عنوان : بررسی اثر عصاره هیدروالکلی خارخاسک بر هورمون های جنسی در موش صحرایی نر پس از تیمار با داروی سیکلوفسفامید

نویسندگان: نجمه رجبی[1] –حجت اله کریمی جشنی[2*]

1 – دانشجوی کارشناس ارشد زیست تکوینی –دانشگاه آزاد واحد جهرم-جهرم -ایران

2- استادیار گروه آناتومی- دانشکده پزشکی -دانشگاه علوم پزشکی جهرم –جهرم- ایران

*نویسنده مسئول، آدرس: جهرم، بلوار مطهری، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، بخش علوم تشریحی

تلفن تماس: 10 ـ 0791 3340406 09173080841 پست الکترونیک: hojat_karimi@yahoo.co.in

چکیده

زمینه و هدف : سیکلوفسفامید داروی ضد سرطان است که در شیمی درمانی استفاده می‌شود..هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره خارخاسک بر هورمون های جنسی در موش های صحرایی نر پس از تیمار با سیکلوفسفامید بود.

مواد و روش کار : در این مطالعه تجربی 56 موش صحرایی نر با وزن 200–220 گرم و سن10– 12هفته بطورتصادفی به گروه های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند .. گروه تجربی 1 روزانه سیکلوفسفامید 5 میلی گرم به صورت درون صفاقی وگروههای تجربی 2و3 روزانه عصاره خارخاسک 20 و40 میلی گرم به صورت خوراکی و گروههای تجربی 4 و 5 سیکلوفسفامید و عصاره خارخاسک دریافت کردند..پس از هشت هفته هورمون های جنسی اندازه گیری شدند. داده ها با آزمون واریانس یک طرفه (ANOVA) آنالیز گردید .

یافته ها :نتایج نشان داد که غلظت سرمی هورمون های FSH ,LH و تستوسترون در گروهی که سیکلوفسفامید در یافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. .اما غلظت این هورمون ها در گروههای تجربی 2 و 3که عصاره خارخاسک در یافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت. همچنین غلظت سرمی این هورمون ها در گروههای تجربی4 و 5 که سیکلوفسفامید و عصاره خارخاسک در یافت کرده بودند در مقایسه با گروه سیکلوفسفامید افزایش داشت.

نتیجه گیری : عصاره خارخاسک با عث کاهش عوارض داروی سیکلوفسفامید بر روی سلول های تولید کننده هورمون های جنسی شده است . احتمالا این اثر به علت خاصیت آنتی اکسیدانی خارخاسک می باشد.

کلمات کلیدی :سیکلوفسفامید ،خارخاسک، هورمون، موش صحرایی

Archive of SID

www.SID.ir

Thtle :Evaluation of effect of tribulus terrestris extract on sex hormones in male rats after treatment with cyclophosphamide

Authors:
N. Rajabi[1] - H. Karimi jashni[2*]

1-MSc student in Developmental Biology -Azad University branch of jahrom-jahrom- Iran
2 - Assistant Professor, Department of Anatomy, School of Medicine -jahrom University of Medical Sciences – jahrom - Iran

Abstract

Introduction: Cyclophosphamide, anti-cancer drugs which are used in chemotherapy. Purpose of this study was to investigate the effects of Tribulus terrestris extract on sex hormones in male rats after treatment with cyclophosphamide.

material and Method: In this experimental study 56 adult male rats weighing 200-220 g and aged 10-12 week were randomly divided into : control, sham and experimental groups. Experimental group 1 received 5 mg cyclophosphamide intraperitoneally and Experimental groups 2 and 3 received 20 and 40 mg Tribulus terrestris extract orally . Experimental groups 4 and 5 received cyclophosphamide and Tribulus terrestris extract . After 8 weeks Sex hormones concentrations were measured. ANOVA test was used for data analysis .

Results: The results showed that serum concentrations of FSH, LH and testosterone in the cyclophosphamide group compared with the control group were decreased significantly. but the concentration of these hormones in experimental groups 2 and 3 were received Tribulus terrestris extract compared with the control group were increased. Also the serum concentrations of these hormones in groups 4 and 5 were received cyclophosphamide and Tribulus terrestris extract compared with cyclophosphamide group were increased.

Conclusion : Tribulus terrestris extract causes a reduction of cyclophosphamide effects on cells are producing sex hormone. This effect is probably due to the antioxidant property of Tribulus Terrestris.

