ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Effects of Vitamin C and Inositol on Ovarian and Uterine Damage Caused by Cisplatin in Rats

Amir Hosein Moslehi[1],
Fatemeh Hoseinpour[2],
Amir Saber[3],
Maryam Akhavantaheri[4],
Amir Hosein Hashemian[5]

[1] Graduated in Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Nutritional Sciences, School of Nutritional Sciences and Food Technology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] Assistant Professor, Anatomical Science Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[5] Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received March 13, 2023; Accepted August 27, 2023)

Abstract

Background and purpose: Cisplatin is one of the widely used chemotherapeutics, that directly affects the ovaries and uterus leading to infertility. This study aimed to investigate the effects of inositol and vitamin C on cisplatin-induced damage to ovarian follicles and uterine histopathology.

Materials and methods: Fifty-six adult Wistar female rats were divided into eight equal groups (N=7) including negative control (oral normal saline/intraperitoneal normal saline), positive control (normal saline/cisplatin), T1 (vitamin C/cisplatin), T2 (inositol/cisplatin), T3 (vitamin C and inositol/cisplatin), T4 (vitamin C/normal saline), T5 (inositol/normal saline), and T6 (vitamin C and inositol/normal saline). The vitamin C and inositol were administered orally for 21 days. Cisplatin was injected intraperitoneally on the 15th day (7 mg/kg). On the day 22, the animals were euthanized, the uterus and ovaries removed, then the number of ovarian follicles and the uterine histopathology were examined.

Results: After cisplatin treatment, the number of healthy ovarian follicles (primordial and antral) significantly decreased ($P<0.05$) compared to the negative control group. However, all of the atretic follicles increased compared to the negative control ($P<0.05$). Treatment with vitamin C and inositol increased the number of healthy follicles, effectively reduced the number of atretic follicles, and improved the damage induced by cisplatin in the uterine tissue.

Conclusion: Treatment with vitamin C and inositol has a protective effect on the ovaries and uterus against the toxicity caused by cisplatin.

Keywords: vitamin C, inositol, cisplatin, ovarian and uterine damage, rat

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 58-72 (Persian).

Corresponding Author: Fatemeh Hoseinpour - Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran.
(E-mail: fhosseinpour@razi.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 225 مهر سال 1402 (72-58)

بررسی اثرات ویتامین C و اینوزیتول بر آسیب تخمدان و رحم ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی

امیرحسین مصلحی[1]
فاطمه حسین پور[2]
امیر صابر[3]
مریم اخوان‌طاهری[4]
امیرحسین هاشمیان[5]

چکیده

سابقه و هدف: سیس پلاتین از پرکاربردترین داروهای شیمی‌درمانی است که با تاثیر مستقیم بر تخمدان و رحم می‌تواند باعث ایجاد ناباروری شود. در این مطالعه اثرات اینوزیتول و ویتامین C بر تعداد فولیکول‌های تخمدانی و هیستوپاتولوژی رحم در آسیب ناشی از سیس پلاتین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، 56 سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار به 8 گروه مساوی تقسیم شدند و به‌مدت 21 روز داروهای موردمطالعه شامل ویتامین C و اینوزیتول را به‌صورت خوراکی دریافت کردند. گروه‌ها شامل کنترل منفی (نرمال سالین)، کنترل مثبت (نرمال سالین/ سیس پلاتین)، تیمار 1 (ویتامینC/ سیس پلاتین)، تیمار 2 (اینوزیتول/ سیس‌پلاتین)، تیمار 3 (ویتامین C و اینوزیتول/سیس پلاتین)، تیمار 4 (ویتامین C/نرمال سالین)، تیمار 5 (اینوزیتول/نرمال سالین) و تیمار 6 (ویتامین C و اینوزیتول/ نرمال سالین) تقسیم شدند. سیس پلاتین در روز 15 به میزان (7 mg/kg) به‌صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در روز 22 حیوانات آسان‌کشی شدند، رحم و تخمدان جدا وتعداد فولیکول‌های تخمدانی و هیستوپاتولوژی رحم بررسی گردید.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر، تعداد فولیکول‌های تخمدان (بدوی و آنترال) در اثر سیس پلاتین نسبت به گروه کنترل منفی به‌شدت کاهش یافت ($P<0/05$) و در مقابل فولیکول‌های آترزی شده به نحو چشمگیری افزایش یافت ($P<0/05$). درمان با ویتامین C و اینوزیتول، تعداد فولیکول‌های سالم را افزایش و آترزی فولیکولی ناشی از سیس‌پلاتین را کاهش داده و آسیب القاشده در بافت رحم را بهبود بخشید.

استنتاج: درمان با ویتامین C و اینوزیتول بر سمیت ناشی از سیس‌پلاتین در بافت‌های تخمدان و رحم اثر محافظتی دارد.

واژه های کلیدی: ویتامین C، اینوزیتول، سیس‌پلاتین، آسیب تخمدان و رحم، موش صحرایی

مقدمه

یکی از اصلی‌ترین مسائل انسان‌ها در طول تاریخ که همواره مورد توجه بوده است، مشکلات سلامتی تولیدمثلی است. ناباروری نوعی بیماری در دستگاه تولیدمثلی زنان و مردان است که با عدم دست‌یابی به

مولف مسئول: فاطمه حسین پور- کرمانشاه: بلوار شیخ طوسی، سه راه شهرک رسالت، دانشکده دامپزشکی E-mail: fhosseinpour@razi.ac.ir
1. دکتری حرفه ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
2. استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
3. استادیار، گروه علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
4. استادیار، مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
5. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : 1401/12/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/1/20 تاریخ تصویب : 1402/6/5

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

حاملگی پس از 12 ماه یا بیش‌تر رابطه جنسی منظم و بدون محافظت تعریف می‌شود(1). ناباروری میلیون‌ها انسان را در سن باروری در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. برآوردهای سازمان جهانی بهداشت و دانشگاه آکسفورد حاکی از آن است که حدود 48 میلیون زوج و 186 میلیون فرد در سراسر جهان با ناباروری زندگی می کنند(4-2).

رهیافت‌های درمانی سرطان نظیر شیمی‌درمانی، جراحی و پرتودرمانی، ممکن است قابلیت فرد در داشتن فرزند را در سال‌های پایانی زندگی از بین ببرد. پژوهش‌های سرطان- باروری (Oncofertility) بر حفظ باروری در هنگام درمان سرطان تکیه می کند. با پیشرفت شیوه‌های درمانی سرطان و افزایش شانس بهبودی بیماران مبتلا به سرطان، حفظ باروری در زنان، مردان و کودکان به موضوعی اساسی برای بیماران و خانواده‌های آن‌ها تبدیل شده است(۶،۵).

