پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال بیست و یکم، شماره ۳، پی‌درپی ۱۱۱، صفحات ۱۳۰ تا ۱۳۷
مرداد و شهریور ۱۳۹۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۵/۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۷/۱۳

بررسی اثر بوپرنورفین بر هیستوپاتولوژی بیضه موش صحرایی

*فرخنده خدابخش‌نژاد[۱]، دکتر فریبرز معیّر[*۲]، دکتر نفیسه خسروی دهقی[۳]*

۱. گروه زیست شناسی (سلولی- تکوینی)، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران
۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران
۳. گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بوپرنورفین مشتق گیاه خشخاش و در طبقه‌بندی اپیوم هم وجود دارد. به منظور بیهوشی، تسکین و سم‌زدایی در ترک اعتیاد مورد استفاده قرار می‌گیرد. به دلیل احتمال عوارض زیان‌آور مصرف داروهای اپیوئیدی، این مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژیک مصرف دارو بر بافت بیضه موش‌های صحرایی نر را مورد بررسی قرار داده است.

مواد و روش‌ها: در این بررسی تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل ۲ میلی‌لیترآب مقطر و گروه‌های درمان یک و دو به ترتیب روزانه ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی بوپرنورفین را به صورت تزریق داخل صفاقی و به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. موش‌ها پس از اتمام دوره به روش آسان‌کشی معدوم و بیضه موش‌ها خارج گردید تا پس از وزن شدن و تهیه اسلاید و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، مورد بررسی ریزبینی قرار گیرند. از روش آماری Kruskal-Wallis با ضریب اطمینان $P<0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: وزن بیضه در گروه درمان دو نسبت به گروه‌های کنترل و درمان یک، کاهش و نکروز لوله‌های اسپرم‌ساز و افزایش بافت بینابینی این لوله‌ها در گروه درمان دو نسبت به دو گروه دیگر افزایش معنی‌داری را نشان داد. تعداد لوله‌های سمی‌نیفر، سلول‌های لایدیگ، ضخامت لایه ژرمینال اپیتلیوم، ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای در گروه‌های درمان یک و دو نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: در پی مصرف داروی بوپرنورفین احتمال ناباروری به دلیل کاهش روند اسپرماتوژنز و نکروز لوله‌های سمی‌نیفر افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: بوپرنورفین، اسپرماتوژنز، ناباروری، هیستومورفومتری، موش صحرایی

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Khodabakhsh Nejad F, Moayer F, Khosravi Dehaghi N. Histopathological effect of buprenorphine administration on testis of rat. Pejouhandeh 2016;21(3):130-137.

مقدمه

بوپرنورفین مشتق نیمه صناعی تبائین است و تبائین یکی از آلکالوئیدهای فنانترن طبیعی، مشتق گیاه خشخاش بوده و در اپیوم هم وجود دارد. بوپرنورفین، آگونیست نسبی گیرنده مو و آنتاگونیست قوی گیرنده کاپا است (۱). آگونیست‌های نسبی گیرنده مو، به گیرنده مو متصل شده و آن را فعال می‌کنند، اما این فعال کردن کمتر از آگونیست‌های کامل صورت می‌پذیرد. به این معنا که با وجود اپیوئید بودن و داشتن عوارض خاص اپیوئیدها همچون سرخوشی و تضعیف سیستم تنفسی، حداکثر اثر آن کمتر از آگونیست‌های کامل اپیوئیدی از جمله هروئین و متادون است (۳،۲). به دلیل میل ترکیبی زیاد به گیرنده مو، با اپیوئیدهای دیگر رقابت می‌کند و اثر آنها را متوقف می‌کند و موجب جدا شدن مورفین، متادون و اپیوئیدهای دیگر از گیرنده می‌گردد. به همین دلیل در بیماری که در بدنش مورفین وجود دارد، ایجاد علایم ترک می‌کند. دیگر آگونیست‌های گیرنده مو نمی‌توانند بوپرنورفین را ازگیرنده جدا کنند، بنابراین نمی‌توانند اثر آگونیستی روی گیرنده‌های اوپیوئیدی داشته باشند که قبلاً توسط بوپرنورفین اشغال شده است. این مسأله در مورد آنتاگونیست‌های گیرنده مو نیز صادق است، یعنی نالوکسان و دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده مو نمی‌توانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کرده و

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر فریبرز معیّر؛ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران؛ پست الکترونیک: Fariborz_moayer@yahoo.com

