

## مقاله پژوهشی

تأثیر مصرف کورکومین بر سطح تستوسترون و آنزیم‌های کبدی در رت‌های القاشده  
با واریکوسلمحمدرضا صدرایی<sup>۱</sup>، مرضیه تولائی<sup>۲\*</sup>، محمدحسین نصر اصفهانی<sup>۲</sup>، محسن فروزان فر<sup>۳\*</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری  
جانوری، اصفهان، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

\*مسئولین مکاتبات: m.tavalaee@royan-rc.ac.ir و mfrozanfar@yahoo.com

DOI: 10.22034/ascij.2021.687831

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۲۵

## چکیده

واریکوسل یکی از مهم‌ترین دلایل ناباروری در مردان است که علاوه بر تأثیر منفی بر اسپرماتوزن، می‌تواند بر سیستم غدد درون‌ریز نیز تأثیر بگذارد. ارتباط بین واریکوسل و تولید تستوسترون مشخص نیست. کبد یکی از اندام‌های مؤثر در متابولیسم مواد و هورمون‌ها است. هدف از این مطالعه بررسی سطح تستوسترون سرم و ارتباط آن با تغییرات آنزیمی کبد بود. ۵۰ سر رت نر نژاد ویستار به ۵ گروه شامل کنترل، شام، القای واریکوسل، القای واریکوسل (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین) القای واریکوسل (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین) تقسیم‌بندی شدند. پس از دوره تیمار، سطح آهن ( $Fe^{2+}$ )، تستوسترون، بیلی‌روبین نوع مستقیم (D)، بیلی‌روبین کل (T) و غلظت سرمی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) ارزیابی شد و بافت کبد جدا شده و مورد بررسی قرار گرفت. واریکوسل موجب افزایش معنی‌دار سطح آهن ( $p \leq 0/05$ )، کاهش غیر معنی‌دار سطح تستوسترون ( $p=0/242$ ) و بیلی‌روبین توتال ( $p=0/639$ ) شد. درمان با کورکومین منجر به کاهش غیر معنی‌داری در سطح آهن ( $p=0/056$ ) و بیلی‌روبین توتال ( $p=0/639$ )، همچنین افزایش غیر معنی‌دار در سطح تستوسترون ( $p > 0/05$ ) نسبت به واریکوسل شد، در حالی که سطح بیلی‌روبین مستقیم ( $p \leq 0/05$ ) در واریکوسل افزایش معنی‌داری نسبت به شام و کنترل نشان داد. استفاده از کورکومین باعث کاهش معنی‌دار آن نسبت به واریکوسل شد ( $p=0/03$ ). ارزیابی سطح ALT ( $p=0/762$ ) و AST ( $p=0/367$ ) اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها نشان نداد. واریکوسل بر سطح آهن، تستوسترون، بیلی‌روبین و آنزیم‌های کبدی تأثیر منفی دارد. کورکومین علاوه بر مهار آسیب‌های ناشی از واریکوسل در بافت بیضه، قادر است تا اثرات مخرب واریکوسل را بر روی مؤلفه‌های بیوشیمیایی مرتبط با بافت کبد کاهش دهد. عصاره کورکومین در دوزهای بالاتر می‌تواند منجر به کاهش آنزیم کبدی AST در رت‌های واریکوسلی گردد.

کلمات کلیدی: کورکومین، تستوسترون، لوله‌های سمینی فرس، آنزیم‌های کبدی، واریکوسل.

## مقدمه

است، پس از درمان واریکوسل کاهش درجه حرارت، محیط سلول‌های لیدینگ موجود در بیضه را برای فعالیت آنزیم بهبود می‌بخشد بنابراین منجر به بهبود سطح تستوسترون سرم می‌شود. از آنجاکه افزایش دمای بیضه منجر به افزایش گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) می‌شود، ممکن است به‌عنوان گام بعدی در کاهش هورمون در واریکوسل عمل کند (۱، ۹، ۲۴، ۲۵، ۵۳، ۵۷).

گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر به‌صورت ذاتی ناپایدارند و به‌صورت طبیعی از طریق محصولات فرعی و غیرقابل اجتناب در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک و شرایط بیماری‌زا در بدن تولید و ایفای نقش می‌کنند. در واریکوسل میزان آن‌ها افزایش می‌یابد که منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود و افزایش آن‌ها باعث افزایش لیپیدپراکسیداسیون و تجمع مالون دی‌آلدئید (MDA) می‌شود که سبب غیرفعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌گردد منجر به افزایش تولید و ترشح نیتریک اکسید (NO)، فاکتور نکروز کننده توموری ( $TNF-\alpha$ ) و فاکتورهای رشد تغییردهنده (TGFs) در داخل سلول‌ها می‌شود و آن‌ها را به سمت تخریب و یا اختلال در عملکرد پیش می‌برد (۶، ۹، ۲۶، ۳۰، ۴۷). گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر علاوه بر اثرگذاری بر روی سیستم تولیدمثلی نر می‌تواند بر سایر بافت‌های بدن از جمله کبد نیز تأثیر بگذارد. کبد یکی از اندام‌های مهم و حیاتی بدن است که نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیکی از جمله متابولیسم، سم‌زدایی، سنتز پروتئین‌ها، تولید صفرا، ترشح و ذخیره مواد بر عهده دارد. هرگونه اختلال در عملکرد آن، می‌تواند منجر به آسیب شود، که عوامل متعددی می‌تواند در آسیب کبد نقش داشته باشد، از جمله تجمع رادیکال‌های

واریکوسل، اتساع و بزرگ شدن غیرطبیعی شبکه پامپینی فرم طناب اسپرماتیک بیضه است که خون را از بیضه تخلیه می‌کند (۳۲). این مشکل دلیل اصلی ناباروری مردها در نظر گرفته می‌شود. شیوع واریکوسل در مردان دارای ناباروری اولیه ۱۹ تا ۴۱ درصد و در مردان با ناباروری ثانویه ۴۵ تا ۸۱ درصد است و همراه با افزایش دمای کیسه بیضه، کمبود اکسیژن، استرس اکسیداتیو و مختل شدن عملکرد سلول‌های سرتولی در بیضه و موارد دیگر شامل اختلال در عملکرد کلیه، اختلال عملکرد هورمونی با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی هستند (۸، ۱۴، ۴۱). افزایش دمای کیسه بیضه، همچنین افزایش فشار در ورید اسپرماتیک داخلی به دلیل برگشت خون به‌واسطه عملکرد نامناسب دریچه‌های موجود در ورید بیضه‌ای چپ و تغییرات آناتومی ورید بیضه‌ای چپ که به ورید کلیوی تخلیه می‌شود، همچنین تفاوت در زاویه آن نسبت به ورید سمت راست، باعث آسیب‌های زیادی به بیضه چپ می‌گردد. این آسیب‌ها می‌تواند شامل اختلال در اسپرماتوژنز، عملکرد سلول لیدینگ در استرومای بیضه و کاهش عملکرد ترشحی سلول‌های سرتولی باشد که ممکن است اثر منفی بر روند اسپرماتوژنز در بیماران مبتلابه واریکوسل داشته باشند. مطالعات نشان داده، ناهنجاری در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در مردان نابارور مبتلابه واریکوسل در سنتز تستوسترون نقش دارد. همچنین واریکوسل موجب اختلال در عملکرد ۱۷-آلفا-هیدروکسی پروژسترون آلدولاز که در واقع ۱۷ هیدروکسی پروژسترون را به تستوسترون تبدیل می‌کند، می‌شود. اثرات گرمایی ناشی از واریکوسل متعاقباً تأثیر منفی بر عملکرد آنزیم‌ها دارد که می‌تواند منجر به کاهش تولید تستوسترون شود. گزارش شده

