

اثر محافظتی ویتامین E بر تغییرات هیستوپاتولوژیکی فوق کلیه موش سفید کوچک آزمایشگاهی تحت درمان با سرتالین

حسن مروتی^{۱*}، فرشته مرشدی^۲، حجت عنبرآ^۳ و ملیکا سابقی^۲

^۱ استاد گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ دانشجوی دکتری تخصصی بافت‌شناسی مقایسه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۳ دامپزشک بخش خصوصی، تهران، ایران

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۳

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۲

چکیده

سرتالین از جمله داروهای ضدافسردگی می‌باشد که در رابطه با عوارض این دارو بر غدد فوق‌کلیوی اطلاعات زیادی در دسترس نیست. مطالعه‌ی حاضر به منظور ارزیابی اثرات محافظتی ویتامین E در برابر آسیب‌های ناشی از سرتالین بر سرم و ساختار بافتی غدد فوق‌کلیوی در موش انجام پذیرفت. ۴۰ سر موش نر بالغ به صورت تصادفی به هشت گروه پنج سری تقسیم شدند. چهار گروه از موش‌ها ویتامین E را به میزان ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی به مدت ۴۲ روز دریافت نمودند. به سه گروه از گروه‌های فوق بعد از دریافت ویتامین E به ترتیب داروی سرتالین به میزان ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی تجویز گردید. سه گروه باقی‌مانده سرتالین را به میزان ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند و یک گروه نیز به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار، نمونه‌های خونی به منظور سنجش میزان MDA و TAC از طریق قلب جمع‌آوری گردیدند. غدد فوق‌کلیوی از محوطه‌ی شکمی خارج و تغییرات هیستولوژی و هیستومورفومتری به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری و دوربین دیجیتال مورد بررسی قرار گرفتند. رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی شامل تولوئیدین بلو، پریودیک‌اسیدشیف و تری‌کروم‌ماسون جهت مشخص کردن ماست‌سل‌ها، کربوهیدرات‌ها و میزان فیبروزی شدن در بافت غدد فوق‌کلیه انجام پذیرفت. سرتالین به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌داری در میزان TAC و افزایش معنی‌داری در قطر سلول‌های اسفنجی، میزان MDA و نیز ضخامت لایه‌های فاسیکولاتا و رتیکولاریس نسبت به گروه کنترل گردید. در حالی که در ضخامت کپسول و لایه گلومرولوزا تغییرات معنی‌داری مشاهده نگردید. در رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی سرتالین باعث افزایش بافت فیبروزی شده ولی تغییر محسوس در رابطه با میزان کربوهیدرات‌ها در بین گروه‌ها ایجاد نکرد. تجویز ویتامین E به شکل قابل ملاحظه‌ای تغییرات مشاهده شده در فراسنجه‌های مذکور را بهبود بخشید. چنین به نظر می‌رسد که ویتامین E با بهبود شاخص‌های بافتی و سرمی موجب کاهش سمیت سرتالین در غدد فوق‌کلیوی موش می‌گردد.

کلمات کلیدی: ویتامین E، سرتالین، هیستوپاتولوژی، فوق‌کلیه، موش

*نویسنده مسئول: حسن مروتی، استاد گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

E-mail: hmorovvati@ut.ac.ir



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

مقدمه

از این طریق اثرات ضدافسردگی خود را اعمال می‌کنند (Olayemi, 2010).

سرترالین (Sertraline) با نام‌های تجاری آسترا (Asentra) و زلفت (Zoloft) جزو نسل سوم داروهای ضدافسردگی بوده و از گروه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) می‌باشد که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلالات خلقی و اضطرابی بزرگسالان، اختلالات استرسی پس از سانحه، و غیره استفاده می‌شود. سرترالین در سال ۲۰۰۷ با تجویز نزدیک به ۳۰ میلیون نسخه پرمصرف‌ترین داروی ضدافسردگی و نهمین داروی پرمصرف در ایالات متحده بوده است (Cabler et al, 2009; Hougaard et al, 2020). مکانیسم اثر سرترالین از طریق جلوگیری از جذب مجدد سروتونین توسط گیرنده‌های عصبی پس‌سیناپسی و افزایش غلظت سروتونین در دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. فرمول شیمیایی سرترالین C17H17Cl2N بوده و مانند سایر داروهای SSRIs عمدتاً در کبد متابولیزه می‌گردد (Rendtorff et al, 2010). عوارض جانبی سرترالین شامل ناتوانی جنسی، کاهش تمایلات جنسی، تأخیر در انزال، خونریزی‌های غیرطبیعی (نقاط قرمز در سطح پوست)، بزرگی و احساس کشیدگی پستان و یا ترشح شیر در خانم‌ها، گرفتگی و پرش ناگهانی عضلات، حالت خواب‌آلودگی، احساس خارش در پوست و غیره می‌باشد (Trivesi et al, 2007; Rickels et al, 2005; Dohle, 2010; Cariasco and Sandner, 2003).

سرترالین به عنوان یکی از داروهای گروه SSRI با اثر بر فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال میزان ترشح هورمون کورتیکواستروئیدها را دچار تغییر می‌کند. این امر باعث آسیب به غشای میتوکندریایی می‌شود، که منجر به بیش تولید گونه‌های فعال اکسیژن شده و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد (Munkboel et al, 2018). استرس اکسیداتیو در واقع عدم تعادل بین اکسیدان‌ها (رادیکالهای آزاد) و آنتی اکسیدان‌ها می‌باشد که در طول

افسردگی یک اختلال روانپزشکی شایع است که ۱۶/۲ درصد افراد در کشورهای پیشرفته حداقل یک بار در طول عمر خود آن را تجربه می‌کنند که بنا به گزارش سازمان جهانی بهداشت، یکی از دلایل مهم ناتوانی در جهان بوده و میزان ابتلا به این بیماری و به دنبال آن کاهش کیفیت زندگی در افراد رو به افزایش است (Jungwirth et al, 2012). در جوامع امروزی داروهای ضدافسردگی (Antidepressants) و داروهای ضدروان‌پریشی (Antipsychotics) بسته به نشانه‌های بیماری به دو حالت دوره‌های کوتاه مدت و دراز مدت به طور گسترده‌ای مصرف می‌شوند. در میان داروهای پرکاربرد در روانپزشکی، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نورآدرنالین، داروهای ضدافسردگی سروتونرژیک خاص و بنزودیازپین بیشترین تجویز را در بین داروهای ضدافسردگی و ضدروان‌پریشی دارند (Mascarenhas et al, 2012). داروهای SSRIs اغلب به صورت مکرر تجویز می‌شوند و استفاده از آن‌ها به طور مستقیم با فراوانی اختلالات روانی متناسب می‌باشد به طوری که مصرف این داروها در ۱۸-۶ درصد از افراد جامعه دیده می‌شود. تقریباً ۸۰ درصد از اختلالات روانی تشخیص داده شده در روانپزشکی افسردگی و اضطراب می‌باشند که SSRIs داروهای خط مقدم در درمان این بیماری‌ها هستند (Alonson et al, 2009; Dohle et al, 2005). در میان این داروها، سرترالین، پاروکستین و فلوکستین داروهای بسیار شناخته شده و پرکاربردی هستند که برای درمان انزال زودرس، مخصوصاً در عمل اورولوژی استفاده می‌شوند (Hellstrom, 2011). این داروها با مهار برداشت سروتونین، موجب افزایش مقدار آن در محل مورد نظر از جمله سیناپس‌های دستگاه مرکزی اعصاب (CNS) شده و

شده در یک دوره ۴۲ روزه که تا به حال مورد بررسی قرار نگرفته، می‌باشد.

مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه که به صورت یک کارآزمایی تجربی و تصادفی شاهددار طرح‌ریزی شده بود، ۴۰ سر موش سفید کوچک آزمایشگاهی نر بالغ از نژاد NMRI با وزن ۲۵-۲۰ گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای 25 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 50 ± 10 درصد در قفس‌های پلی‌اتیلنی مخصوص نگهداری موش با دسترسی آزاد به آب آشامیدنی نگهداری شدند. تمامی حیوانات به صورت برابر از پلت‌های مخصوص موش تغذیه می‌کردند. کلیه ضوابط و شرایط نگهداری و انجام آزمایش‌ها روی حیوانات در این مطالعه طبق دستورالعمل‌های مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران با کد اخلاق ۳۰۰۲۹/۶/۱۱ صورت پذیرفت.

