

Original Article

The Effect of Pentoxifylline on Changes in Testicular Tissue and Spermatogenesis Indices in Mice Treated with Dexamethasone

Nasrin Kheradmand¹ , Malek Soleimani Mehranjani¹ , Monireh Mahmoodi^{1*} 

¹Department of Biology,
Faculty of Science, Arak
University, Arak 38156-8-
8349, Iran.

*Corresponding Author:
Monireh Mahmoodi;
Department of Biology,
Faculty of Science, Arak
University, Arak 38156-8-
8349, Iran.

Email:
m-mahmoodi@araku.ac.ir

Received: 6 Apr, 2019
Accepted: 3 Aug, 2019

Abstract

Background and Objectives: Dexamethasone is one of the common drugs, which is used in the human severe allergies and can cause defect in the reproductive system by inducing oxidative stress. In this study, the effect of pentoxifylline as a potent antioxidant, was investigated on changes in testicular tissue and spermatogenesis indices in mice treated with dexamethasone.

Methods: In this experimental study, 24 adult male Naval Medical Research Institute (NMRI) mice weighing 35 ± 2 g, were randomly divided into 4 groups (n=6 each group): control, dexamethasone (7mg/kg/day), dexamethasone+pentoxifylline, and pentoxifylline (200mg/kg/day). After 7 days of intraperitoneal injections, the mice were dissected and their right testis, were removed for stereological assessments and estimation of spermatogenesis indices. Then, serum level of testosterone, was measured. Data were analyzed using one way ANOVA and Tukey's test at the significance level of $p < 0.05$.

Results: The mean total volume of testis, volume of seminiferous tubules, the mean number of spermatocytes, round and long spermatids ($p < 0.001$), leydig cells ($p < 0.01$), also spermatogenesis indices, serum testosterone level ($p < 0.001$), and the body weight ($p < 0.01$) significantly decreased in the dexamethasone group compared to the control group. Also, a significant increase was observed in the volume of interstitial tissue in the dexamethasone group compared to the control group ($p < 0.001$). The above parameters did not show any significant differences in dexamethasone and pentoxifylline co-treated group compared to the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: The result of this study revealed that simultaneous treatment with pentoxifylline and dexamethasone can prevent the adverse effects of dexamethasone on testis and spermatogenesis indices.

Keywords: Pentoxifylline; Dexamethasone; Testis; Spermatozoa; Mouse.

DOI: 10.29252/qums.13.7.29

تأثیر پنتوکسی فیلین بر تغییرات بافت بیضه و شاخص‌های اسپرماتوژنز در موش‌های تیمارشده با دگزامتازون

نسرین خردمند^۱، ملک سلیمانی مهرنجانی^۱، منیره محمودی^{۱*}

چکیده

زمینه و هدف: دگزامتازون، یکی از داروهای متداول است که در آلرژی‌های شدید در انسان استفاده می‌شود و می‌تواند با تولید استرس اکسیداتیو سبب نقص در سیستم تولیدمثلی گردد. در این مطالعه تأثیر پنتوکسی فیلین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی بر تغییرات بافت بیضه و شاخص‌های اسپرماتوژنز در موش تیمارشده با دگزامتازون بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد

NMRI (Naval Medical Research Institute) با میانگین وزنی 35 ± 2 گرم به‌صورت تصادفی در چهار گروه ($n=6$ به‌ازای هر گروه) شامل: گروه کنترل، دگزامتازون (۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز)، دگزامتازون+پنتوکسی فیلین و پنتوکسی فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) تقسیم شدند. پس از ۷ روز تیمار به‌صورت تزریق درون صفاقی، موش‌ها تشریح و بیضه‌های راست آن‌ها به‌منظور ارزیابی‌های استریولوژیک و تخمین شاخص‌های اسپرماتوژنز خارج گردید. سپس سطح تستوسترون سرم خون اندازه‌گیری شد. داده‌ها با کمک واریانس یک‌طرفه و تست توکی در سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ آنالیز شدند.

یافته‌ها: میانگین حجم کل بیضه، حجم لوله‌های منی‌ساز، تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت، اسپرماتید گرد و دراز ($p < 0/001$)، سلول‌های لیدینگ ($p < 0/01$)، همچنین شاخص‌های اسپرماتوژنز، سطح تستوسترون سرم خون ($p < 0/001$) و وزن بدن ($p < 0/01$) در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری یافت. همچنین افزایش معنی‌داری در حجم بافت بینابینی، در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید ($p < 0/001$). پارامترهای فوق در گروه دریافت‌کننده تیمار پنتوکسی فیلین با دگزامتازون به‌طور همزمان در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری نشان ندادند ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تیمار همزمان پنتوکسی فیلین و دگزامتازون می‌تواند مانع از اثرات مضر دگزامتازون بر بیضه و شاخص‌های اسپرماتوژنز گردد.

کلیدواژه‌ها: پنتوکسی فیلین؛ دگزامتازون؛ بیضه؛ اسپرماتوزوآ؛ موش.

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه،
دانشگاه اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

منیره محمودی؛ گروه زیست‌شناسی،
دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک،
اراک، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
m-mahmoodi@araku.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۱/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۸/۵/۱۲

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Kheradmand N, Soleimani Mehranjani M, Mahmoodi M. The effect of pentoxifylline on changes in testicular tissue and spermatogenesis indices in mice treated with Dexamethasone.

Qom Univ Med Sci J 2019;13(7):29-41. [Full Text in Persian]

مقدمه

در سال‌های اخیر، ناباروری به یک مشکل بزرگ بالینی تبدیل شده که ۵۰٪ آن مربوط به مردان است. اسپرماتوزن، فرآیند پیچیده‌ای از تکثیر و تمایز سلول‌های جنسی است. تعداد زیادی از عوامل؛ از جمله فاکتورهای محیطی، تغذیه‌ای، هورمونی و ژنتیکی، همچنین داروها می‌توانند اثرات نامطلوبی بر اسپرماتوزن داشته باشند (۲،۱). گلوکوکورتیکوئیدها هورمون‌های استروئیدی بوده که به‌وسیله غده آدرنال ترشح می‌شوند. این هورمون‌ها به‌عنوان فاکتورهای ضدالتهاب قوی و مهارکننده‌های سیستم ایمنی عمل می‌کنند (۳). دگزامتازون نیز جزء گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک بوده که دارای طیف درمانی وسیعی در بیماری‌های التهابی، عفونی، خودایمنی، نارسایی‌های غدد آدرنال و غیره می‌باشد (۴-۳). این دارو با توجه به فواید درمانی، عوارض نامطلوب فراوانی در پی دارد. در مطالعات مشاهده شده است دگزامتازون به‌عنوان یک توکسیکانت بیضه‌ای عمل کرده که می‌تواند منجر به ناباروری گردد (۶،۱). همچنین دگزامتازون ممکن است از طریق تأثیر بر عملکرد اسپرماتوزن، کاهش بیان پروتئین Gal-3 (Galectin-3) (۷-۹)، تأثیر در بلوغ، متابولیسم، تحرک و ظرفیت‌پذیری اسپرم، واکنش آکروزومی یا نفوذ به تخمک و در بسیاری از گونه‌ها به‌طور مستقیم با تأثیر بر عملکرد بیضه‌ها باعث مهار موقت باروری شود (۱۱،۱۰). علاوه بر این، دگزامتازون می‌تواند با کاهش خون‌رسانی به بافت بیضه و کاهش تأثیر هورمون‌های گنادوتروپیک بر عملکرد آن، موجب آسیب‌های متعددی به بافت بیضه، به‌ویژه سلول‌های لیدینگ و سرتولی گردد (۸،۲)، و از طرفی منجر به القای استرس اکسیداتیو، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش گلوکوتائون پراکسیداز در بافت بیضه شده و از طریق افزایش رادیکال آزاد باعث تغییر اسکلت سلولی شود (۹).

