

مقاله پژوهشی

مقایسه اثرات تزریق استر بنزیل و پروپیلن گلیکول بر شاخص‌های کمی لوله‌های منی‌ساز
موش صحراییعطارالسادات مصطفوی‌نیا^۱، زهرا نادیا شریفی^۱، مهناز نوری^۲، پارسا نظری^۳، فاطمه محمدی^۱، پارمیدا سراج^۱،
سید محمدحسین نوری موگهی^{۱، ۴*}

۱- گروه علوم تشریحی و اعصاب شناختی، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه زنان و مامایی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه خرم آباد، لرستان، ایران

۴- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: noorimoo@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴

DOI: 10.22034/ascij.2023.1991953.1521

چکیده

در راستای پررنگ‌تر شدن نقش مردان در برنامه‌های تنظیم خانواده، استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری با قابلیت برگشت-پذیری و عدم عوارض جانبی بر واکنش‌های متابولیکی وابسته به آندروژن بسیار حائز اهمیت می‌باشد. بیشتر روش‌های موجود برای پیشگیری از باروری متمرکز بر زنان بوده و پژوهش در مورد روش‌های پیشگیری به وسیله مردان از اهمیت بالایی برخوردار است. کانال‌های کلسیمی در عملکرد درست اسپرم شرکت دارند و مسدود کردن این کانال‌ها بر قدرت باروری مردان و ریتم ضربان قلب تأثیر دارد. لذا با تلاش بر حذف نقش مضرات مسدود کننده‌های این کانال‌ها بر چرخه ضربان قلب و حفظ نقش ضد باروری، طراحی داروی ضد توان باروری مردان با تأثیری بازگشت‌پذیر بررسی شد. هدف از این مطالعه تأثیر دو داروی پروپیلن گلیکول و استر بنزیل بر شاخص‌های بافتی لوله‌های منی‌ساز است. مطالعه حاضر بر روی ۳۳ سر موش نژاد *Sprague-Dawley* حداقل ۱۰۰ روزه و در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم انجام شد که به یک گروه سیزده تایی و دو گروه ده تایی تقسیم شدند. گروه اول استر بنزیل و گروه دوم و سوم پروپیلن گلیکول و نرمال سالین روزانه ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی مورد نظر را به مدت ۶۰ روز و به صورت تزریق زیر جلدی دریافت کردند. سپس نمونه‌های حاصل از فیکساتیو بیضه به روش هماتوکسیلین-ئوزین رنگ‌آمیزی و شاخص‌های بافتی لوله‌های منی‌ساز با استفاده از استریومتری و مورفومتری اندازه‌گیری و بررسی شدند. کاهش قطر و محیط لوله‌های منی‌ساز در گروه استر بنزیل نسبت به دو گروه دیگر اختلاف معناداری را نشان داد، در حالی که تعداد لوله‌های منی‌ساز بین سه گروه مورد مطالعه هیچگونه اختلاف معناداری نداشت. به طور کلی داروی استر بنزیل بر شاخص‌های لوله‌های منی‌ساز مؤثرتر بود. احتمالاً با حذف اثرات قلبی عروقی و حفظ خواص ضدبارداری، بتوان از آن به عنوان یک ترکیب راهنما استفاده کرد.

کلمات کلیدی: استر بنزیل، پروپیلن گلیکول، لوله‌های منی‌ساز.

مقدمه

روش‌های پیشگیری از بارداری برای زنان و گزینه‌های بسیار محدود پیشگیری از بارداری برای مردان باعث شده که میزان حاملگی ناخواسته در سطح جهانی حدود ۴۴ درصد باشد (۲). با اصلاح نگرش نسبت به استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری، تغییر در میزان استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری در مورد تمایلات جنسی از روش‌های پیشگیری از بارداری مؤثر است (۲۲). به دلیل اجرای مداخلات مبتنی بر شواهد و راهبردهای بالینی، بارداری رو به کاهش است (۷). بدیهی است که یک روش مطلوب ضد بارداری در مردان علاوه بر قابلیت برگشت‌پذیری و استفاده آسان باید مؤثر و فاقد عوارض جانبی بر روی تمایلات جنسی و واکنش‌های متابولیکی وابسته به آندروژن باشد. در حالی که روش‌های قابل استفاده توسط مردان در وضعیت کنونی هر یک دارای اشکالات عمده‌ای هستند که استفاده از آن‌ها را محدود می‌سازد (۴). گروه دارویی دی‌هیدروپیریدین شامل داروی نیمودیپین، آمیلودیپین و نیفیدیپین از خانواده داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی است که با اثر بر کانال‌های کلسیمی موجود در غشای اسپرم، مانع ورود کلسیم به داخل آن و انجام واکنش آکروزومی می‌شوند. علاوه بر این کانال‌های کلسیمی نقش مهمی در بلوغ و ظرفیت‌پذیری اسپرم ایفا می‌کنند (۲۴). تاکنون نیز چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که داروهای نیمودیپین، آمیلودیپین و نیفیدیپین فعالیت ضدباروری مردانه قابل قبولی دارند (۱۰، ۲۱). با توجه به محدودیت منابع و افزایش جمعیت، دولت‌ها درصدد کنترل جمعیت هستند تا بتوانند مشکلات اقتصادی، اجتماعی و زیست محیطی ناشی از رشد مهار نشده جمعیت را کنترل کنند. روش‌های جلوگیری از بارداری موجود عمدتاً روش‌هایی هستند که زنان به

با توجه به اینکه در حال حاضر در کشور ما، سیاست کلی جوانی جمعیت و در واقع افزایش جمعیت است، کاربرد موضوع مورد بحث در این مقاله مواردی است که به دلایل مختلفی از جمله مسائل پزشکی، باید از فرزند دار شدن زوجین پیشگیری به عمل آید. حدود ۷۵ درصد از بارداری‌های زوجین ناخواسته است که باعث خطرات پیامدهای نامطلوب سلامت مادر و کودک می‌شود. از طرفی برنامه‌ریزی کشورهای دیگر به ویژه کشورهای جهان سوم، برای کنترل رشد جمعیت با هدف بهبود وضعیت اجتماعی، اقتصادی، سیاسی و فرهنگی منجر به افزایش آگاهی خانواده‌ها به منظور کنترل جمعیت شده است. در حال حاضر روش‌های دارویی جلوگیری از بارداری عمدتاً توسط زنان به کار گرفته می‌شوند که هر کدام عوارض و مشکلات خاص خود را دارند، لذا برنامه‌ریزی به منظور پررنگ کردن نقش و مشارکت فعال مردان جوان در مداخلات پیشگیری از بارداری ممکن است حاملگی و زایمان ناخواسته را بیشتر کاهش دهد و یک جزء ضروری و اصلی برای ترویج تغییر رفتار باشد، اما مداخلات کمی به طور خاص برای مردان در کاهش بارداری مؤثر است. مردان حداقل ۵۰ درصد از روش‌های جدید پیشگیری از بارداری مردانه را امتحان می‌کنند و اکثر مداخلات نشان داده شده بر مردان و زنان تأثیر دارد. با این وجود مردان می‌توانند از طریق برقراری ارتباط و درعین حال استفاده از روش‌های پیشگیری و با حس مسئولیت مشترک و تصمیم بر رعایت پیشگیری از بارداری ناخواسته جلوگیری کنند (۳، ۲۵، ۲۹). اگر مردان در مسئله رشد جمعیت بی‌تفاوت باقی بمانند، افزایش جمعیت مشکل اساسی جامعه باقی خواهد ماند. استفاده منظم از روش‌های پیشگیری از بارداری می‌تواند از بارداری ناخواسته جلوگیری کند (۲۸). با این وجود کمبودهای

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳۳ سر موش با نژاد اسپراگ دالی که از انستیتو پاستور تهیه شده بود استفاده و قبل از شروع آزمایش آزمون جفت‌گیری (Mating) انجام شد. به منظور سازگاری موش‌ها با محیط و جلوگیری از تأثیر استرس‌های محیطی بر نتایج آزمایشات، قبل از شروع آزمایش و تزریق دارو، موش‌ها به مدت ۳ هفته در حیوان‌خانه تحت شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. این موش‌ها دارای محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و سن متوسط ۱۴-۱۵ هفته (تا از نظر جنسی بالغ شده باشند) بودند. برای شروع کار، موش‌ها به ترتیب به یک گروه ۱۳ تایی و دو گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه اول رژیم دارویی استرینزیل، گروه دوم و سوم پروپیلن گلایکول و نرمال سالین را به صورت زیر جلدی دریافت کردند. به هر موش ۱ بار در روز و هر بار ۱۵ میلی-گرم/کیلوگرم دارو تزریق شد. یعنی روزانه ۱۵ میلی-گرم دارو بر یک کیلوگرم موش در نظر گرفته شده است. با توجه به مدت زمان تجویز (۶۰ روز) و وزن هر موش (به طور میانگین ۳۰۰-۲۵۰ گرم) و تعداد آن‌ها در گروه ۱۳ تایی مقدار داروی لازم برای ۶۰ روز ۳۵۱۰ میلی‌گرم بوده است. برای یکسان شدن اثر حلال در گروه‌های دارویی و گروه حلال و آسانی محاسبات، پروپیلن گلایکول (حلال) به مقدار ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم یک بار در روز به موش‌ها تزریق شد. ۱۵ میلی‌گرم از دارو را در یک میلی‌لیتر از حلال حل شده و یا به صورت سوسپانسیون درآورده شد. بنابراین مقدار حلال لازم برای تهیه ۳۵۱۰ میلی‌گرم از سوسپانسیون دارویی معادل ۲۳۴ میلی‌لیتر بود. پس از گذشت ۶۰ روز از اولین تجویز دارو موش‌ها قربانی شدند. سپس بیضه‌ها خارج شد و برای مطالعه بافت‌شناسی در ظرف حاوی محلول فرمالین ۱۰ درصد که

کار می‌برند و هرکدام عوارض و مشکلات خاص خود را در پی دارند. علیرغم علاقه قابل توجه مردان به پیشگیری از بارداری، روش‌های مطلوب پیشگیری از بارداری مردان به کاندوم محدود می‌شود که با نرخ شکست سالانه ۱۳ درصدی بارداری ناخواسته همراه است (۲۵). در نتیجه کمبود روش‌های پیشگیری از بارداری کنونی زنان و گزینه‌های بسیار محدود پیشگیری از بارداری مردان باعث شده میزان حاملگی ناخواسته در سطح جهانی حدوداً ۴۴ درصد باشد (۲). یک روش ضد باروری مطلوب باید قابل اطمینان، مؤثر، فاقد عوارض جانبی و دارای قابلیت برگشت‌پذیری باشد و تداخلی در وضعیت هورمونی و صفات ثانویه ایجاد نکند. روش‌های ضد باروری قابل استفاده برای مردان در وضعیت کنونی شامل کاندوم، وازکتومی و روش‌های هورمونی و غیرهورمونی است. روش‌های غیر هورمونی با کارکردهای متفاوتی وجود دارند که برخی با مختل کردن مراحل پایانی تکامل اسپرم و برخی دیگر با تأثیر بر کانال‌های کلیسمی و بلوکه کردن آن موجب ناباروری می‌شوند. گروه دارویی دی‌هیدروپیریدین شامل نیفدیپین، نیمودیپین، فلودیپین و غیره از خانواده داروهای مسدودکننده‌ی کانال کلیسمی هستند که باعث مهار جذب کلیسم توسط اسپرم و تغییر الگوی حرکتی اسپرم شده و از واکنش آکروزومی جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این نیفدیپین و وراپامیل و دیلتیازم نیز در کاهش تحرک اسپرم اثرات مثبتی داشته‌اند. در تلاش برای دستیابی به داروهای ضد بارداری در مردان، در این مطالعه تأثیرات دو داروی استرینزیل (آنالوگ سنتتیک نیمودیپین) و پروپیلن گلایکول بر پارامترهای لوله منی‌ساز بررسی شده تا شاید بتوان با حذف اثرات قلبی عروقی و حفظ خواص ضدبارداری، از آن‌ها به عنوان یک ترکیب راهنما در طراحی و سنتز داروهای ضد بارداری استفاده کرد.

دهنده تعداد نقاط است. برای بدست آوردن محیط مقطع بیضه از فرمول زیر استفاده کردیم: $\beta = \frac{\pi}{2} \times I \times T$. برای اینکه متغیرهای این فرمول را به‌دست بیاوریم از یک گرید (Grid) با خطوط موازی و فواصل مساوی استفاده شد که در آن، فاصله بین خطوط همان T است. به‌وسیله دستگاه پروژکتور اسلاید لام را بر روی پرده که در واقع همان گرید است انداخته و فواصل را به صورت قراردادی اندازه گرفتیم که برای اینکار از کاغذ شطرنجی استفاده کردیم سپس محل برخورد خطوط موازی با سطح مقطع را که در واقع همان حرف (I) موجود در فرمول است را شمارش کردیم. منظور از حرف π همان $3/14$ است و با قرار دادن مقدار T و π در فرمول، محیط به‌دست می‌آید. چون لام را به بزرگنمایی خاص رسانده بودیم، کل جواب حاصل را تقسیم بر بزرگنمایی کردیم. روش بدست آوردن محیط لوله منی‌ساز همانند حالت قبل است، با این تفاوت که گرید مورد استفاده کوچک‌تر شده و در ۳ قسمت مختلف مقدار (I) را به صورت تصادفی محاسبه کرده و میانگین گرفتیم. برای تعداد لوله منی‌ساز از بین اعداد ۱-۱۰، به صورت تصادفی یک عدد را انتخاب و در خانه مربوط به آن عدد در مقطع قرار داده و تا ۵ مرتبه یک عدد ثابت به آن افزوده شد. سپس تعداد لوله‌های منی‌ساز شمرده شده را در فرمول زیر قرار دادیم تا تعداد کل لوله منی‌ساز در کل مقطع به‌دست آید:

$$\text{تعداد لوله منی‌ساز در مقطع} \\ = \frac{\text{لوله منی‌ساز شمرده شده در 5 خانه} \times \text{تعداد نقاط}}{\text{مساحت مقطع بیضه}}$$

برای به‌دست آوردن تعداد واحدهای لوله منی‌ساز در واحد سطح، باید تعداد لوله‌های شمرده شده را تقسیم بر ۵ کنیم. برای مشخص کردن قطر لوله منی‌ساز از

مقدار آن ۵۰ برابر حجم بافت بیضه بود قرار دادیم. برای بدست آوردن مساحت مقطع بیضه از یک گرید (Grid) دارای خطوط با فاصله منظم مانند یک کاغذ شطرنجی استفاده کردیم. در این کاغذ هر نقطه آزمون جزئی از مربع کوچکی است که از چهار نقطه آزمون شکل گرفته است. نقاط برخورد برای هر موقعیت گرید (Grid) مکرراً شمرده می‌شود. با تکرار این روش برای چندین مرتبه، مساحت ناحیه بدست آمد. در این روش، از یک پروژکتور (اسلاید معمولی) استفاده کردیم و لام میکروسکوپی را به‌وسیله پروژکتور به روی پرده که به صورت کاغذی شطرنجی است منعکس می‌کردیم. بعد از فوکوس کردن تصویر، تعداد نقاط برخورد در داخل بیضه را شمرده و قلمرو این نقاط را محاسبه می‌کردیم. توضیح اینکه نقطه برخورد، نقطه‌ای است که از برخورد محور x و y یعنی دو ضلع مربع موجود در کاغذ شطرنجی بوجود آمده است. برای محاسبات فوق از فرمول زیر استفاده شده است. $\text{مساحت مقطع} = \frac{\sum p \times a/p}{(\text{بزرگنمایی})^2}$

P = Point Count

a/p = area per point ($\Delta x, \Delta y$)

Δx = Inter . point spacing in horizontal direction

Δy = Inter . point spacing in vertical direction

واحد اندازه‌گیری باید در همه مراحل کار مشخص و ثابت باشد. برای بدست آوردن بزرگنمایی می‌توان ابتدا یک مقطع از کاغذ شطرنجی را بر روی یک کاغذ شفاف کپی کرده و با بریدن یک مقطع از این کاغذ کپی شده به اندازه یک لام و گذاشتن آن در دستگاه پروژکتور اسلاید و با منعکس کردن آن بر روی پرده، بزرگنمایی را مشخص کرد. روش محاسبه مساحت مقطع لوله منی‌ساز مانند حالت قبل است، اما برای راحتی کار از یک گرید (Grid) کوچک‌تر استفاده کرد. برای مشخص کردن تعداد نقاط ($\sum P$) در این مرحله در ۳ قسمت مختلف مقطع، به طور تصادفی (Random) تعداد نقاط را شمرده سپس با هم جمع کردیم و میانگین گرفتیم که میانگین بدست آمده نشان

۱ و نمودارهای ۱ تا ۴ به شرح ذیل می‌باشند. نمودار ۱ نشان می‌دهد که از نظر تأثیر بر قطر لوله منی‌ساز، بین گروه‌های پروپیلن گلیکول و استر بنزیل با گروه شاهد اختلاف معناداری وجود داشت ($p < 0/05$). نمودار ۲ نشان می‌دهد که در اندازه‌گیری محیط لوله منی‌ساز گروه شاهد با گروه پروپیلن گلیکول اختلاف معناداری $P < 0.001$ داشته ($p < 0/001$) و بین دو گروه شاهد و حلال با گروه داروی استر بنزیل نیز اختلاف معناداری مشاهده می‌شود ($p < 0/001$). نمودارهای ۳ و ۴ نشان می‌دهند که در مورد اثر بر تعداد و مساحت لوله منی‌ساز هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین سه گروه مورد بررسی مشاهده نمی‌شود.

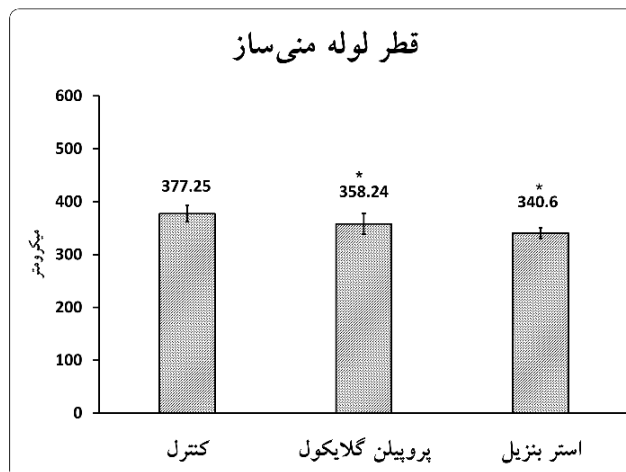
یک الگو به صورت زیر استفاده شد: این الگو را به طور تصادفی در ۳ قسمت مختلف تصویر مقطع بیضه قرار دادیم به طوری که مرکز آن در درون یکی از لوله‌ها قرار گرفت و قطر لوله را بر روی ۳ خط آن برحسب سانتی‌متر اندازه گرفتیم. در انتها ۹ عدد برحسب سانتی‌متر حاصل شد. چون اسلاید بزرگنمایی شده است، می‌توان اندازه قطر لوله را به میکرومتر تبدیل کرده سپس در انتها تقسیم به بزرگنمایی کرد تا اندازه واقعی به دست آید.

نتایج

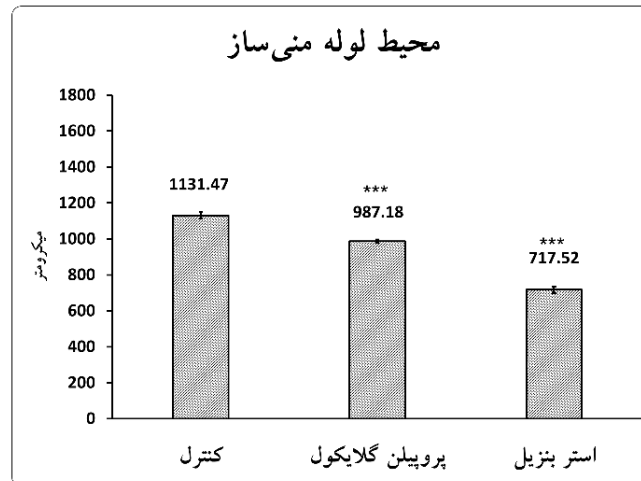
برای محاسبات آماری و تعیین اختلافات معنی‌دار بین گروه‌ها، از آزمون توکی (Tukey test) و روش One way ANOVA استفاده شد و نتایج حاصله در جدول

جدول ۱- یافته‌های به دست آمده از بررسی بافتی بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

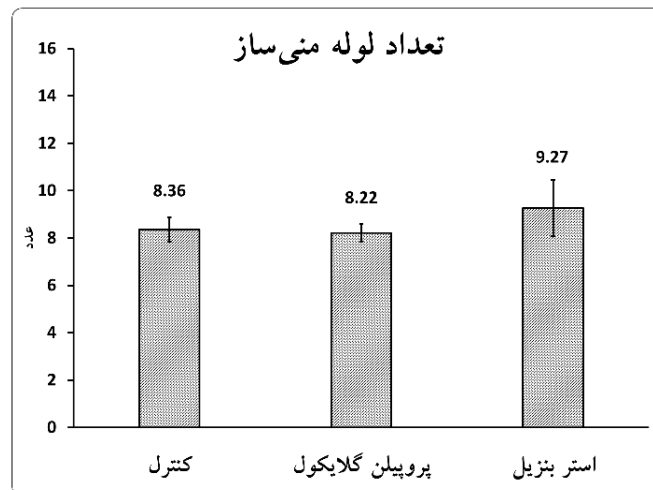
| گروه | مساحت مقطع بیضه | مساحت لوله منی‌ساز | محیط مقطع بیضه | محیط لوله منی‌ساز | تعداد لوله منی‌ساز | قطر لوله منی‌ساز |
|----------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| کنترل | $653/06 \pm 28/90$ | $6/25 \pm 0/41$ | $3/31 \pm 0/089$ | $1131/47 \pm 19/56$ | $8/36 \pm 0/52$ | $377/25 \pm 15/40$ |
| پروپیلن گلیکول | $720/30 \pm 20/39$ | $6/05 \pm 0/54$ | $3/33 \pm 0/08$ | $987/18 \pm 10/24$ | $8/22 \pm 0/36$ | $358/24 \pm 19/90$ |
| استر بنزیل | $267/30 \pm 11/39$ | $6/11 \pm 0/16$ | $2/34 \pm 0/08$ | $717/52 \pm 18/67$ | $9/27 \pm 1/19$ | $340/6 \pm 9/88$ |



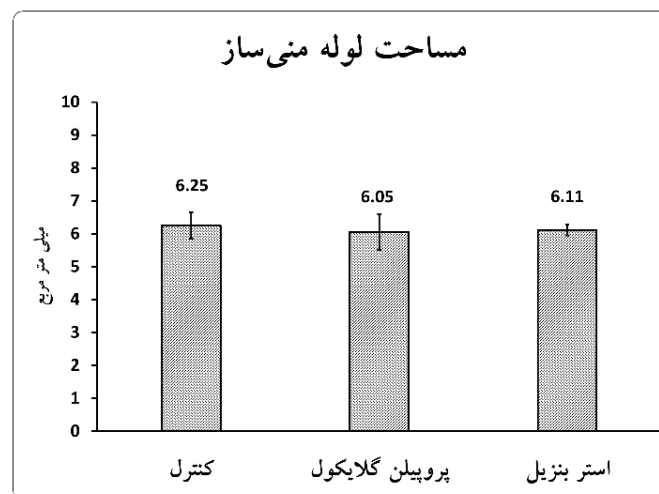
نمودار ۱- مقایسه قطر لوله‌های منی‌ساز در رت‌های نر در گروه‌های مورد مطالعه ($p < 0/05$).



نمودار ۲- مقایسه محیط لوله‌های منی‌ساز در رت‌های نر در گروه‌های مورد مطالعه ($p < 0.05$).



نمودار ۳- مقایسه تعداد لوله‌های منی‌ساز در رت‌های نر در گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ۴- مقایسه مساحت لوله‌های منی‌ساز در رت‌های نر در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

بهبود لذت جنسی برای مصرف‌کنندگان می‌شود. در حال حاضر، بیشترین روش مورد استفاده در مردان، کاندوم است (۲۷). از سوی دیگر، مطالعه‌ای که در آن رضایت پیشگیری از بارداری مردانه به شکل ژل ترانس‌درمال (با تستوسترون و نستورون) را مورد بررسی قرار داد مشخص شد که از میان ۷۹ نفر شرکت‌کننده ۴۴ نفر راضی بوده و ۲۶ نفر دارو را به عنوان روش اصلی جلوگیری از بارداری استفاده کردند (۱۴). بنابراین ظاهراً یک روند صعودی افزایش علاقه مردان به داروهای جلوگیری از باروری در حال شکل‌گیری است (۱۷). لذا در مطالعه حاضر روش جدیدی را که ممکن است ما را به دستیابی به تولید دارویی برای پیشگیری مردانه برساند مورد بررسی قرار دادیم. کانال‌های کلسیمی در بسیاری از فعالیت‌های آنزیمی شرکت می‌کنند از این رو بر ریتم ضربان قلب و باروری نقش مؤثری ایفا می‌کنند. در طی تحقیقات صورت گرفته قصد داشتیم ماده‌ای جدید طراحی کنیم تا با مختل کردن این کانال‌ها اثری بازگشت‌پذیر بر داروهای ضد باروری بدون اثرات جانبی، ایجاد کنیم. لازم به ذکر است که دو استر مورد مطالعه در تحقیق حاضر اثر سمی حادی بر موش صحرایی نداشت و مشاهدات تجربه حاضر در هنگام کالبد شکافی نشان داد که اندام‌های شکمی طبیعی بوده و تغییری در آن دیده نمی‌شد. ضمناً باتوجه به تزریق زیر پوستی به موش‌ها نیز عارضه‌ای قابل مشاهده نبوده و موش‌ها رفتار عادی و طبیعی داشتند. تمامی موش‌ها افزایش وزن داشتند که نسبت وزن بیضه به وزن بدن در هر ۳ گروه مشابه بود، بدین معنی که بیضه‌ها همانند اندام‌های دیگر رشد کرده و دارو مانع از افزایش وزن آن‌ها نشده بود. قطر لوله‌های منی‌ساز و محیط آن‌ها در گروهی که استر بنزیل دریافت کرده بودند کاسته شده بود. پژوهش مشابهی

پس از دهه‌ها تحقیق، مردان هنوز فاقد روش‌های قابل اعتماد و برگشت‌پذیر پیشگیری از بارداری قابل مقایسه با روش‌های پیشگیری از بارداری زنانه هستند. روش‌های سنتی پیشگیری از بارداری مردانه، میزان شکست بالایی را نشان می‌دهند و همچنین در صورت استفاده برای پیشگیری از بارداری و برای محافظت در برابر بیماری‌های مقاربتی، خطر بالایی دارند. روش‌های مختلف شیمیایی، هورمونی، ایمونولوژیک و گیاهی برای پیشگیری از بارداری توسط دانشمندان جهان در چهار دهه گذشته مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۳، ۲۶). تاریخچه روش‌های جلوگیری از باروری به دوران باستان برمی‌گردد که زنان با قرار دادن گیاهان اسیدی یا موانع فیزیکی مانع ورود اسپرم به رحم می‌شدند، پس از آن روش‌های جلوگیری از باروری پیشرفت کرد و روش‌های هورمونی و داروهای خوراکی ظاهر شد. از آنجایی که بیشتر روش‌های جلوگیری از بارداری در زنان است، دانشمندان در تلاش هستند تا روش‌های مؤثری برای مردان تهیه کنند تا هر دو جنس در تنظیم خانواده نقش داشته باشند (۴). یکی از روش جلوگیری از باروری زن به وسیله مردان، استفاده از کاندوم است که به عنوان روشی برای جلوگیری از سیفلیس یاد شده است. جنس کاندوم‌ها از لاتکس بوده (۲)، اما جنس‌های پلی‌اورتان و پلاستیک هم موجود است، زیرا لاتکس در برخی افراد حساسیت ایجاد می‌کند (۶). اگر چه کاندوم برای پیشگیری از بارداری و عفونت‌های مقاربتی مهم است، اما با توجه به محدود کردن احساسات فیزیکی در زمان آمیزش، لذت آن را کاهش می‌دهد و همچنین می‌تواند باعث از دست دادن نعوظ یا ناتوانی در انزال شود. اخیراً نوعی کاندوم به نام CSD500 ساخته شده است که حاوی ۱ درصد گلیسیریل نیترات در سر آن است و باعث

دی متیل سولفوکسید است که به عنوان یک دستگاه ضد بارداری برگشت‌پذیر غیرهورمونی با اثر طولانی مدت مردانه ساخته شده و شروع سریع آرواسپرمی را ایجاد می‌کند. هنگامی که در مجرای وایران کاشته می‌شود یک هیدروژل تشکیل می‌دهد که از عبور اسپرم جلوگیری می‌کند. این پلیمر پس از کاشت، لومن مجرا را پر کرده و به عنوان یک مانع فیزیکی عمل می‌کند. پلیمر مذکور pH را کاهش داده و باعث ایجاد اختلالات بار الکتریکی شده و باعث ایجاد اختلال در عملکرد آکروزوم می‌شود. پس از کاشت ماده مورد آزمایش در این روش، کاهش قابل توجهی در غلظت اسپرم رخ داد و غلظت و تحرک اسپرم مشابه سطوح پایه پس از برگشت بود. در حالی که پیشرفت اسپرم به سمت جلو به طور قابل توجهی کمتر شده بود و آکروزوم‌های طبیعی مشاهده نشدند که این امر نشان دهنده اختلال در عملکرد اسپرم است (۱۳، ۲۶). در حال حاضر، بسیاری از انواع پیشگیری از بارداری در مردان به صورت خوراکی هستند که برای مثال می‌توان دی متاندرولون (۷ آلفا، ۱۱ بتا-دی متیل-۱۹-نورتستوسترون) و آندکانوات (DMAU) را نام برد. این مواد به شکل یک استر هستند که پس از ورود به بدن (Dimethan drolone, DMA) متابولیزه شده و پس از ۲۸ روز مصرف خوراکی، باعث کاهش هورمون LH پلازما می‌شود. (۱۶)، مسئول عملکرد مناسب سلول‌های بینابینی بیضه‌ها که در آن تستوسترون تولید می‌شود، هورمون FSH مسئول تحریک تولید اسپرم و افزایش تولید پروتئین متصل شونده به آندروژن است (۱۹). شرکت‌کنندگان ۴۰۰ میلی‌گرم DMA در پودر و ۴۰۰ میلی‌گرم با کرچک دریافت کردند و پس از هفت روز مصرف DMAU، کاهش قابل توجهی در سطوح هورمون‌های گنادوتروپیک و تستوسترون (متوسط >۲۴ نانوگرم در دسی لیتر) تولید شده در بدن مشاهده شد. یک راهکار

در زمینه‌ی مسدود کردن کانال‌های کلسیمی مرتبط با استرس اکسیداتیو (CBB) صورت گرفته است. استرس اکسیداتیو (OS) نشان‌دهنده عدم تعادل در سطح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و آنتی‌اکسیدان است. افزایش ROS از طریق آسیب به DNA و غیر فعال شدن آنزیم و اکسیداسیون پروتئین در اسپرم منجر به ناباروری می‌شود استرس اکسیداتیو یکی از پاتولوژی‌های رایج در ۵۰ درصد مردان نابارور گزارش شده است. طی این تحقیقات علاوه بر بررسی اثر CBB، نیفدیپین، وراپامیل و دیلتیازم هم استفاده شد. نتایج نشان داده است داروهای نیفدیپین، وراپامیل و دیلتیازم گرچه در کاهش تحرک اسپرم موفق بودند، ولی تأثیر آن بازگشت‌پذیر نبوده است در صورتی که داروی مورد مطالعه بازگشت‌پذیر است. در مورد تأثیر CCB بر عملکرد تولید مثلی، مشاهده شد که هیچ تأثیری بر شاخص جفت‌گیری نگذاشته و این دارو ضرر قابل توجهی ایجاد نمی‌کند در صورتی که راجع به نیفدیپین، وراپامیل و دیلتیازم شاخص باروری از ۱۰۰ درصد به ۲۰ درصد کاهش یافته است (۵، ۲۰). پژوهش‌هایی در مورد اثر استرس اکسیداتیو نشان داده است که عدم تعادل در سطح گونه‌های فعال اکسیژن و آنتی‌اکسیدان است. استرس اکسیداتیو یکی از آسیب‌های رایج در ۵۰ درصد مردان نابارور گزارش شده است (۲). در اسپرماتوزن، اسپرم هاپلوئید در نتیجه تقسیم میوز از اسپرماتوگونی تشکیل می‌شود. این فرآیند توسط گونادوتروپین‌ها، هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوته‌نیزه کننده (LH)، که باعث می‌شود سلول‌های لیدیگ تستوسترون تولید کنند که برای روند مناسب اسپرماتوزن لازم است. هورمون‌های ذکر شده، بر رشد خصوصیات جنسی و باروری تأثیر می‌گذارند (۱). پلیمر واسال ژل (Vasalgel) پلیمری با وزن مولکولی بالا بوده که متشکل از استایرن مالئیک اسید (SMA) محلول در

قطر لوله‌ها و افزایش لایه ژرمینال بیضه در گروه آمیلودیپین ارائه دادند (۱۱). نتایج یک مطالعه دیگر نیز بیانگر کاهش وزن بیضه و اپیدیدیم و تعداد و تحرک اسپرم بدون تغییر در سطح تستوسترون سرم بوده است (۸). با توجه به افزایش وزن در تمامی گروه‌ها در مطالعه حاضر، نتیجه می‌شود که هیچکدام از داروها در مقادیر تجویز شده در روند متابولیک عمومی بدن تأثیری نداشته و این عدم تأثیر بر تفاوت وزنی موش‌ها حاکی از عدم تأثیر نامطلوب داروها بر اندام‌های بدن است. در یافته‌های تجربه حاضر، اختلاف گروه‌ها در مورد قطر و محیط لوله منی‌ساز همسو بودند. در توجیه این مطلب می‌توان گفت که در واقع محیط یک پارامتر مشتق شده از قطر است و هر گونه تغییر در اندازه قطر باعث تغییر همسو در محیط می‌شود.

نتیجه‌گیری

در یک مقایسه کلی بین گروه‌ها با یکدیگر، می‌توان نتیجه گرفت که داروی بنزیل با توجه به عدم تغییر در غلظت تستوسترون سرم بر شاخص‌های لوله منی‌ساز اندکی مؤثرتر بوده است، لذا امیدواریم بتوان در آینده با تغییر ساختمان این دارو، مواد مؤثرتری به دست آورد.

منابع

1. Ain Q.U., David M., Ijaz M.U., Jahan S. 2022. Assessment of antiandrogenic and antispermatogenic activity of *Hedera nepalensis* in adult male rats. *Andrologia*, 54(3):14353.
2. Bearak J., Popinchalk A., Alkema L., Sedgh G. 2018. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet Global Health*, 6(4):380-389.

دیگر پیشگیری از بارداری هورمونی، تزریق نورتسترون آناتات (۲۰۰ میلی‌گرم) و تستوسترون آندکانوات (۱۰۰۰ میلی‌گرم) است. پس از ۲۴ هفته (یک دوز هر هشت هفته) شرکت‌کنندگان کاهش غلظت اسپرم به $1 \geq$ میلیون در میلی‌لیتر و کاهش قابل توجهی در سطح سرمی LH و FSH در مقایسه با نتایج به دست آمده قبل از شروع درمان نشان دادند. پنجاه و دو هفته پس از تزریق، غلظت اسپرم به $15 \leq$ میلیون در میلی‌لیتر بازگشت که نشان‌دهنده برگشت‌پذیری بالقوه این روش است، ولی با عوارض جانبی از جمله اختلالات خلقی، افزایش میل جنسی، و آکنه گزارش شده است (۲۰). وجود انواع کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در آکروزوم اسپرم‌ها توسط مطالعات مختلفی گزارش شده است و اثر مهاری برخی داروها از جمله داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی بر فرآیند تولید و بلوغ اسپرم تاکنون زمینه تحقیقات بسیاری را فراهم آورده است. همچنین مواردی حاکی از ناباروری در مردانی که داروهای خانواده‌ی مسدودکننده کانال کلسیمی مصرف می‌کرده‌اند گزارش شده است. از جمله این داروها که می‌توان به گروه دی‌هیدروپیریدین شامل نیفیدیپین، آمیلودیپین و نیمودیپین اشاره کرد، به طور عمده برای درمان فشارخون بالا، آنژین صدری و برخی آریتمی‌ها استفاده می‌شود. مطالعات و بررسی‌های گسترده‌ای روی داروهای مختلف از جمله سولفاسالازین سولفانامید و ترکیبات دارویی خانواده‌ی آزول‌ها، انجام شده است (۹، ۱۸، ۲۳). همچنین کاهش معناداری در تعداد و تحرک اسپرم و وزن اپیدیدیم در گروه مصرفی نیفیدیپین گزارش شده است (۱۵). در مطالعه‌ی دیگر، داروی نیفیدیپین باعث عدم بلوغ لوله منی‌ساز و توقف اسپرماتوزن و کاهش وزن بیضه به صورت معناداری در مقایسه با گروه کنترل شده است (۱۲). رابیا لطیف و همکاران نیز کاهش‌ی در میانگین

calcium channel blocker amlodipine in male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 52(4):353-356.

11. Latif R., Aslam M., Hussain M.M., Butt I.F., Mubarik A., Zubair A. 2009. Effects of amlodipine besylate on spermatogenesis in Sprague Dawley rats. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 59(3):275-79.

12. Lee J.H., Kim H., Kim D.H., Gye M.C. 2006. Effects of calcium channel blockers on the spermatogenesis and gene expression in peripubertal mouse testis. *Archives of Andrology*, 52(4):311-318.

13. Lohiya N.K., Alam I., Hussain M., Khan S.R., Ansari A.S. 2014. RISUG: An intravasal injectable male contraceptive. *The Indian Journal of Medical Research*, 140(Suppl 1):63.

14. Marfatia Y.S., Pandya I., Mehta K. 2015. Condoms: Past, present, and future. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 36(2):133.

15. Morakinyo A.O., Iranloye B.O., Adegoke O.A. 2009. Antireproductive effect of calcium channel blockers on male rats. *Reproductive Medicine and Biology*, 8:97-102.

16. Morakinyo A.O., Iranloye B.O., Daramola A.O., Adegoke O.A. 2011. Antifertility effect of calcium channel blockers on male rats: association with oxidative stress. *Advances in Medical Sciences*, 56(1):95-105.

17. Nguyen N.C., Luong T.N., Le V.T., Hobbs M., Andridge R., Casterline J., Gallo M.F. 2022. Effectiveness of erectogenic condom against semen exposure among women in Vietnam: Randomized controlled trial. *Plos One*, 17(2):0263503.

18. Oberländer G., Yeung C.H., Cooper T.G. 1994. Induction of reversible infertility in male rats by oral ornidazole and its effects on sperm motility and epididymal secretions. *Reproduction*, 100(2):551-559.

3. Bell D.L., Garbers S., Catalozzi M., Hum R.S., Nechitilo, M., McKeague I.W., Koumans E.H., House, L.D., Rosenthal S.L., Gold M.A. 2018. Computer-assisted motivational interviewing intervention to facilitate teen pregnancy prevention and fitness behavior changes: a randomized trial for young men. *Journal of Adolescent Health*, 62(3):72-80.

4. Cooper T.G., Yeung C.H. 1999. Approaches to post-testicular contraception. *Asian Journal of Andrology*, 1(1-2):29-36.

5. Daniels K., Abma J.C. 2017. Unmarried men's contraceptive use at recent sexual intercourse: United States, 2011-2015. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, *National Center for Health Statistics*, 284:1-8.

6. Dominiak Z., Huras H., Kręcisz P., Krzeszowski W., Szymański P., Czarnecka K. 2021. Promising results in development of male contraception. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 41:128005.

7. Finley C., Suellentrop K., Griesse R., House L.D., Brittain A. 2018. Stakeholder education for community-wide health initiatives: A focus on teen pregnancy prevention. *Health Promotion Practice*, 19(1):38-50.

8. Iranloye B.O., Morakinyo A.O., Uwah J., Bello O., Daramola O.A. 2009. Effect of nifedipine on reproductive functions in male rats. *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine*, 19(3):165-168.

9. Kato M., Fukunishi K., Ikegawa S., Higuchi H., Sato M., Horimoto M., Ito S. 2001. Overview of studies on rat sperm motion analysis using a Hamilton-Thorne sperm analyser collaborative working study. *The Journal of Toxicological Sciences*, 26(5):285-297.

10. Lamano-Carvalho T.L., Almeida S.A., Teófilo J.M., Franci J.A., Brentegani L.G. 2000. Antireproductive effect of the

24. Shi Y.L., Bai J.P., Wang W.P. 2003. Ion-channels in human sperm membrane and contraceptive mechanisms of male antifertility compounds derived from Chinese traditional medicine. *Acta pharmacologica Sinica*, 24(1):22-30.
25. Sundaram A., Vaughan B., Kost K., Bankole A., Finer L., Singh S., Trussell J. 2017. Contraceptive failure in the United States: estimates from the 2006–2010 National Survey of Family Growth. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 49(1):7-16.
26. Waller D., Bolick D., Lissner E., Premanandan C., Gamerman G. 2017. Reversibility of VasalgeTM male contraceptive in a rabbit model. *Basic and Clinical Andrology*, 27:1-9.
27. Wu M., McIntosh J., Liu J. 2016. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem?. *Journal of Occupational Health*, 58(2):138-144.
28. Yermachenko A., Massari V., Azria E., Clergue-Duval V., Thurn M., Lesueur F.E.K., Jauffret-Roustide M., Melchior M. 2020. Unintended pregnancy prevention in women using psychoactive substances: A systematic review. *Addictive Behaviors*, 107:106393.
29. Yuen F., Nguyen B.T., Swerdloff R.S., Wang C. 2020. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 66:83-94.
19. O'Donnell L., Stanton P., de Kretser D.M. 2017. Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencé D.L., Wilson D.P., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
20. Roth M.Y., Shih G., Ilani N., Wang C., Page S.T., Bremner W.J., Swerdloff R.S., Sitruk-Ware R., Blithe D.L., Amory J.K. 2014. Acceptability of a transdermal gel-based male hormonal contraceptive in a randomized controlled trial. *Contraception*, 90(4):407-412.
21. Saha L., Bhargava V.K., Garg S.K., Majumdar S. 2000. Effect of nimodipine on male reproductive functions in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 44(4):449-455.
22. Sanz-Martos S., López-Medina I.M., Álvarez-García C., Álvarez-Nieto C. 2018. Effectiveness of educational interventions for the prevention of pregnancy in adolescents. *Atencion Primaria*, 51(7):424-434.
23. Schlegel P.N., Chang T.S., Marshall F.F. 1991. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertility and Sterility*, 55(2):235-242.

Comparative Effects of Benzyl Ester and Propylene Glycol Administration on Quantitative Indices of Rat Seminiferous Tubules

Atarod al-Sadat Mostafavinia¹, Zahra Nadia Sharifi¹, Mahnaz Nouri², Parsa Nazari³, Fatemeh Mohammadi¹, Parmida Siraj¹, Seyed Mohammad Hossein Nouri Mogahi^{1,4*}

1- Department of Anatomical and Neurocognitive Sciences, Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Obstetrics and Gynecology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

3- Department of Biology, Faculty of Science, Khorram Abad University, Lorestan, Iran

4- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

According to highlighted role of men in family planning, the use of reversible methods of contraception with no adverse effects on androgen-dependent metabolic reactions is very important. In order to achieve a conductor combination in the designing contraceptive drugs, in the study, the effect of two drugs: Propylene glycol and Benzyl Ester on histological parameters of seminiferous tubules was investigated. This study was conducted on the 33 rats Sprague-Dawley with weighing 250-300 gr and least 100 days. Then they were divided into a group containing 13 rats and two groups containing 10 rats and were Received respectively 15 mg/kg of Propylene glycol and Benzyl Ester and Normal Saline as subcutaneous injection daily for 60 days. Next, samples of testicular fixative were stained by the usual method (H&E) and Histological parameters of seminiferous tubules were measured through stereometry and morphometry methods. Reduce the Diameter and Perimeter of seminiferous tubules in the group of Benzyl Ester had significant difference with the two other groups while there was not noticeable difference among the three studied groups in terms of seminiferous tubules number. Benzyl ester was more effective on Histological parameters of seminiferous tubules. Thus, with eliminating the cardiovascular effects and Conservation the contraceptives properties, it can be used as a guide combination.

Keywords: Benzyl Ester; Propylene glycol; Seminiferous tubules.