بررسی اثرات کلومیفن و تاموکسیفن سیترات بر اویداکت در وزغ ماده Bufo Viridis

دکتر کاظم پریور - دکتر پروین رستمی - مریم رحیم زادهٔ خوشرو
گروه زیست شناسی - دانشکده علوم پایه دانشگاه تربیت معلم تهران و آزاد اسلامی واحد شمال تهران

چکیده:

فعالیت تولید مثلی در دوزیستان ماده، در محیط مناسب با رشد لولهٔ اویداکت و تغییرات بافتی در آن همراه است. دراین کار تحقیقاتی اثرات دو مادهٔ کلومیفن سیترات و تاموکسیفن سیترات بر روی اویداکت در شرایط آزمایشگاهی بررسی شده است. این ترکیبات در دوزیستان در دوز بالا بصورت آگونیست با استروژن و در دوز پائین بعنوان آنتاگونیست استروژن (آنتی‌استروژن) در سطح رسپتورهای استروژنی بافتهای حساس نظیر اویداکت، هیپوتالاموس، هیپوفیز و کبد عمل می‌کند. کلیهٔ آزمایشها بر روی وزغهای مادهٔ بالغ با وزن متوسط ۵۰ گرم و در ۶ گروه که در هر گروه پنج حیوان قرار داشت صورت گرفت. کلومیفن بصورت محلول در رینگردوزیستان در دو دوز ۰/vmg (۱۴ میکروگرم بر حسب هر گرم وزن بدن (۱۴mg/gr.B.Wg) و ۰/۱ mg (۲ میکروگرم بر حسب هر گرم وزن بدن ۲μg/gr.B.Wg) به گروههای تجربی و همزمان هم حجم آن رینگردوزیست به گروه شاهد به طریق داخل صفاقی تزریق شد. تاموکسیفن نیز با دوزهای مشابه به حیوانات تجربی و شاهد تزریق گردید اما بدلیل آنکه تاموکسیفن در آب بسیار کم محلول است ابتدا این ماده در ۱cc الکل اتیلیک ۹۰٪ حل و سپس با کمک رینگر دوزیست حجم آن به ۱۰cc رسید (نسبت ۱ به ۱۰) و به حیوانات تجربی تزریق شد. به گروه شاهد نیز هم حجم گروه تجربی رینگرو الکل تزریق گردید. دو گروه شاهد موجود در آزمایشها هیچگونه اختلافی با یکدیگر نشان ندادند بعبارتی در این سطح الکل هیچگونه آسیب بافتی یا عدم تحملی را در حیوان بوجود نمی‌آورد. دورهٔ آزمایش ۶ هفته با دوبار تزریق در هفته بود. بنابر این مقدار کل ماده‌ای که هر وزغ تجربی پس‌از پایان مدت‌آزمایش دریافت می‌کرد به‌ترتیب ۸ میلی‌گرم (mg total ۸dose/Bufo) و ۱/۵ میلی‌گرم بود (mg total ۱/۵dose/Bufo) مطالعهٔ اثر ترکیبات فوق بر روی لولهٔ اویداکت نشان می‌دهد که اولاً دو دارو مشابه هم اثر می‌کنند و ثانیاً دوز ۸ میلی‌گرم با $p<0/05$ موجب افزایش وزن، قطر کل، ضخامت جداره و قطر لومن در اویداکت می‌شود و همچنین سلولهای اپیتلیومی مخاط اویداکت رشد کرده و سلولهای مژکدار و ترشحی آن متمایز می‌شوند. در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم با $p<0/05$ کاهش اندازه‌های اویداکت بوجود آمده و سلولهای اپیتلیومی تحلیل رفته و متمایز نیستند. نتایج بدست آمده از مطالعات ماکروسکوپی، بافت شناسی و آماری نشان می‌دهد که:

۱- دوز ۸ میلی‌گرم از تاموکسیفن و کلومیفن سیترات بصورت آگونیست و دوز ۱/۵ میلی‌گرم بصورت آنتاگونیست استروژن در وزغ ماده Bufo viridis عمل می‌کند.

۲- بافت اویداکت در هنگام شروع دورهٔ تولید مثلی به ترکیبات استروژنی حساس بوده و کلومیفن و تاموکسیفن سیترات در این زمان در دوز ۸ میلی‌گرم بصورت آگونیست با استروژن‌ها عمل می‌کنند و موجب رشد و افزایش ابعاد

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

اویداکت می‌شوند در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم اثرات آنتی‌استروژنی داشته و موجب کاهش رشد و نمو اویداکت می‌شوند.

مقدمه:

سالیان متمادی است که مطالعات مربوط به چگونگی فعالیت سیستم تولید مثلی و تأثیرات محیط به این سیستم در موجودات زنده بخصوص مهره‌داران آغاز گردیده است. مسائل گوناگونی در زمینهٔ مذکور وجود داشته است. در این میان دوزیستان همواره به عنوان یک مدل آزمایشگاهی مطرح بوده‌اند بر حسب تنوع دوزیستان رفتار تولید مثلی آنها نیز متنوع می‌باشد اگر چه در اصل الگوی کنترل رفتاری یکسانی دارند. در این موجودات نیز مانند سایر مهره‌داران پدیدهٔ تولید مثل تحت کنترل عوامل داخلی اعم از سیستم هورمونی و یا سیستم عصبی می‌باشد که شرایط محیطی مانند روشنایی و حرارت و رطوبت هوا از طریق کمپلکس غدهٔ پینه‌آل و چشمها و با تأثیر بر مراکز بالاتر مغزی در تولید مثل دخالت دارند و اثرات خود را در سطح محور هیپوتالاموس هیپوفیز بخصوص هیپوفیز قدامی اعمال می‌کنند (Rastogi,1975).

در این کار تحقیقاتی از وزغ گونهٔ Bufo viridis که بومی ایران می‌باشد استفاده گردیده است. خانوادهٔ Bufonidae خانواده‌های از وزغها (Toads) می‌باشند که در مناطق مختلف جغرافیایی بخصوص مناطق حاره و گرمسیر یافت می‌شوند. محدودهٔ زیستی آنها متغیر بوده و در ارتفاعات و یا در اراضی هم سطح دریا زندگی می‌کنند. این جانوران با دارا بودن غدد پاراتوئید در طرفین سر، فقدان بادکش در نوک انگشتان، پهن بودن زواید عرضی مهره‌های خاجی (sacreal) فقدان دندان در آرواره‌ها و عدم وجود پیش جناغ از سایر دوزیستان مجزا شده‌اند. گونهٔ Bufo viridis یا وزغ سبز یکی از معمول‌ترین وزغهای ایران است (بلوچ، کمی حاج قلی، ۱۳۷۰).

