Archive of SID

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۵ صفحات ۵۴- ۴۹

بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین واستریپتومایسین) و فلوروکینولونی (اُفلوکساسین) بر اسپرماتوژنز در موش صحرایی

دکتر آرش خاکی: استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز: نویسنده رابط
E-mail: dr.khaki@iaut.ac.ir
دکتر معرفت غفاری نوین: استادیار گروه غددتولیدمثل وجنین شناسی مرکز تحقیقات بیولوژی تولیدمثل، علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن سینا تهران.
مهنازحیدری: پژوهشیار گروه غددتولیدمثل وجنین شناسی مرکز تحقیقات بیولوژی تولیدمثل، علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن سینا تهران.
دکتر امیرافشین خاکی: استادیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
دکتر شهرام قراچورلو: استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز.
دکتر حسین جباری خامنه: استادیارگروه آمار، دانشکده علوم ریاضی دانشگاه تبریز.

دریافت: ۸۵/۴/۱۷ پذیرش: ۸۵/۸/۲۴

چکیده

زمینه واهداف: داروهای جنتامایسین،نئومایسین،استریپتومایسین وافلوکساسین ازدسته آنتی بیوتیک‌های خانواده آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی می‌باشند، که بر روی بیماری‌های حاصل از باکتری‌های گرم منفی وبیماریهای عفونی دستگاه تناسلی- ادراری موثر بوده و در حال حاضردر بسیاری ازکشورهای دنیا کاربرددرمانی دارند. انجام تحقیق فوق به منظور پی‌بردن به اثرات این داروها در طول دوره اسپرماتوژنز در موش صحرایی بوده است.

روش بررسی: بدین منظور، ۵۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار، به چهار گروه تحت مطالعه (n=٤٠) و یک کنترل(n=١٠) تقسیم شدند. گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل که فقط از حلال دارو (سرم سالین نرمال) به صورت تزریقی استفاده کرده بودند، روزانه به مدت ١٤ روز از داروهای جنتامایسین به میزان 5mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و نئومایسین به میزان 50mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و استریپتومایسین به میزان ٤٠mg/kg (داخل صفاقی) و افلوکساسین به میزان mg/kg ٧٢ به صورت محلول در آب آشامیدنی استفاده کردند. در روز چهاردهم از ناحیهٔ اپیدیدیم (epididymis)، اسپرم‌ها جمع‌آوری و جهت آنالیز به آزمایشگاه ارجاع داده شد. از آزمون کای دو و ANOVA جهت آنالیز آماری داده ها استفاده گردید.

یافته‌ها: مشاهده با میکروسکوپ نوری نشان داد جمعیت اسپرم‌ها در تمامی گروهای تحت مطالعه نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۱) بودند. همچنین میزان درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها درتمامی گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۱). درصدتحرک اسپرم‌هادرتمامی گروهها غیر از گروه تحت مطالعه با افلوکساسین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بودند(P <۰/۰۵) .

نتیجه گیری: از آنجا که افلوکساسین در مقایسه با سایر داروها، فقط دارای اثرات کاهنده بر روی جمعیت و درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها بوده و برروی درصد تحرک اسپرم‌ها دارای اثرات سوء نمی باشد، لذا احتمال می‌رود که این دارو دارای اثرات سوء کمتری بر سلامتی اسپرم باشد.

کلیدواژه ها: آنتی بیو تیکها، اسپرماتوژنز، استریتومایسین، افلوکساسین، جنتامایسین، نئومایسین

