

اثر تجویز طولانی مدت کتوکونازول بر هیستومورفومتری بافت بیضه در موش سوری

میرهادی خیاط‌نوری^{۱*}، سیداسماعیل صفوی^۲، حسین اریک‌آغاچی^۳

چکیده

کتوکونازول داروی ضد قارچ وسیع الطیف با کاربرد وسیع در درمان بیماری‌های قارچی می‌باشد. علاوه بر اثر ضد قارچی، مطالعات نشان داده‌اند که این دارو روی تولید هورمون‌های استروئیدی از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون‌های جنسی اثر مهاری دارد. همچنین مصرف کتوکونازول باعث کاهش غلظت تستوسترون در خون و تغییرات بافتی مختلف در بافت بیضه حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین اثر تجویز طولانی مدت کتوکونازول بر روی هیستومورفومتری بافت بیضه موش سوری می‌باشد. در این مطالعه تجربی، از تعداد ۵۰ سر موش سوری نر استفاده شد که در ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. موش‌های سوری دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از کتوکونازول را روزانه به مدت ۱۵ روز، ۱، ۲ و ۳ ماه از راه خوراکی دریافت کردند. یک گروه به عنوان شاهد (نرمال سالین) و ۴ گروه دریافت کننده کتوکونازول بودند. بعد از گذشت زمانهای ذکر شده نمونه بافت بیضه اخذ گردید و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین، از لحاظ پارامترهای هیستومورفومتری شامل: قطر لوله‌های منی ساز، ضخامت بافت پوششی لوله منی ساز، ضخامت بافت بینابینی و ضخامت کپسول همبندی بیضه مطالعه شد. نتایج نشان داد که قطر لوله‌های منی ساز، ضخامت بافت بینابینی و ضخامت بافت پوششی لوله منی ساز در روز ۱۵ تغییر غیرمعنی دار و در ماه‌های اول، دوم و سوم بعد از تجویز دارو نسبت به گروه نرمال تغییر معنی دار ($p < 0.05$) نشان می‌دهد. ضخامت کپسول همبندی بافت بیضه در هیچ یک از گروه‌ها تغییر معنی دار نشان نداد. نتایج بیانگر این مطلب است که تجویز طولانی مدت کتوکونازول باعث تغییر قطر لوله‌های منی ساز، ضخامت بافت پوششی و ضخامت بافت بینابینی در بافت بیضه موش سوری می‌شود. این تغییرات احتمالاً به دلیل کاهش غلظت سرمی تستوسترون می‌باشد.

واژگان کلیدی: هیستومورفومتری، کتوکونازول، بافت بیضه، موش سوری

مقدمه

عقونتهای قارچی در انسان و حیوانات در سالهای اخیر از نظر شدت و شیوع افزایش چشمگیری داشته‌اند. درمان دارویی بیماریهای قارچی با کشف داروهای

- ۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز
- ۲- گروه بافت شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز
- ۳- دانشجوی دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز

*-نویسنده مسئول khayat_nouri@yahoo.com

شکم، افزایش آنزیمهای کبدی، هپاتوتوکسیسیته، ژنیکوماستی یا بزرگی پستان در مردان گزارش شده است (۱). مطالعات نشان داده‌اند که این دارو روی تولید هورمونهای استروئیدی از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و هورمونهای جنسی اثر مهاری دارد، همچنین مصرف کتوکنازول باعث کاهش مقدار تستوسترون در خون و تغییرات بافتی مختلف در بافت بیضه حیوانات آزمایشگاهی می‌شود (۵، ۷، ۹، ۱۰ و ۱۲).

بیضه به عنوان یک غده ترشحی مختلط مورد بررسی قرار می‌گیرد. بخش درون‌ریز بواسطه ترشح هورمونهایی نظیر تستوسترون، استروژن، اینهیین توسط سلولهای لیدیک و سرتولی مشخص می‌شود و بخش برون‌ریز لوله‌های سمینفر هستند که اسپرماتوزوئید را تولید و آزاد می‌کنند. در هر لوبول بیضوی یک تا چهار لوله منی‌ساز قرار گرفته است و در اپی‌تلیوم لوله‌های منی‌ساز دو نوع سلول مشاهده می‌شود. یکی از سلولها سرتولی و دیگری سلولهای رده اسپرماتوزن می‌باشد. سلولهای مذکور در طول پرده بازال مکرراً تقسیم شده و پس از طی مراحل تمایز به اسپرماتوزوئید تبدیل می‌شوند. گامت‌های در حال رشد در فرورفتگی‌های موجود در دیواره جانبی و رأسی سلولهای سرتولی قرار می‌گیرند و یا به طور کامل توسط این سلولها محصور می‌شوند. سلولهای جنسی به صورت اپی‌تلیوم مطبق در چهار تا هشت لایه در کنار یکدیگر قرار گرفته و ضخامت لوله منی‌ساز را می‌پوشانند. این سلولها به تدریج از قاعده لوله‌ها به طرف حفره میانی تمایز یافته و تکثیر آنها باعث رانده شدن سلولها به حفره داخلی لوله می‌شوند. مراحل مختلف فرایند تمایز سلولهای زایا در لوله‌های منی‌ساز اصطلاحاً اسپرماتوزن نامیده می‌شود (۶). عوامل زیادی بر روی اسپرماتوزن تاثیر می‌گذارند که می‌توان به عوامل هورمونی و عوامل فیزیکی اشاره نمود. بعضی از این هورمونها عبارتند از تستوسترون، هورمون لوتئینه (LH)، هورمون محرک فولیکولی (FSH)، استروژنها و هورمون رشد می‌باشد. هورمون

