

نقش کورکومین در محافظت از سلول های بیضه در مقابل TDS القا شده توسط فتالات در موش سوری

فاطمه اصانلو ، مسعود صالحی پور* ، پروین خدارحمی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران

چکیده

سابقه و هدف: کورکومین ماده مؤثر و پیگمان زردرنگ در ریزوم زرد چوبه است. با توجه به اثرهای مخرب فتالات ها بر سیستم تولید مثلی و بیضه های جنینی، بررسی نقش کورکومین بر TDS القا شده توسط فتالات در موش سوری است.

مواد و روش ها: ۴۰ سرموش سوری نر نژاد NMRI با وزن بین ۲۰ تا ۳۰ گرم انتخاب و به صورت تصادفی موش ها به چهار گروه کنترل، DEHP ، کورکومین و کورکومین + DEHP تقسیم شدند. نمونه های بافتی بیضه نیز بعد از برش ۵ میکرومتری به روش هماتوکسلین- افوزین رنگ آمیزی و بررسی شدند.

یافته ها: کورکومین سبب محافظت از بافت بیضه در موش های سوری شده همچنین ضایعه های پاتولوژیک میکروسکوپی از جمله تخریب سلول های سرتولی و نکروز در سلول های لایدیگ که در گروه تیمار شده با DEHP یافت شد در گروه تحت تیمار با کورکومین+ DEHP بهبود یافته بود.

بحث: کورکومین با خاصیت آنتی اکسیدانی خود سبب محافظت از تأثیر رادیکال های آزاد ناشی از فتالات ها بر بافت بیضه می شود. همچنین کورکومین سبب حفظ غلظت تستوسترون به عنوان هورمون تنظیم کننده تولید مثل، وزن و فرآیند رشد می شود.

نتیجه گیری: با توجه به تأثیر استرس اکسیداتیو فتالات ها کورکومین به عنوان یک آنتی اکسیدان توانست درصد قابل توجهی از ضایعه های پاتولوژیک DEHP بر روی تستوسترون و بافت را بهبود بخشد.

واژه های کلیدی: فتالات، کورکومین، DHEA ، تستوسترون، آنتی اکسیدان، TDS، سلول های سرتولی

مقدمه

عامل ضد التهابی استفاده شده است. زرد چوبه ساقه زیر زمینی گیاهی از خانواده زنجبیل می باشد که در لاتین به آن Turmeric و curcuma می گویند (۱۳). تحقیقات زیادی مبنی بر خواص آنتی اکسیدانت، اثرهای ضد موتاسیون، ضد سرطان کورکومین گزارش شده است (۱۱). کورکومین با مهار فسفوریلاسیون فسفو لیپاز A¹ و کاهش بیان COX-2 و مهار فعالیت کاتابولیت COX-5 بر روی متاپولیسیم اسید آراشیدونیک اثر می گذارد (۲۴). کورکومین یا دی فرولیل متان

زرد چوبه با نام علمی Curcuma longa از خانواده Zingiberaceae یکی از قدیمی ترین گیاهان است که از قدیم در طب سنتی کاربردهای فراوانی داشته و از آن برای تصفیه خون ، هضم غذا ، درمان آرتربیت ، محافظت کبد و به عنوان

نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند
پست الکترونیکی : m.salehypur@gmail.com

تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۶/۲۰

تاریخ پذیرش : ۱۳۹۶/۹/۲۰

¹. PLA2

کشاورزی حاوی مقادیر جزئی از فتالات بوده و فتالات بیشتر از طریق بسته بندی یا فرآیند تولید وارد مواد غذایی می شود. تأثیر فتالات روی اولین نسل از سلول لیدیگ^۳ که باعث هیپوسپادیاس و نهان بیضگی در تولد می گردد توانستند منجر به TDS گردند (۱۴). نتایج مطالعه های نشان داده است که DEHP می تواند سبب تغییر های در باروری، بارداری بقا قبل و بعد از تولد نوزاد شوند و یا ممکن است تعداد اسپرم ها را کاهش دهند و یا سبب ناهنجاری ارگان های تولید مثلی گردد.