گلوکوکورتیکوئیدها در غلظت‌های درمانی با تأثیر بر محور هورمونی هیپوفیز گناد باعث تغییرات وسیعی در میزان ترشح هورمون‌های جنسی می‌شوند (۱۲). نتایج مطالعات نشان می‌دهند افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدهای سرم در اثر استرس می‌تواند منجر به مهار فعالیت آنزیم‌های سازنده تستوسترون و کاهش تعداد سلول‌های لیدینگ شده و در نتیجه ترشح

تستوسترون را کاهش دهد (۱۲،۲)، و کاهش تستوسترون نیز غالباً موجب افزایش آپوپتوز در سلول‌های جنسی می‌گردد (۱۳). آنتی‌اکسیدانت‌ها ترکیباتی هستند که باعث کاهش آسیب‌های اکسیداتیو می‌شوند. پنتوکسی‌فیلین [۱-(۵-dimethyl-xanthine-3,7-oxohexyl)] با نام‌های تجاری پنتوکس و پنتوکسیل یک آنتی‌اکسیدانت قوی است که در اواسط دهه ۱۹۶۰ به‌عنوان عامل گشادکننده عروقی در درمان اختلالات عروقی معرفی شده است. در حال حاضر، این دارو اثرات فارماکودینامیکی متعددی دارد و به‌طور معمول عامل کاهش‌دهنده ویسکوزیته خون، بهبوددهنده جریان خون محیطی و اکسیژن‌رسانی به بافت‌های محیطی، افزایش‌دهنده جریان خون به بافت‌های ایسکمیک و ... است (۱۴،۱۵). مکانیسم اثر پنتوکسی‌فیلین کاملاً مشخص نیست، ولی احتمالاً پنتوکسی‌فیلین به‌عنوان یک مشتق گزاننتینی، با شل کردن عضلات صاف از جمله عضلات صاف عروق محیطی موجب انبساط عروق و جلوگیری از اسپاسم می‌شود (۱۵). پنتوکسی‌فیلین قادر است فعالیت نوتروفیل‌ها را مهار کرده و به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم باعث مهار یا کاهش تولید برخی سیتوکین‌ها، از جمله TNF- α (۱۶) و کاهش رونویسی از ژن آن در چندین مرحله از مسیرهای سیتوکین/کموکین (Chemokine-Cytokine) شود و به‌عنوان فاکتور ضدالتهابی عمل کند (۱۴). علاوه بر این، پنتوکسی‌فیلین بعضی از بیومارکرهای استرس اکسیداتیو همانند پراکسیداسیون لیپیدی و کاتالاز را به‌طور معنی‌داری بهبود بخشیده و تعادل استرس اکسیداتیو را در بافت‌ها تعدیل می‌کند (۱۷).

نشان داده شده است پنتوکسی‌فیلین به‌عنوان مهارکننده آنزیم فسفودی‌استراز عمل کرده و موجب افزایش سطح cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate) سلولی می‌شود. این افزایش متعاقباً باعث ازدیاد گلیکولیز سلولی و تولید ATP می‌گردد؛ لذا افزایش در سطح تولید ATP می‌تواند افزایش تحرک اسپرم را در پی داشته باشد (۱۸،۱۹)، اما از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای در زمینه تأثیر دگزامتازون و پنتوکسی‌فیلین بر روی بافت بیضه انجام نشده، این تحقیق با هدف بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر تغییرات بافت‌شناسی بیضه، شاخص‌های اسپرماتوزن و تعداد سلول‌های اسپرماتوزنیک در موش‌های

تیمار شده با دگزامتازون انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد NMRI (با میانگین وزنی 35 ± 2 گرم) خریداری شده از مرکز انستیتو پاستور (تهران - ایران) استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای 21 ± 2 درجه سانتیگراد و نور محیطی با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از توزین وزن اولیه، موش‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه ($n=6$ به‌ازای هر گروه) شامل: گروه کنترل (تزریق روزانه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال‌سالین به صورت درون صفاقی)، گروه دگزامتازون (دریافت کننده ۷ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی)، گروه دگزامتازون + پنتوکسی‌فیلین (دریافت کننده همزمان دگزامتازون با دوز ۷ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و پنتوکسی‌فیلین با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و گروه پنتوکسی‌فیلین تقسیم شدند. مدت‌زمان دوره تیمار ۷ روز بود و در تمام مراحل انجام کار، اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت گردید (کد اخلاق ir.arakmu.res.1397.17).

پس از پایان دوره تیمار، موش‌ها توزین و به وسیله دی اتیل اتر بیهوش شدند. بیضه‌های راست از بدن خارج و وزن تر (وزن بیضه) و وزن غوطه‌ور (Immersion) بیضه‌ها (به‌عنوان حجم اولیه بیضه) اندازه‌گیری شد (در این روش، بعد از وزن کردن یک بشر کوچک حاوی آب مقطر، ترازو به حالت صفر درآمد، سپس بیضه را به کمک یک نخ بسیار نازک بسته و به درون بشر فرو برده شد؛ به‌گونه‌ای که به‌طور کامل درون آب فرو رود، ولی به ته بشر و یا کناره‌های آن برخورد نکند. در ادامه، وزن بیضه یادداشت گردید که به‌عنوان حجم اولیه بیضه به سانتی‌متر مکعب در نظر گرفته شد. در ادامه، بیضه‌ها در محلول

MDF (Modified Davidson's Fluid) فیکس شدند.

با استفاده از روش اورینیتیتور، از بیضه‌ها اسلایس‌های IUR (Isotropic uniform random sampling) تهیه گردید، سپس برای محاسبه میزان چروکیدگی بافت بیضه، با کمک ابزار تروکار (Trocar) از اسلایس‌های بیضه هر موش، به‌طور تصادفی

دو یا سه قطعه گرد تهیه شد و شعاع آن‌ها به وسیله دستگاه کولیس ورنیه اندازه‌گیری و به‌عنوان r_{before} در نظر گرفته شد (۲۰).

تمامی اسلایس‌های تهیه شده از بیضه‌ها به کمک دستگاه پاساژ بافتی (مدل Leica)، پردازش و به وسیله دستگاه بلوک‌گیری پارافین مدل DS-L4 (Paraffin Dispenser Plus - آلمان) قالب‌گیری شدند، سپس با دستگاه میکروتوم (مدل Leitz 1512)، برش‌هایی به ضخامت ۵ و ۲۰ میکرومتر از بلوک‌های پارافینی تهیه و با روش هایدن‌هاین - آزان (Heidenhain's Azan) رنگ‌آمیزی شدند. هماتوکسیلین - ائوزین، معمول‌ترین روش رنگ‌آمیزی هیستومورفولوژی بوده که در آن هسته سلول به رنگ آبی، سیتوپلاسم سلول‌ها و الیاف بافت همبند سایه‌های مختلف نیز به رنگ صورتی و نارنجی درمی‌آیند؛ در حالی که روش رنگ‌آمیزی Heidenhain's Azan، یک نوع رنگ‌آمیزی تری‌کروم اختصاصی برای بافت‌های همبند و عضلانی است. در واقع، این رنگ‌آمیزی یک نوع دیگری از روش مالوری بوده که در آن هسته‌ها و گلبول‌های قرمز خون به رنگ قرمز، عضلات به رنگ نارنجی - قرمز و کلاژن سایه‌های مختلف به رنگ آبی درمی‌آیند.

