تغییرات سطح اینترلوکین-۶ و اینترفرون-گاما با گذشت زمان در رت‌های نابالغ با واریکوسل

بهاره حبیبی[۱]، بهجت سیفی[۱]
حمیدرضا صادقی‌پور رودسری[۱*]
علی‌اکبر امیرزرگر[۲]
سید محمد حسین نوری موگهی[۳]

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه بافت‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۶۶۴۱۹۴۸۴-۰۲۱
E-mail: b-seifi@tums.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۲/۰۸/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۱/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: واریکوسل اتساع شبکه وریدی طناب اسپرماتیک است که اثرات تخریبی و وابسته بـه زمـانی را سـبب می‌شود. از این‌رو اثرات آن را در طول زمان بر میزان IL-6 و اینترفرون-گاما در سرم و بافت بیضه، بر تعداد سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی، قطر لوله‌های منی‌ساز و فعالیت اسپرم در موش‌های نابالغ بررسی نمودیم.

روش بررسی: تعداد ۳۶ سر موش نابالغ (۶-۵ هفته) بررسی شدند. گروه شم تحت عمل جراحی شم قـرار گرفـت و در گروه واریکوسل با بستن ورید کلیوی، واریکوسل القا گردید. ۹، ۱۱ و ۱۳ هفته بعد از جراحی، نمونه‌ی سرم، سمن و بافت بیضه برای بررسی‌های بافت‌شناسی (شمارش سلول‌های سرتولی، اسپرماتوگونیا، قطر لوله‌های منی‌ساز)، درصد تحرک و زنده‌مانی اسپرم و میزان سایتوکین‌ها جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: واریکوسل سبب افزایش معناداری در غلظت IL-6 و INF-γ سرم و بافت بیضه در مقایسه با گروه شم و گروه واریکوسل زمان قبل شد [(۱۸±۱۴۲ V.S ۷۶±۴۴۲)۱۱W (۸۶±۲۶۶ V.S ۷۷±۶۰۵)۱۳W: IL-6 سرم [(۲۱±۳۰۰ V.S ۳۶±۱۱۴۸)۱۱W (۲۱±۳۰۰ V.S ۳۶±۱۱۴۸)۱۳W: IL-6 بافت]. [(۲۱۲±۴۸۸ V.S ۳۸±۱۵۷۸)۱۱W (۳۲۰±۱۰۰۲ V.S ۷۰۷±۲۰۲۵)۱۳ W: INF-γ سرم]، [(۱۰±۶۲ V.S ۱۷±۱۳۵)۱۱W (۲±۹۱ V.S ۱۶±۱۸۲)۱۳W: INF-γ بافت] (P<۰/۰۵). واریکوسل با گذشت زمان تعداد سلول‌های سرتولی (P<۰/۰۵) و اسپرماتوگونی را نسبت به گروه شم و گروه واریکوسل قبل کاهش داد (P<۰/۰۵). در بررسی لوله‌های منی‌ساز، قطر داخلی، خارجی و ضخامت آن در مقایسه با گروه شم مربوطه و گروه واریکوسل قبل کاهش داشت. [(۱۰/۲±۱۰۳ V.S ۱۲/۲±۱۰۴)۱۱W (۱۲/۲±۱۲۳ V.S ۱/۷±۱۰۰)۱۳W: قطر داخلی]، [(۹/۶±۲۰۷ V.S ۷/۴±۲۳۸)۱۱W (۱۳/۷±۲۴۴ V.S ۹/۶±۲۰۷)۱۳W: قطر خارجی]، [(۲/۵±۷۶ V.S ۱/۵±۶۴)۱۱W (۰/۴±۶۲ V.S ۵/۲±۷۶)۱۳W: ضخامت لایه اپیتلیالی] (P<۰/۰۵). در همه‌ی گروه‌ها، تمام گونه‌های تحرک و زنده‌مانی اسپرم در مقایسه با گروه شم مربوطه کاهش یافت (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: القای واریکوسل با گذشت زمان اثرات مخربی بر سطح سایتوکین‌های التهابی دارد و سبب کـاهش تعـداد سلول‌های سرتولی، اسپرماتوگونی، کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز و کاهش تحرک و زنده‌مانی اسپرم می‌گردد.

کلمات کلیدی: اینترلوکین-۶، اینترفرون گاما، واریکوسل، موش‌های نابالغ.

مقدمه

واریکوسل به اتساع غیرطبیعی و پاتولوژیک وریدهای بیضه‌ای در شبکه‌ی وریدی پامپینیفرم گفته می‌شود که شایع‌ترین علـت ناباروری مردان است. طبق مطالعات گذشـته شـیوع آن در مـردان بـه ۲۰-۱۰٪ می‌رسد که از این مقدار ۴۰-۳۵٪ در مردان با نابـاروری اولیـه و ۸۰٪ در مردانی با ناباروری ثانویه مـشاهده مـی‌شـود.[۱و۲] مهـم‌تـرین علـت واریکوسل برگشت رو به عقب جریان خون از عـروق اسـپرماتیک و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

کرماستریک به شبکه پامپینیفرم می‌باشد که این امر به‌علت نقص در دریچه‌های وریدی می‌باشد. فقدان این دریچه‌ها سبب افزایش فشار هیدرواستاتیکی در عروق بیضه شده که در نهایت فشار شریانی را بالا می‌برد و سبب هیپوکسی در خون‌رسانی بیضه‌ها، لوله‌های منی‌ساز و اختلال در تولید اسپرم می‌شود.[۳] واریکوسل از طریق افزایش عوامل التهابی مثل اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۸ سبب کاهش حرکات اسپرم و در نتیجه کاهش میزان باروری می‌گردد.[۲و۴]

