

Wpływ podawania cyclofosfamidu na jakość nasienia psów samców

PIOTR BRODZKI, ZYGMUNT WRONA, LESZEK KRAKOWSKI,
ADAM BRODZKI*, WOJCIECH ŁOPUSZYŃSKI**

Zakład Andrologii i Biotechnologii Rozrodu Katedry i Kliniki Rozrodu Zwierząt, *Katedra i Klinika Chirurgii Zwierząt,
**Katedra Anatomii Patologicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Brodzki P., Wrona Z., Krakowski L., Brodzki A., Łopuszyński W.

Influence of administration of cyclophosphamide on the quality of male dogs semen

Summary

The aim of the research was to determine the influence of cyclophosphamide administered in cancer treatment to dogs on the chosen parameters of the semen quality. The research was carried out on 12 male dogs of mixed breed, from 5- to 10-years-of-age, with body weight between 15 and 36 kg. The animals were in good physical condition and with proper sex drive, which was an indispensable condition for the experiment. The animals were divided into two groups. The experimental group consisted of 6 dogs, which after having the tumor removed surgically, were administered cyclophosphamide by mouth in the form of tablets, in doses of 50 mg/m² per body surface for 21 days. The control group consisted of 6 clinically healthy dogs. The animals from both groups were subjected to the same research procedure which involved daily clinical examination, with particular attention paid to the functioning of the genital system, and complete semen estimation. The above mentioned tests were performed twice at two-week intervals before administering the medication, three times at seven-day intervals during the treatment and twice at two-week intervals after the application of the drug was discontinued. Moreover, histopathological examination of testicles was additionally performed in randomly chosen representatives of each group during the treatment (on 12th day) and about 50 days after the treatment was discontinued. Each group of animals was studied and observed for, at least, 10 weeks. As the result of cyclophosphamide treatment, there was an increase in the percentage of dead spermatozoa, decreased spermatozoon concentration, a drop in the number of spermatozoa with correct functions of the cell membrane, a rise in the percentage of spermatozoa with primary and secondary abnormalities (defects). Histopathological examination confirmed slight damage to spermatogenic epithelium that resulted in a deterioration of the semen quality.

Keywords: cyclophosphamide, dogs, semen, spermatogenesis

Stosowanie cytostatyków w leczeniu nowotworów u zwierząt budzi ciągle wiele wątpliwości. Dotyczą one przede wszystkim terapeutycznej skuteczności wybranych preparatów, a także bardzo często dużej ich toksyczności, czego efektem są zaburzenia homeostazy organizmu. Konsekwencją zaburzonej równowagi ogólnoustrojowej jest przede wszystkim obniżenie odporności, tak ważnej w powodzeniu terapii przeciwnowotworowej oraz upośledzenie funkcji większości narządów czy układów (1, 22). W ostatnim czasie istotnego znaczenia nabrały badania nad wpływem preparatów cytotoksycznych na funkcje układu rozrodczego samców, ze szczególnym uwzględnieniem wartości biologicznej nasienia.

Problem jest bardzo ważny w przypadku występowania choroby nowotworowej u psów reproduktorów posiadających wybitne cechy użytkowe (psy ras myśliwskich, policyjne, przewodnicy niewidomych) czy

eksterierowe, poszukiwane przez hodowców psów. Nasuwa się więc pytanie, czy po usunięciu nowotworu i przeprowadzonej terapii z użyciem cytostatyków, zostaną u samców zachowane prawidłowe funkcje rozrodcze. Dotychczasowe własne obserwacje kliniczne, jak i dane uzyskane z dostępnego piśmiennictwa medycznego (7, 8, 21, 23-26), jednoznacznie wskazują na długotrwały spadek wartości biologicznej nasienia, manifestujący się obniżoną zdolnością do zapłodnienia po zastosowaniu chemioterapii. Leki cytostatyczne mogą indukować uszkodzenie funkcji gonad zarówno plemnikotwórczej, jak i endokrynalnej (4-6, 13). Nie jest dotychczas w pełni poznany wpływ preparatów stosowanych w chemioterapii na proces spermatogenezy oraz na czynność hormonalną układu podwzgórze-przysadka-jądro. Nieliczne są także dane mówiące o wpływie cytostatyków na zmiany morfologiczne plemników oraz czy zmiany te mogą być przy-

czyną wczesnych resorpcji zarodków, poronień lub embriopatii u potomstwa. Nie wiadomo również, czy i po jakim okresie od zakończenia leczenia, jakość nasienia ulega normalizacji, a tym samym kiedy można rozpocząć użytkowanie rozplodowe (cyt. za 7).

