

عوارض مصرف طولانی مدت آملودیپین و اثر استفاده از پنتوکسی فیلین در شرایط In vitro بر پارامترهای اسپرم در موش

بهناز صادق زاده اسکویی: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
احمد علی قنبری: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
لیلا روشنگر: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
امیر افشین خاکی: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
جعفر سلیمانی راد: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط:

E-mail: soleimanirj@yahoo.com

دریافت: ۸۹/۵/۳۰ پذیرش: ۹۰/۸/۲۵

چکیده

زمینه و اهداف: یکی از اختلالاتی که می تواند باعث اختلال در فرایند باروری گردد، استفاده از داروهای صنعتی برای درمان بیماری های مختلف است که امروزه به طور وسیعی کاربرد دارد. از آنجا که کانالهای کلسیمی در غشای پلاسمایی بسیاری از سلولها از جمله اسپرم وجود دارد، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات مصرف آملودیپین (که یکی از داروهای دسته مهار کننده های کانالهای کلسیمی است) و نیز بررسی اثرات پنتوکسی فیلین (که یکی از داروهای دسته متیل گزانتینی است) بر پارامترهای اسپرم می باشد.

مواد و روش ها: جهت انجام این تحقیق، موشهای نر نژاد سوری مورد استفاده قرار گرفتند. موشها به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. در گروه آزمایش، موشها به مدت سه ماه تحت تاثیر ۵/۲ mg/kg/day آملودیپین قرار گرفتند. پس از اتمام دوره آزمایش، از ناحیه دم اپیدیدیم نمونه برداری شد و پس از قرار دادن در انکوباتور اسپرم ها جمع آوری گردید و تعداد کل اسپرمها، درصد اسپرمهای مرده، اسپرمهای با تحرک پیشرونده و آهسته و درجا و نیز اسپرمهایی که واکنش آکروزومی را انجام داده بودند، با استفاده از میکروسکوپ نوری مشخص گردید. سپس در یکی از گروههای کنترل و آزمایش به محیط انکوباسیون اسپرمها، پنتوکسی فیلین با غلظت ۰/۵ میلی مول اضافه شد. چهار ساعت بعد، پارامترهای فوق مجدداً مشخص و با یکدیگر مقایسه شد.

یافته ها: هیچ تفاوتی در تعداد کل اسپرم ها بین گروه کنترل و گروههای آزمایش مشاهده نشد ($P=0/44$). تعداد اسپرم های مرده پس از رنگ آمیزی با اتوژین Y در گروه آملودیپین در مقایسه با گروه کنترل به صورت قابل ملاحظه ای افزایش یافت ($P<0/001$). تعداد اسپرم های با تحرک پیشرونده در گروه آملودیپین به صورت چشمگیری کاهش یافت ($P<0/001$). تعداد اسپرم های با تحرک آهسته و درجا و نیز اسپرم هایی که واکنش آکروزومی انجام داده بودند در گروه آملودیپین افزایش معنی داری را نشان دادند ($P<0/001$).

نتیجه گیری: نتایج بدست آمده از این تحقیق نشان می دهد که استفاده طولانی مدت از آملودیپین باعث کاهش تحرک پیشرونده اسپرم و نیز کاهش میزان واکنش آکروزومی می شود. در صورتی که استفاده از پنتوکسی فیلین باعث بهبود عوارض ناشی از آملودیپین می شود.

کلید واژه ها: آملودیپین، پنتوکسی فیلین، پارامترهای اسپرم، موش

مقدمه

باروری زنجیره ای از وقایعی است که اختلال در هر مرحله از این زنجیره به طور قطع باعث شکست در این فرآیند می شود (۱). با توجه به اینکه امروزه استفاده از داروهای شیمیایی به طور وسیعی جهت درمان بیماری های گوناگون مورد استفاده عامه مردم می باشد، بررسی عوارض جانبی آنها از اهمیت بالایی برخوردار است (۲-۳). یکی از داروهایی که به طور گسترده مورد استفاده

