

بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌های استرپتومایسین و اُفلوکساسین بر آپوپتوزیس سلولهای لیدیک در موش صحرایی دکتر آرش خاکی^۱، احسان مکانیک صنعتی^۲

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

۲- دانش آموخته دکتری دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

چکیده

زمینه و هدف: داروهای استرپتومایسین و اُفلوکساسین 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 شده (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 اُفلوکساسین 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 اُفلوکساسین برابر با (۸/۱۷ ± ۶/۱۵) بود و در گروه کنترل برابر با (۱/۰۱ ± ۰/۴۱) بود که این تغییرات به میزان (p < ۰/۰۵) معنی‌دار بود.

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

کلید واژه‌ها: آپوپتوزیس، استرپتومایسین، اُفلوکساسین، 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

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 داکسی‌سایکلین و آفلوکساسین بر روی بعضی از پارامترهای سیمن مانند تحرک اسپرم و میزان هورمون تستسترون تأثیرگذار بوده است (۷-۹) بنابراین تحقیق حاضر جهت بررسی اثرات احتمالی این داروها (استرپتومایسین و آفلوکساسین) به صورت جداگانه در گروه‌های تحت مطالعه و کنترل و در مقایسه با همدیگر بر مرگ برنامه‌ریزی شده (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 25.0 ± 1.0 g بود. در طول زمان تحقیق (۲ هفته)، 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. ۳۰ عدد از موشهای صحرایی به دو گروه

می‌شوند (۱،۲). مهمترین عوامل پاتوژن در این دستگاه اشرشیاکولای، به میزان ۷۰-۹۵٪ و استافیلوکوکوس ساپروفیتوکوس به میزان ۵٪، و همچنین کلامیدیاها و نایسریاها از عوامل اصلی ایجادکننده التهاب بافت اپیدیم بشمار می‌آیند (۱). از بیماریهایی که سبب ایجاد نارسایی در دستگاه ادراری می‌شوند می‌توان به پیلونفریت، لپتوزپروزیس، سیستیت، سوزاک، بیماری سیفلیس، لنفوگرانولما و عفونتهای ناحیه 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 که جنتامایسین و استرپتومایسین می‌تواند در درمان بروسلوز انسانی مؤثر واقع شوند (۴). همچنین جنتامایسین در درمان عفونتهای ناشی از استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استافیلوکوکوس آرتروس، انتروکوکوس فایسالیس مؤثر واقع شده است (۵) و به همراه آنتی‌بیوتیکهای خانواده فلورکنیولون جهت درمان بسیاری از عوامل پاتوژن و گاهی پس از جراحی‌ها به صورت توأم مصرف می‌گردند (۶،۷). با توجه به این مسئله که آمینوگلیکوزیدها و

اثوزین (H&E) انجام گردید و سپس جهت تهیه تصاویر از فیلم Kodak Ultra 400 ASA و میکروسکوپ نوری مدل (Olympus/ Z - 3H) ساخت کشور ژاپن استفاده شد (۱۰).

بررسی آپوپتوزیس ایجاد شده در سلولهای لیدیک به روش Tunel:

پس از تهیه بلوک پارافینه از بافت بیضه 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 شده سلول با کیت آپوپتوزیس ساخت شرکت روشه (Rosche) کشور آلمان و با روش Tunel مورد آزمایش قرار گرفتند. الف - برشهای بافتی توسط گزیلل پارافین‌گیری شدند. ب - قراردادن برشهای بافتی پارافین‌گیری شده در دستگاه میکرووایو 700W به مدت ۱۰ دقیقه پ - انکوبه کردن برشهای بافتی در ماده بافر فسفات (PBS)، حاوی ۳٪ H_2O_2 برای مدت ۱۰ دقیقه. ج - انکوبه کردن برشهای بافتی در ماده TUNEL reaction mixture, fluorescein-dUTP در، دستگاه انکوباسیون به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد چ - شستشوی برشهای بافتی، سه بار در ماده بافر فسفات (PBS). ح - انکوبه کردن برشهای بافتی در ماده antifluorescein-pod به مدت ۳۰ دقیقه. د - شسته شدن برشهای بافتی در ماده PBS به میزان سه بار. ذ - آغشته‌سازی برشهای بافتی با ماده H_2O_2 -Diaminobenzidine

(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 استریتومایسین 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 آبخوری‌های موشهای صحرایی در گروه‌های تحت مطالعه تعویض می‌شد.

