

## اثر سایمتیدین بر تستوسترون سرم، بیضه ها، پروستات و سمینال وزیکول و برگشت پذیری اثر آن در موش صحرائی

### چکیده

**مقدمه:** سایمتیدین، یک داروی آنتاگونیست گیرنده ی H2 هیستامین است که کاربردی گسترده در کاهش ترشح اسید معده دارد. در سال های اخیر، اثر سایمتیدین بر دستگاه تولید مثل بررسی دقیق شده و گزارش هایی گویای اثرات سوء آن بر این دستگاه موجود است. در پژوهش پیشین نویسنده، گزارش شد، که سایمتیدین بر شمار و حرکات اسپرم اثر می گذارد و به همین رو، در بررسی کنونی، اثر سایمتیدین بر تستوسترون سرم و نیز ریخت شناسی (مورفولوژی) و بافت شناسی بیضه ها، پروستات و سمینال وزیکول بررسی گردید، تا شاید، افزون بر اثر سایمتیدین بر معیارهای بالا، چگونگی اثر این دارو بر اسپرم بیشتر آشکار گردد. روش کار: آزمایش کنونی بر روی ۸۰ موش صحرائی انجام شد، که به طور تصادفی، در هشت گروه قرار گرفتند: گروه شاهد (۱)، که هیچ گونه تزییقی دریافت نکرد. گروه شاهد (۲)، که نرمال سالین دریافت کرد و شش گروه آزمایشی، که ۱۰۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن سایمتیدین روزانه دریافت کردند، اما طول مدت درمان در آنها، به ترتیب زیر بود: یک هفته (گروه ۳)، دو هفته (گروه ۴)، سه هفته (گروه ۵)، چهار هفته (گروه ۶) و پنج هفته (گروه های ۷ و ۸). گفتنی است که، برای برگشت پذیری احتمالی اثرات سایمتیدین، در گروه هشت، یک هفته پس از قطع درمان، آزمایش های پایانی انجام شد. تستوسترون سرم پیش از تزریق، یک روز پس از تزریق و سپس، هر سه روز، یک بار در همه ی گروه ها اندازه گیری گردید. در مدت آزمایش، وزن بدن حیوان اندازه گیری شد و در پایان آزمایش، بیضه ها، پروستات و سمینال وزیکول وزن گردیدند و سپس، آزمایش های بافت شناسی بر روی این بافت ها و نیز مجاری دفران انجام شد. یافته ها: یافته های آزمایش نشان داد، که میزان تستوسترون سرم در روزهای گوناگون آزمایش، در هر گروه و یا میان گروه گروه های گوناگون تفاوت معنی دار نداشت. وزن بیضه ها و پروستات و

دکتر گیتی دخت نیری کمان\*،  
دکتر مرجانه کازرونی\*\*،  
\* دانشیار بخش فیزیولوژی،  
دانشکده پزشکی،  
دانشگاه علوم پزشکی شیراز،  
\*\* کارشناس ارشد  
مرکز تحقیقات باروری  
و ناباروری شیراز

### نویسنده مسوول:

دکتر گیتی دخت نیری کمان  
شیراز، دانشکده پزشکی شیراز،  
بخش فیزیولوژی  
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۰۵۴۱۰-۱۹  
داخلی ۳۱۶  
E-mail:  
Nayeri\_g@yahoo.com

نسبت آن ها به وزن بدن در میان گروه ها تفاوت معنی دار نداشت. در آزمایش های بافت شناسی، همه ی بافت ها سالم بودند. وزن سمینال وزیکول و نسبت آن به بدن، در گروهی، که پنج هفته سایمتیدین دریافت کرده بودند، کاهش معنی دار نشان داد گر چه، یک هفته پس از پایان تزریق، این تغییرات برگشت پذیر بود. نتیجه: به طور کلی، چنین بنظر می رسد، که سایمتیدین اثری مستقیم بر سمینال وزیکول دارد و احتمالا، می تواند با تغییر در میزان روی، باعث کاهش وزن آن شده باشد. بطور خلاصه، می توان گفت، که سایمتیدین احتمالا" یا به گونه ای مستقیم و یا با تغییرات مواد مترشح از سمینال وزیکول، باعث تغییر در شمار و حرکت اسپرم می شود.

