



## دراسة تأثير استعمال بعض ادوية العقم في وظائف الكلى في الجرذان

مثنى محمد عواد هالة مهدي حمد

جامعة الانبار - كلية العلوم

### معلومات البحث:

تاريخ التسليم: ٢٠١٣/٠٠/٠٠  
تاريخ القبول: ٢٠١٤/٥/٦  
تاريخ النشر: ٢٠١٧/٥/٣

DOI: 10.37652/juaps.2015.127654

### الكلمات المفتاحية:

ادوية العقم ،  
وظائف الكلى ،  
الجرذان.

### الخلاصة:

هدفت الدراسة الحالية الى معرفة تأثير ادوية علاج العقم في وظائف الكلى لدى الجرذان البيضاء. اجريت الدراسة على ٦٠ حيوان (٣٠ ذكر، و ٣٠ انثى). قسمت الحيوانات على ثلاث مجاميع بواقع ٢٠ حيوان (١٠ ذكر، ١٠ انثى) لكل مجموعة، جرعت المجموعة الاولى بسترات الكلومفين (٥٠ ملغم) مدة ثلاثين يوما وجرعت المجموعة الثانية بسترات الكلومفين مدة ثلاثين يوما (٥٠ ملغم) ثم بعقار الهيومكون مدة عشرة ايام، فيما اعتبرت المجموعة الثالثة كمجموعة سيطرة. قتلت الحيوانات بعد انتهاء المدة المقررة لكل مجموعة واخذت العينات المطلوبة (الدم والكلى) واجريت الفحوصات اللازمة في مختبرات كلية العلوم - جامعة الانبار ومستشفى الرمادي التعليمي. شملت الاختبارات تقدير الكرياتينين وحامض اليوريك والالكتروليتات (الكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم). وقد بينت النتائج وجود انخفاض معنوي في تركيز الكرياتينين وحامض اليوريك والالكتروليتات في المجموعتين الاولى والثانية. اما بالنسبة للدراسة النسيجية فقد اظهرت المقاطع النسيجية للكلى ان هناك تباين في المظاهر النسيجية بين المجاميع، ففي المجموعة الاولى بينت المقاطع النسيجية وجود تضخم في الكبيبات وتخر النبيبات الكلوية وارتشاح التهابي فضلا توسع الاوعية الدموية وتخن جدرانها. في حين تبين وجود ضمور وتخر الكبيبات الكلوية وتخر الخلايا المبطنه للنبيبات الكلوية. كذلك تقيس الكلى، فضلا عن وجود ارتشاح التهابي وتوسع في الاوعية الدموية وتخن جدرانها في المجموعة الثانية.

### المقدمة

بالرغم من كون سترات الكلومفين تزيد من الاباضة الى ٨٥% الا ان الحمل يحدث بنسبة ٤٠% فقط (Dehbashi et al, 2006). عند استعمال سترات الكلومفين بتركيز 50 ملغم يوميا يؤدي الى تحفيز الاباضة بنسبة ٥٠% لدى النساء اللواتي يعانين من عدم الاباضة، ويمكن زيادة نسبة الاباضة الى ٧٥% بزيادة تركيز العقار الى ١٠٠ ملغم. عند حدوث الاباضة بعد تعاطي سترات الكلومفين نسبة نجاح حدوث الحمل تصل الى ٢٥% لكل دورة خلال الاشهر الاولى لكن تبدأ هذه النسبة بالتناقص بعد الشهر الثالث الى الشهر السادس من العلاج (Barbieri, 1999)، ولهذا السبب يعطى سترات الكلومفين بتركيز اعلى ولمدة اطول لضمان حدوث الحمل (Isaksson and Tiitinen, 1997) ولكن زيادة التركيز تؤثر في الطبقة المخاطية لبطانة عنق الرحم وتسبب تقلص سمك

يعد عقار سترات الكلومفين من اكثر ادوية علاج العقم شيوعا واستعمالا في كل من الذكور (Guay et al, 2003) والاناث (Greenblatt et al, 1961) على حد سواء. استعمل لأول مرة مختبريا كمانع للحمل نتيجة للشبه بينه وبين الاستروجين (Dickey and Holtkamp, 1996)، ولكن عند استخدامه لاحقا تبين انه يعمل على العكس تماما حيث انه يزيد من عملية الاباضة، لذا فانه يستعمل كعلاج للعقم منذ ستينيات القرن الماضي (Macgregor et al, 1968).

