

## اثر همزمان ویتامین E و تستوسترون اگزوژن بر پارامترهای بیوشیمیایی سرم موش‌های واریکوسلی

نرگس خسروانیان<sup>۱\*</sup>، فرح فرخی<sup>۲</sup>، مزدک رازی<sup>۳</sup>، هاجر خسروانیان<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** به دلیل اختلال در روند تولید هورمون تستوسترون و بروز اختلالات اکسیدانتی در بیضه بیماران واریکوسلی، این بیماران با تستوسترون و آنتی‌اکسیدانت‌های متفاوت درمان می‌شوند. این مطالعه با هدف تعیین تجویز این دو دارو روی پارامترهای بیوشیمیایی سرم موش انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه، تعداد ۳۰ موش رت نر به ۵ گروه (n=۶) کنترل - شام و گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند. در گروه کنترل - شام، تنها لاپراتومی ساده صورت گرفت. در گروه‌های آزمایشی، واریکوسل تجربی القا شد. در گروه آزمایشی اول درمانی صورت نگرفت. گروه‌های آزمایشی دوم با تستوسترون (دوز ۴۴ میکروگرم بر کیلوگرم به روش داخل صفاقی)؛ گروه سوم با ویتامین E (دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به وسیله گاواژ) و گروه چهارم با تجویز همزمان تستوسترون و ویتامین E به مدت ۲ ماه درمان شدند. بعد از پایان دوره تیمار، متعاقب بیهوشی و خونگیری از قلب انجام گرفت و پس از جداسازی سرم؛ سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، اوره، کلسترول تام و تری‌گلیسرید اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری واریانس دوطرفه تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه متعاقب القای واریکوسل؛ سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، اوره، کلسترول تام و تری‌گلیسرید، افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ( $p < 0/05$ ). این درحالی بود که تجویز منفرد و همزمان تستوسترون و ویتامین E، سطوح سرمی پارامترهای مذکور را در سطح معنی‌داری کاهش داد ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد تجویز همزمان تستوسترون به همراه ویتامین E در مقایسه با تجویز جداگانه هریک از ترکیبات، باعث بهبود پارامترهای بیوشیمیایی سرم در موش‌های واریکوسلی می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** واریکوسل؛ تستوسترون اگزوژن؛ ویتامین ای؛ کراتینین؛ کلسترول؛ تری‌گلیسرید.

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناس ارشد بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

<sup>۲</sup>دانشیار زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

<sup>۳</sup>استادیار بافت‌شناسی و جنین‌شناسی مقایسه‌ای، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

نرگس خسروانیان، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

nargeskh719@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۱

تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۶

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Khosravanian N, Farokhi F, Razi M, Khosravanian H.  
The effects of Vitamin E and exogenous testosterone co-administration on  
biochemical serum parameters of varicocele rats.  
Qom Univ Med Sci J 2014;8(5):9-18. [Full Text in Persian]

**مقدمه**

واریکوسل در حقیقت یکی از متداول‌ترین علل ناباروری در جمعیت مردان به حساب می‌آید (۲،۱). این عارضه در اثر برگشت غیرطبیعی خون از طریق ورید کلیوی چپ به درون شبکه نیلوفری و افزایش غیرطبیعی خون در داخل بافت بیضه ایجاد می‌شود (۴،۳). بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داده‌اند سطح بسیار پایین تستوسترون در بیماران واریکوسلی به دلیل ایجاد اختلال در سلول‌های لیدیگک باعث از بین رفتن فعالیت بیولوژیک سلول‌های سرتولی در بافت بیضه شده که این امر به نوبه خود روند اسپرماتوژنز را دچار اختلال می‌کند (۲،۱). بنابراین، بروز التهابات و همراه شدن آنها با استرس‌های بیوشیمیایی را می‌توان به‌عنوان عوامل بسیار مؤثر در کاهش توان باروری افراد واریکوسلی در نظر گرفت.

با توجه به اینکه واریکوسل عمدتاً به سلول‌های لیدیگک بافت بیضه آسیب می‌رساند، بنابراین تجویز تستوسترون آگروژن در بیماران واریکوسلی می‌تواند اثرات ترمیمی زیادی را القا کند (۶،۵). به نظر می‌رسد تجویز تستوسترون در بیماران واریکوسلی، کمبودهای آندروژنی را جبران می‌کند (۷)، اما تغییر در سطح سرمی تستوسترون بر میزان گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسرید خون تأثیرگذار است (۸). همچنین مستقل از تأثیر تستوسترون بر روی سطوح سرمی کلسترول، گلوکز و تری‌گلیسریدها؛ التهابات بافت بیضه در بیماران واریکوسلی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی سرم را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹)، که در نتیجه این امر، امکان آسیب دیدن دو بافت اصلی دیگر مانند پانکراس و کبد وجود دارد، بدین ترتیب که رادیکال‌های آزاد موجود در گردش خون قادرند در سطح پروتئین‌ها، لیپید غشایی و ژنوم به سلول‌های پانکراس و هپاتوسیت‌ها آسیب وارد کنند. لذا این مسئله به نوبه خود روند متابولیسم چربی‌ها و گلوکز را دچار اختلال می‌کند (۱۱،۱۰). با توجه به موارد ذکر شده در بالا، تغییرات هورمونی و استرس‌های اکسیداتی ناشی از واریکوسل می‌تواند سیستم متابولیسمی کل بدن را نیز تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به مطالعات قبلی، افزایش پروفایل لیپیدی باعث افزایش نفوذپذیری عروق شده (۱۳،۱۲)، که در نتیجه بیماری‌های آرترواسکلروزی را تشدید می‌کند (۱۵،۱۴).