**کلید واژه ها:** سایمتیدین، تستوسترون، بیضه، پروستات، سمینال وزیکول

#### مقدمه

دارد یا این که، از راه اثر بر تستوسترون سرم و یا تغییرات بافتی در اندام های یاد شده، موجب تغییراتی در اسپرم می شود.

با توجه به ارتباط میان گونادوتروپین ها و اندام های جنسی، اثر سایمتیدین بر بیضه ها نیز بررسی گردیده [۳] و گزارش شده است، که پس از تزریق سایمتیدین، وزن بیضه ها تغییر نمی کند. به تازگی، [۴] گزارش شده است، که تزریق سایمتیدین می تواند باعث تغییرات ساختاری ناچیز در توبول سمی نیفروس شود. در گزارش دیگر، این تغییر به صورت کاهش قطر توبول سمی نیفروس نشان داده شده است [۵]. از این یافته ها نمی توان نتیجه گیری کرد، که اثر سایمتیدین بر روی اسپرم، که پیشتر گزارش کرده ایم [۱] از چه راهی است. بنابراین، بر آن شدیم تا در بررسی کنونی، افزون بر بررسی اثر سایمتیدین برای مدت زمان های گوناگون بر تستوسترون سرم، بررسی های بافتی دقیقی بر روی بیضه ها، پروستات، سمینال وزیکول و مجاری دفران انجام شود و در ضمن، وزن بیضه ها،

در سال های اخیر، اثر سایمتیدین بر دستگاه تولید مثل بررسی دقیق شده است [۱،۲]. بررسی اثر سایمتیدین بر سلول های مترشحه ی گونادوتروپین ها نشان می دهد که این دارو باعث کاهش معنی دار حجم این سلول ها می گردد [۲]. در پژوهش پیشین نویسنده، اثر سایمتیدین، که یک داروی آنتاگونیست گیرنده ی H2 هیستامین است، بر شمار اسپرم و نیز انواع حرکات اسپرم گزارش شد [۱] و نشان داده شد، که مصرف سایمتیدین می تواند موجب تغییراتی در شمار و حرکت اسپرم شود، که با قطع مصرف سایمتیدین، این معیارها به حالت طبیعی بر می گردند. به دنبال این یافته ها، در پژوهش کنونی، اثر سایمتیدین بر تستوسترون سرم و نیز ریخت شناسی و بافت شناسی بیضه ها، پروستات، سمینال وزیکول و مجاری دفران بررسی گردید تا افزون بر اثر این دارو بر معیارهای بالا، دقیقا" مشخص شود، که آیا سایمتیدین به گونه ای مستقیم بر اسپرماتوژنز اثر

هفته، گروه ششم، به مدت چهار هفته و گروه هفتم، به مدت پنج هفته. حیوانات گروه هشتم پس از اینکه به مدت پنج هفته سایمتیدین با میزان یاد شده دریافت کردند، یک هفته دارو دریافت نکردند و سپس، آزمایش پایانی بر روی آنها انجام شد.

برای اندازه گیری تستوسترون سرم به روش رادیوایمنواسی، در حدود ۱۵۰ میکرولیتر خون از دم موش گرفته شد. خونگیری، به ترتیب پیش از آزمایش (شاهد برای همان حیوان)، یک روز پس از نخستین تزریق و پس از آن، هر سه روز یک بار، در مدت زمان های یاد شده، برای هر گروه انجام شد. خون، سریعاً "سانتریفوژ شد و سرم در دمای ۲۰- درجه ی سانتی گراد برای تعیین تستوسترون سرم (نانوگرم در هر میلی لیتر) نگاهداری گردید.

در مدت آزمایش، وزن حیوانات، نیز بررسی گردید. در پایان هر دوره ی آزمایشی مربوط به گروه های گوناگون، حیوان با اتر بیهوش شد و هر دو بیضه ی راست و چپ و نیز سمینال وزیکول و پروستات از کالبد حیوان بیرون آورده شد و بی درنگ وزن شدند. سپس، این اندام ها، همراه با مجاری دفران، در فرمالین قرار داده شدند تا برای آزمایش های بافتی و رنگ آمیزی با همتوکسیلین- ائوزین آماده گردند.