Keywords: cyclophosphamide ,Tribulus terrestris , hormone, rat

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

داروی سیکلوفسفامید یک داروی ضد سرطان است که در شیمی درمانی استفاده می شود،این دارو به خوبی از دستگاه گوارش جذب و به طور گسترده ای در بافت ها و مایعات بدن توزیع می گردد و از سد خونی– مغزی نیز می گذرد.این دارو در کبد به متابولیت های فعال تبدیل شده و سرانجام از طریق کلیه دفع می گردد [1] سیکلوفسفامید که به طور معمول به عنوان داروی ضد سرطان ونیز سرکوب کننده ایمنی به کار می‌رود، دارای خاصیت آلکیلاسیون است و قادر به برقراری پیوندهای کووالانسی در جایگاه‌های نوکلئوفیلیک رشته‌های DNAو پروتئین و ایجاد پیوندهای عرضی بوده که نهایتا منجر به شکستگی و غیر فعال شدن رشته‌های DNAتوقف در سنتز آن‌ها، مهار تکثیر سلولی، شکل‌گیری ریز هسته‌ها و نهایتا مرگ سلولی می شود [2]. این دارو در سال 1985 سنتز و برای درمان تومور بکار گرفته شد و امروزه به شکل گسترده ای در دارو درمانی انسان ها کاربرد دارد [3].علی رغم کاربردهای وسیع کلینیکی، سیکلوفسفامید موجب بروز اثرات جانبی زیادی از جمله سمیت تولید مثلی در موجوداتی که در معرض این دارو قرار می گیرند،می شود [4]. متابولیسم سیکلوفسفامید در کبد صورت می‌گیرد. این ترکیب تحت تاثیر آنزیم های میکروزومی موجود در کبد تجزیه شده و به متابولیت های فعال خود یعنی فسفورآمیدموستارد و آکرولئین تبدیل می شود [5].مطالعات نشان داده است که داروی سیکلوفسفامید باعث کاهش هورمون هایFSH،LH **و** تستوسترونو اسپرماتوژنز می شود [6].خارخاسک (TerrestrisTribulus) یک گیاهب وتهای بومی مناطق گرمسیری کویری وحارها ست و درایران به ویژه درکویر مرکزی و دشت لوط به صورت خودرو وجود دارد. میوه چهاربخشی و نرم باخارهای تیزی که دارد بیشترین قسمت اثرگذار و مورد استفاده دارویی میباشد[7–8–9].مطالعات نشان می دهد که گیاه خارخاسک محتوی استروئید ها ،ساپونین ها ،فلاونوئیدها ،آلکالوئیدها ،اسیدهای چرب غیر اشباع ،ویتامین ها ،تانن ها ،رزین ها ،پتاسیم نیترات ،آسپارتیک اسید و گلوتامیک اسید است[10]. این گیاه به دلیل دارا بودن پروتودیوسین ها و ساپونین ها که موجب افزایش سطوح تستوسترون و هورمون لوتئینی(LH) می شود،از دیرباز در طب سنتی چین و هنددر درمان ناتوانی های جنسی و افزایش میل جنسی کاربرد داشته است[11]تریبستان یکی از ترکیبات خارخاسک است که اثر افزاینده میل جنسی و همچنین اثر مقابله با سرد مزاجی ،ناباروری و اختلالات یائسگی دارد[12].محققان نشان داده اند که دیوسین موجود در خارخاسک از طریق افزایش سطوح تستوسترون آزاد و تنظیم استروژن و پرگننولون باعث افزایش توانایی جنسی در مردان می شود [13].مطالعات اندک انجام گرفته نشان می دهد که عصاره خارخاسک باعث بهبود روند فولیکولوژنز پس از تیمار با داروی سیکلوفسفامید در موش های ماده شده است[14].از آن جا که تاکنون اثر درمانی و پیشگیری کننده خارخاسک بر هورمون های جنسی بعد از مصرف داروی سیکلوفسفامید بررسی نشده، بر آن شدیم تا اثر عصاره خارخاسک را بر میزان هورمون های جنسی بررسی نماییم.

مواد و روش ها :

این پژوهش یک مطالعه تجربی می باشد و در این تحقیق کلیه اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی مد نظر قرار گرفته شده است .حیوانات مورد آزمایش در این تحقیق 56 سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن متوسط 200–220 گرم و سن 12–10 هفته بود .در تمام مدت 56 روز آزمایش ،حیوانات طی دوره 12 ساعت تاریکی و 12 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 دوره آزمایش 22±24 درجه سانتی گراد بود.

موش های صحرایی به صورت تصادفی به 8 گروه 7 تایی در قالب گروه های کنترل ،شاهد 1و2 ،تجربی های 1،2،3،4 و 5 تقسیم شدند:

گروه کنترل از آب و غذای استاندارد استفاده می کردند.

گروه شاهد 1 و 2 به ترتیب روزانه 1 میلی لیترآب مقطر و1 میلی لیتر آب مقطر + الکل به صورت درون صفاقی دریافت می کردند .

www.SID.ir

گروه تجربی 1 روزانه داروی سیکلوفسفامید 5 میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن به صورت درون صفاقی دریافت می کردند.

گروه تجربی 2و3 روزانه به ترتیب عصاره خارخاسک 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی دریافت می کردند.

گروه تجربی 4 و5 روزانه یک ساعت بعد از دریافت داروی سیکلوفسفامید5 میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به ترتیب عصاره خارخاسک 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی دریافت می کردند.

بعد از گذشت 56 روز، موش ها با اتر بی هوش شدند و خون گیری از قلب به طور مستقیم انجام شد سرم خون جدا گردید و با روش الیزا میزان غلظت هورمون هایLH(محرک جسم زرد) وFSH(هورمون محرک فولیکولی) و تستوسترون اندازه گیری شد سپس داده ها وارد کامپیوتر گردید و با استفاده از نرم افزار SPSSو تست آماری آنالیز واریانس یکطرفه(ANOVA)و تست تعقیبی دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت .P< 0/05سطح معنی داری در نظر گرفته شد ..