Celem badań było określenie wpływu cyclofosfamidu, stosowanego w terapii nowotworów u psów na wybrane wskaźniki jakości nasienia.

Materiał i metody

Badania wykonano na 12 psach samcach, mieszańcach w wieku od 5 do 10 lat, o masie ciała od 15 do 36 kg. Zwierzęta były w dobrej kondycji fizycznej oraz wykazywały prawidłowy popęd płciowy, co było bezwzględny warunkiem doboru zwierząt do doświadczenia. Wytypowane do badań zwierzęta poddawane były regularnie podstawowym zabiegom profilaktycznym i kosmetycznym, takim jak: zwalczanie pasożytów zewnętrznych i wewnętrznych, szczepienia ochronne, kąpiele, toaleta uszu itp.

Zwierzęta zostały podzielone na dwie grupy.

Grupę doświadczalną stanowiło 6 psów, w których badaniem klinicznym stwierdzono zmiany nowotworowe, zakwalifikowane w oparciu o aktualnie obowiązującą klasyfikację według WHO TNM (Tumor Nodes Metastazes) do pierwszej lub drugiej grupy zaawansowania procesu nowotworowego, u których po chirurgicznym usunięciu guza, podawany był cyclofosfamid. Cytostatyk ten zawarty w preparacie Endoxan, firmy Asta Medica AG, podawano doustnie w postaci tabletek, w dawce 50 mg/m² powierzchni ciała (m² = ok. 35 kg m.c.), przez okres 21 dni. Wyżej wymieniona dawka, jest powszechnie zalecana jako dawka terapeutyczna (10, 16). Podawanie preparatu rozpoczęto po upływie 72 godzin od wykonania zabiegu chirurgicznego, przeprowadzonego według obowiązujących zasad. Grupę kontrolną stanowiło 6 zdrowych klinicznie psów.

Zwierzęta grupy doświadczalnej i kontrolnej poddano takiej samej procedurze badawczej. Polegała ona na codziennym badaniu klinicznym, ze szczególnym zwróceniem uwagi na czynność układu płciowego, pełnej ocenie nasienia oraz badaniu poziomu testosteronu w surowicy krwi. Wyżej wymienione badania wykonywane były dwukrotnie w odstępie dwóch tygodni, przed rozpoczęciem podawania leków, trzykrotnie w odstępie 7 dni podczas ich stosowania oraz dwukrotnie w odstępie dwóch tygodni po zakończeniu aplikacji preparatu. Ponadto u wybranych losowo przedstawicieli każdej z grup wykonano dodatkowo badanie histopatologiczne jąder podczas leczenia (w 12. dniu) i około 50. dnia od chwili zakończenia terapii. Okres badań i obserwacji każdej grupy zwierząt wynosił co najmniej 10 tygodni i uwarunkowany był koniecznością przesłania pełnego cyklu spermatogenezy i spermiogenezy, który u psów trwa około 60 dni.

Badania kliniczne miały na celu ocenę ogólnego stanu zdrowia poszczególnych zwierząt oraz kontrolę czynności układu płciowego poprzez ocenę popędu płciowego i badanie zewnętrznych narządów rozrodczych. Ocenę popędu płciowego dokonywano w obecności suki wykazującej objawy cieczki. *Libido* oceniano w skali cztero stopniowej, od 0 do 4 według metody opisaną przez Englanda (11).

