مطالعه اثر کربنات لیتیوم (*Lithium Carbonate*) بر بافت بیضه نوزاد موش صحرائی در تغذیه با شیر مادر

- **سعید طلوع:** دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران
- **سیدسجاد حجازی*:** گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: دی 1395 تاریخ پذیرش: فروردین 1396

چکیده

مطالعه حاضر به منظور بررسی تأثیر سمی لیتیوم بر میزان تغییرات سطح سرم هورمون تستسترون و تغییرات هیستومورفومتری بافت بیضه به ویژه بر روند اسپرماتوژنز آن در بیضه نوزادان موش صحرائی از طریق شیر مادر می باشد. نوزادان موش صحرائی به دنیا آمده با کربنات لیتیوم، از روز اول تا پایان دوره شیردهی (21 روز) به طور متوالی یک روز در میان با دوز متوسط 800 میلی گرم بر کیلوگرم از طریق داخل صفاقی به مادران شیرده تزریق شد. آزمایش هورمونی توسط کیت های Free Testosteron به روش الایزا انجام شد. نمونه های بافت بیضه به روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شده و زیر میکروسکپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. داده ها به صورت Mean±SEبیان شد و تجزیه و تحلیل داده ها از روش آنالیز آماری T-TEST توسط نرم افزار SPSS13 جهت مقایسه وجود اختلاف بین دو گروه تیمار و شاهد استفاده شد. از نتایج به عمل آمده در مطالعه حاضر سطح هورمون تستوسترون خون، ضخامت قطر لوله منی ساز بافت بیضه، طول بیضه ها نوزاد و وزن بیضه های موش های نوزاد اختلاف معنی داری بین گروه های تیمار و شاهد به دست آمد. اما اثر تراوش دارو در شیر مادر بر ضریب Repopulation Indexنوزادان اختلاف معنی داری نداشت. هم چنین وقوع تقسیمات میوز 1 و میوز 2 اسپرماتوژنز گروه شاهد رخ داده بود درحالی که در گروه تیمار روند اسپرماتوژنز کامل نشده بود. در مطالعه حاضر نیز نتایج به دست آمده حاکی از توقف و به تعویق انداختن فرایند اسپرماتوژنز به دنبال تراوش کربنات لیتیوم در شیر مادر بود که مطابق با یافته تحقیق فوق می باشد.

کلمات کلیدی: بیضه، شیر مادر، کربنات لیتیوم، موش صحرایی

مقدمه

ليتيوم فلزي است از خانواده فلزات قليائي سديم، پتاسيم، منيزيوم كه به صورت آزاد درمحيط يافت نمي‌شود ولي از طريق بعضي غذاها، آب‌هاي معدني و سبزيجات وارد بدن مي‌گردد و ميزان دريافت آن روزانه 2 ميلي‌گرم مي‌باشد (Opresko، 1995). از تركيبات اين فلز درصنايع خودروسازي، باطري‌سازي، جوشكاري، لحيم‌كاري و سراميك‌سازي استفاده زيادي مي‌شود (Opresko، 1995). هم‌اكنون پر مصرف‌ترين تركيب آن كربنات ليتيوم مي‌باشد كه در درمان اختلالات دوقطبي، مانيا، سايكوز و افسردگي ماژور به كار مي رود (Jackson و Allison، 1989). اين دارو تقريبا به طور كامل از طريق سيستم گوارشي جذب شده و به راحتي مي‌تواند از سد خوني جفتي عبور كند به طوري كه غلظت سرمي آن در مادر و جنين يكسان مي‌گردد . همچنين مي‌تواند در شير مادر نيز ترشح شده و ميزان آن در شير نصف غلظت سرمي مادر شود(Pienelli و همكاران، 2002). در طبقه‌بندي سازمان غذا و داروي ايالات متحده اين دارو جزو گروه(D) قرار دارد بدين معني كه شواهدي مبني بر وجود خطر براي جنين انسان وجود دارد اما منافع دارو استفاده آن را در زمان بارداري اجتناب ناپذير مي-نمايد(خدام). اين دارو تقريباً به طور كامل از طريق سيستم گوارشي جذب شده و به راحتي توانايي عبور از سد خوني جفتي را داشته، به طوري كه غلظت سرمي آن در مادر و جنين يكسان مي‌گردد. همچنين ليتيوم در شير مادر نيز ترشح شده و ميزان آن در شير نصف غلظت سرمي مادر گزارش شده است(Oszukowska و همكاران،2010). مطالعاتی وجود دارد که اثر سمی ليتيوم را بر بافت بيضه و اسپرماتوژنز نشان می‌دهد (Nokhbatolfoghahai و Parivar، 2008). Winchester و همكاران (1990)، Uma و همكاران (1999)

