فصلنامه دانش و تندرستی، دوره ۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

اثر تجویز درازمدت ملاتونین در درمان آسیب‌های بیضه‌ای ناشی از دیابت ایجادشده با استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی

سحر ملزمی*[۱] (M.Sc.)، عبدالحسین شیروی[۲] (Ph.D.)، حمید کلالیان‌مقدم[۳] (Ph.D.)، ابوالفضل باباخانی[۴] (M.D.)، فاطمه قنبری[۱] (M.Sc.)

۱-دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان- دانشکده علوم پایه. ۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان- دانشکده علوم پایه- استادیار. ۳- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی- استادیار. ۴- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- متخصص آسیب‌شناسی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۸/۳، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۱/۴/۵

چکیده

مقدمه : *بیماری دیابت به‌سبب ایجاد استرس اکسیداتیو، نقش مؤثری در پیدایش آسیب‌های متابولیسمی دارد. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر ملاتونین باتوجه به خواص آنتی‌اکسیدان آن در درمان آسیب‌های بیضه‌ای ناشی از دیابت می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار، با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم، انتخاب و به سه گروه شاهد، دیابتی و درمانی تقسیم شدند. دیابت ازطریق تزریق درون‌صفاقی ۵۵mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) ایجاد شد و گروه درمانی (دیابتی + ملاتونین) پس از دو ماه دیابتی‌شدن، به‌مدت ۵ هفته داروی ملاتونین با دوز ۱۰ mg/kg را به‌روش گاواژ دریافت نمودند. در ابتدای هفته پنجم از نمونه‌ها خون‌گیری به‌عمل‌آمد و فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمونی خون و همچنین مقاطع بیضه‌ها مورد ارزیابی هیستولوژیک قرار گرفت.*

نتایج: *دیابت با ایجاد استرس‌های اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد باعث کاهش سلول‌های اسپرماتوگونی و سرتولی، کاهش روند اسپرماتوژنز تعداد اسپرم و فعالیت اسپرم گردیده، میزان هورمون‌های انسولین و تستوسترون را نیز کاهش می‌دهد. تجویز ملاتونین، تغییرات مورفوروژیک ایجادشده را به‌طور معناداری کاهش و میزان هورمون انسولین و تستوسترون پلاسما را افزایش می‌دهد.*

نتیجه‌گیری: *ملاتونین با توانایی پیشگیری و بهبود استرس‌های اکسیداتیو، در بهبود آسیب‌های بیضه‌ای ناشی از دیابت نقشی درمانی ایفا می‌کند.*

واژه‌های کلیدی: دیابت، ملاتونین، اسپرماتوژنز، سلول‌های سرتولی، آسیب بیضه‌ای.

Original Article **Knowledge & Health 2012;7(3):136-140**

Effect of Chronic Administration of Melatonin on Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rat

Sehar Molzemi[1*], Abdolhosain Shiravi[2], Hamid Kalalian Moghaddam[3], Abolfazl babakhani[4], Fatemeh Ghanbari[1]

1- M.Sc. in Developmental Biology, Dept of Biology, Faculty of Sciences, Damghan Islamic Azad University, Damghan, Iran. 2- Ph.D. in Developmental of Biology, Dept of Biology, Faculty of Sciences, Damghan Islamic Azad University, Damghan, Iran. 3- Assistant Professor, Dept. of Physiology, Medical School, Shahroud University of Medical Sceineces, Shahroud, Iran. 4- Pathologist, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud ,Iran.

Abstract:

Introduction: *Diabetes malady because of making oxidative stress has an important role in causing the metabolism damages. The aim of this study was to assess the effect of melatonin with regard to its anti oxidant attribute for treatment of testicular damage of diabetes.*

Methods: *In this research, 24 male vistar rats with average weight of 200-220g were choosen and divided into 3 groups of control, diabetic and treatment. Diabetes group was induced by Sterptozotosin (STZ) injection(55mg/kg), and treatment group, (diabetic + melatonin), after two months of becoming diabetic received melatonin pill with 10mg/kg dose of it in gavage way during 5 weeks.*
At the start of the fifth week, the blood samples were taken from the rats and biochemical and blood hormones invoices and also testicle sections were histologically evaluated.