از دهه ۱۹۷۰ به بعد تحقیقات زیادی برای یافتن مواد و محافظت کننده هایی که بتواند از بافت های طبیعی محافظت بنماید بدون این که اثر مشابهی بر سلول های تومور داشته باشد، آغاز گردید و از آن زمان تاکنون مواد شیمیایی مختلفی معرفی شدند. این اثرهای باعث فعالیت و خاصیت ضد التهابی کورکومین می شود. اگرچه محققان به اثرهای آنتی اکسیدانی کورکومین اشاراتی داشته اند اما اثرهای آن بر هورمون های تولید مثالی، مجرای اپیدیدیم، تعداد و تحرك پذیری اسپرم ها مشخص نیست (۲،۷). در این مطالعه نقش فتالات به عنوان یک ترکیب بالقوه در ایجاد TDS و نقش کورکومین به عنوان یک داروی محافظت کننده از سلول های بیضه موش های سوری در مقابل فتالات مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:

مطالعه حاضر که یک مطالعه تجربی^۴ با جامعه آماری شامل ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن بین ۲۰ تا ۴۰ گرم بود. حیوانات از حیوان خانه انسستیتو پاستور تهیه شده بودند، در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی پرند نگهداری می شدند. موش ها تحت شرایط استاندارد ۱۲ ساعت در نور و ۱۲ ساعت در تاریکی و در رطوبت طبیعی در داخل قفس هایی از جنس پلی اتیلن گلیکول نگهداری شدند. به مدت دو هفته به تمامی موش ها رژیم پرورشی بدون سبوس لوبيا داده شد. بعد از آن به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند.

گروه اول، گروه شاهد: موش های طبیعی هستند که به روش نرمال پرورش داده می شوند.

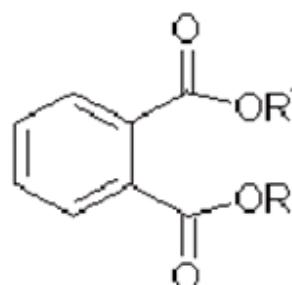
³. (FETAL LEYDIG CELLS) FLCS

⁴. experimental

(C12H20O6) یک پلی فنول هیدروفوب مشتق شده از ریزوم گیاه زرد چوبه است. ریزوم زرد چوبه محتوی سه آنالوگ مهم است: کورکومین، دمتوكسی کوکومین و بیس دمتوكسی کورکومین که در مجموع کورکومینوئیدها نامیده می شوند. این ترکیب های در موقعیت گروه متوكسی بر روی حلقه آروماتیک با یکدیگر متفاوتند.

مطالعه های بالینی در سال های اخیر نشان داده اند که کورکومین عامل درمانی بالقوه برای بسیاری از بیماری ها است. کورکومین تأثیر قدرتمندی در جذب رادیکال های آزاد اکسیژن و افزایش غلظت گلوتامین داخل سلولی دارد و به این وسیله سبب محافظت از پراکسیداسیون لیپیدها می شود (۱۵). مطالعه های اخیر نشان داده اند آسیب اکسیداتیو ایجاد شده در بیضه های رت L-thyroxine یا سیپلاتین از طریق درمان با کورکومین بهبود نسبی پیدا کرد. افراد به طور مداوم در معرض بسیاری از مواد شیمیایی و فیزیکی هستند که ممکن است عملکرد سیستم تناسلی را در هر دو جنس مرد و زن مورد تأثیر قرار دهد. مطالعه های اخیر نشان می دهد قرار گیری در معرض فتالات های محیطی ممکن است بر لقاح مردان اثر بگذارد (۸، ۲۱).

دی ۲- اتیل هگزیل (فتالات)^۱ به طور گسترده در صنعت پلاستیک استفاده می شود و می تواند باعث الفا سمیت تولید مثل شود و اولین محل تأثیر DEHP در انسان دهان و دندان است (۲۷،۱۶). در بدن بیشتر DEHP به مونو-۲- اتیل هگزیل فتالات ۲- تبدیل می گردد، اما سمیت DEHP بالاتر است. به عنوان مثال این ترکیب می تواند تحرك اسپرم انسان را به شدت تحت تأثیر قرار دهد (۱۱).



ساختر فتالات ها $n = 4-15, R' = CnH2n+1$

فتالات از چندین مسیر وارد بدن می شود که یکی از مهم ترین آن ها مواد غذایی آلوده است. به طور کلی تولیدات خام

¹. DEHP

². MEHP

اندازه گیری غلظت دو هورمون تستوسترون و DHEA در خون
:

سر سرنگ را به هپارین آغشته کرده و خون گیری به میزان ۲ سی سی انجام شد.