قرار می گیرد، مهار کننده های کانال های کلسیمی است. کانالهای کلسیمی، در غشای پلاسمایی بسیاری از سلولهای تحریک پذیر و تحریک ناپذیر یافت شده است. اثرات سوء مصرف داروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی در فرآیند اسپرماتوزن به اثبات رسیده است. هر چند آملودیپین نیز جز داروهای مهارکننده کانالهای کلسیمی است، اما هنوز اثرات آن بر روند اسپرماتوزن مورد بررسی

در این مطالعه، تعداد اسپرم های مرده با استفاده از رنگ آمیزی ائوزین Y تعیین شد و واکنش آکروزومی بر اساس حضور یا عدم حضور کلاهک آکروزومی ارزیابی شد. جهت تعیین سرعت حرکت اسپرم ها، متغیرهای حرکت پیشرونده یا progressive، حرکت آرام یا slow - حرکت درجا یا in situ در نظر گرفته شدند. برای ارزیابی هر کدام از پارامترهای فوق ده میدان از هر لام مورد مطالعه قرار گرفت. جهت ورود اطلاعات و تحلیل آماری داده ها و رسم نمودار ها از نرم افزار آماری SPSS (version 13) استفاده شد. برای نشان دادن معنی دار بودن اختلاف در متغیر ها از روش Repeated Measure ANOVA استفاده شد. برای مقایسه میانگین متغیر های کمی هریک از گروهها نسبت به گروه دیگر از روش آماری One Way ANOVA استفاده شد و تفاوت های کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد کل اسپرم ها و تعداد اسپرم های مرده و نیز تعداد اسپرم های با تحرک پیشرونده و آهسته و درجا و تعداد اسپرم هایی که واکنش آکروزومی را انجام داده بودند، بر حسب میلیون در میلی لیتر و در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه پس از تشریح و ۴ ساعت پس از انکوباسیون مورد مطالعه قرار گرفت. تعداد کل اسپرم ها در جدول ۱ نشان داده شده است. این تعداد در هیچ کدام از گروهها در فواصل زمانی تحت مطالعه تفاوت معنی داری با هم نداشتند ($P=0/44$). تعداد اسپرم های مرده پس از رنگ آمیزی با ائوزین Y در جدول ۲ نشان داده شده است. این میزان در تمامی گروه ها و در دو فاصله زمانی تحت مطالعه به طور معنی داری افزایش یافته است ($P<0/001$). این میزان در گروه کنترل که دارویی دریافت نکرده بود، از ۱۵/۴۵٪ به ۳۱/۴۱٪ افزایش یافت در صورتی که در گروهی که دارویی دریافت نکرده بود ولی پتوکسی فیلین در محیط کشت به آن اضافه شده بود، از ۱۵/۸۷٪ به ۲۶/۹۳٪ افزایش یافت که این افزایش از نظر آماری معنی دار می باشد ($P<0/001$). در گروه دریافت کننده آملودیپین این میزان از ۷/۳۸٪ به ۲۷/۰۷٪ افزایش یافت و در گروه آملودیپین+پتوکسی فیلین در In Vitro از ۱۲/۰۳٪ به ۲۷٪ افزایش یافت که اختلاف معنی داری را نشان می دهد. تعداد اسپرم های با تحرک پیشرونده در جدول ۳ نشان داده شده است. در تمامی گروهها، تحرک پیشرونده در فاصله زمانی ۴ ساعت پس از انکوباسیون نسبت به ۱۰ دقیقه پس از تشریح بطور معنی داری کاهش یافته است ($P<0/001$). میزان این کاهش در گروه کنترل از ۸۹/۹۴٪ به ۲۹/۸۶٪ رسید در صورتی که در گروه دریافت کننده پتوکسی فیلین در In Vitro این میزان از ۹۱/۰۹٪ به ۷۴/۲۰٪ رسید که این کاهش معنی دار می باشد ($P<0/001$). میزان کاهش در گروه دریافت کننده آملودیپین از ۴۳/۷۱٪ به ۷/۵۴٪ رسید در صورتی که در گروه دریافت کننده آملودیپین+پتوکسی فیلین در In Vitro این میزان این کاهش از ۴۳/۹۰٪ به ۲۰/۰۶٪ رسید که از نظر آماری معنی دار است. تعداد

قرار نگرفته است (۴-۶). هدف از مطالعه حاضر تعیین اثرات آملودیپین بر اسپرماتوژنز و پارامترهای اسپرم است. همچنین با عنایت به شواهد فوق فرض بر این است که اگر آملودیپین اثرات سوئی بر اسپرماتوژنز داشته باشد، اثرات پتوکسی فیلین که یکی از مشتقات گزانتینی بوده و در بیماری های مزمن انسداد عروقی استفاده می شود، در رفع این عوارض تا چه حدی می تواند مثر ثمر باشد.