خوراکی و نسبتاً غیر سمی آزولی، دچار تحول شده و فرمولاسیونهای جدیدی از این داروها در دسترس قرار گرفته است. داروهای ضد قارچی که در حال حاضر در دسترس هستند به چند گروه تقسیم می‌شوند. داروهای سیستمیک که به دو صورت خوراکی یا تزریقی برای عفونت‌های سیستمیک و مخاطی-جلدی و داروهای موضعی که برای عفونت‌های مخاطی-جلدی به بکار می‌روند. آزولها یکی از داروهای ضدقارچ موضعی و سیستمیک هستند که از دهه ۱۹۸۰ معرفی شده و تا بحال نقش مهم و فزاینده‌ای در درمان بیماریهای قارچی ایفا کرده‌اند. فعالیت ضدقارچی داروهای آزولی نتیجه کاهش سنتز ارگوسترول در غشا قارچها می‌باشد. این کار توسط مهار آنزیم های سیتوکروم p450 قارچی صورت می‌گیرد. اختصاصی بودن عملکرد داروهای آزولی از این موضوع ناشی می‌شود که تمایل این داروها به آنزیم های سیتوکروم p450 نوع قارچی بیشتر از نوع انسانی است. با این حال مثل سایر داروها، آزولها نیز باعث بروز اثرات جانبی می‌شوند. کتوکنازول نخستین آزول خوراکی بود که مورد استفاده بالینی قرار گرفت. این دارو از نظر تمایل به مهار آنزیم‌های سیتوکروم p450 پستانداران نسبت به داروهای جدیدتر تمایل بیشتری داشته و به عبارت دیگر خاصیت انتخابی بودن این دارو برای p450 قارچی کمتر از آزولهای جدید است. این پدیده دویپامد بدنال دارد، نخست آنکه مهار آنزیمهای سیتوکروم p450 انسان توسط کتوکنازول با بیوسنتز هورمونهای استروئیدی آدرنال و گنادی تداخل می‌کند و باعث ایجاد آثار آندوکرینی مهم از قبیل ژنیکوماستی، عقیمی و بی‌نظمی‌های قاعدگی می‌شود. دوم آنکه تداخل این دارو با آنزیمهای p450 می‌تواند متابولیسم سایر داروها را تغییر داده و باعث افزایش سمیت این عوامل شود. آثار جانبی کتوکنازول تا حدود زیادی وابسته به دوز است (۹ و ۱۰). از اثرات جانبی این دارو سردرد، سرگیجه، خارش، تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، یبوست، نفخ

نیز به وسیله هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس ترشح می شود. علاوه بر هورمونهای فوق سایر هورمونهای هیپوفیز شامل پرولاکتین و هورمون محرک تیروئید (TSH) در پشتیبانی از فعالیت بیضه نقش ثانویه دارند (۸). تغییرات عمده‌ای که در بافت بیضه و روند اسپرماتوزن متعاقب مصرف کتوکنازول صورت می‌گیرد عمدتاً بواسطه کاهش میزان تستوسترون می‌باشد (۱۳). آزولها با مهار ستر آنزیم استرول ۱۴-آلفا دمتیلاز، از تولید ارگوسترول غشایی ضروری در ساختار غشاء سطحی قارچها و مخمرها ممانعت می‌کنند. مشخص گردیده که سکانس DNA آنزیم فوق در بسیاری از قارچها و مخمرها شبیه سکانس آن در موش صحرائی، خوک و انسان است. این آنزیم در پستانداران لانوسترول را به استرولهای فعال کننده میوز (MAS) تبدیل می‌کند. اخیراً مشخص شده که MAS، رشد و نمو سلولهای زایا را در حیوان نر و ماده تعدیل می‌کند. در موش صحرائی ظهور آنزیم استرول ۱۴-آلفا دمتیلاز در اسپرماتیدهای پیش میوزی می‌باشد و عمدتاً در مرحله نمو اسپرماتیدها ظاهر می‌شود. در بیضه موشهای صحرائی بالغ مقادیر بسیار فراوانی از MAS یافت می‌شود (۱۳). آنزیم دیگری که تحت تأثیر ترکیبات آزولی قرار می‌گیرد، آروماتاز می‌باشد. آروماتاز به طور برگشت پذیر می‌تواند بوسیله ترکیبات آزول مهار شود. آروماتاز یکی از آنزیمهای شرکت کننده در روند استروئیدوزن می‌باشد و دمتیلاسیون اکسیداتیو استرولها را تسهیل می‌کند. آنزیم آروماتاز با دمتیله کردن C₁₀ به طور اختصاصی باعث سنتز آندروستن دیون و تستوسترون می‌شود (۱۳). بنابراین با توجه به اثر کتوکنازول بر روی سنتز هورمونها بخصوص تستوسترون (۹ و ۱۰)، و نقش این هورمون در روند اسپرماتوزن (۲)، و از طرف دیگر با توجه به اینکه هیچگونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر تجویز طولانی مدت کتوکنازول بر روی هیستومورفومتری بیضه وجود ندارد، هدف از این