Results: *Diabetes through producing oxidative stresses and producing of free radicals decreases spermatogoni and sertoly cell and also decreases spermatogenesis and sperm functions. Diabetic also decreases quantity of insulin and testosterone hormones. Melatonin administration increases amount of plasma insulin and* testosterone *hormone that significantly decreases the produced morphologic changes.*

Conclusion: *Melatonin can prevent and cure oxidative stresses and also it can be a cure for* testicular *damages resulting from diabetes.*

Keywords: Diabetes, Melatonin, Spermatogenesis, Sertoli cell, Testes injury.

Conflict of Interest: No
Received: 25 October 2011 Accepted: 25 June 2012

Corresponding author: *S. Molzemi,* ***E-mail:*** *saharmolzemi@yahoo.com*

نویسنده مسئول: شاهرود- دانشگاه آزاد شاهرود- دانشکده علوم پزشکی- گروه پیراپزشکی، تلفن: ۰۲۷۳-۲۲۳۹۷۶۵، نمابر: ۰۲۷۳-۲۲۴۲۳۰۴ :**Email**
saharmolzemi@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

دیابت با اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها مشخص می‌شود. شاخص اصلی بیوشیمیایی در این بیماری، هیپرگلیسیمی مزمن ناشی از کمبود نسبی یا کامل انسولین است و بسیاری از افراد مبتلا به آن با اختلالات قلبی- عروقی، نارسایی‌های کلیوی، نابینایی، قطع عضو ناشی از نوروپاتی و اختلال‌های رفتاری مواجه می‌شوند. این بیماری آثار مخربی در عملکرد تولیدمثلی و جنسی در بیماران و نیز در حیوانات دیابتی ایجاد نموده، عامل مهمی در بروز ناتوانی‌های جنسی به‌شمارمی‌رود (۱). مطالعات بالینی و تجربی نیز اختلال در اسپرماتوژنز، کاهش تعداد اسپرم، حرکت اسپرم، حجم مایع اسپرمی و نیز کاهش میزان هورمون تستوسترون در بیماران دیابتی را نشان داده‌اند (۱ و ۲). علاوه‌براین، مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که بیماری دیابت موجب اختلال عملکرد تولیدمثلی می‌گردد، اگرچه توانایی باروری اسپرم در انتهای اپیدیدیم را به مخاطره نمی‌اندازد (۳). همچنین بیضه‌ها به شرایط محیطی که مرگ سلولی را القا می‌نماید حساس بوده، لذا آپپتوز سلول‌های ژرمینال ممکن است در طی استرس‌های غیرفیزیولوژی نظیر: ایسکمی، افزایش دما، تشعشع و دیابت ایجاد شوند (۴).

آسیب‌های وارده به بافت بیضه منجربه تغییرات بیوشیمیایی و هورمونی می‌شود و متعاقب آن میل جنسی و رفتارهای جنسی کاهش می‌یابد (۴). به‌طورکلی دیابت با ایجاد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو، منجربه اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌گردد و اختلال در عملکرد DNA میتوکندریایی از بارزترین آسیب‌های متابولیسمی این بیماری می‌باشد. لذا محققان به‌منظور برطرف‌کردن این آسیب‌های اکسیداتیو، از داروهای زیادی با خاصیت آنتی‌اکسیدان ازجمله ویتامین A، ویتامین C و بتاکاروتن‌ها استفاده نموده‌اند (۵).

هورمون ملاتونین نیز با فرمول شیمیایی n- استیل، ۵- متوکسی تریپتامین محصول اصلی مترشحه غده پینه‌آل دارای گیرنده‌های غشایی متعدد بوده و ریتم سیرکادین و ریتم‌های فصلی پستانداران، تولیدمثل فصلی و عملکرد شبکیه پرندگان را تنظیم می‌نماید (۶).