به‌منظور حفظ باروری در افراد مبتلا به سرطان، روش‌های مختلفی قبل از اقدام به شیمی‌درمانی از جمله انجماد تخمک‌ها، جنین یا بخشی از تخمدان در دسترس هستند(۸،۷). با این‌حال این روش‌ها به‌دلیل هزینه بالا، زمان‌بر و تهاجمی بودن محدود هستند. از این رو، استفاده از مواد کمکی محافظتی که بتواند طی شیمی درمانی، جلوی ازدست رفتن فولیکول را بگیرد، مزایای قابل توجهی نسبت به روش‌های معمول خواهد داشت(10،9). در قشر تخمدان، انواع مختلفی از فولیکول‌های تخمدانی وجود دارد که نشان‌دهنده مراحل مختلف رشد و نمو و بلوغ می‌باشد. چهار نوع فولیکول درون تخمدان وجود دارد. فولیکول‌های بدوی (Primordial follicles) که میکروسکوپی هستند و نابالغ‌ترین و کوچک‌ترین فولیکول‌های تخمدان می‌باشند. اووسیت درون فولیکول بدوی با یک لایه سلول ساده مسطح احاطه شده است. فولیکول‌های بدوی به فولیکول‌های تا حدی پیشرفته‌تر به نام فولیکول‌های اولیه (Primary follicles) تبدیل می‌شوند. فولیکول‌های اولیه دارای اووسیت‌هایی هستند که با یک لایه سلول اپی‌تلیوم مکعبی در بر گرفته شده‌اند؛ فولیکول‌های بدوی و اولیه حیوانات ماده در زمان تولد، منبع تامین فولیکول در تمام عمر حیوان هستند. هر دو این فولیکول‌ها (بدوی و اولیه) به فولیکول‌های پیشرفته‌تر ثانویه رشد و نمو یافته و یا تخریب می‌شوند. فولیکول ثانویه (Secondary follicle) نیز میکروسکوپی است و دارای دو یا چند لایه سلول فولیکولی می‌باشد، اما انتروم (Antrum) یا گودی ندارد. فولیکول آنترال (Antaral follicle) حفره‌ای پر از مایع به نام آنتروم دارد. فولیکول آنترالی که به مرحله پیش‌تخمک‌گذاری رسیده باشد، فولیکول گراف (Graaffian follicle) خوانده می‌شود. فولیکول آنترال از سه لایه مشخص تیکای بیرونی (Theca externa)، تیکای درونی (Theca interna) و لایه سلول‌های گرانولوزا (Granulosal cell layer) تشکیل شده است. تیکای بیرونی به‌طور عمده از یک بافت پیوندی شل تشکیل شده که به‌طور کامل فولیکول را دربرگرفته و آن را حمایت می کند. تیکای درونی لایه زیرین تیکای بیرونی است. سلول‌های تیکای درونی تحت تأثیر هورمون LH، اندروژن‌ها را می‌سازد. زیر تیکای درونی، لایه سلولی گرانولوزا وجود دارد. این لایه توسط غشای پایه (Basement membrane) از تیکای درونی جدا شده است. سلول‌های گرانولوزا مواد گوناگونی تولید کرده و گیرنده هورمون FSH دارند. مهم‌ترین مواد تولیدی این سلول‌ها استروژن، Inhibin و مایع فولیکولی است(۱۲،۱۱).

سیس‌پلاتین یک داروی شیمی درمانی موثر و از عوامل آلکیله‌کننده بوده که در درمان تومورهای بدخیم استفاده می‌شود. با این حال، استفاده از سیس‌پلاتین با دوز بالا، به دلیل اثرات سمی روی اندام‌هایی مانند تخمدان، کلیه، کبد و غیره محدودیت دارد(16-13). اعتقاد بر این است که سمیت سلولی این دارو نتیجه اتصال پلاتین به داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) است. کمپلکس پلاتین-DNA، از تکثیر و رونویسی موثر DNA جلوگیری می کند. این واکنش، مسئول اثر سیتوتوکسیک سیس پلاتین است(17).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

آسیب تخمدان و رحم به‌واسطه تجویز سیس‌پلاتین در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعات ذکر شده که سیس‌پلاتین با مکانیسم‌های مختلفی موجب آسیب به تخمدان و رحم می‌شود. این اثرات ناخواسته شامل استرس اکسیداتیو، تخریب DNA اووسیت موجود در فولیکول‌های اولیه و به دنبال آن کاهش اووسیت‌ها،کاهش ذخایر تخمدان، تغییر ترشح هورمون‌ها و آپوپتوز در بافت تخمدان و رحم است که منجر به ناباروری و عوارض فراوان می‌شود(21-18). گفته شده سیس پلاتین به‌دلیل تولید گونه‌های فعال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید، رادیکال آزاد هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن، برای سلول‌های طبیعی، توکسیک می‌باشد. این گونه‌ها، اختصاصی تومورها نبوده، بلکه باعث بروز استرس اکسیداتیو سراسری در بدن می‌شوند(۲۳،۲۲).

استرس اکسیداتیو در واقع عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) و دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که موجب آسیب به سیستم‌های بیولوژیک می‌شود(24). ROS ملکول‌های شیمیایی بسیار واکنش‌پذیری هستند که تمایل زیادی برای جذب الکترون دارند و به نوبه خود منجر به تولید ملکول‌های ناپایدار دیگری همچون آنیون سوپراکسید، رادیکال آزاد هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن و اکسیژن منفرد می‌شوند. میزان پایه این گونه‌ها برای عملکرد طبیعی سلول‌ها لازم می‌باشد، ولی زمانی که بیش از حد تولید شوند و یا دفاع آنتی‌اکسیدانی قادر به متابولیزه کردن آن‌ها نباشد، آسیب استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد(۲۶،۲۵).

در مطالعات مختلف به بررسی اثرات عوامل محافظتی و آنتی‌اکسیدانی در آسیب تخمدان و رحم ناشی از سیس پلاتین پرداخته شده است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

Pandir و همکاران در سال 2014 اثر درمانی قره گیله (bilberry) (200 mg/kg) را بر آسیب تخمدان ناشی از سیس پلاتین (7/5 mg/kg)، در موش‌های صحرایی ویستار ماده بررسی کردند. نتایج پاتولوژی نشان داد که سیس پلاتین باعث ادم شدید، پرخونی سیاهرگی و خونریزی و نیز دژنراسیون فولیکول‌ها در تخمدان شد و این میوه توانست این عوارض را تخفیف دهد. هم‌چنین سیس پلاتین باعث القای استرس اکسیداتیو در تخمدان شد و تجویز خوراکی این میوه به مدت 10 روز باعث کاهش مالون دی‌آلدهید و افزایش سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در هموژنات بافت تخمدان گردید(27).

در سال 2018 اثر زینگرون (ماده موثر ریشه زنجبیل) (50 mg/kg و 20) در موش‌های صحرایی ویستار ماده که سیس پلاتین را به صورت تک دوز 7 mg/kg دریافت کرده بودند، بررسی گردید. این ماده به‌مدت 7 روز به‌صورت خوراکی به حیوانات تجویز شد. نتایج نشان داد که زینگرون سطح سرمی FSH را کاهش داده و میزان استروژن را افزایش داد. در هیستوپاتولوژی نیز این ماده توانست ساختار و یکپارچگی بافت رحم و تخمدان را حفظ کند. ضمنا استرس اکسیداتیو ناشی از سیس پلاتین توسط زینگرون کاهش یافت. این یافته با افزایش میزان سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون و گلوتاتیون پراکسیداز در بافت رحم و تخمدان و نیز کاهش مالون دی‌آلدهید مشخص شد(20).

ویتامین C یک ماده مغذی شناخته‌شده و آنتی اکسیدان معروف است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این ویتامین با کاهش استرس اکسیداتیو توانسته ذخیره تخمدان در موش سوری را افزایش دهد و نیز آسیب وارده به تخمدان را در سندرم تخمدان پلی کیستیک تعدیل کند(29،28). هم‌چنین گفته شده درمان با ویتامین C، اثرات مضر داروهای شیمی درمانی را بر سلول‌های سرطانی کاهش می‌دهد(30). در مطالعه‌ای که اخیرا به‌صورت برون تنی انجام شده است نیز، ویتامین C توانست جلوی آسیب وارده به اووسیت‌های در معرض کربوپلاتین را بگیرد. به این صورت که موجب مهار آپوپتوز، آسیب وارده به DNA و نیز تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در اووسیت‌های تکثیرشده در محیط برون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

تنی شود. به‌این ترتیب ویتامین C موجب بهبود فرآیند میوز گردید(31).

در مطالعه‌ای دیگر اثر ویتامین C و عصاره گیاه کوهوش بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده با لتروزول در موش صحرایی بررسی گردید. نتایج نشان داد که ویتامین C به‌تنهایی و به‌ویژه در ترکیب با عصاره مذکور توانست با کاهش استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان و نیز تنظیم هورمون‌های تستوسترون و LH موجب بهبود این سندرم شود(32).

