مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۱، شماره ۶، صفحات ۴۵۷ تا ۴۶۵، (۱۳۸۲)

ارزیابی هورمونهای گنادوتروپین و تستوسترون در موش‌های صحرایی نر بالغ کلستاتیک

دکترابراهیم نصیری (استادیار)*، دکتر سید محمد حسین نوری موگهی (دانشیار)، دکتر احمدرضا دهپور (استاد)***، دکتر فرید ابوالحسنی** حامد صادقی‌پور (دانشجوی پزشکی)*****

* گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

**بخش بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

****دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: کلستاز انسدادی نوعی بیماری کبدی است که با تجمع اسیدهای صفراوی، افزایش تونوس اوپیوئیدهای درونساز، نیتریک‌اکساید و سیتوکین‌ها در پلاسما همراه است. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات احتمالی هورمونهای گنادوتروپین و میزان آپوپتوز سلول‌های زاینده در موش کلستاتیک می‌باشد.

مواد وروشها: برای این مطالعه سه گروه موش صحرایی بکار بردیم: شاهد (بدون جراحی)، شاهد جراحی با Sham (جراحی بدون انسداد مجرای صفراوی) و گروه کلستاتیک (جراحی همراه با انسداد مجرای صفراوی).سه هفته بعد از انجام جراحی غلظت سرم هورمون‌های LH , FSH و تستوسترون توسط ایمونورادیومتریک اسی (IRMA) و آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه با روش TUNEL اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش بیانگر کاهش معنی‌دار هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون در گروه کلستاتیک نسبت به گروه‌های شاهد و شاهد- جراحی است. که در این رابطه میانگین غلظت هورمون FSH در موش‌های کلستاتیک نسبت به گروههای شاهد و شاهد- جراحی است ($P< ۰/۰۵$). در حالی که تغییر معنی‌داری در شاخص آپوپتوز گروه کلستاتیک نسبت به گروه‌های دیگر مشاهده نشد ($P< ۰/۱۹$).

نتیجه گیری و توصیه ها: از نتایج این مطالعه حدس زده می‌شود که آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه موش‌های بالغ تنها وابسته به هورمون‌های گنادوتروپین و تستوسترون نیست بلکه فاکتورهای دیگری نیز ممکن است دخالت داشته باشند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

مقدمه

کلستاز انسدادی نوعی بیماری کبدی است که بیشتر بعلت گیر کردن سنگ صفراوی در مجرای صفراوی مشترک، آمپول واتر یا کارسینومای سرپانکراس بوجود می‌آید. این بیماری با تجمع نمکهای صفراوی و بیلی روبین در پلاسما همراه است. تحقیقات جدید در کلستاز انسدادی افزایش اوپیوئیدی درونساز، نیتریک اکساید و سیتوکین‌ها را در پلاسما نشان می‌دهد (۱،۲،۳،٤،۵). بیشتر این فاکتورها روی محور جنسی مؤثر بوده، باعث تغییر در ترشح گنادوتروپین و تستوسترون می‌گردند. اوپیوئیدهای اندوژن ترشح گنادوتروپین‌ها را با مهار هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin- (GnRH releasing hormone مترشحه از هیپوتالاموس، کاهش می‌دهد (٦). نیتریک اکساید اگزوژن باعث مهار محور هیپوتالاموس –هیپوفیز- گناد (Hypothalamus- (HPG Pitiatury-Gonad می‌شود (۷) که اثرات آن بر آپوپتوز، بر اساس مقدا رآن در نوع بافت و سلول، متفاوت است در بعضی از شرایط باعث القاء آپوپتوز می‌شود. بقای سلول‌های زاینده بیضه وابسته به حضور گنادوتروپین است و کاهش آن منجر به افزایش آپوپتوزسلولهای زاینده می‌گردد (۸). بنابراین بنظر می‌رسد که در کلستاز انسدادی احتمال تغییر در ترشح گنادوتروپین و تستوسترون وجود داشته می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات احتمالی هورمونهای گنادوتروپین، تستوسترون و میزان آپوپتوز سلولهای زاینده در موش کلستاتیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

کیت‌های ایمونو رادیومتریک (IRMA) Immunoradiometric Assayبرای سنجش هورمون‌های FSH , LH و تستوسترون از شرکت (DSL) Diagnostic Systems Laborotories, Inc(وبستر، تگزاس، امریکا) خریداری شد و برای بررسی آپوپتوز سلولهای زاینده از کیت تشخیصی-Klenow FragEL DNA Fragmentation از شرکت Oncogen (USA, MI) استفاده گردید.