همچنین هسته سلول‌ها در این نوع رنگ‌آمیزی وضوح بیشتری دارد (۲۱)، که برای تشخیص انواع سلول‌های جنسی، لیدینگ و سرتولی ضروری است. روش کار بدین صورت بود که بعد از پارافین‌زدایی و آبدهی، اسلایس‌ها در محلول آزوکارمین G (به مدت یک ساعت و دمای ۶۰ درجه) انکوبه شدند. بعد از شست‌وشو در آب مقطر، اسلایس‌ها به ترتیب وارد محلول آنیلین - الکل، اسید الکل (۱٪ به مدت ۳۰ ثانیه)، آب مقطر، محلول فسفوتنگستیک اسید (۵٪ به مدت ۳۰ دقیقه) و هایدن‌هاین‌بلو (به مدت یک ساعت) شدند. در نهایت، مراحل دهیدراسیون و چسباندن لامل بر روی اسلایس‌ها انجام گرفت (۲۲).

پس از مراحل پاساژ بافتی، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی مقاطع ۵ میکرونی؛ میانگین شعاع هر کدام از اسلایس‌های مربوط به چروکیدگی به‌عنوان r_{after} اندازه‌گیری شد و با استفاده از معادله زیر میزان چروکیدگی مربوط به بیضه هر موش محاسبه گردید (۲۳).

$$\text{Volume shrinkage} = 1 - \left\{ \frac{r_{after}^2}{r_{before}^2} \right\}^{\frac{5}{2}}$$

حجم کل بیضه با استفاده از رابطه زیر تخمین زده شد.

به‌وسیله فریم در عمق ۱۰ میکرون شمارش شدند. بعد از محاسبه دانسیته عددی سلول‌ها، طبق فرمول زیر عدد حاصل در حجم نهایی بیضه ضرب شد تا تعداد کل انواع سلول‌های موردنظر به‌دست آید (۲۳).

$$N(\text{total}) = Nv \times V(\text{total testis})$$

تعداد ۱۰۰ لوله منی‌ساز در هر بیضه جهت ارزیابی شاخص‌های زیر موردبررسی قرار گرفت:

ضریب سلول سرتولی (SCI): برابر است با نسبت تعداد سلول‌های زایا به تعداد سلول‌های سرتولی در هر لوله منی‌ساز (۲۴).

ضریب تمایز لوله‌ای (TDI): درصد لوله‌های منی‌ساز (شامل سه و یا بیش از سه رده سلول‌های اسپرماتوژنز تمایز یافته از سلول اسپرماتوگونی نوع A) شمارش شدند (۲۴).

ضریب اسپرمیونز (SI): به‌صورت درصد لوله‌های با اندیس اسپرمیونز مثبت شمارش شد. این ضریب شامل لوله‌های منی‌سازی است که در داخل لومنتان اسپرماتوزوآ وجود دارد (۲۴).

ضریب میوزی (MI): براساس نسبت تعداد سلول‌های اسپرماتید گرد به اسپرماتوسیت‌های اولیه محاسبه گردید (۲۵). بعد از اتمام دوره تیمار، نمونه‌های خون جمع‌آوری و با دور ۱۳۰۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند، سپس سرم خون جدا گردید.

سنجش میزان غلظت تستوسترون خون، مطابق دستورالعمل کیت ELISA (شرکت IBL International GmbH, Germany) انجام و جذب آن با دستگاه ELISA reader در طول موج ۴۵۰ نانومتر قرائت گردید، سپس نتایج برحسب نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد.

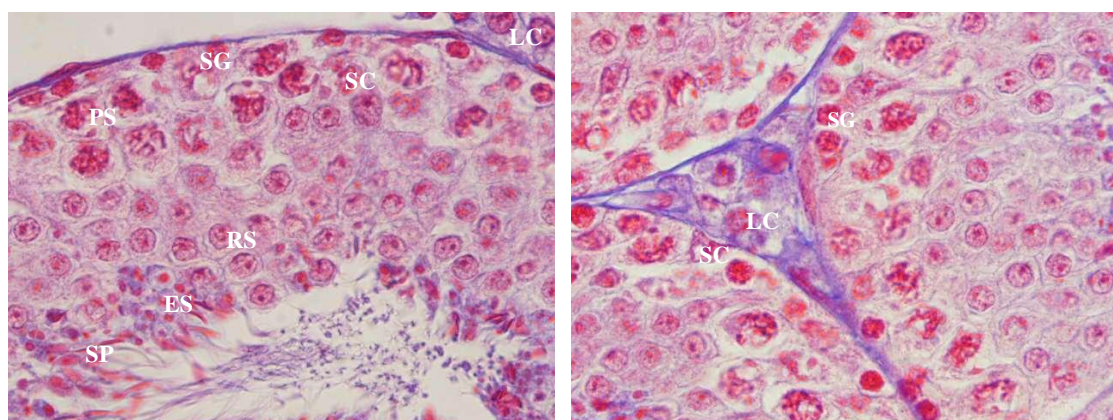
$$V_{\text{total testis}} = V_{\text{primary}} \times (1 - \text{Volume shrinkage})$$

برای تخمین حجم لوله‌های منی‌ساز و بافت بینابینی، ابتدا دانسیته حجمی (V_v) هر کدام محاسبه گردید؛ بدین‌صورت که به‌وسیله میکروسکوپ نوری (B×41TE Olympus, Japan) و نرم‌افزار Olysia، با روش نمونه‌گیری تصادفی منظم (Sampling Systematic Random) از هر برش ۵ میکرونی، تعدادی میدان دید انتخاب و پروب نقطه‌ای به‌طور کاملاً تصادفی و بی‌هیچ سوگیری بر روی هر میدان دید انداخته شد، سپس نقاط برخوردی پروب با کل میدان دید، لوله‌های منی‌ساز (semiferous tubule, st) و بافت بینابینی (Interstitial, I) شمارش و با تقسیم مجموع نقاط به‌دست‌آمده از هر جزء ($\sum_{i=1}^n p_i$ and st) بر مجموع کل نقاط برخورد کرده با تصویر بیضه ($\sum_{i=1}^n p_{\text{total}}$)، دانسیته حجمی (V_v) آن به دست آمد. در ادامه، حجم کل هریک از اجزاء به‌طور غیرمستقیم و با ضرب کردن دانسیته حجمی آن جزء در حجم کل بیضه در هر موش طبق معادله زیر محاسبه گردید (۲۰).

$$V_{v \text{ semiferous tubule}} = \frac{\sum_{i=1}^n P_{st}}{\sum_{i=1}^n P_{\text{total}}}$$

$$V_{\text{semiferous tubule}} = V_{\text{total testis}} \times V_{v \text{ semiferous tubule}}$$

