

اثرات داپوکستین بر اسپرم‌زایی و هورمون‌های جنسی: یک مطالعه حیوانی

دکتر علیرضا اخوان رضایت^۱، دکتر محمد اصل زارع^۱، دکتر سمانه برومند نوقابی^۲، دکتر مونا کبیری^۳، دکتر علیرضا نوق جوزم^۵، دکتر امین مشتاقی^{۵*}

۱. دانشیار گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه نانو تکنولوژی، مرکز تحقیقات فناوری نانو، پژوهشکده فناوری دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استادیار گروه نانو تکنولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. رزیدنت گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۰۷

خلاصه

مقدمه: انزال زودرس، یکی از مشکلاتی است که مردان با آن مواجه هستند. این اختلال می‌تواند کیفیت زندگی و در بسیاری از موارد، باروری زوجین را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مکانیسم داپوکستین بر اسپرم‌زایی تأثیر می‌گذارد. تاکنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر داپوکستین بر هورمون‌های جنسی و اسپرماتوژن انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات داپوکستین بر اسپرم‌زایی و هورمون‌های جنسی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه از ۳۲ موش صحرایی نر آلبینو با وزن بین ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت گاواژ با سرم سالین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه‌های ۲-۴ تحت مداخله با داپوکستین به ترتیب با دوزهای ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم از طریق گاواژ بودند. تغییرات پاتولوژیک بیضه، سطح هورمون‌های لوتئینی، محرک فولیکول و تستوسترون در این مطالعه بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های آنوا، فیشر و پست‌هاک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در ارتباط با هورمون‌های جنسی مورد بررسی نظیر تستوسترون ($P < 0/001$)، هورمون‌های لوتئینی ($P = 0/007$) و محرک فولیکول ($P < 0/001$) ارتباط معناداری بین گروه‌ها مشاهده شد. بر اساس نتایج، هیچ شواهدی از هیپرپلازی، نکروز، ادم یا توقف بلوغ در هیچ یک از سلول‌های بیضه از گروه‌های موش صحرایی مشاهده نشد. با این حال، اسپرماتوژن در تمام موش‌ها از هر یک از چهار گروه مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی استفاده از داپوکستین باعث تغییر سطح هورمون‌های جنسی می‌گردد؛ با این حال تأثیری در pathology سلول‌های بیضه نداشت.

کلمات کلیدی: اسپرماتوژن، داپوکستین، مطالعه حیوانی، هورمون‌های جنسی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر امین مشتاقی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۳۲۲۵۶؛ پست الکترونیک:

Moshtaghiam981@mums.ac.ir

مقدمه

زودانزالی یکی از مشکلاتی می‌باشد که مردان با آن روبه‌رو هستند. این اختلال می‌تواند بر روی کیفیت زندگی و در بسیاری از موارد بر روی باروری زوجین تأثیر بگذارد. علاوه بر این می‌تواند باعث بروز مشکلاتی در زمینه اقتصادی، اجتماعی و بهداشتی برای بیماران باشد. تاکنون درمان‌های مختلفی برای درمان آن در نظر گرفته شده است (۱-۳). مهارکننده‌های بازجذب سروتونین، یکی از داروهایی می‌باشد که برای درمان زودانزالی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴، ۵).

داپوکستین، به‌عنوان خانواده‌ای از مهارکننده‌های بازجذب سروتونین اخیراً برای درمان زودانزالی مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان داده که مکانیسم داپوکستین بر روی اسپرماتوزن تأثیر می‌گذارد (۴، ۶)؛ بدین‌منظور این دارو باعث کاهش تولید تستوسترون و افزایش تولید پرولاکتین می‌گردد. همچنین مشخص شده که می‌تواند بر روی هورمون‌های جنسی نیز تأثیرگذار باشد (۷، ۸). داپوکستین دارای فارماکوکینتیک متناسب با دوز مصرفی می‌باشد. این دارو در مقایسه با سایر داروهای مهارکننده‌های بازجذب سروتونین دارای یک سری مزایا و معایب می‌باشد که منجر به گسترش استفاده از آن شده است. جذب و دفع این دارو در مقایسه با سایر داروها سریع‌تر می‌باشد (۹). همچنین این دارو، در بافت‌ها و سلول‌های بدن تجمع پیدا نمی‌کند. بعد از ۱ ساعت از مصرف دارو، غلظت آن در پلاسما به بالاترین سطح می‌رسد. از طرفی نیمه‌عمر این دارو در مقایسه با سایر داروهای مهارکننده‌های بازجذب سروتونین کم‌تر می‌باشد. همچنین افزایش دوز مصرفی این دارو تأثیری در نیمه‌عمر آن در بدن ندارد. مهم‌ترین نکته‌ای که در ارتباط با داپوکستین وجود دارد، فارماکوکینتیک متناسب با دوز است که تحت تأثیر دوزهای متعدد قرار نمی‌گیرد و بین گروه‌های قومی متفاوت نیست (۱۲-۹). داپوکستین داروی جدیدی می‌باشد که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته است. اکثر مطالعات به بررسی تأثیر آن در درمان زودانزالی پرداخته‌اند، با این حال تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تأثیر داپوکستین بر روی

هورمون‌های جنسی و اسپرماتوزن انجام نشده است، از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات داپوکستین بر اسپرم‌زایی و هورمون‌های جنسی انجام شد.

روش کار

روش طراحی حیوانات

در این مطالعه از ۳۲ رت آلبینو نر با وزن بین ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. رت‌ها از مرکز حیوان‌خانه مربوط به دانشگاه علوم پزشکی مشهد به‌دست آمد. همچنین این مطالعه با کد IR.MUMS.REC.1400.360 به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسیده بود. رت‌ها به‌صورت تصادفی در یکی از چهار گروه (هر گروه ۸ حیوان) قرار گرفتند. ارزیاب پیامد و تحلیلگر آماری نسبت به نحوه گروه‌بندی رت‌ها کاملاً ناآگاه بودند. نحوه تجویز هر یک از چهار گروه به شرح زیر بود. گروه اول که به‌عنوان گروه کنترل بود، تحت گاوآژ با سالی‌ن با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه ۲-۴ به‌ترتیب تحت مداخله با داپوکستین با دوزهای ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم از طریق گاوآژ بودند. مدت زمان انجام مداخله برای هر چهار گروه ۷۰ روز بود. رت‌ها در طول مداخله در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی مشهد تحت شرایط استاندارد نگهداری می‌شدند. علاوه بر این، تغذیه رت‌ها بر اساس رژیم غذایی استاندارد و معمول بود و تفاوتی با یکدیگر نداشتند. پس از پایان مداخله، رت‌ها با استفاده از کتامین (۸۷ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) جهت نمونه‌برداری وارد فاز بیهوشی عمیق شدند (۱۳). خون‌گیری از قلب جهت تهیه سرم برای آزمایش‌های بیوشیمیایی صورت گرفت. همچنین در شرایط استریل، بیضه‌ها جهت بررسی هیستوپاتولوژیک از بدن خارج شده و پس از توزین در ظرف حاوی فرمالین ۱۰٪ به آزمایشگاه ارسال گردید.

ارزیابی هورمون‌های جنسی

نمونه‌های جمع‌آوری شده حاصل از خون‌گیری قلب در لوله‌های میکروتیوب جمع‌آوری گردید. بعد از سانتریفیوژ با دور ۲۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت ۲ دقیقه سرم جمع‌آوری و برای ارزیابی هورمون‌های جنسی

استفاده گردید. در این مطالعه هورمون‌های لوتئینی، محرک فولیکول و تستوسترون مورد ارزیابی قرار گرفتند. هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکولی با استفاده از روش ایمونواسی و تستوسترون با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شدند.

