Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 17, No. 4, Winter 2018, Pages 392-401

Protective Effect of L-Carnitine on the Sperm Parameters of Adult Mice Treated with Ciprofloxacin

Kiani M*[1], Parto P[2]

1. Department of Biology ,School of sciences, Razi University,Kermanshah, Iran
2. Department of Biology, Prince George s Community College, Largo, MD, USA
Corresponding author. Tel: +989389737501, Fax: +98833427545, E-mail: minakiani335@gmail.com

Received: Apr 19, 2017 Accepted: Aug 21, 2017

ABSTRACT

Background & objectives: The present study examined the gonadotoxic effects of ciprofloxacin antibiotics and protective effects of L-carnitine.
Methods: In this study, 20 NMRI mice were divided into four groups: control, ciprofloxacin, L-carnitine, L-carnitine-ciprofloxacin (each group included 5 animals). The control group received normal saline, the treatment group 1 received 12.5 mg/kg ciprofloxacin, the treatment group 2 received 100 mg/kg L- carnitine and the treatment group 3 received 100 mg/kg L- carnitine and 12.5 mg / kg ciprofloxacin simultaneously. All animals were treated by intraperitoneal administration for 15 days. Testis and epididymis were collected to evaluate sperm parameters (sperm count, motility, morphology and viability).
Results: In the ciprofloxacin group, a significant decrease in sperm count, sperm viability, sperm motility, progressive sperm motility and normal sperm as well as a significant increase in rotating sperm motility, sperm without movement, head and tail abnormalities were observed ($p \leq 0.05$). A significant increase in sperm count, sperm survival, motility and progressive sperm motility, normal sperm and a significant decrease in rotating sperm motility, sperm without movement and head abnormalities in the L-carnitine-ciprofloxacin group were observed ($p \leq 0.05$); however, the reduction in tail abnormalities of sperm was not significant.
Conclusion: L-carnitine improves sperm parameters in the adult mice treated with ciprofloxacin.
Keywords: L- Carnitine; Ciprofloxacin; Sperm Parameters; Mice.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

اثر حفاظتی ال- کارنیتین روی پارامترهای اسپرم در موش‌های تحت درمان با سیپروفلوکساسین

مینا کیانی[1]، پریا پرتو[2]*

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۲. گروه زیست شناسی، دانشگاه جامع پرنس جورج، بخش آناتومی، ایالات متحده آمریکا
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۸۱۳۳۴۲۳۳۶۰ فاکس: ۰۸۱۳۳۴۲۳۳۶۰ ایمیل: minakiani335@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: مطالعه حاضر به بررسی اثرات گونادوتوکسیسیتی ایجاد شده بوسیله آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین و اثرات حفاظتی ال- کارنیتین پرداخته است.

روش کار: در این مطالعه ۲۰ عدد موش سفید نژاد NMRI به چهار گروه کنترل، سیپروفلوکساسین، ال-کارنیتین، ال-کارنیتین- سیپروفلوکساسین، (هر گروه شامل ۵ حیوان) تقسیم گردید. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند، گروه تیمار ۱؛ ۱۲/۵ mg/kg سیپروفلوکساسین، گروه تیمار۲؛ ۱۰۰ mg/kg ال-کارنیتین، گروه تیمار۳؛ ۱۰۰ mg/kg ال-کارنیتین همراه با ۱۲/۵ mg/kg سیپروفلوکساسین، دریافت کردند. همه حیوانات بصورت درون صفاقی و برای ۱۵ روز تیمار شدند. بیضه و اپیدیدیم به منظور بررسی پارامترهای اسپرم (تعداد، تحرک، مورفولوژی و قدرت زنده ماندن اسپرم) جمع‌آوری شدند.

یافته ها: در گروه سیپروفلوکساسین کاهش معنی دار تعداد اسپرم، قدرت زنده ماندن اسپرم، درصد تحرک، حرکت پیش‌رونده اسپرم، اسپرم نرمال و همچنین افزایش معنی‌دار حرکت چرخشی، اسپرم بدون حرکت، ناهنجاری سر و دم مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$). افزایش معنی دار تعداد اسپرم، قدرت زنده ماندن اسپرم، درصد تحرک و حرکت پیش‌رونده اسپرم، اسپرم نرمال و همچنین کاهش معنی دار میزان حرکت چرخشی، اسپرم بدون حرکت، ناهنجاری سر در گروه ال-کارنیتین- سیپروفلوکساسین مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$)، اما کاهش ناهنجاری دم اسپرم معنی دارنبود.

نتیجه گیری: ال- کارنیتین، باعث بهبود پارامترهای اسپرم در موش های بالغ تحت درمان با سیپروفلوکساسین می شود.