تحقیقات اخیر نشان داد که این هورمون نیز به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی، نقش مؤثری در تنظیم اختلالات اکسیداتیو ناشی از القای دیابت با استرپتوزوتوسین دارد. این هورمون و متابولیت‌های آن، به‌سبب وجود سیستم غنی الکترون، به‌عنوان دهنده الکترون ایفای نقش نموده و دارای خصوصیات رودکس می‌باشند و دفاع آنتی‌اکسیدان آن‌ها در سطح غشای سلولی، میتوکندری و هسته در محیط آزمایشگاهی (in-vitro) و محیط داخل بدن (in-vivo) اعمال می‌شود (۷).

تحقیقات مشابه نشان داده است که به‌کارگیری درازمدت ملاتونین، افزایش لیپد و افزایش انسولین را بهبود می‌بخشد و تغییر نسبت اسیدهای چرب اشباع‌نشده در سرم و بافت‌های موش‌های دیابتی را اصلاح می‌کند (۸). نیشیدا و همکاران نیز وجود مسیرهای سیگنالینگ متقابل بین ملاتونین و انسولین را مطرح نموده و پاسکالوگلو و همکاران نیز نشان دادند که به‌کارگیری انسولین و ملاتونین، افزایش هیپرگلیسمی را کاهش می‌دهد و از تخریب اکسیداتیو جلوگیری می‌نماید (۸ و ۹). همچنین سطوح قند خون از ریتم سیرکادین تبعیت می‌کند ازاین‌رو در سال‌های اخیر، ارزیابی ارتباط بین متابولیسم گلوکز و تأثیر ملاتونین در بیماران دیابتی، مورد علاقه بسیاری از محققان بوده است.

باتوجه به شواهد متعدد درخصوص نقش مؤثر ملاتونین در تنظیم اختلالات اکسیداتیو ناشی از القای دیابت، در این مطالعه تأثیر ملاتونین در دوز فارماکولوژیک به‌طور درازمدت، در پیشگیری از عوارض ناشی از دیابت بر آسیب‌های بیضه‌ای بررسی شده‌است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰gr±۲۰۰، خریداری‌شده از مؤسسه پاستور آمل، استفاده گردید. نمونه‌ها به‌منظور انطباق با محیط، یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای ۲±۲۲ درجه سلسیوس قرار گرفتند و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: گروه شاهد، دیابتی و گروه درمانی (ملاتونین + دیابتی). داروهای به‌کاررفته در این آزمایش نیز شامل: ملاتونین (M5250)، استرپتوزوتوسین (S0130)، کتامین (K113) و زایلزین (X1251) بودند که همگی از شرکت سیگما خریداری شدند. القای دیابت با تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵mg/kg.ip حل‌شده در بافر سیترات (۰/۰۵ مولار با pH ۴/۵) انجام شد. سنجش قند خون برای القای دیابت، ۷۲ ساعت بعد از تزریق (STZ) و با استفاده از خون سیاهرگ دمی، به کمک دستگاه کلوگوکارد صفر و یک انجام شد و موش‌های با قند خون بالاتر از ۳۰۰mg/dl، دیابتی درنظرگرفته شدند. هم‌زمان با تزریق محلول استرپتوزوتوسین (STZ)، موش‌های گروه شاهد، بافر سیترات را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند و گروه سوم بعد از ۸ هفته دیابتی‌شدن، داروی ملاتونین با دوز 10 mg/kg را به‌روش گاواژ پس از حل‌شدن در آب مقطر، به مدت ۵ هفته دریافت کردند. در پایان، پس از بیهوشی با مخلوط کتامین- زایلازین، از قلب تمام نمونه‌ها خون‌گیری به عمل آمد و بیضه‌ها برای بررسی بافتی و شمارش اسپرم خارج شدند. بیضه راست توزین گردیده و حجم و اندازه آن بررسی شد. بیضه چپ نیز به‌منظور انجام بررسی بافتی در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. بافت بیضه به‌وسیله روش‌های بافت‌شناسی معمول آماده و در بلوک‌های پارافین محصور گردید. از بلوک‌ها

Archive of SID
www.SID.ir

برش‌های عرضی با ضخامت ۳-۵ میکرومتر تهیه و نمونه‌ها بر روی اسلایدهای شیشه‌ای مستقر، پارافین‌زدایی و آب‌دهی مجدد گردید و سپس با رنگ هماتوکسیلین- ائوزین به‌منظور بررسی میکروسکوپی رنگ‌آمیزی شدند.