نتایج :

یافته های این مطالعه در جدول شماره 1و نمودار های 1و2و3 آورده شده است .با توجه به جدول شماره 1 غلظت سرمی هورمون های FSH، LH **و** تستوسترون در گروه تجربی 1(سیکلوفسفامید) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری یافته است (P<0/05). غلظت سرمی هورمون LHدر گروه های تجربی 2و3 (خارخاسک 20 و40) در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری یافته است (P<0/05). همچنین غلظت سرمی این هورمون در گروه های سیکلوفسفامید + خارخاسک 20 و سیکلوفسفامید + خارخاسک 40 در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته که این کاهش معنادار نیست. علاوه بر این غلظت سرمی هورمون LHدر گروه های سیکلوفسفامید + خارخاسک 20 و سیکلوفسفامید + خارخاسک 40 در مقایسه با گروه سیکلوفسفامید افزایش یافته که این افزایش معنی دار نیست. غلظت سرمی هورمون های FSH **و** تستوسترون در گروه تجربی 2 و 3 در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته که این افزایش در گروه تجربی 3 معنادار است (P<0/05). غلظت سرمی هورمون FSH **به** ترتیب در گروههای سیکلوفسفامید + خارخاسک 20 و سیکلوفسفامید + خارخاسک 40نسبت به گروه کنترل کاهش و افزایش یافته است که معنادار نیست .همچنین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه سیکلوفسفامید + خارخاسک 20 در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار یافته است (P<0/05) و در گروه سیکلوفسفامید + خارخاسک40 نسبت به گروه کنترل افزایش یافته که این افزایش معنادار نیست .غلظت سرمی هورمون های FSHو تستوسترون در گروه هایسیکلوفسفامید + خارخاسک 20 و سیکلوفسفامید + خارخاسک40 نسبت به گروه سیکلوفسفامید افزایش یافته که این افزایش تنها در گروه سیکلوفسفامید+خارخاسک40 معنادار است(P<0/05).

Archive of SID

www.SID.ir

بحث و نتیجه گیری :

این مطالعه به بررسی اثر عصاره خارخاسک بر روی هورمون های جنسی در موش صحرایی نر پس از درمان با داروی سیکلوفسفامید پرداخته است.با توجه به نتایج حاصل از اندازه گیری غلظت هورمون های تستوسترون،LH وFSHدر این مطالعه میزان غلظت این سه هورمون در گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است که با نتایج سایر محققین[6-15-16]. هم خوانی دارد. مطالعات Cao وهمکاران نشان داد که با افزایش استرس اکسیداتیو،سطح آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی مهم در سلول های بینابینی کاهش می یابد و باعث کاهش سنتز و ترشح تستوسترون می شود و عامل موثری جهت اختلال در در اسپرمیوژنزو به تبع آن کاهش معنی دار در تعداد اسپرم های اپیدیدیمی می شود [17].اثرات سمی داروهای شیمی درمانی مانند سیکلوفسفامید می تواند به طور مستقیم و یاغیر مستقیم و از طریق آسیب دیدگی اپیتلیوم سلول های منی ساز ،بر سلول های بینابینی اعمال شود[8 1].هورمون استروئیدی تستوسترون که نقش مهمی در تکامل وتمایز سلول‌های اسپرم ایفا می‌کند، توسط سلول‌های بینابینی ترشح می‌شود. لذا با ریزش سلول‌های جنسی و تخریب سلول‌های سرتولی،سلول‌های بینابینی دچار آتروفی شده و میزان سنتز و ترشح تستوسترون کاهش می‌یابد [9 1]. آسیب‌های اکسیداتیو متعاقب مصرف سیکلوفسفامید باعث کاهش فرایندهای سلولی و استروئیدوژنز توسط سلول‌های بینابینی می‌شود[20]مطالعات نشان داده است که سطح پایین تستوسترون علاوه بر مختل کردن اسپرماتوژنز می‌تواند بر عملکرد بافت اپیدیدیم هم اثرات منفی داشته باشد واختلال در بلوغ و کیفیت اسپرم را به همراه داشته باشد [21].

کاهش غلظت سرمی هورمون های FSH , LHمتعاقب مصرف سیکلوفسفامید می تواند ناشی از تاثیر متابولیت های فعال مانند آکرولئین حاصل از متابولیسم داروی سیکلوفسفامید در بدن باشد .این دارو با تاثیر بر مولکول DNA و شکستن آن و تاثیر بر مولکول RNA و سنتز پروتئین ها می تواند عوارض جانبی زیادی را ایجاد نماید که این موضوع با توجه به کتاب های فارماکولوژی کاتزونگ – ترور و ایران فارما و همچنین مطالعات صورت گرفته در گذشته قابل توجیه است[22-23-24]. پس سطح هورمون های FSH , LH با توجه به ساختار شیمیایی آن ها که پلی ساکاریدی است کاهش می یابد.

