اثر مترونیدازول بر روی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ 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 ـــ بیضـه، تستوسـترون و اسـپرماتوژنز در مـوش صـحرایی (RAT) نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی ۲٤ 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 روزانـه ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مترونیدازول محلول در آب و به مدت ٦۰ روز داده شد. در پایان تجربه بعد از بیهوشی خون‌گیری از بطن چـپ بـه عمل آمد و برای سنجش هورمونی، سانتریفوژ گردید. بعد از کشتن موش‌ها، بیضه‌ها و سمینال وزیکول و پروستات از بدن آنها خارج گردیـد. بعد از مطالعات مورفولوژیکی، در مایع بوئن به عنوان فیکساتیو قرار گرفتند. سپس بیضه‌ها با روش هماتوکسیلن و ائوزین رنگ‌آمیـزی شـدند. 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 گـروه کنتـرل کـاهش معنـی‌داری مشاهده شد (p<۰/۰۱). هورمون‌های FSH و LH، تستوسترون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنتـرل کـاهش معنـی‌داری را نشـان داد. (p<۰/۰۱). مطالعات هیستولوژیک نشان داد در گروه‌های تجربی لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه‌ها دچار آتروفی شده و روند اسپرماتوژنز کند گشـته 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 لیدیگ 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 مسوول: داود سهرابی
آدرس: زنجان، شهرک کارمندان، دانشکده پزشکی، گروه بافت شناسی
پست الکترونیک: sohrabidavood@yahoo.com
تلفن : ۰۹۱۲ ۲٤۱ ۵۷۰۷
دورنویس: ۰۲٤۱ ٤۲٤۹۵۵۳

تاریخ دریافت: ۸۵/٤/۱۸
تاریخ پذیرش نهایی: ۸٦/۵/۱۸

مقدمه

مترونیدازول با فرمول شیمیایی $C_6H_9N_3O_3$ از گروه ۵ ـ نیتروایمیدازول به عنوان یک داروی ضدمیکروبی شناخته می‌شـود که در درمان عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند تریکوموناس و آمیبیـاز و گروهی از باکتری‌های بی‌هوازی مـوثر اسـت [۱]. McClain و همکاران او در سال ۱۹۸۸ گزارش دادند: مشتقات نیتروایمیـدازول به عنوان عامل ضدباروری در افراد مذکر ولی نه در جنس مونـث شـناخته مـی‌شـوند [۲]. همچنـین ایـن مولـف در سـال 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، ٤]. Oberlander و همکاران در سال ۱۹۹٤ اثرات مترونیدازول را بر روی اپیدیـدیم و اسـپرم‌هـای

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

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 اسپرماتوژنز 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 اسپرماتوژنز 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 ـ گلیکوزیداز مالونید الدئید (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 اسپرماتوژنز 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 نر (Rat) سفید از نژاد Wistar که از سرم‌سازی حصارک خریداری شد و به اتاق حیوانات دانشکده‌ی 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 سانتی‌گراد متغیر بوده و رطوبتی تقریبا 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 موش‌های نر با سنین ۱۲-۱۰ هفتگی انتخاب شدند و به صورت تصادفی در سه گروه ۸ تایی قرار گرفتند. متوسط وزن موش‌ها در شروع تجربه ۱۱±۱۸۲ 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 [۲، ۳، 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 هماتوکیسلن و ائوزین، 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).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

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 ± انحراف معیار)

گروه‌های مورد مطالعه	وزن بدن (گرم)	وزن نسبی دو بیضه (میلی‌گرم)	وزن نسبی سمینال وزیکول (میلی‌گرم)	وزن نسبی پروستات (میلی-گرم)
شاهد (کنترل)	۱۹۲/۵±۱۷/۲	۱٤۷۲/۲±۳۱/۹	٤۷٦/٦±۲۲/۱	۲۲۹/٤±۲۱/۳
۲۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	۱۸٤/٦±۱٦/۱	***۱۳۱۸/٤±۳٤/۲	***۳۹۱/۷±۲۲/۲	***۱۸۹/۳±٤/۳
٤۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	۱۸۰/۷±۱۵/٤	***۱۲۹۱/۸±۳۵/۳	***۳۲۵/۲±۱۸ /۹	***۱٦۱/٤±۱۳/۵

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

۲- سنجش هورمون های پلاسما:

الف: هورمون FSH: کاهش معنی‌داری در هورمون FSH در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ در اثر مترونیدازول در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (جدول شماره‌ی ۲).

ب: هورمون LH: هورمون LH نیز در اثر مترونیدازول در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌داد (جدول شماره‌ی ۲).

ج: هورمون تستوسترون: هورمون تستوسترون در اثر مترونیدازول کاهش معنی‌داری را در گروه تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌داد (جدول شماره‌ی ۲).