برای تخمین تعداد سلول‌ها، از روش اپتیکال دایسکتور (روش بررسی از سطح تا عمق مقطع) و دستگاه میکروکتور (وسيله‌ای برای حرکت در عمق مقطع بافت در جهت محور z) (ND 221B, Heidenhain, Germany) در این روش برش‌های ضخیم (۲۰ میکرونی) بر روی صفحه میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی $\times 1000$ قرار داده شد و میدان‌های دید تصادفی به‌طور یکنواخت انتخاب شدند، سپس برای اجتناب از آرتیفکت‌های احتمالی در سطح بافت، از شمارش دو ناحیه به ضخامت ۵ میکرون از بالا و پایین برش به‌نام ناحیه حفاظت‌شده (Guard zone)، صرف‌نظر شد و تمام انواع سلول‌های جنسی، سرتولی و لیدینگ (شکل شماره ۱) انتخاب‌شده



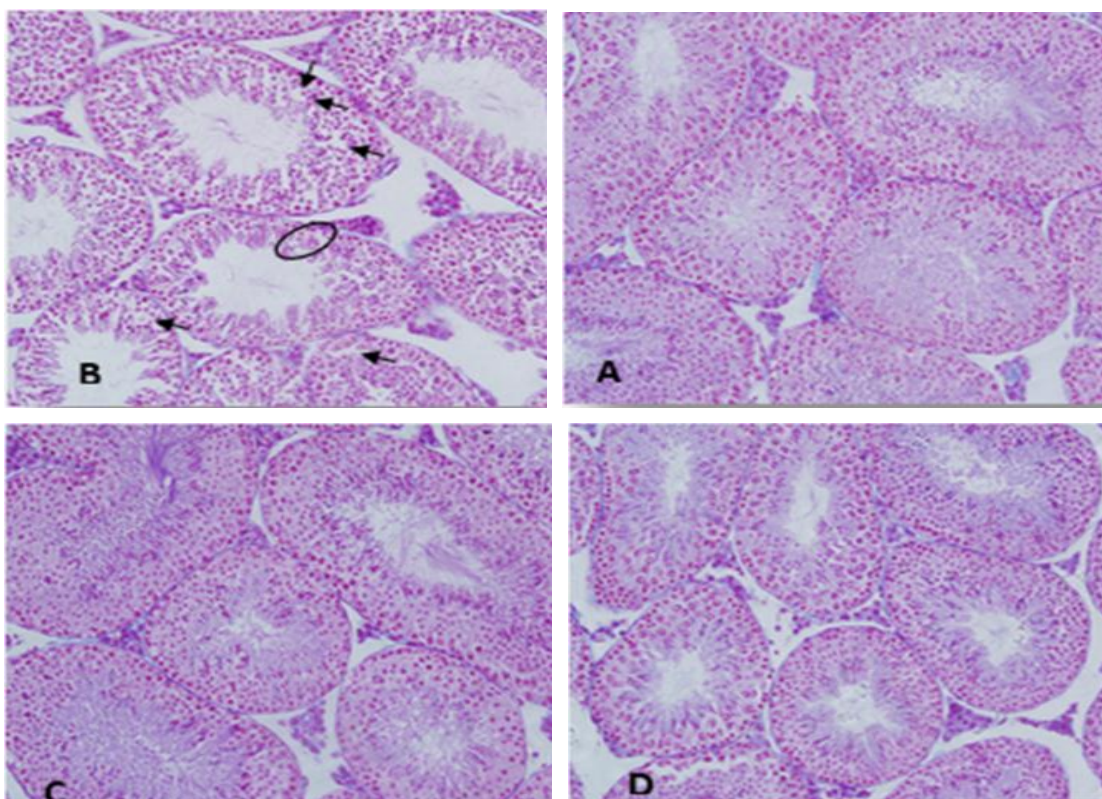
شکل شماره ۱. میکروگراف‌هایی از بافت بیضه که انواع سلول‌های جنسی شامل: سلول اسپرماتوگونی (Spermatogonia, SG)،

اسپرماتوسیت اولیه (Primary Spermatocyte, PS)، اسپرماتید گرد (Round Spermatid, RS)، اسپرماتید دراز (Elongated Spermatid, ES)، اسپرم و سلول‌های سرتولی (Sertoli Cell, SC) و لیدیک (Leydig Cell, LC) را نشان می‌دهد (رنگ آمیزی هایدن‌هاین-آزان، بزرگنمایی $\times 1000$).

یافته‌ها

واکوتل‌زایی در اپی‌تلیوم زایشی دیده شد (شکل شماره ۲: B). در گروهی که تیمار پنتوکسی‌فیلین همزمان با دگزامتازون صورت گرفت، تغییرات بافتی که در گروه دگزامتازون دیده شد، جبران گردید و نمای لوله‌های منی‌ساز، طبیعی به‌نظر می‌رسید (شکل ۲: C). در گروه پنتوکسی‌فیلین نیز مانند گروه کنترل، ساختار لوله‌های منی‌ساز طبیعی بود (شکل شماره ۲: D).

در گروه کنترل، اپی‌تلیوم زایشی لوله‌های منی‌ساز دارای آرایش منظم بود و سلول‌ها نظم و به‌هم‌پیوستگی طبیعی داشتند (شکل شماره ۲: A). در گروه دگزامتازون نیز آتروفی لوله‌های منی‌ساز و کاهش اسپرماتوژنز مشاهده گردید. در این گروه ضخامت اپی‌تلیوم زایشی کاهش یافته بود و در برخی لوله‌های منی‌ساز،



شکل شماره ۲: تصاویر میکروسکوپی از بافت بیضه موش‌های بالغ در گروه‌های مختلف تیمار شده با دگزامتازون (۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز)، پنتوکسی‌فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و دگزامتازون+پنتوکسی‌فیلین. (برش‌های ۵ میکرونی، رنگ آمیزی هایدن‌هاین-آزان، بزرگنمایی $\times 200$).

A: ساختار منظم و طبیعی اپی‌تلیوم زایشی و لوله‌های منی‌ساز در گروه کنترل.

B: آرایش غیرطبیعی اپی‌تلیوم زایشی (علامت ستاره) و کاهش ارتفاع آن همراه با واکوتل شدن (علامت فلش) در گروه تیمار شده با دگزامتازون.

C: آرایش طبیعی اپی‌تلیوم زایشی در گروه دگزامتازون+پنتوکسی‌فیلین. D: ساختار طبیعی لوله‌های منی‌ساز در گروه تیمار شده با پنتوکسی‌فیلین.

در حجم کل بیضه و لوله‌های منی‌ساز، کاهش معنی‌دار و در میانگین حجم بافت بینایی، افزایش معنی‌داری در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید ($p < 0/001$). تیمار پنتوکسی‌فیلین با دگزامتازون موجب افزایش معنی‌دار حجم کل بیضه، لوله‌های منی‌ساز و کاهش معنی‌دار حجم بافت بینایی در مقایسه با گروه دگزامتازون شد ($p < 0/001$)، به طوری که در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نداد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین حجم کل بیضه، حجم لوله‌های منی‌ساز و حجم بافت بینایی (میلی متر مکعب) در گروه‌های مختلف موش پس از ۷ روز تیمار با دگزامتازون (دوز ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و پنتوکسی‌فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز).