موشهای صحرایی نر ۱٦-۱۲ هفته ای با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم، نژاد Spraque-Dawley از بخش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو کرج تهیه گردیدند.

قبل از انجام مطالعه، موشها به بخش حیوانات آزمایشگاهی بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی منتقل شد و با حیوانات براساس مقررات و دستورالعمل تدوین شده توسط (NIH) Health National Institute USA رفتار شد. موشها بطور تصادفی به سه گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه شاهد (بدون جراحی)، گروه شاهد- جراحی با Sham (جراحی بدون انسداد مجرای صفراوی) و گروه آزمایش یا کلستاتیک (جراحی همراه با انسداد مجرای صفراوی) و در تمام مدت مطالعه غذای پلیت و آب به میزان کافی در اختیار حیوانات قرار داشت و با برقراری سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. انسداد مجرای صفراوی بر اساس پروتکل موجود در مطالعات قبلی صورت گرفت (۱۳،۱۲). برای این منظور توسط کتامین (داخل صفاقی ۵۰ mg kg) و کلروپرومازین (۱۰ mg/kg) تحت بیهوشی کامل قرار گرفتند وسپس لاپاراتومی انجام گردید. در گروه شاهد- جراحی، مجرای صفراوی با استفاده از پنست فقط مشاهده شد در گروه کلستاتیک مجرای صفراوی با دو گره در فاصله چند میلی‌متری بسته شد و حد فاصل بین دو گره با قیچی قطع گردید سپس جدار شکم در دو لایه فاسیا و پوست بخیه گردید. میزان مرگ و میر بعد از عمل در گروه آزمایش حدودا ۱۰٪ بودند. بعد از ۲۱ روز موشهای صحرایی ابتدا از اتر بیهوش گردید و سپس قطع نخاع شدند و مقدار ۵ سی‌سی خون با استفاده از سرنگ استریل از قلب استخراج شد و سپس با سانتریفوژ نمونه‌ها در ۱۵۰۰ rpm بمدت ۱۰ دقیقه سرم جدا گردید. سرم‌ها تا زمان آزمایش در منهای هفتاد درجه نگهداری گردید. همزمان بیضه‌های حیوان برداشته شد و بعد از شستشو با سرم فیزیولوژی برای ارزیابی آپوپتوز سلول‌های زاینده در محلول فیکساتیوبوئن نگهداری شد. مقادیر FSH , LH و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

تستوسترون پلاسما با استفاده از روش ایمونور رادیومتریک (IRMA) براساس دستورالعمل‌های شرکت تولید کننده کیت و با استفاده از دستگاه گاما کانتر اندازه‌گیری شد.

شاخص اپوپتوز با شمارش سلولهای TUNEL مثبت در ١٥٠ برش عرضی از مناطق لوله‌های منی‌ساز محاسبه گردید. پس از شمارش سلولهای اسپرماتوگونیای آپوپتوتیک و غیر آپوپتوتیک شاخص آپوپتوز برای هر لوله منی ساز با استفاده از فرمول زیر تعیین گردید:

$$\text{Apoptotic index} = \frac{\text{تعداد سلولهای آپوپتوتیک} \times 100}{\text{تعداد کل سلولها}}$$

آنالیز آماری:

تمامی مقادیر بصورت میانگین ± خطای انحراف استاندارد نشان داده شده است، ارزیابی آماری داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه ANOVA انجام گردید و بین دو گروه با T-Test محاسبه گردید و بر همین اساس ارزش P کمتر از ٠/٠٥ ($p<0.05$) از لحاظ آماری معنی‌دار است.

یافته‌ها

یک روز بعد از لاپاراتومی رت‌های کلستاتیک علائم کلستازیس (زردی، ادرار تیره، و استاتوره) را بروز دادند و پس از ٢١ روز رت‌ها کشته شدند و هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون در سرم اندازه گیری شد و میزان آپوپتوز سلولهای زاینده در هر گروه با شمارش سلولهای زاینده TUNEL مثبت در مجاری منی ساز گرد بررسی شد.

الف) کلستازیس موجب کاهش معنی دار هورمونهای FSH ، LH و تستوسترون می‌شود

با توجه به نمودار١- الف) میانگین غلظت هورمون FSH در موش‌های کلستاتیک (١/٠٣٨ ng/ml ± ١٣/٢٢) نسبت به گروههای شاهد (١/٢٧٦ ng/ml ± ١٨/١٤) و شم (١/٠٧٢ ng/ml ± ١٦/٩٢) بطور معنی دار کاهش یافت (P= ٠/٠١٩٢).

