تأثير الديازيبام في بعض معايير الخصوبة ومستوى هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان البالغة السليمة

هديل محمد حميد

فرع الفسلجة / كلية الطب البيطري

جامعة الموصل / الموصل / العراق

الاستلام	القبول
2009 / 10 / 21	2009 / 12 / 10

Abstract

The present investigation was conducted to reveal the effect of oral administration of diazepam (2.5-5 mg/kg B.W.) orally daily for 6 weeks on sperm concentration, the level of live sperm, dead and abnormal sperm and the relative weight of testis, prostate, seminal vesicles and epidydimus (head, body, tail). Furthermore measurement of testosterone hormone level in time interval (0,3,6 weeks) in adult albino male rats with age between 2.5-3 months and average body weight (222±16.79gram). The results showed that diazepam at doses (2.5-5 mg/kg) body weight caused a significant decreas in sperms count and the percentage of live sperms with a significant increased in the percentage of dead sperms and morphologically abnormal sperms.

Furthermore a significant decreas in serum testosterone, average weight of testis, prostate glands and tail of epididymis associated with significant increased in average body weight during period 2,4,5,6, weeks in rats treated with diazepam at two doses 2.5,5 mg/kg of body weight compared with control group. It is concluded from the present study is that diazepam has adverse effect on sexual efficiency in adult male.

Key words: diazepam, sperm, testosterone

الخلاصة

تناول البحث الحالي تأثير إعطاء الديازيبام بجرعتين 2,5 و 5 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الفم يوميا لمدة 6 أسابيع في تركيز النطاف والنسبة المئوية للنطاف الحية والميتة

والمشوهة والوزن النسبي للخصية والبروستات والحويصلة المنوية والبـربخ (رأس, جـسم, ذيل) فضلا عن قياس مستوى هرمون التستوستيرون في الأوقات (صفر, 6,3 أسـابيع) فـي ذكور الجرذان البيضاء البالغة بعمر 2,5-3 أشـهر وبمعـدل وزن (222 ± 16,79غـم). أظهرت النتائج بان إعطاء الديازيبام بجرعتي 2,5 و5 ملغم /كغم مـن وزن الجـسم احـدث انخفاضا معنويا في تركيز نطف رأس البربخ وفي النسبة المئوية للنطف الحية رافقها زيـادة معنوية في النسب المئوية للنطف الميتة والمشوهة مقارنة بالسيطرة, فـضلا عـن انخفـاض معنوي في مستوى هرمون التستوستيرون ومعدل وزن الخصى وغدة البروستات وذيل البربخ رافقه ارتفاع معنوي في معدل وزن الجسم خلال الأسبوع الثاني والرابع والخامس والـسادس من التجربة في الحيوانات المعاملة بالديازيبام بجرعتي 2,5 و5ملغم/ كغم مـن وزن الجـسم مقارنة بالسيطرة. وقد استنتج من البحث الحالي بان الديازيبام بجرعتي (2,5-5 ملغم/كغم) له تأثيرات سلبية في الكفاءة التناسلية لذكور الجرذان البالغة.