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول: sajjad.hejazi@iaut.ac.ir

چنین بیان کرده‌اند که لیتیوم بدلیل شباهت ترکیب شیمیایي که به کلسیم، منیزیوم، سدیم و پتاسیم دارد. با این عناصر در داخل سلول رقابت نموده و از طرفي باعث مهار تشکیل اینوزیتول و همچنین تغییر در متابولیسم کاتکولامین‌ها را نیز موجب مي‌گردد که شاید بتوان تغییرات رشدي حاصل از لیتیوم را به این مکانیسم ها مربوط دانست. لیتیوم علاوه بر تأثیر کاهنده‌ای که بر فعالیت محور هیپوتاالموس-هیپوفیز-گناد داشته و تولید هورمون‌های محرک فرایند اسپرماتوژنز را کاهش می‌دهد در مکانیسم دیگری مستقیماً بر بیضه اثر می‌کند و عوارض عمیقی که به جای می‌گذارد ناشی از این تأثیر می‌باشد. این یون به دلیل قابلیت عبور از سد خونی-بیضه‌ای مستقیماً بر سلول‌های جنسی در حال تکوین اثر داشته و با متوقف‌کردن چرخه رشد و تمایز سلولی بلوغ و آزاد شدن سلول‌های اسپرماتوزوآ از اپیتلیوم سمینی فر را مختل می‌کند و از این طریق موجب کاهش تعداد کل اسپرم تولیدی روزانه می‌شود، در نتیجه مردان مصرف‌کننده لیتیوم در بلند مدت با عوارضی همچون کاهش فعالیت استروئیدسازی و کاهش بازده فرایند اسپرماتوژنز مواجه خواهند شد(Bagetta و همکاران، 1993). لذا مطالعه حاضر به منظور بررسي تأثیر سمی لیتیوم بر میزان تغییرات سطح سرم هورمون تستسترون وتغییرات هیستومورفومتری بافت بیضه بویژه بر روند اسپرماتوژنز آن در بیضه نوزادان موش صحرائی از طریق شیر مادر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربي بر روي 20 سر موش صحرائی ماده آبستن نژاد ویستار با محدوده وزني 200تا 250 گرم و سن 12 هفته از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند خریداری شد. موش‌ها در بخش نگهداري حیوانات آزمایشگاهي دانشگاه آزاد اسلامي واحد تبریز که از نظر روشنایي، آب آشامیدني، رطوبت، غذا و کفپوش قفس‌ها مطابق روش‌هاي استاندارد بود نگهداري شدند. موش‌های ماده آبستن به طور تصادفی به 2 گروه 10 تایی تقسیم شدند.