از سوی دیگر، افزایش غیرطبیعی سطوح سرمی تری‌گلیسرید، عوارض شریان کرونری را در بیماران قلبی - عروقی شدت می‌بخشد (۱۶،۱۵). با در نظر گرفتن تأثیر تستوسترون بر تولرانس قندی، در بیماران دیابتی که مبتلا به واریکوسل هستند تجویز ترکیبات تستوسترونی می‌تواند روند متابولیسمی این بیماران را تحت تأثیر قرار داده و سطوح سرمی گلوکز را نیز تغییر دهد. بنابراین، تغییرات سطوح سرمی لیپیدهای غیرمفید و گلوکز خون در بیماران واریکوسلی که عوارض قلبی - عروقی و دیابتی دارند از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است.

ویتامین E به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانتی برای مهار عوارض ناشی از استرس‌های اکسیداتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از طرفی، با توجه به اینکه ویتامین E محلول در چربی بوده و به‌سادگی می‌تواند از غشا عبور کند، همچنین به دلیل محتوی بالای توکوفرولی، این ویتامین می‌تواند زنجیره‌های رادیکال‌های آزاد را شکسته و تشکیل رادیکال‌های آزاد را مهار کند. بنابراین، ویتامین E به‌عنوان یکی از داروهای انتخابی برای مهار استرس‌های اکسیداتی ناشی از واریکوسل تجویز می‌شود (۱۳،۱۲). این مطالعه با هدف تعیین اثر همزمان ویتامین E و تستوسترون آگروژن بر پارامترهای بیوشیمیایی سرم موش‌های واریکوسلی انجام شد.

**روش بررسی**

در این مطالعه از ۳۰ موش رت نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی  $220 \pm 30$  گرم استفاده شد. تمامی حیوانات در محیط پرورشی استاندارد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذا و آب به میزان کافی در اختیار حیوانات قرار گرفت. در مطالعه حاضر تمامی فعالیت‌های مربوط به نگهداری و پژوهش حیوانات، با اصول اخلاقی پرورش و آزمایش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه ارومیه مطابقت داشت. حیوانات متعاقب یک هفته سازگاری با محیط پرورشی، به‌طور تصادفی به ۵ گروه کنترل - شم و گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند. در هر گروه ۶ سر موش رت مورد استفاده قرار گرفت. برای ایجاد بی‌دردی مناسب (بی‌هوشی عمومی) به حیوانات گروه‌های مورد بررسی زایلازین ۲٪ (به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و داروی بی‌هوشی کتامین ۵٪ (به میزان ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی

تزریق شد (۱۷). همزمان با بیهوشی عمومی، حیوانات مدل را در حالت خوابیده به پشت بر روی تخته مخصوص عمل جوندگان قرار داده و موهای ناحیه شکمی به‌طور کامل با موزر تراشیده شد، سپس با الکل ۷۰٪ و محلول موضعی بتادین (پوویدون آیوداین ۱۰٪) استریل گردید.

جهت واریکوسل تجربی، ابتدا یک برش ۲ سانتی‌متری در خط میانی شکم ایجاد شد. سپس اقدام به جداسازی و مشخص نمودن ورید کلیوی چپ، ورید میان خالی خلفی، بیضه‌ای داخلی و آدرنال گردید. بعد از جداسازی ورید کلیوی چپ از بافت‌های مجاور و در پی هدایت نخ سیلک شماره ۴-۰ از زیر ورید مزبور، سوزن بخیه Blunt به قطر ۰/۸۵ در کنار ورید قرار گرفت و در نهایت، قطر این ورید با القای لیگاتور ناقص بر روی ورید کلیوی چپ (در حد فاصل بین ورید میان خالی خلفی و ورید اسپرماتیک) کم شد. در ادامه، سوزن بخیه Blunt از محل لیگاتور خارج شد، که در نتیجه به‌علت شل شدن لیگاتور (به میزان قطر سوزن) علاوه بر کاهش قطر خارجی ورید، جریان مجدد خون در داخل ورید برقرار گردید (۱۷). متعاقب اتمام عمل جراحی و قبل از بخیه، برش دیواره شکم محوطه بطنی و احشای حیوانات با محلول نرمال سالین شستشو داده شد. به‌منظور بخیه برش نیز از نخ ویکریل شماره ۳-۰ روش بخیه ساده تکی و برای بخیه برش پوست از نخ سیلک شماره ۴-۰ و روش بخیه ضربدری استفاده گردید. پانسمان بخیه پوست با استفاده از اسپری تتراسایکلین صورت گرفت.

