

## اثر داروی گیاهی آنژی پارس بر تعداد اسپرم و نسبت وزن بیضه به وزن بدن در موش های صحرایی مبتلا به دیابت

محمد محسن تقوی<sup>۱</sup> علیرضا محمودیان<sup>۲</sup> سهیلا پورمعصومی<sup>۳</sup> حمیدرضا جعفری نوه<sup>۱</sup> سید حسن علوی<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** داروی آنژی پارس با خاصیت رگ سازی در بهبود زخم های پای دیابتیک استفاده می شود. این فرضیه مطرح می شود که شاید این دارو بتواند از طریق بهبود خونرسانی باعث کاهش اثرات سوء دیابت بر روی عملکرد بیضه گردد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثرات داروی آنژی پارس بر روی تعداد و مورفولوژی اسپرم های موش های صحرایی دیابتیک مزمین انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه روی ۶۰ سر موش صحرایی نر با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انجام شد. موش ها به شکل تصادفی به ۵ گروه (۴ گروه تجربی و یک گروه کنترل) تقسیم شدند. گروه های تجربی با تزریق زیر جلدی یک دوز استرپتوزوتوسین (۶۰ mg/kg) دیابتی شده و به مدت ۵۶ روز نگهداری شدند. سپس به مدت ۱۴ روز حیوانات در گروه کنترل و در گروه اول تجربی (نرمال سالین) و در سه گروه تجربی دیگر برتیب آنژی پارس، انسولین و آنژی پارس-انسولین دریافت نمودند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق حیوانات بیهوش و اسپرم ها از ناحیه دم اپیدیدیم جمع آوری و تعداد و مورفولوژی آنها ارزیابی شد. داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** تعداد اسپرم ها در گروه های تجربی دریافت کننده آنژی پارس، انسولین و آنژی پارس-انسولین در مقایسه با گروه دیابتیک بدون درمان افزایش معنی داری نشان دادند. تعداد اسپرم ها در گروه دیابتیک درمان شده با آنژی پارس-انسولین در مقایسه با سایر گروه های دیابتیک بیشترین افزایش را داشت و به گروه کنترل نزدیک شده بود. اگرچه اسپرم های غیر نرمال در گروه دیابتیک درمان شده با آنژی پارس-انسولین نسبت به سایر گروه های دیابتیک کمتر دیده می شد، اما اختلاف معنی داری در این خصوص دیده نشد و بین گروه های دیابتیک اختلاف معنی داری از نظر مورفولوژی اسپرم ها وجود نداشت.

**استنتاج:** نتایج نشان می دهد که داروی آنژی پارس بخصوص زمانی که به همراه انسولین استفاده می شود دارای اثرات مثبتی بر تعداد اسپرم ها بخصوص تعداد آنها در حیوانات دیابتیک می باشد.

**واژه های کلیدی:** دیابت، آنژی پارس، تعداد اسپرم، مورفولوژی اسپرم

### مقدمه

دیابت شیرین یک اختلال درون ریز است که توسط هیپرگلیسمی مزمین که نتیجه ای از نقص در تولید انسولین و یا مقاومت به آن است، مشخص و شناخته می شود (۱). دیابت در همه کشورها توسعه یافته و در حال

E-mail: taghavi164@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** محمد محسن تقوی - رفسنجان: میدان انقلاب، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

۱. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۹/۴/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۸/۱۱ تاریخ تصویب: ۸۹/۱۱/۲۳

مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت (۱۵).

