Histological study of ribavirin effects on the testis of adult rabbits

Ayman Mohammad Hasan Mousa

عقار الريبافيرين هو أحد العقارات المضادة للفيروسات المعتمدة دولياً0 والتى تستخدم فى علاج الالتهابات الفيروسية المختلفة0 لهذا فهو يستخدم كعلاج جالى مع عقار الإنترفيرون ألفا لعلاج الالتهاب الكبدى الفيروسى سى والذى يصيب 200 مليون مريض فى أنحاء العالم حالياً ومع ذلك فإن هذا النظام العلاجى يصعب تحمله بسبب سميته وأعراضه الجانبية0ولأن الخصية عضو معقد ومتعلق بإنتاج الحيوانات المنوية اللازمة لتخصيب البويضة إلى جانب أفراز هرمون الذكوره لإستمرار الخصائص الجنسية الثانوية للذكر وعملية تكوين الحيوانات المنوية بكفاءة فإن الدراسة الحالية قد تمت لتقييم مدى التأثير السمى لعقار الريبافيرين على تركيب نسيج الخصية فى ذكور الأرانب البالغة بعد تناولها العقار لفترات مختلفة إلى جانب تقييم مدى التحسن الذى طرأ على تركيب نسيج الخصية بعد التوقف عن تناول العقار0ولقد تم إستخدام 90 ذكراً من الأرانب البالغة فى هذه الدراسة حيث قسمت إلى مجموعتين رئيسيتين:(أ) مجموعة ضابطة تكونت من 30 أرنب قسمت إلى 6 مجموعات فرعية (كل مجموعة فرعية تكونت من 5 أرانب) تناولت الماء المقطر بنفس الطريقة ونفس المدة مثل المجموعة التجريبية الفرعية المماثلة لها0 وقد تم إعتبار كل المجموعات الفرعية الضابطة كمجموعة واحدة فى النتائج (جـ1)0(ب) بمجموعة تجريبية تكونت من 60 أرنب بالغاً قسمت إلى 6 مجموعات فرعية (بمعدل 10 أرانب لكل مجموعة فرعية) كما يلى:(1) المجموعة الفرعية التجريبية الأولى (جـ2) والتى تكونت من 10 أرانب بالغة تناولت 100 مجم من الريبافيرين بالفم لكل كجم من وزن الأرنب على مريتن يومياً ولمدة أسبوعين لدراسة تأثير الدواء على تركيب الخصية0(2) المجموعة الفرعية التجريبية الثانية (جـ3) تكونت من 10 أرانب بالغة تناولت الريبافيرين بنفس الجرعة لمدة أسبوعين ثم تم إيقاف تناول العقار لمدة 4 أسابيع لنتابع تأثير سحب الدواء على تركيب الخصية0(3) المجموعة الفرعية التجريبية الثالثة (جـ 4) تكونت من 10 أرانب بالغة تناولت نفس الجرعة من الريبافيرين لمدة 4 أسابيع لدراسة تأثير الدواء على تركيب الخصية0(4) المجموعة الفرعية التجريبية الرابعة (جـ5) تكونت من 10 أرانب بالغة تناولت نفس الجرعة لمدة 4 أسابيع ثم تم أيقاف تناول العقار لمدة 4 أسابيع لمتابعة تأثير سحب الدواء على تركيب الخصية0(5) المجموعة الفرعية التجريبية الخامسة (جـ6) والتى تكونت من 10 أرانب تناولت 100 مجم من الريبافيرين / كجم من وزن الأرنب يومياً على جرعتين وذلك لمدة 6 أسابيع لدراسة تأثير الدواء على تركيب الخصية0(6) المجموعة الفرعية التجريبية السادسة (جـ7) والتى تكونت من 10 أرانب تناولت 100 مجم من الريبافيرين / كجم من وزن الأرنب يومياً على جرعتين وذلك لمدة 6 أسابيع