دوفصلنامه طب جنوب
مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکي و خدمات بهداشتي درماني بوشهر
سال هشتم، شماره ۲، صفحه ۱۱۸ – ۱۱۰ (اسفند ۱۳۸۴)

اثـرات سيپروفلوكساسين بر سلول‌هاي ردة سـرتولي در موش صحـرايي

دكتر آرش خاكي*[۱]، دكتر پرويز بزي[۲]، دكتر معرفت غفاري نوين[۳]

[۱] استاديار پاتولوژي، دانشكده دامپزشكي، دانشگاه آزاد اسلامي واحد تبريز
[۲] استاديار آناتومي, دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي بوشهر
[۳] استاديار اندوكرينولوژي باروري, پژوهشكده ابن‌سينا، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي تهران

چكيده

زمينه: داروي سيپروفلوكساسين (Ciprofloxacin) يكي از آنتي بيوتيك‌هاي خانواده فلوركينولون مي‌باشد كه طيف اثر وسيعي بر روي عفونت‌هاي ناشي از ميكروب‌هاي گرم منفي دارد و در بيش از ۱۰۰ كشور دنيا كاربرد درماني دارد. هدف از تحقيق فوق، مطالعة اثرات هيستوپاتولوژيک داروي سيپروفلوكساسين بـر روي سلول‌هاي رده سرتولي در موش صحرائي بوده است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۲۰ سر موش صحرايي نر نژاد ويستار جهت مدل آزمايشگاهي به دو گروه كنترل (n=۱۰) و تـحت مطالعه (n=۱۰) تقسيم شدند. در گروه كنترل موش‌ها به مدت ۶۰ روز از غذا و آب در شرايط استاندارد استفاده كردند و در گروه آزمايش موش‌ها دوز درماني داروي سيپروفلوكساسين را به ميزان ۱۲/۵ ميلي‌گرم بر كيلوگرم به مدت ۶۰ روز از طريق محلول در آب آشاميدني دريافت كردند. در روز شصت‌ام، بافت بيضه پس از جداسازي از بدن توزين و جهت مطالعات هيستوپاتولوژيكي توسط ميكروسكوپ نوري و الكتروني به آزمايشگاه پاتولوژي ارجاع داده شد.

يافته‌ها: وزن بيضه‌ها در گروه تحت مطالعه نسبت به گروه كنترل كاهش يافت (P<۰/۰۵). بيشتر لوله‌های سيمني‌فر در گروه آزمايش دچار آتروفي و تجمع سلول‌های رده سرتولی شدند (P<۰/۰۵).

نتيجه‌گيري: سيپروفلوكساسين مي‌تواند در موش‌هاي نر ايجاد هيپواسپرماتوژنزيس كند، از اين رو امكان تغييرات هيستوپاتولوژيک در بافت بيضه و ايجاد ناباروري در انسان نيز مي‌بايست مورد نظر قرار گيرد.

واژگان كليدي: سيپروفلوكساسين، سلول‌هاي رده سرتولي، بيضه، موش صحـرايي
دريافت مقاله: ۸۴/۸/۲۰ - پذيرش مقاله: ۸۴/۱۲/۱

