Fatemeh Moghaddam, Masoumeh Asle-Rousta*

Department of Animal Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

Effect of Summer Savory (*Satureja Hortensis* L.) on the Concentration of Gonadotropins and Testosterone in Male Rats Exposed to Chronic Immobilization Stress

Received:16 Oct. 2016 ; Accepted: 10 Feb. 2017

Abstract

Background: Summer savory- *Satureja hortensis* L. is from Lamiaceae family and has antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic properties. The purpose of this study is to investigate the effect of hydro-alcoholic extract of Summer Savory leaves on the level of LH, FSH and testosterone in male rats exposed to chronic immobilization stress.

Material and Methods: This study was conducted experimentally. 48 adult male Wistar rats were divided into 6 groups including: Control, Stress, Savory 200, Savory 400, Stress-Savory 200, and Stress-Savory 400. Groups 2, 5, and 6 were placed into restrainer for 6hours per day during 21 consecutive days and groups 3, 4, 5, and 6 were gavaged by hydro-alcoholic extract of Summer Savory with different doses of 200,400mg/kg during 21consecutive days. The level of LH, FSH and testosterone were measured by the end of period.

Results: Chronic Immobilization caused significant decrease in serum concentrations of LH ($p<0.01$), FSH ($p<0.01$), and testosterone ($p<0.001$) in stress group compared with the control group and taking both doses of plant extracts inhibited the above effect.

Conclusion: It is concluded that the *Satureja hortensis* extract may stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and prevents stress-induced reproductive damages.

Keywords: Summer savory (*Satureja hortensis* L.), immobilization stress, LH, FSH, testosterone.

***Corresponding Author:**
Department of Animal Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

Tel: 0912- 5606327
E-mail: mrousta@iauz.ac.ir

تأثیر عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی (*Satureja hortensis* L.) بر غلظت گنادوتروپین‌ها و تستوسترون خون در موش‌های صحرایی نر مواجه شده با استرس مزمن بی‌حرکتی

فاطمه مقدم[1]، معصومه اصل روستا[2]*

[1] *کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران*
[2] *استادیار، گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران*

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۷/۲۵ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۱

چکیده

زمینه: مرزه تابستانی (*Satureja hortensis* L.) از خانواده Lamiaceae و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوتیک است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ مرزه تابستانی بر سطح LH، FSH و تستوسترون سرم در موش‌های صحرایی نر مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به صورت تجربی انجام گرفت. ۴۸ سر رت نر بالغ نژاد ویستار به ۶گروه شامل ۱) کنترل، ۲) استرس، ۳) مرزه۲۰۰، ۴) مرزه۴۰۰، ۵) استرس- مرزه۲۰۰ و ۶) استرس-مرزه۴۰۰ تقسیم شدند. گروه‌های ۲و۵و۶ هر روز ۶ ساعت به مدت ۲۱روز متوالی در مقیدکننده قرار گرفتند و گروههای ۳و۴و۵و۶ عصاره هیدروالکلی مرزه را با دوزهای ۲۰۰mg/kg/BW و ۴۰۰ به صورت گاواژ و به مدت ۲۱روز دریافت نمودند. در پایان دوره سطح LH، FSH و تستوسترون سرم اندازه‌گیری شد.

نتایج: بی‌حرکتی مزمن موجب کاهش معنی‌دار غلظت LH (P< ۰/۰۱)، FSH (P< ۰/۰۱) و تستوسترون (P< ۰/۰۰۱) سرم در گروه استرس در مقایسه با گروه کنترل شد و مصرف هر دو دوز عصاره مرزه از اثر فوق ممانعت نمود.

نتیجه‌گیری: نتیجه گیری می‌شود که عصاره برگ مرزه تابستانی احتمالاً موجب تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد شده و از آسیب‌های تولیدمثلی ناشی از استرس جلوگیری می‌کند.