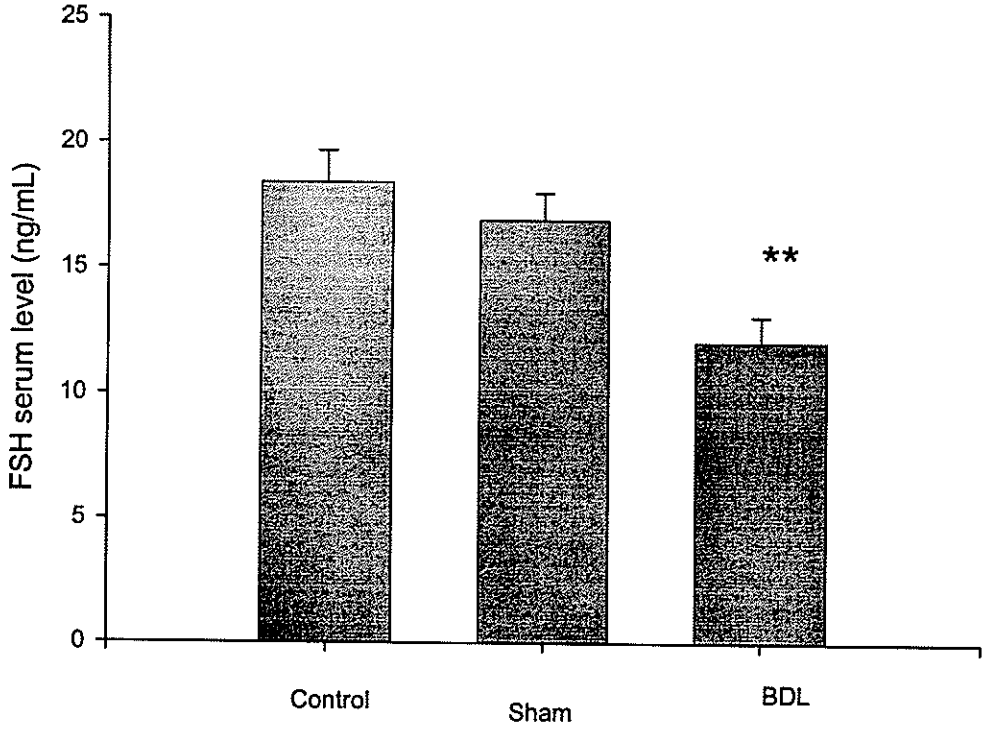
نمودار١- ب) تاثیر کلستاریز بر روی هورمون LH را نشان می‌دهد. که در این رابطه میانگین غلظت هورمون LH در موش‌های کلستاتیک (٠/٢١ng/ml ±٠/٨٣) نسبت به گروههای شاهد (٠/٢٦ ng/ml ± ٢/٠٥٨) وشم(٠/١٧ ng/ml ± ١/٨٤) بطور معنی دار کاهش داشت (p= ٠/٠٠٢٩).

نمودار ١- ج) تاثیر کلستاریز بر روی هورمون تستوسترون را نشان می‌دهد که در این رابطه میانگین غلظت هورمون تستوسترون در رت‌های کلستاتیک (٠/١٦ ng/ml ±١/٥٢) نسبت به گروه‌های شاهد (٠/١٨ ng/ml ± ٢/٤١) وشم (٠/١٤ ng/ml ±٢/٣١) بطور معنی دار کاهش نشان داد (p= ٠/٠٠٢٣) .

