



Effect of Sildenafil in Protection of Contralateral Testis Following Unilateral Blunt Testicular Trauma in Mouse

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Moeini Moghaddam R.¹ MSc,
Shalizar Jalali A.* PhD,
Najafi Gh.¹ PhD,
Behfar M.² PhD

How to cite this article

Moeini Moghaddam R, Shalizar Jalali A, Najafi Gh, Behfar M. Effect of Sildenafil in Protection of Contralateral Testis Following Unilateral Blunt Testicular Trauma in Mouse. *Horizon of Medical Sciences*. 2017;23(1):63-67.

*Basic Sciences Department, Veterinary Medicine Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

¹Basic Sciences Department, Veterinary Medicine Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

²Surgery & Diagnostic Imaging Department, Veterinary Medicine Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

Correspondence

Address: Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Nazloo Campus, Urmia University, Urmia, Iran. Postal Code: 5756151818

Phone: +98 (44) 31942593

Fax: +98 (44) 32771926

a.shalizar@urmia.ac.ir

Article History

Received: November 14, 2015

Accepted: July 19, 2016

ePublished: January 19, 2017

ABSTRACT

Aims Caused mainly by the contact sports, the non-penetrating testicular trauma in some children might produce post-maturity fertility problems in men. The aim of the study was to investigate the adjacent-testis protective role of sildenafil after the non-penetrating one-way testicular trauma in the rats.

Materials & Methods In the experimental study, 24 non-mature male rats (20 days old) were studied. The rats were randomly divided into four 6-rat groups including control, non-penetrating trauma, non-penetrating trauma + sildenafil, and sildenafil groups. To produce the non-penetrating trauma, the belly being opened, the right testis, put on a sterile constant level, was hit by a sterile 5g weight released from 10cm height. 0.1mg/kg sildenafil were administrated as intra-peritoneal injection daily and for 7 days after the trauma. The left testis of all the rats, removed in their 70 days old, were histologically investigated. Data was analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post-hoc tests.

Findings The trauma significantly reduced the mean diameter of the seminiferous tubules, their germinal epithelium height, and the spermatogenesis indices. In addition, such trauma caused different morphological changes in the adjacent testis of the rats. All the parameters were considerably improved by the administration of sildenafil ($p < 0.05$).

Conclusion The sildenafil can protect the rats against the fertility disorders caused by the non-penetrating one-way testis trauma.

Keywords Wounds, Non-Penetrating; Testis; Sildenafil; Mice

CITATION LINKS

[1] Unilateral blunt testicular trauma in pre-pubertal rats [2] Effects of unilateral grade I testicular injury in rat [3] Protective role of cyclosporine in experimental unilateral blunt testicular trauma: evaluation by 31P MR spectroscopy [4] Association of elevated estradiol with remote testicular trauma in young infertile men [5] Sympathetic orchioptosis-an experimental and clinical study [6] T-lymphocyte subsets in the contralateral testis after unilateral blunt testicular trauma in pre-pubertal mice [7] Effect of chronic Sildenafil treatment on the prostate of C57Bl/6 mice [8] Sildenafil citrate and sildenafil nitrate (NCX911) are potent inhibitors of superoxide formation and gp91phox expression in porcine pulmonary artery endothelial cells [9] Effect of phosphodiesterase-5 inhibitor, sildenafil (Viagra), in animal models of airways disease [10] Protective effect of sildenafil citrate on contralateral testis injury after unilateral testicular torsion/detorsion [11] Protective effects of sildenafil administration on testicular torsion/detorsion damage in rats [12] Achillea millefolium inflorescence aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences [13] Crataegus monogyna fruit aqueous extract as a protective agent against doxorubicin-induced reproductive toxicity in male rats [14] Testicular trauma: potential impact on reproductive function [15] Unilateral testicular injury from external trauma: Evaluation of semen quality and endocrine parameters [16] Contralateral genitofemoral sympathetic nerve discharge increases following ipsilateral testicular torsion [17] The effects of testicular trauma on fertility in the Lewis rat and comparisons to isoimmunized recipients of syngeneic sperm [18] Do experimentally induced ipsilateral testicular torsion, vas deferens obstruction, intra-abdominal testis or venous obstruction damage the contralateral testis through a common mechanism? [19] The time relationship between ipsilateral testicular ischemia and germ cell apoptosis in the contralateral testis in rat [20] Protective effect of sildenafil on the genotoxicity and cytotoxicity in apolipoprotein E-deficient mice bone marrow cells [21] The effect of unilateral testicular blunt trauma on number and motility of sperms in contralateral testis of Wistar rat [22] Dose-dependent protective effect of sildenafil citrate on testicular injury after torsion/detorsion in rats. *Andrologia* [23] The effect of 12 week interval endurance [24] Protective effects of Sildenafil on contralateral epididymal sperm count and motility following unilateral blunt testicular trauma in prepubertal male mice [25] Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin-induced ovarian damage in rats [26] Does sildenafil have protective effects against ovarian ischemia-reperfusion injury in rats?