اینوزیتول یک کربوهیدرات است که در ساختارهای مختلف بدن، غذا و مکمل‌های غذایی یافت می‌شود و تحقیقات زیادی نقش این ماده را در درمان بیماری‌های مرتبط با مقاومت انسولینی مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دیابت بارداری و سندرم متابولیک نشان داده است(34،33).

در مطالعه‌ای که در سال 2021 انجام شده است، گفته شده اینوزیتول در مراحل مختلف بارداری شامل بلوغ اووسیت و بارورشدن آن، ایجاد بلاستوسیست و لانه‌گزینی، رشد رویان و حتی زایمان نقش موثر دارد(35).

از آن‌جا که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از عوامل مهم ناباروری است و اینوزیتول نقش مهمی در درمان آن ایفا می‌کند، و هم‌چنین باتوجه به تایید اثرات محافظتی اینوزیتول بر بافت‌های تخمدان و رحم و نیز نقش ویتامین C در بهبود سمیت تخمدان، هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظتی احتمالی ویتامین C و اینوزیتول بر آسیب تخمدان و رحم ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی بوده است. بدین منظور تعداد دقیق انواع فولیکول‌های تخمدان مورد شمارش قرار گرفته و هیستوپاتولوژی رحم بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از 70 سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار درمحدوده وزنی 190 الی 250 گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد: 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی، درجه حرارت 25-22 درجه سلسیوس و رطوبت نسبی 40 تا 60 درصد نگهداری شده و به‌طور آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. پس از گذشت 7 روز به‌منظور تطابق و سازگاری حیوانات با محیط و شرایط جدید، به‌مدت 10 روز (دو دوره متوالی) اسمیرگیری شدند و موش‌های فاقد چرخه جنسی یا دارای چرخه نامنظم از آزمایش کنار گذاشته شدند. بدین ترتیب 14 سر موش صحرایی کنار گذاشته شد و 56 سر جهت انجام مداخله انتخاب گردید. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه رازی کرمانشاه با کد IR.RAZI.REC.1400.095 به تصویب رسید. حیوانات مورد آزمون به 8 گروه به‌صورت زیر تقسیم شدند و به‌مدت 21 روز تحت تیمار قرار گرفتند.

الف) گروه‌بندی حیوانات

گروه کنترل منفی: حیوانات این گروه، متناظر با گروه‌های تیمار، نرمال سالین 0/9 درصد را به صورت روزانه از طریق گاواژ دریافت کردند، هم‌چنین در روز 15 آزمایش، نرمال سالین 0/9 درصد را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه کنترل مثبت: حیوانات این گروه، متناظر با گروه‌های تیمار، نرمال سالین 0/9 درصد را به‌صورت روزانه از طریق گاواژ دریافت کردند، همچنین در روز 15 آزمایش، سیس پلاتین با تک دوز 7 mg/kg (20) را به صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند.

تیمار 1: حیوانات این گروه ویتامین C خوراکی را به صورت روزانه با دوز 150 mg/kg (29،28) از طریق گاواژ دریافت‌کردند، هم‌چنین در روز 15 آزمایش، سیس پلاتین با دوز 7 mg/kg را به صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند.

تیمار 2: حیوانات این گروه اینوزیتول خوراکی را به‌صورت روزانه با دوز 420 mg/kg (36) از طریق گاواژ دریافت کردند، هم‌چنین در روز 15 آزمایش، سیس پلاتین با دوز 7 mg/kg را به صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

تیمار 3: حیوانات این گروه اینوزیتول خوراکی به همراه ویتامین C خوراکی را به‌صورت روزانه با دوز 420 mg/kg و 150 mg/kg از طریق گاواژ و به‌صورت همزمان دریافت کردند، همچنین در روز 15 آزمایش، سیس پلاتین با دوز 7 mg/kg را به‌صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند.

تیمار 4: حیوانات این گروه ویتامین C خوراکی را به‌صورت روزانه با دوز 150 mg/kg از طریق گاواژ دریافت کردند، همچنین در روز 15 آزمایش، نرمال سالین 0/9 درصد را به‌صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند.

تیمار 5: حیوانات این گروه اینوزیتول خوراکی را به‌صورت روزانه با دوز 420 mg/kg از طریق گاواژ دریافت کردند. همچنین در روز 15 آزمایش نرمال سالین 0/9 درصد را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

تیمار 6: حیوانات این گروه اینوزیتول خوراکی به همراه ویتامین C خوراکی را به صورت روزانه با دوز 420 mg/kg و 150 mg/kg از طریق گاواژ دریافت کردند، هم‌چنین در روز 15 آزمایش نرمال سالین 0/9 درصد را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

ب) کالبدگشایی و اخذ نمونه‌ها

یک روز بعد از آخرین تیمار (روز 22)، تمامی حیوانات مجدد توزین شده و اسمیرگیری شدند (تمامی حیواناتی که سیس پلاتین دریافت کردند شامل گروه کنترل مثبت و تیمارهای 1 تا 3 در فاز دی استروس بودند و حیوانات محدودی که در فازی به جز دی استروس بودند (گروه کنترل منفی و تیمار 4 تا 6) از مطالعه حذف شدند). اسمیر واژنی بدین‌صورت در موش‌های صحرایی انجام شد: 50 میکرولیتر نرمال سالین 0/9 درصد استریل با دمای 37 درجه سانتی‌گراد به داخل واژن حیوانات تزریق و سه بار پیپتاژ شد، سپس نمونه‌ها روی اسلاید شیشه‌ای قرار داده شده و لامل روی آن‌ها قرار گرفت و در زیر میکروسکوپ با بزرگنمایی 400 مورد بررسی قرار گرفت. سیکل تولیدمثلی یا سیکل استروس در موش‌های صحرایی 5-4 روز به‌طول می‌انجامد و شامل 4 فاز می‌باشد که عبارتند از: پرواستروس، استروس، مت استروس و دی استروس. فازهای مختلف سیکل استروس براساس نسبت میان جمعیت سلول‌های اپی‌تلیال، شاخی و لوکوسیت‌ها مشخص گردید(37).

مشاهدات میکروسکوپی نشان داد که در روز 22، تقریبا تمامی حیوانات در فاز دی‌استروس می‌باشند.

در این مرحله حیوانات تحت آسان‌کشی با اتر قرارگرفتند. سپس خط میانی شکم در ناحیه تحتانی برش داده شده و تخمدان‌ها و رحم جدا شدند. بعد از پاکسازی چربی‌ها، رحم و تخمدان‌ها وزن شده و وزن مطلق این بافت‌ها و نیز نسبت وزن بافت مربوطه به وزن بدن حیوان مربوطه (وزن نسبی) و نیز ابعاد تخمدان‌ها با استفاده از کاغذ شطرنجی میلی‌متری اندازه‌گیری شد. سپس تخمدان سمت راست و قسمتی از رحم برای انجام آزمایشات پاتولوژی در فرمالین بافر 10 درصد به‌مدت 72 ساعت نگهداری شدند.

ج) بررسی بافت‌شناسی دستگاه تولید مثلی

تخمدان‌ها درون فرمالین تثبیت شدند. سپس در دستگاه پردازشگر بافت (Tissue processor) آب‌گیری و پس از آغشتگی در پارافین، قالب‌گیری شدند. به‌وسیله دستگاه میکروتوم از بلوک‌های پارافینی حاوی بافت تخمدان، برش‌های متوالی (Serial sections) با ضخامت 4 میکرون تهیه شد. برش‌ها با توالی 1 به 5 به منظور رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (H & E) بر روی لام قرار داده شد و به کمک میکروسکوپ نوری، برش‌های بافتی از نظر کمّی و کیفی، مورد بررسی قرار گرفت(۳۸،۲۰). بافت رحم نیز پس از طی فرآیند مذکور قالب‌گیری شد و سپس توسط دستگاه میکروتوم برش‌هایی با ضخامت 4 میکرون تهیه شد که پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین با کمک میکروسکوپ نوری از نظر کمی و کیفی مورد بررسی قرار گرفتند.

