مقاله تحقیقی

مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۹۲، دوره ۶۸، شماره ۴، ۳۶۵-۳۵۹

Original Article

Journal of Veterinary Research. 68,4:359-365, 2013

مطالعه تأثیر استفاده طولانی مدت کتوکونازول براسپرماتوژنز و بافت بیضه در موش سوری

فرهاد عظیمی دباغ[1*] فرزاد میر رضوی[2] علیرضابابابپور[3]

۱) گروه بهداشت و بیماریهای طیور، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، تهران - ایران

۲) فارغ التحصیل دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز - ایران

۳) گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، تهران - ایران

(دریافت مقاله: ۲۵ دی ماه ۱۳۹۱ ، پذیرش نهایی: ۹ اردیبهشت ماه ۱۳۹۲)

چکیده

زمینه مطالعه: کتوکنازول داروی ضد قارچ وسیع الطیف باکاربرد وسیع در درمان بیماریهای قارچی می باشد. مطالعات نشان داده‌اندکه این دارو روی تولید هورمون‌های استروئیدی از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و هورمونهای جنسی اثر مهاری دارد. **هدف:** هدف از این مطالعه تعیین اثر تجویز مزمن کتوکنازول برروی شاخص های اسپرماتوژنز در بافت بیضه موش سوری نر می باشد. **روش کار:** در این تحقیق ۵۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۳۰g-۲۵ که شرایط نگهداری و تغذیه ای یکسانی داشته‌اند در ۵ گروه ۱۰تایی تقسیم شدند. موش های سوری دوز کتوکنازول (۵۰ mg/kg) را روزانه به مدت ۱۵ روز، ۱، ۲ و ۳ ماه از راه خوراکی دریافت کردند. به طوری که یک گروه کنترل (نرمال سالین) و ۴ گروه دریافت کننده کتوکنازول بودند. بعد از گذشت زمان های ذکرشده نمونه بافت بیضه اخذ گردید و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، از لحاظ شاخص های اسپرماتوژنز (ضریب تمایز لوله‌ای TDI، ضریب اسپرمیوژنز SI و ضریب بازسازی RI) مطالعه شد. جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست های مقایسه چندگانه توکی استفاده شد، مقدار ($p<۰/۰۵$) برای تعیین سطح معنی دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد. **نتایج:** نتایج نشان دادکه SI و RI در روز پانزدهم و TDI، SI و RI در ماه‌های اول دوم وسوم بعد از تجویز دارو در مقایسه با گروه نرمال کاهش معنی دار ($p<۰/۰۵$) داشت. **نتیجه‌گیری نهایی:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان دادکه تجویز مزمن کتوکنازول باعث کاهش اسپرماتوژنز و شاخص های آن در بافت بیضه موش سوری می شود. این کاهش در مقدار TDI، SI و RI احتمالاً از طریق کاهش غلظت سرمی تستسترون می باشد. اثر این دارو در روند اسپرماتوژنز و ناباروری انسان نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

واژه‌های کلیدی: کتوکونازول، موش سوری، ضرایب اسپرماتوژنز

مقدمه

کتوکنازول داروی ضد قارچ وسیع الطیف با کاربرد وسیع در درمان بیماریهای قارچی می باشد(۵). مطالعات نشان داده‌اند که این دارو بر هورمونهای استروئیدی از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون های جنسی اثر مهاری دارد، همچنین مصرف کتوکنازول باعث کاهش مقدار تستسترون در خون و تغییرات بافتی مختلف در بافت بیضه حیوانات آزمایشگاهی می شود(۲۲). بیضه‌ها به عنوان یک زوج غده تولید کننده سلول های زایای نر در داخل اسکروتوم قرار می گیرند(۶). بخش درون ریز بواسطه ترشح هورمون هایی نظیر تستوسترون، استروژن، اینهیبین توسط سلول های لیدیک و سرتولی مشخص می شود و بخش برون ریز لوله‌های سمینیفر هستند که اسپرماتوزوئید را تولید و آزاد می کنند(۱۶). در هر لوبول بیضوی یک تا چهار لوله منی ساز قرار گرفته و در اپی تلیوم لوله‌های منی ساز دو نوع سلول مشاهده می شود(۴). که یکی از سلول ها سرتولی و دیگری سلول های ردهٔ اسپرماتوژنز می باشد. گامت های در حال رشد در فرورفتگی های موجود در دیوارهٔ جانبی و رأسی سلول های سرتولی قرار می گیرند و یا به طور کامل توسط این سلول ها محصور می شوند(۲۵).

