مجلة جامعة بابل / العلوم / العدد (4) / المجلد (14) : 2007

تأثير عقار الألدوميت (الفاميثل دوبا) في أوزان الخصى و البرابخ و معاييير النطف لذكور الفئران البيض *Mus musiculus L.*

أحمد عبيد حسين — كلية العلوم– جامعة كربلاء

فارس ناجي عبود الهادي — كلية العلوم– جامعة بابل

محمد ناجي طه — كلية التربية(أبن الهيثم) –جامعة بغداد

الخلاصة

أجريت الدراسة لمعرفة تأثير عقار الألدوميت في أوزان كل من الخصى و البرابخ و معايير النطف لذكور الفئران البيض .

استخدمت في الدراسة 45 فأراً أبيضاً سويسرياً قسمت الى ثلاث مجاميع , عوملت المجموعة الأولى بجرعة عقار 4 ملغم/كغم من وزن الجسم و الثانية بجرعة 8 ملغم/كغم لنفس العقار فيما عوملت الثالثة (مجموعة السيطرة) بالمحلول الملحي الفسيولوجي (Nacl 0.9) وتضمنت كل من المجاميع أعلاه ثلاث مجاميع لثلاث فترات معاملة (30 و 45 و 60 يوم) .

أظهرت نتائج الدراسة انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في معدل أوزان الخصى و البرابخ للحيوانات المعاملة لمدة 60 يوم فقط . وفيما يخص معايير النطف فقد أوضحت حصول انخفاض معنوي ($p< 0.05$) في كل من النسبة المئوية للنطف الحية و تركيز النطف في كل من الخصى و البرابخ رافقتها زيادة معنوية ($p < 0.05$) في السبة المئوية للنطف اللاسوية لجميع الحيوانات المعاملة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة , وكذلك أظهرت حصول انخفاض معنوي ($p < 0.05$) لتركيز النطف في البرابخ للمجاميع المعاملة بالعقار تركيز 8 ملغم/كغم بالمقارنة مع المجاميع المعاملة بتركيز 4 ملغم/كغم لجميع فترات المعاملة وفي تركيز النطف للخصى للمجاميع المعاملة لمدة 30 و 60 يوم فقط , مع انخفاض معنوي في ($p < 0.05$) في النسبة المئوية للنطف الحية للمجاميع المعاملة بالعقار تركيز 8 ملغم/كغم من وزن الجسم و لمدتي 45 و 60 يوم بالمقارنة مع المجاميع المعاملة بالعقار 4 ملغم/كغم. فضلاً عن حصول زيادة معنوية ($p < 0.05$) للنطف المشوهة للمجاميع المعاملة بالعقار 8 ملغم/كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع المجاميع المعاملة بالعقار تركيز 4 ملغم/كغم ولفترتي معاملة 30 و 60 يوم فقط .

Abstract

The present study was dsigned to evaluate the effect of aldmet drug on weight of testes & epididymis and sperm parameters for albino male mice .

Fourty five male mice were used as an experimental animals , they are divided into three groups , the first group treated with dose 4 mg/kg of body weight , the second was treated with 8mg/kg body weight and the third group (control) receving physiological normal Salain . Each group was included three subgroups treated for 30 , 45 and 60 days .

The study of sperm parameters showed significant decrease ($p< o.o5$) in Percentage of sperm Viability and sperm concentration in testes and epididy mis in all groups compared with significant increase ($p< o.o5$) in a abnormal sperm percentage

المقدمة

يعد عقار الالدوميت (الفامثيل دوبا) من العقاقير الخافضة لضغط الدم و قد تم اكتشافه عام 1960 و أثبت فعاليته الشديدة في معالجة هذا المرض (حجاري , 1996) .

أشارت دراسات عديدة الى تأثير الجانبي في بعض أعضاء و أجهزة الجسم المختلفة و منها تأثيره في الجهاز التناسلي الذكري . فقد لوحظ من خلال معاملة 27 من ذكور الفأر الأبيض بعقار الالدوميت و لمدة أسبوعين حصول أرباك في الوظيفة الجنسية الذكرية و ضعف في الرغبة الجنسية (Lipido) وكذلك الانتصاب (errection) فضلاً عن تأثيرها السلبي في عملية القذف (ejaculation) (New man , 1974).