براساس مطالعات قبلی شمارش فولیکول‌ها به تفکیک مرحله تکامل آن‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

بررسی گردید(39). برای بررسی مورفولوژی فولیکول‌ها از لنز 10 و40 و برای شمارش آن‌ها از لنز 40 (بزرگ‌نمایی 400X) استفاده شد.

فولیکول‌های سالم دارای سلول‌های گرانولوزای سالم و به‌هم فشرده با رنگ‌پذیری طبیعی و متصل به تخمک بودند و به ندرت سلول‌های گرانولوزای جدا شده با هسته‌های پیکنوتیک در آن‌ها مشاهده گردید. فولیکول‌هایی با سلول‌های گرانولوزای آسیب‌دیده و هسته‌های پیکنوتیک و تخمک نامنظم با سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک شدن شدید و واکوئله به‌عنوان فولیکول‌های آترزی‌شده شمارش شدند(۴۱،۴۰). بافت رحم نیز از نظر کیفی ارزیابی شد و آرایش اپی تلیوم و غدد رحم مورد بررسی قرار گرفت.

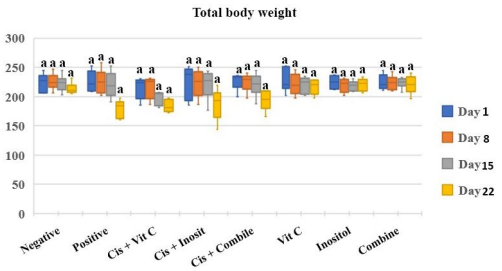
د) آنالیز آماری

داده‌های کمی به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شدند. نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و کولموگروف- اسمیرنف مورد بررسی قرار گرفت که در مورد اغلب متغیرها توزیع داده‌ها نرمال بوده است. در صورت نرمال نبودن (فولیکول های ثانویه سالم ثانویه آترزی شده و آنترال آترزی شده) با استفاده از آزمون کروسکال والیس مقایسات صورت پذیرفت و در صورت نرمال بودن، مقایسه داده‌ها در گروه‌های مورد بررسی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس صورت پذیرفت و در صورت معنی‌دار بودن آزمون (P<0/05)، جهت ارزیابی تفاوت معنی‌داری آماری بین گروه‌های مورد بررسی، از پس‌آزمون شفه (Scheffe) استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه 26 استفاده شد.

یافته‌ها

الف) وزن حیوانات

تفاوت مقادیر وزن حیوانات در گروه‌های مورد بررسی با استفاده از آزمون اندازه‌های تکراری (Repeated Measurement Analysis) مورد بررسی قرار گرفت که از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=0/279). همان‌طور که در نمودار شماره 1 نشان داده شده است، بین گروه‌های مورد آزمون و در زمان‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد (P>0/05).



نمودار شماره 1: وزن حیوانات در روزهای 1، 8، 15 و 22 در گروه‌های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) ارائه شده‌اند. حروف مشابه در گروه‌های مختلف نشان دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار است (P>0/05).

ب) وزن مطلق و نسبی رحم و تخمدان و اندازه تخمدان

جدول شماره 1، بیانگر آن است که وزن مطلق (P =0/001) و نسبی رحم (P=0/004) و نیز وزن تخمدان (P=0/002) در گروه کنترل مثبت نسبت به کنترل منفی کاهش معنی‌داری یافته است. تجویز ویتامین C، اینوزیتول و یا ترکیب این دو ماده در حیواناتی که سیس پلاتین دریافت کردند (گروه‌های T1، T2 و T3)، تغییر معنی‌داری در وزن مطلق و نسبی رحم و نیز وزن تخمدان نسبت به گروه کنترل مثبت ایجاد نکرد (P>0/05). ضمنا تجویز ویتامین C، اینوزیتول و ترکیب این دو در حیوانات سالم (گروه‌های T4، T5 و T6)، تغییر چندانی در وزن مطلق رحم نسبت به کنترل منفی ایجاد نکرد (P >0/05) و این در حالی است که اینوزیتول (تیمار 5) این پارامتر را نسبت به کنترل مثبت افزایش داد (P =0/006). وزن نسبی رحم و وزن تخمدان در گروه‌های T4 و T5 مشابه کنترل منفی بوده ولی در گروه T6، این پارامترها نسبت به کنترل منفی پایین‌تر و سطح معنی‌داری به ترتیب P=0/03 و P =0/006 بوده است. در مورد وزن نسبی و اندازه تخمدان، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد آزمون دیده نشد (P>0/05).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول شماره 1: وزن مطلق و نسبی رحم و تخمدان و اندازه تخمدان (میانگین±انحراف‌معیار) در پایان دوره آزمایش در گروه‌های مختلف

پارامتر / گروه مورد آزمایش	وزن مطلق رحم (میلی گرم)	نسبت وزن رحم به وزن بدن (میلی گرم بر گرم)	وزن مطلق تخمدان (میلی گرم)	نسبت وزن تخمدان به وزن بدن (میلی گرم بر گرم)	اندازه تخمدان (میلی مترمربع)
کنترل منفی	586/257±3/7[a]	2/1±75/25[a]	71/18±0/98[a]	0/0±33/08[a]	34/8±83/61[a]
کنترل مثبت	282/141±8/14[b]	1/0±57/68[b]	46/9±0/62[b,c]	0/0±26/04[a]	27/2±0/74[a]
تیمار 1: سیس پلاتین +ویتامین C	303/68±5/23[b]	1/0±65/3[b]	48/10±5/88[b,c]	0/0±27/07[a]	35/6±33/68[a]
تیمار 2: سیس پلاتین +اینوزیتول	284/69±20/74[b]	1/0±51/2[b]	53/9±0/35[b,c]	0/0±28/02[a]	39/5±2/72[a]
تیمار 3: سیس پلاتین +ترکیب ویتامین C و اینوزیتول	341/53±2/85[b]	1/0±75/2[b,d]	53/8±4/62[b,c,d]	0/0±28/06[a]	39/15±6/95[a]
تیمار 4: ویتامین C	451/132±5/76[a,b]	2/0±07/53[a,b]	68/10±17/34[a,d]	0/0±31/04[a]	39/8±0/85[a]
تیمار 5: اینوزیتول	529/109±17/9[a]	2/0±39/48[a,d]	58/13±83/95[a,b,c,d]	0/0±26/05[a]	35/11±67/95[a]
تیمار 6: ترکیب ویتامین C و اینوزیتول	423/147±5/6[a,b]	1/0±92/63[b,d]	50/11±3/08[c]	0/0±23/06[a]	33/3±0/28[a]

داده‌های واجد حداقل یک حرف مشترک در هر ستون نشان‌دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بوده (P >0/05) و داده‌های واجد حروف نامشابه در یک ستون نمایان گر تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه‌های مورد آزمایش می باشند (P<0/05).

