مجله علمي دانشگاه علوم پزشكي كردستان/ دوره دوازدهم/ زمستان ۱۳۸۶/ ۳۱-۲۳

بررسي اثرات آنتي‌بيوتيك‌هاي استرپتومايسين و اُفلوكساسين بر آپوپتوزيس سلولهاي ليديك در موش صحرايي

دكتر آرش خاكي[۱]، احسان مكانيك صنعتي[۲]
۱-استاديار بخش پاتولوژي دانشكده دامپزشكي دانشگاه آزاد اسلامي واحد تبريز، (مؤلف مسؤول)
arashkhaki@canada.com
۲-دانش آموخته دكتراي دامپزشكي دانشگاه آزاد اسلامي واحد تبريز

چكيده

زمينه و هدف: داروهاي استرپتومايسين و افلوكساسين از دسته آنتي‌بيوتيكهاي خانواده آمينوگليكوزيدي و فلوروكينولوني مي‌باشند، كه بر روي بيماريهاي حاصل از باكتريهاي گرم منفي و بيماريهاي عفوني دستگاه تناسلي- ادراري اثر مي‌كنند و در حال حاضر در بسياري از كشورهاي دنيا كاربرد درماني دارند. اين مطالعه در ادامه تحقيقات گذشته و به منظور، پي‌بردن به اثرات اين داروها در ارتباط با مرگ برنامه‌ريزي شدة (Apoptosis) سلولهاي ليديك در بافت بيضه در طول دوره اسپرماتوژنز با روش Tunel در موش صحرايي انجام گرديد.

روش بررسي: در يك مطالعه تجربي، ۳۰ سر موش صحرايي نژاد ويستار، به سه گروه كنترل و تحت مطالعه تقسيم شدند. هر سه گروه تحت مطالعه (n=۲۰) و كنترل (n=۱۰) در شرايط يكسان از لحاظ مكان و محل زندگي و نوع ماده غذايي و آب آشاميدني نگهداري مي‌شدند و فقط گروههاي تحت مطالعه در مقايسه با گروه كنترل كه فقط از حلال دارو (سرم سالين نرمال) به صورت تزريقي استفاده كرده بودند، روزانه به مدت ۱۴ روز از داروهاي استرپتومايسين به ميزان ۴۰mg/kg (داخل صفاقي) و افلوكساسين به ميزان ۷۲mg/kg به صورت محلول در آب آشاميدني استفاده كردند. در روز چهاردهم به منظور مطالعات هيستوپاتولوژيكي، بافت بيضه پس از نمونه‌برداري و تثبيت در محلول فرمالين ۱۰% جهت بررسي مرگ برنامه‌ريزي شده (Apoptosis) با تكنيك Tunel به آزمايشگاه پاتولوژي ارجاع داده شد. آناليز آماري با استفاده از تست آماري ANOVA انجام شد.

يافته‌ها: تعداد سلولهاي ليديك آپوپتوتيك، كه به رنگ قهوه‌اي درآمده بودند در گروه استرپتومايسين برابر با (۱۱/۱۴± ۲/۱۵) و در گروه افلوكساسين برابر با (۸/۱۷±۶/۱۵) بود و در گروه كنترل برابر با (۰/۴۱±۱/۰۱) بود كه اين تغييرات به ميزان ($p<0/05$) معني‌دار بود.

نتيجه‌گيري: از آنجا كه، تعداد سلولهاي آپوپتوتيك مربوط به سلولهاي ليديك درگروه تحت درمان با استرپتومايسين در مقايسه با داروي افلوكساسين، كمتر مي‌باشد لذا احتمال مي‌رود كه اين دارو كمتر سبب ناباروري در موشهاي نر گردد.

كليد واژه‌ها: آپوپتوزيس، استرپتومايسين، افلوكساسين، سلولهاي ليديك، موش صحرايي
وصول مقاله: ۸۵/۱۱/۲۹ اصلاح نهايي: ۸۶/۸/۳ پذيرش مقاله: ۸۶/۹/۱

مقدمه

بيماريهاي عفوني، مخصوصاً بيماريهاي دستگاه ادراري يكي از مهمترين عوامل تهديدكننده زندگي افراد بالغ به شمار مي‌رود، در حدود ۲۰% از افراد مؤنث و ۱% از افراد مذكر جامعه در طول زندگي خود به يكي از بيماريهاي عفوني دستگاه تناسلي- ادراري مبتلا