* تبريز، خيابان شريعتي جنوبي، كوچه انكالي، پلاک ۱
Email: dr.khaki@iaut.ac.ir

مقدمه

بيماري‌هاي عفـوني دسـتگاه ادراري يکـي از مهـم‌تـرين عوامل تهديد کنندة زندگي افراد بالغ به شـمار مـي‌رود، در حدود بيست درصد از افراد مؤنث و يک درصد از مـردان در طول زندگي خـود بـه يکـي از بيمـاري‌هـاي دسـتگاه تناسلي- ادراري مبتلا مي‌شـوند (۴-۱). مهمتـرين عوامـل پاتوژن در اين دستگاه اشرشـياکلي (Escherichia coli)، به ميزان ۹۵-۷۰ درصد و استافيلوکوکوس ساپروفيتيکوس (staphylococcus saprophyiticus)به ميزان ۵ درصـد مي‌باشند (۵). از بيماري‌هاي که سبب ايجـاد نارسـايي در دسـتگاه ادراري مـي‌شـوند مـي‌تـوان بـه پيلونفريـت، ليتواسپيروز، عفونـت مثانـه cystitis، گونـوره و (NGU) Nongonococcal urethritis، بيمـــاري ســـفليس، Lymphogramuloma venereum، Chancriod (soft chancre) و بيماري واژنوز باکتريال اشاره کـرد (۵ و ۶). جهت درمان اين بيماري‌هـا از آنتـي بيوتيـک‌هـا، از جمله آنتي بيوتيک‌هاي موجود در خانواده فلوروکينولون‌ها مثل سيپروفلوکساسين (Ciprofloxacin) استفاده مي‌شود. اين دارو با مکانيسم جلوگيري از عملکرد DNA-gyrase (توپوايزومراز) و با ممانعت از باز شدن رشته‌هـاي DNA از تکثير باکتري جلوگيري مي‌کند. همچنـين ايـن دارو در درمان عفونت‌هاي داخـل سـلولي مثـل: اسـتافيلوکوکوس ارئوس (Staphylococcus aureus)، ليستريا مونوسـيتوژنز (Listeria monocytogenes) و ميکوباکتريوم توبرکلوزيس (Mycobactrium Tuberculosis)(۱۱-۷) و عفونت‌هاي حاصله از باکتري‌هاي گرم منفـي در دسـتگاه ادراري تناسلي، عفونت‌هاي حاصله توسط مايکوپلاسماها، کلاميديا‌ها، استرپتوکوک‌ها (۴ و ۱۶-۱۲) بسيار مؤثر است. اين دارو ناهنجاري‌هايي در سيستم عضلاني- حرکتـي در افراد نابالغ (کودکـان)، تـورم مفـصل، و ناهنجـاري در راه رفتن را سـبب مـي‌شـود. همچنـين اثـرات روي دسـتگاه اعصاب مرکزي، که در ۹-۱ درصد بيماران گـزارش شـده است را باعث مي‌شـود (۱۷ و ۱۸).بـا توجـه بـه گـزارش سازمان بهداشت جهاني (WHO)، حـدود يـك سـوم از مردم کرة زمين دچار بيماري‌هاي عفوني هستند و ايـن مبتلايان از بيماري‌هاي مقاربتي و بيماري‌هـاي عفـوني ناحيه ادراري تناسلي و بيماري‌هـاي سـل و بروسـلوز رنج مي‌برند که جهـت درمـان، نيـاز بـه مـصرف دراز مدت آنتي‌بيوتيك دارند که گـاهي تـا حـدود ۴۰-۶۰ روز اين تجويز دارو ادامه دارد (۴ و ۱۷). از آنجـا کـه مدت زمان تجويز اين دارو در بيماري‌هـاي مـزمن در حدود ۶۰ روز است و اين دوره درماني با طـول دوره اسپرماتوژنز در انسان که در حـدود ۸±۶۴ روز (۱۸ و ۱۹) و در مـوش صحـــرايي در حـــدود ۵±۴۸ روز مي‌باشد (۲۰ و ۲۱) مطابقت مي‌کند و با توجه به ايـن مسئله که سلول‌هاي سرتولي اعمال مختلفي در زمينـة تحريک و ترشح برخي هورمون‌ها و تکامل سلول‌هاي جنـسي ايفـا مـي‌کننـد و نقـش بـسزائي در حفاظـت لوله‌هاي سيمني‌فر در مقابل عوامل توکـسيک محيطـي به عنوان سد خوني- بيضه‌اي دارند (۲۶-۲۲)، لـذا در ادامه تحقيقات قبلي که نقش اين دارو را بر اثرگـذاري بر پارامترهاي اسپرم به اثبات رسانده بود و ازآنجا کـه تعداد سلول‌هاي سرتولي با شروع فرآيند اسـپرماتوژنز به دليل توقف اين سلولها ثابت مـي‌مانـد (۲۷) و ايـن تفاوت عمده‌اي را ما بين سلول‌هاي سـرتولي و سـاير سلول‌هاي موجود در لوله‌هاي سيمني‌فر نشان مي‌دهد، دراين تحقيق مي‌خواهيم به بررسي سلول‌هاي سرتولي در سطوح ميکروسـکوپ نـوري و الکترونـي پـس از استفاده از يک ماده با ترکيـب شـيميايي يعنـي داروي سيپروفلوکساسين بپردازيم.

مواد و روش کار

برای انجام اين تحقيق از ۲۰ سر موش صحـــرايي نـر نژاد ويـستار (Wistar) کـه از مرکـز انـستيتو پاسـتور ايران خريداري شده بود، اسـتفاده گرديـد. رت‌هـا در حـدود ۸ هفتـه سـن داشـتند و وزنـشان در حـدود

۱۰±۲۵۰ گرم بود. در طول زمان تحقیق، رت‌ها 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 ۶۰- ۵۵ درصد اندازه‌گيري شده بود. تعداد ۲۰ عدد رت به دو گروه (n=۱۰) شاهد و (n=۱۰) تحت مطالعه تقسيم شدند و گروه تحت مطالعه از غذا به همراه دوز درماني داروي سيپروفلوكساسين (آريا-ايران) به ميزان ۱۲/۵ ميلي‌گرم بر كيلوگرم استفاده نمودند (۲۸ و ۲۹). طريقه استفاده از دارو به طور محلول در آب آشاميدني به صورت روزانه به مدت ۳۰ روز بود و جهت اطمينان از مصرف دارو هر روز آب آشاميدني آب خوري‌هاي رت‌ها در گروه تحت مطالعه تعويض مي‌شد (۶).