واژه های کلیدی: ال- کارنیتین، سیپروفلوکساسین، پارامترهای اسپرم، موش

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰ **پذیرش:** ۱۳۹۶/۰۵/۳۰

مقدمه

ناباروری یکی از مشکلات عدیده جوامع بشری است که در این میان عوامل متعددی با تاثیر بر اسپرماتوژنز، کاهش کیفیت و میزان تولید اسپرم نقش بسزایی دارند. داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی، گنادوتوکسین‌ها و برخی عوامل محیطی می‌توانند اثرات زیان باری بر اسپرماتوژنز و ساخته شدن اسپرم طبیعی داشته باشند [۱]. آنتی بیوتیک‌ها در درمان گروهی از عفونت‌ها، سرطان و بیماری‌های انگلی استفاده می‌شود. بنابراین درمان‌های ضد میکروبی پارامترهای مختلف اسپرم را در مدل‌های حیوانی و انسانی تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲]. سیپروفلوکساسین [1] (CPX) نسل جدیدی ازآنتی بیوتیک‌های ضدباکتریایی است و متعلق به خانواده فلورکینولون است که طیف اثر وسیعی در کنترل بیماری‌های مختلف عفونی دارد و در بیش از ۱۰۰کشور دنیا کاربرد دارد. این دارو هم به صورت

[1] Ciprofloxacin

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

داخل وریدی و هم خوراکی تجویز می‌شود [۳]. نتایج حاصل از آزمایشات بالینی با سیپروفلوکساسین اثربخشی بالینی آن را تایید کرده اند، این آنتی بیوتیک که در درمان طیف گسترده ای از عفونت‌ها از جمله عفونت‌های داخل سلولی مثل لیستریامونوسایتوژنز[1]، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، استافیلوکوک اورئوس، هم چنین عفونت‌های باکتری‌های گرم منفی در دستگاه ادراری- تناسلی، پوست، عفونت‌های مایکوپلاسمایی، کلامیدیایی، استرپتوکوکی، عفونت استخوان، دستگاه گوارش و دستگاه تنفس بکار می‌رود [٤، ۵]. با مکانیسم جلوگیری ازعمل آنزیم DNA gyrase یا توپوایزومراز و با ممانعت از باز شدن رشته‌های DNA[2]، ازتکثیر باکتری جلوگیری می‌کند [۶، ۷]. این دارو ناهنجاری‌هایی در دستگاه ماهیچه ای- حرکتی افراد نابالغ (کودکان)، تورم مفصل و ناهنجاری در راه رفتن را سبب می‌شود هم چنین آثار سوء بر سیستم عصبی مرکزی دارد که به دنبال آن سردرد، سرگیجه اتفاق می‌افتد. هم چنین ممکن است این آنتی بیوتیک سبب ایجاد قند خون شود همچنین این آنتی بیوتیک می‌تواند زمینه ساز افزایش قند خون شود [۸]. با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود یک سوم مردم کره زمین از ابتلای به بیماری‌های عفونی مانند سل، بروسلوز و بیماری‌های آمیزشی مزمن ناحیه ادراری تناسلی رنج می‌برند و نیاز به مصرف دراز مدت آنتی بیوتیک گاهی تاحدود ٤۰ تا ۶۰ روز دارند. طول این دوره درمانی با مدت اسپرماتوژنز در انسان (۸±۶٤) [۹، ۱۰] و در موش صحرایی (۵±٤۸) و در موش سوری بالغ (۱±۳۵) [۱۱،۱۲] مطابقت دارد. این دارو به صورت معنا داری هم به عملکرد و هم به ساختار بیضه آسیب می‌زند [۱۳،۱٤]. سیپروفلوکساسین می‌تواند به مایع منی حمل شود و به طور مستقیم اسپرماتوژنز را تحت تاثیر قرار دهد و باعث تغییرات فیزیولوژیکی، ژنتیکی و متابولیکی آن شود و هرچه غلظت سیپروفلوکساسین بیشتر باشد مقدار بیشتری در بافت پروستات و مایع منی دیده می‌شود [۱۵]. مطالعه بافتی بیضه موش صحرایی نر تحت درمان با CPX توسط میکروسکوپ نوری، فاصله میان لوله‌های سیمنی فروس، پرخونی عروق سیاهرگی، افزایش قطر عروق سیاهرگی، مرگ سلول‌های رده اسپرماتوسیت اولیه را نشان می‌دهد [۱۶]. ال - کارنیتین از مشتقات اسید آمینه لیزین و متیونین و ماده ای غذایی است که در گوشت و لبنیات یافت می شود. این ماده اولین بار درسال ۱۹۰۵ از گوشت گاو جدا شد. ال ـ کارنیتین آزاد برای بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند در میتوکندری ضروری است [۱۹-۱۷]. تقریباً از اوایل دهه ۹۰ تحقیقات متعدد در مورد تاثیر ال- کارنیتین بر ناباروری با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) مردان انجام شده است. در سال‌های اخیر از ال- کارنیتین و مشتقات آن (استیل ال-کارنیتین، پروپیونیل ال- کارنیتین و...) به منظوردرمان ناباروری درمردان استفاده شده است [۲۰،۲۱]. ال- کارنیتین با تأمین انرژی مورد نیاز اسپرم، تاثیر مثبت بر روند تحرک و بلوغ اسپرم، نقش اساسی در متابولیسم اسپرم ایفا می کند [۲۲]. در مطالعه ژاوو[3] و همکاران، در کشور چین، ال - کارنیتین و استیل ال- کارنیتین در بهبود میزان حاملگی و ویژگی‌های حرکتی اسپرم موثر بوده است [۲۳]. در ارتباط با استفاده توأم سیپروفلوکساسین و ال - کارنیتین و اثر آن روی پارامترهای اسپرم گزارشی در دسترس نیست. لذا با توجه به اثرات مخرب سیپروفلوکساسین بر روی سیستم تولید مثلی نر [۱۳،۱٤] و وسعت پراکندگی تجویز این دارو از یک سو و خاصیت آنتی اکسیدانتی قوی و مکمل انرژی بودن ال- کارنیتین از سوی دیگر مطالعه حاضر به ارزیابی اثرات محافظتی احتمالی ال- کارنیتین، بر روی پارامترهای حیاتی اسپرم در

[1] Listeria Monositogenesis
[2] DNA- Supercoiling
[3] Zhoux

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

موش‌های تحت درمـان بـا داروی سیپروفلوکساسـین پرداخته است.

