

دراسة تأثير عقار الفولتارين على الخصوبة في

ذكور خنازير غينيا

أسيل نجاح صبر

مدرس مساعد / كلية التربية / جامعة القادسية

Abstract الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير عقار الفولتارين بجرعة (3.15) ملغم / كغم من وزن الجسم على وزن الخصى وغدة البروستات والنسب المئوية للنطف الحية والنطف الميتة وأقطار النبيبات المنوية في ذكور خنازير غينيا ، وقد بينت النتائج حدوث ارتفاع معنوي في أوزان الخصى وغدة البروستات وانخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الحية وأقطار النبيبات المنوية ، وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة إضافة إلى حدوث انسلاخ في الخلايا الظهارية وخلايا سرتولي ، وحدث انكماش في النبيبات المنوية للخصية .

المقدمة introduction

يعد الفولتارين Voltarine من الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAID) التي تعمل على تسكين ومنع حدوث الالتهاب وتخفيض الحرارة و تستعمل بكثرة في علاج الأمراض المزمنة ، (Jurgen, 2000). ورغم الفوائد العلاجية لهذه الأدوية إلا أنها تسبب بعض الآثار الجانبية حيث تزيد هذه الأدوية من قابلية حدوث القرحة في المعدة وتحطم بطانة القناة الهضمية وحدث النزف (Fries et al., 1998). يستعمل الفولتارين لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي والالتهاب المفصلي العظمي ، كما يستعمل بشكل محلول لعلاج التهابات العين مثل التهاب الملتحمة و القرنية و تقرح القرنية، (Gillis, 1998) . تقوم آلية عمل الفولتارين على تثبيط صنع البروستاغلاندينات من خلال تثبيط إنزيم السايكلوواوكسيجيناز - 1 حيث يعمل على خفض إنتاج المواد الأولية لتصنيع البروستاغلاندينات من حامض الاراشيدونك (Krogh, 1991) . البروستاغلاندينات مجموعة من الحوامض الكربوكسيلية غير المشبعة التي تحوي على ذرة كربون مع حلقة خماسية، (Hamberg and Samuelsson, 1965). ويمكن

اعتبارها هورمونات موضعية تنتشر على نطاق واسع في أنسجة وسوائل جسم الإنسان والحيوان وتؤثر في العديد من الآليات الخلوية، ومن أنواعها F1,F2,E1,E2,E3 .

(Bergstrom and Samuelson ,1968)

تفرز البروستاتاكلاندينات في الذكور في السائل المنوي ، حيث تعد الانبورة Ampulla والحوصلات المنوية المصدر الرئيس لها، وتلعب دور هام في تحفيز الغدد الجنسية الذكرية اللاحقة ، عملية تكوين النطف Spermatogenesis ، وإفراز هورمون الاندروجين (Berndtson et al.,1979) ، كما أنها تتوسط بشكل طبيعي في إفراز هورمونات النخامية الأمامية كالهورمون المحفز للخلايا البينية (ICSH) والهورمون المحفز للجريب (FSH) والبرولاكتين Prolactin .

(Ranter et al.,1974;Sato et al.,1974;Kisser et al.,1978)

ولهذه الهورمونات علاقة مباشرة بعملية تكوين النطف. وقد أشار (Jones et al.,1976) إلى أن حقن البروستاتاكلاندين F1 في الأرانب يؤدي إلى تحفيز وإفراز الهورمون المحفز للخلايا البينية (ICSH) الذي يعمل على زيادة تحرير هورمون الشحمون الخصوي Testosterone .

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير عقار الفولتارين على بعض عوامل الخصوبة في ذكور خنازير غينيا لما لهذا العقار من استعمال طبي واسع وتأثيرات جانبية سلبية.

مواد وطرائق العمل Materials and Methods

استخدم في هذه الدراسة (16) ذكرا من خنازير غينيا (*Cavia procellus*) باعمار بالغة تراوحت ما بين (70-100) يوم حسب ما اشار الباحث (Collins,1972)، وبأوزان تراوحت ما بين (500- 750) غم حيث وضعت الحيوانات في اقفاص بلاستيكية بابعاد (50*35*15) سم، فرشت ارضيتها بنشارة الخشب وتمت تغذيتها الى حد الاكتفاء *ad libitum*، طيلة فترة التجربة البالغة (70) يوم .