روش جراحي جهت برداشت نمونه:

در روز شصت‌ام، از پنتوباربيتورال (۴۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم) جهت بيهوشي از طريق تزريق داخل صفاقي استفاده شده و سپس ناحيه صفاقي از ناحيه شكاف عرضي شكمي باز شد. سپس بيضه‌ها در هر دو گروه شاهد و تحت مطالعه از بدن خارج شدند.در انتهاي اين تحقيق حيوانات بر طبق قانون حمايت از حيوانات (۲۹) و در طول مدت ۲ ساعت (۱۱-۹ صبح) توسط CO2 كشته شدند.

مراحل آماده سازي بافت جهت مطالعه با ميكروسكوپ‌هاي نوري و الكتروني:

نمونه‌ها در محلول فرمالين ۱۰ درصد تثبيت گرديد و پس از رنگ آميزي H&E جهت تهيه تصاوير از ميكروسكوپ نوري مدل Olympus/3H-Z ساخت كشور ژاپن و فيلم ASA400 Kodak Ultra استفاده شد. ساير نمونه‌ها به يك سطح كاملاً تميز و داخل پليت محتوي محلول شستشو دهنده بافر فسفات (PH=۷/۴) منتقل شدند و چند بار عمل شستشو به منظور حذف لخته‌ها و دبريدهاي بافتي انجام شد، تا از حالت خون آلود بودن و چسبندگي با لخته‌ها و دبريدها پاك شوند و سپس نمونه‌ها به قطعات حداكثر ۳/۵ ميلي‌متر برش داده شدند. نمونه‌ها پس از قرار گرفتن در محلول گلوتار آلدئيد ۲/۵ درصد به مدت ۶ ساعت در محلول با بافر فسفات ۰/۱ M، (PH=۴/۷) شسته شدند. سپس در محلول تترا اكسيداسميوم ۱ درصد به مدت ۲ ساعت قرار داده شدند و در ادامه سه بار عمل شستشو با بافر فسفات ۰/۱ M، (PH=۴/۷) انجام گرفت. در ادامه جهت آب گيري از الكل (اتانل) با شيب غلظت صعودي استفاده شد و سپس عمل جايگزيني با استفاده از پروپيلن اكساید (Propylene oxide) انجام شد. در ادامه عمل قالب‌گيري نمونه‌ها با استفاده از رزين Epon ۸۱۲ انجام شد. نمونه‌هاي تريم شده روي دستگاه اولترا ميكروتوم (Ultra microtome) مدل Reichert-Jung نصب شد و برش‌هاي نيمه نازك (Semi thin Section) با ضخامت ۷۰۰ـ۵۰۰ نانومتر و با سرعت ۲/۵ ميلي‌متر در ثانيه تهيه شد و با استفاده از محلول تولوئيدين بلو رنگ آميزي شدند و پس از تهيه مقاطع فوق نازك (Ultra thin Sectioning) جهت رنگ‌آميزي گريدها از محلول يورانيل استات ۳ درصد / سيترات سرب به مدت ۲ـ۱ ساعت استفاده شد (۳۱) و جهت تهيه تصاوير از ميكروسكوپ الكتروني Jeol، مدل JEM 200CX ساخت كشور ژاپن استفاده شد.

روش بررسي لوله‌هاي سيمني‌فر از لحاظ مراحل مختلف (score):

جهت بررسي لوله‌هاي سيمني‌فر از لحاظ مراحل مختلف از ميان ۱۰۰ عدد لوله سيمني‌فر موجود در هر مقطع ميكروسكوپي با ضخامت ۵µ با بزرگ نمايي ۶۴۰ برابر، به ازاي هر موش صحرايي ۲۰ عدد لوله سيمني‌فر به صورت تصادفي انتخاب گرديد و بر طبق روش دكريستر (۳۱) تقسيم بندي مراحل مختلف لوله‌هاي سيمني‌فر انجام گرفت. سپس با نرم افزار

فتوشاپ ۷، قطر عروق سياهرگي مورفومتري گرديد.

آناليز آماري:

جهت بررسي و مقايسه نتايج حاصله در گروه کنترل و تست از روش F-test (Fisher test) استفاده شد. P value کوچک‌تر از ۰/۰۵ بعنوان سطح معني دار قلمداد شد.

يافته‌ها

نتايج حاصله در ميکروسکوپ نوري:

در موش‌هاي صحـرايي گروه آزمايش که از داروي سيپروفلوکساسين به ميزان ۱۲/۵ ميلي‌گرم بر کيلوگرم به مدت ۶۰ روز استفاده کرده بودند نشان‌دهنده ايجاد فاصله ميان لوله‌هاي سيمني‌فر، پرخوني عروق سياهرگي، افزايش قطر عروق سياهرگي (۱/۰۷±۱/۷۳ در گروه آزمايش در مقابل ۱/۴۷±۰/۹۲۱ در گروه شاهد)، افزايش قطر لوله‌هاي سيمني‌فر (شکل ۱) و افزايش ميزان تجمع سلول‌هاي رده سرتولي در لوله‌هاي سيمني‌فر گروه آزمايش در مقايسه با گروه شاهد بود (شکل۲).