گروه‌ها	حجم کل بیضه (میلی متر مکعب)	حجم لوله‌های منی‌ساز (میلی متر مکعب)	حجم بافت بینایی (میلی متر مکعب)
کنترل	۸۳/۰۰ ± ۰/۷۳ (a)	۶۶/۷۰ ± ۰/۱۷(a)	۱۲/۹۹ ± ۰/۷۱(a)
دگزامتازون	۸۰/۲۴ ± ۰/۴۵ (b)	۶۱/۹۸ ± ۰/۷۴(b)	۱۹/۷۰ ± ۰/۵۷(b)
دگزامتازون+پنتوکسی‌فیلین	۸۳/۲۶ ± ۰/۷۹ (a)	۶۶/۵۵ ± ۰/۷۹(a)	۱۳/۸۸ ± ۰/۵۴ (a)
پنتوکسی‌فیلین	۸۴/۳۰ ± ۰/۷۴(a)	۷۱/۷۸ ± ۰/۶۳(a)	۱۲/۷۲ ± ۰/۸۱(a)

مقادیر به صورت $means \pm SD$ می‌باشد. میانگین‌ها با کد حرف‌های متفاوت دارای تفاوت معنی‌داری نسبت به یکدیگر هستند. (آزمون واریانس یک‌طرفه، تست توکی، $p < 0/05$)

کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت، اسپرماتید گرد و دراز ($p < 0/001$) و سلول‌های لیدینگ ($p < 0/01$) در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل دیده شد، اما میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و سرتولی در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت، اسپرماتید گرد و دراز ($p < 0/001$) و لیدینگ ($p < 0/05$) در گروه دگزامتازون + پنتوکسی‌فیلین نسبت به دگزامتازون، افزایش معنی‌داری نشان داد، به طوری که در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید گرد و دراز، سرتولی و لیدینگ در گروه‌های مختلف موش پس از ۷ روز تیمار با دگزامتازون (دوز ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و پنتوکسی‌فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز).

گروه‌ها	تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی $\times 10^6$	تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت $\times 10^6$	تعداد سلول‌های اسپرماتید گرد $\times 10^6$	تعداد سلول‌های اسپرماتید دراز $\times 10^6$	تعداد سلول‌های سرتولی $\times 10^6$	تعداد سلول‌های لیدینگ $\times 10^6$
کنترل	۵/۷۹۰ ± ۰/۲۴ (a)	۲۹/۶۱ ± ۰/۴۲(a)	۳۸/۳۶ ± ۰/۲۴(a)	۳۶/۴۸ ± ۰/۵۳(a)	۳/۸۹ ± ۰/۲۲(a)	۲/۷۹ ± ۰/۱۷(a)
دگزامتازون	۵/۶۶ ± ۰/۱۹(a)	۲۷/۶۱ ± ۰/۴۲(b)	۳۴/۲۱ ± ۰/۴۹(b)	۳۱/۶۲ ± ۰/۵۲ (b)	۳/۰۹ ± ۰/۳۶(a)	۲/۱۰ ± ۰/۲۵(b)
دگزامتازون+پنتوکسی‌فیلین	۵/۵۶ ± ۰/۱۷(a)	۲۹/۵۳ ± ۰/۶۱(a)	۳۷/۲۱ ± ۰/۴۲(a)	۳۶/۴۲ ± ۰/۶۹(a)	۳/۷۴ ± ۰/۵۳(a)	۲/۶۲ ± ۰/۱۹(a)
پنتوکسی‌فیلین	۶/۸۷ ± ۰/۱۹(a)	۲۹/۴۹ ± ۰/۱۹(a)	۳۷/۷۶ ± ۰/۴۱(a)	۳۷/۹۱ ± ۰/۴۹(a)	۳/۸۷ ± ۰/۱۹(a)	۲/۹۱ ± ۰/۱۲(a)

مقادیر به صورت $means \pm SD$ می‌باشد. میانگین‌های با کد حرف‌های متفاوت دارای تفاوت معنی‌داری نسبت به یکدیگر هستند. (آزمون واریانس یک‌طرفه، تست توکی، $p < 0/05$)

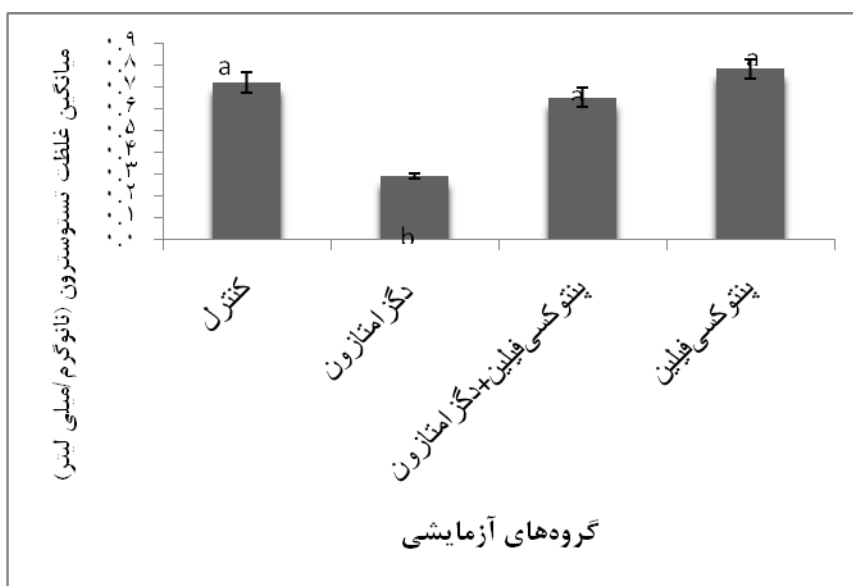
ضریب تمایز لوله‌ای، شاخص میزان اسپرمیوزن و ضریب سلول سرتولی در گروه سرتولی در گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$)؛ اما ضریب میوزی در بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری نداشت. تیمار همزمان پنتوکسی‌فیلین با دگزامتازون، میانگین پارامترهای فوق‌الذکر را افزایش داد؛ به طوری که در مقایسه ضریب تمایز لوله‌ای، میزان اسپرمیوزن، ضریب سلول سرتولی در گروه دگزامتازون+پنتوکسی‌فیلین با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ضریب تمایز لوله‌ای، ضریب اسپرمیوزن ($p < 0/001$) و ضریب سلول سرتولی در گروه پنتوکسی‌فیلین ($p < 0/05$) نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین ضریب تمایز لوله‌ای (TDI)، شاخص میزان اسپرمیوژن (SPI)، ضریب سلول سر تولی (SCI) و ضریب میوزی (MI) در گروه‌های مختلف موش پس از ۷ روز تیمار با دگزامتازون (دوز ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و پنتوکسی‌فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز)

گروه‌ها	ضریب تمایز لوله‌ای (TDI)	شاخص میزان اسپرمیوژن (SPI)	ضریب سلول سر تولی (SCI)	ضریب میوزی (MI)
کنترل	۸۸/۷۴ ± ۰/۱۹ (a)	۸۲/۷۳ ± ۰/۶۷ (a)	۲۶/۵۵ ± ۰/۷۶ (a)	۲/۴۵ ± ۰/۱۳ (a)
دگزامتازون	۸۱/۹۵ ± ۰/۱۰ (b)	۷۵/۶۳ ± ۰/۴۲ (b)	۲۲/۶۱ ± ۰/۰۷ (b)	۲/۶۳ ± ۰/۱۹ (a)
دگزامتازون + پنتوکسی‌فیلین	۸۶/۳۴ ± ۰/۹۳ (a)	۸۱/۲۸ ± ۰/۶۱ (a)	۲۶/۱۹ ± ۰/۹۹ (a)	۲/۴۰ ± ۰/۰۷۹ (a)
پنتوکسی‌فیلین	۹۰/۴۴ ± ۰/۰۶ (c)	۸۶/۳۱ ± ۰/۴۶ (c)	۲۶/۷۵ ± ۰/۵۷ (a)	۲/۶۳ ± ۰/۱۹ (a)

مقادیر به صورت $\text{means} \pm \text{SD}$ می‌باشد. میانگین‌های با کد حرف‌های متفاوت دارای تفاوت معنی‌داری نسبت به یکدیگر هستند (آزمون واریانس یک‌طرفه، تست توکی، $p < 0/05$)

سطح تست‌سترون در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0/001$) و در گروه دگزامتازون + پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه دگزامتازون، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$)، به طوری که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار).