روش کار

حیوانات مورد آزمایش

در این مطالعـه از ۲۰ مـوش بـالغ نـر ۸-۶ هفتـه ای، نـژاد NMRI استفاده شد. (بر اساس مطالعه خـاکی و همکاران) [۱۶]. حیوانـات از خانه حیوانات بخش تکـوین وبافت شناسی دانشکده علوم دانشگاه رازی تهیه شد و بـه منظور تطابق با محیط ۲ هفته در قفسهای خود بـا دسترسـی آزادانه به آب و غـذا و شـرایط محیطـی استاندارد نگهـداری شـدند.پروتکل ایـن تحقیـق بـر اساس قوانین بین المللی حمایت از حیوانات (SPCA)[۲] که در سال ۲۰۰۶ در آمریکا تنظیم و در کمیته اخـلاق دانشگاه رازی به تصویب رسیده انجام شد.

داروها و مواد شیمیایی

در ایـن مطالعـه ۱۲/۵ میلـی گـرم بـه ازای کیلـوگرم سیپروفلوکساسـین (شـرکت سـامی سـاز - ایـران) و مقدار mg/kg ۱۰۰ ال-کارنیتین (شرکت سامی سـاز - ایران) جهت تیمـار مـوش‌هـا و از PBS[۱] بعنـوان حـلال برای داروهـا اسـتفاده گردیـد. دوز بکـار رفتـه بـرای سیپروفلوکساسین و ال- کارنیتین بر اسـاس مطالعـات قبلی بوده است [۲۲، ۱۶].

گروه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه حیوانات به صورت تصادفی (بر اسـاس شماره دهی به موش‌های داخل هر قفسـه)، بـه چهـار گـروه کنتـرل، سیپروفلوکساسـین، ال-کـارنیتین، ال-کـارنیتین - سیپروفلوکساسـین، (هـر گـروه شـامل ۵ حیوان) تقسـیم شـدند. حیوانـات گـروه کنتـرل فقـط نرمـال سـالین دریافـت کردنـد و گـروه سیپروفلوکساسین، داروی سیپروفلوکسیاسـین بـا دوز ۱۲/۵ میلی گرم به صـورت محلـول در یک میلی لیتـر PBS، گروه ال-کـارنیتین نیـز داروی ال-کـارنیتین بـا دوز ۱۰۰ میلـی گـرم و به صـورت محلـول در یـک میلی لیتر PBS، گروه ترکیبی، داروی ال- کـارنیتین بـا دوز ۱۰۰ میلـی گـرم بـه همـراه داروی سیپروفلوکساسین با دوز ۱۲/۵ میلی گرم ؛ که هـر دو دارو در یک میلی لیتر PBS حل شده بودند دریافـت کردند. تیمـار حیوانـات بصـورت درون صـفاقی و بـه مدت ۱۵ روز (یک مرتبه در روز) انجام گردید. مدت زمان تیمار بر اسـاس مطالعـه عبدالـه و همکـاران در سال ۲۰۰۰، انجام گرفت [۱۳].

روش مطالعه

یک روز پـس از اتمـام درمـان تمـام حیوانـات کشـته شدند و نمونه بیضـه آنهـا خـارج گردیـد. سـپس دم اپیدیم جدا گردید و داخل ۱ میلی لیتـر محـیط کشـت T_6 قرار داده شد و با روش غیرتهاجمی اسپرم‌ها خارج شدند و به منظور ایجاد ظرفیت یابی لازم در اسـپرم، محـیط بـه مـدت ۱۵دقیقـه در انکوبـاتور ۳۷ درجـه سانتی‌گراد نگهداری شد. بدین ترتیـب سوسپانسـیون اسپرمی تهیه شد. آنالیز اسـپرم بـر اسـاس معیارهـای سازمان بهداشت جهـانی (WHO) و بـه صـورت زیـر انجـام گرفـت. بـرای بررسـی تعـداد اسـپرم از لام هموسایتومتر استفاده شد. فقط اسپرم‌هایی کـه دارای سر، ناحیه میانی و دم بودند با اسـتفاده از بزرگنمـایی ۴۰× میکروسـکوپ نـوری شـمارش شـدند. شـمارش برای هر نمونه دوبار انجام گرفت و میانگین آن اعلام شد. نتایج به صورت تعداد اسـپرم در یـک میلـی لیتـر مایع منی بیان شـد [۲۴]. بـرای ارزیـابی میـزان زنـده ماندن اسپرم‌ها، ۶-۵ میکرولیتر از سوسپانسیون اسپرم روی لام گذاشته شد، سپس بـا یـک قطـره کوچـک از تریپان بلو مخلوط شد. بلافاصـله لامـل گـذاری انجـام گرفت و با استفاده ازمیکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰× درصد اسپرم‌های زنده و مرده تعیین شـدند بـه طوریکـه درصـد اسـپرم‌هـای زنـده از تقسـیم تعـداد سلول‌های رنگ نگرفته برکـل سـلول‌هـا ضـربدر ۱۰۰ محاسبه شد [۲۵]. برای بدست آوردن درصد تحرک

[1] Phosphate-Buffered Saline
[2] Society for the Prevention of Cruelty to Animals (SPCA)

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

۱۰میدان میکروسکوپ با بزرگنمایی ۱۰× روی لام بررسی گردید و سپس میانگین کل اسپرم‌های متحرک در ۱۰ میدان میکروسکوپ بعنوان درصد تحرک بیان شد. اسپرم‌های متحرک به سه دسته Full، Sluggish وLow تقسیم شدند که اسپرم با حرکت Full دارای حرکت رو به جلو، اسپرم با حرکت Sluggish دارای حرکت چرخشی و اسپرم با حرکت Low (بدون تحرک) بود [۲٤]، بر اساس تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۲، حرکت Full یعنی پیش رونده افزایشی از نوع سریع، حرکت Sluggish، نوعی حرکت که در جا انجام می‌شود و وLow یعنی اسپرم بدون حرکت. در این آزمون برای سنجش مورفولوژی اسپرم‌ها بعد از قرار دادن قطره‌ای از محیط کشت حاوی اسپرم بر روی لام با لام دیگر اسمیری از آن تهیه شد. سپس اسمیر درمخلوط اتر و الکل ۹۶ درصد (۱:۱) تثبیت شد. در مرحله بعد اسلایدها با رنگ آمیزی پاپانیکولا رنگ شدند. در این رنگ آمیزی هسته اسپرم به رنگ آبی، آکروزوم و دم اسپرم به رنگ صورتی و ناحیه پشتی اسپرم به رنگ آبی تیره در آمد. برای هر نمونه ۱۰۰ اسپرم بابزرگنمایی ۱۰۰× میکروسکوپ نوری بررسی شدند [۲۶]. جهت بررسی آماری نتایج از نرم افزار SPSS-21 استفاده گردید. به منظور تجزیه وتحلیل آماری نتایج و مقایسه بین گروه‌ها به صورت جفت، از آزمون t استفاده شد. داده‌ها بصورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (means± SD) بیان گردید. $p\leq ۰/۰۵$ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار میانگین بین گروه‌های مورد مقایسه بود.

یافته‌ها

داده‌های مربوط به تعداد اسپرم اپیدیدیم و قابلیت زنده ماندن اسپرم در گروه سیپروفلوکسین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$). در گروه ال- کارنیتین- سیپروفلوکساسین، افزایش معنی‌داری در تعداد اسپرم اپیدیدیم و قابلیت زنده ماندن اسپرم، در مقایسه با گروه سیپروفلوکساسین مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$) (جدول۱). کاهش معنی‌داری در میانگین درصد حرکت پیش رونده و درصد تحرک در گروه سیپروفلوکساسین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$)، میزان درصد حرکت چرخشی و اسپرم بدون تحرک، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$). در گروه ال- کارنیتین- سیپروفلوکساسین، افزایش معنی‌داری، در میانگین درصد حرکت پیش رونده و درصد تحرک مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$). میزان درصد حرکت چرخشی و اسپرم بدون تحرک، نیز کاهش معنی‌داری نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$) (جدول۲). بررسی‌های مورفولوژیک نشان داد (شکل ۱) میزان ناهنجاری در سر اسپرم، دم اسپرم در گروه سیپروفلوکساسین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$)، همچنین درصد نرمال بودن اسپرم کاهش معنی‌داری نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$). در گروه ال- کارنیتین- سیپروفلوکساسین، کاهش معنی‌داری در میزان ناهنجاری در سر اسپرم مشاهده شد ($p\leq ۰/۰۵$). همچنین درصد نرمال بودن اسپرم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p\leq ۰/۰۵$). میزان ناهنجاری در دم اسپرم هم کاهش نشان داد اما این کاهش معنی‌دار نبود (جدول۳).

جدول ۱. مقایسه میانگین درصد تعداد اسپرم و درصد قابلیت زنده ماندن اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از تیمار با سیپروفلوکساسین (۱۲/۵mg/kg) وال- کارنیتین (۱۰۰mg/kg).

گروه	کنترل	ال- کارنیتین	سیپروفلوکساسین	سیپروفوکساسین – ال کارنیتین
تعداد اسپرم $۱۰^{۶}$ ×	۱۶/ ۲۸ ± ۰/۰۵	۱۸/٤۸ ± ۰/۱۳	۸ /۸ ± ۰/۰۲ ^{ab}	۱۹/۲۸ ± ۰/۱۶ ^{c}
قابلیت زنده ماندن (٪)	۷۷/۹ ± ۰/۵۷	۸۰± ۰/۵۷	٤۹/۸۸ ± ۰/۲۸ ^{ab}	۶۲/۷۹ ± ۰/۷۹ ^{c}

ab: مقایسه سیپروفلوکساسین با کنترل و ال-کارنیتین c: مقایسه سیپروفلوکساسین - ال- کارنیتین با سیپروفلوکساسین(مقادیر به صورتmeans± SD می‌باشد). T-Test ،(P ≤۰/۰۵)

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

جدول ۲. مقایسه میانگین درصد حرکت پیش رونده، حرکت چرخشی، اسپرم بدون تحرک، درصد تحرک، اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از تیمار با سیپروفلوکساسین (۱۲/۵mg/kg) وال- کارنیتین (۱۰۰mg/kg)

گروه	کنترل	ال- کارنیتین	سیپروفلوکسین	سیپروفوکسین – ال کارنیتین
حرکت پیش رونده (٪)	۵٤/۸۷ ±۰/۶۹	۶۱/۱۳ ±۰/۷۸ [a]	[ab]۲۲/۰۷ ± ۰/۱۳	۳۶/۶۶ ± ۰/ ۱۷ [c]
حرکت چرخشی (٪)	۱۷/۱۰± ۰/۰۷	۱۶/۰۹ ± ۰/۰۸	[ab]۲۵/۳۳ ± ۰/۱۹	[c]۱۶/۱۸ ± ۰/۲۱
بدون تحرک (٪)	۲٤/۹۳ ± ۰/۱٤	[a]۱۹/۲۳ ±۰/ ۱۰	[ab]٤۸/۳ ± ۰/ ۸۱	[c]٤۳/۷ ±۰/۶۵
درصد تحرک (٪)	۷۲/۰۷± ۰/۷۸	[a] ۷۷/۲۲ ± ۰/۸۳	[ab]٤۷/ ٤± ۰/ ۳۵	[c]۵۱/۸٤ ±۰/۵۳

a: مقایسه سیپروفلوکساسین با کنترل، ab: مقایسه سیپروفلوکساسین با کنترل و ال-کارنیتین c: مقایسه سیپروفلوکساسین - ال- کارنیتین با سیپروفلوکساسین(مقادیر به صورت means± SD می‌باشد).

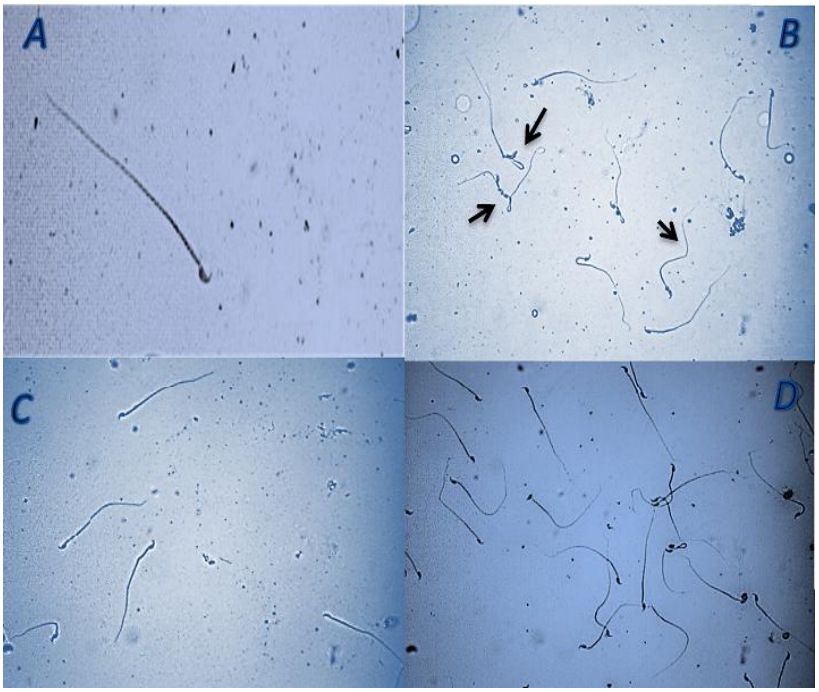
T-Test ،(P ≤۰/۰۵)

جدول ۳. مقایسه میانگین درصد سر نا هنجار، دم ناهنجار، نرمال بودن اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از تیمار با سیپروفلوکساسین (۱۲/۵mg/kg) وال- کارنیتین (۱۰۰mg/kg)

گروه	کنترل	ال- کارنیتین	سیپروفلوکسین	سیپروفوکسین – ال کارنیتین
سر ناهنجار (٪)	۲/۳ ± ۰/۰۷	۲/۱ ±۰/۰۶	۶/۲ ±۰/ ۱۲ [ab]	۱/۶±۰/۰٤ [c]
دم ناهنجار (٪)	۲٤/۳ ±۰/۲۵	[a]۱۹/۸ ±۰/۱۷	٤۵/٤±۰/۳۶ [ab]	٤۲/۳±۰/۳۳
نرمال (٪)	۶۸/۱۵±۰/۸۶	۷۸/۱±۰/۹۳[a]	٤۸/٤ ±۰/۲۵ [ab]	۵۶/۱±۰/۲۷[c]

a: مقایسه سیپروفلوکساسین با کنترل، ab: مقایسه سیپروفلوکساسین با کنترل و ال-کارنیتین c: مقایسه سیپروفلوکساسین - ال- کارنیتین با سیپروفلوکساسین(مقادیر به صورت means± SD می‌باشد).

T-Test ،(P ≤۰/۰۵)



شکل ۱. مقطعی از اسمیر تهیه شده از محیط کشت اسپرم اپیدیدیم موش (رنگ آمیزی پاپانیکولا، بزرگنمایی ٤۰×). ((Aمورفولوژی نرمال اسپرم، ((B مورفولوژی اسپرم در گروه سیپروفلوکساسین، ناهنجاری در سر، گردن و دم اسپرم ((C مورفولوژی اسپرم در گروه ال- کارنیتین، ((D مورفولوژی اسپرم در گروه سیپروفلوکساسین – ال- کارنیتیین. میزان ناهنجاری در سر و گردن اسپرم در مقایسه با گروه سیپروفلوکساسین بهبود یافته، در مقابل ناهنجاری در دم اسپرم بهبودی قابل توجهی نشان نداده است.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

بحث

این مطالعه به منظور بررسی اثر حفاظتی ال- کارنیتین بر تعداد و میزان تحرک و همچنین مورفولوژی اسپرم، در موش‌های تحت درمان با آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین طراحی گردید. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، مصرف سیپروفلوکساسین کاهش تعداد و قابلیت زنده ماندن اسپرم و همچنین قدرت حرکت اسپرم را به دنبال داشت. نتایج مطالعه با نتایج خاکی وهمکاران همسو بود [۱۶]، همچنین دمیر[1] و همکاران در مطالعه مشابهی نشان دادند مصرف ۱۰ روز سیپروفلوکساسین در رت‌ها سبب کاهش تعداد اسپرم و قدرت حرکت اسپرم می‌شود [۱٤]. در مطالعه دیگری مصرف ۲۵۰ میلی گرم سیپروفلوکسین، برای مدت دو هفته، هیچ تاثیری بر کیفیت اسپرم نداشت [۲۷] بر اساس نتایج مطالعات قبلی سیپروفلوکساسین موجب افزایش مرگ سلولی در رده سلول‌های اسپرماتوگونی [۱۶] و نیز دژنره‌شدن سلول‌های سرتولی و لایدیگ [۲۸] می‌گردد و از طرفی سیپروفلوکساسین با کاهش میزان انتقال گلوکز یا متابولیسم در سلول‌های رده زایا (اسپرماتوسیت و اسپرماتوگونی) تغییراتی در منبع انرژی ایجاد می‌کند [۲۹] بنابراین این موضوع می‌تواند سبب اختلال در روند اسپرماتوژنز و کاهش تعداد اسپرم گردد. با توجه به اینکه سیپروفلوکساسین، از طریق تغییر میزان تستوسترون سرم اثرات خود را اعمال می‌کند و از طرفی سیپروفلوکساسین سطح هورمون تستوسترون وهورمون LH، را کاهش می‌دهد [۲۹]، بنابراین احتمال می‌رود اثرات سوء سیپروفلوکساسین بر اسپرم هم بخاطر تاثیر آن در روند تولید هورمون‌های جنسی، هم به دلیل نقش سیپروفلوکساسین در افزایش سطح رادیکال‌های آزاد (ROS)[2] و لیپید پراکسیداسیون وکاهش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی گلوتاتیون در بافت بیضه باشد [۳۱،۳۰]. در مطالعه ما بررسی مورفولوژی اسپرم‌ها نشان داد سیپروفلوکساسین باعث افزایش میزان ناهنجاری در اسپرم می‌شود، که در این میان بیشترین تاثیر را بر افزایش ناهنجاری در دم اسپرم داشت. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که بین تولید ROS توسط اسپرماتوزوآ و درصد مورفولوژی طبیعی رابطه منفی وجود دارد و تولید ROS به طورمعنی‌داری با افزایش درصد مورفولوژی غیرطبیعی افزایش می‌یابد [۳٤-۳۲].

ال- کارنیتین در گروه ترکیبی با سیپروفلوکساسین، با افزایش تعداد اسپرم، قابلیت زنده ماندن و قدرت حرکت اسپرم، کاهش ناشی از سیپروفلوکساسین را توانست جبران کند. در مطالعه علی آبادی و همکاران تاثیر ال کارنیتین وپنتوکسی فیلین بر میزان توزیع کربوهیدرات در غشا اسپرم بررسی شد. در این مطالعه میزان اسپرم‌های با حرکت پیش رونده در گروه ال کارنیتین نسبت به گروه کنترل افزایش داشت. همچنین در تعداد اسپرم‌های بدون حرکت در گروه دریافت کننده ال- کارنیتین، کاهش معنی‌دار ودر حرکت غیرپیش‌رونده افزایش قابل توجهی دیده شد. در این تحقیق افزایش تعداد اسپرم با آکروزوم دست نخورده توسط ال- کارنیتین نیز گزارش شد [۳۵]. در مطالعه دیگری، ویتالی[3] و همکاران نشان دادند تجویز ال- کارنیتین سبب افزایش تعداد و تحرک اسپرم می‌شود [۳۶] در مطالعه حاضر، ال – کارنیتین میزان ناهنجاری اسپرم را هم کاهش داد، هرچند تاثیر کمرنگ تری بر کاهش میزان ناهنجاری دم اسپرم نشان داد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج عبدالباسط و همکاران همسو بود [۳۷]. ال- کارنیتین از طریق تحریک برداشت گلوکز توسط سلول‌های سرتولی [۳۸] و تامین انرژی مورد نیاز اسپرم بر روی تحریک بلوغ اسپرم بیضه تاثیر می‌گذارد [۳۹]، همچنین ال- کارنیتین با کاهش میزان فاگوسیتوز گامت‌ها، سبب افزایش تعداد اسپرم‌ها می‌شود [۲۰].

[1] Demir
[2] Reactive Oxygen Species
[3] Vitali

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

ال-کارنیتین از طریق سازوکارهای زیر باعث بهبود کیفیت اسپرم می‌شود. ۱) ال- کارنیتین به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانتی، از DNA و غشای اسپرم در مقابل رادیکال‌های آزاد و پدیده استرس اکسیداتیو حفاظت می‌کند [٤٠]. ۲) برمتابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره بلند میتوکندری‌های دم اسپرم تاثیر می‌گذارد. ال- کارنیتین بعنوان کوفاکتور استیل کوآنزیمA، باعث تسهیل متابولیسم لیپیدها شده و در نتیجه باعث تولید انرژی [٤١] در جهت تحرک اسپرم می‌شود. ۳) بیشترین غلظت ال- کارنیتین در اپیدیدیم است [٤٢] و از سوی دیگر اپیدیدیم جایگاه ذخیره وبلوغ اسپرم‌ها و محل به دست آوردن تحرک مناسب است. در خاتمه باید خاطر نشان کرد، عدم مطابقت احتمالی برخی یافته‌های این مطالعه با سایر مطالعات احتمالاً به دلیل تجویز سطوح مختلف سیپروفلوکساسین و ال- کارنیتین، طریقه مصرف، نوع حیوان مدل آزمایشگاهی و مدت زمان اعمال تیمارها باشد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد داروی سیپروفلوکساسین اثرات مخرب بر پارامترهای حیاتی اسپرم دارد. استفاده توأم ال- کارنیتین با سیپروفلوکساسین، توانست اثرات مخرب آن را بر پارامترهای حیاتی اسپرم کاهش دهد و در صورت تجویز طولانی مدت این آنتی بیوتیک پیشنهاد می‌شود جهت کاهش دادن ناباروری احتمالی ناشی از کاهش تعداد اسپرم و سایر ویژگی‌های مربوط به اسپرم از ال- کارنیتین نیز به صورت همزمان استفاده شود. هرچند بررسی بیشتر برای تایید این امر در نمونه‌های انسانی نیاز است.

تشکر و قدردانی

نتایج این تحقیق بر مبنای بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد مینا کیانی دانشجوی بافت و جنین‌شناسی دانشگاه رازی کرمانشاه، با شماره ثبت ۲۳۱۸۰۰۶ در دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه است. بدین وسیله از پرسنل آزمایشگاه بخش تکوین که در اجرای این تحقیق محققین را یاری نمودند قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1- Amann RP, Berndtson WE. Assessment of procedures for screening agents for effects on male reproduction: effects of dibromochloropropane (DBCP) on the rat. Fundam Appl Toxicol. 1986 Aug;7 (2):244-55.
2- Wallach EE, Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: Potential hazards to male fertility. Fertil Steril. 1991 Feb ;55 (2):235-42.
3- Wolfson JS, Hooper DC. fluoroquinolone antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev. 1989 Oct;2 (4):378-424.
4- Hooper DC, Wolfson JS, Ng EY, Swartz MN. Mechanisms of action and resistance to ciprofloxacin. Am J Med. 1987 Apr ;82 (4A):12-20.
5- Naber KG, Landen H. Rapid resolution of symptoms with ciprofloxacin therapy in 3859 hospitalised patients with urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2004 Mar;23 Suppl 1:S35-40.
6- Bredberg AN, Brant MA, Jaszyk MA. Ciprofloxacin-induced inhibition of topoisomerase II in human lymphoblastoid cells. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Mar; 35 (3): 448-450.
7- Curry PT, Kropko ML, Garvin JR, Fiedler RD, Theiss JC. In vitro induction of micronuclei and chromosome aberrations by quinolones: Possible mechanisms. Mutat Res. 1996 Jun ;352 (1-2):143-50.
8- Norra C, Skobel E, Breuer C, Haase G, Hanrath P, Hoff P. Ciprofloxacin-induced acute psychosis in a patient with multidrug-resistant tuberculosis. Eur psychiatry. 2003 Aug ;18 (5):262-3.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