تعداد ۳۰ موش رت نر به ۵ گروه ۶تایی کنترل - شم و گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند. در گروه‌های آزمایشی واریکوسل تجربی القا شد. این درحالی بود که در گروه کنترل - شم القای واریکوسل انجام نشد. گروه‌های مورد مطالعه عبارت بودند از:

۱- گروه کنترل - شم که در این گروه تنها لاپراتومی ساده صورت گرفت؛ ۲- گروه القای واریکوسل که به مدت ۲ ماه هیچ‌گونه درمانی در این گروه انجام نشد؛ ۳- گروه تیمار با تستوسترون متعاقب القای واریکوسل، که موش‌های این گروه تستوسترون را (با دوز ۴۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت کردند؛ ۴- گروه تیمار با ویتامین E که بعد از القای واریکوسل، ویتامین E را (با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق گاوژن دریافت کردند؛ ۵- گروه تیمار با

تستوسترون به همراه ویتامین E که بعد از القای واریکوسل، دو ترکیب تستوسترون را (با دوز ۴۴ میکروگرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی و ویتامین E را (با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طریق گاوژن دریافت کردند. پس از پایان دوره تیمار، همه رت‌ها با دی‌متیل اتر بیهوش و خونگیری از قلب پس از کالبدشکافی و نمایان شدن قلب، با استفاده از سرنگ‌های ۵ میلی‌لیتری آغشته به ماده ضدانعقاد هپارین از بطن چپ قلب انجام گرفت. خون حاصله را در لوله‌های آزمایش ریخته و پس از سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳ دقیقه) نمونه سرمی جدا شد، سپس سطح سرمی گلوکز، کراتینین، اوره، توتال کلسترول و تری‌گلیسرید اندازه‌گیری شد.

غلظت گلوکز سرم به روش Barham با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون و دستگاه اتوآنالیزر (مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) اندازه‌گیری شد. در این آزمایش آب اکسیژنه آزادشده از گلوکز در مجاورت آنزیم گلوکز اکسیداز، با فنل و ۴- آمینو آنتی‌پیرین در مجاورت آنزیم پراکسیداز، تشکیل کمپلکس رنگی کینونیمین را داد. [میزان کینونیمین تشکیل شده که به‌صورت فتومتریک قابل اندازه‌گیری است با مقدار گلوکز رابطه مستقیم دارد. همچنین افزایش رنگ در طول موج ۵۰۰ نانومتر قابل اندازه‌گیری است (۱۸)].

غلظت کراتینین سرم به روش Jaffe با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون و دستگاه اتوآنالیزر (مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) اندازه‌گیری شد. [در این روش کراتینین با آلکالین پیکرات، تشکیل کمپلکس رنگی می‌دهد که در طول موج ۵۱۰-۴۹۰ نانومتر قابل اندازه‌گیری و متناسب با مقدار کراتینین در نمونه است (۱۹)].

غلظت اوره سرم به روش اوره‌آز با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون و دستگاه اتوآنالیزور (مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) اندازه‌گیری شد. [در این روش اوره موجود در نمونه با اوره‌آز تولید یون آمونیوم می‌کند که با مخلوط کروموژن فنل - هیپوکلریت، رنگ آبی ایندوفنل ایجاد می‌گردد و جذب آن نیز در ۵۹۰-۵۵۰ نانومتر متناسب با غلظت اوره در نمونه است (۲۰)].

شدت رنگ حاصله نیز در طول موج ۵۴۶-۵۰۰ نانومتر خوانده می‌شود (۲۲).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۳ و آزمون آماری واریانس دوطرفه تجزیه و تحلیل شدند. همچنین اطلاعات براساس Mean±SD بیان گردید. سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

سطح گلوکز سرم در گروه واریکوسلی نسبت به گروه‌های تیمار شده و کنترل - شم، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p < 0.05$ ). این درحالی است که سطح سرمی گلوکز در گروه‌های درمان شده با ویتامین E و تستوسترون به تنهایی و گروه دریافت‌کننده همزمان ویتامین E و تستوسترون نسبت به گروه واریکوسلی، در سطح معنی‌داری کاهش نشان داد. بیشترین کاهش میزان گلوکز سرمی در گروه دریافت‌کننده همزمان تستوسترون و ویتامین E مشاهده شد (در تمام موارد  $p < 0.05$ ) (جدول، نمودار شماره ۱).

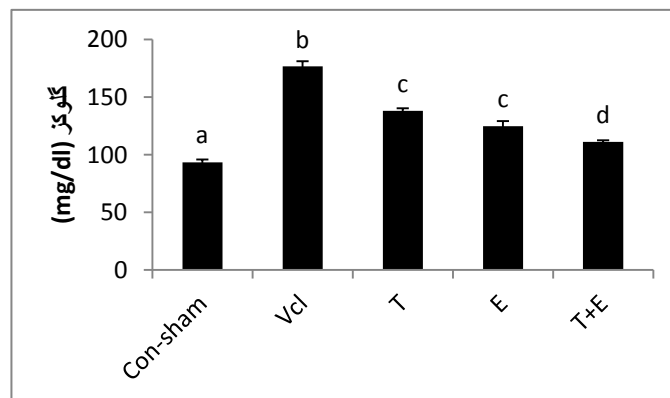
غلظت کلسترول توتال سرم با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون و دستگاه اتوآنالیزر (مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) اندازه‌گیری شد. [در این روش پراکسید هیدروژن تولید شده در نتیجه هیدرولیز و اکسیداسیون کلسترول، به همراه فنل و ۴-آمینو آنتی‌پیرین در مجاورت آنزیم پراکسیداز تشکیل کینونیمین می‌دهد. میزان کینونیمین تشکیل شده که به‌صورت فتومتریک قابل اندازه‌گیری است با مقدار کلسترول رابطه مستقیم دارد. شدت رنگ حاصل نیز در طول موج ۵۴۶-۵۰۰ نانومتر خوانده می‌شود (۲۱)].

