

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۲۸ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۵ صفحات ۴۹-۵۴

بررسی اثرات آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (جتتامایسین و نئومایسین) و فلوروکینولونی (افلوکساسین) 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 غدد تولیدمثل و جنین شناسی مرکز تحقیقات بیولوژی تولیدمثل، علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن سینا تهران.

مهنازحیدری: پژوهشیار گروه غدد تولیدمثل و جنین 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: استادیار گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی دانشگاه تبریز.

دریافت: ۸۵/۴/۱۷ پذیرش: ۸۵/۸/۲۴

چکیده

زمینه و اهداف: داروهای جتتامایسین، نئومایسین، استرپتومایسین و افلوکساسین از دسته آنتی بیوتیک‌های خانواده آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی می‌باشند، که بر روی بیماری‌های حاصل از باکتری‌های گرم منفی و بیماری‌های عفونی دستگاه تناسلی - ادراری موثر بوده و در حال حاضر در بسیاری از کشورهای دنیا کاربرد درمانی دارند. انجام تحقیق فوق به منظور پی بردن 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 ($n=40$) و یک کنترل ($n=10$) 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 ۱۴ روز از داروهای جتتامایسین به میزان 5mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و نئومایسین به میزان 50mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و استرپتومایسین به میزان 40mg/kg (داخل صفاقی) و افلوکساسین به میزان 72mg/kg به صورت محلول در آب آشامیدنی استفاده کردند. در روز چهاردهم از ناحیه اپیدیدیم (epididymis) اسپرم‌ها جمع‌آوری و جهت آنالیز به آزمایشگاه ارجاع داده شد. از آزمون کای دو و ANOVA جهت آنالیز آماری داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: مشاهده با میکروسکوپ نوری نشان داد جمعیت اسپرم‌ها در تمامی گروه‌های تحت مطالعه نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری کاهش یافته بود ($P<0/001$) بودند. همچنین میزان درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها در تمامی گروه‌های تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود ($P<0/001$). درصد تحرک اسپرم‌ها در تمامی گروه‌ها غیر از گروه تحت مطالعه با افلوکساسین در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بودند ($P<0/05$).

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 بر روی درصد تحرک اسپرم‌ها دارای اثرات سوء نمی باشد، لذا احتمال می‌رود که این دارو دارای اثرات سوء کمتری بر سلامتی اسپرم باشد.

کلیدواژه‌ها: آنتی بیو تیکها، اسپرماتوژنز، استرپتومایسین، افلوکساسین، جتتامایسین، نئومایسین

مقدمه

اشاره کرد (۳). جهت درمان این بیماری‌ها و عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی از آنتی بیوتیک‌های موجود در خانواده‌های آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی استفاده میشود. مصرف آمینوگلیکوزیدها به همراه سایر آنتی بیوتیک‌ها مخصوصاً آنتی بیوتیک‌های فلوروکینولونی می‌تواند در درمان این عفونت‌ها موثر واقع شود (۱). تحقیقات نشان داده است که جتتامایسین و استرپتومایسین می‌تواند در درمان بروسوز انسانی موثر واقع شوند (۴). همچنین جتتامایسین در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استافیلوکوکوس آرنوس، انتروکوکوس فایسالیس موثر واقع شده (۵) و به همراه آنتی بیوتیک‌های خانواده فلورکینولون جهت درمان بسیاری از عوامل

بیماری‌های عفونی، مخصوصاً 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 و ۱). 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 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

آزمایشگاهی حاوی محیط کشت قراردادده و توسط قیچی به قطعات کوچک خرد شد. آنگاه آنها را در داخل پلیت ۲۴ حفره‌ای که حاوی ۰/۵ml از محیط کشت حاوی سرم آلبومین گاوی ۴ میلی گرم 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 کشت خارج نموده و سوسپانسیون اسپرم بدست آمده را در داخل انکوباتور قرار دادیم. 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 و درصد قابلیت زیست مورد بررسی قرار گرفتند (۱۲-۱۰).