قبل از شروع دوره‌ی تیمار، به منظور سازگاری با شرایط جدید محیط، حیوانات به مدت دو هفته نگهداری شدند و بعد از نشان‌دار کردن، موش‌های نر به طور تصادفی به ۸ گروه ۵ تایی به ترتیب زیر تقسیم شدند و به مدت ۴۲ روز متوالی داروهای سرتالین (اکتووورکو، ایران) و ویتامین E (بهسا، ایران) را به صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت کردند:

۱- گروه کنترل (Con): حیوانات این گروه به مقدار ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به صورت خوراکی به صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت کردند.

۲- گروه دوم (S5): این گروه داروی سرتالین را به تنهایی و به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت کردند (Atli et al, 2017).

فرآیند ردوکس بدن و واکنش‌های اکسایش-کاهش اختلال به وجود می‌آید. این اختلال حاصل افزایش رادیکال‌های آزاد و عدم تعادل بین تولید و حذف گونه‌های فعال اکسیژن در بدن و کاهش توان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (Abdel-Salam et al, 2011; Dayem et al, 2010). بیان شده است که سرتالین و استرس اکسیداتیو حاصل از آن سبب آسیب بافتی در اندام‌ها و بافت‌های مختلف مانند اسپرم، بیضه، کبد، قلب و نیز اختلال در ترشح LH و FSH از هیپوفیز می‌شود و در نهایت باعث نقص فرآیند اسپرماتوژنز می‌گردد (Atli et al, 2017; Ilgin et al, 2018; Suen et al, 2013).

ویتامین ای (Vitamin E) یکی از ویتامین‌های محلول در چربی می‌باشد که خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته و اثر شیمیایی مواد مخربی که به بافت‌های بدن آسیب می‌زند را از بین می‌برد. این ویتامین توانایی زیادی در خنثی کردن رادیکال‌های آزاد ساخته شده درون سلول‌های بدن دارد. ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی از آسیب‌های ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند و می‌تواند نقش کلیدی در به تأخیر انداختن پاتوژنز انواع بیماری‌های دژنراتیو مثل بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، بیماری‌های التهابی و اختلالات عصبی داشته و در حفظ سیستم ایمنی بدن مفید باشد (Catalano et al, 1998). با توجه به پژوهش‌های انجام گرفته، اطلاعات محدودی درباره‌ی اثرات جانبی سرتالین وجود دارد و بررسی‌های جامعی درباره‌ی عوارض این دارو بر روی شاخص‌های بافت‌شناسی غده‌ی فوق کلیه انجام نشده است. از این رو با توجه به اثر مستقیم این دارو بر محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال)، بررسی اثرات سرتالین بر هیستولوژی، هیستومورفومتری و هیستوشیمی غده فوق کلیه ضروری به نظر می‌رسد. لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثرات سرتالین و اثر محافظتی ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، بر هیستولوژی، هیستوشیمی و برخی پارمترهای هیستومورفومتری در موش‌های سوری تیمار

زمان انجام آزمایش‌های سرمی و هورمونی در دمای ۲۰-
درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

نمونه‌های سرمی جهت تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدانت تام
سرم (TAC)، با استفاده از روش (Ferric reducing ability
FRAP (of plasma مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در این
روش در pH اسیدی ایجاد شده توسط بافر استات، رنگ
آبی تولید شده به واسطه‌ی احیای یون‌های فریک (Fe^{+3})
کمپلکس Fe^{+3} -TPTZ و تبدیل آن‌ها به یون‌های فرو
(Fe^{+2})، در طول موج ۵۹۳ نانومتر و به صورت
اسپکتروفتومتریک مورد سنجش قرار می‌گیرد (Sheibani
et al, 2019). جهت تعیین پراکسیداسیون چربی‌ها
Malondialehyde (MAD) (با استفاده از اندازه‌گیری مالون
آلدئید بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید، استخراج با
یوتانول نرمال، اندازه‌گیری جذب با روش اسپکتروفتومتری
و مقایسه‌ی جذب با منحنی استاندارد) مورد آزمایش قرار
گرفتند (Sheibani et al, 2019).

در ادامه محوطه‌ی شکمی موش‌ها باز شده و غدد فوق
کلیه از بدن خارج شدند. غدد فوق کلیه در محلول ثبوتی
بوئن قرار گرفتند. پس از ثبوت، نمونه‌های بافتی فوق کلیه
همراه با مشخصات هر نمونه درون ظروف مخصوص
گذاشته شده و طی مراحل پاساژ بافتی، با استفاده از پارافین
مذاب قالب‌گیری شدند. پس از قالب‌گیری و تهیه‌ی قالب-
های پارافینی، با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌هایی به
ضخامت ۶ میکرومتر از قالب‌های پارافینی تهیه شد و از
رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین استفاده گردید. در
مطالعه‌ی هیستولوژی شکل کپسول، گسیختگی سلولی در
نواحی قشری و مرکزی، تغییرات بافتی مانند کانون‌های
التهابی و نکروزی و پراکنندگی رشته‌های کلاژن در نواحی
قشری و مرکزی و مرز بین این دو ناحیه توسط رنگ‌آمیزی
هماتوکسیلین-ائوزین و میانگین تعداد ماست سل‌ها توسط
رنگ‌آمیزی تولوئیدین بلو (Toluidine blue) مورد بررسی
قرار گرفت.

در مطالعه‌ی هیستومورفومتری ضخامت کپسول،
ضخامت نواحی گلوامرولوزا، فاسیکولاتا و رتیکولاریس،

۳- گروه سوم (S10): این گروه داروی سرتالین را به
تنهایی و به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن
بدن به صورت خوراکی از طریق گاوژ دریافت نمودند
(Atli et al, 2017).

۴- گروه چهارم (S20): حیوانات این گروه داروی
سرتالین را به تنهایی و به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر
کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی از طریق گاوژ
دریافت کردند (Atli et al. 2017).

۵- گروه پنجم (E): این گروه فقط ویتامین E را به میزان
۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به
صورت خوراکی از طریق گاوژ دریافت نمودند
(Morovvati et al. 2018).

۶- گروه ششم (S5+E): در این گروه، حیوانات ۵ میلی-
گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی سرتالین را به
همراه ۱۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E به صورت خوراکی
از طریق گاوژ دریافت کردند.

۷- گروه هفتم (S10+E): این گروه از حیوانات، ۱۰
میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی سرتالین را
به همراه ۱۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E به صورت
خوراکی از طریق گاوژ دریافت کردند.

۸- گروه هشتم (S20+E): حیوانات این گروه، ۲۰ میلی-
گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی سرتالین را به
همراه ۱۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E به صورت خوراکی
از طریق گاوژ دریافت کردند.

یک روز پس از پایان دوره‌ی تیمار ۴۲ روزه، کلیه‌ی
حیوانات موجود در هشت گروه ذکر شده با مخلوط کتامین
و زایلازین بیهوش شدند و به وسیله‌ی گاز CO_2 آسان‌کشی
شدند. سپس نمونه‌های خون با وارد کردن سرنگ‌های
استریل از خلف زایده دسته جناغ و از قسمت بطن راست
قلب جمع‌آوری شدند.

نمونه‌های خونی با میانگین ۰/۵ سی‌سی از هر موش، در
میکروتیوب‌های ۲ سی‌سی ریخته شده و پس از لخته شدن
خون، جهت استحصال سرم، نمونه‌ها در ۳۰۰۰ دور به مدت
پنج دقیقه سانتریفیوژ شدند. نمونه‌های سرم جدا شده تا

نتایج

یافته‌های هیستولوژی

کپسول: از اطراف غده‌ی فوق کلیه را پوشش داده و از جنس بافت همبند سخت نامنظم بود. کپسول غده‌ی فوق کلیه از نظر هیستولوژی و ظاهری در گروه‌های مختلف تغییر محسوسی نداشت (Figure 1).

ناحیه گلمرولوزا: این ناحیه خارجی‌ترین بخش قشری بود که در زیر کپسول قرار داشت. ناحیه‌ی گلمرولوزا از دستجات سلولی که بیشتر به شکل حلقوی آرایش پیدا کرده‌اند، تشکیل شده بود. این لایه نیز از نظر هیستولوژی و ظاهری در گروه‌های مختلف تغییری نداشت (Figure 1).

