جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره دوازدهم/ زمستان ۱۳۸۶/ ۳۱-۲۳

بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های استرپتومایسین و اُفلوکساسین بر آپوپتوزیس سلولهای لیدیک در موش صحرایی

دکتر آرش خاکی[1]، احسان مکانیک صنعتی[2]

۱-استادیار بخش پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، (مؤلف مسؤول) arashkhaki@canada.com

۲-دانش آموخته دکترای دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

چکیده

زمینه و هدف: داروهای استرپتومایسین و افلوکساسین از دسته آنتی‌بیوتیکهای خانواده آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی می‌باشند، که بر روی بیماریهای حاصل از باکتریهای گرم منفی و بیماریهای عفونی دستگاه تناسلی- ادراری اثر می‌کنند و در حال حاضر در بسیاری از کشورهای دنیا کاربرد درمانی دارند. این مطالعه در ادامه تحقیقات گذشته و به منظور، پی‌بردن به اثرات این داروها در ارتباط با مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ (Apoptosis) سلولهای لیدیک در بافت بیضه در طول دوره اسپرماتوژنز با روش Tunel در موش صحرایی انجام گردید.

روش بررسی: در یک مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار، به سه گروه کنترل و تحت مطالعه تقسیم شدند. هر سه گروه تحت مطالعه (n=۲۰) و کنترل (n=۱۰) در شرایط یکسان از لحاظ مکان و محل زندگی و نوع ماده غذایی و آب آشامیدنی نگهداری می‌شدند و فقط 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 ۱۴ روز از داروهای استرپتومایسین به میزان ۴۰mg/kg (داخل صفاقی) و افلوکساسین به میزان ۷۲mg/kg به صورت محلول در آب آشامیدنی استفاده کردند. در روز چهاردهم به منظور مطالعات هیستوپاتولوژیکی، بافت بیضه پس از نمونه‌برداری و تثبیت در محلول فرمالین ۱۰٪ جهت بررسی مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) با تکنیک Tunel به آزمایشگاه پاتولوژی ارجاع داده شد. آنالیز آماری با استفاده از تست آماری ANOVA انجام شد.

یافته‌ها: تعداد سلولهای لیدیک آپوپتوتیک، که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در گروه استرپتومایسین برابر با (۱۱/۱۴± ۲/۱۵) و در گروه افلوکساسین برابر با (۸/۱۷±۶/۱۵) بود و در گروه کنترل برابر با (۰/۴۱±۱/۰۱) بود که این تغییرات به میزان (p<۰/۰۵) معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: از آنجا که، تعداد سلولهای آپوپتوتیک مربوط به سلولهای لیدیک درگروه تحت درمان با استرپتومایسین در مقایسه با داروی افلوکساسین، کمتر می‌باشد لذا احتمال می‌رود که این دارو کمتر سبب ناباروری در موشهای نر گردد.

کلید واژه‌ها: آپوپتوزیس، استرپتومایسین، افلوکساسین، سلولهای لیدیک، موش صحرایی

وصول مقاله: ۸۵/۱۱/۲۹ اصلاح نهایی: ۸۶/۸/۳ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱

مقدمه

بیماریهای عفونی، مخصوصاً بیماریهای دستگاه ادراری یکی از مهمترین عوامل تهدیدکننده زندگی افراد بالغ به شمار می‌رود، در حدود ۲۰٪ از افراد مؤنث و ۱٪ از افراد مذکر جامعه در طول زندگی خود به یکی از بیماریهای عفونی دستگاه تناسلی- ادراری مبتلا می‌شوند (۱,۲). مهمترین عوامل پاتوژن در این دستگاه اشرشیاکولای، به میزان ۹۵-۷۰٪ و استافیلوکوکوس ساپروفیتوکوس به میزان ۵٪، و همچنین کلامیدیاها و