در آسیب‌های انسدادی کبد و انسداد مجاری صفراوی سطح بیلی‌روبین D افزایش می‌یابد (۲۱،۱۰).

آهن یکی از عناصر حیاتی در بدن برای زندگی است که از یک‌سو دارای پتانسیل اکسیداسیون قوی است که برای فعالیت آنزیم‌های ضروری و مهم است و از سوی دیگر می‌تواند تولید ROS را کاتالیز کند که منجر به مرگ سلول شود و این دوگانگی به‌ویژه در سیستم تولیدمثلی مردان صادق است. آهن اضافی باید به حداقل برسد تا مقدار ROS کاهش یابد درحالی‌که افزایش آهن هنگامی رخ می‌دهد که مکانیسم‌های تنظیمی دچار اختلال شوند. آنزیم‌های حاوی آهن در فرایند اسپرماتوزنز با اهمیت هستند که احتمالاً نشان‌دهنده اثر محافظتی در مقابل اثرات اکسیداتیو آهن در اسپرماتوزوئید هستند. علاوه بر این مقدار آهن در فعالیت و سنتز هورمون‌های جنسی نیز اثرگذار است، به‌طوری‌که کاهش سطح تستوسترون با افزایش مقدار آهن ارتباط دارد به‌نوبه ای افزایش سطح تستوسترون باعث افزایش جذب و ذخیره آهن در بدن می‌شود. افزایش تجمع آهن در بیضه واریکوسلی سبب کاهش تعداد و تحرک اسپرم می‌شود، همچنین باعث افزایش آسیب DNA و نشانگرهای استرس اکسیداتیو می‌گردد. در این زمینه، اندام کبد از ساختار و تنظیم جریان خون منحصر به فردی برخوردار است، به‌موجب آن سلول‌های کبدی و سلول‌های غیر پارانشیمی محصولی را به داخل سینوزوئید های کبدی ترشح می‌کنند که از طریق وریدهای مرکزی به ورید حفره تحتانی و درنهایت به قلب منتقل می‌کند تا توزیع مجدد در بافت‌های محیطی انجام شود (۱۸، ۱۹، ۵۶).

کورکومین (دیفرولونیل متان، ۷ هیدروکسی ۳ متوکسی فنیل، ۶ هپتادین ۳،۵ دیون) ماده فعال ریزوم گیاه زردچوبه و یک پلی فنل است که دارای مجموعه گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی و بیولوژیکی هست.

آزاد، استرس اکسیداتیو، مواد دارویی، الکل، ترکیبات شیمیایی. با توجه به پیشرفت نارسایی و آسیب کبدی، کبد قادر به فعالیت‌های طبیعی متابولیکی خود از جمله تنظیم سیستم‌های هورمونی نیست بدین ترتیب اعمال سیستم اندوکرین در بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، که موجب کاهش سطح هورمون‌های جنسی می‌شود. کمبود تستوسترون به‌عنوان یکی از هورمون‌های جنسی (کمتر از ۲۸۰ گرم در دسی لیتر) منجر به کاهش عملکرد جنسی، اختلال در انزال، افسردگی، اختلال خواب، حساسیت به سندرم متابولیک، کم‌خونی و افزایش لپتین می‌شود (۱۲، ۳۴، ۴۲، ۴۹).

برای تشخیص و تعیین آسیب‌های کبدی آزمون‌های متعددی استفاده می‌شود مهم‌ترین این آزمون‌ها آمینوترانسفرازها هستند. آلانین آمینوترانسفراز (ALT) آنزیم اختصاصی کبد است اما به این معنی نیست که در سایر بافت‌های بدن وجود ندارد. آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) که به مقدار زیاد در کبد تولید می‌شود و به‌طور کلی به‌عنوان شناساگر سلول‌های کبدی در نظر گرفته می‌شود که در آسیب‌های کبدی میزان آن‌ها در خون افزایش می‌یابد (۱۳، ۱۵، ۵۰).

یکی دیگر از فاکتورهای مهم برای ارزیابی عملکرد کبد، اندازه‌گیری بیلی‌روبین است. بیلی‌روبین ماده‌ای است که به‌عنوان محصول فرعی ناشی از شکسته شدن هسته هم (Heme) ایجاد می‌شود که در آسیب کبدی سطح این ماده در داخل خون بالا می‌رود. در بدن انسان دو نوع بیلی‌روبین وجود دارد: بیلی‌روبین توتال (T) به اسم بیلی‌روبین غیر کونژوگه متصل به پروتئین می‌شناسند و در اثر تخریب گلوبول‌های قرمز یا همولیز افزایش می‌یابد. درحالی‌که بیلی‌روبین مستقیم (D) قبل از رسیدن به کبد آزاد می‌شود و در داخل کبد توسط آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز به حالت کونژوگه درمی‌آید و سپس وارد صفرا می‌شود.

کافی داشتند و این شرایط تا پایان آزمایش حفظ شد. رت‌ها در ۵ گروه که در هر گروه ۱۰ رت به‌طور تصادفی قرار گرفت تقسیم‌بندی شدند. ۱- گروه کنترل: هیچ درمانی صورت نگرفت. ۲- گروه شم: رت‌ها تحت لاپراتومی ساختگی قرار گرفتند و تنها آب به‌صورت گاوژ دریافت کردند. ۳- گروه القای واریکوسل. گروه‌های ۴ و ۵ نیز تحت القای واریکوسل قرار گرفتند و بعد از گذشت ۲ ماه از القا واریکوسل به دلیل اینکه دوره اسپرماتوزن در مدل رت ۲ ماه است (۳۶)، به ترتیب به گروه چهارم کورکومین با دوز ۵۰ میلی‌گرم (۴) بر کیلوگرم و گروه پنجم کورکومین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۵۱) را به مدت ۲ ماه روزانه به‌صورت گاوژ دریافت کردند. کورکومین به‌صورت قرص از شرکت دینه (ایران) تهیه شد. پس از ۲ ماه تیمار با کورکومین از قلب حیوان خون‌گیری و کبد جهت مقطع‌گیری خارج شد.