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

مي‌شوند (۱,۲). مهمترين عوامل پاتوژن در اين دستگاه اشرشياكولاي، به ميزان ۹۵-۷۰% و استافيلوكوكوس ساپروفيتوكوس به ميزان ۵%، و همچنين كلاميدياها و نايسرياها از عوامل اصلي ايجادكننده التهاب بافت اپيديديم بشمار مي‌آيند (۱). از بيماريهايي كه سبب ايجاد نارسايي در دستگاه اداري مي‌شوند مي‌توان به پيلونفريت، لپتوزپيروزيس، سيستيت، سوزاك، بيماري سيفليس، لنفوگرانولما و عفونتهاي ناحية واژن با منشأ باكتريايي اشاره كرد (۳). جهت درمان اين بيماريها و عفونتهاي ناشي از باكتريهاي گرم منفي از آنتي‌بيوتيكهاي موجود در خانواده‌هاي آمينوگليكوزيدي و فلوروكينولوني استفاده مي‌شود. مصرف آمينوگليكوزيدها به همراه ساير آنتي‌بيوتيكها مخصوصاً آنتي‌بيوتيكهاي فلوروكينولوني مي‌توانند در درمان اين عفونتها مؤثر واقع شود (۱). تحقيقات نشان داده است كه جنتامايسين و استرپتومايسين مي‌توانند در درمان بروسلوز انساني مؤثر واقع شوند (۴). همچنين جنتامايسين در درمان عفونتهاي ناشي از استافيلوكوكوس اپيدرميس و استافيلوكوكوس آرئوس، انتروكوكوس فايسواليس مؤثر واقع شده است (۵) و به همراه آنتي‌بيوتيكهاي خانواده فلوركنيولون جهت درمان بسياري از عوامل پاتوژن وگاهي پس از جراحي‌ها به صورت توام مصرف مي‌گردند (۶,۷). با توجه به اين مسئله كه آمينوگليكوزيدها و فلوركينولونها در پيشگيري و درمان بسياري از عفونتها به صورت انفرادي يا توأم مورد مصرف واقع مي‌شوند و مصرف برخي از اين آنتي‌بيوتيكها مثل جنتامايسين، استرپتومايسين و داكسي سايكلين و اُفلوكساسين بر روي بعضي از پارامترهاي سيمن مانند تحرك اسپرم و ميزان هورمون تستسترون تأثيرگذار بوده است (۹-۷) بنابراين تحقيق حاضر جهت بررسي اثرات احتمالي اين داروها (استرپتومايسين و اُفلوكساسين) به صورت جداگانه درگروههاي تحت مطالعه و كنترل و در مقايسه با همديگر بر مرگ برنامه‌ريزي شدة (Apoptosis) سلولهاي ليديك در بافت بيضه در موش صحرايي، طراحي گرديد.

روش بررسي

حيوانات:

جهت اين تحقيق تجربي از ۳۰ سر موش صحرايي نژاد ويستار كه از مركز انيستيتو پاستور ايران خريداري شده بود، استفاده گرديد. موشهاي صحرايي در حدود ۸ هفته سن داشتند و وزنشان در حدود ۱۰±۲۵۰g بود. در طول زمان تحقيق (۲هفته)، اين حيوانات به مدت ۱۲ ساعت در روشنايي و ۱۲ ساعت در تاريكي قرار گرفتند. (۹ صبح تا ۹ شب)، دماي اطاق نگهداري (۲۵/۳-۲۳/۹) درجه سانتي‌گراد بود و درصد رطوبت اطاق ۶۰ـ ۵۵% اندازه‌گيري شده بود. تمامي حيوانات حاضر در تحقيق فوق بر طبق قانون حمايت از حيوانات (۹) كشته شدند. ۳۰ عدد از موشهاي صحرايي به دو گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

(n=۲۰) تحت مطالعه و یک گروه کنترل (n=۱۰) تقسیم شدند. گروههاي تحت مطالعه در مقایسه با گروه کنترل (n=۱۰)، روزانه به مدت ۱۴ روز پي‌درپي از داروي استرپتومایسین به میزان ۴۰mg/kg تزریقي (داخل صفاقي) و افلوکساسین به میزان ۷۲mg/kg به صورت محلول در آب آشامیدني استفاده کردند، شایان ذکر است که حلال داروهاي تزریقي سرم سالین نرمال بود. جهت اطمینان از مصرف داروهاي محلول در آب هر روز آب آشامیدني آبخوري‌هاي موشهاي صحرایي در گروههاي تحت مطالعه تعویض مي‌شد.