آنژی پارس (ANGI-PARS) دارویی است که به تازگی توسط پژوهشگران کشورمان معرفی شده است. این دارو از عصاره گیاه *Melilotus officinalis* بدست می‌آید و دارای اثراتی از قبیل پیشگیری از پیری پوست، بهبود میکروسیرکولاسیون (۱۶) (احتمالاً با تحریک رگ‌سازی) و اثرات ضد التهابی می‌باشد (۱۷). بیضه از جمله اعضاء بدن است که خونرسانی آن حساس بوده و مهمترین فاکتور موثر در این امر کوچکی قطر شریان بیضه‌ای بوده و هر عامل یا بیماری که بر روی عروق تاثیر بگذارد به احتمال زیاد شریان بیضه‌ای را نیز متاثر خواهد ساخت. از آنجا که بیماری دیابت باعث درگیری عروق قسمت‌های مختلف بدن بخصوص شریان‌های باریک می‌شود و شاید عوارض دیابت بر روی دستگاه تولید مثل جنس مذکر، بخشی مربوط به شریان بیضه‌ای و درگیری آن باشد. از طرف دیگر اثرات رگ‌سازی داروی آنژی پارس مشخص شده است و گزارش شده که دارو از طریق رگ‌سازی باعث بهبود زخم پای دیابتیک می‌گردد، در نتیجه این فرضیه مطرح می‌شود که داروی آنژی پارس بتواند از طریق بهبود خون‌رسانی بیضه باعث کاهش عوارض ناشی از دیابت در افراد مذکر گردد، لذا در این مطالعه به ارزیابی اثرات داروی آنژی پارس بر روی بیضه از طریق مطالعه مورفولوژی اسپرم و میزان اسپرم‌سازی یا تعداد اسپرم‌ها پرداخته شد.

## مواد و روش‌ها

در این طرح از ۶۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن هشت هفته‌ای استفاده شد. حیوانات در طول مطالعه دسترسی کافی به آب و غذا داشتند. سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دمای ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد برای آن‌ها تامین گردید. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی رفسنجان نگهداری شدند. پس از توزین، حیوانات به شکل تصادفی به ۵ گروه ۱۲ تایی تقسیم شده و در

توسعه از جمله ایران رو به افزایش است. گزارش‌ها نشان می‌دهد که هم‌اکنون تقریباً ۱۰ درصد جمعیت جهان به این بیماری مبتلا هستند. دیابت شیرین دارای اثرهای منفی متنوعی بر عملکرد و ساختارهای سیستم تولید مثل جنس مذکر دارد. از جمله مهمترین آن‌ها می‌توان به کاهش سطح تستوسترون (۲)، تحلیل غدد ضمیمه تولید مثلی (۳)، کاهش میل و رفتارهای جنسی (۵،۴) اشاره کرد. دیابت هم‌چنین بر اسپرم‌سازی تاثیر می‌گذارد. هم‌چنین کیفیت پایین مایع منی در افراد دیابتی که شامل کاهش حرکت اسپرم (۶)، کاهش تعداد اسپرم‌ها (۷) و افزایش اسپرم‌های ناهنجار می‌باشد، گزارش شده است (۹،۸).

گیاهان دارویی سال‌های زیادی است که در سراسر جهان برای درمان و پیشگیری از دیابت و عوارض آن استفاده می‌شوند، اما تنها اثرات تعدادی از آن‌ها به‌طور علمی بررسی شده است (۱۰). بطور مثال متفورمین که برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود، مشتق از یک گیاه دارویی به نام *Galega officinalis* می‌باشد که در اروپا برای درمان دیابت استفاده می‌شده است (۱۱). یکی دیگر از گیاهانی که علاوه بر استفاده غذایی، جایگاه خود را در طب گیاهی نیز یافته است سیر (*Allium sativum*) می‌باشد که بر طبق گزارشات انجام شده عصاره سیر در بهبود دیابت نیز موثر بوده است (۱۲، ۱۳). در سال ۲۰۰۷ گزارش شد که عصاره اتانولی ریزوم با نام علمی *Curculigo orehioides* باعث افزایش اسپرماتوزن در بیضه موش‌های صحرایی آلبینو می‌گردد. در حال حاضر طب گیاهی سهم عمده‌ای در تهیه داروهای تجاری دارد که از آن جمله می‌توان به *Ephedrine*، *Reserpine*، *Salicin* و *Digitoxin* اشاره کرد (۱۴).

*Truk* و همکاران در مطالعه‌ای اثر آب انار را بر دستگاه تناسلی موش‌های دیابتی بررسی کردند و مشاهده کردند که آب انار، حرکت اسپرم، تراکم سلولی اسپرماتوزیک، قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ضخامت لایه سلول‌های زاینده را افزایش داد و اسپرم‌های ناهنجار در

قفس‌های سه تایی قرار گرفتند. یک گروه به عنوان گروه کنترل یا نرمال و ۴ گروه دیگر گروه‌های آزمایش یا دیابتیک در نظر گرفته شدند.