ج) تعداد فولیکول‌های سالم

انواع فولیکول‌های سالم شامل بدوی، اولیه، ثانویه و آنترال مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

همان‌گونه که در نمودار شماره 2 نشان داده شده است، تعداد فولیکول‌های بدوی (P =0/03) و آنترال (P =0/006) در گروه کنترل مثبت نسبت به گروه کنترل منفی کاهش یافته است. اگرچه با تجویز سیس پلاتین، تعداد فولیکول‌های اولیه و ثانویه نسبت به کنترل منفی کاهش یافته است، ولی این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد (P >0/05). تجویز ترکیب ویتامین C و اینوزیتول در حیوانات دریافت کننده سیس پلاتین (گروه T3)، تعداد فولیکول‌های بدوی را در مقایسه با کنترل مثبت افزایش داده است (P=0/03). هم‌چنین این پارامتر در گروه‌های T5 و T6 نسبت به گروه کنترل مثبت افزایش یافته است و سطح معنی‌داری به ترتیب P=0/013 و P=0/006 می‌باشد. لازم به ذکر است که تعداد فولیکول‌های بدوی درتمامی تیمارها (گروه‌های T1 تا T6) با کنترل منفی مشابه بوده است (P=1). تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه T6 در مقایسه با کنترل مثبت افزایش یافته (P<0/05) و در مورد این پارامتر بین سایر گروه‌های مورد آزمایش هیچ تفاوت معنی‌داری نبوده است (P>0/05). هم‌چنین تعداد فولیکول‌های ثانویه در تمامی گروه‌های مورد آزمایش مشابه بوده و هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری با هم نداشته‌اند(P>0/05). تجویز ویتامین C، اینوزیتول و ترکیب این دو، در حیوانات بیمار (گروه‌های T1، T2 و T3) و حیوانات سالم (T4، T5 و T6)، تعداد فولیکول‌های آنترال را به‌ترتیب با سطح معنی‌داری P=0/03، P=0/015، P=0/009، P=0/01، P=0/002 و P=0/001 نسبت به گروه کنترل مثبت افزایش داد.

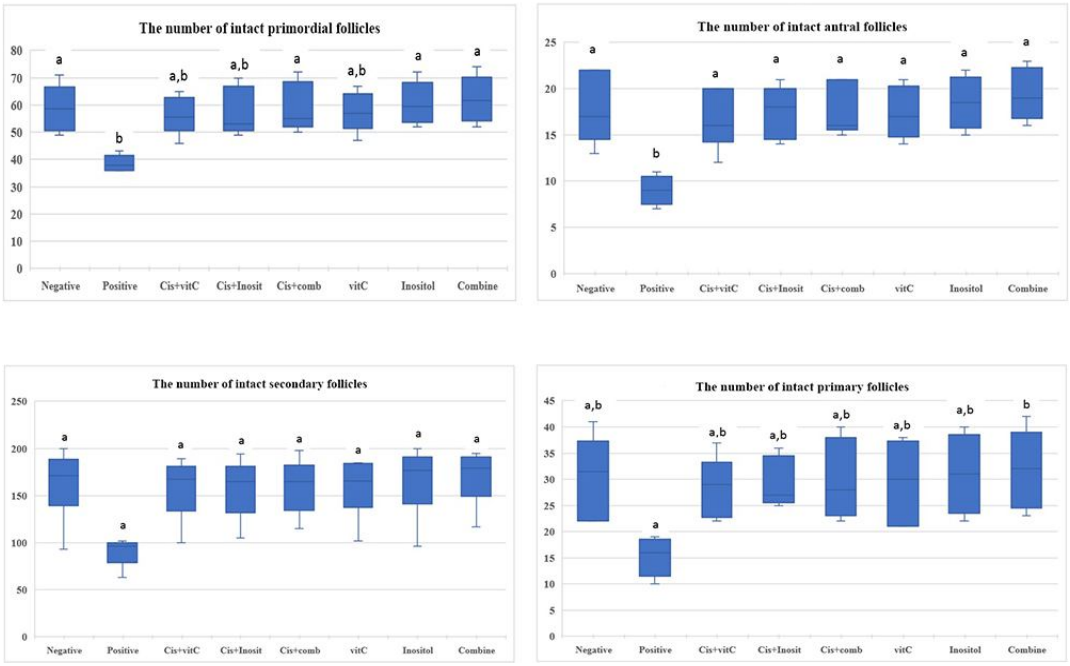
د) تعداد فولیکول‌های آترزی شده

انواع فولیکول‌های آترزی شده شامل بدوی، اولیه، ثانویه و آنترال مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

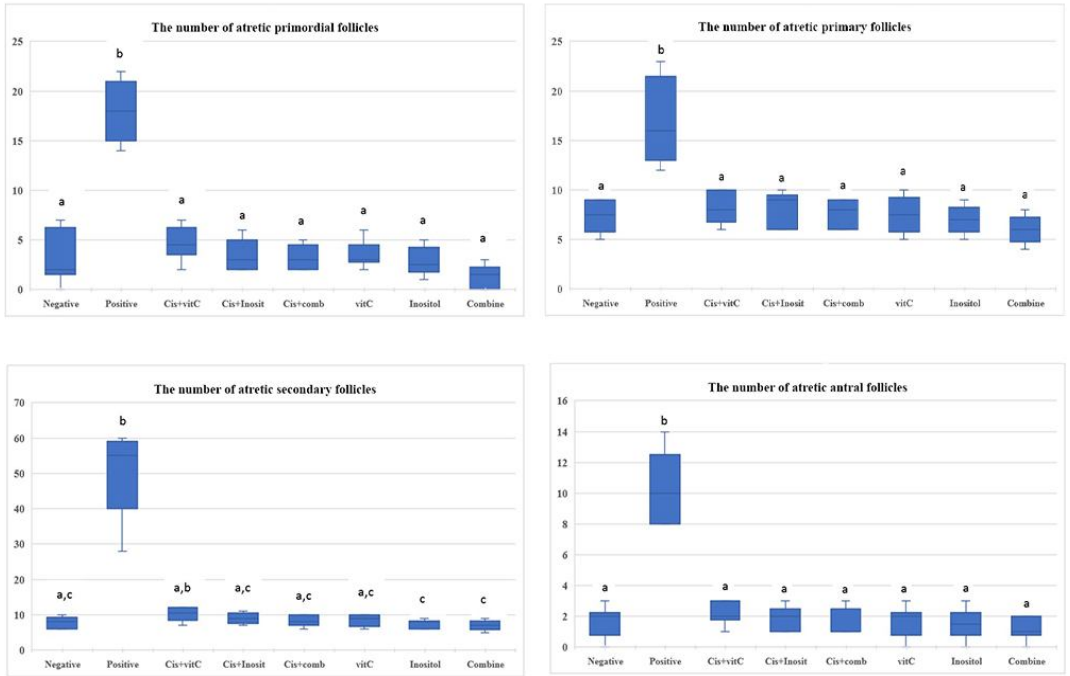
نمودار شماره 3 نشان می‌دهد که تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه و ثانویه آترزی‌شده (P ≤0/001) و نیز فولیکول‌های آنترال آترزی شده (P =0/004) به‌واسطه دریافت سیس پلاتین در گروه کنترل مثبت نسبت به کنترل منفی افزایش یافته است.

