تأثير عقار الديكساميثازون في خصوبة ذكور الفئران البيض

شيماء مهدي عبد الجواد — كلية التربية-جامعة الكوفة
إسماعيل كاظم عجام — كلية العلوم-جامعة بابل
يحيى كاظم السلطاني — كلية الطب-جامعة الكوفة

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة بهدف الكشف عن بعض التأثيرات الجانبية لأحد مركبات قشرة الغدة الكظرية المصنعة والشائعة الاستعمال -الديكساميثازون- عند حقنه في أجسام ذكور الفئران البيض السليمة وبجرعتين مختلفتين ولمدة شهر واحد، وذلك من خلال تحديد بعض التغيرات الوظيفية والتركيبية ذات العلاقة بالكفاءة التناسلية والتي قد تحدث بسبب استعمال هذا المركب. استخدم في هذه الدراسة 66 فأراً سويسرياً بالغاً من سلالة Balb/c تراوحت أوزانها بين 25-30 غراماً وبعمر 12 أسبوعاً، وزعت عشوائياً إلى مجاميع سيطرة ومجاميع معالجة. حقنت ذكور الفئران في المجموعة التجريبية الأولى والثانية بالجرعة 0.2 و 0.8 ملغم/كغم على التوالي، على أساس وزن الجسم، بعقار الديكساميثازون ولمدة 30 يوماً بين يوم وآخر تحت الجلد، في حين تم حقن مجاميع السيطرة بمحلول الملح الفسلجي 0.9% وبالطريقة نفسها.

أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة معنوية في أوزان الخصى وأجزاء البربخ (الرأس والذيل) للحيوانات المعاملة بالجرعة (0.8) ملغم/كغم. في حين لم يظهر أي فارق معنوي في أوزان الحويصلات المنوية.

كما أكدت الدراسة على وجود انخفاض معنوي في معدل تركيز النطف في الخصى وأجزاء البربخ (الرأس والذيل) للجرعتين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم مقارنة بمجموعة السيطرة، وعلى وجود انخفاض معنوي في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في كل من الخصى وأجزاء البربخ وللتركيزين معاً، في حين سجلت زيادة معنوية بمعدل النسبة المئوية لتشوهات النطف وللتركيزين معاً مقارنة مع مجموعة السيطرة.

وأشارت نتائج هذه الدراسة أيضا إلى انخفاض الخصوبة بكل معاييرها الحيوانات المعاملة بهذا العقار، إذ سجل انخفاضاً معنوياً لكل من النسبة المئوية للحمل والنسبة المئوية لعدد الأجنة، كما لوحظ ظهور تشوهات في أجنة الإناث المتزاوجة مع الذكور المعاملة بالجرع 0.2 و0.8 ملغم/كغم من عقار الديكساميثازون مقارنة مع أجنة الإناث المتزاوجة مع ذكور السيطرة.

المقدمة

حظيت الغدة الكظرية، شأنها في ذلك شأن الغدد الصم الأخرى، بأهتمام الكثير من الباحثين وذلك منذ زمن ليس بالقصير وقد كانت الإشارة إلى أهمية هذه الغدة من الناحية الوظيفية من قبل Thomas Addison منة (1855) من خلال تشخيصه للمرض المسمى باسمه Addison's discase نقطة البداية في سلسلة من الدراسات التي قام بها الباحثون الذين جاءوا من بعده لتحديد وظائف هرمونات هذه الغدة ومدى تأثيرها في الأفعال الحيوية للغدد الصم الأخرى. وقد شهد القرن العشرين تطورات مهمة في الوصف التفصيلي لتركيب الغدة الكظرية ووظيفتها وفي دراسة العوامل المؤثرة فيها وفي الهرمونات التي تقوم كل من قشرتها بطبقاتها الثلاث ولبها بتصنيعها وإفرازها.

وفي منتصف الخمسينات من القرن الماضي، تمكن العلماء من تحضير مركبات صناعية لها فاعلية مشابهة لفعالية الهرمونات الطبيعية التي تفرزها خلايا قشرة الغدة الكظرية والتي بلغت اكثر من 50 مركباً ستيرويدياً. ولكن زيادة أستعمال هذه الهرمونات أو زيادة نشاط قشرة الكظر يؤدي إلى ظهور أعراض زيادة الأيض الهدمي للبروتينات وضعف العضلات وانحلال العظام وضعفها وانخفاض ضغط الدم وضعف التئام الجروح وخمول نشاط الأعضاء التناسلية، واختلفت هذه الأعراض باختلاف الجرعة ووقت إعطاء العلاج وطول فترة المعالجة، كما جلبت الانتباه إليها حالات سريرية عديدة فتم توجيه البحوث نتيجة لذلك نحو دراسة التغيرات التركيبية والوظيفية للأعضاء والأنسجة المختلفة التي تصاحب أستعمال هذه الهرمونات وقد كان الجهازين التناسليين الأنثوي والذكري نصيب كبير من هذه الدراسات.