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

ایجاد علایم ترک کنند. سرعت آهسته‌ی جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده مو، مسؤول اثر طولانی مدت آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم است. فرم‌های دارویی بوپرنورفین فقط بوپرنورفین و ترکیب بوپرنورفین و نالوکسان وجود دارد. بوپرنورفین به میزان ۹۶٪ اتصال پروتئینی دارد. متابولیسم آن کبدی و از طریق آنزیم CYP3A4 صورت گرفته و متابولیت آن به نام نوربوپرنورفین فعال است (۲). بوپرنورفین نسبت به مورفین و هروئین، سرخوشی، رخوت و افت تنفسی کمتری ایجاد می‌کند. تضعیف تنفسی ناشی از بیش‌مصرف بوپرنورفین یا بوپرنورفین/ ناکولسان نیز از سایر اپیوئیدها کمتر است. این دارو با تأثیر بر گیرنده‌های اپیوئیدی در CNS، روندهای مؤثر بر ادراک درد و پاسخ به درد را تغییر می‌دهد. این دارو در حقیقت یک پارشیال آگونیست (آگونیست نسبی) بر گیرنده‌های اوپیوئیدی است. ممکن است تا اندازه‌ای سبب تغییراتی در آزاد شدن واسطه‌های عصبی مختلف از اعصاب آوران شود که به محرک-های دردزا حساس هستند (۳). با آنکه تحقیقات متعددی در زمینه‌ی اثربخشی این دارو تاکنون صورت گرفته است اما از آنجا که اغلب داروهای اوپیوئیدی موجب اختلالات جنسی در مردان می‌شوند و نیز به دلیل آنکه این دارو می‌تواند مورد سوء مصرف قرار گیرد، اثرات مخرب و عوارض جانبی آن نیز باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد. از عوارض این ترکیب، اختلال در عملکرد فیزیولوژی بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های بدن، کاهش قوای جسمی، سستی و ضعف عمومی بدن است. به نظر می‌رسد از جمله اندام‌هایی که می‌تواند تحت تأثیر این دارو قرار گیرد دستگاه تناسلی است که مصرف طولانی مدت آن با کاهش میل جنسی، توقف در تولید و حرکت اسپرم و کاهش سطح هورمون‌های جنسی همراه است که با تأثیر مستقیم بر عملکرد طبیعی سیستم عصبی سبب کاهش روند تولید سلول‌های جنسی اسپرم می‌شود (۱۰-۴).

با توجه به افزایش مصرف داروهای آمفتامینی مانند بوپرنورفین و متادون به عنوان داروهای تسکین دهنده و سم‌زدا در مراکز ترک اعتیاد، در این مطالعه اثرات بافتی و ضایعات پاتولوژیک احتمالی مصرف طولانی مدت این دارو بر بافت بیضه موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

به منظور اجرای این مطالعه، تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۸۰ گرم خریداری شده از موسسه انستیتو پاستور در سال ۱۳۹۴ پس از انتقال به محل جدید زندگی (حیوان‌خانه‌ی دانشکده علوم دانشگاه آزاد واحد کرج) به منظور برقراری ارتباط و سازش با محیط جدید در شرایط یکسان زیستی از جمله قفس‌های جداگانه با دسترسی آزادانه و مستقل به آب و غذا، ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت نور، دمای ۵±۲۲ درجه سانتیگراد، تهویه هوای مناسب و رطوبت ۵۵-۴۵ درصد نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار بر حیوانات نیز رعایت گردید. پس از گذشت این دوره به سبب آنکه هر یک از موش‌ها برحسب وزن دارو دریافت می‌کردند، وزن همه موش‌ها توسط ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد تا موش‌های با وزن همسان در گروه‌های مشابه قرار داده شوند. از ماده‌ی مؤثر داروی بوپرنورفین نیز محلول‌هایی با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ سی سی نرمال سالین و ۵۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰سی سی نرمال سالین تهیه شد. سپس موش‌ها در سه گروه به شرح ذیل قرار گرفتند:

گروه کنترل: موش‌های این گروه روزانه ۲میلی لیتر آب مقطر به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز دریافت نمودند.

گروه درمان ۱: موش‌های این گروه روزانه ۳۰ میلی‌گرم داروی بوپرنورفین به صورت تزریق داخل صفاقی و به مدت ۲۱ روز دریافت نمودند.

گروه درمان ۲: موش‌های این گروه نیز روزانه ۴۵ میلی‌گرم داروی بوپرنورفین به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز دریافت نمودند.

از آنجا که حلال دیگر این دارو الکل است که مصرف آن به طور قطع کاربرد درمانی نداشته و با توجه به اثرات سوء الکل بر بافت‌های بدن، تشخیص آنکه عوارض حاصل شده به کدام‌یک (داروی بوپرنورفین و الکل) نسبت داده می‌شد و نیز ممنوعیت تجویز بوپرنورفین در بیمارانی که مصرف‌کننده‌ی الکل (مبتلا به الکلیسم حاد) هستند، لذا از بررسی سایر حلال‌های دیگر در این تحقیق صرف‌نظر شد.

پس از طی این مدت موش‌ها توسط پنبه آغشته به کلروفرم درون ظرف جار بی‌هوازی کشته شده و برای بررسی تغییرات نسبی وزن بیضه‌ها به وزن کل بدن و اثر احتمالی دارو (آتروفی احتمالی بافت بیضه به دنبال مصرف داروی بوپرنورفین)، هر دو بیضه حیوان خارج و توسط ترازوی دیجیتال وزن بیضه‌ها اندازه‌گیری شد. مجموع وزن بیضه‌ها بر وزن کل موش (هر دو برحسب گرم) تقسیم و عدد حاصل در ۱۰۰ ضرب شد. عدد حاصل به عنوان GSI (Gonado somatic Index) ثبت گردید و بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

به طور خلاصه روش محاسبه GSI را می‌توان به صورت زیر بیان نمود:

$$GSI = \frac{\text{وزن بیضه راست} + \text{وزن بیضه چپ}}{\text{وزن کل}} \times ۱۰۰$$