برای تشخیص مورفولوژی اسپرم نرمال از غیر نرمال از روش رنگ آمیزی پاپانیکلا استفاده شد (۱۲). میانگین تعداد کل اسپرمهای نرمال در ۱۰ میدان دید میکروسکوپ نوری مدل (Olympus/3H-Z) ساخت کشور ژاپن بررسی گردید و به منظور شمارش تعداد اسپرم از لام نئوبار استفاده شد. بدین منظور یک قطره از نمونه رقیق شده روی لام قرار داده و سپس از مربعهای مربوط به گلبول‌های سفید (۱۶ خانه‌ای) بطور دقیق شمارش شد و تعداد اسپرمها محاسبه شده در 10^6 (اپیدیدیم $\times 10^6$) ضرب می‌شود تا کل اسپرم بدست آید. ۱۰ میکرولیتر از اسپرم را برداشته و 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 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 بعنوان درصد تحرک بیان شد. برای ارزیابی قابلیت زیست اسپرم، ۵۰ میکرولیتر از نمونه اسپرم را با ۵۰ میکرولیتر از ائوزین-نیکروزین بطور ضمنی مخلوط و در یک لوله کوچک تهیه شد و آنگاه با اتانل در هوا به مدت ۱۵ دقیقه خشک شد و سپس درصد قابلیت زیست آنها را با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. برای توزین بافت 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 گروه کنترل و تست از روش ANOVA و جهت بررسی و مقایسه نتایج حاصله از یافته‌های تعداد کل اسپرم در گروه کنترل و تحت مطالعه از آنالیز آماری با روش کای دو، استفاده گردید.

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از پژوهش نشان داد که از دیدگاه مورفولوژی اسپرم، هیچ شکل غیر طبیعی در اسپرمها در گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید. همچنین تعداد کل اسپرمها در گروه کنترل برابر با $10^6 \times (57 \pm 20)$ و در گروههای تحت مطالعه جتتامایسین برابر با $10^6 \times (30 \pm 26)$ و نئومایسین برابر با $10^6 \times (21 \pm 19)$ و افلوکسازین برابر با $10^6 \times (34 \pm 28)$ و استرپتومایسین برابر با $10^6 \times (12 \pm 27)$

پاتوزن و گاهی پس از جراحی‌ها به صورت توام مصرف می‌گردند (۷ و ۶). باتوجه به این مسئله که آمینوگلیکوزیدها و فلورکینولونها در پیشگیری و درمان بسیاری از عفونتها به صورت انفرادی یا توام مورد مورد مصرف واقع شده و مصرف برخی از این آنتی بیوتیک‌ها مثل جتتامایسین، استرپتومایسین و داکسی سایکلین بر روی بعضی از پارامترهای سیمن مانند تحرک اسپرم و میزان هورمون تستسترون تاثیر گذار بوده است (۷ و ۸) بنابراین می‌خواهیم در تحقیق حاضر به اثرات احتمالی این داروها (جتتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین و افلوکسازین) به صورت جداگانه در گروههای تحت مطالعه و کنترل، در مقایسه باهمدیگر بر میزان فرایند اسپرماتوزن در موش صحرایی بپردازیم.