فقد أشار Standczyk وجماعته (1985) إلى انخفاض تركيز الشحمون الخصوي وبروتين الارتباط الجنسي الستيرويدي Sex steroid binding protein في قردة الريزوس المحقونة بالديكساميثازون. وفي دراسة أخرى بينت ان إعطاء الديكساميثازون بجرع (2و3و4) ملغم له تأثير مثبط للاندروجينات وكذلك الكلوبولين الرابط للهرمون الجنسي Sex -hormone- binding globulin (Blake *et al*,1988) كما أشار Chantaraprateep و Thibier (1978) الى إن استجابة الهرمون المحفز للخلايا البينية (ICSH) إلى الهرمون المحفز لإفرازه Luteinizing hormone – Releasing hormone (LH-RH) بعد اليوم الأول والثاني من التجربة قد انخفض بشكل ملحوظ في الثيران البالغة عند حقنها بالديكساميثازون مع عدم حصول أي تغيير معنوي في مستوى هرمون الشحمون الخصوي . كما أكد الباحث Leckie وجماعته (1998) في دراسة أجراها على الجرذان ان استعمال الديكساميثازون بجرعة (10nM) و الكورتيكوستيرون بجرعة (1µM) يثبط استجابة الخلايا البينية للهرمون المحفز لها (ICSH) ومن ثم انخفاض إنتاج الشحمون الخصوي.

وأشارت الدراسة التي قام بها الباحث Almeida وجماعته (1998) إلى تأثير الإجهاد على مستوى الهرمون المحفز للخلايا البينية وهرمون الشحمون الخصوي في البلازما إذ أدى إلى انخفاض معنوي في تراكيزهما في الدراسة التي اجريت على الجرذان، وكذلك أدى الإجهاد إلى انخفاض معنوي في عدد النطف الناضجة في الخصى، وكذلك انخفاض في تركيز النطف في ذيل البربخ. واكد الباحث fenster وجماعته (1997) تأثير الإجهاد على نوعية السائل المنوي للإنسان.

وأشار Barth و Bowman (1994) إلى ازدياد عدد النطف المشوهة والميتة لدى الثيران عند معاملتها بالديكساميثازون وذلك بواقع 20 ملغم يومياً ولمدة سبعة أيام.

أن الهدف من هذا البحث هو القاء الضوء على التغيرات التي تطرأ على كفاءة الجهاز التناسلي الذكري أثر المعاملة بعقار الديكساميثازون وبجرعات مختلفة.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في الدراسة فئران سويسرية بيضاء وبواقع 42 ذكرا و 24 أنثى وذلك بعمر 12 أسبوعاً، وقد بلغ معدل أوزانها ما بين 25 و 30 غراما. استخدم المحلول المائي لعقار الديكساميثازون Dexamethasone (من انتاج شركة iic القبرصية) معبأ بعبوة زجاجية ampule سعة 2 مل وبتركيز(8mg/2ml) لمعالجة حيوانات التجربة بحقنها تحت الجلد باستعمال محاقن نبيذة، أما مجموعة السيطرة فقد تم حقنها بـ محلول الملح الفسلجي بتركيز 0.9 % وبالطريقة نفسها.

وضعت الحيوانات في جميع مراحل التجربة تحت ظروف مختبرية متشابهة من حيث التهوية والإضاءة 14 ساعة والحرارة 22-28م وأعطيت الماء والعليقة بشكل مستمر وحسب الاحتياج Ad libitum.

تم تصميم تجربتان رئيستان في هذه الدراسة، صممت التجربة الأولى لدراسة تأثير الديكساميثازون في كل من وزن الأعضاء التناسلية (الخصى والبرابخ والحويصلات المنوية)، والتغيرات الحاصلة في معالم النطاف في الخصى وأجزاء البربخ والتي شملت: تركيز النطف والنسبة المئوية للنطف الحية والتشوهات النطفية. وضمت هذه التجربة ثلاث مجاميع هي مجموعة السيطرة ومجموعة الحيوانات المعاملة بتركيز 0.2 ملغم/كغم من الديكساميثازون، ومجموعة الحيوانات المعاملة بتركيز 0.8 ملغم/كغم من العقار المذكور. وشملت هذه التجربة (30) فأراً قسمت إلى ثلاث مجاميع متساوية. أما التجربة الثانية فقد صممت لدراسة الخصوبة لدى الإناث التي تم تزاوجها مع ذكور معاملة بالديكساميثازون على وفق التجربة الأولى. إذ استخدم في هذه التجربة 12 ذكراً و24 أنثى، وقد وزعت الإناث في أقفاص مع الذكور المعاملة وبواقع أنثيين وذكر واحد في كل قفص ولمدة 12 يوماً، وبعد أن تم تشخيص بدء الحمل بملاحظة السدادة المهبلية في الإناث الطبيعية المخصبة من قبل الذكور المعاملة بالديكساميثازون تم تحديد النسبة المئوية للحمل، بعد ذلك تم تشريح الإناث في اليوم الخامس عشر من الحمل لحساب عدد الأجنة المشوهة، كما تم ملاحظة عدد الأجسام الصفر وعدد الأجنة الكلي لاستخراج النسبة المئوية لعدد الأجنة وفق المعادلة الآتية:

$$\text{النسبة المئوية لعدد الأجنة} = \frac{\text{عدد الأجنة الكلي}}{\text{عدد الأجسام الصفر}} \times 100$$

التحليل الأحصائي

تم تحليل النتائج إحصائيا وذلك باستعمال تحليل التباين (طريقة التصميم العشوائي الكامل CRD)، وبعد أن وجد اختبار F معنويا اختبرت معنوية الفروق بين المعدلات باستعمال أقل فرق معنوي L.S.D (Daniel, 1983).

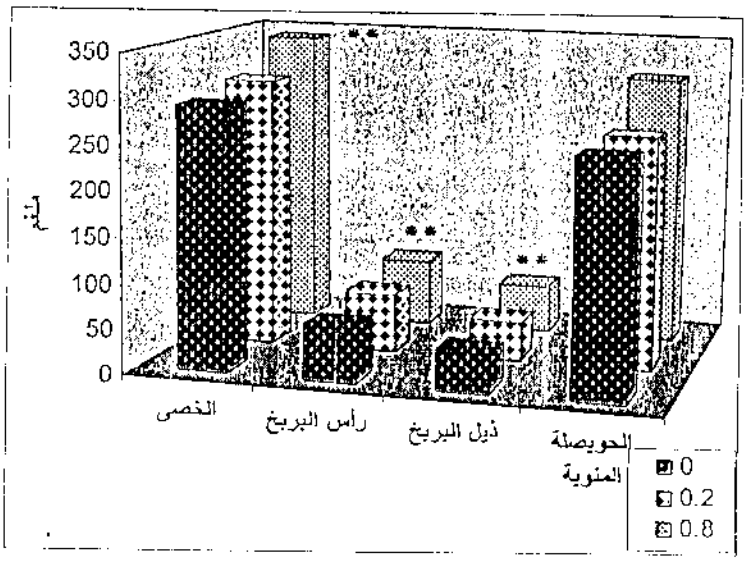
النتائج

أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة معنوية واضحة ($P< 0.05$، $P< 0.01$) في أوزان خصى الفئران المختبرية المعاملة بـ (0.8) ملغم/كغم من الديكساميثازون مقارنة بما هو عليه مع كل من المجموعة المعاملة بـ (0.2) ملغم/كغم من العقار المذكور ومجموعة السيطرة على التتالي (الشكل –١).

في حين أزداد وزن الخصى في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (0.2) ملغم/كغم ولكنه لم يصل مستوى الفارق المعنوي عند مقارنته بمجموعة السيطرة.

وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود زيادة معنوية ($P< 0.01$) في معدل أوزان رأس البربخ وذيله في المجموعة المعاملة بالجرعة (0.8) ملغم/كغم مقارنة بكل من المجموعة المعاملة بالجرعة (0.2) ملغم /كغم ومجموعة السيطرة، في حين لم يظهر أي فارق معنوي في المجموعة المعاملة بالجرعة (0.2) ملغم/كغم مقارنة بمجموعة السيطرة (الشكل –١).

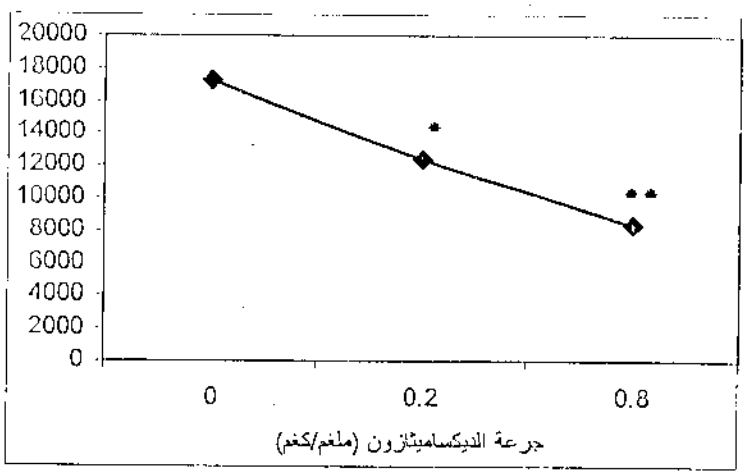
ويوضح (الشكل– ١) عدم وجود اختلافات معنوية في معدل أوزان الحويصلات المنوية على الرغم من ازدياد هذه المعدلات بزيادة الجرعة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.



