

بررسی اثرات محافظتی پودر سیر بر عملکرد قلب هایپر تروفی شده ناشی از تستوسترون در موش صحرائی

دکتر داریوش شکیبایی^۱، رامین گرگانی^۲، مهوش حصاری^۳، دکتر غلامرضا بهرامی^۴، دکتر امیر کیانی^۵

نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه mahvashhesari@gmail.com

دریافت: ۹۵/۱۰/۹ پذیرش: ۹۶/۳/۷

چکیده

زمینه و هدف: آندروژن‌ها موجب هایپر تروفی قلبی و کاردیومیوپاتی می‌گردند. گزارشاتی مبنی بر اثرات محافظتی سیر در هایپر تروفی قلبی ناشی از اضافه بار قلبی و کاتکول آمین‌ها وجود دارد. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات پودر سیر بر هایپر تروفی قلبی ناشی از تستوسترون در موش صحرائی بود.

روش بررسی: این مطالعه به صورت تجربی، روی موش صحرائی نر نژاد ویستار در ۵ گروه (n=7-8) مشتمل بر گروه کنترل تستوسترون، تستوسترون (۱۰ میلی‌گرم تستوسترون انانتات به مدت ۲۰ روز)، سیر (۱/۶ گرم به مدت ۱۰ روز)، کنترل سیر و سیر+ تستوسترون انجام شد. قلب‌های مجزا شده، مطابق روش لانگندورف پرفیوژن شده و سه مرحله پایه، ایسکمی و ریپرفیوژن را گذرانانند. پارامترهای ساختاری و عملکردی قلب از جمله نوسانات بطن چپ (LVDP)، قابلیت انقباضی بطنی (dp/dt) و RPP (Rate Pressure Product) سنجش شدند. یافته‌ها: در گروه هایپر تروفی ناشی از تستوسترون، وزن قلب، ضخامت دیواره‌ی بطن چپ و پارامترهای عملکردی قلب از جمله RPP LVDP + dp/dt و - dp/dt افزایش معنی‌داری نشان دادند. استفاده از پودر سیر در دوره پایه باعث کاهش معنی‌دار این پارامترها گردید (P < 0.05). اما در دوره ایسکمی ریپرفیوژن تاثیر معناداری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که پودر سیر هایپر تروفی قلبی ناشی از تجویز تستوسترون را در موش صحرائی تعدیل می‌کند. به عبارتی، با توجه به پارامترهای عملکردی و ساختمانی قلب استفاده از پودر سیر توانست شدت هایپر تروفی قلبی را در موش صحرائی به‌طور معنی‌داری کاهش دهد.

واژگان کلیدی: سیر، هایپر تروفی قلب، تستوسترون، ایسکمی/ریپرفیوژن، موش صحرائی

مقدمه

مطالعات گذشته نشان داده که استفاده از آندروژن‌ها موجب هایپر تروفی قلبی می‌گردد (۱-۴). هر چند که هایپر تروفی قلبی یک پاسخ فیزیولوژیک به شرایط خاص مانند حاملگی، فشارخون بالا، بیماری‌های دریچه قلب،

۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

۲- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

۳- کارشناس ارشد سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

۴- دکترای تخصصی فارماکولوژی، استاد گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

۵- دکترای تخصصی سم شناسی، دانشیار گروه سم شناسی، مرکز تحقیقات طب بازساختی و مهندسی بافت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه

استفاده در این تحقیق شامل ۳۹ سر موش سفید نر بالغ نژاد ویستار دارای وزن ۲۰۰ تا ۲۶۰ گرم بودند که از مرکز پرورش حیوانات دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تهیه شدند. تمامی حیوانات مورد استفاده در این مطالعه مراقبت‌های انسانی مطابق با دستورالعمل‌های مراقبت از حیوانات سازمانی دریافت کردند. این موش‌ها به صورت تصادفی انتخاب شده و به پنج گروه تقسیم گردیدند. جهت القای هایپرتروفی، داروی تستوسترون انانتات (شرکت ابوریحان) و جهت اعمال بیهوشی داروی پنتوباریتال سدیم (شرکت سیگما) به کار برده شد. به علاوه از پودر خشک سیر (قرص گارلت، شرکت امین) نیز در این مطالعه استفاده گردید.

