Arc Qom University of Medical Sciences Journal

July 2021. Volume 15. Number 4

Research Paper

Evaluation of Sperm and Morphometric Parameters of Testicular Tissue Following Curcumin Administration in Rats After Varicocele Induction

Mohamad Reza Sadraie[1,2], *Marziyeh Tavalaee[2], Mohammad Hossein Nasr-Esfahani[2], Mohsen Forouzanfar[3]

1. Department of Biology, School of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
2. Department of Animal Biotechnology, Biotechnology Research Institute, ACECR, Reproductive Medical Research Center, Royan Research Institute, Isfahan, Iran.
3. Department of Biology, School of Science, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Sadraie MR, Tavalaee M, Nasr-Esfahani MH, Forouzanfar M. Evaluation of Sperm and Morphometric Parameters of Testicular Tissue Following Curcumin Administration in Rats After Varicocele Induction. Qom University of Medical Sciences Journal. 2021; 15(4):284-295. https://doi.org/10.32598/qums.15.4.284

https://doi.org/10.32598/qums.15.4.284

CC BY NC

Received: 19 Apr 2021

Accepted: 10 Jul 2021

Available Online: 31 Jul 2021

Keywords:
Sperm parameters, Varicocele, Curcumin, Oxidative stress, Male fertility

ABSTRACT

Background and Objectives Varicocele is the abnormal dilation and twisting of the veins of the pampiniform network, the spermatic cord of the testis. This event is associated with increased oxidative stress and decreased antioxidant capacity. The consequence of varicocele is a reduction in the quality of sperm parameters and defects in spermatogenesis. Curcumin has been introduced as an antioxidant with multiple and modulating potentials in biological activities. This study investigates the effect of curcumin on sperm parameters and the histological status of testicular tissue in rats with varicocele.

Methods For this study, 50 male Wistar rats were examined in 5 different groups: control, sham, varicocele, varicocele treated with curcumin 50 mg/kg, and varicocele treated with curcumin 100 mg/kg. Varicocele was induced through partial occlusion of the left renal vein. Then, sperm parameters and histological status of testicular tissue were assessed and analyzed using ANOVA test after 2 months of curcumin administration in varicocele rats.

Results This study showed that varicocele led to a significant decrease in motility percentage (P= 0.007), sperm concentration (P= 0.036), and a significant increase in abnormal sperm morphology (P≥0.05) compared to the control group. Although administration of curcumin in varicocele rats with concentrations of 50 and 100 mg/kg led to an improvement in sperm parameters, only in varicocele rats received 100 mg/kg curcumin, the concentration (P= 0.032) and total sperm motility (P= 0.04) significantly improved compared to varicocele group. In addition, curcumin improved the tissue damage caused by varicocele and increased the spermatogenesis index.

Conclusion The present study showed that curcumin improves the low quality of sperm parameters and can be a treatment strategy for future male infertility.

Corresponding Author:

Marziyeh Tavalaee, PhD.

Address: Department of Animal Biotechnology, Biotechnology Research Institute, ACECR, Reproductive Medical Research Center, Royan Research Institute, Isfahan, Iran.

Tel: +98 (31) 95015682

E-Mail: m.tavalaee@royan-rc.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی

بررسی پارامترهای اسپرمی و مورفومتریک بافت بیضه به دنبال تجویز کورکومین در رت پس از القای واریکوسل

محمدرضا صدرایی[۱،۲]، *مرضیه تولائی[۲]، محمدحسین نصر اصفهانی[۲]، محسن فروزان فر[۳]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
۲. گروه زیست‌فناوری جانوری، پژوهشکده زیست فناوری، جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران.
۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۳۰ فروردین ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۱۹ تیر ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۰۹ مرداد ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف واریکوسل اتساع غیرطبیعی و پیچش وریدهای شبکه پامپینی فرم طناب اسپرماتیک بیضه است که با افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ارتباط دارد. پیامد واریکوسل کاهش کیفیت پارامترهای اسپرم و نقص فرایند اسپرماتوژنز است. کورکومین به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت، دارای پتانسیل چندگانه و تعدیل‌کننده در فعالیت‌های بیولوژیکی معرفی شده است. این مطالعه، سعی در بررسی اثر کورکومین بر پارامترهای اسپرمی و وضعیت هیستولوژی بافت بیضه د رت‌های واریکوسلی دارد.

روش بررسی برای این مطالعه، پنجاه رت نر نژاد ویستار در پنج گروه: کنترل، شم، واریکوسل، واریکوسل تحت درمان با کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نظر گرفته شد. واریکوسل از طریق انسداد نسبی ورید کلیوی چپ القا شد سپس پارامترهای اسپرم و وضعیت هیستولوژی بافت بیضه پس از دو ماه تجویز کورکومین در رت‌های واریکوسلی، بررسی و با استفاده از تست آنووا آنالیز شد.

یافته‌ها این مطالعه نشان داد واریکوسل، منجربه کاهش معنی‌دار درصد تحرک (P=۰/۰۰۷)، غلظت اسپرم (P=۰/۰۳۶) و افزایش معنی‌دار مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم (P≤۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل شد. اگرچه تجویز کورکومین در رت‌های واریکوسلی دریافت‌کننده، با غلظت ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم منجربه بهبود پارامترهای اسپرمی غلظت، تحرک و مورفولوژی شد، ولی فقط در رت‌های واریکوسلی دریافت‌کننده غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین، غلظت (P=۰/۰۳۲) و تحرک کل اسپرم (P=۰/۰۴۴) به طور معنی‌داری، بهبودی نسبت به گروه القای واریکوسل مشاهده شد. به علاوه کورکومین سبب بهبود آسیب‌های بافتی ناشی از واریکوسل و افزایش شاخص اسپرماتوزنز شد.

نتیجه‌گیری مطالعه حاضر نشان داد، کورکومین پارامترهای اسپرم را بهبود می‌بخشد و می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی در ناباروری مردان در آینده در نظر گرفته شود.

کلیدواژه‌ها:
پارامترهای اسپرمی، واریکوسل، کورکومین، استرس اکسیداتیو، باروری مردان

مقدمه

امروزه، ناباروری در مردان یکی از مشکلات رو به افزایش است. واریکوسل یکی از انواع ناباروری مردان است که در اثر انسداد و پیچش غیرطبیعی وریدهای پامپینی فرم در داخل طناب اسپرماتیک بیضه ایجاد می‌شود و بیشتر در بیضه سمت چپ رخ می‌دهد. واریکوسل در ۳۵ تا ۵۰ درصد مردان با ناباروری اولیه و در ۸۰ درصد مردان با ناباروری ثانویه و در ۱۵ تا ۲۰ درصد مردان بارور اتفاق می‌افتد [۱]. مکانیسم‌های دقیق عملکرد غیرطبیعی بیضه در واریکوسل به طور کامل روشن نیست، با این حال اختلال اسپرماتوژنز ناشی از واریکوسل را می‌توان به عوامل بسیاری از جمله افزایش دمای بیضه، افزایش فشار داخل بیضه، هیپوکسی، استرس اکسیداتیو، متابولیک‌های سمی از غدد آدرنال و اختلالات هورمونی نسبت داد [۴-۲].

