اثر سایمتیدین بر فعالیت جنسی و اسپرماتوژنز در موش نر نژاد Ba1b/C

دکتر پروین رستمی

دکتر علی صادقی لویه[1]

لطف ا۰۰ مهدوی

گروه زیست شناسی - دانشکده علوم - دانشگاه تربیت معلم

چکیده

از سال ۱۹۷۶ سایمتیدین با نام تجارتی تاگامت جهت درمان اولسر معده به بیماران تجویز می‌گردد. این دارو آنتاگونیست رسپتورهای 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 ژینکوماستی، 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 تائی تقسیم شدند. گروه ۱ و ۲ سایمتیدین به ترتیب به میزان mg/kg/day ۲۰ و ۲۰۰mg/kg/day به مدت سه روز متوالی و گروه ۳ منحصرا سالین 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 انتخ گردید. ضمنا در همان روز بیضه موشها خارج و وزن و ا آن اندازه گیری شد. سپس شماره تعداد اسپرماتوزآ و همچ مطالعات بافتی انجام گردید. به منظور سنجش هورمونه تستوسترون و DHEA از بطن خونگیری شد. تحلیل آم نتایج نشانگر تاثیر سایمتیدین بر کاهش اسپرماتوزآ و فع جنسی موشهای نر می‌باشد.

مقدمه

سایمتیدین با نام تجارتی تاگامت Tagamet س ۱۹۷۶ به عنوان آنتاگونیست رسپتور H2- هیستامی کاهش ترشح اسید معده از سلولهای پاریتال مورد مص گرفته است (۱) آنالوگهای آن بترتیب رانیتیدین

[1]- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

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

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

کمی از بیمارانی که سایمتیدین مصرف می‌کنند
رگیجه، خواب آلودگی، سردرد، یبوست، اسهال،
رد مفاصل و غیره می‌گردند که این عوارض به
سبت داده می‌شود. این دارو با تغییر PH شیرهٔ 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
) بهمین جهت استفاده از داروهای دیگر همراه با
با فاصله ۱/۵ ساعت توصیه می‌شود.

ر دیگر سایمتیدین بر روی CNS، سیستم خونی،
رمونی بویژه هورمونهای استروئیدی است. از جمله
رمونی می‌توان بروز ژینیکوماستی، ناتوانی جنسی و
ل جنسی در مردان و گالاکتوره در زنان را نام برد.
تیقاتی 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 سایمتدین در
موجب کاهش اندازه پرستات و بیضه نوزادان نر
قدار LH را تغییر نداده است (۵).

ل ۱۹۸۵ گزارش گردید که مداوای درازمدت با
ن روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز بی‌اثر
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 کنژوگاسیون کبدی فرزندان نر بالغ آن بی‌اثر است و این دارو به عنوان مونث کننده جنین عمل نمی‌کند (۷) و در سال ۱۹۹۱ اثر ژینیکوماستی و کاهش متابلیسم استروژن و افزایش استئوپوروز 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

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

روشنائی - ۱۲ ساعت تاریکی) و حرارت ثابت حدود ۱±۲۵ درجه سانتیگراد انجام گرفت. طی آزمایش جانوران بطور انفرادی در قفسهائی به ابعاد ۱۵×۱۵×۲۵ 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 ماده ها 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 پی بردن به وضع حاملگی و بررسی جنین یا نوزادان آنها در قفس های 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 بیضه ها و تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی

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

۴- 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. ضمنا با افزایش دوز مصرفی سایمتیدین در تعداد اسپرماتوزوآ در لومن لوله های سمی نیفر و اپی دیدیم نسبت به کنترل کاهش دیده شد (هیستوگرام ۱) و همچنین لوله های سمی نیفر و بافت پیوندی اطراف آنها آتروفی نشان دادند (اشکال ۱ تا ۶).

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

بحث

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

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

نتیجهٔ این کار پژوهشی نشان می‌دهد که سایمتیدین یک آنتی تستوسترون است و بر آندروژن های دیگر اثر کاهشی دا و حتی DHEA را افزایش داده است.