مواد و روش‌ها

جهت این تحقیق از ۵۰ سرموش صحرایی نژاد ویستار که از مرکز انیستیتو پاستور ایران خریداری شده بود، استفاده گردید. موشهای صحرایی در حدود ۸ هفته سن داشته و وزنشان در حدود 10 ± 250 g بود. در طول زمان تحقیق، این حیوانات به مدت ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی قرار گرفتند، (۹ صبح تا ۹ شب) دمای اطاق نگهداری (۲۵/۳ - ۲۳/۹) درجه سانتی‌گراد بود و درصد رطوبت اطاق ۶۰ - ۵۵٪ اندازه‌گیری شده بود. تمامی حیوانات حاضر در تحقیق فوق بر طبق قانون حمایت از حیوانات (۹) کشته شدند. ۵۰ عدد از موشهای صحرایی به چهار گروه تحت مطالعه و یک گروه کنترل تقسیم شدند. گروههای تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل، روزانه به مدت ۱۴ روز پی در پی از داروی جتتامایسین به میزان ۵mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و صفاقی) و نئومایسین به میزان ۵۰mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و استرپتومایسین به میزان ۴۰mg/kg تزریقی (داخل صفاقی) و افلوکسازین 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 آب خوری‌های موشهای صحرایی در گروههای تحت مطالعه تعویض میشد. شایان ذکر است که پودر خالص این آنتی بیوتیکها از شرکت سیگما (Sigma) کشور آمریکا خریداری شده بودند. در روز چهاردهم، از پتوباریتورال (۴۰ mg/kg) جهت بیهوشی از طریق تزریق داخل صفاقی استفاده شده 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 (۹-۱۱ صبح) توسط گاز CO2 کشته شدند (۹).

در ادامه جدا سازی بافت بیضه موش‌های صحرایی، اپیدیدیم در شرایط استریل از بدن خارج و در داخل محیط کشت RPMI-1640 بدون سرم شستشو داده تا از نظر خون و بافت‌های چربی عاری شوند. بافت اپیدیدیم را در یک پتری دیش کوچک ۳۵mm

بحث

آنتی بیوتیک‌ها به خاطر نقش مهمی که در درمان بیماری‌های عفونی از خود به جای می‌گذارند کمک ارزنده‌ای را به زندگی بشری نموده‌اند. باتوجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود یک سوم از مردم کره زمین از بیماری‌های عفونی رنج می‌برند و این گروه شامل مبتلایان به بیماری‌های مقاربتی و عفونی ناحیه دستگاه تناسلی و بیماری‌های سل، بروسلوز می‌باشند و جهت درمان، نیاز به مصرف دراز مدت خانواده آنتی‌بیوتیک‌ها دارند (۴ و ۵ و ۶ و ۷ و ۱۳ و ۱۴). 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 این داروها بر روی میزان اسپرماتوزن اشاره می‌کنیم. در مطالعات انجام شده در مورد اثرات آنتی بیوتیک‌های Oxytetracycline, Timicosin, Streptomycin, Isoniazid روی تحرک اسپرم ندارند (۱۵) و آنتی بیوتیک‌های Amoxycillin, Erythromycin, Co- trimoxazole همگی سبب کاهش درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها می‌شوند (۱۶) در برخی از تحقیقات که در مورد درمان التهاب ایدیدیم با آنتی‌بیوتیک گروه Doxycycline انجام شده بود، وقوع حالت اولیگواسپرمیا (oligoasthenospermia) پس از تجویز ۸ روزه در ۷۵٪ بیماران رخ داده بود (۱۷). همچنین تجویز ۱۵ روزه 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 (۱۸). از سوی دیگر داروی جتتامایسین توانسته است سبب کاهش تعداد اسپرم‌ها شود (۱۹ و ۲۰).

بودند باطبق روش کایدو، در گروه‌های تحت مطالعه درمقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح ($P < 0/05$) وجود دارد. درصد قدرت تحرک اسپرم در گروه کنترل برابر با $48/4 \pm 2/03$ و در گروه‌های تحت مطالعه جتتامایسین برابر با $18/8 \pm 0/85$ و نئومایسین برابر با $34/2 \pm 0/92$ و افلوکسازین برابر با $48/6 \pm 1/8$ و استرپتومایسین برابر با $80/4 \pm 1/60$ بودند که طبق روش ANOVA آزمون مقایسه‌ای جفت (Dunnett t(2-sided)، فقط گروه تحت مطالعه با افلوکسازین در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی دار در سطح ($P < 0/05$) وجود ندارد ولی در سایر گروه‌های تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح ($P < 0/05$) وجود دارد (جدول ۱).