شكل (١): تأثير التراكيز المختلفة من عقار الديكساميثازون في وزن الأعضاء التناسلية ملغم/ ١٠٠ غم من وزن الجسم.

** تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة وعن مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.2 ملغم/كغم.

ظهرت نتائج هذه التجربة والمبينة في الشكل رقم(2) وجود انخفاض معنوي($P< 0.01$) في معدل إنتاج الحيوانات المنوية لكل ملغم من وزن الخصى لمجموعة الحيوانات المعاملة بمحلول الديكساميثازون وبالتركيزين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة. وبين التراكيز لوحظ وجود انخفاض معنوي ($P< 0.05$) في معدل إنتاج النطف للتركيز (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع التركيز (0.2) ملغم/كغم أي زيادة انخفاض معدلات تركيز النطف في الخصى بزيادة التركيز.

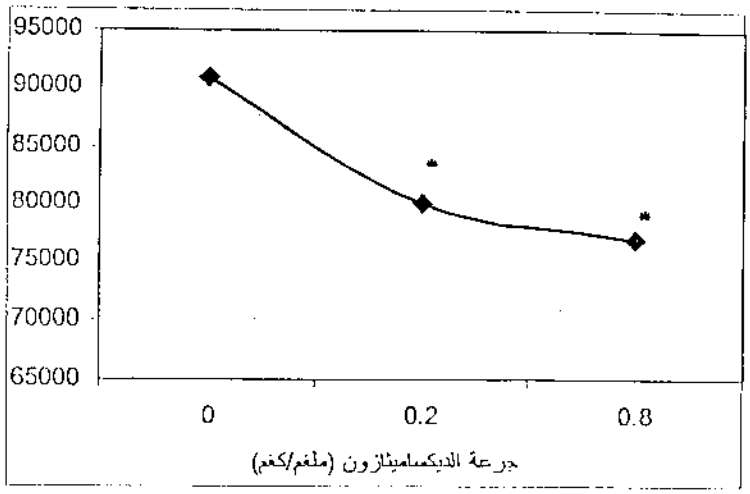


شكل(٢): تأثير التراكيز المختلفة من عقار الديكساميثازون في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصى.

* تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة.

** تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة وعن مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.2 ملغم/كغم.

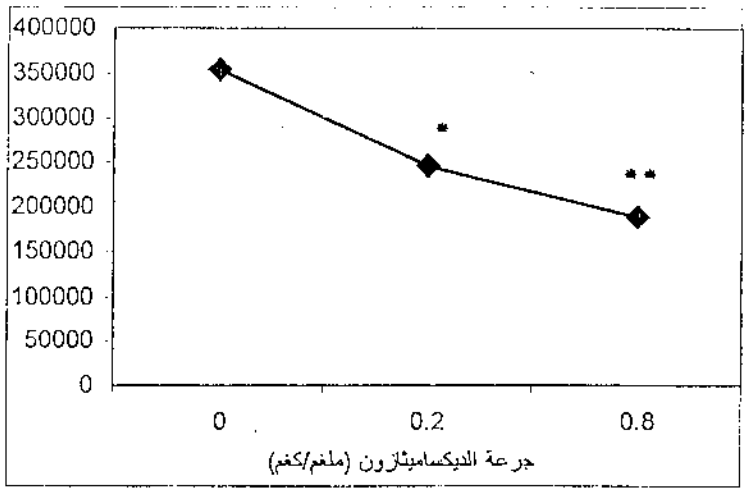
وأظهرت النتائج وجود فروق معنوية ($P< 0.01$) في معدلات تركيز النطف لرأس البربخ بانخفاض معنوي وللتركيزين (0.2) و(0.8) ملغم/كغم. ولم يلاحظ وجود أختلاف معنوي ($P< 0.05$) بين التركيزين المذكورين عند مقارنتهما مع بعضهما (الشكل-3).



شكل(٣): تأثير التراكيز المختلفة من عقار الديكساميثازون في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن رأس البربخ.

* تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة.

كما أظهرت نتائج هذه التجربة وجود انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدلات تركيز النطاف لذيل البربخ وللتركيزين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة. وبين التراكيز يلاحظ وجود انخفاض معنوي ($P< 0.01$) للتركيز (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع التركيز (0.2) ملغم/كغم (الشكل-4).



