

اثر مترونیدازول بر روی هورمون‌های محور هیپوفیز - بیضه، تستوسترون و اسپرماتوژنز در موش صحرایی (RAT) نر بالغ

داود سهرابی^{*۱}، محسن علیپور^۲، علی اوسط ملتی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: برخی گزارشات حکایت از آثار سوء مترونیدازول بر روی گونادوتروپین‌ها، تستوسترون، اسپرماتوژنز و دستگاه تناسلی نر دارد. هدف این پژوهش بررسی اثرات مترونیدازول بر روی هورمون‌های محور هیپوفیز - بیضه، تستوسترون و اسپرماتوژنز در موش صحرایی (RAT) نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی ۲۴ عدد موش Rat نر بالغ با سنین ۱۲-۱۰ هفته به صورت تصادفی در سه گروه ۸ تایی قرار گرفتند. به گروه کنترل آب معمولی و به گروه اول تجربی روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مترونیدازول محلول در آب و به گروه دوم تجربی روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مترونیدازول محلول در آب و به مدت ۶۰ روز داده شد. در پایان تجربه بعد از بیهوشی خون‌گیری از بطن چپ به عمل آمد و برای سنجش هورمونی، سانتریفوژ گردید. بعد از کشتن موش‌ها، بیضه‌ها و سمینال وزیکول و پروستات از بدن آنها خارج گردید. بعد از مطالعات مورفولوژیکی، در مایع بوئن به عنوان فیکساتیو قرار گرفتند. سپس بیضه‌ها با روش هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی شدند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون t-test انجام شد.

نتایج: بین وزن بیضه‌ها و غدد تناسلی ضمیمه (سمینال وزیکول و پروستات) گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0/01$). هورمون‌های FSH و LH، تستوسترون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد. ($p < 0/01$). مطالعات هیستولوژیک نشان داد در گروه‌های تجربی لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه‌ها دچار آتروفی شده و روند اسپرماتوژنز کند گشته و تعداد سلول‌های زایا کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: مترونیدازول موجب کاهش هورمون‌های گونادوتروپین و تستوسترون می‌شود و از این طریق و یا راه‌های احتمالی دیگر مانند اثر مستقیم بر روی سلول‌های لیدیک و سلول‌های دودمان اسپرم موجب کاهش روند اسپرماتوژنز در بیضه می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود به ویژه در جنس مذکر در مصرف این دارو احتیاط لازم به عمل آید.

واژگان کلیدی: مترونیدازول، گونادوتروپین، تستوسترون، بیضه

۱- استادیار گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دانشیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

* نویسنده مسئول: داود سهرابی

آدرس: زنجان، شهرک کارمندان، دانشکده پزشکی، گروه بافت‌شناسی

پست الکترونیک: sohrabidavood@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۲ ۲۴۱ ۵۷۰۷

دورنویس: ۰۲۴۱ ۴۲۴۹۵۵۳

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۱۸

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۶/۵/۱۸

مقدمه

به عنوان عامل ضدباروری در افراد مذکر ولی نه در جنس مونث شناخته می‌شوند [۲]. همچنین این مولف در سال ۱۹۸۹ مترونیدازول و اورنیدازول را به عنوان یک داروی موثر ضدباروری در جنس مذکر شناخته و می‌گوید این دارو موجب آتروفی بیضه‌ها در موش‌های Rat نر می‌شود [۳، ۴]. Oberlander و همکاران در سال ۱۹۹۴ اثرات مترونیدازول را بر روی اپیدیدیم و اسپرم‌های

مترونیدازول با فرمول شیمیایی $C_6H_9N_3O_3$ از گروه ۵ - نیتروایمیدازول به عنوان یک داروی ضد میکروبی شناخته می‌شود که در درمان عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند تریکوموناس و آمیبیاز و گروهی از باکتری‌های بی‌هوازی موثر است [۱]. McClain و همکاران او در سال ۱۹۸۸ گزارش دادند: مشتقات نیتروایمیدازول

