

## بررسی اثرات مصرف جنتامایسین بر مورفولوژی طناب‌های بیضه‌ای نوزاد خرگوش

سیده مریم کاملی<sup>۱</sup>، MSc.، سید محمد حسین نوری موگهی<sup>۱\*</sup>، Ph.D.، هاتف قاسمی حمیدآبادی<sup>۲</sup> Ph.D.

۱- گروه بافت‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: noorimoo@sina.tums.ac.ir & noorimoo@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۲/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۲۳

### چکیده

**هدف:** این مطالعه به ارزیابی اثرات تراژونیک جنتامایسین بر طناب‌های بیضه‌ای نوزادان خرگوش که مادران آنها در طی بارداری این دارو را دریافت کردند می‌پردازد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه تجربی حاضر بر روی ۴۰ سر خرگوش ۶ ماهه که در چهار گروه ۱۰-تایی (۸ ماده، ۲ نر) دسته‌بندی و با روش پلی‌گامی باردار شدند صورت گرفت. تزریق جنتامایسین با دوز ۱/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در عضلات سرینی خرگوش‌های باردار به ترتیب در گروه‌های زیر: ۱- (کنترل (که هیچ ماده‌ای دریافت نکردند)، ۲- دوره‌ی پیش از تمایز (از روز اول احتمال بارداری تا روز هشتم)، ۳- دوره‌ی رویانی (از روز نهم تا شانزدهم) و ۴- دوره جنینی (از روز بیستم تا بیست و هفتم) به مدت ۸ روز انجام شد. بعد از تولد از نوزادان نر (سه روزه) نمونه‌برداری بیضه به عمل آمد. نمونه‌ها جهت مطالعات بافت‌شناسی با روش هماتوکسیلین-آنوزین رنگ‌آمیزی و با میکروسکپ نوری بررسی شدند.

**نتایج:** تزریق جنتامایسین به مادر باردار در مرحله‌ی پیش از تمایز جنینی موجب مجرادر شدن (کانالیزاسیون) طناب‌های بیضه‌ای و تبدیل آن‌ها به لوله‌های منی‌ساز در نوزاد شد. همچنین تزریق در دوره‌ی رویانی موجب افزایش قطر لوله‌های منی‌ساز شد، اما در نوزادان مادرانی که در دوره پیش از تمایز جنینی دارو دریافت کردند تغییراتی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج به دست آمده نشان داد که مصرف جنتامایسین جهت درمان عفونت‌های دوران بارداری، خصوصاً در دوره‌های پیش از تمایز و رویانی بر مورفولوژی طناب‌های بیضه‌ای جنین خرگوش مؤثر بوده و موجب بلوغ زودرس می‌شود.

**واژگان کلیدی:** جنتامایسین، بارداری، طناب‌های بیضه‌ای، خرگوش

## مقدمه

از جنتامایسین استفاده می‌شود. اتوتوکسیسیته (Otototoxicity) و نفروتوکسیسیته (Nephrotoxicity) شایع‌ترین و شدیدترین عوارض جانبی ناشی از مصرف جنتامایسین می‌باشند که خصوصاً احتمال بروز آن‌ها در افراد مسن، افرادی که دارای نارسایی کلیه هستند یا بیمارانی که به‌صورت هم‌زمان از داروهای اتوتوکسیک یا نفروتوکسیک دیگری استفاده می‌کنند، بیشتر است (۳). مصرف برخی آنتی‌بیوتیک‌ها به‌خصوص جنتامایسین طی دوران بارداری در کشور ما بسیار شایع است، از سویی گزارش‌هایی مبنی بر اثرات تراژونیک آن بر روی جنین در حال تکامل ارائه شده است. با توجه به این‌که گنادها یکی از حساس‌ترین اندام‌ها طی تکامل جنین می‌باشند، این پرسش مطرح می‌شود که تزریق جنتامایسین طی دوران بارداری چه تاثیری بر روند تکامل بیضه‌ها دارد. در این تحقیق اثرات تراژونیک فرآورده تزریقی جنتامایسین بر روی طناب‌های بیضه‌ای خرگوش‌های نوزادی که مادرانشان در دوران بارداری تحت‌تاثیر داروی مذکور قرار گرفته بودند بررسی شد. در واقع ضرورت استفاده از برخی داروها به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها در دوران بارداری به‌نحوی که از هر گونه ضرر و زیانی به جنین جلوگیری شود مشوق ما در انجام تجربه حاضر بود.