المقدمة

الديازيبام هو احد أنواع المهدئات Tranquilizers يتصف بكونه مـسحوقاً بلوريـاً ابـيض مصفر عديم الرائحة ذو طعم مر بعد مذاقه, لايخلط الديازيبام مع أي دواء أخر أثناء الإعطاء (1), ويجب أن يحفظ في مكان بعيد عن الضوء. يتوفر الديازيبام بشكل سائل معد للحقن عن طريق الوريد أو العضلات, أو بشكل حبوب تعطى عن طريق الفم, أو بشكل شراب يعطـى للأطفال كمسكن للآلام (2) وكذلك يمكن استخدام الديازيبام عن طريق الاستنـشاق باسـتخدام الأنبوب داخل الرغامي, يمكن استخدام الديازيبام أيضا موضعياً على شـكل مـرهم يمتـصه الجلد(3) يمتص الديازيبام بسرعة من القناة المعدية المعوية للإنسان والحيوان بعد إعطائه عن طريق الفم ويصل أعلى مستوى للديازيبام في البلازما (Peak plasma level) مـن عـدة دقائق إلى ساعتين في الإنسان(4), ويمتص الديازيبام بصورة أبطأ وبـشكل غيـر كامـل إذا أعطي عن طريق الحقن في العضلة(5).يمتص الديازيبام بسرعة ويكون ارتباطه مع بروتينات البلازما بحوالي 98% وهو سريع الذوبان في الدهون, وسريع الانتشار داخـل الجـسم (6). يتأيض الديازيبام في الكبد بواسطة الجهاز الميكروسومي P450 (7) وتبلـغ تركيـز المـواد الناتجة من الأيض قمتها بعد حوالي 1 – 4 ساعات(8) والنواتج الايـضية للـديازيبام هـي Oxazepam, Temazepam, Nordiazepam وجميع هذه النواتج تكون فعالـة دوائيـاً, وتطرح بشكل رئيسي عن طريق الإدرار(9). معدل تـصفية البلازمـا للـديازيبام Plasma clearance يتراوح مابين 26 – 35 مل / دقيقة بعد إعطائه عن طريق الوريـد(10,11). يعبر الديازيبام الحاجز الدموي الدماغي Blood – brain barrier, وكذلك الحاجز المـشيمي Placental Barrier , ويطرح في الحليب (12). ولان النواتج الايضية للديازيبام كلها فعالة دوائياً, لذلك فان قياس فعالية الديازيبام في مصل الدم غير مفيدة, أما عمر النـصف لطـرح

الديازيبام من مصل الدم فقد سجل في الكلاب بحوالي 3 ساعات والقطط 5 ساعات والخيـول من 7 – 22 ساعة والإنسان من 20 – 50 ساعة (13) إن آلية عمل هذا الدواء بالضبط غير معروفة, ولكن هنالك آليات مفترضة لعمله من خلال فعله المضاد للسيروتونين antagonism of serotonin, ومن خلال الزيادة في الإفراز أو الإسراع في نـشاط δ-amino butyric acid (GABA), ومن خلال التقليل من إفراز الاسيتايل كولين Acetylcholine (Ach) في الجهاز العصبي المركزي(14). وتكون المستقبلات الخاصة بالديازيبام في اللبائن موجودة في الدماغ والكلية والكبد والرئة والقلب(15). الموقع الرئيس الذي يؤثر فيه الديازيبام على الجهاز العصبي المركزي هو ساق الدماغ Brain stem والتكوين الشباكي Reticular formation, المهاد Thalamus, وتحت المهاد Hypothalamus (16). استخدام الديازيبام فـي الطـب البيطري محدوداً, فقد يستخدم بشكل عام لتخفيف القلق أو إزالته Anxiolytic, ومادة مسدرة Sedative, ومرخياً للعضلات الهيكلية Skeletal muscle relaxant, ومنوماً Hypnotic , ومحفزاً للشهية ويستخدم أيضا علاجاً مضاد للتشنجات العـصبية Anticonvulsant, كـذلك يستخدم الديازيبام لعلاج حالات الـصرع Seizures التـي تـصيب الخيـول (17) ومـن الاستعمالات الأخرى للديازيبام استخدامه لعلاج التشنجات العصبية التي تحدث بسبب التـسمم بالمركبات الفسفورية Organ phosphorus compound (18)إن اسـتخدام هـذا الـدواء كمرخي للعضلات يأتي من خلال تأثيره المثبط لإفراز الاسيتايل كولين في منطقة مـا قبـل الاشتباكات العصبية presynaptic node (19). و يستخدم الديازيبام في الإنسان في حالـة التشنج العضلي Muscle spasm وكذلك التصاب العضلي الذي يحدث فـي حالـة التكـزز Tetanus عند الأطفال والبالغين(20). وهناك دراسات تشير إلى أن استخدام المهدئات بشكل عام يؤدي إلى حصول عدة أشكال من التشوهات في شكل وحجم رأس الحـيمن فـي ذكـور الفئران (21) لذا كان الهدف من هذا البحث هو دراسة تأثير الديازيبام على الكفاءة التناسـلية في ذكور الجرذان البالغة السليمة من خلال ملاحظة تأثيره علـى وزن الأعـضاء التناسـلية والغدد الملحقة والعدد الكلي للنطف ونسبة النطف الحية والميتة والمشوهة ومستوى هرمـون الشحمون الخصوي في مصل الدم.