در ضمن می‌توان با سنجش آنزیمهای تبدیل ک استروئیدی تحقیقات در این زمینه را توسعه داد. ضمنا

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

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

ه این طرح پژوهشی توسط دانشگاه تربیت معلم تامین
موضوع طرح به پیشنهاد آقای دکتر میلانیان از گروه
فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران
انتخاب گردیده است.

References

1. Powell. J.R. And Donn. K.H. (1984). Histamine H_2-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-H_2 receptor antagonist: Comparison with cimetidine and Ranitidine in the treatment of zollinger - Ellison (Z.E) Syndrom; Gastroentrology 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 r exposure of male rat pups to cimetidine ranitidine adversely affects subsequent adult functioning. Gastroen- trology. Apr. 86(4): 675
6. Bianchi - Porro - G; (1985) Long - term treatm Cimetidine does not essentially affect the hypot - pituitary gonadal axis in man. Hepatogastroent Apr. 32(2): 77 - 80.
7. Kene - RE; Lamott - Y; (1989) Perinatal cim exposure has no apparent effect on hepati oxidative or conjugative activity in adult m offspring. Dev. Pharmacol - Ther; 12(2): 96 - 105
8. Michnovicz - YY. Galbraith - RA; (1991) Cim inhibits catechol estrogen Metabolism in w Metabolism. Fe.: 40(2) 170 - 74.
9. Shapiro - BH; Bitar. MS(1991) Development lev androgen responsiveness of hepatic mono - oxyg of male rats perinatally exposed to mater administered cimetidine. Toxicol - Lett. Yan. 55 - 98.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

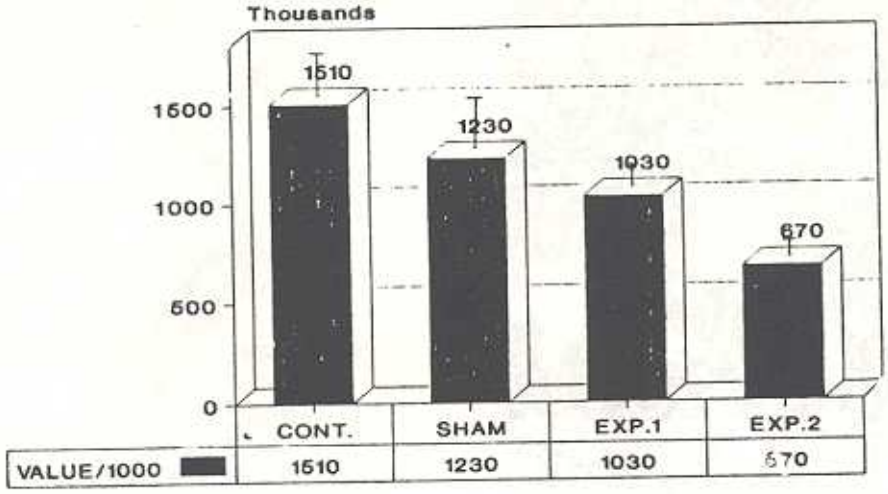
The effect of Cimetidine on spermatogensis and sexual activity in male white mice Balb/C

Rostami, P. , Mahdavi, L. , Sadeghi Louye, A.
Department of Biology, Tarbeyat Moallem University, Tehran, Iran

Abstract:

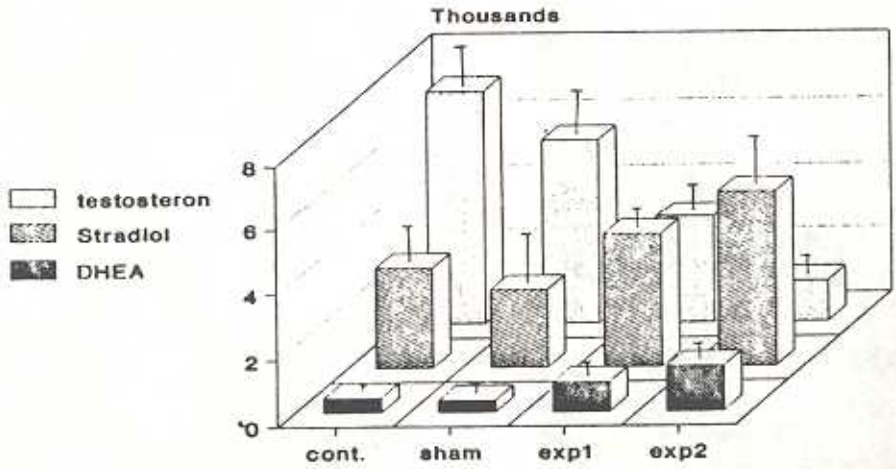
Cimetidine has been used for the treatment of peptic ueler since 1976. It is antagonist of H2 receptors. It inhibits acid secretion by the gastric parietal cells. Cimetidine is being used orally and parentally and its daily dosage is about 300 to 400 mg and its half life is 7-8 hours. The side effects of cimetidine include drowsiness, hallucination, granulocytopenia, thrombocytopenia, bradycardia and AV block. High dosage of cimetidine in patients affected with Zolinger 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 intraperiteneallly. 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 spermatoza and the plasma androgens levels were mescared. 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.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]