سپس بافت بیضه خارج شده پس از توزین در ظروف مخصوص حاوی فرمالین ۱۰٪ جهت تهیه اسلاید میکروسکوپی به آزمایشگاه ارسال شد تا پس از عمل‌آوری و رنگ‌آمیزی توسط رنگ هماتوکسیلین- ائوزین، مورد بررسی ریزبینی قرار گیرند. در ارزیابی بافتی بیضه موش‌ها در گروه‌های مختلف پارامترهای هیستومورفومتری، ضخامت بافت بینابینی لوله‌های سمی‌نیفر، تغییرات ضخامت لایه ژرمینال اپی‌تلیوم، تعداد لوله‌های سمی نیفر، تعداد سلول‌های لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز و ضریب شاخص تمایز لوله‌ای با استفاده از لنز مدرج چشمی بررسی گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند. در مقایسه GSI گروه‌های تجربی با کنترل از روش آنالیز One-Way ANOVA و در مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبیTukey، در مقایسه فضای خالی بافت بینابینی لوله‌های سمی‌نیفر گروه‌های تجربی با کنترل از روش آنالیز One-Way ANOVA و در مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی Tahmane، در مقایسه ضخامت لایه ژرمینال لایه اپی‌تلیوم لوله‌های سمی‌نیفر، تعداد لوله‌های سمی‌نیفر، تعداد سلول‌های لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز، شاخص تمایز لوله‌ای، گروه‌های تجربی با کنترل از روش آنالیز Kruskal-Wallis و در مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی Mann-Whitney U و معیار استنتاج آماری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در گروه کنترل دریافت‌کننده‌ی mg ۲ سرم فیزیولوژی هیچ گونه نکروز در بافت همبند، لوله‌های اسپرم ساز و یا تعداد اسپرم، افزایش فضای بینابینی لوله‌ها، کاهش در تعداد و ضخامت اپی‌تلیال ژرمینال لوله‌های سمی‌نیفر و سلول‌های لایدیگ، تغییرات نسبی وزن بافت بیضه موش‌های گروه کنترل، ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای نیز وجود نداشت (تصاویر ۱ و ۲). در گروه درمان دریافت‌کننده‌ی mg ۳۰ دارو نیز اثر دارو به مقدار اندک دیده شد، مثلاً افزایش فضای بینابینی لوله‌ها، کاهش ضخامت لایه ژرمینال اپی‌تلیال و تعداد لوله‌های سمی‌نیفر و سلول‌های لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای مشاهده شد، اما میزان این اثر ناچیز بود و می‌توان نتیجه گرفت این مقدار از دارو اثری برناباروری موش‌ها نداشته است و به طور کلی نکروز در لوله‌های سمی‌نیفر، بافت همبند فضای بینابینی لوله‌ها، ضریب اسپرمیوژنز، تغییرات نسبی وزن بافت به صورت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشته است (تصاویر ۳ و ۴). این درحالی است که در گروه درمان دریافت‌کننده‌ی mg ۴۵ داروی بوپرنورفین به مقدار زیاد اثر دارو وجود دارد. نکروز در بافت همبند که موجب افزایش فضای بینابینی لوله‌ها، کاهش سلول‌های اسپرم‌ساز، کاهش تعداد سلول‌های اسپرمیوژنز و لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای کاهش در تغییرات نسبی وزن موش‌ها به طور قابل توجهی با گروه کنترل و درمان یک قابل مقایسه است، به نحوی که می‌توان احتمال داد که با مصرف این مقدار دارو با دوز بالاتر mg ۴۵ ناباروری ایجاد شده است (تصاویر ۵ و ۶).

در مقایسه وزن بیضه موش‌ها نسبت به وزن کل موش در گروه کنترل و درمان ۱ اگر چه کاهش داشت اما این اختلاف معنادار نبود (P>۰/۰۵). این در حالی است که اختلاف زیاد و معناداری بین گروه درمان ۲ و گروه کنترل و درمان ۱ وجود داشت (P<۰/۰۵). در ارزیابی بافتی بیضه موش‌ها در گروه‌های مختلف براساس یافته‌های هیستومورفومتری چنین مشخص شد که بافت بینابینی لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه درمان ۲ نسبت به دو گروه دیگر افزایش معنی‌داری را داشت (P<۰/۰۵). ضخامت لایه ژرمینال در گروه کنترل بیشترین مقدار را نسبت به دو گروه درمان ۱ و ۲ دارا بود (P<۰/۰۵) و در گروه درمان ۲ کمترین مقدار را داشت. لوله‌های اسپرم ساز در گروه‌های درمانی دچار نکروز بافتی شده که میزان نکروز در گروه درمان ۲ به مراتب بیشتر از گروه درمان ۱ بود. همچنین سایر پارامترهای ارزیابی هیستومورفومتری بیضه مانند تعداد لوله‌های سمی‌نیفر، تعداد سلول‌های لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز (نسبت لوله های سمی نیفر حاوی اسپرم به لوله های فاقد اسپرم) و شاخص تمایز لوله‌ای (درصد لوله‌های سمی‌نیفر که دارای تمامی لایه‌ها و رده‌های سلول‌های اسپرمیوژنز هستند) در گروه‌های درمان یک و دو نسبت به گروه کنترل از کاهش معنی‌داری برخوردار بودند (P<۰/۰۵؛ جدول ۱).

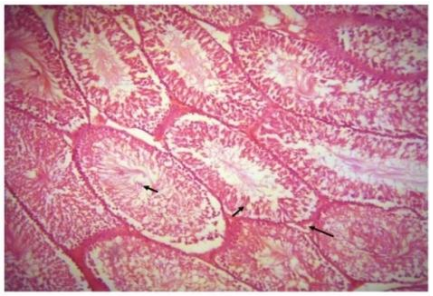
بحث

در این بررسی مشاهدات حاکی از تأثیر داروی بوپرنورفین به دنبال افزایش مصرف مقدار دوز دارو می‌باشد. کاهش اسپرماتوژنز موجب کاهش وزن بیضه، ضخامت لایه اپی‌تلیوم ژرمینال، افزایش نکروز لوله‌های سمی‌نیفر و فضای بینابینی

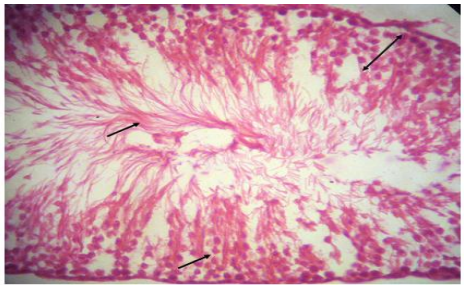
[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

جدول ۱. مقایسه وزن بیضه و پارامترهای هیستومورفومتری بافت بیضه در گروه کنترل دریافت‌کننده روزانه ۲ میلی‌لیتر آب مقطر و گروه‌های درمان ۱ و ۲ دریافت‌کننده روزانه ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم داروی بوپرنورفین.