وقد أشار Bow man & Rand , (1974) الى أن جميع العقاقير الخافضة للضغط تسبب حالة العناية (Impotance), كما أن أي فشل في الوظيفة الجنسية للذكور أثناء تناول العقار هي تحدث بسببية

(Laurence & Bennett,1980) فضلاً عن ذلك فأن استمرارية تعاطي العقار تسبب فشل في عملية قذف المني وكذلك تسبب حالة العنانة (Ibraham, 1998) .

ولعقار الالدوميت تأثيراً غير مباشراً في تركيز النطف و حركتها حيث أنه ذا تأثير خافض لمستوي فيتامين B_{12} وربما يؤدي الى استنقاذ هذا الفيتامين من الجسم (Stenback *etal* ., 1982). وقد لوحظ أن الأشخاص الذي حصل لديهم انخفاض هذا الفيتامين بسبب تعاطي العقار أعلاه رافق ذلك انخفاض في تركيز النطف و حركتها (Sandler & Eragher, 1984) فيما لوحظ أن هذا الانخفاض المتزامن بين مستوى فيتامين B_{12} و تركيز النطف و حركتها قد تبعهُ زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف اللاسوية (Saltzman *etal*., 1994) . وفي دراسة شملت على 375 مرضاً ممن يتعاطون عقار الالدوميت تبين على أنهم قد حصل لديهم نقصاً في فيتامين B_{12} وانخفاضاً في تركيز النطف (Komemoto *et al*., 1992) .

من جهة أخرى فأن لعقار الالدوميت تأثيراً خافضاً لمستوى الهرمون اللوتين (LH) المفرز من القدرة النخامية و المخفر المباشر لعملية تصنيع هرمون الشحمون الخصوي (Testosteron) من قبل خلايا لابدك (Bertrand *et al*., 2001) .

المواد وطرائق العمل

تضمنت الدراسة 45 فأراً ابيضاً سويسرياً من سلالة بالب سي (Balb. C strain) وبأعمار تراوحت بين9 -12 أسبوع . و ضعت جميع الحيوانات طيلة فترة التجربة في ظروف متشابهة من حيث التهوية و الغذاء ودرجة الحرارة

قسمت الحيوانات الى ثلاث مجاميعه (15 حيوان لكل مجموعة) حيث حقنت المجموعة الأولى بعقار الألدوميت تركيز 4 ملغم/كغم من وزن الجسم فيما حقنت المجموعة الثانية بالعقار ذاته بتركيز 8 ملغم/كغم من وزن الجسم فيما حقنت المجموعة الثالثة (مجموعة السيطرة) بالمحلول الملحي الفسيولوجي يومياً و قد تضمنت كل مجموعة من المجاميع أعلاه على ثلاث مجاميع لثلاث فترات معاملة (30 , 45 ,60 يومياً) .

ويعد انتهاء كل فترة معاملة قتلت الحيوانات بعد تخديرها بمادة ينتاباريتول وفتح التجويف البطني لاستئصال كل من الخصى و البرابخ . تمّ وزن الخصى و البرابخ و بعدها تمّ هرس الخصية بالمحلول السكري الفسيولوجي (المنتج من قبل الشركة المصرية) و بحجم 9,8 مل وأضيف إليه قطرتان من ملون الأيوسين لدراسة تركيز النطف فيها , حيث وضعت قطره من المحلول بواسطة ماصة باستور على شريحة جهاز عداد كريات الدم يعد تثبيت غطاء الشريحة و تركت خمسة دقائق وتم حساب النطف تحت المجهر لخمسة مربعات متوسطة (الأركان الأربعة و الوسط) وحسب طريقة Bialy & Smithy, (1958) .