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین & آئوزین

بعد از تهیه بافت بیضه، نمونه بیوپسی با استفاده از فرمالدهید ۱۰ فیکس شدند و بعد از آب‌گیری در پارافین جاسازی شدند. به واسطه میکروتوم، برش‌های عرضی ۴ میکرومتر از بلوک‌های پارافین تهیه شد. در نهایت نمونه‌ها با استفاده از زایلین دپارافینه شدند. نمونه‌ها با هماتوکسیلین & آئوزین رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. به‌منظور بررسی نرمالیتی داده‌های کمی از تست کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد و داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار

گزارش گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای مقایسه درون‌گروهی از آزمون تعقیبی Post Hoc (Tukey) استفاده شد. برای توصیف متغیرهای کیفی از فراوانی (درصد) و جهت مقایسه متغیرهای مذکور، از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی هورمون‌های جنسی

در جدول زیر، میانگین هورمون‌های جنسی در هر یک از گروه‌ها نشان داده شده است. در ارتباط با هورمون‌های جنسی مورد بررسی نظیر تستوسترون ($p < 0/001$)، هورمون‌های لوتئینی ($p = 0/007$) و محرک فولیکول ($p < 0/001$) ارتباط معناداری بین گروه‌ها وجود داشت.

جدول ۱- ارزیابی هورمون‌های جنسی بین گروه‌ها

متغیرها	گروه	انحراف معیار \pm میانگین	سطح معنی‌داری*
تستوسترون	اول (کنترل)	۲/۰۳ \pm ۰/۹۹	< ۰/۰۰۱
	دوم (مداخله ۱)	۳/۰۰ \pm ۰/۹۸	
	سوم (مداخله ۲)	۰/۶۰ \pm ۰/۳۷	
	چهارم (مداخله ۳)	۰/۶۸ \pm ۰/۳۱	
هورمون لوتئینی	اول (کنترل)	۰/۹۲ \pm ۱/۱۸	۰/۰۰۷
	دوم (مداخله ۱)	۲/۶۸ \pm ۱/۶۶	
	سوم (مداخله ۲)	۳/۰۱ \pm ۱/۶۵	
	چهارم (مداخله ۳)	۴/۰۷ \pm ۲/۰۲	
هورمون محرک فولیکول	اول (کنترل)	۱/۰۲ \pm ۰/۷۱	< ۰/۰۰۱
	دوم (مداخله ۱)	۲/۰۱ \pm ۰/۸۹	
	سوم (مداخله ۲)	۲/۴۱ \pm ۱/۲۰	
	چهارم (مداخله ۳)	۴/۶۰ \pm ۱/۳۱	

* تست آنوا

یکدیگر از نظر آماری ارتباط معناداری داشتند (جدول ۲).

ارزیابی درون‌گروهی هورمون‌های جنسی

در جدول زیر مقایسه هورمون‌های جنسی بین گروهی انجام شده است که بر اساس آن، برخی گروه‌ها با

جدول ۲- ارزیابی درون گروهی هورمون‌های جنسی

هورمون	گروه	گروه‌های مورد مقایسه	سطح معنی‌داری*
هورمون	گروه اول	گروه دوم	۰/۰۶۸
		گروه سوم	۰/۰۳
		گروه چهارم	۰/۰۶
تستوسترون	گروه دوم	گروه اول	۰/۰۶۸
		گروه سوم	<۰/۰۰۱
		گروه چهارم	<۰/۰۰۱
	گروه سوم	گروه اول	۰/۰۰۳
		گروه دوم	<۰/۰۰۱
		گروه چهارم	۰/۹۹۵
گروه چهارم	گروه اول	۰/۰۰۶	
	گروه دوم	<۰/۰۰۱	
	گروه سوم	۰/۹۹۵	
هورمون لوتئینی	گروه اول	گروه دوم	۰/۱۷۰
		گروه سوم	۰/۰۷۹
		گروه چهارم	۰/۰۰۴
	گروه دوم	گروه اول	۰/۱۷۰
		گروه سوم	۰/۹۷۹
		گروه چهارم	۰/۳۵۷
گروه سوم	گروه اول	۰/۰۷۹	
	گروه دوم	۰/۹۷۹	
	گروه چهارم	۰/۵۸۳	
گروه چهارم	گروه اول	۰/۰۰۴	
	گروه دوم	۰/۳۵۷	
	گروه سوم	۰/۵۸۳	
گروه اول	گروه دوم	۰/۲۶۶	
	گروه سوم	۰/۰۶۴	
	گروه چهارم	<۰/۰۰۱	
هورمون محرک فولیکول	گروه دوم	گروه اول	۰/۲۶۶
		گروه سوم	۰/۸۷۴
		گروه چهارم	<۰/۰۰۱
	گروه سوم	گروه اول	۰/۰۶۴
		گروه دوم	۰/۸۷۴
		گروه چهارم	۰/۰۰۲
گروه چهارم	گروه اول	<۰/۰۰۱	
	گروه دوم	<۰/۰۰۱	
	گروه سوم	۰/۰۰۲	