المواد وطرائق العمل

1- حيوانات الدراسة

أجريت هذه الدراسة في بيت الحيوانات التجريبية التابع لكليـة الطـب البيطـري – جامعـة الموصل. شملت هذه الدراسة على 15 جرذا ذكرا ابيض بالغ من نـوع Albino تراوحـت أعمارها ما بين (2,5-3) أشهر وبمتوسط وزن (222 ±16,79), وضعت الحيوانـات فـي أقفـاص بلاسـتيكية ذات أغطيـة stainless steel خاصـة لتربيـة الجـرذان أبعادهـا (20×40×30)سم.

2- تصميم التجربة

تم استخدام 15 حيوان قسمت بصورة عشوائية إلى ثلاث مجاميع ,كل مجموعة شملت على 5 حيوانات :-

المجموعة الأولى (السيطرة) أعطيت ماء مقطر بجرعة مقدارها 0,5مل.

المجموعة الثانية أعطيت الديازيبام بجرعة مقدارها 2,5 ملغم /كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثالثة أعطيت الديازيبام بجرعة مقدارها 5 ملغم /كغم من وزن الجسم.

وقد تم إعطاء الدواء للحيوانات عن طريق التغذية الأنبوبية gavage tube ولمدة ستة أسابيع وقدم العلف والماء للحيوانات بصورة حرة *ad libitum* .

3- الصفات المدروسة

معدل الزيادة الوزنية الأسبوعية

وزنت حيوانات التجربة بشكل فردي أسبوعيا لكل المجاميع و تم حساب مقدار الزيادة الوزنية من خلال طرح القراءة السابقة من القراءة اللاحقة للوزن لكل أسبوع من مدة التجربة.

4- تقيم الكفاءة التناسلية للجرذان

أ- وزن الأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة :-

عند انتهاء فترة المعاملة تم تخدير الحيوانات كل حيوان على حده بالا يثر وقتله ثم عمل فتحة في كيس الصفن وادخل من خلالها المقص وتم القطع إلى نهاية عظم القص على طول البطن خلال القناة االأربية بعد ذلك تم فصل الخصية اليمنى وفصل عنها البربخ وقطع إلى (رأس, جسم, ذيل) كلا على حده ووزن كل جزء لوحده وأجريت نفس العملية على الخصية اليسرى ثم استخرجت الحويصلة المنوية اليمنى واليسرى وغدة البروستات وتم وزن كل منها.

ب- حساب محتوى رأس البربخ من النطف :-

استخدمت طريقة(22) لعد النطف في رأس البربخ حيث فصل رأس البربخ الأيمن وقطع إلى قطع صغيرة في طبق بتري وأضيف إليه 9,8مل من محلول دارئ الفورمالين المتعادل 10% ثم أضيف 0.1 مل من صبغة الايوسين 5% في الوقت ذاته نظفت شريحة عد كريات الدم الحمراء ووضعت الشريحة على مسرح المجهر ثم ثبت عليها غطاء slid cover على سطح الشريحة سحبت قطرة من محلول رأس البربخ المحضر بواسطة ماصة على الشريحة قريبا من حافة اتصال غطاء الشريحة مع شريحة عد كريات الدم الحمراء ثم تركت بعدها لمدة 5 دقائق وذلك لاستقرار النطف على المربعات الخاصة بالتعداد بعدها أجريت عملية عد النطف لخمس مربعات في الشريحة ,أربع مربعات منها طرفية والخامس وسطي بمعنى تم عد النطف

في 80 مربع صغير(لان كل مربع كبير يحتوي 16مربع صغير 16×5=80) وحسب بعـدها العدد الكلي للنطف في رأس البربخ في المليليتر الواحد(23) وكما يلي :-

1) عدد النطف في 80 مربع صغير يقسم العدد الناتج للنطف من خمس مربعات على 80 لمعرفة عدد النطف في المربع الواحد الصغير.
2) حجم المحلول في المربع الصغير الواحـد 16/1 × 25/1 ×10/1 ملـم3 = 4000/1 ملم3 فقد ضرب الناتج ×4000 لحساب عدد النطف في ملم3 الواحد.
3) ضرب عدد النطف في ملم3 الواحد في 1000 لمعرفة عدد النطف المليليتر الواحد من المحلول.