اندازه‌گیری قطر توبول سمینیفروس: قطر توبول سمینیفروس با استفاده از روش سینگ اندازه‌گیری شد. ۲۵ توبول به‌طور تصادفی در هر برش عرضی بیضه انتخاب و میانگین قطر توبولی با اندازه‌گیری قطر کوچک و بزرگ هر توبول با استفاده از یک میکرومتر کالیبره شد و متصل به چشمی میکروسکوپ و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید.

$$\sqrt{(\text{عدسی بزرگنمایی} \times \text{توبول کوچک قطر})\ (\text{عدسی بزرگنمایی} \times \text{توبول بزرگ قطر})}$$

شمارش سلول‌های سرتولی: ۲۵ توبول در هر فیلد و در هر برش عرضی بیضه انتخاب و سپس در زیر میکروسکوپ، تعداد سلول‌های سرتولی شمارش شد. میانگین این تعداد برای هر گروه محاسبه گردید.

بررسی اسپرماتوژنز: پس از مشاهدات میکروسکوپی توبول سمینیفروس، جدول ۱ ارائه گردید که در آن تعداد اسپرماتوسیت‌های اولیه و ثانویه، اسپرماتید، تعداد دستجات اسپرمی لومینال، ضخامت غشای پایه و همچنین وزن، طول، قطر و حجم بیضه، قطر توبول سمینیفروس و میانگین تعداد سلول‌های سرتولی در ۲۵ توبول مختلف بررسی شده است.

محاسبه آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد و برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و در مواردی که پاسخ معناداری دیده شد از آزمون تعقیبی توکی برای یافتن جایگاه اختلاف استفاده شد. $P<۰/۰۵$ ازنظر آماری معنادار درنظرگرفته شد و مقادیر به‌صورت (میانگین±انحراف معیار) بیان شدند.

نتایج

حیوانات دیابتی به عوارض متعدد ناشی از دیابت شامل: پرخوری، پرنوشی و اسهال مبتلا شدند. مقادیر وزن بدن به‌ترتیب معادل ۳۲۰±۲۱، ۱۷۰±۱۷ و ۲۵۰±۱۹ گرم در گروه شاهد، دیابتی و درمانی مشاهده گردید. مقادیر قندخون ناشتا نیز به‌ترتیب معادل ۸۰±۵ ۲۰±۵۴۰ و ۱۰±۵۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در گروه شاهد، دیابتی و درمانی مشاهده شد.

تغییرات مورفولوژیک بیضه‌ها در گروه شاهد، دیابتی و درمانی ارزیابی شد. نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که تفاوت معناداری در وزن قطر، طول و حجم بیضه در گروه درمانی با گروه دیابتی وجود ندارد.

در آخرین روز قبل از کشتن حیوانات، مقادیر هورمون انسولین و تستوسترون پلاسما در گروه‌های مورد آزمون اندازه‌گیری شد که تفاوت معناداری بین گروه درمانی با گروه دیابتی مشاهده گردید. جدول ۲ تغییرات بافتی در سه گروه تحت مطالعه را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهد که تعداد اسپرماتید و اسپرماتوزوئیدها در دو گروه درمانی و دیابتی تفاوت معناداری دارند ($P<۰/۰۰۱$).

ساختارهای بافتی نیز در گروه دیابتی تخریب شده و کاهش قابل توجهی در مجموعه‌های سلولی مشاهده گردید. این ساختارها در گروه درمان با ملاتونین، بهبود معناداری یافته‌است (جدول ۲).

