دراسة نسيجية لتأثير عقار Nandrolone decanoat على خصى الأرانب المصابة بطفيلي *F. gigantica* المعاملة و غير المعاملة بعقار Rafoxanide

مسلم عبد الرحمن محمد الطعمة [1] و حنان احمد نجم النزال [2] و شيرين جواد كاظم العلي [1]

1 قسم علوم الحياة ،كلية العلوم ، جامعة البصرة

2 وحدة البحوث الطبية ، كلية الطب ، جامعة النهرين

ISSN –1817 –2695
(الاستلام 2007/1/31،القبول 2007/3/26)

الخلاصة :

تضمن البحث دراسة التغيرات النسجية التي يحدثها عقار الـ Nandrolone decanoat على خصى الارانب المصابة تجريبياً بطفيلي *Fasciola gigantica* المعاملة و غير المعاملة بعقار الـ Rafoxanide ، شملت الدراسة حيوانات سليمة غير مصابة بالطفيلي معاملة بعقار Nandrolone decanoat فقط و حيوانات مصابة بالطفيلي و معاملة بعقار Nandrolone decanoat و آخرى مصابة بالطفيلي و غير معاملة بأي من العقارين و حيوانات مصابة بالطفيلي و معاملة بعقاري الـ Nandrolone decanoat و الـ Rafoxanide و حيوانات سليمة غير معاملة كمجموعة سيطرة . أظهرت النتائج تغيرات نسجية واضحة في خصى الحيوانات السليمة و المصابة بالطفيلي المعاملة بعقار Nandrolone decanoat وحده إذ شملت التغيرات اختفاء مراحل تكوين النطف و تلف الطبقة الطلائية المحيطة بالانيبيب المنوي و كانت التغيرات اقل حدة في خصى الحيوانات المصابة بالطفيلي و غير المعاملة بأي من العقارين ، في حين اظهرت الحيوانات المصابة بالطفيلي و المعاملة بعقاري Nandrolone decanoat و Rafoxanide تحسناً ملحوظاً إذ ظهرت مراحل تكون النطف ابتداء من الخلايا المولدة و حتى تكون النطفة .

الكلمات المفتاحية : *Fasciola gigantica*, testes , Nandrolone decanoate , Rafoxanide

Introduction : المقدمة

يسبب داء الوريقات الكبدية Fascioliasis خسائر إقتصادية هائلة في الثروة الحيوانية [1] بطوريه الحاد Acute phase و المزمن Chronic phase إذ يتميز الطور الحاد بالموت السريع للحيوان المصاب في حين يتميز الطور المزمن و كنتيجة لتلف الكبد بالفشل في الحصول على وزن (لحوم) في الحيوانات الصغيرة و فقدان الوزن في الحيوانات الكبيرة فضلاً عن قلة في إنتاج الحليب في الماشية و خفة وزن الصوف في الأغنام كما يحدث الهزال Cachaxia في حالات الإصابة الشديدة [2] نتيجة لفقدان الشهية[3] استخدمت العديد من الأدوية لعلاج المرض في مختلف المضائف و أهمها : Albendazole و Bithionol [4] ففي احدى الدراسات أظهر عقار Biothionol sulphaxide (80 ملغم /كغم) اثراً واضحاً في القضاء على ظهور البيوض بعد اسبوع واحد من العلاج [5] كما استخدمت عقاقير اخرى مثل Hexachorethane و Nitroxynil و [6] Oxyclozanide. هنالك العديد من الدراسات في مجال علاج هذا المرض لاسيما انه يسبب خسائر اقتصادية جمة فقد دُرس تأثير استخدام كل من Ranide و Dovenix و Bileven على الأبقار و الأغنام المصابة مختبرياً بـ *Fasciola* [7]، كما دُرس التأثير العلاجي لعقار Rafoxanide في الإصابات المزمنة لطفيلي *F. gigantica* و اختبرت إمكانية استخدام عقار الـ Nandrolone decanoat كعلاج ساند لعلاج الهزال الناتج عن الإصابة بالطفيلي [8] و يعد الـ Nandrolone decanoat عقار ستيرويدي بنائي Anabolic steroid يسيطر على عمليات بناء الأنسجة و يعكس عمليات الهدم Catabolism و يحفز عملية تكوين كريات الدم الحمر Erythropoiesis [9] . يُمثل عقار الـ Nandrolone decanoat داخل الجسم عن طريق تفككه بواسطة إنزيم 5α-reductase إلا إنه و بعكس الـ testosterone لا يتفكك إلى مركب Dihydrotesteston (DHT) ذي الخواص الأندروجينية العالية و إنما يتفكك إلى Dihydrnandrolone ذي خواص أندروجينية أقل و بالتالي فأن التأثيرات الجانبية الأندروجينية مثل حب الشباب و نمو الشعر في الوجه و الجسم لا تظهر إلا بإعطاء تراكيز عالية من العلاج [10،11].