مواد و روش ها

در این تحقیق از تعداد ۴۰ سر موش بالغ نر نژاد سوری با محدوده سنی ۳ ماه و محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم که از حیوانخانه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شده بود، استفاده شد. حیوانات تحت شرایط مناسب و استاندارد از نظر تغذیه و جایگاه و روشنایی استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. به منظور انجام آزمایش موش ها به ۴ گروه تقسیم شدند که در هر گروه تعداد ۱۰ سر موش قرار داشت:

- ۱- گروه کنترل که دست نخورده می باشد ($n=10$)
- ۲- گروه تحت درمان با آملودیپین ($n=10$)
- ۳- گروهی که دست نخورده می باشد و ضمن آماده سازی اسپرم آنها، پتوکسی فیلین به محیط انکوباسیون آنها اضافه شده است ($n=10$)
- ۴- گروه دریافت کننده آملودیپین که ضمن آماده سازی اسپرم، پتوکسی فیلین به صورت invitro به محیط انکوباسیون آنها اضافه شده است ($n=10$).

جهت تهیه غذا، هر کدام از داروهای مورد مطالعه (آملودیپین و پتوکسی فیلین) به صورت پودر خالص از کارخانه داروسازی امین اصفهان خریداری گردید. سپس با غذای روزانه موش ها مخلوط و برای هر موش به صورت جداگانه (در هر قفس یک موش) داده شد. مقدار مورد استفاده آملودیپین بر اساس تحقیقات قبلی (۷) $2/5 \text{ mg/kg/day}$ بود که پس از محاسبه برای هر موش، روزانه مقدار $0/07 \text{ mg}$ با غذای فشرده مخلوط و در اختیار آنها قرار می گرفت. در گروههایی که قرار بود اثرات پتوکسی فیلین بررسی شود مقدار ۱۰ میکرولیتر محلول نیم میلی مولار پتوکسی فیلین به محیط نگهدارنده اسپرمها اضافه می شد. سه ماه بعد از تیمار، تمامی حیوانات به روش دیس لوکاسیون سرویکال (جابجایی گردنی) کشته شده و از بافت اپی دیدیم آنها نمونه برداری انجام شد و بلافاصله به داخل پلیتی که حاوی محیط کشت Hams-f-10 بود، منتقل گردید سپس نمونه ها به قطعات کوچکتر تقسیم و به دستگاه اون متقل گردیدند. سی دقیقه بعد، اسپرمها جمع آوری شدند و پارامترهای میزان بقاء، تحرک و واکنش آکروزومی در آنها با استفاده از میکروسکوپ نوری تعیین شد. پس از اینکه به نمونه های گروههای ۳ و ۴ پتوکسی فیلین اضافه شد همه نمونه ها به دستگاه انکوباتور منتقل شده و پس از ۴ ساعت مجدداً نمونه برداری و پارامترهای فوق مورد بررسی قرار گرفتند.

اسپریم های با تحرک آهسته در جدول ۳ نشان داده شده است. در همه گروهها و در فواصل زمانی تحت بررسی این میزان، افزایش معنی داری یافته است ($P < 0/001$). مقایسه میزان افزایش در اسپریم های با تحرک آهسته در گروه کنترل از $10/37\%$ به $47/12\%$ رسید در حالی که در گروه دریافت کننده پنتوکسی فیلین در *In Vitro* این میزان از 6% به $18/66\%$ افزایش یافت که از نظر آماری معنی دار است. در گروه دریافت کننده آملودیپین، این میزان از $22/52\%$ به $43/92\%$ افزایش یافت و در گروه دریافت کننده آملودیپین + پنتوکسی فیلین در *In Vitro* این میزان از $18/45\%$ به $30/65\%$ رسید که از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان می دهد. تعداد اسپریمهای با تحرک درجا در جدول ۴ نشان داده شده است. این متغیر در همه گروهها و در دو فاصله زمانی تحت مطالعه به طور معنی داری افزایش یافته بود که میزان این افزایش در گروه کنترل از $5/19\%$ به $28/41\%$ رسید در صورتی که در گروه دریافت کننده پنتوکسی فیلین در *In Vitro* این میزان از $4/68\%$ به $14/73\%$ رسید

که تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان می دهد ($P < 0/001$). در گروه دریافت کننده آملودیپین، میزان این افزایش از $5/85\%$ به $19/57\%$ رسید و در گروه دریافت کننده آملودیپین + پنتوکسی فیلین در *In Vitro* از $7/21\%$ به $19/53\%$ رسید که اختلاف معنی داری را نشان می دهد. تعداد اسپریم هایی که واکنش آکروزومی را انجام داده اند در جدول ۴ نشان داده شده است. در همه گروهها و در هر دو فاصله زمانی، این میزان بطور معنی داری افزایش یافته بود ($P < 0/001$). در گروه کنترل میزان این افزایش از $0/72\%$ به $15/33\%$ رسید و در گروه دریافت کننده پنتوکسی فیلین در *In Vitro* این میزان از $0/77\%$ به $50/72\%$ رسید که میزان قابل توجهی می باشد. در گروه دریافت کننده آملودیپین میزان افزایش از $54/0\%$ به $95/0\%$ و در گروه دریافت کننده آملودیپین + پنتوکسی فیلین در *In Vitro* این میزان از $74/0\%$ به $15/76\%$ رسید که اختلاف معنی داری می باشد ($P < 0/001$).

جدول ۱: میانگین تعداد کل اسپریمها در هر میدان میکروسکوپی در گروههای آزمایش و کنترل

گروهها (تعداد=۱۰)	میانگین اسپریم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح	میانگین اسپریم ها ۴ ساعت پس از انکوباسیون	مقدار P
کنترل	$68/53 \pm 1/69$	$67/87 \pm 2/65$	$P > 0/05$
آملودیپین	$67/01 \pm 2/61$	$68/26 \pm 2/41$	$P > 0/05$
پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$68/27 \pm 3/84$	$66/87 \pm 1/20$	$P > 0/05$
آملودیپین + پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$69/70 \pm 2/02$	$70/07 \pm 1/88$	$P > 0/05$

جدول شماره ۲: تعداد و درصد اسپریم های مرده در گروههای مختلف و در هر میدان میکروسکوپی، ($SD \pm$ میانگین)

گروهها (تعداد=۱۰)	میانگین اسپریم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح	میانگین اسپریم ها ۴ ساعت پس از انکوباسیون	مقدار P
کنترل	$10/59 \pm 0/86$	$21/29 \pm 3/73$ ($31/41$)	$P < 0/001$
آملودیپین	$5/02 \pm 1/00$ ($7/38$)	$18/48 \pm 1/09$ ($27/07$)	$P < 0/001$
پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$10/84 \pm 1/00$ ($15/87$)	$18/01 \pm 2/46$ ($26/93$)	$P < 0/001$
آملودیپین + پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$83/9 \pm 2/42$ ($12/03$)	$18/92 \pm 2/30$ ($27/00$)	$P < 0/001$

- درصدهای ذکر شده داخل پرانتز، درصد اسپریم های مرده از میانگین تعداد کل اسپریمها را (بر اساس جدول ۱) نشان می دهد.

جدول ۳: تعداد و درصد اسپریمهای با تحرک پیشرونده و آهسته در گروههای مختلف و در هر میدان میکروسکوپی، ($SD \pm$ میانگین)

گروهها (تعداد=۱۰)	میانگین اسپریم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح (تحرک پیشرونده)	میانگین اسپریم ها ۴ ساعت پس از انکوباسیون (تحرک آهسته)	میانگین اسپریم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح (تحرک آهسته)	مقدار P
کنترل	$61/64 \pm 1/80$ ($89/94$)	$20/24 \pm 1/69$ ($29/86$)	$7/11 \pm 1/54$ ($10/37$)	$P < 0/001$
آملودیپین	$29/83 \pm 1/11$ ($43/71$)	$5/15 \pm 3/74$ ($7/54$)	$15/32 \pm 2/07$ ($22/52$)	$P < 0/001$
پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$62/19 \pm 2/48$ ($91/09$)	$50/82 \pm 1/15$ ($74/20$)	$4/10 \pm 0/9$ ($6/00$)	$P < 0/001$
آملودیپین + پنتوکسی فیلین در <i>In Vitro</i>	$30/30 \pm 1/67$ ($43/90$)	$14/06 \pm 2/20$ ($20/06$)	$12/86 \pm 1/89$ ($18/45$)	$P < 0/001$