فيما تم تقطيع البربخ بواسطة فورسيبس حاد بعد وضعه في واحد مل من المحلول الملحي الفسيولوجي لدراسة معايير النطف حيث وضعت قطرة من المحلول على شريحة زجاجية نظيفة وأضيفت إليه قطرة من ملون الايوسين . تكروسين وخلطت القطرتان برفق بوساطة زاوية شريحة ثابتة ثم سحب برفق على الشريحة, تركت الشريحة لتجف ثم فحصت بالمجهر ذا قوة x40 لحساب النطف الحية (التي لم تأخذ الصبغة) و الميتة (التي أخذتها) و تمّ حساب النسبة لعشرة حقول و استخرجت النسبة كالآتي :

$$\text{النسبة المئوية للنطف الحية} = \frac{\text{عدد النطف غير المصبوغة} \times 100}{\text{العدد الكلي للنطف (المصبوغة وغير المصبوغة)}}$$

(Zenveld & Plakoski, 1977)

كذلك استخدمت نفس الشريحة للتعرف على النسبة المئوية للنطف اللاسوية من خلال دراسة التشوهات الحاصلة في الرأس و الذيل و القطعة الوسطية و القطيرة الهيولية . و تم حساب النسبة المئوية للنطف اللاسوية لعشرة حقول و حسب المعادلة :

النسبة المئوية للنطف اللاسوية = عدد النطف اللاسوية × 100 (Axner *et al.*, 1999)

بعدها أخذت قطره من الخليط بواسطة [illegible] على شريحة زجاجية و تحطيت بغطاء الشريحة ثم تحصن بقوة x40 حيث أخذت عشرة حقول و سجلت قراءتهاثم قسم الناتج على عشرة لمعرفة معدل النطف و ضرب الناتج × 10^6 لمعرفة تركيز النطف في واحد مل من البربخ(Hinting , 1989) .

النتائج

اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في أوزان كل من الخصى و البرابخ للحيوانات المعاملة بعقار الالدوميت ولفترة 60 يوماً فقط ولكلا تركيزي العقار مقارنة بحيوانات السيطرة (جدول 1 و 2) ويشير الجدول (3) الى حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في كل من النسبة المئوية للنطف الحية و تركيز النطف في الخصى و البرابخ رافقتها زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في جميع الحيوانات المعاملة بالعقار و لجميع الفترات مقارنة بحيوانات السيطرة . فضلاً عن حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز النطف في الخصى و البرابخ في المجاميع المعاملة بالعقار تركيز 8 ملغم/كغم مقارنة بالمجاميع المعاملة بتركيز 4 ملغم /كغم . فضلاً عن حصول زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في الحيوانات المعاملة لمدة 3o و 60 يوم وبتركيز العقار 8 ملغم مقارنة بالحيوانات المعاملة بالعقار ذا تركيز 4 ملغم / كغم .

جدول رقم (1) تاثير المعامله بعقار الالدوميت في معدل اوزان الخصى

مدة المعاملة (يوم)	الجرعة ملغم/كغم	وزن الخصى لكل 100غم من وزن الجسم المعدل±الخطأ القياسي
30	السيطرة	0.32±0.05
	4	0.34±0.06
	8	0.35±0.08
45	السيطرة	0.31±0.22
	4	0.29±0.07
	8	0.33±0.50
60	السيطرة	0.34±0.02
	4	a 0.26 ±0.16
	8	a 0.28 ±0.10

عدد الحيوانات=5 لكل مجموعة

a = ($p<0.05$) فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة

جدول رقم (2) تاثير المعامله بعقار الالدوميت في معدل اوزان البرابخ

مدة المعاملة (يوم)	الجرعة ملغم/كغم	وزن البربخ لكل 100غم من وزن الجسم المعدل±الخطأ القياسي
30	السيطرة	0.18±0.06
	4	0.20±0.05
	8	0.19 ±0.05
45	السيطرة	0.16±0.09
	4	0.15±0.02
	8	0.17±0.08
60	السيطرة	0.18±0.10
	4	0.15 a ±0.04
	8	a 0.15 ±0.10