در اویداکت این حیوان سیکل سالانه‌ای دیده می‌شود، به این صورت که پس از تخمک گذاری وزن اویداکت ناگهان کاهش می‌یابد و به آرامی در طی فصول بعدی افزایش می‌یابد. در حیواناتی که اواریکتومی شده‌اند آتروفیه شدن اویداکت دیده می‌شود در حالیکه استروژن اگزوژن باعث ترمیم اویداکت می‌شود. فعالیت‌های ترشحی در غده‌های داخلی اویداکت در طی تخمک‌گذاری موجب تشکیل لایه‌های ژله‌ای دور تخمک می‌شود (Redshaw,1972). وجود این لایه‌های ژله‌ای علاوه بر نقش حفاظتی و تغذیه‌ای جنین برای انجام لقاح موفق ضروری می‌باشد بطوریکه در Bufo Japonicus چهار لایهٔ ژله‌ای تشخیص داده شده‌اند که با برداشتن حتی ۲ لایهٔ آن لقاح به سختی صورت می‌گیرد. عمل این لایه‌های ژله‌ای نگاهداشتن تعداد زیادی اسپرم به دور تخمک می‌باشد که موجب بالا رفتن ظرفیت واکنش‌های آکروزومی اسپرم با تخمک می‌شود. وجود یونهای ca^{2+} و mg^{2+} در ساختمان ژله‌ای برای لقاح ضروری است (Omata, 1993).

آنتی استروژنها:

بشر به منظور به کنترل در آوردن زاد و ولد و تکثیر از ابتدا به دنبال مواد سنتتیکی می‌گشت که بتواند بدین منظور از آنها استفاده نماید. توجه به ترکیبات ضد استروژن حاصل نیاز روز افزون به مواد ضد باروری بوده است و هم‌اکنون از این داروها برای جلوگیری از اوولاسیون استفاده می‌شود. اما در بعضی موارد از جمله در مورد انسان با کمال تعجب مشاهده شده است که آنها باعث القاء تخمک‌گذاری می‌گردند. آزمایشها نشان داده است که این داروها در دوزهای پائین در بیشتر موارد در حیوانات حالت آنتی‌استروژنی و در دوزهای بالاتر اثر استروژنی‌دارد و یا یک دوز ممکن است در دو محیط مختلف اثرات متفاوتی نشان دهد (Roy, 1992).

دو ترکیب غیر استرادیولی از سری‌های‌تری فنیل اتیلن که در مهره‌داران پست و عالی استفاده می‌گردد، کلومیفن و تاموکسیفن سیترات می‌باشد. اثرات آنتی‌استروژنها بر روی ماهیها، دوزیستان، خزندگان و پرندگان نیز مطالعه و مشخص شده که نتایجی مشابه پستانداران بدست می‌آید و آنها قابلیت باز دارندگی استروژنها را در سطح بافتهای حساس دارا می‌باشند. (Rastogi, 1975) این داروها بهترین مواد برای

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

مطالعات اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی در سطح رسپتورهای استروژنی می‌باشد.

کلومیفن Clomiphene:

یک ترکیب تری ـ آریل اتیلن غیر استروئیدی با اثرات توأم استروژنی و آنتی استروژنی می‌باشد فرمول شیمیایی آن $C_{26}H_{28}cl.No.C_8H_8O_7$ اتان آمین ۲ـ [۴ـ [۲ کلرو ۱، ۲ـ دی فنیل اتینیل) فنوکسی] N- N دی اتیل ۲ هیدروکسی ـ ۱، ۲، ۳ پروپان تری کربوکسیلات (۱:۱) می‌باشد.

تاموکسیفن Tamoxifen:

یک آنتی استروژن غیر استروئیدی بوده که بطور رقابتی از اتصال استرادیول به رسپتورهای استروژنی پلاسما جلوگیری می‌کند. فرمول شیمیایی تاموکسیفن سیترات $C_{26}H_{29}.NO.C_6H_8O_7$ (Z) ۲ـ(۴ـ) ۱، ۲ـ دی فنیل بوت ـ ۱ـ انیل) فنوکسی) N ـ دی متیل اتیل آمین منوسیترات می‌باشد. این ترکیب یک داروی غیر استروئیدی، آنتی استروژنیک است که دارای اثرات ضعیف استروژنی نیز می‌باشد. براساس گونهٔ حیوان، نوع ارگان گیرنده، تاموکسیفن می‌تواند اثرات آگونیستی و یا آنتاگونیستی با استروژن داشته باشد. (Patterson,1981).

اثرات آنتاگونیستی آن در سطح هیپوتالاموس و غدهٔ هیپوفیز مشخص شده است و این نشان می‌دهد که این ترکیب قادر است از سد خونی ـ مغزی عبور کند (Patterson,1981). آزمایشها نشان داده است که آنتی‌استروژنها در پینه شست قورباغه و اویداکت نقش متوقف کنندهٔ اثرات تستوسترون و 17β ـ استرادیول را داراست (Rastogi,1975). اثرات کلومیفن سیترات بر روی پارامترهای خونی در Bufo melanosticus مشخص کرد که تحت اثر دوزکم این ماده (۱ میلی‌گرم) گنادوتروپین‌ها افزایش و تحت اثر دوز (۳ـ۴ میلی‌گرم) کاهش می‌یابند.

اثرتاموکسیفن در Rana esculenta نشان می‌دهد که این ماده در دوزهای بالا مانند استروژن و در دوزهای پائین مانند آنتی استروژن عمل می‌کند (Iela,1975). در دوز آنتی‌استروژنی تاموکسیفن، و سیپرترون استات (آنتی آندروژن) اثرات خود را در این حیوان بصورت مهارکننده‌های رقابتی در سطح رسپتورهای استروئیدی در اندامهای هدف مانند اویداکت اعمال می‌کنند و در سطح هیپوفیز بر روی سلولهای بازوفیل اثر کرده و منجر به ترشح گنادو تروپین‌ها می‌گردد. (Rastogi,1971).

تاموکسیفن بر روی تمساح Alligator موجب بلوکه کردن اثر استرادیول بر روی هیپرتروفی اویداکت می‌شود و اویداکت تحلیل می‌رود و همچنین از سنتز و ترشح و یتلوژنین یا زرده توسط سلولهای کبدی جلوگیری می‌کند (Lance, 1991).