سایتوکین‌ها دسته‌ای از پروتیین‌های محلول در آب هستند که وظیفه انتقال پیام بین سلول‌ها را بر عهده دارند و بر اساس عملکرد، سلول‌های مترشحه و سلول‌های هدف دارای چند زیر گروه شامل اینترلوکین، کموکاین، اینترفرون، فاکتور نکروزکننده‌ی تومور (TNF)، عوامل تحریک‌کننده کولونی، لنفوکین و منوکین‌ها هستند که هر کدام از سلول‌های متفاوتی ترشح می‌شود.[۵و۶] طبق مطالعات مشابه بر روی اینترلوکین-۱ (IL-1) دیده شده است که پس از گذشت ۹ هفته از زمان القای واریکوسل میزان IL-1 در دستگاه گلژی، سلول‌های لیدیگ و سر اسپرماتیدها افزایش می‌یابد، ۱۱ هفته پس از القای واریکوسل میزان IL-1 در اسپرم‌ها و سلول‌های سرتولی و ۱۳ هفته بعد در تمام لوله‌های منی‌ساز افزایش یافته و قابل اندازه‌گیری است.[۷] اینترلوکین-۶ (IL-6) توسط منوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی ترشح می‌شود. اثرات التهابی آن مشابه TNF-α و IL-1 است و با اتصال به رسپتور اختصاصی خود باعث القای پاسخ فاز حاد و ایجاد تب می‌شود که در واریکوسل دیده شده میزان آن افزایش می‌یابد.[۸] اینترفرون گاما (INF-γ) سایتوکین اصلی فعال‌کننده‌ی ماکروفاژهاست و اعمال مهمی را هم در ایمنی ذاتی و هم در ایمنی اکتسابی انجام می‌دهد. این سایتوکین معرف زیر مجموعه‌ی لنفوسیت‌های T کمک‌کننده (TH1) است. INF-γ را اینترفرون ایمن یا اینترفرون نوع II نیز می‌نامند، تا حدودی فعالیت غیر ویروسی دارد ولی از این لحاظ چندان قوی نیست و بیش‌تر به‌عنوان سایتوکین اجرایی پاسخ ایمنی عمل می‌کند. نکته‌ای که قابل توجه است این است که INF-γ سبب آپوپتوز می‌شود و همین امر در واریکوسل سبب کاهش سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی شده است.[۹و۱۰] ثابت شده است که بعضی از سایتوکین‌ها سبب کاهش حرکت و زنده‌مانی اسپرم می‌شوند و ایجاد واریکوسل با کاهش هورمون تستوسترون و کاهش سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونیا و افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی میزان باروری را کاهش می‌دهد.[۱۱]

تعدادی از سلول‌ها بعد از دوران بلوغ تمایز پیدا می‌کنند مثل سلول‌های سرتولی، سلول‌های میوسیت، سلول‌های شنوایی و سلول‌های اپیدرم. سلول‌های سرتولی از سلول‌های اصلی بافت بیضه می‌باشند که وظیفه‌ی تغذیه و حفاظت از سلول‌های زاینده را به‌عهده دارند که تکامل نهایی این سلول‌ها بعد از دوران بلوغ صورت می‌پذیرد که شامل ایجاد قدرت باروری و ایجاد اتصالات محکم بین سلول‌های سرتولی می‌باشد که در واریکوسل به‌علت نقص در تکامل نهایی این سلول‌ها و خروج زودتر از بلوغ سلول‌های زاینده میزان باروری کاهش می‌یابد.[۱۲-۱۵]

مطالعات گذشته نشان داده است که ایجاد آپوپتوز و اختلال در عمل اسپرم کاملا وابسته به زمان می‌باشد از این‌رو گذشت زمان از لحظه‌ی ایجاد آن اثرات جبران‌ناپذیری به‌همراه دارد.[۱۶] با توجه به این که واریکوسل در اطفال بیش‌تر از نوع درجه یک است، توسط والدین هم قابل تشخیص و پی‌گیری کردن نمی‌باشد، با افزایش سن شدت آن افزایش می‌یابد و ارزیابی شاخص‌های اسپرم و باروری در اطفال با محدودیت‌های بسیاری همراه می‌باشد،[۱۷] بر آن شدیم که این مطالعه را بر روی موش‌های نابالغ انجام دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی- بنیادی بود که در آزمایشگاه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۹۱ انجام گرفته و در آن از ۳۶ سر موش صحرایی نر نابالغ (شش موش در هر گروه) در محدوده وزنی ۱۲۰ gr- ۱۰۰، در شرایط استاندارد از نظر نور (با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) و حرارت (۲±۲۲) و دسترسی آزاد به آب و غذا استفاده شد. کلیه ملاحظات اخلاقی درباره کار با حیوانات آزمایشگاهی در نظر گرفته شد و آزمایش به‌صورت کورسازی (Blinding) انجام شد. حیوانات به دو گروه اصلی واریکوسل و شم تقسیم‌بندی شدند. در گروه واریکوسل برای القای واریکوسل پس از بی‌هوشی با کتامین (۵۰ mg/kg به صورت IP) و گزیلوکایین (۷ mg/kg به صورت IP) (Alfasan International B.V., JA Woerden: Netherlands) حیوانات در حالت سوپاین قرار

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

داده شدند و یک برش میدلاین عمودی در شکم در حدود ۴-۳ cm ایجاد شد. پس از یافتن ورید کلیوی چپ و محل ورود ورید اسپرماتیک داخلی به آن، به آرامی اطراف ورید کلیوی چپ باز گردید، سپس یک آنژیوکت شماره ۲۰ به موازات ورید قرار داده شد و به‌وسیله نخ بخیه سیلک ۴-۰، آنژیوکت روی ورید گره زده شد به‌طوری که محل گره، بعد از محل ورود ورید اسپرماتیک داخلی به ورید کلیوی بود. بعد از زدن گره، آنژیوکت به آرامی خارج شد و به ورید اجازه داده شد که به حالت اول خود باز گردد. طبق متد کوکزال (Koksal) این امر قطر ورید کلیه چپ را حدود ۵۰٪ کاهش خواهد داد. سپس محل برش شکمی در دو لایه (عضله و پوست) بخیه زده شد. در گروه شم یک برش میدلاین در شکم ایجاد شد ورید کلیوی پیدا شد نخ بخیه هم قرار داده شد ولی گره نزدیم. به‌طور کلی مطالعه شامل سه پروتکل بود: الف) بررسی فاکتورهای التهابی در خون و سوپرناتانت بافت بیضه. ب) بررسی فاکتورهای بافتی. ج) بررسی فاکتورهای تحرک و زنده‌مانی اسپرم.