هم‌چنین تعداد فولیکول‌های بدوی و اولیه آترزی شده با سطح معنی‌داری P<0/001 وآنترال آترزی شده با سطح معنی‌داری P<0/03 در تمام گروه‌های تیماری (T1 تا T6) نسبت به گروه کنترل مثبت کاهش یافته است. تعداد فولیکول‌های ثانویه آترزی شده در گروه‌های T2 تا T6 نسبت به کنترل مثبت کاهش یافته است و سطح معنی‌داری به ترتیب P=0/028، P=0/008، P=0/009، P<0/001 و P<0/001 می‌باشد. اگرچه تجویز ویتامین C در گروه T1 باعث کاهش این پارامتر نسبت به کنترل مثبت شد اما این اختلاف معنی‌دار نبوده است (P>0/05). هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تیمار شده وجود نداشته است (P>0/05).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]



نمودار شماره 2: تعداد انواع فولیکول های سالم در گروه های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) ارائه شده‌اند. محور x، گروه‌های مختلف و محور y، تعداد انواع فولیکول‌های سالم را نشان می‌دهد. حروف نامشابه در گروه‌های مختلف نشان دهنده تفاوت آماری معنی‌دار است (P<0/05) و داده‌های واجد حداقل یک حرف مشترک نشان دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار می‌باشد (P >0/05)



نمودار شماره 3: تعداد انواع فولیکول‌های آترزی شده در گروه های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) ارائه شده‌اند. محور x، گروه‌های مختلف و محور y، تعداد انواع فولیکول‌های آترزی‌شده را نشان می‌دهد. حروف نامشابه در گروه‌های مختلف نشان دهنده تفاوت آماری معنی‌دار است(P<0/05) و داده‌های واجد حداقل یک حرف مشترک نشان‌دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار می‌باشد (P>0/05)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

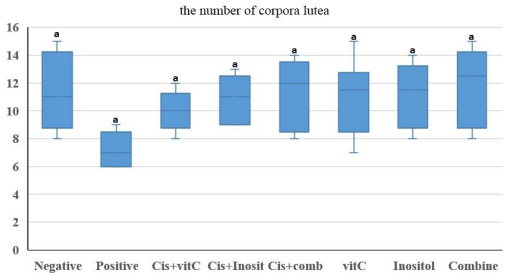
ه) تعداد جسم زرد

تعداد جسم زرد در گروه‌های مورد آزمایش به قرار زیر می‌باشد.

همان‌گونه که در نمودار شماره 4 نشان داده شده است، تعداد جسم زرد در حیوانات دریافت کننده سیس پلاتین (کنترل مثبت) نسبت به کنترل منفی کاهش یافته است اما این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد($P>0/05$). همچنین اختلاف معنی‌داری بین تیمارهای مختلف با کنترل منفی وجود ندارد ($P>0/05$).

و) پاتولوژی بافت رحم

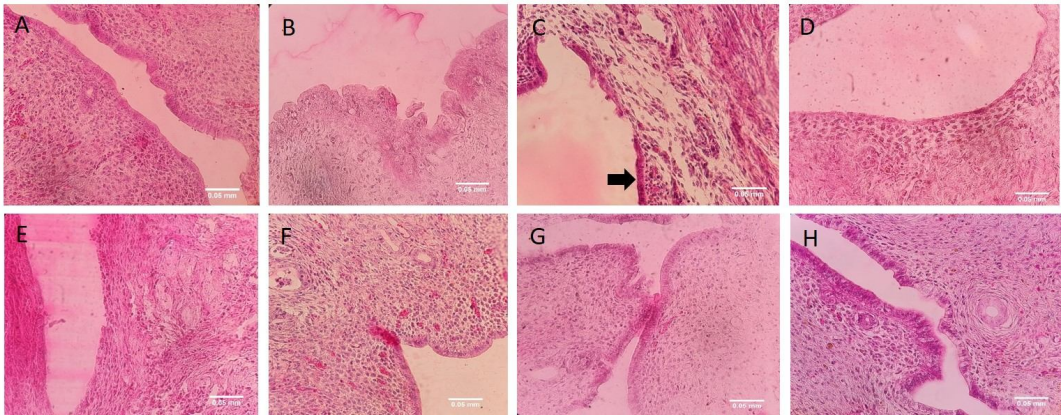
همان‌طورکه تصویر شماره 2 نشان می‌دهد: A. در گروه کنترل منفی، اپی‌تلیوم استوانه‌ای ساده همراه با لامینا پروپریا سالم و دهانه غدد طبیعی مشاهده می‌شود. B. در گروه کنترل مثبت (سیس پلاتین) در برخی مقاطع، هیپرپلازی اپی تلیوم و کاهش تعداد غدد مشاهده می‌گردد. C. در گروه تیمار 1 اپی‌تلیوم در برخی قسمت‌ها ریزش یافته و تعداد غدد کم است. D. در گروه تیمار 2 اپی‌تلیوم از حالت استوانه‌ای به سنگفرشی تغییر یافته و تعداد غدد کم است. E. در گروه تیمار 3 اپی‌تلیوم در برخی قسمت‌ها ریزش یافته اما دهانه غدد قابل مشاهده است. F. در گروه تیمار 4 اپی‌تلیوم استوانه‌ای ساده طبیعی و دهانه غدد قابل مشاهده است. در برخی نواحی پرخونی مشاهده می‌شود. G. در گروه تیمار 5 بافت سالم و دهانه غدد به فراوانی نیز قابل مشاهده است. H. در گروه تیمار 6 اپی‌تلیوم طبیعی و استوانه‌ای ساده بوده، دهانه غدد قابل مشاهده است.



نمودار شماره 4: تعداد جسم زرد درگروه‌های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف‌معیار (Mean±SD) ارائه شده‌اند. محور x، گروه‌های مختلف و محور y، تعداد جسم زرد را نشان می‌دهد. حروف مشابه در گروه‌های مختلف نشان‌دهنده عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار است ($P>0/05$).

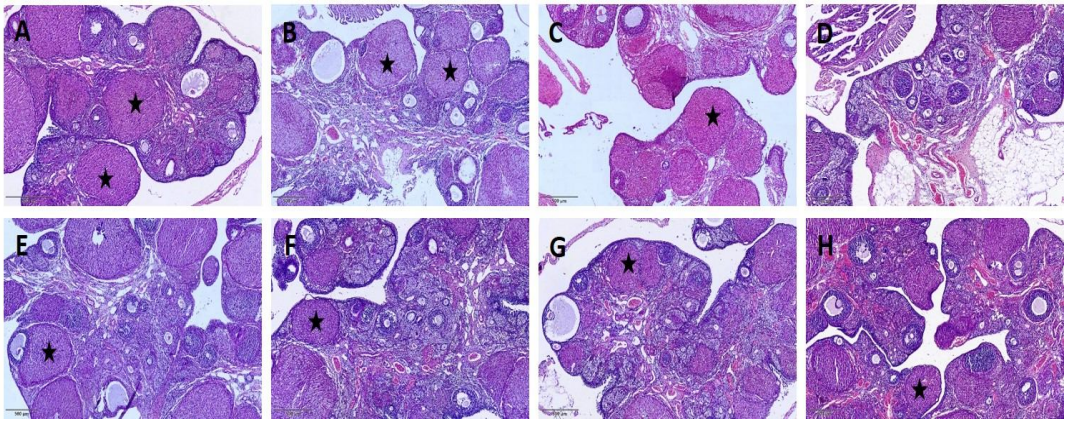
بحث

استفاده از داروهای شیمی‌درمانی علی رغم اثرات مفید در درمان بیماران سرطانی، عوارض جانبی بسیاری را موجب می‌شود. یکی از رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در این زمینه سیس پلاتین است. این دارو برای درمان سرطان‌های مختلفی از جمله سرطان تخمدان،



تصویر شماره 2: مقاطع بافت رحم. پیکان ضخیم: اپیتلیوم رحم، پیکان نازک: غدد رحمی و نوک پیکان نشان دهنده پرخونی عروقی می‌باشد. تصاویر A تا H به ترتیب نمایان گر بافت رحم در گروه های کنترل منفی، کنترل مثبت و گروه‌های تیمار 1 تا 6 می‌باشد. رنگ آمیزی H & E و بزرگنمایی تصاویر 400X

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]



تصویر شماره 1: نمایی از تخمدان در گروه‌های مختلف. تصاویر A تا H به‌ترتیب نمایان گر بافت تخمدان در گروه‌های کنترل منفی، کنترل مثبت و گروه‌های تیمار 1 تا 6 می‌باشد. در گروه کنترل مثبت سیس‌پلاتین تعداد انواع فولیکول‌های سالم را نسبت به گروه کنترل منفی کاهش داده است. درمان با داروهای مورد مطالعه در گروه‌های تیمار 1 تا 6 تعداد فولیکول‌های سالم را نسبت به گروه کنترل مثبت افزایش داده‌است. ستاره: جسم زرد- رنگ‌آمیزی H & E و بزرگنمایی تصاویر 400X

گردن رحم، میومتر و ... مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی با تاثیر مستقیم بر ارگان‌های تولیدمثلی و آسیب قابل توجهی که به آن‌ها وارد می‌کند باعث ایجاد ناباروری می‌شود(18، 42). در این مطالعه اثرات اینوزیتول و ویتامین C بر سمیت تخمدان و رحم ناشی از سیس پلاتین در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که سیس پلاتین باعث کاهش وزن حیوانات در پایان دوره درمان (یک هفته پس از دریافت سیس پلاتین)، می‌شود. دلیل این امر احتمالا ناشی از سمیت ایجاد شده در ارگان‌های مختلف توسط داروی سیس پلاتین است، هرچند کاهش وزن نسبت به گروه کنترل منفی معنی‌دار نبوده است.

