بررسی اثرات سیپروفلوکسازین برکیفیت اسپرم‌های استخراج شده از ناحیه دم اپیدیدیم و بروز آپوپتوزیس

آرش خاکی[1]، تهمینه پیروی[2]

تاریخ دریافت 86/3/19، تاریخ پذیرش 86/8/2

چکیده

زمینه و اهداف: داروی ciprofloxacin، از دسته آنتی بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولون می‌باشد، که بر روی بیماری‌های حاصل از باکتری‌های گرم منفی بسیار موثر عمل می‌کند در حال حاضر بیش از ۱۰۰ کشور دنیا از این دارو استفاده می‌کنند. هدف از انجام تحقیق فوق، پی بردن به اثرات داروی ciprofloxacin روی اسپرم‌های ناحیه دم اپیدیدیم رت بوده است.

مواد و روش کار: بیست سر رت نر نژاد ویستار، به دو گروه کنترل (n=۱۰) و تحت مطالعه (n=۱۰) تقسیم شدند. هر دو گروه تحت مطالعه و کنترل در شرایط یکسان از لحاظ مکان و محل زندگی و نوع ماده غذایی و آب آشامیدنی نگهداری می‌شدند و فقط گروه تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل از دوز درمانی داروی ciprofloxacin به میزان ۱۲/۵mg/kg در طول ۶۰ روز به صورت گاواژ استفاده کردند. در روز شصتم از ناحیه دم اپیدیدیم (Cauda epididymis)، اسپرم‌ها جمع‌آوری شد و جهت آنالیز به آزمایشگاه ارجاع داده شد.

یافته‌ها: پس از آنالیز اسپرم‌ها در گروه تحت مطالعه و مقایسه با گروه کنترل نتایج حاصله نشان داد که جمعیت اسپرم‌ها و تحرک اسپرم‌ها و درصد اسپرم‌های زنده، کاهش یافته بود و تحت آنالیز آماری با روش Fisher این یافته‌ها به میزان ($p< ۰/۰۵$) معنی دار بود. پس از فیکس کردن بافت اپیدیدیم در فرمالین بافر ۱۰%، جهت بررسی آپوپتوزیس با روش TUNEL مورد مطالعه قرارگرفتند. طبق مشاهدات در زیر میکروسکوپ نوری و آنالیز آماری انجام شده، بیشتر سلول‌های ناحیه دم اپیدیدیم دچار مرگ برنامه ریزی شده بودند این یافته‌ها به میزان ($p< ۰/۰۱$) معنی دار بود.

نتیجه گیری: از آنجا که طبق تحقیق ما داروی ciprofloxacin دارای اثرات کاهنده بر روی پارامترهای سلامتی اسپرم‌ها می باشد و سبب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول شده در ناحیه دم اپیدیدیم می‌شود و از آنجا که در این ناحیه اسپرم‌ها ذخیره می‌گردند لذا احتمال می‌رود که این دارو سبب کاهش میزان باروری شود و در استفاده از آن احتیاط لازم بعمل آید.

گل واژگان: آپوپتوزیس، اسپرماتوزوآ، دم اپیدیدیم، سیپرو فلوکساسین

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره اول، ص ۳۵-۲۹، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان شریعتی جنوبی، کوچه اتکالی، پلاک ۱ کدپستی ۵۱۳۸۸، تلفن ۰۹۱۴۳۱۳۸۳۹۹

E-mail: arashkhaki@canada.com

مقدمه

بیماری‌های عفونی، به‌خصوص بیماری‌های دستگاه ادراری یکی از مهمترین عوامل تهدید کننده زندگی افراد بالغ به شمار می‌رود، در حدود ۲۰ درصد از افراد مونث و ۱% از افراد مذکر جامعه در طول زندگی خود به یکی از بیماری‌های عفونی دستگاه تناسلی- ادراری مبتلا می‌شوند (۲،۱). مهمترین عوامل پاتوژن در این دستگاه اشریشیاکلی، به میزان ۹۵-۷۰ درصد و استافیلوکوکوس ساپروفیتوکوس به میزان ۵% و همچنین کلامیدیاها و نایسریاها از عوامل اصلی ایجاد کننده التهاب بافت اپیدیدیم بشمار می‌آیند (۱). از بیماری‌هایی که سبب ایجاد نارسایی در دستگاه ادراری می‌شوند می‌توان به پیلونفریت، لپتوزپیروزیس، سیستیت، سوزاک، بیماری سیفلیس، لنفوگرانولما و عفونت‌های ناحیه واژن با منشاء باکتریایی اشاره کرد (۲).