نتایج در جدول 1 و نمودار3نشان می دهد که در طول مدت آزمایش ،غلظت تستوسترون حیواناتی که عصاره خارخاسک 40 میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت می کردند ،افزایش یافته که مطالعات متعددی بیانگر این افزایش متعاقب دریافت خارخاسک می باشد[25-26].Kalamegam و همکارانشان دادند که خارخاسک در موش های اخته شده نیز می تواند میزان تستوسترون خون را افزایش دهد که قرابت عینی با نتایج حاصل از تحقیق حاضر دارد [27].گیاه خارخاسک به علت داشتن گلیکوزیدهای استرادیول که مهمترین آن‌ها پروتودیوسین است موجب افزایش تستوسترون می‌شود. استرادیول‌های طبیعی در این ترکیب ممکن است به عنوان یک واسطه، مسیر تولید آندروژن از استرادیول را تسهیل کنند [28] و به این ترتیب باعث افزایش هورمون تستوسترون می‌گردد که این هورمون نیز به نوبه خود باعث افزایش اسپرماتوژنز می‌شود.

خارخاسک نیز دارای اسیدهای چرب غیر اشباع است [29]. اسیدهای چرب غیر اشباع فعالیت آنزیم 17- بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز را افزایش می‌دهند، از آن‌جا که این آنزیم در تولید هورمون تستوسترون دخیل است بنابراین هورمون تستوسترون افزایش می‌یابد [30] .در مطالعه‌ای دیگر گزارش کردند که این ترکیبات اسیدی فعالیت آنزیم آروماتاز را مهار می‌کند. با توجه به این که این آنزیم سبب تولید آندروژن به استروژن می‌شود بنابراین مهار فعالیت آن سبب افزایش میزان آندروژن (تستوسترون) در خون می شود [31]. مطالعات نشان داده است که عصاره الکلی قسمت‌هایی از گیاه هم خانواده خارخاسک در دوز 50 میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنادار سطح تولید سرم تستوسترون آزاد در بدن می‌شود. همچنین این عصاره دارای فعالیت آفرودیتی است که احتمالا منجر به افزایش آندروژن‌ها می‌شود [32].

نتایج در این تحقیق نشان داد که خارخاسکبا دوز 20 و 40 میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش غلظت سرمی هورمون LHو با دوز 40 میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش غلظت سرمی هورمون FSH در موش های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی این گیاه گردید.Gauthamanو Ganesan(2008) در تحقیقی که بر روی پریمات ها،خرگوش و رت داشتند بیان نمودند که این عصاره توانایی افزایش برخی از هورمون های جنسی را داشته که به علت دارا بودن ترکیب پروتودیوسین می باشد [33].گیاه خارخاسک به دلیل دارا بودن ساپونین‌ها باعث افزایش هورمون لوتئینی از غده هیپوفیز می‌شود.هورمون لوتئینی نیز محرک ویژه برای تولید تستوسترون است و از این رو قادر به بهبود عملکرد جنسی از جمله افزایش تولید اسپرم، بهبود عملکرد نعوظ و افزایش میل جنسی می گردد [34]. فروستانول یکی از ساپونین‌های خارخاسک است که اثر محرک بر اسپرماتوژنز از طریق افزایش میزان تولید گنادوتروپین‌ها توسط غده هیپوفیز دارد، که این هم

www.SID.ir

محرک هورمون تستوسترون می باشد. این ماده باعث بهبود معنادار کیفیت و کمیت اسپرم می‌شود [35]. احتمالاً علت افزایش در غلظت هورمون گنادوتروپین نیز وجود مواد مؤثر موجود در عصاره باشد.

محققان دریافته اند که آغاز و حفظ اسپرماتوژنز نیاز به مقادیر نرمالLH , FSHدر زمان قبل و پس از بلوغ جنسی دارد [36] به طوری که تمایز اسپرماتوسیت های مرحله پاکی تن میانی و اسپرماتید های مرحله 7 تحت تاثیر مستقیم تستوسترون قرار دارند [37] و یا این که فقدانLH , FSHمی تواند به طور غیر مستقیم بر روی آن‌ها تاثیر گذار باشد (36).بنابراین همانطور که بیان شد عصاره خارخاسک حاوی فروستانول است که اثر محرک بر اسپرماتوژنز از طریق افزایش میزان تولید گنادوتروپین‌ها توسط غده هیپوفیز دارد[35]. بنابراین افزایش غلظتFSHاحتمالاً به دلیل اثرات عصاره بر محور هیپوفیز گناد می‌باشد و این اثر به صورت افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها می‌باشد.