قسمت الحيوانات بشكل عشوائي إلى مجموعتين :-

المجموعة الأولى :- تمثل مجموعة السيطرة، وجرعت فمويا بماء الشرب العادي طيلة فترة التجربة.

المجموعة الثانية :- تمثل المجموعة التي جرعت فمويا بالفولتارين بجرعة (3.15) ملغم / كغم من وزن الجسم، لمدة (70) يوم والذي تم تحضيره بإذابة مسحوق الفولتارين (25) ملغم في (10) مل من الماء المقطر، (Cannon et al.,2000).

وزنت جميع الحيوانات قبل البدء وبعد الانتهاء من التجريع، قتلت الحيوانات بعد انتهاء مدة التجريع باستخدام جرعة عالية من الايثر، وأحدثت فتحة في كيس الصفن وادخل خلالها المقص واستمر القطع عبر المنطقة الاربية حيث تم فصل البربخ الأيمن والبربخ الأيسر كما تم فصل غدة البروستات، وقد تم وزن الخصيتين اليمنى واليسرى وغدة البروستات باستخدام الميزان الحساس (Sartorius)، حفظت الخصى بعد ذلك في محلول بوين لمدة (12) ساعة ثم حفظت في محلول الفورمالين حيث خضعت نماذج الخصى لخطوات تحضير المقاطع النسجية .

(Vacca,1986)

فحصت شرائح المقاطع النسجية بالمجهر الضوئي لملاحظة التغيرات النسجية التي قد أحدثها الفولتارين في التركيب النسيجي للخصية، كما تم قياس أقطار النبيبات المنوية باستخدام المقياس العيني المترى الدقيق Ocular micrometer.

جرى حساب النسبة المئوية للنطف الحية والنطف الميتة وذلك بقطع ذيل البربخ في طبق بتري حاوي على (2) مل من المحلول الملحي الفسلجي تركيز (0.9%)، ثم أخذت قطرة من المحلول ووضعت على شريحة زجاجية نظيفة وأضيف إليها قطرة من صبغة الايوسين - نكروسين ثم خلطت القطرتان على الشريحة برفق بواسطة شريحة أخرى، ثم اخذ بطرف الشريحة الثانية جزء من الخليط وسحب بزواوية حادة على الشريحة الأولى ووضعت الشرائح المستخدمة بعد جفافها في الحاضنة بدرجة (37) درجة مئوية وبعد جفافها تم فحصها بالعدسة الزيتية، (السعدي، 1989)، وتم حساب النسبة المئوية للنطف الحية (التي لم تأخذ الصبغة) والنسبة المئوية للنطف الميتة (التي أخذت الصبغة) في (100) نقطة من كل شريحة.

التحليل الإحصائي :- تم استخدام اختبار (T-test) لمقارنة معدلات أوزان الخصى وغدة البروستات والنسبة المئوية للنطف الحية والنسب المئوية للنطف الميتة وأقطار النبيبات المنوية بين مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالفولتارين ، عند مستوى احتمال $P < 0.05$.
(Scheffler, 1980)

