

اثر سایمتیدین بر فعالیت جنسی و اسپرماتوژنز در موش نر نژاد Balb/C

دکتر پروین رستمی

دکتر علی صادقی لویه^۱

لطف ۰۰۱ مهدوی

گروه زیست شناسی - دانشکده علوم - دانشگاه تربیت معلم

چکیده

از سال ۱۹۷۶ سایمتیدین با نام تجاری تاگامت جهت درمان اولسر معده به بیماران تجویز می‌گردد. این دارو آنتاگونیست رسیپورهای H₂ هیستامین است. سایمتیدین به روش خوراکی و تزریقی تجویز می‌شود. مصرف این دارو موجب تغییر در فعالیت معده و جریان خون آن و مقدار ترشح اسید می‌شود. مصرف سایمتیدین با عوارض جانبی از جمله عوارض عصبی، عوارض خونی و عوارض قلبی همراه است. همچنین مصرف دوز بالای سایمتیدین در مبتلایان به زولینگر - الیسون ZE اثرات آنتی آندروژنی نظیر ژنیکوماستی، ناتوانی جنسی و کاهش تمایل جنسی نشان داده است. در این کار پژوهشی اثر سایمتیدین بر فعالیت جنسی و اسپرماتوژنز موش نر مورد بررسی قرار گرفت. جانوران نر بالغ به وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. جانوران به سه گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه ۱ و ۲ سایمتیدین به ترتیب به میزان mg/kg/day ۲۰ و ۲۰۰ به مدت سه روز متوالی و گروه ۳ منحصرأ سالیین تحت همان شرایط دریافت کردند. تزریقات به

روش درون صفاقی انجام گردید. روز سوم پس از تزریق موش نر با یک موش ماده آماده آمیزش در یک قفس قرار شد و صبح روز بعد VP در جانوران ماده بررسی گردید. صورت مشاهده VP جانور ماده برای بررسیهای بعدی انتخاب گردید. ضمناً در همان روز بیضه موشها خارج و وزن و اندازه آن اندازه گیری شد. سپس شماره تعداد اسپرماتوزآ و همچون مطالعات بافتی انجام گردید. به منظور سنجش هورمون تستوسترون و DHEA از بطن خونگیری شد. تحلیل آماری نتایج نشانگر تاثیر سایمتیدین بر کاهش اسپرماتوزآ و فعالیت جنسی موشهای نر می‌باشد.

مقدمه

سایمتیدین با نام تجاری تاگامت Tagamet به عنوان آنتاگونیست رسیپور H₂- هیستامین کاهش ترشح اسید معده از سلولهای پاریتال مورد مصرف محققان است^(۱) آنالوگهای آن به ترتیب رانیتیدین

^۱ - گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌باشد^(۶). معه‌ذا این دارو به عنوان تقویت کننده گنادوتروپین و پرولاکتین معرفی گردید. در سال ۱۹۸۹ نشان داده شد که تزریق سایمتیدین بر موش ماده آبستن بر اکسیداسیون و کتوگاسیون کبدی فرزندان نر بالغ آن بی‌اثر است و این دارو به عنوان مونث کننده جنین عمل نمی‌کند^(۷) و در سال ۱۹۹۱ اثر ژنیکوماستی و کاهش متابولیسم استروژن و افزایش استنویورز بر اثر مصرف این دارو مورد توجه قرار گرفت^(۸) در همین سال اثر سایمتیدین خوراکی در موشهای حامله بررسی گردید و تغییر فعالیت آنزیم مونواکسیژناز کبدی مورد مطالعه قرار گرفت^(۹) با توجه به مطالب ذکر شده در این گزارش اثر سایمتیدین بر فعالیت جنسی و اسپرماتوژنز موش نر سفید نژاد Balb/C مورد توجه قرار گرفته است:

مواد و روش:

در این پژوهش از موشهای نر سفید بالغ نژاد Balb/C سن دو ماه و نیم و وزن تقریبی ۳۰ گرم استفاده شد. سایمتیدین بصورت آمپول های ۲ میلی لیتری (هر آمپول ۲۰۰ میلی گرم) مورد استفاده قرار گرفت.