العدد الكلي للنطف = مجموع عدد النطف في خمس مربعات ×4000 ×1000 ×80

ج- حساب النسبة المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة.

بعد فصل البربخ عن الخصية اخذ ذيل البربخ وقطع إلى قطع صغيرة في طبق بتري وأضيف إليه 2مل من محلول الملح الفسلجي ذو درجة حرارة 37م ° ثم اخذ منه قطرة وضعت علـى شريحة زجاجية وأضيف إليها قطرة من صبغة الايوسين – نكروسين المحضرة أنيـا خـلال فترة التجربة, خلطت القطرتان معا بواسطة زاوية شريحة ثابتة ولمدة نصف دقيقة بعدها اخذ بطرف الشريحة الثانية جزء من المزيج سحب بزاوية حادة وبرفق ثـم وضـعت الـشريحة الزجاجية المستخدمة في حاضنة بدرجة 37م°وذلك لضمان جفافها, وبعد تمام جفاف المـسحة تم فحصها باستخدام العدسة الزيتية ×1000(24) حسب من خلالها النسبة المئويـة للنطـف الحية (التي لم تأخذ الصبغة) والنسبة المئوية للنطف الميتة (التي أخـذت الـصبغة) والنـسبة المئوية للتشوهات النطفية من 100 نطفة من كل شريحة(25).

د- قياس تركيز هرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم :-

تم سحب عينات الدم من الجرذان قبل المعاملة بالديازيبام وفي منتصف ونهاية التجربة وذلـك من زاوية العين اليمنى بواسطة أنبوبة شعرية capillary tube تغرس في جيب محجر العين orbit sinus (26) حيث سمح للدم بالانسياب من خلال الأنبوبة الشعرية إلى أنبوبة اختبـار جافة ونظيفة بعدها تركت أنبوبة الاختبار الحاوية على عينة الدم لمدة 30 دقيقة ثم تم فـصل الدم باستخدام طريقة النبذ بجهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة /دقيقة لمدة 15 دقيقـة ثم فصل المصل وحفظ في المجمدة بدرجة -20 م° لحين إجراء تحليل هرمون التستوستيرون, حيث استخدمت تقنية Enzyme Link Immuno Sorbant Assay لغرض قياس تركيـز هرمون التستوستيرون وعن طريق عدة التقـدير Kit المجهـزة مـن شـركة DraMetra والمعتمدة على أساس تنافس الهرمون في مصل الدم من الإنزيم المعلم Enzyme Labelled وهو Horseradish peroxidase على الارتباط مع عدد من أضداد التستوستيرون وعلـى الطور الصلب Solid phase حيث انخفض بعدها ومن ثم تجري عمليـة الغـسل وتـضاف

المواد الأساس Substrates ثم يوقف عمل الإنزيم ويقرأ الامتصاص اللوني حيث يحسب تركيز الهرمون في العينة اعتماد على تراكيز متدرجة قياسية حيث يتناسب تركيز هرمون التستوستيرون مع شدة اللون.

التحليل الإحصائي :-

استخدم نظام البرنامج الإحصائي SPSS لتحليل نتائج الدراسة حيث استخدم اختبار One-Way Anova test في تحليل التباين في صفات (الفرق في وزن الجسم, العدد الكلي للنطف, النسبة المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة, ووزن كل من الخصى, ورأس وجسم وذيل البربخ) في حين استخدم اختبار Two-Way Analysis في تحليل التباين لتركيز هرمون التستوستيرون في مصل الدم. كما استخرجت المتوسطات والخطأ القياسي وتم استخدام اختبار دنكن Duncan's multiple rang test لقياس معنوية الفروق بين المتوسطات وذلك للمتوسطات التي ظهر بينها فرق معنوي.