یافته های بدست آمده نشان می دهد که تستوسترون در گروه سیکلوفسفامید + خارخاسک 20 نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است و با توجه به مطالعات گذشته که بیان کردند سیکلوفسفامید باعث تغییرات بیوشیمیایی و تخریب بافتی در بیضه‌ها می‌شود [38] یکی از علت های دیگر کاهش هورمون تستوسترون تخریب بافتی بیضه توسط سیکلوفسفامید می‌باشد.اما در گروه سیکلوفسفامید + خارخاسک 40 نسبت به گروه سیکلوفسفامیدافزایش معناداری در غلظت تستوسترون مشاهده گردید که مسلماً بیانگر بهبود وضعیت بافت بیضه می‌باشد چرا که تستوسترون از سلول‌های بینابینی بیضه ترشح می‌شود 39].همچنین در پژوهش حاضر تغییرات مربوط به هورمونFSHنشان می‌دهد که در گروه سیکلوفسفامید + خارخاسک 40 افزایش معناداری نسبت به گروه سیکلوفسفامید یافته که نشان دهنده اثرات آنتی اکسیدانی و مثبت عصاره خارخاسک می‌باشد.در بررسی‌ها مشخص شده که سیکلوفسفامید باعث کاهش عملکرد غدد جنسی و میل جنسی نیز می‌شود [21]. در تحقیقاتی که بر روی تأثیر داروی سیکلوفسفامید بر فولیکول‌های تخمدانی موش صحرایی انجام شد بیان کردند که سیکلوفسفامید می‌تواند باعث افزایش سلول‌های آپوپتوتیک در تخمدان شده و از طرف دیگر موجب اختلال در عملکرد سیستم اکسیداتیو تخمدان‌ها شود. مهم‌ترین سیستم اکسیداتیو در اندام‌های جنسی گلوتاتیون پراکسیداز است که این دارو می‌تواند باعث کاهش فعالیت این سیستم شود[40-41].بر اساس نتایج مطالعه Sabik و همکاران (2009) میزان فعالیت کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز در اثر مصرف سیکلوفسفامید کاهش و سطح مالون دی آلدئید افزایش یافت که بیانگر تولید رادیکال های آزاد ،استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی می باشد .آنان اثرات حمایتی ویتامین E و زنجبیل را به عنوان آنتی اکسیدان مورد ارزیابی قرار داده و زنجبیل را به عنوان یک داروی گیاهی موثرتر از ویتامین E در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از سیکلوفسفامید معرفی نمودند [42].بنابراینتجویز آنتی اکسیدان ها در طول شیمی درمانی به منظور کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تجویز سیکلوفسفامید و سم زادیی بافت ها ضروری به نظر می رسد[43] .

در نهایت می توان چنین نتیجه گیری کرد که مصرف ترکیبات شیمی درمانی مانند سیکلوفسفامید جهت مهار سلول های سرطانی،همراه با اثرات درمانی خود یکسری عوارض جانبی هم دارد.که در این مطالعه استفاده از سیکلوفسفامید به مدت 56 روز باعث کاهش هورمونLH , FSHو تستوسترون شده است.وعصاره خارخاسک باعث افزایش این سه هورمون شد .مصرف همزمان این دو باعث شد که ترکیبات خارخاسک در این مدت موجب کاهش متابولیت های حاصل از سیکلوفسفامید شده و از این طریق موجب افزایش هورمون های تستوسترون و FSH گردید.

تشکر و قدردانی

نتایج این تحقیق بر مبنای پایان نامه کارشناسی ارشد سرکار خانم نجمه رجبی دانشجوی زیست سلولی و تکوین دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم ارائه شده است بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم جهت حمایت مالی قدردانی می گردد.

Refernces:

www.SID.ir

1- Aguilar–Mahecha A, Hales BF,Robaire B. Chronic cyclophosphamide treatment alters the expression of stress response genes in rat male germ cells. BiolReprod. 2002(66): 1024-1032 .

2- Hengstler JG, Fuchs J, Tanner B, OeschBartlomowicz B, Holz C ,Oesch F. Analysis of DNA single strand breaks in human venous blood: a technique which does require isolation of white blood cells. Environ Mutagen. 1997; 29(1):58 – 62.

3- Brock N.Oxazaphosphorinecytostatics: past-present-future. Seventh Cain Memorial Award lecture. Cancer Res. 1989 (49):1-7.

4-Howell S, and Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy . EndocrinolMetabClin North Am. 1998 (27): 927-943 .

5- Ludeman SM. The chemistry of the metabolites of cyclophosphamid.Curr Pharm Des. 1999 (5) : 627-643

6 – Johari H. Mahmoudinejad F, Amjad G. Evaluate the effect of ginger extract on the axis hypothalamus - pituitary - gonadal axis in adult female rats (Rat) treated with cyclophosphamide. 1390; 6 (20): 62-70. [Article in Persian]

7- HosseinzadehH et al. Protective effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusioninduced oxidative damage in ratsJ Pharm PharmaceutSci (www.cspscanada.org) 2005; 8(3):387-393.

8- J.Conrad et al. A novel furostanolsaponin from TribulusterrestrisofBulgarianorigin, Fitoterapia.2004 (75):117–122.

9 - ZargariA. Medicinal Plants, Tehran University Press, 3 volumes, Tehran1345– 1352.

10- Yan W, Ohtani K, Kasai R, et al . Steradialsaponins from fruits of Tribulusterrestris . Phytochem.1996 ; 42(5): 1417-22.

11-Koumanov F, Bozadjieva E, Andreeva M, et al .1982. Clinical trial of Tribestan . Exp Med.1982(4):211-5.

