تأثیر حمایتی عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر علیه سمیت سلولی سیس‌پلاتین بر بافت بیضه در موش سوری

زهرا کشتمند[1*]، شهربانو عریان[2]، علی قنبری[3]، مظفر خزاعی[3]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران
۲- دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران
۳- مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشکده علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
مسئول مکاتبات: zkeshtmand2001@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۲۷

چکیده

سیس‌پلاتین، داروی ضدسرطان است که در شیمی درمانی استفاده می‌شود، اثرات جانبی این دارو شامل کاهش عملکرد غدد جنسی، آزواسپرمی و الیگواسپرمی است. خارخاسک گیاهی است که علاوه بر دارا بودن ترکیبات فراوان، عملکرد جنسی را زیاد می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیرحمایتی‌عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر علیه سمیت سلولی سیس‌پلاتین بر بافت بیضه در موش سوری است. در این مطالعه تجربی ۳۰ موش سوری بالغ نر با وزن ۲۵- ۳۰ گرم به صورت تصادفی به پنج گروه شش‌تایی تقسیم شد. گروه کنترل، نرمال سالین را دریافت و گروه تجربی۱ سیس‌پلاتین و سه گروه دیگر به ترتیب دوز ۵/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیس‌پلاتین همراه با دوزهای عصاره خارخاسک۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت چهار روز دریافت کردند. یک روز پس از آخرین تزریق، وزن موش، بیضه‌ها و هیستولوژی بافت بیضه‌ها بررسی شد. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های one way-ANOVA ارزیابی شد. نتایج نشان داد که سیس‌پلاتین به تنهایی موجب کاهش معنی دار وزن بدن (P<۰/۰۵)، کاهش وزن بیضه (P < ۰/۰۰۱)، کاهش قطر لوله‌های‌سمینیفروس (P < ۰/۰۵) و افزایش تعداد سلول‌های چندهسته‌ای در لومن سمینیفروس (P < ۰/۰۰۱) و تعداد سلول‌های واکوئله شده اپیتلیوم (P < ۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل شد. در گروه‌هایی که سیس‌پلاتین به همراه عصاره خارخاسک داده شد وزن بدن، بیضه و تخریب بافت بیضه نسبت به گروه تجربی۱ افزایش و تعداد سلول‌های واکوئله شده و چندهسته‌ای کاهش یافته بود. نتایج تأثیر حمایتی عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر علیه سیتوتوکسیسیتی سیس‌پلاتین بر بافت بیضه را نشان می‌دهد که احتمالاً مربوط به ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی خارخاسک است.

کلمات کلیدی: سیس‌پلاتین، خارخاسک، بیضه، موش

Archive of SID

مقدمه

سیس‌پلاتین (CDDP) یک داروی ضدسرطانی است که به‌طور گسترده برای درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود [۱۱]. این دارو علاوه بر از بین بردن سلول‌های سرطانی، در بافت‌های سالم نیز اثرات تخریبی اعمال می‌کند [۲۳]. ایجاد آسیب در DNA، پروتئین‌ها، گروه تیول جایگاه‌های نوکلیوفیلی سلول [۱۶]، القاء مرگ سلولی [۲۶] و بازجذب سیس‌پلاتین به واسطه انتقال‌دهنده‌های کاتیونی [۱۷] مکانیسم‌های اصلی عملکرد داروی سیس‌پلاتین است. گیاه خارخاسک با نام علمی *Tribulus terrestris* مشهور به پانکچر و این، گیاه یک‌ساله خوابیده بومی است که در بسیاری از مناطق گرمسیر و معتدل جهان از جمله آمریکا، مکزیک، نواحی مدیترانه و سرتاسر آسیا رشد می‌کند [۲]. این گیاه در طب سنتی چین، ایران، عراق، هند، بلغارستان و جنوب آفریقا

www.SID.ir

کاربرد دارد [۳]. مطالعات نشان می‌دهد، این گیاه حاوی استروئیدها، ساپونین‌ها، فلاوونیدها، آلکالوئیدها، اسیدهای چرب غیراشباع، ویتامین‌ها، تانن‌ها، رزین‌ها، پتاسیم، نیترات، آسپارتیک‌اسید و گلوتامیک‌اسید است [۴]، این گیاه دارای فواید مختلف از جمله بالا بردن عملکرد جنسی در انسان، ضدعفونت ادرار، بی‌حسی، کاهش‌درد، اشتهاآور [۶]، فعالیت ضدمیکروبی [۱۳]، ضدباکتریایی [۲۱]، آنتی‌اکسیدانی [۱۸] و فعالیت ضد-سمی می‌باشد. مطالعات انجام شده نشان داده مصرف خارخاسک در جنس نر و ماده بر روند اووژنز و اسپرماتوژنز اثر بهبودی داشته از این رو از این گیاه به عنوان تقویت کننده عملکرد جنسی استفاده می‌شود [۱، ۲]. خارخاسک همچنین دارای ترکیبات موثر بر میل جنسی و افزایش دهنده هورمون‌های آندروژن است که بر فرایند اسپرماتوژنز دارای اثر موثر است [۱، ۲۱]. از آنجا که گزارشی مبنی بر تأثیر حمایتی عصاره خارخاسک بر تخریب‌های ایجاد شده در بافت بیضه ناشی از مصرف درمانی سیس‌پلاتین یافت نشده، لذا، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر حمایتی عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر اثرات سمی ناشی از داروی سیس‌پلاتین بر بافت بیضه در موش سوری است.