اثر سیلدنافیل در محافظت از بیضه سمت مقابل پس از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش

رضا معینی مقدم MSc

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

علی شالیزار جلالی PhD*

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

غلامرضا نجفی PhD

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

مهدی بهفر PhD

گروه جراحی و تصویربرداری تشخیصی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده

اهداف: ترومای غیرنافذ بیضه که عمدتاً در جریان ورزش‌های برخوردی در کودکان روی می‌دهد، می‌تواند منجر به مشکلات باروری در مردان پس از بلوغ شود. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی نقش سیلدنافیل در محافظت از بیضه سمت مقابل پس از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر نابالغ ۲۰ روزه به‌صورت تصادفی به چهار گروه شش‌تایی؛ شاهد، ترومای غیرنافذ، ترومای غیرنافذ+ سیلدنافیل و گروه سیلدنافیل تقسیم شدند. برای ایجاد ترومای غیرنافذ، پس از بازکردن شکم، بیضه راست روی یک سطح ثابت استریل قرار داده شد و ترومای غیرنافذ به‌واسطه رهاکردن یک وزنه ۵ گرمی استریل از ارتفاع ۱۰ سانتی‌متری روی آن ایجاد شد. داروی سیلدنافیل نیز روزانه ۱/۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل‌صفاقی به‌مدت ۷ روز از روز ایجاد تروما تجویز شد. بیضه سمت چپ تمام حیوانات در ۷۰ روزگی برداشت شد و متعاقباً مورد ارزیابی‌های بافت‌شناسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: تروما باعث کاهش معنی‌داری در میانگین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ارتفاع اپی‌تلیوم زایای آنها و شاخص‌های اسپرماتوزن و نیز تغییرات مورفولوژیک متعددی در بیضه سمت مقابل موش‌ها شد. تمام فراسنجه‌های مذکور به‌صورت قابل ملاحظه‌ای با تجویز سیلدنافیل بهبود یافت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: سیلدنافیل می‌تواند در برابر اختلالات باروری ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش، اثرات محافظتی داشته باشد. کلیدواژه‌ها: ترومای غیرنافذ، بیضه، سیلدنافیل، موش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۸/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۲۹

*نویسنده مسئول: a.shalizar@urmia.ac.ir

مقدمه

ترومای غیرنافذ بیضه که عمدتاً در جریان ورزش‌های برخوردی روی می‌دهد، می‌تواند در کودکان زمینه آسیب بافت بیضه را فراهم آورد^[1]. مطالعات تجربی متعددی نیز که در این راستا صورت پذیرفته است نشان داده‌اند که تروماهای یک‌طرفه بیضه به‌واسطه ایجاد اختلال در روند بلوغ سلول‌های زایا و تشریح هورمون‌های جنسی، کاهش باروری را موجب خواهند شد^[1-3]. همچنین وقوع ترومای بیضه همراه با تغییرات هورمونی در سابقه میزان بالای از مردان جوان نابارور گزارش شده است^[4]. بر این اساس، با توجه به اینکه جراحات یک‌طرفه بیضه می‌توانند عملکرد هر دو بیضه را تحت تأثیر قرار دهند، به‌منظور ارزیابی اثرات درازمدت آسیب‌های یک‌طرفه بیضه بر باروری، بیضه سمت مقابل در مطالعات تجربی مورد بررسی قرار می‌گیرد^[1,5].

اگر چه مکانیزم دقیق اختلالات باروری ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه به‌خوبی مشخص نشده است، مطالعات پیشین شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنولوژیک متعاقب آسیب سد خونی-بیضه‌ای، افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی و نیز بروز تنش‌های اکسیداتیو را علل اصلی اختلالات تولیدمثلی ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه

فصل‌نامه علمی-پژوهشی افق دانش

برمی‌شمرند^[6]؛ همچنانکه نقش داروی سیکلوسپورین به‌عنوان یک مهارکننده واکنش‌های ایمنی در بهبود عوارض ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در بیضه ناهمسو به‌تأیید رسیده است^[3] و بررسی‌های انجام‌گرفته به ترتیب از کاهش جمعیت سلول هاپلوئید و نیز بروز تغییرات در زیرجمعیت‌های CD⁴⁺ و CD⁸⁺ لنفوسیت‌های T در بیضه سمت مقابل موش صحرایی و موش متعاقب ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه حکایت دارند^[1,6].