* تست پست هاک

ارزیابی congestion در گروه‌ها

متوسط بودند. در گروه سوم نیز ۶ مورد (۷۵٪) خفیف و ۲ مورد (۲۵٪) خفیف تا متوسط بودند. در گروه چهارم ۲ مورد (۲۵٪) خفیف، ۲ مورد (۲۵٪) خفیف تا متوسط و ۴ مورد (۵۰٪) متوسط بودند ($p < 0.001$) (جدول ۳).

بر اساس نتایج، در گروه اول، تمام رت‌ها از نظر congestion منفی بودند، در حالی که در گروه دو، ۵ مورد (۶۲/۵٪) خفیف و ۳ مورد (۳۷/۵٪) خفیف تا

جدول ۳- ارزیابی congestion در گروه‌ها

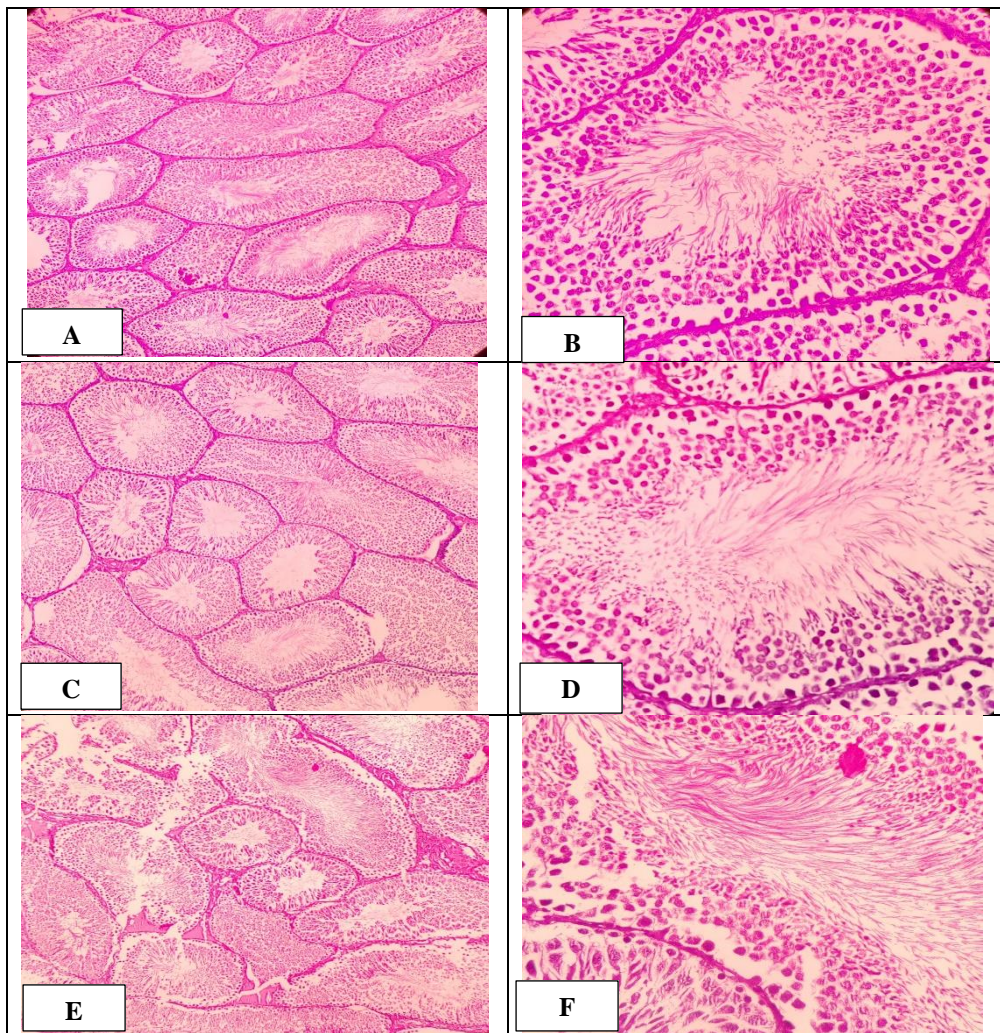
متغیرها	اول (کنترل)	دوم (مداخله ۱)	سوم (مداخله ۲)	چهارم (مداخله ۳)	سطح معنی‌داری*
منفی	۸ (۱۰۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	
خفیف	۰ (۰٪)	۵ (۶۲/۵٪)	۶ (۷۵٪)	۲ (۲۵٪)	<0.001
خفیف تا متوسط	۰ (۰٪)	۳ (۳۷/۵٪)	۲ (۲۵٪)	۲ (۲۵٪)	
متوسط	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۴ (۵۰٪)	