گروه بندی حیوانات: گروه کنترل تستوسترون ($n=7$): این گروه نرمال سالین (هم حجم با گروه تستوسترون) را به صورت تزریق عضلانی به مدت ۲۰ روز متوالی دریافت کردند. گروه تستوسترون ($n=8$): این گروه ۱۰ میلی گرم تستوسترون انانتات را به مدت ۲۰ روز متوالی به صورت تزریق عضلانی دریافت کردند (۴). گروه سیر ($n=8$): این گروه پودر سیر (قرص گارلت) را به شکل گاوژاژ به مدت ده روز دریافت نمودند. به این ترتیب که قرص گارلت به میزان ۱/۶ گرم (حاوی شش میلی گرم آلئوسین) در محلول ۰/۵ درصد کربوکسی متیل سلولز به صورت سوسپانسیون تهیه شده و برای گاوژاژ استفاده گردید (۱۶).

گروه کنترل سیر ($n=8$): این گروه محلول ۰/۵ درصد کربوکسی متیل سلولز را به مدت ۱۰ روز متوالی به صورت گاوژاژ دریافت کردند.

گروه سیر + تستوسترون ($n=8$): این گروه تیماری مشابه با گروه سیر و گروه تستوسترون داشتند، به عبارتی به مدت ۲۰ روز متوالی تستوسترون (۱۰ میلی گرم) را به صورت تزریق عضلانی و در ده روز آخر همزمان پودر سیر (۱/۶ گرم) را به صورت گاوژاژ دریافت کردند.

ورزش، میوکارد معیوب و زمینه‌های ارثی و ژنتیکی است (۵)، اما هایپرتروفی‌های شدید و طولانی می‌تواند به عوارض قلبی، هایپرتروفی پاتولوژیک، افزایش استرس اکسیداتیو و کاردیومیوپاتی منتهی شود (۷ و ۶). از جمله عوارض قلبی مربوط به هایپرتروفی ناشی از آندروژن‌ها می‌توان به افزایش حجم بطن چپ و ماهیچه‌ی مربوط به آن (۱)، افزایش فشارخون (۸-۲)، اثرات مخرب شدید بر روی ماهیچه‌ی قلب (۴)، افزایش فاکتورهای التهابی (۱۰ و ۹)، فیروز و فیبریلاسیون بطنی (۱۴-۱۰) و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (۱۱) اشاره نمود. آندروژن‌ها متعاقب ایسکمی و ریپرفیوژن باعث کاهش بهبود عملکرد سیستمیک و افزایش میزان آریتمی کشنده (۱۲ و ۶ و ۳)، افزایش مرگ و میر (۱۲ و ۶) و افزایش ساینز انفارکتوس (۷ و ۳) می‌گردند. از طرفی گزارش‌هایی مبنی بر اثرات مثبت قلبی سیر در بیماری‌های قلبی و عروقی وجود دارد. به عنوان مثال سیر باعث کاهش یا بهبود فیروز بطن چپ (۱۶ و ۱۵)، کاهش فشارخون (۲۰-۱۶)، کاهش استرس اکسیداتیو و اثرات ضد آپوپتوز (۱۸) می‌گردد.

باتوجه به شیوع بالای هایپرتروفی قلبی ناشی از آندروژن‌ها و نقش مهم استرس اکسیداتیو و آسیب‌های متعاقب آن در القای هایپرتروفی و همچنین تاثیرات قوی آنتی‌اکسیدانی فرآورده‌های سیر، این گیاه کاندید مناسبی جهت تعدیل آسیب قلبی در ضمن روند هایپرتروفی قلبی ناشی از آندروژن‌ها از جمله تستوسترون می‌باشد. اما تاکنون مطالعه خاصی در این زمینه گزارش نشده است. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات پودر سیر بر عملکرد قلب هایپرتروفی شده ناشی از تستوسترون در موش صحرائی بود.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه‌ی تجربی با کد اخلاق KUMS.REC.1394.254 بوده و موش‌های صحرائی مورد