دیابت در موش‌ها (گروه‌های دوم تا پنجم) با تزریق زیر جلدی ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) ساخت شرکت سیگمای آمریکا به صورت زیر جلدی و در ناحیه بین دو گوش القاء شد. شواهد ذیل دال بر القاء دیابت بود: پرنوشی، پرادراری کاهش وزن بدن. علاوه بر آن در روزهای پنجم و دهم بعد از تزریق STZ با استفاده از دستگاه گلوکومتر و از طریق ورید دمی قند خون حیوانات را اندازه گرفتیم. حیواناتی را که قند خون بالاتر از ۳۰۰ mg/dl داشته بعنوان حیوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۸). پس از اطمینان از دیابتی شدن، حیوانات به مدت ۵۶ روز نگهداری شدند تا دیابت آن‌ها مزمن گردد.

عصاره گیاهی آنژی پارس که بعنوان دارو در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت، از شرکت پارس رز تهیه شد. دارو به نسبت ۱ به ۱۰ با نرمال سالین رقیق شده و به میزان ۰/۰۷ ml/kg به شکل داخل صفاقی تزریق گردید. بدین ترتیب که بعد از گذشت ۵۶ روز، حیوانات به مدت ۱۴ روز یا یک دوره اسپرم سازی به قرار زیر تحت تزریق دارو و درمان قرار گرفتند: گروه کنترل که سالم بودند، روزانه ۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه اول آزمایش یا گروه دیابتیک بدون درمان که هم حجم سایر گروه‌های آزمایش نرمال سالین دریافت کرد. گروه دوم آزمایش یا گروه دیابتیک تحت درمان با داروی آنژی پارس، گروه سوم آزمایش یا گروه دیابتیک تحت درمان با انسولین و گروه چهارم آزمایش یا گروه دیابتیک تحت درمان با داروی آنژی پارس - انسولین در نظر گرفته شدند. تزریق دارو یا انسولین در اتاق معاینه مجاور حیوانخانه (با شرایط مشابه با حیوانخانه از نظر نور و دما) در ساعت ۱۰ صبح هر روز و توسط یک فرد صورت گرفت. برای گروه‌هایی که انسولین

دریافت می‌کردند انسولین پروتامین (Zinc Protamine) به مقدار ۰/۵ تا ۳ واحد بصورت زیر جلدی تزریق گردید (۱۹).

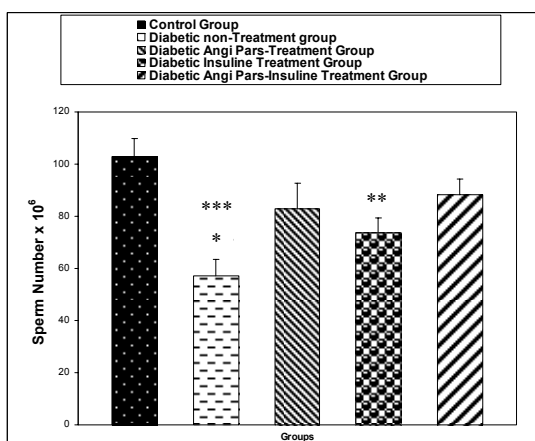
در روز پانزدهم یا ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق جهت بیهوشی حیوانات از ۸۰ میلی گرم کتامین بصورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. پس از اطمینان از بیهوش بودن حیوانات، قسمت تحتانی شکم حیوانات توسط برش جراحی شکافته شد و اپیدیدیم هر دو سمت چپ و راست از بدن حیوان خارج گردید. در مرحله بعد دم اپیدیدیم از سایر قسمت‌ها جدا شده و به ظرف محتوی ۱ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک منتقل شد و پس از قطعه قطعه کردن دم اپیدیدیم و خارج شدن اسپرم‌ها قطعات باقی مانده بافت از سوسپانسیون جداسازی شد. سوسپانسیون اسپرمی حاصله به نسبت ۱:۱۰۰ رقیق شد و از این محلول رقیق شده جهت شمارش اسپرمی استفاده شد.