مواد:

پودر خالص این آنتي‌بیوتیکها از شرکت سیگما (Sigma) کشور آمریکا خریداري شده بودند.

جراحي:

در روز چهاردهم، خونگیري از ناحیه چشم جهت اندازه‌گیري میزان هورمون تستسترون در سرم حیوانات انجام گرفت سپس حیوانات با استفاده از پنتوباربیتورال (۴۰ mg/kg) از طریق تزریق داخل صفاقي بیهوش شدند و سپس ناحیه صفاقي با شکاف عرضي شکمي باز شد. سپس بیضه‌ها در گروههاي تحت مطالعه و کنترل از بدن خارج شدند. در انتهاي این تحقیق حیوانات و در طول مدت ۲ ساعت (۱۱ـ۹ صبح) توسط گاز CO2 کشته شدند.

مراحل آماده سازي بافت جهت مطالعه با میکروسکوپهاي نوري:

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

بررسي آپوپتوزیس ایجاد شده در سلولهاي لیدیك به روش Tunel:

پس از تهیه بلوك پارافینه از بافت بیضة موشهاي صحرایي موجود در گروه‌هاي تحت مطالعه (Experimentals) و گروه کنترل (Control)، برشهایي به ضخامت ۵ میکرون تهیه شد. سپس این برشها بر روي لام قرار داده شدند. برشهایي مربوط به گروههاي تحت مطالعه و کنترل جهت بررسي مرگ برنامه‌ریزي شدة سلول با کیت آپوپتوزیس ساخت شرکت روشه (Rosche) کشور آلمان و با روش Tunel مورد آزمایش قرار گرفتند. الف ـ برشهاي بافتي توسط گزیلل پارافین‌گیري شدند. ب ـ قراردادن برشهاي بافتي پارافین‌گیري شده در دستگاه میکروویو 700W به مدت ۱۰ دقیقه پ ـ انکوبه‌کردن برشهاي بافتي در مادة بافر فسفات (PBS)، حاوي H_2O_2 ۳% براي مدت۱۰ دقیقه. ج ـ انکوبه‌کردن برشهاي بافتي در ماده TUNEL reaction mixture, fluorescein-dUTP در، دستگاه انکوباسیون به مدت ۶۰ دقیقه در دماي ۳۷ درجه سانتي‌گراد چ ـ شستشوي برشهاي بافتي، سه بار در مادة بافر فسفات (PBS). ح ـ انکوبه‌کردن برشهاي بافتي در مادة antifluorescein-pod به مدت ۳۰ دقیقه. د ـ شسته‌شدن برشهاي بافتي در مادة PBS به میزان سه بار. ذ-آغشته‌سازي برشهاي بافتي با مادة H_2O_2-Diaminobenzidine

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

(DAB-Rosche -Germany) ر ـ رنگ‌آميزي افتراقي، برش‌هاي بافتي با رنگ هماتوكسيلن (۱۳-۱۱).

روش اندازه‌گيري ميزان هورمون تستسترون:

مقدار توتال هورمون تستسترون در گروههاي تحت مطالعه وكنترل، توسط روش راديو ايمنواساي برحسب واحد نانوگرم بر ميلي‌ليتر، (ng/ml) سنجش شد (۱۴).

بررسي سلولهاي ليديك آپوپتوتيك شده:

همچنين درصد ميانگين تعداد سلولهاي ليديك آپوپتوتيك شده كه به رنگ قهوه‌اي درآمده بودند در فضاي بينابيني ۱۰۰ عدد لوله سيميني فر (به ازاي هر سر موش صحرايي ۴ عدد مقطع ميكروسكوپي و در هر مقطع ميكروسكوپي ۲۵ فضاي بينابيني) در هر گروه محاسبه گرديد. در اين مطالعه از ميكروسكوپ نوري مدل (Olympus/ 3H - Z) ساخت كشور ژاپن و عدسي چشمي ۴۰، استفاده شد.

آناليز آماري:

جهت بررسي و مقايسه نتايج حاصله از بررسي توبولهاي بيضه و سلولهاي آپوپتوتيك (Apoptotic) در گروه كنترل و مداخله از روش ANOVA، استفاده گرديد.