## مواد و روشها

در این پژوهش که به‌صورت تجربی در بخش جنین‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت، ۴۰ سر خرگوش سفید (۳۲ خرگوش ماده و ۸ خرگوش نر) از نژاد آلبینو به وزن ۱/۸ تا ۲ کیلوگرم و سن تقریبی ۵ ماه از انیستیتو پاستور ایران تهیه شده و پس از انتقال به محیط حیوان‌خانه و سازگاری با شرایط محیط (دسترسی مستقیم به غذا و آب، سیکل دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته) به‌مدت حدود یک ماه صورت گرفت. سپس در سن ۶ ماهگی جفت‌گیری انجام شده و خرگوش‌های ماده به روش پلی‌گامی باردار شدند. تزریق جنتامایسین بر روی خرگوش‌های باردار به ترتیب زیر انجام گرفت: گروه اول: گروه کنترل (Control, C) که ماده‌ای دریافت نکردند، گروه دوم: دوره‌ی پیش از تمایز (Predifferentiation, P) از روز اول بارداری تا روز هشتم به مدت ۸ روز، گروه سوم: دوره‌ی رویانی یا تمایزی (Embryogenic, E) از روز نهم تا شانزدهم به مدت ۸ روز و گروه چهارم: دوره جنینی (Fetal, F) از روز بیستم تا بیست و هفتم به مدت ۸ روز جنتامایسین به‌صورت آمپول

مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در دوران بارداری بسیار شایع می‌باشد و امکان اثر نامساعد آن بر روی جنین در حال تکامل وجود دارد (۱). خطر بالقوه درمان زنان باردار با آنتی‌بیوتیک در دراز مدت و دوزهای بالا، به‌ویژه در ماه سوم بارداری، در آسیب رساندن و از بین بردن جدار جفت، بسیار زیاد بوده و منجر به مسمومیت جنینی و نقص مادرزادی می‌شود (۲ و ۳). در واقع دوره تمایز رویانی بحرانی‌ترین دوره در رابطه با ناهنجاری محسوب می‌شود، چون در این مدت اندام‌زایی صورت می‌گیرد (۴ و ۵). به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد تمام اعضا و دستگاه‌ها در ابتدای تمایز اولیه یک دوره آسیب‌پذیری را سپری می‌کنند. اساساً آسیب‌پذیری در مقابل عوامل تراژون با پیشرفت تشکیل اعضا کاهش می‌یابد و معمولاً پس از کامل شدن اندام‌زایی از بین می‌رود (۶). به‌طور خلاصه، احتمال دارد که ۲ تا ۳ درصد نوزادانی که زنده متولد می‌شوند در هنگام تولد دارای یک یا چند ناهنجاری مادرزادی واضح باشند و ممکن است این رقم در پایان نخستین سال زندگی ۲ برابر شود زیرا عده‌ای از ناهنجاری‌ها در موقع زایمان قابل تشخیص نبوده و بعدها آشکار می‌گردند (۷ و ۸). تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد تمامی آنتی‌بیوتیک‌ها با هر دوزی که باشند از طریق جفت عبور می‌کنند از جمله جنتامایسین (Gentamicin)، که یک آمینوگلیکوزید جدا شده از *Micromono spora purpurea* بر ضد میکروب‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد و در مایع آمنیوتیک (Amoniotic fluid) و بافت‌های جنین با غلظت‌های بالا ذخیره می‌شود (۹). این دارو دارای یک هسته‌ی هگزوزیا، ۲- دئوکسی استرپتامین (2- deoxystreptomine) بوده و به‌همین علت این مولکول به‌نام آمینوسیکلیتولز (Aminocyclitols) نیز نامیده می‌شود (۱). میزان غلظت جنتامایسین ۱ تا ۱/۲ ساعت پس از تزریق عضلانی در بند ناف به میزان ۵۰ درصد سرم خون مادر و در جفت به میزان ۸ درصد خون مادر است (۱۰). معمولاً نفوذپذیری جفت در اواخر دوره بارداری کاهش می‌یابد. در موش‌های صحرایی سفید باردار نفوذپذیری متفاوت جفت در مقابل برخی آنتی‌بیوتیک‌ها مشخص شده است، بدین ترتیب که نفوذپذیری جفت در اواخر بارداری نسبت به جنتامایسین کاهش ولی نسبت به سفالوتین افزایش می‌یابد (۱۱ و ۱۲). اخیراً برای درمان عفونت‌های زنان باردار مانند التهاب کلیه، تورم‌های مجاری ادراری توسط محرک‌هایی که عمدتاً ضدباکتری هستند

لیدیک (Leydig Cells) که در فضای بینابینی قرار دارند در هر مقطع شمارش شدند.