سیلدنافیل که به‌عنوان مهارکننده فسفودی‌استراز نوع ۵ به‌گونه‌ای موثر در درمان اختلالات نعوظی مردان به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته است، به‌عنوان یک داروی اتساع‌دهنده عروقی در درمان افزایش فشار خون ریوی و سیستیمیک، دیابت و بیماری‌های قلبی و عروقی نیز کاربرد دارد^[7]. این دارو همچنین به‌واسطه مهار تولید سیتوکین‌های التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن واجد ویژگی‌های ضدآماسی است^[8,9]. علاوه بر این، مطالعات انجام‌پذیرفته نقش سیلدنافیل را در بهبود آسیب‌های سلولی بافت بیضه به‌واسطه مهار تولید رادیکال‌های آزاد و نیز افزایش کارایی دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانت به‌تأیید رسانده است^[10, 11]. همچنین عوارض تولیدمثلی مشهودی نیز به‌دنبال استفاده طولانی‌مدت از این ترکیب گزارش شده است^[7].

از این رو، با توجه به اهمیت آشکارشدن تمامی جوانب عوارض سوء درازمدت تروماهای غیرنافذ بیضه و نیز لزوم به‌کارگیری ترکیبات محافظ در راهبردهای نوین درمانی طب تولیدمثل، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی نقش سیلدنافیل که دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانت و ضدالتهابی است، در محافظت از بیضه سمت مقابل پس از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش انجام شد.

مواد و روش‌ها

گروه‌بندی حیوانات: برای انجام این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر نابالغ ۲۰ روزه با میانگین وزنی ۱۰±۳ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه شد. حیوانات تحت شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۰±۲°C و رطوبت نسبی ۱۰±۵% نگهداری شدند. تمام حیوانات در شرایط تغذیه‌ای یکسان با ذرت، گندم، جو و پلت به نسبت‌های برابر تغذیه شده و امکان دسترسی آزاد به آب نیز برای تمامی آنها وجود داشت. متعاقب یک هفته سازگاری با شرایط محیط، حیوانات به‌صورت تصادفی به چهار گروه شش‌تایی؛ شاهد، ترومای غیرنافذ، ترومای غیرنافذ+ سیلدنافیل و گروه سیلدنافیل تقسیم شدند:

(۱) گروه شاهد: در حیوانات این گروه، متعاقب بی‌هوشی با کتامین، برشی عرضی در قسمت خلفی شکم ایجاد و بلافاصله بدون دست‌کاری بیضه‌ها، برش مذکور بخیه شد.

(۲) گروه ترومای غیرنافذ: در حیوانات این گروه، پس از بازکردن شکم، بیضه راست روی یک سطح ثابت استریل قرار داده شد و ترومای غیرنافذ به‌واسطه رهاکردن یک وزنه ۵ گرمی استریل از ارتفاع ۱۰ سانتی‌متری روی آن ایجاد شد. در نهایت پس از بازگرداندن بیضه به موقعیت طبیعی، برش ناحیه شکم بخیه شد.

(۳) گروه ترومای غیرنافذ+ سیلدنافیل: در این گروه نیز ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه ایجاد شد، اما حیوانات این گروه روزانه ۱/۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل‌صفاقی داروی سیلدنافیل محلول در سرم فیزیولوژیک به‌مدت ۷ روز از روز ایجاد تروما دریافت نمودند.

(۴) گروه سیلدنافیل: حیوانات این گروه روزانه ۱/۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل‌صفاقی داروی سیلدنافیل

اثر سیلدنافیل در محافظت از بیضه سمت مقابل پس از ترومای غیرنافذ یکطرفه بیضه در موش ۶۵ اسپرماتوژنیک تمایز یافته از سلول اسپرماتوگونی A بودند، درصد لوله‌های اسپرم‌ساز دارای اسپرمیوتز طبیعی و درصد لوله‌های اسپرم‌سازی که در آنها سلول‌های زایا به رده اسپرماتوگونی بینابینی یا رده‌های پس از آن رسیده بودند، محاسبه شد^{12,13}.

بررسی آماری: داده‌های مطالعه با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS 18 مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند. برای مقایسه بین گروه‌ها، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن آزمون‌های مقایسه‌ای چندگانه توکی مورد استفاده قرار گرفت.