مقدمه

بیماری‌های عفونی، مخصوصا بیماری‌های دستگاه ادراری یکی از مهمترین عوامل تهدید کننده زندگی افراد بالغ به شمار می‌رود، در حدود ۲۰ درصد از افراد مونث و۱٪ از افراد مذکر جامعه در طول زندگی خود به یکی از بیماری‌های عفونی دستگاه تناسلی- ادراری مبتلا می‌شوند(۱و۲). مهمترین عوامل پاتوژن در این دستگاه اشرشیاکولای، به میزان ۹۵-۷۰٪ و استافیلوکوکوس ساپروفیتوکوس به میزان ۵٪،و همچنین کلامیدیاها و نایسریاها از عوامل اصلی ایجاد کننده التهاب بافت اپیدیدیم بشمار می آیند(۱).
از بیماری‌هایی که سبب ایجاد نارسایی در دستگاه ادراری می‌شوند می‌توان به پیلونفریت، لپتوزپیروزیس، سیستیت، سوزاک، بیماری سیفلیس ، لنفوگرانولماو عفونتهای ناحیهء واژن با منشاء باکتریایی اشاره کرد (۳). جهت درمان این بیماری‌هاو عفونت های ناشی از باکتری‌های گرم منفی از آنتی بیوتیک‌های موجود در خانوادهای آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی استفاده میشود. مصرف آمینوگلیکوزیدها به همراه سایر آنتی بیوتیک ها مخصوصا آنتی بیوتیک های فلوروکینولونی می‌تواند در درمان این عفونت ها موثر واقع شود (۱). تحقیقات نشان داده است که جنتامایسین و استریتومایسین می‌تواند در درمان بروسلوز انسانی موثر واقع شوند (۴). همچنین جنتامایسین در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استافیلوکوکوس آرئوس، انتروکوکوس فایسالیس موثر واقع شده (۵) و به همراه آنتی بیوتیک‌های خانواده فلورکنیولون جهت درمان بسیاری از عوامل

www.SID.ir

Archive of SID

پاتوژن وگاهی پس از جراحی ها به صورت توام مصرف می‌گردند (٦و٧). باتـوجه بـه این مسئله که آمینوگلیکوزیدها و فلورکینولونها در پیشگیری و درمان بسیاری از عفونتها به صورت انفرادی یا توام مـورد مورد مصرف واقع شده و مصرف برخی ازاین آنتی بیوتیک هامـثل جنتامایسـین، استرپتومایسـین و داکسـی سـایکلین بر روی بعضـی ازپارامتـرهای سیمن مانندتحرک اسپرم و میزان هـورمون تستسـترون تاثیـرگذاربوده اسـت (٧و٨) بنابـراین مـی خواهیم در تحقـیق حاضـر بـه اثـرات احتمالـی ایـن داروهـا (جنتامایسـین و نئومایسـین واسترپتومایسـین و اُفلوکساسـین) بـه صورت جداگانه درگـروههای تحـت مطالعه وکنترل، در مقایسه باهمدیگر بر میزان فرایند اسپرماتوژنز در موش صحرایی بپردازیم.

مواد و روش ها

جهـت این تحقیق از ۵۰ سرموش صحرایی نژاد ویستار که از مرکـز انیسـتیتو پاسـتور ایـران خـریداری شده بود، استفاده گردید. موشهای صحرایی در حدود ۸ هفته سن داشته و وزنشان در حدود ۱۰g± ۲۵۰ بـود. در طـول زمان تحقیق، این حیوانات به مدت ۱۲ سـاعت در روشـنایی و ۱۲ سـاعت در تاریکـی قرار گرفتند،(۹ صـبح تـا۹ شـب) دمـای اطـاق نگهـداری(۲۵/۳– ۲۳/۹) درجـه سـانتی‌گراد بود و درصد رطوبت اطاق ٦۰ ـ ۵۵٪ اندازه‌گیری شده بـود. تمامی حیوانات حاضر در تحقیق فوق بر طبق قانون حمایت از حیوانات (۹) کشته شدند.۵۰ عدد از موشهای صحرایی به چهار گـروه تحـت مطالعـه و یک گروه کنترل تقسیم شدند .گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل، روزانه به مدت ١٤ روز پی درپـی از داروی جنتامایسـین بـه میـزان 5mg/kg تزریقـی(داخـل صفاقی) و نئومایسین به میزان ۵۰mg/kg تزریقی(داخل صفاقی)و استرپتومایسـین بـه میـزان ٤۰mg/kg تزریقـی (داخـل صـفاقی) و افلوکساسـین بـه میـزان ۷۲mg/kg بـه صـورت محلـول در آب آشـامیدنی اسـتفاده کـردند، شـایان ذکـر است که حلال داروهای تزریقـی سـرم سالین نرمال بود.جهت اطمینان از مصرف داروهای محلـول در آب هـر روز آب آشـامیدنی آب خوری‌های موشهای صحرایی در گروهای تحت مطالعه تعویض میشد. شایان ذکراست که پودر خالص این آنتی بیوتیکها از شرکت سیگما (Sigma)کشور آمریکاخـریداری شـده بـودند. در روز چهاردهم، از پنتوباربیتورال (٤۰ mg/kg) جهـت بیهوشی از طریق تزریق داخل صفاقی استفاده شده و سپس ناحیه صفاقی با شکاف عرضی شکمی باز شد. سپس بیضـه‌ها در گروهای تحت مطالعه و کنترل از بدن خارج شدند. در انتهای این تحقیق حیوانات و در طول مدت ۲ ساعت(۱۱ـ۹ صبح) توسط گاز CO2 کشته شدند(۹).