• تست فیشر

بررسی اثر داپوکستین بر سلول‌های بیضه

گروه‌های موش صحرایی مشاهده نشد، با این حال، اسپرماتوژنز در تمام موش‌های هر چهار گروه مشاهده شد (شکل ۱).

بر اساس نتایج، هیچ شواهدی از هیپرپلازی، نکروز، دم یا توقف بلوغ در هیچ یک از سلول‌های بیضه از





شکل ۱. A: $H\&E \times 400$ نماهای کم و زیاد بیضه موش‌های گروه شاهد و تیمار شده با داپوکستین، همگی اسپرما توژنز طبیعی را در لوله‌های منی‌ساز نشان می‌دهند. A: گروه اول $H\&E \times 100$; B: گروه اول $H\&E \times 400$; C: گروه دوم $H\&E \times 100$; D: گروه دوم $H\&E \times 400$; E: گروه سوم $H\&E \times 100$; F: گروه سوم $H\&E \times 400$; G: گروه چهارم $H\&E \times 100$; H: گروه چهارم $H\&E \times 400$.

بحث

هورمون‌ها به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای بروز زود انزالی در بیماران است. از طرفی نشان داده شد که کاهش هورمون لوتئینی بیشتر در مردها مشاهده می‌شود (۱۵). در مطالعات قبلی نشان داده شده که هورمون‌های جنسی از جمله تستوسترون، هورمون‌های لوتئینی محرک فولیکولی بر روی فرآیند اسپرماتوژنز تأثیرگذار هستند. با این‌حال نقش داپوکستین در کاهش یا افزایش هورمون‌ها مورد بحث می‌باشد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی، تأثیر داپوکستین بر روی تولید پرولاکتین می‌باشد. تولید پرولاکتین منجر به کاهش هورمون‌های لوتئینی محرک فولیکولی می‌گردد (۱۶). علاوه بر این مطالعات نشان داده‌اند که داپوکستین می‌تواند باعث اختلال در متابولیسم غدد درون‌ریز گردد. همچنین منجر به افزایش سروتونین و کاهش سطح گنادوتروپین جفتی می‌گردد. افزایش سروتونین می‌تواند منجر به اختلال در ارتباط بیضه با هیپوتالاموس و هیپوفیز و در نهایت باعث کاهش هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکول گردد (۱۴). تستوسترون به‌عنوان یک هورمون اصلی برای فرآیند اسپرماتوژنز است؛ به‌طوری‌که کاهش آن با کاهش تولید و بلوغ اسپرم همراه است، این در حالی است که هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکولی به‌واسطه مسیره‌های سلولی و فیزیولوژیکی در تولید تستوسترون نقش دارند؛ به‌عبارت دیگر هورمون‌های لوتئینی و