جهت شمارش اسپرم از لام نئوبار استفاده شد. بدین صورت که یک قطره از محلول روی لام ریخته شد و لامل روی آن قرار داده شد و در زیر میکروسکوپ اسپرم‌ها شمارش گردیدند. جهت اطمینان و کاهش احتمال خطا هر چهار بخش (قسمت ۱۶ خانه‌ای) موجود در روی لام شمارش شد و سپس میانگین آن‌ها محاسبه شد و عدد حاصل در عدد ۱۰۰۰۰۰۰ (۱۰<sup>۶</sup>) ضرب گردید تا به عنوان تعداد کل اسپرم منظور شود (۲۰).

جهت بررسی شکل اسپرم‌ها یک قطره از محلول فوق روی لام ریخته شد و در محیط آزمایشگاه خشک گردید، سپس روی آن متانول ریخته شد تا تثبیت شود. جهت رنگ آمیزی، روی نمونه انوزین ریخته شد و زیر میکروسکوپ شکل ظاهری اسپرم‌ها در گروه‌های مختلف مورد مطالعه قرار گرفتند. بدین ترتیب که برای هر موش ۱۰ لام به روش فوق تهیه شد و در هر لام ۷ زمینه یا فیلد میکروسکوپی با بزرگنمایی X ۴۰۰ به شکل تصادفی از قسمت‌های متفاوت لام‌ها انتخاب گردید. با این روش در هر گروه متجاوز ۵۰۰ اسپرم مورد بررسی قرار گرفتند. سپس خصوصیات مورفولوژیک اسپرم‌ها

مقایسه گروه‌های دیابتیک با هم تنها اختلاف معنی داری بین گروه دیابتیک بدون درمان و گروه دیابتیک درمان شده با آنژی پارس - انسولین مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ) (نمودار شماره ۱).

در بررسی شکل اسپرم‌ها، نمونه‌های تهیه شده با میکروسکوپ نوری مشاهده شد و تعدادی اسپرم غیر نرمال با دو دم مشاهده شد اما در بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری اختلاف معنی دار مشاهده نشد.



نمودار شماره ۱: بررسی تغییرات تعداد اسپرم‌ها در گروه‌های آزمایش بعد از درمان با آنژی پارس، انسولین و آنژی پارس - انسولین و مقایسه آن با گروه سالم و گروه بدون درمان.

\* بیانگر  $p < 0.05$   
 \*\* بیانگر  $p < 0.001$  بین گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های دیابتیک می‌باشد.  
 \*\*\* بیانگر  $p < 0.05$  بین گروه دیابتیک بدون درمان با گروه درمان شده با آنژی پارس - انسولین می‌باشد.  
 مقادیر نشان‌دهنده Mean  $\pm$  SEM می‌باشند.

در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. اسپرم‌های که دارای مورفولوژی متفاوت از قبیل دو سر، دو دم، بی دم و مانند آن بود به عنوان اسپرم‌های غیر نرمال در نظر گرفته شدند و تعداد اسپرم‌های غیر نرمال در گروه‌های مختلف مورد آنالیز آماری قرار گرفتند (۲۱).

به منظور ارزیابی نتایج بدست آمده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و برای رسم نمودار از نرم‌افزار Excel نسخه ۲۰۰۳ استفاده شد. اختلافات بین گروه‌ها با استفاده از آنالیز واریانس (One way ANOVA) مقایسه شدند. در صورت لزوم از تست Tukey-Kramer بعد از آن استفاده گردید. داده‌ها به شکل Mean  $\pm$  SEM نشان داده شدند. اختلافات با  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شدند.