۳- نتایج بررسی کمی سلول‌های جنسی: همان طوری که در جدول شماره‌ی ۳ مشاهده می‌شود کاهش معنی‌داری در تعداد اسپرماتوگونی‌ها بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد. اما کاهش معنی‌داری 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، معنی‌دار مشاهده نشد. اما کاهش معنی‌داری در سلول‌های لیدیگ بین گروه-های تجربی و کنترل مشاهده شد (p<۰/۰۱).

٤- 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 درآن‌ها دیده نشد اما مطالعات هیستوپاتولوژیک نشان داد که آتروفی و تغییرات دژنراتیو در لوله-های اسپرم‌ساز وجود دارد و در مجموع دودمان سلول‌های زاینده اسپرم، کاهشی را در لوله‌های اسپرم‌ساز نشان می‌داد. غشای پایه در لوله‌های اسپرم در بعضی نقاط گسیختگی و در بعضی مناطق ضخیم‌شدگی نشان می‌دهد. تعدادی از لوله‌ها از نظر سلول‌های جنسی فقیر هستند و حتی بافت بینابینی لوله به ویژه از نظر سلول-های لیدیگ آتروفیه شده بود (شکل شماره‌ی ۱ و ۲).

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین هورمون‌های پلاسما در گروه‌های کنترل و تجربی در موش تحت تاثیر مترونیدازول (میانگین± انحراف معیار)

گروه‌های مورد مطالعه	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	تستوسترون (ng/ml)
شاهد (کنترل)	۰/٦۳±۰/۱۹	۰/۸۹±۰/۳۷	۰/۱۸±۰/۳۲
۲۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	***۰/۲٤±۰/۱۹	***۰/۵٤±۰/۱۷	***۰/۱۱±۰/۲۵
٤۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	***۰/۱۷±۰/۳۱	*** ۰/۳۱±۰/۱۳	***۰/۹±۰/۱٦

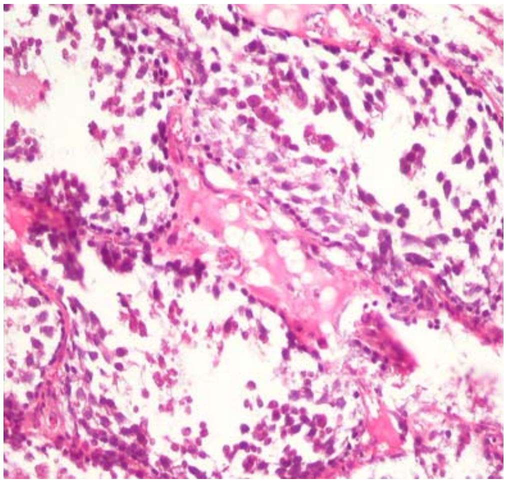
*** مقادیر از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۱)

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

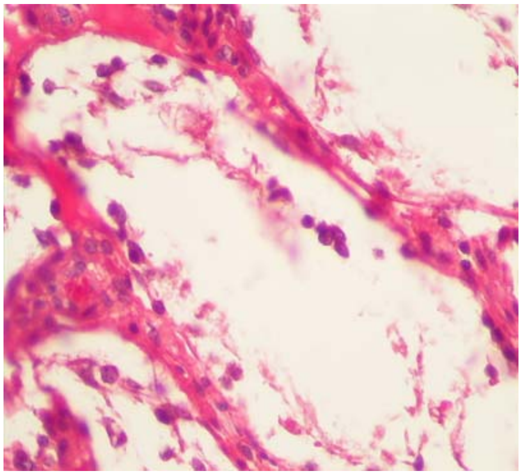
گروه‌های مورد مطالعه	اسپرماتوگونی	اسپرماتوسیت اولیه	اسپرماتید	سلول سرتولی	سلول لیدیگ
شاهد (کنترل)	۳/۲۵±۰/٦	٦۱/۹۱±۸/۲	۸٤/٦۲±۲/۹	۱۰/۰٤±۱/۵	۳۳/٦۲±۷/۱
۲۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	۳/۱۸ ۰±/۵	***۳۹/٤۲±۷/۹	***۷۳/٦۸±۲/۷	۱۰/۷۲±۱/۲	***۲٦/۱۲±٦/۸
٤۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول	۳/۰۸±۰/۳	***۲٦/۳۲±٦/۵	***٦۳/۵۱±۳/۱	۱۰/٤۲±۱/٤	***۱۹/۳۵±٤/۷

*** مقادیر از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۱).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]



شکل ۱- نمای میکروسکوپی از لوله‌های اسپرم‌ساز گروه تجربی اول (۲۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول) به کندی روند اسپرماتوژنز و تخلیه برخی لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش سلول‌های لیدیگ و افزایش چربی بین سلولی توجه نمایید (رنگ‌آمیزی H-E و ۱۰۰×)