النتائج

1- معدل الزيادة الوزنية الأسبوعية (غم)

يوضح الجدول (1) أن هناك تفوق معنوي لمعدل الزيادة الوزنية الأسبوعية بين المجاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة خلال الأسبوع الثاني والرابع والخامس والسادس من التجربة عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) في حين لم تظهر أي فروقات بين المجاميع خلال الأسبوع الأول والثالث.

الجدول (1) يوضح تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي 2,5 و5 ملغم /كغم من وزن الجسم في معدل الزيادة الوزنية الأسبوعية (غم) في ذكور الجرذان البالغة السليمة خلال أسابيع التجربة.

المعاملات	معدل الزيادة الوزنية ± الخطأ القياسي					
	الأسبوع الأول (غم)	الأسبوع الثاني (غم)	الأسبوع الثالث (غم)	الأسبوع الرابع (غم)	الأسبوع الخامس (غم)	الأسبوع السادس (غم)
مجموعة السيطرة	15.60 ±0.51 a	19.60 ±0.51 a	22.20 ± 0.73 a	27.60 ±1.22 a	31.40 ±1.07 a	35.40 ±1.03 a
مجموع الديازيبام بجرعة 2,5 ملغم / كغم من وزن الجسم	17.80 ±1.39 a	22.40 ±0.92 b	24.20 ±4.39 a	30.40 ±0.92 b	34.00 ±0.70 b	37.80 ±0.58 b
مجموعة الديازيبام بجرعة 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم	18.80 ±1.24 a	23.00 ±1.09 b	27.80 ±0.80 a	31.20 ±0.58 b	35.00 ±0.31 b	38.60 ±0.24 b

عدد الحيوانات = 5/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

الأحرف المختلفة في العمود الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

2- معدل وزن الخصى ومعدل وزن رأس وجسم وذيل البربخ ومعـدل وزن الحويـصلات المنوية ووزن غدة البروستات ملغم /100 غم من وزن الجسم.

يوضح الجدول (2) أن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معـدل وزن الخـصى وذيـل البربخ و غدة البروستات للمجاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة, في حين لم تظهر نتائج التحليل الإحصائي أي فروقات معنوية في وزن رأس وجـسم البـربخ و وزن الحويصلات المنوية بين المجاميع الثلاثة.

الجدول (2): يوضح تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي 2.5 و5 ملغم / كغم من وزن الجسم في معدل وزن الخصى ورأس وجسم وذيل البربخ و الحويصلات المنوية و غدة البروستات ملغم /100 غم من وزن الجسم في ذكور الجرذان البالغة السليمة.

المعاملات	معدل الوزن ± الخطأ القاسي					
	وزن الخصى ملغم / 100 كغم من وزن الجسم	وزن البربخ ملغم /100 كغم من وزن الجسم			وزن الحويصلات المنوية ملغم /100 كغم من وزن الجسم	وزن البروستات ملغم/100 كغم من وزن الجسم
		رأس	جسم	ذيل		
مجموعة السيطرة	500,34 ±13,96 b	144,44 ±11,73 a	27,27 ±1,38 a	168,98 ±12,94 b	71,69 ±10,40 a	438,51 ±47,29 b
مجموع الديازيبام بجرعة 2,5 ملغم / كغم من وزن الجسم	412,49 ±10,68 a	131,45 ±11,32 a	23,27 ±1,37 a	136,38 ±7,57 a	50,43 ±6,84 a	342,33 ±16,06 a
مجموعة الديازيبام بجرعة 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم	448,84 ±12,83 a	121,29 ±6,96 a	23,27 ±1,79 a	131,83 ±6,40 a	56,55 ±4,40 a	307,49 ±34,09 a

عدد الحيوانات 5/مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

الأحرف المختلفة في العمود الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

3- نسبة النطف الحية والميتة والمشوهة والعدد الكلي للنطف.

يوضح الجدول (3) إن هناك انخفاض معنوي($P<0.05$) في العدد الكلـي للنطـف و نـسبة النطف الحية مع ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في نسبة النطف الميتـة والمـشوهة للمجـاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة.