غلظت تری‌گلیسرید سرم با استفاده از کیت‌های شرکت پارس‌آزمون و دستگاه اتوآنالیزر (مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا) اندازه‌گیری شد. [در این روش ابتدا گلیسرول به‌وسیله آنزیم لیپوپروتئین لیپاز از اسیدهای چرب جدا و سپس طی مراحل زیر، پراکسید هیدروژن آزاد شده از گلیسرول با ۴-آمینو آنتی‌پیرین و فنل در مجاورت آنزیم پراکسیداز تشکیل کینونیمین می‌دهد. میزان کینونیمین تشکیل شده به‌صورت فتومتریک قابل اندازه‌گیری است و با مقدار تری‌گلیسرید رابطه مستقیم دارد.

جدول: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطوح سرمی گلوکز، کراتینین، اوره، توتال کلسترول و تری‌گلیسرید رت‌های واریکوسلی

پارامترها (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	Con	Vcl	Vcl+T	Vcl+E	Vcl+T+E
گلوکز	۹۳/۳±۲/۴ <sup>a</sup>	۱۷۶/۴±۴/۴ <sup>b</sup>	۱۳۷/۸±۲/۲ <sup>c</sup>	۱۲۴/۵±۴/۴ <sup>d</sup>	۱۱۱/۰±۱/۵ <sup>e</sup>
کراتینین	۰/۴±۰/۰۶ <sup>a</sup>	۱/۳±۰/۰۹ <sup>b</sup>	۰/۷±۰/۰۹ <sup>c</sup>	۰/۸±۰/۰۶ <sup>c</sup>	۰/۴±۰/۰۵ <sup>a</sup>
اوره	۳۶/۰±۰/۷ <sup>a</sup>	۶۰/۵±۳/۰ <sup>b</sup>	۴۷/۱±۳/۲ <sup>c</sup>	۴۷/۰±۳/۰ <sup>c</sup>	۳۶/۵±۱/۸ <sup>a</sup>
توتال کلسترول	۶۷/۱±۸/۹ <sup>a</sup>	۱۱۹/۷±۵/۳ <sup>b</sup>	۸۸/۶±۴/۵ <sup>c</sup>	۸۵/۶±۴/۸ <sup>c</sup>	۶۴/۵±۷/۶ <sup>a</sup>
تری‌گلیسرید	۵۵/۸±۳/۶ <sup>a</sup>	۱۱۴/۱±۳/۸ <sup>b</sup>	۸۴/۳±۵/۹ <sup>c</sup>	۷۵/۳±۵/۳ <sup>c</sup>	۵۴/۳±۳/۹ <sup>a</sup>

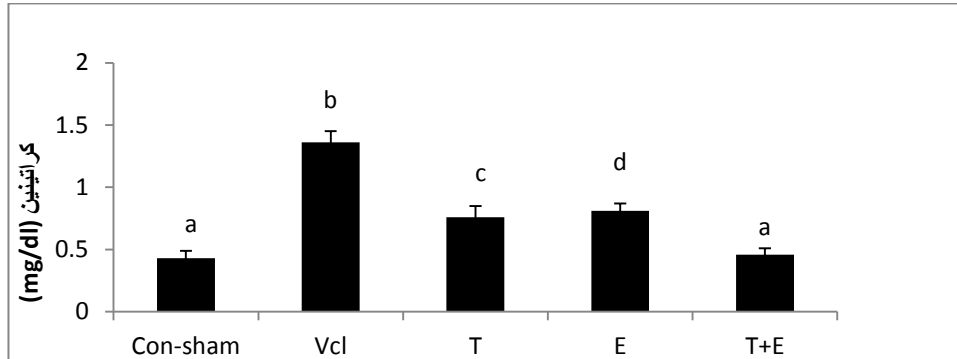
داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار (۶ قطعه موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c, d, e حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0.05$ ). Con: کنترل - شم؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.



نمودار شماره ۱: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطح سرمی گلوکز رت‌های واریکوسلی: داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار (۶ سر موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c, d, e حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تست با همدیگر و بین گروه واریکوسلی با گروه کنترل - شم می‌باشند ( $p < 0.05$ ). Con-sham: کنترل - شم؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.

سطح کراتینین سرم در گروه تیمار شده با تستوسترون نسبت به گروه تیمار شده با ویتامین E، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول، نمودار شماره ۲).