کلمات کلیدی: مرزه تابستانی(*Satureja hortensis* L.)، استرس بیحرکتی، LH، FSH، تستوسترون

***نویسنده مسئول**:
گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۰۹۱۲-۵۶۰۶۳۲۷
E-mail: mrousta@iauz.ac.ir

مقدمه

در سیستم‌های بیولوژیک، استرس به حالتی گفته می‌شود که هومئوستازی فیزیولوژیک/سایکولوژیک بدن را به هم بزند و در حوزه نورواندوکرین به معنی پاسخهای هورمونی به تقاضاهای محیط است که به هدف حفظ هومئوستازی انجام می‌گیرد.[۱و۲] استرس فیزیکی و عاطفی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال(HPA) را فعال نموده و موجب آزادسازی گلوکوکورتیکوئیدها از قشر آدرنال می‌گردد.[۳] استرس و گلوکوکورتیکوئیدها به صورت مرکزی و محیطی موجب مهار محور اندوکرین تولیدمثل میشوند. گلوکوکورتیکوئیدها و هورمونهای دیگری که در محور HPA (و حتی سیستم سمپاتیک) نقش دارند، عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) را تنظیم می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها میتوانند موجب مهار ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین GnRH، مهار تولید و ترشح گنادوتروپین و مهار تولید و ترشح تستوسترون از بیضه شوند و بر گامتوژنز و رفتار جنسی نیز تأثیر می‌گذارند.[۴]

یکی از نتایج افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در بدن، پیدایش استرس اکسیداتیو است که به عنوان مهمترین مکانیسم پاتولوژیک در سازش نامناسب در برابر استرس مزمن بیحرکتی محسوب میشود و بر اثر تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی پدیدار میشود.[۵] استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ناباروری جنس نر دارد، بنابراین پیشنهاد شده است که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها تا حد زیادی می‌تواند عواقب ناشی از استرس اکسیداتیو بر سیستم تولیدمثلی را کاهش دهد.[۶]

Satureja hortensis L. (مرزه تابستانی) یکی از معروفترین گیاهان گونه *Satureja* است که به خانواده Lamiaceae (نعناعیان) تعلق دارد. مرزه حاوی مواد شیمیایی مختلف فعال مانند روغن های فرار، ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها، تانن، استروئیدها، اسیدها، موسیلاژ و غیره است. اجزای تشکیل دهنده اصلی روغن های ضروری عبارتند از:کارواکرول، تیمول، فنل و فلاونوئیدها.[۷و۸] مرزه سرشار از آنتی اکسیدان است و دارای خاصیت ضدالتهابی، ضددردی، ضدقارچی، ضدباکتریایی و محافظت کننده پانکراس در برابر آسیب ناشی از کادمیوم است.[۷-۱۱] در مطالعه حاضر اثر عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی بر سطح LH، FSH و تستوسترون سرم در موش‌های صحرایی نر بالغ تحت استرس مزمن بیحرکتی مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

رت‌های نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۰-۲۰۰گرم از انستیتو پاستور خریداری و در شرایط استاندارد حیوانخانه، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی، دمای ۲۴-۲۲درجه سانتیگراد و دسترسی به آب و غذای کافی، نگهداری شدند. حیوانات به صورت تصادفی به ۶گروه (هر گروه شامل ۸ سر موش) تقسیم شدند که عبارت بود از:

۱- گروه کنترل: موش‌هایی که تحت استرس بیحرکتی و تجویز عصاره قرار نگرفتند.

۲- گروه استرس: موش‌هایی که تحت استرس مزمن بیحرکتی قرار گرفتند.

۳- گروه مرزه۲۰۰: موش‌هایی که عصاره هیدروالکلی مرزه را با دوز ۲۰۰mg/kg دریافت نمودند.

۴- گروه مرزه۴۰۰: موش‌هایی که عصاره هیدروالکلی مرزه را با دوز ۴۰۰mg/kg دریافت نمودند.