النتائج Results

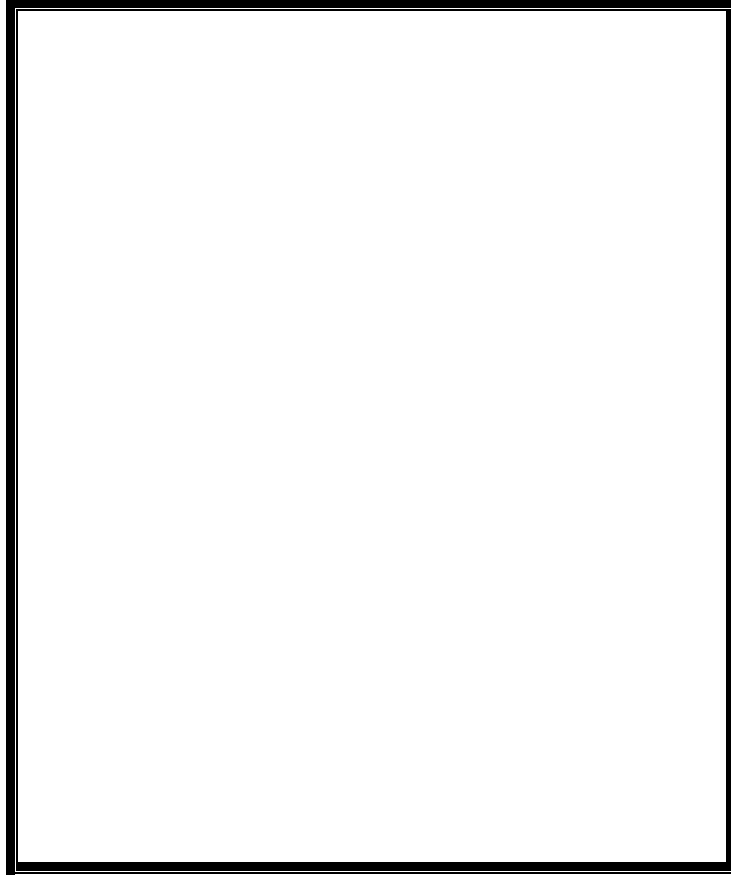
بينت نتائج معاملة ذكور خنازير غينيا بالفولتارين بجرعة (3.15) ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة (70) يوم ، حدوث ارتفاع معنوي بمستوى احتمال ($P < 0.05$) في أوزان الخصى و أوزان غدة البروستات بالمقارنة مع أوزان كل منها لمجموعة السيطرة ، (الجدول 1) .
كما بينت النتائج حدوث انخفاض معنوي بمستوى احتمال ($P > 0.05$) في النسبة المئوية للنطف الحية و زيادة معنوية بمستوى احتمال ($P < 0.05$) في النسبة المئوية للنطف الميتة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، (الجدول 1)
إضافة إلى حدوث انخفاض معنوي بمستوى احتمال ($P < 0.05$) في اقطار النبيبات المنوية في خنازير غينيا المعاملة بالفولتارين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، (الجدول 1) .

التغيرات النسجية المرضية في نسيج الخصية :-
أوضح الفحص المجهرى للمقاطع النسجية لخصى مجموعة المعاملة، وجود تغيرات نسجية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة تمثلت بحدوث انسلاخ الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات المنوية و هي عبارة عن خلايا سرتولي Sertoli cells متحورة الى خلايا عمودية، وعدد قليل من سليفات النطف، من الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية ، (صورة 1) اضافة الى حدوث انكماش في النبيبات المنوية ، (صورة 2) .

الجدول (1) : يبين تأثير المعاملة بالفولتارين بجرعة (3.15) ملغم / كغم من وزن الجسم ، على وزن الخصى وغدة البروستات والنسبة المئوية للنطف الحية و الميتة وأقطار النبيبات المنوية في ذكور خنازير غينيا. (المعدل $\pm$ الخطأ القياسي)

التحليل الإحصائي	المجموعة المعاملة بالفولتارين $M \pm S.E$	مجموعة السيطرة $M \pm S.E$	التفاصيل
*	5.75 ± 0.04	2.45 ± 0.06	وزن الخصى (غرام)
*	3.1 ± 0.01	1.2 ± 0.03	وزن غدة البروستات (غرام)
*	70.5 ± 4.1	93.3 ± 1.3	النسبة المئوية للنطف الحية
*	29.4 ± 3.2	6.6 ± 1.9	النسبة المئوية للنطف الميتة
*	201.12 ± 0.16	209.85 ± 0.11	أقطار النبيبات المنوية (بالميكرومتر)

* وجود فرق معنوي بمستوى احتمال ($P < 0.05$)



صورة (1): توضح مقطع في خصية خنزير غيني معاملة بالفولتارين ،حيث تشير الأسهم إلى انسلاخ الخلايا الظهارية عند الغشاء القاعدي للنبيب المنوي . صبغة هارس هيماتوكسيلين – ايو سين ، 100 X