در مطالعه حاضر درمان با ویتامین C و اینوزیتول و یا ترکیب توأمان آن‌ها باعث بهبود وزن‌گیری در موش‌های صحرایی شد، ولی اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. همچنین اگرچه تجویز این ترکیبات در طول مدت درمان (21 روز) سبب شد تا حدی اثر کاهش وزن ناشی از سیس پلاتین تعدیل شود، ولی این تفاوت باعث نشد تا وزن این حیوانات به وزن ایده‌آل و سابق خود بازگردد. دلیل عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار در این امر می‌تواند ناشی از حجم پایین نمونه، کم بودن دوره تیمار و یا کاهش وزن به‌دلیل استرس ناشی از مداخله از قبیل در دست گرفتن و تجویز داروهای مختلف باشد که در تمام گروه‌ها مشابه بوده است.

بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که سیس پلاتین از طریق ایجاد اختلال در سیکل استروس و کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدانی باعث ایجاد نارسایی زودرس تخمدان می‌شود(18، 45-42). در همین راستا نتایج هیستوپاتولوژیک پژوهش حاضر نشان داد که تعداد انواع فولیکول‌های تخمدان اعم از فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه و آنترال در اثر سیس پلاتین به‌شدت کاهش یافته و در مقابل فولیکول‌های آترزی شده به نحو چشمگیری افزایش یافته‌اند. فولیکول‌هایی که بیش از 20 سلول گرانولوزای آپوپتوزشده و یا بی نظم داشته باشند، همچنین فولیکول‌های حاوی اووسیت دژنره، تحت عنوان فولیکول آترزی‌شده شناخته می‌شوند(41).

همچنین در بررسی هیستوپاتولوژیک تخمدان، تعداد جسم زرد نیز شمارش شد که اگرچه در اثر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

تجویز سیس پلاتین کاهش یافت ولی این اختلاف معنی‌دار نبوده است. در این رابطه لازم به ذکر است که در موش صحرایی، اجسام زرد در سیکل استروسی که تولید شده، بالغ می‌شوند ولی ممکن است کمی تحلیل رفته و در چندین سیکل استروس بعد حضور داشته باشند(46). بنابراین ممکن است به‌همین دلیل در مطالعه ما، اختلاف آماری معنی‌داری بین تعداد اجسام زرد در گروه کنترل مثبت در مقایسه با کنترل منفی وجود نداشته است، اگر چه به‌واسطه دریافت سیس پلاتین کاهش یافته است. چرا که برخی از اجسام زرد موجود در تخمدان در زمان آسان‌کشی، ممکن است در سیکل‌های قبلی استروس حیوانات تولید شده و تا زمان مذکور حفظ شده باشند. درمان با ویتامین C، اینوزیتول و یا ترکیب آن‌ها توانست به طور موثری تعداد فولیکول‌های سالم کاهش یافته توسط سیس پلاتین را افزایش داده و فولیکول های آترزی شده را کاهش دهد به نحوی که این پارامترها به اندازه مقادیر طبیعی خود (کنترل منفی) برسند. تجویز داروهای مذکور در حیوانات سالم (T4، T5 و T6) اثرات مثبت اندکی داشته ولی تفاوت معنی‌داری در پارامترهای گفته شده ایجاد نکرد. با توجه به نتایج هیستوپاتولوژی تخمدان می‌توان بیان کرد که اینوزیتول و ویتامین C به تنهایی و یا با هم می‌توانند ذخیره تخمدانی را افزایش داده و آسیب تخمدان ناشی از سیس پلاتین را به نحو موثری بهبود بخشند.

نتایج هیستوپاتولوژی رحم همانند مطالعات گذشته(۴۷،۲۷)، نشان داد که سیس پلاتین موجب هیپرپلازی اپی تلیوم، پرخونی و کاهش تعداد غدد رحمی شده است و درمان با اینوزیتول و ویتامین C در برابر این تغییرات پاتولوژیک، اثرات محافظتی داشته است. همچنین سیس پلاتین به طور قابل توجهی وزن مطلق و نسبی رحم و نیز وزن تخمدان را در مطالعه حاضر نسبت به گروه کنترل منفی کاهش داد. این کاهش وزن می‌تواند به دلیل اثرات سمی سیس‌پلاتین بر روی DNA سلولی و به دنبال آن القای آپوپتوز باشد. همچنین ممکن است سیس پلاتین با تشدید استرس اکسیداتیو (تولید گونه‌های فعال اکسیژن و آسیب به غشای سلولی) منجر به آسیب سلولی و در نهایت کاهش وزن این بافت‌ها شده باشد. القای آپوپتوز و تشدید استرس اکسیداتیو در بافت‌های رحم و تخمدان توسط سیس پلاتین در مطالعات قبل به اثبات رسیده است(20، 50-48). تجویز ترکیبات مورد استفاده به حیوانات بیمار (گروه‌های T1، T2 و T3) در این مطالعه، وزن نسبی و مطلق ارگان‌ها را به‌طور معنی‌داری افزایش نداد که احتمالا به دلیل طول مدت کوتاه دوره درمان (7 روز پس از تجویز سیس پلاتین) بوده است.