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

نایسریاها از عوامل اصلی ایجادکننده 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 ناحیهٔ واژن با منشأ باکتریایی اشاره کرد (۳). جهت درمان این بیماریها و عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم منفی از آنتی‌بیوتیکهای موجود در خانواده‌های آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی استفاده می‌شود. مصرف آمینوگلیکوزیدها به همراه سایر آنتی‌بیوتیکها مخصوصاً آنتی‌بیوتیکهای فلوروکینولونی می‌تواند در درمان این عفونتها مؤثر واقع شود (۱). تحقیقات نشان داده است کـــه جنتامایسین و استرپتومایسین می‌تواند در درمان بروسلوز انسانی مؤثر واقع شوند (۴). همچنین جنتامایسین در درمان عفونتهای ناشی از استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استافیلوکوکوس آرئوس، انتروکوکوس فایسالیس مؤثر واقع شده است (۵) و به همراه آنتی‌بیوتیکهای خانواده فلورکنیولون جهت درمان بسیاری از عوامل پاتوژن وگاهی پس از جراحی‌ها به صورت توام مصرف می‌گردند (۶,۷). با توجه به این مسئله که آمینوگلیکوزیدها و فلورکینولونها در پیشگیری و درمان بسیاری از عفونتها به صورت انفرادی یا توأم مورد مصرف واقع می‌شوند و مصرف برخی از این آنتی‌بیوتیکها مثل جنتامایسین، استرپتومایسین و داکسی سایکلین و اُفلوکساسین بر روی بعضی از پارامترهای سیمن مانند تحرک اسپرم و میزان هـــورمون تستسترون تأثیرگذار بوده است (۹-۷) بنابراین تحقیق حاضر جهت بررسی اثرات احتمالی این داروها (استرپتومایسین و اُفلوکساسین) به صورت جداگانه درگروههای تحت مطالعه و کنترل و در مقایسه با همدیگر بر مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ (Apoptosis) سلولهای لیدیک در بافت بیضه در موش صحرایی، طراحی گردید.

روش بررسی

حیوانات:

جهت این تحقیق تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار که از مرکز انیستیتو پاستور ایران خریداری شده بود، استفاده گردید. موشهای صحرایی در حدود ۸ هفته سن داشتند و وزنشان در حدود ۲۵۰±۱۰g بود. در طول زمان تحقیق (۲هفته)، این حیوانات به مدت ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ســـاعت در تاریکی قرار گرفتند. (۹ صبح تا ۹ شب)، دمای اطاق نگهداری (۲۵/۳- ۲۳/۹) درجه سانتی‌گراد بود و درصد رطوبت اطاق ۶۰ـ ۵۵٪ اندازه‌گیری شده بود. تمامی حیوانات حاضر در تحقیق فوق بر طبق قانون حمایت از حیوانات (۹) کشته شدند. ۳۰ عدد از موشهای صحرایی به دو گروه (n=۲۰) تحت مطالعه و یک گروه کنترل (n=۱۰) تقسیم شدند. گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل (n=۱۰)، روزانه به مدت ۱۴ روز پی‌درپی از داروی استرپتومایسین به میزان ۴۰mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و افلوکساسین به میزان ۷۲mg/kg به صورت محلول در آب آشامیدنی استفاده کردند، شایان ذکر است که حلال داروهای تزریقی سرم سالین نرمال بود. جهت اطمینان از مصرف داروهای محلول در آب هر روز آب آشامیدنی آبخوری‌های موشهای صحرایی در گروههای تحت مطالعه تعویض می‌شد.

مواد:

پودر خالص این آنتی‌بیوتیکها از شرکت سیگما (Sigma) کشور آمریکا خریداری شده بودند.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جراحی:

در روز چهاردهم، خونگیری از ناحیه چشم جهت اندازه‌گیری میزان هورمون تستسترون در سرم حیوانات انجام گرفت سپس حیوانات با استفاده از پنتوباربیتورال (۴۰ mg/kg) از طریق تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند و سپس ناحیه صفاقی با شکاف عرضی شکمی باز شد. سپس بیضه‌ها در گروههای 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.

مراحل آماده سازی بافت جهت مطالعه با میکروسکوپ‌های نوری:

نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰٪ تثبیت گردید و پس از تهیهٔ مقاطع میکروسکوپی با ضخامت (۵μ)، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن-ائوزین(H&E) انجام گردید و سپس جهت تهیهٔ تصاویر از فیلم ASA 400 Kodak Ultra و میکروسکوپ نوری مدل (Olympus/ 3H - Z) ساخت کشور ژاپن استفاده شد (۱۰).