مواد و روش کار

دارو: داروی سیس‌پلاتین در شرایط تاریکی ۱۵-۲۰ دقیقه قبل از تزریق در نرمال سالین حل شده و به صورت تک دوز (۵/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به موش‌ها تزریق گردید [۷].

تهیه عصاره: گیاه خشک شده خارخاسک آسیاب و به روش پرکولاسیون عصاره گیری شد. طبق این روش ۴۰۰ گرم گیاه آسیاب شده را با ۸۰۰ سی‌سی الکل اتانول ۷۰ درصد در پرکولاتور خیس نموده و ۷۲ ساعت آن را کنار گذاشته و سپس عصاره به صورت قطره قطره از پرکولاتور خارج و جمع‌آوری شد. حلال بوسیله خلأ تبخیر و عصاره در سطح صافی و تمیز خشک و تهیه شد [۲۴].

حیوانات مورد آزمایش: در این تحقیق ۳۰ سر موش بالغ نژاد Balb/C با وزن متوسط ۲۵-۳۰ گرم بود. موش‌ها به پنج گروه شش‌تایی تقسیم و در تمام مدت چهار روز آزمایش، حیوانات طی دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار گرفتند. آب آشامیدنی حیوانات در تمام طول آزمایش آب لوله کشی شهری و تغذیه به صورت غذای مخصوص موش بود. درجه حرارت در طول آزمایش ۲۵ درجه سانتی‌گراد و تابش نور به صورت غیرمستقیم و از طریق پنجره‌های آزمایشگاه صورت می‌گرفت. گروه کنترل، موش‌هایی که نرمال سالین را دریافت کردند. گروه تجربی۱ موش‌های که سیس‌پلاتین ۵/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز به آنها تزریق گردید. گروه تجربی ۲ موش‌هایی که سیس پلاتین تک دوز را همراه با عصاره هیدروالکلی خارخاسک با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه تجربی ۳ موش‌هایی که سیس‌پلاتین تک دوز همراه با عصاره هیدروالکلی خارخاسک با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها دریافت کردند. گروه تجربی ۴ موش‌هایی که سیس‌پلاتین تک دوز را همراه با عصاره هیدروالکلی خارخاسک با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد. مدت زمان دریافت عصاره در گروه‌های تجربی ۲، ۳ و ۴، چهار روز و دریافت دارو به صورت تزریق داخل صفاقی می‌باشد. یک روز پس از آخرین تزریق، موش‌ها درون دسیکاتور حاوی پنبه آغشته به اتر قرارگرفته و بیهوش و با باز کردن ناحیه صفاقی از طریق شکاف عرضی شکمی، بیضه‌ها خارج، سپس در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از ثبوت بافتی و قالب‌گیری، از آنان مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرون تهیه و با هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. مقاطع بافتی تهیه شده با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. به منظور مطالعات مورفومتریک لوله‌های سمینیفروس، قطر-لوله‌های سمینیفروس، تعداد سلول‌های واکوئله‌شده و چند-هسته‌ای لوله‌های سمینیفروس مورد محاسبه قرار گرفت.

Archive of SID
www.SID.ir

بدین منظور برای اندازه‌گیری قطر، از نرم‌افزار موتیک استفاده گردید. همچنین از هر حیوان حداقل ۲۰ لوله سمینیفروس مورد ارزیابی و بررسی آماری قرار گرفت.

آمار: جهت بررسی و مقایسه نتایج حاصل از مورفومتریک لوله‌های سمینیفروس بین گروه‌های کنترل و تجربی با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون یکطرفه ANOVA و به دنبال آن آزمون تکمیلی Tukey استفاده گردید. مرز استنتاج آماری نتایج $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