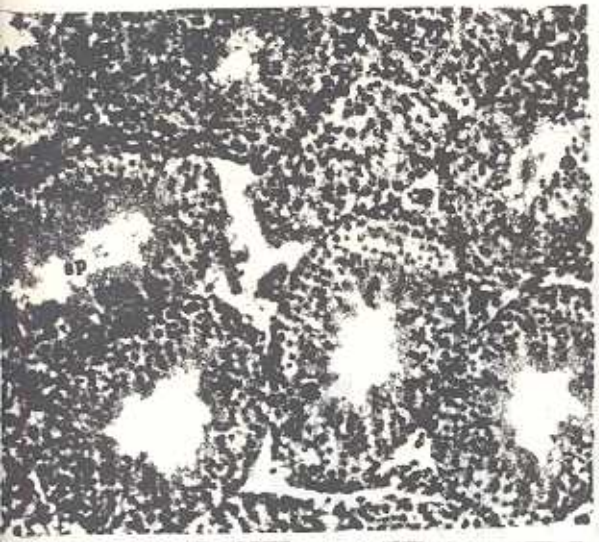
*Spermatozoa

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

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۱ : مقطع لوله های سمی نیفر در حیوان دست نخورده
بزرگنمائی ۵۰۰×

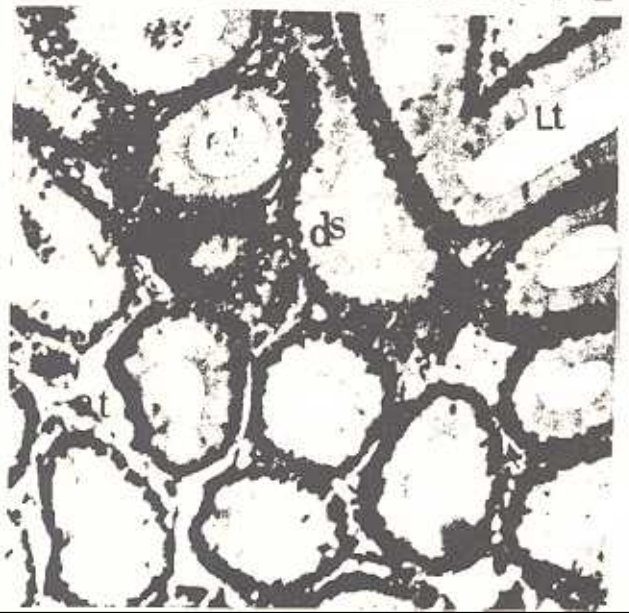
شکل ۲ : مقطع لوله های سمی نیفر پس از تزریق ۲۰ میلی‌گرم
سایمتیدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
بزرگنمائی ۵۰۰ ×

شکل ۳ : مقطع لوله های سمی نیفر پس از تزریق ۲۰۰ میلی‌گرم
بحسب کیلوگرم وزن بدن
بزرگنمائی ۵۰۰ ×

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]

٤ : مقطع اپیدیدیم در حیوان دست نخورده
ـمائی ۵۰۰ ×

۵ : مقطع اپیدیدیم پس از تزریق ۲۰ میلی‌گرم
یدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
ـمائی ۵۰۰ ×



ی ٦ : مقطع اپیدیدیم پس از تزریق ۲۰۰ میلی‌گرم
تیدین بحسب کیلوگرم وزن بدن
ئمائی ۵۰۰ ×

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-10-12]