

تاثیر هورمون رشد بر کاهش عوارض سمی ناشی از مصرف داروی سیکلو فسفامید در فولیکول های تخمدانی خرگوش

بهرام عمواغلی تبریزی (M.D.)⁺ بابک حاجی پور (M.ST.)^{**} علی خدادادی (M.ST.)^{***}
محمدرضا همتی (M.D.)^{*} داریوش مهاجری (M.D.)^{*}

چکیده

سابقه و هدف: سیکلو فسفامید یکی از داروهای ضدسرطان می باشد که در درمان بیماری های از قبیل لنفوما، لوسمی، نوروبلاستوما، کارسینوما تخمدان، سرطان پستان و بیماری های اتوایمیون مورد استفاده قرار می گیرد. با این وجود، مصرف این دارو به دلیل اثرات سمی در بافت های مختلف، در تخمدان نیز اثر کرده و باعث کاهش تعداد فولیکول های تخمدانی و دژنره شدن آنها می گردد.

هورمون رشد باعث بهبود عملکرد بسیاری از بافت های بدن می شود. تحقیقات نشان داده اند که مصرف این هورمون باعث افزایش تعداد و اندازه فولیکول های تخمدانی می گردد. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر هورمون رشد در کاهش سمیت (Toxicity) حاصل از مصرف سیکلو فسفامید در فولیکول های تخمدانی می باشد.

مواد و روش ها: برای انجام این مطالعه، ۳۰ سر خرگوش ماده، نژاد سفید نیوزلندی، در ۳ گروه ده تایی توزیع گردید. گروه اول به عنوان شاهد فقط سرم نمکی به عنوان دارو دریافت کردند. به گروه ۲ و ۳، سیکلو فسفامید روزانه به مقدار ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت خوراکی تجویز شد. به گروه ۳ روزانه ۰/۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، هورمون رشد به صورت زیر جلدی به مدت ۴۹ روز (۷ روز قبل از مصرف سیکلو فسفامید و ۱۴ روز بعد از آخرین مصرف سیکلو فسفامید) تزریق گردید. بعد از آخرین روز تزریق هورمون رشد، خرگوش ها توسط اتر بیهوش شده و پس از برداشتن تخمدان ها، تخمدان ها از لحاظ تعداد فولیکول ها و اثرات ایجاد شده مورد مطالعه آسیب شناسی بافتی قرار گرفتند.

یافته ها: دژنره شدن فولیکول ها در گروه ۲ و ۳ مشاهده گردید ولی تعداد فولیکول های دژنره در گروه ۲ بیش تر از گروه ۳ بود. نواحی دژنره در بافت تخمدان در گروه ۲ نسبت به دو گروه دیگر بیش تر بود. تفاوت وزن بدن و تخمدان در گروه ۳ و ۱ معنی دار نبود ولی اختلاف معنی داری در کاهش وزن بدن و تخمدان در گروه ۲ نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد. **استنتاج:** تمامی این نتایج نشان دهنده اثر محافظتی هورمون رشد در بافت تخمدان، در مقابل سمیت ایجاد شده توسط سیکلو فسفامید است.

واژه های کلیدی: هورمون رشد، فولیکول تخمدان، سمیت، سیکلو فسفامید

⁺✉ **مؤلف مسئول:** تبریز- خیابان طالقانی، کوی آزادی، بن بست بلوری، پلاک ۱/۴۸
E-mail: Bahram.Tabrizi1353@yahoo.com

* متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

^{**} دانشجوی سال پنجم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

^{***} دانشجوی سال پنجم دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

تاریخ تصویب: ۸۶/۳/۱۶

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۲/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۲/۲

مقدمه

سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide) به عنوان یک جزء اساسی و مهم در بسیاری از ترکیبات دارویی موثر، ذکر شده است. از این دارو به طور وسیعی به عنوان یک داروی ضدسرطان و تضعیف کننده سیستم ایمنی بدن، به خصوص در کنترل رد عضو پیوندی توسط بدن، استفاده می شود (۲،۱). همچنین از این دارو برای درمان سندرم نفروتیک و مولتیپل میلوما استفاده شده است (۳). در پی استفاده از سیکلوفسفامید برای درمان بیماران و همچنین در آزمایشات انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی، عوارض ناخواسته بیشماری مانند عوارض تناسلی مشاهده شده است.