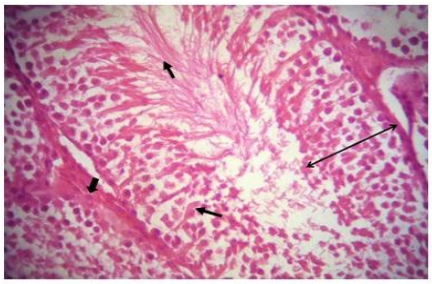
گروه	کنترل (میانگین ±خطای معیار)	درمان یک (میانگین ±خطای معیار)	درمان دو (میانگین ±خطای معیار)
تعداد موش در هر گروه	۱۰	۱۰	۱۰
وزن بیضه (گرم)	۱/۱۳۹۰± ۰/۰۳۰۰۵	۱/۰۸۴۰ ± ۰/۰۵۰۶۰	۰/۸۹۰۰ ± ۰/۰۲۵۸۶
بافت بینابینی (میکرون)	۲۷/۶۰۰۰ ± ۱/۰۸۷۳۰	۲۹/۶۰۰۰± ۱/۶۴۷۸۹	۸۱/۷۰۰۰± ۱۱/۶۴۶۷۰
ضخامت لایه ژرمینال(میکرون)	۷۲/۰۰۰۸± ۲/۷۹۲۰۵	۵۵/۰۵۰۰± ۱/۲۷۶۸۲	۱۴/۸۶۰۰±۲/۵۸۲۷۷
تعداد لوله‌های سمی‌نیفر (تعداد/میلی‌متر مربع)	۱۸/۲۰۰۰±۰/۳۵۹۰۱	۱۵/۱۰۰۰±۰/۶۹۰۴۱	۹/۱۰۰۰±۰/۳۷۸۵۹
تعداد سلول‌های لایدیگ (تعداد/میلی‌متر مربع)	۲۵/۴۰۰۰±۰/۵۴۱۶۰	۲۱/۵۰۰۰±۰/۸۸۵۰۶	۰/۸۰۰۰±۰/۲۹۰۵۹
ضریب اسپرمیوژنز (درصد)	۲/۷۲۶۰±۰/۱۷۸۸۴	۲/۵۷۸۰±۰/۷۶۸۴	۰/۰۶۲۰±۰/۰۲۲۰۰
ضریب شاخص تمایز لوله‌ای (درصد)	۹۳/۰۰۰۰±۰/۵۹۵۹۱	۸۲/۰۲۰۰±۱/۷۹۴۶۱	۱۷/۷۱۰۰±۰/۶۲۸۱۳



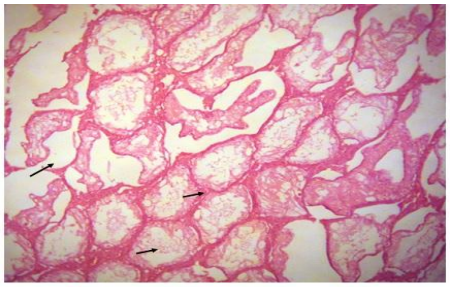
تصویر ۱. نمای میکروسکوپی لوله‌های سمی‌نیفر بافت بیضه گروه کنترل (دریافت‌کننده روزانه ۲ میلی‌لیتر آب مقطر). پیکان‌ها نشان‌دهنده‌ی اسپرماتوزوئیدها، سلول‌های اسپرم‌ساز و سلول‌های لایدیگ هستند. (رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی ۱۰۰×).



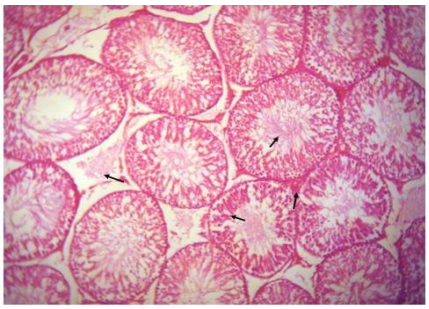
تصویر ۴: نمای میکروسکوپی لوله سمی‌نیفر بافت بیضه گروه درمان یک. پیکان‌ها نشان‌دهنده سلول‌های اسپرماتوزوئید، سلول‌های اسپرم‌ساز. فلش دو طرفه نشان‌دهنده ضخامت لایه اپی‌تلیوم ژرمینال است (رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×).



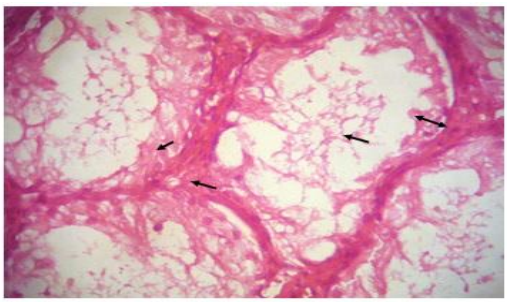
تصویر ۲. نمای میکروسکوپی لوله‌ی سمی‌نیفر بافت بیضه گروه کنترل. پیکان‌ها نشان‌دهنده‌ی سلول‌های لایدیگ، سلول‌های اسپرم‌ساز، اسپرماتوزوئیدها. فلش دو طرفه نشان‌دهنده‌ی ضخامت لایه اپی‌تلیوم ژرمینال است (رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×).