از نظر آماری، با استفاده از تی تست، تفاوت وزن بیضه های سمت راست و چپ بررسی شدند. برای بررسی اختلاف میان گروه ها، از آزمون های آنوای یکسویه و دانکن (Duncan) استفاده شد.

یافته ها

پروستات و سمینال وزیکول، با توجه به وزن حیوان نیز بررسی گردد، تا شاید بتوان با این بررسی ها، شیوه ی اثر سایمتیدین را بر اسپرم نیز مشخص کرد. همچنین، برگشت پذیر بودن اثرات احتمالی سایمتیدین پس از قطع دارو بررسی گردید.

### مواد و روش

هشتاد موش صحرایی نر بالغ از نژاد چارلز ریور از مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز فراهم گردیدند. وزن آنها، ۲۸۵ تا ۳۱۵ گرم بود و در اتاقی با دمای  $22 \pm 2$  درجه ی سانتی گراد و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. در مدت آزمایش، غذای ویژه ی حیوان و آب به میزان کافی در اختیار آنها قرار گرفت.

حیوانات، به طور تصادفی به هشت گروه تقسیم شدند: گروه نخست یا شاهد یک، هیچ گونه تزریقی نداشتند. گروه دوم یا شاهد دو، که نرمال سالین را به مدت پنج هفته، روزانه ۱۰ میلی لیتر برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه درون صفاقی دریافت کردند. این حجم برابر حجم دریافتی سایمتیدین برای گروه های آزمایشی بود. به موش های گروه های سه تا هفت، روزانه ۱۰۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان سایمتیدین در مدت زمان های یاد شده در زیر، تزریق شد: گروه سوم، به مدت یک هفته، گروه چهارم، به مدت دو هفته، گروه پنجم، به مدت سه

طول مدت آزمایش آنها بلند تر بود (گروه های ۲، ۷ و ۸)، وزن آغاز و پایان با هم تفاوتی معنی دار داشت ( $p < 0.05$ ).

وزن بیضه های راست و چپ و نیز نسبت وزن بیضه ها به وزن بدن در گروه های کنترل، شاهد و آزمایشی، درجدول ۳ نشان داده شده است. گفتنی است، که معیارهای یاد شده هیچ تفاوت معنی داری در سمت راست و چپ و یا میان گروه ها با هم ندارند. همچنین، وزن پروستات، سمینال وزیکول و نسبت آن ها به وزن بدن بررسی شد. چنان که درجدول ۳ مشخص شده است تفاوتی معنی دار در وزن پروستات و نسبت

میزان تستوسترون سرم در گروه های دو تا هشت، درجدول شماره ی ۱ نشان داده شده است. روز صفر هر گروه، به عنوان شاهد برای همان گروه در نظر گرفته شده است. این جدول نشان می دهد، که درهیچ یک از روزها در گروه شاهد (گروه ۲) و گروه های آزمایشی (گروه های ۳ تا ۸)، میزان تستوسترون سرم با شاهد همان گروه تغییر معنی دار را نشان نمی دهد. در ضمن، تفاوتی معنی دار میان گروه ها مشاهده نمی شود. جدول ۲، میانگین وزن بدن حیوانات را در آغاز و پایان آزمایش نشان می دهد. در گروه هایی که

جدول ۱: میانگین  $\pm$  انحراف معیار میزان کل تستوسترون سرم بر پایه ی نانوگرم در هر میلی لیتر در روزهای گوناگون

