Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۰، شماره۷، مهر ۱۳۹۴(شماره پی در پی۱۰۲)

اثر حفاظتی الاجیک اسید بر سمیت القا شده به وسیله سیکلوفسفامید بر تخمدان جنین موش صحرایی

محبوبه موسوی[۱]، مهرزاد جعفری برمک[۱]، محسن نیک سرشت[۱]، حسین صادقی[۲]، عظیم هدایت پور[۳]، حسن عبیدی[۱]، رضا محمودی[۱*]

[۱]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، [۲] مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، [۳]گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۸/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: سیکلوفسفامید به عنوان داروی آلکیله کننده در درمان سرطان‌های مختلف کاربرد دارد، که دارای عوارض جانبی متعددی بر روی بافت‌های مختلف بدن از جمله گنادها می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات الاجیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، برسمیت القاء شده به وسیله داروی سیکلوفسفامید بر بافت تخمدان جنین موش صحرایی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۲ سر موش ماده باردار از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ـ۲۰۰ گرم به صورت تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند: گروه اول تا ششم داروی سیکلوفسفامید ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم درروزهای۱، ۱۳ و ۱۸ از دوران بارداری به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه چهارم، پنجم وششم یک‌ساعت پس ازتزریق سیکلوفسفامید، الاجیک اسید۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا انتهای دوره بارداری به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه هفتم (سالم) در دوران بارداری به طور روزانه نیم سی‌سی سرم فیزیولوژی دریافت نمودند. پس از زایمان طبیعی، نوزادان بیهوش و تخمدان‌ها جدا وبه محلول فرمالین ۱۰ درصد منتقل شدند. پس از پردازش بافتی، مقاطع بافتی از بلوک پارافینی تهیه و با هماتوکسیلین - ائوزین رنگ شدند و با استفاده از میکروسکوپ نوری ارزیابی شدند. اطلاعات به دست آمد با آزمون‌های آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در گروه‌هایی که در معرض سیکلوفسفامید قرار داشتند میانگین قطر تخمدان، فولیکول بدوی و تعداد فولیکول بدوی در گروه‌های کنترل در مقایسه با گروه های درمان با الاجیک اسید کاهش معنی‌داری نشان داد($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان داد که الاجیک اسید با توجه به خواص آنتی اکسیدانی خود توانسته اثرات تخریبی ناشی از سیکلوفسفامید را برتخمدان جنینی کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: سیکلوفسفامید، الاجیک اسید، نوزاد، موش صحرایی، تخمدان

[*]**نویسنده مسئول: رضا محمودی**، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی
Email: rmahmoudi40@yahoo.com

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

مقدمه

داروهای شیمی درمانی که در درمان سلول‌های سرطانی استفاده می‌شوند باعث آسیب‌های مختلف به سلول‌های طبیعی خصوصاً سلول‌های جنسی شده و باعث اختلال در سیستم تولید مثل، باروری، رشد و تکامل جنین می‌شوند. یکی از مؤثرترین این داروها سیکلوفسفامید می‌باشد که امروزه به طور گسترده‌ای در بیماران سرطانی استفاده می‌شود (۲ و۱). این دارو یک نوع داروی ضد سرطان بوده که به عنوان مهار کننده سیستم ایمنی در پیوند اعضاء عمل می‌نماید(۳). یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی آن، اثرات سمی بر ارگان‌های جنسی و تغییرعملکرد سیستم تناسلی درهر دو جنس می‌باشد که ممکن است منجر به ناباروری گردد(۵ و۴).

این دارو از دستگاه گوارش جذب و به طور وسیعی دربافت‌ها و مایعات بدن پخش می‌شود، از سدخونی مغزی نیز عبور می‌کند و در کبد به متابولیت‌های فعال تبدیل و در نهایت از کلیه‌ها دفع می‌شود(۶). متابولیت‌های حاصله از آن باعث تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد(۷). مطالعه ها نشان دادند که این دارو به عنوان یک عامل الکلیله کننده به باز گوانین متصل و سبب تغییرات مولکولی در رشته DNA شده و در نتیجه رونویسی و نسخه‌برداری طبیعی صورت نمی‌گیرد و سبب مهار سنتز پروتئین می‌شود(۸). هم‌چنین این دارو در تمام مراحل چرخه سلولی فعال بوده و با قطعه قطعه کردنDNA سبب توقف در چرخه تقسیم سلولی والقا آپوپتوز می‌شود(۹).

امروزه استفاده از ترکیب‌های که بتوانند موجب ترمیم یا کاهش اثرات مخرب و سمی ترکیب‌های استرس اکسیداتیو گردد، جز مسایل مهم و تحقیق‌های قابل توجه دانشمندان می‌باشد. طبیعت منبع اصلی ترکیب‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که به عنوان عوامل شفابخش و پیشگیری کننده از بیماری‌ها عمل می کنند. داروهای مشتق شده از این منابع طبیعی می‌توانند به تنهایی یا در ترکیب با داروهای شیمی درمانی جهت درمان استفاده شوند. یکی از این آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی بالقوه الاجیک اسید می‌باشد(۱۱و۱۰).

الاجیک اسید یک ترکیب پلی فنلیک موجود در چای سبز ، انار، توت فرنگی، شاتوت، تمشک سیاه، گردو، انبه و پوست اکالیپتوس می‌باشد(۱۳و۱۲) که به صورت متابولیکی به وسیله باکتری‌های روده به یورولیتین‌ها که نوعی آنتی‌اکسیدان است، تبدیل شده(۱۴) و به آسانی از طریق سیستم معدی ـ روده‌ای جذب می‌شود(۱۵). الاجیک اسید یا مستقیماً از طریق مقابله با اثرات تخریبی استرس اکسیداتیو و یا از طریق فعال کردن یا القا سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی سلول مانند؛ دسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز اثرات خود را اعمال می نماید(۱۶).

بر اساس تحقیق‌های انجام شده می‌توان پیش بینی کرد که آنتی‌اکسیدان‌هایی چون الاجیک اسید باعث کاهش اثرات مخرب داروهای کمو تراپی و

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

متابولیت‌های فعال آن می‌گردد. بنابراین هدف از این تحقیق بررسی اثرات محافظتی الاجیک اسید بر روی بافت تخمدان نوزادان حاصل از مادرانی که تحت درمان باسیکلو فسفامید در طی دوران جنینی قرارگرفته اند، بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی تعداد ۴۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار درمحدوده وزنی ۲۵۰ـ۲۰۰ گرم تهیه و به مدت یک هفته جهت تطابق با محیط در شرایط دمایی مناسب ۲±۲۳ درجه سلسیوس و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طول دوره تیمار حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و شرایط برای تمام حیوانات یکسان بود.

جهت بارداری موش‌ها در هر قفس ۲ سر موش ماده در مجاورت موش نر به مدت یک شبانه روز قرار گرفت تا عمل جفت‌گیری انجام شود. صبح روز بعد موش‌های ماده از نظر پلاک واژینال مورد ارزیابی قرار گرفتند وآن دسته از موش‌هایی که پلاک واژینال مثبت داشتند روز صفر بارداری برای حیوان محسوب گردید، سپس موش‌ها به صورت تصادفی به ۷ گروه ۶ تایی تقسیم شدند؛ گروه اول، در روز اول بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و نیم سی‌سی سرم فیزیولوژیک به صورت خوراکی تا انتهای دوران بارداری دریافت کردند(۱۵). گروه دوم، در روز اول بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و یک ساعت بعد الاجیک اسیدبه میزان ۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن روزانه به صورت خوراکی تا زمان زایمان طبیعی دریافت کردند(۱۷). گروه سوم، در روز ۱۳ بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و نیم سی‌سی سرم فیزیولوژیک به صورت خوراکی تا انتهای دوران بارداری دریافت کردند. گروه چهارم، درروز ۱۳بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و یک ساعت بعد الاجیک اسید به میزان ۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن روزانه به صورت خوراکی تا زمان زایمان طبیعی دریافت کردند. گروه پنجم، در روز ۱۸ بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و نیم سی‌سی سرم فیزیولوژیک به صورت خوراکی تا انتهای دوران بارداری دریافت کردند. گروه ششم، در روز ۱۸بارداری داروی سیکلوفسفامید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی و یکساعت بعد الاجیک اسید به میزان۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن روزانه به صورت خوراکی تا زمان زایمان طبیعی دریافت کردند و گروه **هفتم**، (کنترل) که روزانه نیم

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

سی‌سی سرم فیزیولوژیک به صورت خوراکی دریافت کردند.

پس از مدت ۲۱ روز موش‌ها به صورت طبیعی زایمان کردند و نوزادان ماده پس از توزین با اتر بیهوش و شکم آنها تشریح گردید، تخمدان‌های آنها خارج و به محلول فرمالین ۱۰ درصد جهت ثبوت منتقل شدند و پس از مراحل آماده‌سازی نمونه‌های بافتی، به وسیله میکروتوم مقاطعی به ضخامت ۵ میکرون تهیه وبارنگ هماتوکسیلین ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و اسلایدهای بافتی تهیه گردید و به وسیله میکروسکوپ Olympus BX51 و برنامه نرم‌افزاری Olysia مورد بررسی و قطر تخمدان و فولیکول آغازی و تعداد سلول‌های آغازی در واحد سطح مورد مطالعه قرارگرفتند.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS وآزمون آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بر اساس جدول ۱ قطر تخمدان و قطر فولیکول آغازی در گروه‌های دریافت کننده سیکلوفسفامید در روز اول، سیزدهم و هجدهم دوران بارداری در مقایسه با گروه‌های درمان شده با الاجیک اسید به طور معنی‌داری کاهش یافته است($p<۰/۰۵$). تعداد فولیکول آغازی بر حسب میلی‌متر مربع در گروه‌های دریافت کننده سیکلوفسفامید در روز سیزدهم و هجدهم دوران بارداری در مقایسه با گروه‌های درمان شده با الاجیک اسید به طور معنی‌داری کاهش یافته است که اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد($p<۰/۰۵$).

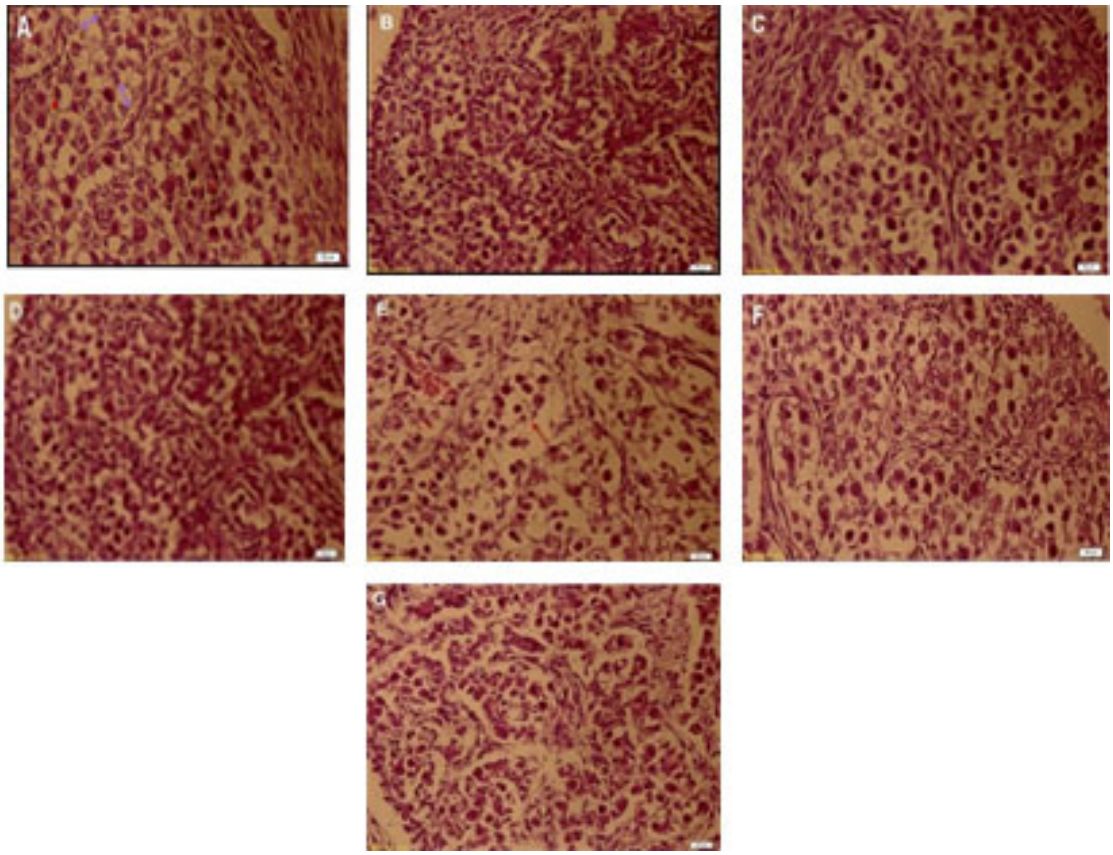
بررسی‌های بافتی نشان داد که سیکلوفسفامید باعث کاهش سلول‌های فولیکول آغازی و افزایش ادم در بافت بینابینی شده است و در گروه‌های درمان شده با الاجیک اسید، افزایش تعداد سلول‌های فولیکول آغازی و کاهش ادم در بافت بینابینی دیده شد(تصویر۱).

جدول۱: مقایسه میانگین متغیرهای بررسی شده بافت تخمدان جنین هایموش صحرایی در گروه های مورد مطالعه(تعداد=۵)

گروه / متغیر	روز اول		روزسیزدهم		روزهجدهم		سالم
	سیکلوفسفامید	سیکلوفسفامید+الاجیک اسید	سیکلوفسفامید	سیکلوفسفامید+الاجیک اسید	سیکلوفسفامید	سیکلوفسفامید+الاجیک اسید	
قطر تخمدان(میکرومتر)	۷۱۴/۶۸±۱۲/۲۳b	۱۰۱۰/۲۶±۱۰/۲۲ a	۹۴۸/۸۴±۱۴/۸۲b	۱۰۲۶/۷۴±۱۰/۹۰a	۸۶۷/۱۳±۱۲/۵۷b	۱۰۹۲/۲۶±۱۰/۷۳a	۱۱۰۴/۸۰±۴/۳۵a
قطر فولیکولهای بدوی (میکرومتر)	۹/۸۴±۰/۳۶b	۱۲/۰۴±۰/۳۳a	۱۰/۰۱±۰/۲۰b	۱۲/۹۷±۰/۲۸a	۱۱/۵۰±۰/۲۵b	۱۳/۲۷±۰/۳۸a	۱۳/۴۳±۰/۳۹a
تعداد فولیکولهای آغازی (میلی متر ربع)	۹۴/۷۱±۱۰/۷۴	۱۰۰/۱۴±۹/۹۴	۷۱/۴۲±۱۰/۷۱ b	۱۱۵/۷۱±۸/۰۶a	۷۳±۶/۲۳ b	۱۰۷/۸۵±۹/۱۹a	۱۲۷/۱۴±۱۱/۷۰a

حروف انگلیسی غیرمشابه در هر زوج از گروه‌ها در هر ردیف اختلاف آماری معنی دار را نشان می‌دهد

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021



تصویر ۱: مقاطع بافت تخمدان جنین موش صحرایی در گروه های مطالعه.A: گروه سیکلوفسفامید(روز اول) ، B: گروه سیکلوفسفامید همراه با الاجیک اسید (روز اول)، C: گروه سیکلوفسفامید(روز سیزده) ، D: گروه سیکلوفسفامید همراه با الاجیک اسید (روزسیزده) ،E: گروه سیکلوفسفامید(روز هجده) ، F: گروه سیکلوفسفامید همراه با الاجیک اسید (روزهجده) ،G: گروه سالم. کاهش سلولهای فولیکول آغازی و افزایش ادم در بافت بینابینی گروه های کنترل مشاهده می شود (بزرگنمایی ۴۰X، رنگ هماتوکسیلین ـ ائوزین)

بحث

مطالعه حاضر نشان داد تزریق سیکلوفسفامید به موش‌های ماده باردار، باعث کاهش تعداد فولیکول‌های آغازی، کاهش در قطر تخمدان و فولیکول‌های آغازی در جنین موش صحرایی گردید. این یافته‌ها با نتایجی که در حیوانات بالغ انجام شده هم‌خوانی دارد. سیکلوفسفامید می‌تواند سبب افزایش سلول‌های آپوپتوزی در تخمدان گردد. این دارو به باز گوانین DNA متصل شده و آن را آلکیله نموده و ساختار طبیعی رشته DNA را تغییر داده و در نتیجه رونویسی و نسخه برداریDNA دچار اختلال شده و سنتز پروتئین مهار می‌گردد. پس از آن هسته سلول تخریب گشته و سلول آپوپتوز می‌دهد. به دنبال این چرخه معیوب، بافت همبند افزایش یافته و جای

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

سلول‌های آپوپتوز شده را پر می‌نماید، هرچه استفاده از این دارو بیشتر باشد تخریب و در نهایت نکروز بافتی افزایش می‌یابد، در این مطالعه نیز اثرات اکسیدانی این دارو در گروه‌های کنترل مشاهده گردید که با نتایج دیگر محققین هم‌خوانی دارد. این دارو هم‌چنین پس از متابولیسم در کبد به متابولیت‌های فعال فسفورامید و آکرولین تبدیل شده و به عواملی مضر اضافه و روند آپوپتوز راتسریع می‌نمایند(۱۹ـ۱۸).

علت دیگر آسیب‌های وارده متعاقب مصرف سیکلوفسفامید را به اختلال در عملکرد سیستم اکسیداتیو نسبت داده‌اند. آکرولین از طریق تداخل با سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی بافت‌ها باعث تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن شده و مسئول پیدایش مواد اکسیداتیو بوده که سیستم گلوتاتیون پراکسیداز را مهار می‌نمایند و تخریب هسته سلول را در تخمدان به دنبال دارند(۲۱ـ۲۰) .

براساس نتایج به دست آمده از پژوهش فرخی و همکاران تعداد فولیکول‌های تخمدانی در گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید کاهش و تعداد فولیکول‌های آترتیک افزایش یافته است(۱۹). آناهیتا و همکاران کاهش انواع مختلف فولیکول‌های تخمدانی و افزایش فولیکول‌های آترتیک را در گروه‌های مصرف کننده سیکلوفسفامید گزارش نمودند. کاهش میزان فولیکول متعاقب دریافت سیکلوفسفامید ممکن است دراثر کاهش میزان گنادوتروفین ها باشد که روند فولیکول‌سازی را تنظیم می‌کنند که این امر نیز می‌تواند توجیه کننده اثرات سمی دارو بر تخمدان باشد(۲۰).

هم‌چنین برخی مطالعه‌های کاهش فولیکول‌سازی و افزایش فولیکول‌های آترتیک را به علت افزایش میزان تخریب سلول‌های گرانولوزا در اثر آپوپتوز مرتبط دانسته‌اند(۲۱).

محققها نشان دادند که تعداد سلول‌های ژرمینال، سلول‌های فولیکولی و سلول‌های سوماتیک در نوزادانی که مادران آنها در طی دوران بارداری سیکلوفسفامید دریافت کرده بود کاهش یافته بود و چنین بیان کردند که سیکلوفسفامید با مهاجرت و تزاید سلول‌های زاینده در روند تکامل در طی دوران ارگانوژنز گنادها تداخل کرده و سبب توقف در روند مهاجرت اکثر سلول‌های ژرمینال به سمت ستیغ گنادی شده و روند فولیکول‌سازی را مختل می‌نماید(۲۰).

