می‌گردد (جدول ۱). هم چنین نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این بررسی نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در دوران بارداری در دوزهای متوسط و

جدول۱. مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون‌های FSH، LH، استروژن و پروژسترون در فرزندان ماده بالغ گروه‌های تیمار شده با کربنات لیتیوم نسبت به گروه کنترل

هورمون‌ها / گروه‌ها	FSH (ng/dl) خطای معیار میانگین± میانگین	LH (ng/dl) خطای معیار میانگین± میانگین	استروژن (ng/dl) خطای معیار میانگین± میانگین	پروژسترون (ng/dl) خطای معیار میانگین± میانگین
کنترل	۱/۰±۵/۰۱	۰/۰±۷۲/۰۱	۶۱/۰±۲۵/۲۸	۱۹/۰±۴۵/۰۷
شاهد	۱/۰±۳۶/۰۴	۰/۰±۷۹/۰۱	۶۱/۰±۳۸/۱۸	۱۹/۰±۱۶/۰۴
تجربی ۱ (۶۰mg/kg)	۱/۰±۱۶/۰۵*	۰/۰±۵۸/۰۲*	۵۲/۰±۰۶/۲*	۱۷/۰±۱/۰۱*
تجربی ۲ (۱۲۰mg/kg)	۰/۰±۸۵/۰۷*	۰/۰±۵۵/۰۷*	۵۳/۰±۱۵/۰۸*	۱۶/۰±۸۵/۰۷*
تجربی ۳ (۱۸۰mg/kg)	۰/۰±۹۷/۱*	۰/۰±۴۵/۰۵ *	۵۱/۸±۷۵/۶*	۱۴/۰±۵۵/۴ *

* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح P ۰≤۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل

حداکثر باعث کاهش معنا دار تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه و گرآف و افزایش تعداد فولیکول‌های آترزی شده در فرزندان بالغ ماده نسل اول در سطح P ۰/۰۵≤ نسبت به گروه کنترل می‌شود (جدول ۲).

در تعداد فولیکول‌های اولیه در تخمدان‌ها تغییری ایجاد نکرده اما با کاهش عروق خونی اجسام زرد باعث تحلیل آن‌ها و کاهش تخمک گذاری می‌شود (۲۴). ژانک و همکاران نشان دادند که لیتیوم بسته به نوع سلول، می‌تواند منجر به افزایش تکثیر یا توقف

جدول ۲. مقایسه تعداد فولیکول‌های تخمدانی در فرزندان ماده بالغ گروه‌های تیمار شده با کربنات لیتیوم نسبت به گروه کنترل (خطای معیار میانگین± میانگین)

دودمان سلولی / گروه‌ها	فولیکول ابتدایی	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول گراف	جسم زرد	فولیکول آترزی
کنترل	۴/۵ ± ۰/۲۲	۵/۰ ± ۰/۱۲	۲/۰ ± ۰/۱	۵/۰ ± ۰/۷	۵/۰ ± ۰/۰۱	۲/۰ ± ۰/۱۲
شاهد	۴/۰ ± ۰/۱۱	۴/۵ ± ۰/۷۰	۲/۰ ± ۰/۱۵	۴/۰ ± ۰/۱۷	۵/۰ ± ۰/۰۲	۲/۰ ± ۰/۱۱
تجربی ۱ (۶۰mg/k)	۳/۵ ± ۰/۷۰	۴/۰ ± ۰/۱۱	۲/۰ ± ۰/۱۲	۳/۵ ± ۰/۲۱	۴/۵ ± ۰/۰۷	۳/۵ ± ۰/۱*
تجربی ۲ (۱۲۰mg/kg)	۳/۰ ± ۰/۱۲*	۳/۰ ± ۰/۱*	۱/۵ ± ۰/۰۷*	۱/۵ ± ۰/۶*	۳/۵ ± ۰/۰۴*	۴/۵ ± ۰/۷*
تجربی ۳ (۱۸۰mg/kg)	۲/۰ ± ۰/۱*	۱/۵ ± ۰/۷۰ *	۱/۰ ± ۰/۱*	۱/۵ ± ۰/۷ *	۳/۰ ± ۰/۰۱ *	۵/۰ ± ۰/۱*

* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح P≤۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در دوران بارداری باعث کاهش هورمون‌های محور هیپوفیز – گناد و هم چنین کاهش فولیکول‌های ابتدایی، اولیه، ثانویه، گرآف و افزایش فولیکول‌های آترزی شده در فرزندان بالغ ماده نسل اول می‌گردد. در تحقیقات گذشته بیان شده است که داروی کربنات لیتیوم به راحتی از سد خونی- جفتی عبور می‌کند، به طوری که غلظت سرمی آن در مادر و جنین یکسان می‌گردد (۲۲). هم سو با نتایج این مطالعه اثرات منفی کربنات لیتیوم بر سیستم تولید مثلی حیوانات نر و ماده و ایجاد اختلالات باروری نیز به اثبات رسیده است (۲۳). در پژوهشی دیگر بیان شده است که تیمار موش‌های صحرایی ماده بالغ با لیتیوم باعث کاهش تعداد فولیکول‌های در حال رشد و گراف می‌شود (۲۳). برخلاف بخشی از نتایج حاصل از مطالعه حاضر، در یک بررسی نشان داده شد که کلرید لیتیوم

در چرخه سلولی و آپوپتوز در سلول‌های پستانداران شود (۲۵). لیتیوم با افزایش فرایند مرگ برنامه ریزی شده سلولی سبب کاهش تعداد فولیکول‌های آنترال و بالغ می‌شود و میزان فولیکول‌های آترزی شده را افزایش می‌دهد که این نشان دهنده کاهش فولیکوژنز توسط این دارو می‌باشد (۲۶). بنابراین تمامی شواهد فوق دلالت بر این دارد که لیتیوم موجب کاهش باروری می‌شود، اما چگونگی عملکرد لیتیوم در تخمدان هنوز ناشناخته باقی مانده و نیازمند بررسی دقیق تر است. از طرف دیگر، به خوبی مشخص شده است که لیتیوم بسیاری از اعمال خود را با مهار آنزیم Glycogen syntheases kinase-3 (GSK-3β)، که یک مولکول کلیدی در مسیر اصلی بیان ژن Wnt می‌باشد انجام می‌دهد (۲۶). هم چنین اهمیت مسیر Wnt در تکوین اندام تناسلی و غدد جنسی ماده اثبات شده است (۲۷). چون بیان مولکول‌های مختلف این مسیر در تخمدان موش‌های صحرایی گزارش شده است، بنابراین به نظر می‌رسد مسیر Wnt نقش