در ادامـه جدا سازی بافت بیضه موش‌های صحرائی، اپیدیدیم در شـرایط اسـتریل از بدن خارج و در داخل محیط کشت RPMI-1640 بـدون سـرم شستشو داده تا از نظر خون و بافت های چربی عـاری شوند. بافت اپیدیدیم را در یک پتری دیش کوچک ۳۵mm آزمایشگاهی حاوی محیط کشت قرارداده و توسط قیچی به قطعات کـوچک خـرد شـد. آنگـاه آنهـا را در داخل پلیت ٢٤ حفره‌ای که حـاوی ۰/۵ml از محـیط کشـت حاوی سرم آلبومین گاوی ٤ میلی گـرم بر میلی لیتر قرار داده و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. سپس بافت‌های قطعه قطعه شده را از محیط کشـت خـارج نموده و سوسپانسیون اسپرم بدست آمده را درداخل انکوباتور قرار دادیم. از سوسپانسیون حاوی اسپرم رقت ۱:۱۰۰ تهیه و سپس یک قطره از نمونه رقیق شده را بر روی لام میکروسکوپی قـرار داده و آنگـاه اسـپرم‌هـا را از نظـر تعـداد، شکل ظاهر، درصد تحرک ودرصد قابلیت زیست مورد بررسی قرار گرفتند(۱۲–۱۰).

بـرای تشخیص مورفولوژی اسپرم نرمال از غیر نرمال از روش رنـگ آمیزی پاپانیکلا استفاده شد(۱۲). میانگین تعداد کل اسپرمهای نرمال در ۱۰ میدان دیدمیکروسکوپ نوری مدل (Olympus/ 3H – Z) سـاخت کشـور ژاپـن بررسی گردید و به منظور شمارش تعداد اسپرم از لام نئوبار استفاده شد. بدین منظور یک قطره از نمونه رقیق شـده روی لام قـرار داده و سپس از مربعهای مربوط به گلبول های سـفید (١٦ خانـه‌ای) بطـور دقـیق شـمارش شـد و تعـداد اسپرمها محاسـبه شده در 10^6 (اپیدیدیم/10^6×) ضرب می‌شود تا کل اسپرم بدسـت آید. ۱۰ میکرولیتر از اسپرم را برادشته و به سرعت در سرم فیزیولوژیک رقیق شد، سپس یک قطره از نمونه رقیق شده بر روی لام قـرار گرفت و آنگاه اسپرم ها را از لحاظ درصد تحرک و شکل ظاهـری مورفولوژی مشاهده گردیدند. برای بدست آوردن درصد تحـرک ۱۰ مـیدان میکروسکوپ با بزرگنمائی ٤۰ روی لام بررسی شـد و سـپس میانگـین کـل اسـپرمهای متحـرک در ۱۰ میدان دید میکروسـکوپ بعـنوان درصد تحرک بیان شد. برای ارزیابی قابلیت زیسـت اسـپرم، ۵۰ میکرولیتر از نمونه اسپرم را با ۵۰ میکرولیتر از ائوزین– نیکروزین بطور ضمنی مخلوط و در یک لوله کوچک تهیه شـد و آنگـاه با اتانل در هوا به مدت ۱۵ دقیقه خشک شد و سپس درصـد قابلـیت زیسـت آنها را با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قـرار گـرفت. بـرای تـوزین بافـت بیضه، از ترازوی دیجیتالی مدل A&D ساخت کشور کره استفاده شد. جهت بررسی و مقایسه نتایج حاصله از درصد قدرت تحرک و درصد قابلیت زیست اسپرمها در گـروه کنترل وتست از روش ANOVA و جهت بررسی و مقایسه نـتایج حاصـله از یافته های تعدادکل اسپرم در گروه کنترل و تحت مطالعه از آنالیز آماری با روش کای‌دو، استفاده گردید.