مطالعات نشان دادند که روند اسپرماتوژنز به افزایش دمای بیضه حساس است. با توجه به اینکه در افراد مبتلا به واریکوسل دمای بیضه به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد، این افزایش دما

* **نویسنده مسئول:**
دکتر مرضیه تولائی
نشانی: اصفهان، پژوهشگاه رویان، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، جهاد دانشگاهی، پژوهشکده زیست‌فناوری، گروه زیست‌فناوری جانوری.
تلفن: ۹۵۰۱۵۶۸۲ (۳۱) ۹۸+
رایانامه: m.tavalaee@royan-rc.ac.ir

www.SID.ir

منجر به کاهش سنتز تستوسترون توسط سلول‌های لیدیگ و کاهش عملکرد سلول سرتولی می‌شود. واریکوسل همچنین با از بین بردن لوله‌های منی‌ساز، عملکرد اسپرماتوژنز و تولید اسپرم را مختل می‌کند [۵،۶].

گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر[1] از میتوکندری و غشای پلاسمایی اسپرم‌های غیرطبیعی تولید می‌شوند. هرچند مقدار کم آن برای اسپرماتوژنز طبیعی و باروری ضروری است، تولید بیش از حد ROS یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌تواند به اسپرم آسیب برساند [۷]. افزایش ROS، آپوپتوز که یک فرایند طبیعی ضروری برای تکوین و عملکرد سلول است و در اسپرماتوژنز طبیعی و هموستازی بیضه نقش دارد را مختل می‌کند. نشانگرهای التهابی همچون اینترفرون گاما (INF-γ) به طور فزاینده در واریکوسل افزایش می‌یابد که به همراه فاکتور نکروزکننده تومور (TNF-α) اثر مهاری بر واکنش آکروزوم دارند. همچنین باعث القای آپوپتوز و کاهش حرکت اسپرم در افراد مبتلا به واریکوسل می‌شود [۸].

با توجه به اثرات نامطلوب ROS بر باروری و کیفیت اسپرماتوزا، آن‌ها در شرایط طبیعی با به تعادل کشیدن میزان ROS، سبب بهبود کیفیت مایع منی، ممانعت از بلوغ اسپرم نابالغ و افزایش تحرک اسپرماتوزا و به طور کلی بهبود کیفیت اسپرم می‌شوند [۹]. درمان آنتی‌اکسیدانتی زمانی مطرح می‌شود که کیفیت پارامترهای اسپرمی کاهش یافته باشد. یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم که امروزه توجه محققین را به خود جلب کرده است، کورکومین می‌باشد.

کورکومین ($C12H20O6$) (دی‌فرولوئیل متان) از ریشه گیاه Curcuma longa از خانواده Zingiberaceae است و از دیرباز در طب سنتی و به عنوان ادویه در غذا استفاده می‌شود. طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های فیزیولوژیکی و دارویی برای این ماده گزارش شده است. از جمله آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدسرطان و نقش محافظتی در کبد، کلیه، قلب و غدد جنسی که می‌تواند باعث حفظ و ارتقای سلامت انسان شود [۱۰]. در مطالعات اثر محافظتی کورکومین در بافت بیضه، اسپرماتوژنز و فیزیولوژی اسپرم گزارش شده است همچنین نقش حفاظتی کورکومین از اسپرماتوزا در برابر آسیب‌های اکسیداتیو بیان شده است. کورکومین با اثر جارویی بر روی رادیکال‌های آزاد، از تولید بیش از حد ROS ممانعت می‌کند [۱۱،۱۲]. بنابراین اعتقاد بر این است که ممکن است کورکومین با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زا، عملکرد عوامل مختل‌کننده اسپرم را متوقف می‌کند که منجر به کاهش نقایص، بهبود کیفیت، تحرک و زنده‌مانی اسپرم می‌شود [۱۳،۱۴]. با توجه به مطالب گفته‌شده در بالا و همچنین اهمیت کورکومین، و با توجه به اینکه تاکنون اثر کورکومین بر روی واریکوسل بررسی نشده است در این مطالعه سعی بر آن است که با ایجاد القای واریکوسل در رت‌ها، تأثیر این آنتی‌اکسیدانت بر پارامترهای اسپرمی و فرایند اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

طراحی مطالعه

در این مطالعه، از پنجاه رت نر نژاد ویستار (شش تا هشت هفته‌ای، ۱۸۰-۲۱۰ گرمی) استفاده شد. تمامی رت‌ها از مؤسسه بیوتکنولوژی حیوانی (اصفهان ایران) تهیه شدند. حیوانات حداقل یک هفته قبل از آزمایش در شرایط آزمایشگاهی استاندارد (۱۲ ساعت چرخه روشنایی و تاریکی، دمای ۲۲ - ۲۵درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند و این شرایط تا پایان آزمایش حفظ شد. قفس حیوانات به طور هفتگی تمیز نگه داشته می‌شد و تمامی رت‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذای طبیعی داشتند. رت‌ها در پنج گروه (n=۱۰) مورد بررسی قرار گرفتند: گروه کنترل: هیچ درمانی صورت نگرفت؛ گروه شم: رت‌ها تحت لاپراتومی ساختگی قرار گرفتند؛ گروه القای واریکوسل؛ گروه القای واریکوسل که دو ماه پس از القا، کورکومین ۵۰ میلی‌گرم را به مدت دو ماه دریافت کردند؛ گروه القای واریکوسل که دو ماه پس از القا، کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم را به مدت دو ماه دریافت کردند.

القای واریکوسل

پروتکل بیهوشی بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق برای رت‌ها انجام شد. در این عمل از ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین (۱۰ درصد) و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین (۲ درصد) برای رت‌های با وزن بین ۱۸۰ تا ۲۱۰ گرم از طریق تزریق داخل صفاقی استفاده شد [۱۵]. سپس رت‌ها در وضعیت سوپاین قرار داده شدند و یک برش عمودی بر روی شکم به‌اندازه ۳ الی ۴ سانتی‌متر به فاصله یک بند انگشت از زیر جناق سینه ایجاد شد. پس از مشاهده ورید سیاهرگ کلیوی چپ و محل ورود ورید اسپرماتیک به آن، به‌آرامی اطراف ورید کلیوی چپ آزاد شد. در ادامه، یک عدد سوزن بخیه blunt به قطر ۰/۸۵ میلی‌متر به‌موازات ورید کلیوی قرار داده شد و به وسیله نخ بخیه غیرجذب سیلک ۰-۴، قبل از محل ورود ورید اسپرماتیک، نزدیک به انشعاب ورید اجوف تحتانی گره زده شد و پس از آن با رعایت احتیاط کامل به منظور اجتناب از وارد آمدن آسیب به ورید کلیوی چپ، اقدام به خارج کردن سوزن بخیه blunt از داخل لیگاتور شد و درنتیجه به علت شل شدن لیگاتور (به میزان قطر سوزن) علاوه بر کاهش قطر خارجی سیاهرگ کلیوی (تا حدود ۵۰ درصد)، جریان مجدد خون در داخل ورید برقرار شد. پس از بازگرداندن احشا به داخل محوطه شکمی و اضافه کردن آنتی‌بیوتیک، محل برش شکمی در دولایه عضله و پوست بخیه شد [۱۶]. این انسداد سبب افزایش فشار وریدی و منجر به ایجاد واریکوسل می‌شود.

