The Cytogenetic Effects of Dexamethazone Drug Sperm on Musmusculus

Safa S. Salman
College of Biotechnology, University of Sammara/ Iraq.
Amer H. Abbas
Applied of Science Department, University of Technology\Bagdad
Dr. Abbas A. Mohammad
Applied of Science Department, University of Technology\Bagdad

Received on:١٤/٩/2015 & Accepted on:٢٢/٦/2016

ABSTRACT

The aim of this study was to detect the cytogenetic effects of Dexamethazone drug by using head sperm abnormalities test on white mice (*Musmusculus*) fivety five male mice were used in this study, these animals were divided into five groups. The first was the negative control group while the second was treated with MMC as positive control, and the three groups (45 mice) treated with three doses (0.02, 0.04 ,0.08mg/kg.bw) from dexamethasone drug.The result refer that the dexamethasone cause increasing in many kind of head sperm abnormality ($p<0.01$).Which indicate the high side effect of this drug on germ cells so we can conclude that this drug may permanently sterilize in the mice.

Keywords: Dexamethazone,head sperm abnormalities,mice.

التأثيرات الوراثية الخلوية للعقارDexamethazoneعلى نطف الفئران المختبرية

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة للكشف عن التأثيرات الوراثية الخلوية للعقارDexamethazone من خلال أختبار التشوهات في رؤوس النطف للفئران البيض(*Musmusculus*)أستخدمت(٥٥)فأراً ذكراً قسمت الى خمس مجاميع المجموعة الاولى (٥)فئران أعتبرت كسيطرة سالبة(أعطيت الماء المقطر) والمجموعة الثانية (٥)فئران أعتبرت كسيطرة موجبة عوملت بالماده المسرطنة المايتومايسين سي في حين قسمت الباقية الى ثلاث مجاميع عوملت كل مجموعة(١٥) فأراً بالتراكيز التالية (0.02،0.04 ، 0.08)ملغم/كغم من وزن الجسم وجرى أختبار التشوهات في رؤوس النطف للفترات (٧،٢١،٣٥) يوم بعد التجريع وقد أظهرت النتائج زيادة حصول التشوهات في رؤوس النطف بأنواعها المختلفه مقارنة بالعينة القياسية.

($p<0.01$الاحتمالية)مما يشير الى التأثير الجانبي السلبي للعقار على الخلايا الجنسية ،والتي يمكن أن تؤدي الى حالات عقم في الفئران.

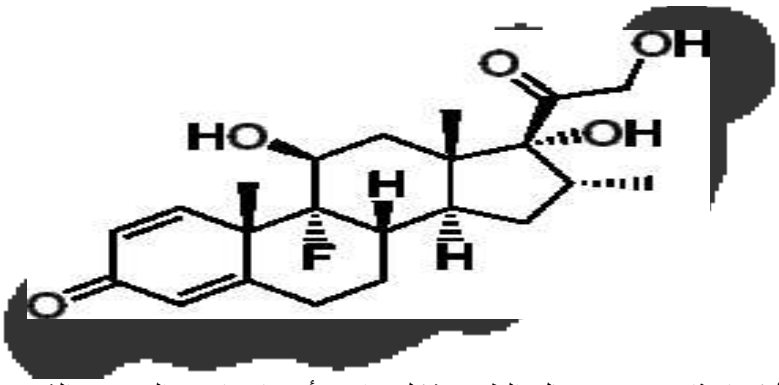
المقدمة:

ينتمي عقار الدكساميثازون الى فئة العقاقير الهرمونية والمثبطة للهرمونات (Hormone antiagonists)وهو هرمون ستيرويدمن القشريات السكرية (Glucocorticoid steroids)ومثيل للهرمونات الستيرويدية التي تنتجها قشرة الغددالكظرية بالجسم ، وله اسماء تجارية عديدة اهمها ديكادرونDecadron، ديكسازونDexasoneوهيكسادرول Hexadrol[1].