تصویر ۵. نمای میکروسکوپی لوله‌های سمی‌نیفر بافت بیضه گروه درمان دو (دریافت‌کننده روزانه ۴۵ میلی‌گرم داروی بوپرنورفین). پیکان‌ها نشان‌دهنده بافت همبند، سلول‌های اسپرم‌ساز و سلول‌های لایدیگ هستند. (رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی۱۰۰×).



تصویر ۳. نمای میکروسکوپی لوله‌های سمی‌نیفر بافت بیضه گروه درمان یک (دریافت‌کننده روزانه ۳۰ میلی‌گرم داروی بوپرنورفین). پیکان‌ها نشان‌دهنده‌ی بافت همبند، سلول‌های اسپرم‌ساز، اسپرماتوزوئید و سلول‌های لایدیگ هستند. (رنگ آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی ۱۰۰×).



تصویر ۶. نمای میکروسکوپی لوله سمی‌نیفر بافت بیضه گروه درمان دو. پیکان‌ها نشان‌دهنده سلول‌های اسپرم‌ساز، لایدیگ، اسپرماتوزوئید. فلش دو طرفه نشان‌دهنده‌ی ضخامت لایه‌ی اپی‌تلیوم ژرمینال است (رنگ‌آمیزی هماتوکسین و ائوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×).

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

بافت همبند می‌گردد. از نتایج دیگر اثر این دارو می‌توان به از بین رفتن تعداد زیادی از لوله‌های سمی‌نیفر، سلول‌های لایدیگ، سلول‌های رده‌ی اسپرم‌ساز و اسپرم، کاهش ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای اشاره کرد (تصاویر ۱ تا ۶ و جدول ۱).

بیلی‌سنر و همکاران در سال ۲۰۰۵ در مقایسه‌ی اثر بوپرنورفین با متادون بر تستوسترون بیماران وابسته به اوپیوئیدها دریافتند که بوپرنورفین اثر کمتری نسبت به متادون دارد (۱۱). زاری‌کوا و همکاران طی تحقیقاتی که در سال ۲۰۰۶ در رابطه با اثر بوپرنورفین و متادون انجام دادند دریافتند که این دو دارو مانع متابولیسم آندروژن‌ها و سنتز استروژن‌ها می‌شوند (۱۲). بابایی و همکاران در سال ۲۰۱۱ طی مطالعه‌ای که روی اثر مصرف بوپرنورفین و متادون بر روند اسپرماتوژنز و تستوسترون خون انجام دادند، دریافتند که دوز بالای بوپرنورفین می‌تواند سبب کاهش روند اسپرماتوژنز و تستوسترون خون شود. این اثر کاهشی با مصرف متادون، بسیار بیشتر مشاهده شد (۱۳). آیمان‌فرد در سال ۲۰۱۲ طی مطالعه‌ای که در مقایسه‌ی اثر متادون و بوپرنورفین بر تستوسترون انجام داد دریافت که بوپرنورفین اثر کمتری بر کاهش تستوسترون در مقایسه با متادون دارد و نیز عملکرد جنسی بیماران در مقایسه با متادون بهتر است (۱۴). خانم عصایی و همکاران نیز طی بررسی‌های خود دریافتند که غلظت تستوسترون آزاد در همه‌ی گروه‌های آزمون (کراک، تمجزیک، هروئین، تریاک) به طور معنی‌داری از گروه کنترل (افراد نرمال بدون دریافت هیچ یک از مخدرها) کمتر بود. همچنین غلظت دی‌هیدروتستوسترون و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون سولفات در همه‌ی گروه‌های آزمون (کنترل، کراک، تمجزیک، هروئین، تریاک) به جز معتادین به هروئین کمتر از گروه کنترل بود. غلظت LH، FSH و پرولاکتین، گلوبین متصل شونده به هورمون‌های جنسی، پروژسترون، استرادیول، تعداد اسپرم‌ها و تعداد اسپرم‌های غیرطبیعی در گروه‌های آزمون تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت، ولی در همه‌ی گروه‌های آزمون میزان تحرک اسپرم کمتر از گروه کنترل بود. هیچ ارتباط معنی‌داری بین غلظت هورمون‌های جنسی و وضعیت حرکت اسپرم‌ها مشاهده نشد. ارتباط معنی‌داری بین غلظت هورمون‌های جنسی و میزان درصد اسپرم‌های متحرک با طول مدت اعتیاد وجود نداشت (۱۵). در یک آزمایش نشان داده شد که اپیوئیدها از ترشح هورمون گنادوتروپین (GnRh) توسط سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌کنند (۴). همچنین اپیوئیدها بر عملکرد غده‌ی هیپوفیز و بیضه تأثیر دارند (۶،۵). اپیوئیدها به گیرنده‌های μ,κ,ε متصل شده و با اتصال به اسپرم‌ها در روند اسپرماتوژنز شرکت کرده و سبب کاهش تعداد و تحرک اسپرم می‌شوند (۱۰-۷). در یک مطالعه‌ی دیگر، تأثیر بوپرنورفین و متادون بر عملکرد طبیعی دستگاه تناسلی و روند اسپرماتوژنز گزارش شده است (۱۷،۱۶). در چندین مطالعه‌ی دیگر نشان داده شده است که مورفین سبب اختلال در عملکرد اندام‌های جنسی می‌شود (۲۱-۱۸). بوپرنورفین به علت دارا بودن اثر آگونیستی بر گیرنده‌ی μ و آنتاگونیستی بر گیرنده‌ی κ می‌تواند متفاوت از مورفین عمل کند که آگونیست هر دو گیرنده‌ی μ و κ است (۲۴-۲۲). در گزارشی نارکوتیک‌ها به عنوان عامل کاهنده‌ی تستوسترون سرم خون بیان شده است و اثر بوپرنورفین محدود به تغییرات آندوکرینولوژی می‌باشد و کاهش تفاوت معناداری در میزان هورمون تستوسترون و هیستوپاتولوژی با مورفین وجود داد (۱۸). اگر چه فعالیت آگونیستی بوپرنورفین محدود به جلوگیری از آزاد شدن هورمون از گنادوتروپین‌هاست اما در تحقیق دیگری تفاوت معناداری میان درمان با بوپرنورفین و متادون وجود ندارد (۲۵). در مطالعه‌ی دیگری آتروفی بافت بیضه و کاهش تستسترون به دنبال درمان با متادون در افراد وابسته به هروئین نشان داده شد (۲۶). در چندین بررسی نیز اثر داروهای نارکوتیک حاکی از تغییر در ساختار بیضه، عملکرد طبیعی اندام‌های جنسی و کاهش تستسترون سرم خون در بیماران نشان داده شده است (۲۸،۲۷،۱۱). این داروها با تأثیر بر هیپوتالاموس و غدد ترشحی مانع ترشح هورمون‌های جنسی مانند LH شده که در نهایت منجر به کاهش هورمون تستوسترون می‌شوند (۱۶). مطالعات قبلی درمان با بوپرنورفین و متادون در مردان حاکی از کاهش تستوسترون، LH و استرادیول در مقایسه با گروه کنترل است. متادون نیز در مقایسه با بوپرنورفین دارای میزان کاهش بیشتر هورمون‌های ذکر شده است (۲۸). هیپوگوناديسم (کاهش در فعالیت عملکرد گنادها) و هایپوگنادوتروپیک (عدم ترشح هورمون‌های جنسی از گنادوتروپین‌ها) در مردانی که تحت درمان با متادون قرار گرفته بودند شیوع بیشتری داشت. گزارشی از تأثیر اپیوئیدها بر عملکرد بیضه در حیوانات نیز حاکی از این اثر است (۲۹). بررسی دیگری نشان داد که بوپرنورفین مانند سایر اپیوئیدها سبب کاهش تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل می‌شود (۳۰). این یافته‌ها، کاهش هورمون را در ۲۸٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی بوپرنورفین و ۶۵٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی متادون نشان می‌دهد. طی تحقیقی