1. Reactive Oxygen Species (ROS)

www.SID.ir

آماده‌سازی کورکومین

کورکومین به صورت قرص از شرکت دینه (ایران) تهیه شد. پس از گذشت دو ماه از القای واریکوسل، رت‌های واریکوسلی در گروه سوم آب شهری، رت‌های واریکوسلی در گروه چهارم و گروه پنجم تحت درمان، به ترتیب دُز ۵۰،۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین را به صورت گاواژ دریافت کردند [۱۷، ۱۸].

نمونه‌گیری

در انتهای مطالعه تمامی رت‌ها وزن‌کشی و آسان‌کشی شدند. در گروه واریکوسل تنها، اتساع قابل مشاهده در وریدهای اسپرماتیک سمت چپ و تورم خون در آن‌ها نشانه‌ای برای موفقیت القای واریکوسل در نظر گرفته شد. پس از آسان‌کشی رت‌ها، بیضه چپ و اپیدیدیم با رعایت اصول بهداشتی خارج شدند. پس از آن پارامترهای مورفومتریک از قبیل طول، ضخامت، وزن بیضه چپ و طول اپیدیدیم به وسیله کولیس خط‌کش‌دار مورد بررسی قرار گرفت و درنهایت بیضه سمت چپ در محلول ثبوت مناسب (فرمالین ۱۰ درصد) برای مطالعه‌های بافت‌شناسی قرار گرفته شد. ناحیه دمی اپیدیدم چپ جهت آنالیز اسپرمی جدا و به آزمایشگاه منتقل شد که در زیر به آن اشاره شده است.

بخش دم اپیدیدیم جداشده، در یک ظرف پتری دیش شامل ۵ میلی‌لیتر از محیط وایتا اسپرم (ایران) و سرم آلبومین قرار داده شد. به جهت استحصال اسپرم، دم اپیدیدیم قطعه‌قطعه شد و به مدت ۳۰ دقیقه به همراه محیط کشت در انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. بعد از انکوباسیون، قطعات بافتی از محیط کشت خارج شدند و در ادامه دیش حاوی اسپرم استحصال‌شده به منظور بررسی تحرک اسپرم و سایر پارامترها بر روی صفحه گرم منتقل شد [۱۶].

بررسی تحرک اسپرم

برای ارزیابی تحرک اسپرم‌ها، ۱۰ میکرولیتر از نمونه روی لام قرارداده شد. و به طوری که لایه‌ای نازک از مایع در زیر لامل به‌طور یکنواخت پخش شود، روی آن‌یک لامل قرار گرفت. برای تعیین درصد تحرک اسپرم‌ها، ۲۰۰ اسپرم حداقل در پنج میدان میکروسکوپی متفاوت از هر نمونه شمارش شدند (بزرگ‌نمایی چهل برابر) و میانگین درصد آن‌ها بر اساس سه نوع حرکت پیش‌رونده و حرکت درجا و حرکت کل اسپرم مورد بررسی قرار گرفت [۱۹].

بررسی غلظت اسپرم

برای تعیین غلظت اسپرم از لام شمارشگر مک لر استفاده شد. این لام دارای یک محفظه است که نمونه داخل آن قرار گرفته و یک سرپوش شیشه‌ای مدرج روی محفظه قرار می‌گیرد که دارای خانه‌های شطرنجی است. به طوری که هر ردیف و ستون از ده خانه تشکیل‌شده و مخصوص شمارش اسپرم است. یک قطره معادل ده میکرو لیتر از نمونه در محفظه موردنظر چکانده شد و درپوش شیشه‌ای را روی آن قرار گرفت. سپس به صورت تصادفی اسپرم‌های داخل پنج ستون اسپرم‌ها شمارش شدند (عدسی شیئی با بزرگ‌نمایی ۲۰). میانگین غلظت اسپرم در یک میلیون ضرب و گزارش شد [۱۶].

بررسی مرفولوژی اسپرم

برای بررسی مورفولوژی اسپرم از رنگ‌آمیزی ائوزین و نکروزین استفاده شد. ابتدا اسپرم‌های استحصال‌شده از دم اپیدیدیم با فسفات بافر سالین[2] شسته و برای مدت ۵ دقیقه با دور سه هزار سانتریفیوژ شدند. سپس مایع رویی خارج و ۱ میلی‌لیتر محلول PBS به سلول‌های ته‌نشین‌شده اضافه شد. ۲۰ میکرولیتر از نمونه و ۴۰ میکرولیتر ائوزین ۱ درصد (Merck, Darmstadt, Germany) به مدت ۵ دقیقه (در دمای محیط) مخلوط شدند. پس از آن، ۶۰ میکرولیتر نکروزین ۱۰ درصد (Merck) به این مخلوط اضافه شد و روی لام، اسمیر هر نمونه تهیه شد. برای هر نمونه، ۲۰۰ اسپرم با میکروسکوپ نوری شمارش شدند و ناهنجاری‌ها در سر، گردن و دم اسپرم مشخص و مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم برای هر گروه به صورت درصد گزارش شد [۲۰].

سیستم امتیازدهی جانسون[3]

نمونه‌های بافتی از بیضه‌های سمت چپ رت‌ها گرفته شد و پس از ثبوت بافتی در فرمالین، پاساژ بافتی و قالب‌گیری برای تهیه مقاطع آماده شد. برش‌های بافتی با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه شد و جهت بررسی بافتی و شاخص اسپرماتوژنز مورد رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین (H&E) قرار گرفت. برای ارزیابی شاخص اسپرماتوژنز از سیستم امتیازدهی جانسون استفاده شد. بر اساس این سیستم لوله‌های سمینی فروس درجه‌بندی شدند. در این روش بیست لوله سمینی فروس بر اساس وجود سلول‌های اسپرماتوژنیک ارزیابی می‌شود و به هرکدام نمره‌ای از ۱ تا ۱۰ اختصاص می‌یابد. اسپرماتوژنز کامل با تعداد زیادی اسپرم نمره ۱۰ می‌گیرد (جدول شماره ۱) [۲۱].

آنالیز آماری

جهت بررسی اطلاعات به‌دست‌آمده در این پژوهش از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ استفاده شد. به منظور بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و از آزمون‌های آنووای یک‌طرفه جهت مقایسه داده‌ها بین گروه‌ها به‌صورت post hoc و آزمون توکی برای تعیین میزان معنی‌داری آن‌ها استفاده شد.