پس از تعیین میانگین مجموع اندازه‌های به‌دست آمده از اقطار داخلی و خارجی، ضخامت اپی‌تلیوم ژرمینال زایا، میانگین تعداد سلول‌ها در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA مورد تحلیل قرار گرفته و  $P < 0.05$  به‌عنوان مرز معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

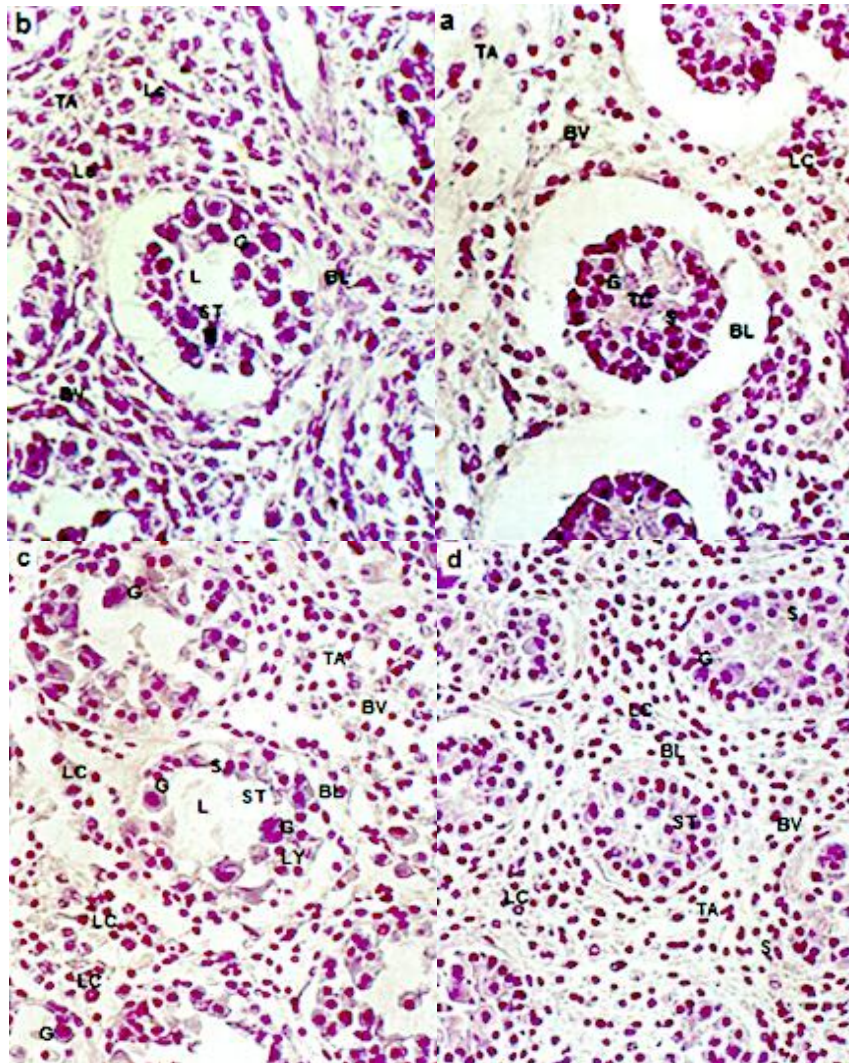
در بررسی بافت‌شناسی و مورفولوژی نوزاد خرگوش گروه کنترل که جنتامایسین دریافت نکردند، بیضه‌ها توسط یک لایه ضخیم از بافت همبند متراکم تحت عنوان تونیکا آلبوزینه (TA) مفروش شده‌اند (فتومیکروگراف ۱- a). این لایه حاوی عروق خونی (BV) و سلول‌های مزوتلیال پهن شده می‌باشد. پارانشیم بیضه نوزادان خرگوش تازه به‌دنیا آمده حاوی طناب‌های بیضه‌ای (TC) توپری هستند و لوله‌های اسپرم‌ساز مجرادرار نشده‌اند. علاوه بر این طناب‌های مذکور به‌وسیله بافت همبند نسبتاً وسیعی از یکدیگر مجزا شده‌اند، هر چند محیط هر یک از طناب‌های بیضه‌ای توسط تیغه پایه (BL) واضح مشخص می‌شود (فتومیکروگراف ۱- b). در نوزادانی که مادرانشان در دوره‌ی قبل از تمایز جنینی جنتامایسین دریافت کردند، طناب‌های بیضه‌ای نسبتاً باز شده (Lumination)، لوله‌های منی‌ساز (ST) تشکیل شده‌اند و همچنین قطر لومن (L) قابل مشاهده است (فتومیکروگراف ۱- b). در نوزادانی که مادرانشان در دوره‌ی رویانی دارو دریافت کردند طناب‌های بیضه‌ای کاملاً باز شده و لوله‌های منی‌ساز تشکیل شده‌اند و همچنین قطر لوله‌های منی‌ساز و قطر لومن افزایش پیدا کرده است (فتومیکروگراف ۱- c). در نوزادانی که مادرانشان در دوره‌ی جنینی دارو دریافت کردند، فضای بین لوله‌ها را می‌توان مشاهده کرد اما تغییر چندانی نسبت به گروه کنترل نداشتند (فتومیکروگراف ۱- d). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در گروه‌های تیمار شده با جنتامایسین در مقایسه با گروه کنترل اندازه قطر طناب‌های بیضه‌ای، قطر لومن و قطر اپی‌تلیوم افزایش می‌یابد، به‌طوری‌که این افزایش از لحاظ آماری در مرحله رویانی تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (نمودار ۱- a, b, c). از لحاظ سلولی، بایستی توجه داشت دو نوع سلول در طناب‌های بیضه‌ای در این مرحله از تکامل پدیدار می‌شوند: سلول‌های گنوسیت (سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی) (G) و