الصيغة الكيميائية الجزيئية$C_{22}H_{29}FO_5$ ، الكتلة الجزيئيةالنسبية(غم/مول) 392.461g/m

https://doi.org/10.30684/etj.34.5B.17
2412-0758/University of Technology-Iraq, Baghdad, Iraq
This is an open access article under the CC BY 4.0 license http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

الصيغة التركيبية



يستخدم عقار الدكساميثازون في مجال الطب بشكل واسع أهمها حالات التحسس الشديد ،الأمراض الجلدية، الصدف،الحزاز،امراض الجهاز التنفسي،الرومايتزم،امراض الغدد والكلى حيث ثبت تأثير الفعل التثبيطي للدكساميثازون في فعالية الخلايا الظهارية Epithelial cell في النبيبات الكلويةRenal tubular[2] يستخدم بشكل شائعلزيادة الوزن.

اثبتت الدراسات ان الجرع العلاجية العالية تؤدي الى أصابة الحيوانات بأرتفاع سكر الدم ونقص الكولستيرول والكاربوهيدرات وكذلك الدهون [3,4]وتسبب القشريات السكرية اضطراباً في ايض فيتامين D وأيون الكالسيوم من خلال تثبيطأمتصاصهما في الأمعاء وزيادة الافراز عن طريق الكلى وله تأثيرات جانبية عديدة أهمها أحتباس الماءوأرتفاع ضغط الدم وتخلخل العظام وأضطرابات عصبية وظهور طفح جلدي تحسسي وعدم انتظام الدورة الشهرية وزيادة الشهية وزيادة الوزن كذلك كثرة الاستعمال يسبب ضعف المبايض وقلة النطف[5].

هناك العديد من الأدوية والعقاقير الطبية لها تأثيرات جانبية فعلى سبيل المثال لا الحصر يؤثر عقار Cyclophosphamide المستخدم في علاج بعض السرطانات على الدنا DNA ويعمل علىحصول كسور في أشرطة الدنا DNA وبالتالي تعيق عمليات الأنقسامات الخلوية [6,5]، كما وجد محمد وجماعتهأن العقار ميثوتريكسياتMethatrexate الذي يستخدم بشكل واسع لمرضى سرطان المثانة يؤثر على نطف الفئران المختبرية [7]، كما وجد الجنابي[8] تأثير سمي خلوي ووراثي للعقار "Sustanon"100 في النطف للفأر المختبري *Musmusculus* .

المواد وطرائق العمل:

تم الحصول على عقارDexamethasoneمن الصيدلات ببغداد أنتاج.Douglas pharmaceuticals Ltd الكنديةيعطى العقار عن طريق الحقن تحت الغشاء البريتوني ويتم حقن كل فأر بـ0.1ml يومياً .حضر المحلول بتراكيزثلاث وهي (٠.٠٢ ،٠.٠٤ ، ٠.٠٨) ملغم / كغم من وزن الجسم.

الحيوانات:

تم الحصول على 55 ذكراً من الفئران المختبرية Mus*musculus* ضرب Balb/*c* من البيت الحيواني/فرع التقنيات الأحيائية /قسم العلوم التطبيقية الجامعة التكنولوجية بمعدل وزن٢+٢٧ غم وبعمر(٨-١٢)أسبوع ،وجرى تربيتها واعطيت الماء والعليقة المتكاملة طيلة فترة أجراء التجربة.

قسمت الفئران الى خمسة مجاميع وهي :المجموعه الأولى ضمت(٥)فئران أعدت كسيطرة سالبة ،والمجموعة الثانية ضمت(٥)فئران عوملت بـMMC(Mitomycin-C) (بتركيز٢ملغم/كغم شرحت بعد اليوم الثاني في حين قسم(٤٥)فأراً الى ثلاث مجاميع ، كل مجموعة (١٥)فأراً ، المجموعة الأولى جرعت بـ ٠.٠٢ ملغم/كغم من وزن الجسم والمجموعة الثانية جرعت بـ0.04 ملغم/كغم من وزن الجسم ، والمجموعة الثالثة جرعت بالتركيز0.08 ملغم/كغم من وزن الجسم من العقار المستعمل ، تم الحصول على النطف بعد الأيام(٧،٢١،٣٥)يوم من اعطاء العقار.أعتمدت طريقة

Wyrobekو [9]Bruceللحصول على النطف، كما جرى التحليل الأحصائي ومقارنة البيانات الحاصل عليها بأيجاد المتوسط والخطأ القياسي للمجاميع الخمسة وبأستخدام t-testثم ايجاد قيمة أقل فرق معنوي وعلى مستوى ٥%.