صورة (2): توضح مقطع في خصية خنزير غيني معاملة بالفولتارين ،حيث تشير الأسهم إلى مواقع انكماش النبيب المنوي . صبغة هارس هيماتوكسيلين- ايو سين (اللون الأصفر يعود لاستخدام الفلتر)، 100X

المناقشة Discussion

أوضحت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة معنوية في وزن الخصى وغدة البروستات في ذكور خنازير غينيا المعاملة بالفولتارين ، وقد أشار (Collier and Flower, 1971) إلى أن الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب ومنها الفولتارين تعيق عملية تصنيع البروستاكلاندينات وتقلل من مستوى البروستاكلاندين E و F في السائل المنوي ، إضافة إلى ذلك فإن البروستاكلاندينات A, F, E تقلل من أوزان الخصى والغدد الجنسية اللاحقة في ذكور الجرذان والفئران عن طريق تداخلها مع إنتاج هرمون الاندروجين . ان البروستاكلاندينات تتركز بشكل كبير في السائل المنوي والخصى والبروستات ، (Tokugawa et al., 1998). لذلك فقد يكون الفولتارين من خلال تثبيطه لتصنيع البروستاكلاندينات قد احدث تأثيرا معاكسا وبالتالي أدى إلى زيادة وزن الخصى و غدة البروستات في ذكور خنازير غينيا المعاملة .

وجد (Flint et al., 1975) أن البروستاكلاندين F2 يعمل على تقليل التجهيز الدموي للخصى والغدد اللاحقة بها في ذكور الجرذان لذلك فقد يكون الفولتارين قد احدث تأثيرا معاكسا لدور البروستاكلاندين F2 و أدى إلى زيادة وزن الخصى وغدة البروستات في ذكور خنازير غينيا المعاملة .

إن البروستاكلاندينات تعمل كمحفز كيميائي Chemical stimulator لتقلص العضلات الملساء المحيطة بالخصى والغدد الجنسية اللاحقة لإفراغ محتوياتها من الافرازات المنوية مثل البروستاكلاندين E و F ، لذلك فإن تثبيط صنع هذه البروستاكلاندينات يمكن ان يؤدي الى ارتخاء العضلات الملساء المحيطة و بالتالي عدم قدرة الخصى والغدد الجنسية اللاحقة على افراغ محتوياتها من الافرازات وبالتالي حصول الزيادة في وزنها . (Cosentino et al., 1984)

ان الانخفاض المعنوي في النسبة المئوية للنطف الحية والزيادة المعنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة الذي احدثته معاملة ذكور خنازير غينيا بالفولتارين ، قد تعود الى دور الفولتارين في تثبيط انزيم السايكلو اوكسيجينيز ، حيث اوضح (Roy and Ratnam, 1992) من خلال دراسة قاما بها ان خلايا نطف الانسان لها القابلية على صنع البروستاكلاندينات خارج الجسم من حامض الاراشيدونك بفعل انزيم السايكلو اوكسيجينيز .

وقد اكدت دراسة قام بها (Gottlieb et al., 1988) ان للبروستاكلاندين E دورا رئيسيا في حركة النطف من خلال تاثيرها المباشر على محتوى النطف للادينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) حيث يعمل على تحفيز حركة النطف وزيادة قابليتها على الاخصاب من خلال زيادة كمية الادينوسين ثلاثي الفوسفات في السائل المنوي .