سلول‌های جنتامایسین (ساخت شرکت البرز دارو، Batch No 20mg/kg, 115) با دوز ۱/۷ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن با سرنگ انسولین در عضلات سرینی دریافت کردند. خرگوش‌های نر نیز مانند ماده‌ها از یک جیره غذایی عادی برخوردار بوده ولی هیچ‌گونه تزریقی به آن‌ها صورت نمی‌گرفت. احتمالات آمیزش ناموفق، باروری ناموفق، بیماری و تلفات و ماده بودن نوزادان در انتخاب تعداد نمونه اولیه در نظر گرفته شد. چون احتمال هماتوم و آبسه به‌علت تزریقات (به فاصله هر ۸ ساعت) زیاد بود، به‌همین دلیل از هر دو پای خرگوش برای تزریق استفاده می‌شد. برای افزایش میزان دقت در تزریقات ابتدا موهای محل تزریق را تراشیده و با الکل طبی ضدعفونی و سپس تزریق را انجام می‌گرفت. در نزدیکی زمان زایمان، خرگوش‌های باردار از بقیه اعضا گروه جدا شده و در قفس‌های مستقلی نگاه‌داری شدند.

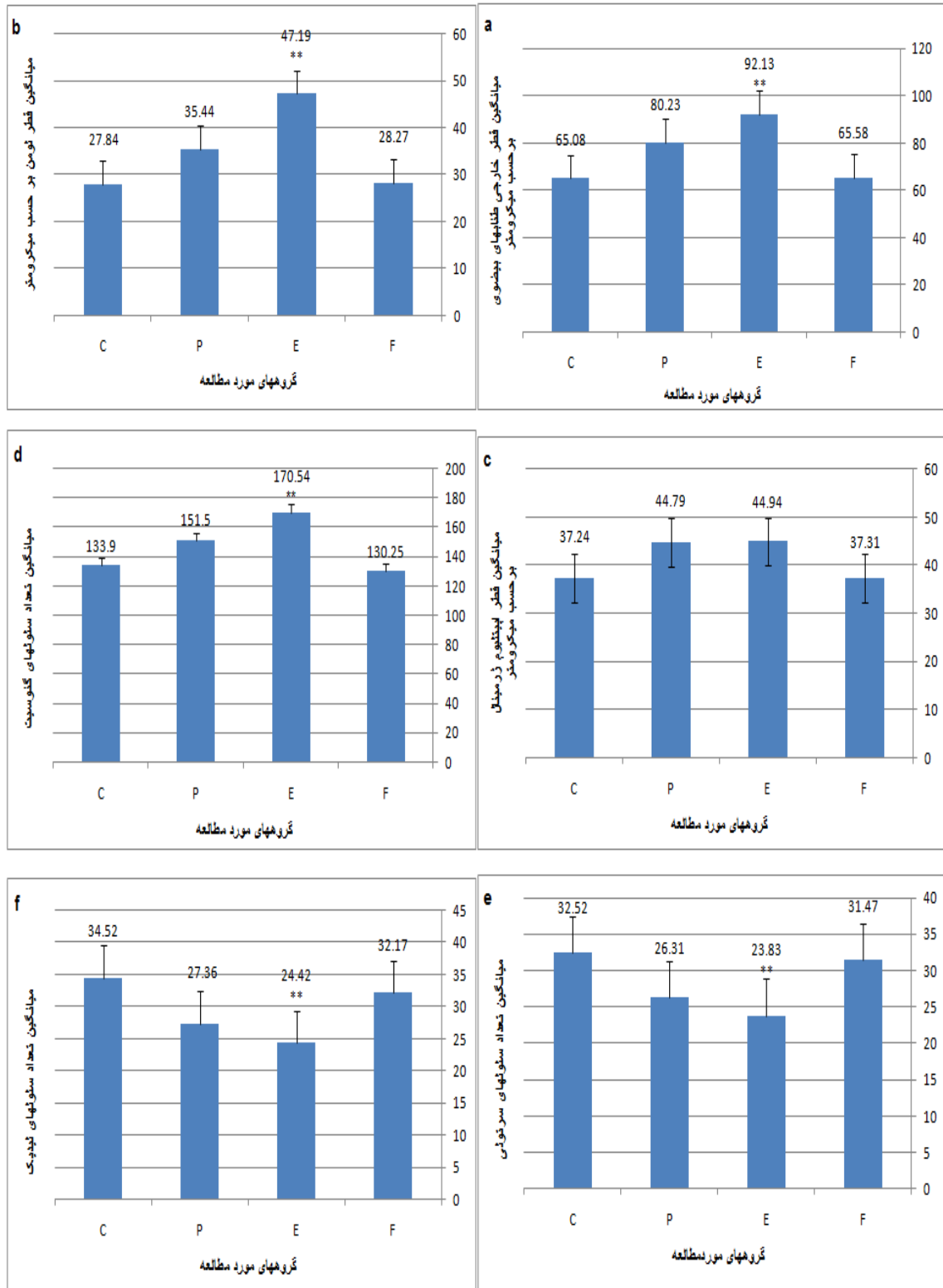
در روز سوم تولد تعدادی از نمونه‌ها به‌صورت تصادفی (اعم از نر یا ماده) جمع‌آوری شده و این نوزادان ۳ روزه پس از بی‌هوشی با تیونتپال سدیم (Thiopental Na)، 0.5g (Batch No 7083 ساخت شرکت SPECIA فرانسه در زیر لوپ بر روی تخته تشریح ثابت شده و با توجه به این‌که تشخیص جنسیت نوزاد در این سن امکان‌پذیر نبود، غدد تناسلی خارج شد و در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند. سپس جهت بررسی با میکروسکوپ نوری توسط دستگاه اتوتکنیکون Lieca پاساژ داده شدند. به منظور تهیه برش‌های عرضی مناسب از لوله‌های منی‌ساز، بیضه‌ها به‌صورت محور طولی در قالب‌های پارافینی قرار داده شدند. پس از انجام مراحل تهیه بافت، از بلوک‌های پارافینی مقاطعی به ضخامت ۵ میکرومتر و با فواصل منظم ۱۰۰ میکرومتر استفاده شد. نمونه‌های انتخاب شده به‌روش هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) المپیوس (Olympus) مدل CX31 ساخت ژاپن برای مطالعات بافت‌شناسی و ریخت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند. قطر داخلی (مجرا) و قطر خارجی لوله‌های منی‌ساز با استفاده از تصاویر میکروسکپ نوری دوربین‌دار و نرم‌افزار مخصوص (Image Tools III) محاسبه شدند. علاوه بر این ضخامت اپی‌تلیوم ژرمینال زایا نیز با کم کردن قطر خارجی از قطر داخلی محاسبه شد. برای شمارش سلول‌های لوله‌های منی‌ساز برش‌های رنگ‌آمیزی شده به‌طور تصادفی انتخاب و سلول‌ها بر اساس شکل سیتوپلاسم و هسته‌شان شمارش و در هر لوله تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، سرتولی و همچنین

مرحله رویانی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ولی این تغییرات در تعداد سلول‌های سرتولی و تعداد سلول‌های لیدینگ به شکل دیگری بروز می‌کند به طوری که کاهش معنی‌داری در مرحله رویانی نسبت به گروه کنترل قابل مشاهده است (نمودار ۱- d, e, f). علاوه بر این، برخی از سلول‌های دفاعی نظیر لنفوسیت‌ها نیز در فضای لومن این گروه از حیوانات نیز مشاهده شدند (فتومیکروگراف ۱- c). در گروه‌های تیمار شده میزان بافت همبند در فضای بینابینی افزایش یافته، واکوتل‌های متعددی دیده شد و سلول‌های لیدینگ پیکنوزه و دچار آتروفی و به سلول‌های شبه فیروبلاستی تبدیل شدند (فتومیکروگراف ۱- b, c, d).

سلول‌های سرتولی (S) (فتومیکروگراف ۱- a). در گروه کنترل سلول‌های گنوسیت (سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی) عمدتاً در بخش مرکزی طناب‌های بیضه‌ای قرار گرفته و هیچ‌گونه تماسی با تیغه پایه ندارند. این سلول‌ها از لحاظ مورفولوژی به صورت گرد و سیتوپلاسم آن‌ها در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین به رنگ صورتی مشاهده شدند. علاوه بر این سلول‌های مذکور حاوی دو هسته هستند. در حالی که سلول‌های سرتولی به صورت استوانه‌ای بلند با هسته دوکی شکل و با سیتوپلاسم صورتی رنگ مشاهده شدند. بافت بینابینی حاوی سلول‌های چندوجهی به نام لیدینگ (LC) که عمدتاً به صورت گروهی در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند (فتومیکروگراف ۱- a). افزایش تعداد سلول‌های گنوسیت در



فتومیکروگراف ۱: (a-d) فتومیکروگراف تغییرات طناب‌های بیضه‌ای در نوزاد سه روزه‌ی خرگوشی‌هایی که مادرانشان در دوره‌های مختلف جنینی جنتامایسین دریافت کرده‌اند (رنگ‌آمیزی H&E و بزرگنمایی ۴۰x). (a) گروه کنترل. (b) دوره قبل از تمایز جنینی. (c) دوره تمایز (رویانی). (d) دوره جنینی. طناب‌های بیضه‌ای (Testicular Cords, TC) لوله‌های منی‌ساز (Seminiferous Tubules, ST)، لومن (Lumen, L)، تونیکا آلبوژینه (Tunica Albuginea, TA)، عروق خونی (Blood Vessel, BV) تیغه پایه (Basal Lamina, BL)، گنوسیت (Gonocyte, G)، سلول‌های سرتولی (Sertoli, S)، سلول‌های لیدینگ (Leydig Cells, LC)، لنفوسیت (Lymphocyte, LY).



نمودار ۱. (a-f): مقایسه تغییرات بافت‌شناسی و مورفومتریک طناب‌های بیضه‌ای در اثر تزریق جنتامایسین در دوره‌های مختلف جنینی با گروه کنترل در نوزاد خرگوش (a) قطر طناب‌های بیضه‌ای، (b) قطر لومن، (c) قطر اپیتلیوم ژر مینال، (d) تعداد سلول‌های گلیوسیت، (e) تعداد سلول‌های سرتولی، (f) تعداد سلول‌های لیدیک (Control, C) (Predifferentiation, P) (Embryogenic, E) (Fetal, F) (\*\* $P < 0.05$ )

## بحث

بر روی موش صحرایی نر بالغ انجام شد به این نتیجه رسیدند که جنتامایسین موجب القا استرس اکسیداتیو شده و آنتی‌اکسیدانت‌ها را کاهش داده و در روند اسپرماتوژنز اختلال ایجاد می‌کند. جنتامایسین با افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپید و کاهش ذخایر آنتی‌اکسیدانت موجب ایجاد این تغییرات بیوشیمیایی می‌شود. علاوه بر این جنتامایسین بر تعداد، تحرک، و مورفولوژی اسپرم منفی دارد که اثرات ناهنجاری‌زای جنتامایسین را تایید می‌کند (۷). سلول‌های سرتولی در لوله‌های منی‌ساز به‌عنوان سلول‌های پشتیبان شناخته می‌شوند و با مجموعه اتصالات سلولی که با یکدیگر ایجاد می‌کنند در تکامل سلول‌های زایا نقش عمده‌ای دارند (۲۱ و ۲۲). با توجه به اینکه از تعداد سلول‌های سرتولی در گروه‌های تیمار شده به‌ویژه در مرحله رویانی کاسته می‌شود، به‌نظر می‌رسد این اختلال به سبب از بین رفتن مجموعه اتصالات سلولی باشد. افزایش بافت همبند در فضای بینابینی یک واکنش جبرانی متعاقب تغییر در مورفولوژی سلول‌های لیدیک و لوله‌های منی‌ساز سمی نفروس توبول‌ها می‌باشد. با توجه به نقشی که سلول‌های لیدیک در فرآیند استروئیدوژنز دارند به‌نظر می‌رسد که آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از مصرف برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر جنتامایسین با اختلال در مکانیسم‌های سلولی منجر به تغییرات وسیعی در بافت بیضه می‌شود. در پژوهشی که اثرات جنتامایسین بر کلیه خوکچه‌های هندی مورد بررسی قرار گرفت، مشخص شد که جنتامایسین موجب تغییراتی در لوله‌های پیچیده نزدیک و رشد گلمرول‌ها دارد که نهایتاً منجر به اختلال عمل‌کردی و مورفومتریک در نفرون می‌شود (۲۳). در سال ۲۰۰۹ اثر محافظتی کورتکسین در برابر اثرات مخرب جنتامایسین بر روی کلیه مورد مطالعه قرار گرفت که نشان داد استفاده همزمان کورتکسین با جنتامایسین موجب محافظت بافت کلیه در برابر اثرات نفروتوکسیک جنتامایسین می‌شود (۲۴). در این پژوهش به دلیل محدود بودن زمان استفاده از آزمایشگاه، بررسی تأثیر مصرف جنتامایسین در دوره بارداری بر روی متولدین بالغ امکان‌پذیر نبود، که پیشنهاد می‌شود اثرات این ماده در دو گروه نوزاد و بالغ مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که مصرف آنتی‌بیوتیک جنتامایسین جهت درمان عفونت‌های

در سال‌های اخیر جنتامایسین برای درمان عفونت‌های زنان باردار مانند التهاب کلیه، تورم مجاری ادراری و عفونت‌های شدید باکتری‌های گرم منفی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳). استفاده از این داروها در دوران بارداری به‌خصوص هنگامی که اعضاء و بافت‌ها در حال تکوین می‌باشند موجب ناهنجاری ساختاری در جنین خواهد شد. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ به منظور بررسی اثرات مقایسه‌ای جنتامایسین، نئومایسین، استرپتومایسین و افلوکساسین بر آپوپتوزیس بیضه و پارامترهای اسپرم موش صحرایی انجام گرفت نشان داد که تعداد سلول‌های آپوپتوتیک به‌طور قابل توجهی در همه گروه‌های تجربی افزایش یافته است و این آمینوگلیکوزیدها دارای اثرات منفی بر روی پارامترهای اسپرم و آپوپتوزیس می‌باشند (۱۴). مشابه این تحقیق، نتایج حاصل از آزمایشات انجام شده در این پژوهش بیانگر اثرات ناهنجاری‌زایی تزریق داروی جنتامایسین در دوره‌های مختلف بارداری به‌خصوص دوره‌ی تمایز بر روی طناب‌های بیضه‌ای جنین خرگوش می‌باشد. بررسی تغییرات طناب‌های بیضه‌ای در نوزادان نر ۳ روزه نشان داد که دریافت دارو در دوره قبل از تمایز موجب نمایان شدن لوله‌های منی‌ساز می‌شود که این یک حالت غیرعادی است (۱۵ و ۱۶) و خود دلیلی بر بلوغ زودرس این نوزادان بر اثر تزریق جنتامایسین می‌باشد (فتومیکروگراف ۱-b). مشاهدات صورت گرفته بر روی نوزادانی که در دوره رویانی دارو دریافت کرده‌اند نشان داد که تحریک علاوه بر نمایان شدن لوله‌های منی‌ساز، موجب افزایش قطر لوله‌ها نیز می‌شود که سبب به‌هم ریختگی و ریزش در ضخامت اپی‌تلیوم می‌شود. علت این امر را می‌توان به اختلال در عمل‌کرد اتصالات سلولی نسبت داد. باید به این نکته توجه کرد که در این دوره، تمایز اندام‌ها نیز صورت می‌گیرد و حساس‌ترین دوره جنینی می‌باشد (۱۷ و ۱۸). محققین برای ارزیابی اثرات جنتامایسین در شرایط *In vivo* و *In vitro*، جنین موش صحرایی را که در دوره اندام‌زایی و تشکیل جفت قرار داشت تحت تاثیر این دارو قرار دادند. در شرایط *In vivo* جنتامایسین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و در شرایط *In vitro* با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر مانع از رشد و موجب مرگ جنین شد و این نتایج مطابق با یافته‌های ماست، اما نوزادانی که در دوره جنینی دارو دریافت کردند تغییر چندانی در آن‌ها صورت نمی‌گیرد، چون در این دوره تمایز اندام‌ها انجام نمی‌شود و حتی اگر تحریک هم وجود داشته باشد قاعدتاً مؤثر نیست (۱۹ و ۲۰). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷

10. Kim SH, Lee IC, Baek HS, et al. Melatonin prevents gentamicin-induced testicular toxicity and oxidative stress in rats. 2013 Nov 4. doi: 10.11.

11. Noori Mugehi SMH, Mahmoudzadeh HR, Heidari Z. Applied method and terminology of histotechnique, stereology & morphometry, Fourth edition, Tehran university of medical science, 2010, pp 126-117.

12. More KL. The developing human: clinically oriented embryology. 3d ed. Philadelphia: Saunders 2003; 14: 57-166.

13. Gerard G. Nahum, CAPT Kathleen Uhl, CAPT Dianne L. Kennedy. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation, What is and is not know about teratogenic and toxic risks, American college of Obstetricians and Gynecologists, USA. 2006: 107(5).

14. Khaki A, Novin MG, Khaki AA, Nouri M, et al. Comparative study of the effects of gentamicin, neomycin, streptomycin and ofloxacin antibiotics on sperm parameters and testis apoptosis in rats. Department of Veterinary Pathology, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran. 2008; 11(13): 1683-9.

15. Schuenemann GM, Mendis-Handagama SM, Hopkins FM, Kania SA, et al. Changes in the testis seminiferous tubules and interstitium in prepubertal bull calves immunised against inhibin at the time of gonadotropin administration. Department of Animal Science, Tennessee Agriculture Experiment Station, The University of Tennessee, Knoxville, USA, 2007;19(7):pp 840-9.

16. Kumar N, Sood S, Arora B, Singh M, et al. To Study the Effect of Vitamin D and E on Sodium-Fluoride-induced Toxicity in Reproductive Functions of Male Rabbits. Department of Physiology, Pt B. D. Sharma PGIMS, Rohtak, Haryana, India. 2012; 19(2):182-7.

17. Johnen H, González-Silva L, Carramolino L, et al. Gadd45g is essential for primary sex determination, male fertility and testis development, Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología/Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Campus Cantoblanco, Madrid, Spain. 2013; 8(3): 58751.

18. Yasser A, Mahmoud M. Abd-Elhamied and Gamal K.M. Ali., Histological and Histomorphometric Changes of the Rabbit Testis During Postnatal Development. Research Journal of Veterinary Sciences. 2012; 5: 42-50.

19. Agletdinov EF, Kamilov FK, Alekhin EK, Romantsov MG, et al. Gonadotoxic effects of polychlorinated biphenyls in experiments on male rats. Antibiot Khimioter. Russian. 2008; 53(7-8):15-8.