۹، ۱۱ و ۱۳ هفته بعد از القای واریکوسل، ناحیه شکمی بار دیگر باز شده بعد از مشاهده القای واریکوسل هر دو بیضه حیوانات را خارج کردیم به این صورت که بعد از باز کردن هر دو کیسه‌ی بیضه، بیضه‌ها و اپیدیدم‌های حیوانات به دقت از بدن خارج، وزن و حجم آن‌ها تعیین شد. اپیدیدیم چپ حیوانات در نرمال سالین شستشو داده شد تا عاری از خون گردد. سپس بافت اپیدیدیم دریک پتری دیش حاوی دو میلی‌لیتر نرمال سالین خرد شد تا برای اندازه‌گیری اسپرم آماده باشد. بیضه چپ جهت بررسی‌های بافت‌شناسی داخل فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد و هر ۱۰۰ میلی‌گرم از بیضه راست با cc ۱ محلول بافر فسفات سالین (PBS) روی یخ هموژن شده و سوپ حاصله در دستگاه سانتریفوژدر دمای $^{\circ}C$ ۴، با دور rpm ۱۳۰۰۰، به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و سوپرناتانت آن برای بررسی سطح سایتوکین‌ها در دمای $^{\circ}C$ ۸۰- نگه‌داری شد.

روش تهیه‌ی نمونه‌ی خون: در پایان هفته‌های ۹، ۱۱ و ۱۳ نمونه‌های خونی از ورید اجوف تحتانی حیوانات گرفته شده و با دور rPm ۳۰۰۰ به مدت پنج دقیقه سانتریفوژ شد سپس سرم آن‌ها در دمای $^{\circ}C$ ۸۰- نگه‌داری شده تا غلظت سایتوکین‌های التهابی با استفاده از کیت الایزا (ELISA) ELISA kits (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter, Austria) اندازه‌گیری شود.

اندازه‌گیری قطر لوله‌های منی‌ساز: برای اندازه‌گیری قطر لوله‌ها، بهترین نتیجه وقتی به‌دست می‌آید که بزرگ‌نمایی عدسی میکروسکوپ نوری۱۰ یا ۲۰ باشد.[۱۸] برای اندازه‌گیری، لوله‌هایی در نظر گرفته شدند که از لحاظ ظاهری به شکل دایره و یا شبیه به آن باشند. لوله‌هایی که به شکل بیضی بودند (به علت برش مایل) در اندازه‌گیری به حساب نیامدند.

در هر گروه، قطر بزرگ و قطر کوچک تعداد زیادی از لوله‌ها اندازه‌گیری شد و از قطر بزرگ تمامی لوله‌ها میانگین و انحراف‌معیار به‌دست آمد. لوله‌هایی که قطر بزرگ آن‌ها از میانگین به علاوه انحراف‌معیار بیش‌تر بودند از دور خارج شدند که با این کار آرتیفکت ناشی از برش حذف خواهد شد (توضیح این‌که لوله‌های منی‌ساز در هنگام برش ممکن است به‌صورت مایل بریده شوند و در نتیجه شکل آن‌ها به حالت بیضی در می‌آید). بعد از تهیه‌ی لوله‌های گرد با استفاده از نرم‌افزار (UTHSCSA ImageTool, Version 3.0, University of Texas Health Science Center, San Antonio) و با در دست داشتن لام نئوبار قطر لوله‌های منی‌ساز را محاسبه کردیم.

شمارش سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی: در هر گروه از هر موش، ۱۵ لوله‌ی منی‌ساز انتخاب گردید به‌طوری که از هر موش سه لام و از هر لام پنج لوله شمارش شد، سپس میانگین کل از تعداد سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی به‌دست آمد.

روش نمونه‌گیری اسپرم: ابتدا توسط قیچی در پوست روی بیضه شکافی ایجاد کردیم. بعد از برداشتن لایه‌های چربی و ماهیچه و مشخص شدن وازودفران، توسط پنس، مجرا از بافت‌های مجاور جدا شده که هر دو اپیدیدیم دمی را توسط قیچی جدا کردیم و داخل یک میلی‌لیتر محلول نرمال سالین $^{\circ}C$ ۳۷، قرار دادیم. پس از خروج اسپرم‌ها µl ۱۰ از محلول حاصله را با استفاده از سمپلر برداشتیم و روی لام از نظر تحرک مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی درصد تحرک اسپرم: به‌این منظور، تحرک صد اسپرم در پنج میدان میکروسکوپی با بزرگ‌نمایی ۴۰ بررسی و میانگین آن‌ها به‌عنوان درصد تحرک اسپرم‌ها ثبت شد که بر اساس طبقه‌بندی جدید WHO به چهار گروه تقسیم شدند.[۱۹]

A (حرکت پیش‌رونده‌ی سریع در مسیر مستقیم). B (حرکت پیش‌رونده‌ی آرام در مسیر مستقیم یا غیرمستقیم). C (حرکت درجا). D (بدون حرکت).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

روش بررسی درصد زنده‌مانی اسپرم: برای به‌دست آوردن درصد زنده‌مانی اسپرم، µl ۶-۵ از سوسپانسیون اسپرم را روی لام مورد مطالعه گذاشته و با یک قطره‌ی کوچک از ائوزین نگروزین رنگ‌آمیزی کردیم. از آن‌جایی که اسپرم‌های زنده، رنگ ائوزین نگروزین را جذب نکرده و اسپرم‌های مرده با جذب آن به رنگ صورتی تا قرمز در آمدند، با شمارش تعداد ۱۰۰ اسپرم در بزرگ‌نمایی ۱۰۰، درصد اسپرم‌های زنده را به‌دست آوردیم.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: داده‌ها به صورت Mean±SEM بیان شدند. با استفاده از آنالیز واریانس Anova دوطرفه داده‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. معنادار بودن اطلاعات با P<۰/۰۵ اعلام گردید.

یافته‌ها

تاثیر واریکوسل بر غلظت اینترلوکین-۶ در بافت بیضه در زمان‌های متوالی: القای واریکوسل با گذشت ۹ هفته موجب افزایش میزان IL-6 در بافت بیضه شد (pg/100 mg testis tissue (tt ۱۱۳±۷۴۶) که این افزایش نسبت به گروه شم مربوطه (pg/100 mg tt ۶۸±۱۵۳) معنادار بود (P<۰/۰۵). با گذشت ۱۱ هفته از القای واریکوسل میزان IL-6 بافت بیضه (۱۳۶±۷۹۲ pg/100 mg tt) نسبت به گروه شم مربوطه (۲۲±۲۴۱ pg/100 mg tt) و گروه واریکوسل ۹ هفته (۱۱۳±۷۴۶ pg/100 mg tt) معنادار بود (P<۰/۰۵). بعد از ۱۳ هفته واریکوسل سطح IL-6 (۳۶±۱۱۴۸ pg/100 mg tt) نسبت به گروه شم مربوطه (۲۱±۳۰۰ pg/100 mg tt) و واریکوسل ۱۱ هفته (۱۳۶±۷۹۲ pg/100 mg tt) معنادار بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۱).

