دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم پایه

مرکز تحصیلات تکمیلی واحد تهران

پایان نامه

برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد

رشته زیست شناسی – گرایش علوم جانوری

گروه علمی زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

اثرات سفیکسیم بر بافت بیضه، اسپرماتوژنز،تستوسترون و گنادوتروپین های هیپوفیزی در موش سوری Balb/C نر بالغ

زهره احمدی

استاد راهنمای اول : دکتر مینا رمضانی

استاد راهنمای همکار: دکتر داود سهرابی

استاد مشاور: دکتر مهدی رهنما

شهریور۱۳۸۹

اینجانب **زهره احمدی** دانشجوی ورودی سال **۱۳۸٦** مقطع کارشناسی ارشد رشته **زیست شناسی گرایش علوم جانوری** گواهی می نمایم چنانچه در پایان نامه خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آن را نیز در جای مناسب ذکر کرده ام. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد بر عهده خویش می دانم و جوابگوی آن خواهم بود.

زهره احمدی

۲۳ شهریور ۱۳۸۹

اینجانب **زهره احمدی** دانشجوی ورودی سال **۱۳۸٦** مقطع کارشناسی ارشد رشته **زیست شناسی گرایش علوم جانوری** گواهی می نمایم چنانچه براساس مطالب پایان نامه خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و ... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب،و...و به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

زهره احمدی

۲۳ شهریور ۱۳۸۹

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه پیام نور می باشد.

۲۳ شهریور ۱۳۸۹

تقدیم به همسر عزیزم و فرزند دلبندم امیر طاها

با تشکر از:

گروه بافت شناسی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان

گروه زیست شناسی دانشگاه پیام نور زنجان

و شرکت دارویی دانا که با در اختیار گذاشتن داروی کافی از این پروژه حمایت کرد.

چکیده

سابقه و هدف: سفیکسیم یک آنتی بیوتیک باکتریال با طیف گسترده است که توانایی مقابله با پاتوژن های گوناگون به ویژه ارگانیسم های گرم منفی را دارد. امروزه اکثر پزشکان به طور گسترده ای از سفالوسپورین ها، به ویژه سفیکسیم در درمان بیماری های عفونی استفاده می کنند. با توجه به اثرات جانبی برخی از آنتی بیوتیک ها بر دستگاه تولید مثلی، هدف از این تحقیق بررسی اثرات سفیکسیم بر روی بافت بیضه و هورمونهای محور هیپوفیز- گنادی در موش های کوچک آزمایشگاهی است.

مواد و روش کار: در این تحقیق از ۱۸ سر موش سوری نر نژاد Balb/C با سن ۱۶_۱۲ هفته و وزن تقریبی ۳۵ ± ۵gr در سه گروه ٦ تایی شامل کنترل، شم و تجربی استفاده شد. گروه تجربی به مدت ۱۰ روزمتوالی سفیکسیم با دوز۰/۵ gr/kg در حلالی به نام دی متیل سولفوکساید(DMSO) به صورت داخل صفاقی دریافت کرد.گروه شم در این مدت فقط حلال دارو را دریافت کرد و گروه کنترل هیچ ماده ای دریافت ننمود. موش ها پس از وزن کشی کشته شده و میزان هورمون ها با روش رادیو ایمنو اسی اندازه گیری شد. پس از ثابت کردن بافت بیضه در فرمالین۱۰ درصد، مقاطع ۵ میکرومتری از آن تهیه و رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین- ائوزین(H&E) انجام شد. مقاطع تهیه شده توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرارگرفت. نتایج با استفاده از آزمون t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: کاهش معنی داری در تعداد سلول های اسپرم ساز، سرتولی، لیدیگ و همچنین میزان هورمون محرک فولیکولی (FSH) در گروه تجربی در مقایسه با گروه های کنترل و شم مشاهده شد، به ترتیب ($P<0.01$) و ($P<0.05$) . هورمون دهیدرو اپی آندروسترون (DHEA) کاهش معنی داری($P<0.05$) در گروه تجربی نسبت به شم نشان داد. تفاوت معنی داری در سایر فاکتورهای مورد مطالعه در بین گروه ها مشاهده نشد.

نتیجه گیری: کاهش هورمون FSH ممکن است اثرات منفی روی تولید اسپرم و پتانسیل تولید مثلی موش نر داشته باشد. ازطرفی با توجه به کاهش سلول های زاینده وکند شدن روند اسپرماتوژنز پیشنهاد می شود درتجویز داروی سفیسکیم با احتیاط بیشتری عمل شود.