گروه	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
روز ۰	۲/۲±۱	۱/۳±۰/۴	۲/۲±۱/۶	۲/۷±۱/۶	۱/۹±۱/۱	۳/۴±۱/۵	۲/۶±۱/۲
روز ۱	۱/۴±۰/۸	۱/۹±۰/۹	۳/۱±۲/۲	۲/۸±۲/۳	۱/۹±۱/۱	۱/۷±۰/۹	۱/۲±۰/۸
روز ۴	۱/۸±۱/۵	۱/۱±۰/۹	۲/۱±۱/۶	۱/۶±۰/۹	۱/۱±۰/۹	۲/۱±۱/۶	۱/۶±۰/۹
روز ۷	۲/۵±۱/۸	۱/۴±۱/۱	۲/۶±۱/۹	۲/۳±۲/۴	۱/۹±۰/۸	۱/۷± ۱/۳	۱/۷±۱/۱
روز ۱۰	۱/۵±۰/۶	۲/۱±۱/۶	۲/۱±۱/۶	۰/۸±۰/۳	۲/۲±۱/۳	۲/۱±۱/۶	۰/۸±۰/۳
روز ۱۳	۲/۶±۱/۱	۱/۵±۰/۸	۱/۷±۱/۹	۱/۷±۱/۹	۱/۴±۰/۴	۲/۹±۱/۳	۲/۳±۱/۴
روز ۱۶	۲/۰±۱/۲	۲/۰±۱/۲	۱/۰±۰/۶	۱/۰±۰/۶	۱/۳±۱/۴	۳/۲±۰/۹	۱/۰±۰/۶
روز ۱۹	۲/۰±۱/۳	۲/۵±۱/۲	۲/۵±۱/۲	۲/۸±۲/۷	۲/۸±۰/۵	۲/۸±۲/۷	۲/۱±۲/۴
روز ۲۲	۲/۳±۱/۳	۲/۳±۱/۳	۱/۵±۰/۸	۱/۵±۰/۸	۱/۹±۱/۴	۴/۲±۳/۳	۱/۵±۰/۸
روز ۲۵	۲/۶±۱/۵	۲/۶±۱/۵	۱/۸±۰/۶	۱/۸±۰/۶	۱/۸±۰/۶	۲/۲±۱	۱/۷±۰/۶
روز ۲۸	۲/۳±۱/۲	۲/۳±۱/۲	۲/۳±۱/۲	۲/۳±۱/۲	۲/۶±۲/۶	۲/۶±۲/۶	۲/۹±۱/۹
روز ۳۱	۲/۶±۰/۳	۲/۶±۰/۳	۲/۶±۰/۳	۲/۶±۰/۳	۲/۴±۱/۳	۲/۴±۱/۳	۱/۷±۱/۱
روز ۳۴							۲/۵±۱/۹
روز ۳۷							۱/۲±۱

هیچ اختلاف معنی داری وجود ندارد.

آن داشت تا، افزون بر بررسی اثر سایمتیدین بر تستوسترون سرم، نیز ریخت شناسی و بافت شناسی بیضه ها، پروستات، سمینال وزیکول و وازدفران را بررسی کرده تا به علت تغییرات در شمار و حرکات اسپرم پی ببریم.

در این آزمایش، وزن بیضه ها و نسبت وزن بیضه به وزن بدن در گروه های آزمایشی با گروه های کنترل و شاهد، تفاوت معنی دار نداشت (جدول ۳). در ضمن، از نظر بافت شناسی، نیز همه ی گروه ها همانند گروه های کنترل و شاهد بودند. یافته های کنونی با یافته های فرانکا و همکارانش [۳] همخوانی دارد. آن ها، نیز پس از تزریق روزانه ۵۰ و ۲۵۰ میلی گرم سایمتیدین برای هر کیلوگرم وزن بدن موش، به مدت ۵۹ روز، نشان دادند، که وزن بیضه ها تغییری نمی کند و توبول های سمی نیفروس طبیعی باقی می ماند. گر چه گیل و همکارانش [۵]، علایم تغییر

**جدول ۲:** میانگین  $\pm$  انحراف معیار، وزن آغاز و وزن پایان آزمایش در هشت گروه موش صحرائی بر پایه ی گرم

گروه	میانگین وزن آغاز	میانگین وزن پایان
۱		۲۹۰/۲ $\pm$ ۱۰/۸
۲	۲۹۴/۸ $\pm$ ۹/۷	۳۰۰/۷ $\pm$ ۱۷/۸*
۳	۲۹۱/۳ $\pm$ ۱۰/۸	۲۸۷/۵ $\pm$ ۸/۹
۴	۲۹۷/۸ $\pm$ ۷/۹	۲۹۶/۲ $\pm$ ۸/۱
۵	۲۹۵/۱ $\pm$ ۱۲/۲	۳۰۵/۸ $\pm$ ۲۱/۲
۶	۲۹۴/۹ $\pm$ ۹/۹	۲۹۵/۸ $\pm$ ۱۲/۹
۷	۲۹۸/۲ $\pm$ ۸/۳	۳۰۴/۹ $\pm$ ۱۳/۱*
۸	۲۹۸/۵ $\pm$ ۸/۹	۳۱۱/۵ $\pm$ ۱۸/۶*

\* از نظر آماری معنی دار ( $p < 0.05$ )

آن به وزن بدن در گروه های آزمایشی موجود نیست، اما وزن سمینال وزیکول در گروه هفت نسبت به گروه شاهد و گروه هشت، کاهش معنی دار نشان می دهد و هنگامی که نسبت وزن سمینال وزیکول به وزن بدن بررسی شد، این کاهش معنی دار، هم چنان وجود داشت (جدول ۳).