همچنین نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که ضخامت غشای پایه در گروه دیابتی نسبت‌به شاهد، افزایش و تعداد سلول‌های سرتولی کاهش ($P<۰/۰۰۱$) یافته‌است. لوله‌های اسپرم‌ساز در این گروه به‌شدت آتروفی شدند که با مصرف ملاتونین به‌طور معناداری این تغییرات کاهش یافت (شکل ۱).

جدول ۱- تغییرات مورفولوژیک بیضه در گروه شاهد، دیابتی و درمانی

متغیرها	گروه شاهد	گروه دیابتی	گروه درمانی	P.V
وزن بیضه (گرم)	۱/۵۲±۰/۰۴۸	۱/۱۸±۰/۰۴۸	۱/۲۸±۰/۰۳۷	۰/۰۱
قطر بیضه (میلی‌متر)	۱/۱۸±۰/۰۳۷	۰/۹۸±۰/۰۷۳	۱/۰۲±۰/۰۵۸	۰/۰۰۱
طول بیضه (میلی‌متر)	۲/۰۴±۰/۰۵۰	۱/۴±۰/۰۷	۱/۷۴±۰/۰۴	۰/۰۱
حجم بیضه (سانتی‌مترمکعب)	۲/۰۵۴±۰/۰۱۵	۱/۰۴۶±۰/۰۴۶	۱/۲±۰/۱۴	۰/۰۰۱

جدول ۲- مقایسه تغییرات بافتی در گروه شاهد، دیابتی، درمانی

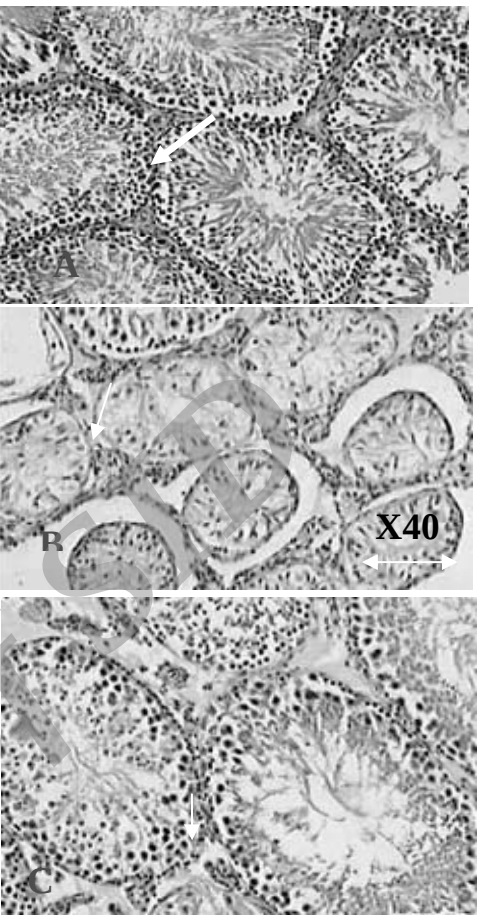
پارامترها (تعداد)	گروه شاهد	گروه دیابتی	گروه درمانی	P.V
اسپرماتوگونی	۷۸/۱۶±۶/۲۲	۵۸/۸۳±۱/۶	۶۹/۴۴±۳/۲۴	۰/۰۰۱
اسپرماتوسیت	۶۳/۳۳±۳/۸۱	۴۸/۳۳±۳/۲	۵۵/۸۳±۳/۹	۰/۰۰۱
اسپرماتید	۱۲۵/۸±۵/۱	۷۸/۳۳±۶/۸۳	۱۰۹/۳۳±۳/۹۲	۰/۰۰۱
سلول‌های سرتولی	۱۷/۳۳±۲/۱	۵/۵±۱/۲۵	۱۴/۰±۱/۸۷	۰/۰۰۱
ضخامت غشای پایه	۱/۵۸±۰/۱۱	۲/۵۷±۰/۱۷	۱/۵±۰/۱۱	۰/۰۰۱
توبول سمینی‌فر(قطر)	۲۶۷/۶±۱۱/۲۱	۱۹۶/۳±۵/۳۲	۲۴۶/۱±۱۱/۶۴	۰/۰۰۱
انسولین	۴/۶۶±۰/۵۴	۰/۱±۰/۰۷۳	۲/۶۶±۰/۶۶	۰/۰۰۱
تستوسترون	۴/۱±۰/۵۰۹	۰/۳۴±۰/۰۵	۱/۴۲±۰/۰۶	۰/۰۰۱