\* Corresponding author at: University of Anbar - College of Science .E-mail address: [dean\\_coll.science@yahoo.com](mailto:dean_coll.science@yahoo.com)

في دراسة اجراها بإمكانية استخدام عينات من دم الاطفال حديثي الولادة والعقي Meconium (وهو المادة التي توجد في الجهاز الهضمي للطفل وتطرح بعد الولادة)، للكشف عن تعرض الجنين للعقار حيث بينت دراسات سابقة بإمكانية الكشف عن الكيمياءويات كالمبيدات والادوية باستخدام العقي وقد اعطت نتائج ايجابية.

تتراوح سمية سترات الكومفين بين التأثير المتوسط ويتمثل بظهور بعض الاعراض الجانبية، الى التأثير الحاد والذي يتمثل بالتأثير السمي في الجينات (Ara and Asmatullah, 2011). ولكون سترات الكومفين يؤثر بشكل مباشر في مستقبلات الاستروجين النووية، فان هذا يعطي انطباعا كونه يمكن ان يكون عاملا مطفرا وقد يؤدي الى تشوهات خلقية (Ara and Asmatullah, 2011; Chaube et al, 2014). وقد بينت دراسات سابقة عدة ان لسترات الكومفين علاقة بالتشوهات الخلقية لدى المواليد، ففي احصائية اجريت على الاطفال الذين يولدون بتشوهات خلقية في الولايات المتحدة الامريكية ما بين عامي 1997-2005 تبين ان 28.2% من المواليد كانت امهاتهم يتعاطين ادوية علاج العمق ومن اغلب التشوهات كانت تشوهات القلب (Reefhuis et al, 2011). وفي دراسة منفصلة تبين ان ادوية علاج العمق تسبب ولادة اطفال مشوهين بالسنسنة المشقوقة الكيسية Spina Bifida Cystica والسنسنة المشقوقة الخفية Spina Bifida Occulata (Wu et al, 2006). اما في انكلترا وفي دراسة اجريت حول علاقة ادوية علاج العمق بتشوهات الانبواب العصبي Neural Tube Defect NTD ما بين عامي 1970-1987 تبين ان 10% من المواليد المصابين بتشوهات الانبواب العصبي NTD كانت امهاتهم يتعاطين سترات الكومفين (Whiteman et al, 2000). اذ ان سترات الكومفين تثبط تدفق الكوانيد الى داخل الارومات العصبية، ففي دراسة اجريت على الخلايا العصبية نوع (NIE-115)، ان استعمال سترات الكومفين بتركيز  $2.6 \mu\text{M}$  يثبط تدفق الكوانيد الى داخل الارومات العصبية من مستقبلات 5-Hydroxytryptamine بنسبة 50%، اما عند استعماله بتركيز  $13 \mu\text{M}$  تثبط تدفق الكوانيد بنسبة 100% من نفس القناة وبنسبة Sensitive Sodium Channel (Barann et al, 1999). هذا بالإضافة الى تشوهات الجهاز العصبي وتشوهات تناسلية بولية

بطانة الرحم، كما ان الفحص النسيجي لبطانة الرحم اظهر قلة الكثافة الغدية وهذا ما يقلل من فرص حدوث الحمل (Sereepapong et al, 2000). يحفز سترات الكومفين عملية الاباضة من خلال التنافس مع هرمون الاستروجين ( $17-\beta$  Estradiole) على الارتباط بمستقبلات الاستروجين بنوعها  $ER\alpha$  و  $ER\beta$  التي توجد على الغلاف النووي بعد دخوله الى الخلية عن طريق النقل الفعال في الغدة تحت المهاد والغدة النخامية فيزيد من انتاج الهرمون GnRH بالتالي يزيد من هرموني LH و FSH فتحدث الاباضة (Pike et al, 1999). وترتبط سترات الكومفين بمستقبلات الاستروجين من مواقع خاصة يطلق عليها Ligand Binding Domain (LBD) نتيجة للشبه بين LBD وبين العقار من حيث الشكل والحجم، فضلا عن مرونة موقع LBD (Kong et al, 2003). ان هذا الارتباط يؤثر في التعبير الجيني لمستقبلات الاستروجين وبالنهاية يؤثر في فسلة وتركيب تلك المستقبلات، بالتالي يزيد من افراز الهرمون المحفز للغدد التناسلية GnRH من غدة تحت المهاد والذي يؤدي بدوره الى زيادة انتاج هرموني FSH و LH من الغدة النخامية. يعمل هرمون FSH على تحفيز انتاج هرمون الاستروجين من الخلايا الحبيبية Granulosa Cells في قشرة الغدة الكظرية، من خلال عملية Aromatization، كما وينظم انتاج مستقبلات FSH من الخلايا الحبيبية، فضلا عن دوره في تحفيز مستقبلات LH في خلايا Theca cells، ليقوم هرمون LH بدوره بتحفيز انتاج الاندروجينات من الكوليسترول في خلايا Theca cells وهذه الاندروجينات تتحول الى هرمون الاويستروجين Oestrogen في الخلايا الحبيبية في قشرة الكظر (Yeh and Adashi, 1999).

