

التغيرات المرضية النسجية الناجمة عن التأثير المزمن لعقار Nitrofurantoin في خصى الفئران البيض

ندى فاضل عباس*

مختار خميس حبه*

استلام البحث 16، اذار، 2014

قبول النشر 17، ايار، 2014

الخلاصة :

أجريت الدراسة الحالية لتحديد التغيرات المرضية النسجية الناجمة عن التأثير المزمن لعقار Nitrofurantoin (NFT) في خصى الفئران البيض. تضمنت الدراسة 40 فأراً قسمت على خمس مجاميع: عوملت المجموعة الأولى بالماء المقطر بوصفها مجموعة سيطرة، وعوملت المجاميع الباقية بعقار NFT بتركيز (100-150-200-250) ملغم/كغم على التوالي. تم إعطاء الجرعة فموية ولمدة (شهر وشهرين). أوضحت نتائج المقاطع النسجية لفئران المجاميع المعاملة بالعقار تغيرات نسجية شملت حدوث الاحتقان الدموي والتكس في الخلايا المولدة للحيوانات المنوية وتجمع ارومات الحيوانات المنوية في منتصف تجايف النبيبات المنوية وتثبيط لعملية تكوين الحيوانات المنوية وانخفاض تركيز الحيوانات المنوية البالغة داخل تجايف النبيبات كما نلاحظ حدوث التخر والضمور في طبقة الخلايا الجرثومية المبطنة للنبيبات المنوية وتكون هذه التغيرات على أشدها في المجاميع المعاملة بالتركيز العالية من العقار (200-250) ملغم/كغم. نستنتج من ذلك ان لعقار NFT اثاراً جانبية على نسيجية الخصى في الفئران من خلال تثبيط عملية تكوين الحيوانات المنوية وخفض اعداد الحيوانات المنوية البالغة وحدث التخر في الطبقة الظهارية الجرثومية للنبيبات المنوية.

الكلمات المفتاحية: عقار Nitrofurantoin ، الخصى ، التغيرات المرضية النسجية .

المقدمة :

فشلاً "كلويًا" حاداً "acute renal failure" الذي قد يتطور إلى التهاب كلوي بيني حبيبي حاد acute granulomatous interstitial nephritis [11]، بسبب العقار عند استعماله لأوقات طويلة التهاب كبد فعال مزمن [4] يمكن أن يتطور إلى التهاب الكبد الذاتي المناعة Autoimmune hepatitis [12]. يؤثر عقار NFT في الغدد التناسلية الذكرية من خلال التأثيرات السمية المباشرة في الخصى Testes، حيث يؤثر عقار NFT في عملية تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis في كلا الإنسان وحيوانات التجربة [13] من خلال أحداث الضرر في الخلايا الجرثومية Germ cells او يعمل على تثبيط الخلايا الساندة للحيوانات المنوية Sertoli cells وهذا يؤدي الى حدوث ضعف في عملية تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis كما يعمل العقار على تغير محور تحت المهاد -النخامي -المناسل . Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis [14]. كما يسبب انخفاض في اعداد الحيوانات المنوية وحركتها من خلال تأثيره الضار في الحوامض النووية التي تحتويها [15].

يعد عقار Nitrofurantoin من المضادات الحيوية التي تستعمل لعلاج التهابات المجاري البولية Urinary tract infection [1] ينتمي عقار NFT الى العائلة الدوائية Nitrofurans التي تضم مجموعة من المضادات الحيوية مثل (Furazolidone- Furaldone- Nitrofurazone) جميعها تحتوي المجموعة الفعالة 5-Nitrofurantoin ring [2]. يمتلك عقار NFT فعالية عالية ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصيغة جرام مثل *S. aureus Klebsiell.sp, E.coli* [4,3]. يعمل عقار NFT من خلال تثبيط عدد من الإنزيمات في البكتريا. كما يهاجم العقار البروتينات الرايبوسومية للبكتريا وهذا يؤدي إلى تثبيط تصنيع البروتين في البكتريا [5] وعمليات الايض وتصنيع DNA و RNA وتصنيع جدار الخلية [6]. يمتص عقار NFT من القناة الهضمية [7] ويزداد تركيزه في الإدرار نتيجة لطرحة السريع من الكلية [8,9] وبذلك يكون مثبطاً لمعظم الجراثيم المسببة لالتهاب المجاري البولية [3] أن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً بالنسبة لعقار NFT هي الاضطرابات المعوية مثل فقدان الشهية anorexia، والغثيان nausea، والتقيؤ vomiting [6]. ان الاستعمال المفرط لعقار NFT يؤدي إلى حدوث تليف رئوي [10]. كما قد يسبب