دوره‌ی ایسکمی تغذیه یا پرفیوژن متوقف و قلب در یک محفظه‌ی محتوی کربس با حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شد. بدین ترتیب قلب در این دوره تحت ایسکمی کلی با درجه حرارت طبیعی قرار گرفت (۲۲ و ۲۱). در دوره ریپرفیوژن، پس از برقراری مجدد جریان کربس، عملکرد قلبی مجدداً شروع شد. پس از اتمام ریپرفیوژن، قلب از دستگاه جدا شده و وزن قلب (بر حسب گرم) و ضخامت بطن چپ (بر حسب میلی‌متر) اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری: مقایسه‌ی بین داده‌ها با استفاده از ANOVA و آزمون آنالیز واریانس با Tukey Post Test انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین گزارش شدند. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار Graphpad Instat, version 3.05 انجام شد. $P < 0.05$ به‌عنوان تفاوت معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سنجش میزان هایپرتروفی: داده‌های حاصل از سنجش وزن قلب و ضخامت دیواره‌ی بطن چپ در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین وزن بدن حیوانات در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود میانگین وزن قلب بر حسب گرم در گروه تستوسترون ($1/41 \pm 0/08$) به شکل معنی‌داری نسبت به گروه سیر ($1/14 \pm 0/02$) افزایش یافته است ($P < 0/05$). این افزایش معنی‌دار در حضور سیر در گروه سیر+ تستوسترون حذف شده است به نحوی که تفاوت معنی‌داری بین میانگین وزن قلب این گروه و دیگر گروه‌ها دیده نمی‌شود. همچنین ضخامت دیواره‌ی بطن چپ در گروه تستوسترون به شکل معنی‌داری بیش از گروه‌های سیر، کنترل سیر و سیر+ تستوسترون بود (به ترتیب $P < 0/001$ ، $P < 0/001$ و $P < 0/01$). در عین حال حضور سیر موجب کاهش معنی‌دار ضخامت دیواره بطن چپ در گروه سیر+تستوسترون

آماده سازی قلب مجزا شده: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ابتدا توزین شده و سپس تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتوباریتال سدیم قرار گرفتند. پس از بیهوشی، قفسه سینه باز شد و قلب مجزا گردید. قلب‌های مجزا بلافاصله در محلول کربس سرد قرار داده شدند و از طریق آئورت به کانول دستگاه متصل گردیدند. مطابق روش لانگندورف، بافر کربس حاوی $NaCl$ ۱۱۸، $CaCl_2$ ۱/۲، KCl ۴/۸، $NaHCO_3$ ۲۵، $MgSO_4$ ۱/۲ و KH_2PO_4 ۱/۲ بر حسب میلی‌مول در لیتر با $PH=7/4$ پس از مخلوط شدن با گاز اکسیژن (۹۵ درصد) و دی اکسید کربن (۵ درصد) و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار هیدروستاتیک ثابت ۶۵ میلی‌متر جیوه، برای پرفیوژن قلب‌ها مورد استفاده قرار گرفت. یک بالون از جنس لاتکس از طریق دهلیز چپ به بطن چپ قلب وارد شد. این بالون از طریق یک کاتتر به pressure transducer مدل MLT ۸۴۴ (AD Instrument, New south Wales, Australia) و از طریق Bridge Amp (New south Wales, Australia) آن به Power Lab مدل ML ۸۲۵ (AD Instrument, New South Wales, Australia) و سپس به رایانه متصل شد. با تنظیم حجم بالون، فشار پایان دیاستولی ۵ تا ۱۰ میلی‌متر جیوه تنظیم شد و طی مطالعه ثابت نگاه داشته شد. پارامترهای مختلف عملکردی قلب از جمله نوسانات فشار بطن چپ (LVDP: Left Ventricular Developed Pressure) که برابر است با تفاضل فشار سیستولیک و دیاستولیک بطنی بر حسب میلی‌متر جیوه، و نیز تعداد ضربان قلب در دقیقه ثبت شدند. همچنین معیار عملکرد قلبی موسوم به Rate Pressure Product (RPP) که برابر است با حاصلضرب تعداد ضربان قلب در نوسانات فشاری بطن چپ محاسبه گردید. قابلیت انقباضی بطنی ($\pm dp/dt$) نیز ثبت گردید. قلب‌های مجزا به ترتیب سه مرحله پایه (۲۰ دقیقه)، ایسکمی (۴۰ دقیقه) و ریپرفیوژن (۴۵ دقیقه) را گذراندند. در