نتيجة لحدوث حالات الهزال لدى الحيوانات المصابة بطفيلي *F. gigantica* و الفعل السام الناتج عن استخدام العقاقير المضادة لها اختبرت إمكانية استخدام عقار الـ Nandrolone decanoat المضاد للهزال كعلاج ساند للعقاقير المضادة للطفيلي و دراسة التغيرات النسجية التي يسببها الطفيلي بوجود و غياب العقارين .

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

المواد و طرائق العمل: Materials and Methods

جمعت القواقع من احد فروع شط العرب في منطقة كرمة علي ، شخصت على إنها *Lymnaea auricularia* بالاعتماد على صفاتها التشخيصية [12] ، نقلت القواقع إلى المختبر و ربيت في أحواض زجاجية لإعطاء جيل مختبري من القواقع . جمعت عينات بيوض طفيلي *F. gigantica* بأخذ أكياس الصفراء من الأبقار و الجاموس المصاب و المذبوح في مجزرة البصرة العصرية بعد أن فحصت أكبادها و شخصت الإصابة مبدئياً بالاعتماد على بعض الصفات المظهرية ، نقيت البيوض [13] و شخصت بالاعتماد على صفاتها التشخيصية [14].

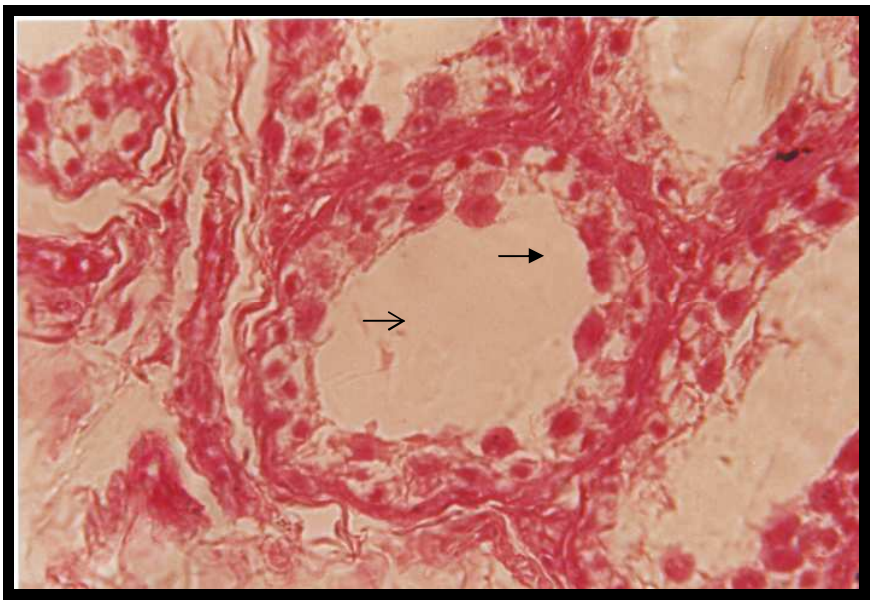
فقست البيوض بعد حضنها في الظلام لمدة 17 يوماً بتعريضها إلى مصدر إضاءة لتحفيز إطلاق المهدبات و أصيبت أربع مجاميع من القواقع المختبرية تجريبياً و بأعداد متباينة من المهدبات 1 و 5 و 10 و 20 مهدبة لكل مجموعة على التوالي و ذلك بوضعها منفردة في غرف وعاء التسحيح المجهري و لمدة ثلاث ساعات بعدها نقلت إلى أحواض خاصة و بعد مرور 40 يوماً فحصت لملاحظة إطلاق المذنبات .