على الرغم من استعمال عقار سترات الكومفين لأكثر من اربعين سنة، مع هذا لا تعرف الالية التي يؤثر بها في الجسم، او الى اي مدى يتعرض الجنين للعقار نظرا لكون مدة بقاء العقار في جسم الام غير معروفة، وبالرغم من كون عمر النصف لسترات الكومفين يبلغ خمسة ايام الا ان مؤبضاته تبقى في الجهاز الهضمي حتى بعد 21 يوم (Mckenna and Pepperell, 1988)، ويستمر ظهورها في الادرار حتى بعد ستة اسابيع من التوقف عن التعاطي (Lu et al, 2012). لذا فان احتمال تعرض الجنين للعقار وارد، وقد اقترح Lygrisse (2009)

Intramuscular بحسب الطريقة الموصوفة من قبل Perret-Gentil (2010) لمدة عشرة ايام.

#### المجموعة الثالثة:-

تتألف المجموعة الثالثة من 20 حيوان، عشرة ذكور وعشرة اناث، اعتبرت كمجموعة سيطرة وقسمت الى نصفين النصف الاول مكون من خمسة ذكور وخمسة اناث، جرعت بالماء المقطر عن طريق المعدة، اما النصف الثاني مكون من خمسة ذكور وخمسة اناث، حقنت بالماء المقطر عن طريق العضلة.

بعد مرور المدة المقررة لكل مجموعة تركت الحيوانات ليومين بدون تجريع وفي اليوم الثالث خدرت بالكلوروفورم وتم سحب الدم عن طريق الطعن بالقلب. شرحت الحيوانات واستأصلت الاعضاء الكلى وحفظت بمحلول الفورمالين 20% كمحلول مثبت. تم تقدير تركيز حمض اليوريك والكرياتين في مصل الدم وفقا للطريقة المرفقة مع عدة القياس المجهزة من شركة LINEAR Chemicals. وتم تقدير تركيز الالكتروليتات (Na, K, Cl) في مصل الدم باستعمال جهاز Architect وذلك بإدخال العينات بعد تعليمها بأرقام، تم ادخال رقم كل عينة الى الحاسوب الخاص بالجهاز، ظهرت النتيجة بعد ساعة تقريبا من خلال طابعة ملحقة مع الجهاز.

#### تحضير المقاطع النسيجية :

غسلت العينات المحفوظة بالماء الجاري لإزالة المثبت. وتمت عملية الإنكاز بسلسلة متصاعدة من تراكيز الكحول الأيثلي وروقت بالزليلين ثم شربت و طمرت بشمع البارافين، و قطعت بسمك 4 مايكروميتر، وصبغت المقاطع بصبغة هيماتوكسيلين والايوسين.

#### النتائج

##### نتيجة الدراسة الفسلجية:-

اظهرت النتائج وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ( $P \leq 0.05$ )، فقد انخفض تركيز حامض اليوريك وتركيز الكرياتينين (الشكل 1) في المجموعتين الاولى والثانية في الذكور مقارنة بمجموعة السيطرة، كما انخفض تركيزهما انخفاض معنوي في المجموعتين الاولى والثانية في الاناث. كما بينت النتائج انخفاض تركيز الكلوريد والصوديوم

(Harmon *et al*, 2005)، خاصة في المواليد الذكور (Gaspari *et al*, 2011)، هذا بالإضافة الى تشوهات القلب والعظام (Forman *et al*, 2007).

#### المواد وطرائق العمل

##### الحيوانات المستعملة :-

استعملت 60 حيوان من الجرذان البيضاء السويسرية من نوع Wistar rats اسمها العلمي (*Rattus norvegicus*)، تم الحصول عليها من جامعة زاخو - دهوك. كان العدد الكلي للحيوانات 60 جرد توزعت بواقع (30 ذكر و 30 انثى) بأعمار تراوحت بين 12-14 اسبوع، وبمعدل وزن 184.67 غرام. تم تربية الحيوانات بظروف مختبرية مثلى (بدرجة حرارة  $24 \pm 1^\circ \text{C}$ ) وفترة ضوئية قياسية (12 ساعة ضوء و 12 ظلام). تمت تغذيتها باستعمال عليفة قياسية تم الحصول عليها من كلية الطب البيطري في جامعة بغداد بلغ معدل وزن الحيوانات قبل البدء مباشرة بالتشريح 203.23 غرام.