نتايج حاصله در ميکروسکوپ الکتروني:

در مطالعات ميکروسکوپ الکتروني تغييراتي مثل افـزايش يوکروماتين‌تر شدن سلول‌هاي رده سرتولي در گروه تحت مطالعه نسبت به گروه شاهد را نشان مي‌داد (شکل ۳ و ۴).

نتايج حاصله از توزين بيضه‌ها:

وزن بيضه‌ها در گروه آزمايش (۰/۲۲± ۱/۴۵ گرم) نسبت به گروه کنترل (۰/۲۰ ± ۱/۵۹ گرم) کاهش معني داري (P>۰/۰۵) را نشان داد.

نتـايج حاصله از تقسيم بندي مراحل لوله‌هاي سيمني‌فر:

بيشتر لوله‌هاي سيمني‌فر حاضر در گروه آزمايش به ميزان ۳/۱۷ ± ۴/۴ در مرحله ۱ و به ميزان ۳۸۲ ± ۴/۲ در مرحله ۲ قرار داشتند (شکل۱).

اين در حالي بود که ميزان سلول‌هاي حاضر در مراحل ۱ و ۲، در گروه شاهد برابر با ۴۲۲ ± ۰/۲ بودند که اين نشان‌دهندة اين است که بيشتر لوله‌هاي سيمني‌فر حاضر در گروه آزمايش دچار آتروفي و تجمع سلول‌هاي رده سرتولي شده بودند. همچنين اين نتايج نشان دهندة اين واقعيت بود که لوله‌هاي سيمني‌فر حاضر در گروه شاهد به ميزان ۲/۰۱ ± ۸/۴ در مرحله ۱۰ قرار داشتند. اين در حالي بود که ميزان سلول‌هاي حاضر در مرحله ۱۰ گروه آزمايش برابر با ۲/۵ ± ۱/۱۷ بود، مقايسه اين نتايج نشان‌دهندة اين بود که بيشتر لوله‌هاي سيمني‌فر حاضر در گروه شاهد در مقايسه با گروه آزمايش به صورت دست نخورده و سالم بودند (جدول۱).

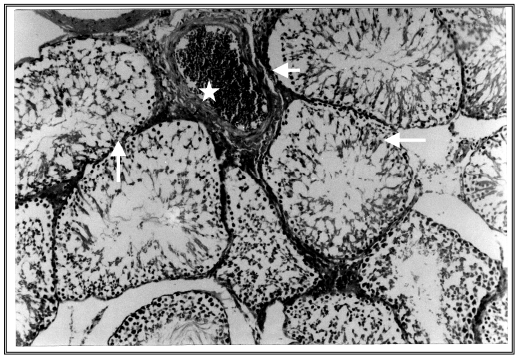
جدول ۱: بررسي توبول‌هاي سيمني‌فر در مراحل مختلف (score) در دو گروه آزمون (مصرف سيپروفلوکساسين) و شاهد*

	آزمون	شاهد
مرحله ۱ (آتروفی توبولار)	۴/۴±۳/۱۷ζ	۰/۲±۰/۴۲۲
مرحله ۲ (سلول سرتولی تنها)	۴/۲±۰/۳۸۲	۰/۲±۰/۴۲۲
مرحله ۳ (توقف اسپرمانوگونی)	۰/۳±۰/۴۸	۰/۱±۰/۳۲
مرحله ۴ و ۵ (توقف بلوغ اسپرماتوسیت اولیه)	۳/۱±۲/۸۱	۰/۵±۰/۸۵
مرحله ۶ و ۷ (اختلال تمایزی در اسپرماتیدها)	۱/۹±۲/۸	۰/۲±۰/۴۲۲
مرحله ۸ و ۹ (کاهش اسپرماتوژنزیس)	۴/۹±۳/۲۵	۱±۲/۱۶
مرحله ۱۰ (اسپرماتوژنزیس دست نخورده)	۱/۱۷±۲/۵	۸/۴±۲/۰۱

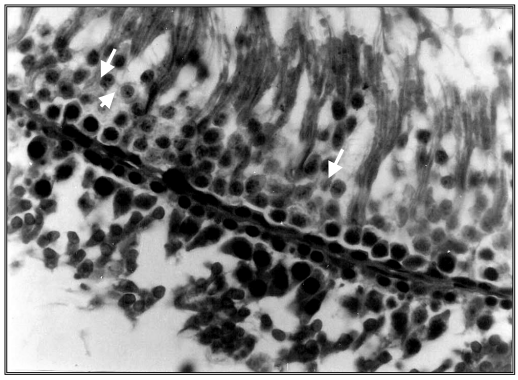
* در تمامي موارد P<۰/۰۵ بود.

ζ تمام اعداد به صورت (خطای استاندارد±ميانگين) هستند.