Materiał do badań stanowiło nasienie, które pozyskiwano metodą manualną. Pobraną próbkę nasienia, tuż po pozyskaniu poddawano ocenie wstępnej rutynowymi metodami, na którą składały się: a) ocena makroskopowa – objętość, konsystencja, barwa, woń, ewentualne domieszki, pH; b) ocena mikroskopowa na stoliku Blöma – ruch masy plemników, ruch indywidualny plemników, aglutynacja, gęstość. Badania dodatkowe obejmowały: ocenę odsetka plemników martwych – po przyżyciowym barwieniu nasienia eozyną i nigrozyną oraz wykonaniu rozmazów (2, 11), ocenę koncentracji plemników metodą cytometryczną (w hemocytometrze Bürkera), a także ocenę budowy morfologicznej plemników, przeprowadzoną po wykonaniu rozmazów świeżego nasienia i zabarwieniu ich metodą bydgoską (barwienie fioletem goryczki). Prawidłowość budowy morfologicznej plemników oceniano w mikroskopie świetlnym przy powiększeniu 1500 ×, w oparciu o schemat podany przez Blöma (3).

Integralność błony komórkowej plemników określono przy użyciu od niedawna wprowadzonego do diagnostyki testu oporności osmotycznej (HOS – hypoosmotic swelling), w którym różnicuje się plemniki zależnie od stanu funkcjonalnego błony komórkowej. Plemniki mające funkcjonalną błonę po umieszczeniu w środowisku hypoosmotycznym wykazują charakterystyczne pęcznienie i skręcenie wtki. W tych samych warunkach plemniki z uszkodzoną funkcjonalnie błoną nie podlegają temu zjawisku. Pęcznienie i skręcanie jest efektem wyrównywania różnicy stężeń między wnętrzem plemnika a ośrodkiem o wyższym ciśnieniu osmotycznym. Test HOS wykonano według następującej procedury: 1 ml roztworu hypoosmotycznego (roztwór fruktozy o osmolarności 150 mOsm.) podgrzane do temperatury 37°C, mieszano z 0,1 ml badanego nasienia i inkubowano w łaźni wodnej o temperaturze 37°C przez 60 minut. Po zakończonej inkubacji próbę dokładnie mieszano i наносzono ok. 10 µl tej mieszaniny na ogrzane szkiełko podstawowe, które przykrywano szkiełkiem nakrywkowym. Oceny plemników dokonywano w mikroskopie świetlnym z podgrzanym stolikiem, przy powiększeniu 400-krotnym. Z każdej próbki nasienia wykonywano po dwa preparaty. W każdym z nich liczone po 100 plemników w kilku różnych miejscach preparatu w celu ustalenia odsetka napęczniałych i nieskręconych plemników (12, 19, 20).

Z usuniętych podczas zabiegu orchidektomii gonad pobrano wycinki, które utrwalano przez 24 godziny w zbuforowanej 10% formalinie o pH = 7,2, a następnie zatapiano w bloczkach parafinowych. Preparaty mikroskopowe o grubości 4 µm, barwiono hematoksyliną i eozyną. W ocenie mikroskopowej zwracano uwagę na budowę morfologiczną jąder i najądrzy, a szczególnie komórek interstycjalnych jąder oraz aktywność nabłonka plemnikotwórczego kanałków nasiennych.

Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej, testem t-Studenta, przy poziomie – $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$.

Wyniki i omówienie

Badaniem klinicznym psów nie stwierdzono widocznych odstępstw od stanu fizjologicznego zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu stosowania cyclofosfamidu. Użyty do badań preparat był dobrze tole-

Tab. 1. Wskaźniki oceny nasienia badanych psów (n = 6; $\bar{x} \pm s$)