2. Phosphate-Buffered Saline (PBS)
3. Johnson score

www.SID.ir

جدول ۱. امتیازدهی جانسون برای ارزیابی اسپرماتوژنز

امتیاز معیارهای بافت‌شناسی
۱۰، اسپرماتوژنز و تشکیل کامل لوله‌ها
۹، روند اسپرماتوژنز نامنظم، اسپرماتوژنز به‌طور جزئی آسیب‌دیده
۸، تعداد کمی اسپرماتوزوا وجود دارد
۷، عدم وجود اسپرماتوزا و وجود تعداد زیادی اسپرماتید
۶، عدم وجود اسپرماتوزا و وجود تعداد کمی اسپرماتید
۵، عدم اسپرماتوزا و اسپرماتید و وجود تعداد زیادی اسپرماتوسیت
۴، وجود تعداد کمی اسپرماتوسیت
۳، عدم اسپرماتوسیت‌ها و فقط وجود اسپرماتوگونی
۲، عدم سلول‌های زایا و فقط وجود سلول‌های سرتولی
۱، عدم سلول‌های زایا و سلول‌های سرتولی

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

نتایج همه گروه‌ها به عنوان مقادیر (میانگین±انحراف معیار) و مقدار P<۰/۰۵ به عنوان داده آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی‌های ریخت‌سنجی بیضه (طول، عرض، ضخامت، وزن) و اپیدیدیم (طول، وزن چربی) در هر گروه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری در میانگین وزن نهایی بدن، افزایش وزن بدن (وزن نهایی بدن وزن اولیه بدن) و وزن بیضه چپ رت‌ها بین گروه‌های مطالعه مشاهده نشد. هیچ اختلاف معنی‌داری در طول، ضخامت، پهنای بیضه، همچنین طول اپیدیدیم و وزن چربی اطراف اپیدیدیم چپ در بین گروه‌های موردمطالعه مشاهده نشد (P>۰/۰۵). تنها در وزن چربی اطراف اپیدیدیم چپ در گروه کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه واریکوسل اختلاف نزدیک به معناداری بود (P=۰/۰۶۹) (تصویر شماره ۱ و جدول شماره ۲).

مقایسه پارامترهای اسپرمی (غلظت، تحرک و مورفولوژی)

غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم بین تمام گروه‌های مطالعه مقایسه شد (جدول شماره ۳). میانگین غلظت اسپرم (میلیون / میلی‌لیتر) در گروه واریکوسل کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل / شم نشان داد (P=۰/۰۴). میانگین غلظت اسپرم (میلیون / میلی‌لیتر) در گروه رت‌های واریکوسلی تحت درمان با دُز ۱۰۰ میلی‌گرم کورکومین افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه واریکوسل نشان داد (P=۰/۰۳۲).

در ارتباط با تحرک اسپرم، سه نوع حرکت پیش‌رونده، حرکت غیرپیشرونده و حرکت کل اسپرم مورد بررسی قرار گرفت. هیچ‌یک از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری از لحاظ میانگین درصد حرکت پیش‌رونده و حرکت غیرپیشرونده اسپرم نشان ندادند (P>۰/۰۵). میانگین درصد حرکت کل اسپرم در گروه واریکوسل تنها نسبت به گروه کنترل / شم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P=۰/۰۳۶). از طرف دیگر، میانگین درصد تحرک کل اسپرم در رت‌های واریکوسل‌شده تحت درمان با کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بهبودی نسبت به گروه واریکوسل نشان دادند که این بهبود در گروه ۵۰ میلی‌گرم به طور غیرمعنی‌دار (P=۰/۰۹۶) و در گروه ۱۰۰ میلی‌گرم به طور معنی‌دار بود (P=۰/۰۴۴) (جدول شماره ۳).

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۱. بررسی ظاهر ماکروسکوپی بیضه‌ها و اپیدیدیم: الف: شم، ب: کنترل، پ: واریکوسل، ت: کورکومین ۵۰ میلی‌گرم، ث: کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲. وزن بدن و پارامترهای مورفومتریک در گروه‌های کنترل / شم، واریکوسل و گروه‌های واریکوسل تحت درمان با دو دُز متفاوت کورکومین در ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم

پارامتر	میانگین±انحراف‌معیار			
	کنترل/ شم	واریکوسل	واریکوسل کورکومین ۵۰ میلی‌گرم	واریکوسل کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم
وزن بدن در انتهای مطالعه (گرم)	۳۳۴/۷±۱۷/۹	۳۲۱/۵±۱۴/۹	۳۶۵/۴±۱۴/۵	۳۵۴/۴±۹/۸
افزایش وزن بدن (گرم)	۱۴۷/۵±۱۹/۲	۱۳۷/۷±۲۱/۸	۱۷۹/۵±۱۸/۵	۱۷۱±۱۰/۴
وزن بیضه چپ (گرم)	۱/۴±۰/۱	۱/۳±۰/۱	۳/۱±۰/۱	۱/۴±۰/۱
طول بیضه چپ (سانتی‌متر)	۲±۰/۱	۱/۸±۰/۱	۱/۹±۰/۱	۲±۰/۰۴
پهنای بیضه چپ (سانتی‌متر)	۱±/۴	۱	۱/۱	۱/۱±۰/۱
ضخامت بیضه چپ (سانتی‌متر)	۱±/۴	۰/۱	۱±۰/۴	۱±۰/۲
طول اپیدیدیم چپ(سانتی‌متر)	۵±۰/۱	۴/۷±۰/۲	۴/۷±۰/۱	۴/۷±۰/۱
وزن چربی اپیدیدیم چپ (گرم)	۲/۴±۰/۲	۲±۰/۱	۲/۳±۰/۲	۱/۹±۰/۲

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

ارزیابی مورفولوژی اسپرم

میانگین درصد کل مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم در گروه القای واریکوسل تنها افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل / شم نشان داد (P≤۰/۰۵). میانگین درصد کل مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم در گروه رت‌های واریکوسلی تحت درمان با کورکومین در مقایسه با گروه واریکوسل به طور غیرمعنی‌دار کاهش نشان دادند(P>۰/۰۵) (جدول شماره ۳). همچنین نتایج مشابهی در رابطه با درصد مورفولوژی غیرطبیعی دم اسپرم در بین گروه‌ها مشاهده شد.

درصد امتیازدهی هیستوپاتولوژی

بررسی میکروسکوپی مقاطع بافت بیضه نشان دادند در گروه کنترل تمامی رده‌های سلولی اسپرماتوژنز شامل اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتوسیت ثانویه، اسپرماتید گرد همراه با سلول‌های سرتولی کاملاً مشخص بود. در حالی که در گروه واریکوسل تنها ادم در فضای بافت بینابینی، تخریب سلول‌های زایا و کاهش برخی از پارامترهای اسپرماتوژنز و لوله‌های سرتولی مشاهده شد. در حالی که در گروه‌های تحت درمان با کورکومین ادم در فضای بینابینی کاهش‌یافته و رده‌های سلولی اسپرماتوژنز و سلول‌های لیدیگ

