Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 38, No. 1, Apr. – May. 2016, Pages: 26-31

The Effects of Prenatal Dexamethasone on Development and Function of Testis in Offspring of Rats of First Lineage

Seyed Ebrahim Hosseini*, Maryam Moshveghi

Department of Bilogy, Faculty of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 21 May, 2014 Accepted: 12 Aug, 2014

Abstract

Background & Objectives: Dexamethsone is one of the widely used glococorticoids that prescribe in many situations such as pregnancies that are prone to preterm delivery, so this study was conducted to investigate the effect of prenatal dexamethasone administration on the function of pituitary-gonadal axis and secretary function of testis of offspring of rats.

Material and Methods: In this study, 40 pregnant rats were divided into control group, sham group, and 3 experimental groups that receiving 0.5, 1, and 2 mg/kg doses of dexamethasone administered from the eighth day until the end of pregnancy Quaqu on day (QOD). After delivery, neonates and mothers received no treatment and after puberty, sampling from the heart and testis of male children was done, then plasma levels of testosterone,FSH, LH and the number of spermatogony, spermatocyte, spermatid, sertoli and leydig cells were determined. Results were analysed with the SPSS-20 and ANOVA and Duncan test ($p \leq 0.5$).

Results: Results of this study revealed that, dexamethson administration leads to increase of FSH and, LH levels and decrease of testosterone levels and number of spermatogony, spermatocyte, spermatid and leydig cells.

Conclusion: Dexamethasone causes permanent disorders in reproductive system of male rats by inhibiting mitosis activity, increasing putative gonadotropin inhibitory hormone and impairing fetal testise development.

Keywords: Dexamethasone, LH.FSH, Testosterone, Spermatogony, Spermatocyte, Spermatid, Sertoli, Leydig.

*Corresponding author:
E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

Citation: Hosseini SE, Moshveghi M. The Effects of Prenatal Dexamethasone on Development and Function of Testis in Offspring of Rats of First Lineage. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2016;38(1):26-31.

مقاله پژوهشی

اثر مصرف دگزامتازون در زمان بارداری بر تکوین و عملکرد بیضه فرزندان بالغ نسل اول موش های صحرایی

سیدابراهیم حسینی*، مریم مشفقی

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

دریافت: ۹۳/۰۲/۳۱ پذیرش: ۹۳/۰۵/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: دگزامتازون یکی از پر مصرف ترین ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی است که در درمان بسیاری از بیماری ها از جمله در افراد باردار مستعد به زایمان زودرس مورد استفاده قرار می گیرد لذا این تحقیق با هدف بررسی اثر تجویز پری ناتال دگزامتازون بر عملکرد ترشحی محور هیپوفیز-گوناد و بر تعداد سلول های دودمانی جنسی بیضه فرزندان بالغ موش های صحرایی انجام گرفت.

مواد روش ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی باردار که به گروه های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی دریافت کننده دوز های ۰/۵، ۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم دگزامتازون که دارو را از روز هشتم بارداری تا زمان زایمان به صورت یک روز در میان دریافت داشتند استفاده شد. پس از زایمان نوزدان و مادران تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و پس از بلوغ فرزندان نر با خون گیری از قلب و جدا سازی بیضه آن ها اقدام به تهیه مقاطع بافتی و اندازه گیری میزان پلاسمایی هورمون های تستوسترون، LH و FSH و تعداد سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، سروتولی و لایدیگ گردید. نتایج با استفاده ازنرم افزارSPSS-20 و با کمک آزمون های آماری تجزیه واریانس یک طرفه و دانکن آنالیز شدند و معنا داری اختلاف داده ها در سطح $p \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: نتایج حاصل از آنالیز داده ها نشان دهنده آن است که دگزامتازون باعث کاهش هورمون تستوسترون وافزایش FSH وLH وکاهش سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتید، اسپرماتوسیت ولایدیگ می گردد.

نتیجه گیری: دگزامتازون احتمالا از طریق مهار فعالیت میتوزی و تحریک ترشح هورمون مهارکننده ترشح گونادوتروپین ها باعث اختلال در تکوین جنین و کاهش تستوسترون و سلول های دودمانی جنسی در موش های صحرایی نر می شود.