[1] استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز (نویسنده مسئول)

[2] استادیار بخش بافت شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

Archive of SID

www.SID.ir

جهت درمان این بیماری‌ها و عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی از آنتی بیوتیک‌های موجود در خانواده ای آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی استفاده می‌شود. با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود یک سوم از مردم کره زمین از بیماری‌های عفونی رنج می‌برند و این مبتلایان به بیماری‌های عفونی، مانند بیماری‌های مقاربتی و بیماری‌های عفونی ناحیه تناسلی و بیماری‌های سل، بروسلوز، جهت درمان، نیاز به مصرف دراز مدت آنتی‌بیوتیک دارند که گاهی تا حدود ۴۰ــ۶۰ روز این تجویز دارو ادامه دارد (۷-۳). مصرف برخی از این آنتی بیوتیک‌ها مثل جنتامایسین، استرپتومایسین و داکسی سایکلین بر روی بعضی ازپارامترهای Semen مانند تحرک اسپرم و میزان هورمون تستوسترون تاثیرگذار بوده است (۱۲-۸). تحقیقات گذشته مشخص کرده است که سیپروفلوکساسین از طریق فعال کردن کاسپاز ۳ سبب مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) می‌شود (۱۳). از آنجا که در ناحیه دم اپیدیدیم اسپرم‌ها ذخیره می‌شوند لذا احتمال می‌رود که این دارو سبب مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) در ناحیه دم اپیدیدیم گردد و بر روی پارامترهای سلامتی اسپرم تاثیرات منفی بگذارد. بنابراین در این مطالعه ما اثرات سیپروفلوکساسین بر روی اسپرم‌های استخراج شده از ناحیه دم اپیدیدیم را بررسی نمودیم.

مواد و روش کار

جهت این تحقیق از ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار که از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شده بود، استفاده شد. رت‌ها در حدود ۸ هفته سن داشتند و وزن آنها در حدود ۲۵۰±۱۰g بود. در طول زمان تحقیق، رت‌ها به مدت ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی قرار گرفتند (۹ صبح تا ۹ شب) دمای اطاق نگهداری (۲۳/۹-۲۵/۳) درجه سانتی‌گراد بود و درصد رطوبت اطاق ۶۰-۵۵ درصد اندازه‌گیری شده بود. ۲۰ سر رت به دو گروه کنترل (n=۱۰) و تحت مطالعه (n=۱۰) تقسیم شدند و گروه تحت مطالعه از غذا به همراه دوز درمانی داروی Ciprofloxacin (سیگما-آمریکا) به میزان ۱۲/۵ mg/kg در روز استفاده نمودند. طریقه استفاده از دارو به طور گاواژ روزانه، به مدت ۶۰ روز بود (۱۴).

روش جراحی جهت برداشت نمونه:

در روز شصتم پنتوباربیتورال (۴۰ mg/kg) جهت بیهوشی به روش داخل صفاقی تزریق شد و سپس صفاق ناحیه شکم با یک شکاف عرضی باز شد. در هر دو گروه کنترل و تحت مطالعه اپیدیدیم از بدن خارج و قسمت دم اپیدیدیم از آنها جداسازی گردید. در انتهای این تحقیق حیوانات به کمک CO2 و در طول مدت ۲ ساعت (۱۱-۹ صبح) کشته شدند (۱۵).