تستوسترون نسبت به گروه سیر و کنترل سیر افزایش معنی داری داشت (به ترتیب $P < 0/01$ و $P < 0/05$) و به شکل هماهنگی با RPP در گروه سیر + تستوسترون تفاوت معنی دار نسبت به سایر گروه‌ها نداشت. پارامتر قابلیت انقباضی بطنی ($+dp/dt$ و $-dp/dt$) در گروه تستوسترون افزایش معنی داری را نسبت به گروه‌های سیر، کنترل سیر و سیر + تستوسترون نشان داد (به ترتیب $P < 0/01$ و $P < 0/05$). همچنین در دوره رپرفیوژن متعاقب ایسکمی حضور سیر تفاوت معنی داری در عملکرد قلب‌های هاپیترتروف نسبت به کنترل ایجاد نکرد.

($2/80 \pm 0/06$ میلی‌متر) نسبت به گروه دریافت کننده تستوسترون ($3/20 \pm 0/06$ میلی‌متر) گردید. بررسی عملکرد قلبی در مرحله پایه: مقادیر مختلف پارامترهای قلبی (RPP, LVDP, $+dp/dt$ و $-dp/dt$) در مرحله پایه در جدول ۲ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود پارامتر RPP در گروه تستوسترون (22847 ± 1985) نسبت به گروه سیر (17569 ± 818) افزایش معنی داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$). در صورتی که این پارامتر در گروه سیر + تستوسترون نسبت به سایر گروه‌ها تفاوت معنی داری نداشت. پارامتر LVDP نیز در گروه

جدول ۱: داده‌های حاصل از سنجش وزن قلب و ضخامت دیواره بطن چپ در گروه‌های آزمایش

گروه‌های آزمایش	وزن قلب (گرم)	ضخامت دیواره بطن چپ (میلی‌متر)
کنترل تستوسترون (n=7)	$1/18 \pm 0/07$	$2/93 \pm 0/09$
تستوسترون (n=8)	$1/41 \pm 0/08$	$3/20 \pm 0/06$
سیر (n=8)	$*1/14 \pm 0/02$	$***2/61 \pm 0/05$ #
کنترل سیر (n=8)	$1/25 \pm 0/05$	$***2/67 \pm 0/05$
سیر + تستوسترون (n=8)	$1/35 \pm 0/05$	$**2/80 \pm 0/06$

نتایج آنالیز آماری ANOVA در جدول به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین ارائه شده است. * یا # $P < 0/05$ و $P < 0/01$ و $P < 0/001$ معنی داری در مقایسه با گروه تستوسترون و # معنی داری در مقایسه با گروه کنترل تستوسترون.

جدول ۲: داده‌های حاصل از سنجش پارامترهای مختلف قلب در گروه‌های آزمایش در مرحله پایه

گروه‌های آزمایش	پارامترهای قلبی			مرحله پایه
	RPP	$+dp/dt$	$-dp/dt$	
کنترل تستوسترون (n=7)	21730 ± 1350	2842 ± 237	-2144 ± 222	$77/39 \pm 4/76$
تستوسترون (n=8)	22847 ± 1985	4312 ± 870	-2936 ± 487	$83/11 \pm 4/98$
سیر (n=8)	$*17569 \pm 818$	$**1994 \pm 145$	$***-1057 \pm 385$	$***59/94 \pm 3/84$ #
کنترل سیر (n=8)	19606 ± 721	$**2042 \pm 106$	$*-1519 \pm 68$	$*66/42 \pm 2/55$
سیر + تستوسترون (n=8)	18666 ± 1216	$**2167 \pm 121$	$*-1567 \pm 83$	$72/22 \pm 3/75$