ثم تم أيقاف تعاطى الدواء لمدة 4أسابيع لمتابعة تأثير سحب الدواء من هذه المجموعة على تركيب الخصية0وفى نهاية كل فترة تم ذبح 5 أرانب من المجموعة الضابطة وعشرة أرانب من المجموعة الفرعية التجريبية المماثلة0 وأخذت خصيتى كل أرنب بسرعة ليتم حفظ بعض العينات فى مثبت بوان لمدة 24 ساعة0 بعد ذلك تم تجهيز العينات لنحصل على شرائح سمكها 6 ميكرومتر صبغت بالهيماتوكسلين والإيوسين وصبغة ماسون ثلاثى اللون وفحصت بالمجهر الضوئى0 كما تم أخذ عينات دقيقة من خصية كل أرنب وتم تثبيتها مرتين فى محلول الجلوترالدهيد ومحلول الأوزميوم رباعى الأوكسيد ثم جهزت وقطعت إلى شرائح رقيقة صبغت بالتولويدين الأزرق وفحصت بالمجهر الضوئى وعينات رقيقة جداً (70 نانومتر) صبغت باليورانيل أستيتات وسترات الرصاص ثم فحصت بالمجهر الاليكترونى النافذ0وعند فحص التركيب النسيجى لخصية الأرانب البالغة إتضحت النتائج التالية:(1) أظهرت المجموعات الضابطة (جـ1) تركيب طبيعى للخصية والأنبوبيات البرزيه والخلايا النطفية والحيوانات

المنوية والخلايا الدعامية وخلايا ليدج والخلايا العضلية والغشاء القاعدى للانبوبيات البرزية0(2) أظهرت المجموعة التجريبية الأولى (جـ2) حدوث تأثير طفيف على تركيب نسيج الخصية حيث أن معظم الأنبوبيات البرزية كان شكلها وحجمها طبيعياً ولكن وجد فى تجويف بعضها خلايا نطفية متساقطة وحيوانات منوية غير طبيعية، إلى جانب بعض الخلايا الضخمة متعددة الأنوية0 كما لوحظ أن الخلايا النطفية مستقرة على غشاء قاعدى مستقيم وخلايا عضلية مفلطحة0 وأظهرت معظم الخلايا النطفية والدعامية وخلايا ليدج وجود فجوات طفيفة فى السيتوبلازم بينما صار الغشاء النووى متعرجاً0(3) أظهرت المجموعة التجريبية الفرعية الثانية (جـ3) تحسنا فى تركيب الخصية حيث صارت الأنبوبيات البرزية منتظمة فى الشكل والحجم0 كما صارت الخلايا النطفية والدعامية وخلايا ليدج طبيعية0 إلى جانب أن الحيوانات المنوية والخلايا العضلية عادت طبيعية0 كما ظل الغشاء القاعدى منتظماً0 بينما إختفت الفجوات التى ظهرت فى المجموعة جـ2 وعاد سيتوبلازم كل خلايا الخصية إلى طبيعته0 ولهذا فقد حدث تراجع لتأثير الريبافيرين على تركيب الخصية بعد سحب الدواء من هذه المجموعة لمدة 4 أسابيع0(4) أظهرت المجموعة التجريبية الفرعية الثالثة (جـ4) تأثيراً شديداً على تركيب الخصية حيث أصبحت الانبوبيات البرزية مشوهة وامتلأ تجويفها بالخلايا النطفية المنفصلة والحيوانات المنوية غير الطبيعية0 كما صارت أغشيتها القاعدية رفيعة وغير منتظمة ومحاطة بخلايا عضلية مفلطحة0 كما لوحظ وجود فجوات كبيرة واضحة فى سيتوبلازم الخلايا النطفية والدعامية وخلايا ليدج إلى جانب بعض العضيات القليلة والميتوكوندريا المفتتة0 أيضاً صارت أنوية هذه الخلايا صغيرة وبها تجمعات من الكروماتين الخامل كعلامة على موت الخلايا فسيولوجيا0 كما وجد عدد