آماده سازی اسپرم‌ها جهت مطالعه، شکل ظاهر، تعداد، درصد تحرک و درصد اسپرم‌های زنده:

در ادامه جداسازی بافت بیضه رت‌ها، اپیدیدیم در شرایط استریل از بدن خارج و در در داخل محیط کشت RPMI-1640 بدون سرم شستشو شد تا از نظر خون و بافت‌های چربی عاری شوند. اپیدیدیم، در یک پتری دیش کوچک آزمایشگاهی ۳۵ mm در داخل محیط کشت توسط قیچی به قطعات کوچک خرد شد. آنگاه آنها را در داخل پلیت ۲۴ خانه ای حاوی ۰/۵ml محیط کشت حاوی سرم آلبومین گاوی ۴mg/ml قرار داده و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه انکوبه شد. سپس بافت‌های قطعه قطعه شده را از محیط کشت خارج نموده و سوسپانسیون اسپرم بدست آمده را داخل انکوباتور قرار گرفت. از سوسپانسیون حاوی اسپرم رقت ۱:۱۰۰ تهیه و سپس یک قطره از نمونه رقیق شده را بر روی لام میکروسکوپی قرار داده و آنگاه اسپرم‌ها را از نظر تعداد، شکل ظاهر، درصد تحرک مورد بررسی قرار گرفت.

درصد تحرک: ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون اسپرم به سرعت در سرم فیزیولوژیک رقیق شد. سپس یک قطره از نمونه رقیق شده بر روی لام قرار گرفت و آنگاه اسپرم‌ها را از لحاظ درصد تحرک و شکل ظاهری یا مورفولوژی مشاهده گردیدند. برای بدست آوردن درصد تحرک ۱۰ میدان میکروسکوپ با بزرگنمایی ۴۰ روی لام بررسی شد و سپس میانگین کل اسپرم‌های متحرک در ۱۰ میدان دید میکروسکوپ به عنوان درصد تحرک بیان شد.

از نظر شکل ظاهری: برای تشخیص اسپرم نرمال از غیر نرمال از روش رنگ آمیزی پاپانیکلا استفاده شد. میانگین تعداد کل اسپرم‌های نرمال در ۱۰ میدان دید میکروسکوپ نوری بررسی گردید.

شمارش تعداد اسپرم: به منظور شمارش تعداد اسپرم از لام نئوبار استفاده شد. بدین منظور یک قطره از نمونه رقیق شده روی لام قرار داده و سپس با استفاده از مربع‌های مربوط به گلبول‌های سفید (۱۶ خانه‌ای) به طور دقیق شمارش، و تعداد اسپرم‌ها محاسبه شده در ۱۰۶ ضرب شد تا تعداد کل اسپرم بدست آید.

درصد اسپرم‌های زنده: برای ارزیابی اسپرم‌های زنده, ۵۰ میکرولیتر نمونه اسپرم را با ۵۰ میکرولیتر از ائوزین - نیگروزین در یک لوله کوچک به طور ضمنی مخلوط شد سپس یک قطره از مخلوط Semen ائوزین - نیگروزین را روی یک لام میکروسکپی گذاشته و اسمیر تهیه شد و با اتانل در هوا به مدت ۱۵ دقیقه خشک شد و سپس درصد اسپرم‌های زنده با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت (۱۶).

Archive of SID

www.SID.ir

بررسی آپوپتوزیس ایجاد شده در اپیدیدیم به روش TUNEL:

پس از تهیه بلوک پارافینه از بافت اپیدیدیم موش‌های صحرایی موجود در گروه‌های تحت مطالعه (Experimental) و گروه کنترل (Control)، برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. سپس این برش‌ها بر روی لام قرار داده شدند. برش‌هایی بافتی مربوط به گروه‌های تحت مطالعه و کنترل جهت بررسی مرگ برنامه‌ریزی شده سلول با (Roche, Germany) In Situ Cell Death Detection kit, POD به روش TUNEL مورد آزمایش قرار گرفتند. ابتدا برش‌های بافتی توسط گزیلل پارافین‌گیری شدند. سپس در دستگاه میکروویو700W به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شدند در مرحله بعد برش‌های بافتی در با فر فسفات (PBS)، حاوی H202 ۳% برای مدت۱۰ دقیقه. انکوبه شدند. دوباره برش‌های بافتی به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس سه بار در با فر فسفات (PBS) شستشه شدند. برش‌های بافتی در مادۀ antifluorescein-pod به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه گردیدند و مجددا" سه بار با PBS شسته شدند. بعد با مادۀ H202-Diaminobenzidine (DAB-Germany) Rosche آغشته شدند. در نهایت برش‌های بافتی با رنگ هماتوکسیلن رنگ آمیزی افتراقی شدند. بعد از رنگ آمیزی سلول‌های آپوپتوتیک در ۱۰۰ میدان میکروسکپی شمارش و درصد میانگین آنها محاسبه گردید (۱۸،۱۷).