درصد قابلیت زیست اسپرم‌ها در گروه کنترل $79/2 \pm 3/40$ در گروه‌های تحت مطالعه جتتامایسین برابر با $40/9 \pm 1/08$ و نئومایسین برابر با $28/6 \pm 1/06$ و افلوکسازین برابر با $23/3 \pm 1/27$ و استرپتومایسین برابر با $45/7 \pm 1/75$ بودند که طبق روش ANOVA آزمون مقایسه‌ای جفت (Dunnett t(2-sided) در گروه‌های تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح ($P < 0/001$) وجود دارد (جدول ۱).

میانگین وزن بیضه‌ها بر حسب گرم در گروه کنترل و گروه‌های تحت مطالعه باجتتامایسین، نئومایسین، افلوکسازین و استرپتومایسین به ترتیب برابر با $1/53 \pm 0/03$ و $1/24 \pm 0/03$ و $1/48 \pm 0/03$ و $1/35 \pm 0/03$ و $1/44 \pm 0/03$ بودند که طبق روش ANOVA آزمون مقایسه‌ای جفت (Dennett t(2-sided) در گروه‌های تحت مطالعه با نئومایسین و استرپتومایسین درمقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود ندارد ولی در گروه‌های تحت مطالعه با جتتامایسین و افلوکسازین درمقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری در سطح ($P < 0/001$) وجود دارد (جدول ۱).

جدول ۱: 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 معنی داری
		کران بالایی	کران پایینی			
درصد قابلیت زیست اسپرم	جتتامایسین	۴۵/۱۸۶۷	۳۱/۴۱۳۳	۳۸/۳۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<0/001
	نئومایسین	۵۷/۴۸۶۷	۴۳/۷۱۳۳	۵۰/۶۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<0/001
	افلوکسازین	۶۲/۷۸۶۷	۴۹/۰۱۳۳	۵۵/۹۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<0/001
	استرپتومایسین	۴۰/۴۸۶۸	۲۶/۷۱۳۳	۳۳/۶۰۰۰*	۲/۷۲۰۶۲	<0/001
درصد تحرک اسپرم	جتتامایسین	۳۵/۰۱۱۷	۲۴/۱۸۸۳	۲۹/۶۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<0/001
	نئومایسین	۱۹/۶۱۱۷	۸/۷۸۸۳	۱۴/۲۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<0/001
	افلوکسازین	۵/۲۱۱۷	۵/۶۱۱۷	۰/۲۰۰۰	۲/۱۳۷۹۱	1/000
	استرپتومایسین	۲۶/۵۸۸۳	۳۷/۴۱۱۷	۳۲/۰۰۰۰*	۲/۱۳۷۹۱	<0/001
وزن بافت بیضه	جتتامایسین	۰/۳۹۳۱	۰/۱۸۲۹	۰/۲۸۸۰*	۰/۰۴۱۵۲	<0/001
	نئومایسین	۰/۱۹۷۱	۰/۰۱۳۱	۰/۰۹۲۰	۰/۰۴۱۵۲	0/101
	افلوکسازین	۰/۲۸۹۱	۰/۰۷۸۹	۰/۱۸۴۰*	۰/۰۴۱۵۲	<0/001
	استرپتومایسین	۰/۱۵۹۱	۰/۰۵۱۱	۰/۰۵۴۰	۰/۰۴۱۵۲	0/504