الجدول (3): يوضح تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي 2,5 و5 ملغم /كغم من وزن الجسم في العدد الكلي للنطف و نسبة النطف الحية والميتة والمشوهة في ذكور الجرذان البالغة السليمة.

المعاملات	العدد الكلي للنطف ونسبة النطف ± الخطأ القياسي			
	العدد الكلي للنطف ×10^6 (نطفة/مل)	النطف الحية%	النطف الميتة%	النطف المشوهة%
مجموعة السيطرة	10^6×1,130 ±0,066 b	84,60 ±1,60 b	15,40 ±1,43 a	4,20 ±0,37 a
مجموع الديازيبام بجرعة 2,5 ملغم / كغم من وزن الجسم	10^6×0,670 ±0,131 a	70,40 ±2,94 a	29,60 ±1,93 b	15,20 ±1,11 b
مجموعة الديازيبام بجرعة 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم	10^6×0,860 ±0,135 a	66,20 ±3,54 a	33,80 ±3,05 b	15,40 ±1,80 b

عدد الحيوانات 5/مجموعة.
الأحرف المتشابهة في العمود الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.
الأحرف المختلفة في العمود الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

4- مستوى هرمون التستوستيرون

يوضح الجدول (4) إن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون في الأسبوع الثالث والسادس للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (2,5-5 ملغم/كغم) من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة, في حين لم تظهر أي فروقات في مستوى الهرمون في وقت الصفر فضلا عن عدم وجود اختلافات معنوية بين جرعة (2,5 و5 ملغم/كغم) طيلة فترة التجربة ولم يكن لعامل الزمن أي تأثير ضمن المجموعة الواحدة في كلا الجرعتين (2,5-5 ملغم/ كغم) من وزن الجسم.

الجدول (4): يوضح تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي 2.5 و5 ملغم / كغم من وزن الجسم في مستوى هرمون التستوستيرون نانوغرام /مل لذكور الجرذان البالغة السليمة.

المعاملات	مستوى هرمون التستوستيرون (نانوغرام /مل) ± الخطأ القياسي		
	وقت الصفر	الأسبوع الثالث من التجربة	الأسبوع السادس من التجربة
مجموعة السيطرة	8,08 ±0,25 b	7,96 ±0,21 b	7,90 ±0,23 b
مجموعة الديازيبام بجرعة 2,5 ملغم / كغم من وزن الجسم	7,96 ±0,24 b	5,10 ±0,20 a	3,28 ±0,13 a
مجموعة الديازيبام بجرعة 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم	7,82 ±0,21 b	4,80 ±0,26 a	3,44 ±0,18 a

عدد الحيوانات 5/ مجموعة.
الأحرف المتشابهة في العمود الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.
الأحرف المختلفة في العمود الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع.