کلید واژه ها: دگزامتازون، LH، FSH، تستوسترون، اسپرماتوگونی، اسپرماتید، اسپرماتوسیت، لایدیگ

*ایمیل نویسنده رابط: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

گلوکوکورتیکوئیدها (از جمله دگزامتازون) ترکیبات استروئیدی هستند که اثرات خود را از طریق گیرنده های داخل سلولی از خانواده گیرنده های هسته ای اعمال می کنند (۱). گلوکوکورتیکوئیدها دارای طیف درمانی وسیعی در بیماری های التهابی، عفونی، خودایمنی، نارسایی های غدد آدرنال، دردهای مفاصل و سرطان های رده لنفوئید و غیره هستند (۲). استرس های دوران بارداری از طریق افزایش گلوکوکورتیکوئیدها نقش سرنوشت سازی در تمام مراحل تکوین اندام های جنین بازی می کنند(۳). از گلوکوکورتیکوئیدها و به خصوص از دگزامتازون اغلب در زایمان های مکرر و به ویژه در زمانی که خطر زایمان زودرس وجود دارد و به منظور تسریع در تمایز و بلوغ بافت های جنینی استفاده می شود (۴). در یک بررسی نشان داده شده است که تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی نظیر دگزامتازون و بتامتازون به خوکچه های هندی باردار باعث بروز اختلالاتی در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال از قبیل کاهش سطح کورتیزول در فاز لوتئال و افزایش آن در فاز استروس فرزندان ماده

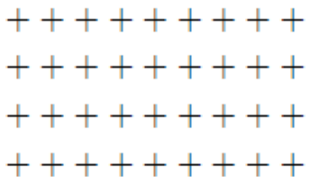
می گردد (۵). تجویز دگزامتازون در موش هایی که در مراحل اولیه بارداری قرار دارند تاثیری بر وزن، قد و تکوین کبد و کلیه فرزندان ندارد اما باعث کاهش حجم آلوئول های داخلی و ایجاد انبساط در دیواره آلوئول ها در فرزندان می گردد(۶). یک مطالعه نشان داده است که مصرف دوز های پایین دگزامتازون باعث هیپرتروفی بافت کلیه و افزایش چگالی آن می شود (۷). یک بررسی نشان داده است که مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدهای مختلف بر روی ساختار مغز، رفتار و عملکرد غدد درون ریز تاثیر دارد (۸). نتایج یک مطالعه نشان داد که در بلوغ و رشد ونمو اندام های خارجی جنسی بچه رت هایی که مادرانشان تحت تاثیر دگزامتازون بوده اند تاخیر دیده می شود (۹). مصرف گلوکوکورتیکورتیدها در عملکرد غدد جنسی اختلال ایجاد کرده و از طریق افزایش دفع کلیوی وکاهش جذب روده ای کلسیم موجب از دست رفتن توده استخوانی می شود (۱۰). استرس های قبل از زایمان با افزایش هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی باعث تاخیر در رشد و نمو فرزندان می شود (۱۱). استفاده از دگزامتازون در حیواناتی نظیر گاومیش باعث بلوغ تخمک می گردد و در قدرت باروری و لقاح آن ها نیز بسیار موثر است (۱۲).نشان داده شده است که دگزامتازون فعالیت میتوزی را در سلول های هیپوفیزی مهار می نماید و از این طریق بر عملکرد محورهیپوفیز-گوناد تاثیر می گذارد (۱۳). میزان تستوسترون خون توسط عمل استروئیدسازی سلول های لایدیگ بیضه تعیین می شود و چون در این سلول ها گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی به وفور تولید می شوند و این سلول ها به عنوان یکی از اندام های هدف گلوکوکورتیکوئیدها به حساب می آیند بنابراین هرگونه تغییر در میزان سرمی این هورمون ها برمیزان هورمون تستوسترون در خون تاثیر می گذارد (۱۴). با عنایت به این که گوناد های پستانداران در ابتدا به صورت تمایز نیافته است و در صورت عدم وجود عامل تعیین کننده جنسیت با تمایل به ماده شدن، تکامل می یابد (۱۵) و با توجه به آن که بر اساس گزارشات ارائه شده از طرف بسیاری از دانشگاه های علوم پزشکی مصرف دگزامتازون در بین داروهای مختلف از رتبه بالایی برخوردار است و در حدود ۲/۵ درصد مردم جهان برای درمان بیماری های خود از ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی استفاده می نمایند (۱۶) لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز دگزامتازون در دوران بارداری بر میزان هورمون های تستوسترون، LH، FSH و سلول های دودمانی جنسی در فرزندان نر بالغ انجام گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی تجربی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس، انجام شد. در این پژوهش از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ و باکره و۱۴ سر موش صحرایی نر بالغ، از نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۵±۲۱۰ گرم و سن ۸۵ تا ۹۰ روز مورد استفاده شد. در طول دوره آزمایش، همه حیوانات از آب و غذای یکسان و بدون محدودیت برخوردار بوده و در یک اتاق مخصوص در دمای ۲±۲۲ درجه سلسیوس و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با کمترین میزان استرس نگهداری شدند و آب و غذا به میزان کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. نمونه‌ها به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی ۱ تا ۳ تقسیم شدند. در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز روزانه ۰/۲ میلی‌لیتر نرمال سالین دریافت داشتند. سه گروه تجربی نیز هم زمان، در هر روز به ترتیب مقادیر ۰/۵mg/kg، ۱ و ۲ دگزامتازون تهیه شده از شرکت سیگما را به صورت درون صفاقی دریافت داشتند. کلیه تجویزها از روز هشتم بارداری تا پایان زمان بارداری به صورت یک روز در میان انجام گرفت(۱۷). پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