ناحیه فاسیکولاتا: این ناحیه بیشترین ضخامت ناحیه‌ی قشری را به خود اختصاص داده بود و در زیر ناحیه‌ی گلمرولوزا قرار داشت. سلول‌های این ناحیه، چندوجهی و بزرگ با سیتوپلاسم روشن و کف‌آلود است که قطرات لیپیدی با اندازه‌های مختلف درون سلول دیده می‌شود که در طی تهیه مقاطع این قطرات حل شده و در نتیجه سلول‌ها به صورت کف‌آلود و اسفنجی دیده می‌شدند. آرایش سلولی در گروه کنترل، گروه ویتامین E و گروه‌های S5 و S10 منظم بود ولی در گروه S20 گسیختگی سلولی قابل مشاهده بود (Figure 1).

ناحیه رتیکولاریس: این ناحیه بین ناحیه‌ی فاسیکولاتا و بخش مرکزی غده‌ی فوق کلیه قرار داشت. آرایش و نحوه‌ی قرارگیری سلول‌های ناحیه‌ی رتیکولاریس متفاوت از ناحیه‌ی فاسیکولاتا می‌باشد، که به صورت شبکه‌ی نامنظم سلولی در کنار یکدیگر قرار گرفته بودند. به هم ریختگی سلولی و کانون‌های التهابی و نکروزی در این ناحیه در گروه S20 تا حدی قابل مشاهده بود (Figure 1).

میانگین قطر سلول‌های اسفنجی لایه فاسیکولاتا و قطر بزرگ ناحیه‌ی مرکزی غده‌ی فوق کلیه توسط میکروسکوپ نوری و دوربین دیجیتال و نرم افزار مربوط به این دوربین (Dino_Lite Microscope, AnMo Dino_Lite) (Electronics Corporation, Taiwan) انجام شد (et al. 2015). برای احتساب پارامترهای هیستومورفومتری، 10 نمونه از هر یک از گروه‌های آزمایشی و 10 مقطع از هر نمونه و 10 میدان دید میکروسکوپی از هر مقطع مطالعه شده انتخاب و پارامترهای مذکور در آنها تعیین و محاسبه گردید.

برش‌ها با رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی پرئودیک اسید شیف (Periodic acid-Schiff, PAS) و تریکروم ماسون (Masson's trichrome) نیز مورد مطالعه قرار گرفتند. رنگ‌آمیزی PAS جهت مشخص کردن مواد کربوهیدرات در سیتوپلاسم سلول‌ها و رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون جهت تعیین تراکم رشته‌های همبندی و کلاژن و نشان دادن میزان فیبروزی شدن بافت فوق کلیه مورد استفاده قرار گرفت.

سپس با توجه به کمی و پیوسته بودن داده‌ها، تعداد گروه‌های مستقل مورد ارزیابی و نیز متعاقب اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov test)، ارزیابی آماری داده‌های این مطالعه با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS نسخه 19 انجام پذیرفت و تمامی نتایج بر اساس میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. جهت مقایسه‌ی بین گروه‌ها آنالیز واریانس یکطرفه و به دنبال آن تست‌های مقایسه‌ای چندگانه توکی مورد استفاده قرار گرفت. مقدار $P < 0.05$ برای تعیین سطح معنی‌داری بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

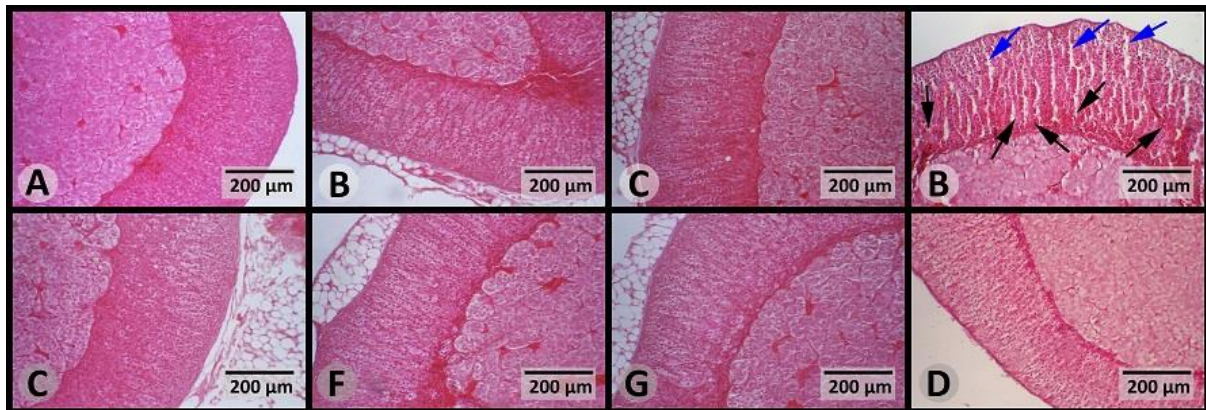


Figure 1: Microscopic view of adrenal tissue in different experimental groups related to Hematoxylin-eosin staining (H&E). A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. In the control and 5 and 10 mg of sertraline groups showed normal adrenal tissue structure. In the group of 20 mg of sertraline, cell disruption and disintegration of the cellular columns were observed in the zona fasciculata region of the cortical segment (blue arrows), and the inflammatory and necrotic cells in the fascicular region (black arrows). In the 20 mg of sertraline + vitamin E group, vitamin E was partially able to compensate for the histological damage caused by sertraline. Tissue injuries and inflammatory and necrotic cells were more limited.

کرده‌اند نسبت به گروه کنترل و گروه ویتامین E اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (P=۰/۵۵۵، ۱، ۰/۶۸۱). همچنین ضخامت این لایه در گروه‌های S5، S10 و S20 اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه‌های متناظر خود نشان ندادند (Figure 2) (P=۱، ۱، ۰/۷۷۷).

ضخامت لایه‌ی رتیکولاریس در گروه‌های S5 و S10 نسبت به گروه کنترل و ویتامین E اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P=۰/۹۹۵، ۰/۹۲۱). در حالی که ضخامت این لایه در گروه S20 نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۳۲). همچنین ضخامت لایه‌ی رتیکولاریس در گروه S20+E نسبت به گروه متناظر خود کاهش نشان داد که این کاهش معنی‌دار نبود (P=۰/۳۴۱) (Figure 2).

بخش مرکزی غده فوق کلیه: بخش مرکزی شامل، سلول‌های غده‌ای، سلول‌های گانگلیونی، وریدچه‌ها و مویرگ‌ها بود. این ناحیه دارای سلول‌های چندوجهی است که از یک طرف با سرخرگ‌های کوچک و از طرف دیگر با سیاهرگ‌های کوچک مجاور بوده و بین آن‌ها سینوس‌های وسیعی دیده می‌شود. رشته‌های عصبی نیز در اطراف سلول‌ها قابل مشاهده بود. ضخامت بخش مرکزی غده‌ی فوق کلیه در گروه کنترل، گروه ویتامین E و گروه‌های S5 و S10 تغییری نداشت ولی در گروه S20 تا حدی دارای کاهش بود.

یافته‌های هیستومورفومتری

بر اساس نتایج هیستومورفومتری به دست آمده، ضخامت لایه‌ی گرانولوزا در گروه‌های S5، S10 و S20

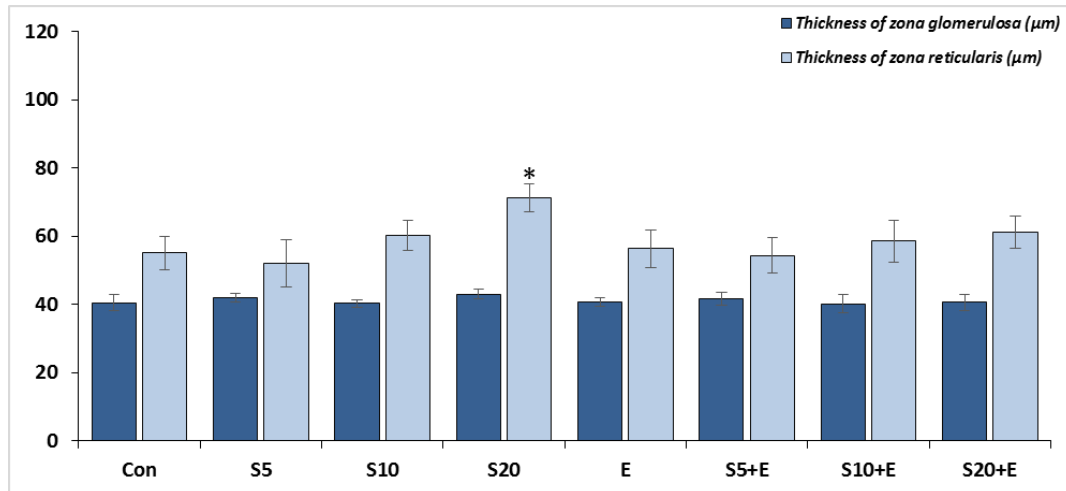


Figure 2: Comparison of the mean thickness of zona glomerulosa and zona reticularis layers in different experimental groups. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. * There was a significant difference in comparison with control group ($P<0.05$). # There was a significant difference compared with vitamin E group ($P<0.05$). + Significant difference compared to their respective group ($P<0.05$).