مواد:

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

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 (۹-۱۱ صبح) توسط گاز CO_2 کشته شدند.

مراحل آماده سازی بافت جهت مطالعه با میکروسکوپ‌های نوری:

نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰٪ تثبیت گردید و پس از تهیه مقاطع میکروسکوپی با ضخامت (۵µ)، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن-

این تغییرات به میزان (۰/۰۵) $p <$ معنی‌دار بود. نتایج هورمون تستسترون در گروه‌های تحت مطالعه و کنترل:

میانگین هورمون تستسترون در گروه کنترل برابر $(n\text{gr/ml}) 3/75 \pm 0/15$ در گروه دریافت‌کننده استرپتومایسین برابر $(n\text{gr/ml}) 3/26 \pm 0/26$ در گروه افلوکساسین $(n\text{gr/ml}) 2/8 \pm 0/21$ بوده است. متوسط هورمون تستسترون در گروه دریافت‌کننده افلوکساسین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت (۰/۰۵) $p <$.

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 سیمینفر 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

(DAB-Rosche -Germany) ر. -

رنگ‌آمیزی افتراقی، برش‌های بافتی با رنگ همتوکسیلن (۱۳-۱۱).

روش اندازه‌گیری میزان هورمون تستسترون:

مقدار توتال هورمون تستسترون در گروه‌های تحت مطالعه و کنترل، 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.

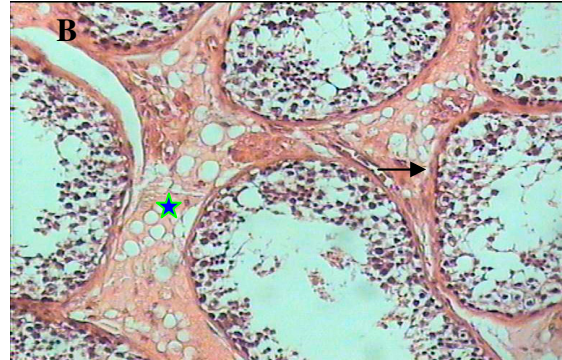
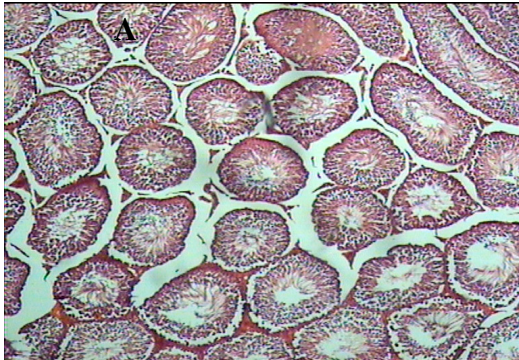
یافته‌ها

نتایج میزان سلول‌های آپوپتوتیک (Apoptotic) در سلول‌های لیدیک:

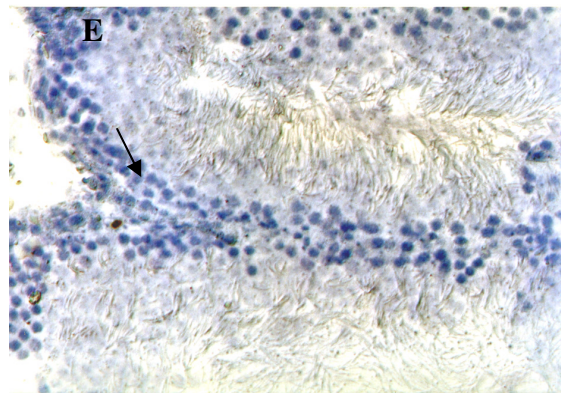
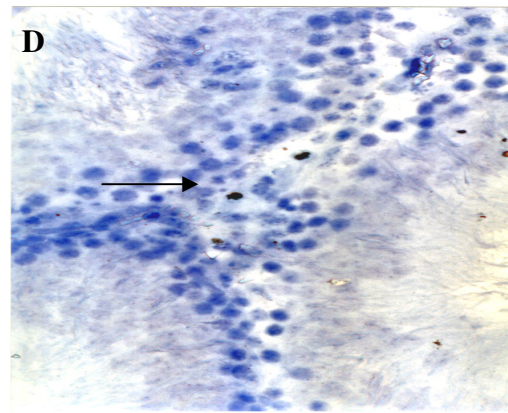
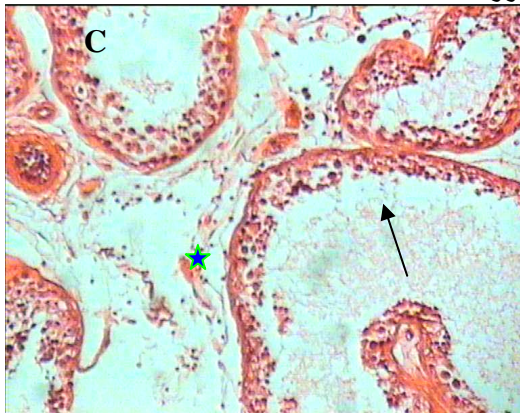
تعداد سلول‌های آپوپتوتیک که به رنگ قهوه‌ای درآمده بودند در گروه استرپتومایسین برابر با $(2/15 \pm 11/14)$ و در گروه افلوکساسین برابر با $(6/15 \pm 8/17)$ و در گروه کنترل برابر با $(1/01 \pm 0/41)$ بود که