ابزارها، مواد و روش‌های اجرایی:

آکواریوم‌های شیشه‌ای به ابعاد ۲۵×۳۰×۶۰ تهیه و سوراخهای کوچکی به قطر ۵ میلیمتر در دیوارهٔ عرضی آنها به منظور عبور شیلنگ‌های نازک و قابل انعطاف تعبیه شده بود. از طریق این شیلنگ‌ها جریان آرام و بطئی آب به داخل آکواریوم‌ها وارد و مواد زائد از طریق شیلنگ دیگری که در دیوارهٔ عرضی مقابل قرار داشت خارج می‌شد شیلنگ‌ها به شیر اصلی متصل بودند که با مخلوط کردن آب گرم و سرد دمای آن ثابت ^{oc}۲۰ باقی می‌ماند. از آنجائیکه وزغها حیواناتی بسیار تحریک‌پذیر می‌باشند داخل آکواریوم سنگ‌های مناسب، خزه و جلبک به گونه‌ای قرار داده شد که حیوان در هنگام ترس خود را پنهان نماید و شرایط زیستی تا حد زیادی مشابه به محیط طبیعی زندگی آنها گردد. در بالای هر دو آکواریوم یک لامپ ۱۰۰ وات قرار داده شد و با کمک تایمر بصورت مصنوعی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تأمین می‌شد. دمای آزمایشگاه در حد ^{oc}۲۳-۱۹ ثابت نگهداشته می‌شد. و زغهای ماده و نر در فصل بهار و تابستان در سه نوبت تهیه و پس از حمل به آزمایشگاه به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند تا به شرایط محیطی عادت نمایند و همچنین حیوانات بیمار مشخص و از بقیه جدا شدند تا موجب آلودگی آکواریوم‌ها نگردند. سپس

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

حیوانات به گروههای آزمایشی و شاهد تقسیم و در هر گروه ۵ وزغ ماده و به همین تعداد وزغ نر قرار داده شد وجود وزغ نر در کنار ماده به منظور تحریک کردن آنها به رفتار در برگیری و ایجاد محیط طبیعی ضرورت داشت. حیوانات هر سه روز در میان در فصل زمستان با جگر و در فصول دیگر بوسیلهٔ حشرات و کرم خاکی تغذیه می‌شدند. و به هر آکواریوم در هفته یکبار آنتی‌بیوتیک آمپی سیلین به مقدار کم برای جلوگیری از رشد باکتریها و قارچها اضافه می‌شد و در ضمن با مراقبت روزانه احتمالاً اگر حیوان مرده یا بیماری وجود داشت از بقیه جدا می‌شد تا موجب صدمه و آسیب به سایر وزغهای آکواریوم نگردد. از رینگر دوزیستان به تنهایی در مورد داروی کلومیفن و یا به همراه الکل اتیلیک (به نسبت 1^{cc} الکل در مقابل 10^{cc} محلول) در مورد داروی تاموکسیفن استفاده شد. بعنوان محلول شاهد نیز برای تزریق به گروه کنترل از رینگر دوزیستان استفاده شد.

محلول‌های تزریقی در دو دوز مختلف برای هر دو دارو تهیه می‌شد دوز اول ۰/۷ میلی‌گرم و یا به عبارتی ۱۴ میکروگرم به ازاء هر گرم وزن بدن (۱۴mg/gr.B.wg) و دوز دوم ۰/۱ میلی‌گرم و یا ۲ میکروگرم به ازاء هر گرم وزن بدن (۲mg/gr.B.wg) بود طول دورهٔ آزمایشی ۶ هفته با دوبار تزریق در هر هفته و تزریقات بطریق داخل صفاتی (I.P) صورت می‌گرفت. در گروه دریافت کنندهٔ داروها با دوز ۰/۷ میلی‌گرم پس از طی دورهٔ آزمایش مقدار کل دوز دریافتی هر وزغ ۸ میلی‌گرم (۸mg total dose/Bufo) و در مورد گروه دریافت کنندهٔ ۰/۱ میلی‌گرم، ۱/۵ میلی‌گرم (mg to ۱/۵taldose/Bufo) بود. در طی آزمایشها ۴۸ ساعت پس از خاتمهٔ آخرین تزریق اویداکت‌ها خارج می‌گردید و با ترازوی حساس با دقت هزارم گرم وزن شده و جهت مطالعات هیستولوژیکی آماده می‌شدند به این ترتیب که اویداکت‌ها پس از شستشو در رینگر دوزیست به فیکاتیو DMSO و یا بوئن آبی منتقل شده و به مدت ۱۹ ساعت در آنها قرار می‌گرفتند سپس توسط درجات صعودی اتانول آبگیری شده و پس از قرار گرفتن در تولوئن (به منظور شفاف شدن) به حمام‌های پارافین منتقل و قالب گیری می‌شدند. سپس مقاطع میکروسکوپی با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید و به روش مایر با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردید. از هر گروه ۲۵ لام تهیه و در هر لام ۴ میدان دید بصورت تصادفی انتخاب و شمارش‌های مورد لزوم صورت می‌گرفت سپس محاسبات آماری داده‌های تجربیات صورت گرفته و به کمک نرم افزارهای مناسب و در نظر گرفتن شاخصهای آماری میانگین حسابی، انحراف معیار، آنالیز و اریانس یک عاملی با تکرار صورت گرفته و به کمک کامپیوتر مقدار p(p.Value) محاسبه شد، مقدار p بدست آمده اگر کمتر از ۰/۰۵ باشد اختلاف معنادار و در غیر این بصورت معنادار نیست در مواردی که اختلاف معنادار میان گروهها وجود داشت به منظور مقایسهٔ گروهها با یکدیگر آزمون دامنه (multiple range test) انجام پذیرفت.

نتایج:

بررسی نتایج ماکروسکوپی در مورد اویداکت:

در دو گروه شاهد موجود در آزمایشها (گروه دریافت کنندهٔ رینگردوزیست و گروه دریافت کنندهٔ الکل اتیلیک به همراه الکل) هیچگونه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد به عبارتی الکل اتیلیک به همراه رینگر به نسبت ۱ به ۱۰ هیچگونه آسیب بافتی و عدم تحمل را در این حیوان بوجود نمی‌آورد. ۴۸ ساعت پس از اتمام تزریقات ابتدا حیوانات با ترازو وزن و سپس تشریح شده و پس از خارج نمودن اویداکت، اویداکت نیز با ترازوی حساس بر حسب هزارم گرم وزن شدند و برای هر حیوان شاخص (ایندکس) وزن اویداکت بر حسب ۱۰۰ گرم وزن بدن محاسبه شد ($\frac{\text{وزن اویداکت}}{\text{وزن بدن}} \times ۱۰۰$). نتایج نشان می‌دهد که $p=0.000$ کلومیفن و تاموکسیفن در دوز ۸ میلی‌گرم موجب افزایش وزن اویداکت نسبت به مشاهد شده در حالیکه دوز ۱/۵ میلی‌گرم موجب کاهش وزن اویداکت شده است (جداول ۱ و ۲ هیستوگرام ۱)

بررسی نتایج میکروسکوپی بافت اویداکت:

مطالعهٔ بافت اویداکت شامل بررسی قطر کل، ضخامت جداره، قطر لومن و تغییرات سلولهای اپیتلیوم مخاطی تحت

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

اثر دارو بود. این بررسیها نشان می دهد که تاموکسیفن و کلومیفن در دوز ۸ میلی‌گرم موجب افزایش ارتفاع سلولهای اپتیلیومی مخاط می‌شود، سلولهای مژکدار (cilliated cells) بزرگتر و کاملاً مشخص گردیده و سلولهای ترشحی غده‌ای (gland cells) بطور واضح دیده می شوند (تصاویر ۱ و ۲ و ۳) و آستر مخاط (sub mucosa) هیپرتروفی پیدا کرده است.