تستوسترون که توسط سلولهای لیدیگ واقع در فضای میان بافتی لوله های منی ساز ترشح می شود برای رشد و تقسیم سلولهای ژرمینال که اولین مرحله در تشکیل اسپرماتوزوئید است، ضروری می باشد. هورمون لوتئینه (LH) که توسط غده هیپوفیز قدامی ترشح می شود، سلولهای لیدیگ را تحریک و وادار به ترشح تستوسترون می کند. این هورمون باعث فعال شدن واکنش های سنتز کلسترول از ریشه استات و تبدیل شدن کلسترول به ۲-آلفا هیدروکسی کلسترول می گردد که هر دو واکنش از مراحل مهم در سنتز استروئیدها (پروژسترون و تستسترون) هستند. هورمون LH موجب القای سنتز آنزیم های مهم سنتز استروئیدها از جمله ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، C₁₇₋₂₀ لیاز و ۵ آلفا ردوکتاز می گردد. با وجود این، اثر اصلی هورمون LH در مراحل اول سنتز تستوسترون یعنی در واکنش تبدیل شدن کلسترول به پرگنولون بروز می نماید. هورمون محرک فولیکولی (FSH) که توسط غده هیپوفیز قدامی ترشح می شود، بر روی سلولهای سرتولی اثر کرده، سبب تحریک آدنیلات سیکلاز و در نهایت افزایش cAMP می گردد. این هورمون همچنین سبب پیشبرد ساخت و ترشح پروتئین متصل شونده به آندروژن (ABP) می شود. بدون وجود این تحریک تبدیل اسپرماتیدها به اسپرماتوزوئید امکان پذیر نمی باشد (۳). استروژنها توسط سلولهای سرتولی پس از تحریک شدن توسط هورمون FSH از تستوسترون تشکیل می شوند و احتمالاً برای روند اسپرماتوزوئید شدن ضروری هستند. هورمون رشد نیز برای کنترل اعمال متابولیک بیضه ها لازم است. هورمون رشد به طور اختصاصی موجب پیشبرد تقسیمات اولیه در اسپرماتوزن می شود و در غیاب آن مثلاً در کوتوله های هیپوفیزی، اسپرماتوزن شدیداً کاهش می یابد (۲). تمام جنبه های فیزیولوژی تولید مثل دام نر محتاج تحریک هورمونی گونادوتروپین های هیپوفیزی یعنی هورمون لوتئینه کننده و هورمون محرک فولیکولی می باشد که این هورمونها

مطالعه تعیین اثر تجویز طولانی مدت کتوکنازول بر روی هیستومورفومتری بافت بیضه موش سوری نر می باشد.

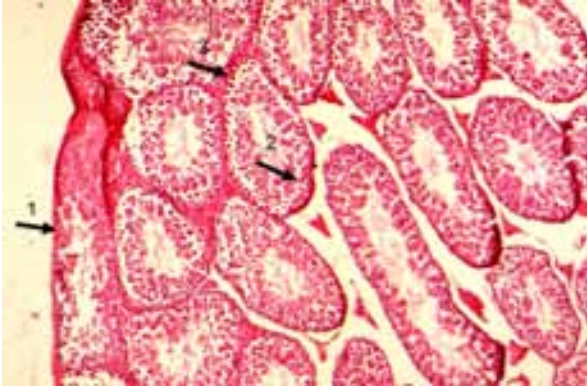
برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

