View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017

اثر هیدروکورتیزون بر ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای موش دریافت کننده سیکلوفسفامید

دکتر کاظم احمدی*، قاسم سلگی**

چکیده:

زمینه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده که ماکروفاژهای فعال شده با ترشح نیتریک اکساید نقش مهمی در دفاع میزبان دارند. همچنین سنتز و ترشح این واسطه شیمیایی با مصرف داروها دچار تغییر می شود. کورتیکو استرویید ها نیز مانند سایر داروهای ضد التهابی دارای چنین خاصیتی هستند. مطالعات همچنین نشان داده که نیتریک اکساید مترشحه مسئول بخشی از عوارض حاصل از درمان سیکلوفسفامید می باشد. از طرفی هر دو داروی فوق بر روی سیستم ایمنی و عملکرد ریه تأثیر می گذارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر دو دارو بر ترشح نیتریک اکساید بعنوان یکی از عملکرد های ایمنی دخیل در فرآیند پاتولوژی ریه و مقاومت در برابر عفونت های فرصت طلب می باشد.

روش مطالعه: در این مطالعه ابتدا موشها (*In vivo*) بصورت داخل صفاقی روزانه بمدت ۵ روز دوز های متفاوتی از سیکلوفسفامید را دریافت نمودند. پس از ۲۸ روز موشها را کشته سوسپانسیون سلولی به روش معمول تهیه و به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. پس از انکوباسیون مقدار نیتریت موجود در مایع رویی هر چاهک کشت سلول های ماکروفاژی بعنوان اندیکاتوری از نیتریک اکساید به روش گریس اندازه گیری شد.

نتایج: نتایج نشان داد که غلظت پائین سیکلوفسفامید به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی می شود (۲±۴۸٪) همچنین غلظت زیاد سیکلوفسفامید در مقایسه با گروه کنترل باعث افزایش ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی می شود (۵±۳۸۰٪) نتایج نشان می دهد در گروهی که مقدار کم (۱/۵ میلی گرم) سیکلوفسفامید دریافت کرده بودند هیدروکورتیزون (فقط غلظت های بالاتر از ۱/. نانومولار) مقدار نیتریک اکساید را کاهش می دهد. در حالی که در گروهی که دوز بالایی (۴/۵ میلی گرم) از سیکلو فسفامید دریافت نموده بوده اند هیدروکورتیزون (در تمام غلظت ها) باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید می شود. حداکثر کاهش برابر ۳۰/۴۳٪ ($P<0/05$) بود.

نتیجه گیری: بنابراین به نظر می رسد که بخشی از عوارض ایمونوساپرسیوی که منجر به رشد عفونت های فرصت طلب می شود احتمالاً مربوط به کاهش نیتریک اکساید باشد. لذا با توجه به اینکه هیدروکورتیزون باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید در گروهی که دوز بالای سیکلوفسفامید دریافت کرده اند می شود بهتر است در تجویز کورتیکو استرویید در حالتی که میزبان تحت درمان سیکلوفسفامید است احتیاط نمود.

واژه های کلیدی: سیکلوفسفامید، کورتیکو استرویید، هیدروکورتیزون، نیتریک اکساید.

---

* دانشیار گروه ایمونولوژی - دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله..(عج) **تهران**:- *دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی - تلفن: ۰۲۱-۲۱۵۱۷۶۹۱*، Email:k.ahmadi@bmsu.ac.ir (**مؤلف مسئول**).