*جامعة بغداد /كلية العلوم للبنات /قسم علوم الحياة

المواد وطرائق العمل :

استعمل عقار NFT المنتج من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية في سامراء- العراق (العراق S.D.I) المصنع على شكل اقراص Tablets بتركيز (50mg). تم تحضير الجرعة بالاعتماد على الجرعة المميّنة لنصف العدد (LD50) البالغة 360 ملغم /كغم [16]. وتم اختيار اربعة تراكيز تحت المميّنة وهي (100-150-200-250) ملغم/كغم اذ اعطيت بجرعة 0.1 مل علما ان معدل وزن الفئران بلغ 30 غم وتم تحضير الجرعة باستعمال المعادلة الاتية [$X/30 = 1000$ / الجرعة المعطاة =] ومن ثم يستعمل قانون التخفيف [$C1XV2=C2XV1$]. استعمل في هذه الدراسة 40 ذكرا من الفئران البيض السويسرية بعمر 8-10 اسابيع تم الحصول عليها من مركز الرقابة الصحية والدوائية، قسمت الحيوانات على خمس مجاميع رئيسة وواقع 8 فئران في كل مجموعة، عوملت المجموعة الاولى بالماء المقطر بينما عوملت المجاميع الباقية بالعقار بالتراكيز المذكورة انفا، قتلت الحيوانات بعد انتهاء مدة البحث عن طريق فصل العنق عن الجسم cervical Dislocation بالسحب وشرحت الحيوانات بفتح التجويف البطني بشكل حرف T مقلوب وتم استئصال الخصى وحفظت في مثبت بون Bouin's Fluid ثم تركت 24 ساعة، بعد ذلك تم غسل العينات بالكحول الايثيلي بتركيز 70% وبدء انكازها بسلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي 80%-90%-95%-100% ولمدة ساعة لكل تركيز. ثم بعد ذلك روقت العينات بالزايلين Xylene لمدة 45 دقيقة. وضعت العينات المروقة في مزيج من الزايلين وشمع البرافين بنسبة 1:1 في فرن درجة حرارته 58 م لمدة ربع ساعة ثم شربت العينات بشمع البرافين على ثلاث مراحل ولمدة ساعة لكل مرحلة ثم طمرت العينات بالشمع ونقلت لقوالب خاصة وتركت لتتصلب. قطعت النماذج باستعمال المشراح الدوار Rotary Microtome بسمك 7 مايكروميتر ثم حملت بوضع بضع قطرات من اح ماير على الشرائح الزجاجية وحملت عليها الأشرطة المقطوعة ثم وضعت على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة 37 م وتركت لتجف بعد ذلك تم تصيبغ العينات اذ وضعت الشرائح الحاوية على العينات في حاويات التصيبغ لمدة نصف ساعة في الزايلين وواقع مرتين، ثم مررت بسلسلة من الكحولات التنازلية (100%-95%-90%-80%-70%) والماء المقطر [17] ثم صبغة بصبغة الهيماتوكسولين هارس لمدة دقيقة ونصف ثم غسلت بالماء الجاري لمدة 5 دقائق [18] ثم صبغة بالايوسين الكحولي لمدة دقيقة واحدة ثم مررت الشرائح بسلسلة من الكحولات التصاعدية من الكحول الايثيلي (70%-80%-90%-95%-

100%) ثم في الزايلين مدة نصف ساعة مرتين وبعدها يتم التحميل بوضع بضع قطرات من كندا بلسم على الشريحة الحاوية على العينة ووضع غطاء الشريحة cover slide وتركت لتجف على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة 37 م [17].