در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم از کلومیفن و تاموکسیفن سلولهای اپیتلیومی مخاط رشد کمی داشته و نامشخص می‌باشند و آستر مخاط رشد کمی دارد. (تصویر ۴). در دوز ۸mg از کلومیفن و تاموکسیفن قطر لومن (حفرهٔ اویداکت) افزایش یافته و ضخامت جداره و قطر کل افزایش نشان می‌دهد (تصاویر ۵ و ۶ و ۷) در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم ضخامت آستر مخاط کاهش یافته و قطر جداره و لومن و قطر کل اویداکت نیز کم شده است (تصویر ۸) (جداول ۳ الی ۸ هیستوگرام ۲ و ۳ و ۴).

بحث و تفسیر:

دستگاه تولید مثلی شامل اویداکت و تخمدانها در دوزیستانی که فقط یک بار در سال تخم ریزی انجام می‌دهند از جمله بوفوویریدیس دارای تغییرات فصلی می‌باشند. رشد اویداکت و تغییرات آن در دورهٔ مشخصی از سیکل جنسی وزغ ماده در کنار تغییرات تخمدان صورت می‌گیرد و این امر بعنوان صفات ثانویهٔ جنسی در وزغ ماده مطرح می‌باشد و در اورودلها و آنوراها بررسی تخمک گذاری بدون بررسی تغییرات اویداکت میّسر نمی‌باشد زیرا این عضو در ایجاد لایه‌های ژله‌ای به دور تخمک که لقاح را میّسر می‌سازد دخالت دارد و به نحوی در کامل شدن تخمک‌ها عمل می‌کند. اویداکت نیز دارای یک سیکل سالانه است (Rastogi,1975) که تحت کنترل هورمونهای هیپوفیزی صورت می‌گیرد به این صورت که تحت تأثیر هورمونهای هیپوفیزی از سلولهای فولیکولی پروژسترون ترشح می‌شود که این پروژسترون در القاء سلولهای ترشحی در غده‌های اویداکت دخالت دارد از آنجائیکه پس از تخمک گذاری در وزغها اویداکت تحلیل رفته و سپس شروع به ترمیم و ساخته شدن مجدد می‌کند در این مرحله به ترکیبات استروژنی بسیار حساس می‌باشد (Rastogi,1975) در این زمان اثر داروهای آنتی‌استروژنی تاموکسیفو و کلومیفن سیترات بر روی اویداکت وزغ ماده گونهٔ Bufo viridis بررسی گردید. با توجه به جداول آنالیز واریانس مشخص می‌شود که تحت تأثیر دو داروی فوق در دوز ۸ میلی‌گرم افزایش وزن اویداکت بوجود آمده است در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم کاهش وزن اویداکت در سطح معنا داری $p=۰/۰۰۰$ به چشم می‌خورد. بررسیهای بافتی نشان می‌دهد که در دوز ۸ میلی‌گرم قطر کل لولهٔ اویداکت و ضخامت جدارهٔ لولهٔ اویداکت و قطر لومن نیز افزایش یافته و بافت اپیتلیوم مخاطی رشد کرده است و سلولهای آن مشخص و واضح هستند در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم کاهش موارد فوق مشاهده می‌شود بین دو داروی کلومیفن و تاموکسیفن اختلاف معنادار مشاهده نمی‌شود. از آنجاکه ثابت شده است استروژن اگزوژن موجب رشد اویداکت می‌گردد (Rastogi, 1975). بنابر این، این دو ترکیب در دوز ۸ میلی‌گرم اثر مشابه با استروژن نشان داده و با اثر بررسپتورهای بافت اویداکت موجب رشد اویداکت شده‌اند در حالیکه در دوز ۱/۵ میلی‌گرم در سطح رسپتورهای بافت اویداکت اثر آنتاگونیستی استروژن داشته که با جلوگیری اثر استروژن، از رشد اویداکت جلوگیری کرده است و اویداکت حالت آتروفیه پیدا کرده است.

این نتایج مشابه اثر تاموکسیفن بر روی اویداکت در قورباغهٔ Rana esculenta می‌باشد تاموکسیفن در دوز بالا دارای اثرات استروژنی بوده و موجب رشد اویداکت در این حیوان گردید در حالیکه در دوز پائین دارای اثرات آنتی‌استروژنی بوده و باعث بلوکه کردن رشد اویداکت شده و اثر آن مشابه اواریکتومی در حیوان بود (Iela,1975).

Rastogi در سال ۱۹۷۵ نیز اثر آنتی استروژن (تاموکسیفن در دوزکم) و آنتی آندروژن (سیپرترون استات) را بر روی ماهیها، دوزیستان و خزندگان و پرندگان مطالعه کرد و متوجه شد که این ترکیبات دارای قابلیت بازدارندگی تستوسترون و استرادیول در سطح بافتهای حساس می‌باشند و همچنین نشان داد که در مارمولک Lacerta sicula تاموکسیفن در دوز آنتی

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

استروژنی دارای اثرات بازدارندگی در رشد اویداکت می‌باشد. همچنین او با بررسی اثرات تاموکسیفن (آنتی استروژن در دوز ۱ میلی‌گرم) و سیپرترون استات در قورباغهٔ نر و ماده نشان داد که این مواد اثرات خود را بصورت مهار کننده‌های رقابتی در سطح رسپتورهای استروئیدی در اندامهای هدف مانند اویداکت و پینهٔ شست اعمال می‌نمایند و در سطح غدهٔ هیپوفیز بطور غیر مستقیم از طریق هیپوتالاموس بر سلولهای باز و فیل اثر کرده و منجر به ترشح گناد و تروپین‌ها می‌گردد. (Rastogi,1971).

تاموکسیفن بر روی تمساح Alligator موجب بلوکه کردن اثر استرادیول بر هیپرتروفی شدن اویداکت می‌شود و اویداکت تحلیل می‌رود و همچنین از سنتز و ترشح ویتلوژنین یا زرده توسط سلولهای کبدی جلوگیری می‌کند (Lance,1991) مکانیسم عمل بازدارندهٔ این ترکیبات در جلوگیری از رشد اویداکت بواسطهٔ مهار رقابتی استروژن در سطوح رسپتورهای پروتئینی داخل سلولهاست که می‌تواند از ورود استروژن به داخل سلول جلوگیری کند و باعث سرعت بخشیدن به پاک سازی آن در سطح سلولهاست (Roy,1992) در حقیقت کمپلکس گیرنده‌های پروتئینی داخل سلولی به همراه استروژن به جایگاه خاصی از رشتهٔ DNA متصل شده و موجب فعال شدن ژن معینی می‌گردد. و mRNA را سنتز و با فعال کردن سنتز پروتئین‌ها منجر به تغییرات داخل سلولی می‌شوند و آنتی استروژنها با رقابت با ترکیبات استروئیدی برای اتصال به گیرنده‌های پروتئینی داخل سلولی از اثرات آنها جلوگیری می‌کند. اختلاف پاسخ بافتهای مختلف و گونه‌های مختلف موجودات به این داروها در حقیقت به گیرنده‌های سلولی آنها بستگی دارد. (Roy,1992).