استخدم في التجربة 15 أرنباً (ذكراً) و بوزن 750 – 1250 غم ،قسمت إلى خمس مجاميع كل مجموعة تضمنت 3 أرانب. جرعت ثلاث مجاميع (9 أرانب) فموياً بـ 100 متكيسة / أرنب بعد ستة أسابيع من الإصابة حقنت مجموعة بـ 10 ملغم/كغم من عقار Nandrolone decanoat عضلياً و عوملت مجموعة اخرى بـ 7.5 ملغم/كغم من عقار Rafoxanide (Tolide Darouhai Dami , Iran) و 10 ملغم/كغم من عقار Nandrolone decanoat و تركت مجموعة دون معاملة بأي من العقارين . حقنت مجموعة سليمة بـ 10 ملغم/كغم من عقار Nandrolone decanoat عضلياً و استخدمت ثلاثة أرانب سليمة من دون أي معاملة كمجموعة سيطرة. أعطيت جرعة عقار Rafoxanide مرة واحدة فحين أعطيت الجرعة العلاجية لـ Nandrolone decanoat أسبوعياً و لمدة شهرين . شرحت الحيوانات بعد تخديرها بمادة الكلوروفورم و عزلت الخصى Testes و حضرت للدراسة النسيجية و ذلك بتثبيت النماذج بالفورمالين 10% لمدة 24 ساعة ثم مررت النماذج بسلسلة تصاعدية من الكحول الاثيلي (50% ، 70% ، 90% ، 99%) بعدها روقت بالكلوروفورم و شربت بمنصهر شمع البارافين لمدة 24 ساعة ، طمرت النماذج في قوالب خاصة بالطمر بعدها قطعت بواسطة جهاز المشراح الدوار (Reichert-Jung) Rotary-microtom بسمك 7 مايكرومتر ، صبغت المقاطع بصبغة Haematoxylin-Eosin و حملت بـ D.P.X. و فحصت تحت المجهر الضوئي المركب نوع Nekon [15] .