## یافته‌ها

بررسی تعداد اسپرم‌ها در گروه‌های مختلف نشان داد که بین گروه دیابتیک بدون درمان و گروه کنترل بالاترین اختلاف معنی دار با  $p < 0.001$  وجود دارد. به همین ترتیب تعداد اسپرم‌ها در گروه درمان شده با انسولین کاهش معنی داری با  $p < 0.05$  یافت. میانگین تعداد اسپرم‌ها در گروه کنترل  $10^6 \times 102/7$  و در گروه دیابتیک بدون درمان  $10^6 \times 57/3$  بود، میانگین تعداد اسپرم در گروه گیرنده آنژی پارس  $10^6 \times 82/9$  گروه دریافت‌کننده انسولین  $10^6 \times 73/6$  و در گروه دریافت‌کننده آنژی پارس - انسولین  $10^6 \times 88/1$  بود. در

جدول شماره ۱: مقادیر وزن موش‌ها در روز اول و آخر، اختلاف وزن موش‌ها، وزن بیضه‌ها در روز آخر و نسبت وزن بیضه به وزن موش‌ها در روز آخر

نام گروه	وزن موش در روز اول	وزن موش در روز آخر	اختلاف وزن‌ها روز اول - روز آخر	وزن بیضه در روز آخر	وزن بیضه بر وزن موش در روز آخر
کنترل	358/72 $\pm$ 10/934	375/11 $\pm$ 6/703	+21/11 $\pm$ 3/308	1/28 $\pm$ 0/075	0/0341 $\pm$ 0/00085
بدون درمان	342/14 $\pm$ 7/358	238/18 $\pm$ 7/152	-103/97 $\pm$ 10/987	* 0/72 $\pm$ 0/073	0/00302 $\pm$ 0/00082
درمان با آنژی پارس	350/11 $\pm$ 9/302	287/11 $\pm$ 11/108	-63 $\pm$ 16/084	* 1/08 $\pm$ 0/09	*** 0/00376 $\pm$ 0/00086
درمان با انسولین	338/79 $\pm$ 8/562	281/03 $\pm$ 9/677	-57/77 $\pm$ 10/108	* 0/94 $\pm$ 0/089	*** 0/00335 $\pm$ 0/00082
درمان با آنژی پارس - انسولین	345/22 $\pm$ 7/308	294/19 $\pm$ 6/575	51/04 $\pm$ 4/155	** 1/11 $\pm$ 0/085	*** 0/00378 $\pm$ 0/00053

\* بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل با  $p < 0.001$  می‌باشد  
 \*\* بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل با  $p < 0.01$  می‌باشد  
 \*\*\* بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه‌های آزمایش بدون درمان در مقایسه با سایر گروه‌های دیابتیک با  $p < 0.001$  می‌باشد

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که دیابت شیرین در موش‌های صحرایی نر باعث تغییر در تعداد اسپرم می‌شود و درمان با انسولین و آنژی پارس موجب بهبود در تعداد شمارش اسپرم‌ها شده است. جالب توجه است که این بهبودی در گروهی که آنژی پارس دریافت کرده بودند چشمگیرتر از گروهی بود که انسولین دریافت کرده بودند.

دیابت شیرین تغییرات بافتی بیضه‌ای را از طریق ایجاد مرگ سلولی آپوپتوزی، آتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز، کاهش قطر توبول و کاهش مجموعه‌های سلولی اسپرماتوزئیک ایجاد می‌کند (۲۲، ۲۳). آتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش سلول‌های اسپرماتوزئیک نشانه‌های مورفولوژیک اختلال در اسپرم‌سازی هستند (۲۴).

ضخیم شدن غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز نقش مهمی در اسپرم‌سازی دارد. دیابت، ضخامت غشای پایه را افزایش می‌دهد (۲۵۸) که با کاهش میزان تولید اسپرم همراه است هم‌چنین کاهش در تعداد سلول‌های سرتولی منجر به کاهش در تعداد اسپرماتوگونی می‌شود.

مطالعات مختلفی نشان دادند که عوامل تاثیرگذار ناشی از بیماری دیابت می‌تواند روند اسپرم‌سازی را کاهش داده و این پدیده را دچار اختلال نمایند، احتمالاً کاهش در تعداد سلول‌های جنسی شمارش شده نیز ممکن است به علت مرگ سلولی باشد که به خاطر نارسایی در فرآیند تولید آن‌ها تحت تاثیر دیابت بروز می‌کند (۲۸-۲۶).