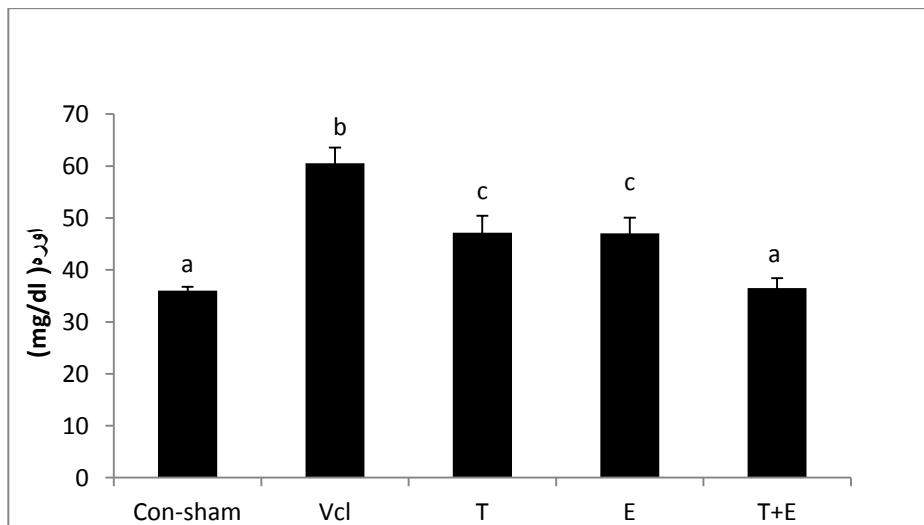
سطح کراتینین سرم در گروه واریکوسلی، افزایش معنی‌داری را نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد، اما اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه تیمار شده با تستوسترون به همراه ویتامین E و گروه کنترل وجود نداشت.



نمودار شماره ۲: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطح سرمی کراتینین رت‌های واریکوسلی: داده‌ها براساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار (۶ سر موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c: حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تست با یکدیگر و بین گروه واریکوسلی با گروه کنترل - شام می‌باشند ( $p < 0.05$ ). Con- Sham: کنترل - شام؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.

همچنین سطح اوره سرم در گروه تیمار شده با تستوسترون نسبت به گروه تیمار شده با ویتامین E، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول، نمودار شماره ۳).

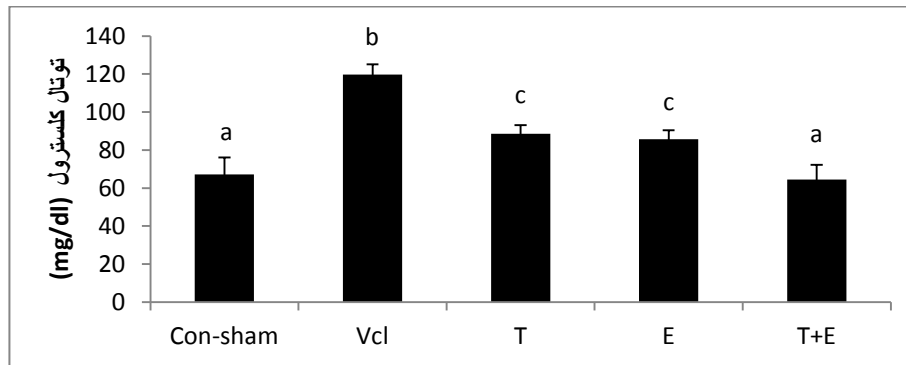
سطح اوره سرم در گروه واریکوسلی، افزایش معنی‌داری را نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد ( $p < 0.05$ ), اما اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه تیمار شده با تستوسترون به همراه ویتامین E و گروه کنترل مشاهده نشد.



نمودار شماره ۳: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطح سرمی اوره رت‌های واریکوسلی: داده‌ها براساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار (۶ قطعه موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c: حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تست با یکدیگر و بین گروه واریکوسلی با گروه کنترل - شام می‌باشند ( $p < 0.05$ ). Con- Sham: کنترل - شام؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.

اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. سطح توتال کلسترول در گروه تیمار شده با تستوسترون به همراه ویتامین E، اختلاف آماری معنی‌داری را با گروه کنترل نشان نداد (جدول، نمودار شماره ۴).

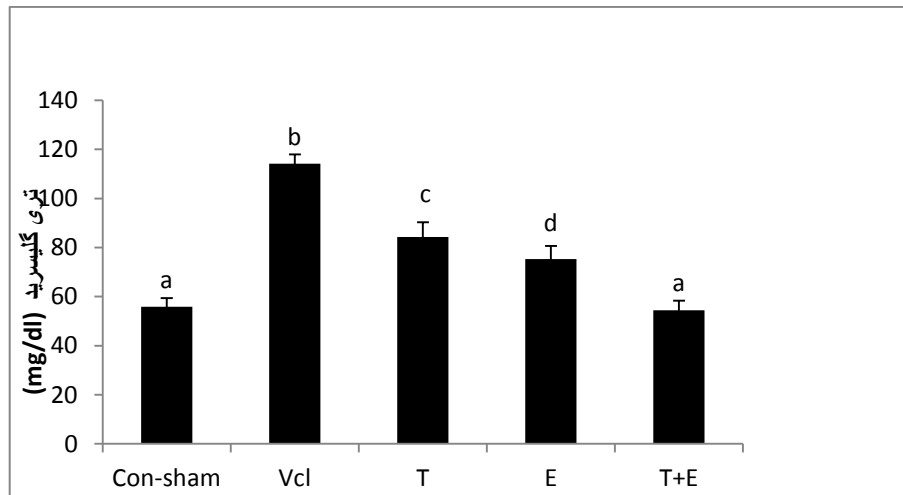
سطح توتال کلسترول در گروه واریکوسلی نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ( $p < 0.05$ )، اما در سایر گروه‌های تیماری، میزان توتال کلسترول به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد. همچنین بین گروه تیمار با تستوسترون و گروه تیمار با ویتامین E،



نمودار شماره ۴: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطح سرمی توتال کلسترول رت‌های واریکوسلی: داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار (۶ قطعه موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c: حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تست با یکدیگر و بین گروه واریکوسلی با گروه کنترل - شام می‌باشند ( $p < 0.05$ ): Con-sham: کنترل - شام؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.

