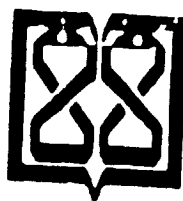
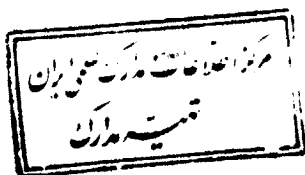


الله اعلم
الحق

۱۳۷۸ / ۴ / ۲۹



دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

ارزیابی اثرات ضد باروری نیتروفوران توئین

[۱- (۵- نیتروفوری لیدین - آمینو) ایمیدازولیدین ۲- و ۴ دیون]

بر موش صحرائی نر

۳۶۸۶ / ۲

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر حمیدرضا صادقی پور

جناب آقای دکتر محسن وثوقی

نگارش:

ابوالفضل شکری بغداد آبادی

شماره پایان نامه: ۴۰۰۳

سال ۷۸-۱۳۷۷

۲۹۳۱۹

ضمن تشکر از:

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر حمیدرضا
صادقی پور که پیوسته از رهنمودها و دانش ایشان
در انجام این رساله بهره مند بودم و استاد گرامیم
جناب آقای دکتر محسن وثوقی که همواره
مساعده‌های بی دریغ ایشان، در انجام این تحقیق
برخوردار بودم.

با تشکر از اساتید محترم:

جناب آقای دکتر محسن وثوقی

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

سرکار خانم دکتر مهدیه فقیهی

که قضاوت این پایان نامه را عهده دار بودند

جناب آقای دکتر مینایی، جناب آقای دکتر نوروزی

و همه اساتید، مربیان و کارمندان محترم دانشکده

داورسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، کلیه

پرسنل گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی

تهران

رساله حاضر را تقدیم می‌کنم به:
والدین عزیزم دو انسان دلسوز و فداکار و دو
ستاره‌ای که همواره روشنی بخش زندگی‌ام
هستند.

تقدیم می‌کنم به:
برادران و خواهران عزیز و مهربانم که با
تشویق‌های خود پشتیبانانه تلاشم بوده‌اند.

و تشکر هرکنم از:

**برادر عزیزم حمید و خواهر گرامیام فاطمه که
همواره یار و یاور من در انجام این رساله
بودند.**

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
مقدمه	۱-۳
خلاصه	۴-۵
فصل اول: فیزیولوژی دستگاه تولید مثل جنس مذکر	
تشریح فیزیولوژیک اندامهای جنسی مردانه	۷-۸
اسپرماتوژنز	۸
مراحل اسپرماتوژنز	۸-۱۳
عوامل هورمونی تحریک کننده اسپرماتوژنز	۱۳-۱۴
بالغ شدن اسپرماتوزوئید در اپیدیدیم	۱۴-۱۵
فیزیولوژی اسپرماتوزوئیدهای بالغ	۱۵
غدد ضمیمه دستگاه تناسلی مرد	۱۵-۱۸
آلت تناسلی	۱۸
منی	۱۹
ظرفیت یافتن اسپرماتوزوئیدها	۱۹-۲۰
واکنش آکروزومی و نفوذ به داخل تخمک	۲۰-۲۱
اسپرماتوژنز و باروری غیرطبیعی	۲۱-۲۲
اثر درجه حرارت بر اسپرماتوژنز	۲۲
نهان بیضگی	۲۲-۲۳
اثر تعداد اسپرماتوزوئیدها بر باروری	۲۳
اثر شکل و قابلیت تحرک اسپرماتوزوئید بر باروری	۲۳-۲۴

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل دوم: تستوسترون و سایر هورمونهای جنسی مردانه	
ترشح، متابولیسم و ساختمان شیمیایی هورمون جنسی مردانه .. ۲۶-۲۷	
ترشح آندروژن‌ها در نقاط دیگر بدن	۲۷
ساختمان شیمیایی آندروژن‌ها	۲۷-۲۸
متابولیسم تستوسترون	۲۸
تجزیه و دفع تستوسترون	۲۸-۲۹
تولید استروژن بوسیله بیضه‌ها	۲۹
اعمال تستوسترون در دوران تکامل جنینی	۲۹-۳۰
اثر بر پایین آمدن بیضه‌ها	۳۰
اثر تستوسترون بر پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی	۳۰-۳۱
مکانیسم پایه عمل داخل سلولی تستوسترون	۳۱-۳۲
کنترل اعمال عمل جنسی مردانه به وسیله هورمونهای گونادوتروپیک FSH و LH	۳۲
فصل سوم: فیزیولوژی دستگاه تولید مثل موش صحرایی	
فیزیولوژی دستگاه تولید مثل نر در موش صحرایی	۳۷-۳۸
اسپرمیوژنز	۳۸-۴۰
فصل چهارم: روش‌های جلوگیری از باروری در خانمها	
روش‌های جلوگیری از باروری در خانمها	۴۷
روش‌های جلوگیری از حاملگی در زنان	۴۷
روش‌های جلوگیری از تماس اسپرم با تخمک	۴۷-۴۹

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵۰	کاندوم زنانه.....
۵۰	مواد اسپرم کش.....
۵۰-۵۱	اسفنج واژینال.....
۵۱	وسایل داخل رحمی.....
۵۱-۵۲	بستن لوله‌ها در زنان.....
۵۲-۵۴	روش‌های دارویی جلوگیری از حاملگی.....
	فصل پنجم: روش‌های جلوگیری از باروری در مردان.....
۵۶-۵۷	اساس جلوگیری در مردان.....
۵۷	مهار هورمونی اسپرماتوژنز.....
۵۸	استفاده از آنالوگها و آنتاگونیستهای GnRH.....
۵۸-۵۹	مهار اختصاصی FSH.....
۵۹-۶۲	مشتقات استروئیدهای جنسی.....
۶۲-۶۸	شیوه‌های غیر هورمونی مهارکننده اسپرماتوژنز.....
۶۸-۷۰	ترکیبات مختل‌کننده فعالیت اسپرم‌های اپیدیدیم.....
	فصل ششم: نیترو فورانتوئین
۷۲	مشخصات.....
۷۲	خواص فیزیکوشیمیایی.....
۷۳	توزیع.....
۷۳	تغییر شکل.....
۷۳	نیمه عمر.....

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷۳	دفع
۷۳	موارد احتیاط
۷۴	باروری
۷۴	دوران شیردهی
۷۴	اثر دارو بر افراد سنین مختلف
۷۴-۷۵	اثرات جانبی دارو
۷۵-۷۶	موارد احتیاط
۷۶-۷۷	نکات قابل توجه هنگام نسخه پیچی
۷۷	مقدار مصرف دارو
۷۷	طریقه بسته بندی دارو

فصل هفتم: مواد و روشها

۷۹	مواد
۷۹	حیوانات
۸۰	گروه بندی حیوانات براساس رژیم داروی
۸۰-۸۱	دستگاهها
۸۱-۸۲	روش ها
۸۲-۸۳	روش تهیه اسپرم جهت تعیین درصد تحرک
۸۳	روش تهیه اسپرم جهت تعیین درصد اسپرمهای زنده
۸۳-۸۴	روش تهیه اسپرم جهت تعیین میزان ذخیره اسپرم اپی دیدیم (E.S.R)

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۸۴-۸۵	روش تهیه اسپرم جهت تعیین میزان تولید روزانه اسپرم (D.S.P) توسط بیضه ها
۸۵-۸۶	بررسی تغییرات وزن بدن
۸۶	بررسی تغییرات نسبت وزن بیضه ها به وزن بدن GSI
۸۶	بررسی تغییرات حجم بیضه
۸۶-۸۷	بررسی میزان باروری موش های صحرائی نر
۸۷-۸۸	اندازه گیری تستوسترون سرم
۸۸	محاسبات آماری

فصل هشتم: نتایج

۹۰	اثر بر وزن حیوان
۹۰	اثر بر میزان ذخیره اسپرماتوزیید اپی دیدیم ها (ESR)
۹۰	اثر بر میزان تولید روزانه اسپرماتوزوئید توسط بیضه ها (DSP)
۹۰-۹۱	اثر بر میزان تحرک اسپرماتوزوئیدها (Motility)
۹۱	اثر بر میزان زنده بودن اسپرماتوزوئیدها (Viability)
۹۱	اثر بر نسبت وزن بیضه ها نسبت به وزن بدن (GSI)
۹۱	اثر بر میزان باروری (Fertility)
۹۱-۹۲	اثر بر مقدار تستوسترون سرم
۹۲	اثر بر حجم بیضه ها
۱۰۲	جدول مربوط به یافته های حاصل از آزمایشات
۱۰۳-۱۰۸	فصل نهم: نتایج مطالعات بافت شناسی
۱۰۹-۱۱۳	فصل دهم: بحث و نتیجه گیری
۱۱۴-۱۲۳	منابع

یکی از مشکلات اساسی قرن اخیر رشد روزافزون جمعیت جهان است. از تولد مسیح تا سال ۱۶۵۰ میلادی جمعیت دنیا دو برابر گردید. در فاصله سال‌های ۱۶۵۰ تا اوایل قرن نوزدهم، یکبار دیگر جمعیت دنیا دو برابر گردید. از حدود سال ۱۸۰۰ میلادی تا ۱۹۲۵ یعنی حدود ۱۲۵ سال جمعیت دنیا دو برابر تعداد قبلی افزایش یافت (از یک میلیارد نفر به دو میلیارد نفر) در فاصله سال‌های ۱۹۲۵ تا ۱۹۷۵ میلادی یعنی حدود ۵۰ سال جمعیت دو میلیارد نفر دیگر افزایش یافته است. در طول ۱۲ سال بعد یعنی تا سال ۱۹۸۷ یک میلیارد نفر دیگر به جمعیت دنیا افزوده شده است و بر طبق پیش‌بینی‌های سازمان ملل متحد با روند افزایش سالیانه یکصد میلیون نفر، جمعیت دنیا در سال ۱۹۹۸ (یعنی با فاصله یازده سال) از مرز ۶ میلیارد نفر خواهد گذشت. ملاحظه می‌شود که افزایش رشد جمعیت در دو قرن اخیر طوری بوده است که ابتدا ۱۲۵ سال طول کشیده تا جمعیت از یک میلیارد به دو میلیارد نفر برسد در حالیکه اضافه شدن میلیاردهای بعدی به ترتیب ۳۳، ۱۴، ۱۲، ۱۱ سال طول کشیده است که روند افزایش سریع و وحشتناک جمعیت دنیا را علی‌رغم کاهش مداوم نرخ رشد بخوبی نشان می‌دهد. [۴]

با چنین استمراری در افزایش بی‌رویه جمعیت جهان در آستانه سال ۲۱۰۰ جمعیتی بالغ بر ۱۰ تا ۱۱ میلیارد نفر خواهد داشت. طبق آمارهای موجود سالیانه ۵۵ میلیون نفر به جمعیت جهان افزوده می‌شود که ۹۵٪ این رشد در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد. این فاجعه انفجار جمعیت در شرایطی اتفاق می‌افتد که عوامل اقلیمی و منابع طبیعی انرژی به سرعت سیل نزولی می‌پیماید. [۵]

ایران هم از جمله کشورهایی است که جمعیت در آن به یک مسئله اجتماعی تبدیل شده است. در حال حاضر به دلیل بهبود وضعیت بهداشتی

نسبت به گذشته میزان مرگ و میر بویژه، مرگ و میر کودکان تقلیل یافته است ولی میزان موالید همچنان در سطح بالایی قرار دارد و در نتیجه جمعیت با رشد بالایی افزایش می‌یابد. در سرشماریهای ۱۳۴۵ و ۱۳۵۵ جمعیت ایران به ترتیب به ۲۶ و ۳۳/۵ میلیون نفر بوده است که در سال ۱۳۶۵ به حدود ۵۰ میلیون نفر رسیده است (بدین معنی که در سال ۱۳۵۵ تا ۱۳۶۰ نرخ رشد جمعیت در کشور ما بالغ بر ۳/۱۹٪ بوده است. با توجه به این ارقام پیش بینی می‌شود که در صورت ادامه روند رشد فعلی، جمعیت ایران در سال ۱۴۰۰ شمسی به بیش از ۱۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. علاوه بر آن ساخت و ترکیب سنی جمعیت در ایران نیز از جمله مسائلی است که اذهان برنامه‌ریزان را به خود معطوف داشته است زیرا بر اساس آمار سال ۱۳۶۵، ۴۵/۵ درصد از جمعیت ایران زیر ۱۵ سال قرار داشته‌اند و از این‌رو کشور ما نیز از کشورهایی محسوب می‌شود که دارای جمعیت جوان هستند این مساله باعث می‌شود در آینده حتی با وجود سیاستهای کنترل موالید، باز هم نرخ رشدی حدود ۲/۲٪ داشته باشیم [۵].

بدیهی است که تأمین غذا، کار، مسکن، بهداشت، اوقات فراغت، آموزش و غیره برای جمعیتی که پیوسته افزوده می‌شود یک مشکل اساسی در راه توسعه اقتصادی و تأمین اجتماعی است.

افزایش جمعیت می‌تواند کلیه برنامه‌ریزی‌های اقتصادی، فرهنگی، بهداشتی و اجتماعی را تحت الشعاع قرار دهد و این مهم در نظام اعتقادی و مذهبی ما نیز قابل تأمل و بررسی است. زیر براساس آیات و روایات، آنچه که برای جوامع اسلامی از مسائل مهم به شمار می‌آید، عزت و آرامش مسلمانان است.