۵- گروه استرس- مرزه۲۰۰: موش‌هایی که علاوه بر استرس، عصاره مرزه(۲۰۰mg/kg) دریافت کردند.

۶- گروه استرس- مرزه۴۰۰: موش‌هایی که علاوه بر استرس، عصاره مرزه (۴۰۰mg/kg) دریافت کردند.

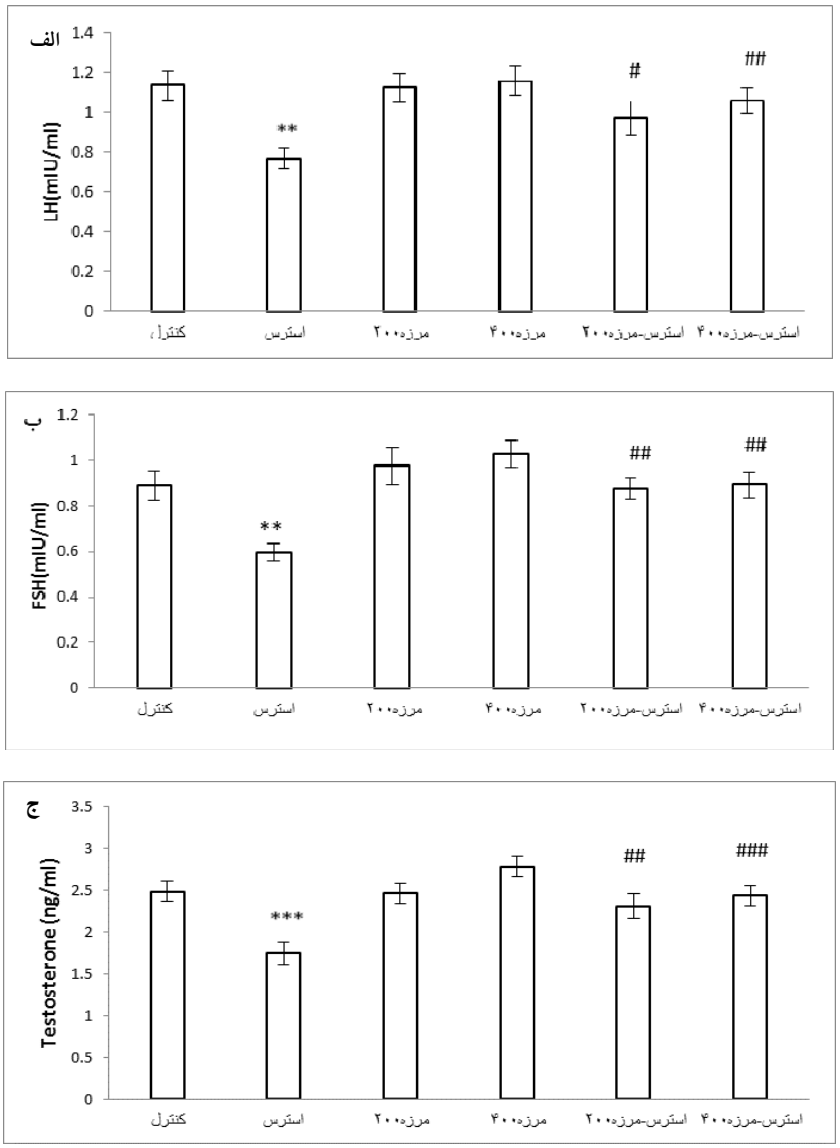
حیوانات گروه‌های استرس، به مدت ۲۱ روز متوالی هر روز به مدت ۶ ساعت (از ساعت ۸ تا ۱۴) در مقیدکننده قرار گرفتند.[۱۲] حیوانات دریافت کننده عصاره نیز در همین مدت هر روز، عصاره هیدروالکلی مرزه را به صورت گاواژ دریافت کردند.[۱۳]