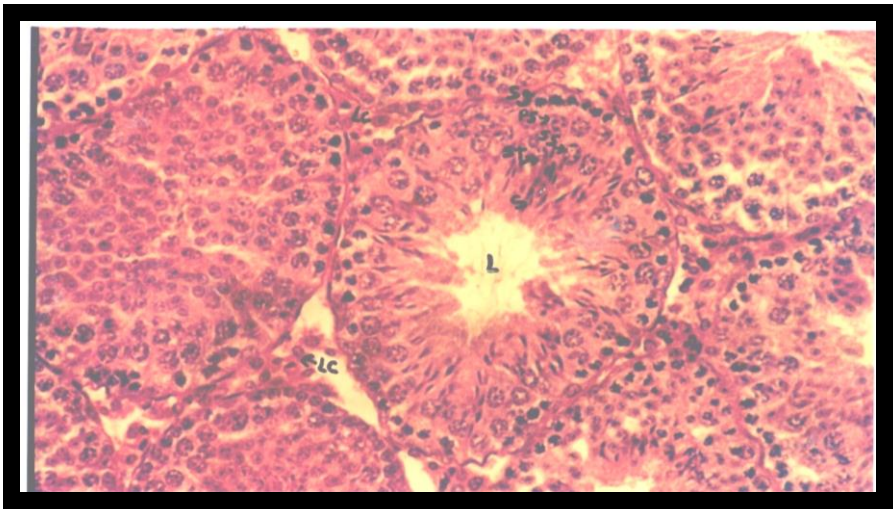
عدد الحيوانات=5 لكل مجموعة

a = ($p<0.05$) فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة

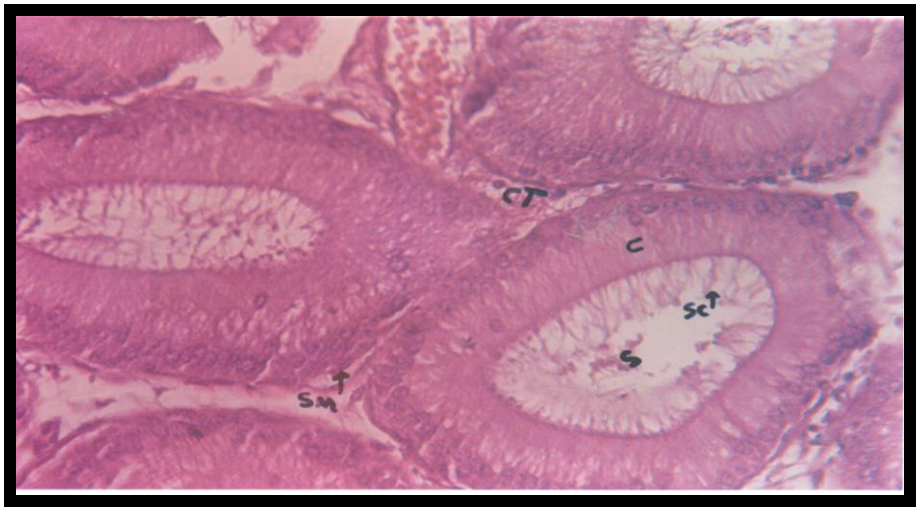
جدول رقم (3) تأثير المعامله بعقار الالدوميت في النسبه المئويه للنطف الحيه والنطف اللاسوية وتركيز النطف في الخصى والبرابخ .

مدة المعامله (يوم)	عدد الحيوانات	الجرعه (ملغم)	النطف الحيه % المعدل ±الخطأ القياسي	التشوهات النطفبه % المعدل ±الخطأ القياسي	تركيز النطف في البربخ $X10^6$ المعدل ±الخطأ القياسي	تركيز النطف في لخصى $X10^6$ المعدل ±الخطأ القياسي
30	5	سيطره	85.20 ±0.92	23.00 ±1.29	25.10 ±0.50	26.16 ±1.73
	5	4	a 80.80 ±1.14	a 27.50 ±0.92	a 21.50 ±0.92	a 20.58 ±0.95
	5	8	a 81.20 ±1.46	ab 35.50 ±1.12	ab 20.70 ±0.80	ab 10.68 ±0.50
45	5	سيطره	84.80 ±1.66	24.10 ±1.73	24.10 ±0.86	27.38 ±0.27
	5	4	a 66.90 ±1.87	a 42.30 ±1.69	a 19.70 ±1.83	a 14.06 ±0.41
	5	8	ab 64.10 ±0.86	a 41.20 ±1.41	ab 8.70 ±1.32	ab 9.21 ±0.14
60	5	سيطره	83.00 ±0.70	30.30 ±1.12	20.10 ±0.27	25.00 ±0.27
	5	4	a 56.90 ±1.00	a 50.20 ±1.67	a 13.80 ±0.71	a 11.66 ±0.41
	5	8	ab 48.10 ±1.39	ab 62.60 ±1.80	ab 7.30 ±0.22	ab 9.37 ±0.27