دوران بارداری، همراه با اثرات درمانی خود یک سری عوارض جانبی دارد. خصوصاً در دوره‌ی پیش از تمایز و رویانی بر مورفولوژی طناب‌های بیضه‌ای جنین خرگوش موثر بوده و موجب بلوغ زودرس در نوزاد خرگوش می‌شود. ایجاد هر گونه ناهنجاری در بافت بیضه منجر به ایجاد اختلال در عملکرد سیستم تناسلی و کاهش توانایی باروری می‌شود که بدین ترتیب می‌تواند بر نسل‌های بعد تأثیرگذار باشد.

### تشکر و قدردانی

از اعضای محترم گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی تهران به‌خصوص سرکار خانم دکتر طیبه رستگار و همچنین جناب آقای دکتر ماکان صدر عضو محترم بیمارستان مسیح دانشوری که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

### منابع

1. Fatollahi A. Basic and Clinical Pharmacology Katzung (Berter MJ Katzung, Susan B. Mr, Anthony J. Terror) Tehran: Arjmand publication. 2010, pp 443-418.
2. The scientific studies of drug distribution company, Information and clinical use of Iran generic drugs, Teimourzadeh publication, first edition. 2010; pp 70.
3. Shahraz S, Ghaziani T. Iran, Pharma (Official Medicines Comprehensive Text book of Iran), Tehran: Teimourzadeh publisher; Tabib publishing. 2008; 332-345.
4. Noori SMH, et al. John Kuiera Medical Histology (with Color Atlas), Tehran: Teimourzadeh publication, first edition. 2012; pp 70.
5. Rojhan MS. A basic human histology, seventeenth edition; publishing four. 2009; 5(6): 636-627.
6. Jazayeri H. Pregnancy and childbirth Williams (under Dr. Marzieh Vahid Dastjerdi), Tehran Samat publication 2004; 87-88: 97- 98.
7. Narayana K. Faculty of Medicine, An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats. HSC 2008; 33(1): 85-96.
8. Noori SMH, Morovati H. Human fetal abnormalities, Chamran University Publication, 2008; pp 69-60.
9. Conway H, Dix KJ, McDonald JD, et al. Comparison of inhalation toxicity studies of gentamicin in rats and dogs. 2013 Nov;25(13):714-24.

20. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003; 125: 769-784.
21. Ahadi N, Gohari Moghaddam K, Esfandi H, Seddigh G, et al. *Basic Pathology Robbins and Kuaran*, Tymourzadeh publisher. 2005; 3032: 3082-3083.
22. Habert R, Lejeune H, Saez JM. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 179(1-2): 47-74.
23. Sun X, Zhang B, Hong X, Zhang X, et al. Histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity by increasing prohibitin protein expression in rats. Department of Cardiovascular Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, China. 2013; 22; 707(1-3):147-154.
24. Abdel -Raheem IT, Abdel-Ghany AA, Mohamed GA. Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of pharmacy, Al, Azhar university, Assiut, Egypt. *Biol: Pharm Bull* 2009; 32(1): 61-7.



## Effects of Gentamicin on Rabbit Newborn Spermatic Cords

Kameli SM, M.Sc.<sup>1</sup>, Noori Mougehi SMH, Ph.D.<sup>\*2</sup>, Ghasemi Hamidabadi H, Ph.D.<sup>3</sup>

1. Developmental Biology, Faculty of Medical Sciences, Tehran University, Tehran, Iran

2. Histology and Embryology, Faculty of Medical Sciences, Tehran University, Tehran, Iran

3. Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medical Sciences, Mazandaran University, Sari, Mazandaran, Iran

\* Email corresponding author: noorimoo@sina.tums.ac.ir & noorimoo@yahoo.com

Received: 11 Feb. 2013

Accepted: 7 May. 2013

---

### Abstract

**Aim:** In this study, the teratogenic effects of Gentamicin on newborn spermatic cords of rabbits whose mothers received this medication during pregnancy is investigated.

**Material and Methods:** The experimental study was done on forty rabbits 6-month old that were divided into 4 groups of 10 (8 females and 2 males) and polygamously impregnated. 1.7/mg/kg dosage Gentamicin injections were done in gluteal muscles of pregnant rabbits in the following groups: 1. control (did not receive any medication), 2. predifferentiation (from 1<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> pregnancy days), 3. embryogenic period (from 9<sup>th</sup> to 16<sup>th</sup>) and 4. fetal period (from 20<sup>th</sup> to 27<sup>th</sup>) for 8 days. After birth, three days old male newborns testes were dissected. Samples were stained using H&E method and light microscopy studies were done.

**Results:** Gentamicin injection to pregnant mother before embryonic differentiation was caused canalization of spermatic cords and their conversion to seminiferous tubules in newborn. Also embryonic stage injection increased seminiferous tubules diameter, but was not observed any changes in newborn whose mother had received medication in embryonic Predifferentiation.

**Conclusion:** Results showed that using Gentamicin for pregnancy infection treatment especially before differentiation and embryonic stages were effective on rabbit newborn spermatic cords morphogenesis and caused early maturation.

**Key words:** Gentamicin, Pregnancy, Spermatic cords, Rabbit