12-Tomova M, Tribestan . Pharmacy 1987 ;37 (6):40-2.

13-CHEMEXCIL .Tribulusterrestris L. (N.O.Zygophyllaceae). Selected medicinal plants of India. A monograph ofidenthty , safety and clinical usage. Bombay: Tata press. 1992:323-6.

Archive of SID

www.SID.ir

14-Rezai A, RozbhM, GoraninejadS.Studythe protectiveeffectsof aqueous extract-AlcoholTribulusterrestrisand vitaminC oncyclophosphamide-induced changes in theratovary. Journalof physiology and pharmacology.1392; 17 (2): 194-203. [Article in Persian]

15–Mirfardi M, JohariH,MokhtariM.Effect ofgarlicextractontesticularweightand spermatogenesisinadult maleratsand cyclophosphamidechemotherapy. FasaUniversity of Medical Sciences. 1390;1(3): 67-73. [Article in Persian]

16- HosseiniA, Zare S, Ghadripakdel F. AssessmentJynsynkplantantioxidantand vitamin Eon fertilityin maleratsfollowing treatmentwithcyclophosphamidelong term. Journal of Reproduction: 1389; 1(4): 227-237. [Article in Persian]

17- Cao L, Leers-Sucheta S, Azhar S. Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells . J Steroid BiochemMol Biol. 2004;88(1):61-7.

18- Howell SJ, Redford JA, Ryder WDJ, and Shalet SM. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: Evidence of leyding cell insufficiency. J ClinOncol. 1999 (17): 1493-1498.

19-HosseiniA, AhmadiA,GhadripakdelF. Effects oflong-term useof low dosecyclophosphamideontesticular tissuein rats. Journalof physiology and pharmacology: 1390; 15 (3):351-360. [Article in Persian]

20- Lindil, Haolin C, Michael A, Trash MD, Show M, Anway D, Barry Zirkin R. Aging and the Brown Norway Rat Leydig cell Antioxidant Defense System . J Andro .2005 (22): 32-37 .

21- RobaireB ,Hermol. Efferent ducts, epididymis, and vas deferens: stracture, functions and their regulation. In: Knobil E, Neill JD, editors. The physiologyof reproduction. New York: Raven Press; 1988. P. 999-1080 .

22- Katzung-Bertram J, Niyayesh M, ModaresMusavi F, Fathallahi A(Translators). Basic Medical Pharmacology. Tehran: Arjomand ,1378:372-378.

23- Shahraz S, Ghaziyani T. Iranpharma. Tayeb Edition.1383.(Persian)

24-Ajith TA, Nivitha V, Usha S. Zingiberofficinale Roscoe alone in combination witha alpha-tocopherol protect the Kidney against cisplation-induced acute renal failure .Jun 2007 ;45(6) :921-7.

25-.Morakinyo A. et al. Effects of ZingiberOfficinale on Reproductive Functions in the Male Rat, African Journal of Biomedical Research, Vol. 2008 (11): 329 – 334.

www.SID.ir

Archive of SID

26– Kafashelahi R, Mousavi G, Hejazi S. Effects of Tribulusterrestris extract on rat testicular histology and size. Veterinary Journal Islamic Azad University of Tabriz.1390; 5 (1) 17: 1049-1043. [Article in Persian]

27- Kalamegam et al. The hormonal effects of Tribulusterrestris and its role in the management of male erectile dysfunction – an evaluation using primates, rabbit and rat.Phytomedicine, Volume 15, Issues 1-2,25 January 2008,Pages 44-54.

28- Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and subfertility. J Hum RepordUpdate.2007 ;13(2):163-74.

29- Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RNV, Ng, S C .Proerectilepharmacolgical effects of tribulusterrestris extract on the rabbit corpus cavernosum . Annals of the Academy of Medicine Singapore . 2000 (29):22-26 .

30- Chung B H, Mitchell SH, Zhang J S, Young C Y. Effect of decosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid on androgen mediated cell growth and gene expression in LNCap prostate cancer cells . Corcinogenesis. 2001;22 (8) : 1201-1206 .

31- Clinton S K, Mullory AL, Li SP, Mangian HJ, Visek WJ. Dietary fat and protein intake differs in modulation of prostate tumor growth, prolaction secretion and metabolism and prostate gland prolactin binding capacity in rats .J Natr. 1997; 127 (2) : 225-370.

32- EL – Tantawy WH, Temraz AO, EL Gind. Free serum testosterone level in male Rates treated with Tribulusalatus extracts. IntBraz J Urol. 2007; 33 (4): 554 – 9 .

33- Gauthaman K, Adiakan A, Ganean P. Thehermonal effects of Tribulusterrestris and its role in the management of male erectile dysfunction – on eraluation using Primates, rabbit and rat. Phytomedicine . 2008; 15(1-2): 44-54.

34- Xu YJ, Xie SX, Zhao HF, Han D, Xu TH, Xu DM. Studies on the chemical constituents from tribulusterrestris. Yao XueBao. 2001; 36 (10): 750-753 .