##### العقاقير المستخدمة :-

عقار سترات الكلومفين فرنسي الصنع يحتوي على 50 ملغرام من المادة الفعالة، وعقار الهيومكون Humegon ايطالي الصنع يحتوي على 75 IU من المادة الفعالة.

#### تصميم التجربة

##### المجموعة الاولى:-

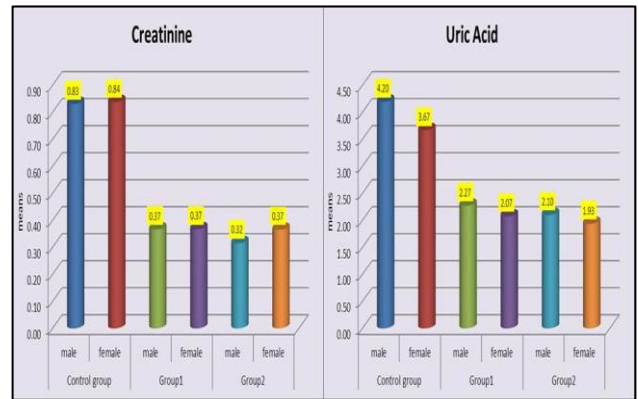
تتألف المجموعة الاولى من 20 حيوان، عشرة ذكور وعشرة اناث، جرعت بعقار سترات الكلومفين Clomiphene Citrate بتركيز 50 ملغرام بعد اذابته بالماء المقطر عن طريق المعدة Intragastric Gavage ولمدة 30 يوم.

##### المجموعة الثانية:-

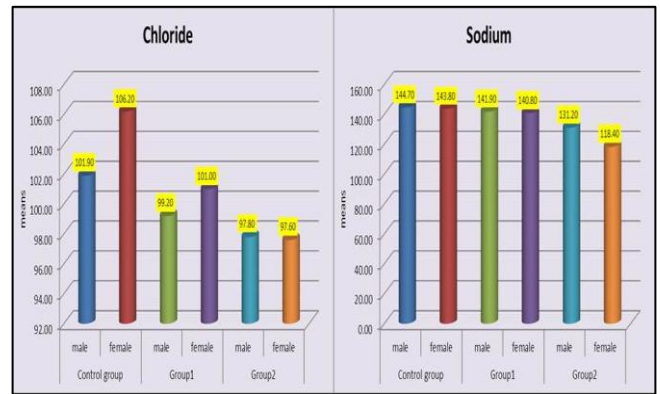
تتألف المجموعة الثانية من 20 حيوان، عشرة ذكور وعشرة اناث، جرعت بسترار الكلومفين بنفس الطريقة التي جرعت بها المجموعة الاولى وبعد ثلاثين يوم تم ايقاف اعطاء العقار وحقنها بعقار الهيومكون Humegon بتركيز 75 IU بعد تخفيفه بالماء المقطر عن طرق العضلة

اظهرت المقاطع النسيجية للكلبي في مجموعة السيطرة ان العضو بحالة طبيعية في كل من الذكور والاناث (الصورة ١). في حين اظهرت المقاطع النسيجية للكلبي في المجموعة الاولى في الذكور (الصورة ٢) وجود تضخم في الكبيبات (A) Glomerular Hypertrophy وتثخن في جدران الاوعية الدموية ووجود نسيج ليفي (B) Fibrosis، وتخر في النبيبات (C) Tubular necrosis وارتشاح التهابي (D). اما في الاناث (الصورة ٣)، فقد اظهرت المقاطع النسيجية للكلبي وجود تضخم في الكبيبات واحتقان وارتشاح التهابي الصورة (A)، فضلا عن توسع الاوعية الدموية وتثخن جدرانها الصورة (B). اما في المجموعة الثانية اظهرت المقاطع النسيجية للكلبي في الذكور لنسيج الكلي (الصورة ٤) وجود ضمور وتخر في الكبيبات (A) Glomerular atrophy وتخر في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية، واختفاء الانوية، السابتولازم حامضي وتصبغ بصبغة الايوسين بشكل غامق الصورة (B)، ايضا وجود انتشار كثيف للشعيرات الدموية، بالإضافة الى وجود ارتشاح التهابي واحتقان الاوعية الدموية الصورة (C). اما في الاناث، فقد اظهرت المقاطع النسيجية، (الصورة ٥)، وجود ضمور في الكبيبات، ارتشاح الخلايا للمفاوية الى النسيج الداخلي (A). ايضا وجود كيس محاط بطبقة رقيقة من الخلايا المسطحة، معظمها يحتوي على مواد حامضية فاتحة اللون الصورة (B). ايضا وجود احتقان في الاوعية الدموية الصورة (C)، وتثخن الشريان الكلوي الصورة (D).