استریتومایسین و کنترل افزایش یافته بود (فتومیکروگرافهای D,E).

گروه تحت مطالعه افلوکساسین به طور معنی‌داری ($p < 0.05$) نسبت به گروههای تحت مطالعه با



(A) فتومیکروگراف مربوط به توبولهای سیمی‌فر در گروه کنترل به منظم بودن و حضور انواع سلولهای ژرمینال توجه شود (فلش). رنگ‌آمیزی (H&E) ($\times 220$) ، روز ۱۴. (B) فتومیکروگراف مربوط به توبولهای سیمی‌فر در گروه دریافت‌کننده استریتومایسین به توسعه بافت همبندی در میان توبولهای سیمی‌فر (ستاره) و دژنره شدن بافت بیضه (فلش) توجه شود. رنگ‌آمیزی (H&E) ، روز ۱۴. ($\times 640$)



(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 سیمی‌فر و در نهایت آتروفی شدن توبولها توجه شود. رنگ‌آمیزی (H&E) ، ($\times 640$) ، روز ۱۴. (D) فتومیکروگراف مربوط به گروه دریافت‌کننده داروی افلوکساسین به دژنراسیون سلولهای لایدیگ (ستاره) که به رنگ قهوه‌ای در آمده‌اند توجه شود. روش (TUNEL) ، ($\times 640$) ، روز ۱۴.

(E) فتومیکروگراف مربوط به گروه دریافت‌کننده داروی استرپتومایسین به چسبندگی توپولهای سیمی فر و واکنش کم سلولهای لایدیک (ستاره) که به رنگ قهوه‌ای در آمده‌اند توجه شود. روش (TUNEL)، (X۴۴۰)، روز ۱۴.

بحث

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 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 (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 تحرک اسپرمها و کاهش میزان هورمون تستسترون شود (۷،۱۱،۱۵،۲۱). همچنین مصرف جنتامایسین با دز بالا، دارای اثرات سوئی بر روی سلولهای موجود در لوله‌های سیمی 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 رده اسپرماتوگونی و اسپرماتوئیستها کاهش می‌دهد. البته تحقیقات نشان داده است

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 خانواده آنتی‌بیوتیکها دارند (۷،۱۵،۱۶-۴). 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 خانواده آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین) و فلوروکینولونی (آفلوکساسین) 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: Amoxicillin Erythromycin, Co-trimoxazole همگی سبب کاهش درصد قابلیت زیست

نتایج در تایید مطالعات قبلی بوده است (۲۲-۱۹ و ۱۱). از آنجا که طبق مطالعات گذشته جنتامایسین و افلوکسازین سبب فعال کردن کاسپازها، که واسطه‌های اصلی مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوزیس) هستند، می‌گردند لذا سبب افزایش مرگ سلولهای ژرمینال جنسی بافت بیضه شده (۲۴، ۲۳ و ۹)، 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 لایدیك آپوپتوتیک شده در مابین توبولهای بافت بیضه به همراه کاهش میزان هورمون تستسترون در گروه دریافت‌کننده داروی افلوکسازین گردیده که خود تاییدی بر نقش این داروها در افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌باشند. از سوی دیگر حضور سلولهای آماسی در لابلا توبولهای سیمینفرخود 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 (۲۶، ۲۵). همچنین مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استرپتومایسین به صورت ترکیبی با سایر آنتی‌بیوتیکها، در محیط کشت سبب باز شدن کانالهای کلسیم شده و فعال شدن