ابتدا موشهای نر همسن در چهار گروه ده تائی قرار داده شدند و آزمایش دوبار تکرار گردید. گروهها به ترتیب شامل:

- ۱- گروه کنترل (بدون تزریق)
- ۲- گروه Sham operated (تزریق با سالین)
- ۳- گروه تجربی ۱ (تزریق سایمتیدین ۲۰ میلی گرم / بر کیلوگرم وزن بدن در روز)
- ۴- گروه تجربی ۲ (تزریق سایمتیدین ۲۰۰ میلی گرم / بر کیلوگرم وزن بدن در روز)

بودند. انتخاب دوز ۲۰۰ میلی گرم براساس گزارش های موجود بعنوان دوز حداکثر و دوز ۲۰ میلی گرم دوز حداقل بوده است. آزمایش در شرایط تنظیم روشنائی (۱۲ ساعت

از ۱۹۸۶ و نیز اتیدین اخیرا با همین منظور به ریز می‌شوند^(۲).

یدین هم بصورت خوراکی و هم بصورت تزریقی بود. دوز خوراکی روزانه آن حدود ۱ گرم (۵ قرص برمی) که سه قرص همراه سه وعده غذا و دو قرص ه هنگام خواب تجویز می‌گردد. در سندروم سون (Z-E) دوز تجویزی حتی سه چند گرم

کمی از بیمارانی که سایمتیدین مصرف می‌کنند گیجه، خواب آلودگی، سردرد، بی‌وست، اسهال، و مفاصل و غیره می‌گردند که این عوارض به نسبت داده می‌شود. این دارو با تغییر PH شیره معده جریان خون معده در جذب داروهای دیگر تاثیر علاوه بر این اثرات، سایمتیدین موجب تداخل در های دیگر و تغییر کلیرنس آنها و با مهار آنزیم P450 کبد سبب افزایش دوام داروها در گردش خون^(۱) بهمین جهت استفاده از داروهای دیگر همراه با با فاصله ۱/۵ ساعت توصیه می‌شود.

س دیگر سایمتیدین بر روی CNS، سیستم خونی، مونی بویژه هورمونهای استروئیدی است. از جمله زوننی می‌توان بروز ژنیکوماستی، ناتوانی جنسی و جنسی در مردان و گنالاکتوره در زنان را نام برد. یقیناتی که تا کنون انجام گرفته بیشتر روی موشهای و بررسی اثرات سایمتیدین بر روی نوزادان آنها بوده سال ۱۹۸۲ نشان داده شد که بکار بردن سایمتیدین در موجب کاهش اندازه پرستات و بیضه نوزادان نر مقدار LH را تغییر نداده است^(۵).

ل ۱۹۸۵ گزارش گردید که مداوای درازمدت با ن روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز بی‌اثر

اندازه گیری هورمون‌ها نشان می‌دهد که مقدار هورمون تستوسترون کاهش و مقدار استرادیول و DHEA افزایش یافته است که این افزایش وابسته به دوز سایمتیدین مصرفی است (هیستوگرام ۲).

بحث

با توجه به کاهش اسپرماتوزوآ و ناتوانی جنسی مشاهده شده در موش‌های نر، سایمتیدین احتمالاً بر روی آنزیم‌های تبدیل کننده استروئیدی بویژه تستوسترون، استرادیول و DHEA اثر کرده و سبب افزایش مسیر انحرافی تبدیل این هورمون‌ها شده است. این امر احتمالاً با افزایش فعالیت آنزیم آروماتاز یا با اثر بر روی ژن‌های تولیدکننده این آنزیم بوده که نهایتاً تبدیل تستوسترون به استرادیول را تسهیل نموده و همچنین موجب افزایش آنزیم ۱۷-۲۰ دسمولاز شده و روند تبدیل پرگنولون به DHEA را افزایش داده است.