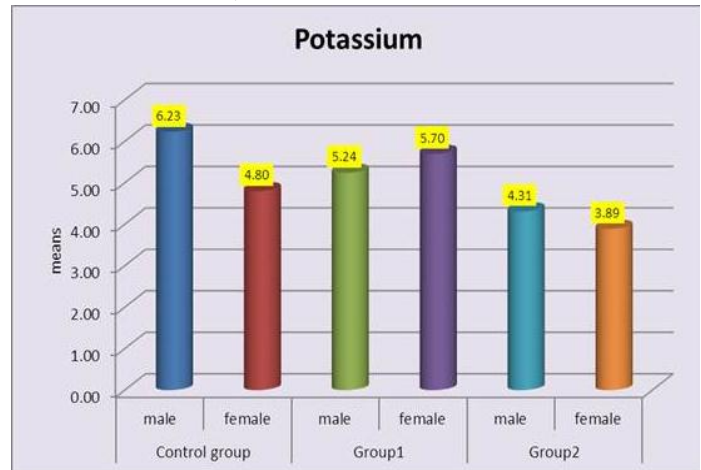
(الشكل ٢) انخفاضاً معنوياً في المجموعتين الأولى والثانية في الذكور والاناث على حد سواء، اما بالنسبة للبوتاسيوم (الشكل ٣) فقد انخفض تركيزه انخفاضاً معنوياً في المجموعتين الأولى والثانية في الذكور، اما في الاناث فقد ارتفع تركيزه في المجموعة الأولى وانخفض في المجموعة الثانية مقارنة بمجموعة السيطرة.