بعد از بدنیا آمدن نوزادان در گروه تیمار با کربنات لیتیوم، از روز اول تا پایان دوره شیردهی (21 روز) به طور متوالی یکروز در میان داروی کربنات لیتیوم دوز میانی 800 میلی‌گرم بر کیلوگرم (Thakur و همکاران، 2003) به مادران شیرده از طریق داخل صفاقی تزریق شد و به گروه نرمال به همان حجم داخل صفاقی آب مقطر تزریق شد. بعد از اتمام زمان دوره شیردهی ابتدا جهت خونگیري، آن‌ها را با کلروفرم بیهوش کرده و از قلب آن‌ها جهت سنجش سطح سرمی هورمون تستسترون خونگیری شد. پس از آن، نمونه-ها سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جداسازي شد. سرم نمونه‌هاي خون توسط سانتریفیوژ با سرعت 2500 دور در دقیقه و به مدت 15 دقیقه در دماي 30 درجه سانتی‌گراد جدا شدند. سرم‌ها تا زماني که قرار بود همه آن‌ها به آزمایشگاه فرستاده شوند در دماي 23- درجه سانتیگراد منجمد شدند. آزمایش هورموني در تمامي نمونه‌هاي خوني توسط کیت‌هاي Free Testosteron بوسیله روش الایزا انجام شد. در نهایت موش‌ها به روش قطع نخایی گردن (Cervical Dislocation) کشته شدند. بیضه‌ها جداسازی شده و توسط ترازوی دیجیتال مدل wtb (ساخت شرکت radwag لهستان)، با دقت 0/01 گرم وزن آن‌ها محاسبه شد. نمونه‌ها در محلول فرمالین 10 درصد بافر قرار گرفتند و بعد از طی مراحل معمول تهیه مقاطع بافتی، با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شده و زیر میکروسکپ نوری نیکون(مدل Eclipse E200، ساخت کشور ژاپن) مورد بررسی قرار گرفت و توسط عدسی مدرج خطی و با لنز 40، پارامترهای کمی مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده ها به صورت Mean±SE بیان شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آنالیز آماری T-TEST توسط نرم‌افزار SPSS13 جهت مقایسه وجود اختلاف بین دو گروه نرمال و تیمار شده با کربنات لیتیوم استفاده شد. مقدار $p<0/05$ برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد. ضخامت لوله‌های منی‌ساز با سطح مقطع یکسان (از نظر شکل) زیر میکروسکوپ توسط عدسی مدرج مورد اندازه-گیری قرار گرفته شد. براي محاسبه ضریب شاخص تعداد (Repopulation Index) نسبت سلول‌هاي اسپرماتوگوني فعال به سلول‌هاي اسپرماتوگوني غیرفعال در لوله‌هاي منی‌ساز محاسبه گردید. براي این کار نیز بیش از دویست مقطع لوله‌هاي منی‌ساز شمارش گردید (Meistrich و همکاران، 2003).

نتایج

نتایج بیوشیمیایی

اثر بر سطح سرمی هورمون تستسترون : سطح سرمی هورمون تستسترون خون در گروه موش‌هاي نوزاد نرمال 1/0±052/594 نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه موش‌هاي نوزاد تیمار با کربنات لیتیوم 0/625±0/97 نانوگرم بر میلی-لیتر محاسبه شد. در اعداد بدست آمده اختلاف معني‌داري دیده شد ($p< 0/05$)(جدول1).

نتایج مورفومتری:

اثر بر ضخامت قطر لوله منی‌ساز بافت بیضه: ضخامت قطر لوله منی‌ساز بافت بیضه در گروه موش‌هاي نوزاد نرمال 3/152 ±145/92 و در گروه موش‌هاي نوزاد تیمار با کربنات لیتیوم 3/438±120/51 میکرومتر محاسبه شد. در اعداد بدست آمده اختلاف معني‌داري دیده شد ($p<0/05$)(جدول1).

اثر بر طول بیضه‌های موش‌های نوزاد: طول بیضه چپ در گروه موش‌هاي نوزاد نرمال0/10±4/33 میلی‌متر و در گروه موش‌هاي نوزاد تیمار با کربنات لیتیوم 3/0±77/08 میلی‌متر محاسبه شد. در اعداد بدست آمده اختلاف معني‌داري دیده شد ($p<0/05$)(جدول1).

اثر بر وزن بیضه‌های موش‌های نوزاد: وزن بیضه چپ در گروه موش‌هاي نوزاد نرمال 0/001±0/26 گرم و در گروه موش‌هاي نوزاد تیمار با کربنات لیتیوم gr 001/±0 0/18گرم محاسبه شد. در اعداد بدست آمده اختلاف معني‌داري دیده شد ($p<0/05$)(جدول1).

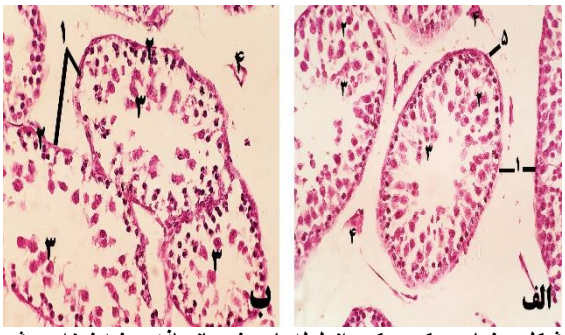
اثر بر ضریب شاخص تعداد (Repopulation Index):
ضریب شاخص تعداد در گروه موش‌هاي نوزاد نرمال 1/92 0±/629 و درگروه موش‌هاي نوزاد تیمار با کربنات لیتیوم 1/0±76/408 محاسبه شد. در اعداد بدست آمده اختلاف معني‌داري دیده نشد (p>0/05)(جدول1).