النتائج والمناقشة :

درس تأثير عقار Dexamethasone المستخدم بشكل واسع من قبل الشباب لزيادة السمنة للكشف عن التأثيرات الوراثية الخلوية من خلالقياس معدل التشوهات في رؤوس النطف في الفئران المختبرية بتراكيز الثلاث (0.08،0.04،0.02)ملغم/ كغم من وزن الجسم للمدد٧،٢١،٣٥ يوم من المعاملة ، والممثلة بالتشوهات وهي أنتفاخ الرأس Swollen head وأنحراف قمة كلاب الرأس Apical hook defective ومعيوب الجسم الطرفي A crosome defective ونطف فاقدة كلاب الرأسBlunt hookوتشوهات أخرى متباينة شكل (١) يظهر بعض تلك التشوهات ، أذ بينت النتائج وجود تغيرغير طبيعي في أشكال رؤوس النطف للفئران المعاملة بالعقار حيث يتضح من جدول (١) وجود زيادة في معدل التشوهات المستحثة من قبل العقار في نطف الفئران المعاملة بالعقار مقارنة بالعينة القياسية السالبة والموجبة ، وذلك بعد أسبوع من الحقن بالعقار مما يعني تأثير العقار على النطف في مرحلة طلائع النطفSpermatids .

أما جدول (٢) يظهر تأثير العقار بعد ثلاث أسابيع من المعاملة والتي تشير الى تأثير العقار على الخلايا الأمية Spermatocytes ، وكان أعلى تأثير بشكل رأس منتفخ وأنحراف قمة كلاب الرأس ، مما يعني أن العقار او نواتجة الوسطية قد أثرت بشكل كبير على الخلايا الأمية للنطف والتي تتميز بدرجة أساسية الخلايا النطفية الأولية Primary spermatocytes والخلايا النطفية الثانوية Scondary spermatocytes والتي كانت أكثر حساسية وتأثراً بالعقار، أن هذه النتائج تتفق مع دراسة أحمد وجماعتها[١٠] والجنابيوجماعته[8]عند تعريض الفئران للعقار " ١٠٠" Sustanon وللمادة المسرطنة سايكلوفوسفوامايدCyclophosphoamideوالمستخلص الكحولي لنبات الشبنت Dill [11] .