المناقشة

يلاحظ من النتائج التي تم الحصول عليها لصفة وزن الجسم عند عمر 6 أسابيع تفوق المجاميع المعاملة التي تناولت عقار الديازيبام تفوقا إحصائيا وحسابيا في المجموعة الثانية (+12,6غم) أعلى من المجموعة الأولى أي بمقدار 4,5% وكذلك تفوقت المجموعة الثالثة (+40غم) أي بنسبة 14,42% على المجموعة الأولى, ويعتقد إن دور الديازيبام في تحفيز الشهية وزيادة الوزن يكون من خلال فعله المضاد للسيروتونين ,فلهذا الأخير دور مهم في تثبيط الشهية وتناول الغذاء (27). فقد وجد إن ارتفاع مستوى السيروتونين في الجهاز العصبي المركزي يكون متوافقا مع الشعور بالشبع (28) في حين أن الانخفاض في مستوى السيروتونين في الدماغ يحفز الشهية وتناول الغذاء.ولوحظ كذلك إن الفئران التي تعاني من نقص في مستقبلات السيروتونين كانت تعاني من زيادة الوزن بسبب عدم السيطرة على تناول العلف (29), وأيضا يعتقد إن دور الديازيبام في تحفيز الشهية وزيادة الوزن يكون من خلال دوره في زيادة الإفراز او الاسراع في نشاط GABA (δ-amino butyric acid) فهذا الأخير يعد من النواقل العصبية التي لها دور مهم في زيادة الشهية (30) وكذلك يأتي دور الديازيبام في زيادة الوزن من خلال تقليل تأثير الإجهاد على الحيوانات, فقد لوحظ إن تعريض الجرذان إلى الإجهاد من خلال تقيد حركتها ولمدة مختلفة أدى إلى تثبيط تناول الغذاء, وكانت العلاقة طردية بين شدة الإجهاد والتثبيط (31) ولوحظ أيضا هذا التأثير في الفئران, فقد أدى تقيد حركتها إلى انخفاض تناول العلف إلى 60% (32). ومما تقدم أنفا يمكن تفسير الزيادة في الوزن إنها قد تكون ناشئة من فعل الديازيبام في تحفيز الشهية من خلال فعله المضاد للسيروتونين, فضلا عن تهدئة الحيوان وتقليل حركته ومن ثم تقليل من الطاقة التي يفقدها.
وفي الدراسة الحالية سببت المعاملة بالديازيبام انخفاض معنوي في وزن الخصى وذيل البربخ ووزن غدة البروستات ,إن الانخفاض الحاصل في وزن الخصى وغدة البروستات ربما يعود إلى تأثير الديازيبام في مستوى هرمون الاندروجين حيث ذكر (Denuerstein وآخرون) إن إعطاء الديازيبام يؤدي إلى خفض مستوى هرمون الاندروجين وهذا بدوره يؤدي إلى حصول انخفاض في أوزان الأعضاء الداخلية, وقد أشار (Cook وآخرون) إن إعطاء الديازيبام لمدة 10 أيام أدى إلى حدوث انخفاض في وزن غدة البروستات ومستوى هرمون التستوستيرون وقد يكون هذا نتيجة تأثير الديازيبام على مستوى الهرمون المحفز للجريب ومستوى الهرمون اللوتيني.
أما الانخفاض الحاصل في ذيل البربخ عند المعاملة بالديازيبام قد يكون بسبب تأثير الديازيبام المثبط لأنزيم السايكلواوكسيجنيز-1 والمتواجد في الأجزاء الثلاثة لبربخ الجرذان (35) ويلعب هذا الأنزيم دورا مهما في تصنيع البروستاكلاندينات في الخلايا الظهارية المبطنة