مقایسه پارامترهای عملکردی قلب شامل RPP (حاصل ضرب ضربان قلب در نوسانات فشار بطن چپ)، قابلیت انقباضی بطن ($\pm dp/dt$) بر حسب میلی‌متر جیوه و نوسانات فشار بطن چپ (LVDP) بر حسب میلی‌متر جیوه، با استفاده از آنالیز آماری ANOVA در جدول به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین ارائه شده است. * یا # $P < 0/05$ و $P < 0/01$ و $P < 0/001$ معنی داری در مقایسه با گروه تستوسترون و # معنی داری در مقایسه با گروه کنترل تستوسترون.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که به کارگیری سیر در موش صحرایی منجر به کاهش هایپرتروفی قلبی ناشی از تستوسترون می‌گردد. همان‌طور که در جدول ۱ و ۲ ملاحظه می‌گردد، تستوسترون در پارامترهای ساختاری باعث افزایش وزن قلب و ضخامت دیواره‌ی بطن چپ، و در پارامترهای عملکردی باعث افزایش RPP ، $+dp/dt$ و $-dp/dt$ و $LVDP$ نسبت به گروه سیر، کنترل سیر و سیر+ تستوسترون شده است، که نشان دهنده‌ی هایپرتروفی قلبی ناشی از تستوسترون از نظر ساختاری و عملکردی در موش صحرایی می‌باشد. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که آندروژن‌ها منجر به هایپرتروفی قلبی می‌گردند (۲۳ و ۳)، از جمله مکانیسم‌های مولکولی ذکر شده در سایر مطالعات می‌توان به افزایش نسبت α -MHC به β -MHC و همچنین افزایش بیان IGF-1 در ضمن هایپرتروفی قلبی اشاره نمود (۱). از طرفی افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب‌های میتوکندریایی متعاقب آن، افزایش وزن قلب، افزایش پارامترهای $+dp/dt$ و $-dp/dt$ و $LVDP$ در هایپرتروفی قلبی ناشی از آندروژن‌ها در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است (۲۳ و ۲۴). بنابراین نتایج این مطالعه مبنی بر هایپرتروفی قلبی ناشی از تستوسترون با سایر مطالعات هماهنگ می‌باشد. علاوه بر این، یافته‌های این مطالعه نشان داد که میزان وزن قلب در گروه سیر نسبت به گروه تستوسترون در موش صحرایی کاهش معنی‌داری دارد و همچنین حضور پودر سیر به همراه تستوسترون در گروه سیر+تستوسترون، افزایش وزن قلب ناشی از هایپرتروفی را کاهش داده است. همان‌گونه که انتظار می‌رود فاکتور ضخامت بطن چپ در گروه تستوسترون نسبت به سایر گروه‌ها از جمله سیر و کنترل سیر افزایش معنی‌داری داشته و حضور سیر در ضمن هایپرتروفی ناشی از تستوسترون (گروه سیر+تستوسترون) ضخامت بطن چپ را به‌طور معنی‌داری در موش صحرایی کاهش داده است. این یافته‌ها نشان دهنده‌ی