يافته‌ها

نتايج ميزان سلولهاي آپوپتوتيك (Apoptotic) در سلولهاي ليديك:

تعداد سلولهاي آپوپتوتيك كه به رنگ قهوه‌اي درآمده بودند در گروه استرپتومايسين برابر با (۱۱/۱۴±۲/۱۵) و در گروه افلوكساسين برابر با (۸/۱۷ ±۶/۱۵) و در گروه كنترل برابر با (۰/۴۱±۱/۰۱) بود كه اين تغييرات به ميزان (۰/۰۵ >p)معني‌دار بود.

نتايج هورمون تستسترون درگروههاي تحت مطالعه و كنترل:

ميانگين هورمون تستسترون در گروه كنترل برابر (ngr/ml)۰/۱۵±۳/۷۵، در گروه دريافت‌كننده استرپتومايسين برابر (ngr/ml)۰/۲۶ ±۳/۲۶، در گروه افلوكساسين (ngr/ml)۰/۲۱ ±۲/۸ بوده است. متوسط هورمون تستسترون در گروه دريافت‌كننده افلوكساسين با گروه كنترل تفاوت معني‌داري داشت (۰/۰۵ >p).

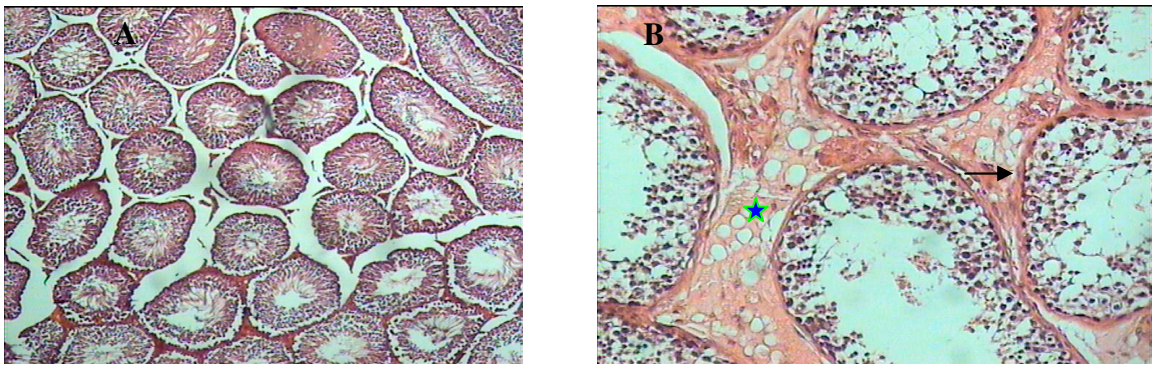
نتايج مطالعه با ميكروسكوپ‌هاي نوري :

فتوميكروگرافهاي نوري حاصل از مقطع عرضي از توبولهاي بيضوي حكايت از سالم بودن توبولهاي بيضوي و بافت بينابيني در گروه كنترل داشتند (فتوميكروگراف A).

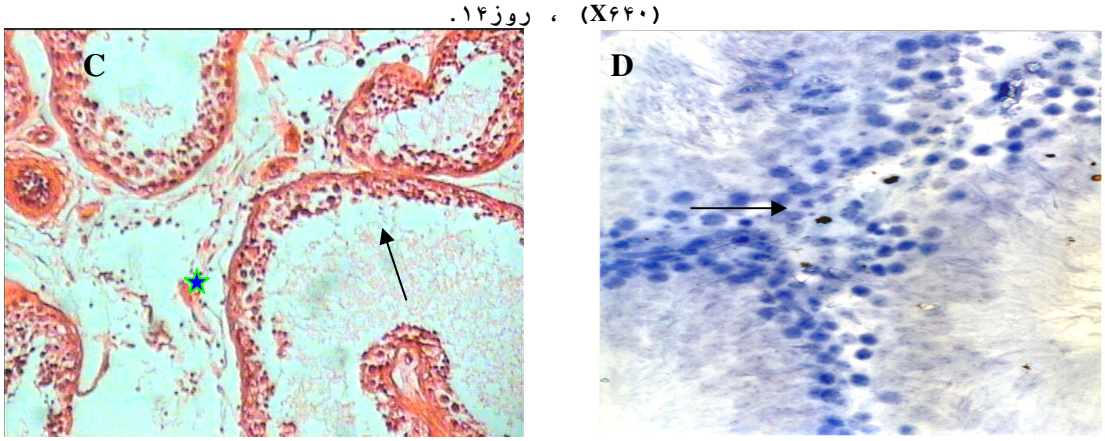
فتوميكروگرافهاي نوري حاصل از مقطع عرضي و طولي از توبولهاي بيضوي در گروههاي تحت مطالعه نشان دادند كه فضاها و اتساعات غير عادي و حضور سلولهاي لنفوسيت و پلاسماسل كه نشان دهنده التهاب در بافت بينابيني به همراه وجود واكوئل‌هاي فراوان در بافت بينابيني بيضه مي‌باشد، مشاهده مي‌شدند. همچنين سلولهاي اسپرماتوگوني و اسپرماتوسيت اوليه دچار مرگ سلولي (نكروز) شده بودند. اكثر توبولهاي سيمينيفر در گروه تحت مطالعه افلوكساسين دچار دژنراسيون شده بودند (فتوميكروگرافهاي B,C). همچنين نسبت تعداد سلولهاي ليديك آپوپتوتيك شده كه به رنگ قهوه‌اي درآمده بودند در