آنالیز آماری:

جهت بررسی و مقایسه نتایج حاصله در گروه کنترل و تحت مطالعه از تست فیشر (Fisher test) استفاده شد.

نتایج

بررسی اثرات داروی ciprofloxacin به میزان ۱۲/۵mg/kg بر تحرک، زنده بودن تعداد کل اسپرم در گروه‌های کنترل و تحت مطالعه نشان داد تعداد اسپرم‌ها در گروه کنترل برابر با ۶۰/۸±۲/۳ و در گروه تحت مطالعه برابر با ۲۴/۲۸±۱/۵ بود. قدرت تحرک اسپرم در گروه کنترل ۳۵/۲±۱/۵ و در گروه تحت مطالعه ۲/۵±۰/۲۷ بود. همچنین درصد اسپرم¬های زنده در گروه کنترل برابر با ۸۵/۱±۳ و در گروه تحت مطالعه برابر با ۴۷/ ۵±۱۷ بود. این نتایج در مورد قدرت تحرک اسپرم و درصد ا سپرم‌های زنده و تعداد اسپرم‌ها در گروه تحت مطالعه نسبت به گروه کنترل به میزان ($P <$ ۰/۰۵) معنی‌دار بود (جدول۱). از لحاظ مورفولوژی اسپرم‌های غیرطبیعی مشاهده نشده است (اشکال A, B). میانگین درصد تعداد سلول‌های آپوپتوتیک، در ناحیه دم اپیدیدیم که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در گروه تحت مطالعه برابر با (۲۵/۱۵±۹/۱۱) و درگروه کنترل برابر با (۲/۴۱ ± ۷/۳) بود که این تغییرات به میزان ($P <$ ۰/۰۱) معنی‌دار بود (جدول۲). همچنین نشان می دهد میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در گروه تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. همچنین افزایش فاصله مابین غشاهای پایه سلول‌های اپیدیدیم در گروه تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل دیده می‌شد (اشکال C, D).

جدول(۱): نتایج آنالیز آماری بدست آمده از آنالیز اسپرم در گروه کنترل و تحت مطالعه

نتایج	تعداد کل اسپرم rat/۱۰۶	درصد حرکت اسپرم rat/۱۰۶	درصد اسپرم‌های زنده
گروه کنترل	(%۱۰۰) ۶۰/۸±۲/۳	(%۱۰۰) ۳۵/۲±۱/۵	(%۱۰۰) ۸۵/۱±۳
گروه تحت مطالعه	(%۴۰) ۲۴/۲۸±۱/۵*	(%۷/۱) ۲/۵±۰/۲۷*	(%۵۵/۹) ۴۷/۵±۱۷*

**اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل در $P <$ ۰/۰۵ (داده‌ها بر حسب Mean±SEM)*

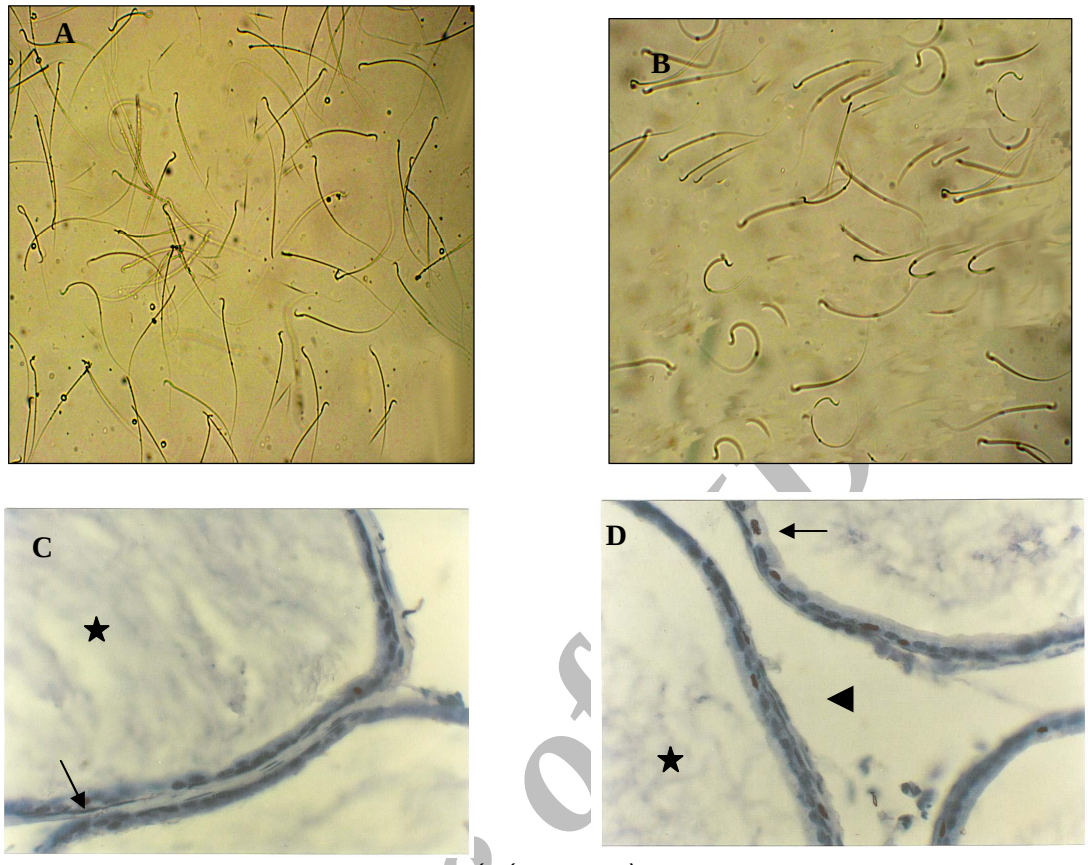
جدول(۲): میانگین تعداد درصد سلول‌های آپوپتوتیک در گروه کنترل و تحت مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک
گروه کنترل	۲/۴۳ ± ۷/ ۳
گروه تحت مطالعه	** ۲۵/۱۵± ۹/۱۱

***اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل در $P <$ ۰/۰۰۱ (داده‌ها بر حسب Mean ± SEM).*

Archive of SID

www.SID.ir



A) فتومکیروگراف میکروسکوپ نوری از اسپرم‌ها در گروه کنترل (بزرگنمایی ۳۲۰). B) فتومکیروگراف گروه تحت مطالعه. هیچ حالتی غیر طبیعی از لحاظ شکل و اندازه اسپرم‌ها در هر دو گروه دیده نمی‌شود (بزرگ‌نمایی ۳۲۰). C) فتومکیروگراف مربوط به ناحیه دم اپیدیدیم در گروه کنترل، به تجمع اسپرم‌ها (ستاره) و سلول‌های آپوپتوتیک شده (فلش) که با روش TUNEL به رنگ قهوه ای درآمده اند توجه شود (بزرگ‌نمایی ۶۴۰). D) فتومکیروگراف مربوط به ناحیه دم اپیدیدیم در گروه تحت مطالعه، به کاهش تجمع اسپرم‌ها (ستاره) و افزایش فاصله مابین غشاهای پایه سلول‌های اپیدیدیم (مثلث) و افزایش تعداد سلول‌های آپوپتوتیک شده (فلش) که باروش TUNEL به رنگ قهوه ای درآمده اند توجه شود، (بزرگ‌نمایی ۶۴۰).