در بررسی های بافت شناسی، هیچ تفاوتی میان بیضه های راست و چپ، سمینال وزیکول، پروستات و مجاری دفران در گروه های آزمایشی با گروه کنترل و گروه شاهد مشاهده نشد و همه ی بافت ها طبیعی بودند.

#### بحث

در آزمایش های پیشین [۱] برای بررسی اثر سایمتیدین بر شمار و حرکت اسپرم های موش صحرائی، گزارش شد، که در گروهی، که پنج هفته سایمتیدین دریافت کرده اند، اسپرم های با حرکت سریع (Full) و چرخشی (Sluggish)، به گونه ای معنی دار کمتر از گروه های کنترل و شاهد و حتی گروهی است، که یک هفته سایمتیدین دریافت کرده است. این تفاوت ها، به ویژه در بیضه سمت راست بیشتر معنی دار بود و حتی، پس از استفاده از سایمتیدین به مدت پنج هفته، درصد اسپرم با حرکت سریع در سمت راست به صفر رسید. البته، یک هفته پس از قطع سایمتیدین، شمار و گونه های حرکات اسپرم همانند گروه های کنترل و شاهد شد. این یافته ها ما را بر

**جدول ۳:** میانگین  $\pm$  انحراف معیار وزن بیضه های راست و چپ، پروستات و سمینال وزیکول (بر پایه ی گرم) و نیز نسبت آن ها به وزن بدن در هشت گروه موش صحرایی

گروه	بیضه ی راست (گرم) ( $\times 10^{-2}$ )	بیضه ی راست به بدن ( $\times 10^{-5}$ )	بیضه ی چپ (گرم) ( $\times 10^{-2}$ )	چپ به بدن ( $\times 10^{-5}$ )	سمینال وزیکول (گرم) ( $\times 10^{-2}$ )	سمینال وزیکول به بدن ( $\times 10^{-5}$ )	پروستات (گرم) ( $\times 10^{-3}$ )	پروستات به بدن ( $\times 10^{-5}$ )
۱	۱۲۹ $\pm$ ۱۰	۴۴۷ $\pm$ ۳۲	۱۳۲ $\pm$ ۱۴	۴۵۶ $\pm$ ۴۵	۱۶۵ $\pm$ ۲۱	۵۷۱ $\pm$ ۸۳	۴۸۴ $\pm$ ۷۸	۱۶۷ $\pm$ ۲۹
۲	۱۴۲ $\pm$ ۹	۴۷۵ $\pm$ ۳۹	۱۴۴ $\pm$ ۱۱	۴۸۱ $\pm$ ۴۳	۱۵۶ $\pm$ ۲۲	۵۲۱ $\pm$ ۸۲	۴۴۸ $\pm$ ۹۹	۱۵۰ $\pm$ ۴۰
۳	۱۳۲ $\pm$ ۲۷	۴۶۰ $\pm$ ۹۴	۱۳۰ $\pm$ ۲۶	۴۵۴ $\pm$ ۹۲	۱۴۰ $\pm$ ۳۵	۴۸۹ $\pm$ ۱۲	۳۹۰ $\pm$ ۷۷	۱۳۵ $\pm$ ۲۵
۴	۱۲۹ $\pm$ ۳۱	۴۳۶ $\pm$ ۱۱	۱۲۵ $\pm$ ۲۷	۴۲۳ $\pm$ ۹۱	۱۳۳ $\pm$ ۳۴	۴۴۵ $\pm$ ۱۱	۴۸۳ $\pm$ ۱۲	۱۶۴ $\pm$ ۴۱
۵	۱۳۲ $\pm$ ۱۲	۴۳۴ $\pm$ ۴۴	۱۲۷ $\pm$ ۳۲	۴۱۵ $\pm$ ۱۰	۱۵۰ $\pm$ ۲۳	۴۹۱ $\pm$ ۷۳	۴۴۱ $\pm$ ۱۴	۱۴۴ $\pm$ ۵۲
۶	۱۳۱ $\pm$ ۱۳	۴۴۴ $\pm$ ۴۶	۱۳۱ $\pm$ ۱۲	۴۴۳ $\pm$ ۴۳	۱۴۱ $\pm$ ۲۴	۴۸۰ $\pm$ ۸۵	۴۰۸ $\pm$ ۹۸	۱۳۸ $\pm$ ۳۲
۷	۱۳۷ $\pm$ ۱۰	۴۵۴ $\pm$ ۳۴	۱۴۲ $\pm$ ۱۲	۴۶۵ $\pm$ ۴۴	*۱۲۹ $\pm$ ۲۱	*۴۲۲ $\pm$ ۶۰	۴۲۳ $\pm$ ۹۵	۱۳۹ $\pm$ ۳۳
۸	۱۳۸ $\pm$ ۱۶	۴۴۴ $\pm$ ۴۱	۱۳۶ $\pm$ ۱۴	۴۳۶ $\pm$ ۳۴	۱۷۱ $\pm$ ۴۱	۵۴۶ $\pm$ ۱۰	۴۵۴ $\pm$ ۹۱	۱۴۵ $\pm$ ۲۷