منابع فارسی:

۱) کمّی حاجی قلی، بلوچ محمد، ۱۳۷۰ بیوسیستماتیک دوزیستان ترکمن صحرا و دشت گرگان. مروری بر سایر دوزیستان ایران، دانشکده علوم - دانشگاه تهران - رساله برای دریافت درجه لیسانس.

۲) وادمکوم ۲-ایران هورمون، ۱۳۷۲، شرکت ایران هورمون

REFERENCES:

1) Iela. I. (1975): Biological activity of some steroidal compounds in the adult and larval frogs. Steroids, 26(5), 663-669

2) Lance. V (1991): Tamoxifen sex reverses, alligator embryos at male producing temperature but is a antiestrogen in female hatchings. Experientia, 47(3), 263-266

3) Omata. S (1993): Relative roles of jelly layers in successful fertilization of Bufo Japonicus. The Journal of experimental Zoology, 265, 329. 335

4) Patterson. J(1981): clinical aspects and development of antiestrogen therapy: A reveiw of the endocrine effects of Tamoxifen in animals and man. J. Endocr.849,67-75

5) Rastogi. R(1976): seasonal cycle in annuran (amphibian) testis: the endocrine and environmental controls, Bull Zool. 43, 151-172

6) Rastogi R (1971): Effects of antiestrogen and antiandrogen in amphibian, Hormones and antagonists, Gynec Inveet, 2. 271-275

7) Rastogi. R (1975): the effects of antiandrogens and antiestrogens in non mammalian Vertebrates, General and comparative endocrinology , 26, 79-91

8) Redshaw. M (1972): The hormonal control of the amphibian ovary, Am. zoology, 12, 289-306

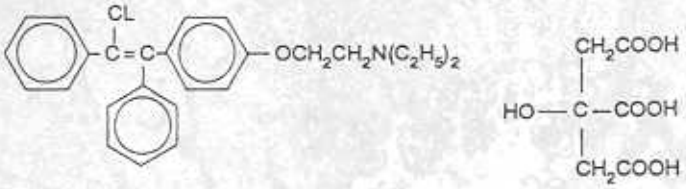
9) Roy. s (1992): Early developmental studies with clomiphene citrate, their subsequent validation and extension, Indian Journal of experimental biology, 30 November, 931-946

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

کلومیفن سیترات

$C_{26}H_{28}Cl.NO.C_6H_8O_7$

اتان‌امین ، ۲-[٤-(۲-کلرو-۱ ، ۲-دی‌فنیل اتنیل) فنوکسی]-N ، N-دی‌اتیل -، ۲ هیدروکسی-۱ ، ۲ ، ۳-پروپان تری کربوکسیلات (۱:۱)

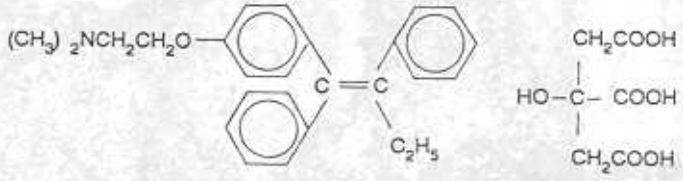


تصویر A : فرمول گستردهٔ کلومیفن (وادمکوم ۲-ایران هورمون - شرکت ایران هورمون، ۱۳۷۲) این دارو از مشتقات فنانترنهاست و آنالوگ مصنوعی استروژن غیر استروئیدی کلروتریانیزن می‌باشد و از نظر ساختمان شیمیایی مشابه استیل بسترول است.

تاموکسیفن سیترات

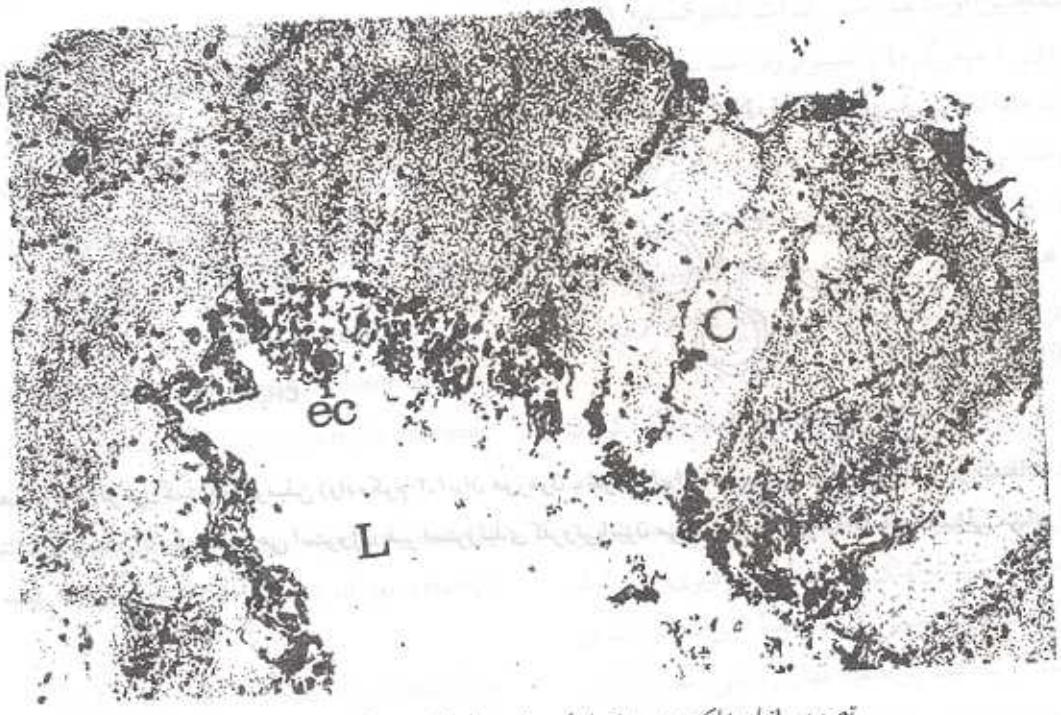
$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$

(Z)-۲-(٤-)۱ ، ۲-دی‌فنیل بوت-۱-انیل) فنوکسی) ، N-دی‌متیل اتیل آمین منوسیترات.