**دانشجوی دوره دکترای ایمونولوژی– دانشگاه علوم پزشکی تهران.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017

مقدمه:

سیکلو فسفامید که در سطح وسیعی به عنوان داروی ضد سرطان استفاده می شود (۱۷) یکی از عوامل الکیله کننده است که نتایج تجربی و کلینیکی اثرات دوگانه آنرا در پاسخ ایمنی نشان می دهد (۱۶). هر چند دارو دارای خاصیت ضد سرطان خوبی است و باعث کاهش حجم تومور می شود ولی دوز اضافه آن معمولاً ضعفی را در مکانیزم های دفاعی میزبان ایجاد می کند. این ضعف معمولاً منجر به مهار پاسخ های ایمونولوژی و اغلب باعث رشد عفونت های فرصت طلب و بعضی مواقع باعث بروز رشد دوباره سرطان می شود (۹،۴). در حالی که دوز بالای سیکلوفسفامید دارای عوارض فوق می باشد. دوز مناسب آن (دوز پایین) باعث افزایش پاسخ ایمنی در حیوان و هم در انسان می شود (۱۵،۱۴،۱۳). درمان با سیکلوفسفامید در دوز پایین باعث برگشت قدرت تکثیر لنفوسیت های طحال حیوان دارای تومور شده در حالی که در طی دوران تومور قبل از درمان این قدرت تکثیر کاهش می یابد (۸،۷). مطالعات نشان داده است که درمان با دوز پایین سیکلوفسفامید همچنین باعث کاهش ترشح سایتوکاین هایی مثل IL-۱۰، TGF-beta توسط سلولهای Th_2 و در نتیجه افزایش تر شح نیتریک اکساید توسط سلول های طحالی می شود. در حالی که ترشح مواد فوق در دوران وجود تومور قبل از درمان کاهش مقدار را نشان می دهد (۱۳).

کورتیکو استروییدها در حال حاضر بیشتر از هر داروی دیگر جهت کنترل بیماریهای ریوی استفاده می شوند (۱۸،۳). استروئید های استنشاقی اولین مرحله درمان بیماران آسمی بوده که در این رابطه باعث کاهش شدت بیماری و مرگ ناشی از آن می شود. کورتیکو استروییدها هورمون هایی با اجزاء لیپو فیلیک کوچکی هستند با خاصیت ضد التهابی و مهار کننده سلولهای T به نظر می رسد که نقش مهاری آن از طریق تغییر فرآیند تولید سایتو کاین ها (۶)، کاهش سایتوکاین های مترشحه توسط سلولهای Th_1 و افزایش ترشح سایتوکاینهای وابسته به Th_2 (۱۳)، اپوپتوزیس سلول های تیموسیتی (۱۶) و کاهش ترشح نیتریک اکساید اعمال می شود (۱۲). هدف از این مطالعه بررسی نقش کورتیزول بر ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی موشهای دریافت کننده سیکلوفسفامید بود.

مواد و روشها:

تزریق دارو به حیوان:

۲۴ سر موش سوری ماده با ۸ هفته سن و وزن متوسط ۲۵ گرم از انستیتو تحقیقاتی سرم سازی رازی خریداری شد. قبل از هر گونه آزمایش به منظور تطبیق شرایط محیطی موشها بمدت یک هفته در آزمایشگاه پرورش حیوانات نگهداری شدند. موشها در ۴ گروه شش تایی تقسیم و هر گروه در یک قفس نگهداری شدند. سیکلوفسفامید به غلظت های متفاوت تهیه شد. گروه اول به منظور کنترل (گروه کنترل) فقط روزانه حجم مساوی با گروههای تست آب مقطر دریافت نمودند. گروه دوم الی چهارم بمدت ۵ روز هر روز بترتیب مقدار ۱/۵ و ۳ و ۴/۵ میلی گرم سیکلوفسفامید در حجم ۰/۱ میلی لیتر دریافت نمودند. تمام تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام گرفت. موشها بمدت ۲۸

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017

روز پس از اولین تزریق در شرایط قبلی نگهداری شدند (۱۹).