جدول1: مقایسه میانگین پارامترهای کمی در گروه های موش های نوزاد نرمال و تیمار شده با کربنات لیتیوم .

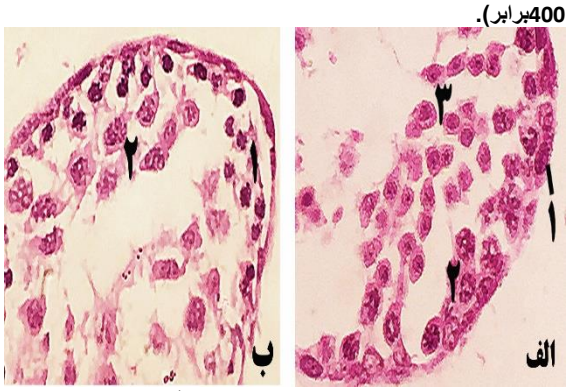
گروه‌ها متغیرها	نوزادان نرمال تعداد=15	نوزادان تیمار شده با کربنات لیتیوم تعداد=15
سطح سرمی هورمون تستسترون (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	1/0±052/594[b]	0/97 0±/625[a]
ضخامت قطر لوله منی‌ساز (میکرومتر)	145/3±92/152[b]	120/3±51/438[a]
طول بیضه چپ (میلی‌متر)	4/33 0±/10[b]	3/0±77/08 [a]
وزن بیضه چپ (گرم)	0/26 0±/001[b]	0/18 0±/001[a]
ضریب شاخص تعداد	1/0±92/629[a]	1/0±76/408[a]

ab حروف متفاوت در هر ستون نشانگر اختلاف معنی‌دار می‌باشد (p< 0/05).

نتایج تغییرات بافتی: بعد از آماده‌سازی نمونه‌های بافتی بیضه، آن‌ها را در زیر میکروسکوپ نوری (نیکون مدل) مورد بررسی قرار داده شد. در نمونه‌های گروه نرمال، لوله‌های منی‌ساز بافت بیضه دارای سلول‌های جنسی اسپرماتوگنی در بخش قاعده‌ای از دو نوع فعال و غیرفعال قابل مشاهد بود. سلول‌های اسپرماتوگنی فعال با هسته‌ای کروی و هیپرکروماتیک از اسپرماتوگنی‌های غیرفعال با هسته کشیده‌تر و یوکروماتیک قابل تفکیک بودند. سلول‌هاي اسپرماتوسیت اولیه که بزرگترین سلول‌هاي ردة اسپرماتوژنز مي‌باشند با هستة بزرگ و سیتوپلاسم وسیع با طرح کروماتین داخل هسته‌اي با اشکال مختلف مشاهده شد. این سلول‌ها در رده دوم از سلول‌های جنسی در اپیتلیوم زایگر قرار دارند. سلول‌هاي اسپرماتید با هسته‌هاي گرد و کوچك در حفره میاني لوله‌هاي منی‌ساز قرار دارند. سلول‌های غیرجنسی سرتولی، لابلای سلول‌های جنسی اسپرماتوگنی با هسته‌های روشن سه گوش با هستک مشخص مشاهده بودند. همچنین سلول‌های لایدیگ نیز در فضای بینابینی بطور توده‌های چندتایی با هسته‌ای یوکروماتین کروی و سیتوپلاسمی اسیدوفیلی قابل مشاهده بودند. مهمترین رویدادی که در نمونه‌های بافت بیضه گروه نرمال ثبت گردید وقوع تقسیمات میوز 1 و میوز 2 اسپرماتوژنز بود. بطوری‌که رده سلول‌های جنسی از اسپرماتوگنی تا خود اسپرماتید در این مقطع از سن موش‌های نوزاد انجام شده بود. در بررسی نمونه‌های بافت بیضه از گروه تیمار، سلول‌های اسپرماتوگنی فعال و غیرفعال در قاعده لوله منی‌ساز دیده شدند. و سلوله‌ای غیرجنسی سرتولی در بین این سلول‌ها با ویژگی مورفولوژی این سلول‌ها قابل شناسایی بودند. در رده دوم سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه وجود داشت با این تفاوت نسبت به گروه نرمال که تمامی جمعیت سلول‌های جنسی در لایه زایگر لوله منی‌ساز(با صرف‌نظر از اسپرماتوگنی‌ها) به خود اختصاص داده بودند. در نمونه‌های مورد مطالعه، سلول‌های اسپرماتید در لوله‌های منی‌ساز گروه تیمار دیده نشدند. از لحاظ مورفولوژی لوله‌های منی‌ساز در گروه تیمار شکل هندسی نامنظمی نسبت به گروه نرمال مشاهده شد. پراکندگی توده سلول‌های لایدیگ در گروه تیمار نسبت به گروه نرمال در سطح کمی مشاهده شد.



