مقاله پژوهشی

اثر کورکومین بر محور هیپوفیز-گناد، آسیب اکسیداتیو DNA و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه در موش‌های صحرایی دیابتی

سید دامون صدوقی[۱،۲]، محمد امین عدالت‌منش[۲*]، راهله رهباریان[۳]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران
۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۰۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: دیابت با اختلال در عملکرد غدد اندوکرین سبب بروز اختلالات باروری می‌شود. همچنین کورکومین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و هیپوگلیسمیک است. هدف از این مطالعه تعیین اثر کورکومین بر محور هیپوفیز-گناد، آسیب اکسیداتیو DNA و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه در موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۵ گروه مساوی تقسیم شدند (n=۸). گروه شاهد، گروه دیابتی تیمار نشده (۳۰ روز، تزریق داخل صفاقی دی‌متیل سولفواکسید) و گروه‌های دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (۳۰ روز، تزریق داخل صفاقی کورکومین به‌صورت محلول در دی‌متیل سولفواکسید). دیابت توسط یک‌بار تزریق داخل صفاقی ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آلوکسان القاء شد. در پایان دوره درمان، میزان سرمی LH، FSH، استروژن، تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون و میزان SOD، CAT، GPX، HOdG-8 و MDA در بافت بیضه توسط روش الایزا سنجش شد. تحلیل آماری توسط آزمون‌های واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Tukey انجام گردید (p<۰/۰۵).

نتایج: در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده، تجویز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی‌دار وابسته به دوز میزان سرمی LH، FSH، استروژن، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون، کاهش معنی‌دار وابسته به دوز HOdG-8 و MDA و نیز افزایش معنی‌دار وابسته به دوز آنزیم‌های SOD، CAT، GPX در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی شد (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تجویز کورکومین موجب افزایش فعالیت محور هیپوفیز-گناد، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو DNA و نیز موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود.

کلمات کلیدی: دیابت ملیتوس، کورکومین، بیضه، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، موش صحرایی

مقدمه

دیابت نوع ۱ مجموعه‌ای ناهمگن از اختلالات متابولیکی بوده که مشخصه آن افزایش مزمن قندخون درنتیجه نارسایی ترشح انسولین است (۱). تحقیقات نشان داده است دیابت منجر به ایجاد عوارضی از قبیل استرس‌اکسیداتیو و کاهش فعالیت آنزیم-های آنتی‌اکسیدانی (۲)، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی (۳) و آسیب اکسیداتیو DNA می‌شود (۴). همچنین با ایجاد اختلال در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی، موجب مرگ سلول‌ها می‌شود (۵).

مشخص شده است در مبتلایان به دیابت فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون اس- ترانسفراز (GST: Glutathione S-transferase)، سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase: SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase: GPX) و کاتالاز (Catalase: CAT) در خون و بافت کاهش می‌یابد (۶). با توجه به نقش استرس‌اکسیداتیو در پیشرفت بیماری دیابت، به نظر می‌رسد ایجاد شرایط استرس-اکسیداتیو در بیماران دیابتی ناشی از تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) در پلاسما و نیز تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی باشد (۲). در شرایط طبیعی

*نویسنده مسئول: محمد امین عدالت‌منش، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران Email: amin.edalatmanesh@gmail.com

بین تولید رادیکال‌های آزاد و فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی تعادل وجود دارد. کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی و اختلال در تعادل اکسیدان- آنتی‌اکسیدان وضعیت را به سمت استرس‌اکسیداتیو و تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد پیش می‌برد (۷). این ترکیبات می‌توانند در اثر واکنش با DNA و ماکرومولکول‌ها موجب اختلال در عملکرد سلول شوند (۷). از سوی دیگر افزایش غیرطبیعی پراکسیداسیون لیپیدی منجر به آسیب غشا و اندامک‌های سلولی می‌شود. مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde: MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون اسیدهای چرب است و سنجش میزان مالون دی‌آلدئید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در تعیین میزان رادیکال‌های آزاد از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است (۳).

تحقیقات نشان داده است از میان بازهای پورینی و پیریمیدینی، گوانین جهت اکسیداسیون استعداد بیشتری دارد. به‌طوری‌که درنتیجه حمله رادیکال‌های هیدروکسیل به موقعیت هشتم مولکول گوانین، ترکیبی با عنوان ۸- هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-Oxo-2'-deoxyguanosine: 8-OHdG) تولید می‌شود. با توجه به این‌که 8-OHdG تعادل دینامیکی بین آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت ترمیم آن را نشان می‌دهد، اندازه‌گیری این ترکیب در ارزیابی آسیب DNA حائز اهمیت است (۸). دیابت در بروز ناباروری و اختلالات هورمونی در مردان نقش مهمی دارد و موجب تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت بیضه می‌شود (۹). تضعیف دفاع آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش محافظت بافت بیضه در برابر آسیب‌های اکسیداتیو، افزایش تجمع رادیکال‌های آزاد و درنهایت موجب آسیب سلول‌های زایا می‌شود (۹). همچنین دیابت با القاء تغییراتی در ساختار بافتی لوله‌های اسپرم‌ساز، کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونیا موجب کاهش روند اسپرماتوژنز می‌شود (۱۰). با بررسی بافت بیضه و عملکرد آن در افراد دیابتی مشاهده شده است که دیابت موجب کاهش وزن بیضه و کاهش میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت‌ها، اسپرماتید و سلول‌های سرتولی می‌شود. این عوارض ناشی از دیابت با اختلالات تولیدمثلی در مردان همراه است (۱۱). مطالعات بالینی و تجربی نشان داده‌اند دیابت با اختلال در فعالیت محور هورمونی هیپوفیز- بیضه موجب کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها، تستوسترون و درنهایت موجب اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود (۱۲). گزارش شده است فقدان انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی موجب کاهش ترشح هورمون‌های FSH و LH می‌شود (۱۳). همچنین انسولین جهت پایداری گیرنده‌های LH در سلول‌های لیدیگ موردنیاز است و نیز انسولین تقسیمات سلولی و سوخت‌وساز سلول‌های لیدیگ را تنظیم می‌کند (۱۳) بنابراین کاهش میزان انسولین می‌تواند منجر به اختلال در فعالیت سلول‌های لیدیگ و کاهش سنتز هورمون‌های استروئیدی بیضه شود (۱۳).