نمودار: مقایسه میزان غلظت تستوسترون بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر در گروه‌های مختلف، ۷ روز پس از تیمار با دگزامتازون (دوز ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) و پنتوکسی‌فیلین (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز). هر ستون نشان‌دهنده $\text{mean} \pm \text{SD}$ می‌باشد. میانگین‌ها با کدهای مختلف دارای تفاوت معنی‌داری نسبت به یکدیگر هستند. (آزمون واریانس یک‌طرفه، تست توکی، $p < 0/05$)

کاهش معنی‌داری در میانگین وزن بیضه موش‌ها در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید ($p < 0/001$). همچنین میانگین وزن بیضه در گروه تیمار همزمان دگزامتازون با پنتوکسی‌فیلین در مقایسه با گروه دگزامتازون، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$)، ولی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۴).

میانگین وزن موش‌ها قبل از شروع تیمار بین چهار گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین داده‌های مربوط به وزن بدن موش‌ها پس از تیمار در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/001$). تیمار گروه دگزامتازون با پنتوکسی‌فیلین، وزن بدن موش را افزایش و به حد گروه کنترل رساند، ولی در مقایسه با گروه دگزامتازون تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین وزن بدن و بیضه موش در گروه‌های مختلف، ۷ روز پس از تیمار با دگزامتازون (دوز ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) پنتوکسی‌فیلین (دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ می‌باشد.

گروه‌ها	وزن اولیه بدن موش (گرم)	وزن بدن موش در پایان تیمار (گرم)	وزن بیضه موش (گرم)
کنترل	۳۶/۲۱ ± ۰/۲۳(a)	۳۷/۵۰ ± ۰/۵۰(a)	۰/۱۲ ± ۰/۰۸(a)
دگزامتازون	۳۵/۸۵ ± ۰/۳۱(a)	۳۱/۹۸ ± ۰/۹۴(b)	۰/۰۹ ± ۰/۰۹(c)
دگزامتازون + پنتوکسی‌فیلین	۳۵/۳۸ ± ۰/۸۳(a)	۳۴/۱۶ ± ۰/۵۶(ab)	۰/۱۲ ± ۰/۰۶(a)
پنتوکسی‌فیلین	۳۵/۰۰ ± ۰/۴۱(a)	۳۶/۵۰ ± ۰/۶۳(a)	۰/۱۳ ± ۰/۰۸(b)

میانگین‌های با کد حرف‌های مختلف، دارای تفاوت معنی‌دار نسبت به یکدیگر است. (آزمون واریانس یک‌طرفه و تست توکی، $P < 0/05$)

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر در راستای نتایج تحقیقات پیشین، کاهش معنی‌داری در میانگین حجم کل بیضه، حجم لوله‌های منی‌ساز، تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت، اسپرماتید، لیدینگ و افزایش معنی‌داری در میانگین حجم بافت بینابینی در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل نشان داد (۷،۶،۲). براساس نتایج مطالعات، احتمالاً دگزامتازون با آسیب بیضه، آتروفی و تخریب لوله‌های منی‌ساز (۲۶،۱۰) در راستای یافته‌های مطالعه حاضر منجر به کاهش حجم لوله‌های منی‌ساز می‌شود که به‌نوبه خود می‌تواند باعث کاهش حجم بیضه گردد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی مانند دگزامتازون می‌تواند با افزایش تولید ROS و ایجاد استرس اکسیداتیو (۲۷)، همچنین افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی Bax و Fasl در سلول‌های زایای اسپرم موش باعث ایجاد آپوپتوز و کاهش چشمگیر تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، سرتولی، لیدینگ و درواقع آسیب بافت بیضه و اختلال در روند اسپرماتوژنز گردد (۲۸،۲۶،۶)؛ بدین صورت که دگزامتازون هنگام تحریک آپوپتوز، بیان Bax را در غشای خارجی میتوکندری به‌صورت الیگومر درمی‌آورد.

این الیگومرها در غشای خارجی میتوکندری، کانال‌هایی را تشکیل می‌دهند که از خلال این کانال‌ها سیتوکروم c از میتوکندری به درون سیتوپلاسم رها شده و می‌تواند باعث تخریب بیضه و درنهایت، کاهش حجم بیضه گردد (۲۹،۱۲). گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی سلول‌های سرتولی برای عملکرد طبیعی بیضه ضروری هستند؛ درحالی‌که دگزامتازون تراکم این گیرنده‌ها را کاهش می‌دهد (۱)؛ به‌طوری‌که مدل‌های حیوانی فاقد

گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، تغییرات مورفولوژی از قبیل کاهش تعداد سلول‌های سرتولی، اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها را نشان داده‌اند (۱). همچنین مشخص شده است دگزامتازون از طریق واکنش‌زایی اپی‌تلیال، تخریب سلول‌های جنسی و کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز، اختلالاتی در اسپرماتوژنز ایجاد می‌کند (۲۶)، که این یافته با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. از طرفی، گلوکوکورتیکوئیدها با تأثیر بر بافت بیضه باعث مهار ترشح تستوسترون می‌شوند (۲۹،۲) و این در حالی است که وجود تستوسترون برای عملکرد طبیعی و زنده نگاه‌داشتن سلول‌های زاینده در لوله‌های منی‌ساز ضروری است (۳۰،۲). بنابراین کاهش هورمون تستوسترون در اثر تیمار با دگزامتازون در راستای نتایج پژوهش حاضر می‌تواند در کاهش تعداد سلول‌های جنسی و درپی آن کاهش حجم لوله‌های منی‌ساز و درنهایت، حجم کل بیضه نقش داشته باشد؛ لذا دگزامتازون با کاهش حجم لوله‌های منی‌ساز ممکن است منجر به افزایش حجم بافت بینابینی نیز گردد. مشخص شده است دوزهای بالای دگزامتازون علاوه بر آپوپتوز سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و لیدینگ می‌تواند موجب آپوپتوز سلول‌های سرتولی نیز شود (۲۷). بااین‌حال در مطالعه حاضر مطابق نتایج Jorge و همکاران (۳)، میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و سرتولی در گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری نشان نداد و می‌توان چنین استدلال کرد با توجه به اینکه سلول‌های اسپرماتوگونی، مقاوم‌ترین سلول‌های اسپرماتوژنیک در لوله‌های منی‌ساز هستند، همچنین سلول‌های سرتولی که جزء سلول‌های سوماتیک اپی‌تلیوم لوله‌های منی‌ساز بوده و از غشای پایه تا لومن لوله‌های منی‌ساز گسترده شده‌اند (۳)، نسبت به اثرات مضر