شکل1: نمای میکروسکپی از لوله‌های منی‌ساز بافت بیضه نوزاد موش سوری. الف-گروه نرمال: شکل هندسی منظم دیواره لوله‌های منی‌ساز(1)، تقسیم سلول‌های رده اسپرماتوسیتی(2)، حضور سلول‌های اسپرماتیدی در مرکز لومن(3)، توده سلول‌های لایدیگ واقع در فضای بینابینی(4) و سلول‌های میواپی تلیال در دیواره لوله‌های منی‌ساز. ب-گروه تیمارشده با کربنات لیتیوم: بهم ریختگی شکل هندسی دیواره لوله‌های منی‌ساز(1)، پراکندگی سلول‌های اسپرماتوگنی(2)، پراکندگی سلول‌های رده اسپرماتوسیتی و عدم وجود سلول‌های اسپرماتیدی(3) و کاهش توده سلول‌های لایدیگ(4)، (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمائی× 400برابر).



شکل 2: نمای میکروسکپی از لوله منی‌ساز بافت بیضه نوزاد موش سوری. الف-گروه نرمال: سلول‌های اسپرماتوگنی(1)، تقسیم سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه(2)، تجمع سلول‌های اسپرماتیدی در مرکز لومن و تکمیل اسپرماتوژنز(3). ب-گروه تیمارشده با کربنات لیتیوم: سلول‌های اسپرماتوگنی(1)، تقسیم سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه و عدم وجود سلول‌های اسپرماتیدی(2) (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمائی × 1000برابر).

بحث

اسپرماتوژنز يك فرايند پويا است كه در آن اسپرماتوگوني ديپلوييد تحت 10 تقسيم ميتوز و 2 تقسيم ميوز