لایه در گروه S20+E کاهش معنی داری را نسبت به گروه متناظر خود یعنی S20 نشان نداد ($P=0/524$) (Figure 3). قطر بزرگ ناحیه‌ی مرکزی غده‌ی فوق کلیه در بین همه-ی گروه‌ها تغییر معنی داری نشان نداد. قطر این ناحیه در گروه S20 نسبت به گروه کنترل کاهش اندکی نشان داد که این کاهش معنی دار نبود ($P=0/098$) (Figure 3).

ضخامت لایه فاسیکولاتا در گروه‌های S5 و S10 نسبت به گروه کنترل و گروه ویتامین E اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P=0/695$, $P=0/990$). ولی در گروه S20، ضخامت لایه‌ی فاسیکولاتا نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری مشاهده شد ($P=0/001$). همچنین ضخامت این

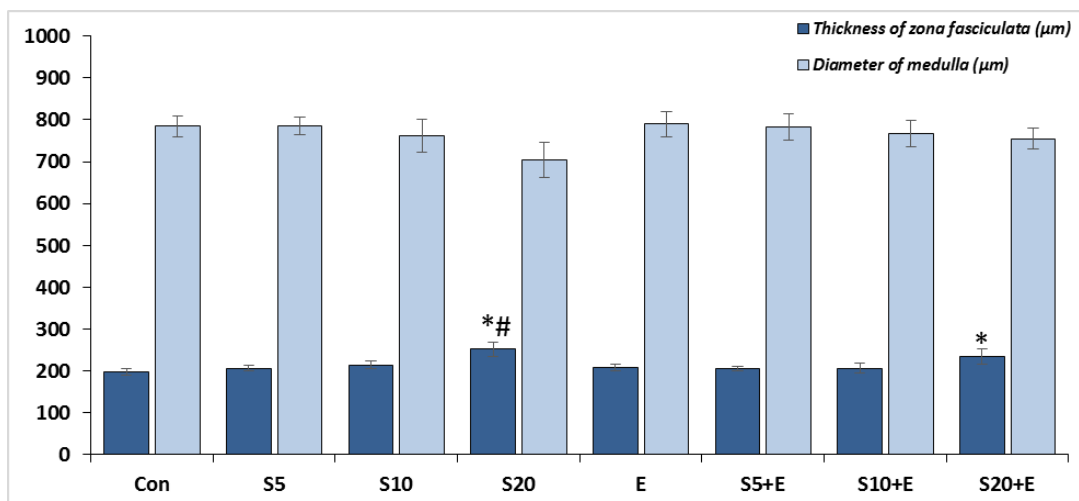


Figure 3: Comparison of the mean thickness of zona fasciculata layer and diameter of medulla of the adrenal gland in different experimental groups. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. * There was a significant difference in comparison with control group ($P<0.05$). # There was a significant difference compared with vitamin E group ($P<0.05$). + Significant difference compared to their respective group ($P<0.05$).

اندازه‌ی سلول‌های اسفنجی در گروه‌های S5 و S10 نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (1)، (P=0/844). ولی در گروه S20 افزایش معنی‌داری در اندازه‌ی سلول‌های اسفنجی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P=0/022) (Figure 4).

همچنین بر اساس نتایج هیستومورفومتری، ضخامت کپسول در گروه‌های S5، S10 و S20 نسبت به گروه کنترل، گروه ویتامین E و همچنین گروه‌های متناظر خود اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (1، 1، 1) (P=0/946) (Figure 4).

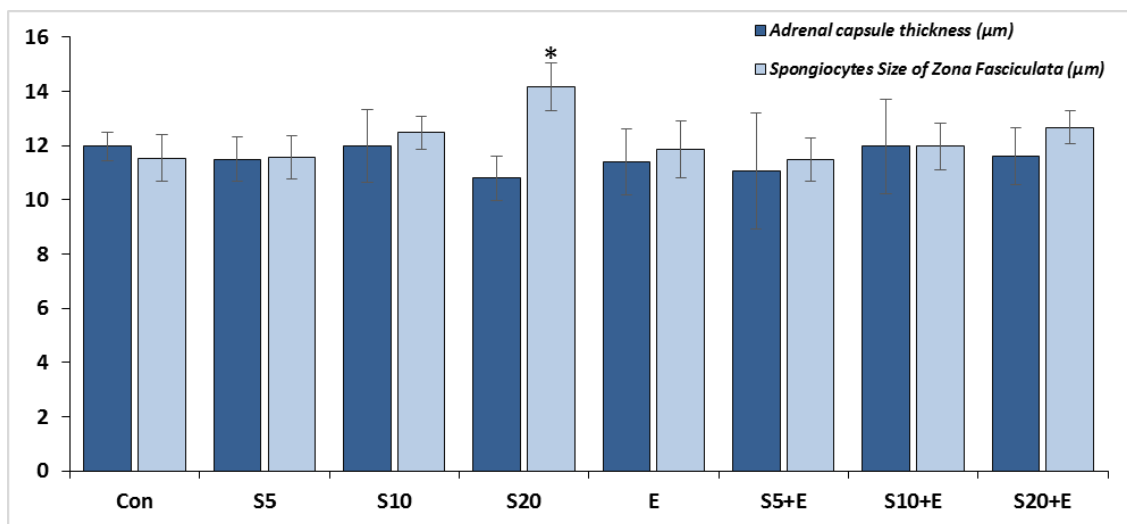


Figure 4: Comparison of mean adrenal capsule thickness and size of the Spongiocytes cell in the zona fasciculata in different experimental groups. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. * There was a significant difference in comparison with control group (P<0.05). # There was a significant difference compared with vitamin E group (P<0.05). + Significant difference compared to their respective group (P<0.05).

آبی تولوئیدن بلو را به رنگ بنفش تیره و مایل به قرمز نشان می‌دهند. دانه‌ها اغلب روی هسته را پوشش می‌دهند. در بافت فوق کلیه موش‌ها، این سلول‌ها فقط در کپسول غده و در اطراف عروق خونی کپسول مشاهده شدند (Figure 7). بررسی میانگین تعداد ماست سل‌ها در کپسول غده فوق کلیه نشان داد که تعداد این سلول‌ها در گروه‌های S5 و S10 اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشتند (0/939)، (P=0/978). میانگین تعداد این سلول‌ها در گروه S20 نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری را نشان داد (0/001)، (P=0/001). در گروه S20+E شاهد کاهش معنی‌داری تعداد این سلول‌ها نسبت به گروه S20 بودیم (0/014) (P=0/014) (Figure 8).

یافته‌های هیستوشیمی

نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون نشان داد که در گروه S20 افزایش بافت فیبروزی در بافت فوق کلیه نسبت به گروه کنترل وجود داشت. در گروه‌های دریافت-کننده سرتالین و ویتامین E تراکم بافت فیبروزی کمتر از گروه S20 بود (Figure 5).

مطالعه رنگ‌آمیزی پاس نشان داد که در میزان مواد کربوهیدراته و وجود دانه‌های پاس مثبت در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت چندانی وجود نداشت (Figure 6).

نتایج مطالعه رنگ‌آمیزی تولوئیدن بلو نشان داد که ماست سل‌ها دارای دانه‌های متاکروماتیک هستند که رنگ

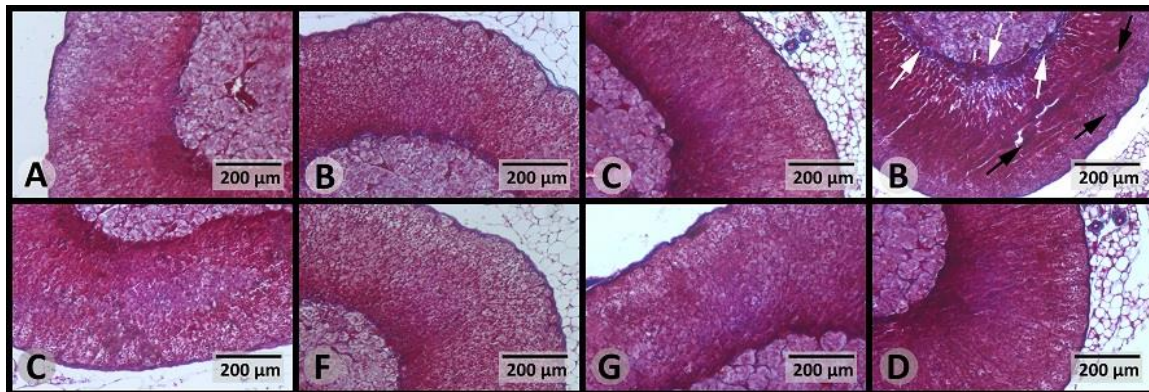


Figure 5: Microscopic view of adrenal tissue in different experimental groups related to Masson's trichrome staining. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. In the control, 5 and 10 mg of sertraline groups, uniform distribution of collagen fibers is observed. In the 20 mg of sertraline group, adrenal injury induced by high-dose sertraline increased fibrotic tissue in cortex part of the adrenal gland (black arrows) and the area between the cortex and central part of the adrenal gland (white arrows) compared to other groups. Observation. In the 20 mg of sertraline + vitamin E, vitamin E was somewhat able to modulate the increase in collagen fibers and reduce the rate of fibrosis of the adrenal gland.