کنترل نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. همچنین بین گروه تیمار شده با ویتامین E و تیمار شده با تستوسترون، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول، نمودار شماره ۵).

در این مطالعه، بیشترین سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه واریکوسلی مشاهده گردید. سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه تحت تیمار با تستوسترون به همراه ویتامین E نسبت به گروه



نمودار شماره ۵: اثر تستوسترون و ویتامین E بر سطح سرمی تری‌گلیسرید رت‌های واریکوسلی: داده‌ها بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار (۶ قطعه موش در هر گروه) ارائه شده‌اند. a, b, c: حروف غیرمشابه در هر ستون، نشانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تست با یکدیگر و بین گروه واریکوسلی با گروه کنترل - شام می‌باشند ( $p < 0.05$ ): Con-Sham: کنترل - شام؛ Vcl: واریکوسل؛ T: تستوسترون؛ E: ویتامین E؛ T+E: تستوسترون و ویتامین E.

ویتامین E، به‌طور مشخص میزان سرمی موارد اشاره‌شده در بالا را کاهش می‌دهد. افزایش غیرطبیعی تری‌گلیسرید اساساً به‌عنوان یک عامل خطرزا برای وقوع بیماری‌های شریانی - کرونری در نظر گرفته می‌شود. این نکته قابل‌ذکر است که سطوح سرمی تری‌گلیسرید شاخص تشخیصی خوبی برای بیماری‌های لیپیدی و

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد در موش‌هایی که به‌طور تجربی به واریکوسل مبتلا می‌شوند، سطح سرمی گلوکز، کراتینین، اوره، کلسترول تام و تری‌گلیسرید در سطح معنی‌داری افزایش می‌یابد. این درحالی است که درمان با دو ترکیب تستوسترون و

روی سطح گلوکز سرم تأثیرگذار است. در تحقیق حاضر افزایش گلوکز سرم در گروه واریکوسلی مشاهده گردید. در بیماران واریکوسلی به علت پایین بودن سطح تستوسترون، میزان گلوکز سرم افزایش می‌یابد. بنابراین، می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که تجویز تستوسترون در بیماران واریکوسلی، از طریق تأثیر بر روی سلول‌های پانکراسی و افزایش میزان حساسیت در برابر انسولین، میزان قند خون را کاهش می‌دهد.

مطالعات اخیر نشان داده است تستوسترون پایین باعث افزایش کلسترول شده و خاصیت ارتجاعی عروق را نیز کاهش می‌دهد که در نهایت، این امر به نوبه خود فشار خون را افزایش داده و در نتیجه، احتمال خطر ابتلا به حمله قلبی افزایش می‌یابد (۳۱،۳۰). Sultan Sheriff در سال ۱۹۸۴ نشان داد استرهای کلسترول و تری‌گلیسرید در بافت بیضه بیماران واریکوسلی افزایش می‌یابد و افزایش غیرطبیعی استرهای کلسترول ممکن است به علت عدم استفاده از استرهای کلسترول برای بیوسنتز آندروژن‌ها باشد. این درحالی است که مشاهدات بیشتر نشان داده‌اند سطح گلیکوژن در بافت بیضه واریکوسلی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۳۲). بررسی تأثیر تجویز تستوسترون بر سطح کلسترول سرم در موش‌های واریکوسلی، جهت ارزیابی سطح کلسترول سرم نشان داد تجویز تستوسترون می‌تواند در سطح قابل توجهی کلسترول سرمی را کاهش دهد، که این یافته در راستای گزارشهای قبلی است؛ زیرا یافته‌های Morely و همکاران نیز نشان داده بود در مردان هیپوگنادیسمی دریافت‌کننده تستوسترون، سطح سرمی کلسترول، اوره و کراتینین کاهش می‌یابد (۳۳).

مطالعات تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی توسط Viswanathan و همکاران نشان داد مصرف ویتامین E؛ میزان کلسترول تام، LDL و تری‌گلیسرید سرمی را کاهش می‌دهد (۳۴). این نکته در مطالعه حاضر نیز به‌خوبی قابل مشاهده بود، به‌طوری‌که تجویز ویتامین E به تنهایی و همزمان با تستوسترون، سطح تری‌گلیسرید خونی و کلسترول تام را در سطح معنی‌داری کاهش داد، اما با تجویز همزمان دو ترکیب، نتیجه بهتری به دست آمد. بدین ترتیب در مقایسه با سایر گروه‌های درمان، کمترین سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرمی در موش‌هایی که تستوسترون و ویتامین E را به شکل همزمان دریافت کرده بودند،