Oznaczone wskaźniki		Czas trwania doświadczenia (tygodnie)						
		przed podawaniem preparatu		podczas podawania preparatu			po zakończeniu podawania preparatu	
		1	3	4	5	6	8	10
Objętość ejakulatu (ml)	D	6,2 ± 2,60	6,5 ± 3,31	6,3 ± 4,19	7,2 ± 4,31	5,7 ± 2,62	5,0 ± 1,91	6,5 ± 3,32
	K	4,3 ± 2,06	4,2 ± 1,72	3,6 ± 1,03	4,2 ± 1,47	4,2 ± 1,43	4,0 ± 1,67	3,8 ± 1,47
pH nasienia	D	6,5 ± 0,16	6,5 ± 0,21	6,5 ± 0,20	6,7 ± 0,32	6,5 ± 0,23	6,6 ± 0,21	6,4 ± 0,33
	K	6,6 ± 0,24	6,7 ± 0,30	6,7 ± 0,30	6,8 ± 0,08	6,8 ± 0,41	6,8 ± 0,40	6,7 ± 0,30
Ruch indywidualny (%)	D	85,0 ± 5,50	85,0 ± 5,0	85,0 ± 8,43	** 62,0 ± 7,18	85,0 ± 5,51	** 62,0 ± 5,82	** 70,0 ± 6,36
	K	83,0 ± 5,16	81,6 ± 4,08	81,6 ± 4,08	85,0 ± 5,48	82,5 ± 4,36	83,0 ± 5,16	83,0 ± 5,16
Plemniki martwe (%)	D	3,3 ± 2,21	3,6 ± 1,24	4,3 ± 2,63	** 11,3 ± 4,01	5,8 ± 2,62	** 12,8 ± 1,95	* 11,2 ± 8,55
	K	3,2 ± 1,47	2,5 ± 1,38	2,6 ± 0,82	2,3 ± 0,82	3,1 ± 1,03	2,0 ± 0,63	2,5 ± 1,38
Koncentracja plemników $n \times 10^6/cm^3$	D	241,4 ± 64,1	205,8 ± 51,8	189,2 ± 71,1	86,5 ± 68,9	177,5 ± 65,7	* 46,3 ± 51,8	83,8 ± 44,3
	K	151,2 ± 26,5	138,5 ± 79,6	148,9 ± 91,9	150,6 ± 74,6	135,8 ± 70,7	162,7 ± 52,2	150,7 ± 61,3

Objaśnienia: D – grupa doświadczalna, K – grupa kontrolna; istotność różnic pomiędzy grupami *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

Tab. 2. Wyniki testu oporności osmotycznej w nasieniu badanych psów (%) ($\bar{x} \pm s$)

Grupa	Czas trwania doświadczenia (tygodnie)													
	przed podawaniem preparatu				podczas stosowania preparatu						po zakończeniu podawania preparatu			
	1		3		4		5		6		8		10	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
D (n = 6)	88,0 ± 3,87	12,0 ± 3,87	87,0 ± 4,78	13,0 ± 4,78	81,0 ± 8,10	19,0 ± 8,10	** 78,0 ± 3,78	** 22,0 ± 3,78	86,0 ± 7,46	14,0 ± 7,46	** 61,0 ± 3,68	** 39,0 ± 3,68	** 75,0 ± 10,65	** 25,0 ± 10,65
K (n = 6)	88,5 ± 5,58	11,5 ± 5,58	85,3 ± 3,98	14,6 ± 3,98	88,2 ± 3,06	11,8 ± 3,06	88,6 ± 1,96	11,4 ± 1,96	88,0 ± 6,93	12,0 ± 6,93	86,2 ± 5,15	13,8 ± 5,15	90,0 ± 1,09	10,0 ± 1,09

Objaśnienia: A – plemniki pozytywnie reagujące w teście (spiralnie zawinięte witki); B – plemniki negatywnie reagujące w teście (proste witki); istotność różnic pomiędzy grupami *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

rowany przez zwierzęta. Popęd płciowy u wszystkich zwierząt grupy doświadczalnej oraz kontrolnej był zachowany na prawidłowym poziomie przez cały okres trwania doświadczenia, co związane było z utrzymującym się prawidłowym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. Analiza nasienia obejmowała ocenę wielu wskaźników, które decydują o jakości ejakulatu. Objętość nasienia psów grupy doświadczalnej i kontrolnej (tab. 1) mieściła się w granicach norm fizjologicznych, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w porównaniu z grupą kontrolną. Występowały jednak pewne wahania w porównaniu do wartości wyjściowych. W grupie doświadczalnej w drugim tygodniu stosowania cyclofosfamidu objętość ejakulatu uległa podwyższeniu. W 6. i 8. tygodniu badań zaobserwowano zmniejszenie się objętości ejakulatu, a w 10. tygodniu zaobserwowano powrót do stanu wyjściowego.