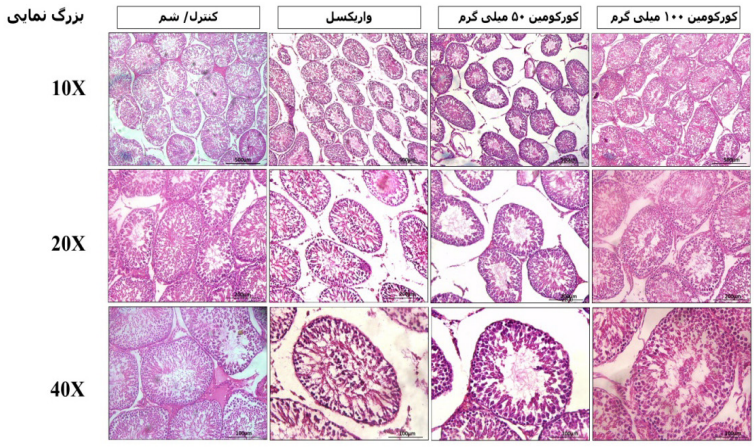
جدول ۳. مقایسه پارامترهای اسپرمی غلظت، حرکت پیشرونده اسپرم، حرکت غیرپیشرونده اسپرم، حرکت کل اسپرم، مورفولوژی غیرطبیعی دم اسپرم و مورفولوژی کل غیرطبیعی اسپرم در گروه‌های کنترل / شم

پارامتر	میانگین±انحراف‌معیار			
	کنترل / شم	واریکوسل	واریکوسل کورکومین ۵۰ میلی‌گرم	واریکوسل کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم
غلظت اسپرم (۱۰۶ در هر سی‌سی)	۶۶/۱±۷/۲	۲۴/۲±۴/۳	۵۰/۶±۶/۱	۶۲/۸±۷
حرکت پیشرونده اسپرم (درصد)	۵۱/۷±۵/۸	۲۵/۷± ۳/۹	۳۷/۹±۴/۵	۳۴/۷±۱/۳
اسپرم غیرپیشرونده (درصد)	۲۶/۵±۲/۹	۲۰/۲±۴/۶	۲۴/۶± ۳	۲۹/۴± ۲/۴
حرکت کل اسپرم (درصد)	۷۷/۷±۲/۹	۴۴/۷±۲/۹	۶۲/۶±۴/۵	۶۱/۱±۲/۷
مورفولوژی غیرطبیعی دم اسپرم (درصد)	۱۷/۷±۲/۱	۳۷/۵±۲/۵	۳۴/۸±۳/۲	۳۱/۱±۱
مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم (درصد)	۱۹/۹±۰/۹	۴۰/۲±۲	۳۷/۷±۲/۲	۳۲/۲±۱/۸

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

گروه القای واریکوسل و در گروه‌های القا واریکوسل تحت درمان با کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ حروف متفاوت نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار، در سطح P<۰/۰۵ است.

www.SID.ir



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

تصویر ۲. ارزیابی هیستوپاتولوژی بافت بیضه در گروه‌های کنترل / شم
گروه القای واریکوسل و گروه‌های القا واریکوسل که کورکومین را دردو دُز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم دریافت کردند در بزرگنمایی‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ برابر.

بهبودیافته بودند. میانگین امتیاز کیفیت اسپرماتوژنز در گروه واریکوسل (۰/۴±۶) به طور معنی‌داری کمتر از گروه شم / کنترل (۰/۱±۹/۴) (P≤۰/۰۵) بود. در حالی که در درمان رت‌های واریکوسلی با کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۰/۴±۷/۹) و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۰/۰۴±۹/۰۵) (P<۰/۰۵) بهبودی معنی‌داری نسبت به گروه واریکوسل دیده شد. همچنین گروه کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه کنترل / شم تفاوت معنی‌داری نشان داد (P≤۰/۰۵). این نتایج مدل تجربی حیوانی ما را برای واریکوسل تأیید می‌کند (تصویرهای شماره ۲ و ۳).

بحث

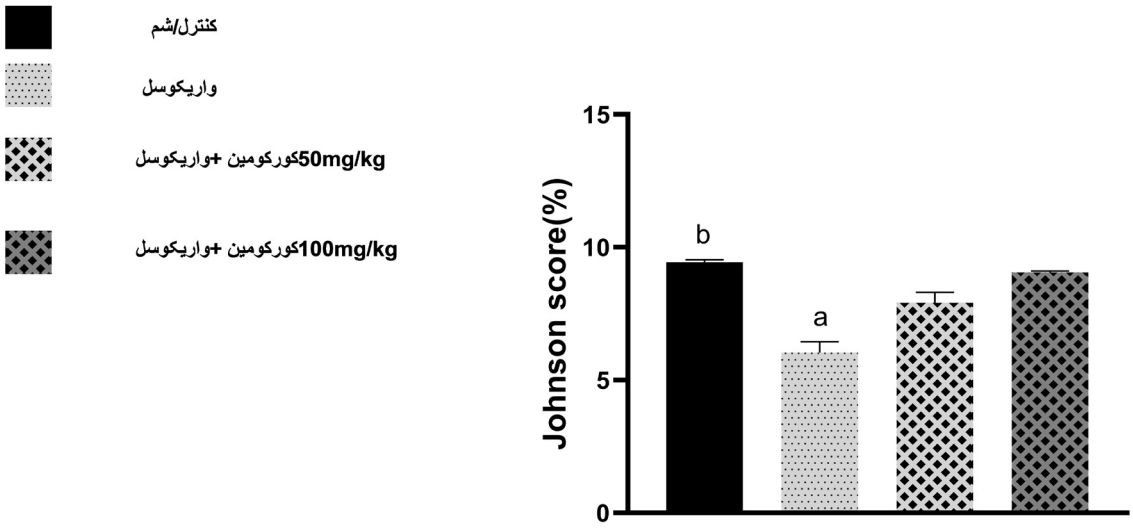
تقریباً نیمی از دلایل ناباروری به علت فاکتور مردانه است. واریکوسل همراه با مختل شدن پارامترهای اسپرم است [۱] شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد تولید بیش از حد ROS با باروری ضعیف در ارتباط است. با توجه به شیوع واریکوسل در افراد نابارور، مطالعات درمانی در این زمینه روزبه‌روز در حال گسترش است و با توجه به اینکه برخی از درمان‌ها می‌تواند گران، خطرناک و یا ناکارآمد باشد از روش‌های درمانی مؤثر استقبال می‌شود. عوامل حفاظتی علیه ROS به عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار بر باروری می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی کم‌هزینه و کم‌خطر برای درمان واریکوسل محسوب شود. کورکومین به عنوان یک ترکیب طبیعی که دارای خواص متعددی است و از دیرباز به عنوان ادویه در غذا و به طور گسترده در طب سنتی برای درمان بیماری‌های گوناگون استفاده می‌شود یکی از این موارد است [۱۳، ۲۲].

در مطالعه حاضر پس از چهار ماه از القای واریکوسل اتساع وریدهای اسپرماتیک قابل مشاهده بود که روش جراحی ما را تأیید می‌کند. همچنین با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی از واریکوسل، مردان دچار واریکوسل با کاهش تعداد، تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم مواجه هستند. در مطالعه حاضر میانگین تحرک و غلظت اسپرم‌ها در گروه القای واریکوسل در مقایسه با گروه کنترل / شم به طور چشم‌گیری پایین‌تر بود و متعاقباً مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم‌ها نیز افزایش معنی‌داری در گروه القای واریکوسل در مقایسه با گروه کنترل / شم نشان داد. نتایج اثرات مخرب واریکوسل بر کیفیت اسپرم و مورفولوژی اسپرم‌های رت‌های واریکوسلی با مطالعه قبل مطابقت داشت [۲۳].