شكل (٤): تأثير التراكيز المختلفة من عقار الديكساميثازون في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن ذيل البربخ.

* تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة.

** تمثل فرقا معنويا عن مجموعة السيطرة وعن مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.2 ملغم/كغم.

وأدت المعاملة بعقار الديكساميثازون إلى حدوث انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في الخصية للتركيزين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم عند مقارنتهما مع مجموعة السيطرة (الجدول-١) وعند المقارنة بين التركيزين المذكورين لوحظ انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في التركيز (0.8) عما هو عليه في التركيز (0.2) ملغم /كغم (الجدول-١).

وسجلت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P< 0.01$) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في رأس البربخ للتركيزين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم عند مقارنتهما مع مجموعة السيطرة. وعند المقارنة بين التركيزين اوحظ انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدل هذه النسبة وللتركيز (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع التركيز (0.2) ملغم/كغم (الجدول-1).

كما أوضحت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.01$) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في ذيل البربخ وللتركيزين (0.2) و (0.8) ملغم/كغم من عقار الديكساميثازون عند مقارنتهما مع مجموعة السيطرة. وعند المقارنة ما بين تأثيرات التركيزين لوحظ وجود انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدل هذه النسبة للتركيز (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع التركيز (0.2) ملغم/كغم (الجدول-1).

أما بالنسبة إلى التشوهات النطفية فقد ازدادت وبدلالة معنوية ($P< 0.01$)، النسبة المئوية للتشوهات النطفية في رأس البربخ للتركيزين (0..2) و(0.8) ملغم/كغم من عقار الديكساميثازون مقارنة مع مجموعة السيطرة. وما يتعلق بالتركيزين فقط لوحظ زيادة معنوية ($P< 0.01$) لهذه النسبة في التركيز (0.8) ملغم/كغم مقارنة مع التركيز (0.2) ملغم/كغم(الجدول-1).

جدول رقم (1): تأثير عقار الديكساميثازون في معدل النسبة المئوية للنطف الحية والتشوهات النطفية في خصى وبرابخ ذكور الفئران البيض.

المعاملات	المعدل ± الخطأ المعياري				
	النسبة المئوية للنطف الحية (%) في:			النسبة المئوية للتشوهات النطفية (%) في:	
	الخصية	رأس البربخ	ذيل البربخ	رأس البربخ	ذيل البربخ
مجموعة السيطرة	97.16 ± 0.47	97±0.44	97.16± 1.32	9.51± 0.42	8.15± 0.49
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.2 ملغم/كغم	94.83±* 0.30	91.83± * 0.60	92 ± * 0.36	13.56± * 1.15	16.3 ± * 1.50
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.8 ملغم/كغم	88.66±* 1.22	81.33± * 1.22	84 ± * 1.26	20.1 ±* 0.27	22.66 ± * 0.66

* فرق معنوي على مستوى ($P< 0.01$)

وأظهرت نتائج اختبار الخصوبة الموضحة في الجدول رقم (2) حدوث انخفاض في خصوبة الذكور المعاملة بعقار الديكساميثازون والذي يستمر انخفاضا بزيادة تراكيز العقار حتى تصل نسبة الإخصاب إلى (12.5%) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (0.8) ملغم/كغم و (75%) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (0.2) ملغم/كغم، في حين سجلت مجموعة السيطرة 87.5 %.

أما بالنسبة لمعدل النسبة المئوية لعدد الأجنة فقد أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P< 0.01$) في معدل النسبة المئوية لعدد الأجنة لمجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (0.2) و(0.8) ملغم /كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. كما يتضح حدوث تشوهات في الأجنة كانت على هيئة أجنة مرتشفة حيث بلغت النسبة المئوية لتشوهات الأجنة في مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة (0.2) ملغم /كغم (24.41)%. بينما سجلت الجرعة (0.8) ملغم/كغم من عقار الديكساميثازون نسبة مئوية بلغت 100% تشوهات في أجنة الإناث التي خصبت من قبل الذكور المعاملة بهذه الجرعة.

جدول رقم (2): تأثير عقار الديكساميثازون في القدرات التكاثرية لذكور الفئران المختبرية.

المعاملات	المعدل ± الخطأ المعياري			
	النسبة المئوية لعدد الأجنة %	النسبة المئوية لتشوهات الأجنة%	عدد الإناث الحوامل	النسبة المئوية للحمل%
مجموعة السيطرة	88.77 ± 0.16	0	7	87.5 ± 0.11
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.2 ملغم/كغم	68.4 ± * 0.23	24.41 ± * 0.21	6	75 ± * 0.15
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.8 ملغم/كغم	4.93 ± * 0.09	100 ± * 0.15	1	12.5 ± * 0.11

* فرق معنوي على مستوى ($P< 0.01$)

المناقشة

على الرغم من إجراء المسح العام للنشريات العلمية حول تأثير عقار الديكساميثازون في المناسل وبصورة خاصة في أوزان الخصى والبرابخ لأجل مقارنة نتائج الدراسة الحالية معها لم نحصل على أية دراسات تشير إلى ذلك.