بعد از خون گیری از قلب موش ها، خون آنها در میکروتیوب تمیز جمع آوری شد. به منظور جداسازی سرم پس از چند دقیقه میکروتیوب ها با بالанс خود در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شدند. سپس سرم ها را با سمپلر و سر سمپلر تمیز جدا کرده و در میکروتیوب ها مشخصی با شماره گذاری معین ریخته شد. به مدت چند دقیقه خون ها در یخچال و سپس تا روز انجام آزمایش هورمونی به فریزر ۷۰ درجه سانتی گراد منتقل شد. هورمون های تستوسترون و DHEA به روش الیزا در آزمایشگاه اندازه گیری شد و مقادیر هورمونی برای هر گروه ثبت گردید.

تجزیه تحلیل آماری:

تجزیه و تحلیل داده ها در این تحقیق توسط نرم افزار SPSS (ویرایش شماره ۱۵) در دو بخش توصیفی و استنباطی صورت گرفته است. پارامترهای مورد مطالعه بین گروه ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA one way برای مقایسه قرار گرفتند، در صورت معنی دار بودن از آزمون Tukey برای مقایسه بعدی استفاده شد. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج:

در این مطالعه ۴۰ سر موش سوری نر به ترتیب در چهار گروه ده تابی شاهد، کورکومین، فتالات و فتالات - کورکومین مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به فاصله منفذ تناسلی (AGD)، وزن موش ها، وزن بیضه راست و وزن بیضه چپ در جدول ۱ آمده است.

گروه دوم، گروه کنترل مثبت (حال): موش هایی که مقدار ۱۵ میلی گرم کورکومین در ۵ میلی لیتر روغن ذرت به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش گاواز به آنها خورانده شد.

گروه سوم، گروه کنترل منفی (فتالات): گروهی از موش ها که ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش فتالات به صورت گاواز به آنها خورانده شد.

گروه چهارم گروه تجربی (کورکومین و فتالات): موش هایی که همزمان مقدار ۱۵ میلی گرم کورکومین در ۵ میلی لیتر روغن ذرت به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۵۵ میلی گرم فتالات را از طریق گاواز دریافت کردند.

میزان غذای مصرفی هر چهار گروه برای مدت ۲۸ روز غیر متواالی یکسان بود.

پس از ۲۸ روز وزن موش ها با ترازوی دیجیتال ساخت کشور آلمان با دقت ۰.۰۰۱ اندازه گیری شد. موش ها توسط زایلazin و کتامین کامل بی هوش شده و فاصله منفذ تناسلی با کولیس اندازه گیری شد (AGD) و خون گیری از قلب موش ها برای انجام تست های هورمونی انجام شد. سپس اندام های تولید مثلی (بیضه) از بدن آنها جهت بررسی بافتی مورفو لوژیک و هیستولوژیک خارج گردید. بیضه ها پس از خارج شدن از بدن با سرم فیزیولوژی شستشو داده شدند. وزن بیضه ها توسط ترازوی دیجیتال، دقت ۰.۰۱ میلی گرم اندازه گیری شد. پس از آن جهت انجام مراحل بعدی به آزمایشگاه بافت شناسی منتقل شدند.

مطالعه بافتی:

بیضه ها به منظور انجام بررسی های بافتی در محلول بوئن فیکس و سپس تحت پردازش بافت و قالب گیری پارافین قرار گرفت. در مرحله برش گیری برش ها به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و به صورت نوارهای ۴ عددی به صورت سریالی روی لام مناقل شدند. در آخر لام های تهیه شده با استفاده از روش هماتوکسیلین - ائوزین رنگ آمیزی شدند. با استفاده از میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی ۱۰ و ۴۰ میزان آسیب های بافتی شامل شبکه بیضه، سلول های لیدیگ، سلول های سرتولی و میزان التهاب و وجود سلول های التهابی به صورت کیفی بررسی شد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای اندازه گیری شده در گروههای مورد مطالعه