مهمی در تکوین فولیکولی تخمدان بازی می‌کند و این امر خود، اهمیت بررسی دقیق مکانیسم اثر لیتیوم را در تخمدان دو چندان می‌کند (۲۸). از طرفی بیان شده است که لیتیوم با مهار GSK-3β موجب غیر فعالسازی رسپتور استروژنی آلفا و مانع از عملکرد استروژن و اختلال در عملکرد فولیکول‌های تخمدانی می‌شود (۲۹). این احتمال وجود دارد که در پژوهش حاضر نیز لیتیوم با اختلال در عملکرد GSK-3β موجب اختلال در مراحل تکوین فولیکول‌ها شود و هم چنین با القای آپوپتوزیس توسط اختلال در کاتیون‌های سدیم، منیزیم و غیره سبب کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدانی شده است. نشان داده شده است با فزایش سرتونین، غلظت گنادوتروپین‌ها کاهش می‌یابد (۳۰). با توجه به آن که لیتیوم باعث افزایش غلظت سروتونین می‌شود (۳۱) بنابراین این احتمال وجود دارد که لیتیوم با افزایش غلظت سروتونین سبب کاهش هورمون‌های LH و FSH شده است. در بررسی‌های انجام شده بر محور هیپوفیز- گناد بیان شده است که لیتیوم باعث کاهش ترشح هورمون GnRH می‌شود که به نوبه خود باعث کاهش ترشح FSH و LH در دوزهای مختلف می‌گردد که موافق با پژوهش حاضر است (۳۲). هم سو با نتایج این بررسی در یک پژوهش دیگر بیان شده است لیتیوم غلظت هورمون پروژسترون را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۳۳). در بررسی‌ها بیان شده که لیتیوم سبب کاهش سنتز استروئیدهای تخمدانی می‌شود (۲۵). همان طور که مشخص است هورمون‌های استروژن و پروژسترون از فولیکول‌های در حال رشد و جسم زرد ترشح می‌شوند (۳۴). در پژوهش حاضر تعداد اجسام زرد و فولیکول‌های تخمدانی در گروه‌های تجربی دریافت کننده کربنات لیتیوم کاهش یافته است که کاهش غلظت هورمون‌های استروژن و پروژسترون را می‌توان بدان نسبت داد. در تحقیقات گذشته بیان شده که داروی کربنات لیتیوم به راحتی از سد خونی- جفتی عبور می‌کند، به طوری که غلظت سرم آن در مادر و جنین یکسان می‌گردد (۲۲). کربنات لیتیوم موجب تغییرات ساختاری وسیع تقریبا مشابه بافت‌های مختلف بدن از جمله غدد جنسی در موش‌های بالغ و نابالغ می‌شود، به علاوه این تغییرات در میزان هورمون‌های جنسی و فعالیت‌های گامتوژنز نیز مشاهده می‌شود (۱۹). بنابراین لازم و ضروری است که مصرف داروهای حاوی لیتیوم در دوران (بارداری) از حساسیت خاصی برخوردار شود. اگر چه پژوهش‌های زیادی در رابطه با اثرات کربنات لیتیوم بر عملکرد دستگاه‌های تولیدمثلی حیوانات مختلف از جمله انسان صورت گرفته است اما در ارتباط با اثرات تجویز این دارو در دوران بارداری و بر تکوین و عملکرد دستگاه‌های تولیدمثلی در فرزندان مطالعات چندانی صورت نگرفته است که جهت تعمیم نتایج این بررسی به نمونه‌های انسانی نیازمند تحقیقات بیشتری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در دوران بارداری باعث کاهش هورمون های FSH، LH، استروژن و پروژسترون و همچنین فولیکول‌های ابتدایی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و افزایش فولیکول‌های آترزی شده در فرزندان ماده نسل اول می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از همکاری‌های حوزه معاونت پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز که امکانات لازم جهت انجام این تحقیق را فراهم ساختند تشکر و قدردانی نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Focosi D, Azzara A, Kast RE, Carulli GA, Petrini M.Lithium and hematology: established and proposed uses.Journal of Leukoeyte Biology. 2009;85(1):20-28.
2. Allan H, Young ChB, FRC Psych, FRCPC Judith M, Hammond BA. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use?. The British Journal of Psychiatry. 2007;191(6): 474-476.
3. Hill EJ, Woehrling EK, Prince M, Coleman MD. Differentiating human NT2/D1 neurospheres as a versatile in vitro 3D model system for developmental neurotoxicity testing. Toxicology. 2008; 249(2-3): 243-250.
4. KhodadadI M, Ansari Pirsaraei Z. Disrupting effects of lithium chloride in the rat ovary: Involves impaired formation and function of corpus luteum.Middle East Fertility Society Journal. 2013;18(1):18-23.
5. Fakheri F, Sohrabi D, Moradi H. Evaluation of lithium chronic effects on thyroid tissues and its secreted hormones in female rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014; 16 (3):53-60.
6. Blanco C, Laje G, Olfson M. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. American Journal of Psychiatry. 2002; 159(6):1005 -1010.
7. Allagui N, Vincent C, Elfeki A. Effect of low doses of lithium carbonate injected in to mice , functional changes in kidney seem to to be related to the oxidative status. CR Biol. 2008; 331 (1):23-31.
8. Garg V, Garg SP. Role of nitric oxide in Male Infertility. J Indian Acad Forensic Med. 2011; 33(1):65-68.
9. Nokhbatolfoghahai M, Parivar K. Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse. Anat Rec (Hoboken). 2008; 291(9): 1088-1096.
10. Zarnescu O, Zamfirescu G. Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study. Int J Androl. 2006; 29(6): 576-582.
11. Khodadadi M, basavaiah S, Abediankenari S. Effect of lithium chloride on the luteal steroidogenesis in gonadotropin-stimulated rat. Iran J Reprod Med. 2012; 10(3):223-228.
12. Allagui MS, Hfaiedh N, Croute F, Guermazi F, Vincent C, Soleilhavoup JP, et al. Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats. CR Biol. 2005; 328(10-11): 900-911.
13. Banerji TK, Maitra SK, Basu A, Hawkins HK. Lithium-induced alterations in the testis of the male roseringed parakeet (Psittacula krameri): evidence for significant structural changes and disruption in the spermatogenetic activity. Endocr Res. 1999; 25(1): 35-49.
14. Al-Azemi M, Omu FE, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Omu AE. Lithium protects against toxic effects of cadmium in the rat testes. J Assist Reprod Genet. 2010; 27(8): 469-476.
15. Allagui MS, Hfaiedh N, Vincent C, Guermazi F, Murat JC, Croute F, et al. Changes in growth rate and thyroid- and sex-hormones blood levels in rats under sub-chronic lithium treatment. Hum Exp Toxicol. 2006; 25(5): 243-250.
16. Seyedhosseini Ghaheh H, Sohrabi D, Mousavi M, Ghanbari Gorgani M, Sarshar S, Mazoumzadeh S. Effects of Lithium on Levels of Testosterone, Pituitary Gonadotropins, and Testis Tissue in Adult Male Rats.Journal of Isfahan Medical School.2014;31(227):191-199.
17. Ali Ak, Alqudisi F, karim S. Ultrastructural Changes of the testicular tissues of immature and mature mice under the effect of lithium carbonate. Bull Alex Fac Med. 2008; 44(3):704-708.
18. Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP. Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. Reprod Toxicol. 2003; 17(6): 683-690.
19. Iqbal MM, Ryan W, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. Southern Medical Journal. 2001; 94(3):304-322.
20. Dodd S, Berk M. The sofety of medications for the treatment of bipolar disorder during prengangcy and the puerperium .Curr Drog Saf. 2006;1(1):15-33.
21. Marcondes FK. Determination of estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. Braz J Biol. 2002; 62(4a): 609-614.
22. Alda M. Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 1999; 24(2): 154-158.
23. Jana D, Nandi D, Maiti RK, Ghosh D. Effect of human chorionic co-administration on the activities of ovarian, and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and ovarian and uterine histology in lithium chloride-treated albino rats. Reprod Toxicol. 2001; 15(2): 215-219.
24. Goodarzi E, Ahmadzadeh A, Zhaleh H, Zeynali B. Effect of Lithium Chloride on the Corpus Luteum Formation and its Angiogenesis in Rat. Acta Endo (Buc). 2013, 9(4): 525-532.
25. Zhang WV, Jullig M, Connolly AR, Stott NS. Early gene response in lithium chloride induced apoptosis.Apoptosis. 2005; 10(1): 75-90.
26. Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(19): 6990-6995.
27. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsieh M, Doyle KH, Falender AE. Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. Recent Prog Horm Res. 2002; 57(1): 195-220.
28. Ricken A, Lochhead P, Kontogiannea M, Farookhi R. Wnt signaling in the ovary: Identification and