برای تهیه عصاره از برگ خشک شده مرزه تابستانی کشت شده در مزارع خدابنده استفاده شد. گیاه توسط گروه گیاهشناسی مرکز تحقیقات بیولوژیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان مورد تأیید قرار گرفت. ۱۰۰گرم از پودر برگ خشک شده مرزه در داخل بشر محتوی الکل ۷۰درصد ریخته شد و به مدت ۲۴ساعت در شیکر قرار گرفت. سپس محلول توسط کاغذ صافی جدا شد و برای

حذف حلال در روتـاری تحـت دمـای ۵۰ درجـه سـانتیگراد قـرار گرفت. در نهایت با افزودن آب مقطر، دوزهای مـورد نظـر عصـاره تهیه شد. حجم عصاره دریـافتی توسـط هـر حیـوان در هـر گـاواژ، ۰/۳ml بود.

در پایان دوره، حیوانات توسط کلروفرم بیهوش شـدند و خـون به طور مستقیم از قلب گرفته شد، سرم توسط سانتریفوژ ۲۰۰۰rpm جدا و سطح هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون بـه روش الایـزا اندازه‌گیری گردید.

مطالعات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS v18 انجام گرفـت. نتایج حاصل به صورت میانگین ± انحراف معیـار ارائـه شـد. بـرای تجزیه و تحلیـل اطلاعـات از One-way ANOVA و Tukey HSD post hoc استفاده شد. P< ۰/۰۵ به عنوان سطح معنـی داری نتـایج در نظر گرفته شد.



شکل۱. تأثیر عصاره مرزه بر سطح الف) LH ب) FSH و ج) تستوسترون سرم در موش‌های صحرایی تحت استرس مزمن بی‌حرکتی. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۸ حیوان قرار دارد. ۰/۰۱ >P** و ۰/۰۰۱ >P*** در مقایسه با گروه کنترل و ۰/۰۵ >P#، ۰/۰۱ >P## و ۰/۰۰۱ >P### در مقایسه با گروه استرس.

نتایج

غلظت هورمون‌های LH و FSH درگروه استرس در مقایسه با کنترل، به طرز معنی داری کمتر بود (P< ۰/۰۱) و همچنین سطح تستوسترون نیز در حیوانات گروه استرس در مقایسه با کنترل، کاهش معنی داری را نشان داد (P< ۰/۰۰۱). غلظت هر سه هورمون در گروه های مرزه۲۰۰ و ۴۰۰، اختلاف معنی داری با گروه کنترل نداشت (شکل۱). سطح LH در گروههای استرس- مرزه۲۰۰ و ۴۰۰ افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه استرس داشت (به ترتیب P< ۰/۰۵ و P< ۰/۰۱)(شکل۱.الف)، مصرف هر دو دوز مرزه از کاهش غلظت FSH در موش‌های تحت استرس ممانعت نمود (P< ۰/۰۱)(شکل۱.ب) و همچنین افزایش چشمگیری در غلظت تستوسترون گروههای استرس-مرزه۲۰۰ و ۴۰۰ در مقایسه با گروه استرس مشاهده گردید (به ترتیب P< ۰/۰۱ و P< ۰/۰۰۱) (شکل۱.ج).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که استرس بی‌حرکتی به مدت ۲۱روز موجب کاهش غلظت LH، FSH و تستوسترون می‌شود. در مطالعات پیشین که به صورت مجزا توسط Demura و Arun و همکارانشان انجام گرفت، نتایج مشابهی از اثر استرس بی حرکتی به مدت یک هفته متوالی به دست آمد با این تفاوت که غلظت FSH بدون تغییر باقی ماند و این بین نیز تغییری نکرد.[۱۴و۱۵] شاید این اختلاف به علت طول مدت القای استرس در حیوان است که با افزایش دوره به ۲۱روز، ترشح FSH را نیز تحت تأثیر قرار داده است، این فرضیه با نتایج حاصل از مطالعه Lopez-Calderon و همکاران نیز تأیید می‌گردد که استرس مزمن بی حرکتی هر دو گنادوتروپین را تحت تأثیر قرار داده است. آنها پیشنهاد نموده‌اند که کاهش غلظت LH ناشی از کاهش ترشح LHRH است و به پاسخدهی هیپوفیز پیشین به هورمون مذکور ارتباطی ندارد.[۱۶] اثر استرس بر ترشح تستوسترون نیز تابع مدت زمان القای استرس است. استرس حاد بی‌حرکتی از طریق مهار استروئیدوژنز در سلول‌های لیدیگ بر غلظت تستوسترون اثر می‌گذارد در حالی که استرس مزمن از طریق تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه، موجب کاهش ترشح تستوسترون می‌گردد.[۱۷] استرس بیحرکتی مزمن موجب آتروفی لوله‌های سمینیفر و کاهش تعداد اسپرم می‌شود، اما تأثیری بر سطح بیان پروتئین StAR (steroidogenic acute protein regulatory) (دخیل در مسیر استروئیدوژنیک) ندارد، در حالی که بیان پروتئین مذکور در سلول‌های لیدیگ در استرس حاد بیحرکتی کاهش می یابد که بیانگر کاهش استروئیدوژنز است.[۱۴و۱۸]