واژگان کلیدی: سفیکسیم، تستوسترون، گنادوتروپین، بیضه، موش سوری

فهرست مطالب .....صفحه

مقدمه.....۱
بخش اول: مروری بر مطالعات گذشته.....٦
۱-۱ آنتی بیوتیک های بتالاکتام.....۷
۱-۱-۱ طبقه بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس مکانیسم عمل.....۸
۱-۱-۲ ساختمان سفالوسپورین ها.....۸
۱-۱-۳ مکانیسم عمل و مقاومت سفالوسپورین ها.....۹
۱-۲ باکتری ها.....۱۱
۱-۲-۱ پوشش سلولی باکتری ها.....۱۱
۱-۲-۲ پوشش سلولی باکتری های گرم مثبت.....۱۱
۱-۲-۳ پوشش سلولی باکتری های گرم منفی.....۱۲
۱-۲-٤ غشای سیتوپلاسمی.....۱۳
۱-۲-۵ دیواره سلولی.....۱٤
۱-۲-٦ فضای پری پلاسم.....۱٤
۱-۲-۷ پپتیدوگلیکان.....۱۵
۱-۲-۸ غشای خارجی.....۱۵
۱-۲-۹ لیپو پلی ساکارید.....۱٦
۱-۲-۱۰ کپسول.....۱٦
۱-۳ اطلاعات دارویی سفیکسیم.....۱۷
۱-۳-۱ تعریف سفیکسیم.....۱۷
۱-۳-۲ نام و فرمول داروی سفیکسیم.....۱۷
۱-۳-۳ نگهداری دارو.....۱۸
۱-۳-٤ میکروبیولوژی.....۱۸
۱-۳-۵ تاثیر سفیکسیم بر عفونت ها.....۱۹
۱-۳-٦ دوز و مدت درمانی.....۱۹
۱-۳-۷ داروشناسی جانوری.....۱۹

۱-۳-۸ داروشناسی انسانی ۲۰
۱-۳-۹ متابولیسم و دفع دارو ۲۰
۱-۳-۱۰ سمیت دارو..... ۲۰
۱-۳-۱۱ اثر سفیکسیم بر تولید مثل..... ۲۱
۱-۳-۱۲ جهش زایی..... ۲۱
۱-۳-۱۳ فارماکوکنتیک سفیکسیم..... ۲۱
۱-۳-۱٤ جذب سفیکسیم..... ۲۲
۱-۳-۱۵ تاثیر سفیکسیم در رتهای حامله و دوره شیر دهی..... ۲۳
۱-۳-۱٦ تاثیر سفیکسیم در باروری افراد ماده..... ۲۳
۱-۳-۱۷ گستره ی فعالیت سفیکسیم..... ۲٤
۱-۳-۱۸ تاثیر nife dipine در جذب سفیکسیم..... ۲٤
۱-۳-۱۹ تاثیر آنتی بیوتیک ها در باروری افراد نر..... ۲۵
بخش دوم: اسپرماتوژنز..... ۲۸
۲-۱ نوار تناسلی..... ۲۹
۲-۲ مفهوم اسپرماتوژنز..... ۳۱
۲-۳ نقش سلول های سرتولی در اسپرماتوگونی..... ۳۲
۲-٤ نقش هورمون ها در اسپرماتوژنز..... ۳۳
۲-۵ مراحل اسپرماتوژنز..... ۳۵
۲-۵-۱ اسپرمیوژنز(بلوغ اسپرم)..... ۳۷
۲-٦ نقش اکتین در اسپرماتوژنز..... ۳۸
۲-۷ نقش سلول های بنیادی..... ۳۹
۲-۸ تمایز..... ٤۰
۲-۹ تمایز جنسی پیکری..... ٤۰
۲-۱۰ تمایز جنسی سلول های جنسی..... ٤۱
۲-۱۱ مولکول های در گیر در تمایز جنسی..... ٤۲
۲-۱۲ نگاهی به اسپرماتوژنزدر C الگانس..... ٤۳
۲-۱۳ نقش استروژن ها در بلوغ اسپرم و اسپرماتوژنز..... ٤۳
۲-۱٤ نقش گنادوتروپین ها در اسپرماتوژنز..... ٤٦