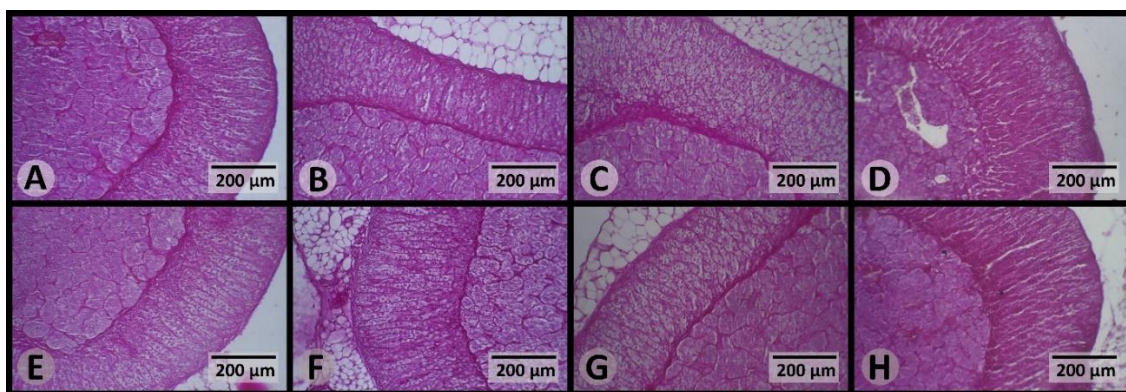


Figure 6: Microscopic view of adrenal tissue in different experimental groups related to Periodic acid-Schiff staining (PAS). A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. The images showed no difference in the amount of carbohydrate and positive grains between the control and the other experimental groups, In general, the sections painted with this color did not differ much from each other.

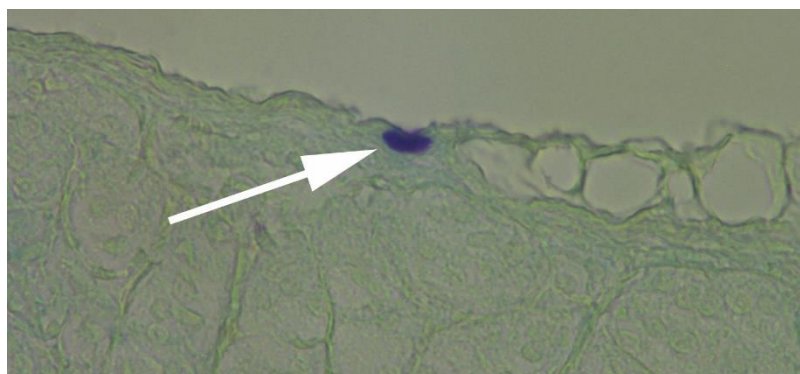


Figure 7: Microscopic view of adrenal tissue related to toluidine blue staining (400x magnification). The cytoplasm of Mast cells is overfilled metachromatic granules, which show the toluidine blue as dark purple and reddish purple. These cells were present in the adrenal tissue of the rat only in the capsule (white arrow).

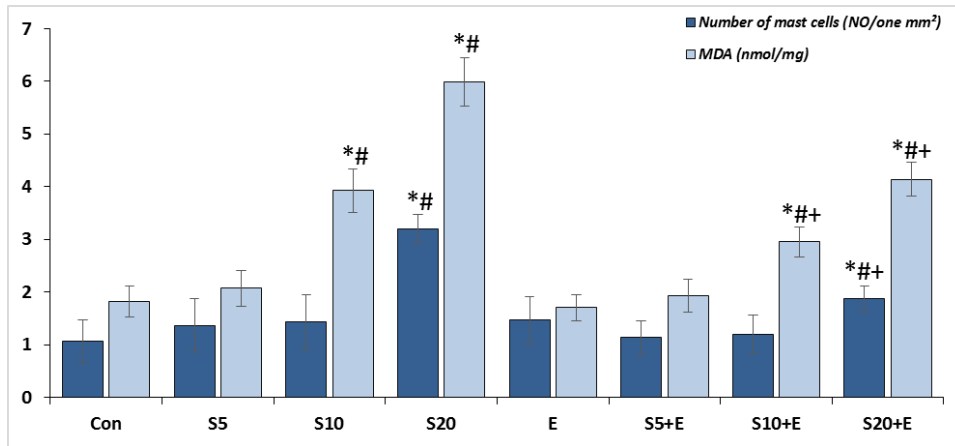


Figure 8: Average number of mast cells per square millimeter and serum level of MDA in different experimental groups. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. * There was a significant difference in comparison with control group ($P<0.05$). # There was a significant difference compared with vitamin E group ($P<0.05$). + Significant difference compared to their respective group ($P<0.05$).

سنجش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم TAC

سنجش میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در گروه‌های مختلف نشان داد که سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در گروه‌های S10 و S20 با گروه‌های کنترل و ویتامین E دارای کاهش معنی‌دار بودند ($P=0/001$). گروه‌های S10+E و S20+E در مقایسه با گروه‌های کنترل و ویتامین E دارای اختلاف معنی‌داری بودند ($P=0/008$ ، $P=0/025$). همچنین گروه S20+E افزایش معنی‌داری در سطح آنتی‌اکسیدانی تام سرم در مقایسه با گروه متناظر خود داشت (Figure 9) ($P=0/005$).

سنجش میزان مالون دی‌آلدئید MDA

بررسی مقادیر مالون دی‌آلدئید در حیوانات نشان داد که تجویز سرترالین در گروه‌های S10 و S20 باعث افزایش معنی‌داری در میزان مالون دی‌آلدئید با گروه‌های کنترل و ویتامین E شده بود ($P=0/001$). همچنین سطح مالون دی‌آلدئید در گروه‌های S10+E و S20+E در مقایسه با گروه‌های کنترل و ویتامین E اختلاف معنی‌داری داشت ($P=0/001$). گروه‌های S10+E و S20+E دارای کاهش معنی‌داری در سطح مالون دی‌آلدئید خود در مقایسه با گروه متناظر خود بودند (Figure 8) ($P=0/046$ ، $P=0/001$).

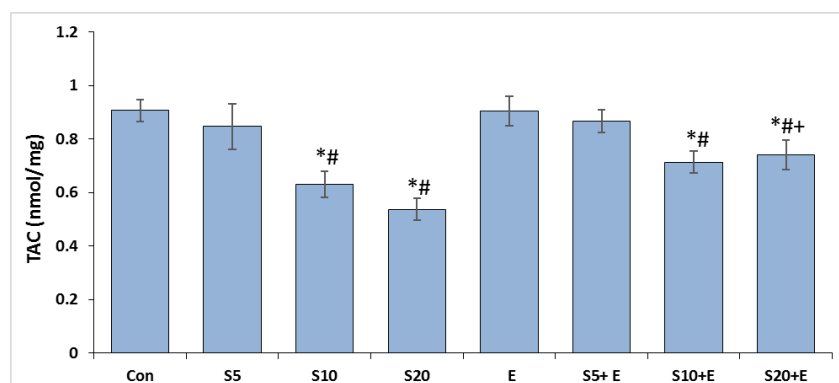


Figure 9: Average serum level of TAC in different experimental groups. A: control group, B: 5 mg sertraline group, C: 10 mg sertraline group, D: 20 mg sertraline group, E: vitamin E group, F: 5 mg sertraline + vitamin E group, G: 10 mg sertraline + vitamin E group, H: 20 mg Sertraline + Vitamin E group. * There was a significant difference in comparison with control group ($P<0.05$). # There was a significant difference compared with vitamin E group ($P<0.05$). + Significant difference compared to their respective group ($P<0.05$).