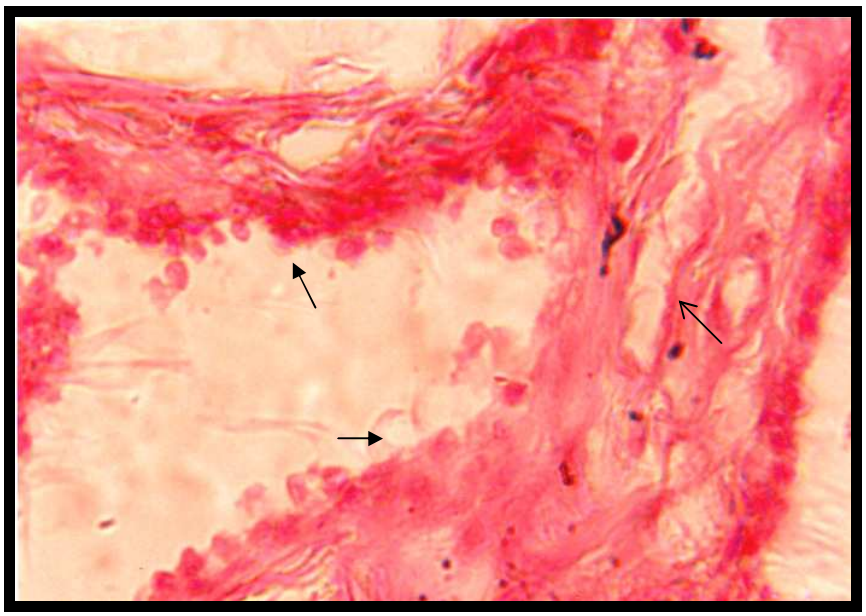
النتائج : Results

أظهرت نتائج الفحص النسيجي لمقاطع الخصى التابعة للحيوانات السليمة و المعاملة فقط بعقار Nandrolone decanoat حصول تلف شديد في نسيج الخصية إذ انسلخت جميع مراحل تكوين النطف spermatogenesis عدا الخلايا المولدة للنطف spermatogonia كما لوحظ اتساع تجويف الانيبيب المنوي صورة (1) و في مكررات أخرى اختفت المراحل كافة بما في ذلك الخلايا المولدة للنطف كما لوحظ اتساع الطبقة الطلائية المحيطة بالانيبيب المنوي صورة (2) ، أظهر الفحص النسيجي لمقاطع الحيوانات المصابة بطفيلي *F. gigantica* و غير المعالجة بأي من العقارين انسلاخ بعض مراحل تكوين النطف و اختفاء قسم منها مع ظهور بعض المخلفات النسيجية صورة (3) ، و تبين من فحص مقاطع الحيوانات المصابة بالطفيلي و المعاملة بعقار الـ Nandrolone decanoat فقط إن التغيرات النسيجية و التلف الحاصل كان شديداً و قد شمل الطبقة الطلائية المحيطة بالأنيبيبات المنوية و انسلاخ مراحل تكوين النطف و ظهورها بشكل متناثر في تجويف الأنيبيب فضلاً عن اختفاء مراحل تكوين النطف مع اتساع في تجويف الانيبيب المنوي صورة (4) كما ظهر تلف شامل لكافة مواقع الانيبيبات المنوية و انكماشها مما أدى إلى تكون فراغات بينها مع حدوث تحلل كامل لبعض الانيبيبات و خلايا لاديك Leydig cellsالتي تتواجد بينها فضلاً عن احتقان الاوعية الدموية صورة (5) ، في حين كانت التغيرات النسيجية لخصى الحيوانات المصابة بالطفيلي و المعالجة بعقاري الـ Rafoxanide و Nandrolone decanoat أقل شدة إذ ظهرت مراحل تكوين النطف كافة من الخلايا المولدة حتى مرحلة تكون النطف بشكل واضح صورة (6) مع حصول بعض التغيرات المرضية في مواقع اخرى إذ ظهر تلف بسيط في بعض الانيبيبات المنوية إذ كانت خلاياها متفككة و متحررة داخل تجويف الانيبيب في حين كان النسيج الرابط المحيط ببعض الانيبيبات طبيعياً صورة (7) .

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

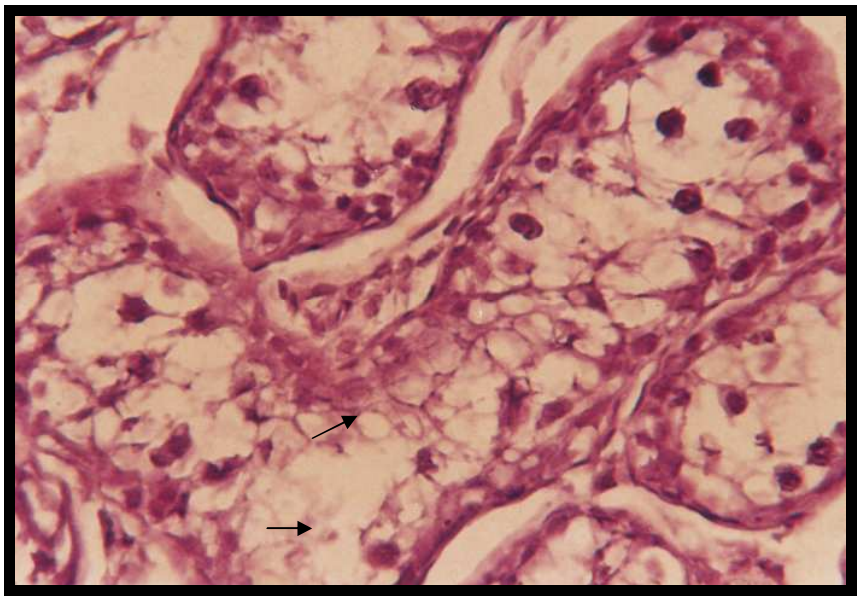


صورة (1): نسيج خصية لحيوان غير مصاب بالطفيلي و معامل بعقارNandrolone decanoat فقط يظهر فيها اختفاء جميع مراحل تكوين النطف مع بقاء خلايا المولدة قليلة (⟶) لاحظ اتساع تجويف الانيبيب المنوي (⟶) تحت قوة تكبير(X 500)