بررسی آپوپتوزیس ایجاد شده در سلولهای لیدیک به روش Tunel:

پس از تهیه بلوک پارافینه از بافت بیضهٔ موشهای صحرایی موجود در گروه‌های تحت مطالعه (Experimentals) و گروه کنترل (Control)، برشهایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. سپس این برشها بر روی لام قرار داده شدند. برشهایی مربوط به گروههای تحت مطالعه و کنترل جهت بررسی مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول با کیت آپوپتوزیس ساخت شرکت روشه (Rosche) کشور آلمان و با روش Tunel مورد آزمایش قرار گرفتند. الف ـ برشهای بافتی توسط گزیلل پارافین‌گیری شدند. ب ـ قراردادن برشهای بافتی پارافین‌گیری شده در دستگاه میکروویو 700W به مدت ۱۰ دقیقه پ ـ انکوبه‌کردن برشهای بافتی در مادهٔ بافر فسفات (PBS)، حاوی H_2O_2 ۳٪ برای مدت ۱۰ دقیقه. ج ـ انکوبه‌کردن برش‌های بافتی در ماده TUNEL reaction mixture, fluorescein-dUTP در، دستگاه انکوباسیون به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد چ ـ شستشوی برش‌های بافتی، سه بار در مادهٔ بافر فسفات (PBS). ح ـ انکوبه‌کردن برش‌های بافتی در مادهٔ antifluorescein-pod به مدت ۳۰ دقیقه. د ـ شسته‌شدن برش‌های بافتی در مادهٔ PBS به میزان سه بار. ذ-آغشته‌سازی برش‌های بافتی با مادهٔ H_2O_2- Diaminobenzidine (DAB-Rosche -Germany). ر ـ رنگ‌آمیزی افتراقی، برش‌های بافتی با رنگ هماتوکسیلن (۱۳-۱۱).

روش اندازه‌گیری میزان هورمون تستسترون:

مقدار توتال هورمون تستسترون در گروههای تحت مطالعه وکنترل، توسط روش رادیو ایمنواسای برحسب واحد نانوگرم بر میلی‌لیتر، (ng/ml) سنجش شد (۱۴).

بررسی سلولهای لیدیک آپوپتوتیک شده:

همچنین درصد میانگین تعداد سلولهای لیدیک آپوپتوتیک شده که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در فضای بینابینی ۱۰۰ عدد لوله سیمینی فر (به ازای هر سر موش صحرایی ۴ عدد مقطع میکروسکوپی و در هر مقطع میکروسکوپی ۲۵ فضای بینابینی) در هر گروه محاسبه گردید. در این مطالعه از میکروسکوپ نوری مدل (Olympus/ 3H - Z) ساخت کشور ژاپن و عدسی چشمی ۴۰، استفاده شد.

آنالیز آماری:

جهت بررسی و مقایسه نتایج حاصله از بررسی توبولهای بیضه و سلولهای آپوپتوتیک (Apoptotic) در

گروه کنترل و مداخله از روش ANOVA، استفاده گردید.

یافته‌ها

نتـــــایج میزان سلولهای آپوپتوتیک (Apoptotic) در سلولهای لیدیک:

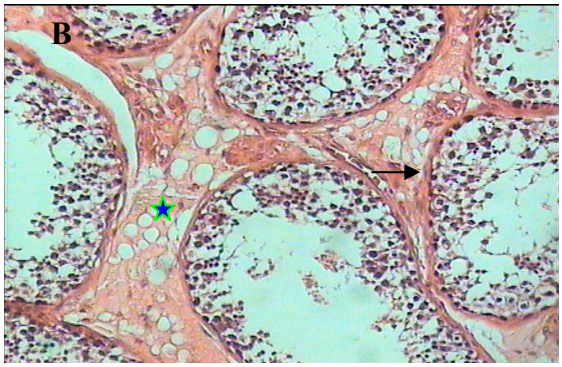
تعداد سلولهای آپوپتوتیک که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در گروه استرپتومایسین برابر با (۱۱/۱۴±۲/۱۵) و در گروه افلوکساسین برابر با (۸/۱۷± ۶/۱۵) و در گروه کنترل برابر با (۰/۴۱±۱/۰۱) بود که این تغییرات به میزان (p<۰/۰۵) معنی‌دار بود.