موجود در آن ناحیه مطالعه کرده و گزارش می‌دهند. بیشترین اثر مترونیدازول در کاهش تحرک اسپرم‌ها است [۵]. همین مولف و همکاران او در سال ۱۹۹۶ اثرات سوء مشتقات نیتروایمیدازول را بر روی لقاح و ضد باروری آن مطالعه کرده‌اند و می‌گویند: این ترکیبات موجب کاهش فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیک اسپرم‌های اپیدیدیم شده و موجب کاهش تحرک اسپرم‌ها می‌شود [۶]. Bone و همکاران نیز در سال ۲۰۰۰ اثرات Ornidazole یکی از آنالوگ‌های مترونیدازول را بر روی اسپرم‌ها ناشی از اثرات مهاری آن بر روی آنزیم‌های گلیکولیز می‌دانند که می‌تواند موجب کاهش قدرت حرکت اسپرم‌ها بشود [۷]. Grover و همکاران در سال ۲۰۰۱ اثرات مترونیدازول را بر روی اسپرماتوژن و هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون مطالعه کرده و می‌گویند مترونیدازول موجب کاهش این هورمون‌ها شده و موجب کند شدن یا حتی متوقف شدن روند اسپرماتوژن می‌گردند [۸]. Yeung و همکاران او در سال ۱۹۹۵ گزارش می‌دهند Ornidazole موجب کاهش حرکت اسپرم‌ها شده و در توان‌یابی (Capacitation) آنها اختلال ایجاد می‌کند [۹]. Cooper و همکاران او در سال ۱۹۹۷ و Pang و همکاران او در سال ۲۰۰۵ تاثیرات Ornidazole را بر روی اسپرم مطالعه کرده و گزارش می‌دهند: ارنیدازول اثر مهاری بر روی آنزیم آلفا - گلیکوزیداز مالونیدالدئید (MDA) اسپرم‌های بیضه و اپیدیدیم دارند و به این ترتیب قدرت حرکت اسپرم‌ها را کاهش می‌دهند [۱۰، ۱۱]. Andrea و همکاران او در سال ۱۹۹۸ اثرات ضدباروری Ornidazole و آنالوگ‌های آن را ناشی از اثرات این داروها در تخریب پروتئین‌های ناحیه سر اسپرم می‌دانند [۱۲]. با توجه به مطالعات گذشته و مصرف زیاد داروی مترونیدازول و آنالوگ‌های آن در کشور ما در بیماری‌های گوارشی و بیماری‌های دستگاه تناسلی تصمیم گرفتیم اثرات آن را بر روی گونادوتروپین‌ها و تستوسترون و اسپرماتوژن با دوزهای جدید بررسی کنیم و در این مطالعه تغییرات کمی و تغییرات کیفی و پاتولوژیک را با دوزهای متفاوت از دیگران بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت تجربی بر روی موش‌های صحرایی (Rat) سفید از نژاد Wistar که از سرم‌سازی حصارک خریداری شد و به اتاق حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان منتقل گردید و در آنجا پرورش یافتند تا با محیط جدید سازش یابند. دمای اتاق حیوانات بین ۲۳-۲۱ درجه‌ی