Po 2 tygodniach stosowania cyclofosfamidu odsetek plemników o ruchu prawidłowym (tab. 1) zmniejszył się znacznie, porównując do wartości uzyskanych przed podawaniem preparatu i w grupie kontrolnej. Podobnie obserwowano znaczny wzrost odsetka plem-

ników martwych w nasieniu (tab. 1), który utrzymywał się z pewnymi wahaniami do końca trwania doświadczenia. W grupie doświadczalnej po 1 tygodniu stosowania cyclofosfamidu stwierdzono spadek koncentracji plemników (tab. 1) w porównaniu do wartości wyjściowych. Spadek ten utrzymywał się do końca trwania doświadczenia. W teście oporności osmotycznej (tab. 2) w pierwszych dwóch tygodniach podawania cyclofosfamidu zauważalny był spadek ilości plemników prawidłowo reagujących w teście (A) na korzyść plemników reagujących negatywnie (B). W 3. tygodniu stosowania preparatu wartości te powróciły do stanu wyjściowego, natomiast w 8. tygodniu trwania doświadczenia proporcje ponownie uległy zmianie na korzyść plemników negatywnie reagujących. W 10. tygodniu ilość plemników dodatnio reagujących była nadal obniżona, jednak zaznaczył się wyraźny wzrost odsetka plemników reagujących prawidłowo w porównaniu do 8. tygodnia doświadczenia. Procent plemników o prawidłowej budowie morfologicznej (p.n.) w grupie doświadczalnej zmniejszył się już od 1. tygodnia podawania cyclofosfamidu. Wzrósł natomiast odsetek plemników z wadami głów-

Tab. 3. Morfologia plemników nasienia badanych psów

Morfologia plemników		Czas trwania doświadczenia (tygodnie)						
		przed podawaniem preparatu		podczas podawania preparatu			po zakończeniu podawania preparatu	
		1	3	4	5	6	8	10
Plemniki normalne	D	91,0 ± 1,60	90,2 ± 2,10	*83,5 ± 2,40	*81,5 ± 6,40	82,2 ± 8,80	*79,1 ± 7,90	*81,1 ± 5,70
	K	86,4 ± 5,34	90,3 ± 2,60	88,1 ± 3,92	90,1 ± 3,34	88,5 ± 2,21	89,2 ± 2,06	89,5 ± 1,73
Wady główne	D	3,7 ± 1,40	2,5 ± 0,60	4,8 ± 1,70	*6,2 ± 2,50	*8,6 ± 4,30	**11,5 ± 4,90	*9,9 ± 4,40
	K	4,0 ± 1,79	3,3 ± 1,41	3,9 ± 0,75	3,3 ± 1,28	3,9 ± 0,79	3,6 ± 1,07	3,8 ± 1,12
Wady podrzędne	D	5,4 ± 2,20	7,3 ± 2,60	11,7 ± 2,20	*12,3 ± 5,20	9,3 ± 5,80	9,5 ± 3,40	8,9 ± 2,20
	K	9,6 ± 6,43	6,5 ± 2,66	8,0 ± 3,39	6,6 ± 2,16	7,6 ± 2,10	7,2 ± 1,84	6,7 ± 2,18