با وجود نتایج مفید حاصل شده از این دارو در برابر سرطان های مختلف، اثرات مضر و عوارض ناشی از استعمال این دارو بر ارگان های مختلف نظیر کبد و کلیه و... به اثبات رسیده است، چنانچه بر اساس تحقیقی که در سال ۲۰۰۳ در مرکز بیماری های کبد گروه پزشکی آمریکا، صورت گرفته است، اثرات سمی این دارو بر روی هپاتوسیت های کبدی را ناشی از تولید سمومی مثل 4-hydroperoxycyclophosphamide و acrolein در بافت کبد دانسته اند (۴).

سیکلوفسفامید باعث ایجاد اولیگواسپرمی (oligospermia) و آزواسپرمی (azoospermia) (۵) و همچنین تغییرات بیوشیمیایی و بافتی در بیضه ها و اپیدیدم موش های صحرایی، و انسان های درمان شده با این دارو، شده است (۶). کاهش مقادیر خونی هورمون تستوسترون در موش های صحرایی که به آنها سیکلوفسفامید تجویز شده است، مشاهده گردیده و در بیماران جنس نر که با این دارو درمان شده اند، اختلال در ترشح گنادوتروپین، که حاکی از آسیب بیضه است، به اثبات رسیده است (۷). اخیراً، گزارش شده است که مصرف همزمان اسید آسکوربیک و سیکلوفسفامید،

باعث بهبود عوارض کبدی و کلیوی ناشی از مصرف این دارو، در موش های صحرایی شده است. همچنین بیان شده که اثر مهاری حاصل از مصرف کوتاه مدت سیکلوفسفامید، روی فعالیت استروئیدوژنیک تخمدان در موش صحرایی، با استفاده از اسید آسکوربیک قابل جلوگیری است (۸). اختلال در عملکرد تخمدان موش های صحرایی متعاقب مصرف سیکلوفسفامید، به دلیل تخریب سلول های گرانولوزا می باشد (۲). زنانی که با سیکلوفسفامید مورد درمان قرار گرفته اند، ممکن است اختلالات باروری (۹)، آمنوره و افزایش تعداد فولیکول های آترتیک (Atretic) (آتروفی شده) و کاهش مقادیر پلاسمایی استروژن و پروژسترون را تجربه کنند. شیمی درمانی با سیکلوفسفامیدها، در بیمارانی که به سرطان سینه مبتلا بوده و هنوز قاعدگی را تجربه نکرده اند، باعث ایجاد عقمی شیمیایی می شود و همچنین در درمان زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک، این دارو، باعث ایجاد قاعدگی های نابهنگام در آنها می شود (۱۰).

اثرات بهبود دهنده هورمون رشد نیز همواره مد نظر محققان مختلف بوده و تحقیقات مختلفی در رابطه با آن انجام گرفته است از آن جمله می توان به نقش حفاظتی این هورمون روی قلب (۱۱) و همچنین نتایج رضایت بخش حاصل شده از استعمال این دارو در بیماران لوپوسی (۱۰) و اثرات مفید این هورمون قبل و بعد از پیوند کبد و کلیه (۱۲) اشاره نمود. محافظت از تخمدان ها در مقابل عوارض زیان بار داروی سیکلوفسفامید، از لحاظ بالینی مهم بوده و حتی می تواند در مورد زنانی که در سنین باروری بوده و با این دارو درمان می شوند مفید باشد. تحقیقاتی درباره GnRH^۱ و HCG^۲ و اسید