مکانیسم مولکولی اثرگذاری کورکومین بر روی عملکرد اسپرم به‌خوبی شناخته نشده است. یکی از مکانیسم‌های بهبوددهنده پارامترهای اسپرمی از بین بردن رادیکال‌های آزاد به عنوان یک آنتی‌اکسیدان از طریق گروه‌های عملکردی فنلی، β-diketone است که سبب افزایش تعداد و تحرک اسپرم می‌شود [۲۴] علاوه بر این، این ترکیب با مهار استرس اکسیداتیو می‌تواند آتروفی بیضه را مهار کند [۲۲]. استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل اصلی در واریکوسل نقش دارد. افزایش سطح استرس اکسیداتیو به دلایل مختلف ازجمله هایپرترمی بیضه، هیپوکسی بیضه، پر اکسیداسیون لیپید غشای اسپرم و آسیب در متابولیسم اسپرم اثر منفی بر پارامترهای اسپرمی، همجوشی تخمک، اسپرم و تغییرات اپی ژنتیکی اسپرم دارد. تولید بیش از حد ROS می‌تواند سبب استرس اکسیداتیو شود که منجر به اختلال در اسپرماتوژنز، افزایش آسیب‌های مورفولوژیک، کاهش در حرکت، تعداد و توانایی اتصال اسپرم به تخمک می‌شود. بنابراین حفاظت از آسیب‌های ناشی از آن می‌تواند به عنوان یک عامل مهم در بهبود عملکرد اسپرم باشد [۲۵، ۲۶].

کورکومین با مهار رادیکال‌های آزاد، به‌ویژه در بافت بیضه و

www.SID.ir



تصویر ۳. سیستم امتیازدهی جانسون برای اسپرماتوژنز در گروه‌های کنترل / شم
گروه القای واریکوسل و گروه‌های القای واریکوسل تحت درمان با دو دُز متفاوت کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم.
A: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه القای واریکوسل درمقایسه با گروه‌های کنترل / شم و گروه‌های واریکوسل که کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده‌اند؛ B: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در بین گروه کنترل / شم در مقایسه با گروه واریکوسل که کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده است.
اختلاف معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ تعریف شده است.

با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند کاتالاز، سوپر اکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، استرس اکسیداتیو و سطح لیپیدپراکسیداسیون افزایش‌یافته در اسپرم و غشای سلول‌های بیضه را که منجر به کاهش تحرک اسپرم و نقایص اسپرماتوزوئید می‌شود، متوقف می‌کند همچنین با پاک‌سازی ROS توانایی خود را در محافظت از DNA نشان داده است [۲۹-۲۷]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد میانگین وزن رت‌ها در انتهای درمان در گروه‌های واریکوسل و درمان نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارد که می‌تواند گواه بر این باشد که شرایط متابولیکی حیوان طبیعی بوده و کورکومین با دُز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در این دوره درمان که ۶۰ روز بوده است تأثیری در وزن حیوان نداشته است. همچنین در مطالعه حاضر، میانگین درصد غلظت و تحرک اسپرم نشان داد که درمان رت‌های واریکوسلی با کورکومین به صورت خوراکی باعث بهبود این پارامترها در مقایسه با گروه واریکوسل تنها شد، ولی کورکومین ۱۰۰ معنی‌داری بیشتری داشته است. در این ارتباط سالم و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند استفاده از کورکومین به طور معنی‌داری تغییرات دژنراتیو ناشی از نیکوتین مانند کاهش در وزن بیضه‌ها، اپیدیدیم، کاهش غلظت و تحرک اسپرم، تغییرات بیوشیمیایی در بافت‌های بیضه و ویژگی‌های اسپرم را بهبود می‌بخشد که نتایج مطالعه حاضر با آن‌ها مطابقت دارد [۱۳]. علاوه بر این، وگزتورک[4] و همکاران نشان دادند که کورکومین اثرات آسیب‌زای کلرید کادمیم (CdCl2) بر روی سیستم تولید مثل در رت صحرایی نر را اصلاح می‌کند. آن‌ها گزارش کردند کورکومین به عنوان یک مهارکننده بر فعالیت نیتریک اکساید سنتتاز باعث کاهش سطح نیتریک اکساید می‌شود و به دنبال آن پارامترهای اسپرم را بهبود می‌بخشد که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت داشت [۳۰]. در مطالعه ایزدپناه و همکاران پارامترهای اسپرمی در گروه واریکوسل نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش نشان داد و با تجویز کورکومین به صورت خوراکی به عنوان کاهنده رادیکال‌های آزاد هیچ تغییر معنی‌داری در وزن بیضه و حجم اپیدیدیم مشاهده نشد، اما سطح پارامترهای اسپرمی در رت‌های واریکوسلی را بهبود بخشید [۳۰]. مؤمنی و اسکندری اثر کورکومین در بافت بیضه و تعداد اسپرم دررت‌های بالغ تحت اثر سدیم آرسنیک را بررسی کردند. نتایج مطالعه آن‌ها کاهش قابل توجهی در تعداد، تحرک، زنده ماندن، یکپارچگی آکروزوم اسپرماتوزوما و مورفولوژی طبیعی اسپرم رت‌های در معرض ماده آرسنیکت سدیم در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند، در حالی که این اثرات نامطلوب پس از درمان کورکومین به طور قابل‌توجهی بهبود یافت [۳۱].

نیتریک اکساید در شرایط فیزیولوژیک بسیاری از فعالیت‌ها را در سیستم تولید مثلی مردان تنظیم می‌کند. آزادسازی بیش از حد آن اثرات مضر بر فعالیت اسپرم، بیضه و استروئیدوژنز دارد. کورکومین با خاصیت پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد از تولید نیتریک اکساید و ROS جلوگیری می‌کند، افزایش سطح لیپید پر اکسیداسیون در اسپرم و غشای سلول‌های بیضه را که منجر به کاهش تحرک اسپرم و نقایص اسپرماتوزوئید می‌شود، متوقف

4. Oguzturk

www.SID.ir

می‌کند. مطالعات اخیر در مردان دچار واریکوسل ایدیوپاتیک افزایش نیتریک اکساید را نشان می‌دهد و درمان با کورکومین سبب سرکوب برگشت‌پذیر اسپرماتوژنز و باروری می‌شود که توانایی این گیاه در تنظیم باروری مردان را نشان می‌دهد [۳۱].