با توجه به جدول ۱ مشاهده می‌شود، در گروه‌های تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴، وزن بدن نسبت به گروه کنترل کاهش یافته که این کاهش در گروه‌های تجربی ۱ معنی‌دار است ($P < ۰/۰۵$)، در گروه‌های تجربی ۲، ۳ و ۴ با افزایش میزان دوز عصاره خارخاسک، وزن بدن نسبت به گروه تجربی ۱ افزایش یافته است (نمودار۱ـ الف). همچنین با توجه به جدول مشاهده می‌شود در گروه‌های تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴ وزن بیضه نسبت به گروه کنترل کاهش یافته که در گروه‌های تجربی۱ این کاهش معنی‌دار می‌باشد ($P< ۰/۰۱$). در گروه‌های تجربی ۲، ۳ و ۴ با افزایش میزان دوز عصاره خارخاسک وزن بیضه نسبت به گروه تجربی ۱ افزایش یافته، البته در گروه تجربی ۲، ۳ و ۴ افزایش معنی داری نسبت به گروه تجربی ۱ نشان داده نشد (نمودار۱ـ ب) .از طرف دیگر در گروه‌های تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴ قطر لوله سمینیفروس نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و این کاهش در گروه‌های ۲، ۳ و ۴ در سطح $P < ۰/۰۵$ معنی ار بود (شکل ۱). همچنین مقایسه تعداد سلول‌های واکوئله شده و چندهسته‌ای در گروه‌های تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴ نسبت به گروه کنترل افزایش یافته که این افزایش در گروه تجربی ۱ معنی‌دار بوده است ($P < ۰/۰۵$) (جدول۱، شکل۲).

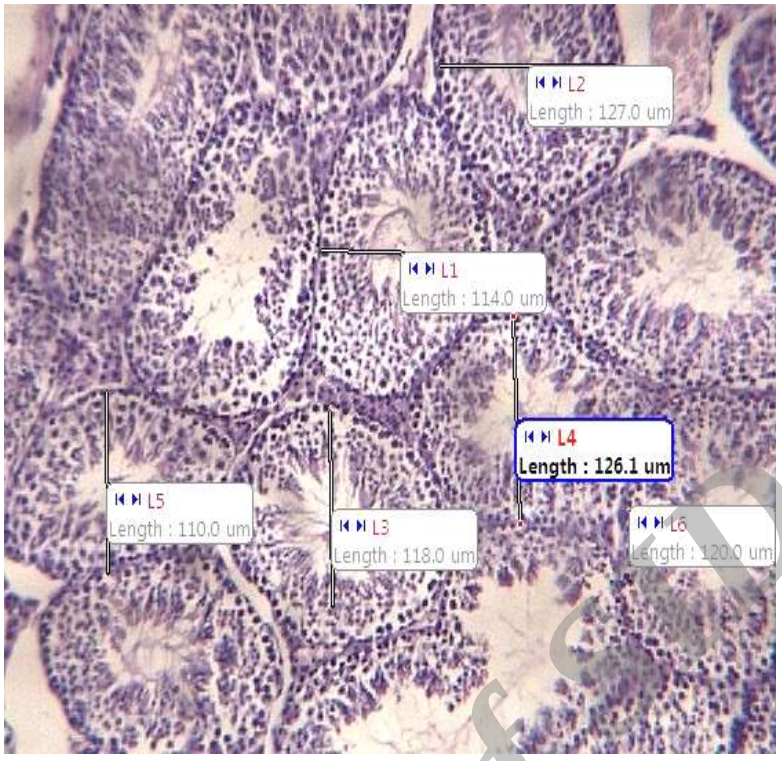
جدول ۱ـ مقایسه گروه‌های کنترل و تجربی

پارامترها	گروه کنترل	گروه تجربی ۱	گروه تجربی۲	گروه تجربی ۳	تجربی ۴
وزن بدن (گرم)	۲۸/۳۳۳۳±۸۴/۳۲۷	۲۶/۱۶۶۷±۱/۱۳۷۷۴ *	۲۶/۵±۳۶/۵۱۵	۲۷/۵±۳۶/۵۱۵	۲۷/۵±۰/۶۱۹۱۶
وزن بیضه (گرم)	۰/۰۳۳±۰/۰۰۱۵۳	۰/۰۲۳۵±۰/۰۰۱۸۳ **	۰/۰۲۷۰±۰/۰۰۱	۰/۰۳±۰/۰۰۲۱۱ β	۰/۰۲۸±۰/۰۰۱۳۳
تعداد سلول واکوئله شده	۵/۱±۰/۶	۱۴/۱±۰/۱ **	۱۳/۷±۰/۳ **	۰/۸±۰/۲ α	۱۰/۷±۰/۶ *
تعداد سلول چندهسته‌ای	۰	۳/۴±./۴ ***	۲/۸±۰/۶ **	۱/۱±۰/۳ α	۱/۹±۰/۶ *