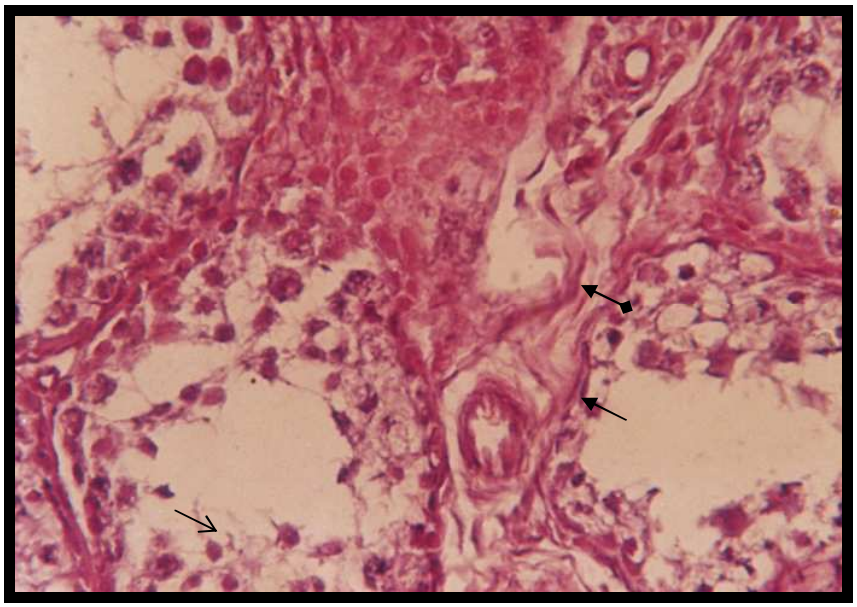


صورة (2) : نسيج خصية لحيوان غير مصاب بالطفيلي و معامل بعقارNandrolone decanoat يظهر فيه اختفاء جميع مراحل تكوين النطف (⟶) و اتساع منطقة الطبقة الطلانية المحيطة بالانيبيب (⟶) تحت قوة تكبير(X800)

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

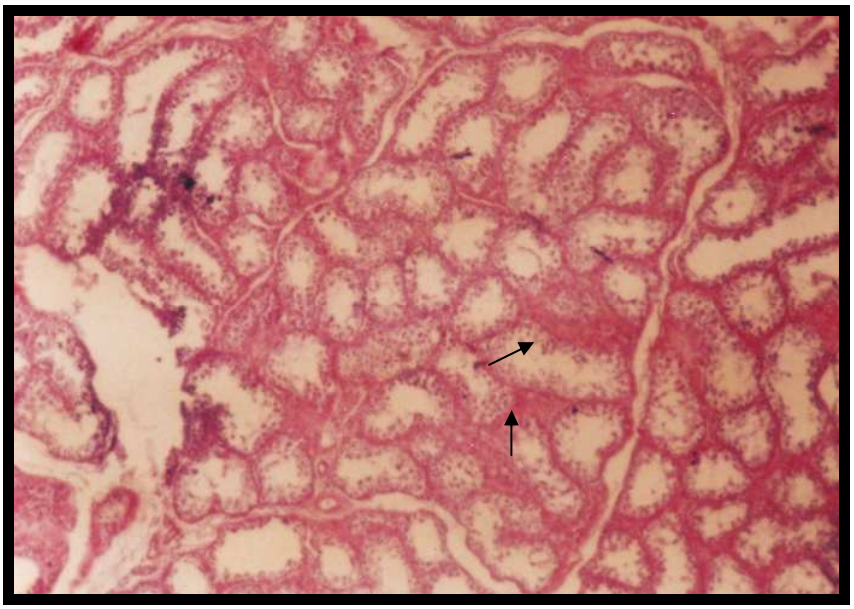


صورة (3) : نسيج خصية لحيوان مصاب بالطفيلي وغير معامل بأي من العقارين تظهر فيه بعض المخلفات النسيجية (←) تحت قوة التكبير(X500)