بحث

سلول‌های اسپرم پستانداران دارای مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع، پلاسمالوژن و اسفنگومیلین است که سوبستراهای مهم در عمل اکسیداسیون به‌شمارمی‌روند (۵). در حالت طبیعی، سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های تولیدمثلی وجود داشته و از بروز آسیب‌های اکسیداتیو در سلول‌های گنادی و اسپرماتوزوآیی بالغ جلوگیری می‌کنند (۸).

به‌طورکلی دیابت با ایجاد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو منجربه اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA گردیده، متعاقباً آسیب گسترده‌ای را در بیضه‌ها ایجاد می‌کند. دیابت شیرین تغییرات بافتی بیضه‌ای را ازطریق ایجاد مرگ سلولی آپوپتوزی، آتروفی توبول‌های سمینیفروس، کاهش قطر توبول و کاهش مجموعه‌های سلولی اسپرماتوژنیک ایجاد نموده (۹)، لذا آتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- A – لوله اسپرم‌ساز و سلول سرتولی را در گروه شاهد نشان می‌دهد. B- چروکیده‌شدن لوله اسپرم‌ساز، افزایش فضای بینابینی و کاهش سلول‌های زایند و سلول‌های سرتولی را در گروه دیابتی نشان می‌دهد. C- افزایش قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و افزایش سلول‌های سرتولی و کاهش چشمگیر فضای بینابینی نسبت‌به دیابتی را در گروه درمانی نشان می‌دهد.

سلول‌های اسپرماتوژنیک نشانه مورفولوژیک اختلال در اسپرماتوژنز محسوب می‌شوند (۹).

در بین طیفی از اعمال ملاتونین جمع‌کننده مستقیم رادیکال‌های آزاد بوده و یک آنتی‌اکسیدان غیرمستقیم نیز محسوب می‌شود. ملاتونین به‌طورمستقیم رادیکال‌های هیدروکسیل (OH)، پراکسید هیدروژن، نیتریک اکسید، آنیون‌های پراکسی نیترات، اسید پراکسی نیتروس و اسید هیپوکلروس را سم‌زدایی می‌کند (۱۰).

ملاتونین سیستم آنتی‌اکسیدانی داخلی را تحریک می‌کند و فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیونS–ترانسفراز، سوپراکسید دیسموتاز و دیگر تیول‌ها را در خون، کبد و کلیه افزایش می‌دهد (۱۰). همچنین فعالیت گلوتاتیون پروکسیداز و کاتالاز را در بیضه افزایش می‌دهد (۱۰).

شایان ذکر است که مصرف ملاتونین به هر روش منجربه افزایش سریع غلظت ملاتونین خون می‌گردد و ازآنجایی‌که ملاتونین به شدت هم خواص لیپوفیلیک و هم خواص هیدروفیلیک را دارا می‌باشد، به‌سرعت ازطریق تمامی غشاهای بیولوژیک عبور نموده و وارد سلول‌ها و اجزای درون‌سلولی می‌شود (۸). انتشار گسترده در اجزای درون‌سلولی، این ویژگی را به ملاتونین بخشیده است که بتواند تخریب اکسیداتیو را در محیط‌های آبی و یا واجد چربی سلول، کاهش دهد. این ویژگی ملاتونین به سایر آنتی‌اکسیدان‌ها که بسیار آهسته وارد سلول می‌شوند، نقطه عطفی در مطالعات درمان با ملاتونین محسوب می‌شود (۱۰ و ۱۱).