النتائج:

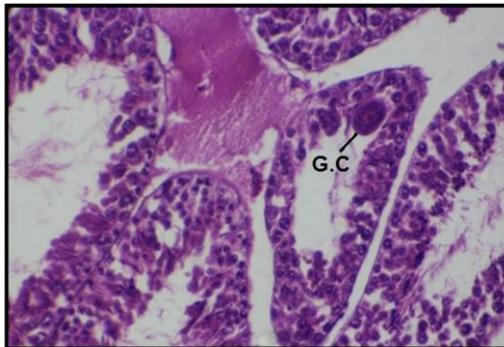
أوضحت المقاطع النسجية لخصى فئران مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر، احتواء الخصى على النبيبات المنوية Seminiferous tubules تضم جدرانها مجاميع من الخلايا التي تمثل مراحل تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis ويحتوي كل نبيب منوي على تجويف مركزي تتجمع فيه الحيوانات المنوية الناضجة Mature sperms، يوجد بين النبيبات المنوية نسيج ضام يحوي على خلايا متميزة تدعى خلايا لايدك Leydic cells، تحاط الخصى بنسيج ضام ليفي يدعى بالمحفظة Capsule (شكل 1) أظهرت نتائج الفحص ألمجهري للمقاطع النسجية للخصى في المجاميع المعاملة بتركيز (100) ملغم /كغم من العقار لمدة شهر حدوث احتقان دموي Congestion في بعض الأوعية الدموية الموجودة في النسيج الضام للخصى وخاصة في الأوعية الدموية القريبة من الجدار الخارجي للخصى مع وجود تنكس Degeneration في الخلايا المولدة للحيوانات المنوية شكل(2) وبعد مرور شهرين من التجريع نلاحظ انفصال خلايا ارومات الحيوانات المنوية Spermatids في تجويف النبيب المنوي وتوقف عملية تكوين الحيوانات المنوية في تلك النبيبات فضلا عن وجود بعض الخلايا المتنخرة شكل(3) بينما بينت المقاطع النسجية للمجاميع المعاملة بتركيز (150) ملغم/كغم لمدة شهر التغيرات نفسها التي طرأت على نسيج الخصى في تركيز (100) ملغم /كغم، أن من اهم التغيرات المرضية التي حصلت للتركيز (150) ملغم /كغم بعد مرور شهرين من التجريع هو ازدياد حالة التنكس في الخلايا المكونة للحيوانات المنوية لتصل إلى خلايا الحيوانات المنوية الاولى والثانوية علاوة على انفصال ارومات الحيوانات المنوية وتجمعها في تجويف بعض النبيبات المنوية مع زيادة ملحوظة في سمك بعض أجزاء المحفظة Capsule أو النسيج الضام اليفي الذي يحيط بالخصى شكل (4) أوضحت المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز (200) ملغم /كغم لمدة شهر اختزالا في الجدار الجرثومي ويبدو أن الاختزال ناتج عن زيادة حالة التنخر في الخلايا المكونة للنبيبات مع ظهور قليل لبعض الخلايا الكبيرة في الحجم والتي تقع بالقرب من تجويف النبيب المنوي او ضمنه تدعى بالخلايا ألمعلاقة شكل(5) أوضحت المقاطع النسجية زيادة الاصابة



شكل(3) يوضح حدوث احتقان للوعاء الدموي وتنكس للخلايا المولدة للحيوانات المنوية وتوقف لعملية تكوين الحيوانات المنوية وتجمع أرومات الحيوانات المنوية في منتصف النبيب في بعض النيبات المعالجة بعقار NFT بتركيز(100)ملغم/كلغم بعد شهرين (ملون H.&E) X100 (D . Degeneration) S.T.L. (Spermatides) (SP. Seminiferous Tubules Lumen)