از سال‌ها قبل با توجه به اثرات جانبی بسیاری که دیابت روی اکثر ارگان‌ها از جمله دستگاه تناسلی دارد یافتن داروی موثر جهت بهبود این بیماری مورد توجه محققان قرار گرفته است در این میان داروهای سنتی و گیاهان دارویی از اهمیت خاصی برخوردارند به طوری که گزارشات زیادی در رابطه با تاثیر برخی از این گیاهان به چاپ رسیده است.

با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه و

مقایسه تعداد اسپرم‌ها در گروه‌های کنترل و بدون درمان می‌توان یافته محققان را در زمینه کاهش عملکرد بیضه در بیماران دیابتی تایید کرد. حال با توجه به نتایج شمارش در گروه دریافت کننده آنژی پارس این امکان وجود دارد که به دلیل وجود خاصیت رگ‌زایی که داروی آنژی پارس دارد موجب بهبود در خون‌رسانی به بافت بیضه شده و با این مکانیسم باعث بهبود سلامت اسپرم‌ها و افت کمتری در جمعیت آن‌ها شده باشد هر چند که ما از دلیل کلی اثرات این دارو اطلاع نداریم و بررسی‌های مولکولی جهت یافتن دلیل این فرآیند لازم است. از جمله دلایل احتمالی می‌توان به تاثیر دارو بر سطح کموکاین‌ها خون به عنوان واسطه‌های بیوشیمیایی رگ‌زایی در فرآیند ترمیم زخم اشاره کرد. سایتوکاین‌ها یکی از ژن‌های مؤثر در رگ‌زایی هستند و کموکاین‌ها گروه بزرگی از سایتوکاین‌ها می‌باشند، از جمله اعمالی که کموکاین‌ها در آن نقش عمده‌ای دارند آنژیوژنز و آنژیواستازیس است. افزایش فرآیند ساخت کلاژن و تراوش سلولی از جمله مکانیسم‌های احتمالی دیگری بوده که می‌توان در این زمینه پیشنهاد کرد (۲۹، ۱۷).

به‌طور کلی، بر اساس یافته‌های این مطالعه که اولین گزارشی است که نشان‌دهنده بهبود آسیب‌های بافتی ناشی از دیابت توسط آنژی پارس در بیضه است. عوارض ناشی از دیابت در کاهش اسپرم‌ها در گروه دریافت کننده آنژی پارس به مراتب کمتر از گروهی بود که درمانی دریافت نکرده بودند. به عبارت دیگر آنژی پارس به تنهایی نیز توانسته است اثرات بهبودی بخش خود را در جهت افزایش تعداد اسپرم‌ها در مقایسه با گروهی که درمانی دریافت نکرده بودند، نشان دهد، اگرچه این اثرات زمانی با تجویز توام آنژی پارس - انسولین همراه شود، بارزتر می‌باشد (نمودار شماره ۱).

## سپاسگزاری

این تحقیق در قالب طرح پژوهشی مشترک بین

دانشگاه برای تامین هزینه‌های این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

دانشگاه‌های علوم پزشکی رفسنجان و مشهد اجرا شد. بدینوسیله از معاونین محترم آموزشی، پژوهشی هر دو