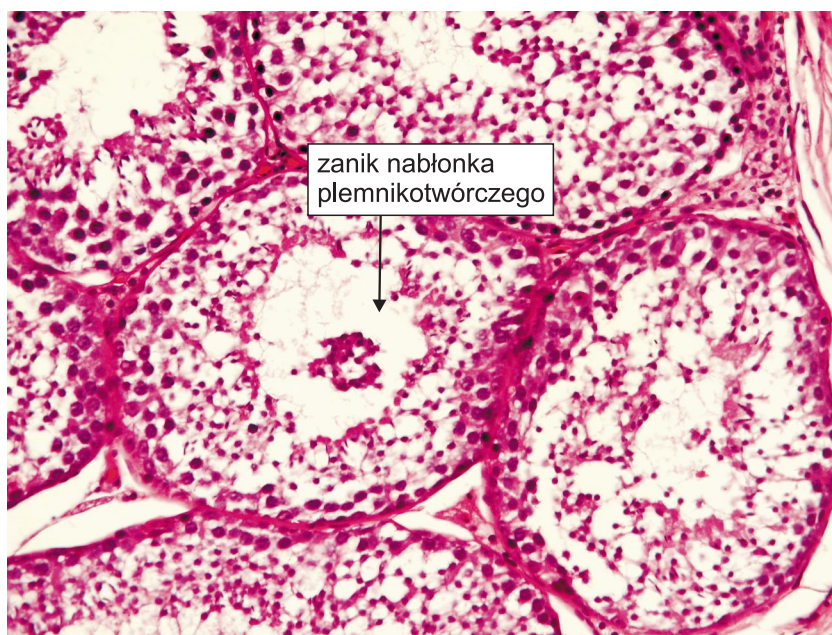
Objaśnienia: istotność różnic pomiędzy grupami *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

nyimi (w.gł.) i wadami podrzędnymi (w.p.) (tab. 3). Stan taki utrzymywał się do końca trwania badań. W 8. tygodniu doświadczenia, zaznaczył się jeszcze większy spadek odsetka plemników prawidłowych. Wzrósł przede wszystkim odsetek wad głównych. Wady podrzędne pozostawały na podobnym poziomie, jak w ostatnim tygodniu podawania preparatu. Wymienione wartości okazały się istotne statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej.

W badaniu histopatologicznym wycinków jąder psów grupy doświadczalnej, zarówno podczas stosowania, jak i po zakończeniu podawania cyclofosfamidu obserwowano zbliżone zmiany histopatologiczne o słabym nasileniu, różnie wyrażone w poszczególnych kanalikach nasiennych (ryc. 1). W części kanalików stwierdzono niezaburzony proces spermatogenezy. Natomiast w niektórych kanalikach zaobserwowano zaburzenie tego procesu wyrażające się zahamowaniem dojrzewania komórek rozrodczych. W kanalikach tych widoczne były obumarłe i złuszczone nie-

dojrzałe komórki rozrodcze. W przewodach najądrza znajdowało się mniej plemników w porównaniu z grupą kontrolną.

Uogólniając wyniki badań własnych należy stwierdzić, że cyclofosfamid wykazywał niekorzystne działanie na układ rozrodczy psów samców. Działanie to nie było jednak tak negatywne, jak opisywane jest w dostępnej literaturze (15, 18, 24). Badania własne wykazały obniżenie wskaźników jakości nasienia, zarówno podczas, jak i po zakończeniu podawania cyclofosfamidu. Objawiało się to nieznacznym obniżeniem objętości nasienia, obniżeniem odsetka plemników wykazujących prawidłowy ruch indywidualny, podwyższeniem ilości plemników martwych oraz z uszkodzoną błoną komórkową (w teście HOS), a także znacznym obniżeniem koncentracji plemników w ejakulacie. Podobne wyniki badań uzyskali Saratsis i wsp. (26) po zastosowaniu winkrystyny. Większość badań przeprowadzonych u mężczyzn dowodzi, iż stosowanie różnych zestawów chemioterapii doprowadza do oligozoospermii lub azoospermii (4, 13, 18, 24). Demkow i wsp. (8), prowadząc badania u mężczyzn po chemioterapii zestawem BEP (Bleomycyna, Etopozyd, Cisplatyna), stwierdzili zahamowanie procesu spermatogenezy, czego konsekwencją była azoospermia u ok. 64% pacjentów. Autorzy ci zwracają również uwagę na wpływ zastosowanej dawki oraz liczby cykli leczenia. Po 2 cyklach chemioterapii występowała jeszcze normospermia (ze znacznym pogorszeniem jakości nasienia), natomiast po 4-6 cyklach stwierdzono azoospermie. Podobne dane uzyskała Kowalska (17). Według niektórych autorów (4, 9), dawka oraz rodzaj zastosowanych w chemioterapii preparatów wydają się mieć decydujące znaczenie w destrukcyjnym oddziaływaniu na jądra. Pennisi i wsp. (23), stosując podobne dawki cyclofosfamidu, tj. 2-5 mg/kg m.c., u chłopców (po osiągnięciu dojrzałości płciowej), również obserwowali zabu-