بحث

آنتی بیوتیک‌ها به خاطر نقش مهمی که در درمان بیماری‌های عفونی از خود به جای می‌گذارند کمک ارزنده‌ای به زندگی بشری کرده اند. این داروها اثرات مطلوبی را در درمان بیماری‌های مختلف ایجاد می‌کنند ولی اثرات جانبی دیگری را نیز بر سایر ارگان‌ها و بافت‌های بدن از خود باقی می‌گذارد که در حال حاضر ما به اثرات یکی از این داروها بر روی سیستم دستگاه تناسلی مذکر مخصوصاً بر روی بافت اپیدیدیم اشاره می‌کنیم. در مطالعه‌های انجام شده در مورد اثرات آنتی بیوتیک‌های، oxytetracycline, timicosin, streptomycin, isoniazid مشخص شده است که این داروها اثری را به روی تحرک اسپرم ندارند (۱۲) ولی آنتی بیوتیک‌هایamoxycillin, erythromycin, co- trimoxazole همگی سبب کاهش درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها می شوند (۱۹) در برخی از تحقیقات که در مورد درمان التهاب اپیدیدیم با آنتی‌بیوتیک doxycycline انجام شده است نشان دهنده وقوع حالت oligoasthenospermia پس از تجویز ۸ روزه در ۷۵% بیماران بوده است (۲۰) از سوی دیگر داروی Gentamicin سبب کاهش تعداد اسپرم‌ها می‌شود (۲۱). همچنین تحقیقات گذشته مربوط به داروهای ciprofloxacin , pefloxacin, ofloxacin در روی رت که به مدت ۱۵ روز متوالی در دوزهای درمانی به صورت محلول در آب استفاده شده بودند نشان دهنده کاهش میزان LDH-X بیضه و کاهش اسید فسفاتاز اسپرم به همراه کاهش تعداد اسپرم و کاهش تحرک اسپرم بود (۲۲،۱۶،۱۴). با توجه به اینکه داروی ciprofloxacin از آنتی بیوتیک‌های خانواده فلوروکینولونی می‌باشد و به صورت وسیع در درمان بیماری‌های عفونی بکار می‌رود و بررسی‌های گذشته نشان دهنده آن بوده است که این دارو سبب تغییرات پاتولوژیک در بافت بیضه موش‌های صحرایی شده است (۲۴،۲۳،۱۰،۸). با توجه به اینکه اسپرم‌ها در