دگزامتازون با این مدت‌زمان و دوز تزریقی مقاوم بوده‌اند. در این مطالعه، کاهش معنی‌داری در شاخص‌های اسپرماتوژنز از قبیل TDI، SPI و SCI در گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید، اما مقایسه MI در بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

بر اساس نتایج مطالعات انجام‌شده، مصرف دگزامتازون با افزایش سطح اکسیدان‌ها و بالطبع آن کاهش همزمان در سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در بیضه همراه است (۷). این اختلال تعادل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان می‌تواند یکی از مکانیسم‌هایی باشد که به آسیب بافت بیضه و اسپرماتوژنز غیرنرمال در بیضه‌ها منجر می‌شود؛ به عبارت دیگر، احتمالاً دگزامتازون با تأثیر بر بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی Bax و FasL باعث ایجاد آپوپتوز در بیضه و سلول‌های زایای اسپرم و در نتیجه موجب اختلال در روند اسپرماتوژنز شده است (۲۶)، و از آنجایی که تستوسترون نقش مهمی در تکامل و تمایز سلول‌های اسپرم دارد، کاهش سطح این هورمون غالباً می‌تواند موجب افزایش مشهود آپوپتوز در لوله‌های منی‌ساز گردد که گویای نقص در عملکرد طبیعی اپی‌تلیوم لوله‌های منی‌ساز است (۱۳)؛ بنابراین می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که دگزامتازون با القای استرس اکسیداتیو (۲۷) و ایجاد آپوپتوز در سلول‌های اسپرماتوژنیک، سرتولی و لیدیگ، همچنین کاهش غلظت تستوسترون می‌تواند موجب اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز و در نتیجه شاخص‌های اسپرماتوژنز شود.

در مطالعه حاضر در سطح تستوسترون سرم خون گروه دگزامتازون نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری مشاهده شد. از آنجایی که سطح تستوسترون خون توسط فرآیند استروئیدسازی سلول‌های لیدیگ بیضه تأمین می‌شود و سلول‌های لیدیگ نیز گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی را سنتز می‌کنند؛ بنابراین، اولین هدف گلوکوکورتیکوئیدها در بافت بیضه است (۲۹). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند دگزامتازون علاوه بر تأثیر بر روی هیپوتالاموس و هیپوفیز، به‌طور مستقیم با اثرگذاری بر روی سلول‌های لیدیگ بیضه و مهار رونویسی از ژن‌های کدکننده آنزیم سنتزکننده تستوسترون می‌تواند منجر به کاهش تولید تستوسترون گردد (۳۰، ۲۹).

در مطالعه حاضر وزن بیضه و وزن بدن موش‌ها در گروه دگزامتازون، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد که در راستای نتایج مطالعات پیشین بود (۱، ۷، ۱۰، ۱۳). کاهش وزن بدن به احتمال زیاد می‌تواند به علت بی‌اشتهایی، کاهش جذب انرژی، کاهش و یا جلوگیری از سنتز پروتئین و افزایش تجزیه آن باشد و یا ممکن است ناشی از اثرات کاتابولیک دگزامتازون بر برگشت‌پذیری پروتئین و کلاژن باشد (۱).

در این مطالعه تیمار همزمان دگزامتازون با پنتوکسی‌فیلین موجب افزایش قابل توجهی در حجم کل بیضه و لوله‌های منی‌ساز، تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک، لیدیگ و افزایش میزان تستوسترون در حد گروه کنترل گردید که این یافته‌ها با نتایج مطالعات پیشین همخوانی داشت (۳۱). احتمالاً پنتوکسی‌فیلین به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیداتی و آنتی‌آپوپتوزی خود از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد، افزایش غلظت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، همچنین افزایش غلظت تستوسترون خون توانسته است از آسیب‌های بافتی بیضه، آپوپتوز و دژنره شدن سلول‌های جنسی و لیدیگ جلوگیری کند و در نهایت، اثرات مضر دگزامتازون بر بیضه و فرآیند اسپرماتوژنز را جبران کند. از طرفی، پنتوکسی‌فیلین احتمالاً به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت توانسته است از طریق حذف عوامل مهارکننده رونویسی ژن‌های آنزیم سنتزکننده تستوسترون موجب افزایش ترشح تستوسترون شود (۱۸، ۳۱). همچنین با توجه به اینکه دگزامتازون می‌تواند خون‌رسانی به بافت بیضه‌ها را کاهش داده (۱۰) و بر هورمون‌های گنادوتروپیک تأثیر بگذارد (۲، ۱۰، ۳۱)؛ در نتیجه سبب آسیب‌های متعددی به بافت بیضه و عملکرد آن، به‌ویژه سلول‌های لیدیگ و سرتولی می‌گردد؛ در صورتی که تیمار موش‌ها با پنتوکسی‌فیلین می‌تواند با افزایش عروق خونی و خون‌رسانی مؤثر بافت بیضه بر تغییرات بافتی ایجادشده به‌وسیله دگزامتازون اثر گذاشته و به شکل معنی‌داری آسیب‌های وارده را بهبود بخشد (۳۱).

در مطالعه حاضر TDI، SPI و SCI در گروهی که همزمان تحت تیمار با پنتوکسی‌فیلین و دگزامتازون قرار داشتند تا حد گروه کنترل افزایش یافت. پنتوکسی‌فیلین به دلیل داشتن خواص متنوع بیوشیمیایی و آنتی‌اکسیدانی قادر به بهبود جریان خون مویرگی و

زیاد است (۱۹،۱۸)؛ در نتیجه ممکن است باعث افزایش وزن بیضه، به‌ویژه وزن بدن گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد دگزامتازون دارای اثرات مخربی بر روی حجم کل بیضه، حجم لوله‌های منی‌ساز، حجم بافت بینابینی، تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک، شاخص‌های اسپرماتوژنز و میزان تستوسترون سرم خون است و پنتوکسی‌فیلین نیز می‌تواند اثر حفاظتی قوی در بهبود آسیب‌های استرس اکسیداتیو ناشی از دگزامتازون ایفا کند که می‌توان به ویژگی آنتی‌اکسیدانتی آن، همچنین افزایش سطح هورمون تستوسترون نسبت داد. با این حال، بررسی اثرات مخرب داروی دگزامتازون بر روی سیستم تولیدمثل نر و مکانیسم‌های دقیق پنتوکسی‌فیلین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت، نیاز به تحقیقات گسترده‌تری دارد.

اکسیژناسیون بافتی است؛ در نتیجه باعث کاهش رادیکال‌های آزاد و خنثی کردن اثرات آن می‌شود (۱۷). همچنین مطالعات نشان داده‌اند پنتوکسی‌فیلین می‌تواند از طریق کاهش فاکتورهای رشد مترشح از لکوسیت‌ها، مهار بیان مولکول‌های اتصال و کاهش تولید میانجی‌گری‌های التهابی مانند سیتوکاین‌ها، اینترلوکین‌ها و TNF- α در کاهش و مهار فرآیند التهابی و مرگ سلولی مؤثر باشد (۱۶). نجار و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه دست یافتند که پنتوکسی‌فیلین موجب کاهش آپوپتوز سلول‌ها و افزایش اسپرماتوژنز در بیضه رت‌ها می‌شود (۳۱) که خود می‌تواند به بهبود شاخص‌های اسپرماتوژنز منجر گردد.