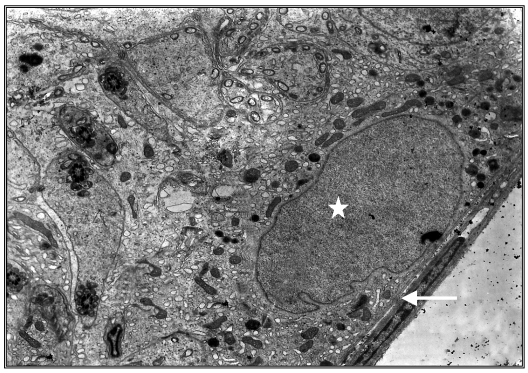
شکل ۱: میکروگراف نوري مقطعي از بافت بیضه در گروه آزمایش؛ رنگ آمیزي H&E. (×۳۲۰)؛ به از بین رفتن اپیتلیوم ژرمینال (پیکان) و پرخوني عروق سیاهرگي (ستاره) دقت نمایید.



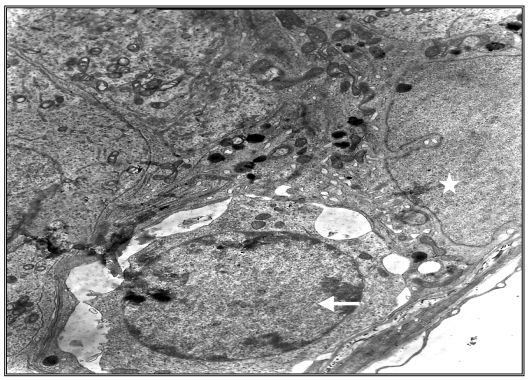
شکل ۲: میکروگراف نوري مقطعي از بافت بیضه در گروه آزمایش؛ رنگ آمیزي H&E .(×۶۴۰)؛ اغلب توبول‌هاي سیمني‌فر در مرحله ۲ قرار داشتند. به ازدیاد سلول‌هاي سرتولي (پیکان) دقت نمایید.



شکل ۳: میکروگراف الکتروني از قسمت فاعده‌اي لوله‌هاي مني‌ساز در گروه تحت مطالعه؛ به اندازه سلول و بوکروماتین بودن هسته سلول سرتولي (ستاره) و همچنین به ضخامت غشاي پایه (پیکان) توجه نمایید (× ۴۲۰۰).



شکل ۴: میکروگراف الکتروني از قسمت فاعده‌اي لوله‌هاي مني‌ساز در گروه کنترل.به بزرگ و یوکروماتیک بودن هسته سلول‌هاي اسپرماتوگوني (پیکان) و سلول‌هاي سرتولي (ستاره) توجه نمایید (× ۳۸۰۰).



بحث

روشن ساختن و بررسي علل و عوامل ایجاد کننده ناباروري در مردان در یک جامعه کمک ارزنده‌اي به بیماراني که از ناباروري رنج مي‌برند، خواهد نمود. میزان قدرت باروري مردان و فرآیند اسپرماتوژنز به عوامل متعددي بستگي دارد یکي از این عوامل سلول‌هاي سرتولي هستند که نقش بسزائي در تولید فاکتورهاي تکامل دهندة سلول‌هاي ژرمینال جنسي در بافت بیضه دارند (۳۲ و۳۳). تعداد سلول‌هاي سرتولي مي‌تواند سایز بافت بیضه, تعداد سلول‌هاي جنسي به ازاي بافت بیضه و همچنین میزان تولید اسپرم را مشخص کند. از این گذشته این سلول‌ها نقش بسزائي در حفاظت لوله‌هاي سیمني‌فر در مقابل عوامل توکسیک محیطي دارند (۲۶-۲۵) و از این جهت مي‌توانند به تکامل سلول‌هاي جنسي بافت بیضه کمک کنند. یکي از این راه‌ها فعال کردن هورمون تحریک کنندة فولیکول (FSH) است که از هیپوفیز قدامي ترشح مي‌شود (۲۲ و ۲۳)، همچنین این سلول‌ها هورمون آنتي مولرین را (AMH) در طول مراحل اولیّه زندگي جنیني ترشح مي‌کنند که