بنابراین از عوارض جانبی سایمتیدین می‌توان از تغییر هورمونی، کاهش تستوسترون و ناتوانی جنسی نام برد. این دارو همچنین نسبت آندروژن به استرادیول را تغییر می‌دهد. سایمتیدین ضمناً بر هورمون DHEA که یکی از هورمون‌ها غده فوق کلیوی جنین می‌باشد و در کبد و نهایتاً در جفت به استرادیول تبدیل می‌گردد اثر کرده با افزایش آن موجب Feminization (مونث شدن) می‌شود. بنابراین مصرف این دارو بالای این دارو در زنان باردار موجب بروز صفات جنسی مذکر در فرزندان پسر می‌گردد.

نتیجه این کار پژوهشی نشان می‌دهد که سایمتیدین باعث آنتی تستوسترون است و بر آندروژن‌های دیگر اثر کاهشی دارد و حتی DHEA را افزایش داده است.

در ضمن می‌توان با سنجش آنزیم‌های تبدیل کننده استروئیدی تحقیقات در این زمینه را توسعه داد. ضمناً

روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی) و حرارت ثابت حدود 25 ± 1 درجه سانتیگراد انجام گرفت. طی آزمایش جانوران بطور انفرادی در قفسهائی به ابعاد $15 \times 15 \times 25$ سانتی متر استریل شده نگهداری می‌شدند.

تزریق بصورت درون صفاقی در سه روز متوالی انجام گردید. غروب روز سوم موش‌های ماده هم سیکل جهت انجام آمیزش در کنار موش‌های نر قرار داده شدند بطوریکه در هر قفس یک موش نر با یک موش ماده کنار هم قرار گرفتند. صبح روز بعد ماده‌ها را از جفت نر آنها جدا کرده، واژینال پلاک در آنها به منظور اطلاع از عمل آمیزش یا فقدان آن مورد بررسی قرار گرفت. سپس موش‌های ماده برای پسی بردن به وضع حاملگی و بررسی جنین یا نوزادان آنها در قفس‌های جداگانه قرار داده شدند و موش‌های نر برای اهداف ذیل مورد تشریح قرار گرفتند:

۱- خونگیری از بطن قلب به منظور تعیین میزان هورمون‌های آندروژن

۲- بیرون آوردن بیضه‌ها و تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی

۳- درآوردن اپی دیدیم و انجام شمارش اسپرماتوزوآ در محلول فرمالین

۲- تهیه مقاطع بافتی از اپیدیدیم و رنگ آمیزی آن.

نتایج

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که تمایل و فعالیت جنسی در موش‌های نر پس از تزریق سایمتیدین کاهش یافته بطوریکه در موش‌های ماده آمیزش داده شده با آنها تعداد واژینال پلاک به حداقل رسیده و در اکثر موارد واژینال پلاک مشاهده نگردید. ضمناً با افزایش دوز مصرفی سایمتیدین در تعداد اسپرماتوزوآ در لومن لوله‌های سمی نیشر و اپی دیدیم نسبت به کنترل کاهش دیده شد (هیستوگرام ۱) و همچنین لوله‌های سمی نیشر و بافت پیوندی اطراف آنها آتروفی نشان دادند (اشکال ۱ تا ۶).

فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران انتخاب گردیده است.

خوراکی، با همین هدف در حال تحقیق می باشد و
بدا اعلام خواهد شد.

این طرح پژوهشی توسط دانشگاه تربیت معلم تامین
موضوع طرح به پیشنهاد آقای دکتر میلانیان از گروه