تهیه ماکروفاژ و اضافه نمودن هیدروکورتیزون:

پس از مدت مذکور تمام گروهها با روش قطع نخاعی کشته شدند. مقدار ۸-۵ میلی لیتر PBS سرد بداخل صفاق هر موش تزریق شد. پس از ماساژ آهسته به منظور رهایش سلولها از جداره صفاق با پیپت پاستور مخصوص، سلولهای صفاقی برداشته و به لوله های از قبل آماده انتقال یافتند. به منظور اجتناب از چسبندگی سلولها، تمام مراحل در شرایط روی یخ انجام شد. سلولها ۳ بار با PBS سرد شسته شده و نهایتاً پس از شمارش سلولها، سوسپانسیون سلولی در محیط RPMI ۱۶۴۰ (Sigma Co. USA) بدون فنول رد تهیه گردید (۱). تعداد ^{5} ۱۰×۱ سلول در حجم ۱ میلی لیتر محیط کشت کامل حاوی ۱۰ درصد Fetal Calf Serum (FCS) و آنتی بیوتیک به (استرپتومایسین ۵۰ میکروگرم و ۵۰ واحد پنی سیلین در میلی لیتر) به هر چاهک پلیت ۲۴ خانه اضافه گردید. سلولها بمدت ۲ ساعت در ۳۷ درجه سانتی گراد، ۵ درصد، CO_2 انکوبه شدند. به منظور رهایی از سلولهای غیر ماکروفاژی پس از ۲ ساعت مایع رویی هر چاهک پلیت به آهستگی بیرون ریخته شد و هر چاهک سه بار با PBS گرم به آرامی شسته شد. به هر چاهک حاوی ماکروفاژ (سلولهای چسبیده به کف پلیت) مقدار ۱ میلی لیتر از محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ بدون فنول رد (کامل) حاوی ۱۰ میکرو گرم LPS و ۱۰۰ واحد گاما اینتر فرون (γ-IFN) اضافه شد (۱). به ردیف اول هر پلیت هیچگونه ماده جدیدی اضافه نشد (ردیف کنترل) به ردیف های بعدی غلظت های مختلف هیدروکورتیزون به ترتیب ۱۰۰، ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱، ۰/۰۰۱ نانومولار اضافه گردید. پلیت ها به مدت ۴۸ ساعت دیگر در شرایط فوق انکوبه شدند. مایع رویی هر چاهک بطور جداگانه برداشت و پس از سانتریفوژ کردن جهت اندازه گیری نیتریک اکساید استفاده شد (۱).

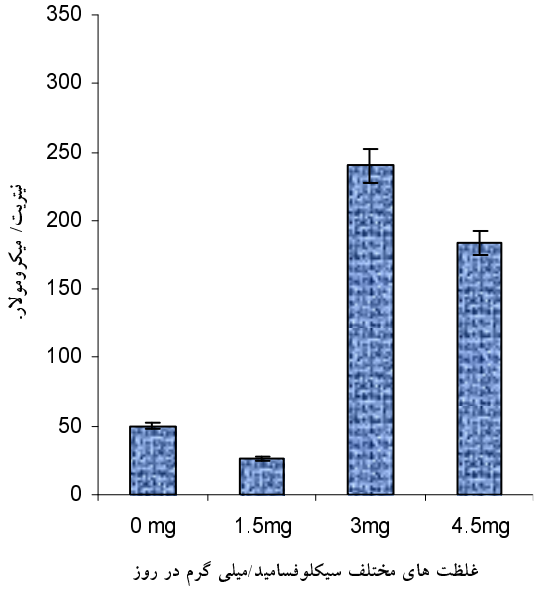
اندازه گیری نیتریک اکساید:

نیتریک اکساید ماده ای است بسیار ناپایدار و سریعاً به نیتریت و نیترات تبدیل می شود. لذا مقدار نیتریت به عنوان اندیکاتوری از نیتریک اکساید به روش گریس اندازه گیری شد (۵). به طور خلاصه مقدار ۵۰ میکرولیتر از مایع رویی هر چاهک با ۵۰ میکرو لیتر از ماده گریس (1% Sulphanilamid، N-$_1$-Naphtylethylenediamine hydrochloride 1% and 2.5% PO_4H_3 مخلوط و پس از ۱۰ دقیقه انکوبه شدن در حرارت اتاق جذب نوری (OD) رنگ تولیدی بوسیله ریدر (micro plate multiscan) در ۵۴۰ نانومتر علیه بلانک قرائت و با استفاده از غلظت های مختلف نیتریت سدیم به عنوان منحنی استاندارد مقدار نیتریت بر حسب میکرومولار محاسبه شد.