تاثیر واریکوسل بر غلظت اینترفرون گاما در بافت بیضه در زمان‌های متوالی: در بررسی غلظت INF-γ در بافت بیضه القای واریکوسل با گذشت ۹ هفته موجب افزایش میزان INF-γ شد (۱۵±۷۹ pg/100 mg tt) که این افزایش نسبت به گروه شم مربوطه (۲±۳۹ pg/100 mg tt) معنادارشد (P<۰/۰۵). با گذشت ۱۱ هفته از القای واریکوسل میزان INF-γ در بافت بیضه (pg/100 mg tt ۱۷±۱۳۵) نسبت به گروه شم مربوطه (۱۰±۶۲ pg/100 mg tt) و گروه واریکوسل ۹ هفته (pg/100 mg tt ۱۵±۷۹) معنادار بود (P<۰/۰۵). بعد از ۱۳ هفته واریکوسل سطح INF-γ در بافت بیضه (۱۶±۱۸۲ pg/100 mg tt) نسبت به گروه شم مربوطه (pg/100 mg tt ۲±۹۱) و واریکوسل ۹ هفته (۱۵±۷۹ pg/100 mg tt) معنادار بوده است (P<۰/۰۵) (نمودار ۱).

تاثیر واریکوسل بر غلظت اینترلوکین-۶ سرم در زمان‌های متوالی: القای واریکوسل با گذشت ۹ هفته موجب افزایش میزان IL-6 سرم شد (pg/ml ۱۰۴±۳۰۵) که این افزایش نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۸۲±۱۳۹) معنادار بود (P<۰/۰۵). با گذشت ۱۱ هفته از القای واریکوسل میزان IL-6 سرم (pg/ml ۷۶±۴۴۲) نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۱۸±۱۴۲) معنادار بوده (P<۰/۰۵) ولی نسبت به گروه واریکوسل ۹ هفته معنادار نبود. با گذشت ۱۳ هفته از القای واریکوسل غلظت IL-6 سرم (pg/ml ۷۷±۶۰۵) نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۸۶±۲۶۶) و واریکوسل ۹ هفته (pg/ml ۱۰۴±۳۰۵) معنادار بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۲).

تاثیر واریکوسل بر غلظت اینترفرون گامای سرم در زمان‌های متوالی: القای واریکوسل با گذشت ۹ هفته موجب افزایش میزان INF-γ در سرم شد (pg/ml ۳۰۴±۸۱۶) که این افزایش نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۱۰۸±۱۹۴) معنادار نبود. با گذشت ۱۱ هفته از القای واریکوسل میزان INF-γ در سرم (pg/ml ۳۸±۱۵۷۸) نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۲۱۲±۴۸۸) معنادار بوده (P<۰/۰۵) ولی نسبت به گروه واریکوسل ۹ هفته معنادار نبود. بعد از ۱۳ هفته واریکوسل سطح INF-γ در سرم (pg/ml ۷۰۷±۲۰۲۵) نسبت به گروه شم مربوطه (pg/ml ۳۲۰±۱۰۰۲) و واریکوسل ۹ هفته (pg/ml ۳۰۴±۸۱۶) معنادار بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۲).

تاثیر زمان بر تحرک اسپرم بعد از القای واریکوسل: الف) بعد از القای واریکوسل و به مرور زمان، حرکت پیش‌رونده‌ی سریع اسپرم‌ها در گروه‌های مختلف واریکوسل در مقایسه با گروه شم مربوطه (P<۰/۰۵) کاهش می‌یابد (جدول ۱). ب) بعد از القای واریکوسل و به مرور زمان، حرکت پیش‌رونده‌ی آرام اسپرم‌ها، در گروه ۱۱ و ۱۳ هفته نسبت به گروه شم مربوطه (P<۰/۰۵) کاهش معناداری پیدا می‌کند (جدول ۱). ج) بعد از القای واریکوسل و به مرور زمان تعداد اسپرم‌ها با حرکت درجا، در گروه ۱۱ و ۱۳ هفته در مقایسه با گروه شم مربوطه کاهش می‌یابد (P<۰/۰۵) (جدول ۱). د) بعد از القای واریکوسل و به مرور زمان، تعداد اسپرم‌های مرده در هر گروه در مقایسه با گروه شم مربوطه افزایش می‌یابد (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

تاثیر زمان بر زنده‌مانی اسپرم بعد از القای واریکوسل: بعد از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

القای واریکوسل و به مرور زمان درصد زنده‌مانی اسپرم‌ها در هر گروه واریکوسل در مقایسه با گروه شم مربوطه کاهش می‌یابد (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

تاثیر زمان بر تعداد سلول‌های سرتولی بعد از القای واریکوسل: در این مطالعه با گذشت زمان از لحظه‌ی القای واریکوسل، تعداد سلول‌های سرتولی در هر گروه واریکوسل نسبت به گروه شم مربوطه کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۳).

تاثیر زمان بر تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی بعد از القای واریکوسل: در این مطالعه با گذشت زمان از لحظه‌ی القای واریکوسل، تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی در هر گروه واریکوسل نسبت به گروه شم مربوطه کاهش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۳).

تاثیر زمان بر قطر لوله‌های منی‌ساز بعد از القای واریکوسل: الف) قطر داخلی لوله‌های منی‌ساز در گروه واریکوسل ۱۳ هفته نسبت به گروه شم مربوطه کاهش داشته که این تغییرات معنادار نبوده است (جدول ۱).