**القای واریکوسل:** رت‌ها تحت بیهوشی عمومی با تزریق داخل صفاقی ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلانین قرار گرفتند (۳۸). سپس به پشت بر روی میز تشریح قرار داده شدند و با برشی در وسط شکم به‌صورت عمودی، ورید کلیوی چپ و محل ورود ورید اسپرماتیک داخلی متصل به آن مشاهده گردید و پس‌از آن اطراف آن آزاد گشته و یک عدد سوزن *blunt* به‌موازات ورید کلیوی قرار داده شد و به‌وسیله نخ غیرقابل جذب نایلون ۰-۴ قبل از اتصال ورید اسپرماتیک به ورید کلیوی چپ گره‌ای زده شد سپس با رعایت احتیاط که به ورید کلیوی چپ آسیبی وارد نشود سوزن خارج شد. با این روش قطر ورید کلیوی چپ تقریباً ۵۰ درتد کاهش یافت و جریان مجدد خون در داخل آن برقرار گردید. پس‌از آن محل برش با نخ بخیه ۰-۳ بخیه زده شد

کورکومین با کاهش اکسیداسیون لیپید، ایجاد وضعیت آنتی‌اکسیدانی و مهار رادیکال‌های آزاد اثرات محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو در سلول دارد، بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان کارآمد در نظر گرفته شود. کورکومین دارای جذب کم، متابولیسم سریع و دفع سریع است (۱۷، ۲۰، ۴۵). کورکومین از طریق مهار مسیرهای فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال‌شده (NF- $\kappa$ B) و پروتئین کیناز فعال‌شده به‌واسطه میتوزن (MAPK) در سلول اثرات ضدالتهابی و مهار رشد ایجاد می‌کند (۴۸). تجویز کورکومین می‌تواند استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول را در سلول‌های کبدی بهبود بخشد، همچنین اثرات مفید آن روی مسمومیت‌های ناشی از تراکلرید کربن، تیواستامید و سیروز کبدی گزارش شده است (۴۰، ۴۵). با توجه به مطالب فوق در این مطالعه سعی بر آن است که با القا واریکوسل دررت صحرایی تأثیر واریکوسل بر میزان تستوسترون و آنزیم‌های کبدی، همچنین اثر محافظتی کورکومین بر روی آن‌ها را بررسی نماییم.

#### مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر ۵۰ سر رت نر نژاد ویستار در محدوده سنی بین ۶ تا ۸ هفته و میانگین وزنی ۱۸۰-۲۱۰ گرم مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق موسسه رویان در رابطه با حیوانات آزمایشگاهی با کد IR.ACECR.ROYAN.REC.1398.249 استفاده شد.

تمامی حیوان‌ها از موسسه بیوتکنولوژی حیوانی (اصفهان-ایران) تهیه شدند. همه حیوان‌ها حداقل ۱ هفته قبل از آزمایش به‌منظور سازگاری در شرایط آزمایشگاهی استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای محیط ۲۵ - ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد) نگهداری شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذای

تعیین نرمال بودن اطلاعات، آزمون کولموگروف-اسمیرنوف مورد استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری آنزیمی‌های هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی بین گروه‌ها از آزمون *ANONA* به صورت *post hoc* انجام شد. نتایج همه گروه‌ها به عنوان مقادیر (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) نشان داده شدند و مقدار  $P \leq 0.05$  به عنوان داده آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

**نتایج مطالعات هیستوپاتولوژیک:** نتایج حاصل از ارزیابی هیستوپاتولوژیک در گروه‌های مختلف نشان داد کورکومین تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد در رت‌های واریکوسلی را کاهش می‌دهد. در گروه‌های تجربی تیمار رت‌های واریکوسلی با کورکومین ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم نشان دادند که سلول‌های کبدی با ظاهری طبیعی، هسته مشخص و فضای بین سلول‌ها نسبتاً نرمال بوده و تغییرات پاتولوژی ناشی از واریکوسلی را به حداقل رسانیده و همانند گروه کنترل تغییرات پاتولوژیک خاصی مشاهده نگردید. در گروه تجربی واریکوسلی بدون تیمار شرایط پاتولوژی همچون تخریب کم در فضای پورتال، التهاب سلولی، تشکیل فضاها بین سلول‌ها مشاهده شد.

**بررسی‌های سطح آنزیمی:** نمودار ۲ میزان سطح آنزیم‌های مورد ارزیابی در گروه‌های مختلف مطالعه را نشان می‌دهد. بررسی میزان سطح آهن نشان داد، پس از گذشت ۴ ماه، میانگین درصد سطح آهن در گروه القا واریکوسلی بدون درمان  $(389/50 \pm 6)$  افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل  $(50 \pm 8/50)$   $(141/)$  و شم  $(47/58 \pm 170/66)$  نشان داد  $(0/05) \leq p$ . میانگین درصد سطح آهن گروه درمان رت‌های واریکوسلی با دوزهای متفاوت کورکومین با ۵۰ میلی‌گرم  $(35/80 \pm 244/66)$  و ۱۰۰ میلی‌گرم  $(301 \pm 1)$  کاهش غیرمعنی‌دار نسبت به گروه القا