نتایج مربوط به وزن بیضه و بدن در گروه تحت تیمار با پنتوکسی‌فیلین و دگزامتازون به‌طور همزمان، تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان نداد؛ بنابراین می‌توان چنین استنباط کرد که پنتوکسی‌فیلین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود قادر به از بین بردن رادیکال آزاد، افزایش cAMP سلولی و در نهایت تولید انرژی

References:

1. Kumar H, Inayatullah, Qamar A. Preventive role of magnesium sulphate on dexamethasone induced testicular injury in albino rats. *J Pak Med Assoc* 2016;66(11):1407-11. PubMed
2. Sadeghzadeh F, Mehranjani MS, Mahmoodi M. Vitamin C ameliorates the adverse effects of dexamethasone on sperm motility, testosterone level, and spermatogenesis indexes in mice. *Hum Exp Toxicol* 2019;38(4):409-18. PubMed
3. Mogilner JG, Elenberg Y, Lurie M, Shiloni E, Coran AG, Sukhotnik I. Effect of dexamethasone on germ cell apoptosis in the contralateral testis after testicular ischemia-reperfusion injury in the rat. *Fertil Steril* 2006;85:1111-7. PubMed
4. Arab Dolatabadi A, Rezaei Zarchii S. The effect of prescription of different dexamethasone doses on reproductive system. *Biomedical Res* 2015;26(4):656-60. Link
5. Jewgenow K, Neubauer K, Blottner S, Schon J, Wildt DE, Pukazhenthil BS. Reduced germ cell apoptosis during spermatogenesis in the teratospermic domestic cat. *J Androl* 2009;30(4):460-8. PubMed
6. Orazizadeh M, Khorsandi LS, Hashemitabar M. Toxic effects of dexamethasone on mouse testicular germ cells. *Andrologia* 2010;42(4):247-53. PubMed
7. Khosravianian H, Razi M, Farokhi F, Khosravianian N. Simultaneous administration of dexamethasone and Vitamin E reversed experimental Varicocele-induced impact in testicular tissue in rats; correlation with Hsp70-2 Chaperone expression. *Int Braz J Urol* 2015;41(4):773-90. PubMed
8. Khorsandi L, Orazizadeh M. The effects of dexamethasone on galectin-3 expression in the mouse testicular tissue. *Lorestan Univ Med Sci (Yafte)* 2013;14(5):63-72. [Full Text in Persian] Link

9. Gouyandeh J, Modaresi M. Long-term effects of dexamethasone on reproductive parameters in male mice. *Armaghan-e-Danesh* 2015;19(11):938-47. [Full Text in Persian] Link
10. Rajaei F, Mahmoudi R, Pakdelnia A. Dexamethasone effects on morphometric epididymis and deferens duct on mouse. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2013;12(8):611-20. [Full Text in Persian] Link
11. Khosravanian H, Farrokhi F, Razi M, Khosravanian N. The effect of Vitamin E and dexamethasone Co-administration on varicocele-induced biochemical and histological alterations of liver in rats. *Qom Univ Med Sci J* 2014;8(2):1-11. [Full Text in Persian] Link
12. Hosseini SE, Moshveghi M. The Effects of prenatal dexamethasone on development and function of testis in offspring of rats of first lineage. *Med J Tabriz Uni Med Sci Health Services* 2016;38(1):26-31. [Full Text in Persian] Link
13. Lingalah HB, Thamaraiselvan R, Periyasamy BM. Dexamethasone induced alterations in lipid peroxidation, antioxidants, membrane bound ATPase in wistar albino rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012;4(3):497-9. Link
14. Elks J, Ganellin CR. *The Dictionary of Drugs: Chemical Data, Structures and Bibliographies*. John Wiley and Sons; 1990. p. 548 . Link
15. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(4):510-6. PubMed
16. Lin HY, Yeh CT. Controlled release of pentoxifylline from porous chitosan-pectin scaffolds. *Drug Deliv* 2010;17(5):313-21. PubMed
17. Ranjbar A, Baeri M. The effect of pentoxifylline on malathion-induced mitochondrial damage in rat liver. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2013;15(4):83-92. [Full Text in Persian] Link
18. Nasimi Doost Azgomi R, Nazemiyeh H, Sadeghi Bazargani H, Fazljou SMB, Nejatbakhsh F, Moini Jazani A, et al. Comparative evaluation of the effects of *Withania somnifera* with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2018;50(7):e13041. PubMed
19. Moein MR, Khalili MA, Davoudi A. The effect of oral administration of pentoxifylline on sperm motility of asthenozoospermic ejaculates from men with or without testicular varicoceles. *Iran J Reproductive Med* 2005;3(1):25-9. Link
20. Soleimani Mehranjani M, Mohammadi SM. Study the protective effect of quercetin on testis histological changes and spermatogenesis indexes in adult mice following treatment with dexamethasone. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci* 2019;27(1):1150-63. [Full Text in Persian] Link
21. Alfonsi G, Crippa M. Updates on the methodological approaches for carrying out an in-depth study of the cardiac conduction system and the autonomic nervous system of victims of sudden unexplained fetal and infant death. *Front Med* 2016;3(21):54. PubMed
22. Exbrayat JM. *Methods in Visualization Series, Histochemical and Cytochemical Methods of Visualization*. CRC Press (Taylor & Francis Group), New York 2013. p. 52-53. Link
23. Soleimani Mehranjani M, Taefi R. The protective role of vitamin E on the testicular tissue in rats exposed to sodium arsenite during the prenatal stage till sex maturity: A stereological analysis. *Iran J Reprod Med* 2012;10(6):571-80. PubMed
24. Rezvanfar, M, Sadrkhanlou R, Ahmadi A, Shojaei Sadee H, Mohammadirad A, Salehnia, A, et al. Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(12):901-10. PubMed

25. Kheradmand A, Dezfoulin O, Tarrahi MJ. Ghrelin attenuates heat-induced degenerative effects in the rat testis. *Regul Pept* 2011;167(1):97-104. PubMed
26. Khorsandi LS, Hashemitabar M, Orazizadeh M. The expression of BAX in mouse testicular germ cell apoptosis following dexamethasone injection. *Med Sci J Islamic Azad Univ (Tehran Med Branch)*. 2008;18(3):141-8. [Full Text in Persian] Link
27. Eid Y, Ebeid T, Younis H. Vitamin E supplementation reduces dexamethasone-induced oxidative stress in chicken semen. *Br Poult Sci* 2006;47(3):350-6. PubMed
28. Orazizadeh M, Hashemitabar M, Khorsandi L. Protective effect of minocycline on dexamethasone induced testicular germ cell apoptosis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(1):1-5. PubMed
29. Gao HB, Tong MH, Hu YQ, You HY, Guo QS, Ge RS, et al. Mechanism of glucocorticoid-induced Leyding cell apoptosis. *Mol cell Endocrinol* 2003;199(1-2):153-63. PubMed
30. Russell LD, Mohr U, Dungworth DL. Normal development of the testis. In: *Pathobiology in the aging rat*. Washington: D C; 1992. p. 395-405. (Vol 1). Link
31. Najar A, Piryae A, Babaei S, Bayat M. Effect of pentoxifylline on Sertoli and Leyding cells count of experimentally induced type 1 diabetes in male rats. *Ann Mil Health Sci Res* 2013;11(3):e65100. Link