شكل(4) يوضح حدوث تنخر في بعض النيبات المنوية مع حدوث زيادة غير طبيعي لجدار الخصية في المجموعة المعالجة بعقار NFT بتركيز (150)ملغم/كلغم لمدة شهرين (ملون H.&E) X100 (HP. Hyperplasia) N. (Necrosis) (ISHP. Interstitial Hyperplasia)



شكل (5) يلاحظ حدوث اختزال في الجدار الجرثومي وتكوين للخلايا أعملاقة في المجموعة المعالجة بعقار NFT بتركيز (200)ملغم/كلغم ولمدة شهر(ملون H.&E) X400 (G.C Giant cell)

في خصي المجموعة المعاملة بتركيز(200)ملغم /كلغم لمدة شهرين حيث ظهرت بعض النيبات المنوية وهي تمتلك أكثر من خلية عملاقة داخل تجويف النبيب المنوي الواحد فضلا عن زيادة حالة التنخر وموت الخلايا في الجدار الجرثومي ويبدو ذلك واضح في نوى معظم الخلايا الموجودة في الجدار من خلال دخولها إلى الطور الأول من حالة التنخر والذي يدعى بالطور التغلضي pyknosis شكل(6) من النتائج المهمة التي حصلنا عليها من خلال المقاطع النسيجية للمجاميع المعاملة بتركيز (250) ملغم /كلغم لمدة شهر وشهرين من التجريع انعدام تكوين الحيوانات المنوية في اغلب النيبات مع حصول حالة الضمور لجدران النيبات المنوية وخلو اغلب تجاويف النيبات المنوية من الحيوانات المنوية الناضجة ،كما تمت ملاحظة ازدياد أعداد خلايا لايدك بشكل يكاد يكون ضعف ما موجود في مجموعة السيطرة شكل(7)

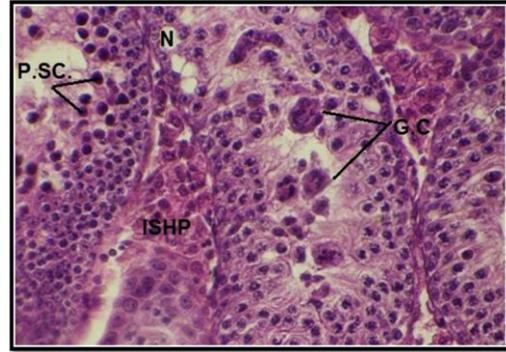


شكل (1) يوضح مجموعة الخلايا المكونة للحيوانات المنوية وتجمع الحيوانات المنوية الناضجة في مجموعة السيطرة (ملون H.&E) X400 (L.C.) (S. Sperm) (S.C.) (Spermatocyte)



شكل(2) مقطع مستعرض لخصي مجموعة الفئران المعاملة بتركيز100ملغم/كلغم ولمدة شهر بالعقار يوضح الاحتقان في الاوعية الدموية مع وجود حالة التنكس في خلايا سليفات الحيوانات المنوية (ملون H.&E) X400 (co. congestion) N. (Necrosis)