نتایج:

نتایج نشان داد که غلظت پایین سیکلوفسفامید (۱/۵ میلیگرم در روز) در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی شده است (۲±۴۸٪ و P<۰/۰۵). غلظت زیاد سیکلوفسفامید (mg/day ۳ و ۴/۵) به ترتیب باعث (۵±۳۸۰٪، ۵±۲۶۴٪، P<۰/۰۵) افزایش در ترشح نیتریک اکساید شد (نمودار شماره ۱). هیدروکورتیزون نیز تغییراتی را در سطح ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی ایجاد می نماید (نمودار شماره ۲). به طوری که در گروه دریافت کننده مقدار کم سیکلوفسفامید (۱/۵ میلی گرم در ۳۰ روز)،

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017



نمودار شماره ۱: اثر غلظت های مختلف سیکلوفسفامید بر ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی موش مستقل از کورتیزول

هیدروکورتیزون در غلظت های مختلف ۱۰، ۱۰۰، ۱، ۰/۰۱ نانومولار به ترتیب باعث کاهش ۵۷/۶۹ درصد، ۴۲/۳۰ درصد، ۳۰/۷۶ درصد، ۳۰/۷۶ درصد در مقدار ترشح نیتریک اکساید شد. در حالی که در غلظت های ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ نانومولار به ترتیب باعث افزایش ۹۶/۱۵ درصد و ۱۰۳/۸۴ درصد شد ($P< ۰/۰۵$) (جدول شماره ۱). نتایج نشان می دهد که در گروهی که دوز بالاتری (۳ و ۴/۵ میلیگرم در روز) از سیکلوفسفامید دریافت نموده بوده اند، کورتیزول مقدار نیتریک اکساید را کاهش داده است که مقدار درصد کاهش در جدول شماره ۱ نشان داده شده است ($P<۰/۰۵$).

آنالیز آماری: با استفاده از نرم افزار Spss و روش آماری Npar Tests (Mann-Whitne) داده ها آنالیز شدند. در تمام آزمایشات تکرار آزمایش۳ بار (n=۳) و $P<۰/۰۵$ می باشد.

بحث:

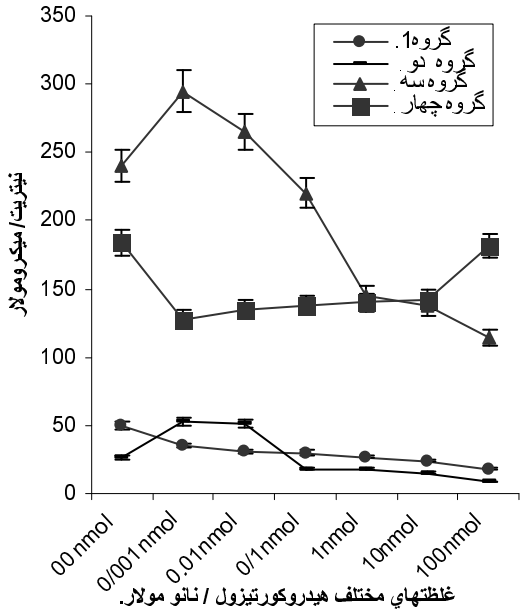
نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان می دهد که سیکلوفسفامید باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید می شود. با این وجود نتایج حاصل از این مطالعه با یافته های سایر محققین که اثرات متفاوتی از اثر سیکلوفسفامید را در رابطه با پاسخ ایمنی گزارش نموده اند همخوانی دارد (۱۷،۱۴،۲). گزارشات قبلی محققین نشان می دهد که سیکلوفسفامید در دوز پائین باعث برگشت قدرت تکثیر لنفوسیت ها ی طحالی