پس از بلوغ اين سلول‌ها در ترشح هورمون اينهابيين نقش بسزائي دارد (۳۴). اتصالاتي که اين سلول‌ها با همديگر دارند در استحکام سد خوني- بيضه‌اي مؤثر است. سلول‌هاي سرتولي نقش مهمي را در کنترل ورود و خروج مواد تغذيه‌اي, هورمون‌ها و ساير مواد شيميايي که توانسته‌اند به داخل لوله‌هاي سيمني‌فر وارد شوند، دارا مي‌باشند که از اين طريق نقش سلول‌هاي حفاظتي و پشتيبان را در بافت بيضه ايفا مي‌کنند. در سال‌هاي اخير تعدادي از اين مطالعات که در اين مورد انجام شده است، توانسته است نقش عوامل شيميايي و عوامل زيست محيطي بر سلامت انسان‌ها را نشان دهد. مطالعات آزمايشگاهي زيادي جهت بررسي ميزان اسپرماتوژنز در حيوانات آزمايشگاهي که در دورة زندگي خود در معرض مواد شيميايي و تشعشعات بوده‌اند انجام گرفته است (۲۰ و ۳۵). با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهاني در عصر حاضر يک سوم مردم کرة زمين از بيماري‌هاي عفوني رنج مي‌برند (۱۶) و جهت درمان خود از آنتي‌بيوتيک‌هاي مختلف استفاده مي‌کنند و در بسياري از بيماري‌هاي مقاربتي و عفوني مربوط به دستگاه تناسلي (۳۶ و ۳۷) و بيماري‌هايي مثل سل و بروسلوز که جهت درمان نياز به مصرف دراز مدت آنتي بيوتيک‌ها دارند، گاهي ۴۰ تا ۶۰ روز مدت درمان توسط اين داروها ادامه مي‌يابد؛ از سوي ديگر اين طول درمان ۴۰ تا ۶۰ روزه با طول دورة اسپرماتوژنز در انسان و رت‌ها مطابقت مي‌کند (۲۱-۱۸). ناگفته نماند داروي سيپروفلوکساسين در درمان اين بيماري‌ها بسيار مؤثر واقع شده است (۶-۴ و ۱۶). تحقيقات در گذشته مشخص کرده است که سيپروفلوکساسين از طريق فعال کردن کاسپاز۳ سبب مرگ برنامه‌ريزي شدة سلول مي‌شود (۱۱، ۴۰-۳۸) زيرا فعال کردن کاسپاز ۳ مي‌تواند نقش مهمي در کاهش تعداد اسپرم, تحرک اسپرم و افزايش ميزان DNA قطعه قطعه شده در اسپرم و بوجود آمـــدن واريکســـل داشتـــه باشـــد (۴۰ و ۴۱). از آنجا که براي بهبود و ترميم فرآيند اسپرماتوژنز براي تنظيم و حفظ جمعيت سلولي، تمايز سلولي و تقسيم سلول‌هاي جنسي از مرحلة اسپرماتوگوني تا مرحلة اسپرماتوزوئيد يک پتانسيل ذاتي درون سلولي (۴۲ و ۳۵) نياز مي‌باشد که فرآيند مرگ برنامه ريزي شدة سلول نقش مهمي را در اين ميان ايفا مي‌کند، بيوپسي‌هاي انجام گرفته از بافت بيضه بيماران مبتلا به هيپواسپرماتوژنز توانسته است يافته‌هاي هيستولوژيک جديد و الگوها و علل مختلفي را آشکار سازد که يکي از علت‌هاي اصلي هيپواسپرماتوژنز در بيماران فوق به دليل توقف رشد سلول‌هاي اسپرماتوگوني بر اثر مرگ اين سلول‌ها بوده است (۴۲ و ۴۳) که عموماً توازن تعداد سلول‌هاي در حال مرگ و سلول‌هاي در حال رشد توسط فرآيند مرگ برنامه ريزي شدة سلول ثابت مي‌ماند (۲۸ و ۴۴). در تحقيق اخير نتايج مطالعات ميکروسکوپي نشان داد که اکثر لوله‌هاي سيمني‌فـر در مراحل ۱ و ۲ بودند که بر طبق منابع قبلي (۳۱) اين داده‌ها آتروفي لوله‌ها و حضور سلول‌هاي سرتولي را تأييد مي‌نمود. همچنين اکثر لوله‌هاي سيمني‌فـر دچار دژنراسيون شده بودند و فقط توسط يک لايه از سلول‌هاي سرتولي مفروش گرديده بودند و هستة اين سلول‌ها هتروکروماتينه شده بود. مطالعة عروق سياهرگي موجود در بافت بيضه در گروه آزمايش نشان دهندة پرخوني اين عروق همراه با افزايش قطر اين عروق در مقايسه با گروه شاهد بود. همچنين وزن بافت بيضه در گروه آزمايش نسبت به گروه شاهد کاهش يافته بود. نتايج مي‌تواند نقش سيپروفلوکساسين را در فعال کردن کاسپازهاي ۳ تا ۸ تأييد کند. از آنجا که فعال شدن کاسپازها مي‌تواند گشادي عروق بافت بيضه را سبب گردد (۳۷) و در تأييد مقالات قبلي، مي‌توان بحث کرد که افزايش قطر عروق سياهرگي و پرخون شدن آنها مي‌تواند روي فاکتورهايي که سبب افزايش حالت