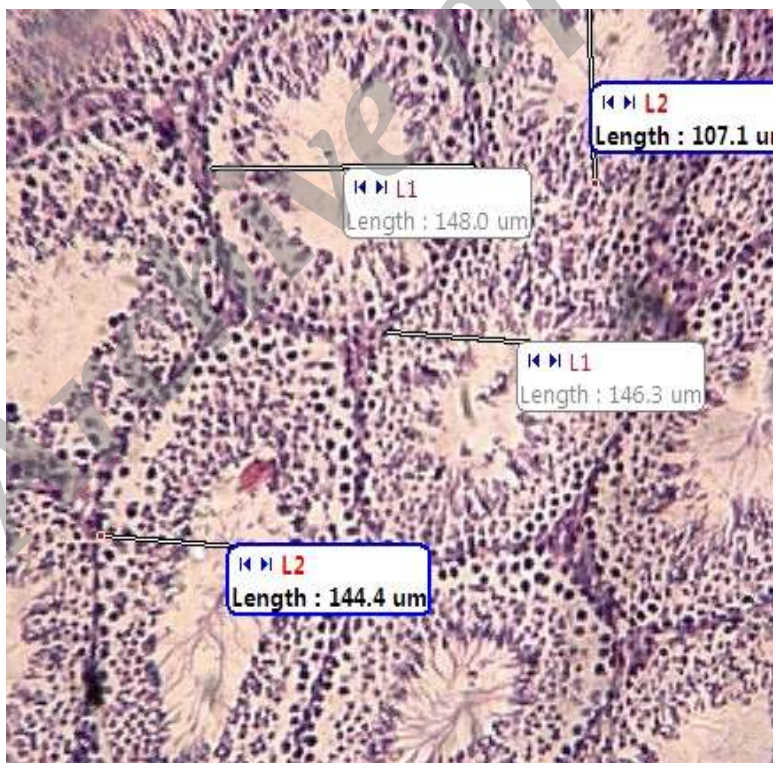
مقادیر براساس میانگین ± خطای معیار میانگین آورده شده است. سطح اختلاف معنی دار $P < ۰/۰۵$ است. علامت * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار $P < ۰/۰۵$ با گروه کنترل است. علامت ** نشان دهنده اختلاف معنی دار $P < ۰/۰۱$ با گروه کنترل است. علامت *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار $P < ۰/۰۰۱$ با گروه کنترل است. علامت α نشان دهنده اختلاف معنی دار $P < ۰/۰۵$ با گروه تجربی۱ است.

Archive of SID

www.SID.ir



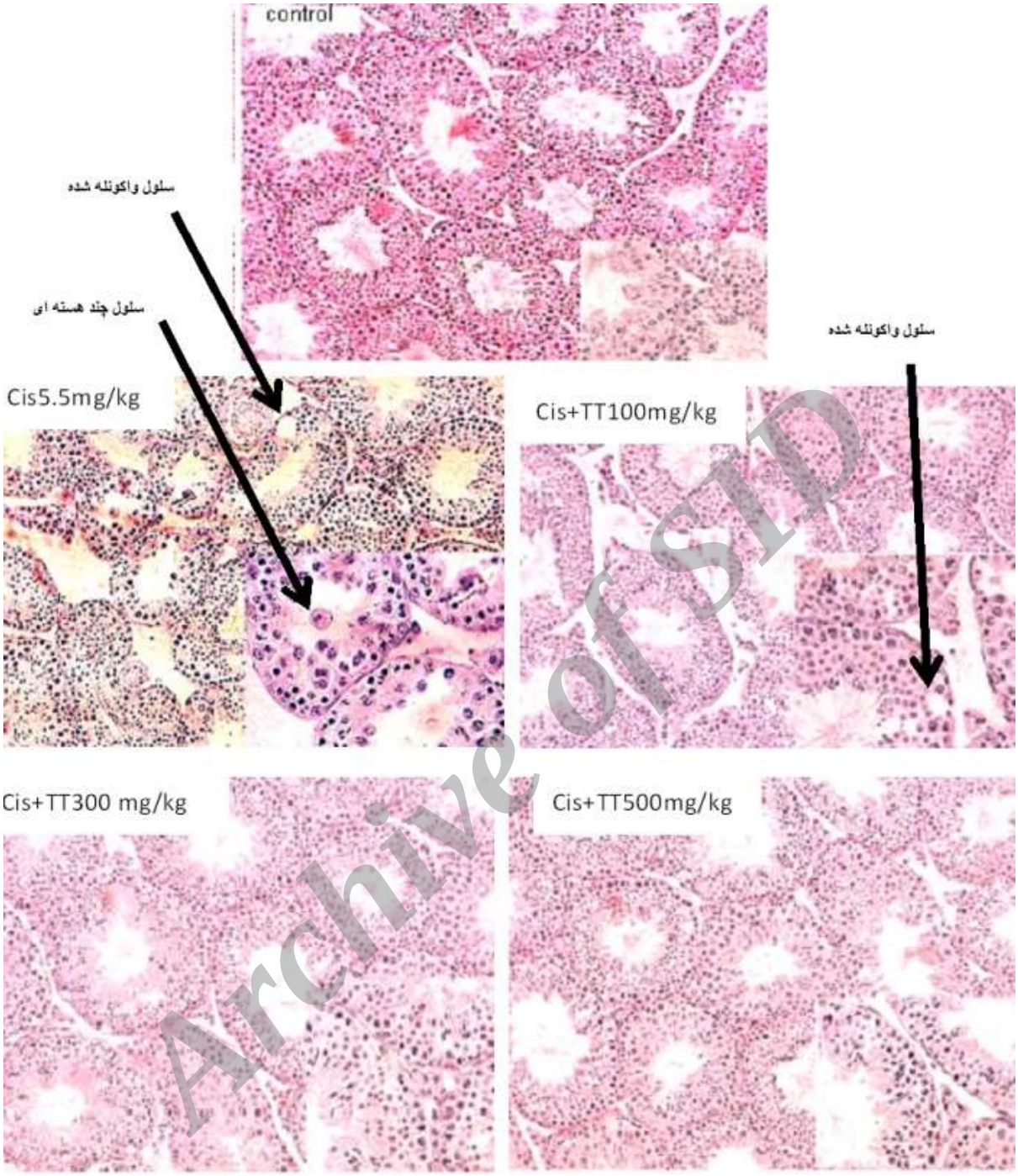
(الف)