کاهش هایپرتروفی قلبی در گروه سیر از نظر ساختمانی می‌باشد. پارامترهای عملکردی قلب از جمله RPP ، $LVDP$ ، $+dp/dt$ و $-dp/dt$ در گروه تستوسترون نسبت به گروه سیر، کنترل سیر و سیر+ تستوسترون بیشترین مقدار را دارا بوده و مؤید هایپرتروفی قلبی توسط تستوسترون در موش صحرایی می‌باشد. از طرفی پارامترهای نشان دهنده هایپرتروفی در حضور سیر، کاهش یافته است، به نحوی که در گروه سیر و سیر+ تستوسترون کاهش معنی‌داری نسبت به گروه تستوسترون در برخی پارامترها از جمله $+dp/dt$ و $-dp/dt$ و ضخامت بطن چپ وجود دارد. به عبارتی می‌توان نتیجه گرفت که سیر به‌طور نسبی هایپرتروفی قلبی را در موش صحرایی کاهش داده است. در رابطه با تاثیر سیر بر حفاظت قلب، مکانیسم‌های متعددی پیشنهاد شده است. از جمله عنوان شده که مهار استرس اکسیداتیو به وسیله‌ی عصاره‌ی سیر نقش موثری در پیشگیری از روند هایپرتروفی قلبی و مرگ سلولی ناشی از نوراپی نفرین دارد، با این وجود گزارش شده که آلیسین و آلیین (Allicin and Alliin) در این رابطه نقش مهمی ندارند (۱۸)، در حالی که در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شده که آلیسین نقش عمده‌ای در کاهش هایپرتروفی قلبی ناشی از آنژیوتنسین II و همچنین افزایش بار قلبی داشته و این اثرات از طریق مهار استرس اکسیداتیو در کاردیومیوسیت‌ها القا شده است (۱۶). نتایج تحقیق حاضر نیز برای اولین بار نشان داد که عصاره سیر و ماده عمده فعال آن یعنی آلیسین در مهار هایپرتروفی ناشی از آندروژن در قلب موش صحرایی موثر بوده و این تاثیر احتمالاً از طریق خواص آنتی اکسیدانی بالای عصاره سیر و متعاقب آن مهار اختلال عملکرد میتوکندریایی قابل توجه می‌باشد. هر چند که به عنوان یک محدودیت در مطالعه حاضر فاکتورهای آسیب اکسیداتیو سنجیده نشد و پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر برای اولین بار نشان داد که پودر سیر در مهار هایپرتروفی ناشی از تجویز تستوسترون در قلب موش صحرائی موثر است.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شده است. بدین وسیله از آنان قدردانی به عمل می آید.

References

- 1- Nahrendorf M, Frantz S, Hu K, et al. Effect of testosterone on post-myocardial infarction remodeling and function. *Cardiovasc Res*. 2003; 57: 370-8.
- 2- Bissoli NS, Santos Medeiros AR, Silva Santos MC, et al. Long-term treatment with supraphysiological doses of nandrolone decanoate reduces the sensitivity of Bezold-Jarisch reflex control of heart rate and blood pressure. *Pharmacol Res*. 2009; 59: 379-84.
- 3- Penna C, Tullio F, Perrelli M-G, et al. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. *Basic Res Cardiol*. 2011; 106: 409-20.
- 4- Papamitsou Th, Barlagiannis D, Papaliagkas V, Kotanidou E, Dermentzopoulou-Theodoridou M. Testosterone-induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells – an ultrastructural and immunohistochemical study. *Med Sci Monit*. 2011; 17: 266-73.
- 5- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.

- 6- Cavaşin MA, Sankey SS, Yu A-L, MenonSh, Yang X. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction. *AM J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2003; 284: 1560-9.
- 7- Cavaşin MA, Tao ZY, Yu AL, Yang XP. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function. *AM J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2006; 290: 2043-50.
- 8- Grace F, Sculthrope N, Baker J, Davies B. Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport*. 2003; 6: 307-12.
- 9- Du Toit EF, Rossouw E, Van Rooyen J, Lochner A. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc J S Afr*. 2005; 1: 21-8.
- 10- Wang M, Tsai BM, Kher A, Baker LB, Wairiuko GM, Meldrum DR. Role of endogenous testosterone in myocardial proinflammatory and proapoptotic signaling after acute ischemia-reperfusion. *AM J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2005; 288: 221-6.