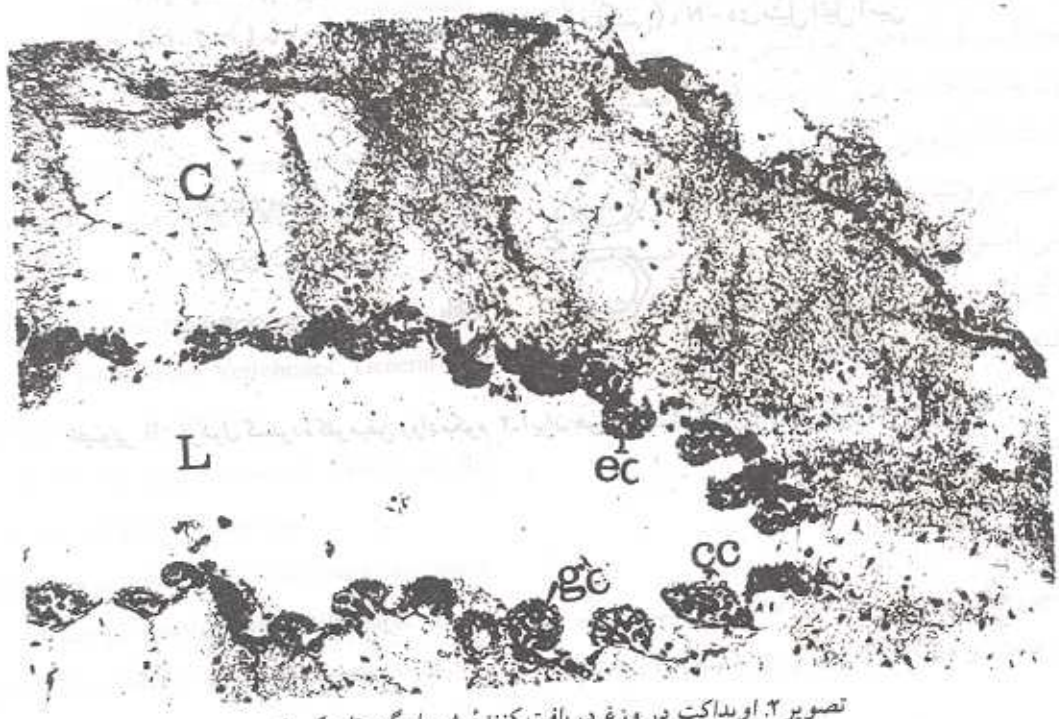


تصویر B : فرمول گستردهٔ کلومیفن (وادمکوم ۲-ایران هورمون - شرکت ایران هورمون، ۱۳۷۲)

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

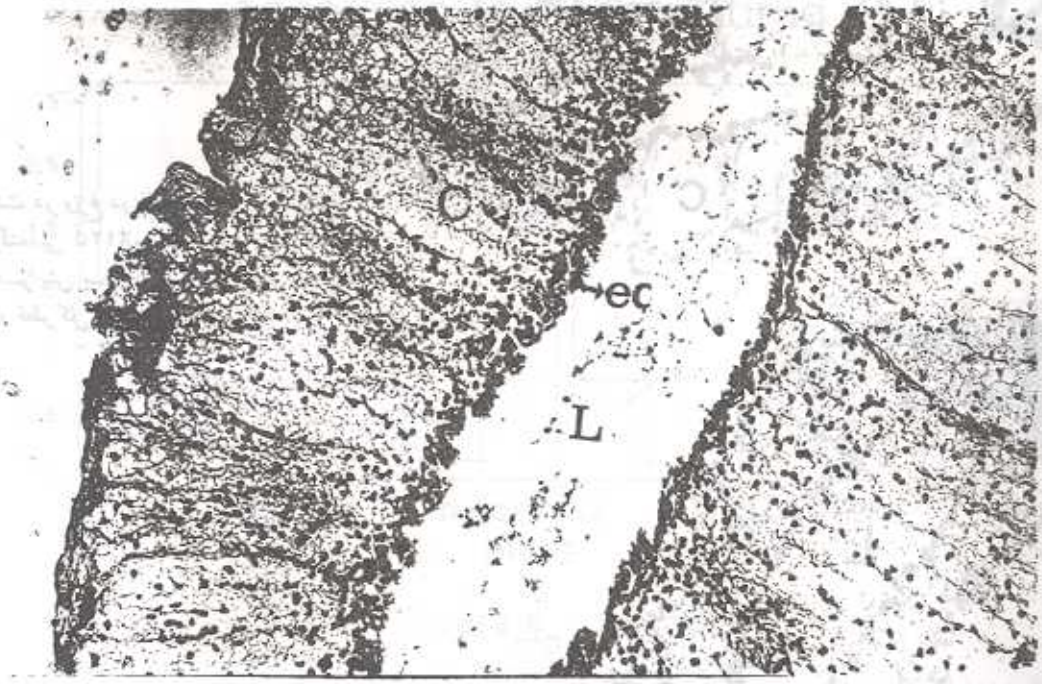


تصویر ۱: اویداکت دروزغ مادهٔ دریافت کنندهٔ ۸ میلی‌گرم کلومیفن.
بزرگنمایی ۵۰۰x سلولهای اپیتلیالی (ec) بزرگ و کاملاً مشخص می‌باشد و لومن (l) بزرگ بوده و آستر مخاط (c) رشد یافته است.



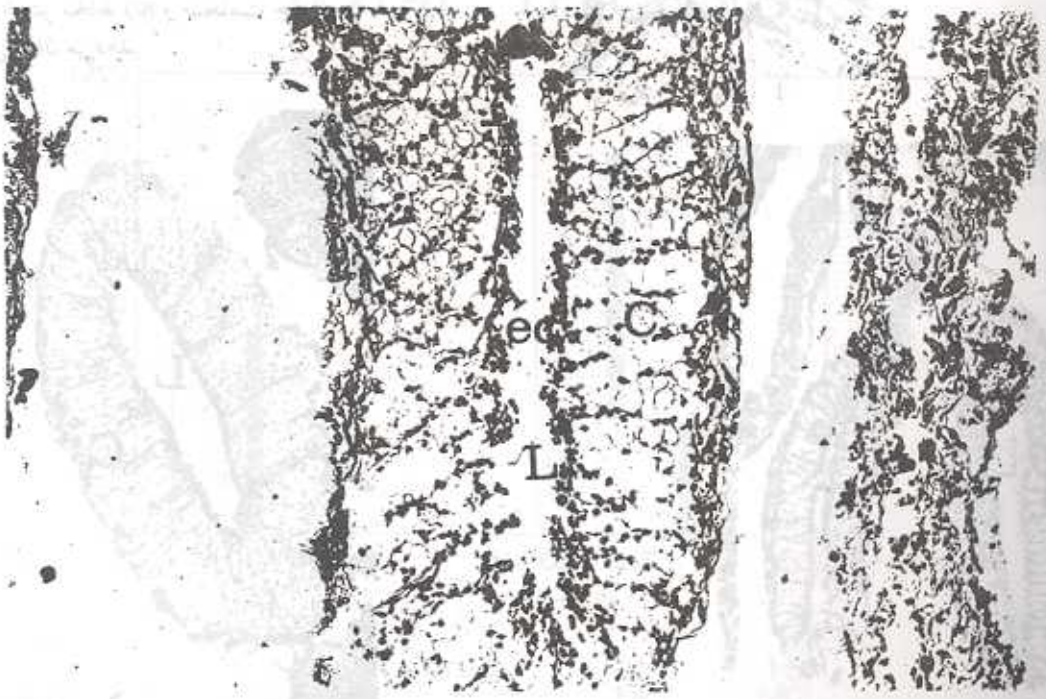
تصویر ۲: اویداکت در وزغ دریافت کنندهٔ ۸ میلی‌گرم تاموکسیفن.
بزرگنمایی ۵۰۰x سلولهای اپیتلیالی (ec) بزرگتر و کاملاً مشخص می‌باشد و لومن (l) بزرگ بوده و آستر مخاط (c) رشد یافته است. سلولهای ترشحی غده‌ای (gc) و سلولهای مژکدار (cc) واضح هستند.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]



تصویر ۳. اویداکت در وزغ مادهٔ شاهد.