محققان اثرات مفید مصرف کورکومین بر بافت بیضه، به عنوان یک درمان بالقوه در اختلالات بیضه را گزارش داده‌اند [۳۲، ۳۳]. کورکومین از طریق کاهش فسفریلاسیون فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی فعال‌شده و کاهش فعالیت گیرنده‌های شبه‌تول۴ (TLR4) همچنین با بازیابی عملکرد میتوکندری باعث افزایش سطح لنفومای ۲ لنفوسیت‌های B، (BCL2) کاهش BAX، کاسپاز ۳ و از طریق فعال‌سازی میسرهای JAK2/STAT3 باعث کاهش میزان ROS و درنتیجه سبب کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و سرکوب آپاپتوز می‌شود. همچنین با کاهش عملکرد DNA متیل ترانس فراز از تولید ROS و القای استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند که سبب کاهش ناهنجاری‌های اسپرم و افزایش تعداد آن می‌شود [۳۴-۳۶]. همچنین کورکومین ممکن است از طریق سرکوب فعالیت اتصال‌دهنده بین NF-κB, DNAو بیان ژن‌هایی که برای فعال‌سازی آن‌ها به پروتئین فعال‌کننده۱ (AP1) و NF-κB نیاز دارند، اثرات مهاری خود را بر استرس اکسیداتیو اعمال کند. علاوه بر آن ممکن است با مهار فسفوریلاسیون تیروزین پروتئین‌های سطح اسپرم و کانال‌های Ca^{2+} بر تحرک، ظرفیت‌یابی و عملکرد اسپرم تأثیر بگذارد [۳۳].

NRF2 یک فاکتور رونویسی است که نقشی اساسی در تنظیم سیستم‌های دفاعی داخلی بدن بازی می‌کند و سبب افزایش سطح بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود که در مقابل آسیب اکسیداتیو عمل می‌کند. همچنین با استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در بیضه نیز در ارتباط است [۳۷]. ژو و همکاران نشان دادند که کورکومین می‌تواند از طریق فعال شدن مسیر Nrf2 و کاهش سطح استرس اکسیداتیو، درصد اسپرم‌های آپوپتوزی را کاهش دهد [۳۸]. علاوه بر این مارکرهای التهابی در افراد مبتلا به واریکوسل افزایش می‌یابد که سبب کاهش تحرک اسپرم می‌شود و از آنجا که کورکومین به عنوان یک عامل ضدالتهاب عمل می‌کند سبب سرکوب مارکرهای التهابی مانند TNFα-2 و IL-1b می‌شود که افزایش حرکت اسپرم را موجب می‌شود و متعاقب آن آسیب‌های هیستولوژیکی در تونیکا آلبوژینا، سلول‌های زایا، لوله‌های منی‌ساز و بافت بینابینی در بیضه رت صحرایی را برطرف می‌کند [۳۹]. با توجه به نتایج امتیازدهی جانسون در مطالعه حاضر، واریکوسل منجر به کاهش شاخص‌های اسپرماتوژنز شد که پس از دریافت کورکومین امتیاز اسپرماتوژنز بهبود یافت. درحقیقت مطالعه ما از این ایده حمایت می‌کند که کورکومین باعث بهتر شدن اسپرماتوژنز می‌شود و با نتایج سایر محققان مطابقت دارد [۴۰].

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که کورکومین توانسته است، تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم را در گروه‌های تحت درمان بهبود ببخشد. همچنین از آنجا که تحرک اسپرم عامل مهمی در باروری طبیعی است و علت اکثر ناباروری‌ها تحرک کم اسپرم است، به نظر می‌رسد کورکومین با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یک ترکیب ایده‌آل، ایمن و بسیار مؤثر است که می‌تواند به عنوان یک رویکرد و راهکار درمانی استفاده شود و یک افق جدید در برخورد با مبتلایان به واریکوسل را به ما نشان دهد. البته باید این نکته را هم در نظر گرفت با توجه به حلالیت پایین کورکومین، به مطالعه‌های بیشتر به منظور استفاده بهتر برای هدف دارویی در افراد مبتلابه واریکوسل نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمام آزمایش‌ها در این مطالعه مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق مؤسسه رویان در ارتباط با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (کد: IR.ACECR.ROYAN.REC.1398.249).

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی دربخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

انجام تست‌های اسپرمی و بافتی، آنالیز داده‌ها، نوشتن مقاله: محمدرضا صدرائی؛ طراحی مطالعه، توجیه داده‌ها: مرضیه تولائی و محمدحسین نصراصفهانی؛ آنالیز داده‌ها و ویراستاری: محسن فروزانفر.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مسئولین دانشگاه آزاد اسلامی شیراز و پژوهشگاه رویان اصفهان که در راستای انجام این پژوهش همکاری کردند تشکرو قدردانی می‌شود.

www.SID.ir

References

[1] Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. Asian J Androl. 2016; 18(2):179-81. [DOI:10.4103/1008-682X.172640] [PMID]

[2] Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. Hum Reprod. 2015; 30(5):1006-13. [DOI:10.1093/humrep/dev057] [PMID]

[3] Hu W, Zhou PH, Zhang XB, Xu CG, Wang W. Roles of adrenomedullin and hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with varicocele. Andrologia. 2015; 47(8):951-7. [DOI:10.1111/and.12363] [PMID]

[4] Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. Asian J Androl. 2016; 18(2):186-93. [DOI:10.4103/1008-682X.170441] [PMID]

[5] Nishimura H, L'Hernault SW. Spermatogenesis. Curr Biol. 2017; 27(18):R988-94. [DOI:10.1016/j.cub.2017.07.067] [PMID]

[6] Sofikitis N, Stavrou S, Skouros S, Dimitriadis F, Tsounapi P, Takenaka A. Mysteries, facts, and fiction in varicocele pathophysiology and treatment. Eur Urol Suppl. 2014; 13(4):89-99. [DOI:10.1016/j.eursup.2014.07.002]

[7] Baskaran S, Finelli R, Agarwal A, Henkel R. Reactive oxygen species in male reproduction: A boon or a bane? Andrologia. 2021; 53(1):e13577. [DOI:10.1111/and.13577] [PMID]

[8] Habibi B, Seifi B, Mougahi SMHN, Ojaghi M, Sadeghipour HR. Increases in interleukin-6 and interferon-gamma levels is progressive in immature rats with varicocele. Ir J Med Sci. 2015; 184(2):531-7. [DOI:10.1007/s11845-014-1167-3] [PMID]

[9] Kızılay F, Altay B. Evaluation of the effects of antioxidant treatment on sperm parameters and pregnancy rates in infertile patients after varicocelectomy: A randomized controlled trial. Int J Impot Res. 2019; 31(6):424-31. [DOI:10.1038/s41443-018-0109-4] [PMID]

[10] Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li HB. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives. Nutrients. 2018; 10(10):1553. [DOI:10.3390/nu10101553] [PMID]

[11] Aktas C, Kanter M, Erboga M, Ozturk S. Anti-apoptotic effects of curcumin on cadmium-induced apoptosis in rat-testes. Toxicol Ind Health. 2012; 28(2):122-30. [DOI:10.1177/0748233711407242] [PMID]

[12] Sharma P, Singh R. Protective role of curcumin on lindane induced reproductive toxicity in male Wistar rats. Bull Environ Contam Toxicol. 2010; 84(4):378-84. [DOI:10.1007/s00128-010-9942-y] [PMID]

[13] Salem NA, Alnahdi HS, Ibrahim GS. Therapeutic effect of curcumin against nicotine-induced reproductive dysfunction in male rats. J Innov Pharm Biol Sci. 2017; 4(4):26-31. http://www.jipbs.com/VolumeArticles/FullTextPDF/328_JIPBSV4I405N.pdf