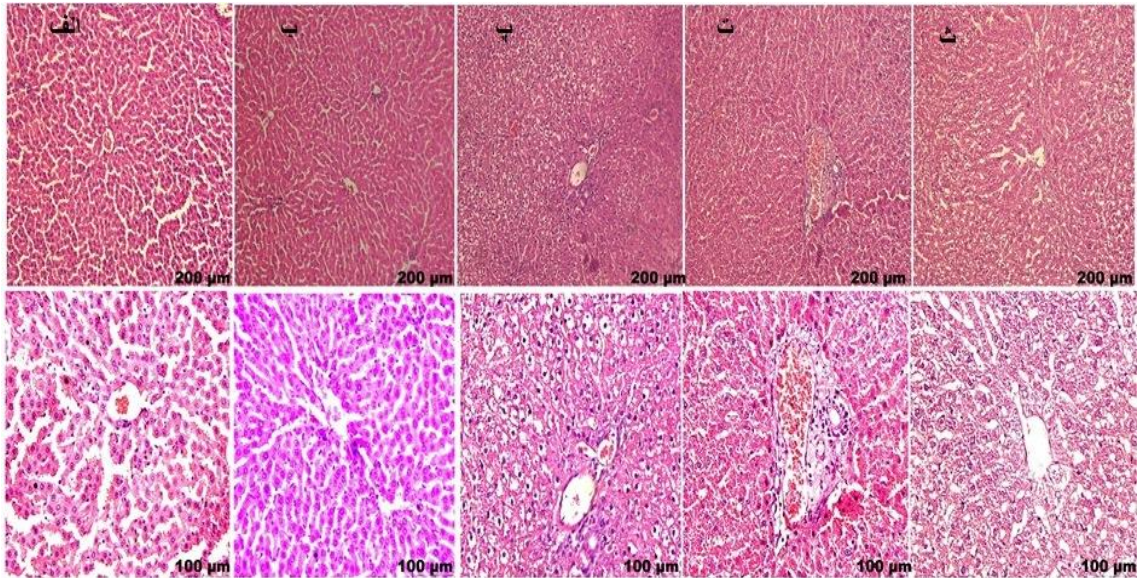
(۴۴،۳۱). نهایتاً پس از ۲ ماه این افزایش فشار وریدی منجر به القا واریکوسلی در سمت چپ بیضه گردید. **جمع‌آوری نمونه و آزمایش‌های بیوشیمیایی:** پس از اتمام دوره تیمار رت‌ها، در انتهای آزمایش تمامی حیوانات به پشت بر روی میز تشریح قرار داده شدند و با سرنگ به صورت مستقیم از قلب آن‌ها خون گرفته شد و درون لوله آزمایش ریخته شد. نمونه‌های خون پس از لخته شدن به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۴۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن‌ها جدا گردید. میزان سطح آنزیم‌های کبدی (ALT،AST)، بیلی‌روبین D و T، آهن و همچنین سطح تستوسترون با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون و بر اساس دستورهای مربوطه با دستگاه اتوآنالیزور مدل RA1000 ساخت شرکت تکنیکون آمریکا اندازه‌گیری گردید.

**ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک:** پس از خون‌گیری رت‌های صحرایی با کتامین آسان کشی شدند حفره شکمی باز و اندام کبد آن‌ها برای بررسی بافت‌شناسی خارج گردید سپس با سرم فیزیولوژی شسته و با استفاده از محلول فرمالین ۱۰٪ برای بررسی هیستوپاتولوژی تثبیت شد. در مرحله مقطع‌گیری، بافت نمونه‌های موردنظر به روش پاساژ و با میکروتوم برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون مقطع‌گیری شدند. به منظور بررسی هیستوپاتولوژیک، مقطع‌های بافتی با همتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی شدند (۲۲) و سپس با استفاده از میکروسکوپ نوری (*Olympus*، توکیو، ژاپن) تحت بزرگنمایی ۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند.

**آنالیز آماری:** جهت بررسی آماری از اطلاعات به دست آمده در این پژوهش از نرم‌افزار *IBM SPSS Statistics 25.0* استفاده شد و نمودارها به وسیله نرم‌افزار *GraphPad Prism (version 8.00)* مورد تجزیه و تحلیل آماری و طراحی قرار گرفتند. به منظور

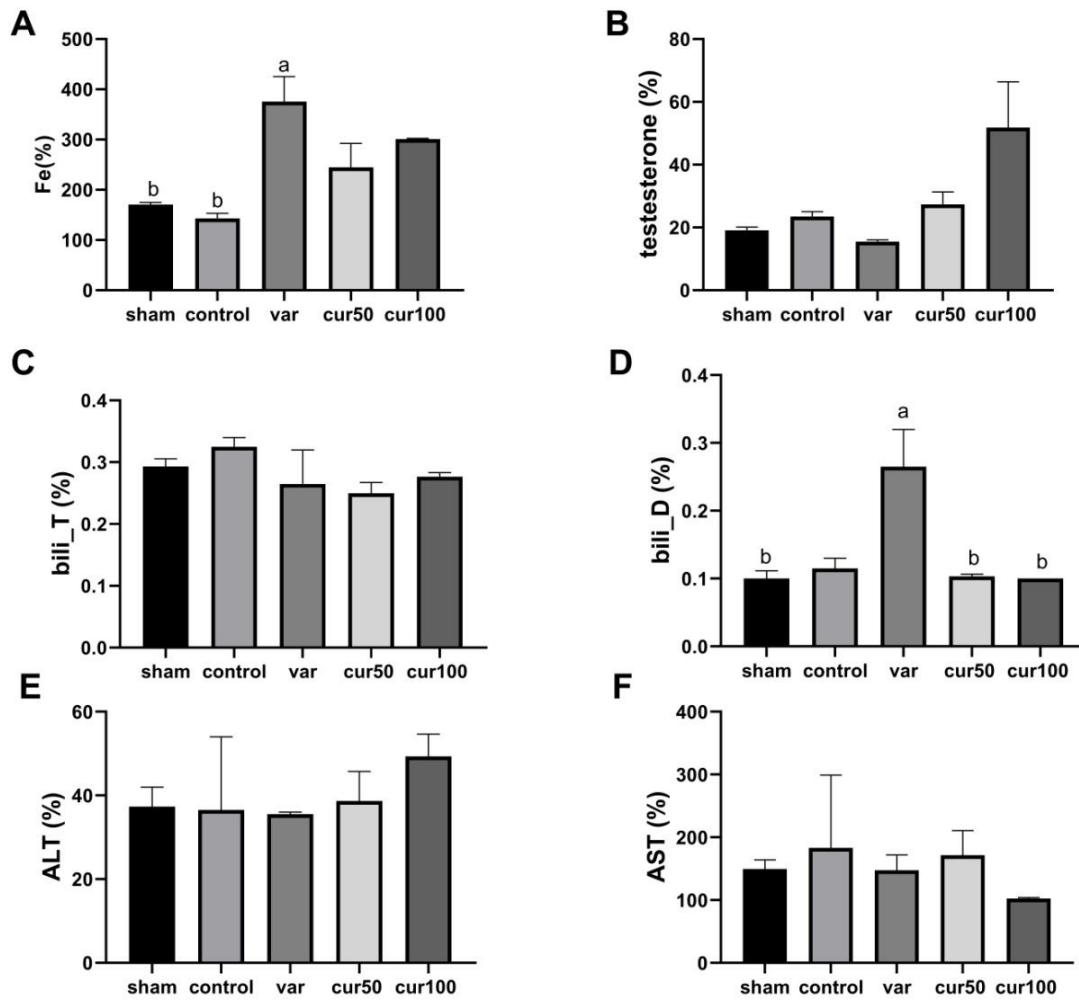
مقایسه با گروه واریکوسل بدون درمان نشان دادند (شکل C-۲). در ارتباط با میزان سطح بیلی‌روبین از نوع T (bili-T)، میانگین درصد سطح این آنزیم در بین ۵ گروه واریکوسل بدون درمان ( $0/26 \pm 0/07$ )، واریکوسل به همراه درمان با کورکومین  $50 \pm 0/01$  و  $0/25$ ، واریکوسل به همراه درمان با کورکومین  $100 \pm 0/01$  و  $0/27$ ، کنترل ( $0/32 \pm 0/01$ ) و شم ( $0/29 \pm 0/01$ ) گزارش شدند اما این تغییرات بین هیچ گروهی معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ) (شکل D-۲). در رابطه با میانگین درصد سطح آنزیم آلانین آمینوترانسفراز سرم (ALT)، اختلاف معنی‌داری در گروه القای واریکوسل ( $35/50 \pm 0/5$ ) نسبت به گروه کنترل ( $17/50 \pm 0/5$ ) و شم ( $36/50$ ) و شم ( $4/63 \pm 37/33$ ) مشاهده نگردید ( $p > 0/05$ ). همچنین در گروه‌های درمان رت‌های واریکوسلی با دوزهای متفاوت کورکومین در  $50$  میلی‌گرم ( $38/66 \pm 7/05$ ) و  $100$  میلی‌گرم ( $5/36 \pm 0/33$ ) نسبت به سایر گروه‌ها افزایش نشان داد اما این افزایش معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ) (شکل E-۲). در ارتباط با میزان سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز سرم (AST)، میانگین درصد سطح این آنزیم در بین ۵ گروه واریکوسل بدون درمان ( $147/50 \pm 24/50$ )، واریکوسل به همراه درمان با کورکومین  $50$  میلی‌گرم ( $1/76 \pm 0/39$ ) و  $100$  میلی‌گرم ( $171/33 \pm 39/5$ ) و  $102/33$ ، کنترل ( $116 \pm 183/00$ ) و شم ( $14/67 \pm 0/29$ ) گزارش شدند اما این تغییرات بین هیچ گروهی معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ) (شکل F-۲).