Ryc. 1. Kanaliki nasienne. Zmiany zanikowe nabłonka plemnikotwórczego z częściowym zatarciem jego struktury. Barw. H i E. Pow. ok. 160 ×

dojrzałe komórki rozrodcze. W przewodach najądrza znajdowało się mniej plemników w porównaniu z grupą kontrolną.

zenie procesu spermatogenezy. W przytoczonych publikacjach stwierdzono również upośledzenie lub całkowite zahamowanie procesu spermatogenezy u badanych mężczyzn. W badaniach własnych obserwowano jedynie pogorszenie się jakości ejakulatu a obecność plemników świadczyła o ciągle aktywnym procesie spermatogenezy. Badania histopatologiczne, wykonane zarówno podczas stosowania, jak i po zakończeniu podawania preparatu, potwierdziły nieznaczne uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego, z czym związane jest pogorszenie jakości nasienia. Kaur i wsp. (14) wykazali podobne uszkodzenie kanalików nasiennych jąder u szczurów po stosowaniu cyclofosfamidu. W badaniach własnych poza wymienionymi już zmianami jakościowymi nasienia, dochodziło do obniżenia odsetka plemników o prawidłowej budowie morfologicznej oraz podwyższenia procentowej ilości plemników z wadami głównymi i podrzędnymi. Podobne wyniki uzyskano u mężczyzn po stosowaniu zestawów do chemioterapii (7, 8), jak i po stosowaniu samego cyclofosfamidu (23). Analogiczne wyniki uzyskano u psów (26) leczonych winkrystyną. Mechanizm upośledzenia spermatogenezy podczas terapii cyclofosfamidem nie jest do końca wyjaśniony. Niektórzy autorzy uważają, iż preparat ten uszkadza struktury subkomórkowe spermatogonii przez swoje aktywne formy i wolne rodniki tlenowe. Ponadto powoduje uszkodzenie ścian naczyń krwionośnych, szczególnie włosowatych, co upośledza barierę krew-jądro. Wskutek uszkodzenia tej bariery, następuje odsłonięcie niektórych antygenów na komórkach nabłonka plemnikotwórczego i plemnikach, co indukuje produkcję przeciwciał uszkadzających nabłonek plemnikotwórczy i prowadzi do aglutynacji plemników (7).