سلول های جنسی به صورت اپی تلیوم مطبق در چهار تا هشت لایه در کنار یکدیگر قرار گرفته و ضخامت لوله منی ساز را می پوشانند و این سلول ها به تدریج از قاعده لوله‌ها به طرف حفره میانی تمایز یافته و تکثیر آنها باعث رانده شدن سلول ها به حفره داخلی لوله می شوند(۱۱). مراحل مختلف فرایند تمایز سلول های زایا در لوله‌های منی ساز اصطلاحاً اسپرماتوژنز نامیده می شود. در طی این فرآیند سلول های اسپرماتوگونی، پس از طی تقسیمات و تغییرات لازم سرانجام به اسپرماتوزوئید تبدیل می شوند (۲۳). سیکل اسپرماتوژنز خود شامل سه مرحله تقسیم میتوز یا اسپرماتوسیتوژنز، تقسیم میوز و اسپرمیوژنز یا متامورفوز می باشد. در طی مرحله اسپرماتوسیتوژنز، سلول های اسپرماتوگونی مکرراً تقسیم میتوز انجام داده و سرانجام به سلول های اسپرماتوسیت اولیه تبدیل می شوند. اسپرماتوسیت های اولیه بزرگترین سلول تناسلی موجود در لوله منی ساز بوده و قسمت میانی اپی تلیوم را اشغال می کنند و علامت مشخصه آنها وجود کروموزم های پیچ خورده در هسته آنهاست(۲۱). از تقسیم اول میوز، سلول های کوچکتری به نام اسپرماتوسیت ثانویه حاصل می شود. در پایان تقسیم دوم میوز، اسپرماتوسیت ثانویه به دو سلول کوچکتر به نام اسپرماتید تبدیل می شود. در اسپرماتیدها هسته‌ها حاوی نواحی کروماتینی تیره هستند. اسپرماتیدها طی روند پیچیده به نام اسپرمیوژنز،

*)نویسنده مسؤول: تلفن: ۰۲۱-۴۴۴۴۷۰۴۲، نمابر: ۰۲۱-۴۴۴۴۷۰۴۲ Email: Farhad.azimi@hotmail.com

Archive of SID

.ir

به اسپرماتوزوئید تبدیل می‌شوند(۱۶،۲۸). با توجه به اثر کتوکنازول بر روی سنتز هورمون‌ها بخصوص تستسترون، هدف از این مطالعه تعیین اثر تجویز مزمن کتوکنازول بر روی شاخص‌های اسپرماتوژنز در بافت بیضه موش سوری نر می‌باشد.

مواد وروش کار

نحوه نگهداری موش‌ها و نحوه تهیه و تجویز دارو: برای انجام این تحقیق از ۵۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۳۰-۲۵g استفاده گردید. این حیوانات در محل پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز نگهداری شدند. شرایط نگهداری و تغذیه تمام حیوانات یکسان بود. این موش‌ها در ۵ گروه ۱۰تایی تقسیم شدند. موش‌های سوری دوز کتوکنازول (۵۰ mg/kg) را روزانه به مدت ۱۵ روز، ۱، ۲ و ۳ ماه از راه خوراکی 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 گردید و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، از لحاظ شاخص‌های اسپرماتوژنز مطالعه شد و داده‌ها به صورت میانگین± خطای معیار بیان گردید و جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه توکی استفاده شد، مقدار $p<0/05$ برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- نتایج مطالعه بافت شناسی بیضه موش‌های سوری گروه کنترل: در مطالعه بافت شناسی بیضه موش‌های سوری گروه کنترل مشخص گردید که بیضه از خارج توسط کپسول همبندی متراکم احاطه شده و یک لایه سلول‌های سنگفرشی ساده در اطراف آن وجود دارد. در زیر اپی تلیوم بافت همبند از نوع سست قرار داشته که بلافاصله با بافت همبند رشته‌ای سپید پرده امتداد می‌یابد. در وسط و در عمق سپید پرده مقاطع عروق خونی بخصوص وریدهای متسع و پر از خون مشاهده می‌شود. اغلب در نواحی که کپسول همبندی ایجاد تیغه‌های همبندی می‌کند، در عمق کپسول مقاطع سرخرگها نیز مشاهده می‌شود. در بافت همبند کپسول بیضه، رشته‌های کلاژن نوع یک، فیبروسیت‌ها با هسته‌های کشیده و تیره، فیبروبلاست‌ها با هسته‌های روشن گرد و بیضی شکل و همچنین سلول‌های عضلانی صاف که در عمق کپسول بیضه پراکنده‌اند، دیده می‌شود. در داخل بافت بیضه، لوله‌های منی ساز بخش عمدهٔ پارانشیم بیضه را احاطه نموده و بافت بینابینی ما بین لوله‌ها به صورت تیغه‌های همبندی باریک مشاهده می‌شود (تصاویر ۱،۲).

۲- نتایج مطالعه بافت شناسی بیضه در روز پانزده پس از تجویز دارو: مطالعه بافت شناسی بیضه در روز پانزده پس از تجویز دارو نشان داد که قطر لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های زایا در مقایسه با گروه شاهد تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد. در داخل لوله‌های منی‌ساز تجمع اسپرم‌ها دیده می‌شود (تصویر ۳).