\* از نظر آماری معنی دار با گروه های ۱، ۲، و ۸ ( $p < 0.05$ )

پروستات اثر آنتاگونیستی برای پیوند آندروژن به گیرنده ی خود ندارد [۷] و مصرف سایمتیدین، خطر ابتلا به سرطان پروستات را تغییر نمی دهد [۸] و نیز تزریق سایمتیدین به موش های باردار اثری در رشد پروستات پیش و پس از تولد ندارد [۹]. بنابراین، شگفت آور نیست که در این آزمایش، پروستات، از نظر ریخت شناسی، بافت شناسی و وزن کاملاً طبیعی باشد.

وزن سمینال وزیکول و نیز نسبت آن به وزن بدن، در گروهی که پنج هفته سایمتیدین دریافت کرده بودند، به گونه ای معنی دار، کمتر از گروه های شاهد و کنترل بود. البته، از نظر بافتی، سلول ها کاملاً طبیعی بودند. گرچه استفاده از سایمتیدین در موش های باردار اثری در سمینال وزیکول نوزاد آنها نمی گذارد [۹]، اما استفاده از آن، پس از تولد، باعث کاهش وزن سمینال

بیضه ها را پس از مصرف خوراکی ۳۰ و ۱۰۰ میلی گرم سایمتیدین برای ۱۵ روز گزارش کرده اند، اما چون در آزمایش کنونی، توبول های سمی نیفروس کاملاً سالم بودند، بنابراین، به نظر نمی رسد که کاهش شمار اسپرم به علت آتروفی بیضه ها باشد.

همان گونه که در جدول ۳ نشان داده شد، وزن پروستات و نیز نسبت آن به وزن بدن، در همه ی گروه های آزمایشی همانند گروه شاهد بود و از نظر بافت شناسی نیز پروستات کاملاً طبیعی بود. بنابراین، به نظر ما سایمتیدین خاصیت آنتی آندروژنی بر روی پروستات ندارد. گرچه نشان داده شده است [۶]، که سایمتیدین باعث درمان هیپرتروفی خوش خیم پروستات می شود، به نظر نمی رسد، که این عمل به دلیل خاصیت آنتی آندروژنی آن باشد. چون، سایمتیدین در

هستند [۱۴]، باعث لاغری می‌شود، اما به نظر نمی‌رسد، که در موجودات طبیعی و سالم، سایمتیدین اثری در وزن بدن داشته باشد.