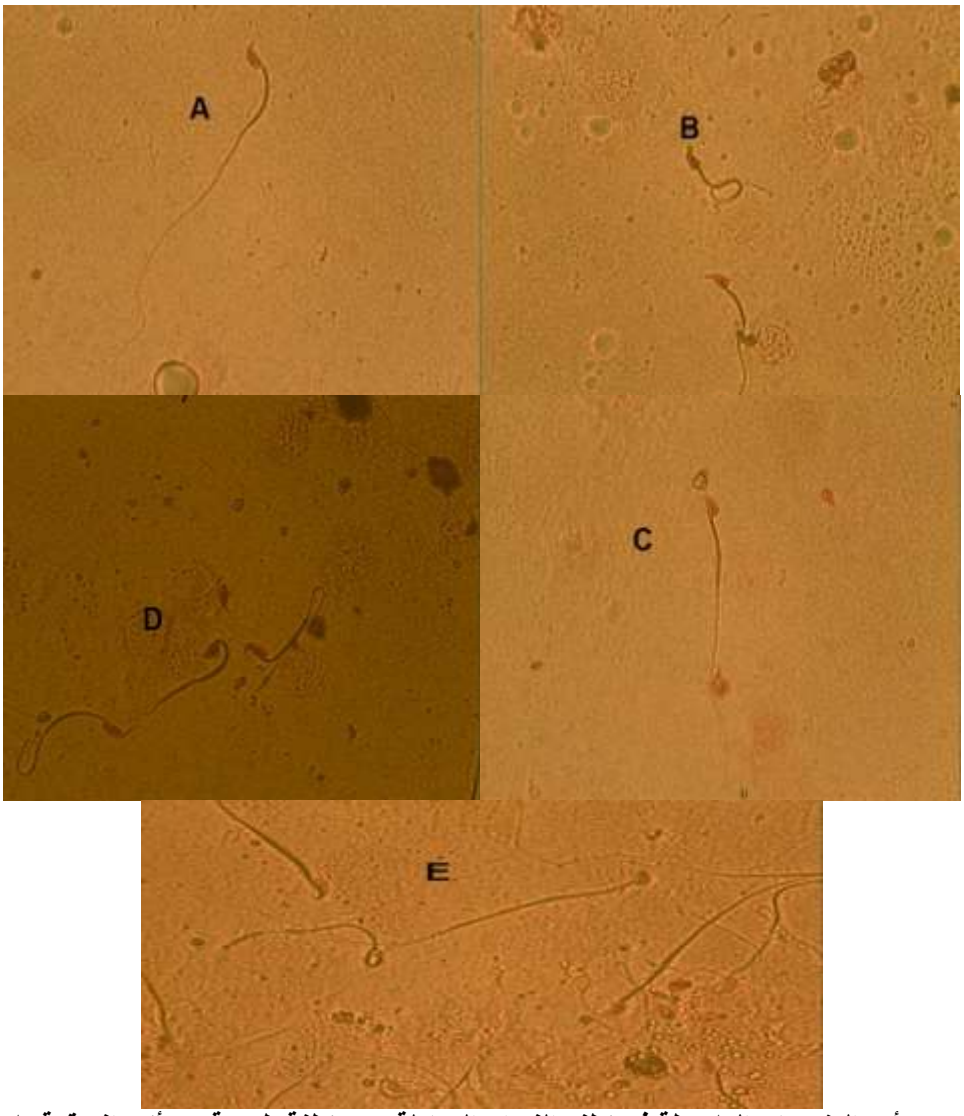
جدول (٣) يظهر مدى تأثير العقار على الخلايا سلف الخلايا النطفية Spermatogonia وذلك بعد (٣٥) يوم من المعاملة .أن هذه الخلايا تعتبر مصدر الخلايا الجنسية وهي حساسة جداً للعقار المستخدم في الدراسة الحالية ، وهذه النتائج تتفق مع ماتوصل اليه من تأثير للمادة المسرطنة المايتوماسين سي والمعتمدة في علاج بعض السرطانات [12] .

لقد وجد أن الدوائينDiazepam وNitrazepam لهما تأثير سلبي من خلال زيادة معدل التشوهات لرؤوس النطف في الفئران بعد الأسبوع السادس من المعاملة [13]

أن عملية تكوين النطف وتحديد الشكل العام يخضع لسيطرة وتنظيم وراثي ناتج من تأثير لعدد من الجينات ، لقد وجد الجنابي وجماعته أن حصول تغيرات كروموسومية للهيئة Karyotype يقترن مع زيادة معدل التشوهات لرؤوس النطف للفئران ضرب Balb\C عند تعرضها لبعض المواد الكيميائية [11] .

لقد أكد تحليل التباين وجود فرق معنوي بمستوى(٠.٠٥ > P) لجميع حالات التشوهات للمعاملات الثلاث ، كما أظهر التداخل ما بين التركيز وفترة المعاملة وجود فرق معنوي بمستوى ($P < 0.01$) .