وتكوين الخلايا العملاقة. ويعود السبب إلى التأثير السمي المباشر لعقار NFT في الخلايا الجرثومية Germ cells [14]. وهذا يتطابق مع ما جاء به [20] الذي لاحظ حدوث تنكس في الخلايا الجرثومية وتثبيط لعملية تكوين الحيوانات المنوية عند مستوى Primary spermatocyte في الجرذان المعاملة بعقار NFT بتركيز (8-40) ملغم/كلغم أعطيت داخل التجويف البريتوني Interperitoneal لمدة يومين وبواقع مرتين في اليوم الواحد. وقد عزی [21] الاضطراب الحاصل في عملية تكوين الحيوانات المنوية الى امكانية عقار NFT على احداث تغيرات في محتوى وطبيعة توزيع الكروماتين النووي بلاضافة الى حدوث نقص في محتوى الخلايا من الاحماض النووية DNA و RNA التي تلعب دوراً مهماً في تركيب ووظيفة الخلايا كما لاحظ تاثر RNA بشدة وخاصة في خلايا الحيوانات المنوية Spermatoocyte وفي ارومات الحيوانات المنوية Spermatoid ، كما لاحظ حدوث انخفاض في محتوى الخلايا من البروتينات النووية . فضلا عن تاثير العقار في الحوامض النووية Nucleic acid كما يعمل العقار على تثبيط ايض الكلوكوز في الخصية حيث يعمل على منع استعمال الكربوهيدرات والاكسجين من قبل الخلايا الجرثومية [22]. كما بين [14] ان عقار NFT يعمل على تثبيط الخلايا الساندة للحيوانات المنوية Sertoli cells وهذا يؤدي الى حدوث ضعف في تكوين الحيوانات المنوية فضلا عن احداث اضطراب في عمل محور تحت المهاد - الغدة النخامية - المناسل Hypothalamus - Pituitary - gonad axise ومن ثم فان تاثر خلايا سرتولي بعقار NFT وقلة اعدادها يؤدي الى حدوث تنكسات وتنخرات بين الطبقات الجرثومية المكونة للحيوانات المنوية كونها تقوم بحماية وتغذية الحيوانات المنوية وتحريرها وامتصاص الاجسام السائتوبلازمية منها [23]. وتؤدي هذه التأثيرات الى قلة اعداد الحيوانات المنوية داخل تجاويف النبيبات المنوية وانعدامها في التراكيز العالية من العقار (200-250) ملغم / كلغم وهذا ما تمت ملاحظته في دراستنا الحالية إذ ان تثبيط عملية تكوين النبيبات المنوية Spermatoogenesis و انخفاض اعداد الحيوانات المنوية المتكونة و الضمور الذي تمت ملاحظته في طبقة الخلايا الجرثومية المبطنة للنبيبات المنوية ربما يعود الى انخفاض تركيز هرمون Testosterone. حيث من المعروف ان عملية تكوين الحيوانات المنوية يسيطر عليها من قبل الاندروجين. ان فقدان الاندروجين (Testosterone) يعمل على تثبيط عملية الانقسام الاختزالي Meiosis في الخلايا الجرثومية [24]. ان انخفاض هرمون Testosterone يؤدي بدوره الى حدوث زيادة في تركيز هرمون LH المفرز من مقدمة الغدة النخامية [25]. الذي يعمل على تحفيز



شكل (6) يوضح حدوث توقف لعملية تكوين الحيوانات المنوية وتكوين الخلايا العملاقة وبداية موت الخلايا الجرثومية pyknosis وزيادة غير طبيعيه في أعداد خلايا لايدك في المجموعة المعاملة بعقار NFT بتركيز (200) ملغم/كلغم ولمدة شهرين (ملون X400 (H.&E. (G.C.Giant cell) (N .) (ISHP. Interstitial (Necrosis) (P.S.C. pyknosis) (Hyperplasia (spermatocyte



شكل (7) يوضح ضمور النبيبات المنوية وتوقف عملية تكوين الحيوانات المنوية في المجاميع المعاملة بعقار NFT بتركيز (250) ملغم/كلغم (ملون X400 (S.T.L Seminiferous Tubules) (H.&E. (L.C. Leydig Cell) (Lumen

المناقشة:

يعد عقار NFT من المسببات التي تؤثر في الخصية اذا ما اخذ بشكل مزمن اذ يعمل على تكوين مركبات سمية داخل الخلايا ومن ثم تؤدي الى الاخلال في وظيفة تلك الخلايا مثل تأثيره في نفاذية الغشاء، والتوازن الازموزية وعمل الانزيمات الخلوية [19]. نلاحظ من خلال فحص المقاطع النسجية لفئران المجموعة المعاملة بالتراكيز المختلفة من عقار NFT التأثيرات الضارة التي أحدثها العقار في نسيج الخصية لاسيما عند المعاملة بالتراكيز العالية من العقار . وتتخلص هذه الاضرار بحدوث تنكس وتنخر في النبيبات المنوية Seminiferous Tubules ، وتجمع ارومات الحيوانات المنوية في منتصف تجويف النبيب ، فضلا عن توقف عملية تكوين الحيوانات المنوية Spermatoogenesis وانخفاض أعدادها داخل تجاويف النبيبات المنوية

- 2- Vass, M.;Hruska ,K.and Franek,M. 2008 .Nitrofurantoin antibiotics: areview on the application ,prohibition and residual analysis , veterinarni Medicina,53(9): 469-500
- 3- Cunha,B.A.; Schoch,P.E. and Hage.T.R. 2011 .Nitrofurantoin : preferred Empiric therapy for community- A cquired Lower urinary tract infection ,Mayo clin. proc.86 (12) :1243-1244.
- 4-Root,R.K.;Waidvoget .F;Coray ,L .and Stamm, W. 1999 .Clinical infectious diseases ,Apractical Approach ,Oxford university press, Pp 319,320.
- 5-Mcosker,C.C. and Fitzpatrick,P.M. 1994 .Nitrofurantoin mechanism action and implications for resistance development in common uropathogens, J. Antimicrob. Chemother,33:23-30.(abstract)
- 6-Harvey,A and Bempkins,S. 2013 .Nurse's Drug Handbook , Bartlett-Learning, 12th ed, U.S.A., Pp 800.
- 7-Bains,A.;Buna,D.and Hoag,N.A. 2009 . Areterospective review assessing the Efficacy and safety of Nitrofurantoin in renal impairment,CPJ/RPC.142(5):248-252.
- 8-Brumfitt ,w. and Hamilton –Miller, M.T. 1998 .Efficacy and safety profile of long –term Nitrofurantoin in urinary infection :18 year's experience , J. Antimicrob. chemother. 42(3) : 363-371.
- 9-Boullata,J.I.and Armenti,V.T. 2010 . Handbook of Drug –Nutrient Interactions, Humana press,2nd Ed ,Pp 308.
- 10-Goemaere ,N.N;Grijm ,K.; Van Hal , P.T.and Bakker ,M.A. 2008 . Nitrofurantoin –induced pulmonary fibrosis : acase report ,J.Med. Case Reports . 2:169.
- 11-Namagondle ,G.;Low,S.E.; Seneviratne,R. and Banerjee, A. 2010 . Acute renal failure from .[26] Testosterone لاننتاج هرمون Testosterone كما بينت المقاطع النسجية للمجاميع الجرعة بعقار NFT حدوث انفصال وتجمع لخلايا ارومات الحيوانات المنوية في منتصف تجويف النبيب ،وربما يعود ذلك الى انخفاض تركيز هرمون Testosterone أذ أوضح [27] ان انخفاض تركيز Testosterone في الجرذان البالغة يؤدي الى حدوث استنزاف او اختزال في الخلايا الجرثومية كاول تاثير ضار يمكن ملاحظته ،ويظهر هذا التأثير في ارومات الحيوانات المنوية Spermatis التي تظهر علامات التنكس و الانحلال degeneration ثم تطلق بعد ذلك الى تجويف النبيبات المنوية .من التغيرات النسجية المرضية المهمة التي بينتها دراستنا الحالية هو ظهور الخلايا العملاقة Giant cells في نسيج الخصى وهذه يتفق مع ما جاء به [28] عند دراسة تاثير عقار NFT في المصابين بالتهاب المجاري البولية ويتفق ايضا مع ما جاء به [29] عند دراستهما لتاثير عقار Nitrofurzon في الأعضاء التكاثرية (مضاد حيوي ينتمي الى عائلة Nitrofurans ويمتلك المجموعة الفعالة Nitrofurans التي يمتلكها عقار NFT) . وتعد هذه الحالة رد فعل على الالتهاب المتسبب نتيجة لاستعمال العقار ، ان ظهور الخلايا العملاقة يدل على حدوث خلل في عملية الانقسام الخلوي حيث تنقسم النواة عدة انقسامات متوالية [30]، او قد يكون تكوين الخلايا العملاقة ناتج من تجمع بعض الخلايا في نسيج الخصى [31] ، اذ لوحظ ان عدد النوى داخل الخلية العملاقة الواحدة قد يصل الى عشرة نوى وقد توجد اكثر من خلية عملاقة واحدة في بعض النبيبات المتكسفة بشدة .كما نلاحظ حدوث تضخم Hypertrophy وزيادة في اعداد خلايا لايدك Hyperplasia في المجاميع المعاملة بالتراكيز العالية من عقار NFT . ان التضخم ربما يعود الى زيادة المطلب الوظيفي المتمثل بنقص هرمون Testosterone او نتيجة لزيادة التحفيز الهرموني [32] المتمثل بزيادة تركيز هرمون LH [24] او يمكن ان يعود الى زيادة فعالية الخلايا استجابة الى التغيرات التي تكونها المؤثرات الخارجية ومنها العقاقير وتتم هذه الاستجابة من خلال التعديل في التركيب الخلوي او الوظيفي [19] . اما بالنسبة لزيادة اعداد خلايا لايدك نتيجة لحصول فرط التنسج Hyperplasia فقد عزي [33] السبب الى زيادة فعالية النخامي نتيجة الى افراز عوامل مثبطة للنخامي التي تتحرر من خلايا الخصية .