میزان تستوسترون سرم در هیچ یک از گروه‌های آزمایشی تفاوت معنی‌دار با کنترل خود (روز صفر) و گروه شاهد نداشت. در ضمن، در بررسی‌های بافت‌شناسی، سلول‌های لیدیک بیضه‌ها کاملاً سالم بودند. تزریق سایمتیدین به میزان ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵۰ روز [۴] و یا ۲۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵۹ روز [۱۰] نیز، اثری در میزان تستوسترون سرم نگذاشته است. بنابراین، به نظر می‌رسد که اثر سایمتیدین بر شمار و حرکت اسپرم با تغییر در میزان تستوسترون نیست. تزریق سایمتیدین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن موش، در میزان تستوسترون سرم و وزن و ریخت‌شناسی و بافت‌شناسی بیضه‌ها و پروستات اثر ندارد و تنها باعث تغییر در وزن سمینال وزیکول می‌شود. اثر سایمتیدین بر روی شمار و حرکات اسپرم، به احتمال زیاد از راه خاصیت آنتی‌آندروژنی آن نیست، بلکه از راه ایجاد تغییرات بیوشیمیایی و به ویژه، تغییر در ترشحات سمینال وزیکول توانسته است که بر اسپرم اثر کند.

وزیکول می‌شود [۵]. این یافته با بررسی بالا همخوانی دارد. به نظر نمی‌رسد که این کار سایمتیدین به علت خاصیت آنتی‌آندروژنی آن باشد زیرا، در این صورت، پروستات و بیضه‌ها، که آن‌ها هم حساس به آندروژن هستند، باید تحت تاثیر قرار می‌گرفتند. بنابراین، به نظر می‌رسد که سایمتیدین با سازوکاری دیگر توانسته است باعث کاهش وزن سمینال وزیکول شود. از آن‌جا که، فلز روی برای رشد طبیعی این اندام موثر است [۱۰] و کاهش روی باعث کاهش فعالیت سمینال وزیکول می‌شود [۱۱]، ممکن است سایمتیدین با دخالت در میزان روی در این اندام، باعث کاهش وزن آن شده باشد [۴]. به هر رو، باید گفت که، یک هفته پس از قطع سایمتیدین (گروه ۸) وزن سمینال وزیکول به اندازه‌ی گروه کنترل می‌رسد یعنی، اثر سایمتیدین برگشت‌پذیر است. برگشت‌پذیری اثر سایمتیدین در باره‌ی شمار و حرکات اسپرم، نیز پیشتر گزارش شده است [۱].

همچنین نشان داده شد، که وزن بدن در پایان آزمایش در گروه‌های شاهد و گروه‌های ۷ و ۸، افزایشی معنی‌دار نسبت به آغاز آزمایش نشان می‌دهد، که البته، این جای شگفتی نیست، زیرا طول مدت آزمایش در این گروه‌ها بیشتر از دیگر گروه‌ها است. هر چند مصرف سایمتیدین همراه با ورزش و برنامه‌ی غذایی باعث لاغری می‌شود [۱۲] و نیز مصرف سایمتیدین در افراد چاق [۱۳] و یا افراد چاقی که دچار بیماری دیابت نوع دو

## سپاسگزاری

آسیب شناسی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای ارایه ی نظرات نهایی ایشان بر بررسی های بافت شناسی متشکریم. از آقای دکتر نادر تنیده، سرپرست مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی برای فراهم آوردن حیوانات، نیز سپاسگزاریم.

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای تصویب طرح مربوط به این پژوهش با شماره ی ۷۶-۳۹۵، سپاسگزاریم. همچنین، از آقای دکتر ویجیندا کومار، استاد بخش

### The Effect of Cimetidine on Serum Testosterone, Testes, Prostate and Seminal Vesicle and Its Reversibility in Rats

**Background:** Cimetidine, an H<sub>2</sub> receptor antagonist, has been shown to be clinically valuable in the treatment of peptic ulcers. Recently, the effect of cimetidine on the reproductive system has been studied in detail and there are some reports showing the untoward effects of cimetidine on this system. We have previously reported that, cimetidine treatment decreased sperm count and motility in rats. The present study was undertaken to evaluate the effect of cimetidine on serum testosterone, testes, prostate, seminal vesicle and vas deferens. Apart from the above objective, the mechanism through which cimetidine can affect sperm motility and count was also sought. **Materials and Methods:** Eighty male rats were divided into 8 Groups: Group 1 (control) received no treatment, Group 2 (sham) received normal saline for 5 weeks and the experimental groups received 100 mg/kg of body weight of cimetidine