واریکوسل بدون درمان نشان داد ( $p > 0/05$ ) (شکل - 2A). بررسی میزان سطح هورمون تستوسترون نشان داد که میانگین درصد سطح هورمون تستوسترون در گروه واریکوسل بدون درمان ( $15/50 \pm 0/50$ ) کاهش غیر معنادار نسبت به گروه کنترل ( $23/50 \pm 1/50$ ) و شم ( $19/06 \pm 1/03$ ) نشان داد. میانگین درصد سطح هورمون تستوسترون در گروه‌های درمان رت‌های واریکوسلی با دوزهای متفاوت کورکومین  $50$  میلی‌گرم ( $27/36 \pm 3/96$ ) و  $100$  ( $51/83 \pm 14/56$ ) میلی‌گرم افزایش سطح این هورمون نسبت به گروه‌های واریکوسل، کنترل و شم نشان دادند اما اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد ( $p > 0/05$ ) (شکل B-۲). در ارتباط با میزان سطح بیلی‌روبین مستقیم (bili-D)، پس از ۴ ماه از القای واریکوسل و دو ماه دارودرمانی با کورکومین، میانگین درصد سطح این آنزیم در بین ۵ گروه واریکوسل بدون درمان ( $0/26 \pm 0/05$ )، گروه واریکوسل تحت درمان با کورکومین  $50$  ( $0/1 \pm 0/0$ ) واریکوسل تحت درمان با کورکومین  $100$  ( $0/10 \pm 0/0$ )، کنترل ( $0/01 \pm 0/01$ ) و  $0/11$  و شم ( $0/1 \pm 0/01$ ) گزارش شدند. با توجه به داده‌ها میانگین درصد سطح بیلی‌روبین مستقیم گروه واریکوسل بدون درمان افزایش معنی‌داری در مقایسه با شم ( $p \leq 0/05$ ) و غیر معنی‌داری داری نسبت گروه کنترل ( $p > 0/05$ ) نشان داد. درحالی‌که میانگین درصد سطح بیلی‌روبین مستقیم دررت‌های گروه واریکوسل درمان با کورکومین  $50$  ( $p \leq 0/05$ ) و کورکومین  $100$  ( $p \leq 0/05$ ) کاهش معنی‌داری در



شکل ۱- فتومیکروگراف برش عرضی از بافت کبد در گروه‌های مختلف. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)، بزرگنمایی ۴۰۰ (ردیف بالا و بزرگنمایی ۱۰۰۰ پایین) الف- گروه کنترل، ب - گروه شم، پ - گروه القای واریکوسل به تنهایی، ت - گروه القای واریکوسل با مصرف کورکومین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ث - گروه القای واریکوسل با مصرف کورکومین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.





شکل ۲- مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار تغییرات سطح هورمون تستوسترون و آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مورد مطالعه A: تغییرات میزان سطح آهن، B: درصد تغییرات میزان سطح هورمون تستوسترون، C: درصد تغییرات میزان سطح مقدار بیلی‌روبین D, D: درصد تغییرات میزان سطح بیلی‌روبین T، E: درصد تغییرات میزان سطح آنزیم ALT، F: درصد تغییرات میزان سطح آنزیم AST.

## بحث

اختلاف معنی‌دار نشان نداد. این عدم اختلاف می‌تواند احتمالاً به دلیل شرایط حاد القا واریکوسل باشد که مدت آن در فاصله ۲ تا ۴ ماه بوده است اگرچه که بیلی‌روبین D به‌طور معنی‌داری در شرایط القا واریکوسل افزایش یافته و با مصرف کورکومین بهبودی مشاهده گردید، از نتایج چنان استنباط می‌گردد اگر شرایط مشابه مدل انسانی واریکوسل که بیماری مزمن است، این امکان وجود داشت که بتوان

نتایج این مطالعه در سطح هیستوپاتولوژی کبد در شرایط القا واریکوسل و تأثیر آنتی‌اکسیدان کورکومین بیانگر آن است که القا واریکوسل توانسته تأثیر و تغییرات بسزایی بر بافت کبد بگذارد و با مصرف کورکومین به علت خاصیت ضد آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن، بهبودی در بافت کبد مشاهده گردید. ارزیابی در سطح آنزیمی بین گروه‌های مورد مطالعه، در سطح آنزیم‌های ALT، AST و بیلی‌روبین T



لوله‌های سمنی فروس و همچنین سلول‌های لیدینگ استرومای بافت بیضه جلوگیری می‌کند. همچنین گزارش شده است که تغییرات ناشی از واریکوسل در تستوسترون با کاهش تعداد گیرنده‌های LH در سلول‌های لیدینگ همراه است (۷،۲۲).