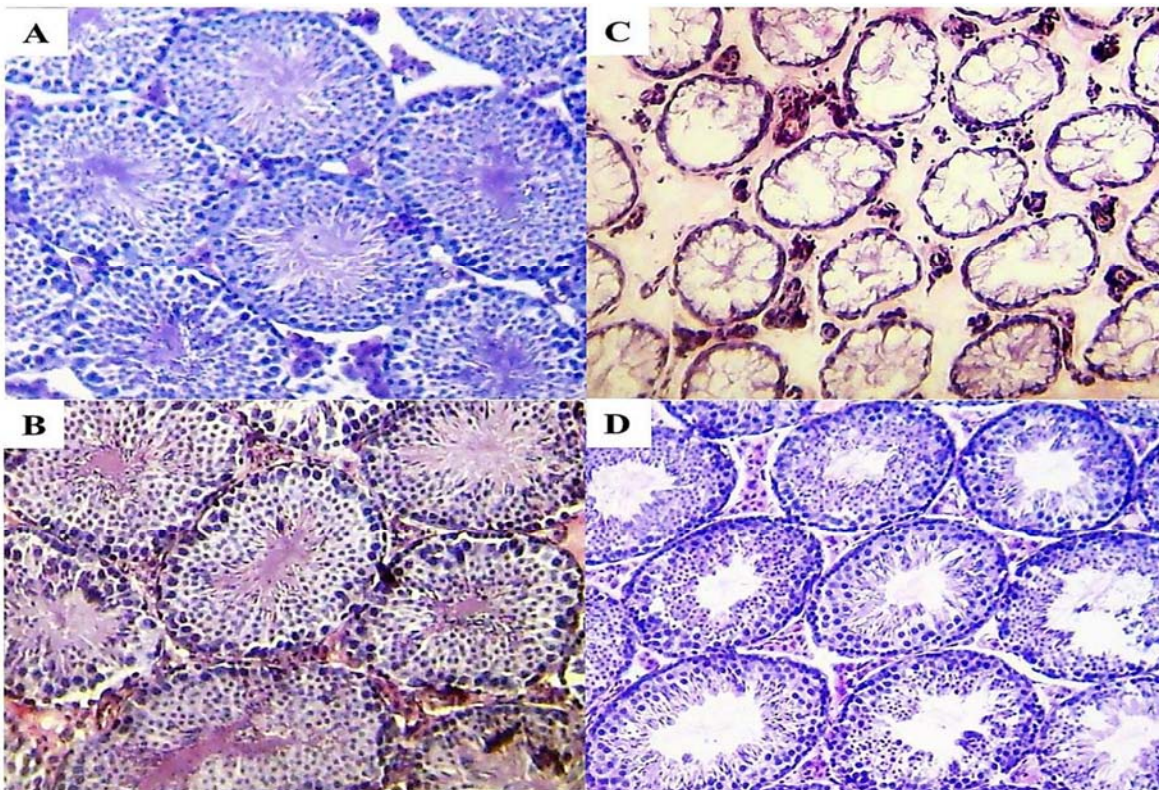
یافته‌ها

ارزیابی‌های بافت‌شناسی بیضه سمت چپ: ترومای غیرنافذ یکطرفه بیضه تغییرات مورفولوژیک شدیدی را در بافت بیضه طرف مقابل موجب شد (شکل 1-C). لوله‌های اسپرم‌ساز در بافت بیضه سمت چپ این حیوانات، آتروفی شدیدی را به همراه هیپوسولاریته قابل توجه، از هم‌گسیختگی و واکوئل‌دار شدن اپی‌تلیوم زایا نشان دادند. اتساع و پرخونی عروق خونی، نفوذ سلول‌های ایمنی، ادم و افزایش فضای بینابینی نیز در بافت همبند بینابینی جلب توجه می‌نمود. در گروهی که متعاقب تروما سیلدنافیل دریافت کردند (شکل 1-D)، بافت بیضه واجد ساختار بافتی نسبتاً طبیعی بود، اگر چه از هم‌گسیختگی مختصری در اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز در این گروه قابل مشاهده بود. در گروه شاهد (شکل 1-A) و گروهی که تنها سیلدنافیل (شکل 1-B) دریافت کردند، اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز و بافت بینابینی طبیعی بوده و لوله‌های اسپرم‌ساز اسپرماتوژن فعالی را نشان می‌دادند.

محلول در سرم فیزیولوژیک را به مدت ۷ روز از روز ایجاد تروما در گروه‌هایی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، دریافت کردند (در این گروه هیچ گونه مداخله جراحی صورت نپذیرفت).