1. Gonadotrophin-releasing hormone
2. Human Chorionic gonadotrophin

آسکوربیک به عنوان عوامل محافظ در برابر عوارض زیان بار داروی سیکلوفسفامید انجام شده است (۱۴،۱۳۸) اما در خصوص تاثیر هورمون رشد در این خصوص هیچ تحقیقی انجام نگرفته است. نظریات مختلفی در مورد اثر هورمون رشد در تخمدان بیان شده است که از آن جمله می توان به نقش آن در تشدید عملکرد گونادوتروپین ها در رشد فولیکول ها و تخمک گذاری، تحریک میوز در تخمدان هایی که عمل تخمک گذاری انجام داده و هم چنین در اووسیت های فولیکولی، تحریک گیرنده های سوماتوتروپیک و RNA پیامبر پذیرنده هورمون در تخمدان (۱۵) و هم چنین تشدید پرولیفراسیون سلولی و مهار آپوپتوزیس (apoptosis) (مرگ برنامه ریزی شده) (۱۶) اشاره کرد.

به این منظور از خرگوش های ماده بالغ، جهت ارزیابی اثر حفاظتی هورمون رشد (Growth Hormone) بر روی تخمدان هایی که در معرض سیکلوفسفامید قرار گرفته اند، استفاده شد.

مواد و روش ها

جهت انجام این مطالعه، ۳۰ سر خرگوش آزمایشگاهی از نژاد سفید نیوزلندی با سن تقریبی ۵ ماه و با وزن 1 ± 0.5 kg که همگی ماده و به ظاهر سالم بوده و هنوز جفت گیری انجام نداده بودند تهیه شد و آنها به ۳ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. شرایط تغذیه و نگهداری برای همه خرگوش ها یکسان در نظر گرفته شد. خرگوش ها در قفس های مخصوص و در بستری از پوشال و در دمای 23°C - ۲۱ با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. پس از یک هفته عادت به وضعیت جدید، مطالعه بر روی آنها آغاز گردید.

به گروه شاهد روزانه ۵ ml/kg سرم نمکی (به طور متوسط ۷/۵ ml به هر راس خرگوش) و به ۲ گروه دیگر

روزانه به میزان ۱۰۰ mg/kg داروی سیکلوفسفامید (از محلول ۲/۵ درصد به طور متوسط ۶ ml به هر راس خرگوش) توسط لوله گاوآژ به صورت خوراکی تجویز شد (۱۷،۱). دوره درمانی برای تمامی گروه ها ۲۸ روز بود. برای همخوانی و مطابقت بیش تر این تحقیق با روش های درمانی در انسان، از روش خوراکی و دوزهای درمانی (Median dose) فوق استفاده شد (۱۸). به یک گروه از دو گروهی که به آنها سیکلوفسفامید تجویز می شد، روزانه و به مدت ۴۹ روز (از ۷ روز قبل از تجویز سیکلوفسفامید تا ۱۴ روز بعد از آخرین دوز مصرف سیکلوفسفامید) و با دوز ۰/۱۵ mg/kg، بلافاصله بعد از گذشت ۴ ساعت از تجویز سیکلوفسفامید، هورمون رشد به صورت زیر جلدی (S.C) تزریق و جهت یکسان سازی شرایط آزمایش برای تمامی گروه ها، به گروه شاهد و گروهی که تنها سیکلوفسفامید دریافت می کرد، باحجمی برابر با هورمون رشد تزریق شده، سرم نمکی به صورت زیر جلدی تزریق شد.

بعد از گذشتن ۲۴ ساعت از تزریق آخرین دوز هورمون رشد، تمامی حیوانات ابتدا وزن شده و بعد از یک بیهوشی خفیف توسط اتر نیز، وزن شدند. سپس با انجام عمل لاپاراتومی، تخمدان ها از محوطه بطنی بیرون آورده و وزن شدند. تخمدان های هر حیوان جهت انجام مطالعات هیستوپاتولوژیکی، در محلول بوین (Bouin) قرار داده شدند. بلوک های پارافین مربوط به بافت تخمدان در ضخامت های ۵ میکرومتری برش داده شده و با هماتوکسیلین و ائوزین (haematoxylin and eosin) رنگ آمیزی شدند. بدین ترتیب، انواع مختلف فولیکول های تخمدانی مشخص شدند و با در نظر گرفتن ضخامت و مورفولوژی، به فولیکول های کوچک پره آنترال (SPAF) (کم تر از ۹۰ میکرومتر)، فولیکول های بزرگ پره آنترال (LPAF) (۹۱ تا ۲۶۰ میکرومتر)، فولیکول های کوچک آنترال (SAF) (۲۶۱ تا ۳۵۰ میکرو