تبدیل به اسپرماتوزواي هاپلوييد مي‌شود(Russel و همکاران، 1990). اين فرايند از بلوغ شروع شده و تا پايان عمر ادامه دارد که در موش 35 روز و در انسان 64 روز است (Brinster، 2002). اسپرماتوگوني‌ها روي غشاي پايه لوله-هاي مني‌ساز قرار دارند، بنابراين در همان محل تقسيم و تمايز مي‌يابند (Tegelenbosch و Rooij، 1993). از نتايج بعمل آمده در مطالعه حاضر در بخش هیستومورفومتری اثر بر ضخامت قطر لوله منی‌ساز بافت بیضه، اثر بر طول بیضه‌های موش‌های نوزاد و اثر بر وزن بیضه‌های موش‌های نوزاد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های نرمال و تیمار بدست آمد که نشان‌دهنده تراوش دارو از شیر مادر و انتقال آن به نوزادان در حال رشد و اثرپذیری دارو بر این پارامتر ها می‌باشد. اما اثر تراوش دارو در شیر مادر بر ضریب شاخص تعداد Repopulation Index نوزادان اختلاف معنی داری نداشت که می تواند مرتبط با دوز یا مدت زمان تجویز دارو دانست.در یک مطالعه ای بر روی موش های صحرایی، تأثیر استعمال طولانی مدت کربنات لیتیوم در کاهش باروری جنس نر را ثابت نموده است (Miraglioو همکاران،2011). در تحقیقی که توسط سید حسینی و همکاران (1392) صورت گرفت، کربنات لیتیوم در وزن، طول بیضه در پایان 40 روز درمان اثر کاهش معنی‌داری را نشان داد ولی عرض بیضه کاهش معنی‌داری نشان نداد. در مطالعه Thakur و همکاران (2003) با دوزهای بالا و پایین کربنات لیتیوم بر روی اندام تناسلی نر موش‌های صحرائی چنین بیان نمودند که کربنات لیتیوم با دوز بالا(800-1100 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و در معرض طولانی مدت قرار دادن(90 روز) آن اثر معنی‌داری بر کاهش حجم بیضه، اپی‌دیدیم و وزن اندام‌های جنسی دارد. نتایج تحقیق-های فوق با نتیجه مطالعه حاضر که با کاهش وزن و طول بیضه همراه شد مطابقت دارد. رفیق‌دوست و همکاران (1388) در تحقیق اثر کربنات لیتیوم با دوز میانی گزارش شده کرده‌اند که ليتيوم به راحتي مي‌تواند ازسدخوني-جفتي عبورکرده و بـه جنـين برسد. در مطالعه حاضر نیز تراوش دارو به شیر و انتقال به نوزاد گزارش شد. Winchester و همکاران (1990)، Uma و همکاران (1999) چنین بیان کرده‌اند که لیتیوم بدلیل شباهت ترکیب شیميايي که به کلسیم، منیزیوم، سدیم و پتاسیم دارد. با این عناصر در داخل سلول رقابت نموده و از طرفي باعث مهار تشکيل اينوزيتول و همچنين تغيير در متابوليسم کاتکولامين‌ها را نيز موجب مي-گردد که شايد بتوان تغييرات رشدي حاصل از ليتيوم را به اين مکانيسم‌ها مربوط دانست. Marathe و همکاران (1986) و Smithberg و Dixit (1982) چنین بیان نموده‌اند که ناهنجاري‌هاي ماکروسکوپيك متعددي در جنين رت و موش-هايی که مادرانشان در معرض کربنات ليتيوم (با دوز بالا) قرار گرفته‌اند رخ داده است، از جمله مي‌توان به ايجاد شکاف