در این پژوهش جهت هم سیکل نمودن موش‌ها از یک روش تجربی استفاده گردید. بدین منظور ابتدا ۱۰۰ میکروگرم استرادیول والرات را در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن زیتون حل و سپس به هر موش به صورت عضلانی و با سرنگ انسولین تزریق شد. پس از گذشت ۴۲ ساعت ۵۰ میکروگرم پروژسترون نیز به صورت عضلانی تزریق گردید. ۶ ساعت بعد از تزریق، از موش‌ها اسمیر واژنی تهیه شد ومقداری از اسمیر تهیه شده از هر موش بر روی یک لام ریخته شد و هر لام به مدت ۳ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار گرفت تا اسمیر خشک شود. سپس به مدت ۲ دقیقه با اتانول تثبیت گردید و بعد از آن با استفاده از رنگ گیمسا که با نسبت ۱ به ۲۰ رقیق شده بود به مدت ۱۵ دقیقه رنگ آمیزی نموده و لام‌ها با استفاده از آب مقطر شسته شدند و پس از خشک شدن با استفاده از میکروسکوپ نوری نیکون مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تشخیص مراحل سیکل استروس از روش ریستیک و همکاران استفاده گردید(۱۸). در این روش هر مرحله از سیکل استروس بر اساس نسبت میان سه نوع جمعیت سلولی (سلول‌های اپی تلیال، سلول‌های شاخی و لکوسیت‌ها) مشاهده شده در اسمیر واژنی تشخیص داده می‌شود. مشاهدات میکروسکوپی نشان دهنده‌ی این مساله بود که همه‌ی موش‌ها در مرحله‌ی استروس هم سیکل شدندو سپس برای باردار نمودن موش ها هر ۳ موش ماده با یک موش نر برای مدت یک شب هم قفس شدند تا جفت گیری نمایند ودر صورت مشاهده پلاک واژنی و اسپرم در اسمیر واژنی روز صفر حاملگی تعیین گردید وآن گاه موش های نر را از ماده ها جدا نموده و هر ۸ موش ماده در یک گروه قرار گرفتند.پس از زایمان موش ها، فرزندان نر از روز ۲۵ پس از تولد که پایان شیرخوارگی است از سایرین جدا و بدون هیچ تیماری تا سن دو ماهگی ویا زمان بلوغ نگه داری شدند و آن گاه تحت تاثیر اتر بی هوش شدند و از قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی به مدت ۵ دقیقه در دور ۳۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ گردیدند وپلاسمای تهیه شده تا قبل از سنجش میزان هورمون ها در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگه داری گردید. برای اندازه گیری تعداد سلول های دودمانی جنسی و لایدیگ و سروتولی نیز پس از جدا سازی بیضه وتهیه مقاطع بافتی، رنگ آمیزی آن ها به روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین انجام گردید. سپس جهت شمارش سلولهای لوله‌ی اسپرم‌ساز در مرکز

استریولوژی دانشکده علوم پزشکی شیراز با مشاهده مقاطع عرضی لوله‌های اسپرم ساز با سطح یکسان و به وسیله میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن و از طریق پروب یا شبکه صلیبی مورد استفاده جهت شمارش سلول‌ها، تعداد سلول های دودمانی جنسی مشخص گردید (شکل ۱).