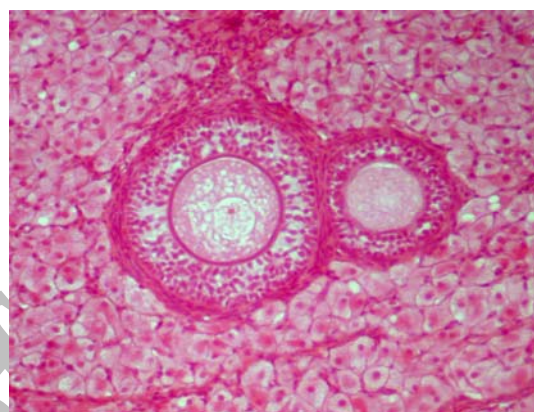
در مرحله ۲- ب) این مرحله با مشاهده اووسیت‌های حاوی تعداد کمی اجسام پیکنوتیک که در آنتروم شناور بودند، قابل تشخیص بود (۱۴).

نتایج به دست آمده به روش آماری ANOVA و multiple two-tailed t- test و توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

نتایج این مطالعه در جداول ۱ تا ۳ ذکر شده است. مطالعه کمی بر روی تمامی مراحل فولیکولوژنر نشان داد که تعداد فولیکول‌های تخمدانی در گروه درمان شده با سیکلوفسفامید، به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش و تعداد فولیکول‌های آترتیک افزایش یافته است ($p < 0.05$) (شکل شماره ۲). همچنین بررسی تجویز همزمان هورمون رشد با سیکلوفسفامید، نشان داد که میزان دژنراسیون فولیکول‌های سالم در این گروه به طور معنی‌داری کاهش یافته ($p < 0.05$) و تعداد فولیکول‌های سالم این گروه و گروه شاهد با هم مطابقت دارد ($p > 0.05$). تعداد فولیکول‌های نارس در گروه درمان شده با سیکلوفسفامید نسبت به گروه شاهد، به طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($p < 0.05$) ولی در گروه دیگر که هورمون رشد و سیکلوفسفامید با هم مصرف شده بود، تعداد فولیکول‌های نارس با گروه شاهد یکسان بود ($p > 0.05$). (شکل شماره ۳) (جدول شماره ۱).

متر)، فولیکول‌های متوسط آنترال (MAF) (۳۵۱ تا ۴۳۰ میکرومتر)، فولیکول‌های بزرگ آنترال (LAF) (۴۳۱ تا ۴۹۰ میکرومتر) و فولیکول‌های گراف (GF) (بیشتر از ۴۹۱ میکرومتر) طبقه‌بندی شدند (۱۴) (شکل شماره ۱) (جدول شماره ۱).



شکل شماره ۱: منظره ریزی از تخمدان خرگوش سفید نیوزلندی: فولیکول‌های سالم در این تصویر کاملاً مشخص می‌باشد. (هماتوکسیلین - ائوزین، درشت نمایی $\times 250$)

فولیکول‌هایی که دستخوش تغییر شده و دژنره شده بودند، بسته به درجه دژنراسیون طبقه‌بندی شدند: در مرحله ۱- الف) هسته‌های پیکنوزه (Pyknosis) در بعضی از سلول‌های گرانولوزا قابل مشاهده بودند. در مرحله ۱- ب) تغییرات دژنراتیو در تمامی سلول‌های لایه گرانولوزا مشاهده می‌شدند. در مرحله ۲- الف) اووسیت دارای هسته پیکنوتیک و توده‌ای از سلول‌های دژنراتیو بود.

جدول شماره ۱: اثر تجویز هورمون رشد و سیکلوفسفامید بر تعداد فولیکول‌های تخمدان (Mean $\pm$ SEM, N= ۱۰)

گروه	SPAF	LPAF	SAF	MAF	LAF	GF
شاهد	۳۶/۲ $\pm$ ۱/۳ a	۲۷/۴ $\pm$ ۱/۳ a	۸/۳ $\pm$ ۰/۷ a	۸/۲ $\pm$ ۰/۷ a	۵/۴ $\pm$ ۰/۴ a	۲/۸ $\pm$ ۰/۱ a
سیکلوفسفامید	۲۲/۵ $\pm$ ۱/۹ b	۱۷/۱ $\pm$ ۱/۱ b	۵/۴ $\pm$ ۰/۸ b	۵/۹ $\pm$ ۰/۵ b	۲/۴ $\pm$ ۰/۳ b	۱/۵ $\pm$ ۰/۴ b
سیکلوفسفامید + هورمون رشد	۳۷/۳ $\pm$ ۱/۵ a	۲۸/۵ $\pm$ ۱/۴ a	۱۰/۱ $\pm$ ۰/۷ a	۱۰/۳ $\pm$ ۰/۱ a	۶/۲ $\pm$ ۰/۴ a	۲/۱ $\pm$ ۰/۲ a

حروف غیر مشابه در هر ستون نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در حد ($p < 0.05$)

SPAF= small preantral follicle
MAF= medium antral follicle

LPAF= large preantral follicle
LAF= large antral follicle

SAF= small antral follicle
GF=graft follicle

بررسی میانگین وزن ابتدایی و نهایی موش‌ها در گروه ۱ (شاهد) و ۳ (سیکلو فسفامید + هورمون رشد)، افزایش معنی‌داری نشان داده ($p < 0.05$)، در حالی که بررسی میانگین وزن ابتدایی و نهایی موش‌ها در گروه ۲ (سیکلو فسفامید) کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$) (جدول شماره ۲).

بررسی میانگین وزن تخمدان‌ها در گروهی که به آنها تنها سیکلو فسفامید تجویز شده بود، در مقایسه با گروه شاهد و همچنین در مقایسه با گروهی که هورمون رشد همراه با سیکلو فسفامید دریافت کرده بودند کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$). در حالی که مقایسه وزن تخمدان‌ها در گروه شاهد و گروهی که هورمون رشد همراه با سیکلو فسفامید دریافت کرده بود اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد ($p > 0.05$) (جدول شماره ۳).

بحث

در این مطالعه تجویز سیکلو فسفامید به موش‌های ماده، باعث کاهش تعداد کل فولیکول‌های تخمدانی و فولیکول‌های بالغ و افزایش فولیکول‌های آترتیک در تخمدان گردید. سیکلو فسفامید می‌تواند باعث افزایش سلول‌های آپوپتوتیک در تخمدان شده و از طرف دیگر موجب ایجاد اختلال در عملکرد سیستم اکسیداتیو تخمدان‌ها شود. مهم‌ترین سیستم اکسیداتیو در تخمدان‌ها، سیستم گلوکوتایون پراکسیداز^۱ است که این دارو می‌تواند باعث کاهش فعالیت این سیستم شود (۱۹، ۱۸، ۴). از طرف دیگر سیکلو فسفامید با تاثیر بر سطح پلاسمایی گنادوتروفین که روند فولیکولوژن را تنظیم می‌کنند، می‌تواند باعث کاهش فولیکولوژن و استروژن در تخمدان‌ها شود که این امر نیز می‌تواند توجیه کننده اثرات سمی دارو در تخمدان باشد. یافته‌های این

جدول شماره ۲: تاثیر تجویز همزمان هورمون رشد و سیکلو فسفامید بر وزن بدن ($N=10$) (Mean $\pm$ SEM)

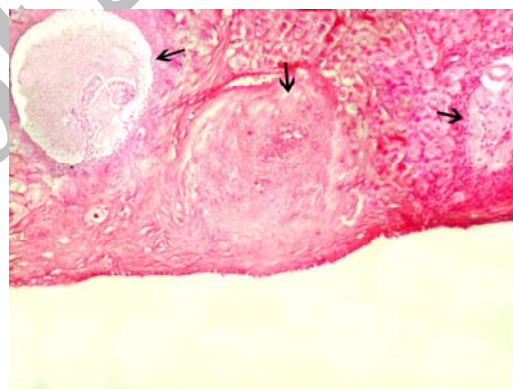
گروه‌ها	وزن ابتدایی (gr)	وزن نهایی (gr)
شاهد	1430 ± 5 a	1580 ± 4 b
سیکلو فسفامید	1510 ± 3 a	1350 ± 5 b
سیکلو فسفامید + هورمون رشد	1480 ± 5 a	1620 ± 5 b

حروف غیرمشابه درستون نشان‌دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در حد ($p < 0.05$)

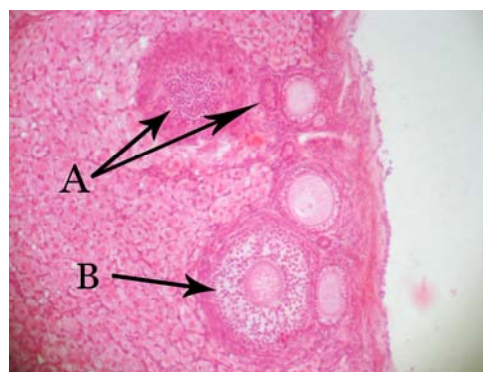
جدول شماره ۳: تاثیر تجویز همزمان هورمون رشد و سیکلو فسفامید بر وزن تخمدان‌ها ($N=10$) (Mean $\pm$ SEM)

گروه‌ها	وزن تخمدان‌ها (gr)
شاهد	1.09 ± 0.03 a
سیکلو فسفامید	0.9 ± 0.06 b
سیکلو فسفامید + هورمون رشد	1.05 ± 0.04 a

حروف غیرمشابه درستون نشان‌دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در حد ($p < 0.05$)



شکل شماره ۲: منظره ریزی از تخمدان خرگوش سفید نیوزلندی تیمار شده با سیکلو فسفامید. حضور فولیکول‌های آترتیک در این تصویر مشخص می‌باشد (هماتو کسین - انوزین، درشت نمایی $\times 100$)



شکل شماره ۳: منظره ریزی از تخمدان خرگوش سفید نیوزلندی تیمار شده با سیکلو فسفامید و هورمون رشد. حضور فولیکول‌های آترتیک (A) به همراه فولیکول‌های سالم (B) در این تصویر مشخص می‌باشد (هماتو کسین - انوزین، درشت نمایی $\times 100$)

1. glutathione Peroxidase

مطالعه با یافته‌های سایر محققین در این زمینه همخوانی دارد (۱۸، ۱۷، ۱۴).

افزایش وزن در دو گروه شاهد و درمان شده با سیکلوفسفامید توام با هورمون رشد، نشان دهنده سلامت جسمی و کاهش اثرات سمی دارو توسط هورمون رشد بوده و در نتیجه آن، رشد حیوانات به صورت طبیعی انجام گرفته است در حالی که کاهش وزن در گروهی که داروی سیکلوفسفامید به تنهایی استفاده شده، می‌تواند ناشی از اثرات سمی دارو در کبد و کلیه و سایر ارگان‌ها باشد که نتیجه آن به صورت کاهش در وزن ظاهر شده است. نتایج به دست آمده با نتایج سایر محققین همخوانی دارد (۱۹، ۱۸). اما در تحقیقی که توسط سامپا گوشا (Sampa G) در سال ۲۰۰۱ انجام گرفته کاهش وزنی در موش‌ها گزارش نشده و با یافته‌های ما همخوانی ندارد (۱۴).

به دلیل تأثیر داروی سیکلوفسفامید در روند فولیکولوزن و دژنره شدن فولیکول‌های تخمدانی، کاهش تعداد کل فولیکول‌ها ایجاد شده و کاهش وزن تخمدان‌ها را سبب می‌شود. و این خود می‌تواند دلیلی اثرات سمی این دارو در تخمدان‌ها باشد. این نتیجه با یافته‌های سایر محققین همخوانی دارد (۱۸، ۱۷).

بررسی میکروسکوپی تخمدان در تجویز توام سیکلوفسفامید با هورمون رشد، کاهش آماری معنی‌داری در عوارض ایجاد شده توسط سیکلوفسفامید به تنهایی را نشان داد. یافته‌های آماری در این گروه، اختلاف آماری معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد.

تجویز هورمون رشد به همراه سیکلوفسفامید اثرات سمی ناشی از این دارو را در تخمدان کاهش داده و عامل حفاظتی مهمی در برابر این دارو بوده است. تصور می‌شود که این امر می‌تواند ناشی از اثر تحریکی این هورمون بر روی تولید گنادوتروفین‌ها و یا ناشی از اثر

تحریکی آن در سلول‌های تخمدانی و همچنین عملکرد سلول‌های گرانولوزا باشد (۶). مشابه همین تحقیق توسط سامپا گوشا (Sampa G) و همکاران در سال ۲۰۰۱ صورت گرفته است اما به جای هورمون رشد از HCG استفاده شده است و نتایج این تحقیق با نتایج آن همخوانی دارد (۱۴). تحقیقی دیگر نیز توسط گوشا (Ghosh) و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام شده و از اسید آسکوربیک به عنوان عاملی محافظ در برابر اثرات سمی سیکلوفسفامید استفاده شده است که نتایج آن با یافته‌های ما همخوانی دارد (۸).

Yoshimura و همکارانش در سال ۱۹۹۴ بیان نمودند که هورمون رشد می‌تواند باعث تشدید عملکرد گنادوتروفین‌ها در رشد فولیکول‌های تخمدانی و تخمک‌گذاری شود. رشد فولیکول‌های تخمدانی، بلوغ تخمدانی و تولید IGF-I در تخمدان‌های خرگوش در شرایط آزمایشگاهی و در نتیجه تزریق هورمون رشد، بیانگر این نکته است که تخمدان محل پذیرش و عمل هورمون رشد می‌باشد (۱۵). Sabine و همکاران در سال ۲۰۰۳ معتقد بودند که تجویز هورمون رشد سبب تشدید پرولیفراسیون سلولی و مهار آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی شده) می‌شود. افزایش پرولیفراسیون سلولی مربوط به اثر مستقیم هورمون بوده در حالیکه اثر مهاري آن ناشی از اثرات تحریکی IGF-I است که روی بلوغ اووسیت تأثیر می‌گذارد (۱۶). Carllsson و همکاران در سال ۱۹۹۳ اعلام کردند که هورمون رشد، از طریق تحریک گیرنده‌های سوماتوترونیک در تخمدان و به واسطه حضور RNA پیامبر پذیرنده هورمون رشد، عمل خود را انجام می‌دهد (۲۰). هورمون رشد یک محرک رشد سلولی می‌باشد که می‌تواند با تأثیر در مراحل مختلف متابولیسمی من جمله به کار انداختن واکنش‌های لیپولیز، افزایش سرعت انتقال اسیدهای آمینه به داخل

با این دارو، می‌توان از تخمدان‌ها، در مقابل بسیاری از عوارض فوق محافظت نمود. به عبارتی دیگر در مواردی که در سنین باروری، داروی سیکلوفسفامید مصرف می‌شود، با مصرف توام هورمون رشد با این دارو، می‌توان از بروز بسیاری از اثرات مضر و ناخواسته سیکلوفسفامید روی عملکرد تخمدان، جلوگیری کرد. پیشنهاد می‌شود همزمان با تجویز سیکلوفسفامید توام هورمون رشد مقادیر متغیرهای استروژن، پروژسترون، LH و FSH هم اندازه‌گیری شود تا بتوان در مورد آنها نیز اظهار نظر کرد.

سلول‌های عضلانی، افزایش جذب و نگهداری یون‌های کلسیم، منیزیم و فسفات‌ها در بدن، افزایش ذخیره گلیکوزن، رشد سلولی را باعث شود.

تا به حال مطالعه‌ای در مورد تاثیر هورمون رشد در محافظت از اثرات سمی سیکلوفسفامید در تخمدان‌ها و یا سایر ارگان‌های بدن صورت نگرفته است.

بر اساس نتایج حاصل از این بررسی، تجویز ۲۸ روزه داروی سیکلوفسفامید به خرگوش‌های ماده، باعث کاهش فولیکولوزن و در نتیجه آن، کاهش تولید استروژن ایجاد می‌شود که با مصرف توام هورمون رشد

فهرست منابع

۱. فقیهی سید محمد. مبانی فارماکولوژی دامپزشکی. چاپ دوم. انتشارات جنگل. ۱۳۸۳. فصل دهم. ص ۳۷۸.
2. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Brit. J. Cancer*. 1990; 61: 61-865.
3. Zhang XH, Huang XJ, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Chen H. Modified conditioning regimen busulfan- cyclophosphamide followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2007; 120 (6): 463-8.
4. DeLeve L D. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 2003; 24: 830-837.
5. Masala A, Faedda R, Alagna S. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide induced azoospermia. *Ann. Intern. Med*. 1997; 126: 292-295.
6. Reichman BS, Green K.B. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility, and birth defects. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr*. 1994; 16: 125-129.
7. Sinhasane SV, Joshi BN. Melatonin and exposure to constant light/darkness affect ovarian follicular kinetics and estrous cycle in Indian desert gerbil *Meriones hurrianae*. *Gen Comp Endocr*. 1997; 108; 352-357.
8. Ghosh S, Ghosh D, Chattopadhyay S, Debnath J. Effect of ascorbic acid supplementation on liver and kidney toxicity in Cyclophosphamide treated female albino rats. *J. Toxicol. Sci*. 1999; 24: 141-144.

9. Wang C.L, Wang F, Bosco J.J. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995; 4: 11-14.
10. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis*. 1996; 55: 224-229.
11. Meyers D, Maddicks-Law J, Seaton D, Galbraith A, Cuneo R. The role of growth hormone replacement in a growth hormone deficient patient with underlying cardiomyopathy and severe congestive heart failure. *J. Heart. Lung. Transpl.* 2005; 24: 110-114.
12. Fuqua JS. Growth after organ transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2006; 15(3): 162-9.
13. Dror M, Ghadir A, Jehoshua D, Jaron R. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide- induced ovarian follicular destruction in mice. *Hum Reprod*. 2004; 19(6): 1294-1299.
14. Sampa G, Monomohon M, Ujjal B, Rajkumar M, Debnatha J, Ghosha D. Effect of human chorionic gonadotrophin coadministration on ovarian steroidogenic and folliculogenic activities in cyclophosphamide treated albino rats. *Reprod Toxicol*. 2001; 15: 221-225.
15. Yoshimura Y, Iwashita M, Karube M, Odat T, Akiba M, Shiokawa S, Ando M. Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of Insulin- Like growth Factor- I. *Endocrinology*. 1994; 135(3): 887-895.
16. Sabine K, Miodrag S, Gudrun B, Eckhard W, Fred S. Growth Hormone-Related Effects on Apoptosis, Mitosis, and Expression of Connexin 43 in Bovine In Vitro Maturation Cumulus- Oocyte Complexes. *Biol. Reprod*. 2003; 5: 68.
17. Khalid M, Ataya F, Valeriote A, Alfida J, Ramahi A. Effect of Cyclophosphamide on the Immature Rat Ovary. *Cancer Res*. 1989; 49: 1660-1664.
18. 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.
19. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 2003; 24: 830-837.
20. Carlsson B, Nilsson A, Isaksson OGP, Billing H. Growth hormone-receptor messenger RNA in the rat ovary: regulation and localization. *Mol. Cell. Endocrinol*. 1993; 95: 59-66.