(ب)

شکل ۱ـ مقایسه قطر لوله‌های سمینیفروس، الف: گروه دریافت‌کننده سیس پلاتین(۵/۵mg/kg)، ب: گروه دریافت‌کننده سیس پلاتین + عصاره هیدروالکلی‌خارخاسک (۳۰۰mg/kg).

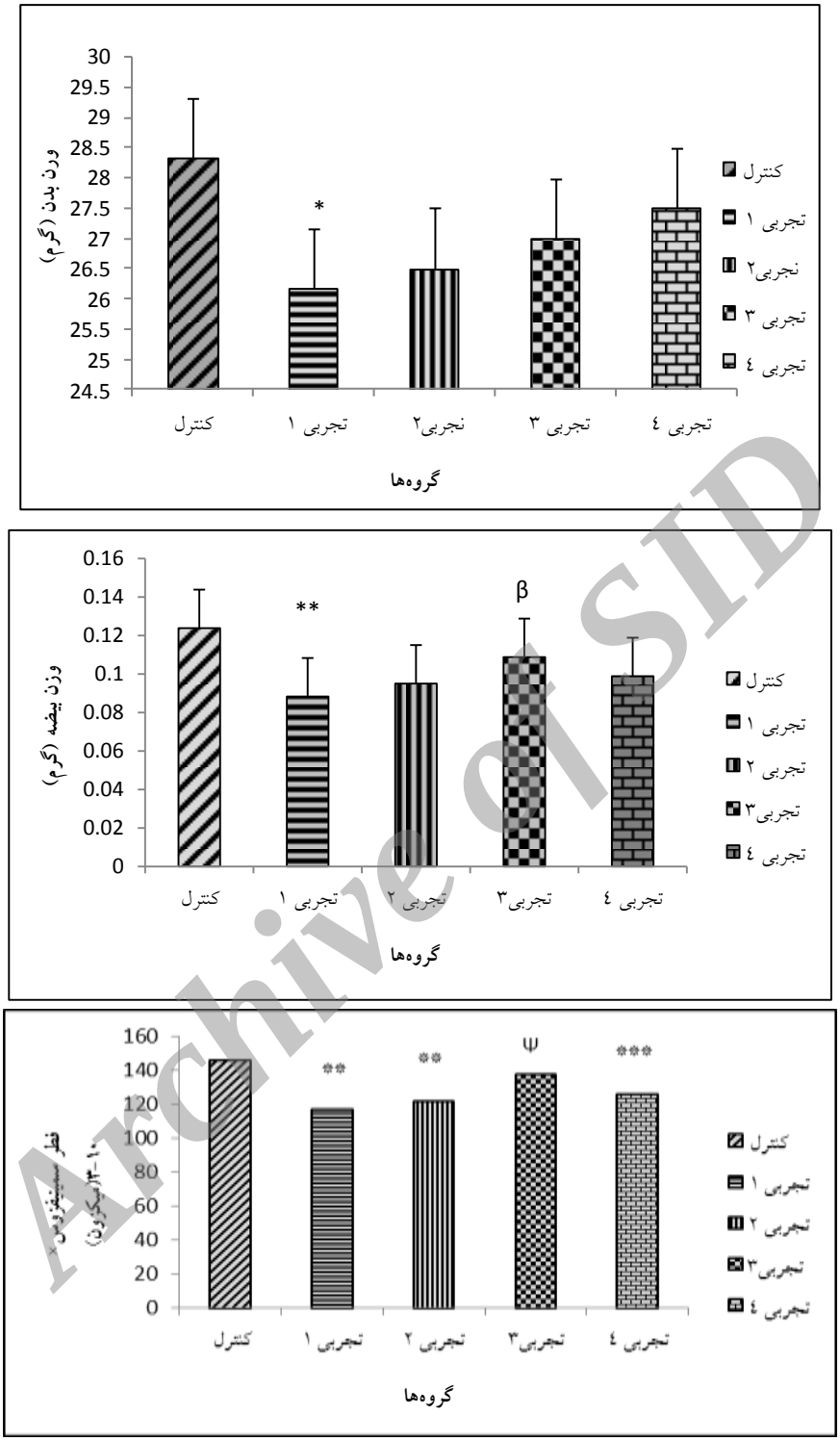
www.SID.ir



شکل ۲ـ مقایسه لوله‌های اسپرم‌ساز گروه‌های مختلف از لحاظ وجود سلول‌های چند هسته‌ای و واکوئله شده (بزرگنمایی ×۱۰۰). هم-چنین بزرگنمائی ۴۰۰ این مقاطع در گوشه پائین و راست هر تصویر آورده شده است.