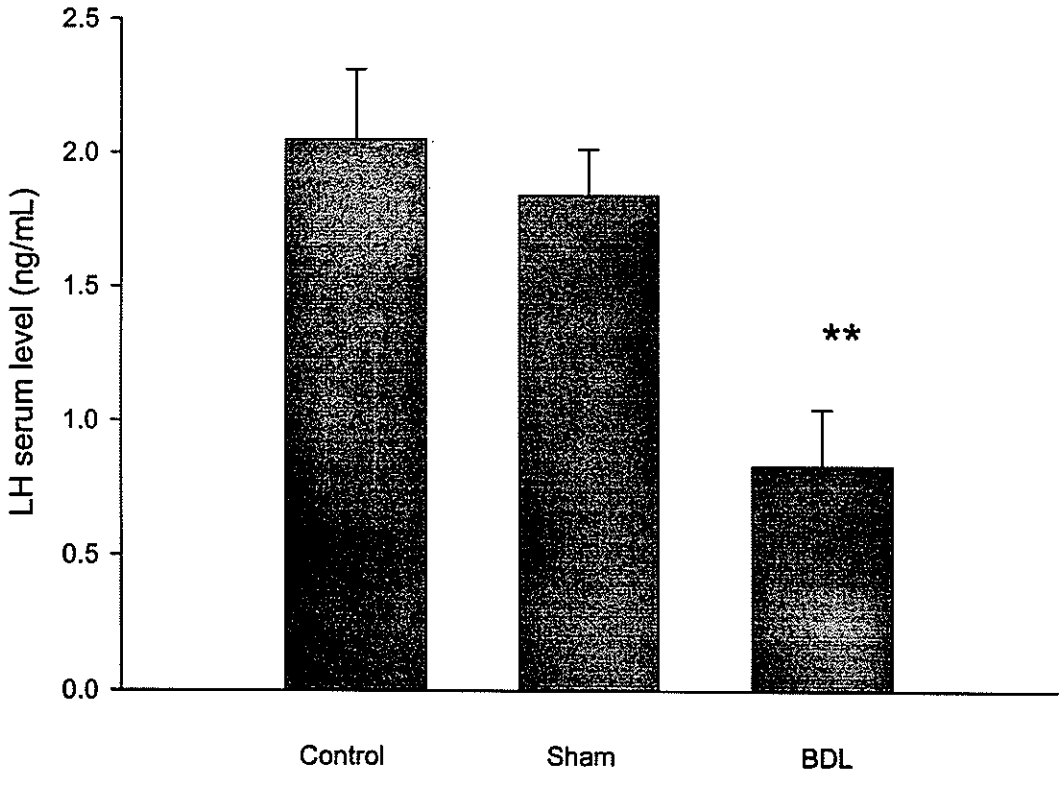
ب) عدم تاثیر کلستاز انسدادی بر روی آپوپتوز سلولهای زاینده

سلولهای زاینده اپوپتوتیک در تمامی گروه‌ها دیده شد ولی شاخص آپوپتوز (شکل-١ و نمودار -٢) در رتهای کلستاتیک(٪ ١/٣٧٤ ± ٩/٨٩٧) نسبت به گروه‌های شاهد (٪ ٠/٩١ ±٧/٠٨٦) وsham (٪ ١/١٠١ ± ٧/٧٢٦) تغییرات معنی‌داری را نشان نداد (P= ٠/١٩٥).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

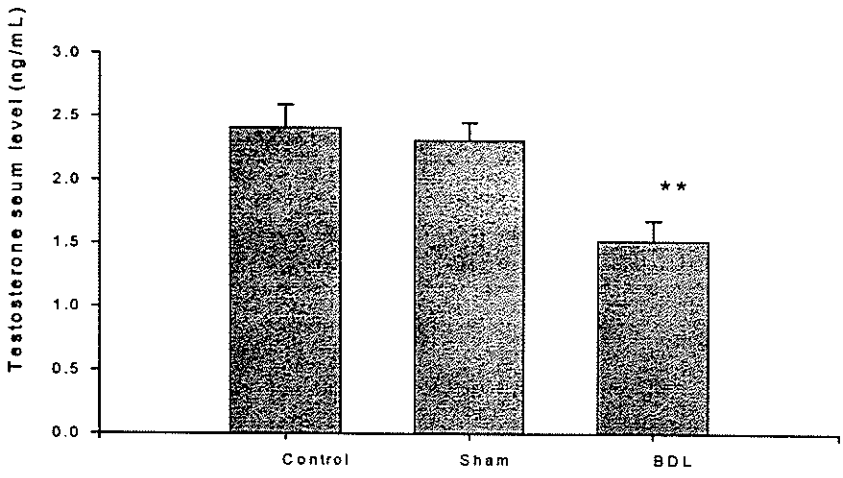


نمودار ۱- الف) تاثیر کلستازیس(**BDL=Bile Duct Ligation**) بر سطح سرمی FSH نشان می‌دهد .علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن اختلاف میانگین گروه کلستازیس با گروه‌های شاهد و Sham دارد (P= ۰/۰۱۹۲).