References

1. Powell. J.R. And Donn. K.H. (1984). Histamine H₂-antagonist drug interactions in perspective. Mechanistic concepts and clinical. implications. Am.J. Med. 77. Suppl. 57-84.
2. Robert. T.M.D. (1984). Comparison of the effectiveness of Ranitidine and Cimetidine inhibitory acid secretion in patient with Gastric Hypersecretory states. The American Journal of Medicine Nov. 19. Vol. 77 (Suppl 5 p.) P: 90-105.
3. Howard. Y.M. (1985) Famotidin, a new. Potent, long acting Histamin-H₂ receptor antagonist: Comparison with cimetidine and Ranitidine in the treatment of Zollinger - Ellison (Z.E) Syndrome; Gastroenterology volume 88, Number 4, April, 1026 - 33.
4. Nazario. M. (1986). The hepatic and renal mechanisms of drug interactions with cimetidine, Drug intell. Clin. Pharm, 20, 342 - 348.
5. Parker-S; Schade-RR; (1984) Prenatal and perinatal exposure of male rat pups to cimetidine and ranitidine adversely affects subsequent adult brain functioning. Gastroen- trology. Apr. 86(4); 675 - 680.
6. Bianchi - Porro - G; (1985) Long - term treatment with Cimetidine does not essentially affect the hypothalamic - pituitary gonadal axis in man. Hepatogastroent. Apr. 32(2); 77 - 80.
7. Kene - RE; Lamott - Y; (1989) Perinatal cimetidine exposure has no apparent effect on hepatic cytochrome oxidative or conjugative activity in adult male offspring. Dev. Pharmacol - Ther; 12(2); 96 - 105.
8. Michnovicz - YY. Galbraith - RA; (1991) Cimetidine inhibits catechol estrogen Metabolism in vivo. J. Metabolism. Fc.; 40(2) 170 - 74.
9. Shapiro - BH; Bitar. MS(1991) Development level dependent androgen responsiveness of hepatic mono - oxygenase activity of male rats perinatally exposed to maternally administered cimetidine. Toxicol - Lett. Yan, 55(1) - 98.

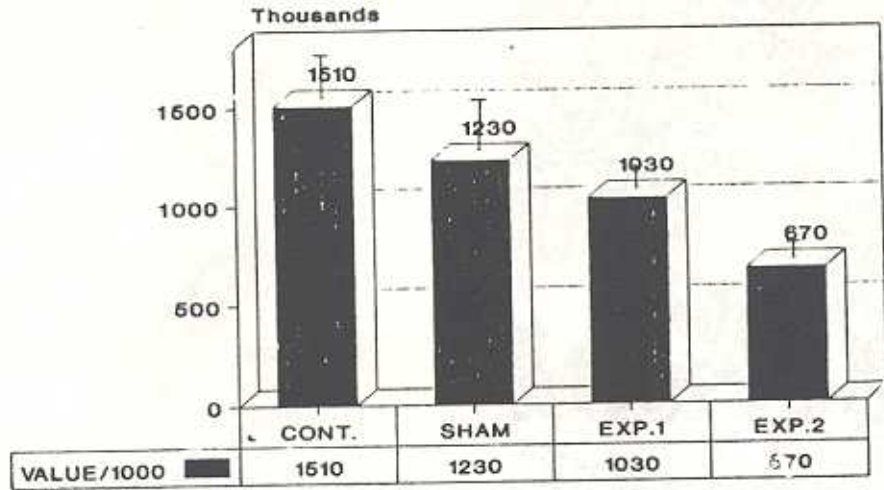
The effect of Cimetidine on spermatogenesis and sexual activity in male white mice Balb/C

Rostami, P. , Mahdavi, L. , Sadeghi Louye, A.

