

## بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی سیپروفلوکساسین بر بافت بیضه موش صحرائی از

### لحاظ میکروسکوپ الکترونی.

دکتر آرش خاکی\* - دکتر ایرج سهرابی حد دوست\*\* - دکتر معرفت غفاری نوین\*\*\* - دکتر پرویز بزی\*\*\*\* - دکتر افشین زاهدی\*\*\*\*\* -  
دکتر یدا.. آذرمی\*\*\*\*\*

\*استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

\*\*استاد بخش پاتولوژی دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

\*\*\*دانشیار پژوهشکده ابن سینا، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

\*\*\*\*استادیار بخش آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

\*\*\*\*\*مربی بخش پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت

\*\*\*\*\*مربی بخش فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۶/۵

تاریخ پذیرش: ۸۴/۸/۲۴

#### چکیده

مقدمه: سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin) از آنتی بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون است که طیف اثر وسیع خود را بر باکتری‌ها با مکانیسم مهار آنزیم gyrase-DNA باکتری، اعمال نموده و از رونوشت برداری و تکثیر باکتری جلوگیری می‌کند. این دارو کاربرد وسیعی در کنترل بیماری‌های مختلف عفونی، عفونت‌های ناشی از میکروب‌های گرم منفی، مخصوصاً در دستگاه ادراری- تناسلی انسان و حیوانات دارد و در درمان این عفونت‌ها نیز بسیار موثر است به طوری که در ۱۰۰ کشور دنیا کاربرد درمانی دارد.

هدف: مطالعه آثار هیستوپاتولوژی سیپروفلوکساسین در بافت بیضه موش صحرائی.

مواد و روش‌ها: ۲۰ موش صحرائی نر، نژاد ویستار جهت مدل آزمایشگاهی به دو گروه کنترل (n=۱۰) و آزمایش (n=۱۰) تقسیم شدند. در گروه کنترل موش‌ها به مدت ۶۰ روز از غذا و آب در شرایط استاندارد استفاده کردند و در گروه آزمایش موش‌ها دوز درمانی سیپروفلوکساسین را به میزان ۱۲/۵mg/kg به مدت ۶۰ روز به صورت محلول در آب آشامیدنی دریافت کردند. در روز ششم، نمونه برداری از بافت بیضه برای بررسی هیستوپاتولوژیکی زیر بیهوشی انجام شد.

نتایج: نتایج بررسی با میکروسکوپ الکترونی نشان دهنده آن بود که بافت بیضه موش‌های گروه مطالعه نسبت به کنترل، تغییرهایی مثل هتروکروماتین ترشدن هسته سلول‌های رده اسپرماتوگونی، اسپرما توسیت (I)، سرتولی و سلول‌های مایوئید داشتند. همچنین غلاف رشته‌ای قسمت اصلی دم اسپرم‌ها در گروه مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل به طور نسبی تیره و ضخیم تر شده بودند. میتوکندری‌های سلول‌های اسپرماتوگونی و اسپرما توسیت گروه آزمایش واکنش‌پذیر شده بودند و این در حالی بود که در گروه کنترل هیچ تغییری دیده نمی‌شد.

نتیجه گیری: با توجه به ایجاد آسیب‌های مختلف در لوله‌های سمی نی فر، می‌توان نتیجه گرفت که سیپروفلوکساسین قادر است در موش‌های نر باعث ایجاد ناباروری شود پس احتمال آن وجود دارد که این دارو در انسان سبب کاهش میزان باروری بشود.

کلید واژه‌ها: اسپرما توسیتوزن / بیضه / سیپروفلوکساسین / موش‌های صحرائی

#### مقدمه

saprophyticus به میزان ۵٪ هستند (۵). از بیماری‌های ایجادکننده نارسائی در دستگاه ادراری می‌توان به Gonorrhoea, cystitis, Leptospirosis, pyelonephritis, و Nongonococcal urethritis (NGU), Syphilis, Chancroid (soft, Lymphogranuloma venereum, و Bacterial vaginosis اشاره کرد (۵ و ۶). برای

بیماری‌های عفونی دستگاه ادراری یکی از مهمترین عوامل تهدیدکننده زندگی در افراد بالغ به شمار می‌روند، حدود ۲۰ درصد زنان و ۱٪ مردان جامعه در طول زندگی خود به یکی از بیماری‌های دستگاه تناسلی- ادراری مبتلا می‌شوند (۱، ۲، ۳ و ۴). مهم‌ترین عوامل پاتوژن در این دستگاه، Escherichia coli، به میزان ۷۰-۹۵٪ و staphylococcus

صبح تا ۹ شب) دمای اطاق نگهداری (۲۵/۳ - ۲۳/۹) درجه سانتی‌گراد و درصد رطوبت هوای اطاق ۶۰-۵۵٪ بود. ۲۰ رت به دو گروه (n=۱۰) کنترل و (n=۱۰) مورد مطالعه تقسیم شدند. به گروه مطالعه غذا و سیپروفلوکساسین (آریا- ایران) با دوز درمانی روزانه ۱۲/۵ mg/kg (۲۴ و ۳۲) به صورت محلول در آب آشامیدنی به مدت ۶۰ روز تجویز شد و برای اطمینان از مصرف دارو، هر روز آب آشامیدنی آب خوری رت‌ها در گروه مطالعه تعویض می‌شد (۶).