مواد و روش کار

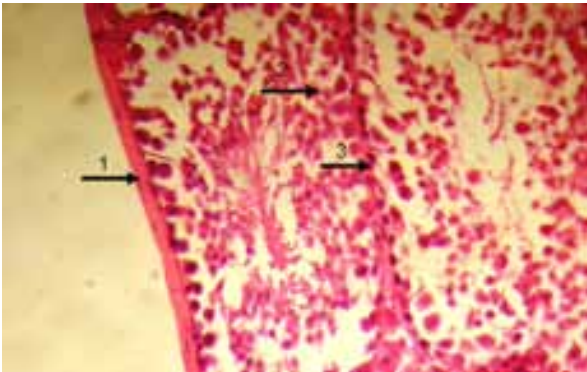
برای انجام این مطالعه تجربی از تعداد ۵۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده گردید. شرایط نگهداری و تغذیه تمام حیوانات یکسان بود. این حیوانات توسط پلیت تغذیه شده و آب مصرفی آنها از آب شیر معمولی تأمین گردید. موش ها در درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتیگراد و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. این موشها در ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. موش های سوری دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از کتوکنازول را روزانه به مدت ۱۵ روز، ۱، ۲ و ۳ ماه از راه خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. به طوری که یک گروه کنترل (نرمال سالین) و ۴ گروه دریافت کننده کتوکنازول بودند. بعد از گذشت زمانهای ذکر شده نمونه بافت بیضه اخذ و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، از لحاظ پارامترهای هیستومورفومتریک مطالعه شد. برای ارزیابی مورفومتری در مقطع بافت بیضه، چهار پارامتر قطر لوله های منی ساز، ضخامت بافت پوششی لوله منی ساز، ضخامت بافت بینابینی و ضخامت کپسول همبندی بیضه مطالعه گردید. برای این منظور از عدسی چشمی مدرج $10\times$ مدل نیکون استفاده شد. این عدسی از ۱۰ قسمت بزرگ که هر قسمت نیز خود به ده قسمت تقسیم شده، تشکیل شده است. بوسیله این عدسی می توان قسمتهای مورد نظر را اندازه گیری نمود. سپس عدد حاصله در ضرایب مخصوصی که برای هر عدسی شیء مورد استفاده متفاوت می باشد، ضرب کرده و اندازه نهایی برحسب میکرومتر بدست می آید. بعد از انجام آزمایشات داده ها به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شده و جهت آنالیز داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست های مقایسه چندگانه توکی استفاده گردید، مقدار

نتایج

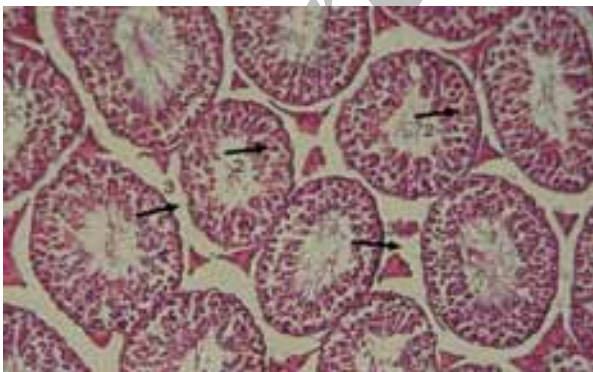
در مطالعه بافت شناسی بیضه موش های سوری گروه کنترل مشخص گردید که بیضه از خارج توسط کپسول همبندی متراکم احاطه شده و یک لایه سلول های سنگفرشی ساده در اطراف آن وجود دارد. در زیر اپی تلیوم، بافت همبند از نوع سست قرار داشته که بلافاصله با بافت همبند رشته ای سپید پرده امتداد می یابد. در وسط و در عمق سپید پرده مقاطع عروق خونی بخصوص وریدهای متسع و پر از خون مشاهده می شود. اغلب در نواحی که کپسول همبندی ایجاد تیغه های همبندی می کند، در عمق کپسول مقاطع سرخرگها نیز مشاهده می شود. در بافت همبند کپسول بیضه، رشته های کلاژن نوع یک، فیبروسیت ها با هسته های کشیده و تیره، فیبروبلاست ها با هسته های روشن گرد و بیضی شکل و همچنین سلولهای عضلانی صاف که در عمق کپسول بیضه پراکنده اند، دیده می شود. در داخل بافت بیضه، لوله های منی ساز بخش عمده پارانثیم بیضه را احاطه نموده و بافت بینابینی ما بین لوله ها به صورت تیغه های همبندی باریک مشاهده می شود (شکل های شماره ۱ و ۲). مطالعه بافت شناسی بیضه در روز پانزده پس از تجویز دارو نشان داد که قطر لوله های منی ساز، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و فضای بافت همبند بینابینی و همچنین ضخامت کپسول همبندی بیضه و تعداد سلولهای زایا در مقایسه با گروه شاهد تفاوت چندانی نشان نمی دهد و در داخل لوله های منی ساز تجمع اسپرما دیده می شود (شکل شماره ۳). مطالعه بافت شناسی بیضه در روز سی پس از تجویز دارو نشان داد که قطر لوله های منی ساز و ضخامت اپی تلیوم لوله های منی ساز کاهش یافته و از تعداد سلولهای زایا کاسته می شود. در داخل تعداد محدودی از لوله های منی ساز، اسپرما دیده می شوند.