یافته ها

یافـته هـا ی حاصـل از پـژوهش نشـان داد کـه از دیـدگاه مورفولـوژی اسپرم، هیچ شکل غیر طبیعی در اسپرمها در گروههای تحـت مطالعـه در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید. همچنین تعـدادکل اسـپرمها در گـروه کنترل برابر با 10^6×(۵۷±۰/۲۰) و در گـروههای تحـت مطالعـه جنتامایسین برابر با 10^6× (۳۰±۰/۲٦) و نئومایسـین برابـربا 10^6×(۲۱±۰/۱۹) و افلوکساسـین برابـر بـا 10^6×(۱۲±۰/۲۷)و استرپتومایسـین برابـر بـا 10^6×(۳٤±۰/۲۸)

www.SID.ir

Archive of SID

بـودند باطـبق روش کایدو ، در گروههای تحت مطالعه درمقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح (P<۰/۰۵) وجود دارد. درصـد قدرت تحرک اسپرم در گروه کنترل برابر با ۲/۰۳±۴۸/۴ و در گـروههای تحـت مطالعـه جنتامایسـین برابر با ۰/۸۵ ± ۱۸/۸ و نئومایسین برابر با ۰/۹۲ ± ۳۴/۲ وافلوکساسین برابر با ۱/۸±۴۸/۶ و استرپتومایسین برابر با ۱/۶۰±۸۰/۴ بودند که طبق روش ANOVA آزمـون مقایسـه‌ای جفـت Dunnett t(2-sided)، فقـط گروه تحت مطالعـه بـا افلوکساسین در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار در سـطح (P< ۰/۰۵) وجـود نـدارد ولی در سایر گروههای تحت مطالعـه در مقایسـه بـا گـروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح (P< ۰/۰۵) وجود دارد (جدول ۱).

درصـد قابلـیت زیست اسپرمها در گروه کنترل ۳/۴۰ ± ۷۹/۲ در گـروههای تحـت مطالعـه جنتامایسـین برابـر با ۱/۰۸±۴۰/۹ و نئومایسـین برابر با ۱/۰۶±۲۸/۶ و افلوکساسین برابر با ۱/۲۷±۲۳/۳ و استرپتومایسـین برابـر بـا ۱/۷۵±۴۵/۶ بـودند کـه طـبق روش ANOVA آزمـون مقایسـه ای جفـت Dunnett t(2-sided)، در گـروههای تحـت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح (P< ۰/۰۰۱) وجود دارد(جدول ۱).

میانگـین وزن بیضـه هـا بـر حسـب گـرم در گـروه کنترل و گـروههای تحـت مطالعـه باجتامایسین، نئومایسین، اوفلوکساسین واسترپتومایسـین بـه تـرتیب برابر با ۰/۰۳±۱/۵۳ و ۰/۰۳ ±۱/۲۴ و ۰/۰۳±۱/۴۴ و ۰/۰۳±۱/۳۵ و ۰/۰۳±۱/۴۸ بـودند کـه طـبق روش ANOVA آزمـون مقایسـه ای جفـت Dennett t(2-sided)، در گـروههای تحت مطالعه با نئومایسین و استر پتومایسین درمقایسه با گـروه کنتـرل اخـتلاف معنـی داری وجود ندارد ولی در گروههای تحت مطالعه با جنتامایسین و اوفلوکساسین درمقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح (P< ۰/۰۰۱) وجود دارد(جدول۱).