شکل۱: پروب یا شبکه صلیبی مورد استفاده جهت شمارش سلول‌ها

در این بررسی میزان هورمون‌های LHو FSH، به روش الیزا و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) با استفاده از دستگاه گاماکانتر اندازه‌گیری شدند. کیت‌های مورد نظر از نوع قابل استفاده برای موش بوده و برای اندازه گیری هورمون‌های LHو FSH ازشرکت کوسابیو کشور آمریکا و برای هورمون‌های تستوسترون از شرکت دی آر جی کشور آلمان تهیه گردیدند. پس از جمع-آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-20 و از طریق آزمون های تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه ودانکن در سطح معناداری P≤۰/۰۵، مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد که در فرزندان نر مادرانی که در دوران بارداری تحت تیمار دگزامتازون بوده اند در میزان پلاسمایی LH نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری در p≤ ۰/۰۱ مشاهده می شود و در میزان پلاسمایی FSH در گروه های دریافت کننده دوزهای ۲ mg/kg و ۱ دگزامتازون به ترتیب افزایش معناداری در سطح p≤ ۰/۰۱ و p≤۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید، هم چنین نتایج این مطالعه بیان گر کاهش معناداری در سطح p≤۰/۰۰۱ در میزان پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه های دریافت کننده دگزامتازون نسبت به گروه کنترل می باشد (جدول۱). نتایج حاصل از آنالیز داده های این بررسی بیان گر آن است که در گروه های دریافت کننده دگزامتازون در میانگین تعداد سلول های اسپرماتوگونی کاهش معناداری در سطح p≤ ۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل وجود دارد و کاهش معناداری نیز در سطح p≤ ۰/۰۱ در میانگین تعداد سلول های اسپرماتید در گروه دریافت کننده دگزامتازون با دوز ۱mg/kgنسبت به گروه کنترل مشاهده می شود، هم چنین نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش معناداری در سطح p≤ ۰/۰۱ و p≤ ۰/۰۵ به ترتیب در میانگین تعداد سلول های لایدیگ در گروه های دریافت کننده دوز ۱mg/kg و ۲ mg/kg دگزامتازون نسبت به گروه کنترل می باشد به علاوه نتایج این پژوهش نشان دهنده کاهش معناداری در سطح p≤ ۰/۰۵ در میانگین تعداد سلول های اسپرماتوسیت در گروه های دریافت کننده دوز ۱mg/kgو ۲ mg/kg دگزامتازون نسبت به گروه کنترل می باشد نتایج حاصل از آنالیز داده های این بررسی نشان داد که دگزامتازون تاثیر معناداری در میانگین تعداد سلول‌های سرتولی ندارد (جدول۲).

جدول۱: مقایسه میزان سرمی هورمون های جنسی نر در گروه های مورد مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)

گروه / هورمون	LH ng/ml	FSH ng/ml	تستوسترون ng/ml
کنترل	۳/۹۶±۰/۳۸	۲/۱۰±۰/۸۷	۵/۶۸±۰/۲۶
شم	۳/۶۲±۰/۱۴	۲/۲۸±۰/۳۹	۵/۷۹±۰/۱۵
تجربی ۱ (۰/۵mg/kg)	۵/۹۴±۰/۲۲*	۲/۵۱±۰/۳۵	۰/۵۵±۰/۱۲**
تجربی ۲(۱mg/kg)	۶/۰۹±۰/۹۵*	۳/۵۰±۰/۴۷*	۱/۰۵±۰/۱۳**
تجربی ۳(۲mg/kg)	۵/۷۴±۰/۰۹*	۶/۲۰±۰/۹۸**	۰/۷۹±۰/۱۴**

* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح p≤ ۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل

** نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح p≤ ۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل

جدول۲: مقایسه تعداد سلول های دودمانی جنس نر در گروه های مورد مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)

گروه / سلولهای دودمانی	اسپرماتوگونی	اسپرماتوسیت	اسپرماتید	سرتولی	لایدیگ
کنترل	۸۳/۴۱±۱/۶۴	۱۲۴/۸۶±۱/۶۴	۱۷۱/۸۸±۱۵/۹۳	۲۴/۵۲±۳/۰۸	۲۳/۲۵±۱/۴۵
شم	۸۰/۳۸±۱/۲۷	۱۳۳/۱۳±۱/۲۷	۱۸۰/۱۳±۱۱/۳۹	۲۱/۱۹±۲/۴۸	۲۳/۵۵±۱/۳۷
تجربی ۱ (۰/۵mg/kg)	۶۵/۴۴±۱/۸۵ **	۱۳۳/۵۸±۱/۸۵	۱۷۷/۵۵±۱۰/۹۵	۲۳/۹۴±۲/۷۸	۲۱/۹۷±۱/۲۴۱
تجربی ۲ (۱mg/kg)	۶۱/۶۳±۱/۴۸ **	۹۶/۸۸±۱/۴۸ *	۱۱۸/۲۵±۱۰/۷۵ **	۲۳/۶۹±۳/۱۲	۱۸/۰۱±۰/۷۴ *
تجربی ۳ (۲mg/kg)	۶۲/۶۹±۱/۲۷**	۱۰۰/۳۳±۱/۲۷ *	۱۵۹/۲۲±۶/۲۳	۲۳/۱۱±۲/۵۴	۱۲/۷۷±۰/۷۰ ***

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

** نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح p≤ ۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل

*** نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح p≤ ۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که دگزامتازون باعث افزایش معنا دار در میزان پلاسمایی LHو FSH و کاهش هورمون تستوسترون و همچنین کاهش تعداد سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت ها، اسپرماتید و سلول های لایدیگ می گردد در حالی که تاثیری بر تعداد سلول های سروتولی ندارد.

در یک بررسی نشان داد که قرار گرفتن در معرض دگزامتازون قبل از بلوغ باعث بروز آسیب جدی در تکوین سیستم تولید مثلی می گردد و از طریق مهار تقسیم میتوز در سلول ها در اوایل تکوین جنین باعث تاخیر در القای رشد و ایجاد تغییرات دائمی در تعداد سلول های ژرمینال در سیستم تولید مثلی می شود (۱۸). هم سو با نتایج حاصل از این مطالعه یک بررسی دیگر نشان داد که افزایش غلظت گلو کوکورتیکوئیدهای سرم مادر باعث کاهش بیان ژن های سازنده تستوسترون و در نتیجه کاهش تعداد سلول های لایدیگ می شود (۱۹). هم سو با نتایج حاصل از این تحقیق یک مطالعه دیگر نیز نشان داد که استرس از طریق تحریک ترشح هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی باعث افزایش ترشح هورمون مهارکننده ترشح گونادوتروپین ها (GnIH) می شود وGnIH نیز باعث کاهش ترشح هورمون تستوسترون و مهار روند اسپرماتوژنز در بیضه های پستانداران می گردد (۲۰) بنابراین دگزامتازون که یکی از آگونیست های گلوکوکورتیکوئیدی صناعی می