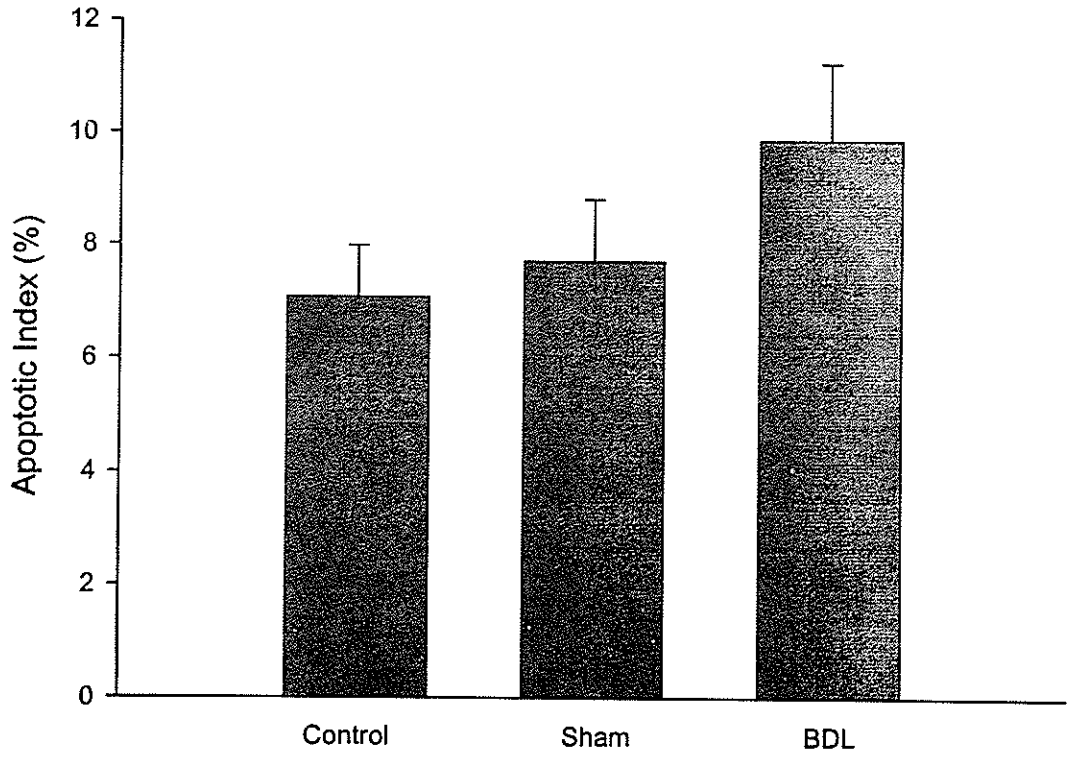


نمودار ۱- ب) تاثیر کلستازیس(**BDL=Bile Duct Ligation**) بر سطح سرمی LH نشان می‌دهد. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن اختلاف میانگین گروه کلستازیس با گروه‌های شاهد و Sham دارد (p= ۰/۰۰۲۹).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

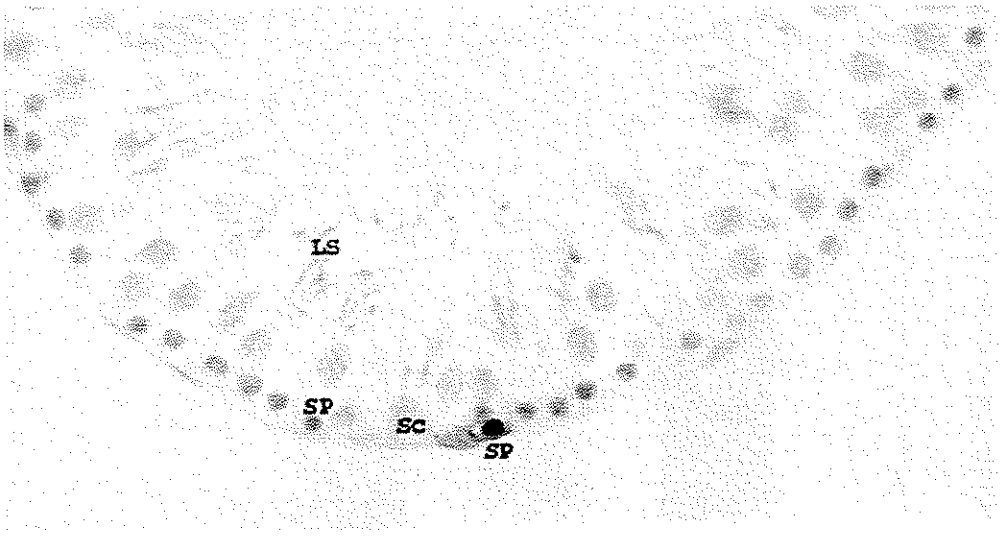


نمودار ١- ج) تاثیر کلستازیس(**BDL=Bile Duct Ligation**) بر سطح سرمی Testosterone نشان می‌دهد. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن اختلاف میانگین گروه کلستازیس با گروه‌های شاهد و Sham دارد (p= ٠/٠٠٢٣).