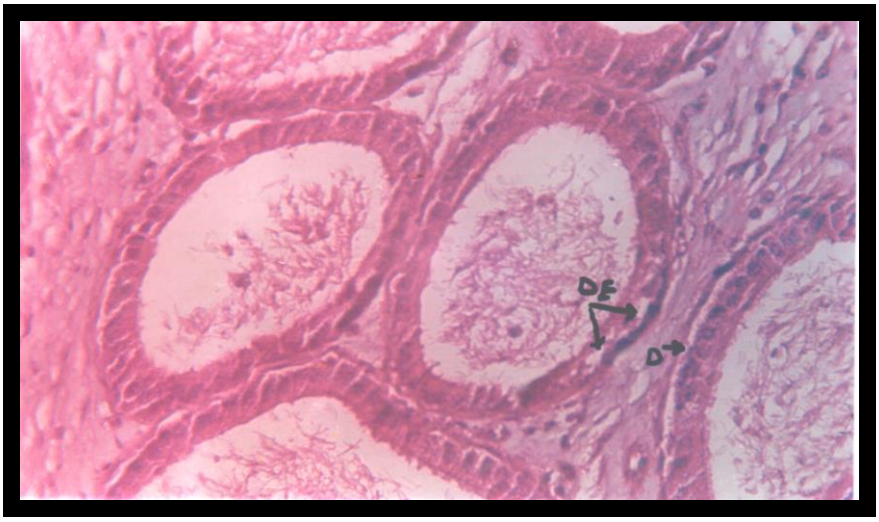
a= ($p<0.05$)فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرهb= ($p<0.05$)فرق معنوي مقارنة مع المجموعه المعامله بالعقار تركيز 4ملغم/كغم من وزن الجسم



صورة(1) مقطع مستعرض في خصى الفئران(مجموعة السيطرة) تظهر فيه الخلايا المولدة للنطف في النبيب المنوي :L-تجويف النبيبSg-سليفات النطف Ps-الخلايا النطفية الاولية Ss-الخلايا النطفية الثانويةSt-أرومات النطفS-النطفLC-خلايا لايدك .



صورة(2)مقطع مستعرض في الخصية للمجموعة المعاملة بعقار الالدوميت تركيز 8ملغم/كغم ولمدة45يوم تظهر فيه حصول:LL-تجويف النبيب N-تنخر بعض الخلايا المنطفةH-نقص التنسجO-الوذمةLV-ظهور فجوات بين الخلايا المنطفة.



صورة(3)مقطع مستعرض لرأس البربخ لمجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسيولوجي تظهر فيه :C-خلايا عمودية CT-نسيج ضامSC-أهداب مجسمة SM-عضلات ملساءS-النطف

المناقشة

أن انخفاض أوزان الخصى يعود الى حالات التنخر Necrosis والتكسس Degeneration الحاصلة في الثبيبات ناقلة المنى في الخصى (صورة 2) من جراء المعاملة لحصول هذا الانخفاض . و التي تعد السبب الرئيس فقد أشار El-Ashmawy & youssef (1999) الى أن انخفاض أوزان ذكور الجرذان المعاملة لمدة شهرين يعود الى حدوث تنكس وأضرار نسجية في الخصى . أما الانخفاض المعنوي في أوزان البرابخ فربما يعود الى الاضرار النسجية التي سببها العقار في النسيج الظهارية للبربخ كحصول تنخر وتنكس للخلايا الظهارية للبربخ و حدوث انفصال و تمزق في بعض مناطق الغشاء القاعدي فضلاً عن حصول نزف دموي في بعض نبيبات البربخ (صورة4) و قد أشار Fraucaetal (2000) الى ان سبب انخفاض أوزان البربخ لذكور الجرذان المعاملة يعود الى الأضرار الحاصلة في خلايا نسيج البربخ و حدوث الموت الخلوي Apoptosis .