بحث

آنتـی بیوتیک‌ها به خاطر نقش مهمی که در درمان بیماری‌های عفونـی از خـود بـه جـای می‌گذارند کمک ارزنده‌ای را به زندگی بشـری نمـوده انـد. باتـوجه بـه گـزارش سازمان بهداشت جهـانی (WHO)، حـدود یـک سوم از مردم کره زمین از بیماریهای عفونی رنـج مـی‌بـرند و این گروه شامل مبتلایان به بیماری‌های مقاربتی و عفونـی ناحیه دستگاه تناسلی و بیماری‌های سل، بروسلوز می‌باشند و جهـت درمـان، نـیاز به مصرف دراز مدت خانوادهء آنتی‌بیوتیکها دارند (۴و۵و۶و۷و۱۳و۱۴). مصرف این داروها اثرات مطلوبی را در درمـان بیماری‌های مختلف از خود به جای می‌گذارند ولی احتمالاً اثـرات جانبـی دیگـری را بـرروی سـایر ارگان‌ها و بافت‌های بدن خواهـند داشت که در تحقیق حاضر ما به اثرات این داروها بر روی میـزان اسـپرماتوژنز اشـاره مـی‌کنیم. در مطالعات انجام شده در مورد اثـــرات آنتـــی بیوتـــیک‌هـــای Oxytetracycline, Timicosin, Streptomycin, Isoniazid مشخص شده بود که این داروها اثری بر روی تحـرک اسـپرم ندارنـد (۱۵)و آنتـی بیوتیکهای Amoxycillin, Erythromycin, Co- trimoxazole همگـی سـبب کـاهش درصـد قابلـیت زیسـت اسـپرم‌ها می شوند (۱۶)در برخی از تحقیقات که در مـورد درمان التهاب اپیدیدیم با آنتی‌بیوتیک گروه Doxycycline انجام شده بود ،وقوع حالت اولیگواسپرمیا (oligoasthenospermia) پس از تجویـز ۸ روزه در ۷۵٪ بیماران رخ داده بود(۱۷). همچنین تجویز۱۵ روزۀ داروهـای Pefloxacinو Ofloxacin در موشهای صحرایی که به مـدت متوالی ازدزهای درمانی استفاده کرده بودند نشان دهنده کاهش میـزان لاکتات دهیدروژناز (LDH-X)، بیضه و کاهش اسید فسفاتاز و کاهش تعداد و تحرک اسپرمها بوده است (۱۸). از سوی دیگر داروی جنتامایسـین توانسـته اسـت سـبب کـاهش تعـداد اسـپرم هـا شـود (۱۱و۱۹و۲۰).

جدول۱: جدول آزمون مقایسه‌ای جفت Dunnett t(2-sided) جهت بررسی درصد قابلیت زیست، درصد تحرک و وزن بافت بیضه در گروههای تحت مطالعه و کنترل.

متغیرها	گروهها		فاصله اطمینان ۹۵٪		میانگین اختلافها در هر گروه با گروه کنترل	خطای استاندارد	سطح معنی‌داری
			کران بالائی	کران پایینی			
درصد قابلیت زیست اسپرم	جنتامایسین	کنترل	-۴۵/۱۸۶۷	-۳۱/۴۱۳۳	-۳۸/۳۰۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<۰/۰۰۱
	نئومایسین	کنترل	-۵۷/۴۸۶۷	-۴۳/۷۱۳۳	-۵۰/۶۰۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<۰/۰۰۱
	اوفلوکساین	کنترل	-۶۲/۷۸۶۷	-۴۹/۰۱۳۳	-۵۵/۹۰۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<۰/۰۰۱
	استرپتومایسین	کنترل	-۴۰/۴۸۶۸	-۲۶/۷۱۳۳	-۳۳/۶۰۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<۰/۰۰۱
درصد تحرک اسپرم	جنتامایسین	کنترل	-۳۵/۰۱۱۷	-۲۴/۱۸۸۳	-۲۹/۶۰۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<۰/۰۰۱
	نئومایسین	کنترل	-۱۹/۶۱۱۷	-۸/۷۸۸۳	-۱۴/۲۰۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<۰/۰۰۱
	اوفلوکساین	کنترل	-۵/۲۱۱۷	۵/۶۱۱۷	۰/۲۰۰۰۰	۲/۱۳۷۹۱	۱/۰۰۰
	استرپتومایسین	کنترل	۲۶/۵۸۸۳	۳۷/۴۱۱۷	۳۲/۰۰۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<۰/۰۰۱
وزن بافت بیضه	جنتامایسین	کنترل	-۰/۳۹۳۱	-۰/۱۸۲۹	-۰/۲۸۸۰۰*	۰/۰۴۱۵۲	<۰/۰۰۱
	نئومایسین	کنترل	-۰/۱۹۷۱	-۰/۰۱۳۱	-۰/۰۹۲۰۰	۰/۰۴۱۵۲	۰/۱۰۱
	اوفلوکساین	کنترل	-۰/۲۸۹۱	-۰/۰۷۸۹	-۰/۱۸۴۰۰*	۰/۰۴۱۵۲	<۰/۰۰۱
	استرپتومایسین	کنترل	-۰/۱۵۹۱	-۰/۰۵۱۱	-۰/۰۵۴۰۰	۰/۰۴۱۵۲	۰/۵۰۴