المصادر:

- 1-Lehne,R.A. 2013. Pharmacology for Nursing Care . Elseveier Saunders, 8th Ed., USA, PP 1113-1114.

- 22-Schlegel, P.N; Chang,T.S and Marshal,F.F. 1991 .Antibiotics : potential hazards to male fertility . fertile steril .55(2): 235-242. Cited by Pasqualotto,F.F ;Lucon, A.M; Sobreiro, B.P; Pasqualotto ,E.B and Arap,S. 2004 .Effect of Medical Therapy ,Alcohol ,Smoking, and Endocrine disruptors on Male in Fertility,Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.S. Pavlo.59(6): 375-382.
- 23- Hikim, A.P.S.; Amador, A.G.; Klemcke, H.G.; Bartke, A. and Russell, L.D., 1989 .Correlative morphology and endocrinology of sertoli cells in hamster testis in active and inactive states of spermatogenesis , Endocrinol., **125**:1829-1843.
- 24-Lacy,D. 1973 .in :The Endocrine Function of the Human Testis .Ed James, V.H.T ; Serio,M. and Martin,L. Acadimic press ,Now york and London .1.493-532. Cited by Tresidder,G.C. 1975 .male fertility,proc.roy.soc.med,68.291-298.
- 25-Tresidder, G.C. 1975 .male fertility, proc.roy. soc.med,68.291-298.
- 26-Ruwanpura, S.M; Mclachlan,R.I and Meachem,S.J. 2010 .Hormonal regulation of male germ cell development ,J. Endocrinol .205(2):117-131.
- 27-Bartlett,J.M; Kerr,J.P. and Sharpe, R.M. 1986 .The effect of selective Destruction and Regeneration of Rat Ledig cells on the intratesticular Distribution of Testosterone and Morphology of the Seminiferous Epithelium,J. Androl,7:240-253.
- 28- Appleyard, S.; Saraswati, R. and Gorard, D.A. 2010 .Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series, J.Med. Case Reports. 4:311.
- 29-Singh,S.K and Chakravarty,S. 2001.Effect of Nitrofurazone on the reproductive organs in adult male mice ,Asian. J. Androl.3 .39-44.
- Nitrofurantoin- induced acute granulomatous interstitial nephritis ,QJM , 103(1) : 49-52.
- 12-Sherigar ,J.M.;Fazio, R.; Zuang, M. and Arsura ,E. 2012 . Autoimmune hepatitis induced by Nitrofurantoin .the importance of the autoantibodies for an early diagnosis of immune disease , Clinics and Practice, 2(4): 83.
- 13- Olayemi,F.O. 2010 .A review on some causes of male infertility ,Afr. J.Biote. 9(20):2834-2842.
- 14- Sigman,M. 2007 . Medications that impair male fertility,ASRM , 5(2):11-16.
- 15-Yunda,I.F; Melnik, A.M and Kushniruk, YU.I. 1974 .Experimental study of the Gonadotoxic effect of Nitrofurans and it's prevention, International Urol. and Nephrol. ,6(2):125-135.
- 16- Garau, J. 2008 . Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. Clin. Microbiol Infec . 14: 198–202.
- 17-الحاج، حميد احمد. 2010 . التحضيرات المجهرية الضوئية النظرية والتطبيق ودار المسيرة للنشر والتوزيع الطبعة الاولى، عمان - الاردن :17-135 ص.
- 18-Bancroft,J.D.and Stevens,A. 1982 . Theory and practice of histological techniques, Churchill Livingstone, 2nd Ed. PP32-190.
- 19- Robbins, S. L. and Kumar, V. 1987. Basic Pathology, W.B. Saunders Company Philadelphia, 4th Ed, London .,Pp:29, 31 ,50-53.
- 20-Fonatsch, C. 1977 .Effect of Nitrofurantoin on meiosis of the male mouse ,Hum. Genet. 39 . 345-351.
- 21-Yunda,J.F. and Kushniruk,Y.I. 1974 .Effect of Nitrofurantoin preparations on spermatogenesis. Bull. Exp .Biol. Med. 77(5): 534-536.