در شرایط استرس شدید غلظت گلوکوکورتیکوئید به شدت افزایش می یابد. مقادیر فراوان این هورمونها موجب القای آپوپتوز در سلولهای لیدیگ می شود. استرس موجب مهار فعالیت بتاهیدروکسی استروئیددهیدروژناز (آنزیم غیرفعال کننده کورتیکوسترون) می‌گردد.[۱۹] استرسِ عدم تحرک، فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پرکسیداز، گلوتاتیون ترنسفراز و گلوتاتیون ردوکتاز را در بافت بینابینی بیضه کاهش می‌دهد و بدین ترتیب، سیستم آنتی‌اکسیدانی تضعیف میگردد. همچنین استرس با القای سیگنالینگ نیتریک اکساید در بیضه، موجب تقویت مهار آنزیمهای استروئیدوژنیک و آنتی اکسیدانی میشود.[۲۰] از این رو پیشنهاد شده است که بکارگیری آنتی‌اکسیدان‌ها موجب کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش ترشح تستوسترون از سلول‌های لیدیگ می‌شود.[۲۱]

گونه مرزه بخصوص مرزه تابستانی (*Satureja hortensis*) غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی متنوع شامل ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها (نظیر رزمارینیک اسید)، کارواکرول و کافئیک اسید و غیره است.[۷] آنتی اکسیدانها از جنبه های مختلفی بر تولیدمثل اثر میگذارند. به عنوان مثال، کارواکرول می‌تواند از بروز آسیب بیضه ناشی از متوترکسات ممانعت کند. تیمار درون صفاقی کارواکرول از بروز استرس اکسیداتیو و افزایش مالون دالدهید و اکسیدانها در خون و بیضه موش های تحت تیمار متوترکسات ممانعت نموده و سطح آنتی اکسیدان‌ها را افزایش می‌دهد.[۲۲] فلاونوئیدها نیز موجب افزایش سطح تستوسترون و افزایش تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک در موش های مدل دیابت القا شده توسط الوکسان می‌شوند.[۲۳] تیمار رزمارینیک اسید (نوعی فلاونوئید) که مهمترین ترکیب موجود در عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی محسوب می‌شود[۸] به مدت ۴۰روز متوالی موجب افزایش معنی دار غلظت تستوسترون سرم در موش‌های صحرایی می‌گردد اما اثری بر غلظت LH و FSH ندارد.[۲۴]

تیمار درون صفاقی کافئیک اسید فنتیل استر نیز به رت‌های دریافت‌کننده کادمیوم، موجب مهار پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش سلول های آپوپتوتیک در بیضه و افزایش سطح تستوسترون می‌گردد.[۲۵]