ساتنی‌گراد متغیر بوده و رطوبتی تقریباً معادل ۵۰٪ تامین شده بود. روشنایی اتاق با یک لامپ فلوئورسنت تامین می‌شد و موش‌ها ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنایی بودند. شرایط غذایی برای همه‌ی آنها یکسان بود و مواد غذایی استاندارد حاوی ویتامین‌ها و املاح به آنها داده می‌شد. برای شروع تجربیات موش-های نر با سن ۱۲-۱۰ هفته‌گی انتخاب شدند و به صورت تصادفی در سه گروه ۸ تایی قرار گرفتند. متوسط وزن موش‌ها در شروع تجربه 182 ± 11 گرم بوده است. به گروه اول تحت عنوان گروه کنترل (شاهد) آب معمولی داده می‌شد. دو گروه تجربی نیز انتخاب شدند که با توجه به منابع ذکر شده [۳، ۲، ۸] به گروه اول تجربی به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (Low Dose) پودر خالص سفیدرنگ مترونیدازول که به صورت بسته یک کیلوگرمی از شرکت دارویی سبحان خریداری شد. محلول در آب و به گروه دوم تجربی به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (High Dose) مترونیدازول محلول در آب داده می‌شد. این تجربه به مدت ۶۰ روز ادامه پیدا کرد. در پایان موش‌ها با اتر محصول کارخانجات مرک آلمان بیهوش شده و از بطن چپ خون‌گیری به عمل آمد، بلافاصله سرم خون با سانتریفوژ ۳۰۰۰ دور در دقیقه جدا شده و تا زمان سنجش هورمون‌ها در دمای ۲۰ درجه زیر صفر نگهداری شدند و بعد از اتمام تجربیات به آزمایشگاه پزشکی هسته‌ای دکتر احمدی زنجان منتقل شدند و با روش رادیوایمونوآسی (RIA) و کیت‌های هورمونی ساخت شرکت RADIM و با دقت یک صدم، هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون اندازه‌گیری شدند. سپس موش‌ها کشته شده و بیضه‌ها، سمینال وزیکول، پروستات به دقت از بدن خارج شده و در مایع فیکساتیو بوئن قرار گرفتند. از بیضه‌ها مقاطع ۵ میکرونی با میکروتوم روتاری Leitz تهیه شد و به روش هماتوکسلن و انوزین، رنگ‌آمیزی شدند. بعد از جمع‌آوری داده‌ها و محاسبه‌ی میانگین و انحراف معیار با استفاده از آزمون t-test مقایسه میانگین‌ها انجام شده است و $p < 0.05$ مرز استنتاج آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- تفاوت وزن بدن حیوانات در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل بعد از اتمام تجربیات معنی‌دار نبود اما وزن نسبی بیضه‌ها، کیسه‌ی منی (سمینال وزیکول) و پروستات کاهش معنی‌داری در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل نشان می‌داد (جدول شماره‌ی ۱).

جدول ۱- مقایسه‌ی میانگین وزن بدن، وزن غدد تناسلی و ضمیمه (نسبت درصد وزن بدن) در گروه‌های کنترل و تجربی در موش تحت تاثیر مترونیدازول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

گروه‌های مورد مطالعه	وزن بدن (گرم)	وزن نسبی دو بیضه (میلی گرم)	وزن نسبی سمنال و زیکول (میلی گرم)	وزن نسبی پروستات (میلی گرم)
شاهد (کنترل)	۱۹۲/۵ $\pm$ ۱۷/۲	۱۴۷۲/۲ $\pm$ ۳۱/۹	۴۷۶/۶ $\pm$ ۲۲/۱	۲۲۹/۴ $\pm$ ۲۱/۳
۲۰۰ میلی گرم مترونیدازول	۱۸۴/۶ $\pm$ ۱۶/۱	***۱۳۱۸/۴ $\pm$ ۳۴/۲	***۳۹۱/۷ $\pm$ ۲۲/۲	***۱۸۹/۳ $\pm$ ۴/۳
۴۰۰ میلی گرم مترونیدازول	۱۸۰/۷ $\pm$ ۱۵/۴	***۱۲۹۱/۸ $\pm$ ۳۵/۳	***۳۲۵/۲ $\pm$ ۱۸/۹	***۱۶۱/۴ $\pm$ ۱۳/۵

*** مقادیر از نظر آماری معنی دار می باشد (p<۰/۰۱)

۲- سنجش هورمون های پلازما:

الف: هورمون FSH: کاهش معنی داری در هورمون FSH

در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ در اثر مترونیدازول در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (جدول شماره ۲).