متغیر	میزان هورمون تستوسترون (DHEA)	میزان هورمون دهیدروایپی آندروسترون	کنترل	کورکومین	فتالات	فتالات- کورکومین
فاصله منفذ تناسلي(AGD)(میلی متر)	۱/۶۵±۰/۲۵۹	۱/۶۴±۰/۲۷۵	۱/۶۴±۰/۲۷۵	۱/۵۳±۰/۷۵۱	۱/۶۴±۰/۲۰۱	۱/۶۴±۰/۲۰۱
وزن بدن موش ها(گرم)	۴۰/۳۹±۴/۴۱	۴۱/۵۳±۲/۰۹	۴۰/۳۹±۴/۴۱	۳۵/۷۰±۱/۴۵	۴۰/۶۸±۴/۴۱	۴۰/۶۸±۴/۴۱
وزن بیضه راست(میلی گرم)	۹۶/۷۰±۴/۱۶	۹۸/۵۰±۲/۱۷	۹۸/۵۰±۲/۱۷	۹۱/۴۰±۳/۸۶	۹۹/۱۰±۲/۶۰	۹۹/۱۰±۲/۶۰
وزن بیضه چپ(میلی گرم)	۹۵/۹۰±۴/۲۸	۹۷/۹۵±۱/۸۰	۹۷/۹۵±۱/۸۰	۹۰/۷۰±۳/۵۶	۹۸/۸۰±۲/۵۷	۹۸/۸۰±۲/۵۷
میزان هورمون تستوسترون	۰/۳۲±۰/۱۰	۰/۵۸±۰/۳۶	۰/۳۲±۰/۱۰	۰/۱۷±۰/۱۱	۰/۳۲±۰/۱۳	۰/۳۲±۰/۱۳
میزان هورمون دهیدروایپی آندروسترون(DHEA)	۲/۴۲±۰/۱۷	۲/۴۵±۰/۱۰	۲/۴۲±۰/۱۷	۲/۴۴±۰/۰۷	۲/۳۹±۰/۱۴	۲/۳۹±۰/۱۴

(p=۰/۰۰۰)، فتالات با فتالات - کورکومین (p=۰/۰۰۰) اختلاف معنی دار داشت.

متغیر وزن بیضه چپ در گروههای کنترل و فتالات دارای اختلاف معنی دار بودند (p=۰/۰۰۵). همچنین مقایسه وزن بیضه راست در بین گروههای کورکومین با فتالات (p=۰/۰۰۰)، فتالات با فتالات - کورکومین (p=۰/۰۰۰) اختلاف معنی دار داشت.

میزان هورمون تستوسترون با روش کراسکال والیس در بین گروههای تحت مطالعه تحلیل شد که نتایج نشان داد گروههای تحت تیمار با گروه کنترل دارای اختلاف معنی داری بودند به طوری که میانگین رتبه تستوسترون در گروه تحت تیمار با فتالات ۱۰/۱۵ بود در حالی که در گروه کنترل ۲۱/۶۰ بود (P=۰/۰۰۲) (جدول شماره ۳).

نتایج تحلیلها با روش One way Anova نشان داد درمان با کورکومین در گروه تحت تیمار با فتالات تفاوت معنی داری با گروه کنترل در متغیرهای وزن بدن، وزن بیضه راست، وزن بیضه چپ دارند و (p=۰/۰۰۰) همگی اما در متغیرهای AGD و میزان هورمون دهیدرو اپی آندروسترون تفاوت معنادار مشاهده نشد (جدول شماره ۳).

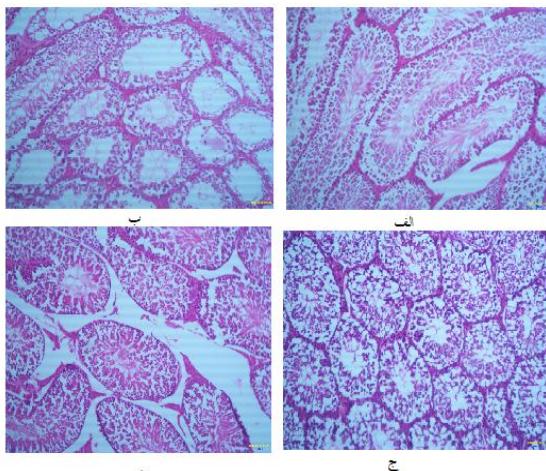
اما برای این که مشخص شود ارتباط معنی دار در این متغیرها به طور دقیق بین کدام گروهها اتفاق افتاده است از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید که نتایج نشان متغیر وزن بدن در گروههای کنترل و فتالات دارای اختلاف معنی دار بودند (p=۰/۰۰۶). همچنین مقایسه وزن بدن در بین گروههای کورکومین با فتالات (p=۰/۰۱۱)، فتالات با فتالات - کورکومین (p=۰/۰۰۴) اختلاف معنی دار داشت.