امروزه مهارکننده‌های بازجذب سروتونین زیادی برای درمان زود انزالی مورد استفاده قرار می‌گیرد، با این‌حال، داپوکستین اخیراً به‌عنوان داروی جدیدی برای درمان مورد استفاده قرار گرفته است. اطلاعات اندکی در ارتباط با تأثیر این دارو بر روی هورمون‌های جنسی و اسپرماتوژنز بیماران مبتلا به زود انزالی وجود دارد، از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات داپوکستین بر اسپرم‌زایی و هورمون‌های جنسی انجام شد. در مطالعه حاضر افزایش دوز داپوکستین در رت‌ها منجر به افزایش سطح هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکول شد، در حالی‌که دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم داپوکستین منجر به افزایش ترشح تستوسترون شده بود. در مطالعه المزودی و همکاران (۲۰۱۵) افزایش دوز داپوکستین منجر به کاهش سطح هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکولی در مدل‌های حیوانی شده بود؛ به‌عبارت دیگر سطح این هورمون‌ها در مدل‌های حیوانی در دوزهای ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوزهای کم‌تر، بیشتر کاهش یافته بود (۱۴). در مطالعه کانات و همکاران (۲۰۱۷) سطح هورمون‌های لوتئینی و محرک فولیکولی در بیماران زود انزال در مقایسه با افراد کنترل کمتر بود. بررسی‌های بیشتر مشخص کرد کاهش سطح این

محرك فوليكولى در حفظ اسپرماتوزنز دخیل هستند (۱۷).

بر اساس مطالعات قبلى نشان داده شده كه سطح تستوسترون در بیماران مبتلا به زود انزالى در مقایسه با افراد نرمال افزایش یافته است. از این رو شواهد دقیقى در ارتباط با سطح تستوسترون در بیماران وجود ندارد. شرایط بالینی متفاوت بیماران، تنوع نمونه‌های مورد بررسی (مدل‌های انسانی و حیوانی) و دوزهای متفاوت داپوکستین می‌تواند بر روی نتایج تأثیرگذار باشد (۱۸). در مطالعه حاضر استفاده از داپوکستین علی‌رغم اینکه باعث حفظ اسپرماتوزنز شده بود، باعث هیچ‌گونه آسیبی به سلول‌های بیضه نشده بود. بدین‌منظور هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر نکروز، ادم، توقف بلوغ و هیپرپلازی در سلول‌ها مشاهده نشد.

در مطالعه قبلى رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین & آئوزین نشان داد كه داپوکستین دارای اثرات توکسیسیتى بر روی لوله‌های منی‌ساز و اپی‌تلیوم‌های مرتبط با آن شده بود؛ به‌طوری‌كه باعث کاهش تعداد، ضخامت و قطر آنها شده بود (۴). می‌توان این‌گونه بیان كرد كه افزایش دوز دارو می‌تواند علی‌رغم اختلال در اسپرماتوزنز، باعث آسیب به سلول‌های بیضه گردد. در