كما يحفز البروستاكلاندين E1 دخول ايونات الكالسيوم الى النطفة ليزيد من تركيز ايونات الكالسيوم داخل الخلية ليساعد في اختراق البيضة و حدوث الاخصاب ،

(Michael et al., 1998)

للبروستاكلاندينات دور في تنظيم افراز سوانل البربخ حيث يعمل انزيم السايكلو اوكسيجينيز - 1 الذي يتموضع في الخلايا القاعدية للظهارة المبطنه للبربخ على تصنيع البروستاكلاندين

E2 في ظاهرة البربخ التي تلعب دورا مهما في تحفيز ظاهرة البربخ على افراز السوائل والالكتروليات الضرورية لادامة النطف ، (Wong ,1986). لذلك فقد يكون للفولتارين تاثير مثبت لهذه البروستاغلاندينات مؤثرا بذلك على ايض النطف و نضجها ، حيث اشار Krause (et al.,2003) الى ان عملية تثبيط انزيم السايكلواكسيجيناز من خلال المعاملة تتم بشكل غير مقترن مع تنفس المتقدرات Mitochondrial respiration و بالتالي تثبيط عملية اكسدة المادة الخاضعة لانتاج الاديونسين ثلاثي الفوسفات (ATP) في متقدرات خلايا نطف الجرذان وبالتالي التاثير في حيوية النطف وحركتها .
وقد تعود الزيادة المعنوية الحاصلة في النسبة المنوية للنطف الميتة في ذكور خنازير غينيا المعاملة بالفولتارين الى دوره في زيادة نفوذية اغشية النطف و بالتالي تحطمها .
(Tibble et al.,2002)

و سببت معاملة ذكور خنازير غينيا بالفولتارين انخفاضا معنويا في اقطار النبيبات المنوية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، وهذا يعود الى التغيرات النسجية المرضية التي احدثها الفولتارين في التركيب النسجي للخصى والمتمثلة بحدوث انكماش في النبيبات المنوية ، اضافة الى ذلك فقد احدث الفولتارين انسلاخا في خلايا سرتولي من الغشاء القاعدي و التي لها فائدة كبيرة في الاسناد والتغذية للخلايا النطفية ، فضلا عن دورها في عملية تكوين النطف، (Lacy ,1973).

المصادر References

**المصادر العربية*

السعدي ،حسين عبد الكريم (1989) . التناسل الاصطناعي . الجزء الاول .وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ،جامعة بغداد .

المصادر الأجنبية

Bergstrom ,S. and Samuelsson,B.(1968).The prostagladins.Endeavour. 27 :109-113.(Cited by Cenedella,R.J.(1975).Prostaglandins and male reproductive . Adv.Sex.Horm.Kes.,1:325-358)

Berndtson, W.E.,Chenoweth ,P.J.,Seidel,G.E.,Jr-Pickett,B.W. and Olor ,T.T.(1979).Influence of PGF2a on spermatogenesis, spermatozol output,seminal quality ,testosterone levels and libido of yearling beef bulls. J.Anim.Sci .,49(3):736-741.

Cannon GW, Caldwell J.R., Holt,P. et al.(2000).Rofecoxib as aspecfic inhibitor of cyclooxygenase2 with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium :results of the one year randomized clinical trail in patient with osteoarthritis of the knee and hip .Rofecoxip phase III protocol O35 study Group . Arthritis Rheum.,43:978-987.

Collier, J.G.and Flower, R.J.(1971).Effct of aspirin on human seminal prostaglandins.Lancet .,ii:852.(Cited by Cenedella R.J.(1975). Prostaglandins and male reproductive physiology. Adv.Sex.Horm.Kes.,1:325-358.)

Collins,G.R. (1972).Syllabus for the laboratory animal technology . American association for laboratory animal science, Joliet. Publ.,72(2):440-445.

Cosentino,M.J.Takihara,H.,Burhop,T.W. and Cockett,A.T.(1984)

.

Regulation of rat epididymal epithelium . J. Physiol., 378:335-346.

Flint,A.P.F.,Frosling,M.L.,Mitchell,M. Turnbull,A.C.(1975).

Temporal relationsion between changes in oxytocin and prostaglandin F levels in respons to vaginal distension in the pregnant rat and puberal ewe .J. Repord.Fert.,43:551-554 .

Fries,J.F.,Singh,G. and Ramey , D.R.(1998). The

clinical epidemiology of nonsteroidal anti – inflammatory drug gastropathy.

In: Vane,J.R.,Botting,R.M.(eds). Clinical significance and potential of selective Cox –2 inhibitors. London .U.K.William Harvey press.