- ,R.; Nolte, T.; Reams, R.; Regan, K.; Rehm, S.; Rogerson, P. and Whitney, K. 2012 .Proliferative and nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Male Reproductive system ,Toxicol. Pathol. ,40:40-121
- 33-Montemurro, D.G. 1960 .The effect of Nitrofurazone on the testes and Accessory sex organs of normal rats and rats bearing the walker carcinoma 256. British J. cancer.14:319-326.
- 30-Kadim, A.H.; Stevano, S.K. and Penkow, V.T., 1972 . Polynucleate Spermatogonial cells in the seminiferous epithelium of the field-mouse (Apodemus Sylvaticus L.) , Biol. Cytol, **25**:3
- 31-Young ,B.; Stewart ,W. and O'dowd, G. 2011. Wheater's Basic pathology A text ,Atlas and Review of Histopathology , churchill Livingstone Elsevier, 5th ed, China. pp 31,33.
- 32-Creasy, D.; Bube, A.; Deritk, E.; Kandori, H.; Kuwahara, M.; Masson

Histopathological Changes caused by The Chronic Effect of Nitrofurantoin Drug in The Testes of Albino Mice

*Nada F. Abaas**

*Mukhtar Kh. Haba**

*University of Baghdad/ College of Science for Women/ Department of Biology

Abstract:

The present study was conducted to determine histopathological changes caused by chronic effect of Nitrofurantoin (NFT) in The albino mice Testes. The Study included 40 mice were divided on the five groups: the first group taken distilled water and become control group . the remaining group which are exposure with NFT drug in concentration (100-150-200-250) mg / kg, respectively, Doses were given orally for a period (month and two months). The results of histopathological changes included occurrence of congestion in the blood vessel and degeneration of spermatogonia and aggregation of spermatids in the lumen of semineferous tubules and inhibition of spermatogenesis process and decrease of sperm inside the lumen of semineferous tubule as well as necrosis and atrophy within germ cell layer , this changes be greatest in groups with high concentrations (200-250) mg / kg. NFT drug have side effect on testes by inhibition the spermatogenesis process and decrease of mature sperm number and necrosis found within in germ cell layer lining the seminiferous tubules.