مطالعات قبلی که بر روی Ciprofloxacin و اثرات آن بر روی بافت بیضه انجام شده بود، نشان داده است تمام پارامترهای حیاتی اسپرم از قبیل میزان تحرک، تعداد و قابلیت زیست اسپرمها کاهش می‌یابد و هسته سلولهای رده اسپرماتوگونی، و سلولهای مایوئید هتروکروماتین ترشده و هسته سلولهای سرتولی یوکروماتین ترشده که حکایت از فعال شدن این سلولها در جهت بلع خرده ریزه های نکرده بافتی می‌کند، همچنین ضخیم‌تر و تیره‌تر شدن نسبی غلاف رشته ای واقع در قسمت اصلی دم اسپرم ها به همراه واکنش‌های شدن میتوکندریهای سلولهای اسپرماتوسیت اولیه دیده می‌شد (۲۱ و ۲۲). این مطالعه نشان داد که آنتی‌بیوتیکهای خانواده آمینو‌گلیکوزیدی و فلوروکینولونی بر میزان اسپرماتوزن از لحاظ، تعداد کل اسپرمها و میزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در چهار گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهش‌دهنده داشته‌اند، ولی میزان درصد تحرک آنها فقط در گروههای تحت مطالعه با جتتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه تحت مطالعه با فلوکسازین میزان درصد تحرک اسپرمها تغییری نکرده بود. همچنین توزین بافت بیضه، نشان داد که وزن بافت بیضه در گروههای تحت مطالعه با جتتامایسین و فلوکسازین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه مطالعه با استرپتومایسین و نئومایسین وزن بیضه ها نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی داری را نشان نمیداد. مطالعات در این زمینه نشان داده است که جتتامایسین با اثر بر روی بافت بیضه با فعال کردن فسفاتازها سبب کاهش تعداد اسپرم میشود از سوی دیگر سبب تغییرات در میزان هورمون تستسترون میشود (۷). همچنین مصرف جتتامایسین با دز بالا، دارای اثرات سوئی بر روی سلولهای موجود در 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 کاربولیز می‌گردند. همچنین این دارو میزان ساخت پروتئین و گلوکز را در سلولهای رده اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت ها کاهش می‌دهد. البته تحقیقات نشان داده است که در صورت قطع درمان جتتامایسین پس از یک دوره ۱۵ تا ۳۰ روزه مجدداً ساخت پروتئین و گلوکز در این سلولها شروع میگردد و میزان هورمون تستسترون و تعداد اسپرمها به حالت نرمال برمیگردند (۸) همچنین مطالعاتی که بر روی جتتامایسین در موش های صحرایی انجام گرفته است نشان داده است که مصرف روزانه ۱۰۰ mg/kg از این دارو سبب کاهش آنتی‌اکسیدانها در بافت کلیه می‌گردد (۱۹) و با تجمع در لیزوزومهای سلولهای پروکزیمال بافت کلیه سبب تحریک کاسپازها شده و در نتیجه آپوپتوزیس را در این سلولها القاء می‌کند (۲۰). این مطالعه نشان داد که آنتی‌بیوتیکهای خانواده آمینو‌گلیکوزیدی و فلوروکینولونی بر میزان اسپرماتوزن از لحاظ، تعداد کل اسپرمها و میزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در چهار گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به