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

دیگر اختلال در عملکرد نعوظ در بیماران دریافت‌کننده‌ی متادون بیشتر از بیماران دریافت‌کننده‌ی بوپرنورفین وجود داشت (۲۹). از طرف دیگر براون طی تحقیقی بیان نمود که کاهش تستوسترون در تعداد اندکی از بیماران دریافت‌کننده‌ی متادون می‌باشد و نشانه‌ای از ارتباط درمان با این دارو با هیپوگونادیسم در مقایسه با سایر افراد نرمال وجود ندارد (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که تفاوت معناداری در گروه کنترل توسط بوپرنورفین وجود ندارد در حالی که تفاوت معناداری در بیماران دریافت‌کننده‌ی متادون با گروه کنترل و بوپرنورفین وجود دارد (۱۱). اپیوئیدها سبب کاهش میل جنسی، اختلال در عملکرد نعوظ و انزال می‌شوند (۳۱). در تحقیقی دیگر نیز اظهار شده است که بوپرنورفین در مقایسه با سایر اوپیوئیدها اثر منع کمتری بر فعالیت گنادها دارد. اوپیوئیدها با اثر بر غده‌ی هیپوفیز بر فعالیت گنادوتروپین‌ها اثر کرده و هیپوگونادیسم و هایپوگنادوتروپیک را در مردان سبب می‌شود. این اثر می‌تواند حتی در پی مصرف تنها یک دوز داروی اوپیوئید در انسان و یا حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شود (۳۲). فعالیت بوپرنورفین به دلیل تنها اثر آگونیستی محدود به جلوگیری از عملکرد گنادوتروپین‌ها است (فعالیت آنتاگونیستی این دارو اثری بر عملکرد گنادوتروپین‌ها ندارد)، برای جلوگیری از هایپوگونادیسم در افراد تحت درمان با متادون می‌توان از این دارو استفاده نمود (۱۱). بی‌نظمی در لوله‌های سمی‌نیفر، کاهش اسپرمیوژنز، نکروز لایه ژرمینال در گروه دریافت‌کننده‌ی متادون بیشتر است (۳۳). محمدزاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ با بررسی کمی و کیفی بافت بیضه موش صحرایی متعاقب مصرف ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن متادون و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن بوپرنورفین به صورت روزانه و به مدت ۱۵ روز چنین دریافتند که مصرف متادون می‌تواند اثرات مخرب بافتی بسیار بیشتری نسبت به بوپرنورفین در بافت بیضه موش صحرایی ایجاد نماید و بیشتر موجب ناباروری گردد (۳۴). Hornez و همکاران در سال ۲۰۱۰ طی مشاهداتی نتایج حاصل از تحقیق خود را حاکی از ایجاد شدن نکروز بافت بیضه و غدد جنسی پس از مصرف بوپرنورفین تزریقی و قرص‌های زیرزبانی این دارو که در افراد وابسته به هروئین بود، گزارش نمودند (۳۵).