ب) در این مطالعه با گذشت زمان از لحظه‌ی القای واریکوسل، ضخامت لایه‌ی اپیتلیال لوله‌های منی‌ساز در هر گروه واریکوسل نسبت به گروه شم مربوطه، کاهش داشته که این کاهش در گروه ۱۱ و ۱۳ هفته معنادار بوده است (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

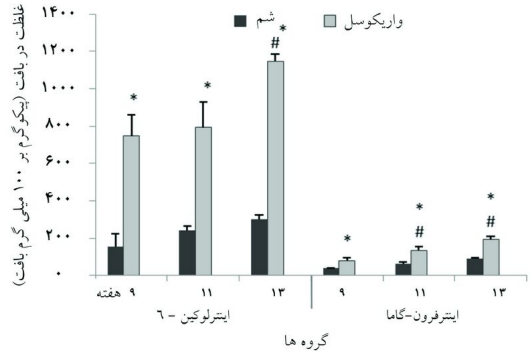
ج) در این مطالعه با گذشت زمان از لحظه‌ی القای واریکوسل قطر خارجی لوله‌های منی‌ساز در مقایسه با گروه شم مربوطه در گروه ۱۱ و ۱۳ هفته کاهش داشته که در گروه ۱۳ هفته این تغییرات معنادار شده است (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱: بررسی انواع حرکت اسپرم و قطر لوله‌های منی‌ساز در گروه‌های مختلف.

	گروه‌ها	۹ هفته	۱۱ هفته	۱۳ هفته
درصد حرکت پیش‌رونده سریع در اسپرم‌ها	شم	۱/۷±۱۵	۰/۳±۱۶	۰/۲±۱۱
	واریکوسل	۱/۱±۱۲*	۱/۳±۸*	۰/۸±۸*
درصد حرکت پیش‌رونده آهسته در اسپرم‌ها	شم	۳/۸±۲۲	۴/۱±۲۸	۱/۱±۲۷
	واریکوسل	۱/۴±۲۱	۰/۷±۱۴*	۱/۲±۱۹*
درصد حرکت درجا در اسپرم‌ها	شم	۳/۹±۲۶	۲/۶±۳۲	۰/۷±۳۱
	واریکوسل	۲/۳±۲۸	۱/۸±۲۵*	۲/۲±۲۱*
درصد اسپرم‌های مرده	شم	۱/۱±۲۶	۲±۲۴	۱/۷±۲۹
	واریکوسل	۱/۷±۳۷*	۲/۴±۵۲*	۱/۰۲±۵۱*
درصد زنده‌مانی اسپرم‌ها	شم	۱/۶±۸۰	۳/۸±۷۷	۲/۲±۷۱
	واریکوسل	۲/۵±۶۵*	۲/۵±۵۱*	۲/۶±۴۸*
قطر داخلی لوله منی‌ساز (µm)	شم	۴/۹±۱۱۰	۱۰/۲±۱۰۳	۱۲/۲±۱۲۳
	واریکوسل	۱۰/۱±۱۲۲	۱۲/۲±۱۰۴	۱/۷±۱۰۰
ضخامت لایه اپیتلیالی لوله منی‌ساز (µm)	شم	۳/۱±۷۶	۵/۲±۷۶	۰/۴±۶۲
	واریکوسل	۴/۷±۷۵	۱/۵±۶۴*	۱/۵±۵۴*
قطر خارجی لوله منی‌ساز (µm)	شم	۷/۶±۲۵۶	۱۱/۵±۲۴۵	۱۳/۰۷±۲۴۴
	واریکوسل	۷/۷±۲۶۳	۷/۴±۲۳۸	۹/۶±۲۰۷*

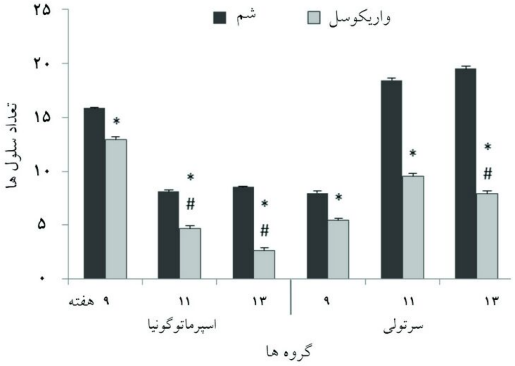
* تفاوت معنادار نسبت به گروه شم مربوطه، در سطح P<۰/۰۵ بیان شد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]



نمودار ۱: مقایسه غلظت اینترلوکین- ٦ و اینترفرون- گاما در بافت بیضه گروه‌های مختلف. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین± میانگین انحراف‌معیار می‌باشد.

* اختلاف معنادار نسبت به گروه شم مربوطه (P<۰/۰۵). # اختلاف معنادار در گروه‌های واریکوسل نسبت به گروه واریکوسل ۹ هفته (P<۰/۰۵). آزمون آماری: آنالیز واریانس anova دوطرفه

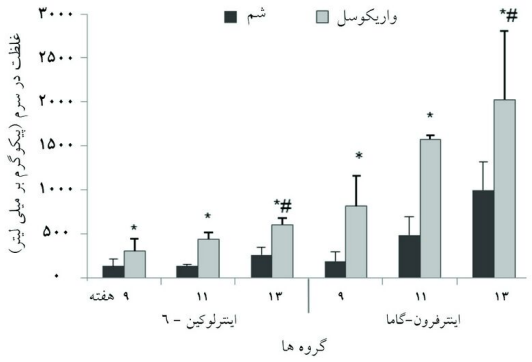


نمودار ۳: مقایسه تعداد سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونیا در گروه‌های مختلف.

هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین± انحراف‌معیار می‌باشد.

* اختلاف معنادار نسبت به گروه شم مربوطه (P<۰/۰۵).

اختلاف معنادار در هر گروه واریکوسل نسبت به گروه واریکوسل زمان قبل از خود (P<۰/۰۵). آزمون آماری: آنالیز واریانس anova دوطرفه)



نمودار ۲: مقایسه غلظت اینترلوکین- ٦ و اینترفرون- گاما در سرم گروه‌های مختلف. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین± میانگین انحراف‌معیار می‌باشد.

* اختلاف معنادار نسبت به گروه شم مربوطه (P<۰/۰۵).