متغیر وزن بیضه راست در گروههای کنترل و فتالات دارای اختلاف معنی دار بودند (p=۰/۰۱۱). همچنین مقایسه وزن بیضه راست در بین گروههای کورکومین با فتالات

جدول ۲. مقایسه گروه شاهد با گروههای مورد مطالعه تحت تیمار با DEHP, Curcumin DEHP+ و Curcumin با روش One way Anova

متغیر	گروهها	مجموع مریعات	درجه آزادی	میانگین مریعات	F	معنی داری
وزن بدن	بین گروهها	۲۰۷/۰۷	۳	۶۹/۰۲	۷/۷۴	...
	دون گروهها	۳۲۰/۹۳	۳۶	۸/۹۱	-	...
	مجموع	۵۲۸/۰۰	۳۹	-	۰/۰۲۹	...
AGD	بین گروهها	۰/۰۸۷	۳	۰/۰۲۹	۰/۱۵۵	۰/۹۲۶
	دون گروهها	۶/۷۳	۳۶	۰/۱۸۷	-	...
	مجموع	۶/۸۱	۳۹	-	۰/۰۲۹	...
بیضه راست موش	بین گروهها	۳۶۶/۸۷	۳	۱۲۲/۲۹	۱۱/۱۷	۰/۰۰۰
	دون گروهها	۳۹۳/۹۰	۳۶	۱۰/۹۴	-	...
	مجموع	۷۶۰/۷۷	۳۹	-	۱۲۲/۲۹	...
بیضه چپ موش	بین گروهها	۳۹۶/۳۶	۳	۱۳۲/۱۲	۱۲/۶۵	۰/۰۰۰
	دون گروهها	۳۷۵/۸۲	۳۶	۱۰/۹۴	-	...
	مجموع	۷۷۲/۱۹	۳۹	-	۱۳۲/۱۲	...
دهیدرو اپی آندروسترون	بین گروهها	۰/۰۴۸	۳	۰/۰۱۶	۰/۹۷	۰/۴۱
	دون گروهها	۰/۰۵۹	۳۶	۰/۰۱۶	-	...
	مجموع	۰/۰۶۴	۳۹	-	۰/۰۱۶	...

شد، همچنین مشاهده شد اسپرماتوزوئیدها در لوله های سرتولی حضور دارند، سلول های اسپرماتوگونی و سلول های سرتولی در داخل سلول های سمینیفر دیده می شوند، بافت بینابینی بیضه طبیعی است، سلول های لاپیدگ مشخص هستند، پرخونی دیده نمی شود، اینفلتراسیون سلول های آمامی دیده نمی شود، نکروز بافتی بسیار محدود در بعضی از سلول های اسپرماتوگونی و سلول های پارانشیمال دیده می شود، تجمع اسپرماتوزوئیدها با تراکم بالا در شبکه بیضه مشهود است، هیچ گونه تغییر متاپلاستیک و فیبروز بافتی قابل رویت نیست (شکل ۱-د).



شکل ۱-۱- مورفوولوژی بافت های بیضه موش سوری با بزرگنمایی میکروسکوپی $\times 40$ در در گروه های کنترل (الف) تیمار شده با DEHP (ب) (ج) تیمار شده با کورکومین (ج) و تیمار شده با DEHP+کورکومین (د).

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد کورکومین تأثیر محافظتی بر سیستم تولید مثلی موش صحرایی دارد. وزن بیضه های راست و چپ ، میزان هورمون تستوسترون و DHEA همچنین وزن بدن موش های تیمار شده با کورکومین در مقایسه با گروه فتالات دارای اختلاف معنادار بود. علاوه بر این گروه تیمار شده با DEHP اختلاف معناداری در متغیرهای وزن بدن ، وزن بیضه راست و چپ، میزان هورمون تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل داشتند.

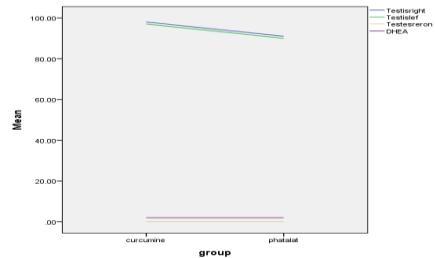
در بسیاری از مطالعه های صورت گرفته خاصیت آنتی-اکسیدانتی کورکومین و محافظت از سیستم تولید مثل جنس نر در برابر آلاینده های زیست محیطی و القا کننده های استرس اکسیداتیو از جمله کادمیوم، اکریل آمید، گزارش شده است

جدول ۳. مقایسه میزان تستوسترون در گروه شاهد با گروه های مورد مطالعه تحت تیمار با Curcumin +DEHP و DEHP، Curcumin