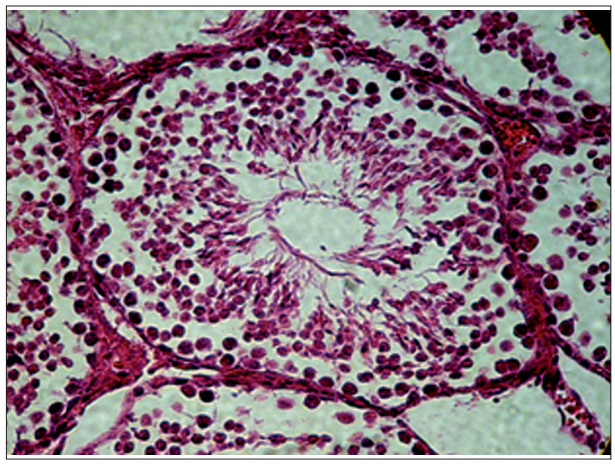
۳- نتایج مطالعه بافت شناسی بیضه در روز سی ام پس از تجویز دارو: مطالعه بافت شناسی بیضه در روز سی پس از تجویز دارو نشان داد که کاهش محسوسی در قطر لوله‌های منی‌ساز ایجاد گردید و از تعداد سلول‌های زایا بخصوص سلول‌های اسپرماتید کاسته می‌شود. در داخل تعداد محدودی از لوله‌های منی‌ساز اسپرمها دیده می‌شوند. بافت همبند بینابینی رفته رفته توسعه می‌یابد، ولی کپسول همبندی بیضه تغییر چندانی نیافته است. افزایش مقاطع عروق خونی در مقایسه با گروه کنترل محسوس است (تصویر ۴).

۴- نتایج مطالعه بافت بیضه در روز شصت ام پس از تجویز دارو: مطالعه بافت بیضه در روز شصت پس از تجویز کتوکنازول نشان داد که کپسول بیضه افزایش ضخامت اندکی داشته است. قطر لوله‌های منی‌ساز بطور چشم‌گیری کاهش پیدا کرده و فضای بین لوله‌ها (بافت بینابینی) از وسعت زیادی برخوردار است. در لوله‌های منی‌ساز اپی تلیوم زایگر ضخامت بسیار کمی داشته و در برخی لوله‌ها، سری سلولهای اسپرماتوژنز کاملاً تحلیل رفته و به تعداد اندکی دیده می‌شود که اکثراً سلول‌های اسپرماتوگونی باقی مانده‌اند. در تعداد کمی از لوله‌های منی‌ساز لایه‌های سلولی اپی تلیوم زایگر مشاهده می‌شود و نیز تعداد کمی سلول‌های اسپرماتوزوئید با تاژکهای بلند مشاهده می‌شود. ولی به طور واضح بیشتر رده‌های سلول‌های اسپرماتوژنز موجود نمی‌باشد. سلول‌های سرتولی تغییرات کمتری را نشان می‌دهند. در داخل بافت بینابینی عروق خونی در سطح وسیعی مشاهده می‌شود که علاوه بر مویرگ‌ها به وریدچه‌ها و شریانچه‌ها صورت دیده می‌شود. سلول‌های لیدیک با اشکال طبیعی دیده می‌شوند ولی در برخی نواحی به نظر می‌رسد تجمع آنها زیاد باشد (تصاویر ۵،۶)

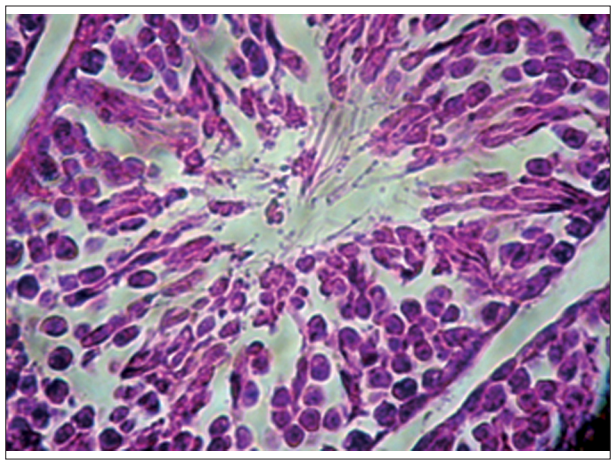
۵- نتایج مطالعه بافت شناسی بیضه در روز نود ام پس از تجویز دارو: در روز نود پس از تجویز داروها مطالعه بافت شناسی بیضه نشان داد که کپسول بیضه در مقایسه با گروه‌های قبل ضخامت بیشتری یافته است. لوله‌های منی‌ساز بیشتر تحلیل رفته و تعداد سلول‌های اپی تلیوم زایگر بسیار کاهش یافته‌اند. البته هنوز در برخی لوله‌ها به صورت محدود سلول‌های رده اسپرماتوژنز مشاهده می‌شود 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 می‌شود. مقاطع عروق خونی فراوان در سطح وریدچه و شریانچه در مقطع بافت بیضه مشاهده می‌شود. در برخی از لوله‌های منی‌ساز تمام سلولهای اسپرماتوژنز حذف شده و تنها تعداد محدودی اسپرماتوگونی و تعداد بیشتری سلول‌های سرتولی مشاهده می‌شود (تصاویر ۷،۸).