باشد نیز می تواند با تحریک ترشح GnIH و مهار تولید تستوسترون وتوقف روند اسپرماتوژنز باعث کاهش تعداد سلول های دودمانی جنسی شود. و لذا با کاهش هورمون مذکور تعداد سلول های دودمانی جنسی کاهش می یابند. افزایش بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها در دوران بارداری باعث کاهش میزان تستوسترون فرزندان نر در زمان بلوغ کاهش می گردد (۱۱). برخلاف نتایج این بررسی در مطالعه ای دیگر نشان داد که هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی از جمله دگزامتازون باعث افزایش ترشح GnIH و در نتیجه منجر به کاهش هورمون LH می گردد (۲۱). لذا علت افزایش هورمون LH در مطالعه حاضر را می توان به کاهش میزان هورمون تستوسترون و حذف اثر مهاری آن بر ترشح LH نسبت داد.نشان داده شده است که افزایش هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی باعث بروز اختلال در روند تکوین بیضه های جنین و عملکرد آن ها می شود (۲۲). بنابراین می توان کاهش تعداد سلول های دودمانی جنسی و لایدیگ بیضه ها، با وجود افزایش هورمون های LH وFSH را به اثرات اختلال زای دگزامتازون در روند تکوین بخش های مختلف بیضه ها نسبت داد و کاهش میزان تستوسترون، با وجود افزایش میزان سرمی LH را نیز می توان به کاهش تعداد سلول های لایدیگ مربوط دانست. در یک بررسی نشان داده شده است که درمان با دگزامتازون باعث افزایش تعداد سلول های ترشح کننده FSH از طریق تمایز سلول های بنیادی در هیپوفیز می گردد (۲۳). برخلاف نتایج حاصل از این بررسی در یک مطالعه دیگر نشان داد که تجویز دگزامتازون به موش های باردار باعث کاهش تعداد سلول های ترشح کننده LH در فرزندان می گردد (۲۴) و لذا افزایش میزان پلاسمایی LH در پژوهش حاضر می تواند به دلیل کاهش هورمون تستوسترون وبه دنبال آن حذف اثر مهاری آن بر ترشح LH باشد. نتایج حاصل از یک پژوهش بیان گر آن است که دگزامتازون باعث افزایش شدید آپوپتوز در سلول های اسپرماتوگونی موش های صحرایی می شود (۲۵) و همچنین دگزامتازون دارای اثر مهمی بر عملکرد غدد جنسی و رشد و نمو اولیه جنینی است (۲۶) که در نتیجه آن تعداد سلول های دودمانی اسپرم کاهش می یابند. با توجه به آن که در پژوهش حاضر و در شرایط تجویز دگزامتازون اگر چه میزان پلاسمایی LH به عنوان عامل محرک ترشح تستوسترون از سلول های لیدیگ افزایش یافته است اما به دلیل کاهش شدید تعداد سلول های لایدیگ، کاهش میزان پلاسمایی هورمون تستوسترون قابل انتظار است.