در این مطالعه‌ی تجربی نیز به استثنای چند مورد با تمامی گزارش‌های انجام شده مطابقت دارد و چنین نتیجه گرفته شد که در پی مصرف داروی بوپرنورفین، احتمال ناباروری به دلیل کاهش اسپرماتوژنز ناشی از کاهش ضخامت لایه‌ی اپی‌تلیوم ژرمینال، نکروز لوله‌های سمی‌نیفر و کاهش نسبی وزن بیضه، افزایش می‌یابد. بررسی سایر آسیب‌های بافتی و پارامترهای هیستومورفومتری بیضه در موش‌های گروه‌های درمان نشان داد افزایش فضای بینابینی لوله‌ها، کاهش سلول‌های لایدیگ، ضریب اسپرمیوژنز و شاخص تمایز لوله‌ای به دلیل نکروز بافت همبند و لوله‌های سمی‌نیفر همگی می‌توانند دلایل احتمالی کاهش باروری در موش‌های نر متعاقب مصرف دوزهای بالای این دارو باشند (تصاویر ۱ تا ۶ و جدول ۱). اگر چه تغییرات هیستوپاتولوژیک در پی مصرف این دارو در مقایسه با سایر اپیوئیدها دارای آسیب کمتری است، اما اثر آن بر تغییرات هیستومورفومتری و هیستوپاتولوژی بافت بیضه، وزن، طول، عرض و ضخامت بافت بیضه، تغییرات هورمون تستوسترون خون که در قدرت باروری مردان عمده‌ترین نقش را داراست، هورمون‌های جنسی دیگر مانند LH و استرادیول و یا بررسی نمونه‌های اسپرم انسانی و حیوانی (بررسی تغییرات مورفولوژی و ناهنجاری ایجاد شده در شکل و ساختار سر، تنه و دم اسپرم، حرکت و تعداد اسپرم) ، بررسی تولید روزانه‌ی اسپرم، ذخیره‌ی اسپرم اپیدیدیومی موش‌ها در آزمایشگاه به تحقیقات بیشتری در آینده نیاز است تا استفاده‌ی بالینی از این دارو در طولانی‌مدت و دوز بالا در درمان نگهدارنده به عنوان مسکن و سم‌زدا در افراد جوان با توجه و دقت بیشتری انجام پذیرد. لذا با توجه به اهمیت و ضرورت موضوع به دلیل افزایش روزافزون معتادان به مصرف قرص‌های صنعتی و روان‌گردان و حتی فرم ماده مؤثر آنها و میزان نیاز به سبب خلاءهای تحقیقاتی و نوآوری و روش تحقیقی جدید، در این تحقیق به سبب بررسی تأثیرگذاری ماده‌ی مؤثر بر فعالیت فیزیولوژیک بدن و اثر سوء آن بر بافت‌های مختلف که تا پیش از آن تنها اثر فرم‌های اصلی دارو یعنی فرم تزریقی و قرص‌های زیر زبانی بررسی شده است. نتایج حاصل از این مطالعه را نیز با توجه به شباهت فیزیولوژیک موش صحرایی به انسان می‌توان به نمونه‌های انسانی نسبت داد.

نتیجه گیری

در این تحقیق به بررسی اثرات مخرب داروی بوپرنورفین بر وزن بیضه، روند اسپرماتوژنز و بافت بیضه موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پرداخته شد. نتایج حاکی از عواقب زیان‌آور افزایش مصرف مقدار این دارو بر بافت بیضه و احتمال ناباروری است. این اثر در مقایسه گروه‌های درمان و گروه کنترل تفاوت معناداری را نشان داد. در پی مصرف داروی بوپرنورفین احتمال ناباروری به دلیل کاهش روند اسپرماتوژنز و نکروز

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

لوله‌های سمی‌نیفر افزایش می‌یابد. از آنجا که شیوع ناباروری و کاهش جمعیت به دلایل تغذیه نامناسب، استرس، افسردگی و فشارهای عصبی، عدم آگاهی علمی در پیشگیری از بارداری و یا حفظ جنین، سزارین، کاهش میل فرزندآوری، کاهش میل جنسی به دلیل ناتوانی جنسی و صنعتی شدن جوامع امروزی رو به افزایش است، اثرات زیان‌بار مصرف داروهای صنعتی و از جمله آمفتامین‌ها و اپیوئیدها که علاوه بر مصارف دارویی، گاهی به عنوان تفنن و مخدر نشاط‌آور یا کاهنده‌ی فشارهای عصبی، مورد سوء مصرف نیز قرار می‌گیرند را به عنوان یکی از عوامل ایجادکننده‌ی ناباروری و داروی کاهنده‌ی اسپرماتوژنز، اووژنز و عاملی بر سقط جنین در پی مصرف طولانی‌مدت باید مورد توجه قرار داد.

تشکر و قدردانی

از پژوهش دانشگاه آزاد واحد کرج، پرسنل آزمایشگاه دانشکده بیولوژی سلولی- تکوینی و دامپزشکی و همچنین معاونت غذا و داروی دانشگاه علوم پزشکی البرز، کارکنان شرکت دارویی فاران شیمی که تمهیدات و همکاری‌های لازم را در جهت تهیه‌ی دارو اقدام نموده‌اند و تمامی بزرگوارانی که مرا در انجام این پروژه همراهی نموده‌اند نیز حسن تشکر و قدردانی را دارم.