35- BrownAG,Vukovich MD, Martini ER, etal. Endocrine and lipid responses to chronic andertenediol – herbal supplementation in 30 to 58 year old men . J Am CollNatr. 2002; 20 (5) : 520- 8 .

36- Steinberger E. Hormonal regulation of spermatogenesis . Plenum press . New York: 1975: 337-352.

37- Chowdhury A. Dependence of testicular germ cells on hormones: a quantitative study in hypophysectomized testosterone treated rats . J Endocrinol. 1970 (82):331-340 .

Archive of SID

www.SID.ir

38- Reichman BS, Green K.B. Breast cancerin young women: effect of chemotherapyon ovarian function, fertility, and birthDefects. 1994 (16): 125-129.

39- John Radcliffe. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. Hospital Cryptorchidism Study Group. Arch Dis Child. 1992(67):892-899.

40- DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. Hepatology. 2003(24): 830- 837.

41- Lopez SG, Luderer U. Effects of cyclophosphamide and buthioninesulfoximine on ovarian glutathione and apoptosis. Free RadicalBiol Med. 1: 2004; 36 (11): 1366-77.

42-Sabik LMF, Abd El-Rahman SS. Alpha-Tocopherol and ginger are protctive on cyclophosphamide-mduced gonadal toxicity in adult male Albino rate. Basic Applied Pathology (BAAP) J2(2009)9-21.

43-DasUB,Mallick M, Debnath JM, GhoshD.Protective effect of ascorbic acid on cyclophosphamide induced testicular gametogenic and androgenic disorders in male rats .Asian J Androl. 2002;4(3):201- 7 .

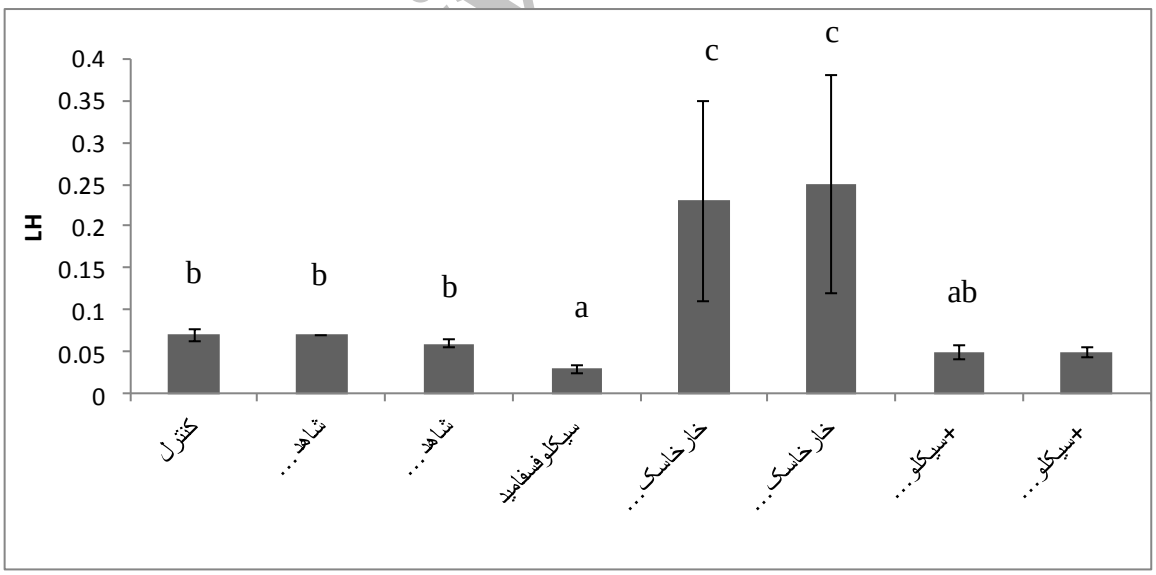
Archive of SID

www.SID.ir

جدول1 : میانگین غلظت پلاسمایی هورمونFSH، LH و تستوسترون در گروه های مختلف موش صحرایی