مدت‌زمان مطالعه ۷ هفته در نظر گرفته شد. تمامی دوزها، زمان‌بندی‌ها و روش‌های جراحی، مطابق با مطالعات پیشین صورت‌گرفته در این زمینه طرح‌ریزی شدند^{6,11}.

ارزیابی‌های بافت‌شناسی: متعاقب آسان‌کشی موش‌ها و برداشت بیضه سمت چپ، نمونه‌های بافتی بیضه پس از ثبوت در فرمالین بافری ۱۰٪، به‌همراه مشخصات درون ظروف مخصوص قرار گرفتند و بعد از طی مراحل پاساژ بافتی با استفاده از پارافین مذاب قالب‌گیری شدند. سپس با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌هایی به ضخامت ۶ میکرومتر از قالب‌های پارافینی تهیه شد و در نهایت، روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین برای رنگ‌آمیزی نمونه‌ها مورد استفاده قرار گرفت. به‌منظور ارزیابی قطر و ارتفاع اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی، ۲۰۰ مقطع عرضی از لوله‌های اسپرم‌ساز مدور یا تقریباً مدور در هر موش به‌صورت تصادفی با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus: ژاپن) و عدسی چشمی مدرج با درشت‌نمایی ۴۰۰برابر مورد بررسی قرار گرفت. در این راستا، دو قطر عمود بر هم هر یک از مقاطع عرضی لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه ثبت و میانگین آنها محاسبه شد. ارتفاع اپی‌تلیوم زایا نیز در چهار ناحیه (با فواصل مساوی) از هر یک از مقاطع عرضی لوله‌های اسپرم‌ساز اندازه‌گیری و میانگین آنها ثبت شد. به‌منظور مطالعه شاخص‌های اسپرماتوژن نیز ۱۰۰ لوله اسپرم‌ساز در هر بیضه مورد بررسی قرار گرفت و ضرایب تمایز لوله‌ای، اسپرمیوتز و بازسازی به ترتیب به‌صورت درصد لوله‌های اسپرم‌سازی که دارای سه یا بیشتر از سه رده سلول‌های



شکل ۱) برش عرضی از بافت بیضه سمت چپ: در گروه شاهد (A) و گروه سیلدنافیل (B)، اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز و بافت بینابینی واجد ساختاری طبیعی بوده و لوله‌های اسپرم‌ساز اسپرماتوژن فعالی را نشان می‌دهند. در گروه ترومای غیرنافذ یکطرفه (C)، آتروفی شدید لوله‌های اسپرم‌ساز به‌همراه هیپوپلازی شدید سلول‌های اپی‌تلیوم زایا و افزایش فضای بینابینی در بافت همبند بین‌لوله‌ای مشهود است. در گروه ترومای غیرنافذ + سیلدنافیل (D)، ساختار بافتی بیضه نسبتاً طبیعی است، اگر چه از هم‌گسیختگی مختصری در اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز در این گروه قابل مشاهده است. رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین-ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰۰برابر)

ارزیابی‌های هیستومورفومتریک و مقادیر شاخص‌های اسپرمتوزنر بیضه سمت چپ: ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه باعث کاهش معنی‌داری در میانگین قطر و ارتفاع اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز و نیز ضرایب تمایز لوله‌ای، اسپرمیوتز و بازسازی بیضه سمت مقابل شد ($p < 0.05$)، در حالی که تجویز سیلدنافیل متعاقب تروما افزایش معنی‌داری را در میزان فراسنجه‌های فوق در بیضه سمت چپ در مقایسه با گروه تروما سبب شد ($p < 0.05$ ؛ جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه میانگین آماری فراسنجه‌های بافت‌شناسی بیضه سمت چپ در گروه‌های مختلف آزمایشی (در همه موارد بین گروه شاهد با گروه‌های ترومای غیرنافذ و ترومای غیرنافذ+سیلدنافیل اختلاف معنی‌دار در سطح 0.05 وجود داشت ولی با گروه سیلدنافیل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد)