- درصدهای ذکر شده در داخل پرانتز، درصد اسپریم های با تحرک پیشرونده و آهسته از میانگین تعداد کل اسپریم ها را (بر اساس جدول ۱) نشان می دهد.

جدول ۴: تعداد و درصد اسپرم های با تحرک در جا و واکنش آکروزومی در گروه های مختلف و در هر میدان میکروسکوپی، (SD میانگین)

گروه ها تعداد=۱۰	میانگین اسپرم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح (تحرک درجا)	میانگین اسپرم ها ۴ ساعت پس از انکوباسیون (تحرک درجا)	میانگین اسپرم ها ۱۰ دقیقه پس از تشریح (واکنش آکروزومی)	میانگین اسپرم ها ۴ ساعت پس از انکوباسیون (واکنش آکروزومی)	مقدار P
کنترل	۳/۵۶±۱/۰۹ (/۵/۱۹)	۱۹/۲۸±۲/۵۴۵۲ (/۲۸/۴۱)	۰/۵۰±۰/۱۷ (/۰/۷۲)	۱۰/۳۹±۱/۰۱ (/۱۵/۳۳)	P< ۰/۰۰۱
آملودیپین	۳/۹۸±۰/۴۱ (/۵/۸۵)	۱۳/۳۶±۲/۰۷۹۱ (/۱۹/۵۷)	۰/۳۷±۰/۰۹ (/۰/۵۴)	۰/۶۵±۰/۱۵ (/۰/۹۵)	P< ۰/۰۰۱
پتوکسی فیلین در In Vitro	۳/۲۰±۰/۹۰ (/۴/۶۸)	۹/۸۵±۱/۰۹ (/۱۴/۷۳)	۰/۵۳±۰/۱۱ (/۰/۷۷)	۳۳/۹۲±۱/۹۰ (/۵۰/۷۲)	P< ۰/۰۰۱
آملودیپین + پتوکسی فیلین در In Vitro	۵/۰۳±۰/۸۰ (/۷/۳۱)	۱۳/۶۹±۲/۳۷ (/۱۴/۵۳)	۰/۵۲±۰/۱۵ (/۰/۷۴)	۱۱/۰۵±۱/۴۹ (/۱۵/۷۶)	P< ۰/۰۰۱

درصد های ذکر شده در داخل پرانتز، درصد اسپرم های با تحرک درجا و واکنش آکروزومی از میانگین تعداد کل اسپرم ها را (بر اساس جدول ۱) نشان می دهد.

بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر آملودیپین و پتوکسی فیلین بر میزان بقاء، تحرک و واکنش آکروزومی اسپرم موش می باشد. بدین منظور آملودیپین به مدت ۳ ماه به صورت همراه با غذای فشرده به موش های گروه های آزمایش، داده شد. داروهای محرک خاصی جهت تحرک اسپرم در روش های کمک باروری مورد استفاده قرار می گیرند که از این قبیل داروها می توان به پتوکسی فیلین اشاره نمود. این دارو به منظور افزایش پتانسیل باروری در بیمارانی که به صورت ارثی دچار کاهش کیفیت اسپرمی هستند (الیگواسپرمی) مورد استفاده قرار می گیرد (۸-۹). پتوکسی فیلین نوعی مشتق متیل گزانتینی است که باعث افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم می شود (۱۰). این افزایش از طریق افزایش نفوذ غشایی آنالوگ های cAMP که مهار کننده های فسفودی استراز می باشند، تحرک اسپرم پستانداران را افزایش می دهد (۹). White و Aitken در سال ۱۹۸۹ طی مطالعه ای نشان دادند که اسپرم همستر قبل از شروع افزایش تحرک با افزایش پیشرونده ای در غلظت cAMP همراه است (۹). نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که تعداد کل اسپرم ها در گروه های مختلف تحت مطالعه و همچنین موشهایی که به مدت ۳ ماه آملودیپین به صورت خوراکی و به میزان ۲/۵ mg/kg دریافت کرده بودند، در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه پس از تشریح و ۴ ساعت پس از انکوباسیون با یکدیگر و با گروه کنترل تفاوت قابل ملاحظه ای نداشتند. این یافته با یافته های Almeida و همکاران، طی مطالعه ای که بر روی موش های صحرایی انجام دادند و آملودیپین را به میزان ۰/۰۴ mg/rat/day به مدت ۳۰ روز تجویز نمودند و کاهش معنی داری را در دانسته اسپرم جمع آوری شده از دم اپی دیدیم گزارش کردند، مغایرت دارد (۷). این مغایرت می تواند به دلیل نوع گونه باشد (۷). تعداد اسپرم های مرده در فواصل زمانی تحت مطالعه افزایش نشان داد. این افزایش، نشان می دهد که بدون توجه به تعداد کل اسپرم ها، آملودیپین باعث کاهش میزان بقاء اسپرم ها پس از دفع و در شرایط انکوبه شده در محیط کشت می گردد. سرعت افزایش تعداد اسپرم های مرده در گروه دریافت کننده

پتوکسی فیلین در In Vitro در مقایسه با گروه کنترل که دارویی دریافت نکرده بود کمتر بود که بیانگر تاثیر بیشتر پتوکسی فیلین در محیط In Vitro بر بقاء اسپرم می باشد. در گروه آملودیپین+پتوکسی فیلین در In Vitro این میزان مشابه با گروه کنترل بود که بیان کننده این است که پتوکسی فیلین در In Vitro در گروه هایی که قبلاً تحت تاثیر آملودیپین بوده اند، تاثیری ندارد در حالی که در نمونه هایی که آملودیپین دریافت نکرده اند تا حدودی می تواند در افزایش بقاء اسپرم ها موثر باشد (۸). میزان اسپرم های با تحرک پیشرونده، در دو فاصله زمانی کاهش یافته بود. میزان این کاهش در گروه هایی که آملودیپین دریافت کرده بودند به مراتب بیشتر بود که بیانگر تاثیر آملودیپین بر سرعت پیشرونده اسپرم می باشد در حالی که در گروه هایی که از پتوکسی فیلین استفاده کرده بودند میزان این کاهش کمتر بود که نشانگر تاثیر پتوکسی فیلین بر سرعت پیشرونده اسپرم می باشد. این نتیجه نشان می دهد که در صورت استفاده از آملودیپین میزان تحرک پیشرونده کاهش قابل توجهی می یابد. این یافته ها با نتایج حاصل از مطالعات Anand و همکاران و همچنین Kanwar و همکاران مطابقت دارد (۱۱-۱۲). میزان اسپرم های با تحرک آهسته در دو فاصله زمانی تحت مطالعه، در گروه های دریافت کننده آملودیپین افزایش نشان می دهد اما این افزایش نسبت به تحرک پیشرونده کمتر است که می تواند به دلیل تاثیر کمتر آملودیپین بر تحرک آهسته و تاثیر عمده آن بر تحرک پیشرونده باشد. در گروه دریافت کننده پتوکسی فیلین در In Vitro، نیز میزان تحرک آهسته افزایش یافته است ولی نسبت به گروه کنترل افزایش اندکی را نشان می دهد این یافته با یافته های Anand و همکاران و همچنین Kanwar و همکاران مطابقت دارد (۱۱-۱۲). میزان اسپرم های با تحرک درجا در دو فاصله زمانی تحت مطالعه، افزایش معنی داری یافته است. اما میزان این افزایش نسبت به تحرک پیشرونده و درجا کمتر است. این نتیجه می تواند به این دلیل باشد که آملودیپین بر تحرک درجا تاثیر کمتری دارد. در گروه آملودیپین+پتوکسی فیلین در In Vitro میزان این افزایش مشابه گروه مصرف کننده آملودیپین