آنالیز آماری جهت مقایسه ضریب تمایز لوله‌ای (TDI): آنالیز آماری در

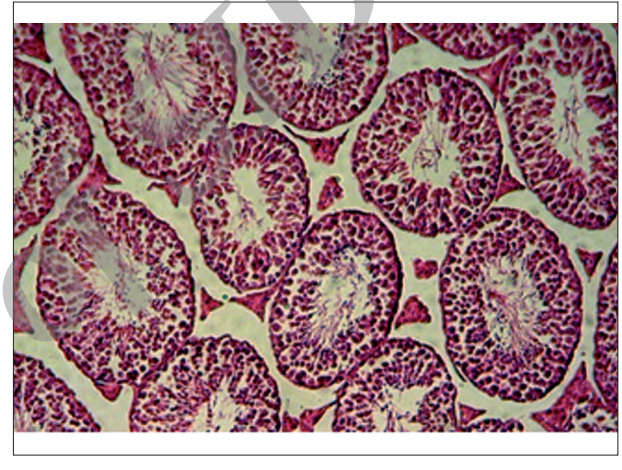
Archive of SID
www.SID.ir



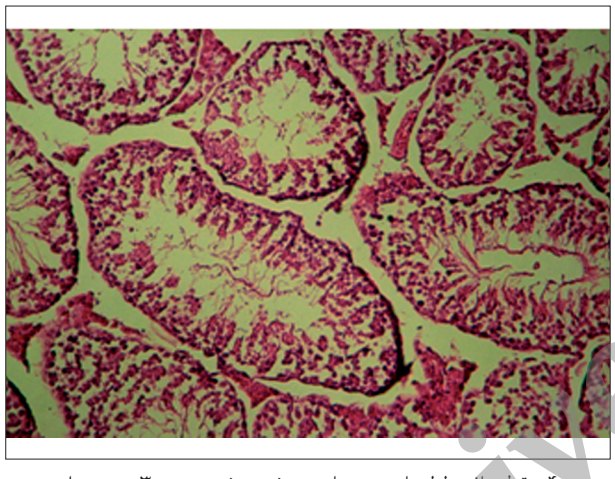
تصویر ۱. مقطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری در گروه شاهد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی ۴۰).



تصویر ۲. مقطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری در گروه شاهد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی ۱۰۰ x).



تصویر ۳. مقطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۱۵ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی ۴۰ x).



تصویر۴. مقطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۳۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی ۴۰ x).

گروه کنترل میانگین TDI را ۰/۵±۹۵/۵٪ نشان می‌داد . در گروهی که ۱۵ روز دارو را دریافت کرده بودند درصد میانگین TDI ۰/۶۱±۹۷/۴ بود که این در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان نمی داد . آنالیز آماری در روز ۳۰، میانگین TDI را ۰/۶۸±۹۰/۷٪ نشان داد که این در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۵) را نشان می داد . آنالیز آماری در روز ۶۰، میانگین TDI ۱/۶۸±۷۲/۵ درصد بود که این در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد . در روز ۹۰ میانگین TDI ۱/۰۷±۲۸/۷٪ بود که این در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد (جدول۱).

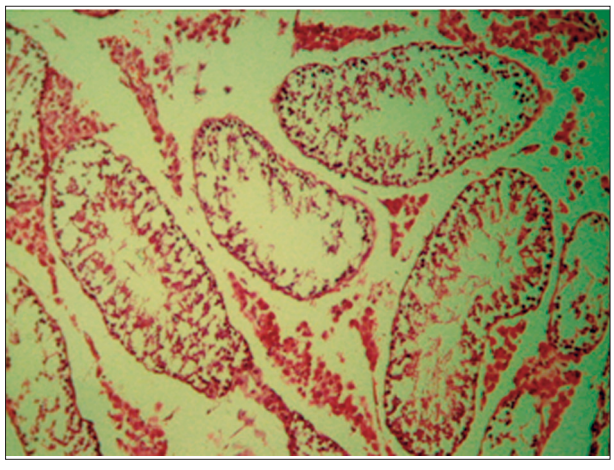
آنالیز آماری جهت مقایسه ضریب اسپرمیوژنز (SI): آنالیز آماری در گروه کنترل میانگین SI را ۰/۳۹±۹۶٪ نشان داد ۱۵ روز پس از تجویز دارو میانگین SI ۰/۶±۹۰/۴٪ بود که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۵) را می‌داد. در گروهی که ۳۰ روز دارو دریافت کرده بودند میانگین SI ۰/۸±۸۲/۷٪ به دست آمده که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد. ۶۰ روز پس از تجویز دارو میانگین SI ۱/۳۶±۶۸/۳٪ به دست آمد که این هم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد. در گروهی که ۹۰ روز دارو را دریافت کرده بودند میانگین SI ۱/۸۶±۲۵/۹٪ بود که این در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد (جدول۱).

آنالیز آماری جهت مقایسه ضریب بازسازی (R.I): آنالیز آماری در گروه کنترل میانگین RI را ۰/۷۴±۹۵/۳٪ نشان داد. ۱۵ روز پس از تجویز دارو میانگین RI به ۱/۳۶±۸۹/۹٪ رسیدکه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۵) را نشان می داد .