شکل ۲- نمای میکروسکوپی لوله‌های اسپرم‌ساز گروه تجربی دوم (۴۰۰ میلی‌گرم مترونیدازول) لوله اسپرم‌ساز از نظر سلول‌های جنسی بسیار فقیر است اسپرماتوژنز تقریبا متوقف شده و لوله آتروفیه شده‌اند و غشای پایه‌ی اطراف لوله‌ها ضخیم‌شدگی را نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی H-E و ۴۰۰×)

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد کاهش معنی‌داری در وزن نسبی بیضه‌ها و غدد تناسلی ضمیمه یعنی پروستات و سمینال وزیکول در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد فرآیند اسپرماتوژنز با حجم و وزن بیضه‌ها ارتباط مستقیمی دارد از طرفی آتروفیه شدن غدد تناسلی ضمیمه بر روی یک اسپرماتوژنز موفق، موثراست [۴]. در این مطالعه وزن اندام‌های مذکور به طور معنی‌داری کاهش یافته است که به طور یقین آثار آن را بر روی اسپرماتوژنز می‌بینیم. نتایج این پژوهش این‌گونه نشان می‌دهد که روند اسپرماتوژنز کند شده است. از طرفی مترونیدازول موجب کاهش هورمون‌های گونادوتروپین و تستوسترون شده است که شروع و دوام اسپرماتوژنز وابسته به این هورمون‌هاست [۱۳، ۱۴]. این احتمال وجود دارد اثر سوء مترونیدازول بر روی اسپرماتوژنز به صورت غیر مستقیم وابسته به این هورمون‌ها به ویژه تستوسترون باشد که در این تجربه کاهش معنی‌داری در گروه‌های تجربی نشان داده است. مطالعات گروه زیادی از محققین از جمله McClain نشان می‌دهد که مترونیدازول و آنالوگ‌های آن موجب کاهش تحرک اسپرم‌ها می‌شود اما تغییرات آن بر روی لوله‌های اسپرم‌ساز برگشت‌پذیر است [۲، ۳، ٤]. در مطالعه‌ی ما نیز تغییرات دژنراتیو در لوله‌های اسپرم‌ساز مربوط به یک عامل ثانویه یا همان مترونیدازول است که می‌تواند برگشت‌پذیر باشد و موافق یافته‌های آنها است. در مطالعه‌ی دیگر Pang و همکاران گزارش می‌دهند اثرات Ornidazole یکی از آنالوگ‌های مترونیدازول بر روی اسپرم‌ها ناشی از مهار آنزیم آلفا گلیکوزیداز مالونید آلدئید (MDA) وفروکتوز است که موجب کاهش فعالیت حرکتی اسپرم‌ها می‌شود [۱۱]. Grover و همکاران اثرات مترونیدازول را بر روی اسپرماتوژنز و گونادوتروپین‌ها و تستوسترون بررسی کرده‌اند می‌گویند مترونیدازول موجب کاهش این هورمون‌ها و اسپرماتوژنز می‌شود [۸]. یافته‌های مطالعه ما نیز حاکی از کاهش تستوسترون و گنادوتروپین‌ها در گروه‌های تجربی است و همچنین کاهش روند اسپرماتوژنز نیز در مطالعه‌ی ما مشهود است و موافق یافته‌های آنها است. McCline و همکاران نیز معتقد هستند مترونیدازول موجب Azoospermia شده و به این ترتیب موجب عقیمی موش‌ها می‌گردد [٤] که با یافته‌های این پژوهش هم‌خوانی دارد که مقاطع بافتی کاهش سلول‌های جنسی و آتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز را نشان می‌دهد. اکثر مطالعات بر خاصیت ضدباروری Metronidazole & Ornidazole تاکید دارند [۱۵، ۱۶] و یافته‌های ما نیز نشان می‌دهد در اثر مترونیدازول وزن نسبی بیضه‌ها کاهش یافته است که می‌تواند در تولید اسپرم‌ها 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 می‌دهد تعداد سلول‌های زاینده دودمان اسپرم کاهش چشم‌گیری داشتند که این می‌تواند اثر مستقیم مترونیدازول و یا آنالوگ‌های آن بر روی بیضه باشد و یا فرضیه‌ی دیگری که دیگران نیز به آن اشاره کرده‌اند از

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

جمله اینکه Foote در سال ۲۰۰۲ در گزارشی می‌گوید مترونیدازول و آنالوگ‌های آن فقط بر روی ساختمان مولکولی تاژک‌های اسپرم‌ها تاثیر دارد و موجب کم‌تحرکی یا بی‌تحرکی 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 روند اسپرماتوژنز 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.

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. KampG. 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]