کلسیم نقش اساسی در فرآیند های ظرفیت یابی و واکنش آکروزومی دارد (۱۸-۱۶).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز خوراکی آملودیپین باعث کاهش تحرک پیشرونده اسپرم و همچنین کاهش بروز واکنش آکروزومی می گردد ولی بر روی تعداد اسپرم ها تاثیری ندارد. تجویز خوراکی پنتوکسی فیلین اثرات مهاری آملودیپین را خنثی کرده و باعث افزایش تحرک پیشرونده اسپرم و همچنین افزایش میزان واکنش آکروزومی می گردد ولی بر روی تعداد کل اسپرم ها تاثیری ندارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر تامین منابع مالی این طرح و از کلیه عزیزانی که ما را در این طرح یاری نموده اند خصوصا اساتید محترم گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی تبریز به جهت همکاری صمیمانه شان تشکر و قدردانی می شود.

References

- Michel C, Josefina V, Roumen, Yves C, Marc W, Eric S, et al. First evaluation of human sperm quality in various geographic regions in Switzerland. *Chimia* 2008; **62**: 395-400.
- Dejian R, Betsy N, Gloria P, Alexander J, Shyuefang H, Qing S, et al. A sperm ion channel required for sperm motility and male fertility. *Nature* 2001; **413**: 603-609.
- Schein S, Colombini M, Finkelstein A. Reconstitution in planar lipid bilayers of a voltage-dependent anion-selective channel obtained from paramecium mitochondria. *J Member Biol* 1976; **30**: 99-120.
- Shoshan-Barmatz V, Israelson A, Brdiczka D, Sheu S. The voltage-dependent anion channel (VDAC): function in intracellular signalling, cell life and cell death. *Curr Pharm Des* 2006; **12**: 2249-2270.
- Shoshan-Barmatz V, Hadad N, Feng W, Shafir I, Orr I, Varsanyi M. VDAC/porin is present in sarcoplasmic reticulum from skeletal muscle. *FEBS Lett* 1996; **386**: 205-210.
- Okada S. Voltage dependent anion channel-1 (VDAC-1) contributes to ATP release and cell volume regulation in murine cells. *J Gen Physiol* 2004; **124**: 513-526.
- Almeida S, Teofilo J, Anselmo J, Brentegani L. Antireproductive effect of the calcium channel blocker amlodipine in male rats. *Exp Toxic Pathol* 2000; **52**: 353-356.
- Spuungin B. Calcium mobilization and influx during sperm exocytosis. *J. Cell Sci* 1996; **109**: 1947-1955.
- Schwarzer C, Barnikol-Watanabe S, Thinnies F, Hilschmann N. Voltage-dependent anion-selective channel (VDAC) interacts with the dynein light chain Tctex1 and the heat-shock protein PBP74. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; **34**: 1059-1070.
- Xu X, Forbes J, Colombini M. Actin modulates the gating of *Neurospora crassa* VDAC. *J Membr Biol* 2001; **180**: 73-81.
- Saha L, Bhargava V, Garg S, Majumdar S. Effect of nimodipine on male reproductive functions in rats. *Indian J Physiology Pharmacol* 2000; **44**(4): 449-455.
- Edward P. Molecular Physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 2003; **83**: 117-161.
- Kanwar U, Anand R, Sanyal S. The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on human spermatozoal functions. *Contraception* 1993; **48**(5): 453-470.
- Kazazoglu T. Calcium channel antagonists inhibit the acrosome reaction and bind to plasma membranes of sea urchin sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**(5): 1460-1464.
- Paul M, Sumpter J, Lindsay K. Factors affecting Pentoxifylline stimulation of sperm kinematics in suspensions. *Human Reproduction* 1996; **11**(6): 1926-1935.
- Ruspari A, Uma K, Shivaji S, Seshagiri P. Pentoxifylline-stimulated capacitation and acrosome reaction in hamster spermatozoa: involvement of

- intracellular signaling molecules. *Molecular Human Reproduction* 1999; 5(7): 618-626.
17. De Blas G, Michaut M, Trevino CL, Tomes CN, Yunes R, Darszon A. The intraacrosomal calcium pool plays a direct role in acrosomal exocytosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 49326-49331.
18. Parrish J, Susko-Parrish J, Graham J. In vitro capacitation of bovine spermatozoa: role of intracellular calcium. *Theriogenology* 1999; 51(2): 461-472.