مطالعه حاضر بالاترین دوز استفاده شده ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم بود كه علاوه بر حفظ فرآیند اسپرماتوزنز، فاقد اثرات توکسیسیتى بر روی سلول‌های بیضه بود.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی استفاده از داپوکستین باعث افزایش سطح افزایش سطح هورمون‌های لوتئینی و محرك فوليكولى در رت‌ها گردید. با این حال تأثیر متفاوتی بر روی سطح تستوسترون بر اساس دوز داشت. علاوه بر این هیچ‌گونه هیچ شواهدی از هیپرپلازی، نکروز، ادم یا توقف بلوغ در هیچ یک از سلول‌های بیضه از گروه‌های موش صحرایی مشاهده نشد. با این‌حال، اسپرماتوزنز در تمام موش‌ها از هر یک از چهار گروه مشاهده شد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه منتج از پایان نامه رزیدنت اورولوژی امین مشتاقی است. بدینوسیله از تمام همکاران محترم شاغل در بیمارستان امام رضا و همچنین دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- Gillman N, Gillman M. Premature ejaculation: aetiology and treatment strategies. *Medical sciences* 2019; 7(11):102.
- Coskuner ER, Ozkan B. Premature ejaculation and endocrine disorders: a literature review. *The world journal of men's health* 2022; 40(1):38.
- Sarbazi F, Akbari E, Karimi A, Nouri B, Ardebili SN. The clinical outcome of laparoscopic surgery for endometriosis on pain, ovarian reserve, and cancer antigen 125 (CA-125): a cohort study. *International Journal of Fertility & Sterility* 2021; 15(4):275.
- Assasa MF, Mohammed ES, Moustafa OM, Abo Alfotouh AM. Histopathological study of the chronic toxic effects of dapoxetine administration on testes of male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2019; 74(8):1698-701.
- Azarmehr N, Porhemat R, Roustaei N, Radmanesh E, Moslemi Z, Vanda R, et al. Melatonin-Attenuated Oxidative Stress in High-Risk Pregnant Women Receiving Enoxaparin and Aspirin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2023; 2023.
- McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Therapeutic advances in urology* 2012; 4(5):233-51.
- Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *European urology* 2009; 55(4):957-68.
- Hakemi MS, Nassiri AA, Nobakht A, Mardani M, Darazam IA, Parsa M, et al. Benefit of hemoadsorption therapy in patients suffering sepsis-associated acute kidney injury: a case series. *Blood Purification* 2022; 51(10):823-30.
- McMahon CG. Efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2011; 5:CMRH-S7337.

10. McCarty EJ, Dinsmore WW. Dapoxetine: an evidence-based review of its effectiveness in treatment of premature ejaculation. *Core evidence* 2012; 7:1.
11. Tabatabaee S, Bahrami F, Janahmadi M. The critical modulatory role of spiny stellate cells in seizure onset based on dynamic analysis of a neural mass model. *Frontiers in Neuroscience* 2021; 15:743720.
12. Ghiasi F, Hosseinzadeh Z, Nemati F, Kheiry M, Normohammadi A, Sharifi N. The Effect of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on Anxiety Reduction in Critical Care Unit (CCU) Patients During Hospitalization. *Journal of Intellectual Disability-Diagnosis and Treatment* 2021; 9(3):304-10.
13. Ghiasi F, Fashi FM. Ethical Climate of Operating Room of Educational Hospitals Affiliated To Ilam University of Medical Sciences from the Point of View of Anesthesia and the Operating Room Students. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 2019; 13(4).
14. ElMazoudy R, AbdelHameed N, ElMasry A. Paternal dapoxetine administration induced deterioration in reproductive performance, fetal outcome, sexual behavior and biochemistry of male rats. *International Journal of Impotence Research* 2015; 27(6):206-14.
15. Canat L, Erbin A, Canat M, Dinek M, Çaşkurlu T. Assessment of hormonal activity in patients with premature ejaculation. *International braz j urol* 2017; 43:311-6.
16. Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006; 30(4):714-7.
17. Grande G, Barrachina F, Soler-Ventura A, Jodar M, Mancini F, Marana R, et al. The role of testosterone in spermatogenesis: Lessons from proteome profiling of human spermatozoa in testosterone deficiency. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 13:852661.
18. Drury RH, Greenberg JW, Lerner M, Hellstrom WJ. Premature Ejaculation and Its Association with Serum Testosterone Levels: A Comprehensive Review. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics* 2022; 3(1):91-104.