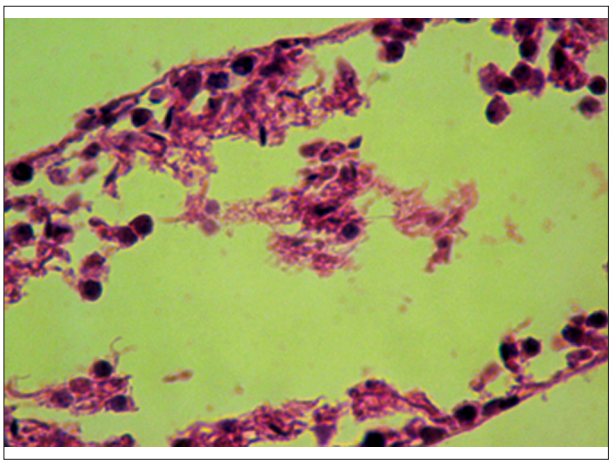
در گروه ۳۰ روزه میانگین RI ۱/۱۳±۸۷/۴٪ به دست آمد که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری (p<۰/۰۱) را نشان می داد . در گروهی که ۶۰ روز دارو را دریافت کرده بودند میانگین RI ۱/۷±۷۰/۶٪ بود که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) را نشان می‌داد . در گروهی که ۹۰ روز دارو را دریافت کرده بودند درصد میانگین RI ۱/۴۱±۴۳/۹ به دست آمد که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار (p<۰/۰۰۱) را نشان می داد (جدول۱).

Archive of SID

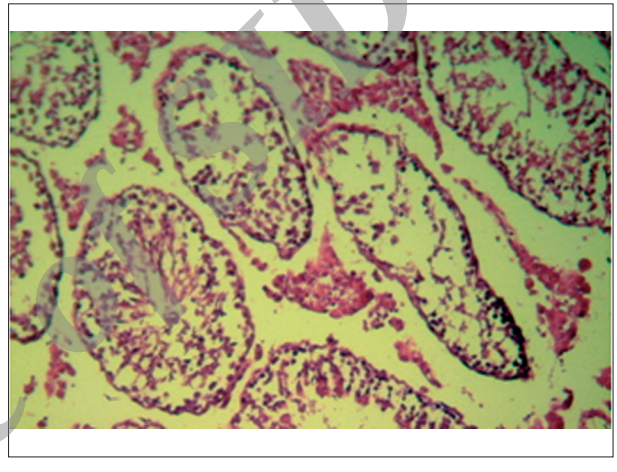
www.SID.ir



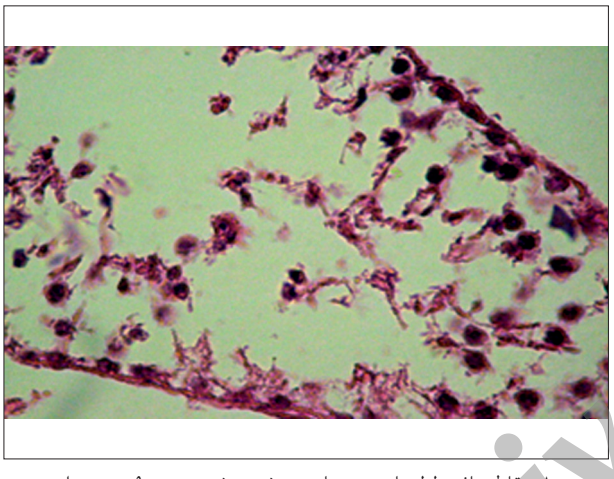
تصویر ۵. مقاطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۶۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، درشت نمایی ۴۰ x).



تصویر ۶. مقاطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۶۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هما توکسیلین ـ ائوزین درشت نمایی ۱۰۰ x).



تصویر ۷. مقاطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۹۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسین ـ ائوزین درشت نمایی ۴۰ x).



تصویر ۸. مقاطع بافتی لوله‌های منی ساز در بیضه موش سوری ۹۰ روز بعد از تجویز کتوکنازول. (رنگ آمیزی هماتوکسین ـ ائوزین درشت نمایی ۱۰۰ x).