9- Junqueira LC, Carneiro J, Long j A. Basic Histology ,5th ed. New York: Appleton, 1986;468-484.
10-Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia ; WB Saunders. 2006 ;487-509.
11-Bustos-Obregón E, Rodriguez H. Testicular x-ray irradiation in adult mice as a model to study spermatogonial proliferation. Andrologia. 1991 Nov ;23 (6):447-50
12-Rooij DG, Russell LD. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. J Androl. 2000 Nov ;21 (6):776-98.
13-Abd-Allah AR, Aly HA, Moustafa AM, Abdel-Aziz AA, Hamada FM. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. Pharmacol Res. 2000 Feb;41 (2):211-9.
14-Demir A, Turker P, Onol FF, Sirvanci S, Findik A, Tarcan T. Effect of experimentally epididymo-orchitis and ciprofloxacin treatment on rat induced Escherichia coli spermatogenesis. Int J Urol. 2007 Mar;14 (3):268-72.
15-Grabe M, Forsgren A, Bjork T. Concentrations of ciprofloxacin in serum and prostatic tissue in patients undergoing transurethral resection. Eur J Clin Microbiol. 1986 Apr; 5 (2):211-2.
16-Khaki A, Heidari M, Ghaffari M, Khaki AA. Adverse effects of ciprofloxacin on testis apoptosis and sperm parameters in rats. Iran J Reprod Med. 2008 Apr; 6 (2): 71-76.
17-Dudek D, Zieba A, Siwek M, Wrobel A. Selective serotonin reuptake inhibitors- current knowledge. Psychiatr Pol. 2004 May-Jun;38 (3):507-24.
18-Kamo T, Horikawa N, Tsuruta Y, Miyasita M , Hatakeyama H , Maebashi Y. Efficacy and pharmacokinetics of fluvoxamine maleate in patients with mild depression undergoing hemodialysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2004 Apr;58 (2):133-7.
19-Bell S, Shipman M, Bystritsky A, Haifley T. Fluoxetine treatment and testosterone levels. Anna Clin Psychiatry. 2006 Jan-Mar;18 (1):19-22.
20-Lenzi A, Lombardo F, Sqro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double- blind crossover trial. Fertl Steril. 2003Feb; 79 (2): 292-300.
21-Lenzi A, Sqro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. Fertil Steril. 2004 Jun;81 (6):1578-84.
22-Amendola R, Coredelli E, Mauro F, Spano M. Effects of L-acetylcarnitine (LAG) on the post-injury recovery of mouse spermatogenesis monitored by flow cytometry. 2. Recovery after hyperthermic treatment. Andrologia. 1991 Mar ;23 (2):135-40.
23-Zhang JH, Zhang Y, Herman B. Caspases apoptosis and aging. Ageing Res Rev. 2003 Oct;2 (4):357-66.
24-Nance DM, Bhargava M, Myatt GA. Further evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control of the ovary. Brain Res Bull.13. 1984 Nov;13 (5):651-5.
25-Rashidi I, Movahedin M, Tiraihi T. The effects of pentoxifylline on mouse epididymal sperm parameters, fertilization and cleavage rates after short time preservation. Int J Reprod Biomed. 2012 Jul ;2 (2):51-7.
26-Mahdion H, Mohammadi G, Gooraninejad S , Khadjeh Gh. Determination of relationship between motility rate and vital staining with reaction of frozen-thawed bull sperm to hypoosmotic swelling test. Iranian veterinary journal. 2013 Autumn; 9 (3): 104-132.
27-Merino G, Carranza-Lira S. Infection and male infertility: effect of different antibiotic regimens on semen quality. Arch Androl. 1995 Nov-Dec;35 (3):209-12..
28-Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdhury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo–pituitary–gonadal axis in adult male rats. J Reprod Fertil. 2000 Jan;118 (1):29-38.
29-Zobeiri F, Sadrkhanlou RA, Salami S, Mardani K. Long term effect of ciprofloxacin on testicular tissue: evidence for biochemical and histochemical changes. Int J Fertil Steril. 2013Jan ; 6 (4): 294-303.
30-Nashwa A, Kawkab AA, Mouneir SM. The protective effect of Ginger and N- Acetyl Cysteine on Ciprofloxacin-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats. Am J Sci. 2011 ; 7 (7): 741-75.
31-Arunanbalahan C, Balamurugan K, Vanithakumari G. Studies on the effect on Ciprofloxacin on the biochemical parameters in the testis of albino rats. IJCST.2015 Apr; 3 (4): 01-06.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

32-O WS, Chen H , Chow PH. genital tract antioxidant enzymes-their ability to preserve sperm DNA integrity. Mol Cell Endocrinol. 2006 Jan, 250 (1-2):80-83.
33-Ford WC. Regulation of sperm function by reactive oxygen species, Hum Reprod Update. 2004 Sep-Oct;10 (5):387-99.
34-Keshtgar S, Fanaei H, Bahmanpour S, Azad F, Ghannadi A, Kazeroni M. In vitro effects of α-tocopherol on teratozoospermic semen samples. Andrologia. 2012 May ;44 (s1):721-7.
35- Aliabadi E, Karimi F, Talaei-Khozani T. Effects of L-Carnitine and Pentoxifylline on Carbohydrate Distribution of Mouse Testicular Sperm Membrane. Iran J Med Sci. 2013 Jun; 38 (2): 107–115.
36-Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. Drugs Exp Clin Res. 1995;21 (4):157-9.
37- El-baset SA, El-Wahab SM, Mansour AM, Mohamed EA. Light and electron microscopic study of the effect of L-carnitine on the sperm morphology among sub fertile men. Middle East Fertil Soc J. 2010 Apr ;15 (2):95-105.
38- Palmero S, Bottazzi C, Costa M, Leone M, Fugassa E. Metabolic effects of L- carnitine on prepubertal rat sertoli cells. Horm Metab Res. 2000 Mar;32 (3):87-90.
39- Matalliotakis I, Koumantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantaki E. L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. Int J Fertil Womens Med. 2000 May-Jun;45 (3):236-40.
40- Kerner J , Hoppel C. Generic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. Annu Rev Nutr. 1998 Jul;18 (1):179-206.
41-Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev. 1983 Oct;63 (4):1420-80.
42-Rab T, Diedrich K, Strowitzki T. Manual on assisted reproduction, 2nd ed. Berlin Heidel Berg: Springer-Verlag, 2000: 255- 258.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]