جدول شماره ۱: اثر غلظت های مختلف هیدروکورتیزول بر نیتریک اکساید مترشحه (٪) توسط ماکروفاژهای صفاقی موش در گروه های مختلف دریافت کننده سیکلوفسفامید.

ردیف	غلظتهای مختلف هیدروکورتیزول/نانومول	گروه ۱-بدون دریافت سیکلوفسفامید فقط آب مقطر		گروه۲-دریافت روزانه مقدار ۱/۵ میلی گرم سیکلوفسفامید		گروه۳-دریافت روزانه مقدار ۳ میلی گرم سیکلوفسفامید		گروه٤-دریافت روزانه مقدار ٤/٥ میلی گرم سیکلوفسفامید	
	درصد تغییر	کاهش	افزایش	کاهش	افزایش	کاهش	افزایش	کاهش	افزایش
۱	۰/۰۰۱	۳۰	–	–	۱۰۳/۸	–	۲۲/۹۱	۳۰/٤۳	–
۲	۰/۰۱	۳۸	–	–	۹٦/۱۵	–	۱۰/٤۱	۲٦/٦۳	–
۳	۰/۱	٤۰	–	۳۰/۷٦	–	۸/۳۳	–	۲۵	–
٤	۱	٤٦	–	۳۰/۷٦	–	۳۹/۵۸	–	۲۳/۹۱	–
۵	۱۰	۵۲	–	٤۲/۳۰	–	٤۲/۹۱	–	۲۲/۸۲	–
٦	۱۰۰	٦٤	–	۵۷/٦۹	–	۵۲/۵۰	–	۱/۰۸	–

توضیح (-) به معنای عدم تغییر است.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017



نمودار شماره ۲: اثر هیدروکورتیزول بر ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای صفاقی موش در گروههای مختلف دریافت کننده سیکلوفسفامید.

می شود (۸،۷). از طرفی Matar نشان داده که نیتریک اکساید باعث کاهش تکثیر لنفوسیت ها می شود (۱۰). لذا به نظر می رسد که بخشی از اثر سیکلوفسفامید در برگشت قدرت تکثیر لنفوسیت ها ناشی از قدرت نیتریک اکساید باشد. هر چند تفاوت هایی در تحقیق حاضر با یافته های دیگران (۱۰) وجود دارد چرا که آنها از سلول های طحالی و ما در اینجا از سلولهای صفاقی استفاده نمودیم. در سلولهای طحالی مخلوطی از سلولهای T و B و ماکروفاژها وجود دارد. طبیعتاً سایتوکاین های مترشحه از سلول های T از قبیل، اینتروکین-۱۰، TGF-beta که ترشح آنها تحت تأثیر سیکلوفسفامید می باشد می تواند بطور غیر مستقیم در ترشح نیتریک اکساید توسط ماکروفاژها اثر بگذارد. نتایج حاصل از این تحقیق همچنین نشان می دهد که هیدروکورتیزون باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید در گروه کنترل (بدون دریافت سیکلوفسفامید) می شود این کاهش ایجاد شده وابسته به دوز بوده به طوری که حداکثر (۶۴٪) و حداقل (۳۰٪) کاهش به ترتیب در پاسخ به ۱۰۰ و ۰/۰۰۱ نانومولار هیدروکورتیزون بدست آمد که با نتایج دیگر همکاران همخوانی دارد (۱۲).