بحث

کتوکنازول به عنوان یک داروی ضد قارچ وسیع الطیف دردرمان قارچ‌های سطحی و سیتمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲۹). همچنین کتوکنازول به عنوان یک داروی ضد سرطان در درمان سرطان پیشرفته پروستات استفاده می‌شود(۲۷). مطالعات نشان می‌دهد که مصرف کتوکنازول، اثرات سوء برروی دستگاه تناسلی نر در انسان و حیوانات دارد که با کاهش وزن بیضه‌ها و اپیدیدیم وکاهش میزان تستوسترون سرم مشخص می‌گردد(۲۴). همچنین مصرف کتوکنازول موجب بروز ضایعات هیستوپاتولوژیک در بیضه همانند دژنراسیون لوله‌های منی ساز و کاهش سلول‌های زایا می‌شود (۱۳). در مطالعه حاضر، مصرف طولانی مدت کتوکنازول موجب کاهش قطر لوله‌های منی ساز و کاهش تعداد سلول‌های زایادرموش‌های سوری گردید. در این بررسی عمدتاً سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزوا تحت تأثیر قرار گرفتند. تغییرات عمده‌ای که در بافت بیضه و روند اسپرماتوژ تز متعاقب مصرف کتوکنازول صورت می‌گیرد عمدتاً بواسطه کاهش میزان تستوسترون می‌باشد. کتوکنازول با مهارسنتزآنزیم استرول۱۴ـالفا دمتیلاز از تولید ارگوسترول غشایی ضروری در ساختار غشاء سطحی قارچ‌ها و مخمرها ممانعت می‌کند (۸،۱۲). مشخص گردیده که سکانس DNA آنزیم فوق در بسیاری از قارچ‌ها و مخمرها شبیه سکانس آن در موش رت، خوک و انسان است. این آنزیم در پستانداران لانوسترول را به استرول‌های فعال کننده میوز (MAS) تبدیل می‌کند(۱۸). اخیراً مشخص شده که MAS، رشد و نمو سلول‌های زایا را در حیوان نر و ماده تعدیل می‌کند. در رت ظهور آنزیم استرول ۱۴ـالفا دمتیلاز در اسپرماتیدهای پیش میوزی می‌باشد و عمدتاً در مرحله نمواسپرماتیدها ظاهر می‌شود(۲۶). در بیضهٔ رتهای بالغ مقادیر بسیار فراوانی از MAS یافت می‌شود. آنزیم دیگری که تحت تأثیر ترکیبات آزولی قرار می‌گیرد آروماتاز می‌باشد، آروماتاز به طور برگشت پذیر می‌تواند بوسیله ترکیبات آزول مهار شود(۲۰). آروماتازیکی از آنزیم‌های شرکت کننده در روند استروئیدوژنز می‌باشد و دمتیلاسیون اکسیداتیواسترول‌ها را تسهیل می‌کند. آنزیم آروماتاز با دمتیله کردن C_{19} به طور اختصاصی

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱. مقایسه میانگین ضریب تمایز لوله‌ای (TDI)، ضریب اسپرمیوژنز (SI) و ضریب بازسازی (RI) پس از تجویز خوراکی کتوکنازول (۵۰ mg/kg) در روزهای مختلف (برحسب درصد). (*): تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۵). (**): تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۱). (***): تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (p<۰/۰۰۱).

گروه‌ها	TDI	SI	RI
کنترل	۹۵/۵±۰/۵	۹۶±۰/۳۹	۹۵/۳±۰/۷۴
۱۵ روز بعد از تجویز دارو	۹۴/۷±۰/۶۱	۹۰/۴±۰/۶(*)	۸۹/۹±۱/۳۶(*)
۳۰ روز بعد از تجویز دارو	۹۰/۷±۰/۶۸(*)	۸۲/۷±۰/۸(***)	۸۷/۴±۱/۱۳(**)
۶۰ روز بعد از تجویز دارو	۷۲/۵±۱/۸۲(***)	۶۸/۳±۱/۶(***)	۷۰/۶±۱/۷(***)
۹۰ روز بعد از تجویز دارو	۲۸/۷±۱/۰۷(***)	۲۵/۹±۱/۸۶(***)	۴۳/۹±۱/۴۱(***)

باعث سنتزآندروستندیون و تستوسترون می‌شود(۳۰). Santen و همکاران در سال ۱۹۸۳ نشان دادند که کتوکنازول باعث مهار آنزیم C_{17-20} لیاز می شود که در نتیجه باعث ممانعت از تبدیل 17-الفا هیدروکسی پروژسترون به آندروستندیون می‌شود (۲۷). اثر مهاری کتوکنازول روی ترشح تستوسترون ممکن است بواسطه اثرات مهاری رادیکال‌های آزاد(Ros)روی آنزیم‌های استروئیدوژن بیضوی باشد(۱۹،۲۴). کتوکنازول آسیب‌های اکسیداتیو مشخص در لیپیدهای بیضه و تغییراتی در میزان آنتی اکسیدانهای طبیعی مثل کاتالازها و سوپراکسید دسموتازها را ایجاد می‌کند. مصرف برخی از آنتی اکسیدانها مانند عصارهٔ گیاه ژنتینا آسیب‌های حاصل از مصرف کتوکنازول برروی بافت بیضه را کاهش می‌دهد(۱۳). در یک بررسی انجام شده توسط Adams و همکاران در سال ۱۹۹۸ مصرف کتوکنازول با دوز (۱۰-۳۰mg/kg) در طی ۲۴ساعت موجب کاهش شدید تستوسترون سرم گردید بدون اینکه میزان FSH،LH تغییری کرده باشد (۱). کتوکنازول ممکن است حساسیت هیپوفیزی-هیپوتالاموسی به کنترل فیدبکی تستوسترون روی ترشح LH را کاهش دهد (۱۳). در مطالعه حاضر ضریب اسپرمیوژنز (SI) ضریب تمایز لوله ای (TDI) و ضریب بازسازی (RI) به عنوان شاخص‌های ارزیابی اسپرماتوژنز که بیانگر روند فعالیت و تکثیر سلول‌های ردهٔ اسپرماتوژنز در اپی تلیوم لوله‌های منی ساز می‌باشد مورد ارزیابی قرار گرفت (۲۶،۳۰). نتایج بیانگر تغییر شاخص‌های فوق در بیضه موش‌های تحت درمان با کتوکنازول در روزهای ۳۰و۶۰ و۹۰ بود. تغییرات عمده در ضرایب اسپرماتوژنز بخصوص کاهش ضریب اسپرمیوژنز در گروه‌های تیمار به دلیل کاهش شدید سلول‌های اسپرماتید و اسپرماتوزوا می‌باشد(۹). در مطالعه انجام شده توسط Amin در سال ۲۰۰۸، مصرف کتوکنازول با دوز ۱۰۰mg به صورت تزریقی و به مدت ۵روز در موش‌های رت بالغ علاوه بر کاهش معنی دار وزن بیضه و اپی دیدیم، موجب کاهش تعداد و درصد تحریک اسپرم‌ها گردید. همچنین آتروفی لوله‌های منی ساز و کاهش سلول‌های زایا نیز در گروه‌های تحت درمان با کتوکنازول مشاهده گردید(۲). در مطالعه صورت گرفته توسط Vickery و همکاران در سال ۱۹۸۵، مصرف خوراکی کتوکنازول در سلول‌های نر بالغ با دوز ۲۵۰mg-۲۰۰ و در میمون با دوز ۱۰۰mg-۸۵ موجب کاهش تعداد اسپرم و کاهش تحرک اسپرم در این حیوانات گردید (۷،۱۴). در انسان مصرف کتوکنازول با دوز درمانی ۸۰۰mg - ۱۲۰ در روز به طور موقت سنتز تستوسترون وپاسخ غده فوق کلیوی رابه کورتیکوتروپین مهار می‌کند دراین افراد اولیگواسپرمی (کاهش اسپرم) وآزواسپرمی (فقدان اسپرم) پس از مصرف طولانی مدت کتوکنازول دیده می‌شود همچنین ناتوانی وکاهش میل جنسی اغلب دراین افراد دیده می شود(۱۷،۲۰).

