

# دراسات فسيولوجية لتأثير الكلوموفين سيترايت على ذرية الفئران السويسرية

وجدان بنت مصطفى درويش حناوي

إشراف الأستاذ الدكتور/ محمد عثمان الجحدلي

## المستخلص

يعتبر تأخر الإنجاب من المشاكل التي قد يواجهها بعض الأزواج، ومن أحد أسبابها وجود خلل وظيفي في المبيض وبالتالي فشل عملية التبويض لدى الإناث أو متلازمة المبيض المتعدد التكييسات (PCOS) والتي تؤدي إلى العقم وعدم الخصوبة ومن أكثر الأدوية شيوعاً لعلاج ذلك وتحفيز المبيض لإنتاج البويضات على مستوى العالم بشكل عام وفي المملكة العربية السعودية بشكل خاص عقار الكلوموفين سيترايت (CC) Clomiphene Citrate المعروف تجارياً بإسم الكلوميد والمستخدم منذ عام 1962 م، ويعتبر هذا العقار من أكثر الأدوية الأمانة من حيث الآثار الجانبية.

وقد هدفت هذه الدراسة للتحقق من مدى أمان هذا العقار وتقييم أثره على الذرية الناتجة للأمهات اللاتي تم علاجهن بواسطة (CC) على التكوينات الشكلية الخارجية وبعض الهرمونات الأساسية ووظائف الكلى والكبد والتركييب النسبي لهم وللناسل في كلى الجنسين ذكور وإناث. وتم لذلك استخدام 25 أنثى من إناث الفئران السويسرية البيضاء الصغيرة SWR strain لم يسبق لها التزاوج يتراوح وزنها ما بين (23-25 جم) وعمرها 8 أسابيع قسمت هذه إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: وهي المجموعة الضابطة التي لم تتم معالجتها بهذا العقار وهي (n=5).

أما المجموعة الثانية: فهي المجموعة المعالجة بعقار الكلوموفين سيترايت 50 mg وعددها (n = 20).

وقد تم إعطاؤها جرعات يومية من عقار CC بمقدار (0.2 mg) في الأسبوع الأول ثم بمقدار (0.3 mg) في الأسبوع الثاني تم بعدها عزل كل أنثى على حدا مع ذكر للتزاوج. بعد فترة الحمل والقطام أخذت الذرية الناتجة للأمهات كلا المجموعتين الضابطة والمعالجة وتم تسجيل عدد المواليد ونسبة الذكور والإناث في كل مجموعة في اليوم 21 من ولادتها كذلك تم فحصها لتسجيل وجود أي تشوهات وعيوب خلقية كذلك تم عزل الذكور عن الإناث وقسموا جميع الذكور والإناث في المجموعتين إلى مجاميع حسب المراحل العمرية

مجموعة مرحلة ما قبل البلوغ وتم سحب عينات الدم منها وجمع الكلى والكبد والناسل لكل من الذكور والإناث بعمر 26 يوم.

ومجموعة مرحلة ما بعد البلوغ وتم سحب عينات الدم من الذكور والإناث بعمر 8 أسابيع وفي كلى المرحلتين تم إجراء تحاليل الدم CBC وهرمونات الغدة الدرقية T4, T3, TSH وكذلك هرمونات IGF-1, GH, T, LH, FSH وهرمون الأنسولين للذكور والإناث، كذلك تم عمل تحليل لوظائف الكلى والكبد وعززت هذه الدراسة بقطاعات نسيجية عرضيه لكل من الكبد والكلى للذكور والإناث وقطاعات لكل من المبايض للإناث في مرحلتي قبل وبعد البلوغ وقطاعات للخصيتين للذكور كذلك في كلى المرحلتين قبل البلوغ وبعد البلوغ.

ولم تظهر على الذرية الناتجة للأمهات المعالجة بهذا العقار أي تشوهات خلقية خارجية ظاهرة و كانت طبيعية في الشكل الخارجي مقارنة بذرية أمهات المجموعة الضابطة من الذكور والإناث. بينما أظهرت أن لعقار الكلوموفين سيترايت أثر ممتد من الأمهات إلى الذرية الناتجة عن طريق الدم أثناء فترة الحمل وكان تأثيره واضحاً بوجود إختلافات معنوية في مستوى الهرمونات التي تمت دراستها ومعلمات الدم (CBC) بينها وبين ذرية المجموعة الضابطة للذكور والإناث قبل البلوغ وبعده كذلك كما كان له تأثير واضح على حدوث إضطراب في وظائف الكلى وإنزيمات الكبد وتلف في التراكيب النسيجية لها مقارنة بذرية أمهات المجموعة الضابطة.

لذلك يوصى بإجراء فحوصات وتحاليل للأطفال حديثي الولادة من أمهات تم علاجهن بواسطة الكلوموفين سيترايت وكذلك إجراء المزيد من الدراسات في هذا الحقل البحثي.

# **Physiological Studies on the Effects of Clomiphene Citrate on Albino Mice Offspring**

**Wejdan Mostafa Darwish Henawi**

**Supervised By**

**Prof. Mohammed Othman Aljahdali**

## **Abstract**

Infertility can cause considerable social, emotional and psychological stress. Ovulatory dysfunction is one of the most common causes of reproductive failure in sub-fertile and infertile women. Clomiphene Citrate (CC), is a selective estrogen receptor modulator that increases LH and FSH secretion, improves fertility outcomes, administrated orally as 50 mg/ day on the third or fifth day of cycle after spontaneous or progesterone induced withdrawal bleeding for five or 10 days. After 7 days approximately ovulation occurs. The aim of the study to investigate some of the effects of Clomiphene citrate (Clomid)<sup>®</sup> on albino mice offspring. Physiological parameters TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FSH, LH, testosterone, insulin, insulin-like growth factor- I IGF-1, alanine aminotransferase ALT, aspartate aminotransferase AST, ALP, creatinine, urea, uric acid and CBC were measured. Moreover, the ovary, testis, liver and kidney histological cross sections from the offspring mice were examined. 25 virgin female albino mice of SWR strain aged 8 weeks old and weighting 23-25 gm were assigned into two groups: Control group which has (n=5) untreated virgin female. The treated group has (n=20) virgin female mice treated with 0.2 mg /day in 0.2 ml normal saline orally by gastric gavages of CC 50 mg daily for one week. In the second week, CC doses were increased to 0.3mg /day. After 2 weeks females were left to rest before mating. Blood and organ sampling were collected from offspring males & females of treated mothers with CC for biochemical analysis and histological examinations were performed.

Treating mothers with CC doses 0.2 and 0.3 mg/day caused significant differences in CBC, FSH, LH and testosterone (T) TSH and T<sub>3</sub>, Insulin, insulin-like growth factor- I (IGF-1) and growth hormone (GH), liver and kidneys functions and alteration in their histological structures comparing to control and between males & females offspring.

**Conclusion.** the results of the present study indicated that Blood transmission from the treated mothers by CC to their offspring may cause these highly significant differences and changes in the blood parameters, liver and kidneys functions, hormones concentrations levels and alteration in their histological structures.