بر اساس نتایج مطالعه لوپیز و همکاران میزان فعالیت کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز در اثر مصرف سیکلوفسفامید کاهش وسطح مالون دی آلدئید افزایش یافت که بیانگر تولید رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد. مشاهده‌ها و مطالعها پاتولوژیک در این تحقیق نشان داد که مصرف توأم الاجیک اسید با سیکلوفسفامید منجر به کاهش اثرات تخریبی ایجادشده به وسیله سیکلوفسفامید شده است. الاجیک اسید اثرات سمی ناشی از این دارو را در تخمدان کاهش داده و باعث افزایش تعداد فولیکول‌های آغازی در گروه‌های درمان

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

شده با الاجیک اسید و کاهش تعداد فولیکول‌های آترتیک گردید که نشان دهنده اثرات مثبت الاجیک اسید در بهبود عملکرد تخمدان است(۲۰و۱۶). الاجیک اسید یک آنتی اکسیدان قوی است که با مهار آسیب‌های اکسیداتیوسیکلوفسفامید از تخریب سلول‌های گرانولوزا و فولیکول‌های تخمدانی جلوگیری کرده، الاجیک اسید به علت خاصیت شلاته کنندگی تولید یونهایO_2 وOH را مهار می‌کند و سلول را در برابر فرایند پراکسیداسیون و کاهش مالون دی آلدئید محافظت می‌نماید، هم‌چنین باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی چون کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسیداز و دسموتاز می‌شود(۲۱و۱۷). نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف الاجیک اسید در طول بارداری احتمالاً می‌تواند تأثیرات مخرب سیکلوفسفامید را کاهش دهد که با مطالعه‌های محققین دیگر هم‌خوانی دارد. بنابراین به نظر می‌رسد که الاجیک اسید موجب حذف رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های فعال سیکلو فسفامید شده و می‌تواند اثرات مخرب این دارو را کاهش داده و مانع از تخریب رشته DNA شود. از طرف دیگر الاجیک اسید مانع از اتصال عوامل کارسینوژن به DNA شده، در نتیجه فرآیند آپوپتوز و تخریب سلولی را مهار می‌نماید.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد علوم تشریحی می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه صورت پذیرفت.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

REFERENCES:

1. Dollery C, Cyclophosphamide. In: Therapeutic drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999; 349–54.

2. Anderson D, Bishop JP, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. Mutat Res 1995; 330:115–81.

3. Ceribaşi AO, Türk G, Sönmez M, Sakin F, Ateşşahin A. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010; 107(3):730-6.

4. Mythili Y, Sudharsan PT, Selvakumar E, Varalakshmi P. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced oxidative cardiac injury. Chem Biol Interact 2004; 151(1): 13-9.

5. Kern JC, Kehrer JP. Acrolein-induced cell death: a caspase-influenced decision between apoptosis and oncosis/necrosis. ChemBiol Interact 2002; 139-43.

6. De Lucia MBI, Azoubel R .Cyclophosphamide Effect on the Epithelial Covering of Rats Fetuses' Tongue. A Morphometric Study, Int. J Morphol 2005; 23(2): 105-9.

7.Atta Ur R, Ngounou FN, Choudhary MI, Malik S, Makhmoor T, et al. New antioxidant and antimicrobial ellagic acid derivatives from Pteleopsishylodendron. Planta Med 2001; 67: 335-9.

8. Festa F1, Aglitti T, Duranti G, Ricordy R, Perticone P, Cozzi R. Strong antioxidant activity of ellagic acid in mammalian cells in vitro revealed by the comet assay. Anticancer Res 2001; 21(6A):3903-8.

9. Seeram NP1, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, Heber D. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. J Nutr Biochem. 2005; 16(6):360-7.

10. Narayanan BA, Geoffroy O, Willingham MC, Re GG, Nixon DW. P53/p21 (WAF1/CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells. Cancer Lett 1999; 136: 215-21.

11. Leonardo S, Alberto A, Raul RH, Antonio AC, Cristobal NA. Ellagic acid: Biological properties and biotechnological development for production processes. Afr J Biotechnology 2011; 10: 4518-23.

12. Doyle B, Griffiths LA. The metabolism of ellagic acid in the rat. Xenobiotica 1980; 10: 247-56.

13.Teel RW, Babcock MS, Dixit R, Stoner GD. Ellagic acid toxicity and interaction with benzo [a] pyrene and benzo[a] pyrene 7,8-dihydrodiol in human bronchial epithelial cells. Cell Biol Toxicol 1986; 2: 53-62.