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات قبلی که بر رویCiprofloxacin و اثرات آن بر روی بافت بیضه انجام شده بود،نشان داده است تمام پارامترهای حیاتی اسپرم از قبیل میزان تحرک، تعدادوقابلیت زیست اسپرمها کاهش می یابد و هستهٔ سلولهای رده اسپرماتوگونی، و سلولهای مایوئید هتروکروماتین ترشده و هستهٔ سلولهای سرتولی یوکروماتین ترشده که حکایت از فعال شدن این سلولها در جهت بلع خرده ریزه های نکروزهٔ بافتی می کند، همچنین ضخیمترو تیره‌تر شدن نسبی غلاف رشته ای واقع در قسمت اصلی دم اسپرم ها به همراه واکوئولیزه شدن میتوکندریهای سلولهای اسپرماتوسیت اولیه دیده می‌شد (۲۱و۲۲). این مطالعه نشان دادکه آنتی بیوتیکهای خانوادهء آمینوگلیکوزیدی وفلوروکینولونی برمیزان اسپرماتوژنز از لحاظ، تعداد کل اسپرمها ومیزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در چهار گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهشی داشته اند، ولی میزان درصد تحرک آنها فقط در گروههای تحت مطالعه با جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه تحت مطالعه باافلوکساسین میزان درصدتحرک اسپرمها تغییری نکرده بود. همچنین توزین بافت بیضه،نشان داد که وزن بافت بیضه در گروههای تحت مطالعه با جنتامایسین وافلوکساسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه تحت مطالعه با استرپتومایسین و نئومایسین وزن بیضه ها نسبت به گروه کنترل تغیرات معنی داری را نشان نمیداد. مطالعات در این ضمینه نشان داده است که جنتامایسین با اثر بر روی بافت بیضه با فعال کردن فسفاتازهاسبب کاهش تعداد اسپرم میشوداز سوی دیگر سبب تغییرات در میزان هورمون تستسترون میشود (۷). همچنین مصرف جنتامایسین با دزبالا، دارای اثرات سوئی برروی سلولهای موجوددر لوله های سیمینی فر، میباشد بطوری که پس از گذشت ۱۵ روز از درمان اولیه توقف تقسیم میتوز و میوز رخ میدهد و سلول های ژرمینال جنسی دچار پیکنوز و کاریولیز می گردند. همچنین این دارو میزان ساخت پروتئین و گلوکز را در سلولهای ردهٔ اسپرماتوگونی و اسپرماتویست ها کاهش می دهد. البته تحقیقات نشان داده است که در صورت قطع درمان جنتامایسین پس از یک دوره ۱۵ تا ۳۰ روزه مجدداً ساخت پروتئین و گلوکز در این سلولها شروع میگردد و میزان هورمون تستسترون و تعداد اسپرمهابه حالت نرمال برمیگردند (۸) همچنین مطالعاتی که بر روی جنتامایسین در موش های صحرایی انجام گرفته است نشان داده است که مصرف روزانه ۱۰۰ mg/kg از این دارو سبب کاهش آنتی اکسیدانتها در بافت کلیه می گردد (۱۹) و با تجمع در لیزوزومهای سلولهای پروکزیمال بافت کلیه سبب تحریک کاسپازها شده و در نتیجه آپوپتوزیس را در این سلولها القاء می کند (۲۰). این مطالعه نشان داد که آنتی بیوتیکهای خانوادهء آمینوگلیکوزیدی وفلوروکینولونی برمیزان اسپرماتوژنزازلحاظ، تعداد کل اسپرمها ومیزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در چهار گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهشی داشته اند،که این نتایج در تاییدمطالعات قبلی بوده است (۱۱و۱۸و۱۹و۲۰) ولی میزان درصد تحرک آنها فقط در گروههای تحت مطالعه با جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه تحت مطالعه باافلوکساسین میزان درصدتحرک اسپرمها تغییری نکرده بود در مقایسهٔ نتایج اثر افلوکساسین با داروی سیسپروفلوکسازین از خانوادهٔفلوروکینولونها (۲۱و۲۲)، برمیزان درصدتحرک اسپرمها که در مطالعات قبلی دراین ضمینه انجام گرفته بود نتایج این تحقیق نشان داد که داروی افلوکساسین دارای اثرات سوئی برمیزان درصدتحرک اسپرمها ندارد.ازآنجاکه طبق مطالعات گذشته جنتامایسین وافلوکساسین سبب فعال کردن کاسپازها، که واسطه های اصلی مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) هستند می‌گردند (۲۳و۲٤)، لذا سبب افزایش مرگ سلولهای ژرمینال جنسی بافت بیضه شده ودرنتیجه سبب اثر کاهشی برروی وزن بافت بیضه ،تعدادوقدرت تحرک اسپرمها درطول دورهء درمانی می گردند ولی مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استر پتومایسین دردزهای پایین و درمانی درمقایسه بادزهای بالاومزمن که جهت درمان عفونت گوش داخلی(اؤتیت)استفاده شده بود نمی تواند سبب آپوپتوزیس شود (۲۵). همچنین مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استر پتومایسین به صورت ترکیبی باسایرآنتیبیوتیکها،درمحیط کشت سبب بازشدن کانالهای کلیسیم شده وفعال شدن کاسپازها را سبب میگرددواین امر سبب افزایش میزان آپوپتوزیس در ماکروفاژهای حاوی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس میگردد(۲٦). لذا باتوجه به نتایج حاصله که در آن وزن بافت بیضه درگروهای تحت مطالعه با داروهای جنتامایسین وافلوکساسین کاهش معنی داری داشته اند وبه نظرمی رسد که دلیل کاهش وزن بیضه به دلیل مکانیسم آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولونها مخصوصا"داروهای جنتامایسین وافلوکساسین در فعال کردن کاسپازها (کاسپاز ۳) باشد (۲۰و۲۱) و چون فعال شدن کاسپاز ۳ نقش مهمی درمرگ برنامه‌ریزی شده سلول ، کاهش تعداد اسپرم، کاهش تحرک اسپرم، افزایش DNA قطعه‌قطعه شده در اسپرم و به وجود آمدن بیماری واریکوسل دارد (۲۰و۲۳و۲٤) پس دلیل این امرافزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول وآتروفیه شدن لوله های سیمینیفر میباشد.ولی داروی استر پتومایسین ونئومایسین اثراتی برکاهش وزن بیضه ندارندمکانیسم آن به دلیل مصرف تنهایی و بادز درمانی در مدت کوتاه دانست،که در این حالت داروی استر پتومایسین نمیتواند سبب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها گردد (۲٦). از آنجا که این داروها به طور روتین در کلینیکها جهت درمان برخی بیماری‌های عفونی(۱و۸) مخصوصا" عفونتهای ناحیهء ادراری- تناسلی (۳)تجویز می‌گردندوگاهی جهت افزایش تاثیر درمانی تواما" تجویز میگردند (۸) لذا ممکن است سبب بوجودآمدن اثرات نامطلوب در کیفیت اسپرم گردند.