ب: هورمون LH: هورمون LH نیز در اثر مترونیدازول در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان می داد (جدول شماره ۲).

ج: هورمون تستوسترون: هورمون تستوسترون در اثر مترونیدازول کاهش معنی داری را در گروه تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل نشان می داد (جدول شماره ۲).

۳- نتایج بررسی کمی سلول‌های جنسی: همان طوری که در جدول شماره ۳ مشاهده می شود کاهش معنی داری در تعداد اسپرماتوگونی ها بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد. اما کاهش معنی داری در اسپرماتوسیت‌های اولیه و اسپرماتیدها بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده شد (p<۰/۰۱). از سوی دیگر

تفاوت سلول‌های سرتولی بین گروه‌های تجربی و کنترل، معنی دار مشاهده نشد. اما کاهش معنی داری در سلول‌های لیدیگ بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده شد (p<۰/۰۱).

۴- مطالعات بافتی و سلولی: از نظر مطالعات تشریحی بعد از برداشتن بیضه‌ها که با همکاری دو نفر پاتولوژیست ارشد انجام گرفت، اندکی چروکیدگی در بیضه‌ها وجود داشت ولی سایر آنومالی‌های تشریحی در آن‌ها دیده نشد اما مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان داد که آتروفی و تغییرات دژنراتیو در لوله‌های اسپرم‌ساز وجود دارد و در مجموع دودمان سلول‌های زاینده اسپرم، کاهشی را در لوله‌های اسپرم‌ساز نشان می داد. غشای پایه در لوله‌های اسپرم در بعضی نقاط گسیختگی و در بعضی مناطق ضخیم‌شدگی نشان می دهد. تعدادی از لوله‌ها از نظر سلول‌های جنسی فقیر هستند و حتی بافت بینابینی لوله به ویژه از نظر سلول‌های لیدیگ آتروفیه شده بود (شکل شماره ۱ و ۲).

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین هورمون‌های پلازما در گروه‌های کنترل و تجربی در موش تحت تاثیر مترونیدازول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

گروه‌های مورد مطالعه	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	تستوسترون (ng/ml)
شاهد (کنترل)	۰/۶۳ $\pm$ ۰/۱۹	۰/۸۹ $\pm$ ۰/۳۷	۰/۱۸ $\pm$ ۰/۳۲
۲۰۰ میلی گرم مترونیدازول	***۰/۲۴ $\pm$ ۰/۱۹	***۰/۵۴ $\pm$ ۰/۱۷	***۰/۱۱ $\pm$ ۰/۲۵
۴۰۰ میلی گرم مترونیدازول	***۰/۱۷ $\pm$ ۰/۳۱	***۰/۳۱ $\pm$ ۰/۱۳	***۰/۹ $\pm$ ۰/۱۶

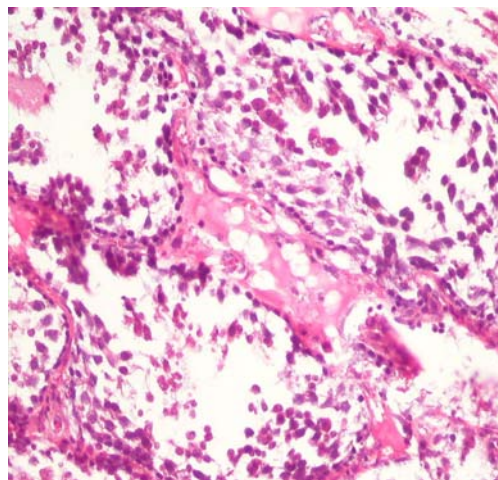
*** مقادیر از نظر آماری معنی دار می باشد (p<۰/۰۱)