بحث

HPA می‌تواند با داروهای ضد افسردگی اصلاح شود (El-Refainy, 2010; Patra et al, 2011). درمان افسردگی با SSRI مانند سیتالوپرام و فلوکسامین باعث کاهش سطح کورتیزول می‌شود (Papakostas et al, 2010). حفظ تعادل Rodex برای عملکرد طبیعی سلول‌های طبیعی ضروری است. هرگونه اختلال در این تعادل به دلیل افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) منجر به اکسیداتیو می‌شود و ممکن است به اختلال عملکرد سلول، آسیب یا مرگ سلول منجر شود. میتوکندری‌ها مسئول تولید ROS ثانویه از نشت الکترون به عنوان یک محصول فرعی از تنفس سلولی هستند. به علاوه، نشت الکترون توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 ممکن است بافت‌های استروئیدوزنیک مخصوصاً قشر آدرنال را به شدت در مقابل عدم تعادل رودکس آسیب‌پذیر کند (Prasad et al, 2014). بسیاری از داروها باعث استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود. در سال ۲۰۰۵ Brambilla و همکاران گزارش کردند که کلاس داروهای SSRI با اختلال عملکرد جنسی، اختلالات دستگاه گوارش، بی‌خوابی، سردرد، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و غیره همراه است. در مطالعه‌ای که Sakr و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام دادند به این نتیجه دست یافتند که فلوکستین باعث افزایش سطح مالون دی آلدئید، افزایش وزن و افزایش سروتونین، کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها، بیان ژن‌های STAR و سیتوکروم P450 در موش‌ها شد. فلوکستین باعث کاهش رفتار افسردگی می‌شود ولی باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. بر این اساس، چنین به نظر می‌رسد که شکل‌گیری تنش اکسیداتیو متعاقب مصرف سرتالین سبب آسیب‌های سلولی و نمایان شدن تغییرات ساختاری در غده فوق کلیه موش می‌شود.

بررسی مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی MDA در گروه S20 بالاتر از سایر گروه‌ها بود که با نتایج مطالعات Atli و همکاران در سال ۲۰۱۷ و Abdel-Salam و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطابقت داشت. آن‌ها بیان کردند که سطح

مطالعه‌ی حاضر برای نخستین بار اثرات توکسیک داروهای ضد افسردگی گروه SSRI را بر روی ساختار بافتی غده فوق کلیه نشان داد. طبق نتایج این مطالعه اثبات گردید که سرتالین به عنوان یک داروی ضد افسردگی سبب آسیب به ساختار بافتی و تغییر در پارامترهای هیستومورفومتریکی غده فوق کلیه در دوز بالای این دارو می‌شود. سرتالین باعث افزایش ضخامت لایه فاسیکولاتا و رتیکولاریس نسبت به گروه کنترل شده، همچنین تعداد سلول‌های ماست سل در گروه S20 نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. سطح MDA در گروه‌های S10 و S20 نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشتند و همچنین میزان TAC در گروه‌های S10 و S20 کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان دادند که به عنوان فاکتورهای شاخص در افزایش استرس اکسیداتیو در بافت فوق کلیه در نظر گرفته شد. در ادامه، ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی تا حدودی توانسته بود اثرات مخرب ناشی از سرتالین بر بافت فوق کلیه را در برخی از پارامترها بهبود بخشد.

در مطالعاتی که Attenburrow و همکاران در سال ۲۰۰۱ و همچنین Mandeli و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر جنبه‌های مختلف داروهای ضد افسردگی انجام دادند بیان نمودند که تجویز داروهای ضد افسردگی باعث تقویت گیرنده سروتونین می‌شود و ترشح کورتیزول را در بدن کاهش می‌دهد. این داروها از طریق محور HPA مقدار کورتیزول را کنترل می‌کنند. فلوکستین به عنوان یکی از داروهای گروه SSRI با اثر بر فعالیت محور HPA میزان ترشح هورمون کورتیزول را کاهش می‌دهد (Semont et al, 2000). اعتقاد بر این است که بیش از حد فعال شدن محور HPA در افسردگی باعث افزایش بیش از حد CRH (هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین) از هیپوتالاموس می‌شود که هورمون ACTH (آدرنوکورتیکوتروپین) را از بخش قدامی هیپوفیز آزاد می‌کند (Holsboer, 2000; Pariante and Miller, 2001). اختلال عملکرد محور

آپوپتوز ایجاد نماید. مطالعات متعددی بررسی پارامترهای هیستومتریک در بافت غده فوق کلیه را شاخص مناسبی جهت ارزیابی میزان آسیب‌های این اندام برشمردند (Louei Monfared et al, 2012; Raees et al, 2012). با توجه به مطالعاتی که Erfani Majd و همکاران در سال ۲۰۱۷ و Fazelipour و همکاران در سال ۲۰۱۷ بر روی اثرات مواد اکسیدانی بر غده فوق کلیه انجام دادند به نظر می‌رسد که مواد اکسیدانی از طریق تنش‌های اکسیداتیو سبب تغییرات در پارامترهای هیستومورفومتریک در بافت فوق کلیه موش می‌شود که در مطالعات فوق تزریق مواد اکسیدانی در موش بزرگ آزمایشگاهی سبب افزایش ضخامت لایه فاسیکولاتا، لایه رتیکولاریس و افزایش اندازه سلول‌های اسفنجی ناحیه فاسیکولاتا شده بود. همچنین در مطالعه‌ای که Abdel_Hamid و Yildiz در سال ۲۰۱۸ و همکاران در سال ۱۹۹۹ بر روی اثرات اکسیدانی نیکوتین بر روی پارامترهای هیستومتریک فوق کلیه انجام داده بودند، اظهار داشتند که نیکوتین باعث افزایش ضخامت ناحیه فاسیکولاتا می‌شود. نتایج به دست آمده در این مطالعه با نتایج تحقیق فوق مطابقت داشت که علت سمیت سلولی نیکوتین به دلیل تولید گونه‌های فعال اکسیژن است که باعث افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش رادیکال‌های آزاد و در نهایت پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد.

Harats و همکاران در سال ۱۹۹۰ اظهار نمودند که ویتامین C به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قادر است اثرات مضر اکسیدان‌ها در فوق کلیه بهبود ببخشد و باعث ترمیم وزن غده آدرنال، ضخامت کلی قشر آدرنال و ضخامت لایه فاسیکولاتا شود. در مطالعه‌ی حاضر ضخامت لایه‌ی فاسیکولاتا و رتیکولاریس در گروه S20 افزایش نشان داد ولی در گروه S20+E کاهش پیدا کرد که نشان دهنده اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین E می‌باشد و با سایر مطالعات پیشین هم‌خوانی دارد. در مطالعات Erfani Majd و همکاران در سال ۲۰۱۷ بیان شد که مواد اکسیدانی سبب کاهش میانگین قطر ناحیه‌ی مرکزی غده‌ی فوق کلیه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌شود که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت

گلوکوتایون کاهش و همچنین سطح MDA (مالون دی‌آلدئید) در موش‌های دریافت‌کننده سرتالین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش یافت که این علائم افزایش استرس اکسیداتیو است. همچنین Morshedi و همکاران در سال ۲۰۲۰ اثبات نمودند که سرتالین به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش میزان TAC یا ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌گردد که با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

Altayeb و همکاران در سال ۲۰۱۷ اظهار داشتند که ویتامین E نقش مهمی در ترمیم DNA و سایر فرآیندهای متابولیک را ایفا می‌کند. آنتی‌اکسیدان‌ها برای محافظت از سلول‌ها در برابر اثرات رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند. رادیکال‌های آزاد سبب آسیب اکسیداتیو به غشای سلولی می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر ویتامین E سبب کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدئید در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده سرتالین شد. در واقع ویتامین E سبب مهار NADPH اکسیداز که واسطه تولید آنیون سوپراکساید می‌باشد، شده و غشا را برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (Pasco et al, 1987). با توجه به مطالعه‌ی حاضر و نتایج سایر محققین دور از انتظار نیست که ویتامین E بتواند اثر رادیکال‌های آزاد در اثر مصرف سرتالین را در غده فوق کلیه کاهش دهد.