هیپواسپرماتوژنزیس مثل کاهش میزان تحرک اسپرم و ضخیم شدن غلاف رشتـه‌اي واقع در قسمت اصلي دم اسپـرم‌ها مي‌شود، تأثير مثبت بگذارد (۴۵). از سوي ديگر در ادامه مرگ سلول‌هاي موجود در لوله‌هاي سيمني‌فر و افزايش ميزان خرده‌ريزه‌هاي سلولي (قطعات آپوپتوتيک) و حضور سلول‌هاي سرتولي به دليل نقش فاگوسيتوزي اين سلول‌ها، مي‌توان نتيجه گرفت که دليل افزايش حضور سلول‌هاي سرتولي در لوله‌هاي جنسي که دچار مرگ برنامه ريزي شدة سلول (آپوپتوزيس) يا نکروزيس شده‌اند پاکسازي و بلع قطعات نکروتيک يا آپوپتوتيک است که اين خود در تأييد فعال شدن کاسپاز ۳ توسط سيپروفلوکساسين مي‌باشد که توانسته است سبب القاء مرگ برنامه ريزي شدة سلول (آپوپتوزيس) و در ادامه نکروز سلول‌ها شود و از آنجا که حضور سلول‌هاي سرتولي و دژنره شدة سلول‌هاي جنسي در لوله‌هاي سيمني‌فر مراحل ۱و۲ را در لوله‌هاي سيمني‌فر تأييد مي‌کند و اين مراحل حکايت از آتروفي لوله‌ها و سندرم سلول‌هاي سرتولي (۳۱) مي‌کند و در نتيجة اين آتروفي، کاهش وزن بيضه‌ها و کاهش برخي فاکتورهاي جنسي از لحاظ کاهش قدرت تحرک و تعداد اسپرم‌ها بوجود مي‌آيد. در نتيجه گيري کلّي، اين گونه مي‌توان استدلال نمود که تجويز ۱۲/۵ ميلي‌گرم بر کيلوگرم از داروي سيپروفلوکساسين به مدت ۶۰ روز در طول دورة اسپرماتوژنز مي‌تواند سبب تغييرات پاتولوژيک در بافت بيضه و آسيب به سد خوني- بيضه‌اي گردد و سيکل نرمال اسپرماتوژنزيس را مختل نمايد و اين تغييرات مي‌تواند سبب ايجاد هيپواسپرماتوژنزيس و ناباروري در موش‌هاي نر گردد، از آنجا که اثرات ايجاد شده در موش‌هاي نر مي‌تواند اثرات مشابهي را احتمالاً در انسان ايجاد کند، لذا پيشنهاد مي‌گردد که در تجويز داروي فوق احتياط لازم به عمل آيد.

تشکر و قدرداني

- پژوهشکده ابن سينا دانشگاه علوم پزشکي شهيد بهشتي تهران.
- معاونت محترم پژوهشي دانشگاه آزاد اسلامي تبريز.
- بخش ميکروسکوپ الکتروني دانشکده دامپزشکي دانشگاه شيراز.

References:

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of Infectious diseases.3rd edit. New York: Churchill Livingston: 1990; 203-5.
2. Neu HC. Optimal characteristics of agents to treat uncomplicated Urinary tract infections. J Infection 1992; 20 Suppl 3: 266–71.
3. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician, 1999; 59: 1225–34 & 1237.
4. Jun YT, Kim HJ, Song MJ, et al. In Vitro Effects of Ciprofloxacin and Roxithromycin on Apoptosis of Jurkat T Lymphocytes. J Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003; 47: 1161- 4.
5. Reece RJ, Maxwell A. Probing the limits of the DNA breakage-reunion domain of the Escherichia coli DNA gyrase A protein. J Biol Chem 1991; 25: 3540-6.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, et al. Comparative in vitro activity of ciprofloxacin vs 8 antimicrobial agents against nosocomial multiresistant P. aeruginosa strains. Drugs 1995; 49 Suppl 2: 203- 4.
7. Ronald AR, Nicolle LE, Harding GK. Standards of therapy for urinary tract infections in adults. J Infection 1992; 20 Suppl 3: 75-80.
8. Hooper DC, Wolfson JS, Ng EY, et al. Mechanisms of action and resistance to ciprofloxacin. Am J Med 1987; 82 Suppl 4: 12–20.
9. Vander Does MC, Van Duijn NP, Timmerman CP, et al. Resistance to antibiotics in uncomplicated urinary tract infections. J Huisarts Wet 1998; 41: 421-3.
10. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute Bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. J Clin Infect Dis 1999; 29:745–58.
11. Naber KG, Landen H. Rapid resolution of symptoms with ciprofloxacin therapy in 3859 hospitalised patients with urinary tract infection.