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 اسپرمها به حالت نرمال بر می‌گردند (۸). مطالعات قبلی نشان داده است که آنتی‌بیوتیکهای استرپتومایسین و افلوکسازین 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 افلوکسازین بود که به میزان $(p < 0.05)$ معنی‌دار بوده است. همچنین بررسی نتایج مورفومتریك میانگین درصد سلولهای لیدیك، نشان داد که میانگین درصد تعداد سلولهای لیدیك در گروههای تحت مطالعه با استرپتومایسین و افلوکسازین نسبت به گروه کنترل کاهش نشان می‌داد که این کاهش در گروه تحت مطالعه با افلوکسازین به میزان $(p < 0.05)$ معنی‌دار بود. همچنین بررسی هورمون تستسترون در گروه تحت مطالعه با افلوکسازین نسبت به گروههای استرپتومایسین و کنترل کاهش یافته بود $(p < 0.05)$. مطالعات قبلی انجام گرفته در این زمینه نشان داد که آنتی‌بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی و فلوروکینولونی بر میزان اسپرماتوزنز از لحاظ: تعداد کل اسپرمها و میزان درصد قابلیت زیست اسپرمها در گروه تحت مطالعه با داروهای فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهشی داشته‌اند، که این

تغییرات دمایی و در معرض قرار گرفتن امواج الکترومغناطیس می‌توانند این روند را تسریع بخشند (۳۲-۳۴) 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 استرپتومایسین 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 ناحیه ادراری- تناسلی (۳) تجویز می‌گردند و گاهی جهت افزایش تأثیر درمانی توأمآ تجویز می‌گردند (۸) لذا ممکن است سبب بوجود آمدن 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

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 در گروه‌های تحت مطالعه با داروهای جنتامایسین و افلوکساسین کاهش معنی‌داری داشته‌اند (۹) و به نظر می‌رسد که دلیل کاهش وزن بیضه به 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 و آتروفیه شدن لوله‌های سیمینفر 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 (۲۸-۳۱) و آپوپتوزیس می‌تواند در پاسخ به قطع برخی هورمونها در بافتهایی مثل پروستات و یا در دوره جنینی در بدن جنین و یا در طول زندگی روزمره 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 ایجاد کند (۲۸). برخی مواد شیمیایی، داروها،

جهت تخصیص بودجه پژوهشی و مرکز بیولوژی و بیوتکنولوژی تولید مثل علوم پزشکی جهاد دانشگاهی ابن سینا
تهران وابسته به دانشگاه شهید بهشتی تهران به عنوان همکار طرح تحقیقاتی قدردانی بعمل می آید.

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.
9. خاکی آرش، غفاری نوین معرفت، حیدری مهناز، خاکی امیر افشین، شهرام قراچورلو. بررسی اثرات آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی (جنتامایسین و نئومایسین و استرپتومایسین) و فلوروکینولونی (أفلوکساسین) بر میزان اسپرماتوژنز در موش صحرائی. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*، ۱۳۸۵، شماره ۴، صفحه: ۴۹-۵۴.
10. خاکی آرش، بزی پرویز. اصول و فنون هیستوپاتولوژی و تکنیکهای اختصاصی رنگ آمیزی بافتها. *بوشهر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر*. چاپ اول، ۱۳۸۵، صفحات: ۴۳-۵۰.
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.
12. خاکی آرش، غفاری نوین معرفت، ابراهیم نژاد علی اکبر، خاکی امیر افشین. بررسی آپوپتوزیس القاء شده توسط سیپروفلوکساسین در بافت بیضه موش صحرائی 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, amoxicillin, 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، آذر می‌یدا. . . . بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی سیپروفلوکسازین بر بافت بیضه موش صحرائی از لحاظ میکروسکوپ الکترونی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار ۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره ۵۷، صفحات: ۶۰-۵۲.
۲۴. خاکی آرش، غفاری‌نوین معرفت، بزی پرویز. بررسی اثرات سیپروفلوکسازین بر سلولهای رده سرتولی در موش صحرائی. مجله پزشکی طب جنوب، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ۱۳۸۵، سال هشتم، شماره ۲، 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 system in 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، مجمل شجا محمدعلی، زرین تن سینا، تنومند اصغر. بررسی اثرات احتمالی میدانهای الکترومغناطیسی (EMF)، بر ناباروری مردان. مجله پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بهار ۱۳۸۵، دوره ۲۸، شماره ۱، 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 microscopie 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 بلاستوسیت موش. فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری، زمستان ۱۳۸۲، سال پنجم، شماره ۲، صفحات: ۶۲-۵۵.