Reasumując należy stwierdzić, że cyclofosfamid podawany w zalecanych dla psów dawkach terapeutycznych, zaburza proces spermatogenezy, co przejawia się pogorszeniem jakości nasienia. Dlatego też podczas każdego badania andrologicznego psów należy w wywiadzie uwzględnić stosowanie chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. *Aubrey D. A.*: Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide. *Brit. Med. J.* 1970, 3, 58.
2. *Bielas W.*: Wpływ różnych metod konserwacji nasienia knura w niskich temperaturach na wybrane właściwości plemników. Praca dokt., Wydz. Medycyny Weterynaryjnej AR, Wrocław 1999.
3. *Blöm E.*: Ocena morfologiczna wad plemników buhaja. II. Propozycja nowej klasyfikacji wad plemników. *Medycyna Wet.* 1981, 37, 239-242.
4. *Bramswig J. H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Niesche E., Schellong G.*: The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990, 65, 1298-1302.
5. *Buchman J. D., Forrley K. F., Barrie J. U.*: Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975, 26, 156-157.
6. *Chark B. S., Gupta R., Mandrekar P., Sheth N. A., Banavali S. D., Saikia-Gopal R., Dinshaw K. A., Adrani S. H.*: Testicular dysfunction after cyclophosphamide – vincristine – procarbazine – prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. A long term follow-up study. *Cancer* 1990, 65, 1903-1906.
7. *Demkow T.*: Wpływ chemioterapii na płodność chorych na nowotwór jądra. *Urologia Pol.* 2000, 53, 320-329.
8. *Demkow T., Faundez R., Komoda J.*: Ocena parametrów nasienia u chorych na raka jądra przed i po chemioterapii. *Gin. Pol.* 2002, 75, 10.
9. *Dobrzyńska M. M., Lenarczyk M., Gajewski A. K.*: Induction of dominant lethal mutations after exposure of male mice to cyclophosphamide. *Roczn. Państ. Zakł. Hig.* 1998, 49, 285-291.
10. *Dynarowicz I.*: Chemioterapia chorób nowotworowych zwierząt. *Onkologia Weterynaryjna. Postępy w diagnostyce i terapii. Mat. I Konf.: Onkologia weterynaryjna postępy w diagnostyce i terapii, Olsztyn 1997, s. 69-77.*
11. *England G. C. W.*: Rozród i położnictwo psów według Allena. Wyd. SIMA WLW, Warszawa 1998.
12. *England G. C. W., Palmer J. M.*: Hypoosmotic swelling of dog spermatozoa. *J. Reprod. Fert* 1993, 47, 261-270.
13. *Howell S. J., Radford J. A., Ryder W. D., Shalet S. M.*: Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 1493-1498.
14. *Kaur F., Sangha G. K., Billospuri G. S.*: Cyclophosphamide – induced structural and biochemical changes in testis and epididymidis of rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1977, 35, 771-775.
15. *Kenney L. B., Laufer M. R., Grant F. D., Grier H., Diller I.*: High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001, 91, 613-621.
16. *Kieza Z.*: Chemioterapia onkologiczna w wybranych schorzeniach nowotworowych u psów. *Mat. I Konf. Onkologicznej. Wybrane zagadnienia z chorób nowotworowych psa i kota. Szczecin – Maciejowo 17-18 maja 2003, s. 27-30.*
17. *Kowalska A.*: Zaburzenia czynności gonad jako wynik działania leków przeciwnowotworowych – diagnostyka, objawy, zapobieganie, leczenie. *Pol. Tyg. lek.* 1993, XLVIII, 572-575.
18. *Lampe H., Horwich A., Norman A., Nicholls J., Dearnaley D. P.*: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 239-245.
19. *Lechniak D., Cumming J. R., Kaczmarek J.*: Wykorzystanie testu oporności osmotycznej plemników w rutynowej ocenie jakości nasienia buhajów. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 741-743.
20. *Lechniak D., Kędziński A., Stanisławski D.*: The use of HOS test to evaluate membrane functionality of boar sperm capacitated in vitro. *Reprod. Domest. Anim.* 2002, 37, 379-380.
21. *Malasa A., Faeolda R., Alagna S., Satta A., Chiarelli G., Rovasio P. P., Ivaldi R., Taras M. S., Lai E., Bartoli E.*: Use of testosterone to prevent cyclophosphamide induced azoospermia. *Ann. Int. Medicine* 1997, 15, 292-295.
22. *Orzechowska-Juzwenko K.*: Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych. Volumed Wrocław, Wrocław 2000.
23. *Pennisi A. J., Grushkin C. M., Lieberman E.*: Gonadal function in children with nephrosis treated with cyclophosphamide. *Am. J. Dis. Child.* 1975, 129, 315-318.
24. *Saratsis Ph., Ypsilantis P., Tselkos K.*: Semen quality during vincristine treatment in dogs with transmissible venereal Tumor. *Theriogenology* 2000, 53, 1185-1192.
25. *Vivani S., Santoro A., Ragni G., Bonfante V., Bostetti O., Bonadonna O.*: Gonadal Toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985, 21, 601-605.
26. *Wrona Z., Krakowski L., Łopuszyński W., Kostro K., Kowalski C., Brodzki P.*: Ocena płodności oraz wybranych wskaźników odporności komórkowej po zastosowaniu tamoksifenu u psów. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 1000-1004.

Adres autora: dr Piotr Brodzki, ul. Miła 6, 21-040 Świdnik; e-mail: wetdoc@interia.pl