## References

- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328 (23): 1676-1685.
- Kar A, Choudhary BK, Bandyopadhyay NG. Preliminary studies on the inorganic constituents of some indigenous hypoglycemic herbs on oral glucose tolerance test. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(2): 179-184.
- Balasubramanian K, Sivashanmugam P, Thameemdheen S, Govindarajulu P. Effect of diabetes mellitus on epididymal enzymes of adult rats. *Indian J Exp Biol* 1991; 29(10): 907-909.
- Soudamani S, Yuvaraj S, Rengarajan S, Sivakumar R, Malini T, Balasubramanian K. Effects of streptozotocind diabetes and insulin replacement on androgen and estrogen receptor concentrations in the epididymis of Wistar rats. *JER* 2006; 10(1): 59-61.
- Ballester J, Munoz MC, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH-and LH-linked mechanisms. *J Androl* 2004; 25(5): 706-719.
- Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2673-2677.
- Murray FT, Cameron DF, Orth JM, Katovich MJ. Gonadal dysfunction in the spontaneously diabetic BB rats: alteration of the testes morphology, serum testosterone and LH. *Horm Metab Res* 1985; 17(10): 495-501.
- Vignon F, Le Faou A, Montagnon D, Pradignac A, Cranz C, Winiszewsky P, et al. Comparative study of semen in diabetic and healthy men. *Diabete Metab* 1991; 17(3): 350-354.
- Padron RS, Dambay A, Suarez R, Mas J. Semen analyses in adolescent diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984; 21(2): 115-121.
- Prevention and treatment of alzheimer's disease with natural therapeutics. Published as a public service by National Diabetes Fund (a Program of Project Cure). P.O. Box96673. Washington D.C. 20090-6673.
- Shukla R, Sharma SB. Medical plants for treatment of diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochem* 2000; 15(2): 169-177.
- Mashour N.H, Lin GJ, Frishman WH. Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease. *Arch Internal Medicine* 1998; 158(20): 2225-2234.
- Owoyele BV, Alabi OT, Adebayo JO, Soladoyea AO, Abioyeb AI, Jimohb SA. Haematological evaluation of ethanolic extract of *Allium ascalonicum* in male albino rats. *Fitoterapia* 2004; 75(3-4): 322-326.
- Chauhan NS, Rao ChV, Dixit VK. Effect of *Curculigo orchioides* rhizomes on sexual behaviour of male rats. *Fitoterapia*, 2007; 78 (7-8): 530-534.
- Turk G, Sonmez M, Aydin M, Yuce A, Gur S, Yuksel M, et al. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nutr* 2008; 27(2): 289-296.

16. Abdollahi M, Farzamfar B, Salari P, Khorram Khorshid HR, Larijani B, Farhadi M, et al. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of Semelil (ANGIPARSTM), a new phytotherapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008; 16(suppl. 1): 7-14.
17. Khorram Khorshid HR, Sadeghi B, Heshmat R, Abdollahi M, Salari P, Farzamfar B, et al. In vivo and in vitro genotoxicity studies of Semelil (ANGIPARSTM). *DARU* 2008; 16(suppl. 1): 20-24.
18. Murase K, Kitamura A, Tachibana A, Kusakabe Y, Matsuura R, Miyazaki S. Quantitative assessment of early experimental diabetes in rats using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur J Radiol* 2010; 74(1): 280-286.
19. Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima Anders AF. Hippocampal neuronal apoptosis in type1 diabetes. *Brain Research* 2002; 946(2): 221-231.
20. Khaki A, Peyrovi T. Effect of ciprofloxacin on caudal epididymis sperm quality and apoptosis. *Urmia Medical Journal* 2008; 19(1): 29-35.
21. Li H, Chen Q, Li S, Yao W, Li L, Shi X, et al. Effect of Cr (VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(7): 505-511.
22. 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(4): 354-360.
23. Cai L, Hales BF, Robaire B. Induction of apoptosis in the germ cells of adult male rats after exposure to cyclophosphamide. *Biol Reprod* 1997; 56(6): 1490-1497.
24. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *Anat Rec* 1985; 213 (1): 53-62.
25. Rohrbach DH, Martin GR. Structure of basement membrane in normal and diabetic tissue. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401: 203-211.
26. Scarano WR, Messias AG, Oliva SU, Klinefelter GR, Kempinas WG. Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats. *Int J Androl* 2006; 29(4): 482-488.
27. Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, Sainsbury A, Lee NJ, Kennedy C, et al. Fat aussie: a new alstrom syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol Endocrinol* 2006; 20(7): 1610-1622.
28. Oishi K, Barchi M, Au AC, Gelb BD, Diaz GA. Male infertility due to germ cell apoptosis in mice lacking the thiamin carrier, Tht1. A new insight into the critical role of thiamin in spermatogenesis. *Dev Biol* 2004; 266(2): 299-309.
29. Asai J, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S. Dibutyryl cAMP influences endothelial progenitor cell recruitment during wound neovascularization. *J Invest Dermatol* 2006; 126(5): 1159-1167.