تشکر وقدردانی

با تشکر فراوان از تمامی همکاران و کارکنان دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد واحد تبریز که در اجرای امور ما را یاری نموده‌اند.

References

1. Adams, M., Meyer, E., Cicero, T. (1998) Imidazoles suppres rat testosterone secration and testicular interstitial fluid invivo. Biol Reprod. 59: 248-254.
2. Amin, A. (2008) Ketoconazol-induced testicular damage in rats reduced by gentian extract. Exp Toxicol Pathol. 59: 377-384.
3. Beasley, S., Hutson, J. (1988) The role of the gubernaculums in testicular descent. J Urol. 140: 1191-1193.
4. Brtram, C. (2005) Basic and Clinical Pharmacology. Bertman, G., katzung. (ed.). (12th ed.) Arjmand Publication. Tehran, Iran.
5. Clarnette, T., Rowe, D., Hasthorpe, S. (1997) Incomplete disappearance of the processus vaginalis as a cause of ascending testis. J Urol. 157: 1889-1891.
6. Dellman, H.D., Eurell, J. (1998) Textbook of Veterinary Histology. Eurell, J. (ed.). (6th ed.) Williams and Wilkins. Carlton, Victoria, Australia.
7. Dismukes, W., Graybill, J., Craven, P., Galgiani, J. (1984) High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. Arch Intern Med 144: 2150-2153.
8. Evans, H., Sack, W. (1973) Prenatal development of domestic and laboratory mammal. Anat Histol Embryol. 2: 11-45.
9. Faghihi, M. (2004) Principles of Veterinary Pharmacology. Faghihi, S.M. (ed.). (1th ed.) Jungle Publication.

Archive of SID
www.SID.ir

Tehran, Iran.