لانبيبات البربخ لاسيما البروستاكلاندين E2 الـذي يعمـل علـى تنظـيم إفـراز الـسوائل والالكتروليتات في تجويف البربخ والضرورية لإدامة النطف, لذا فان تثبيط هذا الأنزيم يقلـل من عملية تصنيع البروستاكلاندينات في ظهارة البربخ (36) وبالتالي حدوث انخفـاض فـي سوائل البربخ. كما أحدثت المعاملة بالديازيبام انخفاضا معنويا في محتوى رأس البربخ وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة والمشوهة وربما تعزى الزيادة الحاصلة فـي النـسبة المئوية للنطف الميتة والمشوهة إلى تأثير الديازيبام فـي محـور تحـت المهـاد والنخاميـة Hypothalamus-Pituitary axis أو عن طريق تأثيره غير المباشر في الأعضاء التناسلية الذكرية والغدد اللاحقة بها.وقد أشار (Cavagnin وآخرون) إلى إن الديازيبام يعمـل علـى تثبيط عملية تكوين النطف في ذكور الفئران غير البالغة من خلال تأثيره المباشر فـي نـسيج الخـصية أو عـن طريـق إعاقـة تكـوين البروسـتاكلاندينات الداخليـة Endogenous prostaglandin (38). وأشارت الدراسات الحديثة إلى إن الديازيبام يثبط عمليـة تـصنيع البروستاكلاندينات من خلال تأثيره المباشر فـي خفـض اسـتجابة الانـدروجين لهرمـون الكونادوتروبين وبالتالي يؤثر على وظيفة الخلايا الساندة (خلايا سرتولي) (39) وقـد أشـار (Boujrad وآخرون) إن للديازيبام تأثير سلبي في نسيج الخصية, إذ يعمل على تغير إشـكال الخلايا الساندة (خلايا سرتولي) وتنكس في اورمات النطف قبل نضجها , كما يؤثر أيضا فـي وظيفة الخلايا البينية (خلايا ليدك) وهذا بدوره يؤثر على عملية تكوين النطف مسببا انخفاض في أعدادها, وأشار (Hargreaves وآخرون) إلى إن تناول الديازيبام لفترات طويلة يـسبب تنكسا في نسيج الخصية, وهذا يفسر الزيادة الحاصلة في النـسبة المئويـة للنطـف الميتـة والمشوهة لدى المعاملة بالديازيبام. وربما يعود التأثير التثبيطي في عملية تكوين النطف عنـد المعاملة بالديازيبام إلى تأثيره غير المباشر من خلال تثبيطه لعملية صنع البروسـتاكلاندينات في الغدة النخامية (42) وقد ذكر (43) بان أنواع البرستاكلاندينات تعمل على تحفيز إفـراز الهرمون المحفز للجريب والهرمون اللوتيني داخل الجسم. وبما أن الهرمون المحفز للجريـب يلعب دورا مهما في عملية تكوين النطف (Hayaishi)لذلك فان تثبيط عملية تكوين النطـف بواسطة الديازيبام ربما يكون من خلال خفض تركيز الهرمون اللوتيني والهرمـون المحفـز للجريب. ومن ناحية أخرى فان ربما يكون من خلال خفض مستوى هرمون التـستوستيرون وهذا ما ظهر في نتائج هذه الدراسة حيث أدت المعاملة بالديازيبام إلى حدوث انخفـاض فـي مستوى هرمون التستوستيرون في مصل الدم, وربما يعزى السبب في هذا الانخفـاض إلـى تأثير الديازيبام المباشر في خفض مستوى الكوليستيرول حيث ذكر (45) إن إعطاء الديازيبام في غذاء الأرانب أدى إلى حصول انخفاض في مستوى الكوليستيرول وهذا الأخير يعتبر من المواد الأساسية الضرورية الداخلة في تصنيع التستوستيرون وهذا يتوافق مع ما ذكـره (46)

حيث أشار إلى إن الديازيبام يعمل على تثبيط التصنيع الحيوي للكوليستيرول في كبد الجرذان والفئران, أو قد يعود السبب في خفض التستوستيرون إلى تأثير الديازيبام على تحـت المهـاد وخفضه للهرمون المحفز للجريب والهرمون اللوتيني (47).

نستنتج من هذه الدراسة أن الديازيبام له تأثيرات سلبية على الكفاءة التناسـلية فـي الـذكور الجرذان البالغة.

شكر وتقدير

اشكر كلية الطب البيطري لدعم البحث

المصادر

1) Trissel L. A. "Handbook of injectable drug", 12th ed. Bethesda. American Society of Heath – System pharmacists.; pp: 421-420(2003).

2) Nicola B. M. A. "National Poisons Information Service" (London Centre). UK(2004).

3) Mandelli M. ,Tognoni G and Garattinis. Clinical pharmacokinetics of diazepam. Clin pharmacokinetic., 72-91(2000).

4) Susan K., Plumb M and Donald C. The elephant formulary. Elephant care international., 15:18(2005).

5) Susan K., Mikota DV. and Donald C.. Published by Elephant care international.,11:13-14(2003).

6) Martire M., Altobelli D., Cannizzaro C., Maurizi S. and Prezi P. Prenatal diazepam exposure functionally alters the release from that modulates (3H) noradrenalin release from rat hippocampus Synaptosomes. Dev Neuro Sci., 24:71-78(2002).

7) Klots U., Antonin K. H. and Bieck PR. Comparison of the pharmacokinetics of diazepam after single and sub chronic doses. Eur J clin pharmacol.,10:121-126(2001).

8) Leal Garaza C. H., Valenciano Cedillo G. G., RojasAlvarad M. A. and Cortes Gutierrez E. I. Mutagenic activity of diazepam evaluated by in vivo cytogenetic testes. Arch Med Res., 29:285-289 (1998).

9) Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York. Macmillan: pp391-394 (2002).

10) Andreasen P. B. ,Hendel J., Greisen G. and Hvidberg E. F.