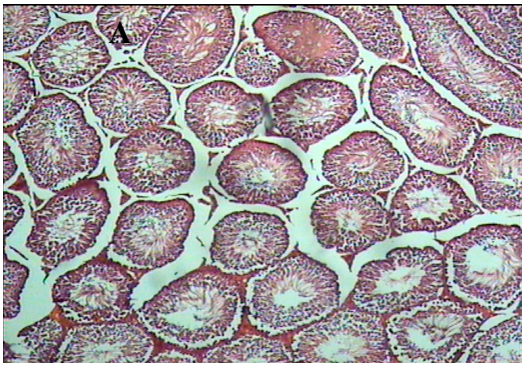
نتایج هورمون تستسترون درگروههای تحت مطالعه و کنترل:

میـانگین هورمـون تستسـترون در گـروه کنتـرل برابر (ngr/ml)۰/۱۵±۳/۷۵، در گروه دریافت‌کننده استرپتومایسین برابر (ngr/ml)۰/۲۶± ۳/۲۶، در گروه افلوکساسین (ngr/ml)۰/۲۱± ۲/۸ بوده است. متوسط هورمون تستسترون در گروه دریافت‌کننده افلوکساسین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵).

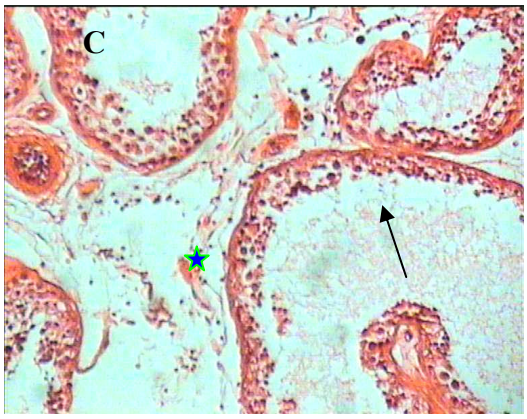
نتایج مطالعه با میکروسکوپ‌های نوری :

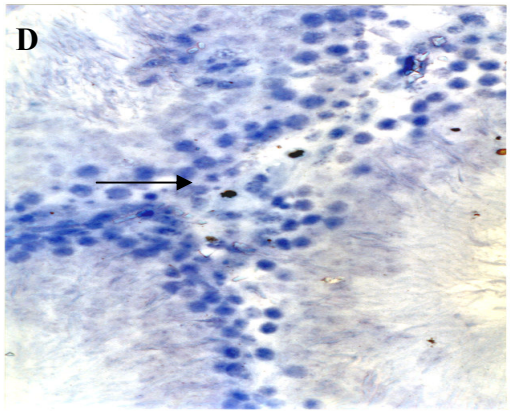
فتومیکروگرافهای نوری حاصل از مقطع عرضی از توبولهای بیضوی حکایت از سالم بودن توبولهای بیضوی و بافت بینابینی در گروه کنترل داشتند (فتومیکروگراف A). فتومیکروگرافهای نوری حاصل از مقطع عرضی و طولی از توبولهای بیضوی در گروههای تحت مطالعه نشان دادند که فضاها و اتساعات غیر عادی و حضور سلولهای لنفوسیت و پلاسماسل که نشان دهنده التهاب در بافت بینابینی به همراه وجود واکوئل‌های فراوان در بافت بینابینی بیضه می‌باشد، مشاهده می‌شدند. همچنین سلولهای اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه دچار مرگ سلولی (نکروز)شده بودند. اکثر توبولهای سیمینیفر در گروه تحت مطالعه افلوکساسین دچار دژنراسیون شده بودند (فتومیکروگرافهای B,C). همچنین نسبت تعداد سلولهای لیدیک آپوپتوتیک شده که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در گروه تحت مطالعه افلوکساسین به طور معنی‌داری (p<۰/۰۵) نسبت به گروههای تحت مطالعه با استرپتومایسین وکنترل افزایش یافته بود (فتومیکروگرافهای D,E).

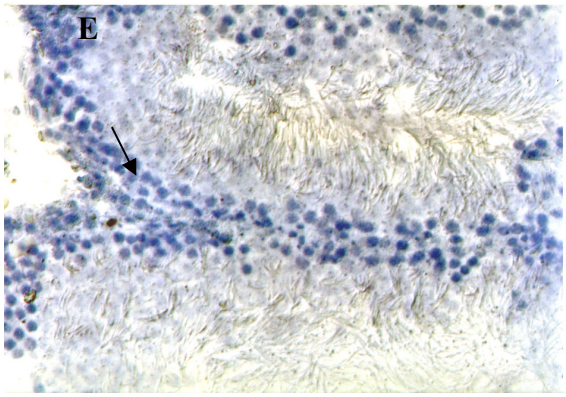




A) فتومیکروگراف مربوط به توبولهای سیمینی فر در گروه کنترل به منظم بودن و حضور انواع سلولهای ژرمینال توجه شود (فلش). رنگ‌آمیزی (H&E) (X۳۲۰) ، روز۱۴. B) فتومکیروگراف مربوط به توبولهای سیمینی فر در گروه دریافت‌کننده استرپتومایسین به توسعه بافت همبندی در میان توبولهای سیمینی فر (ستاره) و دژنره شدن بافت بیضه (فلش) توجه شود. رنگ‌آمیزی (H&E)، (X۶۴۰) ، روز۱۴.