Department of Biology, Tarbiyat Moallem University, Tehran, Iran

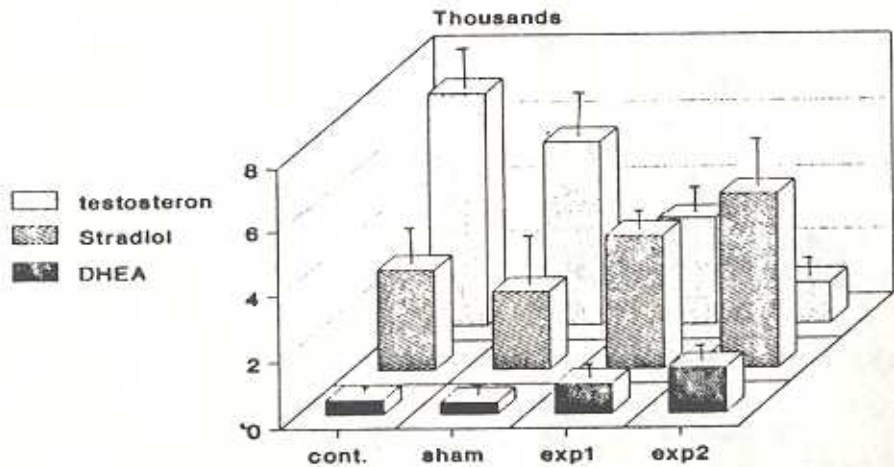
Abstract:

Cimetidine has been used for the treatment of peptic ulcer since 1976. It is antagonist of H₂ receptors. It inhibits acid secretion by the gastric parietal cells. Cimetidine is being used orally and parentally and its daily dosage is about 300 to 400 mg and its half life is 7-8 hours. The side effects of cimetidine include drowsiness, hallucination, granulocytopenia, thrombocytopenia, bradycardia and AV block. High dosage of cimetidine in patients affected with Zollinger Ellison causes antiandrogenic effects like Gynecoasty, impotency and loss of libido. In this research the effect of cimetidine on sexual activity and spermatogenesis of male Balb/C was studied. Adult male weighted 25 to 30 grams were divided into 3 groups and each group included 5 animals. The first and second groups were given cimetidine respectively 20 mg/kg/day and 200 mg/kg/day for 3 successive days. And the third group as control received saline under the same conditions. All the injections were done intraperitoneally. After the third injection each male was left in a cage with a receptive female. Receptivity was induced by hormones injection. The next day VP in female were checked. The testis were removed and weighted. The number of spermatozoa and the plasma androgens levels were measured. Also histological studies of testis have been done. The results revealed that cimetidine has a significant effect on spermatogenesis and sexual activity in the male mice Balb/C.

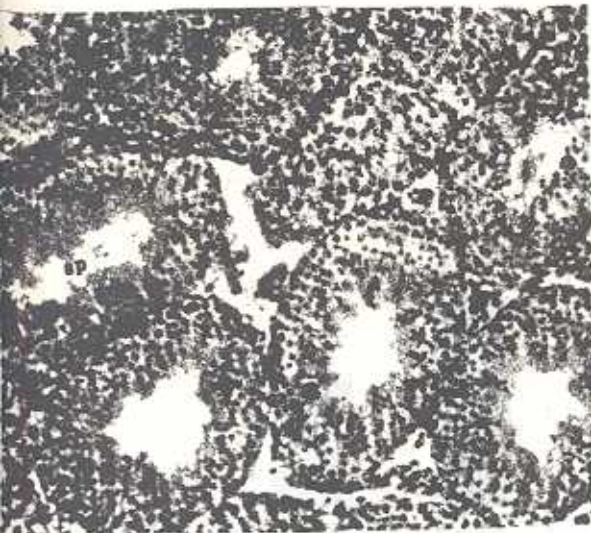


*Spermatzoa

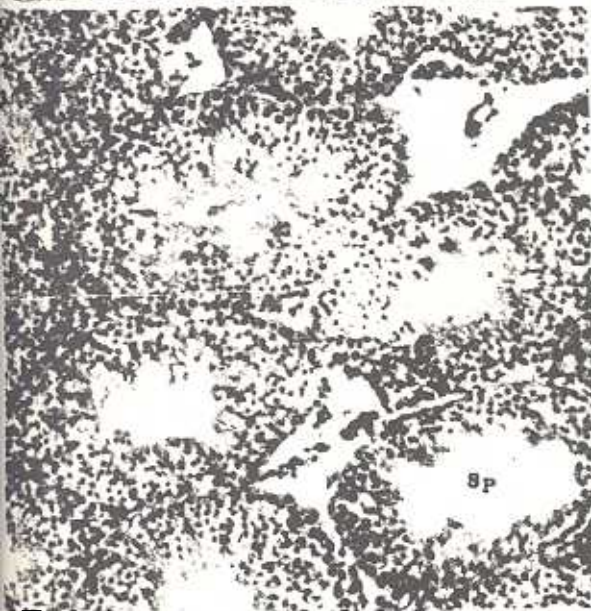
هیستوگرام ۱: اثر دوزهای مختلف سایمتیدین تزریقی بر تعداد اسپرماتوزوآ در موشهای نر بالغ