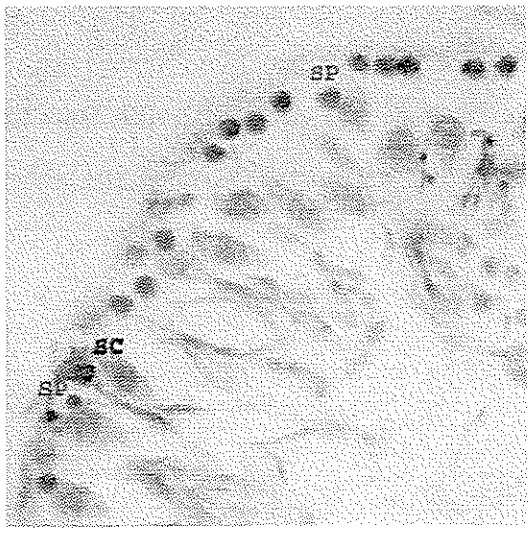


نمودار ٢- تاثیر کلستازیس (BDL=Bile Duct Ligation) بر آپوپتوز سلولهای زاینده بیضه، اعداد بصورت میانگین ± خطای استاندارد معیار بیان شده است (P= ٠/١٩٥).

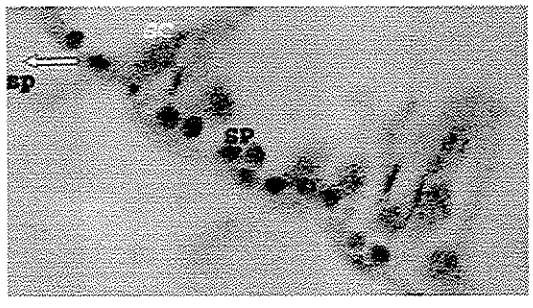
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]



الف)



ب)



ج)

شکل ۱- رنگ‌آمیزی TUNEL سلولهای زاینده مجرای منی‌ساز بیضه در سه گروه کنترل (الف)، شم (ب) وکلستازیس (ج) .سلولهای آپوپتوتیک TUNEL مثبت، به رنگ قهوه‌ای وسلولهای غیر آپوپتوتیک توسط متیل‌گرین به رنگ سبز نشان داده شده است. اسپرماتوگونی SP، اسپرماتیددراز نابالغ LS ، اسپرماتوسیت پاکی تن P و غشاء پایه BM .

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که در موش‌های کلستاتیک، کاهش معنی‌داری در ترشح FSH، LH و تستوسترون در پلاسما ایجاد شده است. از آنجائیکه در کلستاز چندین فاکتور، شامل: اوپیوئیدها، نیتریک اکساید و سیتوکین‌ها افزایش می‌یابند (١،٢،٣،٤،٥) لذا احتمال می‌رود که افزایش این فاکتورها دلیلی برای کاهش میزان FSH، LH و تستوسترون در پلاسمای موش‌های کلستاتیک باشد.

کاهش گنادوتروپین‌ها در موش‌های معتاد دیده شده است و تجویز اوپیوئیدهای اگزوژن همانند مرفین باعث کاهش سطح سرمی تستوسترون می‌گردد. بنظر می‌رسد اوپیوئیدهای اندوژن ترشح گنادوتروپین را با مهار GnRH از هیپوتالاموس کاهش می‌دهد (٩،١٠).

بنابراین ممکن است افزایش اوپیوئید در کلستاز در کاهش گنادوتروپین‌ها نقش داشته باشد. در جریان کلستاز انسدادی افزایش بیش از حد نیتریک اکساید اتفاق می‌افتد که مقدار زیاد آن برای بسیاری از سلولها، عوارض سمی (Cytotoxic) دارد (١١). در مطالعاتی که با نیتریک اکساید اگزوژن صورت گرفته است، نیتریک اکساید باعث مهار محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد (HPG) شده است (٧) و تجویز آزاد کنندهٔ نیتریک اکساید (DETO/ NO) باعث مهار فرآیند استروئیدوژنزیز در سلولهای لایدیگ گردیده است (١٢)، لذا این احتمال وجود دارد که افزایش نیتریک اکساید ناشی از کلستازیس بر کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون دخالت داشته باشد.