Paulsen در سال ۲۰۱۰ بیان نمود که استرس اکسیداتیو بیش از حد سطح بیان ژن‌های مربوط به آپوپتوز را تغییر می‌دهد و باعث آپوپتوز و دژنراسیون سلول‌ها از طریق مسیرهای سیگنالینگ Bcl2، Bax2 و Caspas3 می‌شود که این در پاسخ به افزایش ACTH ناشی از استرس اتفاق می‌افتد. ACTH ناحیه فاسیکولاتا و رتیکولاریس را برای تولید کورتیزول تحریک می‌کند. علاوه بر این Horio و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که استرس اکسیداتیو ناشی از مواد اکسیدانی می‌تواند آسیب‌های بافتی غده فوق کلیه را از طریق مکانیسم‌های مختلفی از طریق پراکسیداسیون لیپیدی غشای پلاسمایی سلول‌ها و القای

افزایش میزان کلاژن و فیروزی شدن در بافت‌های مختلف بدن مشارکت دارد. مطالعه‌ی رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون نشان داد که بافت فیروزی در گروه S20 نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافت که با مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد. با توجه به نتایج رنگ‌آمیزی پاس می‌توان بیان کرد که میزان مواد کربوهیدراته و وجود دانه‌های پاس مثبت در بین گروه کنترل و سایر گروه‌های آزمایشی تغییری نداشت که با مطالعات Morovvati و همکاران در سال ۲۰۱۹ هم‌خوانی دارد. با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌توان اظهار داشت که سرتالین به واسطه‌ی افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد تنش‌های اکسیداتیو، باعث آسیب‌های بافتی و نیز اختلال در پارامترهای هیستومورفومتریک و هیستوشیمی غده‌ی فوق کلیه در موش‌های گروه S20 می‌شود. با توجه به نقش آنتی‌اکسیدانی ویتامین E، می‌توان بیان نمود که ویتامین E باعث تقویت دستگاه آنتی‌اکسیدانی شده و اثرات مخرب سرتالین بر غده فوق کلیه را بهبود بخشیده است. با این وجود، اثبات توکسیک بودن و اثرات مخرب سرتالین بر غده فوق کلیه موش، نیازمند پژوهش‌های تجربی گسترده‌تر می‌باشد.

ندارد. نتایج مطالعات Anbara و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که تعداد ماست‌سل‌ها در کپسول اندام‌های مختلف بدن در اثر مواد اکسیدانی افزایش می‌یابد. Rollino و همکاران در سال ۲۰۰۹ بیان نمودند که سلول‌های ماست-سل توسط مواد اکسید شده فعال می‌شوند، در حالی که با کاهش اکسیداسیون توسط ویتامین E فعالیت این سلول‌ها کاهش پیدا می‌کند. بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر تعداد ماست‌سل‌ها در گروه S20 در کپسول غده فوق کلیه افزایش یافته است. در حالی که تعداد ماست‌سل‌ها در کپسول غده فوق کلیه با دریافت ویتامین E کاهش یافت که با نتایج مطالعات پیشین مطابقت دارد. در مطالعه‌ی حاضر با افزایش تعداد ماست‌سل‌ها، میزان فیروزی شدن بافت فوق کلیه و رشته‌های کلاژن افزایش پیدا کرده است. Ajdzanovic و همکاران در سال ۲۰۱۷ و نیز Olukole و همکاران در سال ۲۰۱۶ طبق تحقیقاتی مجزا اظهار نمودند که مواد اکسیدانی باعث افزایش میزان رشته‌های کلاژن در بافت غده فوق کلیه می‌شود. در مطالعات قبلی که توسط Trabucchi و همکاران در سال ۱۹۸۸ و همچنین Kawanami و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شده، بیان شده است که ماست‌سل‌ها در تکثیر فیروبلاست‌ها و

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه تهران به سبب حمایت‌هایشان از این مطالعه اعلام دارند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

منابع مالی

این پژوهش مورد حمایت مالی دانشگاه تهران بوده است.

منابع

- Abdel-Hamid, G.A. (2018). Ameliorative effect of vitamin C on nicotine-induced histological and ultrastructural changes in zona fasciculata in albino rats. *MOJ Anatomy & Physiology*, 5(2), 120-125.
- Abdel-Salam, O., Youness, E., & Hafez, H. (2011). The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 1(3), 29-35.
- Abdel-Salam, O.M.E., Morsy, S.M.Y., & Sleem, A.A. (2011). The effect of different antidepressant drugs on oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, 10, 290-302
- Ajdzanovic, V., Jaric, I., Miler, M., Filipovic, B., Sosic-Jurjevic, B., & Ristic, N. (2017). Diosgenin-caused changes of the adrenal gland histological parameters in a rat model of the menopause. *Acta Histochemica*, 119(1), 48-56.
- Alonso, V., Linares, V., Belles, M., Albina, M.L., Sirvent, J.J., & Domingo, J.L. (2009). Sulfasalazine induced oxidative stress: a possible mechanism of male infertility. *Reproductive Toxicology*, 27(1), 35-40.
- Altayeb, Z., & Salem, M. (2017). Light and electron microscopic study on the effect of immobilization stress on adrenal cortex of adult rats and possible ameliorative role of vitamin E. *Journal of Medical Histology*, 1(1), 44-56.
- Anbara, H., Shahrooz, R., & Malekinejad, H. (2015). The protective effect of royal jelly and vitamin c coadministration on detrimental effects of phenylhydrazine-induced hemolytic anemia on the parameters of testicular tissue in adult laboratory mice. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 9(8), 1-12, (In Persian).
- Anbara, H., Shahrooz, R., Malekinejad, H., & Saadati, S. (2016). Protective effects of royal jelly and vitamin c against experimental hemolytic anemia on sex hormones and histochemical testicle tissue histochemistry of adult mice. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 23(12), 1140-1154, (In Persian).
- Anbara, H., Shalizar Jalali, A., Shahrooz, R., & Razi, M. (2015). Protective effect of royal jelly following phenylhydrazine-induced hepatotoxicity in mice. *Armaghane danesh Journal*, 20(7), 611-622, (In Persian).
- Atli, O., Baysal, M., Aydogan-Kilic, G., Kilic, V., Ucarcan, S., & Karaduman, B. (2017). Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. *Asian Journal of Andrology*, 19(6), 672-679.
- Attenburrow, M.J., Mitter, P.R., Whale, R., Terao, T., & Cowen, P.J. (2001). Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology*, 155(5), 323-326.
- Brambilla, P., Cipriani, A., Hotopf, M., & Barbui, C. (2005). Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry*, 38(2), 69-77.
- Cabler, S., Agarwal, A., & Flint, M. (2010). du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian Journal of Andrology*, 12(4), 480-489.
- Carrasco, J.L., & Sandner, C. (2005). Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *International Journal of Clinical Practice*, 59(12), 1428-1434.
- Catalano, G., Cooper, D.S., Catalano, M.C., & Guttman, J.M. (1998). Pediatric sertraline overdose. *Clinical Neuropharmacology*, 21(1), 59-61.
- Dayem, A.A., Choi, H.Y., Kim, J.H., & Cho, S.G. (2010). Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*, 2(2), 859-884.
- Dohle, G.R. (2010). Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *International Journal of Urology*, 17(4), 327-331.
- Dohle, G.R., Colpi, G.M., Hargreave, T.B., Papp, G.K., Jungwirth, A., & Weidner, W. (2005). EAU guidelines on male infertility. *European Urology*, 48(5), 703-711.
- El-Refaiy, A.I. (2010). Histological and histochemical studies on the testes of albino rat under immobilization stress and the possible curative role of diazepam. *Journal of the Egyptian-German Society of Zoology*, 60(C), 1-22.
- Erfani Majd, N., Sadeghi, N., & Hosseinifar, S. (2017). Histomorphometrical effects of Aloe Vera on diabetic rat adrenal gland. *Iranian Veterinary Journal*, 13(2), 48-57, (In Persian).
- Fazelipour, S., Kiaei, M., Adhami Moghadam, F., Tootian, Z., & Sheibani, M.T. (2017). Effects of methylphenidate on the mice Adrenal glands and lymphoid organs: Results of histochemical, histometrical and histopathological investigations. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, 11(4), 335-345.
- Harats, D., Ben-Naim, M., & Dabach, Y. (1990). Effect of vitamin C and E supplementation on susceptibility of plasma lipoproteins to peroxidation induced by acute smoking. *Atherosclerosis*, 85(1), 47-54.