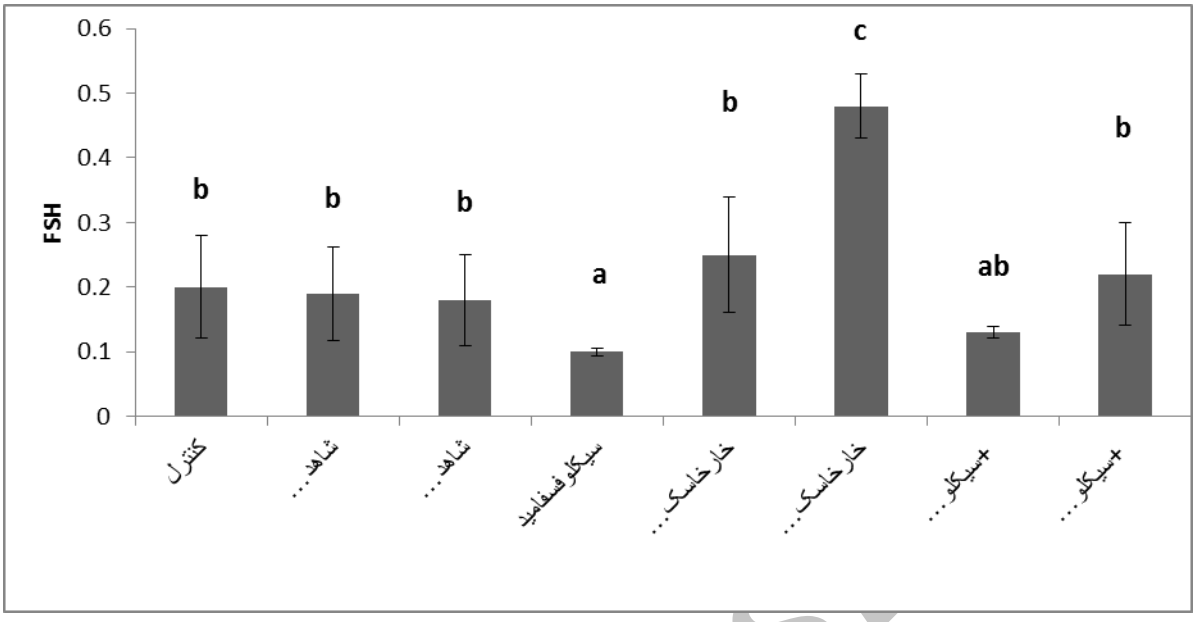
پارامترها	کنترل	شاهد1	شاهد2	تجربی1	تجربی2	تجربی3	تجربی4	تجربی5
هورمونLH	0/07±0/007b	0/07±0/007b	0/06±0/004b	0 /03±0/005 a	0/23±0/12c	/25±0/13c	0/05±0/009ab0	ab
	0/05±0/006							
هورمونFSH	0/20±0/07b	/19±0/ 072 b	0/18±0/071b	0/10±0/006a	0/25±0/09b	0/48±0/05d	0 /13±0/009ab	0/22±0/08b
هورمون تستوسترون	2/00±0/64b	1/90±0/64b	1/82±0/63b	0/22±0/08a	2/48±0/56bc	3/54±1/41d	0 /54±0/11a	
	1/12±0/31b							

*میانگین‌هایی که حداقل دارای یک حرف مشترک هستند، در سطح P< 0/05 اختلاف معنی‌داری با هم ندارند.

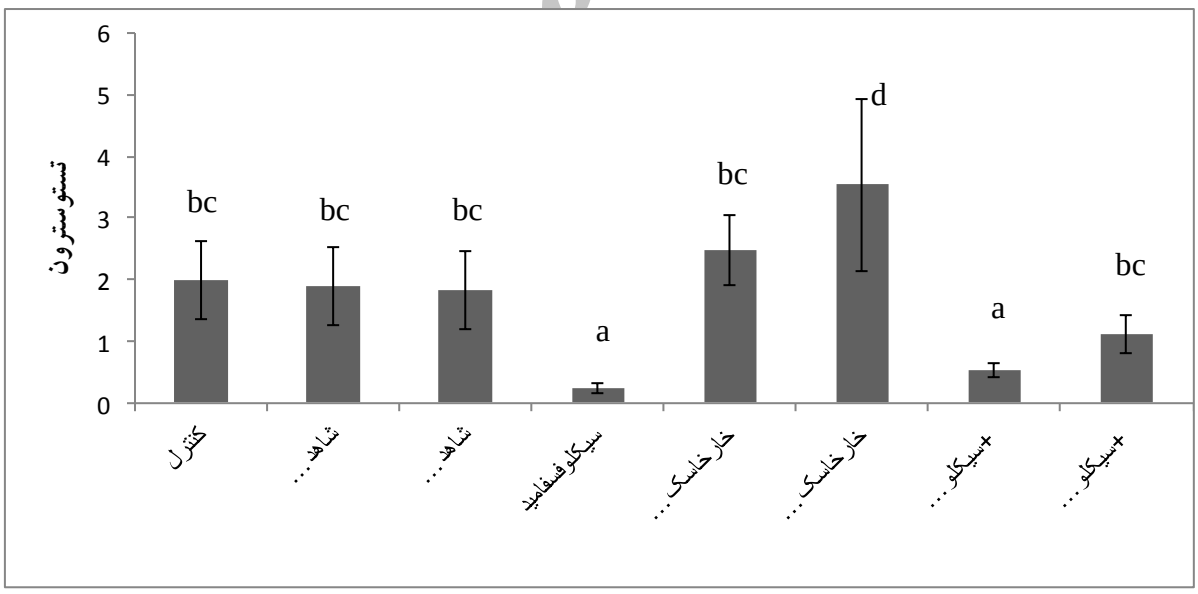


نمودار (1) میانگین غلظت پلاسمایی هورمون LH بر حسب IU/L در گروه‌های تجربی مختلف در مقایسه با گروه کنترل

www.SID.ir



نمودار (2) میانگین غلظت پلاسمایی هورمونFSH بر حسب IU/Lدر گروه‌های تجربی مختلف در مقایسه با گروه کنترل



نمودار (3) میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون برحسبIU/L در گروه‌های تجربی مختلف در مقایسه با گروه کنترل

www.SID.ir