- 11- Sadowska-Krepa E, Klapcinska B, Jagsz S, et al. High-dose testosterone propionate treatment reverses the effects of endurance training on myocardial antioxidant defenses in adolescent male rats. *Cardiovasc Toxicol*. 2011; 11: 118-27.
- 12- Phillis BD, Abeywardena MY, Adams MJ, Kennedy JA, Irvine RJ. Nandrolone potentiates arrhythmogenic effects of cardiac ischemia in the rat. *Toxicol Sci*. 2007; 99: 605-11.
- 13- Belhani D, Fanton L, Vaillant F, et al. Cardiac lesions induced by testosterone: protective effects of dexrazoxane and trimetazidine. *Cardiovasc Toxicol*. 2009; 9: 64-9.
- 14- Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Meldrum DR. Brief exposure to exogenous testosterone increases death signaling and adversely affects myocardial function after ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290: 1168-74.
- 15- Hara Y, Noda A, Miyata S, et al. Effects of aged garlic extract on left ventricular diastolic function and fibrosis in a rat hypertension model. *Exp Anim*. 2013; 62: 305-10.
- 16- Liu Ch, Cao F, Tang QZh, et al. Allicin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis via attenuating reactive oxygen species-dependent signaling pathways. *J Nutr Biochem*. 2010; 21: 1238-50.
- 17- Al-Qattan KK, Khan I, Alnaqeeb MA, Ali M. Mechanism of garlic (*Allium sativum*) induced reduction of hypertension in 2K-1C rats: a possible mediation of Na/H exchanger isoform-1. *Prostag Leukot Essnt Fatty Acids*. 2003; 69: 217-22.
- 18- Louis XL, Murphy R, Thandapilly SJ, Yu L, Neticadan T. Garlic extracts prevent oxidative stress, hypertrophy and apoptosis in cardiomyocytes: a role for nitric oxide and hydrogen sulfide. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 12: 140: 1-10.
- 19- Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J*, 2002; 1: 4: 1-14.
- 20- Chang SH, Liu CJ, Kuo CH, et al. Garlic oil alleviates MAPKs- and IL-6-mediated diabetes-related cardiac hypertrophy in STZ-induced DM rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 950150: 1-11.
- 21- Shackebaei D, Feizollahi F, Hesari M, Bahrami GH. The effect of diazepam on the function of hypertrophied rats' hearts in ischemia-reperfusion conditions. *Int Cardiovasc Res J*. 2016; 10: 89-94.
- 22- Shackebaei D, Vaezi M, Hesari M, Asadmobini A. The direct effect of diazepam on the cardiac parameters (left ventricular developed pressure, heart rate and coronary solution flow) in isolated hypothyroid rat heart under ischemia reperfusion conditions. *J Zanjan Univ Med Sci*, 2013; 21: 45-55.
- 23- Frnatz S, HU K, Widder J, et al. Detrimental effects of testosterone on

post-myocardial infarction remodeling in female rats. *J Physiol Pharmacol G*. 2007; 58: 717-27.

24- Maulik SK, Kumar S. Oxidative stress and cardiac hypertrophy: a review. *Toxicol Mech Methods*. 2012; 22: 359-66.

Protective Effects of Garlic Powder on the Performance of Testosterone- Induced Cardiac Hypertrophy in Rats

Shackebaei D¹, Gorgani R², Hesari M¹, Bahrami GH¹, Kiani A³

¹Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

²Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Hesari M, Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

E-mail: mahvashhesari@gmail.com

Received: 29 Dec 2016 **Accepted:** 28 May 2017

Background and Objective: The androgens cause the cardiac hypertrophy and cardiomyopathy. There are reports of garlic protective effects in the cardiac hypertrophy due to overload and catecholamine. The aim of this study was to investigate the effects of garlic powder on testosterone-induced cardiac hypertrophy in rats.

Materials and Methods: This experimental study was performed on Wistar male rats in 5 groups (n = 7-8) including the testosterone group (10 mg testosterone enanthate for 20 days), the garlic group (1.6 g for 10 days), the control garlic group and finally the garlic + testosterone. The separated hearts were perfused according to Langendorff method and passed three basal, ischemia and reperfusion stages. The structural and functional parameters of left ventricular fluctuations (LVDP), ventricular contractility (dp / dt) and rate pressure product (RPP) were measured.

Results: In the testosterone-induced hypertrophy group, the cardiac weight, the thickness of the left ventricular wall and the functional parameters of the heart, such as LVDP, RPP, + dp / dt, and -dp / dt indicated significant increase. The use of garlic powder in the base period led to a significant decrease in these parameters (P <0.05). However, in the period of ischemic reperfusion, the effect was not significant.

Conclusion: The results showed that the garlic powder modifies the cardiac hypertrophy induced by testosterone administration in rats. In other words, the use of garlic powder could potentially reduce the severity of cardiac hypertrophy in rats, due to variations in functional and structural parameters.

Key words: Garlic, Cardiac Hypertrophy, Testosterone, Ischemia / Reperfusion, Rat