- Hellstrom, W.J. (2011). Update on treatments for premature ejaculation. *International Journal of Clinical Practice*, 65(1), 16-26.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
- Horio, Y., Sun, Y., Liu, C., Saito, T., & Kurasaki, M. (2014). Aspartame-induced apoptosis in PC12 cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(1), 158-165.
- Hougaard, K.S., Hannerz, H., Feveile, H., & Bonde, J.P. (2009). Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive Toxicology*, 27(2), 186-189.
- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., & Dohle, G. (2012). European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European Urology*, 62(2), 324-332.
- Ilgin, S., Kilic, V., Baysal, M., Aydogan-Kilic, G., Ucarcan, S., & Dermenci, B. (2018). Evidence for cardiotoxicity associated with sertraline in rats. *Toxicology Research*, 7(5), 817-825.
- Kawanami, O., Ferrans, V.J., Fulmer, J.D., & Crystal, R.G. (1979). Ultrastructure of pulmonary mast cells in patients with fibrotic lung disorders. *Laboratory Investigation*, 40(6), 717-734.
- Li Wai Suen, C.F.D., Boyapati, R., Simpson, I., & Dev, A. (2013). Acute liver injury secondary to sertraline. *BMJ Case Reports*, 2013, bcr2013201022.
- Louei Monfared, A., Jaafari, A., & Sheibani, M.T. (2012). Histological and histometrical evidences for phenol immunotoxicity in mice. *Comparative Clinical Pathology*, 23(3), 529-534.
- Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G.A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *Public Library of Science Medicine*, 9, e1001356.
- Mondelli, V., Gianotti, L., Picu, A., Daga, G.A., Giordano, R., & Berardelli, R. (2006). Neuroendocrine effects of citalopram infusion in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 31(10), 1139-1148.
- Morovvati, H., Anbara, H., Sheibani, M., Koochi, M., & Hasanzadeh, A. (2019). The Effect of Long-term Exposure to Aspartame on Histomorphometric and Histochemical Adrenal Gland in Adult NMRI Mice. *Armaghane danesh Journal*, 24(2), 150-169, (In Persian).
- Morovvati, H., Babaie, M., TooTian, Z., Fazelipour, S., Anbara, H., & Akbarzadeh, A. (2018). The Effects of Vitamin E on Liver and Kidney Damage Induced by Dianabol in Small Laboratory Mice. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 20(9), 36-47, (In Persian).
- Morshedi, F., Morovvati, H., Sadeghinezhad, J., Taheri, M., & Anbara, H. (2020). Evaluation of Sperm Quality and Serum Parameters in Sertraline-Exposed Mice and Protective Role of Vitamin E. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 22(1), 1-8, (In Persian).
- Munkboel, C.H., Larsen, L.W., Weisser, J.J., Møbjerg Kristensen, D., & Styrisshave, B. (2018). Sertraline Suppresses Testis and Adrenal Steroid Production and Steroidogenic Gene Expression While Increasing LH in Plasma of Male Rats Resulting in Compensatory Hypogonadism. *Toxicological Sciences*, 163(2), 609-619.
- Olukole, S.G., Adeagbo, M.A., & Oke, B.O. (2016). Histology and histochemistry of the adrenal gland african giant rat (*Cricetomys gambianus*, waterhouse). *International Journal of Morphology*, 34(4), 1455-1460.
- Papakostas, G.I., Chuzi, S.E., Sousa, J.L., & Fava, M. (2010). 5-HT1A-mediated stimulation of cortisol release in major depression: use of noninvasive cortisol measurements to predict clinical response. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(2), 175-180.
- Pariante, C.M., & Miller, A.H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5), 391-404.
- Pascoe, G.A., Fariss, M.W., Olafsdottir, K., & Reed, D.J. (1987). A role of vitamin E in protection against cell injury. Maintenance of intracellular glutathione precursors and biosynthesis. *European Journal of Biochemistry*, 166(1), 241-247.
- Patra, R.C., Amiya, R.K., & Swarup, D. (2011). Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Veterinary Medicine International*, 3, 18-27.
- Paulsen, D.F. (2010). *Histology and Cell Biology, Examination and Board Review. 5th ed.* McGraw Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, USA, pp. 307-308.
- Poli, G., Leonarduzzi, G., Biasi, F., & Chiarpotto, E. (2004). Oxidative stress and cell signalling. *Current Medicinal Chemistry*, 11(9), 1163-1182.
- Prasad, R., Kowalczyk, J.C., Meimaridou, E., Storr, H.L., & Metherell, L.A. (2014). Oxidative stress and adrenocortical Insufficiency. *The Journal of Endocrinology*, 221(3), 63-73.

- Raees, K., Ishfaq, R., Ullah, A., Tahir, M.Z., Abbas, T., & Tahir, H.M. (2012). Histological and micrometric effects of diazinon exposure on adrenal medulla and cortex in mice. *Journal of Applied Animal Research*, 40(4), 267-272.
- Rendtorff, R., Hohmann, C., Reinmuth, S., Muller, A., Dittrich, R., & Beyer, M. (2010). Hormone and Sperm Analysis after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klinische Padiatrie*, 222(3), 145-149.
- Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., & Sheehan, D. (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 749-756.
- Rollino, C., Massara, C., Besso, L., Marcuccio, C., Manganaro, M., & Bertero, T. (2009). Carotid Intima-Media Thickness and Anti-Phospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *European Journal of Inflammation*, 7(1), 19-23.
- Sakr, H.F., Abbas, A.M., Elsamanoudy, A.Z., & Ghoneim, F.M. (2015). Effect of fluoxetine and resveratrol on testicular functions and oxidative stress in a rat model of chronic mild stress-induced depression. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(4), 515-527.
- Semont, A., Fache, M., Hery, F., Faudon, M., Youssouf, F., & Hery, M. (2000). Regulation of central corticosteroid receptors following short-term activation of serotonin transmission by 5-hydroxy-L-tryptophan or fluoxetine. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(8), 736-744.
- Sheibani, M.T., Anbara, H., Morovvati, H., Razi, M., & SalarAmoli, J. (2019). Effect of Long Term-Administration of Aspartame on Sperm Quality, Testosterone and Oxidant Parameters in Mice. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 27(3), 150-161, (In Persian).
- Trabucchi, E., Radaelli, E., Marazzi, M., Foschi, D., Musazzi, M., & Veronesi, A.M. (1988). The role of mast cells in wound healing. *International Journal of Tissue Reactions*, 10(6), 367-372.
- Trivedi, M.H., Lin, E.H., & Katon, W.J. (2007). Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. *CNS spectrums*, 12(8 Suppl 13), 1-27.
- Yildiz, D., Liu, Y.S., Ercal, N., & Armstrong, D.W. (1999). Comparison of pure nicotine- and smokeless tobacco extract-induced toxicities and oxidative stress. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 37(4), 434-439.

Received: 02.03.2020

Accepted: 23.06.2020

Protective effect of vitamin E on histopathological changes of the adrenal gland in sertraline-treated mice

Hassan Morovvati^{1*}, Fereshteh Morshedi², Hojat Anbara² and Melika Sabeghi³

¹ Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

² PhD Student of Comparative Histology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

³ Private Veterinarian, Tehran province, Iran

Received: 02.03.2020

Accepted: 23.06.2020

Abstract

Sertraline is one of the antidepressants that little information about the side effects of this medication on the adrenal glands is available. The present study was conducted in order to evaluate the protective effects of vitamin E against sertraline-induced injuries on serum and tissue structure of adrenal glands in mice. 40 adult male mice were randomly divided into eight groups, each five. Four groups of mice received vitamin E at the dose of 100 IU/kg body weight orally for 42 days. Three groups of these, following the vitamin E administration, received sertraline at 5, 10 and 20 mg/kg body weight, respectively. The remaining three groups, received sertraline at 5, 10 and 20 mg/kg body weight. And one group was considered as the control. 24 hours after the last treatment, blood samples were collected to measure MDA and TAC levels from the heart. The adrenal glands were removed from the abdominal cavity and histological and histomorphometric changes were examined by light microscope and digital camera. Specific staining methods including toluidine blue for identifying mast cells, periodic acid-Schiff to determine carbohydrates and masson's trichrome for determining fibrosis in adrenal tissue were performed. Sertraline at 20 mg/kg, significantly decreased in TAC level and significantly increased the sponge cell diameter, MDA level and thickness of fasciculata and reticularis zones compared to the control group. Although, no significant changes in the thickness of capsule and glomerulosa zone were observed. Specific staining showed that sertraline induced an increase in the fibrosis tissue, but did not change significantly the amount of carbohydrates between the groups. The administration of vitamin E markedly improved the changes observed in these parameters. It could be deduced that Vitamin E reduces the toxicity of sertraline in mice adrenal glands by improving tissue and serum indices.

Key words: Vitamin E, Sertraline, Histopathology, Adrenal gland, Mice

* **Corresponding Author:** Hassan Morovvati, Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
E-mail: hmorovvati@ut.ac.ir