گروه کنترل اثرات کاهش‌دهنده داشته‌اند، که این نتایج در تایید مطالعات قبلی بوده است (۱۱ و ۱۸ و ۱۹ و ۲۰) ولی میزان درصد تحرک آنها فقط در گروههای تحت مطالعه با جتتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان میداد ولی در گروه تحت مطالعه با فلوکسازین میزان درصد تحرک اسپرمها تغییری نکرده بود در مقایسه نتایج اثر فلوکسازین با داروی سیسپروفلوکسازین از خانواده فلوروکینولونها (۲۱ و ۲۲)، بر میزان درصد تحرک اسپرمها که در مطالعات قبلی در این زمینه انجام گرفته بود نتایج این تحقیق نشان داد که داروی فلوکسازین دارای اثرات سوئی بر میزان درصد تحرک اسپرمها ندارد. از آنجاکه طبق مطالعات گذشته جتتامایسین و فلوکسازین سبب فعال کردن کاسپازها، که واسطه های اصلی مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) هستند می‌گردند (۲۳ و ۲۴)، لذا سبب افزایش مرگ سلولهای ژرمینال جنسی بافت بیضه شده و در نتیجه سبب اثر کاهش بر روی وزن بافت بیضه، تعداد و قدرت تحرک اسپرمها در طول دوره درمانی می‌گردند ولی مطالعات گذشته نشان داده است که 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). همچنین مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استرپتومایسین به صورت ترکیبی با سایر آنتی‌بیوتیکها، در محیط کشت سبب باز شدن کانالهای کلیسیم شده و فعال شدن کاسپازها را سبب می‌گردد و این امر سبب افزایش میزان آپوپتوزیس در ماکروفاژهای حاوی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس میگردد (۲۶). لذا با توجه به نتایج حاصله که در آن وزن بافت بیضه در گروههای تحت مطالعه با داروهای جتتامایسین و فلوکسازین کاهش معنی داری داشته‌اند و به نظرمی رسد که دلیل کاهش وزن بیضه به دلیل مکانیسم آمینو‌گلیکوزیدها و فلوروکینولونها مخصوصاً داروهای جتتامایسین و فلوکسازین در فعال کردن کاسپازها (کاسپاز ۳) باشد (۲۰ و ۲۱) و چون فعال شدن کاسپاز ۳ نقش مهمی در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، کاهش تعداد اسپرم، کاهش تحرک اسپرم، افزایش DNA قطعه‌قطعه شده در اسپرم و به وجود آمدن بیماری واریکوسل دارد (۲۰ و ۲۳ و ۲۴) پس دلیل این امر افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و آتروفیه شدن لوله های سیمینفر میباشد. ولی داروی استرپتومایسین و نئومایسین اثراتی بر کاهش وزن بیضه ندارند مکانیسم آن به دلیل مصرف تنهایی و با دز درمانی در مدت کوتاه دانست، که در این حالت داروی استرپتومایسین نمیتواند سبب افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها گردد (۲۶). از آنجا که این داروها به طور روتین در کلینیکها جهت درمان برخی بیماریهای عفونی (۱ و ۸) مخصوصاً عفونتهای ناحیه ادراری - تناسلی (۳) تجویز می‌گردند گاهی جهت افزایش تاثیر درمانی توأمآ تجویز می‌گردند (۸) لذا ممکن است سبب بوجود آمدن اثرات نامطلوب در کیفیت اسپرم گردند.

نتیجه گیری

با توجه به مطالعه میشود اینگونه استنباط نمود که تجویز داروی استرپتومایسین وافلوکساین در صورت مصرف جداگانه دارای عوارض جانبی کمتری بر روی پارامترهای سلامتی اسپرم بوده و تجویز آن نسبت به سایر آنتی بیوتیکها، مناسب ترمی باشند ولی در مورد سایر آنتی بیوتیکها باید احتیاط لازم را مورد دقت قرار داد، چون ممکن است سبب ناباروری و افزایش درصد

ناباروری به صورت مقطعی و یا در صورت ادامه مصرف در زمان طولانی سبب ناباروری بصورت دائمی در مردها گردد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز جهت تخصیص بودجه 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 Livingstone. 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.

۲۱. خاکی آ، سهرابی حقدوست ا، غفاری نوین م، بزی پ، حیدری م، آزرمی ی. بررسی اثرات داروی Ciprofloxacin بر میزان اسپرما توژنددرت. مجله پزشکی طب جنوب، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۴، سال هشتم، شماره ۲.
۲۲. خاکی آ، سهرابی حقدوست ا، غفاری نوین م، بزی پ، زاهدی ا، آزرمی ی. بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی سیپروفلوکسازین بریافت بیضه موش صحرائی از لحاظ میکروسکوپ الکترونی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار ۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره ۵۷.
۲۳. خاکی آ، غفاری نوین م، بزی پ. بررسی اثرات سیپروفلوکسازین بر سلولهای رده سرتولی در موش صحرائی. مجله پزشکی طب جنوب، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۵، سال هشتم، شماره ۱.
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.