در موش‌های کلستاتیک، سیتوکین‌ها (همچون TNF , IL-6,IL-1) افزایش می‌یابد (٤،١٣). مطالعات نشان داد که سیتوکین‌ها از طریق مهار فرآیند استروئیدوژنز در سلولهای لایدیگ باعث کاهش تستوسترون میشوند (١٣) و این احتمال وجود دارد که سیتوکین‌ها در کلستاز انسدادی در کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون بی تاثیر نباشد. بقای سلولهای زاینده بیضه وابسته به گنادوتروپین‌ها است، هیپوفیزکتومی در موش علاوه بر تشدید آپوپتوز سلول‌های زاینده باعث تغییرات مورفولوژی در سلول‌های سوماتیک بیضه نیز شد و تجویز گنادوتروپین‌ها باعث مهار آپوپتوز گردید (١٤). در این پژوهش کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون در موش‌های کلستاتیک مشاهده شد ولی افزایش معنی‌داری در آپوپتوز سلولهای زایندهٔ بیضه نسبت به گروه شاهد مشاهده نشد که احتمالاً علت عدم تغییر آپوپتوز، بالغ بودن موش‌ها باشد زیرا در مطالعات Billig و همکارانش، در تجویز آنتاگونیست‌های گنادوتروپین به موشهای بالغ و نابالغ مشخص گردید که آپوپتوز در موشهای نابالغ افزایش یافته ولی در موش‌های بالغ علیرغم کاهش گنادوتروپین‌ها تا مرز ٨٠٪ تغییر در آپوپتوز سلولهای زاینده مشاهده نشد (١٤). بنابراین می‌توان احتمال داد که فاکتور سن یکی از عوامل مؤثر در بقای سلولهای زاینده باشد و هورمونهای گنادوتروپین و تستوسترون در زمان بلوغ تنظیم کننده اصلی آپوپتوز سلولهای زاینده بیضه نباشند (١٥). علاوه بر این تنظیم آپوپتوز سلولهای زاینده توسط یکسری ژنهای مختلف کنترل میشود از جملهٔ آنها پروتئین‌های خانوادهٔ BCL– 2 است که دو دسته‌اند: پروآپوپتوتیک و آنتی آپوپتوتیک، که ظاهراً با هم تعادل دینامیکی دارند. عمل رقابتی پرو و آنتی آپوپتوتیک فعالیت پروتئازها (Caspases) را که مخرب سلولی هستند کنترل می‌نماید (١٦). آپوپتوز سلول‌های بیضه تنها وابسته به عوامل هورمونی نیست بلکه بسیاری از فاکتورهای غیر هورمونی که هنوز بسیاری از آنها ناشناخته هستند دخالت دارند (١٧). روند اسپرماتوژنز در مجاری منی‌ساز یک روند پیچیده‌ای بوده وتوسط فاکتورهای داخلی مترشحه از سلول‌های بافت بیضه بخصوص سلول سرتولی وفاکتورهای خارجی تنظیم می‌گردد. وهر گونه عاملی که سبب ایجاد تغییر در فعالیت طبیعی سلول‌های بافت بیضه و نقش طبیعی فاکتورهای داخلی و خارجی گردد میتواند در روند اسپرماتوژنز اختلال ایجاد کند.

جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعات فوق نشان می‌دهد که کلستاز انسدادی حاد باعث کاهش هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون می‌شود و این کاهش شاید بخاطر افزایش تون اوپیوئیدها، نیتریک اکساید و یا رادیکال‌های آزاد دیگر در موش‌های کلستاتیک باشد. کلستاز انسدادی حاد تاثیری معنی‌داری بر آپوپتوز سلول های زاینده اسپرماتوگونی در بیضه موش‌های صحرایی ندارد. لذا بنظر می رسد که فاکتورهای

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

افـزایش یافـته در جـریان کلسـتاز، علـی‌رغـم کـاهش دادن هورمـون‌هـای گنادوتروپینـی وتستوسترون نتوانسته‌اند منجر به تغییرات ریخـت‌شناسـی و افـزایش آپوپـتوز سلول‌های زاینده بیضـه گـردد. بنابرایـن بنظر می‌رسد که وجود اختلال در محور هورمونـی هیپوفـیز- بیضـه‌ای بـه تنهائی نمی تواند عامل ایجاد آپوپـتوز سلول‌های زاینده و اختلال در روند اسپرماتوژنز باشد. احـتمالاً فاکـتورهای دیگـری کـه هـنوز ناشـناخته‌انـد همراه با اخـتلال هورمونـی روی آپوپـتوز سـلولهای زایـنده بیضه تأثیر دارنـد. بررسـی‌هـای آیـنده در مـورد شـناخت عوامـل دیگـر فاکـتورهای بقـاء سـلول‌های زاینده در جریان کلستاز انسدادی می‌تواند دانش ما را در مورد تظاهرات کلستاز کامل‌تر کند.