جدول ۳- مقایسه‌ی میانگین تعداد سلول‌های زایا، سرتولی و لیدیگ در گروه‌های کنترل و تجربی در موش تحت تاثیر مترونیدازول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

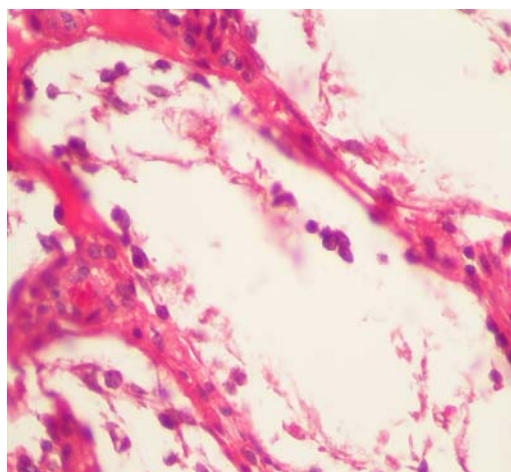
گروه‌های مورد مطالعه	اسپرماتوگونی	اسپرماتوسیت اولیه	اسپرماتید	سلول سرتولی	سلول لیدیگ
شاهد (کنترل)	۳/۲۵ $\pm$ ۰/۶	۶۱/۹۱ $\pm$ ۸/۲	۸۴/۶۲ $\pm$ ۲/۹	۱۰/۰۴ $\pm$ ۱/۵	۳۳/۶۲ $\pm$ ۷/۱
۲۰۰ میلی گرم مترونیدازول	۳/۱۸ $\pm$ ۰/۵	***۳۹/۴۲ $\pm$ ۷/۹	***۷۳/۶۸ $\pm$ ۲/۷	۱۰/۷۲ $\pm$ ۱/۲	***۲۶/۱۲ $\pm$ ۶/۸
۴۰۰ میلی گرم مترونیدازول	۳/۰۸ $\pm$ ۰/۳	***۲۶/۳۲ $\pm$ ۶/۵	***۶۳/۵۱ $\pm$ ۳/۱	۱۰/۴۲ $\pm$ ۱/۴	***۱۹/۳۵ $\pm$ ۴/۷