*G. D. Nayeri Kaman,  
Ph.D. \*, M. Kazerooni  
M.Sc. \*\*,  
\* Associate Professor of  
Physiology, Shiraz  
University of Medical  
Sciences, \*\*Instructor  
of Human Assisted  
Reproductive Center  
(IVF), Mottahari  
Avenue, Shiraz, Iran*

**Correspondence:**  
*G. D. Nayeri Kaman,  
Department of  
Physiology,  
School of Medicine,  
Shiraz University of  
Medical Sciences  
Tel: +98-711-2305410  
E-mail:  
physiolo@sums.ac.ir*

for 1 week (Group 3), 2 weeks (Group 4), 3 weeks (Group5), 4 weeks (Group 6) and 5 weeks (Groups 7 and 8). However, to evaluate the reversible effects of cimetidine, Group 8 did not receive any treatment on week 6. Serum testosterone was measured before the experiment, one day after the first injection, and thereafter once every three days throughout the experiment. At the end of the experiment, testes, prostate and seminal vesicle were removed and weighed. These organs as well as the vas deferenses were prepared for the histopathologic staining and evaluation. **Results:** The results showed that serum testosterone and the weight of testes and prostate and their ratios to body weight were unchanged after cimetidine treatment. However, the weight of the seminal vesicle and its ratio to body weight were significantly decreased after 5 weeks of treatment, although these changes were reversible one week after termination of treatment. **Conclusion:** It seems that cimetidine might have a direct effect on the seminal vesicle probably by decreasing its zinc content. The results suggest that, the effects of cimetidine on sperm count and motility is either direct or through a change in the seminal vesicle secretory mechanism.

**Keywords:** Cimetidine, Testosterone, Testes, Prostate, Seminal vesicle

منابع

- [1]Kazerooni M, Nayeri Kaman GD: The reversible effect of cimetidine on number and motility of rat spermatozoa. *Med J Reprod Fertil* 2000;69-76.
- [2]Chakraborty D: Effect of cimetidine on adenohipophysis of male albino mice under certain experimental conditions. *India J Physiol Pharmacol* 1993;37(3):241-3.
- [3]Franca LR, Leal MC, Sasso-Cerri E et al.: Cimetidine (Tagamet) is a reproductive toxicant in male rats affecting peritubular cells. *Biol Reprod* 2000;63(5):1403-12.
- [4]Sasso-Cerri E, Giovanoni M, Hayashi H et al.: Morphological alterations and intratubular lipid inclusions as indicative of spermatogenic damage in cimetidine-treated rats. *Arch Androl* 2001;46(1):5-13.
- [5]Gill M, Sareen ML, Sanyal SN: Effect of H2-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male mice. *Indian J Exp Biol* 1991;29(10):900-906.
- [6]Lindner A, Ramon J, Brooks ME: Controlled study of cimetidine in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1990;66(1):55-7.
- [7]Neubauer BL, Goode RL, Best KL et al.: Endocrine effects of a new histamine H2-receptor antagonist, nizatidine (LY139037), in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;102(2):219-32.
- [8]Rossing MA, Scholes D, Cushing-Haugen KL et al.: Cimetidine use and risk of prostate and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(3):319-23.

- [9]Hoie EB, Swigart SA, Nelson RM, Leuschen MP: Development of secondary sex characteristics in male rats after fetal and prenatal cimetidine exposure. *J Pharm Sci* 1994; 83(1):107-9.
- [10]Oldereid NB, Thomassen Y, Attramadal A et al.: Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Reprod Fertil* 1993;99(2):421-5.
- [11]Eltohamy MM, Younis M: Response of testes, epididymis, and seminal vesicle of rabbits to zinc deficiency. *Arch Exp Veterinary Med* 1991;45(1):55-60.
- [12] Birketvedt GS, Thom E, Bernersen B, Florholmen J: Combination of diet, exercise and intermittent treatment of cimetidine on body weight and maintenance of weight loss. A 42 months follow-up study. *Med Sci Monit* 2000;6(4):699-703.
- [13]Stoa-Birketvedt G, Lovhaug N, Vonen B et al.: H2-receptor antagonist reduces food intake and weight gain in rats by non-gastric acid secretory mechanisms. *Acta Physiol Scand* 1997; 161(4):489-94.
- [14]Stoa-Birketvedt G, Paus PN, Ganss R et al.: Cimetidine reduces weight and improves metabolic control in overweight patients with type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(11):1041-5.