تزریق داخل صفاقی نیکوتین به مدت هشت هفته دررت های بالغ کاهش قابل توجهی در هورمون‌های جنسی، علاوه بر آن افزایش معنی‌داری در واسطه‌های التهابی، آنیون سوپراکسید و لیپید پراکسید نشان دادند استفاده هم‌زمان از کورکومین با نیکوتین به‌طور معنی‌داری سطح هورمون تستوسترون را بهبود بخشید. بازسازی فعالیت هورمون‌های جنسی دررت های تزریقی با نیکوتین به‌واسطه استفاده از کورکومین ممکن است به دلیل اثر محافظتی قابل توجه کورکومین بر سلول‌های بیضه باشد، که نشان‌دهنده تأثیر مؤثر کورکومین بر آندروژنز بیضه است (۴۷). از طرفی چون در آسیب اکسیداتیو مقدار فاکتورهای التهابی NF- $\kappa$ B و MAPK و بیان گیرنده‌های آندروژنی در سلول سرتولی افزایش می‌یابد موجب افزایش انتقال تستوسترون از خون به لوله‌های سمنی فروس جهت بلوغ اسپرماتوسیت می‌گردد و تولید تستوسترون را کاهش می‌دهد از سویی دیگر کورکومین به دلیل اثر مهاری بر روی NF- $\kappa$ B و MAPK و کاهش گیرنده‌های آندروژنی سبب افزایش تستوسترون در خون می‌شود (۱۱، ۳۷، ۳۹، ۴۹).

آهن عنصر حیاتی برای انجام فرآیندهای مختلف بدن است و قابلیت اثرگذاری بر پروتئین‌ها و چربی‌ها و همچنین می‌تواند ROS را کاتالیز کند. آهن اضافی به‌صورت ذخیره می‌تواند اختلالات شدیدی از قبیل همو کروماتوسیس ارثی و تالاسمی بتا ایجاد کند علاوه بر آن اثرات سمی بر کبد و طحال دارد. بدن انسان دارای مکانیسم تنظیمی دقیق برای حفظ تعادل جذب آهن در رژیم غذایی است، هنگامی‌که

کاهش معنی‌داری را در آنزیم‌های ALT، AST و bili-T مشاهده نمود. مطالعات مختلف بیانگر آن است، کورکومین سبب کاهش مقدار ALT، AST و مسمومیت‌های کبدی ناشی از نانو ذرات می‌گردد (۳۵،۳). درمان طولانی‌مدت با کورکومین می‌تواند سطح سرمی ALT و AST را بهبود بخشد همچنین مکمل کورکومینوئیدهای خوراکی (۱ گرم در روز) در کاهش استرس اکسیداتیو مؤثر هستند (۱۶). کورکومین همچنین تأثیر چشمگیری بر پیشگیری شیمیایی در سرطان سلول‌های کبدی دارد (۵۵). همچنین این ماده می‌تواند باعث افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کاتالاز (CAT)، سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) در کبد شود که سبب محافظت آن در برابر آسیب‌های ناشی از افزایش چربی می‌گردد (۳۳، ۴۵). مطالعات نشان دادند که بین اختلالات هورمونی در محور هیپوفیز-گنادی و فرایند اسپرماتوزنز رابطه مستقیم وجود دارد (۲۳). واریکوسل با کاهش فعالیت محور هورمونی هیپوفیز - گنادی و ایجاد تغییرات ساختاری و عملکردی باعث اختلال در اسپرماتوزنز و کاهش تستوسترون می‌شود (۵۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در گروه القا واریکوسل سطح سرمی تستوسترون کاهش یافت که با تحقیقات سایر محققین مطابقت دارد (۴۸). گروه‌های القا واریکوسل که کورکومین دریافت کردند غلظت هورمون تستوسترون افزایش یافت که نشان‌دهنده اثر کورکومین برافزایش فعالیت محور هورمونی هیپوفیز - گنادی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، کاهش پر اکسیداسیون لیپیدی و نشانگر آن MDA در نتیجه افزایش تستوسترون و تأثیر بر فرایند اسپرماتوزنز هست (۴۶،۲۲). اثر محافظتی کورکومین را می‌توان به این صورت بیان کرد که این ماده از آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو در سلول‌های اسپرماتوزنیک دیواره

اکسیداسیون سطح نیتریک اکسید را که در اثر افزایش آهن افزایش یافته، کاهش می‌دهد که می‌توان آن را به بازگرداندن مکانیسم دفاع آنتی‌اکسیدانی ارتباط داد و باعث کاهش آهن در کبد و سطح سرم شود (۵، ۴۳) که با مطالعه ما مطابقت دارد.

افزایش دمای بیضه به لیز شدن سلول‌های خونی به‌ویژه گلبول قرمز منجر می‌شود که افزایش آهن را موجب می‌شود که تا حدی تولید نیتریک اکسید (NO) را تحریک می‌کند علاوه بر آن هیپوکسی قادر به القا ROS که سبب افزایش استرس اکسیداتیو در سلول‌ها و آسیب سلولی می‌شود تمامی این اختلالات باهم می‌تواند به‌عنوان یک مسیر مرتبط با Fe-NO-ROS در نظر گرفته شود علاوه بر آن افزایش آهن ناشی از لیز شدن گلبول‌های قرمز می‌تواند موجب افزایش بیلی‌روبین و مهار آزادسازی آن شود که به‌عنوان قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان درونی نقش حفاظتی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و پر اکسیداسیون لیپیدی و ROS دارد (۲۹، ۴۷، ۵۲، ۵۴).

### نتیجه‌گیری

القا واریکوسل در شرایط حاد تأثیر سوئی بر آنزیم‌های کبدی نداشته است ولی در سطح بافتی آسیب‌ها قابل مشاهده است. القا واریکوسل علاوه بر تأثیر منفی بر روند اسپرماتوزنز، تأثیر بسزایی بر سیستم اندوکرائینی مخصوصاً تستوسترون داشته است که یکی از علل کاهش تعداد اسپرم در افراد واریکوسل می‌تواند به علت کاهش ترشح تستوسترون باشد. کورکومین می‌تواند با اثر ضدالتهابی و ضدآنتی‌اکسیدانی، باعث بهبود ترشح هورمون تستوسترون شود. این امکان وجود دارد که مصرف این دارو در زمان بیشتر بتواند نتایج رضایت بخشی را داشته باشد که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است.

مکانیسم‌های تنظیم‌کننده دچار اختلال شود سبب بروز بیماری‌ها می‌شود. از سوی دیگر آهن برای سیستم تولیدمثل مردان ضروری است. سیستم تولیدمثل مردان به تجمع آهن بیش‌ازحد حساس است اگر این افزایش آهن ناشی از اختلالات برطرف نشود هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک، اختلال در عملکرد جنسی و ناباروری معمولاً رخ می‌دهد (۱۸). غلظت کم آهن برای انجام فرآیند طبیعی اسپرماتوزنز در بافت بیضه لازم است. مطالعات بیانگر آن است که سطح آهن بافت بیضه در بیماران واریکوسل افزایش می‌یابد که به‌نوبه خود بر روی ROS اثر می‌گذارد و سمیت سلولی را القا می‌کند. در راستای این موضوع *kiziler* و همکاران افزایش سطح آهن را در واریکوسل نشان دادند عنصرهایی مانند آهن و مس آسیب ناشی از ROS را در غشای سلولی، DNA و سطح پروتئین شتاب می‌بخشند (۱۸، ۲۸). سطح گونه‌های نیتریک اکسید سنتتاز (NOS) به دلیل فعال شدن لکوسیت‌های پلی مورفونوکلوآر در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد بنابراین افزایش آن‌ها در واریکوسل محتمل است و با توجه به اینکه افزایش NOS بر روی ROS اثرگذار است و اینکه با توجه به رابطه بین افزایش آهن و تولید ROS هرگونه افزایش در نسبت آهن در بیضه ممکن است، بر سطح NOS در واریکوسل مؤثر باشد (۲۸، ۴۷).