گروه شاهد	گروه سیلدنافیل	گروه ترومای غیرنافذ	گروه ترومای غیرنافذ+ سیلدنافیل
قطر لوله اسپرم‌ساز (میکرومتر)	۲۰۰/۱۵±۱/۹۲	۲۰۵/۶۷±۱/۵۹	۱۸۰/۴۴±۲/۵۲
ارتفاع اپی‌تلیوم زایا (میکرومتر)	۵۸/۴۷±۰/۸۸	۶۰/۴۸±۰/۸۸	۴۹/۱۲±۰/۵۷
ضریب تمایز لوله‌ای (درصد)	۸۹/۶۶±۰/۸۸	۹۲/۰۰±۰/۵۷	۸۱/۳۳±۰/۸۸
ضریب اسپرمیوتز (درصد)	۸۹/۰۰±۰/۵۷	۹۰/۶۶±۰/۸۸	۷۹/۳۳±۱/۲۰
ضریب بازسازی (درصد)	۹۱/۶۶±۰/۸۸	۹۴/۳۳±۰/۸۸	۸۴/۳۳±۰/۸۸

بحث

اثرات درازمدت تروماهای بیضه همواره برای بیماران و جراحان حایز اهمیت بالایی بوده است و مطالعات بی‌شماری به ارزیابی ارتباط بین تروماهای بیضه و ناباروری اختصاص یافته‌اند [14, 15]. بررسی‌های صورت‌گرفته در این راستا نشان می‌دهد که ترومای غیرنافذ بیضه در سابقه ۱۶/۸٪ مردان نابارور دارای اختلالات هورمونی و ناهنجاری‌های اسپرمی دیده می‌شود [4]. از سوی دیگر، پژوهش‌های تجربی و بالینی بر نقش بارز آسیب‌های یک‌طرفه بیضه در بروز اختلالات اسپرمتوزنر در بیضه طرف مقابل تاکید دارن [16]. مطالعات صورت‌گرفته پیشین همچنین نشان داده‌اند که ترومای یک‌طرفه بیضه به‌واسطه پی‌ریزی واکنش‌های ایمنی و ایجاد اختلال در عملکرد سد خونی- بیضه‌ای، دژنراسیون سلول‌های زایای بیضه ناهمسو را موجب خواهد شد [15, 17]. از آنجایی که بلوغ بیضه‌ها نیز تا زمان بلوغ جنسی کامل نمی‌شود، هر گونه آسیب به بیضه نابالغ ممکن است بلوغ اسپرمتوزنر در دوره‌های بعد را تحت تاثیر قرار دهد [1]. از این رو کاهش شدید سلول‌های زایای بیضه، کاهش محسوسی را در فراسنجه‌های بافت‌شناسی نظیر قطر لوله‌های اسپرم‌ساز، ارتفاع اپی‌تلیوم زایای لوله‌های اسپرم‌ساز و شاخص‌های اسپرمتوزنر رقم خواهد زد که این روند نمایانگر میزان آسیب وارد شده به بافت بیضه سمت مقابل متعاقب تروما است [13] که یافته‌های ارزیابی‌های بافت‌شناسی مطالعه حاضر نیز این امر را تایید می‌کنند. علاوه بر این، آسیب‌های یک‌طرفه بیضه موجبات کاهش جریان خون و اختلال در خون‌رسانی، افزایش شاخص‌های التهابی و هیپوکسی بافتی و نیز تضعیف عملکرد دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانت بیضه سمت مقابل را فراهم می‌آورند که این روند همچنانکه در یافته‌های مطالعه حاضر نیز مشهود است، بلوغ سلول‌های زایای بیضه را تحت تاثیر قرار می‌دهد و تغییرات بافتی گسترده‌ای را موجب می‌شود [18-20].

امروزه تلاش‌های قابل توجهی در راستای شناسایی ترکیباتی که قادر به مهار یا کاهش عوارض تروماهای بیضه باشند، به‌عنوان یک راهکار درمانی نوین در راستای مدیریت عواقب ناخواسته این نوع از

آسیب‌های بیضه در روند باروری در حال انجام است. مطالعه حاضر نیز که در راستای ارزیابی اثرات محافظتی سیلدنافیل بر عوارض ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش صورت پذیرفت، نشان داد که داروی سیلدنافیل در کاهش آسیب‌های تولیدمثلی ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش تا حد قابل قبولی موثر است. به‌نظر می‌رسد اثرات درمانی قابل ملاحظه این دارو در برابر تغییرات ناشی از ترومای غیرنافذ تجربی در دستگاه تولیدمثلی موش در ارتباط با ویژگی‌های فارماکولوژیک سیلدنافیل نظیر خواص آنتی‌اکسیدانت و ضدالتهابی [8-11] و نیز فعالیت مهارکنندگی آسیب‌های DNA قرار می‌گیرد [21]، همان گونه که ارزیابی‌های پیشین نیز به نقش محافظتی فلز روی در برابر کاهش میزان اسپرم در اپیدیدیم سمت مقابل متعاقب ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش صحرایی به مدد دارابودن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی و ضدآماسی اشاره دارند [22].