در حالی که در گروههای دریافت کننده سیکلوفسفامید نتایج حاصل از اثر هیدروکورتیزون متفاوت بود (جدول شماره ۱). بطور مثال در گروهی که مقدار کم (۱/۵میلی گرم در روز) سیکلوفسفامید دریافت نموده بودند در غلظتهای ۰/۰۱، ۰/۰۰۱ باعث افزایش میزان نیتریک اکساید شده است که این افزایش سطح در گروه دریافت کننده ۱/۵ میلی گرم در روز بیشتر از گروه دریافت کننده ۳ میلی گرم در روز سیکلوفسفامید می باشد ($P<۰/۰۵$). در تفسیر این نتایج می توان گفت که احتمالاً سیکلوفسفامید در غلظتهای کم (*in vivo*) نه تنها اثر مهاری بر سلولهای ایمنی نداشته بلکه به نوعی باعث تحریک اولیه (prime) ماکروفاژها شده بطوری که اثر مهاری هیدروکورتیزون نیز در غلظت های کم نه تنها قادر به مهار ماکروفاژها نبوده بلکه افزایش تولید بیشتر نیتریک اکساید را باعث شده که از لحاظ تفسیر ایمونولوژیک منطقی به نظر می رسد (۱۱). مقایسه نتایج حاصل از اثر هیدروکورتیزون در گروههای دریافت کننده سیکلوفسفامید (نمودار شماره ۲) نشان می دهد که در گروههای دریافت کننده سیکلوفسفامید در مقایسه با گروه کنترل افزایش ترشح نیتریک اکساید وجود دارد که این حالت می تواند نشان دهنده احتمالاً اثر تحریک اولیه (prime) سیکلوفسفامید بر ژن سنتز کننده نیتریک اکساید باشد (۱۱). در همین شکل مقایسه درون گروهی نشان دهنده اثر تحریکی غلظت های مختلف هیدروکورتیزون بر قدرت سلولهای ماکروفاژی در ترشح نیتریک اکساید می باشد.

نتیجه آنکه به نظر می رسد اولاً سیکلوفسفامید باعث تحریک اولیه ماکروفاژها در پاسخ به LPS و γ-IFN در ترشح نیتریک اکساید شده واین اثر تحریکی

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017

وابسته به دوز می باشد (جدول شماره ۱ ردیف ۱ و نمودار شماره ۱). ثانیاً بر خلاف حالت معمول که هیدروکورتیزون در حالت وابسته به دوز باعث کاهش ترشح نیتریک اکساید می شود (نمودار شماره ۲ گروه ۱). در گروههای دریافت کننده سیکلوفسفامید اثر هیدروکورتیزون بر ترشح نیتریک اکساید متفاوت و دقیقاً وابسته به دوز نمی باشد که این حالت نیز می تواند بدلیل ایجاد تغییرات در ژن سازنده نیتریک اکساید در ماکروفاژها در اثر دریافت دوزهای زیاد سیکلوفسفامید باشد. بنابراین در مجموع به نظر می رسد که می توان با استفاده از دوز مناسب هیدروکوتیزون بر بخشی از اثرات ایمونوساپرسیوی سیکلوفسفامید بر عمل ماکروفاژها و مکانیزمهای کشندگی وابسته به نیتریک اکساید و جلوگیری از رشد عفونت های فرصت طلب فائق آمد.

تشکر و قدردانی:

با تشکراز دانشکده پزشکی به جهت حمایت مالی و همکاری در تسهیل امکانات، همچنین آقای دکتر یونس پناهی به جهت همکاری ارزشمند نامبرده در تهیه مواد دارویی مورد نیاز و با تشکر از سر کار خانم فاطمه عرب سلمانی تکنسین آزمایشگاه تحقیقات ایمونولوژی.

References:

1. Ahmadi –Renani K.; McCruden AB. Sex differences in nitric oxide production. Iranian J Med Sci, 23(1,2): 42-7, 1998.

2. Artym J.; Zimecki M.; Kruzel ML. Reconstitution of the cellular immune response by lactoferrin in cyclophosphamide-treated mice is correlated with renewal of T cell compartment. Immunobiology, 207(3): 197-206, 2003.