همچنین تجویز اینوزیتول و ویتامین C، در حیوانات سالم (گروه‌های T4، T5 و T6) تغییر چندانی در این پارامترها نسبت به کنترل منفی ایجاد نکرد. قابل ذکر است که ابعاد تخمدان هیچ گونه تفاوت آماری معنی‌داری بین گونه‌های مختلف نداشته است. به نظر می‌رسد کوچک بودن اندازه تخمدان موش صحرائی در حالت طبیعی و عدم دسترسی به وسایل با دقت بالاتر و نیز مدت کوتاه مداخله در مطالعه حاضر در این مورد نیز بی تاثیر نباشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای دامپزشکی با کد اخلاق IR.RAZI.REC.1400.095 می‌باشد. بدین‌وسیله از زحمات کلیه همکاران و کارکنان دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی کرمانشاه به‌ویژه بخش پاتولوژی تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem 2018; 62: 2-10.
2. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing conuntries. Maryland, USA;WHO: 2004.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Mathers CD, Stevens GA. Trends in primary and secondary infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of demographic and reproductive health surveys. Lancet 20133; 81(Supp2): S90.
4. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007; 22(6): 1506-1512.
5. Woodruff T, Snyder KA. Oncofertility: fertility preservation for cancer survivors. 1st ed. New York: Springer; 2007.
6. Wallace WHB. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. Cancer 2011; 117(S10): 2301-2310.
7. Jang H, Hong K, Choi Y. Melatonin and fertoprotective adjuvants: prevention against premature ovarian failure during chemotherapy. Int J Mol Sci 2017; 18(6): 1221.
8. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjørn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. J Assist Reprod Genet 2018; 35(4): 561-570.
9. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. Breast 2007; 16(Supp2): S175-181.
10. Li S, Yuan S, Zhao Q, Wang B, Wang X, Li K. Quercetin enhances chemotherapeutic effect of doxorubicin against human breast cancer cells while reducing toxic side effects of it. Biomed Pharmacother 2018; 100: 441-447.
11. Senger PL. Pathways to pregnancy and parturition. 2nd ed. Pullman: Current Conceptions, Inc; 2004.
12. Richards JS, Ren YA, Candelaria N, Adams JE, Rajkovic A. Ovarian follicular theca cell recruitment, differentiation, and impact on fertility: 2017 update. Endocr Rev 2018; 39(1): 1-20.
13. Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. Biomed Pharmacol J 2019; 12(1): 7-15.
14. Miyoshi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S, Yokota C. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity: a multicenter retrospective study. Oncology 2021; 99(2): 105-113.
15. Lins TL, Gouveia BB, Barberino RS, Silva RL, Monte AP, Pinto JG, et al. Rutin prevents cisplatin-induced ovarian damage via antioxidant activity and regulation of PTEN and FOXO3a phosphorylation in mouse model. Reprod Toxicol 2020; 98: 209-217.
16. Sarin N, Engel F, Rothweiler F, Cinatl Jr J, Michaelis M, Frötschl R, et al. Key players of cisplatin resistance: towards a systems pharmacology approach. Int J Mol Sci 2018; 19(3): 767.
17. Brown A, Kumar S, Tchounwou PB. Cisplatin-based chemotherapy of human cancers. J Cancer Sci Ther 2019; 11(4): 97.
18. Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. PloS One 2013; 8(7): e70117.
19. Goldman KN, Chenette D, Arju R, Duncan FE, Keefe DL, Grifo JA, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. Proc Natl Acad Sci US A 2017; 114(12): 3186-3191.
20. Kaygusuzoglu E, Caglayan C, Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Kılınc MA, et

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

al. Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. Biomed Pharmacother 2018; 102: 517-530.

21. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin-and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. Mol Hum Reprod 2019; 25(8): 433-444.
22. Vijayalakshmi B, Sesikeran B, Udaykumar P, Kalyanasundaram S, Raghunath M. Chronic low vitamin intake potentiates cisplatin-induced intestinal epithelial cell apoptosis in WNIN rats, World J Gastroenterol 2006; 12(7): 1078-1085.
23. Khan R, Khan AQ, Qamar W, Lateef A, Tahir M, Rehman MU, et al. Chrysin protects against cisplatin-induced colon. toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: probable role of p38MAPK and p53. Toxicol Appl Pharmacol 2012; 258(3): 315-329.
24. Flohé L. Looking back at the early stages of redox biology. Antioxidants 2020; 9(12): 1254.
25. Collin F. Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci 2019; 20(10): 2407.
26. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol 2020; 21(7): 363-383.
27. Pandir D, Kara O, Kara M. Protective effect of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) on cisplatin induced ovarian damage in rat. Cytotechnology 2014; 66(4): 677-685.
28. Abdollahifar MA, Azad N, Sajadi E, Mofarahe ZS, Zare F, Moradi A, et al. Vitamin C restores ovarian follicular reservation in a mouse model of aging. Anat Cell Biol 2019; 52(2): 196-203.
29. Olaniyan OT, Femi A, Iliya G, Ayobami D, Godam E, Olugbenga E, et al. Vitamin C suppresses ovarian pathophysiology in experimental polycystic ovarian syndrome. Pathophysiology 2019; 26(3-4): 331-341.
30. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the Supplemental Use of Antioxidants Vitamin C, Vitamin E, and Coenzyme Q10 for the Prevention and Treatment of Cancer .Evid Rep Technol Assess (Summ) 2003; (75): 1-3.
31. Zhou C, Zhang X, Zhang Y, ShiYang X, Li Y, Shi X, et al. Vitamin C protects carboplatin-exposed oocytes from meiotic failure. Mol Hum Reprod 2019; 25(10): 601-613.
32. Azouz AA, Ali SE, Abd-Elsalam RM, Emam SR, Galal MK, Elmosalamy SH, et al. Modulation of steroidogenesis by Actaea racemosa and vitamin C combination, in letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model: promising activity without the risk of hepatic adverse effect. Chin Med 2021; 16(1): 36.
33. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, Orio, F. Current insights into inositol isoforms, Mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. Curr Pharm Des 2016; 22(36): 5554-5557.
34. Paul C, Lagana AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. Gynecol Endocrinol 2016; 32(6): 431-438.
35. Russo M, Forte G, Montanino Oliva M, Laganà

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

AS, Unfer V. Melatonin and myo-inositol: Supporting reproduction from the oocyte to birth. Inte J Mol Sci 2021; 22(16): 8433.

36. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecol Endocrinol 2017; 33(1): 39-42.
37. Cooper R. Monitoring of estrous cycle in the laboratory rodent by vaginal lavage. Female Reproductive Toxicology 1993; 45-56.
38. Dayangan Sayan C, Tulmac OB, Karaca G, Ozkan ZS, Yalcin S, Devrim T, et al. Could erythropoietin reduce the ovarian damage of cisplatin in female rats? Gynecol Endocrinol 2018; 34(4): 309-313.
39. Nishi K, Gunasekaran VP, Arunachalam J, Ganeshan M. Doxorubicin-induced female reproductive toxicity: an assessment of ovarian follicular apoptosis, cyclicity and reproductive tissue histology in Wistar rats. Drug Chem Toxicol 2018; 41(1): 72-81.
40. Osman P. Rate and course of atresia during follicular development in the adult cyclic rat. J Reprod Fertil 1985; 73(1): 261-270.
41. Samare-Najaf M, Zal F, Safari S, Koohpeyma F, Jamali N. Stereological and histopathological evaluation of doxorubicin-induced toxicity in female rats' ovary and uterus and palliative effects of quercetin and vitamin E. Hum Exp Toxicol 2020; 39(12): 1710-1724.
42. Atli M, Engin-Ustun Y, Tokmak A, Caydere M, Hucumenoglu S, Topcuoglu C. Dose dependent effect of resveratrol in preventing cisplatin-induced ovarian damage in rats: an experimental study. Reprod Biol 2017; 17(3); 274-280.
43. Borovskaya TG, Goldberg VE, Fomina TI, Pakhomova AV, Kseneva SI, Poluektova ME, et al. Morphological and functional state of rat ovaries in early and late periods after administration of platinum cytostatics. Bull Exp Biol Med 2004; 137(4): 331-335.
44. Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure. Drug Saf 2005; 28(5): 401-416.
45. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012; 26(3): 379-390.
46. OECD (n d). Part 3: Female Reproductive System. Available at: https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/43754782.pdf. Accessed June 3, 2023.
47. Saribas GS, Erdogan D, Goktas G, Akyol SN, Hirfanoglu IM, Gurgen SG, et al. Examining the protective effects of acetyl l-carnitine on cisplatin-induced uterine tube toxicity. J Obstet Gynaecol 2016; 36(8): 1086-1092.
48. Algandaby MM. Quercetin attenuates cisplatin-induced ovarian toxicity in rats: Emphasis on anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. Arab J Chem 2021; 14(7): 103191.
49. Ibrahim MA, Albahlol IA, Wani FA, Tammam AA, Kelleni MT, Sayeed MU, et al. Resveratrol protects against cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity in female rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. Chem Biol Interact 2021; 338: 109402.
50. Al-Shahat A, Hulail MA, Soliman NM, Khamis T, Fericean LM, Arisha AH, et al. Melatonin mitigates cisplatin-induced ovarian dysfunction via altering steroidogenesis, inflammation, apoptosis, oxidative stress, and PTEN/PI3K/Akt/mTOR/AMPK signaling pathway in female rats. Pharmaceutics 2022; 14(12): 2769.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]