C) فتومیکروگراف مربوط به گروه دریافت‌کننده داروی افلوکساسین از بین رفتن انواع سلولهای جنسی (فلش) و جایگزین شدن بافت همبند به جای سلولهای لایدیگ (ستاره) در مابین توبولهای سمینی فر و در نهایت آتروفی شدن توبولها توجه شود. رنگ‌آمیزی (H&E)، (X۶۴۰) ، روز۱۴.
D) فتومیکروگراف مربوط به گروه دریافت‌کننده داروی افلوکساسین به دژنراسیون سلولهای لایدیک (ستاره) که به رنگ قهوه‌ای در آمده‌اند توجه شود. روش (TUNEL)، (X۶۴۰)، روز۱۴.
E) فتومیکروگراف مربوط به گروه دریافت‌کننده داروی استرپتومایسین به چسبندگی توبولهای سیمینی فر و واکنش کم سلولهای لایدیک (ستاره) که به رنگ قهوه‌ای در آمده‌اند توجه شود. روش (TUNEL))، (X۶۴۰)، روز۱۴.

بحث

آنتی‌بیوتیک‌ها به خاطر نقش مهمی که در درمان بیماریهای عفونی از خود به جای می‌گذارند کمک ارزنده‌ای را به زندگی بشری نموده‌اند. با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود یک سوم از مردم کره زمین از بیماریهای عفونی رنج می‌برند و قسمتی از این گروه، شامل مبتلایان به بیماریهای مقاربتی و عفونی ناحیه دستگاه ادراری -تناسلی، سل و بروسلوز می‌باشند و جهت درمان، نیاز به مصرف دراز مدت خانوادهٔ آنتی‌بیوتیکها دارند (۴-۷,۱۵,۱۶). مصرف این داروها اثرات مطلوبی را در درمان بیماریهای مختلف از خود به جای می‌گذارند ولی احتمالاً اثرات جانبی دیگری را بر روی سایر ارگانها و بافتهای بدن خواهند داشت که در تحقیق حاضر ما به اثرات آنتی‌بیوتیکهای خانوادهٔ آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین) و فلوروکینولونی (اُفلوکساسین) بر روی میزان آپوپتوزیس در بافت بیضه اشاره می‌کنیم. در مطالعات انجام شده در مورد اثرات آنتی‌بیوتیکهای Oxytetracycline, Timicosin, Streptomycin, Isoniazid مشخص شده بود که این داروها اثری بر روی تحرک اسپرم ندارند (۱۷) ولی آنتی‌بیوتیکهای: Erythromycin ,Amoxycillin ,Co-trimoxazole,