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار ۱ـ تأثیرحمایتی عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر سیتوتوکسیستی القا شده دارو سیس‌پلاتین در گروه‌های تجربی و کنترل. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کرد، گروه تجربی ۱: سیس‌پلاتین(۵,۵mg/kg، گروه تجربی۲: سیس‌پلاتین + عصاره خارخاسک (mg/kg ۱۰۰)، سیس‌پلاتین + عصاره خارخاسک (mg/kg ۳۰۰)،گروه تجربی۴: سیس‌پلاتین + عصاره خارخاسک (mg/kg ۵۰۰). علامت * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار P< ۰/۰۵ با گروه کنترل است. علامت ** نشان دهنده اختلاف معنی دار P< ۰/۰۱ با گروه کنترل است. علامت α نشان دهنده اختلاف معنی‌دار P< ۰/۰۵ با گروه تجربی ۱ است. علامت β نشان دهنده اختلاف معنی‌دار P< ۰/۰۱ با گروه تجربی ۱ است.

www.SID.ir

بحث

در مطالعه حاضر، کاهش میانگین وزن بدن، بیضه و قطر لوله‌های سمینیفروس، افزایش‌سلول‌های چندهسته‌ای و واکوئله شدن در گروه تجربی ۱ که سیس‌پلاتین را به صورت تک دوز دریافت کردند نشان داده شد. روش‌های متعددی برای کاهش اثرات جانبی داروهایی که در شیمی درمانی استفاده می‌شود وجود دارد، هورمون درمانی و استفاده از عصاره گیاهان از جمله این روش‌هاست [۲۰، ۲۵]. مطالعات نشان داده است، سیس‌پلاتین باعث کاهش اسپرماتوژنز، کاهش‌اپیتلیوم و قطرلوله‌های سمینیفروس می‌شود [۳۰]. سیس‌پلاتین قادر به عبور از سد خونی – بیضه ای است [۱۲] و منجر به بروز اثرات تخریبی در بافت بیضه می‌شود که در این بررسی در گروه دریافت کننده سیس‌پلاتین تعداد سلول‌های واکوئله و چندهسته ای در لوله‌های سمینیفروس افزایش یافت. سیس‌پلاتین با ایجاد تخریب در DNA، افزایش رادیکال آزاد و با فعال کردن مسیرهای مختلف منجر به القا آپوپتوز در سلول‌های مختلف شده [۲۶] از این رو قطر لوله‌های سمینیفروس را کاهش می‌دهد.

در مطالعات نشان داده شده عصاره خارخاسک به دلیل دارا بودن ترکیبات متعدد مانندکربوهیدرات‌ها، گلیکوزیدها و ویتامین‌های محلول در چربی از جمله A بر متابولیسم-ترکیبات اثر گذاشته و اشتها را افزایش می‌دهد، ویتامین A یکی از عوامل رشد حیوانات محسوب شده و فقدان این ویتامین در موش موجب توقف رشد حیوان و کاهش وزن می‌گردد. ویتامین A می‌تواند با تبدیل به رتینوئید موجب ذخیره چربی به صورت تری‌گلیسرید در بدن شده و موجب افزایش وزن بدن گردد [۸]. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت ویتامین A موجود درخارخاسک احتمالاً می‌تواند تا حدودی کاهش وزن را در گروه‌های دریافت‌کننده خارخاسک نسبت به گروه دریافت‌کننده سیس‌پلاتین جبران کند. همچنین مطالعات نشان داده است، اندازه بیضه به شدت با تعداد سلول‌های سرتولی و تولید اسپرم مرتبط است، به طوری که اندازه‌ی بیضه منعکس کننده تعداد سلول‌های زاینده موجود در آن است، مهار اسپرماتوژنز از طریق برداشتن هیپوفیز باعث کاهش محسوس در وزن بیضه‌ها می‌شود. هم‌چنین قطر توبول-های سمینیفروس یکی دیگر از شاخص‌های تعیین کننده-ی اندازه بیضه‌ها است [۹، ۲۷].