غیرلیپیدی قلبی - عروقی محسوب می‌شود. در کنار مطالب بالا این نکته نیز وجود دارد که میزان هورمون تستوسترون می‌تواند در سطح قابل توجهی سطح تری‌گلیسریدهای سرمی را تغییر دهد. بدین صورت که کاهش سطح تستوسترون سرمی در جانداران مختلف باعث افزایش توده‌های بافت چربی در محوطه شکمی و افزایش درصد وقوع تصلب شریانی در جوندگان می‌شود (۲۵-۲۳). با توجه به اینکه میزان تستوسترون سرمی در بیماران واریکوسلی در سطح معنی‌داری کاهش می‌یابد (۲،۱)، بنابراین برای درمان این بیماران و تقویت سیستم آندوکروینی بافت بیضه، تجویز تستوسترون اگزوزنیک پیشنهاد می‌گردد. این در حالی است که تغییر در سطح خونی این هورمون نیز می‌تواند سطوح سرمی تری‌گلیسرید را دچار نوسان کند. بررسی‌های بیوشیمیایی تحقیق حاضر نشان داد با کاهش معنی‌دار تستوسترون در موش‌های واریکوسلی، افزایش معنی‌داری در سطح تری‌گلیسرید سرم ایجاد می‌شود. این در حالی است که تجویز تستوسترون، اگزوزن سطح سرمی تری‌گلیسرید را در سطح معنی‌داری کاهش می‌دهد. بنابراین، می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که تجویز تستوسترون در بیماران واریکوسلی، تولرانس مربوط به تری‌گلیسرید را کنترل می‌کند.

طبق نتایج مطالعه حاضر، بین سطح تستوسترون و میزان گلوکز، ارتباط معکوسی وجود دارد و تجویز تستوسترون اگزوزن باعث کاهش معنی‌داری در سطح گلوکز سرم در مقایسه با گروه واریکوسلی می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند در مردان با سطح تستوسترون پایین، خطر ابتلا به دیابت افزایش می‌یابد (۲۶). بررسی ارتباط بین سطح گلوکز خونی با میزان تستوسترون خون در مردان هیپوگنادیسم مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد درمان جایگزین تستوسترون باعث بهبود قند خون می‌شود (۲۷). نتایج تحقیقات Kalinchenko و همکاران نیز با این یافته‌ها همخوانی داشت و نشان داد ۱۷ روز پس از تزریق تستوسترون تعداد گلبول‌های سفید، سطح قند و فیبرینوژن خون کاهش می‌یابد و فعالیت آنتی‌ترومبین III نیز افزایش نشان می‌دهد (۲۸). همچنین Morimoto و همکاران نشان دادند هورمون تستوسترون از طریق اثر مستقیم بر روی جزایر پانکراس باعث بیان ژن انسولین و تغییر میزان سرمی انسولین می‌شود (۲۹)، که این امر نیز به نوبه خود بر

کراتینین افراد مواجه با بنزین مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاکی از کاهش قابل ملاحظه در کراتینین خون بود (۳۸). در راستای یافته‌های قبلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطح کراتینین موش‌های واریکوسلی متعاقب تجویز ویتامین E در سطح معنی‌داری کاهش می‌یابد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که ویتامین E با افزایش کارآیی فیزیولوژیک کلیه‌ها قادر است سطح کراتینین سرم را کاهش دهد.

### نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه، کاهش قابل ملاحظه در سطح سرمی تستوسترون باعث تغییرات قابل توجهی در سطوح سرمی گلوکز، تری‌گلیسرید، کراتینین و کلسترول تام سرم می‌شود. این درحالی است که با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، تجویز همزمان ویتامین E و تستوسترون نیز می‌تواند در تغییرات غیرطبیعی پارامترهای مذکور، اثرات تنظیمی مشخصی را ایجاد کند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم و بخش بافت‌شناسی دانشکده دامپزشکی به‌خاطر حمایت‌های مالی نهایت سپاس و قدردانی را به عمل می‌آوریم.

کرده بودند، رخ داد. این یافته را می‌توان این‌گونه تفسیر نمود که تجویز ویتامین E به‌عنوان آنتی‌اکسیدانت احتمالاً آسیب‌های ناشی از استرس اکسیدی را در بافت‌های کبد و پانکراس کاهش داده که در نتیجه روند متابولیزه کردن کلسترول و تری‌گلیسریدها را نیز بهبود می‌بخشد. در مطالعات این نکته نیز به‌خوبی مشخص شده است که ویتامین E به‌عنوان ترکیب آنتی‌اکسیدانت، فعالیت انسولین و افزایش حساسیت در برابر انسولین را افزایش می‌دهد (۳۷-۳۵). یافته اخیر در مطالعه حاضر نیز به‌خوبی مشهود بود. بدین صورت که متعاقب تجویز ویتامین E در موش‌های واریکوسلی، میزان گلوکز سرم در سطح قابل توجهی کاهش یافت. بنابراین، مشابه با تستوسترون احتمالاً ویتامین E به‌واسطه بالابردن حساسیت مربوط به انسولین باعث افزایش بازجذب گلوکز شده که در نهایت سطح گلوکز خونی در این موش‌ها کاهش یافته است. اثرات هم‌راستای ویتامین E با تستوسترون در تجویز همزمان این دو ترکیب نیز نتایج مطلوب‌تری را نشان داد، به‌طوری‌که کمترین سطح گلوکز خونی در گروه درمانی ویتامین E و تستوسترون رخ داد. بنابراین، می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که تجویز همزمان ویتامین E و تستوسترون به دلیل اثرات همیاری دو ترکیب می‌تواند تأثیرات درمانی بهتری را القا کند. در یک مطالعه دیگر، تأثیر توأم ویتامین E بر روی میزان اوره و

### References:

1. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48(6):835-50.
2. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl* 1995;16(6):464-8.
3. de Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;(10 Suppl 1):15-21.
4. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993;215(2):213-9.
5. Wilkerson JE, Horvath SM, Gutin B. Plasma testosterone during treadmill exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980;49(2):249-53.
6. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone levels in healthy men in relation to behavioral and physical characteristics: Facts and constructs. *Eur J Endocrinol* 2001;144(3):183-197.
7. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3469-75.