*** مقادیر از نظر آماری معنی دار می باشد (p<۰/۰۱).

که به طور یقین آثار آن را بر روی اسپرماتوژنز می بینیم. نتایج این پژوهش این گونه نشان می دهد که روند اسپرماتوژنز کند شده است. از طرفی مترونیدازول موجب کاهش هورمون های گونادوتروپین و تستوسترون شده است که شروع و دوام اسپرماتوژنز وابسته به این هورمون هاست [۱۳، ۱۴]. این احتمال وجود دارد اثر سوء مترونیدازول بر روی اسپرماتوژنز به صورت غیر مستقیم وابسته به این هورمون ها به ویژه تستوسترون باشد که در این تجربه کاهش معنی داری در گروه های تجربی نشان داده است. مطالعات گروه زیادی از محققین از جمله McClain نشان می دهد که مترونیدازول و آنالوگ های آن موجب کاهش تحرک اسپرم ها می شود اما تغییرات آن بر روی لوله های اسپرم ساز برگشت پذیر است [۲، ۳، ۴]. در مطالعه ای ما نیز تغییرات دژنراتیو در لوله های اسپرم ساز مربوط به یک عامل ثانویه یا همان مترونیدازول است که می تواند برگشت پذیر باشد و موافق یافته های آنها است. در مطالعه ای دیگر Pang و همکاران گزارش می دهند اثرات Ornidazole یکی از آنالوگ های مترونیدازول بر روی اسپرم ها ناشی از مهار آنزیم آلفا گلیکوزیداز مالونید آلدئید (MDA) و فروکتوز است که موجب کاهش فعالیت حرکتی اسپرم ها می شود [۱۱]. Grover و همکاران اثرات مترونیدازول را بر روی اسپرماتوژنز و گونادوتروپین ها و تستوسترون بررسی کرده اند می گویند مترونیدازول موجب کاهش این هورمون ها و اسپرماتوژنز می شود [۸]. یافته های مطالعه ما نیز حاکی از کاهش تستوسترون و گنادوتروپین ها در گروه های تجربی است و همچنین کاهش روند اسپرماتوژنز نیز در مطالعه ای ما مشهود است و موافق یافته های آنها است. McCline و همکاران نیز معتقد هستند مترونیدازول موجب Azoospermia شده و به این ترتیب موجب عقیمی موش ها می گردد [۴] که با یافته های این پژوهش هم خوانی دارد که مقاطع بافتی کاهش سلول های جنسی و آتروفی لوله های اسپرم ساز را نشان می دهد. اکثر مطالعات بر خاصیت ضدباروری Metronidazole & Ornidazole تاکید دارند [۱۵، ۱۶] و یافته های ما نیز نشان می دهد در اثر مترونیدازول وزن نسبی بیضه ها کاهش یافته است که می تواند در تولید اسپرم ها موثر باشد از طرف دیگر کاهش وزن نسبی سمینال وزیکول و حتی پروستات در اثر مترونیدازول به طور یقین بر روند یک اسپرماتوژنز موفق تاثیر منفی خواهد داشت که همین طور هم هست. از سوی دیگر مطالعات هیستوپاتولوژیک این پژوهش نشان می دهد تعداد سلول های زاینده دودمان اسپرم کاهش چشم گیری داشتند که این می تواند اثر مستقیم مترونیدازول و یا آنالوگ های آن بر روی بیضه باشد و یا فرضیه دیگری که دیگران نیز به آن اشاره کرده اند از



شکل ۱- نمای میکروسکوپی از لوله های اسپرم ساز گروه تجربی اول (۲۰۰ میلی گرم مترونیدازول) به کندی روند اسپرماتوژنز و تخلیه برخی لوله های اسپرم ساز و کاهش سلول های لیدیگ و افزایش چربی بین سلولی توجه نمایید (رنگ آمیزی H-E و ۱۰۰x)



شکل ۲- نمای میکروسکوپی لوله های اسپرم ساز گروه تجربی دوم (۴۰۰ میلی گرم مترونیدازول) لوله اسپرم ساز از نظر سلول های جنسی بسیار فقیر است اسپرماتوژنز تقریباً متوقف شده و لوله آتروفیه شده اند و غشای پایه ای اطراف لوله ها ضخیم شدگی را نشان می دهد (رنگ آمیزی H-E و ۴۰۰x)

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد کاهش معنی داری در وزن نسبی بیضه ها و غدد تناسلی ضمیمه یعنی پروستات و سمینال وزیکول در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده می شود. مطالعات نشان می دهد فرآیند اسپرماتوژنز با حجم و وزن بیضه ها ارتباط مستقیمی دارد از طرفی آتروفیه شدن غدد تناسلی ضمیمه بر روی یک اسپرماتوژنز موفق، موثر است [۴]. در این مطالعه وزن اندام های مذکور به طور معنی داری کاهش یافته است

روند اسپرماتوزنز گشته است. گرچه برای اثبات این موارد احتیاج به مطالعات بیشتر به ویژه با میکروسکوپ الکترونی و روش‌های هیستوشیمیایی است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعات قبلی و این پژوهش باید داروی مترونیدازول را با احتیاط بیشتری در مردان تجویز کرد و در صورت امکان از داروهای مشابه استفاده نمود.