حيث أكدت هذه الدراسة على وجود زيادة معنوية في أوزان الخصى والبرابخ مقارنة مع مجموعة السيطرة ومن المحتمل أن تعود هذه الزيادة إلى تأثير الديكساميثازون في التركيب النسيجي للخصى والبرابخ والذي يؤدي إلى زيادة النسيج الضام المحيط بالنبيبات المنوية في الخصى وزيادة سمك الطبقة الظهارية المبطنة لرأس البربخ، وهذا ما أظهرته نتائج الدراسة الحالية، إذ يعزى سبب ذلك إلى انخفاض الأندروجين بسبب المعاملة بالديكساميثازون.

كذلك قد يعود السبب في تلك الزيادة إلى تراكم الفضلات الخلوية داخل تجاويف النبيبات المنوية الأمر الذي يسبب زيادة وزنها وتنعكس هذه الزيادة على وزن الخصى، وإن سبب هذا التراكم قد يرجع إلى تعطل خلايا سرتولي عن عملها بسبب انخفاض منسوب المغذيات المنسلية FSH، LH وكذلك انخفاض الأندروجين، بسبب المعاملة، والتي تؤدي مجتمعة إلى تنظيم عمل خلايا سرتولي.

كذلك أدت معاملة الحيوانات بالديكساميثازون إلى حدوث وذمة في النسج البينية للخصى أي تجمع السوائل في هذه النسج الأمر الذي يؤدي إلى زيادة وزنها. وقد يكون السبب الرئيسي للزيادة المعنوية في أوزان الأعضاء التكاثرية لمجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 0.8 ملغم/كغم هو انخفاض وزن الجسم العام بعد المعاملة بالديكساميثازون إذ إن انخفاض وزن الجسم العام يرافقه زيادة في الوزن المطلق للأعضاء المختلفة للجسم وهذا ينعكس بدوره على أوزانها النسبية.

أما بالنسبة إلى معدل وزن الحويصلات المنوية فلم تُظهر النتائج وجود فروق معنوية في أوزانها وكانت هذه النتيجة متفقة مع ما توصل إليه عبد (1989) من عدم تأثر حجم القذفة بسبب معاملة الأكباش بالديكساميثازون، إذ أعزى سبب ذلك إلى عدم تأثير المعاملة بالديكساميثازون في العدد الجنسية الملحقة (الحويصلة المنوية والبروستات) إذ يعتمد حجم القذفة بالدرجة الأساس على إفرازات هذه الغدد (1997 ، Ganong).

أظهرت النتائج في الدراسة الحالية انخفاضاً في تراكيز النطف في الأجزاء الثلاثة (الخصى- رأس وذيل البربخ) رافقتها زيادة معنوية في النسب المئوية للنطف الميتة والمشوهة في الحيوانات التجريبية المعاملة بالجرعة 0.2ملغم/كغم والجرعة 0.8 ملغم/كغم من عقار الديكساميثازون مقارنة بحيوانات مجموعة السيطرة.

إن نتيجة الانخفاض في معدل تركيز النطف كانت مطابقة لنتائج Biswas وجماعته(1981) في الأكباش، وأعزى سبب هذا الانخفاض إلى تأثير الديكساميثازون في الهرمونات المغذية للمناسل Gn-RH (Gonadotropin) وانعكاس ذلك على تركيز الشحمون الخصوي (Almeida *et al* , 1998).

وقد يعزى كذلك سبب هذا الانخفاض إلى حدوث انتكاسات في الخصى وتوقف عملية تكوين النطف ، إذ أكد كل من Kumi-Diakar وجماعته (1999) و Yazawa وجماعته (2000) دور الديكساميثازون الذي يؤدي إلى موت الخلايا الجرثومية germ cells في أثناء انقساماتها الطبيعية وانخفاض النسبة المئوية للخلايا القابلة للنمو وذلك بسبب تأثير هذا العقار على أنوية الخلايا إذ يؤدي إلى تجزء الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA .

أما بالنسبة إلى الزيادة المعنوية في النسب المئوية للنطف الميتة والمشوهة فقد كانت مطابقة لنتائج (1989) و Barth و Bowman (1994) في الأكباش. وقد يعود سببها إلى تأثر وظيفة البربخ بالمعاملة بالديكساميثازون، إذ أن الزيادة الكبيرة في ظهور نطف مشوهة يعزى إلى شذوذ البربخ عن وظيفته الطبيعية والمتمثلة بإفراز بعض المواد الضرورية لرقاية النطف وإنضاجها وزيادة كفائتها الأخصابية، وتنظيم هذه الوظائف بوساطة الاندروجينات المفرزة من خلايا ليدك، وبما أن الديكساميثازون قد عمل على تثبيط إفراز LHمن الغدة النخامية ومن ثم انخفاض تركيز هرمون الشحمون الخصوي فقد أدى ذلك بدوره إلى اضطراب وظيفة البربخ. ويمكن أن تعزى كذلك إلى التغيرات النسيجية والوظيفية للخصى نتيجة المعاملة وهذا ما أكدته نتائج الدراسة الحالية.

وقد يعزى السبب في ظهور التشوهات أيضاً إلى تأثير الديكساميثازون في عمل الغدة الدرقية (الرماحي، 2001) وتجدر الأشارة إلى إن هرمونات الدرقية تعمل على زيادة استجابة LH إلى الهرمونات المغذية للمناسل Gn-RH Gonadotropin releasing hormone و من ثم زيادة كفاءة الخصى في تصنيع النطف spermatogenesis، وأي خلل يصيب عمل الغدة الدرقية يؤدي إلى تشوهات في تكوين النطف وضعف خلايا ليدك (Mazzafferi,1980).

كما لوحظ من خلال نتائج البحث الحالي إن حقن ذكور الفئران البيض بعقار الديكساميثازون يؤدي إلى انخفاض خصوبة هذه الذكور وبكل معاييرها المدروسة. وقد جاءت هذه النتيجة متفقة مع ما ذكر آنفاً حول انخفاض تركيز النطف في ذكور الفئران المعاملة الذي يعود إلى تأثير الديكساميثازون في محتوى الهرمونات الجنسية FSH و LH المسؤوله عن تحفيز تصنيع هرمون الشحمون الخصوي من خلايا ليدك الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض مستواه ومن ثم قد يؤدي إلى اضطراب في عملية تكوين النطف spermatogenesis: وانخفاض خصوبة الذكور. إذ أشار العديد من الباحثين إلى مساهمة هذه الهرمونات في عملية تكوين النطف (Donnell *et al* , 2000 ; Robertson *et al* , 1999 ; England , 1997).

كذلك يمكن أن يعزى سبب انخفاض النسبة المئوية لعدد الأجنة والنسبة المئوية للحمل في الأناث السليمة والمتزاوجة مع الذكور المعاملة بعقار الديكساميثازون إلى الزيادة الكبيرة في النسبة المئوية للنطف الميتة والمشوهة والتي أكدتها نتائج الدراسة الحالية. كما بينت نتائج هذا الاختبار ظهور تشوهات في أجنة الأناث السليمة والمتزاوجة مع الذكور المعاملة بالجرع (0.2 , 0.8) ملغم/كغم مقارنة مع أجنة الأناث المتزاوجة من ذكور السيطرة. ربما يرجع السبب في ظهور هذه التشوهات إلى تأثير الديكساميثازون في صبغيات (chromosomes) الخلايا النطفية المخصبة لبيوض الأناث السليمة مما ينتج عنه أفراد مشوهة.

ففي بعض الحالات غير الاعتيادية قد لا يحدث انفصال الكروموسومات الجنسية بعضها عن البعض الآخر بسبب فشل انقسامها الاختزالي المسؤول عن تحول الخلايا النطفية الأولية (2n) إلى طلائع النطف (1n) والذي يسيطر عليه هرمون الشحمون الخصوي، ومع ذلك فيمكن لهذه النطف غير الاعتيادية أن تخصب البيوض. وتؤدي إلى إنتاج مواليد مشوهة (عشير والعلوجي ، 1989).

وكما ذكر آنفاً أن عقار الديكساميثازون يثبط إنتاج الشحمون الخصوي الأمر الذي يؤدي إلى اضطراب في عملية الانقسام الاختزالي وإنتاج نطف شاذة كروموسومياً فيؤدي ذلك إلى إنتاج مثل هذه المواليد.

ومع ذلك يمكن القول أن مثل هذه النتيجة، وهذا التفسير يتطلب المزيد من الدراسات لتوضيح دور الديكساميثازون في إحداث تغيرات في صبغيات خلايا الجسم المختلفة، إذ لم يتم الحصول على أية دراسة تشير إلى ذلك لغرض مقارنة نتائج الدراسة الحالية معها.

References

1-الرماحي، سوسن كاظم. (2001). تأثير عقار الديكساميثازون في وظيفة الغدة الدرقية وجنب الدرقية وفي بعض مكونات الدم في ذكور الأرانب البالغة. رسالة ماجستير-جامعة بغداد.