نتیجه گیری

با توجه به اثرات سوء و ماندگار مصرف دگزامتازون در دوران بارداری بر تکوین سیستم تولید مثلی پیشنهاد می شود در جهت تجویز داروی فوق و همچنین قرار گرفتن در معرض استرس هایی که باعث افزایش گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی می شوند در زمان بارداری احتیاط لازم به عمل آید

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بر خود لازم می دانند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم وتحقیقات فارس که امکانات این مطالعه را فراهم نمودند تقدیر و تشکر نمایند.

References

1. Lalenti A, Grassia G, DiMeglio P, Maffia P, *DiRosa M*, Lanaro A. Mechanism of the anti-hnflammatory effect of thiazolidinedione's: Relationship with the glucocorticoid pathway. *Mol Pharmacol* 2005; **67**: 1620-1628.
2. Buckingham, JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol* 2006; **147**(1): 258-268.
3. Schopper H, Palme R, Ruf T, Huber S. Effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function over two generations of guinea pigs. *Gen Comp Endocr* 2012; **176**(1): 18-27.
4. Taniguchi Y, Yasutaka S, Kominami R, Shinohara H. Proliferation and differentiation of rat anterior pituitary cells. *Anat Embryol* 2002; **206**: 1-11.

5. Dunn E, Kapoor A, Leen J, Matthews SG. Prenatal synthetic glucocorticoid exposure alters hypothalamic–pituitary–adrenal regulation and pregnancy outcomes in mature female guinea pigs. *Journal of Physiology* 2010; **12**: 887–899.
6. Paulo Estevao Araújo Vilaça Júnior, Álvaro Aguiar Coelho Teixeira, Valéria Wanderley Teixeira, Eleonora de Figueiredo Moraes, Ana Cláudia Carvalho de Araújo, Carina Scanoni M. Morphological Analysis of Neonates of Rats Treated with Dexamethasone in the Initial Phase of Pregnancy Int. *J Morphol* 2008; **26**(3): 523-527.
7. Austin R.M. The Effects of Under nutrition and Dexamethasone Treatment on Cultured Rat Neonatal Cardiomyocytes a thesis submitted to the University of Nottingham for a Masters of Research degree in Biosciences. *Sciences* 2010; **2**: 30-33.
8. Owen D, Matthews SG. Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function in juvenile guinea pigs. *J Neuroendocrine* 2007; **19**: 172-180.
9. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy consequences for mother and offspring. *Reproduction* 2013; **146**: 175-189.
10. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 1319-1328.
11. Kathleen C.P, Chantal M.S, Matthew PH. Prenatal Exposure to Dexamethasone Alters Leydig Cell Steroid genic Capacity in Immature and Adult Rats. *Journal of Andrology* 2001; **22**: 973-980.
12. Abdoom ASS, Aziz SA, Kadil OM, Said AA, Sbrah RM. Effect of Dexamethasone on in vitro maturation and subsequence Fertilization of Buffalo Oocytes. *J Global Veterinaria* 2014; **12**(6): 790-795.
13. Nolan LA, Levy A. Anterior pituitary trophic responses to dexamethasone withdrawal and repeated dexamethasone exposures.*J Endocrinol* 2001; **169**: 263-270.
14. Gametchu B, Watson CS. Correlation of membrane glucocorticoid receptor levels with glucocorticoid-induced apoptotic competence using mutant leukemic and lymphoma cell line. *Cell Biochem* 2003; **87**: 133-146.
15. Suckow A, Marksteven H, Craig L.F. "The laboratory Rat." *Second edition* (*American college of laboratory animal. Medicine series*) 2005; **6**: 1-928.
16. Soleimani F, Kheirolah G, Tehrani A. Dexamethasone. *National Committee of Rational Use of Drug* 2005; **1**: 3-4.
17. Sofiabadi M, Haghdoost Yazdi H, Abasneghad A, Amoli N, Ghadimi F. Influence of different prenatal stress on the Pain Induced by formalin in Rat . *Horizon Med Sci* 2014; **20**(1): 57-61.
18. Ristic N, Nestorovic N, Manojlovi M, Stojanoski C, Filipovi CB, So Si C-jurjevi C.B, et.al. Maternal dexamethasone treatment reduces ovarian follicle number in neonatal rat offspring. *Journal of Microscopy* 2008; **232**(3): 549-557.
19. Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programs neuroendocrine and behavioral responses to stress in the adult offspring sex specific effects. *Journal of Neuro* Endocrinology 2010; **22**: 258-271.
20. Ubuka T, Son YL, Tobari Y, Narihiro M, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, et.al. Central and direct regulation of testicular activity by gonadotropin-inhibiting-hormone and its receptor. *Experimental Endocrinology* 2014; **5**: 9-16.
21. Elizabeth D, Anna C, Takayoshi U, George E, Daniela K. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats.*PNSS J* 2009; **106**(27): 11324-11329.
22. Diana C, Castañeda Cortés, Valerie S, Langlois, Juan I. Crossover of the hypothalamic pituitary-adrenal/interregnal (HPA), -thyroid (HPT), and -gonadal (HPG) axes in testicular development. *Frontiers in Endocrinology* 2014; **5**: 85-90.
23. Leal AM, Blount AL, Donaldson CJ, Bilezikjian LM, Vale WW. Regulation of follicle-stimulating hormone secretion by the interactions of activin-A, dexamethazone and testosterone in anterior pituitary cell cultures of male rats. *Neuroendocrinology J* 2003; **77**(5): 298-304.
24. Negic N, Nestorovic N, Manojlovic-Stojanoski M, Filipovic B, Šošic-JurjevicB, MiloševicV, et.al. Multiple dexamethasone treatment affects morphometric parameters of gonadotrophic cells in adult female rats. *Folia Histochemica Cytobilogica* 2006; **44**(2): 87-92.
25. Negic N, Nestorovic N, Manojlovic M, Filipovic S.B, Jurjevic S.B, Trifunovic S, et.al. Pregnancy and dexamethasone: Effects on morphometric parameters of gonadotropic cells in rats. *Acta Histochemica* 2007; **109**: 185-192.
26. Van MV, Van WK, Corttivrindt R. In vitro effects of dexamethasone on mouse ovarian Function and pre-implantation development. *Repord Toxical* 2007; **23**(1): 32-41.