بزرگنمایی ۵۰۰x در تصویر لومن (l)، سلولهای اپیتلیالی (ec)، آستر مخاط (c) به منظور مقایسه با نمونه‌های تجربی نشان داده شده است.



تصویر ۴. اویداکت در وزغ مادهٔ دریافت کنندهٔ ۱/۵ میلی‌گرم تاموکسیفن

بزرگنمایی ۵۰۰x در تصویر سلولهای اپیتلیالی (ec) رشد کمی دارد و قطرلومن (l) کاهش یافته و آستر مخاط (c) کاهش اندازه نشان می‌دهد.

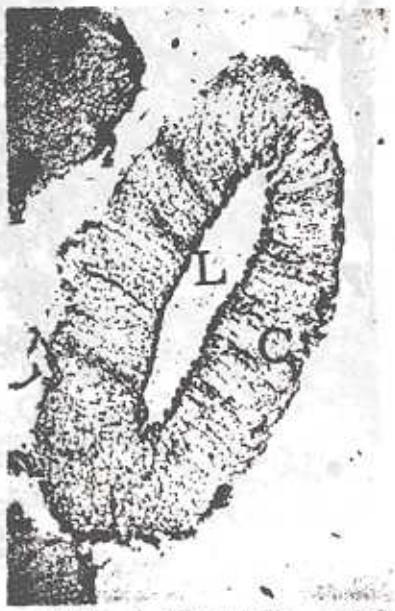
[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]



تصویر ۵: اویداکت در وزغ دریافت کنندهٔ ۸ میلی‌گرم کلومیفن با بزرگنمایی x۱۲۵ در مقایسه با شاهد قطرلومن (l) افزایش یافته، آستر مخاط (c) و ضخامت جداره و قطر کل افزایش نشان می‌دهد.



تصویر ۶: اویداکت در وزغ ماده دریافت کنندهٔ ۸ میلی‌گرم تاموکسیفن با بزرگنمایی x۱۲۵ قطرلومن (l) افزایش یافته و آستر مخاط (c) و ضخامت جداره و قطر کل افزایش نشان می‌دهد.

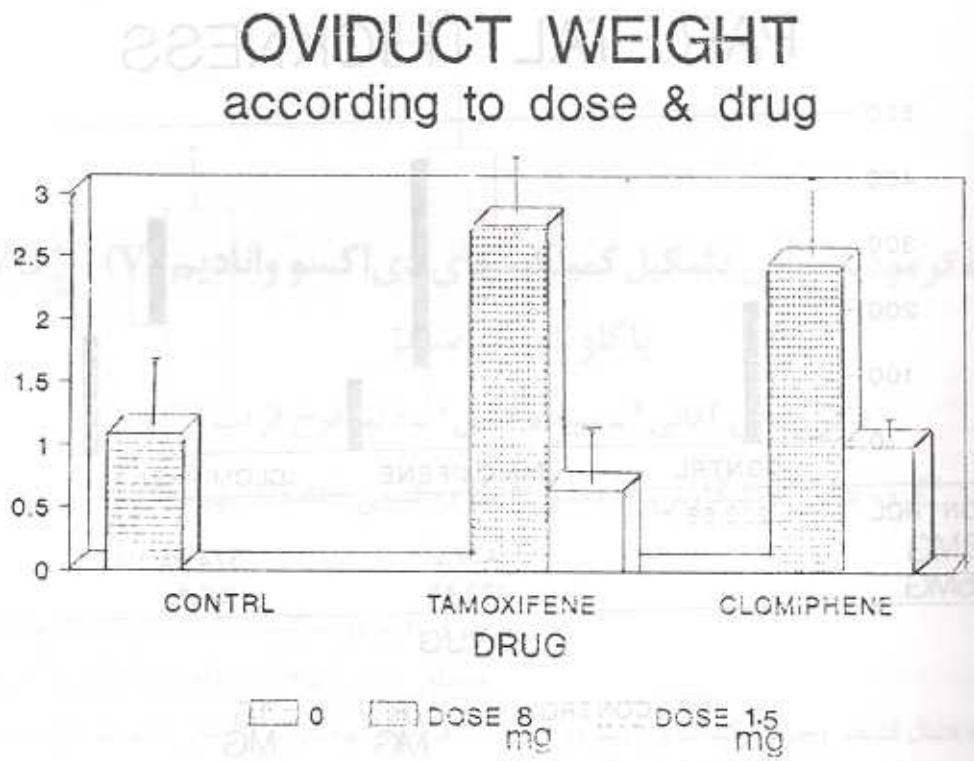


تصویر ۷: اویداکت در وزغ شاهد بزرگنمایی x۱۲۵ به بزرگنمایی قطرلومن (l) و آستر مخاط (c) نسبت به گروههای تجربی توجه شود.

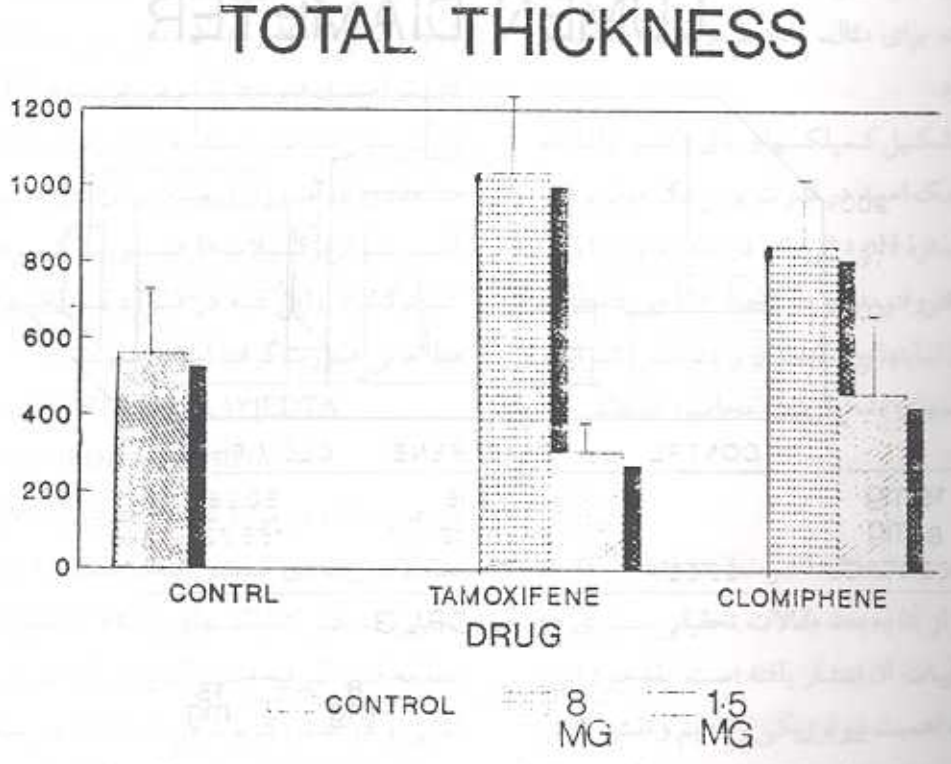


تصویر ۸: اویداکت در وزغ دریافت کنندهٔ mg ۱/۵ کلومیفن با بزرگنمایی x۱۲۵ قطر اویداکت و لومن (l) و آستر مخاط (c) در مقایسه با شاهد کاهش یافته است.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]