چنانچه در یک جامعه انبوهی و کثرت مسلمانان نیاز باشد، اسلام حکم به

ازدیاد نفوس می‌کند و بالعکس در شرایطی که افزایش بی‌رویه جمعیت مضر به حال جامعه اسلامی باشد، با هدف دستیابی به رفاه نسبی اجتماعی حد و حدودی برای ازدیاد جمعیت گذاشته می‌شود.

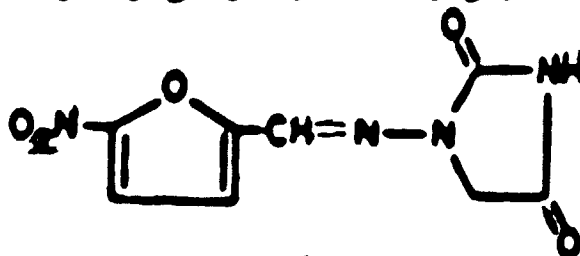
باید میان جمعیت (تعداد افراد) و نظام اجتماعی تناسبی برقرار باشد بطوریکه در ارتباط با شرایط و امکانات موجود در جامعه، مناسب‌ترین تعداد جمعیت وجود داشته باشد. در صورتیکه تناسب میان جمعیت و نظام اجتماعی بهم بخورد جمعیت بصورت یک مسأله درمی‌آید و باید برای آن چاره‌اندیشی نمود. کشورهاییکه با مسئله رشد بی‌رویه جمعیت و ساختار جوان آن مواجه هستند، سیاستهای مخالف با افزایش جمعیت را دنبال می‌کنند. کشور ما نیز از جمله کشورهایی است که در سالهای اخیر به سیاستهای مخالف افزایش جمعیت روی آورده است. واضح است که در چنین سیاستهایی مشارکت عمومی زنان و مردان لازم است. در حال حاضر روشهای مختلف جلوگیری از حاملگی از جمله استفاده از دارو، استفاده از روشهای مکانیکی و اعمال جراحی توسعه یافته است. در این بین استفاده از روشهای گوناگون ضدبارداری توسط زنان متأهل در سنین باروری از عمده‌ترین روشهای ضد بارداری است.

روشهای جلوگیری از حاملگی موجود عمدتاً روشهایی است که می‌بایست توسط خانمها به کارگرفته شود بطوریکه می‌توان گفت بارسنگین کنترل موالید بیشتر بر روی دوش خانمها است و با توجه به مضراتی که در بعضی موارد روشهای ضدبارداری برای خانمها در برداشته است، لازم است که روشهایی ابداع شود که آقایان در آن مشارکت فعالتری داشته باشند. [۵]

خلاصه

یکی از مسائل کنونی کشورهای در حال توسعه، مهار رشد بی‌رویه جمعیت است و افزایش رشد جمعیت با روند کنونی با توجه به محدود بودن منابع طبیعی باعث وارد آمدن صدمات شدید زیست محیطی، اجتماعی و اقتصادی به ممالک در حال توسعه و نهایتاً نوع انسان خواهد شد.

در کشور ما نیز با توجه به نرخ رشد جمعیت بالا و همچنین جوان بودن جمعیت، نیاز به تحقیقات و مطالعات و بکارگیری نتایج حاصله را در کنترل جمعیت دو چندان می‌کند و در این راستا مشارکت عملی مردان نیز لازم و ضروری است. در مطالعه حاضر سعی بر اینست که اثرات مصرف نیتروفورانتوئین با ساختمان شیمیایی زیر بر روی فرآیند باروری و اسپرماتوژنز موش‌های صحرانی نر (Rat) مورد بررسی قرار گیرد.



۱-۵) نیتروفورفورولی لیدین - آمینو) - ایمیدازولیدین - ۲ و ۴ دیون]

این دارو بصورت زیر جلدی (SC) به مقدار 30 mg/kg/day به صورت دو دوز منقسم و با فاصله تقریباً ۱۲ ساعت بمدت ۵۰ روز به موش‌های صحرانی نر (Rat) بالغ تزریق شد و بعد از ۶۰ روز از اولین تزریق شاخص‌هایی چون میزان زنده بودن اسپرم‌ها (Viability)، تحرک اسپرم‌ها (Motility)، میزان ذخیره اسپرم ابی دیدیم (ESR)، میزان تولید روزانه اسپرم (D.S.P) توسط بیضه‌ها، بررسی تغییرات وزن حیوان، بررسی تغییرات وزن بیضه‌ها به وزن بدن (GSI)، میزان باروری و اندازه‌گیری تستوسترون سرم صورت گرفت تغییرات بوجود آمده در