جمله اینکه Foote در سال ۲۰۰۲ در گزارشی می‌گوید مترونیدازول و آنالوگ‌های آن فقط بر روی ساختمان مولکولی تاژک‌های اسپرم‌ها تاثیر دارد و موجب کم‌ترکی یا بی‌ترکی اسپرماتوزوئیدها می‌شود و از این طریق موجب نازایی می‌گردد [۱۷]. علی‌رغم اینکه در این مطالعه تغییرات معنی‌داری در تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی بین گروه‌های کنترل و تجربی مشاهده نشد اما تعداد اسپرماتوسیت‌های اولیه و اسپرماتیدها در گروه تجربی کاهش معنی‌داری مشاهده شد. علت احتمالی آن توقف رشد سلول‌ها در مرحله‌ی میوز I می‌تواند باشد که موجب کندی

References:

- [1] Bone W, Yeung CH, Skupin R, Haufe G, Cooper TG. Toxicity of ornidazole and its analogues to rat spermatozoa as reflected in motility parameters. *Int J Androl* 1997; 20: 347-355.
- [2] McClain RM, Downing JC. Reproduction studies in rats treated with ornidazole. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 92: 480-487.
- [3] McClain RM, Downing JC. The effect of ornidazole on fertility and epididymal sperm function in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 92: 489-496.
- [4] McClain RM, Downing JC, Edgcomb JE. Effect of metronidazole on fertility and testicular function in male rats. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 12: 386-396.
- [5] Oberlander G, Yeung CH. Induction of reversible infertility in male rats by oral ornidazole and its effects on sperm motility and epididymal secretions. *J Reprod Fertil* 1994; 100: 551-559.
- [6] Oberlander G, Yeung CH, Cooper TG. Influence of oral administration of ornidazole on capacitation and the activity of some glycolytic enzymes of rat spermatozoa. *J Reproduc Fertil* 1996; 106: 231-239.
- [7] Bone W, Jones NG, Kamp G, Yeung CH, Cooper TG. Effect of ornidazole on fertility of male rats: inhibition of a glycolysis-related motility pattern and zona binding required for fertilization in vitro. *J Reprod Fertil* 2000; 118: 127-135.
- [8] Grover JK, Vats V, Srinivas M, Das SN, Jha P, Gupta DK, et al. Effect of metronidazole on spermatogenesis and FSH, LH and testosterone levels of pre-pubertal rats. *Indian J Exp Biol* 2001; 39: 1160-1162.
- [9] Yeung CH, Oberlander G, Cooper TG. Effects of the male antifertility agent ornidazole on sperm function in vitro and in the female genital tract. *J Reprod Fertil* 1995; 103: 257-264.
- [10] Cooper TG, Yeung CH. Recent biochemical approaches to post-testicular, epididymal contraception. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 141-152.
- [11] Pang XB, Zhu Y, Lih HG, Zhou H, Zhu JW, Liao AH, et al. Effect of ornidazole on sperm in rats and its mechanism of action. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005; 11: 26-28.
- [12] Wagenfeld A, Yeung CH, Strupat K, Cooper TG. Shedding of rat epididymal sperm protein association with infertility induced by ornidazole and Alpha Chlorohydrin. *Biol Reprod* 1998; 58: 1257-1263.
- [13] Menendez DA, Bendesky E, Rojas F, Salamanca P, Ostrosky-Wegman. Role of P53 functionality in the genotoxicity of metronidazole and its hydroxy metabolite. *Mutat. Res* 2002; 501: 57-67.
- [14] Russell LD, Alger LF, Naquin LG. Hormonal control of pubertal spermatogenesis. *Endocrinology* 1987; 120: 1615-1632.
- [15] Abeer F EL, Nahas and Ibrahim M EL-Ashmawy. Reproductive and cyto genetic toxicity of metronidazole in male mice. *Pharmacology & Toxicology* 2004; 94: 226-233.
- [16] Cooper TG, Yeung CH, Skupin R, Haufe G. Antifertility potential of ornidazole analogues in rats. *J Androl* 1997; 18: 431-438.
- [17] Foote RH. Effects of metronidazole, ipronidazole, and dibromochloropropane on rabbit and human sperm motility and fertility. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 749-755.