۲-۱۵ طول دوره ی اسپرماتوژنز موش نر..... ٤٧
بخش سوم: مواد و روش ها..... ٤٨
۳-۱ مواد مورد استفاده..... ٤٩
۳-۲ وسایل مورد نیاز..... ٤٩
۳-۳ شرایط نگهداری گروه های آزمایش..... ۵۰
۳-٤ میزان دوز مصرفی ۵۰
۳-۵ مدت نگهداری و تزریق..... ۵۰
۳-٦ تشریح موش ها و خونگیری..... ۵۱
۳-۷ جداسازی سرم..... ۵۲
۳-۸ سنجش هورمون ها..... ۵۲
۳-۹ خارج کردن بیضه ها..... ۵۲
۳-۱۰ فیکس کردن نمونه ها و آب گیری..... ۵۳
۳-۱۱ پاس دادن یا قرار دادن در تیشو پروسسور..... ۵۳
۳-۱۲ بلوک بندی یا قالب گیری با پارافین..... ۵٤
۳-۱۳ برش قالب ها با میکروتوم و تهیه لامل..... ۵٤
۳-۱٤ آب دهی..... ۵۵
۳-۱۵ رنگ آمیزی..... ۵٦
۳-۱٦ مطالعه بافتی بیضه ها..... ۵٦
۳-۱۷ نمونه برداری آماری..... ۵۷
۳-۱۸ روش انتخاب تصادفی برش ها..... ۵۷
۳-۱۹ اندازه گیری با اکولر مدرج..... ۵۷
۳-۲۰ روش اندازه گیری ضخامت تونیکا آلبوژینا..... ۵۷
۳-۲۱ روش اندازه گیری قطر لوله اسپرم ساز..... ۵۸
۳-۲۲ روش شمارش سلول ها ۵۸
۳-۲۳ تجزیه و تحلیل آماری..... ۵۸
بخش چهارم: نتایج و یافته ها..... ۵۹
بخش پنجم: بحث و نتیجه گیری..... ٦۹
پیشنهادات..... ۷۵

منابع.....۷٦

فهرست جداول و نمودارها:

جدول ٤-١: مقایسه هورمون ها بین گروه ها.....٦٠
جدول٤-٢: بررسی اثرات سفیکسیم بر بافت بیضه و وزن بدن.....٦١
جدول٤-٣: نتایج حاصل از شمارش تعداد سلول های اسپرم ساز.....٦٢
جدول٤-٤: مقایسه قطر بزرگ و قطر کوچک لوله اسپرم ساز و ضخامت اپیتلیوم و تونیکا آلبوژینا.....٦٧
نمودار٤-١: نتایج حاصل از سنجش غلظت FSH بین گروه ها.....٦٠
نمودار٤-٢: نتایج حاصل از سنجش غلظت DHEA در بین گروه ها.....٦١
نمودار٤-٣: نتایج حاصل از شمارش تعدادسلول های اسپرم ساز.....٦٢
نمودار٤-٤: نتایج حاصل از مقایسه قطر لوله های اسپرم ساز و ضخامت اپیتلیوم و تونیکا آلبوژینا.....٦٨

فهرست اشکال:

شکل مقدمه: کنترل هیپوفیزی فرایند اسپرماتوژنزدرجنس نر.....٤
شکل١-١:فرمول شیمیایی سفالوسپورین ها.....٨
شکل١-٢: تصویر دیواره ی سلولی باکتری ها.....١٠
شکل١-٣: دیاگرام آنتی بیوتیک های مهارکننده سنتز دیواره ی سلولی.....١١
شکل١-٤:دیواره ی سلولی باکتری های گرم مثبت و گرم منفی.....١٣
شکل١-٥: فضای پری پلاسم باکتری ها.....١٥
شکل١-٦: فرمول شیمیایی سفیکسیم.....١٨
شکل٢-١: شمای داخلی لوله اسپرم ساز و نحوه ی قرارگیری سلول های اسپرم ساز.....٣٠
شکل٢-٢: تکامل اسپرماتوگونی تا اسپرم بالغ.....٣٦
شکل٢-٣: نحوه ی تکامل سلولی اسپرم.....٣٧
شکل٢-٤: تاثیرآروماتازها در تکامل اسپرم.....٤٥
شکل٣-١: تصویری از قفس موش و غذای آن.....٥٠
شکل٣-٢: روش تزریق دارو با روش IP ٥١

شکل۳-۳:تصویر خونگیری از موش..... ۵۱
شکل۳-٤:تصویر دستگاه تیشو پروسسور..... ۵۳
شکل۳-۵: تصویر میکروتوم یا دستگاه برش بافت..... ۵۵
شکل۳-٦: تصویر آب دهی نمونه ها زیر هود..... ۵٦
شکل٤-۱: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(کنترل)بزرگنمایی ٤۰..... ٦۳
شکل٤-۲: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(کنترل)بزرگنمایی ۱۰۰..... ٦۳
شکل٤-۳: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(کنترل) ضخامت تونیکا آلبوژینا بزرگنمایی ٤۰..... ٦٤
شکل٤-٤ : تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(تجربی)بی نظمی لوله های اسپرم سازبزرگنمایی ٤۰..... ٦٤
شکل٤-۵ : تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(تجربی)بی نظمی لوله های اسپرم ساز و ضخامت اپیتلیوم ژرمینال بزرگنمایی ٤۰..... ٦۵
شکل٤-٦ : تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(تجربی)بی نظمی لوله های اسپرم ساز و ضخامت اپیتلیوم ژرمینال بزرگنمایی ۱۰۰..... ٦٦
شکل٤-۷: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(تجربی)در هم ریختگی نظم سلولی بزرگنمایی ٤۰..... ٦٦
شکل٤-۸: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(شم)نظم لوله های اسپرم ساز بزرگنمایی ٤۰..... ٦٦
شکل٤-۹: تصاویر بخشی از مقاطع بافتی بیضه موش سوری(شم)نظم لوله های اسپرم ساز بزرگنمایی ۱۰۰..... ٦۷

مقدمه

همه موجودات زنده ای که از طریق جنسی تولید مثل مـی کننـد از الحـاق گامـت هـا (اسـپرم و تخمک) بوجود می آیند(گیلبرت، ۱۳۸۸).

بیماری های عفونی به خصوص بیماری های دستگاه ادراری یکی از مهمترین عوامل تهدید کننـده زندگی افراد بالغ بشمار می روند، در حدود ۲۰ درصد از افراد مؤنث و ۱ درصد از افراد مذکر جامعـه در طول زندگی خود به یکی از بیماری های عفوفی دسـتگاه تناسـلی – ادراری مبـتلا مـی شـوند. از عوامـل پـاتوژن در ایـن دسـتگاه اشریـشیا کلـی بـه میـزان ۹۵ – ۷۰ درصـد و اسـتافیلوکوکوس ساپروفیتوکوس به میزان ۵ درصد و همچنین کلامیدیاها و نایـسریاها از عوامـل اصـلی ایجـاد کننـده التهاب بافت اپیدیدم به شمار مـی آینـد(Delavierre, 2003). از بیمـاری هـایی کـه سـبب ایجـاد نارسایی در دستگاه ادراری می شوند می توان به پیلونفریـت ، لپتـوزپیروزیس ، سیـستیت ، سـوزاک، بیماری سیفلیس ، لنفوگرانولما و عفونت های ناحیه واژن با منشا باکتریایی اشاره کرد.

با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی[1] (WHO) حدود یک سـوم از مـردم کـره زمـین از بیماری های عفونی رنج می برند و این مبتلایان به بیماری های عفونی مانند بیماری هـای مقـاربتی ، بیماری های عفونی ناحیه تناسلی و بیماری های سل ، بروسلوز و غیره جهت درمان نیاز بـه مـصرف دراز مدت آنتی بیوتیک دارند که گاهی تا حدود ٤٠ – ٦٠ روز این تجویز ادامه دارد. مطالعات نشان داده است که مصرف برخی از این داروها مثل جنتامایسین ، استرپتومایـسین و داکـسی سـایکلین بـر روی بعضی ازپارامترهای باروری مانند تحرک اسپرم و میزان هورمـون تـستوسترون تـأثیر گـذاربوده است(Hasanjani et al, 2006).

1-World Helth Organization

بافت شناسی عمومی بیضه

بیضه ها مرکب از دو بخش متفاوت هستند:بخش اول لوله های سمینی فر شامل سلول های جنسی و سرتولی و بخش دوم بافت بینابینی شامل لوله های لیدیگ هستند(Grinspon and Rey,2010).

بیضه‌ها دارای دو محصول عمده هستند: اسپرماتوزوئیدها بعنوان گامت های نر که خصوصیات ژنتیکی فرد نر را به نسل‌های بعدی منتقل می‌کنند، آندروژن‌ها که برای تکمیل خصوصیات جنسی نر لازم هستند. رشد و نمو اسپرماتوزوئیدها در درون لوله‌های اسپرم ساز انجام می‌گیرد، در حالی که آندروژن ها در بافت بینابینی لوله‌های اسپرم ساز ساخته می‌شوند . این دو بخش نه تنها از نظر ساختمانی جدا هستند بلکه از طریق سدهای سلولی در زمان بلوغ از یکدیگر منفک و جدا می‌گردند. سد خونی بیضه‌ای شامل چند لایه از مجموعه اتصالی است که یک سلول سرتولی را احاطه می‌کنند و آن را با سلول های مجاور مربوط و متصل می‌سازند . سد خونی بیضه‌ای نشانگر این است که اسپرماتوژنز در یک محیط مشخص و کاملاً کنترل شده به وقوع می‌پیوندد.

اسپرماتوژنز : اسپرماتوزوئید رسیده، سلول کاملاً تخصص یافته است، از نظر کروموزمی هاپلوئید (nکروموزمی) است، می‌تواند با گامت ماده ترکیب شود. اسپرماتوژنز یک فرآیند پیچیده‌ای است که بطور خلاصه شامل مراحل زیر است:

۱-تکثیر میتوزی

۲-تقسیم میوز

۳- اسپرمیوژنز مرحله‌ای است که طی آن اسپرم تولید می شود، در اثر آن اسپرماتید گرد و غیر متحرک به سلول بسیار نازک و کشیده و متحرک تبدیل می‌شود.

سلول‌های سرتولی: سلول هایی هستند استوانه‌ای، از غشاء پایه تا حفره مرکزی لوله اسپرم‌ساز را اشغال می‌کنند، هسته یوکروماتیک این سلول ها در قاعده سیتوپلاسم قرار دارد، شبکه آندوپلاسمی صاف دستگاه گلژی، مقداری شبکه آندوپلاسمی خشن، قطرات چربی، دانه‌های گلیکوژن، رشته‌های شبیه اکتین در این سلول ها وجود دارد. در سلول های سرتولی انسان بلورهای شارکوبوچر نیز دیده می‌شوند که وظیفه آن ها مشخص نیست، سلول های سرتولی عهده‌دار پشتیبانی، محافظت و تغذیه، تنظیم و آزاد کردن سلول های جنسی هستند. سلول های سرتولی در تشکیل سد خونی بیضه‌ای نقش مهمی دارند. این سد لوله‌های اسپرم‌ساز را به دو قسمت پایه‌ای و حفره‌ای تقسیم می‌کند. قسمت پایه‌ای، بین غشاء پایه و اتصالات محکم قرار دارد و دارای اسپرماتوگونیهاست. سلول های سرتولی

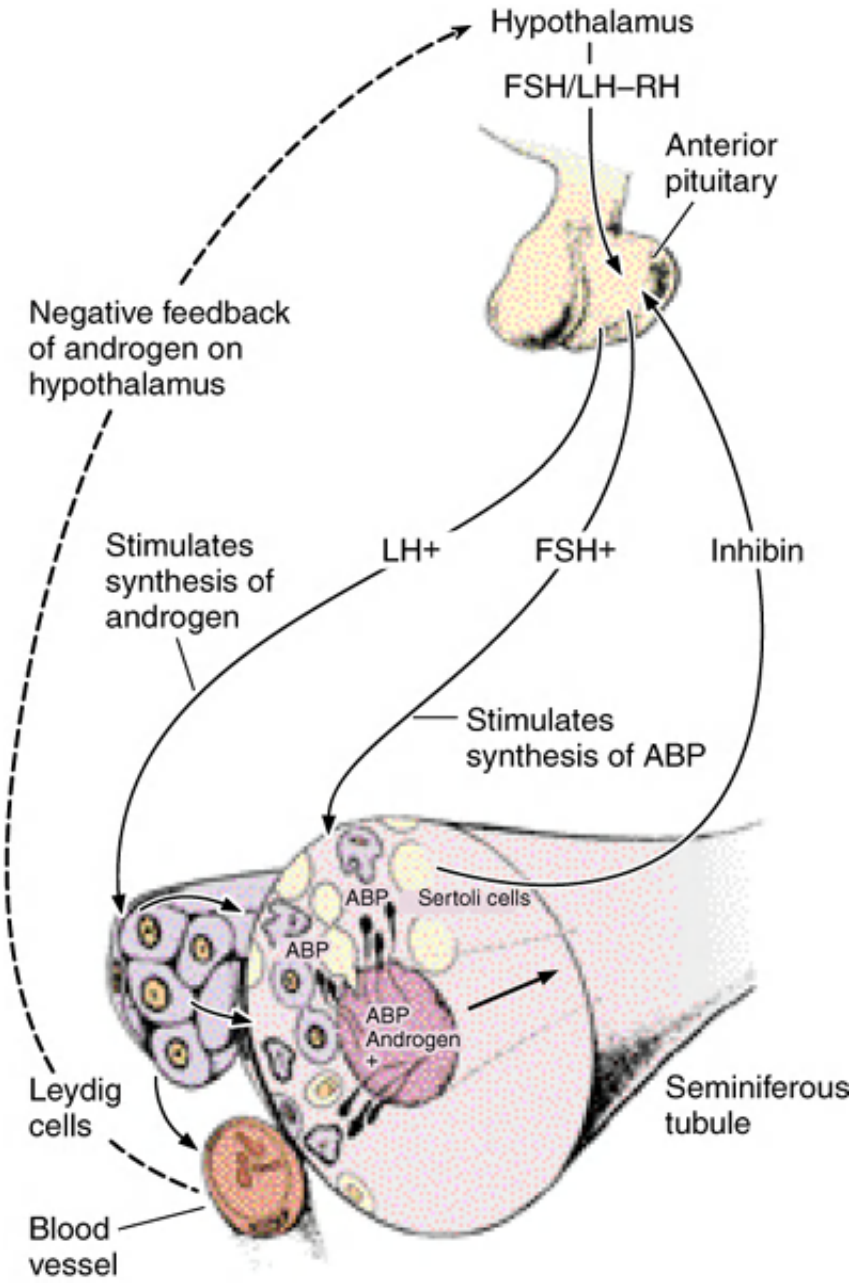
پروتئینی بنام ABP را ترشح می‌کنند که موجب تغلیظ تستوسترون می‌شود که لازمهٔ اسپرماتوژنز است.

بافت بینابینی بیضه: از بافت همبندی بین لوله‌ای پر از رگ های ظریف ساخته شده است و لوله‌های اسپرم‌ساز در بین آن قرار گرفته است. در بافت بینابینی سلول های لیدیگ، فیبروبلاست، ماکروفاژ، رگ های خونی و لنفی و اعصاب و تعدادی سلول های مزانشیمی تمایز نیافته قرار می‌گیرند، بافت بینابینی بخش درون ریز بیضه است، سلول های لیدیگ، سلول های هستند با هسته بزرگ، یوکروماتیک، با دو هستک واضح و سیتوپلاسم اسیدوفیلی هستند. سلول های لیدیگ تستوسترون ترشح می‌کنند. تستوسترون برای تمایز بیضه، تغییرات ظاهری جنسی، پیشرفت و حفظ اسپرماتوژنز ، اندام‌های ثانویه جنسی ویژگی های ثانویه جنسی و رشد عضلانی لازم و ضروری است. هورمون های محور هیپوفیز بیضه : فعالیت سلول های لیدیگ تحت تأثیر و کنترل غده هیپوفیز (از طریق ترشح گونادوتروپین LH) است. بدون LH تستوسترون تولید نمی‌شود و آتروفی در آنها رخ می‌دهد. تستوسترون در سن بلوغ به حدی می‌رسد که با جلوگیری از آزاد شدن GnRH از هیپوتالاموس از ترشح LH جلوگیری بعمل می‌آورد (فیدبک منفی) .

تستوسترون آندروژن اصلی بیضه است که توسط سلول های لیدیگ در بافت بینابینی تولید می شود . تستوسترون در چربی محلول بوده وتوسط آنزیم ۳-بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز که در سلول های لیدیگ وجود دارد ساخته می شود.

FSH (هورمون محرکه فولیکول)گونادوتروپینی که توسط هیپوفیز قدامی ترشح می شود ودر جنس ماده موجب رشد فولیکول گراف ودر جنس نر نقش مهمی در تولید اسپرم (اسپرماتوژنز)دارد.

LH گونادوتروپین دیگری است که از هیپوفیز قدامی ترشح می شود در جنس ماده موجب رشد ونمو جسم زرد و پایداری آن می شود ودرجنس نر موجب ترشح تستوسترون از سلول های لیدیگ بیضه می شود(Villanueva et al,1994).



کنترل هیپوفیزی فرایند اسپرماتوژنزدرجنس نر

هورمون LH برروی سلول های لیدیگ اثر می کند وهورمون FSH برروی لوله های اسپرم ساز تاثیر دارد . یک هورمون بیضه ای به نام اینهیبین ترشح FSH از هیپوفیز را مهار می کند (Villanueva et al,1994).

سفیکسیم

سفیکسیم یک آنتی باکتریال با طیف گسترده است که توانایی مقابله در برابر پاتوژن های گوناگون بویژه ارگانیسم های گرم منفی شامل بتالاکتاماز تولید شده واریته های باکتری ها را دارد. سفیکسیم در درمان عفونت های زیر به کار می رود:

بخش تنفس فوقانی، بخش تنفسی تحتانی ، گوش میانی ،سینوس پارانازال،بخش ادراری و گونوره (سوزاک) (Niwa et al, 2004).در مواردی که ناراحتی های کلیوی حاد و متوسط وجود دارد ممکن است سبب آسیب کلیوی شود(Suprax, 2008).

سفیکسیم نسل سوم آنتی بیوتیک های بتالاکتام است که در سنتز دیواره سلولی مداخله می کنند. این گروه حدودا ٦٥٪ آنتی بیوتیک های تجویزی کل دنیا را تشکیل می دهند و فروش کلی آنها تقریبا ۱۵ میلیارد دلار آمریکا در سال ۲۰۰۳ محاسبه می شود (Elander, 2003).

در هر گروه آنتی بیوتیک ها مواردی وجود دارند که اثرات معنی داری روی اسپرماتوژنز یا کارکرد اسپرماتوزوآها در پستانداران داشته است(Schlegel et al, 1991). در گروه آنتی بیوتیک های سفالوسپورین نیز مواردی وجود دارد از جمله سفامندول(Hoover et al, 1989) و سفامتازول(Moe and Sotani, 1989) که سبب آسیب های جدی تولید مثلی می شود. از بین ۱۱آنتی بیوتیک با فعالیت بالا روی میتوز و میوز سلولهای جنسی ، جنتامایسین و سفوروکسیم دارای اثرات بیشتری هستند. مطالعات هیستوآنزیمی در ابتدا کاهش سنتز پروتئین در هسته اسپرماتوگونیا و اسپرماتوسیتها و سپس کاهش متابولیسم گلوکز در لایه های اسپرماتوسیتها را نشان داد(Timmermans, 1989).

با توجه به این که تا کنون مطالعات گسترده ای در مورد تاثیر سفیکسیم بر توان تولید مثلی صورت نگرفته است بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات سفیکسیم بر بافت بیضه، اسپرماتوژنز، تستوسترون و گنادوتروپین های هیپوفیزی در موش سوری نر است.

فصل اول:مروری بر مطالعات گذشته

۱– آنتی بیوتیک ها

۱–۱:آنتی بیوتیک های بتالاکتام

کشف و توسعه آنتی بیوتیک های بتا لاکتام یکی از موفق ترین و موثرترین دست آوردهای تکنولوژی مدرن است. از زمان کشف تصادفی کپک تولید کننده ی پنی سیلین توسط فلیمینگ که به حدود ۸۰ سال پیش بر می گردد، آنتی بیوتیک های مختلفی به بازار آمده است و امروزه ترکیبات گروه بتالاکتام موفق ترین نمونه ی کاربرد محصولات طبیعی و شیمی درمانی هستند. به دنبال تولید پنی سیلین به وسیله پنی سیلیوم کریزوژنوم ،کشف تشکیل سفالوسپورین بوسیله سفالوسپوریوم آکرومونیوم، تولید سفامایسین، کلاوام و کارباپنم به وسیله اکتینومایسیت ها و تولید بتالاکتام های مونوسایکیلیک بوسیله ی آکتینوماسیت ها و باکتریهای تک سلولی رخ داده است. هر کدام از این گروه ها منتج به تولید محصولات مفید پزشکی شده و به کاهش درد و رنج مردم کل دنیا کمک کرده اند. تحقیقات روی میکروبیولوژی، ژنتیک، بیوشیمی و شیمی این ترکیبات بوسیله ی گروههای انفرادی و یا تیمی از صنعت و دانشگاه تا به حال ادامه یافته است (Dmain and Elander, 1993).

پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها آنتی بیوتیک های عمده ای هستند که سنتز دیواره سلولی را مهار می کنند. این داروها به علت داشتن حلقه چهارعضوی و غیر عادی که در تمام اعضای این گروه وجود دارد بتالاکتام خوانده می شوند. سفالوسپورین ها مشتقات ۷ – آمینوسفالوسپورین می باشند. این داروها براساس زمان ورودشان به کاربرد بالینی بصورت نسل های اول ، دوم ، سوم و چهارم نامگذاری شده اند.

داروهای نسل اول: مانند سفازولین و سفالکسین بر کوکسی های گرم مثبت اثر دارند.

داروهای نسل دوم: داروهای این زیر گروه معمولاً نسبت به داروهای نسل اول اثر کمتری بر ارگانیسم های گرم مثبت دارند ولی پوشش بیشتری برای ارگانیسم های گرم منفی ایجاد می کنند مثل سفوتتان ، سفوکسیتین ، سفوروکسیم و سفاکلور.

داروهای نسل سوم: خصوصیات مشخصه داروهای نسل سوم مثل سفوپرازون و سفوتاکسیم، عبارتند از افزایش اثر بر ارگانیسم های گرم منفی مقاوم به دیگر داروهای بتالاکتام و توانایی نفوذ به سد خونی – مغزی ، مثل سفتریاکسیون (تزریقی) و سفیکسیم (خوراکی) که در حال حاضر داروهای انتخابی برای گونوره(سوزاک) هستند.

داروهای نسل چهارم: سفپیم نسبت به بتالاکتامازهای تولید شده توسط ارگانیسم های گرم منفی از

جمله انتروباکتر ، هموفیلوس و نیسریا مقاوم تر است.

سفالوسپورین هایی که زنجیره جانبی دارند ممکن است در کبد متابولیزه شوند ولی مکانیسم اصلی دفع این داروها دفع کلیوی از طریق ترشح لوله ای فعال است (کاتزونگ، ۱۳۷۸).

۱-۱-۱:طبقه بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس مکانیسم عمل

۱- آنتی بیوتیک هایی که از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می کنند.

۲- آنتی بیوتیک هایی که تراوایی غشاء سیتوپلاسمی را تغییر می دهد.

۳- آنتی بیوتیک هایی که روی سنتز پروتئین موثرند.

٤- آنتی بیوتیک هایی که روی سنتز اسیدهای نوکلئیک موثرند.

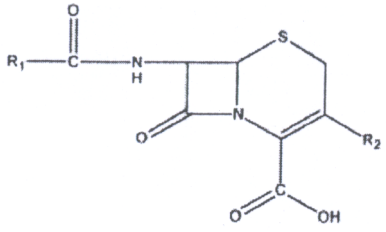
۵- آنتی بیوتیک هایی که آنتی متابولیتند(عدیمی، ۱۳۸۳).