أننتائج الدراسة الحالية تشير الى وجود علاقة بين زيادة التركيز وزيادة معدل التشوهات المدروسة ، كما أظهرت فترة (٢١،٣٥) يوم من المعاملة أعلى معدل للتشوهات لجميع الحالات المدروسة ، مما يعني أن العقار يؤثر على مرحلة الخلايا Spermatogonia وهي المرحلة التي تحتوي على الخلايا النطفية الأولية والثانوية Primary & secondary spermatocytes، وهذه النتائج تتفق مع دراسة[12]، كما أظهرت النتائج أن التركيزين (٠.٠٤ و٠.٠٨) ملغم/كغم من وزن الجسم أعلى نسبة من التشوهات في رؤوس النطف ، ممايعني أن هذه المقادير تسبب تأثيرات جانبية سلبية خطيرة على الخلايا المولدة للنطف ، هناك العديد من الأدوية والعقاقير الطبية لها تأثيرات جانبية فعلى سبيل المثال لا الحصر يؤثر عقار سايكلوفوسفوامايد المعتمد في علاج بعض السرطانات في الأنسان على الدناDNA يؤدي الى حصول كسور في أشرطه الدنا DNA وبالتالي يعيق عمليات الأنقسامات الخلوية [6] لذا أصبح من الضروري أجراء دراسة لتحديد التأثيرات الجانبية المصاحبة لأستخدام هذا العقار وبالتالي توصي هذه الدراسة على التثقيف من مخاطر الأفراط في تناول هذه الأدوية بين الشباب والتي قد تؤدي الى العقم .



شكل (١) يبين أهم التشوهات الملاحظة في نطف الفئران المعاملة .(A-نطفة طبيعية,B- أنحراف قمة كلاب الرأس C,- معيوب الجسم الطرفي , D -فقدان كلاب الرأس,E -تشوهات أخرى)

جدول (١) تأثير Dexamethasone على النطف في مرحلة الخلايا النطفية بعد أسبوع من المعاملة .

الحالة	رأس منتفخ	رأس يشبه المطرقة	رأس فاقد الكلاب	معيوب الجسم الطرفي	أنحرف قمة كلاب الرأس
	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE±mean
السيطرة السالبة	0.05±0.26	0.04±0.22	0.12±0.66	0.22±1.12	0.05±0.10
السيطرة الموجبةMMC	1.12±3.34	1.03±2.65	0.82±2.66	0.55±3.42	0.45±2.61
الجرعة0.02mg\Kg	3.04±15.25	1.44±13.75	1.91±19.00	3.22±10.25	1.23±15.00
الجرعة0.04mg\Kg	2.85±7.33	1.45±2.33	5.76±9.33	1.45±3.67	1.77±6.67
الجرعة0.08mg\Kg	١.٤٤±٧.٦٧	١.٦٧±٥.٤٢	٦.٨١±٣٠.٦٧	٠.٢٣±٥.٠١	١.٦٦±٧.٦٧

Mean=المتوسط **SE=الخطأ القياسي**

جدول (2) تأثيرDexamethasone على النطف في مرحلة الخلايا النطفية بعد الأسبوع الثالث من المعاملة .

الحالة	رأس منتفخ	رأس يشبه المطرقة	رأس فاقد الكلاب	معيوب الجسم الطرفي	أنحرف قمة كلاب الرأس
	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE±mean
السيطرة السالبة	0.05±0.26	0.04±0.22	0.12±0.66	0.22±1.12	0.05±0.10
السيطرة الموجبةMMC	1.12±3.34	1.03±2.65	0.82±2.66	0.55±3.42	0.45±2.61
الجرعة 0.02mg\Kg	1.08±20.25	1.09±10.00	6.05±12.60	1.96±10.60	1.21±15.00
الجرعة 0.04mg\Kg	1.19±7.50	1.32±7.50	3.12±15.50	1.19±10.50	1.26±11.50
الجرعة 0.08mg\Kg	٥.٢٢±٩.٤٤	٥.٣٣±١١.٣٤	٧.٥٥±١٨.١٢	٣.٦٦±١٢.٥٢	٢.٣٢±٧.٧٦

Mean= المتوسط **SE=الخطأ القياسي**

جدول (3) تأثير Dexamethasone على النطف في مرحلة الخلايا النطفية بعدالأسبوع الخامس من المعاملة .