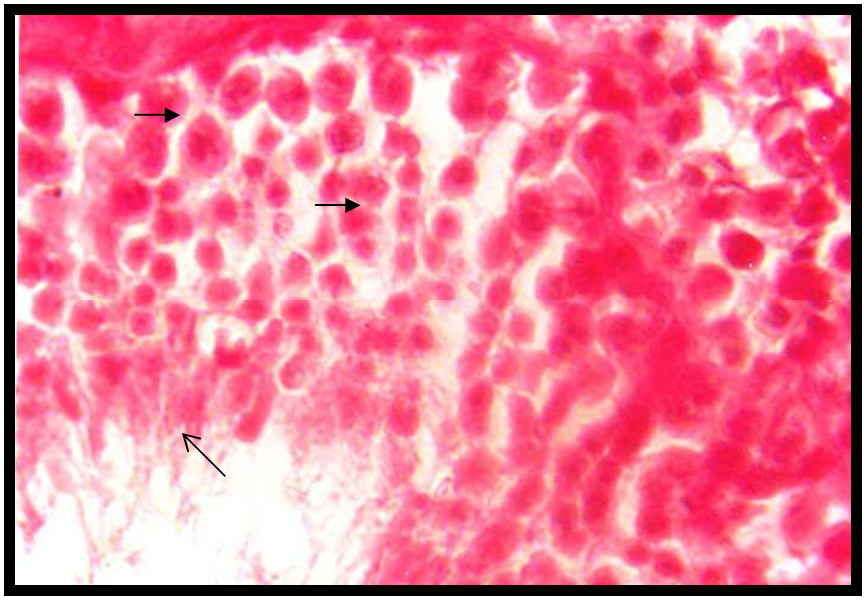


صورة (4) : في نسيج خصية لحيوان مصاب بالطفيلي و معامل بعقار Nandrolone decanoat فقط يظهر فيه انسلاخ مراحل تكوين النطف (←) و ظهور بعض المخلفات النسيجية (←) و تلف الطبقة الطلائية المحيطة بالانيبيب المنوي (←) تحت قوة تكبير (X500)

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

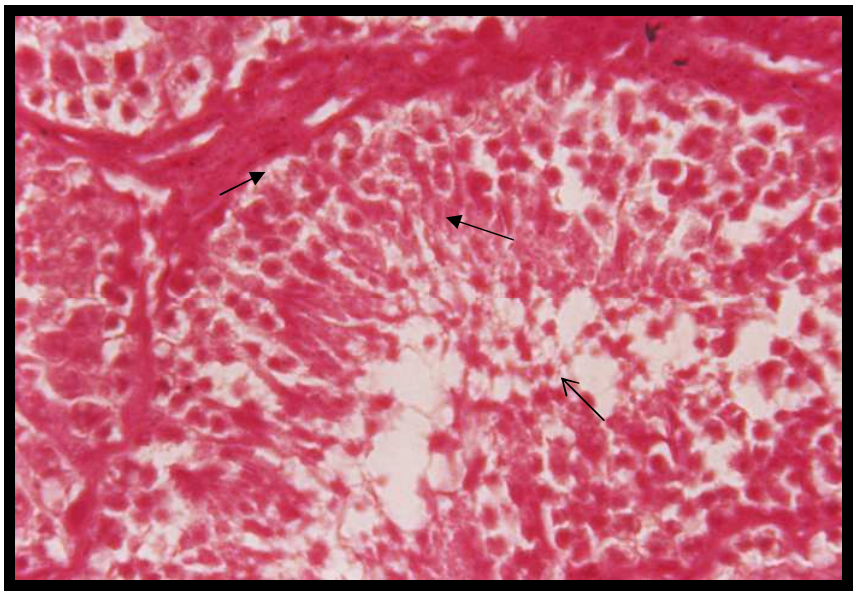


صورة (5) : نسيج خصية لحيوان مصاب بالطفيلي و معامل بعقار Nandrolone decanoat فقط يظهر فيه احتقان الأوعية الدموية (⟵) و تحلل كامل للانيبيبات المنوية تحت قوة تكبير(X80)



صورة (6) : نسيج خصية لحيوان مصاب بالطفيلي و معامل بعقاري Rafoxanide و Nandrolone decanoat تظهر فيه مراحل تكوين النطف كافة (⇦)و تكون النطف (⇦)تحت قوة تكبير (X800)

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com



صورة (7) : نسيج خصية لحيوان مصاب بالطفيلي و معامل بعقاري Rafoxanide و Nandrolone decanoat تظهر فيه مراحل تكوين النطف (⟵) كما يظهر تفكك بسيط في مراحل تكوين النطف (⟵)تحت قوة تكبير (X200)

المناقشة: Discussion

يسبب استخدام عقار Nandrolone decanoat حصول انسلاخات لمراحل تكون النطف في الحيوانات السليمة و هذا مطابق لفعله على الإنسان إذ يسبب هذا العقار حالات انخفاض في أعداد النطف في الذكور المستخدمين للعقار، عن طريق تثبيط عملية تكوّن النطف spermatogenesis [11] كما إن التلف الحاصل في مراحل تكوين النطف و استنزاف أو تلف خلايا لايدك و الناتج من معاملة الحيوانات بالستيرويد البنائي قد تم ملاحظته و تسجيله من العديد من الباحثين[18−16]. كما إن كثرة استخدامه تؤدي إلى ظهور حالات التخنث في الذكور [8] ، و في دراسة أخرى وجد أنّ عقار الـ Nandrolone decanoat يغير كلاً من تركيب الخصية و نوعية النطف [19].