International Journal of Antimicrobial Agents 2004; 23: 35-40.
12. Firsov AA,Vostrov SN, Shevchenko AA, et al. A new approach to in vitro comparisons of antibiotics in dynamic models: equivalent area under the curve/MIC breakpoints and equiefficient doses of trovafloxacin and ciprofloxacin against bacteria of similar susceptibilities. J Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2841-7.
13. Son GS, Yeo JA, Kim JM, Kim SK, Moon HR, Nam W. Base specific complex formation of norfloxacin with DNA. J Biophys Chem 1983; 14: 225-36.
14. Sissi C, Andreolli M, Cecchetti V, et al. Mg(2+)-mediated binding of 6-substituted quinolones to DNA: relevance to biological activity. J Bioorg Med Chem 1998; 6 Suppl 4: 1555-61.
15. Andriole VT. Urinary tract infections in the 90s, pathogenesis and management. Infection 1992; 20 Suppl 4: 251–6.
16. Norra C, Skobel E, Breuer C, et al. Ciprofloxacin-induced acute psychosis in a patient with multidrug-resistant tuberculosis. Eur Psychiatry 2003; 18: 262-3.
17. Neu HC. Optimal characteristics of agents to treat uncomplicated Urinary tract infections. Infection 1992; 20 Suppl 4: 266–71.
18. Leslie P, Gartner Games L. The color text book of Histology.2nd ed. Phliadelphia: W.B Suanders compmany, 2001, 487-509.
19. Junqueria LC, Carneiro J, Long JA. Basic Histology. Chapter 23, 5th ed. USA: Appleton-century-crofts, 1986, 468-84.
20. Bustos-Obregon E, Rodriguez H. Testicular x-ray irradiation in adult Mice as a model to study spermatogonial proliferation. J Andrologia, 1991; 23: 447–50.
21. Kerr JB, Maddocks S, Sharpe RM. Testosterone and FSH have independent, synergistic and stage-dependent effects upon spermatogenesis in the rat testis. J Cell and Tissue Research, 1992; 268: 179–89.
22. Wilson RM, and Griswold MD, 1979. Secreted protein from rat Sertoli cells, Exp. Cell Res. 123 1979; 127–35.
23. Skinner MK, Griswold MD. Secretion of testicular transferrin by cultured Sertoli cell is regulated by hormones and retinoids, Biol. Reprod. 1982; 27: 211–21.
24. Hauser L, Altshul Z, Chen L, et al. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study, Environ. Health Perspect. 2002; 110: 229–33.
25. Rathore P, Bhatnagar D, Rathore M, et al. Burden of organochlorine pesticides in blood and its effect on thyroid hormones in women, Sci. Total Environ. 2002; 295: 207–15.
26. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. In The Physiology of Reproduction. Knobil E, Neil JD, editors. New York: Raven Press, 1994, 1363–434.
27. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Further quantification of human spermatogenesis: Germ cell loss during post-prophase of meiosis and its relationship to daily sperm production. J Biol Reprod, 1983; 29: 207.
28. Raff MC.Social controls on cell survival and cell death Nature, 1992; Vol : 356: 397–400.
29. National Institutes of Health.The principles of laboratory animal care. NIH publication, (1985), No: 86-23.
30. Yu X, Kubota H, Wang R, 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. Toxicology and applied pharmacology 2001; 174:35-48.
31. de Kretser DM, Holstein AF. Testicular biopsy and abnormal germ cells. In Hafez, E.S.E.(Ed) The human semen and fertility regulation in men. Mosby and Co. St Louis, Missouri, 1976; 332–43.
32. Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. Endocrinology, 1988; 122: 787–94.
33. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. Seminars in Cell and Developmental Biology, 1998; 9: 411–6.
34. Cocco and Benichou, 1998 .Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p′-dichlorodiphenyldichloroethylene in the United States, Oncology 55 1998; 334–9.
35. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis.J Eur Urol, 1993; 23: 136–42.
36. Frankenschmidt A, Naber KG, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. J Urol 1997; 158:1494-9.
37. Raz R, Naber KG, Raizenberg C, et al. Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:327-31.
38. Shinoda K, Mitsumori K, Yasuhara K, et al. Doxorubicin induces male germ cell apoptosis in rats.J Arch Toxicol 1999; 73 suppl 4-5: 274-81.
39. Suschek CV, Krischel V, Bruch-Gerharz D, et al. Nitric oxide fully protects against UVA-

spermatogonial renewal.J Physiol Rev, 1972; 52: 198-236.
44. Nakagawa S, Nakamura N, Fujioka M, et al. Spermatogenic cell apoptosis induced by mitomycin C in the mouse testis. J Toxicol Appl Pharmacol, 1997; 147 suppl 2: 204-13.

۴۵.خاكي آ، سهرابي حقدوست ا، غفاري نوين م، و همكاران. بررسي اثرات هيستوپاتولوژيكي سيپروفلوكساسين بر بافت بيضة موش صحرايي از لحاظ ميكروسكوپ الكتروني. مجله دانشكده پزشكي دانشگاه علوم پزشكي گيلان، زير چاپ ۱۳۸۴،سال چهاردهم،شماره۵۶.

induced apoptosis in tight correlation with Bcl-2 up-regulation. J Biol Chem 1999; 5: 6130-7.
40. Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. Effect of nonylphenol on the antioxidant system in epididymal sperm of rats. J Arch Toxicol 2002; 76 suppl 9: 545-51.
41. Zhang JH, Zhang Y, Herman B. Caspases apoptosis and aging. J Ageing Res Rev. 2003; 2 suppl 4: 357-66.
42. Judas L, Bentzen SM, Hansen PV, et al. Proliferative response Of mouse spermatogonial stem cells after irradiation. A quantitative Model analysis of experimental data. J Cell Prolif 1996; 29: 73–87.
43. Clermont Y.Kinetics of spermatogenesis in mammals; seminiferous epithelium cycles and