[14] Abdelnour SA, Hassan MAE, Mohammed AK, Alhimaidi AR, Al-Gabri N, Al-Khaldi KO, et al. The effect of adding different levels of curcumin and its nanoparticles to extender on post-thaw quality of cryopreserved rabbit sperm. Animals. 2020; 10(9):1508. [DOI:10.3390/ani10091508] [PMID]

[15] Molina AM, Moyano MR, Serrano-Rodriguez JM, Ayala N, Lora AJ, Serrano-Caballero JM. Analyses of anaesthesia with ketamine combined with different sedatives in rats. Vet Med. 2015; 60(7):368-75. [DOI:10.17221/8384-VETMED]

[16] Razi M, Sadrkhanloo RA, Malekinejad H, Sarafzadeh-Rezaei F. Varicocele time-dependently affects DNA integrity of sperm cells: Evidence for lower in vitro fertilization rate in varicocele-positive rats. Int J Fertil Steril. 2011; 5(3):174-85. [PMID] [PMCID]

[17] Ahmed-Farid OAH, Nasr M, Ahmed RF, Bakeer RM. Beneficial effects of curcumin nano-emulsion on spermatogenesis and reproductive performance in male rats under protein deficient diet model: Enhancement of sperm motility, conservancy of testicular tissue integrity, cell energy and seminal plasma amino acids content. J Biomed Sci. 2017; 24:66. [DOI:10.1186/s12929-017-0373-5] [PMID]

[18] Sudjarwo SA, Sudjarwo GW, Koerniasari. Protective effect of curcumin on lead acetate-induced testicular toxicity in Wistar rats. Res Pharm Sci. 2017; 12(5):381-90. [DOI:10.4103/1735-5362.213983] [PMID]

[19] Razi M, Sadrkhanloo RA, Malekinejad H, Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular biohistochemical alterations following experimental varicocele in rats. I Iran J Reprod Med. 2012; 10(3):209-18. [PMID] [PMCID]

[20] Afiyani AA, Deemeh MR, Tavalaee M, Razi M, Bahadorani M, Shokrollahi B, et al. Evaluation of Heat-Shock Protein A2 (HSPA2) in male rats before and after varicocele induction. Mol Reprod Dev. 2014; 81(8):766-76. [DOI:10.1002/mrd.22345] [PMID]

[21] Zhang LT, Kim HK, Choi BR, Zhao C, Lee SW, Jang KY, et al. Analysis of testicular-internal spermatic vein variation and the recreation of varicocoele in a Sprague-Dawley rat model. Andrology. 2014; 2(3):466-73. [DOI:10.1111/j.2047-2927.2014.00201.x] [PMID]

[22] Ono T, Takada S, Kinugawa S, Tsutsui H. Curcumin ameliorates skeletal muscle atrophy in type 1 diabetic mice by inhibiting protein ubiquitination. Exp Physiol. 2015; 100(9):1052-63. [DOI:10.1113/EP085049] [PMID]

[23] Sadeghi N, Erfani-Majd N, Tavalaee M, Tabandeh MR, Drevet JR, Nasr-Esfahani MH. Signs of ROS-associated autophagy in testis and sperm in a rat model of Varicocele. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020:5140383. [DOI:10.1155/2020/5140383] [PMID]

[24] Cohly HHP, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H_2O_2-induced renal epithelial (LLC-PK_1) cell injury. Free Radic Biol Med. 1998; 24(1):49-54. [DOI:10.1016/S0891-5849(97)00140-8] [PMID]

[25] Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. World J Mens Health. 2014; 32(1):1-7. [DOI:10.5534/wjmh.2014.32.1.1] [PMID] [PMCID]

www.SID.ir

[26] Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. Andrology. 2018; 6(5):654-61. [DOI:10.1111/andr.12511] [PMID]

[27] Guzel O, Aslan Y, Balci M, Tuncel A, Unal B, Atan A. Significant worsening sperm parameters are associated to testicular hypotrophy in patients with a high grade varicocele. Actas Urol Esp. 2015; 39(6):392-5. [DOI:10.1016/j.acuroe.2015.05.010] [PMID]

[28] Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: Is it the degradation products? Trends Mol Med. 2012; 18(3):138-44. [DOI:10.1016/j.molmed.2012.01.004] [PMID]

[29] Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. Curr Pharm Des. 2013; 19(11):2032-46. [PMID]

[30] Oguzturk H, Ciftci OS, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Yilmaz F. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. Andrologia. 2012; 44(4):243-9. [DOI:10.1111/j.1439-0272.2012.01273.x] [PMID]

[31] Izadpanah M, Alizadeh R, Minaee MB, Heydari L, Babatunde A, Abbasi M. The effects of curcumin on sperm parameters and nitric oxide production in varicocelized rats. Int J Morphol. 2015; 33(4):1530-5. [DOI:10.4067/S0717-95022015000400055]

[32] Takhtfooladi MA, Asghari A, Takhtfooladi HA, Shabani S. The protective role of curcumin on testicular tissue after hindlimb ischemia reperfusion in rats. Int Urol Nephrol. 2015; 47(10):1605-10. [DOI:10.1007/s11255-015-1101-2] [PMID]

[33] Zhang S, Zou J, Li P, Zheng X, Feng D. Curcumin protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-Knockout mice by inhibiting toll-like receptor 4 expression. J Agric Food Chem. 2018; 66(2):449-56. [DOI:10.1021/acs.jafc.7b04260] [PMID]

[34] Fan J, Li X, Yan YW, Tian XH, Hou WJ, Tong H, et al. Curcumin attenuates rat thoracic aortic aneurysm formation by inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptosis. Nutrition. 2012; 28(10):1068-74. [DOI:10.1016/j.nut.2012.02.006] [PMID]

[35] Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. J Cell Physiol. 2018; 233(1):141-52. [DOI:10.1002/jcp.25756] [PMID]

[36] Aparnak P, Saberivand A. Effects of curcumin on canine semen parameters and expression of NOX5 gene in cryopreserved spermatozoa. Vet Res Forum. 2019; 10(3):221-6. [PMID]

[37] Chen B, Lu Y, Chen Y, Cheng J. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries. J Endocrinol. 2015; 225(3):R83-99. [DOI:10.1530/JOE-14-0662] [PMID]

[38] Zhou Q, Wu X, Liu Y, Wang X, Ling X, Ge H, et al. Curcumin improves asthenozoospermia by inhibiting reactive oxygen species reproduction through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation. Andrologia. 2020; 52(2):13491. [DOI:10.1111/and.13491] [PMID]

[39] Nazari A, Hassanshahi G, Khorramdelazad H. Elevated levels of epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78)(CXCL5) and Interleukin-1β is correlated with varicocele-caused infertility: A novel finding. Middle East Fertil Soc J. 2017; 22(4):333-5. [DOI:10.1016/j.mefs.2017.06.002]

[40] Asadi N, Kheradmand A, Gholami M, Saidi SH, Mirhadi SA. Effect of royal jelly on testicular antioxidant enzymes activity, MDA level and spermatogenesis in rat experimental Varicocele model. Tissue Cell. 2019; 57:70-7. [DOI:10.1016/j.tice.2019.02.005] [PMID]

www.SID.ir

Archive of SID

This Page Intentionally Left Blank

www.SID.ir