کام، سينداکتيلي، نقايص مفصل مچ پا، موجي‌شدن دنده‌ها، مغز خميري، کوتاهي و تغيير شکل استخوان‌هاي اندام‌ها اشاره نمود. از طرفی در مطالعه رفیق دوست و همکاران(1388) هيچ‌گونه ناهنجاري ماکروسکوپي در جنين‌هاي گروه آزمايش و شاهد مشاهده نشد. در مطالعه حاضر تراوش دارو به شیر با دوز 800 میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث ایجاد ناهنجای‌های ماکروسکوپیک نگردید.

مهمترین نتیجه‌ای که از مشاهدات میکروسکوپی در مطالعه حاضر بدست این بود که درگروه نرمال وقوع تقسیمات میوز 1 و میوز 2 اسپرماتوژنز رخ داده بود. بطوری‌که رده سلول‌های جنسی از اسپرماتوگنی تا خود اسپرماتید دیده شد. در حالی‌که در گروه تیمار روند اسپرماتوژنز کامل نشده بود. از آنجایی‌که این روند واسطه به سطح هورمون تستسترون می‌باشد تراوش دارو از شیر و انتقال آن به نوزادان از طریق اختلال در سطح هورمونی تستسترون توانسته این روند را مختل نماید. مطالعات انجام شده گویای آن می باشد. Allagui و همکاران (2005) در مورد عوارض جانبی غلظت سرمی پایین لیتیوم بر عملکرد جنسی، تیروئید و کلیه در رت‌های نر و ماده انجام شد نشان داده شد که با درمان لیتیوم سطح تستسترون کاهش یافت و اسپرماتوژنز متوقف شد که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه سیدحسینی و همکاران(1392) چنین گزارش شد که کربنات لیتیوم از طریق کاهش سطح LH و FSH سبب اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود. در مطالعه Allagui و همکاران (2006)، چنین بیان شده است که تغییرات رشد رت‌ها و سطح خونی هورمون‌های جنسی و تیرویید در رت-های تحت درمان مزمن با لیتیوم، داده‌ها نشان‌دهنده این امر بود که سطح سرمی تستسترون و استرادیول بعد از روزهای 7 و14 و21و 28 در رت‌های نر تحت درمان تستسترون کاهش یافت و اسپرماتوژنز متوقف شد. لیتیوم علاوه بر تأثیر کاهنده‌ای که بر فعالیت محور هیپوتاالموس-هیپوفیز-گناد داشته و تولید هورمون‌های محرک فرایند اسپرماتوژنز را کاهش می‌دهد. در مکانیسم دیگری مستقیماً بر بیضه اثر می-کند و عوارض عمیقی که به جای می‌گذارد ناشی از این تأثیر می‌باشد. این یون به دلیل قابلیت عبور از سد خونی-بیضه‌ای مستقیماً بر سلول‌های جنسی در حال تکوین اثر داشته و با متوقف‌کردن چرخه رشد و تمایز سلولی بلوغ و آزادشدن سلول‌های اسپرماتوزوآ از اپیتلیوم سمینی‌فر را مختل می‌کند و از این طریق موجب کاهش تعداد کل اسپرم تولیدی روزانه می‌شود، در نتیجه مردان مصرف کننده لیتیوم در بلند مدت با عوارضی همچون کاهش فعالیت استروئیدسازی و کاهش بازده فرایند اسپرماتوژنز مواجه خواهند شد(Bagetta و همکاران، 1993). در مطالعه حاضر نیز نتایج بدست آمده حاکی از توقف و به تعویق انداختن فرایند اسپرماتوژنز بدنبال تراوش کربنات لیتیوم در شیر مادر بود که مطابق با یافته تحقیق فوق می‌باشد.