تشکر وقدردانی

بدینوسـیله از پرسـنل مرکـز تحقـیقات غـدد درون‌ریـز دانشـگاه علوم پزشـکی شهید بهشتی بخصوص از آقای دکتر هدایتی و خانم دکتر آذری که در انجـام سـنجش هورمونـی و آقـای دکتر E.V. Younglai از دانشگاه Mcmaster کانـادا کـه مـا را در روش TUNEL Apoptosis یـاری نمودند تقدیر وقدردانی می‌گردد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]

منابع

1. Arezo Nahavandi, Ahmad Reza Dehpour, Alireza Mani, Homayoun Homayounfar, Ali Abdoli, Mohammad Reza Abdolhoseini. The role of nitric oxide in bradycardia of rats with obstructive cholestasis. European Journal of Pharmacology 2001; 411:135-41.

2. Ahmad R. Dehpour, Arash Seyyedi, Hossein Rastegar, Khodadad Namirania, Leila moezi, Hamed Sadeghipour, Mehdi Dehghani, Masoumeh Jorjani, Farshad Roushanzamir, and Abolhasan Ahmadiani. The nonadrenergic noncholinergic relaxation of anococcygeus muscles of bile duct-ligated Rats. European Journal of Pharmacology 2002;445:31-36.

3. Khodadad Narimani, Morteza Samini, Sharam Ejtemaei Mehr, Seyed Ali Gaskari, Hossein Rastegar, Houman Homayoun, Ahmad Reza Dehpour. Mesenteric Vascular bed responsiveness in bile duct-ligated Rats:roles of opioid and nitric oxide systems. European Journal of Pharmacology 2001; 423:185-93.

4. Bettina Zietz, Irina Wengler, Helmut Messmann, Guntram Lock, Jurgen Schomerich, Rainer H. Straub. Early shifts of adrenal steroid synthesis before and after relief of short-term cholestasis. Journal of Hepatology 2001; 35:329-337.

5. Mossad A.M. Abou-seif and Abd-Allah Youssef. Oxidative stress and male IGF-1, gonadotropin and related hormones in diabetic patients. Clin Chem Lab Med 2001;39(7):618-623.

6. Cicero TJ. Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-Pituitary-gonodal axis in the male. Fed-Proc. 1980; 39(8):2551-54.

7. Pinilla L., Gonzalez L.C., Tena-Sempere M., Bellido C., Aguilar E. Effects of systemic blockade of nitric oxide synthase on pulsatile LH, prolactin and GH secretion in adult male rats. Horm Res 2001;55(5):229-235.

8. Hakan Billig, Itsuko Furuta, Catherine Rivier, Juha Tapanainen, Martti Parvinen and Aaron J.W. Hsueh. Apoptosis in testis germ cells: Developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. Endocrinology. 1995;136(1):5-12.

9. Cicero TJ, Meyer ER, Wiest WG, and et al. Effects of chronic morphine administration on the reproductive system of male rat. J Pharmacol Exp Ther. 1975;192(3):542-8.

10. Cicero TJ, Bell RD, Meryer ER, and et al. Narcotic and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: acute androgen dependent systems. J. Pharmacol Exp Ther.1977;201(1):76-83.

11. Marinella Rosselli, Raghvendra K. Dubey, Bruno Imthurn, Ervin Macas and Paul J. Keller. Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decrease sperm motility and induces sperm toxicity. Human Reproduction 1995; 10(7):1786-90.

12. Karina Del Punta, Eduardo H. Charreau and Omar P. Pignataro. Nitric oxide inhibits Leydig cell steroidgenesis. Endocrinology 1996; 137(12): 5337-43.

13. Constantine Tsigos, Dimitris A. Papanicolauo, Ioannis Kyrou, Sotirios A. Raptis, George P. Chrousos. Dose-dependent effect of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis. Journal of interferon and Cytokine Research 1999; 19(11):1271-1276.

14. Hakan Billig, Itsuko Furuta, Catherine Rivier, Juha Tapanainen, Martti Parvinen and Aaron J.W. Hsueh. Apoptosis in testis germ cells: Developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. Endocrinology. 1995;136(1):5-12.

15. M. Fujisawa. C. Hiramine, H. Tanaka, H.Okada, S. Arakawa, and S. Kamidono. Decrease in apoptosis of germ cells in the testes of infertile men with varicocele. Word Journal Urology 1999; 17:296-300.

16. Wei Yan, Michel Samson, Bernard Jegou, and Jorma Toppari. Bcl-w forms complexes with Bax and Bak, and elevated ratios of Bax/Bcl-w and Bak/Bcl-w correspond to spermatogonial and spermatocyte apoptosis in the testis. Molecular Endocrinology 2002;14(5):682-99.

17. Amiya P. Sinha Hikim and Ronald S. Swedloff. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. Journal of Reproduction and Fertility 1999; 4:38-47.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-13]