#### روش جراحی برداشت نمونه:

در روز شصتم، برای بیهوشی از پنتوباریتورال (۴۰ mg/kg) با تزریق داخل صفاقی استفاده شد. سپس صفاق از ناحیه شکاف عرضی شکمی باز شد و بیضه‌ها در هر دو گروه کنترل و مورد مطالعه از بدن خارج شدند. در انتهای این تحقیق حیوانات بر طبق قانون حمایت از حیوانات (۲۴) در مدت ۲ ساعت (۹-۱۱ صبح) با CO<sub>2</sub> کشته شدند.

#### مراحل آماده‌سازی بافت برای مطالعه با میکروسکوپ الکترونی:

نمونه‌ها در سطحی کاملاً تمیز و در پلیت محتوی محلول شستشو دهنده (بافر فسفات ۷/۴ PH) منتقل شدند. برای حذف لخته‌ها و دبریده‌های بافتی چند بار عمل شستشو انجام می‌شد تا از حالت خون آلود و چسبیدن به لخته‌ها و دبریده‌ها پاک شود. سپس نمونه‌ها به حداکثر قطعه‌هایی به قطر ۰/۵ mm<sup>3</sup> برش داده می‌شدند. نمونه‌ها پس از قرارگرفتن در محلول گلو تار آلدئید ۲/۵٪ به مدت ۶ ساعت در محلول بافر فسفات ۰/۱ M (PH=7.4) شستشو سپس در محلول تتراکسیداسمیوم ۱٪ به مدت ۲ ساعت قرار داده شده و در ادامه سه بار عمل شستشو با بافر فسفات ۰/۱ M (PH=7.4) انجام شد سپس برای آب‌گیری از الکل (اتانل) با شیب غلظت صعودی استفاده شد و عمل جایگزینی با استفاده از پروپیلن اکساید (Propylene oxide) و قالب‌گیری نمونه‌ها با استفاده از رزین Epon 812 انجام شد. نمونه‌های تریم شده روی دستگاه اولترا میکروتوم (Ultra microtome) مدل Reichert

درمان این بیماری‌ها از آنتی بیوتیک‌ها، از جمله آنتی بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون‌ها مانند سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin) استفاده می‌شود. این دارو با مکانیسم جلوگیری از عمل DNA-gyrase (توپوایزومراز) و با ممانعت از باز شدن رشته‌های (DNA-Supercoiling) DNA، از تکثیر باکتری جلوگیری می‌کند. همچنین این دارو در درمان عفونت‌های داخل سلولی مثل: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium Tuberculosis* و *Listeria monocytogenes* (۷، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۱) عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی در دستگاه ادراری - تناسلی، عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسماها، کلامیدیاها، استریپتوکوک‌ها (۴، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶) بسیار موثر است. این دارو سبب بروز ناهنجاری‌هایی در دستگاه عضلانی - حرکتی افراد نابالغ (کودکان)، تورم مفصل، و اشکال در راه رفتن می‌شود. همچنین آثار آن بر روی دستگاه اعصاب مرکزی (CNS)، در ۹-۱٪ از بیماران گزارش شده است (۱۷ و ۱۸). به گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در حدود یک سوم مردم کره زمین از بیماری‌های عفونی مثل بیماری‌های آمیزشی و عفونت‌های ناحیه تناسلی و نیز سل و تب مالت رنج می‌برند که برای درمان، نیاز به مصرف دراز مدت آنتی‌بیوتیکی دارند به طوری که گاهی تا حدود ۶۰-۴۰ روز مصرف این داروها ادامه می‌یابد (۱۷ و ۱۸). چون مدت تجویز این دارو در بیماری‌های مزمن در حدود ۶۰ روز است، این دوره درمانی با طول دوره اسپرماتوزنز در انسان (حدود روز) (۱۸ و ۱۹) و در موش صحرائی (حدود ۵۲±۴۸ روز) (۲۰ و ۲۱) مطابقت می‌کند. بنابراین در این تحقیق ما به آثار احتمالی این دارو بر لوله‌های سمی‌نی‌فر و بررسی کیفیت اسپرم پرداخته‌ایم.

#### مواد و روش‌ها

برای این تحقیق از ۲۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (Wistar) خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شد. سن رت‌ها در حدود ۸ هفته و وزنشان در حدود ۱۰±۲۵۰ g بود. در طول تحقیق، رت‌ها به مدت ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی قرار داده شدند (۹).