قليل من الحيوانات المنوية غير الطبيعية فى الشكل والحجم0(5) أظهرت المجموعة التجريبية الفرعية الرابعة (جـ5) نفس مشاهدات المجموعة (جـ4) تقريباً مما يعنى أن عقار الريبافيرين سبب تأثيراً مستمراً على تركيب الخصية حينما أستخدم لفترة طويلة حتى بعد سحب الدواء لمدة 4 أسابيع0(6) أظهرت المجموعة التجريبية الفرعية الخامسة (حـ6) تأثيراً واضحاً وشديداً على تركيب الخصية حيث صارت الأنبوبيات البرزية مشوهة وغير مرتبة وصارت تجاويفها واسعة ولا تحتوى على أى حيوانات منوية0 أما جدرانها فصارت رفيعة ومكونة من عدد قليل من طبقات النسيج الطلائى النطفى المستقرة على غشاء قاعدى سميك وغير منتظم وخلايا عضلية سميكة0 أما الخلايا النطفية والدعامية وخلايا ليدج فقد أوضحت وجود تجويفات كبيرة فى سيتوبلازم هذه الخلايا إلى جانب فراغات بين الخلايا0 كما صار النسيج الضام ما بين الأنبوبيات البرزية واسعاً نتيجة انكماش وضمور الأنبوبيات البرزية0 كما أظهر سيتوبلازم كل الخلايا الموجودة فى خصية هذه المجموعة وجود العديد من الأجسام الكثيفة السوداء إلى جانب بعض العضيات القليلة والميتوكوندريا المهشمة بينما صارت أنوية الخلايا مختلفة فى الحجم والشكل وتحتوى على كتل من الكروماتين الخامل0 وبالتالى أدت كل هذه التغيرات إلى ضعف تكوين الحيوانات المنوية مع عدم وجود خلايا منوية أو حيوانات منوية ناضجة0(7) أظهرت المجموعة التجريبية الفرعية السادسة (جـ7) تغيرات دائمة فى تركيب الخصية (الأنبوبيات البرزية – الخلايا النطفية والدعامية والعضلية وخلايا ليدج) تشبه نفس التغيرات فى (جـ6) مع ظهور بعض التغيرات السرطانية فى بعض الأنبوبيات البرزية لبعض مجموعات (جـ7) حيث زاد حجم نواه الخلية مقارنة بحجم سيتوبلازم نفس الخلية فى الخلايا النطفية والدعامية وخلايا ليدج مما يدل على حدوث تغيرات سرطانية فى الخصية حينما أستخدم الريبافيرين لفترات طويلة0وبهذا فإننا نستنتج من الدراسة الحالية أن تناول الريبافيرين لفترات طويلة يسبب تسمماً وطفرة وراثية تؤدى إلى تغيرات هستولوجية واضحة وخطيرة على الخصية (من خلال الدراسة بالمجهر الضوئى والاليكترونى) متضمنة الخلايا النطفية والحيوانات المنوية إلى جانب الخلايا الدعامية وخلايا ليدج0 كما أن هذه التغيرات فى تركيب الخصية قد استمرت حينما تم إعطاء الريبافيرين لفترات طويلة حتى بعد التوقف عن تناول عقار الريبافيرين مما يدل على التأثير التراكمى السام لهذا العقار والذى تسبب فى ضعف عملية تكوين الحيوانات المنوية وقلة أعدادها ثم اختفائها0 ولأن هذا العقار يستخدم فى هذه الأيام على نطاق واسع فى شتى انحاء العالم وبالذات فى السن المتوسط (ما بين 30 – 50 عاماً) فإن هذه المضاعفات الخطيرة على تركيب الخصية يجب أن توضع محل إعتبار لتجنبها حينما يضع الأطباء المعالجين عقار الريبافيرين فى النظام العلاجى للفيروس الكبدى سى0