من خلال دراستنا الحالية لتركيز النطف للحيوانات المعاملة بعقار الالدوميت تبين حصول انخفاض معنوي فيها و يعود السبب في ذلك الى أن عقار الألدوميت يؤدي الى أختزال فيتامين B_{12} وخفض مستواه وربما استنفاذه (Stenback *etal*., 1982) وقد أشار saltzman *eta .l*(1994) الى أن استنفاذ فيتامين B_{12} يؤدي الى انخفاض في تركيز النطف وحركتها . كما أوضحت دراسة شملت 375 شخصاً ممن تم خفض فيتامين B_{12} لديهم قد حصل انخفاض في تركيز النطف و حركتها (Komemoto *etal*.,1988) وجاء ذلك متفقاً مع ما توصل إليه Sandler & Faragher, (1984) حيث اشار الى أن نفاذ فيتامين B_{12} يؤدي الى انخفاض في تركيز النطف و حركتها . كما أن الزيادة المعنوية في النطف اللاسوية أيضاً يعود الى استنفاذ فيتامين B_{12} حيث أنقلة هذا الفيتامين ونفاذه تؤدي الى انخفاض تركيز النطف و حركتها فضلاً عن حصول زيادة معنوية في النطف اللاسوية (Komemoto *et al*.,1988) .

تستنتج من الدراسة الى أن العقار الألدوميت تأثيراً سلبياً في الجهاز التناسلي الذكري مسبباً انخفاض في أوزان الخصى و البرابخ و في النسبة المئوية للنطف الحية و تركيز النطف في الخصى و البرابخ فضلاً عن حصول زيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف اللاسوية .

المصادر

حجاوي، غسان0(1996) .علم الدواء.مكتبة دار الثقافة،عمان،الصفحة:73-120.

Axner ,E.; Malmqvist ,M.; Linde-Forsberg ,C.& Rodriguez-Martines, H.(1999b) Regional histology of the ductus epididymic in the domestic cat Dev.,45:151-160 .

Bialy, G.& Smith, V.R.(1958).Number of spermatozoa in the different parts of the reproductive tract of the pull .J.Dairy. Sci.,41:1781-1786.

Bowman, W.C. &R and, M.J.(1980) .Textbook of pharmacology ,Blackwell Scientificpublication.

Duluth, M.N.(1985).Acute toxicity data .Neurol.35:1668.

El-Ashmawy, I.M.& Youssef,S.A.(1999).The antagonistic effect of chlorpromazine on cadmium toxicity .Toxicol.Appl.Pharmacol.,161(1):34-39.

Fernandes- Ruiz,J.J.;Cebeira,M.;Agrasal,C.;Tresguerres,J.A.;Bartke,A.;Esquifino,A.L &Ramos,J.A.(2000).Possible role of dopamine and noradrenaline in t regulation of prolactin secration from an ectopic anterior pituitary gland in female rats .J.Endocrinol.,166:10

Franca,L.R.; Leal, M.C.; Sassocerri, E.;) Vasconceles, A. Debeljuk, L.& Russell, L.(2000 Cimetidine (Tagamet) is areproductive toxicant in male rats effecting preitubular cells .Biol.Reprod.,63:1403-1412.

Gill,M.; Sareen, M.L.& Sandyal, S.N.(1991).Effect of H2-receptor cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male mice.Ind.J.Exp.Biol.,29(10)900-906.

Gonzales, L.C.; Pinilla, L. Tena-Sempere, M.& Aguilar, J.A.(1987).Regulation of prolactin secration by alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors in male rat .J.Endocrinol.113:45-49 .

Hiniting,A.(1989)Methods of semen analysis in assessment of human sperm fertility ability .Ph.D.Thesis, Mishigan university .

Ibraham,V.(1998),Impotence in parkinsons disease.Biol.Abst..,XIX:3.

Kumemoto,Y.;Maruta,H.;Isligami,J.(1988).Clinical efficacy of cobalamine in treatment of oligoazospermia.J.Am.Coll.Nutr.,34:1109-1132.

Laurence, D.R. &Bennett, P.N.(1980).Clinical pharmacology ,5th edition .Churchill Livingstone ,London,pp:954.

Louis, M.O.(1983).Lowest published toxic dose. Amen. Heart J.,105:1037.

Newman, R.J.(1974).Sexual dysfunction due to methyldopa .,Brit.Med.J.4:106.

Saltzman, J.R.; Kemp, J.A. &Golner, B.B.(1994).Effect of hypochlorhydria due to omprazol treatment of oligpazoospermia.J.Am.Coll.Nutr.13:584-591.

Sandler, B.& Faragher, B.(1984).Treatment of oligospermia with VB12.Infertil.,7:1 138

Stenback,O.(1982).Acta pharmacol.Toxicol.,50(3)225-229