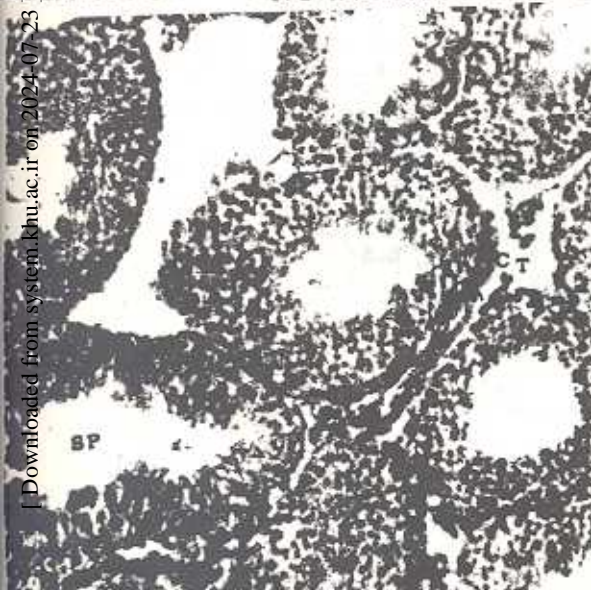
هیستوگرام ۲: مقایسه بین مقادیر تستوسترون و DHEA و استرادیول پس از تزریق دوزهای مختلف سایمتیدین



شکل ۱: مقطع لوله های سمی نیفر در حیوان دست نخورده
بزرگنمایی ۵۰۰x



شکل ۲: مقطع لوله های سمی نیفر پس از تزریق ۲۰ میلی گرم
سایتمیدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
بزرگنمایی ۵۰۰x



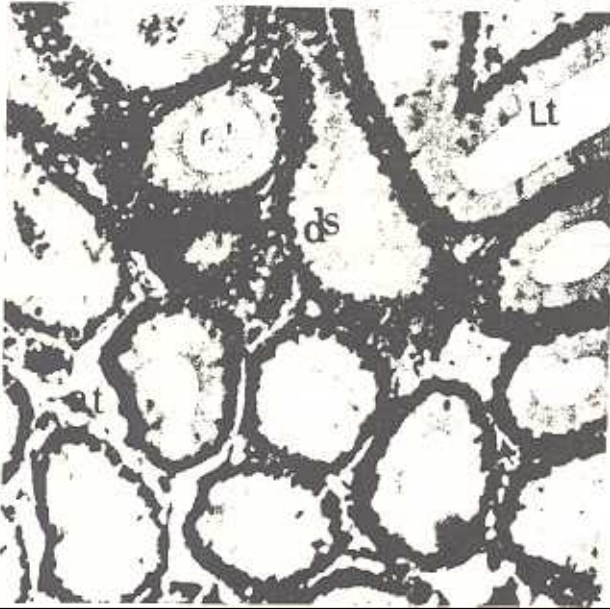
شکل ۳: مقطع لوله های سمی نیفر پس از تزریق ۲۰۰ میلی گرم
بحسب کیلوگرم وزن بدن
بزرگنمایی ۵۰۰x



۴: مقطع اپیدیدیم در حیوان دست نخورده
نمایی ۵۰۰ ×



۵: مقطع اپیدیدیم پس از تزریق ۲۰ میلی گرم
یئدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
نمایی ۵۰۰ ×



۶: مقطع اپیدیدیم پس از تزریق ۲۰۰ میلی گرم
یئدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
نمایی ۵۰۰ ×