Gillis ,M.C. (1998). Compen dium of pharmaceuticals and specialties .33rd ed. Dttawa : Canadian pharmacists association.772.

**Gottlieb,C.,Svanbory, K.,Enerboth ,P. and Bygdeman , M.
(1988). Effects of prostaglandins on human sperm
function in vitro and seminal adenosine triphosphate
content. Fertile. Steril ., 49(2): 322-327.**

**Hamberg, M. and Samuelsson,B.(1965). Biochem. Biophys.
Acta.,106:215 –217.(Cited by Cenedella, R.J.(1975).
Prostaglandins and male reproductive physiology.
Adv. Sex.Horm. Kes.,1:325-358) .**

**Jones,E.,E-Brain ,J.B. and Odeel W.D.(1976). Postcoital luteinizing
hormone releasing in male and female rabbits as determinial by
radioimmunoassay .Fertil. Steril.,27:848.**

**Jurgen ,S.(2000).Pharmcological basis for the therapy of pain and
inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory
drugs.Arthritis.Res.,2(5):379-385.**

**Kisser,T.E.,Milvae,R.A.,Hafs,H.D.,Oxender ,W.D. and
Louis,T.M.(1978). Comparsion of testosterone and
androstendione secretion in bulls given PGF2a or luteinizing
hormone. J.Anim.,Sic.,46(2):436-442.**

**Krause,M.M., Brand ,M.,Krauss,S.Meisel ,C.,Vergin,H.,
Burmester, G.R. and Buttgereit ,F.(2003).Non – steroidal
anti- inflammatory drugs and a selective cyclooxygenase-2
inhibitor uncouple mitochondria in intact cells
.Arthritis.Rheum.,48:1438-1444.**

**Krogh ,C.M.C. (1991). Compendium of pharmaceulicals and
specialties 26th ed. Ottawa :Candian pharmacist association. 850.**

**Lacy ,D. (1973). Androgen dependency of spermatogenesis and
physiological significance of steroid metabolism in vitro by th
seminiferous tubules,Endocrine function of human**

testes.
Martini,L., Academic

Vol.I,ed . James ,V.H.T.,Serio,M.and
Press,New York.

Michael ,H.,Thomas,H., Gunter, S. and Thomas, G. (1998).
Anew prostaglandin E1 receptor mediates calcium influx
and acrosome reaction in human spermatozoa. Cell biology .,
95:3008 –3013 .

Ranter, A., Wilson, N.C., Strivatava, L. and Peake,G.R.
(1974).Stimulating effect of rat anterior pituitary cyclic AMP
and luteinizing hormone release . Prostaglandins.,5 :165 –171.

Roy, A.C. and Rantman ,S.S. (1992). Biosynthesis of prostaglandins by
human spermatozoa in vitro and their role in acrosome reaction
and fertilization . Mol .Repord . Development ., 33:303 –306 .

Sato , T., Tyujo ,T., Tesaka, T., Ishikawa, J. and Igarashi, M.(1974).
Follicle stimulating hormone and prolactin release induced by
prostaglandins in the rat . Prostaglandins ., 5:483 –490.

Scheffler , W.C. (1980). Statistics for the biological science . 2nd ed.
Addison , Wesley publication company . California.

Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Foster, R. and Bjarnasal ,L. (2000).
Comparison of intestinal toxicity of rofecoxib, selective Cox2
inhibitor and indomethacin in the experimental rat . Scand.J.
Gastroenterol., 53: 802 –907 .

Tokugawa ,Y., Kunishige , L. Kubota, Y., Shimoya, K., Nobunaga, T.,
Kimura , T., Saji, F., Murata, Y., Eguchi, N.,Oda, H.,
Uradae,Y. and Hayaishi, O. (1998) . Lipocalin – type
prostaglandin D synthase in human male reproductive
organs and seminal plasma . Biol.Repord ., 58 : 600 –
607.

**Vacca, L. (1985). Laboratory manual of histochemistry. 1st ed.
Raven press. Newyork.**

**Wong ,P.Y. (1986) .Fluid transport and sperm maturation in
the epididymal . Biomed., Res. 2: 233 –240**

.