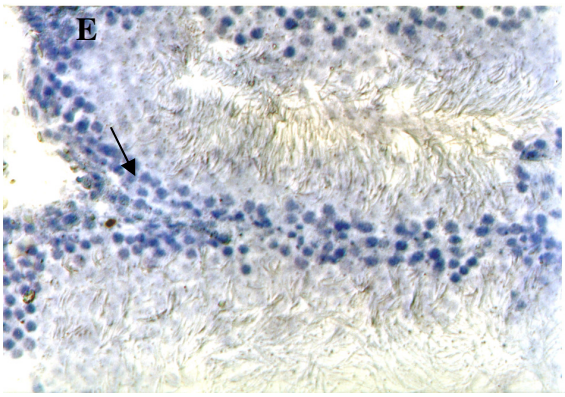
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

گروه تحت مطالعه افلوکساسین به طور معنيداري (p<۰/۰۵) نسبت به گروههاي تحت مطالعه با استرپتومايسين وکنترل افزايش يافته بود (فتوميکروگرافهاي D,E).



A) فتوميکروگراف مربوط به توبولهاي سيميني فر در گروه کنترل به منظم بودن و حضور انواع سلولهاي ژرمينال توجه شود (فلش). رنگآميزي (H&E) (X۳۲۰) ، روز۱۴. B) فتومکيروگراف مربوط به توبولهاي سيميني فر در گروه دريافتکننده استرپتومايسين به توسعه بافت همبندي در ميان توبولهاي سيميني فر (ستاره) و دژنره شدن بافت بيضه (فلش) توجه شود. رنگآميزي (H&E)، (X۶۴۰) ، روز۱۴.





C) فتوميکروگراف مربوط به گروه دريافتکننده داروي افلوکساسين از بين رفتن انواع سلولهاي جنسي (فلش) و جايگزين شدن بافت همبند به جاي سلولهاي لايديگ (ستاره) در مابين توبولهاي سميني فر و در نهايت آتروفي شدن توبولها توجه شود. رنگآميزي (H&E)، (X۶۴۰) ، روز۱۴. D) فتوميکروگراف مربوط به گروه دريافتکننده داروي افلوکساسين به دژنراسيون سلولهاي لايديک (ستاره) که به رنگ قهوهاي در آمدهاند توجه شود. روش (TUNEL)، (X۶۴۰)، روز۱۴.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

E) فتوميكروگراف مربوط به گروه دريافت‌كننده داروي استرپتومايسين به چسپندگي توبولهاي سيميني فر و واكنش كم سلولهاي لايديك (ستاره) كه به رنگ قهوه‌اي در آمده‌اند توجه شود. روش (TUNEL))، (X۶۴۰)، روز۱۴.