تحقیقات صورت‌گرفته در رابطه با ارزیابی کارایی محافظتی سیلدنافیل در دستگاه تولیدمثلی نیز نشان داده است که این دارو از طریق مهار تنش‌های اکسیداتیو و تقویت دستگاه‌های آنزیمی آنتی‌اکسیدانت موجب بهبود عوارض ایسکمی- خون‌رسانی مجدد تجربی یک‌طرفه بیضه در بیضه‌های موش صحرایی می‌شود [10, 11]. [23] و به‌واسطه افزایش تولید تستوسترون ارتقای عملکرد غده‌ای پروستات موش را موجب می‌شود [7]. علاوه بر این، این دارو قادر به بهبود عوارض ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در اسپرم‌های اپیدیدیم سمت مقابل موش است [24] و همچنین آسیب‌های بافتی ناشی از سیس‌پلاتین [25] و ایسکمی- خون‌رسانی مجدد در تخمدان موش صحرایی را کاهش می‌دهد [26].

محدودیت قابل توجهی در این پژوهش وجود نداشت. براساس یافته‌های مطالعه حاضر، ردیابی آنتی‌بادی‌های ضداسپرم و سیتوکین‌های التهابی در راستای آشکار شدن مکانیزم دقیق اثرات این گروه از تروماها و نیز داروی سیلدنافیل در دستگاه تولیدمثلی نر پیشنهاد می‌شود. همچنین اثبات کارایی درمانی این دارو منوط به طرح‌ریزی کارآزمایی‌های بالینی و رصد پیامدهای سیستمیک احتمالی است.

نتیجه‌گیری

سیلدنافیل می‌تواند در برابر اختلالات باروری ناشی از ترومای غیرنافذ یک‌طرفه بیضه در موش اثرات محافظتی داشته باشد.

تشکر و قدردانی: این مطالعه حاصل پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد به‌شماره ۶۵-۲۲ است که با حمایت مالی دانشگاه ارومیه انجام شد. نویسندگان مقاله لازم می‌دانند مراتب سپاس خود را نسبت به دانشگاه ارومیه به‌سبب حمایت از این طرح ابراز دارند. تاییدیه اخلاقی: تمامی موارد اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی در جریان انجام این مطالعه براساس دستورالعمل‌های مصوب کمیته اخلاق دانشکده دام‌پزشکی دانشگاه ارومیه صورت پذیرفت.

تعارض منافع: این مطالعه فاقد هر گونه تعارض منافی است. سهم نویسندگان: رضا معینی مقدم (نویسنده اول) پژوهشگر (۵٪)؛ علی شالیزار جلالی (نویسنده دوم) طراح پژوهش و نگارنده مقاله (۴۰٪)؛ غلامرضا نجفی (نویسنده سوم) طراح پژوهش و پژوهشگر (۴۰٪)؛ مهدی بهفر (نویسنده چهارم) طراح پژوهش و پژوهشگر (۱۵٪)

منابع مالی: این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه ارومیه انجام شده است.

- JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol.* 1996;156(5):1643-6.
- 15- Lin WW, Kim ED, Quesada ET, Lipshultz LI, Coburn M. Unilateral testicular injury from external trauma: Evaluation of semen quality and endocrine parameters. *J Urol.* 1998;159(3):841-3.
- 16- Otçu S, Durakoğul M, Orer HS, Tanyel FC. Contralateral genitofemoral sympathetic nerve discharge increases following ipsilateral testicular torsion. *Urol Res.* 2002;30(5):324-8.
- 17- Slavis SA, Scholz JN, Hewitt CW, Black KS, Campbell RS, Patel M, et al. The effects of testicular trauma on fertility in the Lewis rat and comparisons to isoimmunized recipients of syngeneic sperm. *J Urol.* 1990;143(3):638-41.
- 18- Andiran F, Okur DH, Kiliç A, Gedikoglu G, Kiliç K, Tanyel FC. Do experimentally induced ipsilateral testicular torsion, vas deferens obstruction, intra-abdominal testis or venous obstruction damage the contralateral testis through a common mechanism?. *BJU Int.* 2000;85(3):330-5.
- 19- Sukhotnik I, Misevich I, Lurie M, Nativ O, Coran AG, Mogilner JG. The time relationship between ipsilateral testicular ischemia and germ cell apoptosis in the contralateral testis in rat. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(7):512-6.
- 20- Jansen R, Kandzari SJ, Zaslau S. Testicular trauma resulting in spermatic vessel thrombosis and testicular loss: A case report. *Can J Urol.* 2012;19(1):6128-30.
- 21- Bernardes FP, Batista AT, Porto ML, Vasquez EC, Campagnaro BP, Meyrelles SS. Protective effect of sildenafil on the genotoxicity and cytotoxicity in apolipoprotein E-deficient mice bone marrow cells. *Lipids Health Dis.* 2016;15:100.
- 22- Saki G, Radan K, Mostafa Radmard S, Rashidi I. The effect of unilateral testicular blunt trauma on number and motility of sperms in contra lateral testis of Wistar rat. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2010;9(3):153-62. [Persian]
- 23- Yıldız H, Durmus AS, Şimşek H, Yaman M. Dose-dependent protective effect of sildenafil citrate on testicular injury after torsion/detorsion in rats. *Andrologia.* 2012;44(Suppl 1):300-6.
- 24- Moeini Moghadam R, Shalizer Jalali A, Najafi G, Behfar M. Protective effects of Sildenafil on contralateral epididymal sperm count and motility following unilateral blunt testicular trauma in prepubertal male mice. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2015;17(4):11-6. [Persian]
- 25- Taskin MI, Yay A, Adali E, Balcioglu E, Inceboz U. Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin-induced ovarian damage in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(4):272-7.
- 26- Incebiyik A, Seker A, Camuzcuoglu H, Kocaslın S, Camuzcuoglu A, Hilali NG, et al. Does sildenafil have protective effects against ovarian ischemia-reperfusion injury in rats?. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1283-8.
- 1- Srinivas M, Hashim S, Mitra DK. Unilateral blunt testicular trauma in pre-pubertal rats. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(7):457-60.
- 2- Srinivas M, Chandrasekharam VV, Degaonkar M, Gupta DK, Jha P, Jagannathan NR, et al. Effects of unilateral grade I testicular injury in rat. *Urology.* 2002;60(3):548-51.
- 3- Srinivas M, Degaonkar M, Jagannathan NR, Misro MM, Chaki SP, Gupta DK. Protective role of cyclosporine in experimental unilateral blunt testicular trauma: evaluation by ³¹P MR spectroscopy. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(6):467-70.
- 4- Nolten WE, Viosca SP, Korenman SG, Mardi R, Shapiro SS. Association of elevated estradiol with remote testicular trauma in young infertile men. *Fertil Steril.* 1994;62(1):143-9.
- 5- Wallace DM, Gunter PA, Landon GV, Pugh RC, Hendry WF. Sympathetic orchioptia-an experimental and clinical study. *Br J Urol.* 1982;54(6):765-8.
- 6- Sharma RB, Srinivas M, Mitra DK, Das SN. T-lymphocyte subsets in the contralateral testis after unilateral blunt testicular trauma in pre-pubertal mice. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(3-4):238-9.
- 7- Gomes FO, Carvalho Mda C, Saraiva KL, Ribeiro EL, E Silva AK, Donato MA, et al. Effect of chronic Sildenafil treatment on the prostate of C57Bl/6 mice. *Tissue Cell.* 2014;46(6):439-49.
- 8- Muzaffar S, Shukla N, Srivastava A, Angelini GD, Jeremy JY. Sildenafil citrate and sildenafil nitrate (NCX 911) are potent inhibitors of superoxide formation and gp91phox expression in porcine pulmonary artery endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2005;146(1):109-17.
- 9- Toward TJ, Smith N, Broadley KJ. Effect of phosphodiesterase-5 inhibitor, sildenafil (Viagra), in animal models of airways disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):227-34.
- 10- Yıldız H, Durmus AS, Şimşek H, Yaman M. Protective effect of sildenafil citrate on contralateral testis injury after unilateral testicular torsion/detorsion. *Clinics.* 2011;66(1):137-42.
- 11- Beheshtian A, Hassanzadeh Salmasi A, Payabvash S, Kiumehr S, Ghazinezami B, Rahimpour S, et al. Protective effects of sildenafil administration on testicular torsion/detorsion damage in rats. *World J Urol.* 2008;26(2):197-202.
- 12- Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. Achillea millefolium inflorescence aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences. *Chin J Nat Med.* 2012;10(4):247-54.
- 13- Shalizer Jalali A, Hasanzadeh S. Crataegus monogyna fruit aqueous extract as a protective agent against doxorubicin-induced reproductive toxicity in male rats. *Avicenna J Phytomed.* 2013;3(2):159-70.
- 14- Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor