ORIGINAL ARTICLE

# *Influence of Pentoxifylline on the Damage of Sperm Parameters Induced by Etoposide in Mice*

Monireh Mahmoodi[1],
Zahra Esmaeili[2]

[1] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak 3848177584, Iran
[2] MSc in Biology, Faculty of Science, Arak University, Arak 3848177584, Iran

(Received December 24, 2023; Accepted April 23, 2024)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Although recent advances in cancer treatment have increased patient survival and improved quality of life, exposure to chemotherapy drugs leads to significant fertility problems in children with cancer. Etoposide is a chemotherapy drug that is widely used in the treatment of various types of cancer; However, it destroys healthy cells, especially male germ cells that are multiplying rapidly and continuously, and leads to infertility. In the present study, the antioxidant effect of pentoxifylline on the disorder caused by etoposide on the sperm parameters of adult male NMRI mice was investigated.

**Materials and methods:** 24 adult male NMRI mice with an average weight of 35±2gr (n=6) were randomly allocated to the following groups (n=6): control, etoposide (1mg/kg), pentoxifylline (100mg/kg) and etoposide + pentoxifylline and treated with daily intraperitoneal injection for 35 days. At the end of the treatment period, mice were anesthetized with ketamine-xylazine solution, and the left caudal region of epididymis was transferred to a 3cm plate containing culture medium (HamsF10) in a 37°C incubator to examine sperm parameters including the number, motility, morphology, viability and tail length of the sperm. The denaturation of sperm DNA using acridine orange staining and the maturation rate of sperm nucleus using aniline blue staining method was measured. The left testicle was removed and used to calculate daily sperm production. After taking blood from the heart and preparing serum, total antioxidant capacity ,and malondialdehyde level were also measured. The data were statistically analyzed with SPSS software, one-way ANOVA, and Tukey's test, and the difference in means was considered significant at the $P<0.05$ level.

**Results:** A significant decrease in the mean percentage of progressive sperms and a significant increase in the mean percentage of in situ and immotile sperms were observed in the etoposide group compared to the control group ($P<0.001$). Also, a significant decrease in the mean count, viability, daily sperm production, tail length, and normal morphology of sperm was observed in the etoposide group compared to the control group ($P<0.001$). The total antioxidant capacity also decreased significantly in the etoposide group compared to the control group ($P<0.001$). The level of serum malondialdehyde showed a significant increase in the etoposide group compared to the control group ($P<0.001$). There was no significant difference in the mean percentage of sperm DNA damage and sperm nucleus maturation in the etoposide group compared to the control group ($P<0.05$). Simultaneous treatment of pentoxifylline with etoposide significantly improved the aforementioned parameters compared to the etoposide group.

**Conclusion:** The results in the etoposide treatment group showed a significant decrease in sperm parameters and total antioxidant capacity, as well as a significant increase in malondialdehyde levels. The toxicity induced by etoposide through the induction of apoptosis, oxidative stress, and lipid peroxidation is considered the primary cause of the resulting damage, as evidenced by the study results. Pentoxifylline is believed to have mitigated the harmful effects of etoposide on sperm parameters and oxidative stress by leveraging its antioxidant properties to reduce oxidative stress.

***Keywords:*** etoposide, pentoxifylline, sperm, oxidative stress, mice

**J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 28-38 (Persian).**

**Corresponding Author: Monireh Mahmoodi** - Faculty of Science, Arak University, Arak 3848177584, Iran.
(E-mail: m-mahmoodi@araku.ac.ir)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۳ خرداد سال ۱۴۰۳ (۳۸-۲۸)

# تاثیر پنتوکسی فیلین بر آسیب پارامترهای اسپرمی القاء شده توسط اتوپوزاید در موش

منیره محمودی[۱]
زهرا اسماعیلی[۲]

## چکیده

**سابقه و هدف:** اگرچه پیشرفت‌های اخیر در درمان سرطان باعث افزایش بقای بیماران و بهبود کیفیت زندگی شده است، قرار گرفتن در معرض داروهای شیمی درمانی منجر به مشکلات باروری قابل توجهی درکودکان سرطانی می‌شود. اتوپوزاید یک داروی شیمی درمانی است که به‌طور گسترده در درمان انواع سرطان استفاده می‌شود؛ اما با این حال سلول‌های سالم، به ویژه سلول‌های زایای مردانه را که درحال تکثیر سریع و مداوم هستند از بین می‌برد ومنجر به ناباروری می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آنتی‌اکسیدانتی پنتوکسی فیلین بر اختلال ناشی از اتوپوزاید بر پارامترهای اسپرمی موش‌های نر بالغ نژاد NMRI، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد Naval Medical Research Institute (NMRI) با میانگین وزنی ۲±۳۵ گرم (n=۶) به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل، اتوپوزاید (۱ mg/kg)، پنتوکسی‌فیلین (۱۰۰ mg/kg) و اتوپوزاید+ پنتوکسی‌فیلین تقسیم‌بندی و روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت تزریق داخل صفاقی تیمار شدند. در پایان دوره تیمار، موش‌ها با محلول ترکیبی کتامین زایلازین، بی‌هوش و ناحیه دمی اپیدیدیم چپ به پلیت ۳ سانتی‌متری حاوی محیط کشت (HamsF10) در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد منتقل شد تاجهت بررسی پارامترهای اسپرمی شامل تعداد، تحرک، مورفولوژی، قابلیت حیات و طول دم اسپرم مورد استفاده قرار گیرد. دناتوره شدن DNA اسپرم با استفاده از رنگ‌آمیزی آکریدین اورنژ و همچنین میزان بلوغ هسته اسپرم به روش رنگ‌آمیزی آنیلین‌بلو سنجش شد. بیضه چپ خارج و جهت محاسبه تولید روزانه اسپرم (Daily sperm production(DSP استفاده شد. هم‌چنین بعد از خون گیری از قلب و آماده‌سازی سرم، میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام(Total antioxidant capacity(TAC و سطح مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde (MDA سنجیده شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS، روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) و تست Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و تفاوت میانگین‌ها در سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در میانگین درصد اسپرم‌های پیش‌رونده و افزایش معنی‌داری در میانگین درصد اسپرم‌های درجا و ساکن در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). هم‌چنین کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد، قابلیت حیات، تولید روزانه، طول دم و مورفولوژی طبیعی اسپرم در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده شد(P<۰/۰۰۱). ظرفیت آنتی اکسیدانتی تام نیز در گروه اتوپوزاید درمقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت(P<۰/۰۰۱)، در حالی‌که سطح مالون دی آلدئید سرم در گروه اتوپوزاید در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۱). تفاوت معنی‌داری در میانگین درصد آسیب DNA اسپرم و هم‌چنین بلوغ هسته اسپرم در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (P>۰/۰۵). تیمار همزمان پنتوکسی‌فیلین با اتوپوزاید پارامترهای فوق‌الذکر را در مقایسه با گروه اتوپوزاید به‌طور معنی‌داری بهبود بخشید.

**استنتاج:** نتایج حاضر درگروه تیمار با اتوپوزاید نشان دهنده، کاهش معنی‌داری در پارامترهای اسپرم و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام و هم‌چنین افزایش معنی‌داری در سطح مالون‌دی‌آلدئید بود. به نظر می‌رسد که سمیت القاء شده توسط اتوپوزاید از طریق ایجاد آپوپتوز، القاء استرس‌اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی، اصلی‌ترین عامل ایجادکننده آسیب‌های وارد شده باشد،که با توجه به نتایج حاصل، پنتوکسی‌فیلین احتمالا با پتانسیل آنتی‌اکسیدانتی و کاهش استرس اکسیداتیو، اثر سوء اتوپوزاید را بر پارامترهای اسپرمی و استرس اکسیدتیو کاهش داده است.

**واژه های کلیدی:** اتوپوزاید، پنتوکسی‌فیلین، اسپرم، استرس‌اکسیداتیو، موش

**مولف مسئول: منیره محمودی**–اراک: اراک ۳۸۴۸۱۷۷۵۸۴، دانشگاه اراک، دانشکده علوم پایه E-mail: m-mahmoodi@araku.ac.ir
۱. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک ۳۸۴۸۱۷۷۵۸۴، ایران
۲. کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اراک، اراک ۳۸۴۸۱۷۷۵۸۴، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۱۰/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۲/۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۲/۴



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

## مقدمه

سرطان یک بیماری با تکثیر غیرطبیعی و کنترل نشده سلولی، سرکوب آپوپتوز و متاستاز می‌باشد. جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی به‌طور کلاسیک از روش‌های مورد استفاده در درمان سرطان هستند که یکی ازعلل اصلی مرگ و میر بشر در قرن اخیر است(۲،۱). پیشرفت در این روش‌ها به‌طور قابل توجهی میزان موفقیت در درمان سرطان را افزایش داده است، درحالی که پروتکل‌های شیمی درمانی به‌ویژه استفاده از داروهای سیتوتوکسیک قوی باعث عوارض جانبی جدی و آسیب بافتی در اندام‌های غیر هدف می‌شود. در واقع، بسیاری از مطالعات در گذشته نشان داده‌اند که شیمی درمانی می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر اسپرم‌زایی و در نتیجه باروری مردان تأثیر بگذارد(۳،۲). اتوپوزاید یک آلکالوئید مشتق از گیاه *Podophyllum pelltatum* و به‌عنوان یک داروی ضد سرطان است که فعالیت توپوایزومراز II را مهار می‌کند و از آن‌جایی‌که داروهای آسیب‌رسان به DNA بر سلول‌هایی که قدرت تقسیم بیش‌تری دارند تاثیر می‌گذارند، بنابراین، می‌توانند اثرات خود را بر اسپرماتوگونی‌های بیضه نیز اعمال کند(۴). اتوپوزاید از طریق آسیب به DNA، تداخل در تکثیر DNA و مهار رونویسی آن می‌تواند باروری را تحت تاثیر قرار دهد(۵). هم‌چنین اتوپوزاید می‌تواند با تولید رادیکال آزاد و کاهش سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون منجر به تخریب سلول‌های لیدیگ و مهار ترشح تستوسترون و اختلال در روند اسپرماتوژنز شود(۶).

مطالعات مختلف نشان داده که ترکیبات آنتی اکسیدانتی ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو که به عنوان یک عامل مهم القاءکننده تغییرات پاتولوژیک در بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد، سیستم تولید مثلی را در برابر سمیت سلولی ناشی از داروهای شیمی درمانی محافظت کند(۶). پنتوکسی‌فیلین (Pentoxifylline (PTX یک مشتق متیل گزانتین و عامل وازواکتیو است که با کاهش ویسکوزیته و افزایش میکروسیرکولاسیون، جریان خون را بهبود می‌بخشد. PTX یک مهارکننده آنزیم فسفو دی استراز است که باعث تجمع آدنوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic adenosine monophosphate (cAMP و در نتیجه بهبود تحرک اسپرم می‌شود(۸،۷). در واقع PTX در سال ۱۹۷۹ به علت خواص خون‌رسانی و افزایش حرکت اسپرم به عنوان درمان جدید برای ناباروری مردان استفاده شد(۹). یائو و همکاران نشان دادند که PTX با حفظ هموستاز ردوکس از استرس اکسیداتیو ناشی از هیپوکسی در بافت بیضه جلوگیری می‌کند(۱۰). علاوه بر این، سلحشور و همکاران گزارش کردند که پنتوکسی فیلین موش‌ها را در برابر آسیب بیضه ناشی از دی متیل نیتروزامین محافظت می‌کند و تحرک و زنده ماندن اسپرم را بهبود می‌بخشد(۱۱). PTX با خاصیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانتی خود موجب حذف رادیکال‌های آزاد، کاهش فاکتورهای التهابی از جمله سیتوکین‌های پیش‌التهابی و بیان (inducible nitric oxide synthase (iNOS و کاهش آپوپتوز سلولی و در نتیجه بهبود روند اسپرماتوژنز می‌شود(۱۳،۱۲). بنابراین پنتوکسی‌فیلین با افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (dismutase superoxide:SOD) و کاتالاز، سرکوب نشانگر استرس اکسیداتیو (MDA) و کاهش تولید (Tumournecrosis factor-α (TNF-α می‌تواند در بهبود عملکرد دستگاه تولید مثل نر موثر باشد(۱۵،۱۴). بنابراین با توجه به این‌که اتوپوزید در درمان انواع مختلف سرطان موثر است، اما باعث مرگ سلول‌های در حال تکثیر طبیعی از جمله سلول‌های زایای مردانه می‌شود و با نظر به ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی، آنتی آپوپتوزی و ضد التهابی پنتوکسی‌فیلین، این مطالعه به منظور بررسی اثرات احتمالی پنتوکسی‌فیلین در برابر عوارض نامطلوب ناشی از اتوپوزاید بر روی پارامترهای اسپرمی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش انجام شد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، با کد اخلاق،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

IR.ARAKMU.REC.1399.169، ۲۴ سرموش نربالغ نژاد NMRI (با میانگین وزنی ۲±۳۵ گرم از مرکز انیستیتو پاستور (تهران- ایران) خریداری و در خانه حیوانات دانشگاه اراک در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد و نور محیطی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) و دسترسی آزاد به آب و غذا، نگهداری شدند. موش‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه کنترل، اتوپوزاید (1mg/kg, Sigma, Germany)، پنتوکسی‌فیلین(۱۰۰mg/kg, Sigma, Germany) و گروه تیمار همزمان اتوپوزاید و پنتوکسی‌فیلین تقسیم شدند(۱۶،۱۴). تیمار به صورت داخل صفاقی و به مدت ۳۵ روز انجام گرفت. در تمام مراحل انجام کار، اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت گردید.

*سنجش پارامترهای اسپرمی*

پس از ۲۴ ساعت از آخرین تزریق، موش‌ها توسط محلول ترکیبی کتامین ( Ketamine 100mg/kg; Ketamine10% alfasan. Woerden-Holand) و زایلازین ( Xylazine 10 mg/kg; xylazine 2% alfasan. Woerden-Holand) بیهوش شدند و پس از کالبدگشایی، ناحیه دمی اپیدیدیم چپ خارج و در محیط کشت Ham's F10 در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. تحرک و تعداد اسپرم بر اساس دستورالعمل WHO با استفاده از میکروسکوپ نوری (BH-2, Olympus, Japan) و بزرگنمایی ۴۰X سنجش شد. گسترش‌های اسپرم با محلول ائوزین- نیگروزین (مرک، آلمان) رنگ‌آمیزی و قابلیت حیات و درصد ناهنجاری‌های مورفولوژی اسپرم با میکروسکوپ نوری و بزرگنمایی X ۱۰۰ محاسبه شد(۲).

*سنجش تولید روزانه اسپرم (Daily sperm production, DSP)*

پس از خروج بیضه چپ و حذف کپسول آن، پارانشیم بیضه در ۲ میلی لیتر بافر (تریتون X-100) هموژن و پس از رنگ‌آمیزی با ائوزین ۱ درصد، با میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی X ۴۰ تولید روزانه اسپرم در هر گرم بافت بیضه محاسبه شد(۲).

*تخمین طول دم اسپرم*

برای تخمین طول دم اسپرم، اسمیرهای رنگ‌آمیزی شده با ائوزین- نیگروزین با استفاده ازگرید مرز و میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی X ۴۰ بررسی و به‌طور میانگین ۲۰۰ اسپرم شمارش گردید و طول دم اسپرم بر حسب µm محاسبه شد(۲).

*سنجش بلوغ اسپرم*

گسترش‌های اسپرم با آنیلین‌بلو رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ نوری و بزرگنمایی X ۱۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند. درصد اسپرم‌هایی که سر آن‌ها به رنگ آبی روشن بود، به عنوان درصد اسپرم بالغ در نظر گرفته شد(۱۷).

*ارزیابی کیفیت کروماتین اسپرم از طریق رنگ‌آمیزی هسته به روش آکریدین‌اورنژ*

گسترش‌های اسپرم با فیکساتیو کارنوی فیکس و با محلول آکریدین‌اورنژ رنگ آمیزی شدند و با میکروسکوپ فلورسنت با بزرگنمایی X ۱۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند. اسپرم‌های با سر سبز رنگ دارای DNA دو رشته‌ای یا سالم و اسپرم‌های با سر زرد و قرمز دارای DNA تک رشته‌ای یا دناتوره می‌باشند(۱۷).

*سنجش MDA*

برای اندازه‌گیری مالون دی آلدئید، از روش Buege و Aust استفاده شد. جذب نمونه‌های سرم با دستگاه اسپکتروفوتومتر در ۵۳۲ نانومتر خوانده شد. غلظت مالون دی آلدئید با استفاده از ضریب خاموشی (extinction coefficient) بر حسب نانومول بر میلی‌لیتر (nmol/ml) محاسبه شد (فرمول شماره ۱)(۱۸).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

فرمول شماره ۱:

$$\text{ضریب خاموشی (extinction coefficient)} : \frac{\text{جذب}}{1/56\times10^{5}} = \boxed{x}\ \text{Mol/l} = \boxed{x}\ \times10^{6} = \text{nmol/ml}$$

*سنجش میزان ظرفیت آنتی اکسیدانتی تام (FRAP)*

ابتدا محلول استاندارد سولفات آهن (Feso4 ,7H2o) با غلظت ۱mM آماده و رقت‌های مختلف تهیه شد، سپس جذب آن‌ها با دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۵۹۳ نانومتر اندازه‌گیری و منحنی استاندارد رسم گردید. با استفاده از فرمول رگرسیون حاصل، میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام نمونه‌های سرم محاسبه گردید(۱۹).

*آنالیز آماری*

داده‌های حاصل توسط نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۶ و روش آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و تست آماری Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و مقادیر به‌صورت Means±SD گزارش شد. تفاوت میانگین‌ها در سطح P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

*قابلیت تحرک اسپرم*

کاهش معنی‌داری در میانگین درصد اسپرم‌های پیش رونده و افزایش معنی‌داری در میانگین درصد اسپرم‌های درجا و ساکن در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). در گروه اتوپوزاید+ پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید افزایش معنی‌داری در حرکت پیش‌رونده اسپرم و کاهش معنی‌داری در میانگین درصد اسپرم‌های دارای حرکت درجا و ساکن دیده شد (P<۰/۰۰۱) که در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P>۰/۰۵). با مقایسه میانگین حرکت پیش‌رونده، درجا و ساکن در گروه پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱:** مقایسه میانگین درصد تحرک اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از ۳۵ روز تیمار با اتوپوزاید (۱ mg/kg/day)، پنتوکسی‌فیلین (۱۰۰ mg/kg/day) و اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین، مقادیر به‌صورت mean±SD می‌باشند.

| گروه‌ها | حرکت جلورونده | حرکت درجا | حرکت ساکن |
|---|---|---|---|
| کنترل | ۷۳/۳۰ ±۲/۱۱ | ۱۱/۹۷ ±۱/۲۶ | ۱۴/۷۳ ±۱/۳۷ |
| اتوپوزاید | * ۴۰/۵۷ ±۱/۴۵ | ° ۲۳/۱۷ ± ۱/۰۱ | ° ۳۶/۲۵ ± ۰/۹۱ |
| اتوپوزاید +پنتوکسی‌فیلین | # ۷۰/۸۹ ±۱/۲۵ | # ۱۳/۲۵ ±۱/۴۹ | # ۱۵/۸۵ ±۰/۹۸ |
| پنتوکسی‌فیلین | ۷۲/۲۵ ±۰/۸۸ | ۱۲/۹۰ ±۱/۱۴ | ۱۴/۸۵ ±۰/۱ |

(one way ANOVA ،Tukey´s test ،P<۰/۰۵)

*: نشان دهنده P<۰/۰۰۱، درمقایسه گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل، #: نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید می باشد.

*تعداد و قابلیت حیات اسپرم*

میانگین تعداد و قابلیت حیات اسپرم در گروه اتوپوزاید در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد(P<۰/۰۰۱). در گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین افزایش معنی‌داری در تعداد (P<۰/۰۱) و قابلیت حیات اسپرم (P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه اتوپوزاید مشاهده شد. به‌طوری‌که در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۲).

**جدول شماره۲:** مقایسه میانگین تعداد وقابلیت حیات اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از ۳۵ روز تیمار با اتوپوزاید (۱ mg/kg/day)، پنتوکسی‌فیلین (۱۰۰ mg/kg/day) و اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین، مقادیر به‌صورت mean±SD می‌باشند

| گروه‌ها | تعداد اسپرم ($\times10^{6}$) | قابلیت حیات اسپرم (درصد) |
|---|---|---|
| کنترل | ۱۲/۰۸ ± ۰/۹۲ | ۶۸/۷۲ ±۲/۲۵ |
| اتوپوزاید | ° ۷/۷۵ ±۱/۲۱ | ° ۳۱/۱۳ ±۲/۵۸ |
| اتوپوزاید +پنتوکسی‌فیلین | #۱۰/۳۶ ±۱/۱۶ | °° ۶۴/۷۲ ±۲/۸۵ |
| پنتوکسی‌فیلین | ۱۱/۳۹ ±۱/۰۷ | ۶۶/۷۱ ±۲/۱۸ |

(one way ANOVA ،Tukey´s test ،P<۰/۰۵)

*: نشان دهنده P<۰/۰۰۱، درمقایسه گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل، #: نشان دهنده P<۰/۰۱ و **: نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید می باشد.

*تولید روزانه و طول دم اسپرم*

میانگین تولید روزانه و طول دم اسپرم در گروه اتوپوزاید در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

نشان داد (P<۰/۰۰۱). افزایش معنی‌داری در میانگین تولید روزانه اسپرم و طول دم اسپرم در گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید مشاهده شد(P<۰/۰۰۱). از مقایسه میانگین تولید روزانه اسپرم در گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵)، در حالی که میانگین طول دم اسپرم در گروه اتوپوزاید+ پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۱). مقایسه میانگین تولید روزانه و طول دم اسپرم در گروه پنتوکسی‌فیلین در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت(P>۰/۰۵) (جدول شماره ۳).

**جدول شماره ۳:** مقایسه میانگین تولید روزانه و طول دم اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از تیمار ۳۵ روز با اتوپوزاید (1mg/kg/day)، پنتوکسی فیلین (۱۰۰ mg/kg/day) و اتوپوزاید+ پنتوکسی فیلین، مقادیر به‌صورت mean±SD می‌باشند

| گروه‌ها | تولید روزانه اسپرم ($10^6$/g) | طول دم اسپرم (µm) |
|---|---|---|
| کنترل | ۲۵/۷۱ ± ۱/۹۵ | ۱۱۹/۹۴ ±۲/۶۷ |
| اتوپوزاید | ۱۷/۸۳ ±۱/۲۹* | ۹۱/۵۳ ±۲/۸۶* |
| اتوپوزاید + پنتوکسی‌فیلین | ۲۳/۵۳ ±۱/۳۷# | ۱۰۶/۲۸ ±۲/۹۶#,+ |
| پنتوکسی‌فیلین | ۲۴/۳۲ ±۱/۵۶ | ۱۱۵/۷۳ ±۲/۱۱ |

(one way ANOVA ،Tukey´s test ،P<۰/۰۵)

*: نشان دهنده P<۰/۰۰۱، درمقایسه گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل،

#: نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید،

+ : نشان‌دهنده P<۰/۰۰۱، در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

*مورفولوژی اسپرم*

میانگین درصد مورفولوژی غیر طبیعی اسپرم در گروه اتوپوزاید در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۱). از مقایسه میانگین درصد مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم در گروه تیمار همزمان اتوپوزاید با پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید کاهش معنی‌داری دیده شد (P<۰/۰۰۱)، اما به حد گروه کنترل نرسید، به‌طوری‌که، افزایش معنی‌داری در درصد مورفولوژی غیر طبیعی اسپرم در گروه تیمار همزمان اتوپوزاید با پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل وجود داشت (P<۰/۰۱) (جدول شماره ۴).

**جدول شماره ۴:** مقایسه میانگین درصد مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم در گروه‌های مختلف موش پس از ۳۵ روز تیمار با اتوپوزاید (1 mg/kg/day)، پنتوکسی‌فیلین (۱۰۰ mg/kg/day) و اتوپوزاید+پنتوکسی فیلین، مقادیر به‌صورت mean±SD می‌باشند

| گروه‌ها | مورفولوژی غیر طبیعی اسپرم (درصد ) |
|---|---|
| کنترل | ۱۷/۰۴ ± ۱/۹۳ |
| اتوپوزاید | ۴۵/۹۲ ±۱/۳۶* |
| اتوپوزاید + پنتوکسی‌فیلین | ۲۰/۲۸ ±۱/۳۲#,+ |
| پنتوکسی‌فیلین | ۱۶/۲۵ ±۱/۷۰ |

(one way ANOVA ،Tukey´s test ،P<۰/۰۵)

*: نشان دهنده P<۰/۰۰۱، درمقایسه گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل،

#: نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید،

+ : نشان‌دهنده P<۰/۰۱، در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

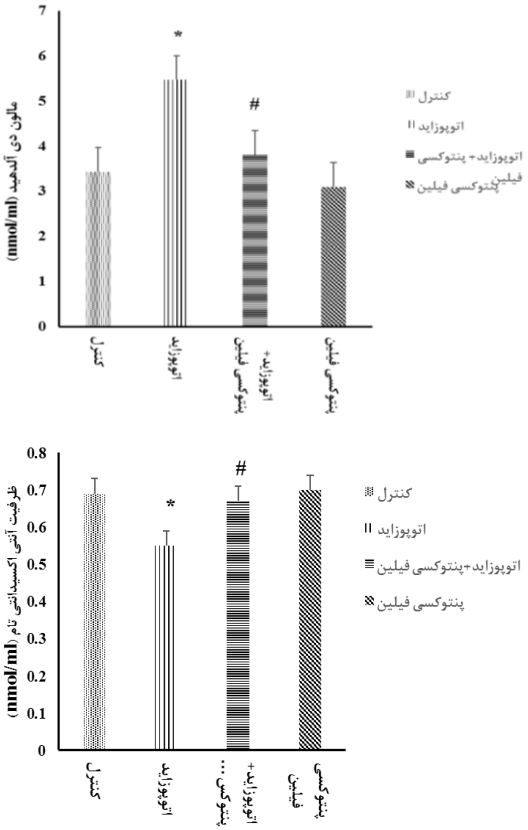
*ارزیابی تمامیت ساختار دو رشته‌ای DNA و تغییرات هیستون در فرآیند بلوغ اسپرم*

با مقایسه تمامیت ساختار دو رشته ای DNA و بلوغ اسپرم در گروه اتوپوزاید نسبت به کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نگردید (P>۰/۰۵).

*بررسی میزان غلظت مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام*

افزایش معنی‌داری در سطح MDA و کاهش معنی‌داری در ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید(P<۰/۰۰۱). مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید کاهش معنی‌دار سطح MDA و افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی‌تام را نشان داد(P<۰/۰۰۱). ازمقایسه سطح MDA و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام در گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (نمودار شماره ۵).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]




**نمودار شماره ۵:** مقایسه سطح MDA و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه‌های مختلف موش پس از ۳۵ روز تیمار با اتوپوزاید (۱mg/kg/day)، پنتوکسی‌فیلین (۱۰۰ mg/kg/day) و اتوپوزاید+ پنتوکسی‌فیلین، مقادیر به‌صورت mean±SD می‌باشند
(one way ANOVA ،Tukey´s test ،P<۰/۰۵)
*: نشان دهنده P<۰/۰۰۱، درمقایسه گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل،
#: نشان دهنده P<۰/۰۰۱ در مقایسه گروه اتوپوزاید+پنتوکسی‌فیلین نسبت به گروه اتوپوزاید.

## بحث

نتایج حاضر کاهش معنی داری در تعداد اسپرم و درصد اسپرم‌های زنده و دارای حرکت پیش‌رونده و افزایش معنی‌داری در درصد اسپرم‌های دارای حرکت درجا و ساکن در گروه اتوپوزاید در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که نتایج مطالعات قبلی نیز این یافته‌ها را تایید می‌کند(۱۶،۲۰،۲۱). در واقع اتوپوزاید با تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو باعث افزایش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک BAX و کاهش بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک خانواده BCL2 می‌گردد.

اتوپوزاید هم‌چنین با ایجاد پراکسیداسیون لیپید، باعث تغییر در نفوذپذیری غشاء و تجزیه شدن اندامک‌هایی همچون، میتوکندری می‌گردد، این تغییر در پتانسیل غشاء میتوکندری منجر به آزادشدن فاکتورهای آپوپتوسیتوژنیک مثل سیتوکروم c و فاکتورهای القاءکننده آپوپتوزیس می‌شود، که سیتوکروم c برای فعال کردن Apaf-1 (فاکتور القاءکننده آپوپتوز) ضروری است که باعث شروع فعالیت کاسپازها و نهایتاً راه اندازی مسیر آپوپتوز می‌شود که در نتیجه کاهش تعداد، قابلیت حیات اسپرم و درصد اسپرم‌های پیش‌رونده را موجب می‌گردد(۲۴-۲۲). از طرفی اثرات مخربی که اتوپوزاید بر سلول‌های لیدیگ دارد باعث کاهش هورمون تستوسترون می‌شود که نهایتاً می‌تواند منجر به کاهش تعداد اسپرم گردد(۲۵).

شواهد نشان می‌دهد که تیمار با اتوپوزاید از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش سطح ROS با اسیدهای چرب اشباع نشده در قسمت میانی اسپرم واکنش داده و با ایجاد تغییر در سیستم آنزیمی سلول‌های اسپرم نهایتاً منجر به افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد. این آسیب به اسپرم با کاهش سیالیت و تراوایی غشاء باعث تخریب میتوکندری و تخلیه ATP می‌شود که در نتیجه قابلیت تحرک اسپرم را کاهش می‌دهد(۲۶،۲۷). از طرفی از پیامدهای مخرب آپوپتوز می‌توان به، اختلالات غشاء سلول، افزایش ناهنجاری‌های سر اسپرم، متراکم شدن هسته و شکسته شدن DNA اشاره کرد که مجموع این فرایندها ممکن است قابلیت حیات اسپرم‌ها را کاهش دهند(۲۸).

در مطالعه‌ای که انجام شد، میانگین درصد مورفولوژی طبیعی اسپرم در گروه تیمار اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت. در تائید مطالعات قبلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اتوپوزاید با افزایش سطح MDA و کاهش سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام موجب القاء پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود(۲۸،۲۹). وجود فراوان اسیدهای چرب اشباع نشده، پلاسمالوژن‌ها، و اسفنگومیلین‌ها در غشای اسپرم

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

و پایین بودن سطح مواد آنتی‌اکسیدانت، اسپرم را در برابر پراکسیداسیون لیپیدی بسیار حساس نموده است(۳۰). از اثرات مخرب پراکسیداسیون لیپیدی در سلول‌ها می‌توان به تخریب ساختار غشای پلاسمایی اسپرم و تجزیه اسیدهای چرب غیراشباع اشاره کرد که در نهایت ممکن است منجر به آسیب ساختار لیپیدی غشاء، آپوپتوز یا مرگ سلولی و نهایتاً تغییرات مورفولوژیکی در سر و دم اسپرم گردد(۲۱).

مطالعات گوناگون هم‌چنین نشان داده است که بین اختلال در عملکرد طبیعی اسپرم و استرس‌اکسیداتیو ایجاد شده در مایع منی ارتباط وجود دارد، ترکیبات آنزیمی و غیرآنزیمی‌که برای محافظت از اسپرم در برابر ROS با یکدیگر تعامل دارند، سیستم آنتی‌اکسیدانتی محافظی را در مایع منی ایجاد می‌کنند(۳۱). بنابراین طبق نتایج پژوهش حاضر می‌توان گفت که احتمالاً اتوپوزاید با ایجاد استرس‌اکسیداتیو در مایع منی موجب تغییر مورفولوژی و عملکرد طبیعی اسپرم شده است. از طرفی مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم همراه با افزایش تولید ROS ممکن است به عنوان یک شاخص مفید برای آسیب احتمالی به DNA اسپرم عمل کند(۲۱). با این حال بررسی فرآیند بلوغ اسپرم و تمامیت ساختار دو رشته‌ای DNA اسپرم در بیضه موش‌های تیمار شده با اتوپوزاید، تفاوت معنی‌داری نشان نداد که می‌تواند به دلیل کوتاه بودن طول دوره تیمار، عدم اثر بخشی دوز دارو در حالت in vivo و یا حذف اسپرم‌های نابالغ در طی فرآیند اسپرماتوژنز به وسیله سلول‌های سرتولی به دلیل برخورداری از ویژگی فاگوسیتوزی آن‌ها باشد.

نتایج مطالعه حاضر همچنین کاهش معنی‌داری در طول دم و تولید روزانه اسپرم موش‌های تیمار شده با اتوپوزاید را نشان داد. تجویز اتوپوزید منجر به کاهش سطح تستوسترون، FSH و هورمون لوتئینیزه می‌شود که نشان‌دهنده اختلال در محور هورمونی هیپوفیز- بیضه به دلیل ایجاد استرس اکسیداتیو توسط اتوپوزاید است(۳۲). که می‌تواند به علت اختلال عملکرد سلول‌های لیدیگ ناشی از استرس اکسیداتیو باشد که خود با تغییرات محور هیپوفیز- بیضه مرتبط است(۲۱). بنابراین کاهش سنتز و ترشح تستوسترون که نقش مهمی در تکامل و تمایز سلول‌های اسپرم ایفا می‌کند، ممکن است عامل مؤثری جهت اختلال در اسپرماتوژنزیس و اختلال در بلوغ و کیفیت اسپرم شده به طبع آن کاهش معنی‌دار در تعداد اسپرم‌های اپیدیدیمی، تولید روزانه و طول دم اسپرم باشد.

در مطالعه حاضر، افزایش معنی‌داری در میزان مالون‌دی‌آلدئید و کاهش معنی‌داری در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه اتوپوزاید نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. با توجه به نتایج تحقیقات گذشته می‌توان بیان کرد که، اتوپوزاید موجب کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی از جمله گلوتاتیون (GSH) و سوپراکسیددیسموتاز (SOD) وکاتالاز CAT می‌شود، که این فرایند باعث افزایش پراکسیداسیون لیپید و افزایش میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA) می‌گردد(۳۳،۲۸).

در این مطالعه مشخص شد که تیمار همزمان اتوپوزاید با پنتوکسی‌فیلین توانست اثرات مخرب اتوپوزاید بر روی پارامترهای اسپرم را بهبود ببخشد که پژوهش‌های پیشین نیز نتایج حاضر را تایید می‌کند(۳۴،۷). پنتوکسی‌فیلین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی، احتمالا با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی قادر است آسیب‌های ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد (ROS) در غشاء سلول را مهار کند و بدین صورت موجب افزایش تعداد اسپرم‌ها، بهبود روند اسپرماتوژنز و حفظ مورفولوژی طبیعی اسپرم گردد(۱۵،۱۴). هم‌چنین احتمالا پنتوکسی‌فیلین با افزایش جریان خون اپیدیدیم، مهار فسفودی استراز و افزایش سطح cAMP داخل سلول، به‌دنبال آن افزایش گلیکولیز میتوکندری و افزایش سطح ATP داخل سلول، موجب بهبود روند اسپرماتوژنز، افزایش تعداد اسپرم‌ها و هم‌چنین افزایش قابلیت حیات و تحرک اسپرم گردد(۸).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

افزایش تولید روزانه اسپرم را این‌گونه می‌توان توجیه کرد که پنتوکسی‌فیلین با مهار فسفودی استراز و TNF-α و کاهش رونویسی از ژن آن بر روی چندین مرحله از مسیرهای سیتوکین-کموکین اثر گذاشته و به عنوان فاکتور ضد التهابی عمل کرده، مانع آپوپتوز سلول‌های جنسی و لیدیگ و جلوگیری از کاهش میزان تستوسترون می‌شود در نهایت تمامی این عوامل، افزایش تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک و تکامل و تمایز طبیعی اسپرم و افزایش تولید روزانه اسپرم را به‌دنبال دارد(۳۵،۱۲).

در مطالعه حاضر، پنتوکسی‌فیلین توانست میزان MDA را کاهش و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام را افزایش و به سطح گروه کنترل برساند. پنتوکسی‌فیلین دارای پتانسیل بالقوه برای خنثی‌سازی رادیکال های آزاد است و می‌تواند سبب افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله، کاتالاز(CAT)، سوپراکسیددیسموتاز(SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) شود. به علاوه پنتوکسی‌فیلین می‌تواند سبب کاهش پراکسیداز لیپیدها در بافت بیضه شده و از طریق بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانتی و کاهش پر اکسیداسیون لیپیدی موجب کاهش سطوح MDA و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام شود(۳۶،۲). با توجه به نتایج مطالعه حاضر، اتوپوزاید اثرات مخربی بر تعداد، تحرک، قابلیت حیات، مورفولوژی و تولید روزانه اسپرم دارد. هم‌چنین از دیگر اثرات زیان‌بار اتوپوزاید در این مطالعه، می‌توان به کاهش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و افزایش غلظت مالون‌دی‌الدئید نیز اشاره کرد. به نظر می‌رسد که سمیت القاء شده توسط اتوپوزاید از طریق ایجاد آپوپتوز و القاء استرس‌اکسیداتیو اصلی‌ترین عامل ایجادکننده‌ی آسیب‌های وارد شده باشد. پنتوکسی فیلین با افزایش قابل توجه سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام و کاهش سطح MDA که خواص آنتی اکسیدانتی آن را تایید می‌کند، در کاهش اثرات سیتوتوکسیک اتوپوزاید بر پارامترهای اسپرم موثر بوده که شواهدی را برای پنتوکسی فیلین به‌عنوان یک درمان بالینی احتمالی در برابر سمیت گنادی مرتبط با توپوزاید ارائه می‌دهد. اما با این حال ارزیابی توانایی سیتوپروتکتور آن در برابر اتوپوزاید و سایر انواع داروهای شیمی درمانی و هم‌چنین مکانیسم‌های احتمالی آن‌ها نیاز به تحقیقات بیش‌تری می‌باشد.

## سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دانشجویی با اخذ کد اخلاق (IR.ARAKMU.REC.1399.169) از دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه اراک به جهت حمایت مالی طبق قرارداد طرح پژوهشی به شماره ۹۹/۵۱۰ تشکر و قدردانی می‌گردد.

## References

1. Gurel G, CerenKuscu G, Buhur A, Dagdeviren M, Oltulu F, UlkuKarabayYavasoglu N, et al Fluvastatin attenuates doxorubicin-induced testicular toxicity in rats by reducing oxidative stress and regulating the blood–testis barrier via mTOR signaling pathway. Hum Exp Toxicol 2019; 38(12): 1329-1343.
2. Mahmoodi M, Bakhshi S, Sadeghzadeh F. Neutralizing the adverse effects of cyclophosphamide on the mouse testis and sperm parameters through pentoxifylline: A molecular and stereological study. Andrologia 2022; 54(10): e14543.
3. Ren D, Villeneuve N. Brusatol enhances the efficacy of chemotherapy byinhibiting the Nrf2-mediated defense mechanism.Proc Natl AcadSci U S A 2011; 108(4): 1433-1438.
4. Saied M, Ali K, Mosayeb A. Rosemary (Rosmarinusofficinalis L.) essential oil alleviates testis failure induced by Etoposide in male rats. Tissue Cell 2023; 9: 102016.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

5. Zhang W,Gou P ,Dupret JM, Chomienne C, Rodrigues-Lima F. Etoposide, an anticancer drug involved in therapy-related secondary leukemia: Enzymes at play. Transl Oncol 2021; 14(10): 101169.
6. Mohammadzadeh S, Kiani A, Amiri M. Lycopene modulates hepatic toxicity and testicular injury induced by etoposide in male rats. F S Sci 2023; 4(1): 30-35.
7. Kheradmand N, Mehranjani MS, Mahmoodi M. The effect of pentoxifylline on changes in testicular tissue and spermatogenesis indices in mice treated with dexamethasone. Qom Univ Med Sci J 2019; 13(7): 29-41 (Persian).
8. Fadl AM, El-Shahat KH, Hashem MF. Effect of pentoxifylline on the testicular hemodynamic, volume, testosterone, nitric oxide levels and semen quality in Ossimi rams during non-breeding-season. Theriogenology 2023; 209: 126-133.
9. Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Pentoxifylline in idiopathic male-factor infertility: a review of its therapeutic efficacy after oral administration. Hum Reprod 1994; 9(6): 996-1000.
10. Yao C, Li G, Qian Y, Cai M, Yin H, Xiao L, et al. Protection of pentoxifylline against testis injury induced by intermittent hypobaric hypoxia. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 3406802.
11. Salahshoor MR, Faramarzi A, Roshankhah S, Jalili C. The protective effect of Pentoxifylline on testopathy in male rats following Dimethyl Nitrosamine administration: An experimental study. Int J Reprod BioMed 2019; 17(10): 727-738.
12. Piryaei A, Najar A, Bayat M. Effects of pentoxifylline administration on histomorphological parameters of streptozotocin-induced diabetic rat testes. Lab Anim Res 2015; 31(3): 111-116.
13. Fallahzadeh AR, Rezaei Z, Rahimi HR, Barmak MJ, Sadeghi H, Mehrabi S, et al. Evaluation of the effect of pentoxifylline on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. Toxicol Res 2017; 33(3): 255-263.
14. Zakaria A, Al-Busadah KA. Pentoxifylline efficiency in protecting testes against cadmium toxicity. J Anim Vet Adv 2015; 14(1): 18-29.
15. Dhulqarnain AO, Takzaree N, Hassanzadeh G, Tooli H, Malekzadeh M, Khanmohammadi N, et al. Pentoxifylline improves the survival of spermatogenic cells via oxidative stress suppression and upregulation of PI3K/AKT pathway in mouse model of testicular torsion-detorsion. Heliyon 2021; 7(4): e06868.
16. Tousson E, Bayomy MF, Ahmed AA. Rosemary extract modulates fertility potential, DNA fragmentation, injury, KI67 and P53 alterations induced by etoposide in rat testes. Biomed Pharmacother 2018; 98: 769-774.
17. Rezvanfar MA, Rezvanfar MA, Shahverdi AR, Ahmadi A, Baeeri M, Mohammadirad A, et al. Protection of cisplatin-induced spermatotoxicity, DNA damage and chromatin abnormality by selenium nano-particles. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 266(3): 356-365.
18. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol 1978; 52: 302-310.
19. Biskup I, Golonka I, Sroka Z, Gamian A, Sroka Z. Antioxidant activity of selected phenols estimated by ABTS and FRAP methods. Postepy Hig Med Dosw 2013; 67: 958-963.
20. Moradi M, Goodarzi N, Faramarzi A, Cheraghi H, Hashemian AH, Jalili C. Melatonin protects rats testes against bleomycin, etoposide, and cisplatin-induced toxicity via mitigating nitro-oxidative stress and apoptosis. Biomed Pharmacother 2021; 138: 111481.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

21. Alanbaki AA, Mayali HM, Mayali HK. The protective effect of quercetin and hesperidin on etoposide induced toxicity in male rats testicular. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research 2017; 9(8): 1394-1405.
22. Codelia VA, Cisterna M, Alvarez AR, Moreno RD. p73 participates in male germ cells apoptosis induced by etoposide. Mol Hum Reprod 2010; 16(10): 734-742.
23. Ortiz RJ, Lizama C, Codelia VA, Moreno RD. A molecular evaluation of germ cell death induced by etoposide in pubertal rat testes. Mol Hum Reprod 2009; 15(6): 363-371.
24. Nooridaluii MR, Abdollah zade R. Role of p53 in Apoptosis and Cancer Therapy. Intern Med Today 2014; 20(3): 191-201.
25. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, et al. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. Eur Urol Focus 2018; 4(4): 591-589.
26. Rahman SU, Huang Y, Zhu L, Feng S, Khan IM, Wu J, et al. Therapeutic role of green tea polyphenols in improving fertility: a review. Nutrients 2018; 10(7): 834.
27. Attia SM, Ahmad SF, Harisa GI, Mansour AM, El Sayed M, Bakheet SA. Wogonin attenuates etoposide-induced oxidative DNA damage and apoptosis via suppression of oxidative DNA stress and modulation of OGG1 expression. Food and Chemical Toxicology 2013; 59: 724-730.
28. El-Garawani I, Hassab S, Nabi E, El-Ghandour E. The protective effect of (Foeniculum vulgare) oil on etoposide-induced genotoxicity on male albino rats. Eur J Pharm Med Res 2017; 4(7): 180-194.
29. Palo AK, Sahu P, Choudhury RC. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission. J Appl Toxicol 2005; 25(2): 94-100.
30. Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. Reprod Biol Endocrinol 2004; 2(1): 12.
31. Kurkowska W, Bogacz A, Janiszewska M, Gabryś E, Tiszler M, Bellanti F, et al. Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen. Am J Mens Health 2020; 14(5): 1557988320939731.
32. Kilarkaje N, Mousa AM, Al-Bader MM, Khan KM. Antioxidants enhance the recovery of three cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin–induced testicular dysfunction, pituitary-testicular axis, and fertility in rats. Fertil Steril 2013; 100(4): 1151-1159.
33. El Nabi SH, Elfiky M, Salman A, El-Shamy S, Ouda R, El-Garawani I. Modulatory Effect of Zingiber Officinale Oil on Oxidative Stress and DNA Damage in Etoposide-Treated Rats.Scholars Bulletin 2019; 5(7): 328-335.
34. Feyli S, Ghanbari A, Keshtmand Z. Therapeutic effect of pentoxifylline on reproductive parameters in diabetic male mice. Andrologia 2017; 49(1): e12604.
35. Akanji OD, Hassanzadeh G, Malekzadeh M, Khanmohammadi N, Khanezad M, Sadeghiani G, et al. Pentoxifylline promotes spermatogenesis via upregulation of the Nrf2-ARE signalling pathway in a mouse model of germ-cell apoptosis induced by testicular torsion–detorsion. Reprod Fertil Dev 2023; 35(7): 423-432.
36. Gholami A, Ataei S. Pentoxifylline Attenuates Arsenic Trioxide-Induced Cardiac Oxidative Damage in Mice. Oxid Med Cell Longev 2021; 2021: 6406318.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]