شکل شماره ۱- مقطع بافتی لوله های منی ساز و کپسول همبندی در بیضه موش سوری گروه شاهد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، درشت نمایی $\times 40$). شماره های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت کپسول همبندی، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.



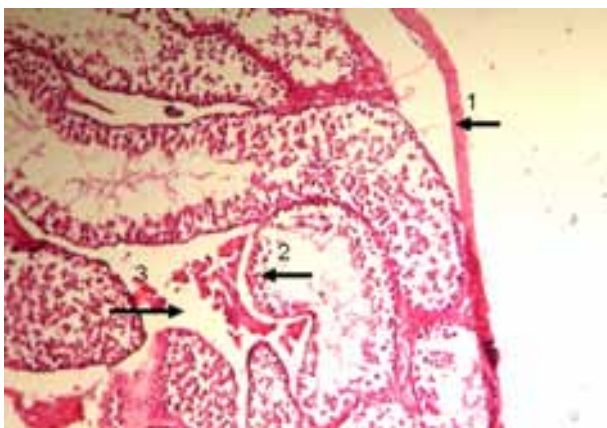
شکل شماره ۲- مقطع بافتی لوله های منی ساز و کپسول همبندی در بیضه موش سوری گروه شاهد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، درشت نمایی $\times 100$). شماره های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت کپسول همبندی، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.



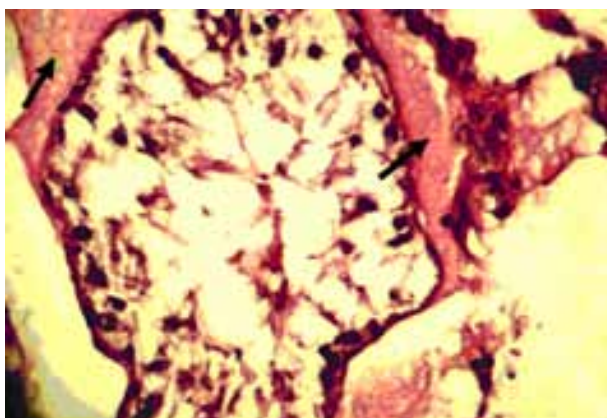
شکل شماره ۳- مقطع بافتی لوله های منی ساز در بیضه موش سوری ۱۵ روز بعد از تجویز کتوکنازول (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، درشت نمایی $\times 40$). شماره های ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.

بافت همبند بینابینی رفته رفته توسعه می یابد، ولی کپسول همبندی بیضه تغییر نیافته است (شکل شماره ۴). مطالعه بافت بیضه در روز شصت پس از تجویز کتوکنازول نشان داد که قطر لوله های منی ساز بطور چشم گیری کاهش یافته و فضای بین لوله ها (بافت بینابینی) از وسعت زیادی برخوردار است. در لوله های منی ساز اپی تلیوم زایگر ضخامت بسیار کمی داشته و در برخی لوله ها، سری سلولهای اسپرماتوزنز کاملاً تحلیل رفته و به تعداد اندکی دیده می شود. در تعداد کمی از لوله های منی ساز لایه های سلولی اپی تلیوم زایگر مشاهده می شود و نیز تعداد کمی سلولهای اسپرماتوزوئید با تازکهای بلند مشاهده می شود. ولی به طور واضح بیشتر رده های سلولهای اسپرماتوزنز موجود نمی باشد. در داخل بافت بینابینی عروق خونی در سطح وسیعی مشاهده می شود که علاوه بر مویرگها به صورت وریدچه ها و شریانچه ها دیده می شود. ضخامت کپسول بیضه تغییری نشان نمی دهد (تصویر ۵). در روز نود پس از تجویز داروها مطالعه بافت شناسی بیضه نشان داد که قطر لوله های منی ساز و ضخامت و تعداد سلولهای اپی تلیوم زایگر شدیداً کاهش یافته اند. البته هنوز در برخی لوله ها به صورت محدود سلولهای رده اسپرماتوزنز مشاهده می شود و برخی حاوی سلولهای اسپرماتوزوئید هستند. بافت بینابینی گسترش فوق العاده زیادی یافته و اغلب در داخل بافت انتشار مایع پلاسمایی به صورت ادم بافتی به رنگ صورتی یکنواخت دیده می شود. در برخی از لوله های منی ساز تمام سلولهای اسپرماتوزنز حذف شده و تنها تعداد محدودی اسپرماتوگونی مشاهده می شود. کپسول بیضه در مقایسه با گروه های قبل تفاوتی نشان نمی دهد (تصاویر ۶ و ۷). در تمامی تصاویر، شماره های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت کپسول همبندی، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.