www.SID.ir

Archive of SID

نتیجه گیری

با توجه به مطالعه میشود اینگونه استنباط نمود که تجویز داروی استرپتومایسین وافلوکساین درصورت مصرف جداگانه دارای عوارض جانبی کمتری برروی پارامترهای سلامتی اسپرم بوده وتجویز آن نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، مناسب ترمی باشند ولی در مورد سایر آنتی‌بیوتیک‌ها باید احتیاط لازم را مورد دقت قرار داد، چون ممکن است سبب ناباروری وافزایش درصد ناباروری به صورت مقطعی و یا در صورت ادامه مصرف در زمان طولانی سبب ناباروری بصورت دایمی در مردها گردد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز جهت تخصیص بودجهٔ پژوهشی و مرکز بیولوژی و بیوتکنولوژی تولید مثل ابن سینا تهران وابسته به دانشگاه شهید بهشتی تهران به جهت همکاری در طرح تحقیقاتی کمال تشکر را داریم.

References

1. Delavierre D. Orchi-epididymitis. *J Ann Urol*, 2003, **37**(6): 322-38.
2. Neu H, Urinary tract infections. *Am J Med*. 1992; 6, 92(4A): 63S-70S.
3. Harding G, Nicolle L, Wenman W. Randomised comparison of oral ciprofloxacin vs. standard parenteral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Drugs*, 1993; **45**:333–334.
4. Stephanie K, Henderson B, David M. Livermore, Lucinda M C. Hall, Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on mutation frequency in Streptococcus pneumoniae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006; **57**(5): 849-854
5. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005, **72**(2): 373-8.
6. Galimand M, Lambert T, Courvalin P, Emergence and dissemination of a new mechanism of resistance to aminoglycosides in Gram-negative bacteria: 16S rRNA methylation. *J Euro Surveill* 2005; **10**(1). Access in www.Pubmed.com
7. Darie H. Mycobacterium ulcerans infection: epidemiological, clinical and therapeutical aspects, *J Bull Soc Pathol Exot*. 2003; **96**(5): 368-71.
8. Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA., Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *J Clin Infect Dis*. 2006; **42**(8): 1075-80.
9. National Institutes of Health, The principles of laboratory animal care. *National Institutes of Health publication*, 1985; No: 86-23.
10. Masashi K, Sachiko M,hitoshi K, Takao O,Tadakazu F, Yoichi N, Sperm motion analysis in rats treated with adriamycin and its applicability to male reproductive toxicity studies, *J toxicological sciences*, 2001; **26(**1): 51-59.
11. Allan DJ, Harmon BV, Roberts SA, Spermatogonial apoptosis Has three morphologically recognizable phases and shows no Circadian rhythm during normal spermatogenesis in the rat. *J Cell Proliferation*. 1992; (25) pp: 241-250.
12. World Health Organization, *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, , 1999.
13. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M. P. & Tulkens, P. M., Comparative intracellular (THP-1 macrophage) and extracellular activities of beta-lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against Listeria monocytogenes at clinically relevant concentrations. *J Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; **46**: 2095–103.
14. Ghosh S, Dasgupta S. Gentamicin induced inhibition of steroidogenic enzymes in rat testis, *Indian J Physiol Pharmacol*, 1999; **43**(2): 247-50.
15. Abbitt B, Berndtson WE, Seidel GE Jr. Effect of dihydrostreptomycin or oxytetracycline on reproductive capacity of bulls. *Am J Vet Res.* 1984; **45**(11): 2243-6.
16. Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJ. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. *J Hum Reprod*.1998; **13**(7): 1878-86.
17. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, *Principles and practice of Infectious diseases*. 3rd Ed. New York: Churchill Livingston.1990; 203-205.
18. Abd-Allah AR, Aly HA, Moustafa AM, Abdel-Aziz AA, Hamada FM., adverse testicular effects of some quinolone members in rats. *J Pharmacol Res*. 2000, **41**(2): 211-9.
19. Timmermans LM. Modifications in spermatogenesis following antibiotic therapy, *J Acta Urol Belg*. 1989; **57**(1): 35-46.
20. Servais H, Smissen P, Thirion G, Gauthier V, Françoise V, Paul M. Gentamicin-induced apoptosis in LLC- PK1 cells: Involvement of lysosomes and Mitochondria. *J Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005; **206**: 321-333.

www.SID.ir

Archive of SID

۲۱. خاکی آ، سهرابی حقدوست ا، غفاری نوین م، بزی پ، حیدری م، آذرمی ی. بررسی اثرات داروی Ciprofloxacin بر میزان اسپرماتوژنزدررت. *مجله پزشکی طب جنوب*، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۴، سال هشتم، شماره۲.

۲۲. خاکی آ، سهرابی حقدوست ا، غفاری نوین م، بزی پ، زاهدی ا، آذرمی ی. بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی سیپروفلوکزازین بربافت بیضهٔ موش صحرایی از لحاظ میکروسکوپ الکترونی. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان*، بهار ۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره۵۷.

۲۳. خاکی آ، غفاری نوین م، بزی پ. بررسی اثرات سیپروفلوکزازین بر سلولهای رده سرتولی در موش صحرایی. *مجله پزشکی طب جنوب*، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۵، سال هشتم، شماره۱.

24. Tamer M, Uwe S, Paasch H, Agarwal A, Role of caspases in male infertility. *J Human Reproduction Update*. 2004; **10**(1): 39-51.
25. Nagel R, Chan A. Mistranslation and genetic variability the effect of streptomycin. *J Mutat Res.* 2006; **601**(1-2): 162-70
26. Gil D, Luis F, Mauricio R. Modulation of macrophage apoptosis by antimycobacterial therapy: physiological role of apoptosis in the control of Mycobacterium tuberculosis. *J Toxicology and Applied Pharmacology*. 2003; 190: PP; 111-119.

www.SID.ir