الشكل (١) متوسط تركيز حمض اليوريك والكرياتين في مجاميع الدراسة

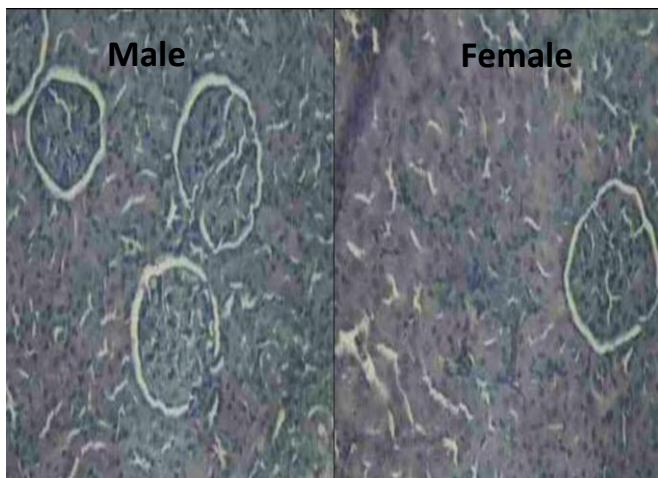


الشكل (٢) متوسط تركيز الكلوريد والصوديوم في مجاميع الدراسة

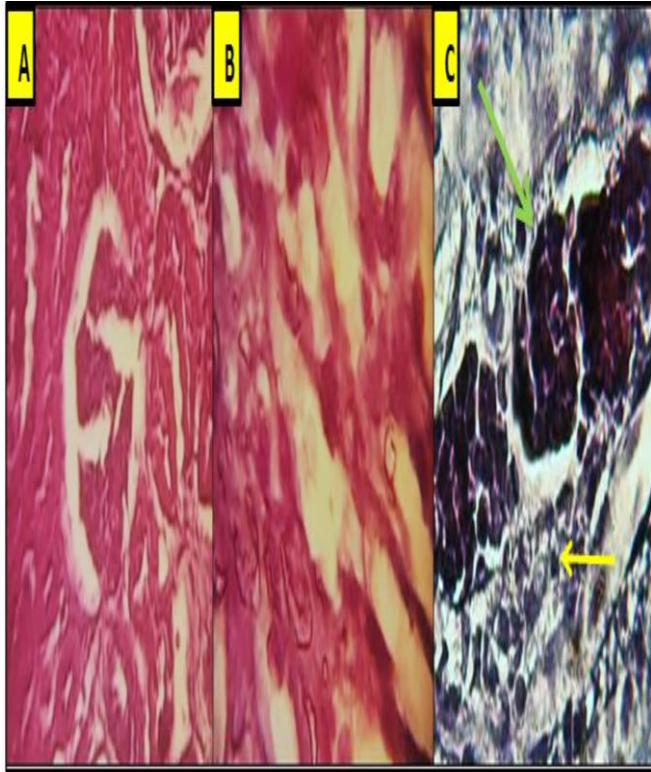


الشكل (٣) متوسط تركيز البوتاسيوم في مجاميع الدراسة

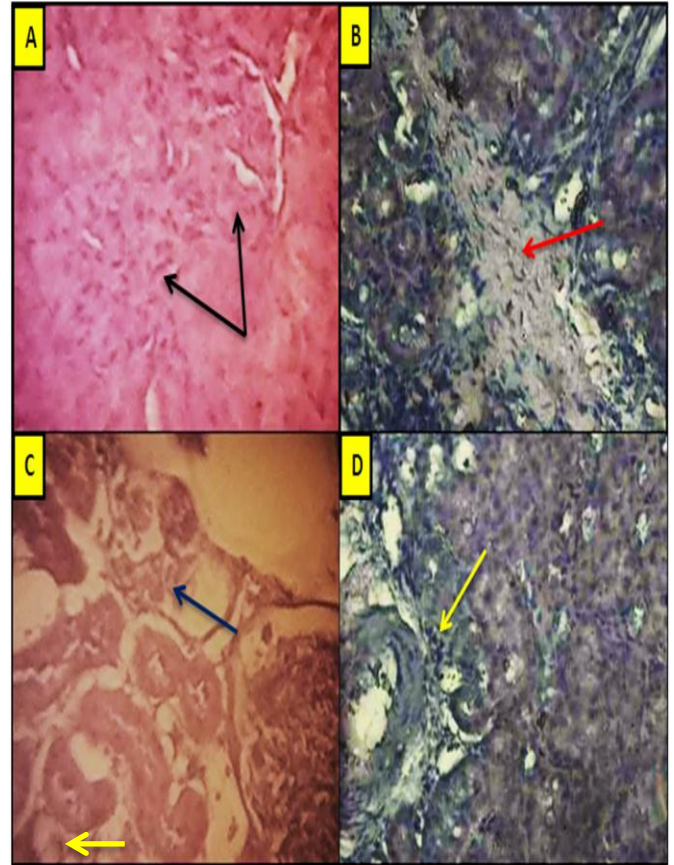
نتيجة الدراسة النسيجية:-



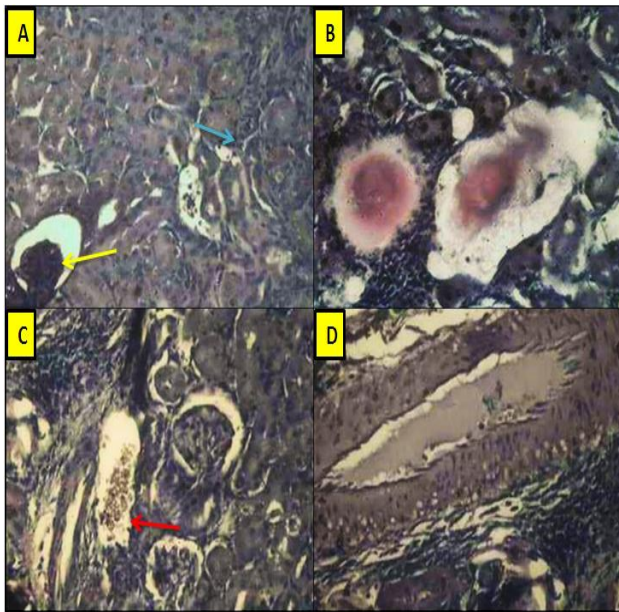
الصورة (١) مقطع للكلبي في مجموعة السيطرة



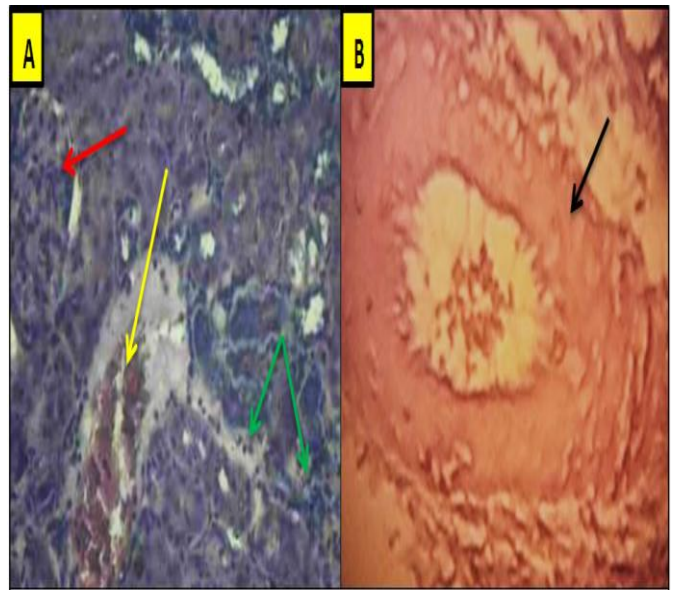
الصورة (٤) مقطع للكلبي في الذكور في المجموعة الثانية. (A) ضمور وتنخر النسيببات (X10). (B) تنخر النسيببات (X40). (C) وجود ارتشاح التهابي، ( ) احتقان الاوعية الدموية (X10).