شواهدی مبنی بر اثر محافظتی و تقویت کننده تولیدمثل از انواع مرزه موجود است. تیمار خوراکی مرزه خوزستانی به مدت ۴۵روز متوالی موجب افزایش چشمگیری در غلظت تستوسترون و FSH، وزن بیضه‌ها، سمینال وزیکول و پروستات و افزایش سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتید، اسپرماتوزوئید و لیدیگ و هیپرتروفی سلول‌های سرتولی در موش‌های صحرایی می‌شود.[۲۶] اخیراً طی یک مطالعه مشخص شده است که روغن مرزه خوزستانی (*Satureja khuzestanica*) موجب کاهش سطح کلسترول و HDL در جوجه‌های گوشتی و افزایش همزمان تستوسترون در این حیوانات می‌شود اما بر سطح LDL و تری‌گلیسرید اثری ندارد. در مطالعه مذکور، پیشنهاد شد که کاهش سطح لیپید با افزایش تستوسترون در ارتباط است.[۲۷] مرزه زمستانی (*Satureja montana*) نیز آسیب بیضه ناشی از سیکلوفسفامید را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد و از کاهش سطح تستوسترون در این حیوانات ممانعت می‌کند. این اثر به واسطه اثر آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آپوپتوتیک گیاه مذکور است.[۲۸] همچنین تیمار طولانی مدت عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی از کاهش اسپرمی ناشی از آنتی بیوتیک ضدسرطان doxorubicin ممانعت میکند.[۲۹] با توجه به این که FSH و تستوسترون موجب تحریک اسپرماتوژنز می‌شوند،[۳۰] نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز که عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی از کاهش سطح LH، FSH و تستوسترون ناشی از استرس مزمن بی‌حرکتی ممانعت نمود، تأییدی بر مطالعات پیشین محسوب می‌شود.

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره هیدروالکلی برگ مرزه تابستانی موجب تحریک محور اندوکرینی HPG می‌شود. اثرات مشاهده شده ممکن است به علت محتوای آنتی‌اکسیدانی مرزه باشد. احتمالاً مرزه را می‌توان به عنوان محافظت‌کننده سیستم تولیدمثل در برابر آسیب‌های محیطی در نظر گرفت.

References

1. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. Stress 2002;5(1):8-55.
2. Selye H. Stress in health and disease. Butterworth-Heinemann; 2013.
3. Franco AJ, Chen C, Scullen T, Zsombok A, Salahudeen AA, Di S, Herman JP, Tasker JG. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a male rat chronic stress model. Endocrinology 2016;157: 2346-55.
4. Geraghty AC, Kaufer D. Glucocorticoid regulation of reproduction. Adv Exp Med Biol 2015; 872: 253-78
5. Zafir A, Banu N. Modulation of in vivo oxidative status by exogenous corticosterone and restraint stress in rats. Stress 2009; 12(2): 167-77.
6. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Review article: clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. Am J Reprod Immunol 2008; 59(1): 2-11.
7. Momtaz S, Abdollahi M. An update on pharmacology of Satureja species; from antioxidant, antimicrobial, anti diabetes and anti-hyperlipidemic to reproductive stimulation. IJP 2010; 6(4): 346-53. [In Persian]
8. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, et al. Rosmarinic acid-rich extracts of summer savory (Satureja hortensis L.) protect jurkat T cells against oxidative stress. Oxid Med Cell longev 2013;2013.
9. Hajhashemi V, Ghannadi A, Pezeshkian SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Satureja hortensis L. extracts and essential oil. J Ethnopharmacol. 2002; 82(2): 83-7.
10. Güllüce M, Sökmen M, Daferera D, et al. In vitro antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of the essential oil and methanol extracts of herbal parts and callus cultures of Satureja hortensis L. J Agric Food Chem 2003; 51(14): 3958-65.
11. Khorasgani EM, Haghdoost IS, Sedaghat R, et al. Satureja hortensis L.alcoholic extract ameliorates cadmium-induced pancreatic damage in rats. Middle-East J Sci Res 2013; 15(1): 32-5.
12. MacDowell KS, Caso JR, Martín-Hernández D, et al. Paliperidone prevents brain Toll-like receptor 4 pathway activation and neuroinflammation in rat models of acute and chronic restraint stress. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 18(3): pyu070.
13. Mobarakeh HI, Dehkordi HS, Dehkordi MJ, et al. Assessing the Effect of the Savory (Satureja Hortensis L.) Essence on Some Biochemical Factors in Rat's Blood Serum. Adv Life Sci 2014; 4(2): 73-8.