با توجه به اینکه افزایش آهن در بیضه و کبد می‌تواند با افزایش پر اکسیداسیون لیپیدی و کاهش مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی مرتبط باشد کورکومین مقدار سطح آهن در این اندام‌ها و همچنین استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش آهن را کاهش می‌دهد که این ویژگی به ساختار پلی فنلی کورکومین نسبت داده می‌شود. بخش آلفا و بتا غیراشباع کتونی کورکومین می‌تواند کلات‌هایی با فلزات انتقالی از جمله آهن تشکیل دهد همچنین کورکومین با کاهش لیپید پر

8. Belay R.E., Huang G.O., Shen J.K.C., Ko E.Y.K. 2016. Diagnosis of clinical and subclinical varicocele: how has it evolved? *Asian Journal of Andrology*, 18(2): 182.
9. Belhadj Slimen I., Najar T., Ghram A., Dabbebi H., Ben Mrad M., Abdrabbah M. 2014. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International Journal of Hyperthermia*, 30(7): 513-523.
10. Bobjer J., Katrinaki M., Tsatsanis C., Giwercman Y. L., Giwercman A. 2013. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*, 8(4): e61466.
11. Boroumand N., Samarghandian S., Hashemy S.I. 2018. Immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects of curcumin. *Journal of Hermed Pharmacology*, 7(4): 211-219.
12. Burra P. 2013. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 27(4): 553-563.
13. Bussler S., Vogel M., Pietzner D., Harms K., Buzek T., Penke M., Händel N., Körner A., Baumann U., Kiess W., Flemming G. 2018. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*, 68(4): 1319-1330.
14. Cho C. L., Esteves S. C., Agarwal A. 2016. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian Journal of Andrology*, 18(2): 186-193.
15. Davoodi M. 2012. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 14(1):84-90. [In Persian].
- منابع
1. Abdel-Meguid T.A., Farsi H.M., Al-Sayyad A., Tayib A., Mosli H.A. and Halawani A.H. 2014. Effects of varicocele on serum testosterone and changes of testosterone after varicocelectomy: a prospective controlled study. *Urology*, 84(5): 1081-1087.
2. Abubakar K., Mailafiya M.M., Chiroma S. M., Danmaigoro A., Zyoud T. Y., Abdul Rahim E., Abu Bakar Zakaria M.Z. 2020. Ameliorative effect of curcumin on lead-induced hematological and hepatorenal toxicity in a rat model. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(6): e22483.
3. Ahmed-Farid O.A., Nasr M., Ahmed R.F. and Bakeer R.M. 2017. Beneficial effects of curcumin nano-emulsion on spermatogenesis and reproductive performance in male rats under protein deficient diet model: enhancement of sperm motility, conservancy of testicular tissue integrity, cell energy and seminal plasma amino acids content. *Journal of Biomedical Science*, 24(1): 1-14.
4. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G. and Zini A. 2016. Epidemiology of varicocele. *Asian Journal of Andrology*, 18(2): 179.
5. Badria F.A., Ibrahim A.S., Badria A.F. and Elmarakby A.A. 2015. Curcumin attenuates iron accumulation and oxidative stress in the liver and spleen of chronic iron-overloaded rats. *PLoS One*, 10(7): e0134156.
6. Barati E., Nikzad H., Karimian M. 2020. Oxidative stress and male infertility: Current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(1): 93-113.
7. Basciani S., Mariani S., Spera G., Gnessi L. 2010. Role of platelet-derived growth factors in the testis. *Endocrine reviews*, 31(6): 916-939.

- pathophysiology of varicocele. *Andrology*, 6(5): 654-661.
25. Hayden R.P., Tanrikut C. 2016. Testosterone and varicocele. *Urologic Clinics*, 43(2): 223-232.
26. Izadpanah M., Alizadeh R., Minaee M. B., Heydari L., Babatunde A., Abbasi M. 2015. The effects of curcumin on sperm parameters and nitric oxide production in varicocelized rats Efectos de la cÅrcuma sobre los parÅ; metros espermiÅ; ticos y producciÅ;n de Å; xido nÅ; trico en ratas varicocelizadas. *International Journal of Morphology*, 33(4): 1530-1535.
27. Kelardeh B.M., Azarbayjani M.A., Peeri M., Homaee H.M. 2016. Effect of curcumin supplementation and resistance training in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Medicinal Plants*, 15(60): 1-9.
28. Khosravanian H., Razi M., Farokhi F., Khosravanian N. 2015. Simultaneous administration of dexamethasone and vitamin E reversed experimental varicocele-induced impact in testicular tissue in rats; correlation with Hsp70-2 chaperone expression *International Brazilian Journal of Urology*, 41(4): 773-790.
29. Kiziler A.R., Aydemir B., Guzel S., Yazici C. M., Gulyasar T., Malkoc E., Acar A. 2015. Comparison of before and after varicocelectomy levels of trace elements, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine and malondialdehyde in the seminal plasma and peripheral and spermatic veins. *Biological trace element research*, 167(2): 172-178.
30. Ko E. Y., Sabanegh Jr E. S., Agarwal A. 2014. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertility and sterility*, 102(6): 1518-1527.
31. Ko K.W., Chae J.Y., Kim S.W., Moon D.G., Kim J.J., Yoon D.K., Park J.Y. 2010. The effect of the partial obstruction site of the renal vein on testis and kidney in rats: is the traditional animal model suitable for
16. Farzanegi P., Habibian M., Salehi M. 2012. Interactive effect of endurance training and curcumin supplementation on some indices of liver damage in rats exposed to heavy metal lead. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal*, 20(4): 63-70.
17. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. 2020. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? *Nutrients*, 12(10): 3179.
18. Gabrielsen J.S., Lamb D.J., Lipshultz L.I. 2018. Iron and a Man's Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly. *Current urology Reports*, 19(8): 1-7.
19. Gholirad S., Razi M., Hassani Bafrani H. 2017. Tracing of zinc and iron in experimentally induced varicocele: correlation with oxidative, nitrosative and carbonyl stress. *Andrologia*, 49(6): e12687.
20. Giordano A., Tommonaro G. 2019. Curcumin and cancer. *Nutrients*, 11(10): 2376.
21. Hamoud A.R., Weaver L., Stec D.E., Hinds Jr T. D. 2018. Bilirubin in the liver-gut signaling axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29(3): 140-150.
22. Hamzavi Jahromi Z., Zolghadri Jahromi S., Hemayatkhah Jahromi V. 2014. Protective Effect of Curcumin on Hormones of Spermatogenesis and DNA Breaks in Rats Exposed to Gamma-radiation. *Journal of Animal Biology*, 6(3): 25-36. [In Persian]
23. Hasanzadeh S., Sadrkahnloo R.A., Farshid M. 2011. 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. *Studies in Medical Sciences*, 22(3): 239-248.
24. Hassanin A.M., Ahmed H.H., Kaddah A.N. 2018. A global view of the

