

اثر نیکوتین، ریتالین و مصرف توأم نیکوتین و ریتالین بر تولید روزانه و ذخیره اسپرم موش سوری BALB/c

دکتر سیمین فاضلی پور*^۱، دکتر زهرا طوطیان^۲، دکتر فردین اسدی^۳، دکتر حمیدرضا چگینی^۴، حامد طلاهی^۵

۱- استاد، گروه علوم تشریحی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ۲- استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران.

۳- استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان. ۴- استادیار، گروه علوم تشریحی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۵- دانشجوی رشته پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: نیکوتین یک ماده اعتیادآور و ریتالین دارویی است که برای درمان اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور تعیین اثر ریتالین، نیکوتین و مصرف توأم آنها بر تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۱۲۰ سر موش سوری نر بالغ نژاد BALB/c به صورت تصادفی به یک گروه کنترل و ۱۱ گروه تجربی تقسیم شدند. در گروه‌های تجربی اول، دوم و سوم از نیکوتین به میزان ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن، در گروه‌های تجربی چهارم و پنجم از ریتالین به میزان ۱۰ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در گروه‌های تجربی ششم و هفتم از نیکوتین به میزان ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و از ریتالین به میزان ۱۰ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، در گروه‌های هشتم و نهم از نیکوتین به میزان ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و از ریتالین به میزان ۱۰ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در گروه‌های دهم و یازدهم از نیکوتین به میزان ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و از ریتالین به میزان ۱۰ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآژ به مدت ۴۰ روز استفاده شد. در پایان، تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی تعیین گردید.

یافته‌ها: در گروه‌های مصرف‌کننده نیکوتین با دوز زیاد و ریتالین با دوزهای مختلف و اکثر گروه‌هایی که به صورت توأم از این دو ماده استفاده کردند؛ در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری در تولید روزانه اسپرم دیده شد ($P < 0/05$)؛ ولی در مصرف توأم نیکوتین و ریتالین گروه‌های هشتم، نهم، دهم و یازدهم، افزایش آماری معنی‌داری در ذخیره اسپرم اپیدیدیمی مشاهده گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف توأم نیکوتین و ریتالین سبب کاهش تولید روزانه اسپرم و افزایش ذخیره اسپرم در اپیدیدیم می‌گردد.

کلید واژه‌ها: تولید روزانه اسپرم، ذخیره اسپرم اپیدیدیمی، ریتالین، نیکوتین، موش آزمایشگاهی

* نویسنده مسؤول: دکتر سیمین فاضلی پور، پست الکترونیکی simin_fazelipour@yahoo.com

نشانی: تهران، خیابان شریعتی، خیابان زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، گروه علوم تشریحی

تلفن ۲۲۶۰۰۷۱۴-۰۲۱، ۲۲۶۰۰۶۶۶۵

وصول مقاله: ۹۲/۱۲/۴، اصلاح نهایی: ۹۳/۴/۲۹، پذیرش مقاله: ۹۳/۴/۳۰

مقدمه

شد؛ ساختار اسپرم به طور قابل توجهی دچار اختلال گردید. به طوری که کاهش حجم مایع منی در گروه‌های مصرف‌کننده نیکوتین به همراه کاهش میل جنسی در حیوانات نر مشاهده گردید. همچنین افزایش دوز نیکوتین توانست موجب افزایش اختلال در ویژگی‌های اسپرم گردد (۳). مطالعات مختلف دیگر نیز کاهش در صد لقاح در اثر مصرف سیگار و تاثیر بر عملکرد بیضه به صورت In vivo و In vitro انجام شده است. همچنین مطالعه بر روی بافت بیضه حاکی از اثر سیگار بر سلول‌های لایدیگ و در نتیجه کاهش هورمون تستوسترون و کاهش اسپرماتوژنز است (۴).

متیل فنیدیت که با نام ریتالین نامیده می‌شود؛ از مشتقات آمفتامین‌ها است. این دارو به صورت گسترده برای اختلالات رفتاری در کودکان و برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می‌شود

نیکوتین یک آلکالوئید سمی است که از گیاه تنباکو استخراج می‌شود. این ماده یکی از بیشترین مواد در دود سیگار است که به سرعت جذب بدن می‌شود (۱). با توجه به اهمیت مصرف سیگار و اعتیاد به این ماده سال‌های طولانی است که تحقیقات زیادی در مورد اثرات نیکوتین بر بدن انجام گرفته است. از جمله این مطالعات بررسی اثر نیکوتین در گونه‌های مختلف پستانداران بر روی دستگاه تناسلی است. تحقیقات در این زمینه حاکی از اثر منفی این ماده بر ساختار و عملکرد اسپرم است. مطالعه‌ای که بر روی ساختار و عملکرد اسپرم موش‌های بالغ انجام شد نشان داد که نیکوتین سبب کاهش معنی‌دار تحرک اسپرم نسبت به گروه کنترل شده است (۲). در مطالعه دیگری که بر روی اثر نیکوتین بر ویژگی‌های اسپرم انجام

از ریتالین و نیکوتین به صورت محلول در آب مقطر به صورت خوراکی با استفاده از گاوآژ به مدت ۴۰ روز استفاده گردید. دوز مورد استفاده برای ریتالین ۲ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و میزان مصرف نیکوتین ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد (۱۵ و ۱۷ و ۱۸).

گروه کنترل هیچ دارویی دریافت ننمود. گروه‌های تجربی به شرح زیر تقسیم‌بندی شدند.

گروه تجربی اول: دریافت نیکوتین ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی دوم: دریافت نیکوتین ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی سوم: دریافت نیکوتین ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی چهارم: دریافت ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی پنجم: دریافت ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی ششم: دریافت ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی هفتم: دریافت ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی هشتم: دریافت ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی نهم: دریافت ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی دهم: دریافت ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه؛ گروه تجربی یازدهم: دریافت ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و نیکوتین ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه.

پس از ۴۰ روز موش‌ها بیهوش شدند و برای تعیین میزان تولید روزانه اسپرم توسط بیضه از روش Robb استفاده شد (۱۹). برای انجام آزمایش، بیضه‌ها را از بدن خارج و وزن نمودیم. سپس سفید پرده خارج و وزن آن تعیین شد. در همه گروه‌ها بیضه سمت چپ را در ۵ سانتی‌متر مکعب سرم فیزیولوژی قرار داده و بعد از مدت کوتاهی توسط هموژنایزر، هموژنیزه نمودیم و با قرارگیری روی لام نئوبار پس از ۲ دقیقه با میکروسکوپ نوری، اسپرم‌ها شمارش گردید. شمارش برای هر نمونه ۶ بار تکرار شد. با توجه به عوامل تبدیلی مناسب تعداد کل اسپرم در بیضه چپ محاسبه گردید. سپس عدد حاصله بر وزن بیضه بدون سفید پرده تقسیم و تعداد اسپرم در هر گرم بیضه محاسبه شد. برای تبدیل این مقدار به تولید روزانه اسپرم عدد حاصله را بر ۴/۸۴ تقسیم نمودیم (۲۰).

به منظور تعیین میزان ذخیره اسپرم اپیدیدیمی، اپیدیدیم سمت چپ را جدا و وزن آن را تعیین نمودیم. سپس به مدت ۲۰ دقیقه در

(۷-۵). بیش از ۹۰ درصد اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه (ADHD: hyperactivity / attention deficit disorder) توسط ریتالین درمان می‌شوند (۸). فراوانی ADHD در مردان بیشتر از زنان است (۸-۱۰). مطالعه Reichel و همکاران نشان داد افراد مبتلا به ADHD نسبت به شروع استفاده از سیگار تمایل بیشتری نسبت به دیگران دارند (۱۱). در مطالعه قهرمانی و قائم کار بدنی سنگین، مصرف سیگار و واریکوسل از عوامل موثر بر ناباروری مردان تعیین شد (۱۲).

ریتالین پودر کریستالی سفیدرنگ محلول در آب است و به صورت قرص‌های ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرمی در ایران استفاده می‌شود (۱۳). در مطالعه انجام شده روی میمون‌های جوان بعد از ۱۴ ماه مشاهده گردید ریتالین می‌تواند موجب تاخیر در بلوغ و کاهش حجم بیضه شود (۱۴). مطالعه دیگری مبنی بر اثر این ماده بر اپی‌تلیوم ژرینال، نشان‌دهنده اثر این ماده بر بافت بیضه بود (۱۵). همچنین این دارو می‌تواند موجب تغییر در گنادوتروپین‌ها و هورمون‌های جنسی که خود عاملی در جهت اثر بر گامت‌ها است؛ شود (۱۶).

در مطالعه قبلی ما مصرف توأم نیکوتین و ریتالین بر تحرک اسپرم اثر گذاشت و موجب کاهش آماری معنی‌دار در تحرک اسپرم گردید. این یافته می‌تواند از طریق تاثیر بر اسکلت سلولی و در نتیجه بر آکسونم اسپرم که ساختار میکروتوبولی دارد؛ باشد (۲). از طرف دیگر مشخص گردید مصرف مزمن نیکوتین و ریتالین به صورت توأم موجب تغییرات هیستوپاتولوژیک بیضه شده و در نتیجه با اثر بر سلول‌های لایدیک و کاهش آنها توانسته موجب کاهش تستوسترون گردد (۱۵). این مطالعه به منظور تعیین اثر ریتالین، نیکوتین و مصرف توأم آنها بر تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۱۲۰ سر موش سوری نر بالغ نژاد BALB/c به وزن تقریبی ۳۰-۲۵ گرم در آزمایشگاه دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ انجام گردید. حیوانات از مؤسسه تحقیقاتی رازی خریداری شدند.

اصول اخلاقی کار بر روی حیوانات رعایت گردید. ابتدا موش‌ها نشاندار شده و در اطاق حیوانات با دمای 21 ± 3 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب و غذا بدون محدودیت در اختیار آنها قرار گرفت. موش‌ها توسط ترازوی دقیق وزن شدند و بر اساس محدوده وزنی به طور تصادفی در ۱۲ گروه ۱۰ تایی کنترل و گروه‌های تجربی تقسیم شدند.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی در گروه‌های کنترل و تجربی موش‌های سوری نژاد BALB/c دریافت کننده ریتالین در مدت ۴۰ روز

میانگین و انحراف معیار			
کنترل	ریتالین	ریتالین	ریتالین
	۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن
تولید روزانه اسپرم	۲۲/۹۱±۶/۷۵	۱۱/۴±۵/۴ *	۸/۹۱±۱/۷ *
ذخیره اسپرم اپیدیدیمی	۳۳/۷۱±۹/۳	۱۹/۲۳±۹/۷	۱۹/۴۳±۱۲/۸۷

$P < 0.05$ *

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی در گروه‌های کنترل و تجربی موش‌های سوری نژاد BALB/c دریافت کننده نیکوتین در مدت ۴۰ روز

میانگین و انحراف معیار			
کنترل	نیکوتین	نیکوتین	نیکوتین
	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن	۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن	۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن
تولید روزانه اسپرم	۲۲/۹۳±۶/۷۷	۱۵/۳۶±۳/۶۶	۱۱/۶۸±۳/۴۱ *
ذخیره اسپرم اپیدیدیمی	۳۳/۷۱±۹/۲۹	۳۴/۴۷±۱۱/۶۸	۲۹/۸۳±۱۵/۴۹

$P < 0.05$ *

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار تولید روزانه اسپرم و ذخیره اسپرم اپیدیدیمی در گروه‌های کنترل و تجربی موش‌های سوری نژاد BALB/c دریافت کننده توأم ریتالین و نیکوتین در مدت ۴۰ روز

تولید روزانه اسپرم		ذخیره اسپرم اپیدیدیمی	
کنترل	تولید روزانه اسپرم	کنترل	ذخیره اسپرم اپیدیدیمی
نیکوتین ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۲۲/۹۲±۶/۷۵	۳۳/۷±۹/۳	۴۵/۴۲±۱۵/۰۳ *
نیکوتین ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۲۱/۶۹±۱۳/۷۱	۴۲/۳۲±۱۱/۸۲ *	۴۲/۳۲±۱۱/۸۲ *
نیکوتین ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۳/۰۶±۲/۹۳ *	۵۵±۱۴/۰۶ *	۵۵±۱۴/۰۶ *
نیکوتین ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۴/۲۶±۴/۰۴ *	۴۱/۸۵±۱۴/۱۸ *	۴۱/۸۵±۱۴/۱۸ *
نیکوتین ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۴/۵±۳/۳۶ *	۴۵/۳۲±۱۳/۰۹ *	۴۵/۳۲±۱۳/۰۹ *
نیکوتین ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن و ریتالین ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	۱۴/۹۶±۸/۶۴ *	۶۶/۷۷±۲۱/۴۴ *	۶۶/۷۷±۲۱/۴۴ *

$P < 0.05$ *

اسپرم گروه‌های تجربی چهارم و پنجم به ترتیب با مقادیر $۸/۹۱±۱/۷$ و $۱۱/۴±۵/۴$ نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید ($P < 0.05$) (جدول ۲). تولید روزانه اسپرم گروه تجربی نهم ($۱۳/۰۶±۲/۹۳$) و گروه تجربی هشتم ($۱۴/۲۶±۴/۰۴$) نیز نسبت به گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری یافت ($P < 0.05$). گروه‌های تجربی هفتم ($۱۴/۵±۳/۳۶$) و ششم ($۱۴/۹۶±۸/۶۴$) نسبت به گروه کنترل در تولید روزانه اسپرم کاهش آماری معنی‌داری نشان دادند (جدول ۳).

نتایج حاصل از اثر ریتالین و نیکوتین بر میزان ذخیره اسپرم اپیدیدیمی در گروه‌های تجربی یازدهم ($۴۵/۴۲±۱۵/۰۳$) و دهم ($۴۲/۳۲±۱۱/۸۲$) اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل ($۳۳/۷±۹/۳$) نشان داد ($P < 0.05$). همچنین در گروه‌های تجربی نهم ($۵۵±۱۴/۰۶$) و هشتم ($۴۱/۸۵±۱۴/۱۸$) نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری در ذخیره اسپرم اپیدیدیمی مشاهده گردید ($P < 0.05$). در گروه‌های تجربی هفتم ($۴۵/۳۲±۱۳/۰۹$) و ششم ($۶۶/۷۷±۲۱/۴۴$) نسبت به گروه کنترل افزایش آماری

سرم فیزیولوژی با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفت. پس از خروج اسپرم‌ها از درون اپیدیدیم، با همزن آن را همگن کرده و محلول حاصله را روی لام نئوبار قرار داده و با گذاشتن لام روی آن پس از ۲ دقیقه با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. عمل شمارش برای هر نمونه ۶ بار تکرار شد. تعداد اسپرم‌های اپیدیدیم شمارش و بر وزن اپیدیدیم تقسیم و میزان ذخیره اپیدیدیم بر حسب گرم اپیدیدیم محاسبه گردید (۲۱).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-22 تجزیه و تحلیل شدند. در مقایسه بین گروه‌های تجربی با کنترل از آنالیز واریانس و در مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید و معیار استنتاج آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در تولید روزانه اسپرم گروه تجربی دوم ($۱۲/۹۴±۴/۲۰$) و گروه تجربی اول ($۱۱/۶۸±۳/۴۱$) در مقایسه با گروه کنترل ($۲۲/۹۳±۶/۷۷$) کاهش آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.05$) (جدول یک). همچنین کاهش آماری معنی‌داری در تولید روزانه

معنی داری در ذخیره اسپرم اپیدیدیم مشاهده شد ($P < 0.05$). مصرف نیکوتین و ریتالین با دوزهای مختلف به تنهایی نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی داری در ذخیره اسپرم اپیدیدیم نشان نداد (جدول‌های ۱ و ۲). در حالی که اثر مصرف توأم ریتالین و نیکوتین علیرغم کاهش روزانه اسپرم، بر ذخیره اسپرم اپیدیدیمی اکثر گروه‌ها افزایش آماری معنی داری نشان داد ($P < 0.05$) و این افزایش در گروه‌های مصرف کننده توأم ریتالین و نیکوتین با دوز بالاتر، بیشتر بود (جدول ۳).

بحث

کاهش تولید روزانه اسپرم و در نتیجه کاهش درصد لقاح در افراد سیگاری که مصرف کننده ریتالین هستند؛ از نکات قابل توجه نتایج این تحقیق است. چنانچه یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که دریافت نیکوتین طی ۴۰ روز با دوزهای مختلف سبب کاهش آماری معنی دار تولید روزانه اسپرم گردید.

مطالعات گسترده‌ای در زمینه تعیین اثر نیکوتین بر دستگاه تناسلی نر پستانداران مختلف حاکی از اثر این ماده بر کاهش لقاح است که می‌تواند از طریق اثر بر تحرک اسپرم باشد (۲۲). در مطالعه Yamamoto و همکاران سیگار از طریق اثر بر فعالیت‌های ترشعی بیضه بر سلول‌های لایدیگک اثر کرده و موجب کاهش تستوسترون و کاهش اسپرماتوزن و در نتیجه کاهش تولید اسپرم گردید (۴). در مطالعه Vine و همکاران نیکوتین با اثر بر حجم مایع منی و غلظت آن موجب کاهش تولید اسپرم گردید (۲۳). همچنین در مطالعه Rosevear و همکاران درصد لقاح در افراد سیگاری کاهش نشان داده است (۲۴). کاهش درصد لقاح می‌تواند از طریق کاهش تحرک اسپرم و اثر بر اسکلت سلولی و در نتیجه اثر بر دم اسپرم ایجاد شود (۲) و نیز از طریق کاهش تولید روزانه اسپرم رخ دهد (۲۵) که با نتایج کاهش تولید روزانه اسپرم در مطالعه ما مطابقت دارد.

در مطالعه جورسرای و همکاران اثر نیکوتین و کوتینین بر روی پارامترهای بررسی و مشخص گردید در صورت مقایسه افراد سیگاری و غیرسیگاری بر روی پارامترهای اسپرم اثرات منفی نیکوتین بر اسپرم نمایان است (۱). از عوامل موثر بر افزایش عقیمی، کاهش تحرک اسپرم و کاهش تولید روزانه اسپرم است که هر یک به تنهایی می‌توانند سبب افزایش عقیمی گردند (۲۶). مطالعات مختلف نشان داده نیکوتین به هر شکلی که وارد بدن شود؛ می‌تواند پیامدهای یکسانی را در دستگاه تولیدمثلی ایجاد نماید و افزایش سطح اعتیاد می‌تواند موجب آزواسپرمی گردد (۲۷). با توجه به تحقیقات فراوان در این زمینه می‌توان به این نتیجه رسید که با توجه به جذب سریع این ماده می‌توان در افراد سیگاری نیکوتین و متابولیت‌های آن را در ادرار، سرم، بزاق و پلاسما سمنال فرد

مشاهده نمود (۲۸). سیگار بر فعالیت آنزیم کراتین کیناز که یک آنزیم کلیدی برای تولید انرژی در اثر فعالیت‌های متابولیسمی اسپرم‌های طبیعی است؛ اثر مهاری داشته و در نتیجه بر فعالیت اسپرم اثرگذار است (۲۹).

ریتالین پرمصرف‌ترین دارویی است که در کودکان مبتلا به ADHD استفاده می‌شود (۳۰). این دارو از نظر ساختاری و دارویی مشابه ماده مخدر کوکائین است و به دلیل شباهت فراوان می‌تواند بر دستگاه تناسلی اثرات مشابهی مانند این دارو بر بدن داشته باشد. در مطالعه قبلی ما مشخص گردید این دارو بر سلول‌های لایدیگک اثرگذار بوده و موجب کاهش معنی دار سلول‌ها می‌شود (۱۵). در مطالعه دیگر انجام شده روی اثر ریتالین با دوزهای بالا بر موش‌های بالغ؛ این ماده سبب اختلالات حرکتی اسپرم گردید (۱۴). کاهش تولید اسپرم در اثر ریتالین که از نتایج این مطالعه است را شاید بتوان به دلیل کاهش در گنادوتروپین‌های هیپوفیز دانست (۱۶).

از نتایج حاصله چنین استنباط می‌شود که ترکیب نیکوتین که یک ماده سمی است و ریتالین به‌عنوان یک دارو می‌تواند بر مهم‌ترین عامل موثر بر باروری که تولید روزانه اسپرم است؛ اثرگذار باشند. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که در افراد سیگاری حتی اگر از ریتالین با دوز کم هم استفاده شود؛ می‌تواند موجب اختلال در تولید اسپرم گردد. در مطالعه‌ای که روی اثر نیکوتین بر تعداد اسپرم اپیدیدیم انجام شد؛ نیکوتین نتوانست بر ذخیره اسپرم اپیدیدیم موثر واقع شود (۳۱) که با نتایج این بررسی مشابهت دارد. در مطالعه دیگری که روی اثر ریتالین بر ذخیره اسپرم اپیدیدیمی انجام شد؛ هیچ تغییر معنی داری در ذخیره اسپرم اپیدیدیمی مشاهده نگردید (۳۲). در مطالعه حاضر مشخص گردید مصرف ریتالین با دوزهای مختلف می‌تواند موجب کاهش ذخیره اسپرم اپیدیدیمی در مقایسه با گروه کنترل شود که شاید به دلیل کاهش در تولید روزانه اسپرم باشد. در صورتی که مصرف نیکوتین با دوزهای مختلف بر ذخیره اسپرم، اختلاف آماری معنی داری نشان نداد. بنابراین می‌توان گفت اپیدیدیم بیشترین نقش خود را در بلوغ و تکامل اسپرم ایفا می‌کند (۲)؛ ولی بر ذخیره اسپرم اپیدیدیم اثر چندانی ندارد. در حالی که در مطالعه ما مصرف توأم ریتالین و نیکوتین در گروه‌هایی با دریافت دوز بالاتر نیکوتین، علیرغم کاهش معنی دار تولید روزانه اسپرم، ذخیره اسپرم اپیدیدیم افزایش معنی داری داشت که می‌تواند نشان‌دهنده کاهش انزال باشد که از مهم‌ترین دستاورد مطالعه حاضر است. این کاهش می‌تواند به دلیل کم شدن میل جنسی و به دنبال آن کاهش درصد لقاح باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف توأم نیکوتین و ریتالین سبب کاهش تولید روزانه اسپرم و افزایش ذخیره اسپرم در اپیدیدیم

دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران بود.

می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای حامد طلایه برای اخذ درجه

References

- Jorsaraei SGA, Hiroaki S, Ayustawati, Yuki H, Yasuko S, Khalatbari A. The in-vitro effects of nicotine, cotinine and leptin on sperm parameters analyzed by CASA system. *Iran J Reprod Med.* 2008; 6(3):157-65.
- Fazelipour S, Hadipour-Jahromy M, Tootian Z, Babaei L, Kiaei S. [Effects of nicotine on sperm motility in male mice under methylphenidate treatment]. *Medical Science Journal of Islamic Azad University Tehran Medical Branch.* 2011; 21(1):1-6. [Article in Persian]
- Oyeyipo IP, Raji Y, Emikpe BO, Bolarinwa AF. Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. *J Reprod Infertil.* 2011 Jul; 12(3):201-7.
- Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res.* 1998;26(1):45-8.
- Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Mar;68(3):611-27.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, Weaver AL, Weber KJ, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 Mar;156(3):217-24.
- Dafny N, Yang PB. The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. *Brain Res Bull.* 2006 Feb;68(6):393-405.
- Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Dec;37(6):457-70.
- Zuddas A, Ancilletta B, Muglia P, Cianchetti C. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a neuropsychiatric disorder with childhood onset. *Eur J Paediatr Neurol.* 2000;4(2):53-62.
- Rowland AS, Umbach DM, Catoe KE, Stallone L, Long S, Rabiner D, et al. Studying the epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder: screening method and pilot results. *Can J Psychiatry.* 2001 Dec;46(10):931-40.
- Reichel CM, Linkugel JD, Bevins RA. Nicotine as a conditioned stimulus: impact of attention-deficit/hyperactivity disorder medications. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct; 15(5):501-9.
- Ghahremani F, Ghaem H. [The effective factors on men infertility: a case – control study]. *J Gorgan Uni Med Sci.* 2005;7(2):42-45. [Article in Persian]
- Accardo P, Blondis TA. What's all the fuss about Ritalin? *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1):6-9.
- Mattisona DR, Plant PB, Lin MN, Chen HC, Chen JJ, Twaddle NC, et al. Pubertal delay in male nonhuman primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(32): 16301-6.
- Fazelipour S, Jahromy MH, Tootian Z, Kiaei SB, Sheibani MT, Talaei N. The effect of chronic administration of methylphenidate on morphometric parameters of testes and fertility in male mice. *J Reprod Infertil.* 2012 Oct;13(4):232-6.
- Fazelipour S, Tootian Z, Mohammadzadeh Kazergah F, Kiaie B, Chegini HR, Mohammadzadeh Kazergah A, Soleimani M. [Effect of methylphenidate hydrochloride on ovarian and pituitary gonadotropin hormone in peripubertal mice]. *J Gorgan Uni Med Sci.* 2013;15(1):12-18. [Article in Persian]
- Gandini L, Lombardo F, Lenzi A, Culasso F, Pacifici R, Zuccaro P, et al. The in-vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility. *Hum Reprod.* 1997 Apr;12(4):727-33.
- Adriani W, Leo D, Guarino M, Natoli A, Di Consiglio E, De Angelis G, et al. Short-term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1074:52-73.
- Robb GW, Amann RP, Killian GJ. Daily sperm production and epididymal sperm reserves of pubertal and adult rats. *J Reprod Fert.* 1978 Sep;54(1):103-7.
- Russell L. Movement of spermatocytes from the basal to the adluminal compartment of the rat testis. *Am J Anat.* 1977 Mar; 148(3):313-28.
- Majamder GC. Occurrence of a cyclic AMP-dependent protein kinase on the outer surface of rat epididymal spermatozoa. *Biochem Biophys Res Commun.* 1978; 83(3):829-36.
- Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril.* 1986 Oct;46(4):545-66.
- Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril.* 1996 Apr;65(4):835-42.
- Rosevear SK, Holt DW, Lee TD, Ford WC, Wardle PG, Hull MG. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet.* 1992 Nov;340(8829):1195-6.
- Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol.* 2004 May;43(6):619-32.
- Zenzen MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2000 Mar-Apr;6(2):122-31.
- Said TM, Ranga G, Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. *Fertil Steril.* 2005 Sep;84(3):649-53.
- Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Passa AR, Pichini S. Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environ Res.* 1995 Jan;68(1):69-72.
- Ghaffari MA, Abromand M, Motlagh B. In vitro inhibition of human sperm creatine kinase by nicotine cotinine and cadmium, as a mechanism in smoker men infertility. *Int J Fertil Steril.* 2008; 2(3): 125-30.
- Teo SK, Stirling DI, Thomas SD, Hoberman AM, Christian MS, Khetani VD. The perinatal and postnatal toxicity of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in rats. *Reprod Toxicol.* 2002 Jul-Aug;16(4):353-66.
- Chapin R, Gulati D. Methylphenidate hydrochloride. *Environmental Health Perspectives Supplements.* 1997 Feb; 105(Suppl 1): 319.
- Chapin R. Reproductive toxicology. Methylphenidate hydrochloride. *Environ Health Perspect.* 1997 Feb;105 (Suppl 1): 320.

Original Paper

Effect of nicotine, Ritalin and combined usage of nicotine and Ritalin on daily sperm production and epididymal sperm reserve in BALB/c mice

Fazelipour S (Ph.D)^{*1}, Tootian Z (Ph.D)², Assadi F (M.D)³
Chegini HR (Ph.D)⁴, Talayeh H⁵

¹Professor, Department of Anatomy, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ²Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran. ³Assistant Professor, Department of Pediatrics, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran. ⁴Assistant Professor, Department of Anatomy, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ⁵Medical Student, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Nicotine is an addictive substance and Ritalin is a medicine which has been prescribed for treatment of hyperactivity / attention deficit disorder (ADHD). This study was done to evaluate the effect of Ritalin and nicotine and combination of Ritalin and nicotine on daily sperm production and epididymal sperm reserve in mice.

Methods: In this experimental study, 120 adult male BALB/c mice were randomly allocated into one control group and 11 experimental (treatment) groups. Animals, in the first, second and third treated groups were received nicotine at the doses of 100, 200 and 400 microgr/kg/bw, respectively. Mice in fourth and fifth treated groups were received Ritalin at doses of 2 and 10 mg/kg/bw, respectively. Animals in sixth and seventh treatment groups were received nicotine in 400 microgr/kg/bw and Ritalin in 2 and 10 mg/kg/bw and in eighth and ninth groups, nicotine at dose of 200 microgr/kg/bw and Ritalin at doses of 2 and 10 mg/kg/bw, respectively. Animals in tenth and eleventh treated groups were received nicotine as dose of 100 microgr/kg/bw and Ritalin at doses of 2 and 10 mg/kg/bw, respectively. Ritalin and nicotine were administrated orally for 40 days. At the end of study, daily sperm production and epididymal sperm reserve were measured.

Results: The daily sperm production was significantly reduced in the groups with high consumption doses of nicotine and different doses of Ritalin and the majority of groups which used the combination of Ritalin and nicotine ($P<0.05$). The epididymal sperm reserve was significantly increased in experimental groups of 8, 9, 10 and 11 which were received the combination of Ritalin and nicotine in different doses ($P<0.05$).

Conclusion: The combination of Ritalin and nicotine reduces daily sperm production and it increases epididymal sperm reserve in adult BALB/c mice.

Keywords: Daily sperm production, Epididymal sperm reserve, Ritalin, Nicotine, Mouse

* Corresponding Author: Fazelipour S (Ph.D), E-mail: simin_fazelipour@yahoo.com

Received 23 Feb 2014

Revised 20 Jul 2014

Accepted 21 Jul 2014