Archive of SID
www.SID.ir

هنگام عبور از ناحیه سر اپیدیدیم به دم اپیدیدیم مراحل بلوغ و تکامل نهایی خود را طی می‌کنند و از سلول‌های بی تحرک و نابارور به سلول‌هایی با قابلیت تحرک و زایا تبدیل می‌شوند در تکمیل تحقیقات گذشته به بررسی بافت اپیدیدیم پرداخته ایم. بررسی‌های گذشته نشان داده است که برخی از مواد شیمیایی مثل تری کلرواتیلین و گسیپل(Gossypol) و داروهای دسته بلوک کننده هیستامین سبب دژنره شدن، ویزیکوله شدن سیتوپلاسم و فلسی شدن سلول‌های بافت اپیدیدیم در هر سه ناحیه سر، تنه و دم می‌شود همچنین سبب افزایش ناهنجاری‌هایی در اسپرم می‌شوند (۲۷-۲۵). همچنین در بررسی اثرات یکی از سم‌های مایکوتوکسین بنام α-zearalenol و zearalenone که در غلات یافت می‌شود مشاهده شده است که سبب کاهش تعداد اسپرم در ناحیه دم اپیدیدیم و تستسترون سرم و آسیب به بافت بیضه می‌گردد (۲۸) مطالعه‌های گذشته نشان داده است که آکریلامید می‌تواند کاهش تعداد اسپرم درناحیه دم اپیدیدیم و کاهش وزن بافتهای اپیدیدیم و بیضه گردد و سبب افزایش تعداد سلول‌های لایدیک آپوپتوتیک شده شود (۲۹) با توجه به اینکه داروها همانند سایر ترکیبات شیمیایی از طریق فعال کردن آنزیم‌هایی مثل کاسپازها از عوامل ایجاد کننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌باشند (۳۲-۳۰)، داروی سیپروفلوکسازین نیز از طریق فعال کردن کاسپاز ۳ سبب مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) می‌شود (۱۳). از طرف دیگر فعال شدن کاسپاز ۳ نقش مهمی در کاهش تعداد اسپرم، کاهش تحرک اسپرم، افزایش DNA قطعه‌قطعه شده در اسپرم و بوجود آمدن واریکوسل دارد (۲۶). و از آنجا که مطالعات قبلی بر روی این دارو نشان داده است که میزان بروز آپوپتوزیس و تغییرات پاتولوژیک در سلول‌های اسپرماتوگونی و سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه افزایش می‌یابد (۲۴،۲۳،۱۰،۸). و با توجه به اینکه نتایج حاصل از این مطالعه نشان دهنده کاهش معنی دار پارامترهای سلامتی اسپرم، تعداد اسپرم، قدرت تحرک اسپرم و درصد اسپرم‌های زنده بود، می‌توان نتیجه گرفت که این دارو با افزایش میزان مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در سلول‌های اپیدیدیم و بافت بیضه باعث کاهش درصد بلوغ سلول‌های اسپرماتوگونی و سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه و عدم تشکیل اسپرماتوسیت‌ها شده و بر روی تمامی پارامترهای اسپرم مثل، تعداد، قدرت تحرک و درصد اسپرم‌های زنده اثر بگذارد از آنجاکه اسپرماتوزواها در هنگام عبور از بافت اپیدیدیم توانایی افزایش تحرک (capacitation) را بدست می‌آورند و این عمل کمک به چسپیدن اسپرماتوزواها به ناحیهء زوناپلوسیدا اووسیت و سوراخ کردن آن می‌کند (۳۳) لذا در کنار سایر نتایج بدست آمده شاید افزایش میزان مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوزیس) در سلول‌های بافت اپیدیدیم سبب اثرات سوء بر capacitation گردد و از این طریق سبب کاهش میزان ناباروری در زوجین گردد. از آنجا که این دارو به طور روتین در کلینک جهت درمان برخی بیماری‌ها (ادراری تناسلی) تجویز می‌گردد. لذا ممکن است سبب اثرات نامطلوب در کیفیت اسپرم گردد و در تجویز آن باید احتیاط لازم را مورد دقت قرار داد.

تقدیر و تشکر

مرکز بیولوژی و بیوتکنولوژی و فوق تخصصی سقط مکرر ابن‌سینای تهران

References:

1. Delavierre D. Orchi-epididymitis. J Ann Urol 2003; 37(6): 322-38.
2. Neu HC. Urinary tract infections. Am J Med 1992; 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: 333-4.
4. Stephanie K, Henderson B, David M, Livermore L, Hall MC. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on mutation frequency in Streptococcus pneumoniae. J Antimicro Chemothe 2006; 57(5):849-54.
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. Darie H. Mycobacterium ulcerans infection: epidemiological, clinical and therapeutical aspects. J Bull Soc Pathol Exot 2003; 96(5): 368-71.
7. Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of

Archive of SID
www.SID.ir

۱۷. خاکی آ، بزی پ: اصول و فنون هیستوپاتولوژی وتکنیک‌های اختصاصی رنگ آمیزی بافت‌ها چاپ اول، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۵، صفحات ۴۵-۳۷.

18. Yu X, Kubota H, Wang R, Saegusa J, Ogawa Y, Ichihara G, et al. Involvement of Bcl-2 family genes and fas signaling systemin primary and secondary male germ cell apoptosis induced by 2-bromopropane in rat. J Toxicol Appl Pharmacol 2001; 174: 35-48.

19. Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJ, Homa ST. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. J Hum Reprod 1998; 13(7): 1878-86.

20. Ludwig G, Haselberger J. Epididymitis and fertility: treatment results in acute unspecific epididymis. Fortschr Med 1977; 95(7): 397-9.

۲۱. خاکی آ، غفاری نوین م، حیدری م، خاکی ا، قراچورلو ش: بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین واستربتومایسین) و فلوروکینولونی (آفلوکساسین) بر میزان اسپرماتوژنز در موش صحرایی. مجله پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، شماره زمستان، ۱۳۸۵، صفحات ۹-۲۱.

22. 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.