تحقیقات نشان داده است که فرآیند اسپرماتوژنز با وزن تستیس‌ها ارتباط مستقیمی دارد. در مطالعه حاضر وزن تستیس‌ها به طور معنی‌داری کاهش یافته است که آثار آن بر روی اسپرماتوژنز قابل مشاهده بود و نتایج این پژوهش این گونه نشان می‌دهد که اختلال در اسپرماتوژنز است. از طرفی لیتیوم موجب کاهش هورمون‌های تستوسترون شده است که شروع و دوام اسپرماتوژنز وابسته به این هورمون‌هاست این احتمال وجود دارد اثر سوء لیتیوم بر روی

اسپرماتوژنز به صورت غیرمستقیم وابسته به این هورمون‌ها به ویژه تستوسترون باشد که در این تجربه کاهش معنی‌داری در گروه تجربی نشان داده است.

منابع

1. **سیدحسینی، ح.؛ سهرابی، م.؛ موسوی، م.؛ قنبری گرگانی، م.؛ سرشار، س.؛ مظوم زاده، س. و حسینی، ز.، 1392.** اثر لیتیوم بر سطح تستوسترون، گنادوتروپین‌های هیپوفیزی و ساختمان بافتی تستیس در موش صحرایی نر بالغ. مجله دانشکده پزشکی اصفهان. شماره 227، صفحات 191-199.
2. **رفیق‌دوست، ه.؛ حیدري، ز.؛ محمودزاده ثاقب، ح. و سربیشگی، م.، 1388.** اثرات فیتوتوکسیك کربنات لیتیوم بر پارامترهاي رشد دوره جنیني در موش صحرائي آزمایشگاهي. طبیب شرق، سال پنجم، شماره 2، صفحات 115-121.
3. **Allagui, M.S.; Hfaiedh, N.; Vincent, C.; Guermazi, F.; Murat, J.C. and Croute, F., 2006.** Changes in growth rate and thyroid- and sex-hormones blood levels in rats under sub-chronic lithium treatment. Hum Exp Toxicol. Vol. 25, No. 5, pp: 243-50.
4. **Allagui, M.S.; Hfaiedh, N.; Croute, F.; Guermazi, F.; Vincent, C. and Soleilhavoup, J.P., 2005.** Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats. C R Biol. Vol. 328, No. 10-11, pp: 900-11.
5. **Bagetta, G.; Corasaniti, M.T.; Melino, G.; Paoletti, A.M.; Finazziagro, A. and Nistico, G., 1993.** Lithium and Tacrne increase the expression of Nitric Oxide synthase Mrna in the Hippocampus of Rat. Biochemical and Biophysical research communications. Vol. 197, No. 3, pp:1132-1139.
6. **Banerji, T.K.; Maitra, S.K.; Basu, A. and Hawkins, H.K., 1999.** Lithium-induced alterations in the testis of the male roseringed parakeet (*Psittacula krameri*): evidence for significant structural changes and disruption in the spermatogenetic activity. Endocr Res. Vol. 25, No.1, pp: 35-49.
7. **Brinster, R.L., 2002.** Germline stem cell transplantation and transgenesis. Science. Vol. 296, No. 5576, pp: 2174-2176.
8. **Grinspon, R.P. and Rey, R.A., 2010.** Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. Horm Res Paediatr. Vol.73, No. 2, pp: 81-92.
9. **Jackson, E. and Allison, J.R., 1989.** Lithium. In: Noji E, Gabor DK.Text book of manual of toxicology emergencies.1st edition. Yearbook medical publishers. Chicago, USA. pp: 312-316.
10. **Marathe, M.R. and Thomas, G.P., 1986.** Embryotoxicity and teratogenicity of lithium carbonate in wistar rat. Toxicolo Lett. Vol. 34, No. 1, pp:115-20.
11. **Meistrich, M.; Wilson, G. and Porter, K., 2003.** Restoration of spermatogenesis in DBCP – treated rats by hormone suppression, Toxicol. SCi. Vol. 76, No. 2, pp: 418-426.
12. **Miraglia, E.; De Angelis, F.; Gazzano, E.; Hassanpour, H., Bertagna, A.; Aldieri, E.; Revelli, A. and Ghigo, D., 2011.** Nitric oxide stimulates human sperm motility via activation of the cyclic GMP/protein kinase G signaling pathway Reproduction. Vol. 141, No.1, pp: 47-54.
13. **Morgan, J.; Golub, M.; Kaufman, F. and Hong, L.L., 2002.** Evidence on the developmental and reproductive toxicity of bromacil lithium salt. available from: www.oehha.ca.gov/prop65/hazard-_ident/pdf-_zip/bromacil HID.
14. **Pienelli, J.M.; Symington, A.J.; Cunningham, K.A. and Pase, B.A., 2002.** Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. Am J Obstet Gynecol. No.187, pp: 245-249.
15. **Winchester J.F.; Lithium. In: Haddad L.M. and Winchester J.F., 1990.** Clinical management of poisoning and drug over dose .2nd edition. Sanders. Philadelphia, USA. pp: 656-665.
16. **Nokhbatolfoghahai, M. and Parivar, K., 2008.** Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse Anat Rec. 291(9): 1088-96.
17. **Nokhbatolfoghahai, M. and Parivar, K., 2008.** Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse Anat Rec. Vol. 291, No. 9, pp: 1088-1096.
18. **Opresko, D.M., 1995.** Toxicity summery for lithium. Available from: http://rislc.lsd.ornl.gov/lith.shtml.
19. **Oszukowska, L.; Knapska–kucharska, M.; Makarewicz, J. and Lewinski, A., 2010.** The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment (131I) in hyperthyroid patients. Endokrynol Pol. Vol. 61, No. 1, pp: 56-61.
20. **Russell, L.D.; Ettlin, R.A.; Sinha-Hikim, A.P. and Clegg, E.D., 1990.** Mammalian spermatogenesis. In: histological and histopathological evaluation of the testis. Edited by Russell LD, Ettlin RA, Sinha-Hikim AP, Clegg ED. Clearwater, FL, Cache River Press. pp: 1-40.
21. **Smithberg, M. and Dixit, P.K., 1982.** Teratogenic effects of lithium in mice. Teratology. Vol. 26, No. 3, pp: 239-46.
22. **Tegelenbosch, R.A. and Rooij, D.G., 1993.** A quantitative study of spermatogonial multiplication and stem cell renewal in the C3H/101 F1 hybrid mouse. Mutat Res. Vol. 290, No. 2, pp: 193-200.
23. **Thakur, S.C.; Thakur, S.S.; Chaube, S.K. and Singh, S.P., 2003.** Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. Reprod Toxicol. Vol.17, No. 6, pp: 683-690.
24. **Uma, R.; Chattopadhyay, S. and Mukherjee, B.P., 1999.** The effects of lithium on reproductive physiology and maternal behavior in rats. Indian Journal of Pharmacology. No. 31, pp: 306-310.
25. **Winchester, J.F., 1999.** Lithium. In: Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug over dose .2nd edition. Sanders. Philadelphia, USA. pp: 656-665.