8. Munzer T, Haman SM, Sorkin JD, Balckman MR. Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;49(10):3833-41.
9. Razi M, Sadrkhanlou, Malekinejad RA, Sarafzadeh H. The Varicocele time-dependently affects the DNA integrity of sperm cells: Evidence for lower in vitro fertilization rate in varicocele-positive rats. *Int J Fertil Steril* 2011;5(3):174-185.
10. Ramachandaran HD, Narasimhamurthy K, Raina PL. Effect of oxidative stress on serum and antioxidant enzymes in liver and kidney of rats and their modulation through dietary factors. *Indian J Exp Biol* 2002;40(9):1010-15.
11. Seo JY, Masamune A, Shimosegawa T, Kim H. Protective effect of lycopene on oxidative stress-induced cell death of pancreatic acinar cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1171:570-5.
12. Castellini C, Lattaioli P, Dal Bosco A, Beghelli D. Effect of supranutritional level of dietary  $\alpha$ -tocopherol acetate and selenium on rabbit semen. *Theriogenology* 2002;58(9):1723-32.
13. Kirmizis D, Chatzidimitriou D. Antiatherogenic effects of Vitamin E: The search for the Holy Grail. *Vasc-Health Risk Manag* 2009;5:767-74.
14. Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorg Med Chem* 2007;15(14):4674-99.
15. Hansen-Hagge TE, Baumeister E, Bauer T, Schmiedeke D, Renne T, Wanner C, et al. Transmission of oxLDL-derived lipid peroxide radicals into membranes of vascular cells is the main inducer of oxLDL mediated oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008;197(2):602-11.
16. Krauss RM. Triglycerides and atherogenic lipoproteins: Rationale for lipoprotein management. *Am J Med* 1998;105(1A):58-62.
17. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):59-64.
18. Barham D, Trinder P. An improved color reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst* 1972;97(151):142-5.
19. Jaffe M. Ueber den niederschlag welchen pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue reaction des kreatinins. *Z Physiol Chme* 1886;10:391-400.
20. Tabacco A, Meiatti F, Moda E, Tarli P. Simplified enzymatic/colorimetric: Serum urea nitrogen ded. *Clin Chem* 1979;25(2):336-7.
21. Artiss JD, Zak B. Measurement of cholesterol concentration. 3<sup>rd</sup> ed. Washington: AACC Press; 1997. p. 99-114.
22. Cole TG, Klotzsch SG, McNamara J. Measurement of triglyceride concentration. 3<sup>rd</sup> ed. Washington: AACC Press; 1997. p. 115-26.
23. Leaf DA. Hypertriglyceridemia: A guide to assessment and treatment. *Hospital Physician* 2008;32:17-23.
24. Chen KL, Chi WT, Chiout PW. Caponization and testosterone implantation effects on blood lipid and lipoprotein profile in male chickens. *Poult Sci* 2005;84(4):547-52.
25. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: A study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1999;84(7):813-9.
26. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4335-43.
27. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone Replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):899-906.

28. Kalinchenko S, Zemlyanoy A, Gooren L. Improvement of the diabetic foot upon testosterone administration to hypogonadal men with peripheral arterial disease. *Cardiovasc Diabetol* 2009;28:8-19.
29. Morimoto S, Fernandez-Mejia C, Romero-Navarro G, Morales-Peza N, Díaz-Sánchez V. Testosterone effect on insulin content, messenger ribonucleic acid levels, promoter activity, and secretion in the rat. *Endocrinology* 2001;142(4): 1442-7.
30. Shabsigh R, Katz M, Yan G, Makhsida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(12):67M-72M.
31. Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res* 2009;37:91-107.
32. Sultan SD. Further studies on testicular lipids and glycogen in human patients with unilateral varicocele. *Andrologia* 1984;16(5):442-5.
33. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: A preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(2):149-52.
34. Viswanathan M, Bhakthan NM, Ro ckerbie RA. Effect of dietary supplementation of Vitamin E on serum lipids and lipoproteins in rabbits fed a cholestolemic diet. *Int J Vitamin Nutr Res* 1979;49(4):370-5.
35. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacological doses of Vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993;57(5): 650-6.
36. Paolisso G, Di Maro G, Galzerano D, Cacciapuoti F, Varricchio G, Varricchio M, et al. Pharmacological doses of Vitamin E and insulin action in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1994;59(6):1291-96.
37. Faure P, Rossini E, Lafond JL, Richard MJ, Favier A, Halimi S. Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *J Nutr* 1997;127(1):103-7.
38. George MI, Adegoke OA. Effect of Vitamin E on biochemical parameters in albino rats treated with gasoline. *J Sci Res* 2011;3(3):641-9.