3. Barnes PJ.; The mode of action of corticoids in asthma. Res Immunol, 149: 225-6, 1998.

4. Diasio RB.; Lo Buglio AF. Immunomodulators: immunosuppressive agents and immunostimulants. In: Hardman JG.; Limbird LE.; Molinoff PB.; Rudd RW.; et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGraw Hill. NewYork: USA, 1291-308, 1996.

5. Green LC.; Wagner DA; Glowgowski J.; Skipper PL.; et Al. Analysis of nitrate, nitrite and {^{15}N}Nitrate in biological fluids. Analytical Biochemistry, 126: 131-8, 1982.

6. Karin M. New twist in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable. Cell, 93: 487-90, 1998.

7. Matar P.; Celoria GC.; Font MT.; Scharovsky OG. Antimetastatic effect of single –low dose of cyclophosphamide on rat lymphoma. J Exp Clin Cancer Res, 14: 59-63, 1995.

8. Matar P.; Rozados VR.; Roggero EA.; Bonfil RD.; et al. Modulation of the antimetastatic effect of a single low dose of cyclophosphamide on rat lymphoma. Tumor Biol, 19: 69-76, 1998.

9. Matar P.; Rozados VR.; Gonzalez AD.; Dlugovitzky DG.; et al. Mechanism of anti metastatic immunopotentiation by low dose cyclophosphamide. Europian J Cancer (Part A), 36(8): 1060-6, 2000.

10.Matar P.; Rozados VR.; Gervasoni SI.; Scharovsky OG. Down regulation of T cell, derived IL-10 production by low-dose cyclophosphamide treatment in tumor-bearing rats restores *in vitro* normal lymphoproliferative response. International Immunopharmacology, 1: 307-19, 2000.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017

11.Piacibello W.; Li L.; Williams D. Human gamma interferon enhances release from phytohemalutinin- stimulated lymphocyte-T4 & of activities that stimulate colony formation by granulocyte –macrophage, elytroid and multipotential progenitor cells. Blood, 68(6): 1339-47, 1986.

12.Redington AE.; Meng QH.; Springall DR.; Evans TJ. Increased expression of inducible nitric oxide syntheses and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. Thorax, 56(5): 351-7, 2001.

13.Rook GAW.; Hernandez-Pando R.; Lightman ST. Hormones, Peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. Immunology today, 15(7): 301-3, 1994.

14.Souza-Fiho MV.; Lima MV.; Pompeu MM.; Ballejo G.; et al. Involvement of nitric oxide in the pathogenesis of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Am J Pathol, 150(1): 247-56, 1997.

15.Teicher BA. Anti-tumor alkylating agents. In: De Vita VT.; Hellman S.; Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology: From Lippincott Raven. Philadelphia: USA, 405-18, 1997.

16.Tosa N.; Murakami M.; Jia WY.; Yokoyama M.; et al. Critical function of T cell death-associated gene 8 in glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis. International Immunology, 15(6): 741-9, 2003.

17.Tzai TS.; Lin JS.; Chew NH. Modulation of antitumor immunity of tumor-bearing mice with low dose cyclophosphamide. J Surg Res, 65(2): 139-44, 1996.

18.Wang H.; Ding Y.; Li X.; ang L. Fatal aspergillus's in patients with SARS who was treated with corticosteroids. The New Engl J Med, 349(5): 507, 2003.

19.Venkatesan N.; Punithavathi D.; Chandrakasan G. Glycoprotein composition in cyclophosphamide induced lung fibrosis. Biochemical et Biophysical Acta, 1407, 125-34, 1998.

تاریخ دریافت مقاله: ۸۲/۱۰/۲۴

تاریخ تائید مقاله: ۸۳/۶/۱۷

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 12:45 +0430 on Sunday September 3rd 2017