REFERENCES

1. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 2005;44(7):661-80.

2. McNicolas L. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatmennt of opioid addiction. U.S. Department of Health and Human Service. 2004;1-6.

3. Whelan P, Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and worlds. J Neurosci Rural Pract 2012;3(1):45-50.

4. Vuong C, Van Uum SH, O' Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effect of opioid analogs on animal and human endocrine system. Endocr Rev 2010;31:98-132.

5. Karla PS, Sahu A, Karla SP. Opiate-induced hypersensitivity to testosterone A feedback: pituitary involvement. Endocrinology 1988;122:997-1003.

6. Gerendai I. Modulation of testicular function by testicular opioid peptides. J Physiol Pharmacol 1991;42:427-37.

7. Agirregoitia E, Valdivia A, Carracedo A, Casis L, Gil J, Subiran N, *et al*. Expression and localization of delta-, kappa-, and mu-opioid receptor in human spermatozoa and implications for sperm motility. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4969-75.

8. Mkhitarov VA, Lun'kova LK. Morphological characteristics of the testicles of male Wistar rats intoxicated with morphine. Arkhiv Patologii 2008;70:41-4.

9. Ragni G, De Lauretis L, Gambaro V, Di Pietro R, Bestetti O, Recalcati FCP. Semen evaluation in heroin and methadone addicts. Acta Eur Fertil 1985;16;245-9.

10. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D. Gambaro V.Gonadal function in male heroin and methadone addicts. Int J Androl 1988;11:93-100.

11. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmuller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(1):203-6.

12. Zharikova OL, Deshmukh SV, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. The effect of methadone and buprenorphine on human placental aromatase. Biochem Pharmacol 2006;71(8):1255-64.

13. Babaei H, Sepehri G, Kheirandish R, Abshenas J, Monshi M. The effects of long-term administration of buprenorphine on blood testosterone level and morphometrical and histopathological changes of mouse testis. Comp Clin Pathol 2012; 21:1527-32.

14. Freed A. Hypogonadism and low testosterone levels as a side effect of methadone and buprenorphine. Int High Risk Behav Addict 2012;1(2):84-5. DoI:10.5812/ijhrba ba.6539

15. Assaei R, Nazari H, Pajouhi N, Zahedi-Asl S. Pituitary-gonadal axis hormone and semen analysis in narcotic dependency. Zahedan J Res Med Sci 2013;15(4):53-5.

16. Schottenfeld R, Kleber H, editors. Methadon maintenance. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.

17. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Ball JC. A treatment crisis: cocaine use by clients in methadone maintenance programs. J Subst Abuse Treat 1990;7(2):101-7.

18. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, *et al*. Endocrine consequences of opioid therapy. Psychoneuroendocrinology 2009;34(Suppl 1):S162-S168.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]

19. Paice JA, Penn RD, Ryan WJ. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. J Pain Symptom Manage 1994;9:126-31.

20. Rajagopal A, Bruera ED. Improvement in sexual function after reduction of chronic high dose opioid medication in a cancer survivor. Pain Med 2003;4:379-83.

21. Tokunaga Y, Muraki T, Hosoya E. Effects of repeated morphine administration on copulation and on the hypothalamic pituitary gonadal axis of male rats. Jpn J Pharmacol 1977;27:65-70.

22. CowanA, Doxey JC, Harry EJR. Animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. Br J Pharmacol 1977;60:547-54.

23. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. Br J Pharmacol 1977;60:537-45.

24. Leander JD. Buprenorphine is a potent kappa-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. Eur J Pharmacol 1998;151:457-61.

25. Hallinan R, Byrne A, Agho K, Mcmahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. Int J Androl 2007;32:131-9.

26. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Kintaudi P, *et al*. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. J Addict 1998;93(4):475-86.

27. Vigezzi P, Guglielmino L, Marzorati P, Silenzio r, De Chiara M, Corrado F, *et al*. Multimodel drug addiction treatment: a field comparison of methadone and buprenorphine among heroin -and cocaine-dependent patients. J Subst Abuse Treat 2006;31(1):3-7.

28. Hallnan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadonen and buprenorphine maintenance treatment. Int Androl 2009;32(2);131-9.

29. Colameco S, Coren JS, Zimmerman DJ. Buprenorphine-induced symptomatic hypogonadism in men: case reports and discussion. J Addict Med 2008; 2(3):147-50.

30. Brown R, Balousek S, Mundt M, Fleming M. Methadone maintenance and male sexual dysfunction. J Addict Dis 2005; 24(2):91-106.

31. Déglon JJ, Martin JL, Imer RL. Methadone patients' sexual dysfunctions: Clinical and treatment issues. Heroin Add Rel Clin Probl 2004;6:17-26.

32. Zylicz Z. Opioid-induced hypogonadism: the role of androgens in the well-being and pain thresholds in men and women with advanced disease. J Adv in palliative Med 2009;8(2):57-62.

33. ReuhI J, BachI M, Schneider M, Lutz F, Bratzke H. Morphometric assessment of testicular changes in drug-related fatalities. J Forensic Sci Int 2001;115(3):171-81.

34. Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Kohan F. A quantitative and quantitative study of rat testis following administration of methadone and buprenorphine. Int J High Risk Behave Addict 2012;1(1):14-17. DOI:10.5812/ijhrba. 4119.

35. Hornez E, Laroche J, Monchal T, Bourgouin S, Riviere P, Fournier R, *et al*. Necrosis of the glans penis: a complication of an injection of buprenorphin in a opioid abuser. Ann Chir Plast Esthet 2010;55(2):159-61.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2025-07-07]