في حين إن التغيرات الحاصلة في خصى الحيوانات المصابة و غير المعاملة بأي من العقارين قد يعزى إلى عاملين الأول ان عملية إنتاج النطف تتطلب طاقة كبيرة مستحصلة من المواد الغذائية المخزونة داخل الجسم و إن الإصابة بالطفيلي قد تسبب فقر الدم و الهزال و بالتالي افتقاد الجسم للطاقة الأساسية لتكوين النطف و العامل الآخر هو إن الطفيلي يفرز بعض المواد أو المركبات الضارة للجسم و الناتجة عن الفعاليات الايضية للطفيلي و هي مركبات ابرازية افرازية Excretory – secretary compounds تحتوي على مواد بروتينية ذات فعل مناعي استخدمت من جهة في التشخيص المصلي للإصابة في الحيوانات المختبرية و الحيوانات المصابة طبيعياً بالطفيلي [20] و في الوقت نفسه فإنّ هذه الإفرازات و منها إنزيم Cathepsin الذي يقوم بتحليل الأنسجة الكبدية و يؤدي إلى تلف الكبد و بالتالي إلى فشل الكبد بالقيام بوظائفه على أكمل وجه [21] كما قد تحوي هذه الافرازات على مواد مثبطة لتكون النطف ، بالتالي فأن طاقة الجسم تتوجه نحو بناء الخلايا الجسمية مما يعطي ديمومة بقاء المضيف حياً و بالتالي بقاء الطفيلي فترة أطول داخل الجسم إذ يموت الطفيلي بموت المضيف . أما السبب في ارتفاع شدة التغيرات النسيجية عند معاملة الحيوانات المصابة بالطفيلي بعقار Nandrolone decanoat فقط هو كما أشير مسبقاً اجتماع عاملي الإصابة و استخدام الهرمون، فالهرمون ذو فعل بنائي للخلايا الجسمية فضلاً عن كونه يسبب انخفاضاً في أعداد النطف المنتجة و عامل الإصابة الذي يؤدي إلى العديد من التعقيدات الامراضية منها فقر الدم [22] و نقص البروتين [23] و منها الالبومين [3] . التي قد تؤدي إلى تحويل طاقة الجسم نحو بناء الأعضاء المتضررة و بالتالي زيادة شدة التأثيرات .

إنّ التحسن الحاصل في خصى الحيوانات المعاملة بالعقارين قد يكون ناتجاً عن عدة عوامل منها حصول تفاعل بين العقارين داخل جسم المضيف مؤدياً إلى انخفاض تركيز مادة الـ Nandrolone decanoat الحرة و هذا بدوره يؤدي إلى انخفاض فعله الضار على الخصيتين من جهة اخرى فان استخدام عقار الـ Rafoxnide و هو علاج مضاد لـ *Fasciola* قد أثر سلباً على نمو و تغذية الطفيلي مسبباً انخفاض فعالية الطفيلي الايضية دون موته ، و هذا يتفق مع ما أشير اليه من حدوث تفاعل بين العقارين مما قد يؤدي إلى انخفاض فعالية كل منهما و هذا ما اكدته حالات التقزم الحاصلة في الديدان المعزولة و عدم موتها [8] .