گیاهان دارویی برای یافتن مکمل و یا جایگزینی مناسب جهت کاهش عوارض داروهای شیمیایی مورداستفاده در درمان دیابت، گزینه مناسبی هستند؛ زیرا طی تحقیقات انجام‌شده ترکیبات موجود در گیاهان دارویی می‌تواند عوارض دیابت را کاهش داده و ناهنجاری‌های متابولیکی ناشی از آن را تا حدودی اصلاح نمایند (۱۴). زردچوبه نام عامیانه گیاهی است که در طب سنتی اثرات هیپوگلیسمی آن توصیه‌شده است. زردچوبه بانام علمی *Curcuma longa* از خانواده Zingiberaceae است. کورکومین ماده مؤثره ریزوم گیاه زردچوبه و یک پلی‌فنول است (۱۵). مشخص شده است کورکومین می‌تواند عامل حفاظتی قدرتمندی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو سلولی باشد و نیز با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود موجب مهار رادیکال‌های آزاد شود. همچنین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اثرات محافظتی خود را بر سلول‌ها اعمال می‌کند (۱۶). درمان طولانی‌مدت با کورکومین می‌تواند سطح سرمی آنزیم‌های آلانین و آسپارتات آمینوترانسفراز و نیز برخی شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو را در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی بهبود بخشد. این اثرات به خواص هیپوگلیسمیک و ضد دیابتی کورکومین نسبت داده شده است (۱۷). مطالعات نشان داده‌اند کورکومین در بهبود دیابت نوع دو تأثیرگذار است و با کاهش قند خون، قبل و بعد از ایجاد دیابت، می‌تواند مکمل مناسبی به همراه متفورمین باشد (۱۸). گزارش شده است تجویز کورکومین به موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک موجب کاهش معنی‌دار میزان سرمی گلوکز می‌شود (۱۹). بخشی از اثرات هیپوگلیسمیک کورکومین احتمالاً به افزایش فعالیت هگزوزکیناز و گلوکوکیناز کبدی، افزایش تراکم سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و افزایش جذب گلوکز توسط بافت کبد و عضله نسبت داده شد. علاوه بر این کورکومین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانی قوی، دارای خاصیت شبه انسولینی است و از این طریق قادر به بهبود علائم دیابت نوع یک است (۲۰). همچنین مشخص شده است کورکومین با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود و نیز با تعدیل سیستم هورمونی

می‌تواند در کاهش علائم تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر باشد (۲۱). با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و هیپوگلیسمیک کورکومین، این مطالعه باهدف تعیین اثر کورکومین بر هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد، آسیب اکسیداتیو DNA و فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی بافت بیضه در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه تجربی حاضر در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه زیست-شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز در سال ۱۳۹۵ انجام شد. همچنین لازم به ذکر است مراحل آزمایش بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز و بر اساس دستورالعمل‌های بین‌المللی انجام شده است.

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد ۴۰ سر موش صحرایی با محدوده سنی ۵±۱۳۰ روز و محدوده وزنی ۶±۱۷۰ گرم در دمای محیطی ۳±۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴±۳۵ درصد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (رازی راد، ایران) قرار داشتند و آب به مقدار کافی توسط بطری پلاستیکی ۵۰۰ میلی-لیتر در اختیار آن‌ها قرار داده شد. همچنین از غذای فشرده مخصوص موش با فرمول استاندارد تغذیه نمودند. به‌منظور حصول سازش با محیط، آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ روز بعد از استقرار حیوانات به انجام رسید (۲۲). موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به ۵ گروه (در هر گروه ۸ سر موش صحرایی) شامل گروه شاهد، گروه دیابتی تیمار نشده و سه گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (Sigma-Aldrich, USA) تقسیم شدند. گروه‌های شاهد و دیابتی تیمار نشده به مدت ۳۰ روز و به‌صورت داخل صفاقی، ۰/۵ میلی‌لیتر دی‌متیل سولفوکساید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان حلال کورکومین دریافت کردند. همچنین سه گروه دیابتی تحت تیمار، به مدت ۳۰ روز و به-صورت داخل صفاقی با ۰/۵ میلی‌لیتر کورکومین (به‌صورت محلول در دی‌متیل سولفوکساید) با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیمار شدند.

مدل تجربی دیابت (دیابت نوع ۱) در موش صحرایی با یک‌بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان مونوهیدرات (Sigma-Aldrich, Germany) به میزان ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایجاد شد. همچنین از بافر سیترات (pH=۵/۴) به‌عنوان حلال آلوکسان استفاده گردید. آلوکسان به گروه دیابتی تیمار نشده و گروه‌های دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین تزریق شد. مطالعه بر روی دیابت مزمن است، به همین دلیل حدود ۳۰ روز پس از تزریق آلوکسان و القاء دیابت تجربی، جهت تأیید آن از ورید دمی خون‌گیری صورت گرفت و قند خون توسط دستگاه گلوکومتر مدل IGM-0002A (EasyGluco, Korea) اندازه‌گیری شد. قندخون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن و روز صفر آزمایش در نظر گرفته شد (۲۲).

در پایان دوره تیمار، موش‌های صحرایی به تفکیک گروه توسط دی‌اتیل اتر (Merck, Germany) بی‌هوش شدند. سپس پوست ناحیه قفسه سینه، جناغ و دنده‌ها برش داده شد و با کنار کشیدن جناغ و دنده‌ها از بطن چپ قلب توسط سرنگ ۲ میلی‌لیتر خون-گیری انجام شد. خون گرفته‌شده بدون ماده ضد انعقاد درون لوله‌آزمایش ریخته و به مدت ۱۲ دقیقه در انکوباتور مدل INB400 (Memmert, Germany) در دمای ۳۷ درجه سانتی-گراد قرار داده شد. بعد از وقوع انعقاد، لوله‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل EBA280 (Hettich, Germany) به مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند. سپس سرم خون روی بخش لخته شده توسط سمپلر مدل Transferpette®S (Brand, Germany) جدا و به لوله‌آزمایش دیگری منتقل و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۲۲). میزان سرمی هورمون‌های موردبررسی توسط روش ELISA، دستگاه Elisa reader (Stat Fax 2100, USA) و کیت-های شرکت Finetest (Finetest, China) سنجش شد. LH (حساسیت <۰/۹۳۸ میلی واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر، محدوده ۱۰۰-۱/۵۶۳ میلی واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)، FSH (حساسیت <۱/۴۰۶ میلی واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر، محدوده ۱۵۰-۲/۳۴۴ میلی واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)، استروژن (حساسیت <۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۱۰۰۰-۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، تستوسترون (حساسیت <۰/۱۸۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۲۰-۰/۳۱۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر)، دی‌هیدروتستوسترون (حساسیت <۲۳/۴۳۸ پیکوگرم بر میلی-لیتر، محدوده ۲۵۰۰-۳۹/۰۶۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر).

جهت سنجش‌های بافتی، بیضه از بدن خارج شد. پس از شستشو

با محلول سالین به همراه بافر تریس به مدت ۲ دقیقه توسط دستگاه هموژنایزر مدل Ultra turrax T25 (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد. سپس توسط سانتریفوژ مدل Z366 (Hermle, Germany) سیتوپلاسم سلولی از بافت هموژنیزه تفکیک و جهت سنجش استفاده شد. جهت جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، تمامی مراحل در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (سانتریفوژ یخچال‌دار) انجام شد و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارکننده پروتئازهای سلولی استفاده شد (۲۳). میزان بافتی آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (حساسیت <۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۱۰۰۰-۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، کاتالاز (حساسیت <۱۸/۷۵ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر)، گلوتاتیون پراکسیداز (حساسیت <۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و نیز میزان ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (حساسیت <۰/۹۳۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۱۰۰-۱/۵۶۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و مالون دی‌آلدئید (حساسیت <۱۸/۷۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر، محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر) بافت بیضه توسط روش ELISA و کیت‌های شرکت Finetest سنجش شد. سنجش‌ها بر اساس روش موجود در دفترچه راهنمای شرکت سازنده کیت صورت گرفت.

اطلاعات به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۰ تحلیل شد. با توجه به این‌که نتایج به‌دست‌آمده کمی است، توسط آزمون Kolmogorov-Smirnov فرض طبیعی بودن توزیع فراوانی داده‌ها برقرار شد (p>۰/۰۵). داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey تحلیل شد. همچنین نتایج به‌دست‌آمده به همراه محاسبات آماری مربوطه به‌صورت خطای معیار میانگین±میانگین (Mean±SEM) گزارش شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از تحلیل داده‌های این مطالعه نشان داد میزان سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن، تستوسترون و دی-هیدروتستوسترون در گروه دیابتی تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p<۰/۰۵). در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده میزان سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون در گروه‌های دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین وابسته به میزان دوز تزریقی به‌طور معنی-داری افزایش یافت (p<۰/۰۵). در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده میزان سرمی هورمون‌های مذکور در گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین اختلاف معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین میزان سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون به تفکیک گروه (۸ سر موش صحرایی در هر گروه)

متغیر / گروه	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	استروژن(pg/ml)	تستوسترون(ng/ml)	دی‌هیدروتستوسترون (pg/ml)
شاهد	۳/۷۳±۰/۸۵	۴/۰۸±۰/۸۱	۴۵/۴۲±۵/۳۰	۷/۴۶±۱/۸۴	۱۵۳/۶۰±۱۱/۳۹
دیابتی تیمار نشده	[a]۰/۷۳±۰/۱۲	[a]۱/۱۰±۰/۴۵	[a]۱۹/۷۴±۳/۵۰	[a]۲/۲۵±۰/۳۸	[a]۵۷/۱۴±۸/۲۳
دیابتی تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	۱/۰۲±۰/۳۶	۱/۴۸±۰/۳۶	۲۲/۷۶±۴/۱۳	۲/۶۳±۰/۲۵	۶۳/۵۰±۶/۱۵
دیابتی تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	[bc]۲/۵۰±۰/۴۳	[bc]۳/۰۵±۰/۶۸	[bc]۳۰/۴۵±۴/۰۸	[bc]۴/۹۵±۱/۳۸	[bc]۹۵/۱۶±۱۰/۳۰
دیابتی تحت تیمار با ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	[bcd]۳/۰۵±۰/۵۴	[bcd]۳/۵۰±۰/۸۶	[bcd]۳۸/۰۵±۳/۲۶	[bcd]۵/۶۶±۱/۱۰	[bcd]۱۰۸/۰۰±۱۲/۲۴
سطح معنی‌داری (آنالیز واریانس یک-طرفه)	۰/۰۰۹	۰/۰۱۱	۰/۰۱۴	۰/۰۰۵	۰/۰۰۷

داده‌ها به‌صورت «خطای معیار میانگین±میانگین» می‌باشند؛ a: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد، b: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی تیمار نشده، c: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین، d: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT، GPX بافت بیضه در گروه دیابتی تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش و میزان HOdG-8 و MDA به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (p<۰/۰۵). در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT، GPX در گروه‌های دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین وابسته به میزان دوز تزریقی به‌طور معنی‌داری افزایش و میزان HOdG-8 و MDA به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p<۰/۰۵). در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و میزان HOdG-8 و MDA در گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین اختلاف معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵) (جدول ۲).

اتانول، استیک اسید و کلروفورم حل می‌شود (۱۵). اثرات دی-متیل سولفوکساید ازنظر پاتولوژی و فیزیولوژی به‌طور کامل روشن نیست و نتایج ضدونقیضی در ارتباط با اثرات آن وجود دارد. مطالعات نشان داده است دی‌متیل سولفوکساید دارای خواص مختلفی ازجمله مهارکننده رادیکال‌های آزاد (۲۴)، مهارکننده تجمع پلاکتی (۲۵) و تثبیت‌کننده غشاء سلولی است (۲۶). همچنین مشخص شده است دی‌متیل سولفوکساید در مدل ایسکمی مغزی ناشی از انسداد شریان کاروتید، موجب کاهش مرگ نورونی می‌شود و نیز دارای اثرات حفاظت نورونی است (۲۷). از سوی دیگر مطالعات به اثرات سمی دی‌متیل سولفوکساید بر سلول‌های جانوری اشاره دارد (۲۸). در پژوهش حاضر موش‌های صحرایی هر یک از گروه‌های شاهد، دیابتی تیمار نشده و سه گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و

جدول ۲- میانگین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و میزان HOdG-8 و MDA بافت بیضه به تفکیک گروه (۸ سر موش صحرایی در هر گروه)

تغیر / گروه	SOD (pg/ml)	CAT (mIU/ml)	GPX (pg/ml)	MDA (ng/ml)	HOdG-8 (ng/ml)
شاهد	۶۸/۷۵±۵/۱۷	۱۳۰/۶۵±۹/۷۰	۸۵/۱۱±۴/۱۷	۴۵/۰۸±۴/۲۰	۳/۸۶±۰/۵۳
دیابتی تیمار نشده	[a]۲۳/۱۵±۳/۶۵	[a]۴۰/۱۷±۴/۳۵	[a]۴۰/۲۵±۵/۲۰	[a]۹۵/۰۰±۶/۳۱	[a]۱۹/۴۳±۲/۱۸
دیابتی تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	۲۸/۰۴±۳/۶۸	۴۸/۳۰±۵/۱۶	۴۶/۶۳±۴/۵۲	۸۳/۲۰±۷/۰۸	۱۶/۷۸±۳/۰۳
دیابتی تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	[bc]۴۵/۱۰±۴/۷۱	[bc]۸۰/۷۵±۸/۶۶	[bc]۶۹/۵۵±۶/۸۰	[bc]۶۹/۵۵±۸/۱۳	[bc]۸/۱۵±۱/۲۲
دیابتی تحت تیمار با ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین	[bcd]۵۳/۱۹±۵/۲۵	[bcd]۹۵/۵۳±۶/۱۳	[bcd]۷۸/۶۵±۵/۱۰	[bcd]۵۸/۳۳±۵/۱۹	[bcd]۷/۳۵±۰/۹۵
سطح معنی‌داری (آنالیز واریانس یک‌طرفه)	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۸	۰/۰۱۹	۰/۰۰۱

داده‌ها به‌صورت «خطای معیار میانگین±میانگین» می‌باشند؛ a: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد، b: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی تیمار نشده، c: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین، d: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین

بحث

در پژوهش حاضر اثر کورکومین بر میزان سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن، تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون و نیز میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT، GPX و میزان HOdG-8 و MDA در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک موردبررسی قرار گرفت.

در این مطالعه از دی‌متیل سولفوکساید به‌عنوان حلال کورکومین استفاده شده است. با توجه به آب‌گریز بودن کورکومین، در حلال‌هایی مانند دی‌متیل سولفوکساید، استون،

۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین، به میزان یکسان (۰/۵ میلی‌لیتر) و به مدت یکسان (۳۰ روز) دی‌متیل سولفوکساید را دریافت کردند؛ بنابراین در صورت ایجاد هرگونه عوارض از سوی دی‌متیل سولفوکساید، شرایط برای تمام گروه‌ها یکسان بوده است.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، دیابت تجربی القاء شده توسط آلوکسان مونوهیدرات موجب کاهش فعالیت محور هورمونی هیپوفیز- بیضه می‌شود و با کاهش ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیزی میزان ترشحات هورمونی بیضه کاهش می‌یابد.

پژوهشی به بررسی اثر دیابت بر عملکرد دستگاه تناسلی و هورمون‌های محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد پرداخته است و نتایج گویای کاهش بیوسنتز آندروژن‌های بیضه‌ای متعاقب ایجاد دیابت بوده است. همچنین با توجه به ارتباط مستقیم بین میزان ترشح تستوسترون و فعالیت سلول‌های لیدیگ، عنوان شده است دیابت با کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها موجب کاهش فعالیت سلول‌های لیدیگ و کاهش سنتز هورمون‌های استروئیدی بیضه می‌شود (۹). تحقیقات نشان داده است ارتباط مستقیمی بین تغییرات فراساختاری رده سلول‌های اسپرماتوژنز با بروز اختلالات هورمونی در محور هیپوفیز- بیضه وجود دارد (۲۹). دیابت با کاهش فعالیت محور هورمونی هیپوفیز- بیضه و ایجاد تغییرات ساختاری و عملکردی در بافت بیضه موجب اختلال در فرایند اسپرماتوژنز می‌شود (۲۹). همچنین گزارش شده است میانگین وزن بیضه‌ها در موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های سالم کاهش می‌یابد. این کاهش وزن می‌تواند به دلیل تحلیل بافت بیضه و یا کاهش وزن اپی‌دیدیم باشد (۲۹).

در این مطالعه میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT، GPX در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی در مقایسه با نمونه‌های سالم به‌طور معنی‌داری کاهش و میزان MDA افزایش معنی‌داری داشت. همسو با نتایج پژوهش حاضر مشخص شده است دیابت نوع یک می‌تواند موجب کاهش میزان سرمی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT، GPX شده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون را کاهش دهد. همچنین مشخص شده است در موش‌های صحرایی دیابتی میزان سرمی MDA افزایش می‌یابد (۳۰). گزارش شده است که میزان MDA در بافت کلیه موش‌های صحرایی دیابتی افزایش و فعالیت آنزیم SOD به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این تغییرات به افزایش تجمع رادیکال‌های آزاد و تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی نسبت داده شده است (۳۱). در پژوهشی دیگر عنوان شده است دیابت موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت مغز موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (۳۲). همسو بامطالعه حاضر پژوهشی به بررسی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، CAT و میزان پراکسیداسیون لیپیدی در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته است. نتایج گویای افزایش استرس‌اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت بیضه موش‌های صحرایی دیابتی است (۳۳).

در این پژوهش مشخص شده است پس از ایجاد دیابت تجربی نوع یک، میزان بافتی ۸-هیدروکسی داکسی‌گوانوزین در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. گزارش شده است در بیماران دیابتی درنتیجه افزایش میزان سرمی قند خون و اختلالات متابولیسمی مربوط به آن، استرس‌اکسیداتیو ایجاد می‌شود، که نتیجه آن آسیب اکسیداتیو DNA است (۳۴). همچنین مشخص شده است میزان آسیب اکسیداتیو وارده به DNA با میزان سرمی قند خون رابطه مستقیم دارد (۳۴). در پژوهشی دیگر مشخص شده است دیابت با افزایش شرایط استرس‌اکسیداتیو و آسیب اکسیداتیو DNA موجب تغییر متابولسیم سلولی شده و میزان بیان ژن کاهش می‌یابد (۳۵).

با توجه به نتایج پژوهش حاضر تیمار موش‌های صحرایی دیابتی با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین موجب افزایش وابسته به دوز فعالیت محور هیپوفیز- گناد، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش آسیب اکسیداتیو DNA می‌شود. گزارش شده است کورکومین از طریق افزایش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن موجب افزایش میزان سرمی گنادوتروپین‌ها و تستوسترون می‌شود (۳۶). همچنین با کاهش میزان مالون دی‌آلدئید بافت بیضه موجب افزایش وزن بیضه و اپی‌دیدیم، افزایش میانگین تحرک‌پذیری اسپرم و افزایش درصد اسپرم‌های طبیعی در گروه موش‌های صحرایی آلوده به سرب شده است (۳۶). در مطالعه‌ای اثر کورکومین بر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از کروم در سیستم تولیدمثلی موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است و گزارش شده است تجویز کورکومین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی بافت بیضه موجب افزایش وزن بیضه و افزایش میزان سرمی تستوسترون می‌شود. همچنین با بهبود پارامترهای بافتی بیضه موجب افزایش اسپرماتوژنز می‌شود (۳۷). درنهایت عنوان شده است کورکومین با غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد نقش محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از کروم در سیستم تولیدمثلی موش‌های صحرایی نر دارد (۳۷). طی تحقیقات انجام‌شده کورکومین می‌تواند موجب بهبود آسیب بافت بیضه القاء شده توسط پرتوهای گاما شود و با کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از پرتوهای گاما، موجب افزایش ضخامت اپی‌تلیوم زایا و افزایش رده سلول‌های اسپرماتوژنیک می‌شود (۳۸). از طرفی کورکومین با کاهش آسیب بافت بیضه موجب افزایش

اسپرماتوژنز و افزایش درصد اسپرم‌هایی با ساختار طبیعی می‌شود (۳۸). در پژوهشی دیگر مشخص شده است کورکومین می‌تواند با اثر آنتی‌اکسیدانی و محافظتی خود موجب افزایش معنی‌دار میزان سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون در موش‌های صحرایی در معرض پرتوهای گاما شود (۳۹). همچنین تیمار موش‌های صحرایی در معرض پرتوهای گاما با کورکومین موجب کاهش آسیب اکسیداتیو و کاهش شکست مولکولی DNA می‌شود (۳۹). از طرفی همسو با نتایج پژوهش حاضر مشخص شده است کورکومین می‌تواند اثرات رادیکال‌های آزاد اکسیژنی مانند آنیون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل را که نقش مهمی در آغاز پراکسیداسیون لیپیدی و استرس‌اکسیداتیو سلولی دارند را با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز، گلوتاتیون اس ترانسفراز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دسموتاز در بافت بیضه و نیز احتمالاً با افزایش بیان افتراقی mRNA مربوط به آن‌ها، کاهش دهد (۴۰). مطالعه‌ای نشان داده است مصرف کورکومین با کاهش شرایط استرس‌اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش میزان سرمی گنادوتروپین‌ها می‌شود (۴۱). همچنین افزایش هورمون‌های استروژن و پروژسترون در هر دو جنس نر و ماده درنتیجه افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها است (۴۱). همچنین مشخص شده است کورکومین با افزایش ترشح FSH نقش مهمی در تنظیم ترشح استرادیول و رشد و نمو فولیکول‌های آنترال دارد (۴۲).

تحقیقات نشان داده است تجویز کورکومین به موش‌های سوری دیابتی موجب بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (۴۳). همچنین مشخص شده است موش‌های دریافت‌کننده کورکومین میزان سرمی انسولین بالاتر و سطح گلوکز پایین‌تری دارند (۴۳). در پژوهشی دیگر مشخص شده است دیابت در موش‌های سوری که غلظت بالایی کورکومین دریافت کرده‌اند پیشرفت کندتری دارد و کورکومین به‌عنوان عامل پایین آورنده قند خون در موش‌های سوری دیابتی مؤثر است درحالی‌که بر موش‌های سالم اثری نداشته است (۴۴). مطالعه‌ای نشان داده است تجویز عصاره زردچوبه به موش‌های صحرایی دیابتی سبب بهبود افزایش ترشح انسولین و کاهش میزان سرمی گلوکز خون می‌شود. احتمالاً این کاهش قند خون ناشی از تأثیر انسولین بر مسیرهای متابولیسمی گلیکولیز و گلوکونئوژنز است (۴۵). با توجه به اثرات هیپوگلیسمی کورکومین و نتایج به‌دست‌آمده در پژوهش حاضر می‌توان گفت احتمالاً کورکومین به‌طور غیرمستقیم با کاهش قند خون توانسته است موجب کاهش عوارض دیابت شود. درنتیجه احتمالاً استرس‌اکسیداتیو سلولی کاهش و فعالیت محور هورمونی هیپوفیز- بیضه افزایش می‌یابد. در این پژوهش عدم امکان بررسی اثرات کورکومین بر سایر جنبه‌های اختلالات باروری در موش‌های صحرایی نر دیابتی مانند بررسی اثر کورکومین بر آسیب بافت بیضه و پارامترهای اسپرمی ازجمله محدودیت‌های این مطالعه است. با توجه به اینکه پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثر کورکومین بر هورمون‌های محور هیپوفیز- بیضه و شرایط استرس‌اکسیداتیو در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۱ پرداخته است، لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی، پیرامون شناخت دقیق مکانیسم اثر کورکومین در کنترل آسیب‌های اکسیداتیو و اختلالات هورمونی و ناباروری در نمونه‌های آزمایشگاهی دیابتی انجام شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان گفت تجویز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش وابسته به دوز فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش وابسته به دوز پراکسیداسیون لیپیدی و نیز کاهش وابسته به دوز آسیب اکسیداتیو DNA در بافت بیضه موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک می‌شود. همچنین احتمالاً کورکومین با افزایش ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیز پیشین موجب افزایش فعالیت محور هیپوفیز-گناد و بهبود ترشحات هورمونی بیضه می‌شود؛ بنابراین می‌توان با انجام مطالعات تکمیلی از کورکومین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی طبیعی جهت کاهش اختلالات باروری در مبتلایان به دیابت نوع یک استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل نتایج رساله دکتری تخصصی با کد مصوب ۹۵/۲/۷۸۰۰ مورخ ۱۳۹۵/۲/۱۲ آقای سید دامون صدوقی دانشجوی رشته سلولی تکوین دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز است. بدین‌وسیله نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از تمام اساتید محترمی که نقطه‌نظرهای ایشان نقش ارزشمندی در ارتقاء کیفیت مقاله داشته است، سپاسگزاری و قدردانی نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Alzaman N, Ali A. Obesity and diabetes mellitus in the Arab world. J Taibah Univ Sci. 2016;11(4):301-309.
2. Santilli F, Lapenna D, La Barba S, Davì G. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. Free Radic Biol Med. 2015;80:101-110.
3. Cohen G, Riahi Y, Sunda V, Deplano S, Chatgilialoglu CH, Ferreri C, et al. Signaling properties of 4-hydroxyalkenals formed by lipid peroxidation in diabetes. Free Radic Biol Med. 2013;65:978-987.
4. Merecz A, Markiewicz L, Sliwinska A, Kosmalski M, Kasznicki J, Drzewoski J, et al. Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: Role in pathogenesis of diabetic neuropathy. Adv Med Sci. 2015;60(2):220-230.
5. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free Radic Biol Med. 2011;50(5):567-575.
6. Cui SH, Yu J, Zhang X, Cheng M, Yang L, Xu J. Antihyperglycemic and antioxidant activity of water extract from Anoectochilus roxburghii in experimental diabetes. Exp Toxicol Pathol. 2013;65(5):485-488.
7. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. BBA-General Subjects. 2014;1840(9):2709-2729.
8. Setyaningsih Y, Husodo AH, Astuti I. Detection of Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Levels as a Biomarker of Oxidative DNA Damage among Home Industry Workers Exposed to Chromium. Procedia Environ Sci. 2015;23:290-296.
9. Gaunay G, Nagler HM, Stember DS. Reproductive Sequelae of Diabetes in Male Patients. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):899-914.
10. Himabindu B, Madhu P, Sreenivasula Reddy P. Diabetes and alcohol: Double jeopardy with regard to oxidative toxicity and sexual dysfunction in adult male Wistar rats. Reprod Toxicol. 2015;51:57-63.
11. Mallidis C, Agbaje I, O'Neill J, McClure N. The influence of type 1 diabetes mellitus on spermatogenic gene expression. Fertil Steril. 2009;92(6):2085-2087.
12. Rato L, Alves MG, Duarte AI, Santos MS, Moreira PI, Cavaco JE, et al. estosterone deficiency induced by progressive stages of diabetes mellitus impairs glucose metabolism and favors glycogenesis in mature rat Sertoli cells. Int J Biochem Cell Biol. 2015;66:1-10.
13. Chandrashekar V, Steger RW, Bartke A, Fadden CT, Kienast SG. Influence of Diabetes on the Gonadotropin Response to the Negative Feedback Effect of Testosterone and Hypothalamic Neurotransmitter Turnover in Adult Male Rats. Neuroendocrinology. 1991;54(1):30-35.
14. Giovannini P, Howes MR, Edwards SE. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. J Ethnopharmacol. 2016;184:58-71.
15. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. Life Sci. 2006;78(18):2081-2087.
16. Kant V, Gopal A, Pathak NN, Kumar P, Tandan SK, Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. Int Immunopharmacol. 2014;20(2):322-330.
17. Roghani Dehkordi F, Roghani M, Baluchnejadmojarad T. The effect of curcumin on serum level of aspartate and alanine amoinotransferase and cardiac level of oxidative stress markers in diabetic rats. Pejouhandeh. 2012;17(1):18-25. [In Persian]
18. Ameli H, Moini-Zangani T, Masoudnia F, Sabetkasaei M. The comparison of curcumin's effect with or without metformin on blood glucose levels in diabetic rats. Pejouhandeh. 2015;19(6):312-319. [In Persian]
19. Rivera-Mancía S, Lozada-García MC, Pedraza-Chaverri J. Experimental evidence for curcumin and its analogs for management of diabetes mellitus and its associated complications. Eur J Pharmacol. 2015;756:30-37.
20. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. Food Chem Toxicol. 2015;83:111-124.
21. Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerateinduced polycystic ovary in rats. Feyz. 2015;18(6):515-523. [In Persian]
22. Sadoughi SD. Investigation the Effect of Curcumin on the Hormones of Pituitary-Ovarian Axis in Alloxan-induced Diabetic Rats. J Ardabil Univ Med Sci. 2016;16(4):441-451. [In Persian]
23. Malek-Mohammadi R, Roghani M, Salami M. The effect of aqueous extracts of Melissa officinalis on the oxidative stress indices in the midbrain tissue. Feyz. 2015;19(1):8-14. [In Persian]
24. Bruck R, Aeed H, Shirin H, Matas Z, Zaidel L, Avni Y, et al. The hydroxyl radical scavengers dimethylsulfoxide and dimethylthiourea protect rats against thioacetamide-induced fulminant hepatic failure. J Hepatol. 1999;31(1):27-38.
25. Dujovny M, Rozario R, Kossovsky N, Diaz FG, Segal R. Antiplatelet effect of dimethyl sulfoxide, barbiturates, and methyl prednisolone. Ann N Y Acad Sci. 1983;411:234-244.

26. Smith DJ, Schulte M, Bischof JC. The effect of dimethyl sulfoxide on the water transport response of rat hepatocytes during freezing. J Biomech Eng. 1998;120(5):549-558.
27. Phillis JW, Estevez AY, O'Regan MH. Protective effects of the free radical scavengers, dimethyl sulfoxide and ethanol, in cerebral ischemia in gerbils. Neurosci Lett. 1998;244(2):109-111.
28. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. Cornell Vet. 1986;76(1):61-90.
29. Kiani fard D, Hasanzadeh S, Sadrkahnlou R, Farshid M. An investigation of ultrastructural changes in cells of seminiferous tubules of testes and alterations in gonadotropic - gonadal hormones of adult male experimentally induced diabetic rats. Urmia Med J. 2011;22(3):239-248. [In Persian]
30. Nasirzadeh MR, Heykalabadi M, Nourazar A. Effect of Alcoholic Extract of Euphorbia cyparissias on Serum Glucose and Antioxidant Enzymes Level in Diabetic Male Rats. J Ardabil Univ Med Sci. 2014;14(2):193-202. [In Persian]
31. Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Dose-dependent effect of thymoquinone on markers of oxidative stress in renal tissue of diabetic rats. daneshvarmed. 2012;19(96):57-64. [In Persian]
32. Nourazar AR, Khalilimoghadam S, Mohammadiani M. Effect of alcoholic extract of Euphorbia cyparissias on the brain antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic male rats. Feyz. 2014;18(3):194-200. [In Persian]
33. Salimnejad R, Jalali M, Nikravesh MR, Fazel AR. Effect of Garlic Aqueous Extract on Markers of Oxidative Stress in Diabetic Rats Testes. JRUMS. 2014;13(4):371-382. [In Persian]
34. Goodarzi M T, Navidi Abaspour A, Rezaie M, Baba Ahmadi Rezaie H, Ansari M. Oxidative Damage to DNA and Lipids: Correlation with Protein Glycation in Patients with Type 1 Diabetes. Sci J Hamdan Univ Med Sci. 2008;14(4):33-37. [In Persian]
35. Dong D, Yu J, Wu Y, Fu N, Villela NA, Yang P. Maternal diabetes triggers DNA damage and DNA damage response in neurulation stage embryos through oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun. 2015;467(2):407-412.
36. Kosari A, Hosseinzadeh Colagar A, Dabidi Roshan V. Effects of Endurance Training and Curcumin Supplementation on Sperm Count and Motility and Reproductive Hormones in Rats Exposed to Lead Acetate. IJOGI. 2012;15(11):22-33. [In Persian]
37. Chandra AK, Chatterjee A, Ghosh R, Sarkar M. Effect of curcumin on chromium-induced oxidative damage in male reproductive system. Environ Toxicol Pharmacol. 2007;24(2):160-166.
38. Hamzavi Jahromi Z, Zolghadri Jahromi S, Hemayatkhah Jahromi V, Kargar Jahromi H, Erfanian S. Protective effect of Curcumin agains gamma-radiation on testis of Rats. Hormozgan Med J. 2014;18(2):131-141. [In Persian]
39. Hamzavi Jahromi Z, Zolghadri Jahromi S, Hemayatkhah Jahromi V. Protective Effect of Curcumin on Hormones of Spermatogenesis and DNA Breaks in Rats Exposed to Gamma-radiation. J Anim Biol. 2014;6(3):25-36. [In Persian]
40. Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Valizadeh A, Aliabadi E, Mirkhani H. Ameliorative effects of curcumin on the seminiferous epithelium of curcumin on the seminiferous epithelium in metronidazole-treated mice: a stereological study. Toxicol Pathol. 2010;38(3):366-371.
41. Jeber ZKH, Tawfeek FKH, Haron AW. Effect of turmeric oil in reproductive efficiency of immature male rats exposed experimentally to oxidative stress induced by potassium dichromate. CJVetSci. 2011;5(2):11-19.
42. Hendarto HHH, Kuswojo HHK, Sa'adi AAS, Ramelan WWR, Sudiana IKIKS. The role of curcumin supplementation on implant growth and fertilization result of experimental endometriosis in mice. Fertil Steril. 2010;94(4):205.
43. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. Mol Nutr Food Res. 2008;52(9):995-1004.
44. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(11):2121-2127.
45. Ayoubi AR, Valizadeh R, Omidi A, Abolfazli M. Evaluation of Turmeric (Curcuma longa) effects in preventing consequences of lead acetate in male rats. J Birjand Univ Med Sci. 2014;21(1):68-76. [In Persian]

Original Article

The Effect of Curcumin on Pituitary-Gonadal Axis, DNA Oxidative Damage and Antioxidant Enzymes Activity of Testicular Tissue in Male Diabetic Rats

Sadoughi SD[1, 2], Edalatmanesh MA[2*], Rahbarian R[3]

1. Department of Biology, College of Science, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran
2. Department of Biology, College of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
3. Department of Biology, College of Sciences, Payam-e-Noor University, Tehran, Iran

Received: 20 Jan 2017 Accepted: 21 Apr 2017

Abstract

Background & Objective: Diabetes causes reproductive disorders by endocrine glands dysfunction. Also curcumin has antioxidant and hypoglycemic properties. The purpose of this study was to determine the effect of curcumin on pituitary-gonadal axis, DNA oxidative damage and antioxidant enzymes activity of testicular tissue in male type one diabetic rats.

Material & Methods: In this experimental study 40 male Wistar rats were allocated into 5 equal groups (n=8). Control group, non-treated diabetic group (30 days, intraperitoneal injection of dimethyl sulfoxide) and treated diabetic groups with doses 50, 100 and 150 mg/kg of curcumin (30 days, intraperitoneal injection of curcumin dissolved in dimethyl sulfoxide). Diabetes was induced using an intraperitoneal injection of 240 mg/kg alloxan. At the end of treatments, serum levels of LH, FSH, estrogen, testosterone, dihydrotestosterone and levels of SOD, CAT, GPX, HOdG-8 and MDA in testicle tissue were measured by ELISA. The statistical analysis was carried out using one-way ANOVA and post-hoc Tukey tests ($p<0.05$).

Result: Compared to the non-treated diabetic group, administration of curcumin with doses of 100 and 150 mg/kg caused dose-dependent significant increased serum levels of LH, FSH, estrogen, testosterone and dihydrotestosterone, dose-dependent significant decreased HOdG-8 and MDA and also dose-dependent significant increased enzyme of SOD, CAT, and GPX in diabetic rats' testicle ($p<0.05$).

Conclusion: Administration of curcumin increases pituitary-gonadal axis activity, decreases lipid peroxidation and DNA oxidative damage and also increases antioxidant enzyme activity of testicular tissue in diabetic rats.

Key Words: Diabetes Mellitus, Curcumin, Testis, Antioxidant Enzymes, Rat

***Corresponding Author: Mohammad Amin Edalatmanesh,** Department of Biology, College of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran Email: amin.edalatmanesh@gmail.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2018): 511-520