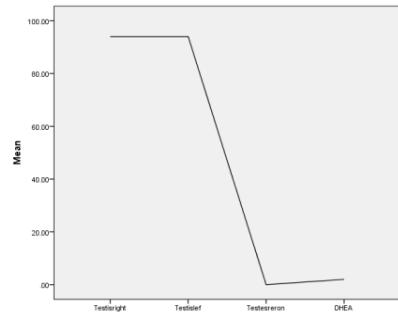
متغیر	گروه	میانگین داری	معنی رتبه	میانگین رتبه
	کنترل	۲۱/۶۰		
	کورکومین	۳۰/۰۰	۰/۰۰۲	۳
	فتالات	۱۰/۱۵		
	فتالات-کورکومین	۲۰/۲۵		

بررسی های میکروسکوپی و مطالعه های بافتی نشان داد تیمار بیست و هشت روزه موش های سوری با مقدار mg/kg/day ۵۰ DEHP سبب نکروز وسیع در پارانشیم بیضه، کارولیز شدید در سلول های پارانشیمال، نکروز شدید به همراه ظاهر شیشه ای ، هسته بسیاری از سلول ها دچار پیکنوزیا کاریورکسیس شده بود، تخریب وسیع الطیف پارانشیم بافتی در سرمنیفروم توبول ها، تخریب در سلول های سرتولی، از هم-گسیختگی ارتباطات سلولی و تخریب سازمان بافتی، عدم حضور سلول های التهابی، آسیب در سلول های شبکه بیضه و همچنین در اپیدیدم مشهود بود، هیچ گونه تغییر متاپلاستیک در سلول های سمینیفر دیده نشد، از پروسه التهابی عامل پرخونی مشهود بود، نکروز در سلول های لاپیدگ و بافت سلول-

های بینابینی بیضه نیز مشهود بود (شکل ۱-ب).



نمودار ۱ - وضعیت متغیرها در گروه ها



نمودار ۲ - منحنی رگرسیون متغیر های مورد بررسی

اما تأثیر هم زمان کورکومین و DEHP بر سیستم تولید مثلی موش سوری سبب حفظ پارانشیم بافتی بجز نواحی آرتیفیکت

وابسته به دوز سبب بازسازی ساختار سلولی و عملکرد سلول-های زیایی اسپرم شود (۱۸).

مطالعه‌های مختلف اثر سوء فتالات‌ها و مشتقات آن را بر سیستم‌های تولید مثل، لوزالمعده، پانکراس و سیستم TDS هماتولوژیک تایید کرده‌اند (۱۵، ۱۶). همچنین مفهوم براساس کاهش چشمگیر تولید تستوسترون به‌وسیله بیضه‌های جنینی در تعداد زیادی از مطالعه‌های با استفاده از فتالات در محیط آزمایشگاه بر روی رت‌ها انجام شده است (۲۲). DEHP در بین فتالات‌ها بیشترین کاربرد را دارد از آنجا که منبع اصلی آلودگی انسان به DEHP از طریق خوراکی است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد DEHP سبب کاهش وزن بدن و بیضه و میزان هورمون تستوسترون و DHEA درموش‌های سوری شد. در مطالعه پارک^۳ و همکاران در سال ۲۰۰۲ تیمار دو هفته‌ای موش‌های صحرایی با DEHP به‌صورت روزانه و به-مدت ۲ هفته به مقدار ۲ g/kg منجر به کاهش وزن بدن، تغییر میزان تستوسترون و در نهایت آسیب به بافت بیضه شد (۲۰). در مطالعه دیگری که توسط کانگ و همکاران انجام شد نیز کاهش وزن بدن و بیضه و همچنین تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک در لوله منی‌ساز به دنبال مواجهه با DHEP مشاهده شد (۱۷). در مطالعه‌های پیشین نیز ذکر شده است که وجود رادیکال‌های آزاد اکسیژن سبب تخریب بافت‌های بدن می‌گردد (۱۰، ۱۷). با توجه به اثر اکسیداسیون فتالات‌ها بر اسیدهای چرب غشایی به‌نظر می‌رسد تولید این رادیکال‌های آزاد سبب تخریب و تجمع سلول‌های لاپیدیگ، و همچنین باعث افزایش آسیب‌های اکسیداتیو شده و در نتیجه باعث نکروز بافت‌های بدن به‌ویژه بافت‌های تولید مثلی می‌شود. تستوسترون یک اثر مستقیم در آتابولیسم پروتئین‌ها در همه اندام‌ها و بافت‌های بدن دارد و باعث افزایش توده ماهیچه و استخوان در جنس نر می‌گردد (۱۰). بنابراین با توجه به کاهش تستوسترون در گروه تیمار شده با DEHP، به‌نظر می‌رسد کاهش ساخت پروتئین‌های بدن منجر به کاهش حجم و وزن بدن موش‌های سوری شده باشد.