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

المصادر : References

1. E. Baeza ; I. Poitiu ; F. Delers and C. Boulard , Res.Vet.Sci.,57,172, (1994).
2. R. Joachim ; K. Micheal ; G. Klaus and H. Dieter , Infect. Dis.,4,313, (2002).
3. J. D. Dargie and C. I. Berry, Int. J. Parasitol., 9 (1), 17, (1979). (Abs.).
4. T. W. Spithill ; P. M. Smooker and D. B. Copeman, In: J. P. Dalton (Ed.). CAB International, UK and New York. (1999).
5. T. Chompoochan ; P. Parasitrirtat ; S. Thammasart ; S. Nithiuthai , and N. Tairs , Austral. Cent. Int. Agricult. Res.,22, (1996).
6. E. J. L. Soulsby, 7th ed. Bailliere Tindall, London, U.K. (1982).
7. A.A. Salem ; M.E. Shaukat ; M.A. El-Seify and A.. J. Kateib, Med. , 22,67, (1990).
8. H.A. Al-Nzal , MSc. thesis . College of Science, University of Basrah.pp.156, (2005).
9. J. Norris, Springhouse Corporation . Pennsylvania, 719, (1997).
10. Internet-1 : en.wikipedia.org/wiki/Nandrolone_Decanoate.
11. Internet-2 : www.steroidology.com/profiles/drugs/deca_durabolin.htm.
12. S. B. Kendall and J. W. Parafit, Br. Vet. J., 118,1, Cited by C. A., Behm, and N. C., Sangster. (1999).
13. R. A. Wilson and J. Dension, Z. Parasitenkol., 61, 109, (1980).
14. S. B. Kendall. In: B. Dawes. (Ed.). Academic press, London and New York. 3, 59, (1965).
15. R.A.V. Drury ; E.A. Wallington and R. Cameron, 4th ed. Oxford university press, New York and Toronto, (1967).
16. B.H. Grokett ; N. Ahmad and D.W. Warren, Acta Endocrinol(Copenh) .,126, 173 , (1992). Cited by S. Nagata ; K. Nagaoka ; H. Shinbo ; N. Nagamine ; N. Tsunoda ; H. Taniyama ; Y. Nambo ; N.P. Groome ; G. Watamabe and K. Taya, J. Reprod. Dev. , 46(3), 201, (2000).
17. S. Nagata ; M. Kurosawa ; K. Mima ; Y. Nambo ; Y. Fujii ; G. Watanabe and K. Taya, J. Reprod. Fertil.,115,373,(1999). Cited by S. Nagata ; K. Nagaoka ; H. Shinbo ; N. Nagamine ; N. Tsunoda ; H. Taniyama ; Y. Nambo ; N.P. Groome ; G. Watamabe and K. Taya, J. Reprod. Dev. , 46(3), 201, (2000).
18. A.E. Jackson ; K.V. Skelton and K.F. Dowsett, J. Reprod. Fertil., 44, 672, (1991). Cited by S. Nagata ; K. Nagaoka ; H. Shinbo ; N. Nagamine ; N. Tsunoda ; H. Taniyama ; Y. Nambo ; N.P. Groome ; G. Watamabe and K. Taya, J. Reprod. Dev. , 46(3), 201, (2000).
19. S.K. Doust and A., Noorafshan , Micron .,20, (2006) , (Abs).
20. S.J. Al-Ali, MSc. thesis. College of Science, University of Basrah.pp.79, (2003).
21. J.P. Dalton ; S. McGonigle ; T.P. Rolph and S.J. Andrews, Infec. Immun., 64, 5066,(1996), (Abs.).
22. R. N. Spengler and H. Issoroff, J. Parasitol., 67, 886,(1981).
23. W.C. Marquardt ; R.S. Demaree and R.B. Grieve, 2nd ed. Academic Press, London and New York, 273,(2000).

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

A Histological study of the effect of Nandrolone decanoat on testes of *F. gigantica* infected rabbits treated and not treated with Rafoxanide

M.A. Al- Toama [1], H.A.N. Al-Nazal [2] and S.J.K. Al-Ali [1]

[1] *Department of Biology , College of Sciences , University of Basra.*
[2] *Center of Medical Researches, College of Medicine, University of Al-Nehren.*

Summary :

This research include the study of the histological effect of Nandrolone decanoat on the testes of rabbits experimentally infected with *Fasciola gigantica* treated and untreated with Rafoxanide. The research include , uninfected animals treated with Nandrolone decanoat , infected animals treated with Nandrolone decanoat , infected and untreated animals , infected animals treated with both Nandrolone decanoat and Rafoxanide , uninfected and untreated animals as a control group . The results showed sever histological changes in the testes of uninfected and infected animals treated with Nandrolone decanoat only , this include the disappearing of spermatogenesis stages and damage of the epithelial layer surrounding the seminiferous tubules , this changes was less in the testes of infected untreated animals , while the testes of infected animals treated with both Nandrolone decanoat and Rafoxanide showed obvious cure represented by the appearance of all spermatogenesis stages from spermtogonia to spermatozoa .

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com