یکی از دلایل کاهش وزن بیضه‌ها و آتروفی بیضه‌ها عواملی است که در اسپرماتوژنز اختلال ایجاد می‌کند مانند دارو سیس‌پلاتین که موجب الیگواسپرمی یا آزواسپرمی می‌شود [۱۵]، کاهش تعداد اسپرم موجب کاهش وزن بیضه‌ها می‌گردد. هم‌چنین سیس‌پلاتین با تأثیر بر مولکول DNA مانع تکثیر سلول‌های زاینده شده در نتیجه تعداد سلول‌های اسپرم، اسپرماتید، اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه نیز کم می‌شود، بنابراین وزن بیضه‌ها نیز کاهش می‌یابد. آتروفی توبول‌های سمینیفروس و کاهش سلول‌های‌اسپرماتوژنیک از نشانه‌های مورفولوژیک اختلال در اسپرماتوژنز هستند [۲۷]. گونه‌های اکسیژن واکنشی با ایجاد استرس اکسیداتیو، آسیب‌های سلولی را از طریق چند ساز و کار شامل پراکسیداسیون لیپید و آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها و DNA پیش می‌برند [۱۴].

در حالت طبیعی ساز و کارهای آنتی‌اکسیدانی در بافت-های تولیدمثلی حضور دارند و از بروز آسیب اکسیداتیو در سلول های گنادی و اسپرماتوزایی بالغ جلوگیری می-کنند [۱۰، ۱۹]. از طرف دیگر فعالیت آنتی‌اکسیدانی ذاتی خارخاسک و برخی ترکیبات آن به طور گسترده در محیط‌های آزمایشگاهی و موجودات زنده به اثبات رسیده است. مشخص شده که مصرف عصاره خارخاسک سطح سرمی پتانسیل آنتی‌اکسیدانی کل را افزایش میدهد. عصاره بر فعالیت سوپر اکسید دسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز را در سلول‌ها افزایش می‌دهد [۵].

مطالعات نشان می‌دهد که زیاد شدن رادیکال‌های آزاد بر تکثیر، فعالیت و باروری اسپرم‌ها اثرات نامطلوب می

Archive of SID

www.SID.ir

گذارد. چنانچه سطح این رادیکال‌ها به طور مرتب تعدیل نشود، عملکرد طبیعی سلول‌ها را مختل می‌نماید، بر اساس مطالعات انجام شده روند پیچیده اسپرماتوژنز و گذر از سلول‌های ژرمینال تا رسیدن به مرحله بلوغ سلول‌های جنسی، وابسته به مصون ماندن از ضایعات پاتولوژیک و سیتوتوکسیتی است که این پدیده را مورد تهدید قرار می‌دهد. به این دلیل در گروه دریافت‌کننده عصاره وزن بدن و بیضه در مقایسه با گروه سیس‌پلاتین افزایش را نشان داد. از سویی عصاره خارخاسک دارای ترکیبات موثر برسیستم تولیدمثلی است از جمله ساپونسین‌ها، پروتودیوسین و تریپستان که باعث افزایش ترشح هورمون لوتئینی از غده هیپوفیز می‌شود. هورمون لوتئینی نیز محرک ویژه برای تولید تستوسترون و سایر هورمون‌های آندروژنی است و از این رو قادر به بهبود عملکرد جنسی از جمله افزایش اسپرماتوژنز می‌باشد [۲۹]. از این رو در گروه‌های تیمار شده با عصاره قطر لوله‌های سمینیفروس در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سیس‌پلاتین افزایش یافت.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اثر حمایتی عصاره عصاره خارخاسک احتمالابه دلیل ترکیبات آنتی-اکسیدانتی مانند گلیکوزیدها و فلاونوییدهاست،که قادرند رادیکال‌های‌آزاد ایجاد شده توسط سیس‌پلاتین رو به دام انداخته و اثرات تخریبی سیس‌پلاتین بر بافت بیضه را کاهش دهند، بنابراین به نظر می‌رسد مصرف خوراکی این گیاه به عنوان مکمل غذایی برعلیه عوارض ناشی از داروهای شیمی درمانی، به ویژه سیس‌پلاتین اثر حمایتی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری و گروه آناتومی کرمانشاه که در انجام این پروژه ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

منابع

1- Adaay M.H., A.A.R Mosa (2012), Evaluation of the effect of aqueous extract of *Tribulus terrestris* on some reproductive parameters in female mice. *Journal Mater Environment Science*, 3(6): 1153-1162.

2- Adaikan, P.G., K. Gauthaman, R.N. Prasad (2000), Proerektile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extracts on the rabbit *Corpus cavernosum*. *Annals Academy of Medicine*, 29(1): 22-26.

3-Ahmed A.H., A.M. Abbas, H.I. Heba, H.A. Amir (2009), Study the Biological Activities of Tribulus Terrestris Extracts. *Journal of Engineneeing material and Technology*, 11(3): 433-435.

4- Agarwal A., K.P. Nallella, S.S. Allamaneni, T.M. Said (2004), Role of antioxidants in treatment of male in fertility: an overview of the literature. *Reproduction Biomedicine on line*, 8(2): 616-627.