نتایج:

نتایج این مطالعه گواه این بود که کورکومین به‌عنوان یک آنتی اکسیدان قادر است تأثیر استرس اکسیداتیو فتالات‌ها بر سلول-

(۱۵). بنابراین کورکومین ممکن است به عنوان یک آنتی اکسیدانت قوی در جلوگیری از ناهنجاری‌های عمدۀ ناشی از استرس اکسیداتیو فتالات در بیضه و اسپرم مفید و مؤثر واقع گردد.

از آنجایی که فرآیند اسپرماتوژن یک فعالیت بسیار فعال است که تخمین می‌زنند در هر ثانیه ۱۰۰۰۰ اسپرم تولید می‌کند، میزان بالایی از تقسیم سلول در این فرآیند دلالت بر میزان بالای مصرف اکسیژن میتوکندریایی به‌وسیله اپی تلیوم ژرمنیال دارد. هر چند، رگزایی ضعیف بیضه‌ها به معنای این است که فشار اکسیژن در این بافت پایین است (۱۶). با این که فشار اکسیژن ریز محیط بیضه‌ای را تعیین می‌کند، این بافت به استرس اکسیداتیو ناشی از وفور اسیدهای چرب غیراشباع و حضور گونه‌های اکسیژنی آسیب‌پذیر می‌ماند (۱۹).

کورکومین یک اثر محافظت کننده بر بیضه‌ها دارد به گونه‌ای که سبب توقف آسیب‌های هیستوپاتولوژیک آن چه که در گروه تیمار شده با DEHP مشاهده شد. علاوه‌بر این با توجه به حضور اسپرماتوژن‌هایها به تعداد فراوان در شبکه بیضه، فعالیت سلول‌های لوله اسپرم ساز و تکثیر سلول‌های اسپرماتوگونی به-جز ضایعه‌های نکروتید محدود، طبیعی به نظر می‌رسد.

سلول سرتولی و قطر لوله منی ساز از پارامترهای حساس به مواد سمی به شمار می‌رود. سلول سرتولی در روند اسپرماتوژنیس نقش اصلی را به عهده دارد به‌طوری‌که تمايز سلول‌های زایا، میوز و تغییر شکل آن‌ها به اسپرم بالغ با عملکرد سلول سرتولی ارتباط مستقیم دارد. اختلال در ساختار و عملکرد سلول‌های سرتولی، کاهش تعداد سلول‌های سرتولی، اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها به دنبال مسمومیت با DEHP گزارش شده است (۱۸). به نظر می‌رسد ایجاد مسمومیت در سلول سرتولی با واکوئوله شدن سیتوپلاسم سلول سرتولی، مرگ سلول‌های زایا، مهار اسپرم سازی و در نهایت ناباروری در جنس مذکور ارتباط دارد. بایراک^۱ شان و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی نشان دادند که از کورکومین می‌توان به‌عنوان یک ماده آنتی اکسیدانی قوی در برابر استرس‌های اکسیداتیوی و اثرهای ناشی از آن استفاده کرد (۶). همچنین کاتارزینا^۲ و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه خود نشان دادند کورکومین در یک روش

¹. Bayrak

². Katarzyna

های جنینی مهار کند به طوری که در صد قابل توجهی از ضایعه-
های پاتولوژیک ناشی از DEHP را بهبود بخشد. بنابراین
پیشنهاد می شود این ماده به عنوان یک دارو یا مکمل غذایی در
درمان و پیشگیری علیه بسیاری اکسیدانت ها از جمله DEHP
به خصوص در مادران باردار برای حفظ جنین پسر به کار
رود.

سپاسگزاری:

از زحمات جناب آقای دکتر صالحی پور، سرکار خانم دکتر
خدارحمی، جناب آقای دکتر ناصح و جناب آقای دکتر
اسماعیل پور تشکر می کنم.