همگی سبب کاهش درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها می‌شوند (۱۸). در برخی از تحقیقات که در مورد درمان التهاب اپیدیدیم با آنتی‌بیوتیک گروه Doxycycline انجام شده بود، وقوع حالت اولیگواسپرمیا (Oligoasthenospermia) پس از تجویز ۸ روزه در ۷۵٪ بیماران رخ داده بود (۸). همچنین تجویز۱۵ روزهٔ داروهای Pefloxacin و Ofloxacin در موشهای صحرایی که به مدت متوالی از دزهای درمانی استفاده کرده بودند نشان دهنده کاهش میزان لاکتات دهیدروژناز (LDH-X)، بیضه و کاهش اسید فسفاتاز و کاهش تعداد و تحرک اسپرمها بوده است (۱۹). استفاده از داروی آدریامایسین سبب ایجاد سمیت در بافت بیضه شده و در نهایت سبب کاهش تحرک اسپرمها می‌گردد (۲۰). از سوی دیگر داروی جنتامایسین می‌تواند با فعال کردن فسفاتازها، سبب کاهش تعداد اسپرم‌ها و کاهش درصد قابلیت زیست و کاهش درصد تحرک اسپرم‌ها و کاهش میزان هــورمون تستسترون شود (۷,۱۱,۱۵,۲۱). همچنین مصرف جنتامایسین با دز بالا، دارای اثرات سوئی بر روی سلولهای موجود در لوله‌های سیمینی فر، می‌باشد بطوری که پس از گذشت ۱۵ روز از درمان اولیه توقف تقسیم میتوز و میوز رخ می‌دهد و سلولهای ژرمینال جنسی دچار پیکنوز و کاریولیز می‌گردند. همچنین این دارو میزان ساخت پروتئین و گلوکز را در سلولهای ردهٔ اسپرماتوگونی و اسپرماتویستها کاهش می‌دهد. 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 هــورمون تستسترون و تعداد اسپرم‌ها به حالت نرمال بر می‌گردند (۸). مطالعات قبلی نشان داده است که آنتی‌بیوتیکهای استرپتومایسین و افلوکساسین بر میزان آپوپتوزیس سلولهای ژرمینال جنسی واقع در بافت بیضه در گروههای تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات افزایشی داشته‌اند و بیشترین این تغییرات مربوط به داروهای افلوکساسین بود که به میزان ($p<۰/۰۵$) معنی‌دار بوده است. همچنین بررسی نتایج مورفومتریک میانگین درصد سلولهای لیدیک، نشان داد که میانگین درصد تعداد سلولهای لیدیک در گروههای تحت مطالعه با استرپتومایسین و افلوکساسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می‌دادکه این کاهش در گروه تحت مطالعه با افلوکساسین به میزان ($p<۰/۰۵$) معنی‌دار بود. همچنین بررسی هورمون تستسترون درگروه تحت مطالعه با افلوکساسین نسبت به گروههای استرپتومایسین و کنترل کاهش یافته بود ($p<۰/۰۵$). مطالعات قبلی انجام گرفته در این زمینه نشان داد که آنتی‌بیوتیکهای خانوادهٔ آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی برمیزان اسپرماتوژنز از لحاظ: تعداد کل اسپرمها و میزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهشی داشته اند،که این نتایج در تایید مطالعات قبلی بوده است (۲۲-۱۹ و۱۱). از آنجا که طبق مطالعات گذشته جنتامایسین و افلوکساسین سبب فعال کردن کاسپازها، که واسطه‌های اصلی مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) هستند، می‌گردند لذا سبب افزایش مرگ سلولهای ژرمینال جنسی بافت بیضه شده (۲۳,۲۴ و۹)، و در نتیجه سبب اثر کاهشی بر روی وزن بافت بیضه، کاهش ضخامت اپیتلیوم ژرمینال جنسی و آتروفی بافت بیضه می‌گردند و در نتیجه سبب کاهش تعداد و قدرت تحرک اسپرمها می‌گردند، که افزایش توسعه بافت همبندی در بین توبولهای بافت بیضه و حضور سلولهای لایدیک آپوپتوتیک شده در مابین توبولهای بافت بیضه به همراه کاهش میزان هورمون

تستسترون در گروه دریافت‌کننده داروی افلوکساسین گردیده که خود تاییدی بر نقش این داروها در افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌باشند. از سوی دیگر حضور سلولهای آماسی در لابلای توبولهای سیمینیفرخود نشان دهنده دژنره شدن این توبولها می‌باشد. بر طبق تحقیقات گذشته مصرف استرپتومایسین در دزهای پایین و درمانی در مقایسه با دزهای بالا و مزمن که جهت درمان عفونت گوش داخلی (اوتیت) استفاده شده بود نمی‌تواند سبب آپوپتوزیس شود (۲۵,۲۶). همچنین مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استرپتومایسین به صورت ترکیبی با سایر آنتی‌بیوتیکها، در محیط کشت سبب بازشدن کانالهای کلسیم شده و فعال شدن کاسپازها را سبب می‌گردد و این امر سبب افزایش میزان آپوپتوزیس در ماکروفاژهای حاوی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌گردد (۲۵). لذا با توجه به نتایج حاصله که در آن وزن بافت بیضه درگروههای تحت مطالعه با داروهای جنتامایسین و افلوکساسین کاهش معنی‌داری داشته‌اند (۹) و به نظر می‌رسد که دلیل کاهش وزن بیضه به دلیل مکانیسم آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولونها مخصوصاً داروهای جنتامایسین و افلوکساسین در فعال کردن کاسپازها (کاسپاز ۳) باشد (۲۲,۲۶,۲۷) که سبب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول وآتروفیه شدن لوله‌های سیمینیفر می‌شود. از آنجا که پدیده آپوپتوزیس در تمام سلولهای سالم بدن پستانداران از جمله بافت بیضه به طور طبیعی رخ می‌دهد و آنرا، بعنوان یکی از دلایل اصلی دژنره شدن سلولهای اسپرماتوگونی در طی سیکل اسپرماتوژنز در شرایط طبیعی معرفی می‌کنند (۳۱-۲۸) و آپوپتوزیس می‌تواند در پاسخ به قطع برخی هورمونها در بافتهایی مثل پروستات و یا در دورهٔ جنینی در بدن جنین و یا در طول زندگی روزمرهٔ پستانداران در بافتهایی مثل روده و پوست رخ دهد، همچنین در طی فرآیند اسپرماتوژنز در پاسخ به عوامل سیتوتوکسیک در بافت بیضه رخ می‌دهد و از این راه تعادل را مابین تعداد سلولهای زنده سالم جنسی و سلولهای مرده ایجادکند (۲۸). برخی مواد شیمیایی، داروها، تغییرات دمایی و در معرض قرار گرفتن امواج الکترومغناطیس می‌توانند این روند را تسریع بخشند (۳۴-۳۲) و از آنجا که در این تحقیق داروی استرپتومایسین نسبت به سایر آنتی‌بیوتیکهای مصرف شده کمتر سبب مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها می‌شود و دارای اثرات مخرب کمتری بر بافت بیضه می‌باشد، به نظر می‌رسد که مکانیسم آن به دلیل مصرف تنهایی و با دز درمانی در مدت کوتاه باشد، چون در این حالت داروی استر پتومایسین نمی‌تواند سبب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها گردد (۲۵). از آنجا که این داروها به طور معمول در کلینیکها جهت درمان برخی بیماریهای عفونی (۱,۸) مخصوصاً عفونتهای ناحیهٔ ادراری- تناسلی (۳) تجویز می‌گردند وگاهی جهت افزایش تأثیر درمانی تواماً تجویز می‌گردند (۸) لذا ممکن است سبب بوجودآمدن تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت بیضه و اثرات نامطلوب در کیفیت اسپرم گردند.

نتیجه‌گیری

می‌توان اینگونه استنباط نمود که تجویز داروی استرپتومایسین در صورت مصرف جداگانه دارای عوارض جانبی کمتری بر روی پارامترهای سلامتی اسپرم بوده و تجویز آن، مناسب‌تر می‌باشد ولی باید احتیاط لازم را نمود، چون ممکن است سبب افزایش درصد ناباروری به صورت مقطعی 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 علوم پزشکی جهاد دانشگاهی ابن‌سینا تهران وابسته به دانشگاه شهید بهشتی تهران به عنوان همکار طرح تحقیقاتی قدردانی بعمل می‌آید.

References

1. Delavierre D. Orchi-epididymitis. J Ann Urol 2003; 37:322-38.
2. Neu HC. Urinary tract infections. Am J Med 1992; 6, 92: 63S-70S.
3. Harding G, Nicolle L, Wenman W. Randomized 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-Begg, 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: 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 Appl Biomater 2005; 72: 373-8.
6. Doi Y, Arakawa Y. Emergence and dissemination of a new mechanism of resistance to aminoglycosides in Gram-negative bacteria: Methylation 16S rRNA. J Clin Infect Dis 2007; 45: 88-94.
7. Darie H. Mycobacterium ulcerans infection: epidemiological, clinical and therapeutical aspects. J Bull Soc Pathol Exot 2003; 96: 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: 1075-80.
۹. خاکی آرش، غفاری نوین معرفت، حیدری مهناز، خاکی امیر افشین، شهرام قراچورلو. بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین) و فلوروکینولونی (اُفلوکساسین) بر میزان اسپرماتوژنز در موش صحرایی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۱۳۸۵، شماره ۴، صفحه: ۴۹-۵۴.
۱۰. خاکی آرش، بزی پرویز. اصول و فنون هیستوپاتولوژی و تکنیکهای اختصاصی رنگ‌آمیزی بافتها. بوشهر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. چاپ اول، ۱۳۸۵، صفحات: ۵۰-۴۳
11. Allan DJ, Harmon BV and 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: 241-250.
۱۲. خاکی آرش، غفاری نوین معرفت، ابراهیم‌نژاد علی‌اکبر، خاکی امیرافشین. بررسی آپوپتوزیس القاءشده توسط سیپروفلوکساسین در بافت بیضهٔ موش صحرایی با روش TUNEL. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار ۸۶، سال چهاردهم، شماره ۶۱، صفحات: ۲۹-۲۲.
13. Urban J A D'Souza. Tamoxifen induced multinucleated cells (symplasts) and distortion of seminiferous tubules in rat testis. Asian Journal of Andrology 2003; 5: 217-220
14. Huang HFS, Linsenmeyer TA, Li MT, Giglio W, Anesetti R, von Hagen J, and et al. Acute effects of spinal cord injury on the pituitary-testicular hormone axis and sertoli cell functions: a time course study. J Androl 1995; 16: 148-157.
15. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of Infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingston. 1990. p. 203-205.
16. Abbitt B, Berndtson WE, Seidel GE Jr. Effect of dihydrostreptomycin or oxytetracycline on reproductive capacity of bulls. Am J Vet Res 1984; 45: 2243-6.

17. Kul'chavenia EV, Brizhitiuk EV, Medvedev SA.Toxic effect of antituberculous drugs on spermatogenesis.J Probl Tuber ka. 2002; 5: 29-32.
18. 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: 1878-86.
19. 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: 211-9.
20. 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: 51-59.
21. Ghosh S, Dasgupta S. Gentamicin induced inhibition of steroidogenic enzymes in rat testis. Indian J Physiol Pharmacol 1999; 43: 247-50.
22.Tamer M ,Said Uwe, Paasch Hans-Juergen, Glander and Ashok Agarwal. Role of caspases in male infertility. J Human Reproduction Update 2004; 10: 39-51.
۲۳. خاکی آرش، سهرابی‌حقدوست ایرج، غفاری‌نوین معرفت، بزی پرویز، زاهدی افشین، آذرمی یدا... . بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی سیپروفلوکساسین بر بافت بیضهٔ موش صحرایی از لحاظ میکروسکوپ الکترونی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار ۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره۵۷. صفحات: ۶۰-۵۲.
۲٤. خاکی آرش، غفاری نوین معرفت، بزی پرویز. بـررسی اثـرات سیپروفلوکساسین بر سلولهای رده سرتولی در موش صحـرایی. مجله پزشکی طب جنوب، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۵، سال هشتم، شماره۲. صفحات: ۱۱۸-۱۱۰.
25. Diana Gil, Luis F, Garcia, Mauricio, Rojas. Modulation of macrophage apoptosis by antimycobacterial therapy: physiological role of apoptosis in the control of mycobacterium tuberculosis. J Toxicology and Applied Pharmacology 2003; 190: 111-119.
26. Nagel R, Chan A. Mistranslation and genetic variability the effect of streptomycin. J Mutat Res 2006; 10: 162-170.
27. Helene Servais, Patrick Van Der Smissen, Gaetan Thirion, Gauthier Van der Essen, Françoise Van Bambeke, Paul M Tulkens and et al. Gentamicin-induced apoptosis in LLC- PK1 cells: Involvement of lysosomes and mitochondria. J Toxicology and Applied Pharmacology 2005; 206: 321-333.
28. 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.
29. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals; seminiferous epithelium cycles and spermatogonial renewal. J Physiol Rev 1972; 52: 198-236.
30. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. J Eur Urol 1993; 23: 136-42.
31. Xiaozhong Yu, Hisayo Kubota, Ruisheng Wang, Junzo Saegusa, Yasutake Ogawa, Gaku Ichihara and 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 Toxicology and Applied Pharmacology 2001; 174: 35-48.
۳۲. خاکی امیرافشین، سلیمانی راد جعفر، ارکانی حسن، خاکی آرش، محجل شجا محمدعلی، زرین تن سینا،تنومند اصغر. بررسی اثرات احتمالی میدانهای الکترومغناطیسی (EMF)، برناباروری مردان. مجله پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بهار ۱۳۸۵، دورهٔ ۲۸، شماره۱، صفحه: ۴۷-۴۱.
33.Khaki AA, Tubbs RS, Shoja MM, Rad JS, khaki A, Farahani RM, Zarrintan S & et al. The effect of an electromagnetic field on the boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat: light and transmission electron microscopye study. J Folia Morphol 2006; 65: 105-110.
۳۴. رجایی فرزاد، سلیمانی راد جعفر، نیک نفس بهروز، غفاری معرفت. اثرات انجماد شیشه‌ای بر میزان آپوپتوز در بلاستوسیست موش. فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری، زمستان ۱۳۸۲، سال پنجم، شماره۲، صفحات: ۶۲-۵۵ .