Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Science
Vol 17, No 5, Winter 2010
Pages: 365-374

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۷، شماره ۵، زمستان ۱۳۸۸
صفحه: ۳۷٤-۳٦٥

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

اثر عصاره هیدروالکلی زنجبیل بر وزن بدن، وزن بیضه و اسپرماتوژنز در موش‌های صحرایی نر تحت شیمی درمانی داروی سیکلوفسفامید

حبیب اله جوهری[۱]، اسفندیار شریفی[۲]، نسرین انصاری*[۳]، مینا حسینی[٤]، فاطمه امیری[٥]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد داراب
۲- مربی گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون
۴-دانشجوی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۴/۱۸

چکیده

مقدمه: سیکلوفسفامید داروسی ضد سرطان است که در شیمی درمانی استفاده می شود. این دارو یک داروی آلکیله کننده است و موجب اتصال بین دو رشته DNA و شکستن آن و مهار سنتز پروتئین و RNA می‌شود. اثرات جانبی این دارو شامل بی‌اشتهایی، تهوع، کاهش عملکرد غدد جنسی، ایجاد آمنوره، آزواسپرمی و الیگواسپرمی است. زنجبیل حاوی ترکیبات متعدد از جمله شوگااول‌ها(Shogoals)، جینجرول‌ها(Gingerols)، پیروگالول‌ها(Pyrogalloles) و سزکویی‌ترپن (Sesquitrepen) می‌باشد. زنجبیل دارای خواص ضد تهوع، ضدسرطان، آنتی‌اکسیدان، حذف رادیکالهای آزاد بوده که به همراه داروی سیکلوفسفامید مصرف می‌شود تا اثرات مضر این دارو را در بدن تعدیل نماید.

روش بررسی: به ۵۶ موش‌های صحرایی به مدت ۲۱ روز داروی سیکلوفسفامید به همراه زنجبیل داده شد. پس از ۲۱ روز، حیوانات وزن شده و پس ازبیهوشی، بیضه‌ها را بیرون آورده و مقاطع بافتی تهیه گردید.

نتایج: نتایج نشان داد که سیکلوفسفامید به تنهایی موجب کاهش وزن بدن، کاهش وزن بیضه و کاهش اسپرماتوژنز نسبت به گروه مورد شده و با Pv≤۰/۰۵ معنی‌دار بوده و در گروه مورد که سیکلوفسفامید به همراه زنجبیل داده شد، با افزایش دوز زنجبیل، وزن بدن، وزن بیضه و اسپرماتوژنز (نسبت به گروه تجربی۴) افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترکیبات موجود در زنجبیل موجب مهار تولید متابولیت‌های فعال حاصل از سیکلوفسفامید و اثرات مخرب این متابولیت‌ها می‌شود. بنظر می رسدتجویز زنجبیل به همراه سیکلوفسفامید به دلیل اثرات آنتی توموری زنجبیل و هم تأثیر آن بر حذف متابولیت‌های مخرب سیکلوفسفامید در بدن می‌تواند مفید و مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: زنجبیل- سیکلوفسفامید- اسپرماتوژنز- وزن- موش صحرایی- شیمی درمانی

*(نویسنده مسؤل)؛ تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۲۰۵۲۱، پست الکترونیکی: nasrin_ansari1617@yahoo.com

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

مقدمه

داروی سیکلوفسفامید یک داروی ضد سرطان است که موجب آلکیلاسیون مولکول DNA می‌گردد. این دارو به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌گردد و به طور گسترده‌ای در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌گردد و از سد خونی مغزی نیز می‌گذرد. این دارو در کبد به متابولیت‌های فعال تبدیل شده و سرانجام از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردد(۱).

داروی سیکلوفسفامید با ایجاد اتصال بین دو رشته ملکولی DNA و شکستن DNA و نیز RNA و همچنین مهار سنتز پروتئین اثر سلول کشی خود را اعمال می‌کند. این داروی آلکیله کننده مولکول‌های واکنشی تشکیل می‌دهد که گروه نوکلئوفیلیک روی بازوی DNA بویژه موقعیت ۷- ان‌گوانیل را آلکیله می‌کند، این مسئله سبب ایجاد پیوندهای جانبی میان بازوها و جفت شدن غیرطبیعی بازوها و شکسته شدن مولکول DNA می‌شود(۲).

مصرف سیکلوفسفامید غالباً با بی‌اشتهایی، حالت تهوع واستفراغ همراه است. مهمترین عوارض جانبی دارو شامل کاهش سلول‌های خونی، افزایش غلظت اسید اوریک، کاهش عملکرد غدد جنسی، ایجاد آمنوره، آزواسپرمی و الیگواسپرمی می‌باشد.

زنجبیل ریزوم گیاه تازه یا خشک شده Zingiber officinale است. زنجبیل به عنوان دارو از زمان باستان مصرف می‌شده است. پراکندگی آن از شرق آسیا تا نواحی گرمسیری استرالیا می‌باشد. مهمترین ترکیبات زنجبیل شامل شوگااول‌ها، جرانیول، جینکل، جرانیل، سزکوئی‌ترپن‌ها، جینجرول‌ها، پیروگالول‌ها، زینجیبرن، ارکوکورمن، بتاسزکویی فلاندرن و بتابیزابولن می‌باشد(۴،۳).

از اثرات زنجبیل بر بدن می‌توان به کاهش درد، درمان آرتریت روماتویید(۵)، ضد التهاب(۵)، آنتی تومور(۶،۵)، آنتی‌اکسیدانت(۷،۵)، حذف رادیکال‌های آزاد (۸،۵)، تحریک قاعدگی و رفع بی‌نظمی عادت ماهیانه(۹،۱۰)، مؤثر در اسپرماتوژنز(۱۰) و افزایش میل جنسی، اشاره نمود(۹). جینجرول‌های موجود در زنجبیل موجب از بین رفتن رادیکال‌های آزاد، آنتی‌سروتونرژیک، مهار تولید پروستاگلندین‌ها(۱۱) و اثر ضد التهابی می‌شوند(۱۲). سزکویی‌ترپن‌ها نیز موجب مهار تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد(۱۱).

هدف تحقیق: با توجه به این که داروهای شیمی درمانی مانند سیکلوفسفامید موجب کاهش اسپرماتوژنز و کاهش فعالیت تولید مثلی همچنین عوارض دیگری مثل کاهش وزن می‌شود و زنجبیل دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدان وکاهنده متابولیت‌های فعال و رادیکال‌های آزاد است، پس می‌توان تا حدودی پیش‌بینی کرد که ترکیبات زنجبیل کاهنده اثرات مخرب حاصل از سیکلوفسفامید در فرآیند تولید مثلی باشد، بخصوص در جوانان و نوجوانانی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند و هنوز سن تولید مثلی خود را شروع نکرده‌اند.

روش بررسی

جمع‌آوری و شناسایی گیاه زنجبیل: ریزوم این گیاه توسط آسیاب پودر گردید. ریزوم خریداری شده حدود ۳ کیلوگرمبود که پس از آسیاب کردن حدود ۲۷۰۰ گرم پودر زنجبیل بدست آمد.

عصاره گیری: به مقدار مساوی آب و الکل را به پودر زنجبیل اضافه نموده(۵۰ درصد آب، ۵۰ درصد الکل) و به مدت ۴۸ ساعت در مکانی مناسب و در دمای اتاق قرار داده و روزی چند مرتبه محلول به هم زده شد تا تمامی مواد قابل حل در آب و الکل حل گردند. پس از ۴۸ ساعت محلول را صاف کرده و مایع زیر صافی را به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه و دمایی حدود ۳۵-۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده تا آب و الکل آن تبخیر شده و مایع بصورت محلول کاملاً غلیظ شده و تیره رنگ در آید. سپس این محلول غلیظ و تیره که تقریباً ۲۵۰ گرم وزن داشت درون یخچال قرار داده شد و روزانه مقادیر لازم برداشته و به گروهای تجربی در ساعت ۹ صبح و توسط سرنگ مستقیماً به درون حلق حیوان ریخته شد. به مدت ۲۱ روز خورانده شد.

روش آماده سازی و تجویز سیکلوفسفامید: این دارو را از داروخانه‌های خاص به صورت قرص‌های ۵۰ میلی‌گرمی خریداری و روزانه یک عدد قرص را توسط هاون کاملاً کوبیده و پودر کرده و درون ظرف شیشه‌ای (بشر) ریخته و ۱۰ سی‌سی آب مقطر اضافه کرده و به سرعت تکان داده تا حل گردد. روزانه رأس ساعت ۹ صبح به کمک سرنگ و نیدل

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

انسولینی به صورت تزریق درون صفاقی، تزریق گردید. به هر موش صحرایی ۰/۲ میلی‌لیتر از این محلول به مدت ۲۱ روز تزریق گردید(مقدار ۰/۲ میلی‌لیتر معادل ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سیکلوفسفامید است). دوز انتخابی سیکلوفسفامید براساسی که در آزمایشگاه بدست آمد حدود ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن است.

حیوانات آزمایشگاهی: حیوانات مورد آزمایش در این تحقیق ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن متوسط ۱۹۵-۱۸۵ گرم و سن ۳-۲ ماه بود. موش‌های صحرایی به ۷ گروه ۸تایی تقسیم شدند. در تمام مدت ۲۱ روز آزمایش، حیوانات طی دوره ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی قرار گرفتند. آب آشامیدنی حیوانات در تمام طول آزمایش آب لوله‌کشی شهری و تغذیه بصورت غذای مخصوص موش(کنجاله) بود. درجه حرارت در طول آزمایش $25^{o}C$ و تابش نور به صورت غیرمستقیم و از طریق پنجره‌های آزمایشگاه صورت می‌گرفت.

تجویز عصاره و دارو: موش‌های صحرایی به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه اول بعنوان کنترل بدون دریافت هیچ حلال دارویی، گروه دوم روزانه رأس ساعت ۹ صبح ۰/۲ میلی‌لیتر آب مقطر بعنوان حلال دارو و به صورت درون صفاقی تزریق گردید. گروه سوم یعنی گروه تجربی اول روزانه۰/۰۸ سی‌سی ۵mg/Kg/day داروی سیکلوفسفامید به صورت تزریق درون صفاقی و ۰/۵gr/Kg/day عصاره هیدروالکلی زنجبیل به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه چهارم یعنی گروه تجربی دوم روزانه۰/۰۶سی‌سی۵mg/Kg/day داروی سیکلوفسفامید به صورت تزریق درون صفاقی و ۱gr/Kg/day عصاره هیدروالکلی زنجبیل به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه پنجم یعنی گروه تجربی سوم روزانه ۰/۳۲سی‌سی۵mg/Kg/day داروی سیکلوفسفامید به صورت تزریق درون صفاقی و ۲gr/Kg/day عصاره هیدروالکلی زنجبیل به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه ششم یا گروه تجربی چهارم نیز روزانه۵mg/Kg/day داروی سیکلوفسفامید به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. در نهایت گروه هفتم یا گروه تجربی پنجم روزانه ۰/۳۲ سی‌سی۲gr/Kg/day عصاره هیدروالکلی زنجبیل خورانده شد. روزانه حدود ۸/۸ گرم زنجبیل به کل حیوانات دریافت کننده زنجبیل داده میشد که ۷ سی سی از محلول زنجبیل معادل این میزان بود.

روش تهیه نمونه های بافتی بیضه: پس از بیهوش کردن حیوان، بیضه‌های چپ و راست را از کیسه اسکروتوم خارج کرده، اپیدیدیم و سایر بافت‌های متصل به آن را توسط تیغ جدا کرده و سپس بیضه ها را در دو ظرف حاوی آب مقطر قرار داده تا تمامی بافت‌های اضافی و خونی که به آن چسبیده است جدا شود. بعد توسط گاز استریل آنها را خشک کرده و بیضه‌های چپ و راست را توسط ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۱ گرم وزن شدند. پس از وزن کردن بیضه‌ها، بیضه‌های چپ و راست را به صورت جداگانه در ظرف‌هایی حاوی فیکساتور فرمالین قرار داده تا جهت تهیه بافت آماده شوند. پس از مراحل آماده‌سازی نمونه‌های بافتی، توسط میکروتوم مقطع‌گیری و قطر هر مقطع ۵ میکرون در نظر گرفته شد. سپس رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین- ائوزین اسلایدهای بافتی آماده شد.

بررسی آماری: نتایج بدست آمده بر اساس برنامه آماری SPSS و تست‌های توکی و ANOVA مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف $P\leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. در این روش ابتدا داده‌های خام توسط نرم افزار SPSS وارد شد و جهت بررسی و مقایسه نتایج گروهها با همدیگر از توکی و ANOVA استفاده گردید. سپس بر اساس داده‌های به دست آمده هیستوگرام‌های مربوط توسط برنامه Excel رسم گردید و تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام گرفت.

روش مطالعه هیستومورفولوژیکی بیضه و بررسی آماری: لام‌های تهیه شده از بیضه‌های چپ و راست موشهای صحرایی که به روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شده به وسیله میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی‌های مختلف بررسی شد. پارامترهای مورد نظر در مطالعه مقاطع بافتی، آرایش لوله‌های سمینیفر، تعداد سلولهای اسپرماتید و تراکم اسپرم در لومن بود. سلولهای اسپرماتید پس از شناسایی در زیر میکروسکوپ، از هر اسلاید حداقل ۵ لومن شمارش و میانگین گرفته شد و تراکم اسپرم در لومن به صورت مقایسه‌ای انجام گرفت که در

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

فتومیکروگراف‌ها مشخص می‌باشد. سپس توسط میکروسکوپ دوربین‌دار مدل NIKON ساخت ژاپن و با استفاده از فیلم کونیکافتومیکروگراف مربوط تهیه گردد و نتایج آماری بدست آمده مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری

تغییرات وزن بدن در گروههای تجربی در مقایسه با گروه کنترل: باتوجه به جدول ۱ مشاهده می‌شود در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ وزن بدن نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ در سطح P ≤۰/۰۵ معنی‌دار است. در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل از گروه ۱ تا ۳ وزن بدن نسبت به گروه تجربی ۴ افزایش یافته است که البته این افزایش معنی‌دار نمی‌باشد.

تغییرات وزن بیضه در گروههای تجربی در مقایسه با گروه کنترل: با توجه به جداول ۳ و ۲ مشاهده می‌شود در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ وزن بیضه راست نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ در سطح P≤۰/۰۵ معنی‌دار است. در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل از گروه ۱ تا ۳ وزن بیضه نسبت به گروه تجربی ۴ افزایش یافته به طوری که در گروه تجربی ۳ این افزایش معنی‌دار می‌باشد. در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ وزن بیضه چپ نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ در سطح P≤۰/۰۵ معنی‌دار است. در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل از گروه ۱ تا ۳ وزن بدن نسبت به گروه تجربی ۴ افزایش یافته به طوری که در گروه تجربی ۲ و۳ این افزایش معنی‌دار می‌باشد.

تغییرات اسپرماتوژنزدر گروههای تجربی در مقایسه با گروه کنترل: اسپرماتیدها پس از شناسایی در زیر میکروسکب، از هر اسلاید حداقل ۵ لومن شمارش شده و میانگین گرفته شد. با توجه به جدول ۴ مشاهده می‌شود در گروههای تجربی۱ و ۲ و ۳ و ۴ تعداد سلول‌های اسپرماتید نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ در سطح P≤۰/۰۵ معنی‌دار است و در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ تعداد سلول‌های اسپرماتید نسبت به گروه تجربی۴ افزایش معنی‌داری در سطح P≤۰/۰۵ نشان می‌دهد.

فتومیکروگراف‌های ۱تا ۶ نیز بیان گر این موضوع است، در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ کاهش اسپرماتیدها نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود. در گروه تجربی ۴ نسبت به گروه کنترل لومن تقریباً خالی از اسپرم است و در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل به تعداد اسپرم‌ها در لومن افزوده شده و در گروه تجربی ۵ میزان اسپرم‌ها نسبت به گروه کنترل نیز بیشتر شده است که البته معنی‌دار نمی‌باشد.

جدول۱: مقایسه میانگین وزن بدن در گروههای مختلف تجربی در مقایسه با گروه کنترل

گروههای مختلف	تعداد	انحراف معیار وزن بدن برحسب گرم+میانگین وزن بدن بر حسب گرمmean±SD
کنترل	۸	۲۴۶/۱۴ ±۷/۴۸
شاهد	۸	۲۳۳/۱۴±۳/۷۸
گروه تجربی۱(سیکلوفسفامید+حداقل زنجبیل)	۸	*۱۸۶/۵۵±۴/۷۷
گروه تجربی۲(سیکلوفسفامید+متوسط زنجبیل)	۸	*۱۹۵/۳۷±۴/۷۶
گروه تجربی۳(سیکلوفسفامید+حداکثر زنجبیل)	۸	*۱۹۶/۵±۴/۲۹
گروه تجربی۴(سیکلوفسفامید)	۸	*۱۸۳/۲۸±۲/۸۳
گروه تجربی۵(زنجبیل)	۸	۲۴۷±۳/۲۴

مقادیر براساس میانگین ±انحراف معیار (mean±SD) آورده شده است.

سطح اختلاف معنی‌داری P ≤ ۰/۰۵ است.

علامت*نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل است.

علامت ** نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی۱و۲و۳ با گروه تجربی۴ است.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

جدول۲: مقایسه میانگین وزن بیضه راست در گروههای مختلف تجربی در مقایسه با گروه کنترل

	تعداد	انحراف معیار وزن بیضه راست برحسب گرم+میانگین وزن بیضه راست برحسب گرمmean±SD
کنترل	۸	۱/۳۹±/۰۲۱
شاهد	۸	۱/۴±/۰۶۹
گروه تجربی۱(سیکلوفسفامید+حداقل زنجبیل)	۸	*۱/۲۴±/۰۲۲
گروه تجربی۲(سیکلوفسفامید+متوسط زنجبیل)	۸	*۱/۲۵±/۰۲۵
گروه تجربی۳(سیکلوفسفامید+حداکثر زنجبیل)	۸	**۱/۳۱±/۰۳۲
گروه تجربی۴(سیکلوفسفامید)	۸	*۱/۱۸±/۰۳۰
گروه تجربی۵(زنجبیل)	۸	۱/۴۱±/۰۸۲

مقادیر براساس میانگین ±انحراف معیار (mean±SD) آورده شده است.

سطح اختلاف معنی دار $P \leq ۰/۰۵$ است.

علامت*نشان دهنده اختلاف معنی داربا گروه کنترل است.

علامت**نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی۱و۲و۳ با گروه تجربی۴ است.

جدول۳: مقایسه میانگین وزن بیضه چپ در گروههای مختلف تجربی در مقایسه با گروه کنترل

	تعداد	انحراف معیار وزن بیضه چپ برحسب گرم+میانگین وزن بیضه چپ بر حسب گرمmean±SD
کنترل	۸	۱/۴۴±/۰۱۴
شاهد	۸	۱/۴۲±/۰۵۸
گروه تجربی۱(سیکلوفسفامید+حداقل زنجبیل)	۸	*۱/۲۶±/۰۲۵
گروه تجربی۲(سیکلوفسفامید+متوسط زنجبیل)	۸	**،*۱/۳۰±/۰۲۰
گروه تجربی۳(سیکلوفسفامید+حداکثر زنجبیل)	۸	**،*۱/۳۱±/۰۲۵
گروه تجربی۴(سیکلوفسفامید)	۸	*۱/۱۸±/۰۳۰
گروه تجربی۵(زنجبیل)	۸	۱/۴۱±/۰۸۲

مقادیر براساس میانگین ±انحراف معیار (mean±SD) آورده شده است.

سطح اختلاف معنی دار $P \leq ۰/۰۵$ است.

علامت*نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل است.

علامت**نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی۱و۲و۳ با گروه تجربی۴ است.

جدول٤: تغییر تعداد سلول های اسپرماتید در گروههای تجربی مختلف در مقایسه با گروه کنترل

گروههای مختلف	تعداد	انحراف معیار + میانگین سلول‌های اسپرماتیدmean±SD
کنترل	n=۸	۱۵۸/۶±۵/۴
شاهد	n=۸	۱۵۶/۶±۳/۵۸
گروه تجربی۱(سیکلوفسفامید+حداقل زنجبیل)	n=۸	*۶۶/۶±۳/۴۷
گروه تجربی۲(سیکلوفسفامید+متوسط زنجبیل)	n=۸	**،*۹۵/۶±۷/۵۵
گروه تجربی۳(سیکلوفسفامید+حداکثر زنجبیل)	n=۸	**،*۱۱۷/۴±۱۱/۰۷
گروه تجربی۴(سیکلوفسفامید)	n=۸	*۶۵±۵/۲
گروه تجربی۵(زنجبیل)	n=۸	۱۵۸/۲±۴/۲۴

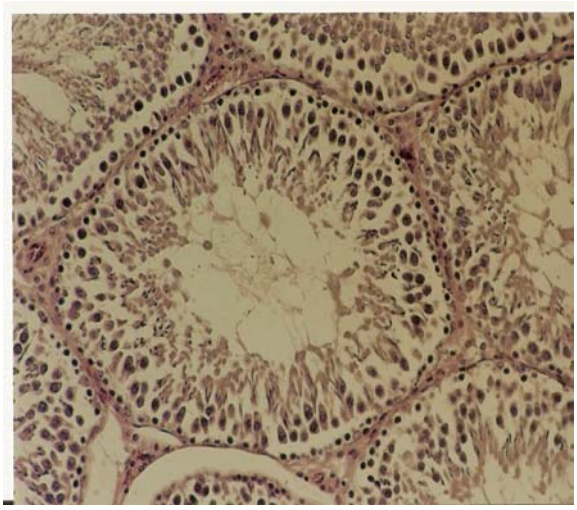
مقادیر براساس میانگین ±انحراف معیار(mean±SD) آورده شده است.

سطح اختلاف معنی دار $P \leq ۰/۰۵$ است.

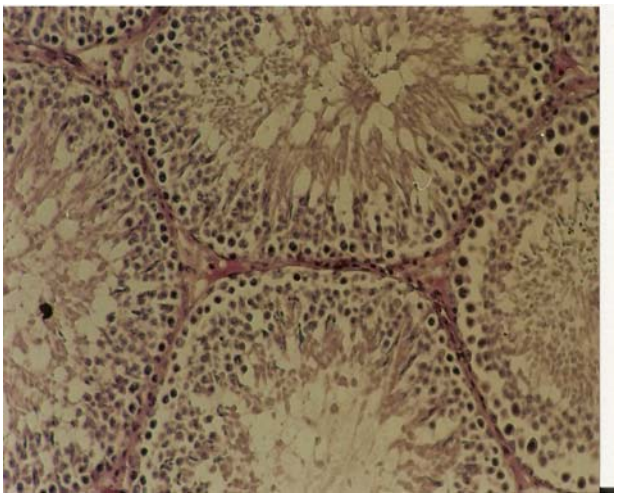
علامت*نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل است.

علامت**نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه های تجربی۱و۲و۳ با گروه تجربی۴ است.

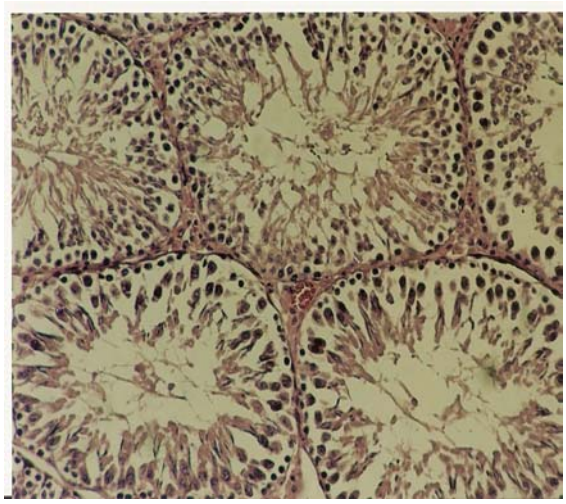
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018



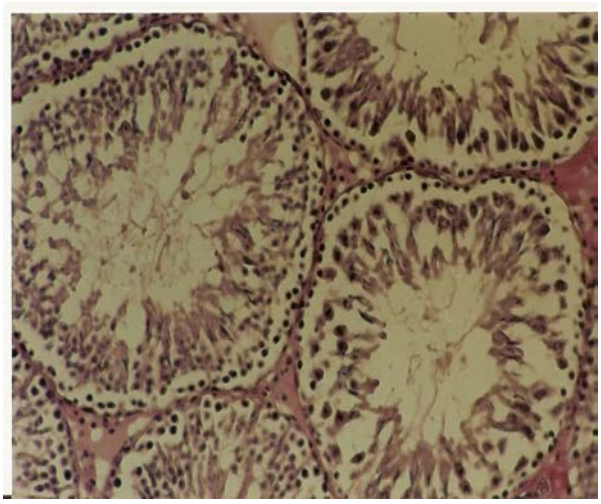
شکل ۱: فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه تجربی ۱(بزرگنمایی×۱۰۰)



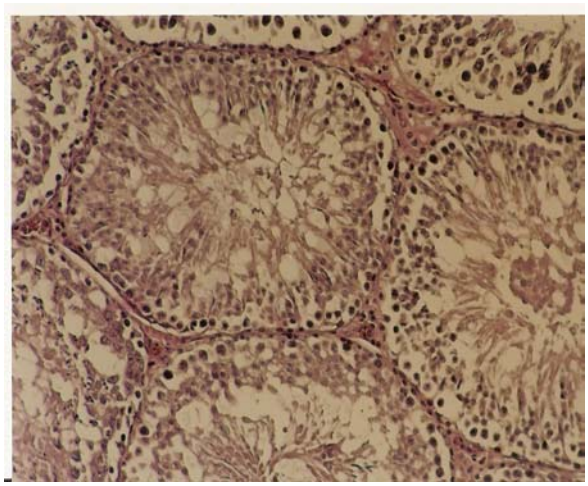
شکل ۲: فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه کنترل(بزرگنمایی×۱۰۰)



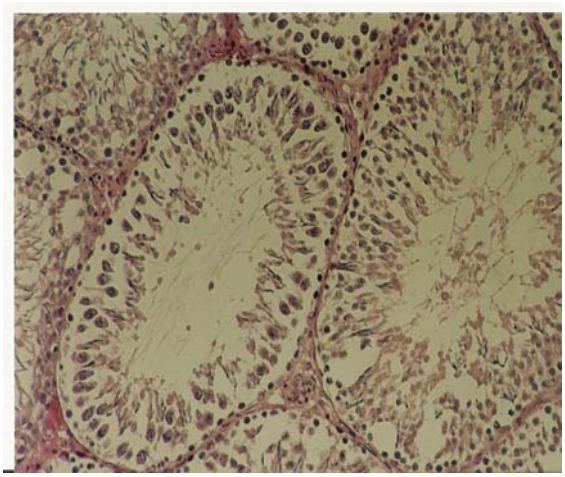
شکل ۳: فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه تجربی۳(بزرگنمایی×۱۰۰)



شکل ٤: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم ساز در گروه تجربی۲(بزرگنمایی×۱۰۰)



شکل۵: فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه تجربی۵(بزرگنمایی×۱۰۰)



شکل٦: فتومیکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه تجربی٤(بزرگنمایی×۱۰۰)

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

بحث

تـــأثیر داروی سیکلوفـــسفامید و زنجبیـــل بـــر وزن بـــدن: سیکلوفسفامید موجب اختلال و کاهش اشتها و حالت تهوع و استفراغ می‌شود(۲،۱) که می‌تواند ناشی از تحریک ناحیه‌ی گیرنده شیمیایی واقع در کف بطن چهارم در بصل النخاع باشد(۱۳). همچنین موجب اثرات سمی بر اندام‌های جنسی و کبد و پروتئین‌سازی می‌گردد(۲،۱). بر این اساس در این پژوهش احتمالاً این ماده با تأثیر بر میزان چربی‌ها در اثر کم اشتهایی و جلوگیری از سنتز پروتئین‌ها وکاهش تودهٔ پروتئینی و چربی موجب کاهش وزن بدن می‌شود.

با توجه به جدول ۱ در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل، افزایش وزن را نسبت به گروه تجربی ۴ مشاهده می‌کنیم که علت آن می‌تواند ناشی از ترکیبات زیر در زنجبیل باشد.

جینجرول‌ها از جمله ترکیبات زنجبیل است که محرک اشتها و ضد تهوع می‌باشد(۵) که می‌تواند حالت تهوع و بی‌اشتهایی ناشی از سیکلوفسفامید را جبران نماید. جینجرول‌ها به همراه سزکویی‌ترپن‌ها موجب حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود، پس خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد(۱۴،۵) و همچنین موجب جلوگیری از تولید و موجب حذف متابولیت‌های فعال در بدن می‌گردند(۱۴،۵)، پس با حذف متابولیت‌های فعال حاصل از سیکلوفسفامید در بدن، جلوی کاهش سنتز پروتئین و در نتیجه کاهش وزن بدن، با افزایش دوز زنجبیل، گرفته و کاهش وزن تا حدودی جبران می‌شود. جینجرول‌های موجود در زنجبیل، آنتی‌سروتونرژیک هستند و می‌توانند گیرنده نوع ۳ سروتونین را مهار کنند(۱۶،۱۵)، پژوهشگران معتقد هستند مصرف طولانی مدت مهار کننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین، باعث افزایش وزن بدن می‌شوند(۱۶). یافته‌ها نشان می‌دهند مهار کننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین در طولانی مدت از طریق فعال کردن گیرنده‌های 5HT2A باعث افزایش ترشح پرولاکتین می‌شود(۱۶)، پرولاکتین از طریق افزایش ذخیره چربی در بدن و افزایش رشد، وزن بدن را افزایش می‌دهد، در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل کاهش وزن نسبت به گروه تجربی ۴، تا حدودی جبران شده است.

مطالعات نشان می‌دهد افزایش سروتونین موجب کاهش هورمون رشد می‌گردد(۱۷). با توجه به مطالب بالا جینجرول با کاهش سروتونین موجب افزایش هورمون رشد می‌شود. پس با افزایش دوز زنجبیل افزایش وزن را در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ نسبت به گروه تجربی ۴ نشان می‌دهد.

زنجبیل دارای ویتامینA نیز می‌باشد(۱۸). ویتامین A یکی از عوامل رشد حیوانات است و فقدان تجربی این ویتامین در موش موجب توقف رشد حیوان می‌گردد. ویتامین A به رتینوئید تبدیل شده که موجب ذخیره چربی به صورت تری‌گلیسرید در بدن شده و موجب افزایش وزن بدن می‌گردد(۱۹) پس می‌توان نتیجه گرفت ویتامین A موجود در زنجبیل می‌تواند موجب افزایش وزن بدن و جبران کاهش وزن در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ نسبت به گروه تجربی۴گردد.

زنجبیل دارای ویتامین B6 نیز می‌باشد. این ویتامین هم به عنوان ضد تهوع عمل می‌کند و هم موجب افزایش رشد بدن می‌شود(۱۳). پس می‌توان نتیجه گرفت این ویتامین حالت تهوع حاصل از مصرف سیکلوفسفامید را در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و نیز کاهش وزن بدن را در این گروه‌ها نسبت به گروه تجربی۴ بهبود می‌بخشد.

تأثیر داروی سیکلوفسفامید و زنجبیل بر وزن بیضه: یکی از دلایل کاهش وزن بیضه و آتروفیه شدن بیضه‌ها عواملی است که در اسپرماتوژنز اختلال ایجاد می‌کند مانند داروی سیکلوفسفامید. این دارو موجب الیگو اسپرمی یا آزواسپرمی می‌شود(۱) و کاهش تعداد اسپرم موجب کاهش وزن بیضه‌ها می‌گردد. همچنین سیکلوفسفامید با تأثیر بر مولکول DNA مانع تکثیر سلول‌های زاینده شده در نتیجه تعداد سلول‌های اسپرم، اسپرماتید، اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه نیز کم شده پس وزن بیضه کاهش می‌یابد.

با توجه به جداول ۲، ۳ در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش میزان زنجبیل کاهش وزن بیضه‌ها تا حدودی جبران می‌شود و وزن بیضه‌ها در این سه گروه نسبت به گروه تجربی۴

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

افزایش می‌یابد. که باید علت آن را در ترکیبات زنجبیل جستجو کرد. همان طور که قبلاً گفته شده است در زنجبیل ترکیباتی مانند جینجرول ها، شوگااول‌ها و سزکویی‌ترپن‌ها وجود دارند که آنتی‌اکسیدان بوده و موجب از بین رفتن رادیکال‌های آزاد شده و همچنین موجب جلوگیری از متابولیت فعال و حذف این رادیکال‌ها می‌شوند، با توجه به اینکه این اثرات مخرب سیکلوفسفامید ناشی از متابولیت فعال آن مانند آکرولئین است، پس می‌توان گفت ترکیبات ذکر شده در زنجبیل موجب حذف متابولیت فعال سیکلوفسفامید شده و موجب می‌گردند که جلوی تقسیمات میتوزی و میوزی درون بیضه گرفته نشود و با افزایش میزان زنجبیل، افزایش وزن بیضه در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ نسبت به گروه تجربی۴ مشاهده شود. همچنین مطالعات نشان می‌دهد عصاره زنجبیل موجب ترمیم مولکول DNA می‌گردد(۲۲-۳،۲۰). پس در صورت تخریب DNA سلول‌های موجود در بیضه در اثر متابولیت‌های سیکلوفسفامید، ترکیبات زنجبیل آنرا ترمیم می‌کند و تقسیمات ادامه می‌یابد و کاهش وزن بیضه نسبت به گروه تجربی ۴ جبران می‌گردد.

همچنین تحقیقات دانشگاه تبریز در سال ۱۳۸۷ نشان می‌دهد عصاره زنجبیل موجب افزایش تستوسترون و افزایش وزن بیضه‌ها می‌گردد(۲۰). پس در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل وزن بیضه‌ها افزایش می‌یابد به طوری که در گروه تجربی ۵ که فقط زنجبیل دریافت کرده‌اند افزایش وزن بیضه از گروه کنترل نیز بیشتر شده است البته معنی‌دار نبوده و ممکن است مربوط به دوز داروی مصرفی یا طول دوره آزمایش باشد.

جینجرول‌ها و شوگااول‌ها تحریک کننده آندروژن می‌باشند وتوانایی افزایش وزن بیضه را دارند و می‌توانند هورمون تستوسترون را افزایش دهند.

آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت در حفاظت اسپرم‌ها در بافت بیضه و اپیدیدیم نقش ویژه‌ای ایفا می‌کنند و کاهش این آنزیم در بدن سبب نازایی می‌گردد. این آنزیم با قرار گرفتن در غشای پلاسمایی اسپرم، هسته اسپرم، مایع اپیدیدیم و ناحیه اپیدیدیم، اسپرم‌ها را از گزند رادیکال‌های آزاد حفظ می‌کند و سبب بلوغ نهایی و تکامل اسپرم‌ها می‌شود(۲۰).

همچنین مطالعات نشان می‌دهد مصرف زنجبیل به مقدار قابل توجهی میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می‌دهد(۵).

پس احتمالاً ترکیبات زنجبیل با افزایش میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، موجب جلوگیری از اثرات مخرب و شکستن DNA در سلول‌های اسپرم ومولد اسپرم می‌شود.

تأثیر داروی سیکلوفسفامید وعصاره زنجبیل بر تغییرات تعداد سلول های اسپرماتید: جدول ۴ نشان می‌دهد که میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتید در گروه های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ نسبت به گروه کنترل کاهشیافته است. کاهش در گروه تجربی ۴ که فقط داروی سیکلوفسفامید دریافت کرده‌اند ناشی از متابولیت‌های فعال سیکلوفسفامید و تأثیر این دارو بر روی DNA در نتیجه تقسیمات میوزی را کاهش می‌دهد. پس تعداد سلول‌های اسپرماتید حاصل از تقسیم سلول های اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه کاهش می‌یابد که کتاب‌های فارماکولوژی این را ثابت کرده‌اند(۱،۲). در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ و ۴ این کاهش نیز مربوط به متابولیت‌های حاصل از داروی سیکلوفسفامید است و با توجه به این که در گروه های تجربی ۱ و ۲ و ۳ علاوه بر سیکلوفسفامید، زنجبیل نیز دریافت می‌کنند و با افزایش دوز زنجبیل در این گروه‌ها، تعداد سلول‌های اسپرماتید، نسبت به گروه تجربی ۴ افزایش می‌یابد، به طوری که در گروه تجربی ۳ که حداکثر دوز زنجبیل دریافت کرده‌اند این کاهش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار می‌باشد ولی به آنها نزدیک شده است.

این افزایش نسبی سلول‌های اسپرماتید را می‌توان ناشی از ترکیبات فعال موجود در زنجبیل دانست. این ترکیبات شامل جینجرول‌ها، شوگااول‌ها و سزکویی‌ترپن‌ها می‌باشند. همان گونه که قبلاً نیز اشاره شده است این ترکیبات آنتی‌اکسیدانت هستند و موجب حذف رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های فعال از بدن می‌شوند پس می‌توانند اثرات مخرب داروهای شیمیایی مثل سیکلوفسفامید را کم کنند.

تحقیقات نشان می‌دهد ترکیبات موجود در زنجبیل موجب ترمیم مولکول DNA می‌شوند(۲۲،۲۰،۳)، پس DNA شکسته شده توسط سیکلوفسفامید را ترمیم می‌نمایند و موجب ادامه

تقسیمات سلولی می‌گردند.

تحقیقات نشان می‌دهد عصاره زنجبیل موجب افزایش تستوسترون و افزایش وزن بیضه‌ها می‌گردد(۲۰) پس در گروههای تجربی ۱ و ۲ و ۳ با افزایش دوز زنجبیل غلظت هورمون تستوسترون افزایش می‌یابد و هورمون تستوسترون با همکاری هورمون FSH موجب اسپرم‌سازی و تقسیم شدن سلول‌های اسپرماتوگونی می‌گردند.

جینجرول‌ها و شوگااول‌ها تحریک کننده آندروژن می‌باشند و توانایی افزایش وزن بیضه را دارند و می‌توانند هورمون تستوسترون را افزایش دهند.

آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت در حفاظت اسپرم‌ها در بافت بیضه و اپیدیدیم نقش ویژه‌ای ایفا می‌کنند و کاهش این آنزیم در بدن سبب نازایی می‌گردد. این آنزیم با قرار گرفتن در غشای پلاسمایی اسپرم، هسته اسپرم، مایع اپیدیدیم و ناحیه اپیدیدیم، اسپرم‌ها را از گزند رادیکال‌های آزاد حفظ می‌کند و سبب بلوغ نهایی و تکامل اسپرم‌ها می‌شود(۲۰). همچنین مطالعات نشان می‌دهد مصرف زنجبیل به مقدار قابل توجهی میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می‌دهد(۵).

پس احتمالاً ترکیبات زنجبیل با افزایش میزان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز، موجب جلوگیری از اثرات مخرب و شکستن DNA در سلول‌های اسپرم و مولد اسپرم می‌شود.

منابع:

1- Shahraz S, Ghaziyani T. ***Iranpharma.*** Tehran: Teymourzadeh 1383,194-7. [persian]

2- Katzung-Bertram J. ***Basic Medical Pharmacology***. Niyayesh M, Modares Musavi F, Fathallahi A(Translators). Tehran: Arjomand 1378:372-8. [persian]

3- Bhattaria S, Tran VH, Duke CC. ***The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions***. J Pharm Sci 2001; 90(10):1658-64.

4- Gupta YK, Sharma M. ***Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric empting in rats by ginger (Zingiber officinale) Methods Find***. Exp Cline Pharmacol 2001;23:501-3.

5- Prasanna K, Kalpagam P, Nirmala K. ***Alterations in antioxidant status of rats following intake of ginger through diet***. Food chemistry 2007;106:991-6.

6- Pan MH, Hsieh MC, Kuo JM, Lai CS, Wu H, Sang S, Ho CT. ***6-Shogaol induces apoptosis in human colorectal carcinoma cells via ROS production, caspase activation, and GADD 153 expression.*** Mol Nutr Food Res 2008;52(5):527-37.

7- Kavoli Haghighi M,Tooliat T. ***Ginger(Zingiber officinale Roscoe).*** Journal of Medicinal Plants 2002;1(1): 19-28. [persian]

8- Altman RD, Marcussen KC. ***Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis.*** Arthritis-Rheum 2001;44(11):2531-8.

9- Zargari A. ***Medicinal Plants***. Vol. 4. Tehran; Tehran University Press 1999. [persian]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 17:51 IRST on Sunday January 21st 2018

10- Mir Heydar H. ***Herbal application in preventing and treatment of disease***. Tehran; Islamic emission bureau 1996. [persian]

11- Amin A, Hamza AA. ***Effects of Roselle and Ginger on cisplatin-induced reproductive toxicity in rats***. Asian J Androl 2006 Sep;8(5):607-12.

12- Moallem SA, Tafazoli M, Niapour M. ***Evaluation of teratogenic effects of Zingiber Officinale in mice.*** Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2003;6(1): 43-52. [persian]

13- Guyton C, Hall JE. ***Medical physiology***. Shadan F (translators), Tehran: Chehr Publication 1999:1329. [persian]

14- Koo KL, Ammit AJ,Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. ***Gingerols and related analogues inhibit arashidonic acid – induced human platelet serotonin reease and aggregation thromb***. Res 2001;103(5):387-97.

15- Sharma SS, Gupta YK. ***Reversal of cis platin indused delay in gastric empting in rats by ginger (Zingiber officinale).*** Ethonopharmacology 1998; 62:19-55.

16- Riyazi A, Hensel A, Bauer K, Geissler N, Schaaf S, Verspohl EJ. ***The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (Zingiber officinale), its fractions and isolated compounds on the 5-HT3 receptor complex and the serotoninergic system of the rat ileum.*** Planta Med 2007 Apr;73(4):355-62.

17- Yh Yu, Anderson Ol,Wong ,John P. ***chang.Serotonin interferes with Ca and PKC signaling to reduce gonadotropin-relasing hormone-stimulated GH serotonin in goldfish pituitary cells.*** General and Comparative Endocrinology 2008;159:58-66.

18- H Samsam Shariat. ***Sellected Herbal Medicine***. Tehran: Mani 2004:187. [persian]

19- Shahbazi P, Maleknia N. ***General Biochemistry***. Vol. 2. Tehran; Tehran University Press:1380:71. [persian]

20- Khaki A, Nouri M, Fathiazad F, Khaki A. ***Evaluation of Zingiber Officinalis and Allium Cepa on spermatogenesis in rat***. Medical Journal of Tabriz University of MedicalSciences 2008; 30(2): 53-8. [persian]

21- Kaneko T, Aoki T, Kondo Y, Nagase H. ***DNA damage and the effect of antioxidants in streptozotocin-treated mice***. Food and chemical toxicology 2002; 40:979-87.

22- Shukla Y, Prasad S, Tripathi C, Singh M, George J, Kalra N. ***In vitro and in vivo modulation of testosterone mediated alterations in apoptosis related proteins by [6]-gingerol***. Mul Nutr Food Res 2007 Dec;51(12): 1492-502.