منابع :

- 1.Afrah F Salama and S.M. El-Bahr, Effect of Curcumin on Cadmium-Induced Oxidative Testicular Damage in Rats, Journal of Medical Research Institute JMRI,(2007); Vol. 28 No.2: 167-73.
2. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int J Biochem Cell Biol; .(2009). 41(1): 40-59.
- 3.Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm; .(2007). 4(6): 807-18.
4. Bae MK, Kim SH, Jeong JW, Lee YM, Kim HS, Kim SR, et al.Curcumin inhibits hypoxia induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. Oncol Rep; .(2006). 15(6): 1557-62.
5. Beydon D, Payan JP, Grandclaude MC.Comparison of percutaneous absorption and\ metabolism of di-n-butylphthalate in various species. Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA. .(2010). 24:71-78.
- 6.Jennifer C.Y. Hsieh, Ph.D. EVIDENCE ON THE CARCINOGENICITY OF BUTYL BENZYL PHTHALATE, Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency.(2013). Meeting of the Carcinogen Identification Committee.
7. Chen Ch, Chan W.H. Injurious Effects of Curcumin on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization and Fetal Development via Apoptosis, International Journal of Molecular Sciences,(2012).13.4655-4672.
8. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM,Mao CS,Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL.Study for Future Families Research T. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Enviromental health perspectives; (2005). 113(8): 1056-1061.
9. Fisher JS1, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human testicular dysgenesis syndrome: a possible model using in utero exposure of the rat to dibutyl phthalate,Human reproduction, (2003).18(7),1383-1394.
10. Ganong WF. Review of medical physiology. (2001). 20th edition. Philadelphia: McGraw-Hill; p.383-438.
11. Gaspar FW, Castorina R, Maddalena RL, Nishioka MG, McKone TE, Bradman A. Phthalate exposure and risk assessment in California child care facilities. Environ Sci Technol, (2014). 48:7593-7601.
12. Guo Y, Kannan K. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. Environ Sci Technol. (2011). 45:3788-3794.
- 13.Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome:leydig cell influence,Trends Endocrinol Metab.(2009).20(3),139-145.
14. Irving GR, Karmokar A, Berry DP, Brown K, Steward WP. Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal Diseases, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 25, (2011).۵۳۴ -۵۱۹
15. Ishihara M, Itoh M, Miyamoto K, Suna S, Takeuchi Y, Taenaka I, et al. Spermatogenic disturbance induced by di (2-ethylhexyl) phthalate is significantly prevented by treatment with antioxidant vitamins in the rat. Int J Androl; .(2000). 23(2): 85-94.
16. Bayrak O, Uz E, Bayrak R, Turgut F, Atmaca AF, Sahin S, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. World J Uro.(2008),91-26:285
17. Santosh K. Sandur, Haruyo Ichikawa, Manoj K. Pandey, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Bokyung Sung, Gautam Sethi, Bharat B. Aggarwal Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane) Free Radical Biology and Medicine; . (2007). 43 (4): 568 – 80.
18. Katarzyna G, Agnieszka B, Marta S, Mart K, Starowicz G, Styrna J. Curcumin influences semen quality parameters and reverses the di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)-induced testicular damage in mice. Pharmacological Reports. (2014). 66,782–787.
19. Mahood IK, et al. Abnormal Leydig Cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to di (n-butyl) phthalate and its possible role in testicular dysgenesis.(2005). Endocrinology;146:613–623.
20. Park JD, Habeebu SS, and Klaassen CD. Testicular toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in young Sprague-Dawley rats. Toxicology.(۲۰۰۲).۱۱۵-۱۰۵ :۱۷۱ .
- 21- Richard M.sharpe.Toxicological highlight additional effect of phthalate mixtures on fetal testosterone production,Toxicological sciences, (2008).105,(1),1-4.
22. Kang KS, Che JH, Ryu DY, Kim TW, Li GX, Lee YS.Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). (2002). J Vet Med Sci; 64(3): 227-235.
23. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; .(2006). 20(1):91–110.

24. Sharpe RM, Skakkebaek NE.,Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects ,*Fertility and sterility*,(2007).89,e33-e37.
25. Schripp T., Salthammer T, Fauck C., Bekö G., Weschler C. JLatex paint as a delivery vehicle for diethylphthalate and di-n-butylphthalate: predictable boundary layer concentrations and emission rates. .(2014). *Sci Total Environ*, 494-495: 299-305.
26. Svensson K, Hernandez-Ramirez RU, Burguete-Garcia A, Cebrian ME, Calafat AM, Needham LL, et al.Pthalate exposure associated with self-reported 27- Desvergne B , Jérôme N. Feige, Cristina C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic?, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304. (2009) .43–48.
diabetes among Mexican women. *Environ Res*. .(2011). 111:792-796.