۲۳. 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، بهار۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره۵۷، صفحات ۷۰-۶۲.

۲٤. 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، صفحات ۵۵-۴۴.

25. Kan WK, Forkert PG, Wade MG. Trichloroethylene exposure elicits damage in gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. J Clin Infect Dis 2006; 15; 42(8): 1075-80.

۸. خاکی آ، غفاری نوین م، ابراهیم نژاد ع‌ا، خاکی ا: بررسی آپوپتوزیس القاء شده توسط سیپروفلوکزازین دربافت بیضهٔ موش صحرایی با روش TUNEL. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار۱۳۸۶، سال چهاردهم، شماره ۶۱، صفحات ۸۰-۷۱.

9. D'Souza UJA. Tamoxifen induced multinucleated cells (symplasts) and distortion of seminiferous tubules in rat testis. Asian J Androl 2003; 5: 217-20

۱۰. خاکی آ، حیدری م، غفاری نوین م، خاکی ا، رجایی ف: بررسی اثرات سیتوتوکسیک داروی سیپروفلوکزازین دربافت بیضهٔ موش صحرایی. مجله پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، شماره ۱۴، بهار۱۳۸۶، صفحات ۶۴-۷۰.

11. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of infectious diseases. 3rd Ed. New York: Churchill Livingston; 1990. P 203-5.

12. Abbitt B, Berndtson WE, Seidel GJ. Effect of dihydrostreptomycin or oxytetracycline on reproductive capacity of bulls. Am J Vet Res 1984; 45(11): 2243-6.

13. Olivia A, Liping Z, Samir A, David PWJ, Tuan HK, Fazlul HS. Role of mitochondria in ciprofloxacin induced apoptosis in bladder cancer cells. J Urol 2002; 167 (3): 1288-94.

14. Herbold BA, Brendler-Schwaab SY, Ahr HJ. Ciprofloxacin in vivo genotoxicity studies. J Mutat Res 2001; 498: 193-205.

15. National Institutes of Health. The principles of laboratory animal care. Washington: The Institute; 1985. No: 23-86.

۱٦. خاکی آ، غفاری نوین م، حیدری م، خاکی ا، قراچورلو ش: بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین واستربتومایسین) و فلوروکینولونی (آفلوکساسین) بر میزان اسپرماتوژنز در موش صحرایی. مجله پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، شماره زمستان، ۱۳۸۵، صفحات ۵۴-۴۹.

Archive of SID

www.SID.ir

epididymal epithelium and spermatozoa in mice. J Histol Histopathol 2007; (22):977-88.

26. De Andrade SF, Oliva SU, Klinefelter GR, De Grava Kempinas W. Epididymis-specific pathologic disorders in rats exposed to gossypol from weaning through puberty. J Toxicol Pathol 2006; 34(6):730-7.
27. Sinha RB, Banerjee P, Ganguly AK. Serum concentration of testosterone, epididymal mast cell population and histamine content in relation to sperm count and their motility in albino rats following H2 receptor blocker treatment. J Nepal Med Coll 2006; 8(1):36-9.
28. Yang JY, Wang GX, Liu JL, Fan JJ, Cui S. Toxic effects of zearalenone and its derivatives α-zearalenol on male reproductive system in mice. J Rep Toxicol 2007; 24: 381-7.
29. Wang H, Ge JY, Zhou ZQ, Wang ZC, Shi FX. Oral acrylamide affects the development and reproductive performance of male rats. J Zhonghua Nan Ke Xue 2007; 13(6):492-7.
30. Tamer M , Said P, Hans-Juergen G, Ashok A. Role of caspases in male infertility. J Human Rep 2004; 10: 39-51.
31. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. J Eur Urol 1993; 23: 136-42.
32. Hélène S, Patrick V, Gaëtan T, Gauthier V, Françoise V, Paul M, et al. Gentamicin-induced apoptosis in LLC- PK1 cells: Involvement of lysosomes and Mitochondria. J Toxicol Applied Pharmacol 2005: 206; 321-33.
33. Aitken JR, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. Asian J Androl 2007; 9 (4): 554-64.

Archive of SID

www.SID.ir