الصورة (٢) مقطع للكلبي في الذكور في المجموعة الاولى. (A) تضخم ( ) الكبيبات (X40). (B) وجود نسيج ليفي (X10). (C) تنخر النسيببات (X10). (D) وجود ارتشاح التهابي (10X).



الصورة (٥) مقطع للكلبي في الاناث في المجموعة الثانية. (A) وجود كيس في الكبيبات، ( ) وجود ارتشاح التهابي (X10). (B) يحتوي مواد حامضية (X10). (C) احتقان الاوعية الدموية (X10). (D) توسع الاوعية الدموية وتنخن جدرانها (X10).



الصورة (٣) مقطع للكلبي في الاناث في المجموعة الاولى. (A) تضخم الكبيبات، ( ) احتقان دموي، ( ) ارتشاح التهابي (X10). (B) توسع الاوعية الدموية وتنخن جدرانها (X40).

## المناقشة

1999) و Na-H exchanger (Baum et al, 1998) و Na/K ATPase (Nakhoul et al, 2000) في النبيبات الكلوية، فضلا عن دورها في تنشيط الانزيمات اللازمة لأيض الطاقة في المايوتوكونديريا (Wijkhusien et al, 1995). وبالتالي تؤثر هرمونات الدرقية في نسبة الترشيح الكبيبي (Basu and Mohapatra, 2012) وقد بين Zimmerman وجماعته (1988) ان قصور الدرقية يسبب انخفاض في نسبة الترشيح الكبيبي، لذا فان اي تغير يطرأ على الغدة الدرقية او هرمونات الدرقية يؤثر بصورة مباشرة على وظائف الكلية. وقد جاءت النتائج التي حصلنا عليها مطابقة لنتائج سابقة (Aubuchon et al, 2011)، ولكن لا تتفق مع نتائج Sunday وجماعته (2012) وقد يعود هذا الانخفاض في تركيز الكرياتينين وحامض اليوريك الى التأثير المباشر للعقار من خلال تثبيط سترات الكلومفين لقنوات نقل الايونات (Prudencio et al, 2009). او من خلال تحفيز العقار لمتلازمة فرط تحفيز المبايض (Khalaf et al, 2000). وقد تبين في دراسة سابقة ان متلازمة فرط تحفيز المبايض تسبب نوبة كلوية Renal Crisis لدى المرضى الذين يعانون من تصلب الجلد Scleroderma عند تعاطي عقار سترات الكلومفين (Kobak et al, 2013). كما ان قلة البروتين تؤدي الى تثبيط صنع حامض اليوريك (Ran et al, 2014).

اما بالنسبة لتأثير ادوية علاج العقم في الالكتروليتات، بينت النتائج وجود انخفاض معنوي في تركيز الكلوريد في الذكور والاناث في المجموعة الاولى والثانية مقارنة بمجموعة السيطرة. كما بينت النتائج انخفاض تركيز البوتاسيوم انخفاضا معنويا في الذكور في المجموعة الاولى مقارنة بمجموعة السيطرة، في حين ارتفع تركيز البوتاسيوم ارتفاعا معنويا في الاناث مقارنة بمجموعة السيطرة. اما في المجموعة الثانية فقد بينت النتائج انخفاض معنوي في تركيز البوتاسيوم في الذكور والاناث مقارنة بمجموعة السيطرة. بينت النتائج وجود انخفاض غير معنوي في تركيز الصوديوم في الذكور في المجموعة الاولى مقارنة بمجموعة السيطرة، اما في الاناث فقد انخفض مستوى الصوديوم انخفاضا معنويا في المجموعة الاولى مقارنة بمجموعة السيطرة. اما في المجموعة الثانية فقد انخفض تركيز الصوديوم انخفاضا معنويا في الذكور والاناث مقارنة بمجموعة السيطرة. تعد الالكتروليتات من اهم المؤشرات على وظيفة الكلى (Gowda et al, 2010) لذا فان اي ضرر يحصل لنسيج الكلى يؤثر على تركيز الالكتروليتات في مصل الدم، مثل تنخر النبيبات (Schrier, 2011). كما يعود انخفاض الالكتروليتات الى قصور الغدة الدرقية (Murgod and Soans, 2012)، وقد عزاها Murgod and Soans (2012) الى دور هرمونات الدرقية في اعادة امتصاص الايونات من