بحث

آنتي‌بيوتيك‌ها به خاطر نقش مهمي كه در درمان بيماريهاي عفوني از خود به جاي مي‌گذارند كمك ارزنده‌اي را به زندگي بشري نموده‌اند. با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهاني (WHO)، حدود يك سوم از مردم كره زمين از بيماريهاي عفوني رنج مي‌برند و قسمتي از اين گروه، شامل مبتلايان به بيماريهاي مقاربتي و عفوني ناحيه دستگاه اداري -تناسلي، سل و بروسلوز مي‌باشند و جهت درمان، نياز به مصرف دراز مدت خانوادة آنتي‌بيوتيكها دارند (۷,۱۵,۱۶-۴). مصرف اين داروها اثرات مطلوبي را در درمان بيماريهاي مختلف از خود به جاي مي‌گذارند ولي احتمالاً اثرات جانبي ديگري را بر روي ساير ارگانها و بافتهاي بدن خواهند داشت كه در تحقيق حاضر ما به اثرات آنتي‌بيوتيكهاي خانوادة آمينوگليكوزيدي (جنتامايسين و نئومايسين و استرپتومايسين) و فلوروكينولوني (اُفلوكساسين) بر روي ميزان آپوپتوزيس در بافت بيضه اشاره مي‌كنيم. در مطالعات انجام شده در مورد اثرات آنتي‌بيوتيكهاي Oxytetracycline, Timicosin, Streptomycin, Isoniazid مشخص شده بود كه اين داروها اثري بر روي تحرك اسپرم ندارند (۱۷) ولي آنتي‌بيوتيكهاي: Co-trimoxazole, Amoxycillin Erythromycin, همگي سبب كاهش درصد قابليت زيست اسپرم‌ها مي‌شوند (۱۸). در برخي از تحقيقات كه در مورد درمان التهاب اپيديديم با آنتي‌بيوتيك گروه Doxycycline انجام شده بود، وقوع حالت اوليگواسپرميا (Oligoasthenospermia) پس از تجويز ۸ روزه در ۷۵% بيماران رخ داده بود (۸). همچنين تجويز۱۵ روزة داروهاي Pefloxacin و Ofloxacin در موشهاي صحرايي كه به مدت متوالي از دزهاي درماني استفاده كرده بودند نشان دهنده كاهش ميزان لاكتات دهيدروژناز (LDH-X)، بيضه و كاهش اسيد فسفاتاز و كاهش تعداد و تحرك اسپرمها بوده است (۱۹). استفاده از داروي آدريامايسين سبب ايجاد سميت در بافت بيضه شده و در نهايت سبب كاهش تحرك اسپرمها مي‌گردد (۲۰). از سوي ديگر داروي جنتامايسين مي‌تواند با فعال كردن فسفاتازها، سبب كاهش تعداد اسپرم‌ها و كاهش درصد قابليت زيست و كاهش درصد تحرك اسپرم‌ها و كاهش ميزان هورمون تستسترون شود (۷,۱۱,۱۵,۲۱). همچنين مصرف جنتامايسين با دز بالا، داراي اثرات سوئي بر روي سلولهاي موجود در لوله‌هاي سيميني فر، مي‌باشد بطوري كه پس از گذشت ۱۵ روز از درمان اوليه توقف تقسيم ميتوز و ميوز رخ مي‌دهد و سلولهاي ژرمينال جنسي دچار پيكنوز و كاريوليز مي‌گردند. همچنين اين دارو ميزان ساخت پروتئين و گلوكز را در سلولهاي ردة اسپرماتوگوني و اسپرماتويستها كاهش مي‌دهد. البته تحقيقات نشان داده است