ملاتونین عملکرد کلیوی و کبدی را در دیابت که به‌واسطه افزایش رادیکال‌های آزاد مختل می‌شود، بهبود می‌بخشد (۱۱).

محمود حسین و همکارانش نشان دادند که یک دوز بالا و منفرد ملاتونین معادل ۱۰۰mg/kg.ip از تخریب سلول‌های پوست موش‌های صحرایی متعاقب تابش اشعه x جلوگیری می‌کند (۱۲).

مطالعه دیگری نیز نشان داد که ملاتونین در تکثیر و تمایز سلولی تأثیر می‌گذارد. ملاتونین باعث کاهش تعداد سلول‌های نورو بلاستوما در محیط آزمایشگاهی می‌شود (۱۱). متعاقباً اوزترک و همکاران مشاهده نمودند که مصرف ملاتونین با دوز ۱۰mg/kg به مدت ۵ روز افزایش ضخامت غشای پایه در لوله‌های اسپرم‌ساز در موش‌های دیابتی را به‌طور مورفولوژیک و هیستولوژیک کاهش می‌دهد (۲). بانیز و همکاران نیز قبلاً نشان دادند که بیماری دیابت باعث افزایش استرس اکسیداتیو و ایجاد اکسیژن فعال‌شده و منجربه آسیب‌های سلولی ازطریق پراکسیداسیون چربی‌ها و تخریب اکسیداتیو پروتئین‌ها و DNA می‌شوند (۱۳). ضخامت غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز نیز نقش مهمی در اسپرماتوژنز ایفا می‌نماید. طی دیابت ضخامت غشای پایه، لوله‌های اسپرم‌ساز افزایش می‌یابد. این افزایش، کاهش تولید اسپرم و درنهایت کاهش اندازه توبول اسپرم‌ساز را به‌دنبال خواهد داشت. ازطرف‌دیگر، ارتباط مثبتی بین قطر توبولی و فعالیت اسپرماتوژنز وجود دارد (۱۳ و ۱۴).

مطالعات میکروسکوپ نوری نشان دادند که در بیضه‌های موش دیابتی افزایش ضخامت غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز متعاقب دیابت طی درمان به مدت ۵ هفته با ملاتونین به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. همچنین کاهش در تعداد سلول‌های سرتولی منجربه کاهش در تعداد اسپرماتوگونی می‌شود. سلول‌های سرتولی ازطریق تأمین حمایت فیزیکی، تغذیه‌ای و سیگنال‌های هورمونی لازم برای اسپرماتوژنز موفق، نقش حیاتی در اسپرماتوژنز بازی می‌کنند. بنابراین هنگام کاهش تعداد سلول‌های سرتولی به‌شدت از تعداد سلول‌های زاینده کاسته می‌شود. در

Archive of SID
www.SID.ir

مطالعه حاضر دیابت باعث کاهش تعداد سلول‌های سرتولی و به‌دنبال آن کاهش تعداد سلول‌های زاینده شده است.

همچنین در این مطالعه وزن، قطر، طول و اندازه بیضه‌ها در گروه درمانی به‌طور معناداری نسبت‌به گروه دیابتی افزایش یافته است. گزارش‌های قبلی حاکی است که اندازه بیضه‌ها به‌شدت با تعداد سلول‌های سرتولی، تولید اسپرم و ترشح هورمون‌های جنسی مرتبط است، ازاین‌رو مقادیر هورمون تستوسترون نیز در گروه شاهد، دیابتی و درمان اندازه‌گیری گردید. این نتایج افزایش معناداری را در غلظت تستوسترون پلاسما در گروه درمانی نسبت‌به گروه دیابتی نشان داد. ارزیابی بیوشیمیایی، هورمونی قند خون و نیز وزن حیوان همبستگی معناداری را با سایر نتایج نشان داد. مقدار گلوکز ناشتا نیز در گروه درمانی نسبت‌به گروه دیابتی کاهش معناداری داشته و بالعکس. انسولین پلاسما به‌طور معنادار در گروه درمانی افزایش یافته است که با نتایج قبلی دراین‌زمینه همخوانی دارد. در گروه درمان با ملاتونین وزن نمونه‌ها در مقایسه با گروه دیابتی به‌طور معناداری افزایش یافت.