10. Frey, H., Rajfer, J. (1984) Role of the gubernaculums and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. J Urol. 131: 574 -579.
11. Gaytvn, A. (2002) Medical Physiology. Siddiqu. (ed.). (3th ed.) Volume II, Chapter Eighty. Chehr Published. Tehran, Iran.
12. Ghazi, B., Radmehr, B., Rashid, E. (1994) Embryos of Domestic Animals, Mechanisms and Evolutionary Growth Abnormalities. Rashid, E. (ed.). (1th ed.) Shiraz University Press. Shiraz, Iran.
13. Hafez, B., Hafez, E.S.E. (2000) Reproduction in Farm Animals. Hafez, B., Hafez, E.S.E. (eds.). (7th ed.) Lippincott Williams and wilkins. Sydney, Australia.
14. Hafiz, A. (2001) Reproduction in farm animals, translated AR Mahmoudzadeh, Guilan University Press. Guilan, Iran.
15. Heyns, C., Hutson, J. (1995) The history of theories on testicular descent. J Urol. 153: 754-767.
16. Hutson, J.M., Baker, M., Terada, M., Zhou, B. (1994) Hormonal Control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. Reprod Fertil Dev. 6: 151-156.
17. Hutson, J.M., Sasaki, Y., Yong, E. (2004) The gubernaculums in testicular descent and cryptorchidism. Turk J Pediatr. 46: 3-6.
18. Hutson, J., Hasthorpe, S., Heyns, C.F. (1997) Anatomical and functional aspect of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rev. 18: 259-280.
19. John Kvyyra, B.K. (2003) Histological Grade. Wort, J. (ed.). (3th ed.) Arjmand publications. Tehran, Iran.
20. Khoddami, B. (2005) Pocket Guide to the Use of Generic Drugs. Dibaji, M. (ed.). (2th ed.) Tehran, Iran.
21. Lam, S.K., Clarnette, T., Hutson, J.M. (1998) Does the gubernaculums migrate during inguinoscrotal testicular descent in the rat. Anat Rec. 250: 159-163.
22. Malek Nia, N., Shahbazi, C. (2002) General Biochemistry. Malek Nia. (ed.). (28th ed.) Tehran University Press. Tehran, Iran.
23. Mazaheri, T., Rashidi, A.H., Ranjbar, B. (2005) Khuzestan native buffaloes fetal testis macroscopic study. Iran Vet J. 8: 45-51.
24. Meistrich, M., Wilson, G., Porter, K. (2003) Restoration of spermatogenesis in DBCP - treated rats by hormone suppression. Toxicol Sci. 76: 418-426.
25. Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E. (1979) The Viscera of the Domestic Mammals. (2nd ed.) Verlag Paul Parer. Berlin-Humburg, Germany.
26. Ramasamy, M. (2001) Enlargment of the processus vaginalis during testicular descent in rats. Pediatr Int. 17: 312-315.
27. Santen, R., Bossche, H., Symoens, J. (1983) Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. J Clin Endocrinol Metabol. 57: 732-736.
28. Shetty, G., Wilson, G., Huhtanieme, I. (2000) Gonadotropin-releasing hormone analogs stimulated and testosterone ingibits the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. Endocrinology. 141: 1735-1745.
29. Vickery, B.H., Burns, J., zaneveld, L., Goodpasture, J. (1985) Orally administered ketoconazole rapidly appears inseminal plasma and suppresses sperm motility. Adv Contarcept. 1: 324-330.
30. Zarn, A., Braschweiler, J., Schlatter, R. (2003) Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14-a-demethylase and aromatas. Environ Health Perspect. 111: 255-261.

Archive of SID
www.SID.ir

The effect of long-term use of ketoconazol on spermatogenesis and testicular tissue in mice

Azimi Dabagh, F.[1*], Mirrazavi, F.[2], Babapour, A.[2]

[1]*Department of Clinical Sciences, Faculty of Specialty Veterinary Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

[2]*Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz-Iran*

[3]*Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Specialty Veterinary Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

(Received 14 January 2013 , Accepted 29 April 2013)

Abstract:

BACKGROUND: Ketoconazole is a widely used antifungal medication. Studies showed that this medication has an inhibitory effect on production of steroid hormones such as glucocorticoids and sex hormones. **OBJECTIVES:** The purpose of the present study is to determine the effect of chronic administration of Ketoconazol on spermatogenesis indexes of testicular tissue in male mice. **METHODS:** 50 male mice (NMRI) weighing between 25-30 g, maintained and fed under the same conditions were divided into 5 groups of 10. The mice received 50 mg/kg of Ketoconazol orally daily for 15 days in 1, 2 and 3 months. There were one control group (normal saline) and four consuming groups. After the specified time, a testicular biopsy was performed and the sections were stained by H&E. Then, they were studied in terms of spermatogenesis indexes (tubular differentiation index (TDI), spermiogenesis index (SI), and repopulation index (RI)). **RESULTS:** The results showed that RI and SI on day 15 and RI, SI and TDI in the first, second and third month decreased significantly ($p<0.05$). **CONCLUSIONS:** Chronic administration of Ketoconazol leaded to reduction of spermatogenesis indexes of testicular tissue in male mice. The reduction in RI, SI and TDI was probably due to low serum testosterone. The effect of ketoconazol on spermatogenesis index and unfertilization in human being needed further studies.

Key words: ketokonazole, mice, spermatogenesis indexs

Archive of SID

Figure Legends and Table Captions

Figure 1. Histological section of seminiferous tubules in the testes of mice in the control group. (Stained with hematoxylin - eosin, magnification 40).

Figure 2. Histological section of seminiferous tubules in the testes of mice in the control grou. (Stained with hematoxylin - eosin, magnification 100x).

Figure 3. Histological section of seminiferous tubules in the testes of mice 15 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - eosin, magnification 40x).

Figure 4. Histological section of seminiferous tubules in the testes of mice 30 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - seosin staining, magnification 40x).

Figure 5. Histological sections of seminiferous tubules in the testes of mice 60 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - eosin, magnification 40 x).

Figure 6. Seminiferous tubules in the testis tissue sections from mice 60 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - eosin magnification 100x).

Figure 7. Sections of seminiferous tubules in the testis tissue of mice 90 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - eosin magnification 40x).

Figure 8. Sections of seminiferous tubules in the testis tissue of mice 90 days after administration of ketoconazole. (Stained with hematoxylin - eosin magnification 100x).

Table 1. Comparison of mean (TDI), (SI) and (RI) after oral administration of ketoconazole (mg / kg 50) on different days (in terms of percentage).

***Corresponding author's email: Farhad.azimi@hotmail.com, Tel: 021-4447042, Fax: 021-4447042**

www.SID.ir