هماتوکسیلین- ائوزین درشت نمایی (x۴۰). شماره های ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.

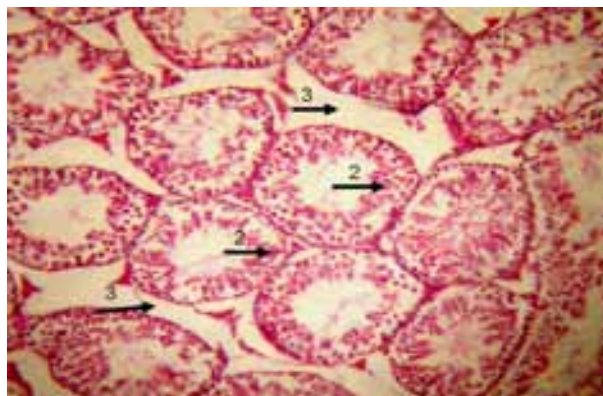


شکل شماره ۷ - مقاطع بافتی لوله های منی ساز و کپسول همبندی در بیضه موش سوری ۹۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین درشت نمایی (x۴۰). شماره های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت کپسول همبندی، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.

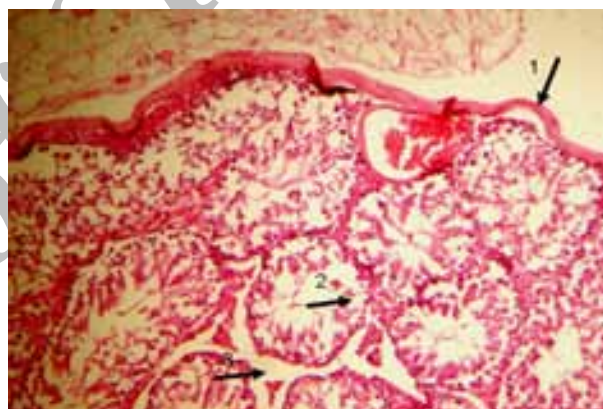


شکل شماره ۸- مقطع لوله منی ساز در بافت بیضه موش سوری ۹۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. مایع اکسودای فیبرینی در اطراف لوله منی ساز مشاهده می شود (↑) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، درشت نمایی (x۴۰).

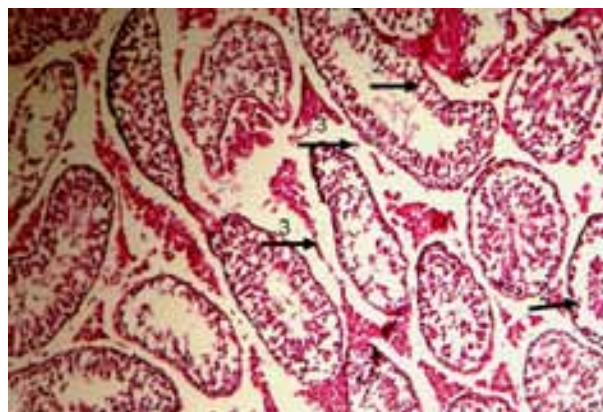
آنالیز آماری جهت مقایسه قطر لوله منی ساز و ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز در گروه های مختلف نشان داد که در روز ۱۵ پس از تجویز دارو، قطر لوله منی ساز و ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی دار نشان نداد ولی در روزهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ پس از تجویز دارو قطر لوله منی ساز و



شکل شماره ۴- مقطع بافتی لوله های منی ساز در بیضه موش سوری ۳۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، درشت نمایی (x۴۰). شماره های ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.



شکل شماره ۵- مقاطع بافتی لوله های منی ساز و کپسول همبندی در بیضه موش سوری ۶۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول (رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، درشت نمایی (x۴۰). شماره های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مربوط به ضخامت کپسول همبندی، ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و ضخامت بافت بینابینی می باشد.



شکل شماره ۶- مقاطع بافتی لوله های منی ساز در بیضه موش سوری ۹۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی

و اپی دیدیم و کاهش میزان تستوسترون سرم مشخص می‌گردد. همچنین مصرف کتوکنازول موجب بروز ضایعات هیستوپاتولوژیک در بیضه همانند دژنراسیون لوله‌های منی ساز و کاهش سلولهای زایا می‌شود (۵). در مطالعه حاضر، مصرف طولانی مدت کتوکنازول موجب کاهش قطر لوله‌های منی ساز و کاهش تعداد سلولهای زایا در موشهای سوری گردید. Santen و همکاران (۱۹۸۳) نشان دادند که کتوکنازول باعث مهار آنزیم ۲۰-۱۷ C یاز نیز می‌شود که در نتیجه باعث ممانعت از تبدیل ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون به آندروستن دیون می‌شود (۱۱). اثر مهاری کتوکنازول روی ترشح تستسترون ممکن است بواسطه اثرات مهاری رادیکالهای آزاد (Ros) روی آنزیمهای استروئیدی بافت بیضه باشد. کتوکنازول آسیب‌های اکسیداتیو مشخص در لیپیدهای بیضه و تغییراتی در میزان آنتی اکسیدانهای طبیعی مثل کاتالازها و سوپر اکسید دسموتازها ایجاد می‌کند. مصرف برخی از آنتی اکسیدانها مانند عصاره گیاه ژنتینا، آسیب‌های حاصل از مصرف کتوکنازول بر روی بافت بیضه را کاهش می‌دهد (۵).

ضخامت اپی تلوم لوله منی ساز در مقایسه با بیضه گروه کنترل کاهش معنی دار ($p < 0/05$) نشان داد. آنالیز آماری جهت مقایسه ضخامت بافت بینایی در گروه‌های مختلف نشان داد که در روز ۱۵ پس از تجویز دارو، ضخامت بافت بینایی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی دار نشان نداد ولی در روزهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ پس از تجویز دارو ضخامت بافت بینایی در مقایسه با بیضه گروه کنترل افزایش معنی دار ($p < 0/05$) نشان داد. ضخامت کپسول همبندی در هیچ یک از گروه‌ها تغییر معنی دار نشان نداد (جدول شماره ۱).

بحث

کتوکنازول به عنوان یک داروی ضد قارچ وسیع الطیف در درمان قارچهای سطحی و سپتیمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین کتوکنازول به عنوان یک داروی ضد سرطان در درمان سرطان پیشرفته پروستات استفاده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که مصرف کتوکنازول، اثرات سوء بر روی دستگاه تناسلی نر در انسان و حیوانات دارد. این اثرات با کاهش وزن بیضه‌ها

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین پارامترهای هیستومورفومتری یک پس از تجویز خوراکی کتوکنازول (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در روزهای مختلف (بر حسب میکرومتر).

گروه‌ها	پارامتر	قطر لوله منی ساز	ضخامت اپی تلوم لوله منی ساز	ضخامت بافت بینایی	ضخامت کپسول همبندی
کنترل	۱۶۷/۶۶ ± ۴/۰۸	۵۹/۹۲ ± ۱/۴۴	۱۷/۸۵ ± ۲/۳۶	۲۱/۰۳ ± ۱/۶۵	
۱۵ روز بعد از تجویز دارو	۱۶۹/۵۷ ± ۳/۷	۶۱/۲ ± ۱/۲۷	۱۵/۳ ± ۱/۹۸	۲۳/۵۸ ± ۱/۴۲	
۳۰ روز بعد از تجویز دارو	۱۴۷/۵۴ ± ۴/۱۳ **	۴۸/۷۶ ± ۱/۵۵ ***	۲۸/۸۱ ± ۲/۲۸ *	۲۵/۱۸ ± ۲/۰۱	
۶۰ روز بعد از تجویز دارو	۱۱۳/۱۵ ± ۳/۶۶ ***	۲۴/۸۶ ± ۱/۱۵ ***	۴۴/۶۲ ± ۳/۶۳ ***	۲۴/۲۲ ± ۱/۷۳	
۹۰ روز بعد از تجویز دارو	۹۱/۴۸ ± ۳/۸۹ ***	۱۷/۲۱ ± ۲/۱۹ ***	۶۹/۸ ± ۵/۴ ***	۲۳/۹ ± ۱/۵۱	

※: ($p < 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل در هر ستون است.

※※: ($p < 0/01$) در مقایسه با گروه کنترل در هر ستون است.

※※※: ($p < 0/001$) در مقایسه با گروه کنترل در هر ستون است.

طولانی مدت کتوکانازول باعث کاهش قطر لوله منی ساز و ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز و افزایش ضخامت بافت بینابینی بیضه و کاهش اسپرماتوژنز در بافت بیضه موش سوری می شود. این کاهش در مقدار قطر لوله منی ساز و ضخامت اپی تلیوم لوله منی ساز احتمالاً از طریق کاهش غلظت سرمی تستوسترون می باشد. البته اثر این دارو در روند اسپرماتوژنز و ناباروری انسان و حیوانات دیگر نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