5- Arcasoy H.B., A. Erenmemisoglu, Y. Tekol, S. Kurucu, M. Kartal (1998), Effect of *Tribulus terrestris* L. saponin mixture on some smooth muscle preparations: a preliminary study. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 137(5): 473-475.

6- Bagnis C., H. Beaufils, C. Jacquiaud, Y. Adabra, C. Jouanneau, G. Le Nahour (2001), Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrology Dialysis Transplanationt*, 16(1): 932-938.

7- Bakkali F., S. Averbeck, D. Averbeck, M. Idaoman (2008), Biological effects of essential oils food. *Chemical Toxicology*, 46(5): 446-475.

8- Berndtson W.E., G. Igboeli, W.G. Parker (1987), The numbers of Sertoli cell in mature Holstein bulls and their relationship to quantitative aspects of sperm autogenesis. *Journal of Biology Reprodactive*, 37(2): 60-67.

Archive of SID
www.SID.ir

9- Chen C.S., H.T. Chao, R.L. Pan, Y.H. Wei (1997), Hydroxyl radical induced decline in Motility and increase in lipid per oxidation and DNA modification in human sperm. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 43(3): 291-303.

10- Desoize B., C. Madoulet (2002), Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical Review Oncology Hematology*, 42(2), 317-325.

11- Ehling U.H. (1974), Differential spermatogenic response of mice to the inductionof mutations by antineoplastic drugs. *Mutation Reearch*, 26(1): 285-295.

12- Firas A., A.L. Bayati, F. Hassan (2008), An tibacterial and antifungal activities of different parts of *Terribulus terrestris* L. growing in Iraq .*Journal of Zhejiang University Science*, 9(2): 154-159.

13- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G (1996), Oxidative stress and vascular complication. *Diabetes care*, 19(1): 257-267.

14- Hansen P.V., H. Trykker, P.E. Helkjoer, J. Andersen (1989), Testicular function in patients with testicular cancer treated with orchiectomy alone orchiectomy plus cisplatin base chemotherapy, *Journal of National Cancer Institute*, 81(3): 1246.

15- Jamieson E.R., S.J. Lippard (1999), Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chemical Review*, 99(1): 2467-2498.

16- Ishida S., J. Lee, D.J. Thiele, I. Herskowitz (2002), Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *National Academy of Science Journal*, 99(2): 14298-14302.

17- Kadry H., B.L. Abou, E.L. Gindi (2010), Antioxidant activity of aerial parts of Tribulus alatus in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*, 23(4): 59-62.

18- Kaemmerer H., H.J. Mitzkat (1985), Ion- exchange chromatography of amino acids in ejaculates of diabeties. *Andrologiaca*, 17(5): 485-487.

19- Kangasniemi M., G. Wilson, I. Huhtaniemi, M.L. Meistrich (1995), Protection against procarba zine-induced testicular damage by GnRH-agonist and antiandrogen treatment in the rat. *Endocrinology*, 136(3): 3677-3680.

20- Karimi J., H. Malekzadeh, S. Shiravani, F. Hoshmand (2012), the effect of the *Tribulus terrestris* extract on spermatogenesis in the rat. *Journal Jahrom University Medcine Science*, 9(4): 7-11.

21- Kianbakbat S., F. Jahaiani (2003), Evaluation of antibacterial activity or of *Teriblus terrestris* L. growing in Iran .*Iranian Journal Pharmacology Tehran*, 2(1): 22-24.

22- Kim J.C., K.H. Kim, M.K. Chung (1999), Testicular cytotoxicity of DA-125, a new anthracycline anticancer agent, in rats. *Reproductive Toxicology*, 13(5): 391-397.

23- Khazaei M., S. Salehi (2006), Protective effect of Falcaria vulgaris extract on ethanol- induced gastric ulcers in rat. *Irananian Journal of Pharmacology*, 5(1): 1-4.

24- Kurdoglu B., G. Wilson, N. Parchuri, W.S. Ye, M.L. Meistrich (1994), Protection from radiation induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiotherapy Research*, 139(4): 97-102.

26- Miller R.P., K. Raghu (2010), Tadagavadi, Ganesan Ramesh and William

Archive of SID

www.SID.ir

Brian Reeves. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins*, 2(1): 2490-2518.

27- Slegtenhorst-Eegdeman K.E., J.D.G. De Rooi, M. Verhoef-post, H.J. Van de kant, C.E. Bakker, B.A. Oostra (1998), Macroorchidism in FMRI Knochout mice is caused by increased Sertoli cell proliferation during testicular development. *Endocrinology*, 139(3): 159-162.

28- Xu Y.J., S.X. Xie, H.F. Zhao (2001), Studies on the chemical constituents from *Tribulus terrestris*. *Yao Xue Xue Bao*, 36(10): 750-753.

29- Zhang X., N. Yamamoto, S. Soramoto, I. Takenka (2001), Cisplatin induced germ cell apoptosis in mouse testis, *Archives of Andrology*, 16(2): 4643-4651.

Archive of SID

www.SID.ir