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

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 قبلي نشان داده است که آنتيبيوتيکهاي استرپتومايسين و افلوکساسين بر ميزان آپوپتوزيس سلولهاي ژرمينال جنسي واقع در بافت بيضه در گروههاي تحت مطالعه با داروهاي فوق نسبت به گروه کنترل اثرات افزايشي داشتهاند و بيشترين اين تغييرات مربوط به داروهاي افلوکساسين بود که به ميزان (p<۰/۰۵) معنيدار بوده است. همچنين بررسي نتايج مورفومتريک ميانگين درصد سلولهاي ليديک، نشان داد که ميانگين درصد تعداد سلولهاي ليديک در گروههاي تحت مطالعه با استرپتومايسين و افلوکساسين نسبت به گروه کنترل کاهش نشان ميدادکه اين کاهش در گروه تحت مطالعه با افلوکساسين به ميزان (p<۰/۰۵) معنيدار بود. همچنين بررسي هورمون تستسترون درگروه تحت مطالعه با افلوکساسين نسبت به گروههاي استرپتومايسين و کنترل کاهش يافته بود (p<۰/۰۵). مطالعات قبلي انجام گرفته در اين زمينه نشان داد که آنتيبيوتيکهاي خانوادة آمينوگليکوزيدي و فلوروکينولوني برميزان اسپرماتوژنز از لحاظ: تعداد کل اسپرمها و ميزان درصد قابليت زيست اسپرمها در گروه تحت مطالعه با داروهاي فوق نسبت به گروه کنترل اثرات کاهشي داشته اند،که اين نتايج در تاييد مطالعات قبلي بوده است (۲۲-۱۹ و۱۱). از آنجا که طبق مطالعات گذشته جنتامايسين و افلوکساسين سبب فعال کردن کاسپازها، که واسطه هاي اصلي مرگ برنامه ريزي شده سلول (آپوپتوزيس) هستند، ميگردند لذا سبب افزايش مرگ سلولهاي ژرمينال جنسي بافت بيضه شده (۲۳,۲۴ و۹)، و در نتيجه سبب اثر کاهشي بر روي وزن بافت بيضه، کاهش ضخامت اپيتليوم ژرمينال جنسي و آتروفي بافت بيضه ميگردند و در نتيجه سبب کاهش تعداد و قدرت تحرک اسپرمها ميگردند، که افزايش توسعه بافت همبندي در بين توبولهاي بافت بيضه و حضور سلولهاي لايديک آپوپتوتيک شده در مابين توبولهاي بافت بيضه به همراه کاهش ميزان هورمون تستسترون در گروه دريافتکننده داروي افلوکساسين گرديده که خود تاييدي بر نقش اين داروها در افزايش مرگ برنامه ريزي شده سلول ميباشند. از سوي ديگر حضور سلولهاي آماسي در لابلاي توبولهاي سيمينيفرخود نشان دهنده دژنره شدن اين توبولها ميباشد. بر طبق تحقيقات گذشته مصرف استرپتومايسين در دزهاي پايين و درماني در مقايسه با دزهاي بالا و مزمن که جهت درمان عفونت گوش داخلي (اوتيت) استفاده شده بود نميتواند سبب آپوپتوزيس شود (۲۵,۲۶). همچنين مطالعات گذشته نشان داده است که مصرف استرپتومايسين به صورت ترکيبي با ساير آنتيبيوتيکها، در محيط کشت سبب بازشدن کانالهاي کلسيم شده و فعال شدن

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

كاسپازها را سبب مي‌گردد و اين امر سبب افزايش ميزان آپوپتوزيس در ماكروفاژهاي حاوي مايكوباكتريوم توبركلوزيس مي‌گردد (۲۵). لذا با توجه به نتايج حاصله كه در آن وزن بافت بيضه درگروههاي تحت مطالعه با داروهاي جنتامايسين و افلوكساسين كاهش معني‌داري داشته‌اند (۹) و به نظر مي‌رسد كه دليل كاهش وزن بيضه به دليل مكانيسم آمينوگليكوزيدها و فلوروكينولونها خصوصاً داروهاي جنتامايسين و افلوكساسين در فعال كردن كاسپازها (كاسپاز ۳) باشد (۲۲,۲۶,۲۷) كه سبب افزايش مرگ برنامه‌ريزي شده سلول وآتروفيه شدن لوله‌هاي سيمينيفر مي‌شود. از آنجا كه پديده آپوپتوزيس در تمام سلولهاي سالم بدن پستانداران از جمله بافت بيضه به طور طبيعي رخ مي‌دهد و آنرا، بعنوان يكي از دلايل اصلي دژنره شدن سلولهاي اسپرماتوگوني در طي سيكل اسپرماتوژنز در شرايط طبيعي معرفي مي‌كنند (۳۱-۲۸) و آپوپتوزيس مي‌تواند در پاسخ به قطع برخي هورمونها در بافتهايي مثل پروستات و يا در دورة جنيني در بدن جنين و يا در طول زندگي روزمرة پستانداران در بافتهايي مثل روده و پوست رخ دهد، همچنين در طي فرآيند اسپرماتوژنز در پاسخ به عوامل سيتوتوكسيك در بافت بيضه رخ مي‌دهد و از اين راه تعادل را مابين تعداد سلولهاي زنده سالم جنسي و سلولهاي مرده ايجادكنند (۲۸). برخي مواد شيميايي، داروها، تغييرات دمايي و در معرض قرار گرفتن امواج الكترومغناطيس مي‌توانند اين روند را تسريع بخشند (۳۴-۳۲) و از آنجا كه در اين تحقيق داروي استرپتومايسين نسبت به ساير آنتي‌بيوتيكهاي مصرف شده كمتر سبب مرگ برنامه‌ريزي شده سلولها مي‌شود و داراي اثرات مخرب كمتري بر بافت بيضه مي‌باشد، به نظر مي‌رسد كه مكانيسم آن به دليل مصرف تنهايي و با دز درماني در مدت كوتاه باشد، چون در اين حالت داروي استر پتومايسين نمي‌تواند سبب افزايش مرگ برنامه‌ريزي شده سلولها گردد (۲۵). از آنجا كه اين داروها به طور معمول در كلينيكها جهت درمان برخي بيماريهاي عفوني (۱,۸) خصوصاً عفونتهاي ناحية ادراري- تناسلي (۳) تجويز مي‌گردند وگاهي جهت افزايش تأثير درماني تواماً تجويز مي‌گردند (۸) لذا ممكن است سبب بوجودآمدن تغييرات هيستوپاتولوژيك در بافت بيضه و اثرات نامطلوب در كيفيت اسپرم گردند.