compartmentalized expression of wnt-2, wnt-2b, and frizzled-4 mRNAs. Endocrinology. 2002;143(7):2741-2749.
29. Medunjanin S, Hermani A, De Servi B, Grisouard J, Rincke G, Mayer D. Glycogen synthase kinase-3 interacts with and phosphorylates estrogen receptor alpha and is involved in the regulation of receptor activity. J Biol Chem. 2005; 280(38): 33006-33014.
30. Yu YH, Anderson OL, Wong JP. Sertonin interferes with Ca and PKC signaling to reduce gonadotropin relasing hormone- stimulated GH sertonin in gold fish pituitary cells. General and comparative endocrinology. 2008; 159(1): 58- 66.
31. Tahira P, Saida H, Wajeeha M. Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration via serotonin metabolism. Pharmacological Reports. 2013; 6 (2): 336-342.
32. Sheikha SH, Collins TJ, Rassoli AH. Effects of lithium on the pituitary-gonadal axis in the rat: Evidence for dose-dependent changes in plasma gonadotropin and testosterone levels. Life Sciences.1999;40(18):1835-1844.
33. Khodadadi M, Basavaiah S, Abediankenari S. Effect of lithium chloride on the luteal steroidogenesis in gonadotropin-stimulated rat.Journal of Shahid sadoghi university of medical sciences. 2012;10 (3):15- 25.
34. Niswender GD. "Molecular control of luteal secretion of progesterone". Reproduction.2002;123(3): 333–339.

Original Article

The Perinatal Effects of Lithium Carbonate on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal in Adult Female Wistar Rats

Hosseini SE*, Dalaeli Z

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

Received: 20 Feb 2015 Accepted: 11 Jul 2015

Abstract

Background & Objectives: Lithium is the metal used in bipolar disorder treatment. As for the prevalence of the disorder infertility (childbearing) age and the use of lithium, this study aimed at studying the effects of drugs on histological changes, and the ovarian function in the first generation of adult female offspring was performed.

Materials & Methods: In this experimental study, 40 pregnant mice were divided into 5 groups of 8, including a control group. The control and the experimental groups consumed three dosages of 60, 120, and 180 mg/kg lithium carbonate for 21 days. At the end of the sixth week postpartum, 10 mice were randomly selected from the offspring in each group and were then phlebotomized in order to measure the estrogen, progesterone, FSH, and LH hormones. Their ovaries were removed, and after preparing and staining the tissue sections, the types of follicles were counted. The results were analyzed using SPSS-18 software and ANOVA and Tukey's tests. Finally, the significant difference of data $P \leq 0/05$ was considered.

Results: The results showed that lithium caused a significant increase in the number of atresia follicles and a reduction in primordial, primary, and secondary follicles, graph and corpus luteum, estrogen, progesterone, FSH, and LH hormones in the first generation offspring at $P \leq 0/05$.

Conclusion: Using lithium during pregnancy led to an increase in the atresia follicle and a decrease in other follicles in the first generation offspring; moreover, the sex hormone levels also decreased probably due to the reduction in the follicle and corpus luteum.

Keywords: **Lithium, Ovarian follicles, Estrogen, Progesterone, FSH, LH**

*** Corresponding author: Seyed Ebrahim Hosseini**, Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
Email: ebrahim.hossini@yahoo.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences/ Autumn 2015/ Vol.5/ No.3/ P. 397-404