۱-۱-۲:ساختمان سفالوسپورین ها

یکی از گروه های مهم و اولیه آنتی بیوتیک های شناخته شده آنتی بیوتیک های بتالاکتام هستند که در سنتز دیواره سلولی مداخله می کنند. این گروه حدودا ٦۵٪ آنتی بیوتیک های تجویزی کل دنیا را تشکیل می دهند و فروش کلی آنها تقریبا ۱۵ میلیارد دلار آمریکا در سال ۲۰۰۳ محاسبه می شود (Elander, 2003).

آنتی بیوتیک های بتالاکتام دارای یک حلقه بتا لاکتام در ساختمان شیمیایی هستند مثل پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها. این حلقه برای عمل ضد میکروبی باید سالم و دست نخورده باشد(کاتزونگ،۱۳۷۸).

ساختمان هسته اصلی سفالوسپورین ها(شکل۱-۱) ترکیب ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید است که فعالیت ضد میکروبی دارد. این ترکیب حاوی یک حلقه ٦ ضلعی دی هیدروتیازین و یک حلقه چهار ضلعی بتا لاکتام است. دو عامل یا ریشه R در اتصال به این هسته اصلی وجود دارند بسته به اینکه چه عامل هایی در این ریشه های R جایگزین شوند مشتقات متفاوت سفالوسپورین ها به دست می آید(رحیمی، ۱۳۸٦).



شکل ۱-۱: فرمول شیمیایی سفالوسپورین ها (EL-Shaboury et al, 2007)

۱–۱–۳:مکانیسم عمل و مقاومت سفالوسپورین ها

سفالوسپورین ها به PBPs[1] (پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین) روی غشاء سلولی باکتری ها متصل شده و با مکانیسم هایی مشابه آنچه که در مورد پنی سیلین ها رخ می دهد از سنتز دیواره سلولی در باکتری ها جلوگیری می کند. ولی تفاوت های ساختمانی این داروها با پنی سیلین ها سبب می شود که سفالوسپورین ها حساسیت کمتری به پنی سیلیناز تولید شده توسط استافیلوکوک داشته باشند ولی بسیاری از باکتری ها از طریق بتا لاکتامازهای دیگری که می توانند سفالوسپورین ها را غیر فعال کنند نسبت به این آنتی بیوتیک ها مقاومند (کاتزونگ، ۱۳۷۸).

۱–۱–۴: بتالاکتام ها و سنتز دیواره سلول باکتری: غشاء خارجی که در شکل۱–۲ به طورساده نشان داده شده فقط در ارگانیسم های گرم منفی وجود دارد. پروتئین هایی به نام پورین ها (porins) نظیر آنتی بیوتیک های بتا لاکتام که به مواد هیدروفیلیک نفوذپذیری دارند به این غشاء نفوذ می کنند. زنجیره پپتیدوگلیکان توسط ترانس پپتیدهایی که در غشاء سیتوپلاسمی قرار داشته و ارتباط نزدیکی با پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین(PBPs) دارند اتصالات جانبی پیدا می کنند. آنتی بیوتیک های بتا لاکتام به PBPs متصل شده و از ترانس پپتیداسیون (مرحله نهایی در سنتز دیواره سلولی) جلوگیری می کنند. این آنتی بیوتیک ها آنزیم های اتولیتیک را نیز که سبب ایجاد ضایعاتی در دیواره سلولی می شوند فعال می کنند. بتا لاکتامازها که آنتی بیوتیک های بتا لاکتام را غیرفعال می کنند ممکن است در فضای پری پلاستیک یا در سطح خارجی غشاء سیتوپلاسمی وجود داشته باشند(کاتزونگ، ۱۳۷۸).

مکانیسم اثر سفالوسپورین ها مشابه با پنی سیلین ها است. این آنتی بیوتیک ها نیز از تشکیل پیوند های عرضی در میان رشته های پپتیدوگلیکان ممانعت می کنند. امروزه مشتقات جدیدی از سفالوسپورین ها ساخته شده اند که بر اساس طیف اثر ضد میکروبی در ۳ نسل مختلف تقسیم می شوند . هر چه از نسل اول به نسل سوم حرکت کنیم تاثیر بر روی باکتری های گرم مثبت کاهش واثر بر باکتری های گرم منفی افزایش می یابد (رحیمی، ۱۳۸٦).

آنتی بیوتیک های بتالاکتام، داروهایی باکتریسیدال (داروهای ضد میکروبی که عفونت را در غیاب مکانیسم های دفاعی میزبان ریشه کن می سازند) هستند آنها برای مهار سنتز دیواره سلولی طبق این مراحل عمل می کنند:

1-Piniciline Binding Proteins