منابع

- ۱- خدام، ر. (۱۳۸۴): راهنمای کاربرد داروهای ژنریک ایران، چاپ دوم، انتشارات دیباج، صفحات: ۴۴۴-۴۴۳.
 - ۲- شادان، ف. و صدیقی ا. (۱۳۸۱): فیزیولوژی پزشکی، (ترجمه)، تالیف: گایتون، چاپ اول، جلد دوم، تهران، انتشارات چهر، صفحات: ۱۵۰۶-۱۴۸۸.
 - ۳- ملک‌نیا، ن. و شهبازی، پ. (۱۳۸۱): بیوشیمی عمومی، جلد دوم، انتشارات دانشگاه تهران، فصل سیزدهم، صفحات: ۴۶۰-۴۳۳، فصل شانزدهم، صفحات: ۵۴۰-۴۹۷، فصل هفدهم، صفحات: ۵۷۸-۵۴۱.
 - 4- Adams, M., Meyer, E. and Cicero, T. (1998): Imidazoles suppress rat testosterone secretion and testicular interstitial fluid in vivo. *Biology of reproduction*, 59: 248-254.
 - 5- Amin, A. (2008): Ketoconazole-induced testicular damage in rats reduced by gentian extract. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59: 377-384.
 - 6- Dellman, H.D. and Eurell, J. (1998): *Textbook of veterinary histology*, Fifth Edition, Williams and Wilkins, pp: 228-233.
 - 7- Donet, A., Graybill, J., Craven, P., Galgiani, J. and Dismukes, W. (1984): High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch intern med*, 144(11): 2150-2153.
- در یک بررسی انجام شده مصرف کتوکانازول با دوز (۱۰-۳۰ mg/kg) در طی ۲۴ ساعت موجب کاهش شدید غلظت تستوسترون سرم شد، بدون اینکه میزان LH و FSH تغییری کرده باشد (۴). کتوکانازول ممکن است حساسیت هیپوفیزی-هیپوتالاموسی را به کنترل فیدبکی تستوسترون روی ترشح LH کاهش دهد (۵).
- در مطالعه حاضر قطر لوله های منی ساز، ضخامت اپی تلیوم لوله های منی ساز، ضخامت بافت همبند بینابینی و ضخامت کپسول همبندی بافت بیضه به عنوان شاخص های هیستومورفومتریک بیضه، که بیانگر روند فعالیت بافت بیضه می باشد، مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بیانگر تغییر شاخص های فوق در بیضه موشهای تحت درمان با کتوکانازول در روزهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ بود.
- در مطالعه انجام شده توسط Amin (۲۰۰۸)، مصرف کتوکانازول با دوز ۱۰۰ میلی گرم به صورت تزریقی و به مدت ۵ روز در موشهای صحرایی بالغ علاوه بر کاهش معنی دار وزن بیضه و اپی دیدیم موجب کاهش تعداد و درصد تحریک اسپرما گردید. همچنین آتروفی لوله های منی ساز و کاهش سلولهای زایا نیز در گروه های تحت درمان با کتوکانازول مشاهده گردید (۵). که این نتایج تأیید کننده نتایج حاصله از تحقیقات انجام شده در این خصوص می باشد. در مطالعه صورت گرفته توسط Vickery و همکاران (۱۹۸۵)، مصرف خوراکی کتوکانازول در موشهای نر بالغ با دوز ۲۵۰-۲۰۰ میلی گرم و در میمون با دوز ۱۰۰-۸۵ میلی گرم موجب کاهش تعداد اسپرم و کاهش تحرک اسپرم در این حیوانات گردید (۱۲). در انسان نیز مصرف کتوکانازول با دوز ۸۰۰-۱۲۰ میلی گرم در روز به طور موقت سنتز تستوسترون و پاسخ غده فوق کلیوی به کورتیکوتروپین را مهار می کند. در این افراد اولیگواسپرمی (کاهش اسپرم) و آزو اسپرمی (فقدان اسپرم) پس از مصرف طولانی مدت کتوکانازول دیده می شود. همچنین ناتوانی و کاهش میل جنسی اغلب در این افراد دیده می شود (۷).
- به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز

- 8- Hafez, B. and Hafez, E.S.E. (2000): Reproduction in farm animals, 7th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, pp: 12-20.
- 9- Papich, M.G., Heit, M.C. and Riviere, J.E. Antifungal and Antiviral drugs. In: Adams, H.R. (2001): Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th edition. Iowa State University Press / Ames. pp: 918-932.
- 10- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. and Moore, P.K. (2003): Pharmacology. Fifth Edition, Churchill Livingstone International Edition. pp: 666-671.
- 11- Santen, R., Bossche, H. and Symoens, J. (1983): Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. J Clin Endocrinol Metabol, 57: 732-736.
- 12- Vickery, B.H., Burns, J., Zaneveld, L. and Goodpasture, J. (1985): Orally administered ketoconazole rapidly appears in seminal plasma and suppresses sperm motility. Advances in Contraception. 1(4): 324-330.
- 13- Zarn, A., Braschweiler, J. and Schlatter, R. (2003): Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14- α -demethylase and aromatas. Environmental Health Perspectives, 111: 255-261.

Archive of SID