14. Arun S, Burawat J, Sukhorum W, et al. Changes of testicular phosphorylated proteins in response to restraint stress in male rats. J Zhejiang Univ Sci B 2016; 17(1): 21.

15. Demura R, Suzuki T, Nakamura S, et al. Effect of immobilization stress on testosterone and inhibin in male rats. J Androl 1989; 10(3): 210-3.

16. Lopez-Calderon A, Ariznavarreta C, Gonzalez-Quijano MI, et al. Stress induced changes in testis function. J Steroid Biochem Mol Boil 1991; 40(1): 473-9.

17. Marić D, Kostić T, Kovačević R. Effects of acute and chronic immobilization stress on rat Leydig cell steroidogenesis. J Steroid Biochem Mol Boil 1996; 58(3): 351-5.

18. Lin H, Yuan KM, Zhou HY, et al. Time-course changes of steroidogenic gene expression and steroidogenesis of rat Leydig cells after acute immobilization stress. Int J Mol Sci 2014; 15(11): 21028-44.

19. Hardy MP, Gao HB, Dong Q, et al. Stress hormone and male reproductive function. Cell tissue Res 2005; 322(1): 147-53.

20. Kostic TS, Andric SA, Maric D, et al. Inhibitory effects of stress-activated nitric oxide on antioxidant enzymes and testicular steroidogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2000; 75(4): 299-306.

21. Glade MJ, Smith K. Oxidative stress, nutritional antioxidants, and testosterone secretion in men. Ann Nutr Disord & Ther. 2015; 2(1): 1019.

22. Daggulli M, Dede O, Utangac MM, et al. Protective effects of carvacrol against methotrexate-induced testicular toxicity in rats. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(12): 5511-6.

23. Shi J, Gong Y, Xie GY, et al. Protective effect of total flavonoids of herba epimedii on testis degeneration in diabetic mice. Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi= Zhongguo yingyong shenglixue zazhi 2013; 29(5): 428-31.

24. Khaki A, Imani SA, Golzar FS. Effects of rosmarinic acid on male sex hormones (testosterone-FSH-LH) and testis tissue apoptosis after exposure to electromagnetic field (EMF) in rats. Afr J Pharm Pharmacol 2012; 6(4): 248-52.

25. Erboga M, Kanter M, Aktas C, et al. Anti-apoptotic and anti-oxidant effects of caffeic acid phenethyl ester on cadmium-induced testicular toxicity in rats. Biol trace Elem Res 2016; 171(1): 176-84.

26. Haeri S, Minaie B, Amin G, et al. Effect of Satureja khuzestanica essential oil on male rat fertility. Fitoterapia 2006; 77(7): 495-9.

27. Khosravinia H. Hypolipidemic effects of Satureja khuzistanica essential oil in broiler chicken are realized through alteration in steroid hormones. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2015; 21: 203-9.

28. El Tawab AM, Shahin NN, AbdelMohsen MM. Protective effect of Satureja montana extract on cyclophosphamide-induced testicular injury in rats. Chem Biol Interact 2014; 224: 196-205.

29. Shalizar Jalali A, Najafi G, Rahimzadeh P. Summer savory (Satureja hortensis) can reduce spermatotoxic effects of Doxorubicin in rats. Caspian J Reprod Med 2015; 1(1): 2-7.

30. Ramaswamy S, Weinbauer GF. Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/testosterone. Spermatogenesis. 2014; 4: e996025.