در این مطالعه مشخص شد که دیابت در موش‌های صحرایی نر باعث اختلال عملکرد بیضه‌ها گردیده و درمان با ملاتونین ازطریق محافظت لوله‌های اسپرم‌ساز و نیز سلول‌های اسپرماتوژنیک، این اختلال در عملکرد را بهبود بخشیده است.

تشکر و قدردانی

از زحمات شایان توجه سرکار خانم ناهید بلبل‌حقیقی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، سرکار خانم نوروزی، مسئول محترم آزمایشگاه دانشکده بهداشت، سرکار خانم فضلی، کارشناس آزمایشگاه دانشکده بهداشت، سرکار خانم داوردوست، آقای مهندس مرتضی امینیان و از کلیه استادان محترمی که در این پروژه ما را از راهنمایی‌های خود بهره‌مند ساخته‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1. Sudnikovich E, Maksimchik Y, Zabrodskaya S, Kubyshin V. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin induced diabetes in rat. European Journal of pharmacology 2007;180-87.

2. Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin induced diabetes rats: Eur surg res 2008;40:354-360.

3. Scarano WR, Messias AG, Oliva SU, Klinefelter GR, Kempinas WG. Sexual behavior, sperm quantity and quality after short –term sterptozotocin induced hyperglycaemia in rats. Int J Androl 2006;29:482-488.

4. Seithikurippu R, Trakht I, Srinivasan V, Warren Spence D, et al. Physiological effect of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Progrees in Neurobiology 2008;85:335-53.

5. Abdolah Nezhad A, Gol A, Dabiri SH, Javadi AD. Effect of allium sativum on testicular damage in streptozotocin induced diabetes rats. Iranian Journal of Endocirinology and Metabolism Services 2009;11(4):443-53.[Persian].

6. Becker A, Wiesenberg I, Schaeren W, Missbach M, Saurat JH, Carlberg C. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of nucleur receptor super family. Journal of Biology 1994; 269:28531-34.

7. Reiter RJ. Melatonin: lowering the high price of free radicals. News Physiol Sci 2000;15:246-250.

8. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes form impotent diabetic men. Anat Rec 1985;213:53-62.

9. Babaei Balderlou F, Ilkhanipour M, Heidari R, Zare S, Bernousi I. Effect of melatonin on peripheral Neuropathic pain in diabetic rat. Iranian Journal of Endocirinology and metabolism Services 2009; 11(1):79-87.[Persian].

10. Paskologlu k, Sener G, Ayangolu Dulger G. Melatonin treatment protects against diabetes induced functional and biochemical changes in the rat aorta corpus cavermosum. European Journal of Pharmacology 2004;499:345-54.

11. Martinez Cruz F ,Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteuns in human plasma induced by hydrogen peroxide. Neurosci Lett 2002;326:147-50.

12. Nishidia S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. Endocrine 2005;27:131-36.

13.Cai L, Hales BF, Robaire B. Induction of apoptosis in the germ celld of adult male rats after exposure to cyclophosphamide. Boil Reprod 1997;56(6):1490-7.

14. Hussein MR, Abu Dief EE, Abd EI-Reheem MH, Abd Elahman A. Ultrastructural evaluation of the radioprotective effects of melauation against X-ray –induced skin damage in Albino rats. Int Exp Pathol 2005;86:45-55.

15. Cai L, Chen S, Evans T, Deng DX, Mukherjee K, Chakrabarti S. Apoptptic germ –cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. Urol Res 2000; 28:342-47.

16. Balasinorn NH, Dsouzar U. Effect of high intratesticular estrogen on spermatogenesis. International Journal of Fertility and Sterility 2010;

Archive of SID

www.SID.ir