2-عبد، سعد كليمات. (1989). تأثير عقار الديكساميثازون في وظيفة الجهاز التناسلي للأكباش. رسالة ماجستير. جامعة الموصل.

3-عشير، عبد الرحيم محمد والعلوجي، صباح ناصر. (1989). علم الغدد الصم والتكاثر. بيت الحكمة. جامعة بغداد.

4-Almeida, S.A. ; Petenusci, S.O. ; Anselmo-Franci, J.A. ; Rosa-e-Silva, A.M. and Lamano-Carvalho, T.L. (1998): Decreased spermatogenic and androgenic testicular Functions in adult rats submitted to immobilization- induced stress from prepuberty. Brazilian J. Med. Biol. Res., 31(11): 1443-1448.

5-Barth, A.D. and Bowman, PA. (1994): The sequential appearance of sperm abnormalities after scrotal insulation or dexamethasone treatment in bulls. Can. Vet J., 35: 93-102.

6-Biswas, RK. ; Ramamohana, A. and Rao, V.S.N. (1981): Effect of dexamethasone on semen characteristics of cross-bread rams. Indian Vet. J., 58: 745-746.

Blake, R.E. ; Rajguru, S. ; Nolan, G.H. and Ahluwalio, B.S. (1988): Dexamethasone suppress sex-hormone binding globulin. Fertil. Steril., 49(1): 66-70.
Chantaraprateep, P. and Thibier, M. (1978): Effect of dexamethasone on the responses of luteinizing hormone and testosterone to two injections of luteinizing hormone- releasing hormone in yong post-pubertal bulls. J. Endocrinol., 77: 389-393.
Daniel, W.W. (1983): Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences. Daniel, W.W. (ed), John Wiley and Sons, new york.
Donnel, L. ; Stanton, P. ; Bartles, JR. and Robertsone, D.M. (2000): Sertoli cell ectoplasmic specializations in the seminiferrous epithelium of the testosterone- suppressed adult rat. Biol. Reprod., 63: 99-108.
England, G.C.O. (1997): Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. J. Reprod. Fertil. (Suppl.), 51: 123-138.
Fenster, L.K. ; David, F. ; Wyrobek, A.J. ; Carl, P. ; Rempel, D.M. and Swan, S.H. (1997): Effect of psychological stress on human semen quality. J. Androl., 18(2): 194-202.
Ganong, W.F. (1997): Review of medical physiology., Asimon and Schuster Company. U.A.
Hutani-Diaka, J. ; Naguyen, V.U. and Butler, A. (1999): Cytotoxic potential of the phytochemical genistein isoflavone (4, 5, 7-trihydroxy isoflavone) and certain environmental chemical compounds on testicular cells. Biol. Cell, 91: 515-523.
Mackie, C.M. ; Welberg, L.A.M. and Seckl, J.R. (1998): 11-β- hydroxy steroid dehydrogenase is a predomenant reductase in intact rat leydig cell. J. Endocrinol., 159: 233-238.
Mazzafferi, E.L. (1980): Endocerinology. A review of clinical endocrinology. An Excerpta Medica company.
Robertson, K.M. ; Donnell, L. ; ones, M.E.E. ; Meachem, S.J. AND Simpson, E.R. (1999): Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19)., Gene. Proc. Nat. Acad. Sci., USA., 96: 7986-7991.
Rozynk, F.Z. ; Peter, P.H. ; Senner, J.K. and Novy, M.J. (1985): Effect of dexamethasone treatment on sex steroid binding protein, corticosteroid-binding globulin, and steroid hormone in cycling rhesus macaques. Am. J. obestet. Gynecol., 151: 464-470.

Abstract

The study was designed to investigate side effects of the one most widely used glucocorticosteroid – Dexamethasone- when injected with two different doses in to male healthy white male mice for one month. The physiological changes in the reproductive system were reported.

Forty six adult Swiss mice of Balb/C strain which weighted (25-30) gram and 8 week, were used in this study, Animal were divided randomly in to control and 3 group. Male mice in the first and second treated groups had been injected intraperitonially with 0.2 and 0.8 mg/kg of dexamethasone each 48 hr, for 30 day of treatment. While the mice of the control group were injected with 0.9% normal saline in the same way. The results revealed a significant increase in the weights of the testes and parts of the epdidymis of the animal that injected with 0.8 mg/kg, where as no significant differences in the weights of the seminal vesicles.

The results of this work were found that the treated animals with drug had a decrease in the average of sperms production in the testes and the epididymis parts for two doses compared with control group, and there was a significant decrease in the percentage of alive sperms in both testes and epididymis for the two injection doses. While the study reports a significant increase in the percentage of the abnormal sperms in both doses.

The results also revealed that a depression in fertility of the treated animals was obvious.