14. Türk GC, Eribas AO, Sakin F, Sönmez M, Ates S, Ahin A. Antiperoxidative and anti- apoptotic effects of lycopene and ellagic acid on cyclophosphamide-induced testicular lipid peroxidation and apoptosis. Reprod Fertil Dev 2010; 22: 587–96.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

15.Ceribasi AO, Türk G, Sönmez M, Sakin F, Ates S, ahin A. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant–antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010; 107: 730–6.

16. Türk G1, Ceribaşı AO, Sahna E, Ateşşahin A. Lycopene and ellagic acid prevent testicular apoptosis induced by cisplatin. Phytomedicine. 2011 Mar 15; 18(5):356-61.

17. Ateşşahin A1, Türk G, Yilmaz S, Sönmez M, Sakin F, Ceribasi AO. Modulatory effects of lycopene and ellagic acid on reproductive dysfunction induced by polychlorinated biphenyl (aroclor 1254) in male rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2008; 106; 479–89.

18. Türk G1, Sönmez M, Ceribaşi AO, Yüce A, Ateşşahin A. Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. International Immunopharmacology 2010; 10(2):177-82.

19. Farokhi F, Sadrkhanlou R, Hasanzadeh SH, Sultanalinejad F. Morphological and morphometrical study of cyclophosphamide-induced changes in the ovary and uterus in the Syrian mice. Iran J Vet Res 2007; 8 (4): 337-342.

20. Rezaie A, Roozbeh M, GooraniNejad S. Effects of tribulus terrestris extract and Vitamin C on changes induced by cyclophosphamide in the rat ovary. 2013; 17(2): 194-203.

21. Lopez SG, Luderer U. Effects of cyclophosphamide and buthionine sulfoximine on ovarian glutathione and apoptosis. Free Radical Biol Med 2004; 1: 36 (11*): 1366-77.*

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 14:02 +0330 on Wednesday December 1st 2021

The Protective effect of Ellagic acid on rats' ovarian fetus toxicity induced by cyclophosphamide

Mousavi M [1], Jafari Barmak M[1], Nikseresht M [1], Sadeghi H[2], Hedayatpou rA[3], Abidi H[1], Mahmoudi R[1*]

[1]Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences,Yasuj,Iran, [2]Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of Medical Sciences,Yasuj,Iran, [3]Department of Anatomical Science, School of medicine, Tehran University of medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 5 Nov 2014 Accepted: 9 Apr 2015

Abstract:

Background & aim: Cyclophosphamide, an alkylating agent used in the treatment of cancer that has many side effects on different organs, including the gonads .The purpose of this study was to investigate the effects of an antioxidant Ellagic acid on cyclophosphamide -induced toxicity in rat fetal ovarian tissue.

Methods: Forty two pregnant female Wistar rats weighing 250-200 gr were randomly divided into seven groups.The first, second, third, fourth, fifth and sixth 5 mg/ kg cyclophosphamide on days 1, 13 and 18 were given intraperitoneal remote pregnancy .The fourth, fifth and sixth groups hour after receiving cyclophosphamide, Ellagic acid (10 mg/kg) has received in the course of pregnancy.Control groups and seven group (normal) during pregnancy daily orally received 0.5 mL of saline. After postpartum, Neonatal rats were anesthetized with ether. Animals were dissects, then Ovaries were removed and transferred to 10% formalin solution. After tissue processing, tissue sections were prepared and H&E stained.Data were analyzed by SPSSsoftware and One-way ANOVA test.

Results: The groups that were exposed to cyclophosphamide ovarian mean of diameter, primordial follicle diameter and number of follicular cell of primordialin control group compared to ellagic acid treatments showed a significant decrease.

Conclusion: The results showed that Ellagic acid due to its antioxidant properties could reduce the harmful effects caused by cyclophosphamide in the fetal ovary.

Keywords: Cyclophosphamide, Ellagic acid, fetus, Rat, ovary

***Correspond: Mahmoudi R,** Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences,Yasuj,Iran
Email: rmahmoudi40@yahoo.com

Please cite this article as follows:
Mousavi M, Jafari Barmak M, Nikseresht M, Sadeghi H, Hedayatpour A, Abidi H, et al. The Protective effect of Ellagic acid on rats' ovarian fetus toxicity induced by cyclophosphamide. Armaghane-danesh 2015; 20 (7): 601-610.