نتيجه‌گيري

مي‌توان اينگونه استنباط نمود كه تجويز داروي استرپتومايسين در صورت مصرف جداگانه داراي عوارض جانبي كمتري بر روي پارامترهاي سلامتي اسپرم بوده و تجويز آن، مناسبتر مي‌باشد ولي بايد احتياط لازم را نمود، چون ممكن است سبب افزايش درصد ناباروري به صورت مقطعي در مردها گردد.

تشكر و قدرداني

از معاونت محترم پژوهشي دانشگاه آزاد اسلامي واحد تبريز

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

جهت تخصيص بودجة پژوهشي و مركز بيولوژي و بيوتكنولوژي توليد مثل علوم پزشكي جهاد دانشگاهي ابن‌سينا تهران وابسته به دانشگاه شهيد بهشتي تهران به عنوان همكار طرح تحقيقاتي قدرداني بعمل مي‌آيد.

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. خاكي آرش، غفاري نوين معرفت، حيدري مهناز، خاكي امير افشين، شهرام قراچورلو. بررسي اثرات آنتي‌بيوتيك‌هاي آمينوگليكوزيدي (جنتامايسين و نئومايسين و استرپتومايسين) و فلوروكينولوني (اُفلوكساسين) بر ميزان اسپرماتوژنز در موش صحرايي. مجله پزشكي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، ۱۳۸۵، شماره ۴، صفحه: ۴۹-۵۴.
۱۰. خاكي آرش، بزي پرويز. اصول و فنون هيستوپاتولوژي و تكنيكهاي اختصاصي رنگ‌آميزي بافتها. بوشهر: انتشارات دانشگاه علوم پزشكي 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. خاكي آرش، غفاري نوين معرفت، ابراهيم‌نژاد علي‌اكبر، خاكي اميرافشين. بررسي آپوپتوزيس القاءشده توسط سيپروفلوكساسين در بافت بيضة موش صحرايي با روش TUNEL. مجله دانشكده پزشكي دانشگاه علوم پزشكي گيلان، 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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]

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. خاكي آرش، سهرابي‌حقدوست ايرج، غفاري‌نوين معرفت، بزي پرويز، زاهدي افشين، آذرمي يدا... . بررسي اثرات هيستوپاتولوژيكي سيپروفلوكساسين بر بافت بيضة موش صحرايي از لحاظ ميكروسكوپ الكتروني. مجله دانشكده پزشكي دانشگاه علوم پزشكي گيلان، بهار ۱۳۸۵، سال چهاردهم، شماره۵۷. صفحات: ۶۰-۵۲.
۲٤. خاكي آرش، غفاري نوين معرفت، بزي پرويز. بررسي اثرات سيپروفلوكساسين بر سلولهاي رده سرتولي در موش صحرايي. مجله پزشكي طب جنوب، دانشگاه علوم پزشكي 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. خاكي اميرافشين، سليماني راد جعفر، اركاني حسن، خاكي آرش، محجل شجا محمدعلي، زرين تن سينا،تنومند اصغر. بررسي اثرات احتمالي ميدانهاي الكترومغناطيسي (EMF)، برنابارووري مردان. مجله پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، بهار ۱۳۸۵، دورة 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. رجايي فرزاد، سليماني راد جعفر، نيك نفس بهروز، غفاري معرفت. اثرات انجماد شيشه‌اي بر ميزان آپوپتوز در بلاستوسيست موش. فصلنامه پزشكي باروري و ناباروري، زمستان ۱۳۸۲، سال پنجم، شماره۲، صفحات: ۶۲-۵۵ .

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-28]