الحالة	رأس منتفخ	رأس يشبه المطرقة	رأس فاقد الكلاب	معيوب الجسم الطرفي	أنحرف قمة كلاب الرأس
	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE± mean	SE±mean
السيطرة السالبة	0.05±0.26	0.04±0.22	0.12±0.66	0.22±1.12	0.05±0.10
السيطرة الموجبةMMC	1.12±3.34	1.03±2.65	0.82±2.66	0.55±3.42	0.45±2.61
الجرعة0.02mg\Kg	1.08±٨.٢٥	٥.٣٩ ±١٢.٠٠	6.05±٨.٦٠	٤.٩٦ ±٧.٦٢	٦.٢١±١٢.٠٠
الجرعة0.04mg\Kg	٣.١١±٨.٥٠	٤.٣٢±١٠.٥٠	٦.٤٢±15.50	٤.١٨±١١.٥٠	٥.٢٧ ±١٠.٥٠
الجرعة0.08mg\Kg	٥.٤٢±١١.٤٤	٦.٣٣±١٢.٣٢	٨.٥٥±١٩.١٢	٦.٦٢±١٤.٥٢	٧.٣٥±١١.٧٦

Mean= **المتوسط** **SE=الخطأ القياسي**

المصادر :

[1] Simon,de.H.;Astrid,C.;Mohamed,R. and Cees,V. (2002) Production of inflammatory mediators by renal epithelial Cells is insensitive to glncoticoids.BritishJ.of Pharmacology.137:197-204.

[2] Christian,S.;Jan,F.;Thorbjorn,G.;Allan,F.;Moira,S.;Robert,C. and Hans,O.(1999) Serum free insulin-like growth factor-1 is dosedepentlydecneased by methyl prednisolone and related to body weight changes in rats . Growth hormone and IGF Research. 9:74-80.

[3] Karmaker,R.; Chatak,S.; Haider,A.; Bhaltacharya,S. and Kundu,S.(1998)Predenisolone-induced alteration in hepatic and muscular protein and glycogen level .Its correlation with blood glucose level in mice.Folia.Biol.Prague.44(6)217-225.

[4] Shrivastava ,A.;Lyon,A. and Menintosh,N. (2002) The effect of dexamethasone on growth ,mineral balance bone mineralization preterm infants with chronic lung disease.Eur.J.Pediat.159:380-384.

[5] Pillans, P.; Ponz , S. and Parker, M. (1989) Cyclophosphamide induced DNA strand breaker in mouse embryo cephalic tissue *in vivo* . Carinogenesis. 10(1): 83-85.

[6]Crook , R. and Mlean, A.(1986) Cytotoxicity DNA cross linking and single strand break induce by activated cyclophosphamide and acrolein in human leukemia cells. Cancer Res. 46(10):5029-5034.

[7]Mohammed ,A. A.; Al-Temimi,A.A.and Al-Amiery, A. A.(2011).The Side Effects (Cytogenetics) of Methotrexate Drug on Male Germ Cells of *Musmusculus* . J. of Biotchnology Research Center.Vol.5(1):59-68.

[8] Al-Janabi,A.A. (2009) The Cytotoxicity and Genotoxicity Effect of Drug Sustanon"100" on Male Germ Cells of *Musmusculus* . Iraqi J. of Biotechnology .Vol.8(1)342-351.
[9]Wyrobek, A. and Bruce, W.(1975) Chemical induction of sperm abnormalities in mice . Proc. Nat. Acad. Sci.72:4425-4429.
[10]Ahmed,S.;Abood,N. and Al-janabi,A.(2013) Antimicrobial Effect of Pomegranate Peel Extract on Some Pathogenic. Eng. and Technology Journal.Vol.31(3):316-324.
[11] Al-Janabi,A.A.;Ahmed,A.S.;Amin,K.M.andBedan,S.D.(2013) Induction of Sperm Head Abnormalities in Male Mice By Useing Dill Extracts .Eng. and Technology Journal.Vol.31(3) :40-48.
[12]Mohammad,A.A.;Al-Gebori,A.and Amin,K.M.(2014).Test of Soybean Extract to Recovering the Effects of MMC sing Head Sperm Abnormalities Test in Albino Mice (*Musmusculus*).Eng. and Technology Journal.Vol.32(5):17-23.
[13]Kar, R. and Das,R.(1983)Induction of Sperm Head Abnormalities In mice by Three Tranquilizers.Cytobios.36(141):45-51.