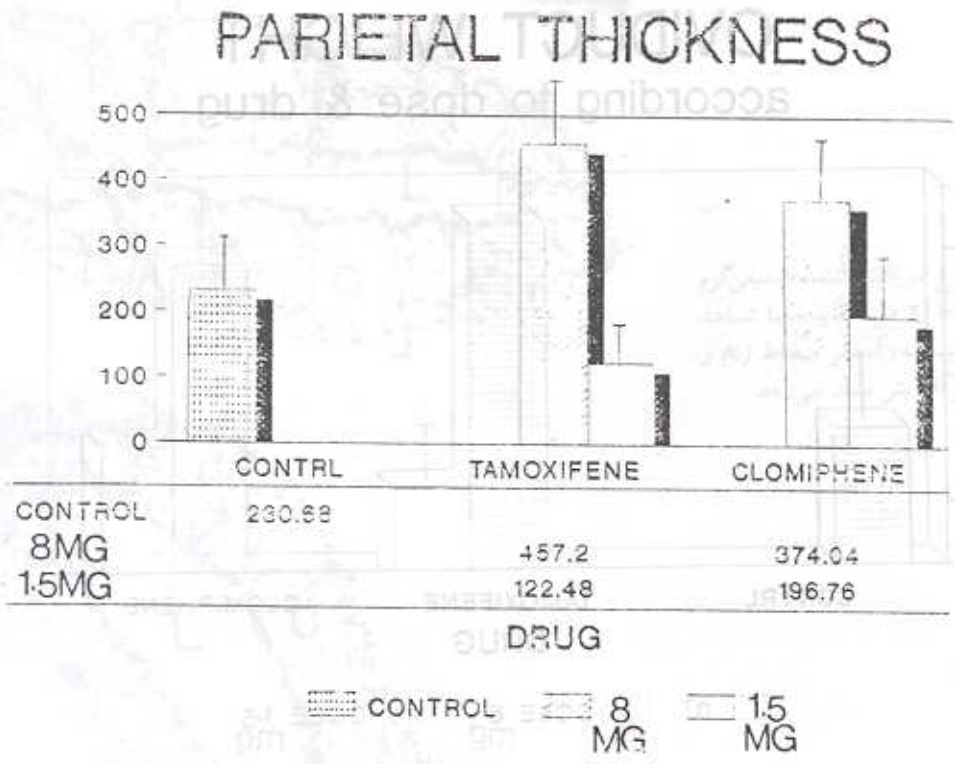


هیستوگرام ۱: مربوط به وزن اویداکت در دوزهای مختلف داروهای تاموکسیفن و کلومیفن سیترات می‌باشد که نشان می‌دهد وزن اویداکت در دوز ۸ میلی‌گرم از هر دو دارو نسبت به شاهد افزایش و در دوز ۱/۵ میلی‌گرم کاهش یافته است.

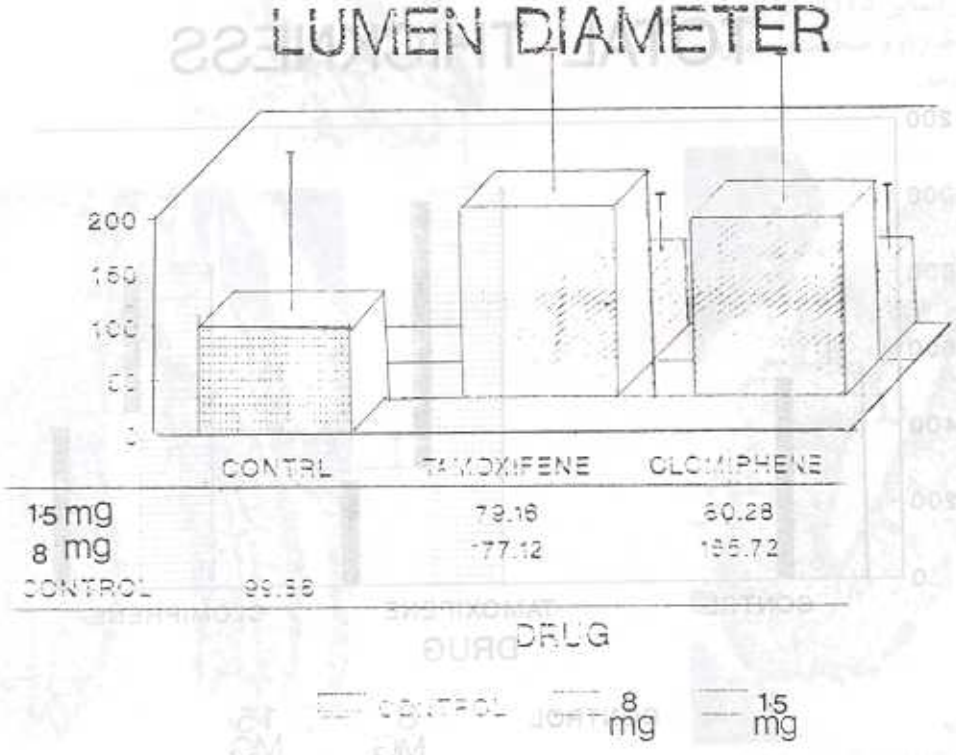


هیستوگرام ۲: ضخامت کل اویداکت را در گروههای شاهد و گروههای دریافت کنندهٔ تاموکسیفن و کلومیفن نشان می‌دهد که دیده می‌شود تاموکسیفن و کلومیفن در دوز ۸ میلی‌گرم باعث افزایش و در دوز ۱/۵ میلی‌گرم باعث کاهش ضخامت شده است.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]



هیستوگرام ۳. ضخامت جدارهٔ اویداکت را در گروههای شاهد و دریافت کنندهٔ تاموکسیفن و کلومیفن نشان می‌دهد تاموکسیفن و کلومیفن در دوز ۸ میلی‌گرم باعث افزایش و در دوز ۱/۵ میلی‌گرم باعث کاهش ضخامت جدارهٔ اویداکت شده است.



هیستوگرام ۴. قطر لومن یا حفرهٔ اویداکت را در شاهد و تیمار نشان می‌دهد قطر لومن در گروههای دریافت کنندهٔ تاموکسیفن و کلومیفن در دوز ۸ میلی‌گرم افزایش و در دوز ۱/۵ میلی‌گرم نسبت به شاهد کاهش نشان می‌دهد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-08]