- recent findings in spermatogenesis. *Cell Death and Disease*, 10(8): 1-15.
40. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., Jafari R., Simental-Mendía L.E., Sahebkar A. 2017. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Drug research*, 67(4): 244-251.
41. Pastuszak A. W., Wang R. 2015. Varicocele and testicular function. *Asian Journal of Andrology*, 17(4): 659.
42. Pei K., Gui T., Kan D., Feng H., Jin Y., Yang Y., Zhang Q., Du Z., Gai Z., Wu J., Li Y. 2020. An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *BioMed Research, International*, 2020:1-12.
43. Rainey N. E., Moustapha A., Saric A., Nicolas G., Sureau F., Petit P. X. 2019. Iron chelation by curcumin suppresses both curcumin-induced autophagy and cell death together with iron overload neoplastic transformation. *Cell death discovery*, 5(1): 1-15.
44. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarafzadeh-Rezaei F. 2011. Varicocele time-dependently affects DNA integrity of sperm cells: evidence for lower in vitro fertilization rate in varicocele-positive rats. *International Journal of Fertility and sterility*, 5(30): 174.
45. Rezvanirad A., Mardani M., Ahmadzadeh S. M., Asgary S., Naimi A., Mahmoudi G. 2016. Curcuma longa: A review of therapeutic effects in traditional and modern medical references. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 9(4): 3438-3448.
46. Sadoughi S.D., Edalatmanesh M.A., Rahbarian R., 2018. The Effect of Curcumin on Pituitary-Gonadal Axis, DNA Oxidative Damage and Antioxidant Enzymes Activity of Testicular Tissue in Male Diabetic Rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 7(4): 511-520.
- varicocele research? *Korean Journal of Urology*, 51(8): 565.
32. Lomboy J.R., Coward R.M. 2016. Men's Health: The Varicocele: Clinical Presentation, Evaluation, and Surgical Management. In Seminars in interventional radiology. *Thieme Medical Publishers*, 33(3): 163.
33. Mahmoud A.A., Abdelrahman A., Abdel Aziz H.O. 2018. Protective effect of curcumin on the liver of high fat diet-fed rats. *Gene Reports*, 11: 18-22.
34. Malespin M., Nassri A. 2019. Endocrine diseases and the liver: an update. *Clinics in liver disease*, 23(2): 233-246.
35. Mailafiya M.M., Abubakar K., Chiroma S. M., Danmaigoro A., Rahim E. B. A., Moklas M. A. M., Zakaria Z. A. B. 2020. Curcumin-loaded cockle shell-derived calcium carbonate nanoparticles: A novel strategy for the treatment of lead-induced hepato-renal toxicity in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(6): 1538-1552.
36. Missassi G., dos Santos Borges C., de Lima Rosa J., Villela e Silva P., da Cunha Martins A., Barbosa F., De Grava Kempinas W. 2017. Chrysin administration protects against oxidative damage in varicocele-induced adult rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017:1-12.
37. Mohebbati, R., Anaiegoudari, A., Khazdair, M.R. 2017. The effects of Curcuma longa and curcumin on reproductive systems. *Endocrine regulations*, 51(4): 220-228.
38. Molina A.M., Moyano M.R., Serrano-Rodriguez J.M., Ayala N., Lora A.J., Serrano-Caballero J.M. 2015. Analyses of anaesthesia with ketamine combined with different sedatives in rats. *Veterinarni Medicina*, 60(7):368-375.
39. Ni F.D., Hao S.L., Yang W.X. 2019. Multiple signaling pathways in Sertoli cells:

- transport of unconjugated and conjugated bilirubin in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Toxicology in vitro*, 28(6): 1136-1143.
53. Tanrikut C., Goldstein M., Rosoff J. S., Lee R. K., Nelson C. J., Mulhall J.P. 2011. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU International*, 108(9): 1480-1484.
54. Wagner K.H., Wallner M., Mölzer C., Gazzin S., Bulmer A.C., Tiribelli C., Vitek L. 2015. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clinical science*, 129(1): 1-25.
55. Wang Y., Yu C., Pan Y., Yang X., Huang Y., Feng Z., Li X., Yang S., Liang G. 2012. A novel synthetic mono-carbonyl analogue of curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects in vivo by inhibition of inflammatory mediators. *Inflammation*, 35(2): 594-604.
56. Watt M. J., Miotto P. M., De Nardo W., & Montgomery M. K. 2019. The liver as an endocrine organ linking NAFLD and insulin resistance. *Endocrine reviews*, 40(5): 1367-1393.
57. Yamaçake K.G.R., Cocuzza M., Torricelli F.C.M., Tiseo B.C., Frati R., Freire G.C., Antunes A.A., Srougi M. 2016. Impact of body mass index, age and varicocele on reproductive hormone profile from elderly men. *International Brazilian Journal of Urology*, 42(2): 365-372.
47. Salem N.A., Alnahdi H.S., Ibrahim G.S., 2017. Therapeutic effect of curcumin against nicotine-induced reproductive dysfunction in male rats. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, 4(4): 26-31.
48. Salmani S., Razi M., Sarrafzadeh-Rezaei F., Mahmoudian A., 2020. Testosterone amplifies HSP70-2a, HSP90 and PCNA expression in experimental varicocele condition: Implication for DNA fragmentation. *Reproductive Biology*, 20(3): 384-395.
49. Simsek A., Ozbek E., Ilbey Y.O., Cekmen M.U.S. T., Somay A., Tasci A. I., 2012. Potential role of p38-mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B expression in testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study. *Andrologia*, 44: 94-101.
50. Soochan D., Keough V., Wanless I. Molinari M. 2012. Intra and extra-hepatic cystadenoma of the biliary duct. Review of literature and radiological and pathological characteristics of a very rare case. *BMJ Case Reports*, 2012: bcr0120125497.
51. Sudjarwo S.A., Giftania Wardani Sudjarwo, K. 2017. Protective effect of curcumin on lead acetate-induced testicular toxicity in Wistar rats. *Research in pharmaceutical sciences*, 12(5): 381.
52. Szabó M., Veres Z., Bártai-Konczos A., Kékesi O., Kis E., Szabó, K., Jemnitz K., 2014. Statins alter the hepatobiliary