اختلاف معنا دار در گروه واریکوسل ۱۳ هفته نسبت به گروه واریکوسل ۹ هفته (P<۰/۰۵). آزمون آماری: آنالیز واریانس anova دوطرفه

بررسی تغییرات بافت بیضه در دو گروه واریکوسل و شم: در گروه‌های شم، بافت بیضه طبیعی بوده، لوله‌ها به‌طور منظم کنار هم‌دیگر قرار دارند. در حالی‌که در گروه‌های واریکوسل، در نمای کلی از هم گسیختگی بافت، لوله‌ها و چروک خوردگی اطراف بافت بیضه و چین خوردگی‌های اطراف لوله‌های منی‌ساز کاملا مشخص است و سلول‌ها از لایه‌ی اپیتلیالی جدا شده و به‌طور نامرتب قرار دارند. فضاهای خالی بین سلول‌ها و ترشحات غیرنرمال کلوییدی به‌خصوص در گروه‌های واریکوسل ۱۱ و ۱۳ هفته‌ای به وفور دیده می‌شود.

بحث

مهم‌ترین مشکلی که متخصصان اورولوژی برای درمان واریکوسل اطفال دارند این است که تاکنون مطالعات کمی درباره واریکوسل در زمان قبل از بلوغ انجام شده است و اطلاعات کمی در این زمینه وجود دارد. واریکوسل در اطفال بیش‌تر از نوع درجه یک است و عدم درمان آن سبب ابتلای کودکان به تومورهایی به نام Wilms می‌شود،[17] هم‌چنین با ایجاد نقص در سیستم هیپوفیزی- گنادی عواملی را که برای باروری آینده لازم است از بین می‌برد. در نتیجه با توجه به این‌که واریکوسل کودکان توسط والدین قابل تشخیص و پی‌گیری کردن نمی‌باشد و با افزایش سن شدت آن افزایش یافته و ارزیابی شاخص‌های اسپرم و باروری در اطفال با محدودیت‌های بسیاری همراه می‌باشد، بر آن شدیم که این مطالعه را بر روی رت‌های نابالغ انجام دهیم تا با مشخص کردن سیر افزایش

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

تدریجی سایتوکین‌ها و اثرات مخرب آن‌ها، ثابت کنیم درمان هرچه سریع‌تر واریکوسل می‌تواند اثرات مخرب آن را کاهش دهد و میزان باروری آینده را ارتقا ببخشد. طبق مطالعات مشابه بر روی IL-1 دیده شده است که پس از گذشت ۹ هفته از زمان القای واریکوسل میزان IL-1 در دستگاه گلژی، سلول‌های لیدیگ و سر اسپرماتیدها افزایش می‌یابد،[۱۱] هفته پس از القای واریکوسل میزان IL-1 در اسپرم‌ها و سلول‌های سرتولی و ۱۳ هفته بعد در تمام لوله‌های منی‌ساز افزایش یافته و قابل اندازه‌گیری است. در این مطالعه اندازه‌گیری سایتوکین‌های التهابی هم در بافت بیضه و هم در سرم انجام شد. از آن‌جایی که بافت بیضه یکی از مهم‌ترین اندام‌های ترشح سایتوکین‌ها می‌باشد، اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی در این بافت قابل ارزش است زیرا شاخص‌های التهابی به‌طور موضعی نیز منجر به آسیب سلول‌های بیضه و کاهش تحرک و زنده‌مانی اسپرم می‌شوند. از طرفی اندازه‌گیری این شاخص‌ها در سرم هم مهم می‌باشد زیرا در انسان تهیه نمونه از بافت بیضه کاری غیرممکن می‌باشد.[۲۰] به‌همین دلیل ما سطح سایتوکین‌های التهابی را هم در خود بیضه و هم در سرم انجام دادیم تا مقایسه‌ای بین این دو نیز انجام داده باشیم. در این مطالعه هم‌راستا با مطالعات قبلی در این زمینه، واریکوسل سبب افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی گردید. در مطالعات قبل دیده شده است که با القای واریکوسل، میزان آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ افزایش پیدا می‌کند و این آنزیم با اثر بر اسید آراشیدونیک غشای سلول‌ها از جمله سلول‌های لیدیگ، سبب افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود که PG-E2 از طریق رسپتور اختصاصی خود (EP2) و آنزیم‌های (PKA, PKC) میزان بیان ژنی سایتوکین‌های التهابی مثل IL-6 و INF-γ را افزایش می‌دهد.[۲۱]

رسپتورهایی برای بیان آنزیم COX-2 و PG-E2 در سلول‌های اسپرماتوژنیک وجود دارد و تولید پروستاگلاندین‌ها به‌خصوص PG-E2 در سلول‌های اسپرم‌ساز بر مورفولوژی اسپرم تاثیر می‌گذارند و میزان باروری را کاهش می‌دهند. در مطالعات قبلی در این زمینه نشان داده شده که INF-γ، IL-10 و IL-8 باعث لیپید پراکسیداسیون در غشای اسپرم می‌شوند و میزان MDA را افزایش می‌دهند که در نهایت سبب کاهش ظرفیت اسپرم و ناباروری می‌گردند. در مطالعه‌ی دیگری در این زمینه، IL-6 و فاکتور نکروز کننده تومور-آلفا (TNF-α) از طریق افزایش میزان تولید نیتریک اکساید سبب کاهش تحرک اسپرم شدند. در مطالعه‌ی ما نیز با افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی و روند تاثیر منفی آن‌ها بر تحرک و زنده‌مانی اسپرم نتایج مطالعات قبلی تایید شدند.[۲۲-۲۴] هم‌چنین در مطالعه‌ای گزارش شده است که واریکوسل با القای آپوپتوز در سلول‌های سازنده‌ی اسپرم می‌تواند تعداد اسپرم‌های نرمال را کاهش دهد.[۲۵] القای واریکوسل به مرور زمان سبب کاهش سلول‌های لیدیگ در نتیجه کاهش هورمون تستوسترون می‌گردد و از آن‌جایی که تستوسترون سبب افزایش تعداد سلول‌های سرتولی و افزایش بیان رسپتورهای FSH در آن‌ها می‌شود آن را به‌عنوان یک عامل در رشد و تمایز (Prolifration) سلول‌های لیدیگ و افزایش سلول‌های سرتولی می‌شناسند.[۲۶] در واریکوسل میزان آنزیم سیکلواکسیژناز افزایش می‌یابد که آنزیم COX-2 با افزایش آنزیم آروماتاز، افزایش cAMP و فسفریله کردن آنزیم PKA در نهایت سبب کاهش تستوسترون می‌شود. ثابت شده است که PG-E2 و PG-F2α با اثر برانترلوکین‌های-۱ (IL-1α, β)، هم بر سلول‌های سرتولی تاثیر می‌گذارند و هم با تاثیر بر سلول‌های لیدیگ باعث کاهش ترشح هورمون تستوسترون می‌شوند.[۲۷] PG-F2α با اثر فیدبک منفی بر هورمون LH و سلول‌های لایدیگ در نهایت سبب کاهش تستوسترون خون می‌شود که این عمل را با تاثیر منفی بر ۱۷-بتا- هیدروکسی دهیدروژناز انجام می‌دهد.[۲۸و۲۹] در مطالعه‌ی حاضر نیز به احتمال واریکوسل با افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی و تاثیر منفی آن بر هورمون LH و سلول‌های لایدیگ در نهایت سبب کاهش تستوسترون خون شده و از آن‌جایی که نقش آن در رشد تمامی قسمت‌های سیستم تناسلی مردانه ثابت شده است با کاهش این هورمون، قطر لوله‌های منی‌ساز، تعداد سلول‌های بیضه و حرکت و زنده‌مانی اسپرم‌ها تحت تاثیر قرار می‌گیرند. با توجه به مطالعه Liu برای اندازه‌گیری قطر لوله‌های منی‌ساز، روش مساحت سنجی و روش استفاده از نرم‌افزار با توجه به اشکال بافت‌شناسی عنوان شده بود. از آن‌جایی که در این مطالعه روش دوم را مورد تایید قرار داده بودند، ما هم از این روش قطر لوله‌ها را اندازه‌گیری کردیم.[۳۰] واریکوسل سبب کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز، افزایش ضخامت لایه خارجی بیضه (Tunica albuginea thickness)، کاهش ضخامت لایه اپیتلیالی در لوله‌های منی‌ساز، افزایش ادم بین سلول‌های بافت بینابینی و کاهش تعداد سلول‌های سرتولی می‌شود.[۳۱] از طرفی ثابت شده است که واریکوسل با افزایش سطح پروستاگلاندین‌ها سبب کاهش

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

تعداد سلول‌های لیدیگ و کاهش هورمون تستوسترون می‌گردد. تستوسترون برای بلوغ لوله‌های منی‌ساز لازم است و ترشح آن سبب گسترش و رشد لوله‌های منی‌ساز می‌شود در نتیجه واریکوسل با افزایش پروستاگلاندین‌ها و کاهش هورمون تستوسترون سبب تحلیل لوله‌های منی‌ساز می‌شود.[۳۲]

در مورد نتیجه کاربردی این مطالعه می‌توان گفت که با توجه به یافته‌های فوق، درمان واریکوسل در کودکان برای جلوگیری از اثرات پیش‌رونده‌ی آن ضروری بوده و سبب افزایش باروری در آینده می‌شود. در نهایت پیشنهاد می‌شود از داروهای سرکوب‌کننده‌ی تولید پروستاگلاندین‌ها، مثل داروهای خانواده Cox-inhibitors در کنار القای واریکوسل استفاده شود و اثرات این داروها بر مورفولوژی بافت بیضه و عملکرد باروری آن بررسی گردد.

در این مطالعه نشان داده شد که واریکوسل اثرات مخرب و وابسته به زمانی دارد و با گذشت زمان غلظت سایتوکین‌های التهابی را افزایش می‌دهد که سبب کاهش سلول‌های بافت بیضه و کاهش اسپرم‌ها در نتیجه کاهش میزان باروری می‌گردد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی نقش سلکوکسیب بر تغییرات غلظت میزان اینترلوکین-۶ (IL-6) و اینترفرون گاما (IFN-γ) پس از القای واریکوسل، در موش‌های صحرایی نابالغ" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۹۲ و کد ۸۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

References

1. Lee SW, Lee JY, Kim KH, Ha US. Laparoendoscopic single-site surgery versus conventional laparoscopic varicocele ligation in men with palpable varicocele: a randomized, clinical study. *Surg Endosc* 2012;26(4):1056-62.
2. Moretti E, Cosci I, Spreafico A, Serchi T, Cuppone AM, Collodel G. Semen characteristics and inflammatory mediators in infertile men with different clinical diagnoses. *Int J Androl* 2009;32(6):637-46.
3. Pedrerol A, Blanco JA, Sampere J, De Diego M, Isnard RM, Perich E, et al. Venous embolization: treatment of choice in varicoceles. *Cir Pediatr* 2011;24(1):55-8.
4. French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):269-74.
5. Cruz-Córdova A, Rocha-Ramírez LM, Ochoa SA, González-Pedrajo B, Espinosa N, Eslava C, et al. Flagella from five Cronobacter species induce pro-inflammatory cytokines in macrophage derivatives from human monocytes. *PLoS One* 2012;7(12):e52091.
6. Liu AY, Dwyer DF, Jones TG, Bankova LG, Shen S, Katz HR, et al. Mast cells recruited to mesenteric lymph nodes during helminth infection remain hypogranular and produce IL-4 and IL-6. *J Immunol* 2013;190(4):1758-66.
7. Sahin Z, Celik-Ozenci C, Akkoyunlu G, Korgun ET, Acar N, Erdogru T, et al. Increased expression of interleukin-1alpha and interleukin-1beta is associated with experimental varicocele. *Fertil Steril* 2006;85 Suppl 1:1265-75.
8. Hao W, Chan IH, Liu X, Tang PM, Tam PK, Wong KK. Early post-operative interleukin-6 and tumor necrosis factor-α levels after single-port laparoscopic varicocelectomy in children. *Pediatr Surg Int* 2012;28(3):281-6.
9. Javanmard SH, Dana N. The effect of interferon γ on endothelial cell nitric oxide production and apoptosis. *Adv Biomed Res* 2012;1:69.
10. Pérez-Rodríguez R, Roncero C, Oliván AM, González MP, Oset-Gasque MJ. Signaling mechanisms of interferon gamma induced apoptosis in chromaffin cells: involvement of nNOS, iNOS, and NFkappaB. *J Neurochem* 2009;108(4):1083-96.
11. Zohdy W, Ghazi S, Arafa M. Impact of varicocelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med* 2011;8(3):885-93.
12. Chaudhary J, Sadler-Riggleman I, Ague JM, Skinner MK. The helix-loop-helix inhibitor of differentiation (ID) proteins induce post-mitotic terminally differentiated Sertoli cells to re-enter the cell cycle and proliferate. *Biol Reprod* 2005;72(5):1205-17.
13. Keber R, Rozman D, Horvat S. Sterols in spermatogenesis and sperm maturation. *J Lipid Res* 2013;54(1):20-33.
14. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003;125(6):769-84.
15. Yin Y, Wang G, Liang N, Zhang H, Liu Z, Li W, et al. Nuclear export factor 3 is involved in regulating the expression of TGF-β3 in an mRNA export activity-independent manner in mouse Sertoli cells. *Biochem J* 2013;452(1):67-78.
16. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study. *Nagoya J Med Sci* 1995;58(3-4):127-32.
17. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele. *BJU Int* 2007;100(4):863-6.
18. Liew SH, Meachem SJ, Hedger MP. A stereological analysis of the response of spermatogenesis to an acute inflammatory episode in adult rats. *J Androl* 2007;28(1):176-85.
19. Mortimer D, Mortimer ST. Manual methods for sperm motility assessment. *Methods Mol Biol* 2013;927:61-75.
20. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *Int J Urol* 2012;19(6):538-50.
21. Walch L, Morris PL. Cyclooxygenase 2 pathway mediates IL-1beta regulation of IL-1alpha, -1beta, and IL-6 mRNA levels in Leydig cell progenitors. *Endocrinology* 2002;143(9):3276-83.
22. Ganaiem M, AbuElhija M, Lunenfeld E, Cherniy N, Weisze N, Itach SB, et al. Effect of interleukin-1 receptor antagonist gene deletion on male mouse fertility. *Endocrinology* 2009;150(1):295-303.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

23. Lampiao F, du Plessis SS. TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reprod Biomed Online* 2008;17(5):628-31.
24. Winnall WR, Ali U, O'Bryan MK, Hirst JJ, Whiley PA, Muir JA, et al. Constitutive expression of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 by somatic and spermatogenic cells is responsible for prostaglandin E2 production in the adult rat testis. *Biol Reprod* 2007;76(5):759-68.
25. Zheng Y, Zhang X, Zhou J, Cheng F, Zhou B. Effects on the ipsilateral testis during progression of experimental varicocele in rat. *Med Sci Monit* 2008;14(6):BR122-126.
26. Kim JY, Han EH, Kim HG, Oh KN, Kim SK, Lee KY, et al. Bisphenol A-induced aromatase activation is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in rat testicular Leydig cells. *Toxicol Lett* 2010;193(2):200-8.
27. Matzkin ME, Gonzalez-Calvar SI, Mayerhofer A, Calandra RS, Frungieri MB. Testosterone induction of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 expression and prostaglandin F(2alpha) production in hamster Leydig cells. *Reproduction* 2009;138(1):163-75.
28. Chantharaksri U, Fuchs AR. PGF2 alpha regulation of LH action on testicular testosterone production. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1980;8:1313-5.
29. Suresh PS, Venkatesh T. Computational interrogation of cis-regulatory elements of genes that are common targets of luteotropin and luteolysin in the primate corpus luteum. *Gene* 2013;515(2):403-9.
30. Liu Z, Chang Q, Xu ZL, Zhang ZG. Stereological measurement of rat's seminiferous tubule. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(21):2643-6.
31. Asci R, Sarikaya S, Büyükalpelli R, Yilmaz AF, Yildiz S. The effects of experimental varicocele on testicular histology and fertility in monorchic adult rats. *BJU Int* 1999;83(4):493-7.
32. Walczak-Jedrzejowska R, Slowikowska-Hilczer J, Marchlewsk K, Oszukowska E, Kula K. During seminiferous tubule maturation testosterone and synergistic action of FSH with estradiol support germ cell survival while estradiol alone has pro-apoptotic effect. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45 Suppl 1:S59-64.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

TUMJ Tehran University Medical Journal, March 2014; Vol. 71, No. 12: 763-772 Original Article

Changes in IL-6 and interferon gamma levels in induced varicocele in premature rats

Bahareh Habibi M.Sc.[1]
Behjat Seifi Ph.D.[1]
Hamidreza Sadeghipour Roudsari Ph.D[1*]
Ali Akbar Amir Zargar Ph.D[2]
Seyed Mohammad Hossain Noori Mugahi Ph.D.[3]

1- Department of Physiology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.
2- Department of Immunology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.
3- Department of Histology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Ghods Ave., Tehran. Iran.
Tel: +98- 21- 66419484
E-mail: b-seifi@tums.ac.ir

Abstract

Received: 20 Nov. 2013 Accepted: 29 Dec. 2013 Available online: 01 Feb. 2014

***Background*:** Varicocele is a dilated vein of the pampiniform plexus that cause to detrimental time-dependent effects so this study describes the effect of varicocele on the level of IL-6 and interferon gamma in serum and testis tissue, number of sertoli and spermatogonia cells, seminiferous tubules diameter and sperm activity in immature rats.

***Methods*:** Thirty six immature rats, 5-6 weeks aged were investigated in this study. The sham groups underwent sham operation and varicocele groups underwent partial ligation of the renal vein. Serum, testis and sperm samples were collected at 9, 11, and 13 weeks after induction of varicocele or sham operation to evaluate histological parameters (seminiferous tubules diameter, number of sertoli and spermatogonia cells), percentage of sperm motility and viability and levels of cytokines. Testicular morphology was evaluated.

***Results*:** Varicocele significantly caused an increase in serum and testis IL-6 and interferon gamma, compared to related sham groups and previous varicocele groups ($P<0.05$). Varicocele significantly caused decreases in sertoli cells and spermatogonia cells number with increasing varicocele time, compared to related sham groups and previous varicocele groups ($P<0.05$). In the evaluation of seminiferous tubules diameter external, internal and epithelium diameter were decreased compared to sham related groups and previous varicocele groups. In all varicocele groups, all kind of sperm motility and viability decreased compared to the related sham-operated groups ($P<0.05$). Varicocele had deteriorating effects on testis tissue because our observations in varicocele groups demonstrated that the external, internal and germinal epithelium height was reduced by the time and in the evaluation of testicular cells, sertoli and spermatogonia cells number were decreased by the time compared to sham related groups and previous varicocele groups.

Conclusion: This study suggests varicocele had a detrimental time-dependent effect on cytokines levels and decrease in sertoli and spermatogonia cells number, seminiferous tubules diameter and sperm indices.

Keywords: immature rats, interferon-gamma, interleukin-6, varicocele.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]