استخدمت عقاير الخصوية بشكل واسع منذ بداية الستينات، ومن أهمها عقار سترات الكلومفين أو الكلوميد والمستخدم بشكل كبير لحث تكوين البيض ونمو الجريبات ومضاعفة عددها وكذلك لمعالجة متلازمة المبيض المتعدد الأكياس (David et al, 2001). وقد بينت عدة دراسات ان عقار سترات الكلومفين Clomiphene Citrate يشبه في تركيبه الكيمياوي لعقار DES (Lygrisse, 2009; Meijer et al, 2006) وبالتالي قد يؤدي الى نفس مضار هذا العقار، حيث نشرت الكثير من البحوث والتقارير حول مضار سترات الكلومفين منها ما يؤكد دور العقار بحدوث الكثير من التشوهات الخلقية للأجنة أهمها تشوهات الجهاز العصبي (Wu et al, 2006 Neural Tube Defect) وتشوهات جهاز الدوران خاصة القلب (Reefhuis et al, 2011) وتشوهات اخرى كتشوهات الجهاز التناسلي (Meijer et al, 2006). كما بينت دراسات اخرى انه قد يكون لعقار سترات الكلومفين دور في حدوث السرطان، كسرطان المبيض (Pozlep and Meden- Vrtovec, 2001) وسرطان الرحم (Althuis, 2005) وسرطان الثدي (Baigent and Lashen, 2011).

وقد بينت النتائج انخفاض تركيز حامض اليوريك انخفاض معنوي في المجموعة الاولى في كل من الذكور والاناث مقارنة بمجموعة السيطرة. كما انخفض تركيز حمض اليوريك انخفاضا معنويا في الذكور والاناث في المجموعة الثانية مقارنة بمجموعة السيطرة. اما بالنسبة لتركيز الكرياتينين فقد انخفض انخفاضا معنويا في كل من الذكور والاناث في المجموعة الاولى مقارنة بمجموعة السيطرة. اما في المجموعة الثانية فقد بينت النتائج انخفاض مستوى الكرياتينين في الذكور والاناث مقارنة بمجموعة السيطرة. يعد حامض اليوريك والكرياتينين اهم مؤشرين على وظائف الكلى لذا فان اي خلل يحدث في الكلى يؤثر على قيمة الكرياتينين او حامض اليوريك (Gowda et al, 2010). كما يعود انخفاض الكرياتينين و حامض اليوريك الى الضرر الحاصل في نسيج الكبد (Takabatake et al, 1988). كما قد يرجع انخفاض الكرياتينين وحمض اليوريك الى ارتفاع مستوى السكر في الدم (Harita et al, 2009)، حيث بين Dabla (2010) ان ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم يؤدي الى الاصابة بفشل كلوي بالإضافة الى الامراض الكلوية الاخرى، وذلك لان الكلوكوز يؤدي الى توسع الاوعية الدموية Vasodilatation. كما تتأثر قيم الكرياتينين وحامض اليوريك باعتلال الغدة الدرقية، حيث ان لهرمونات الدرقية دور مهم في زيادة فعالية قنوات نقل الايونات خاصة قنوات نقل الصوديوم (Alcalde et al, Na-Pco transporter)

النبيبات الكلوية (Liu et al, 2011). كما بينت النتائج وجود ارتشاح التهابي والذي يحدث استجابة لحدوث التخر في نسيج الكلية ( Das et al, 2014). ايضا بينت النتائج ان السايبتولازم يبدو حامضيا حيث انه تصبغ بصبغة الايوسين بشكل غامق وذلك يعود لزيادة نسبة البروتين في السايبتولازم والذي يحدث بسبب العقارات المستخدمة من جهة كما يحدث نتيجة لتحطيم البروتينات النووية وتسربها الى السايبتولازم من جهة اخرى. من ذلك نستنتج ان سترات الكلومفين تسبب تضخم الكبيبات بالاضافة الى تخر النبيبات الكلوية فضلا عن حدوث تليف وارتشاح التهابي. اما عند استخدام سترات الكلومفين مع الهيومكون فان ذلك يؤدي الى ضمور الكبيبات فضلا عن تخر النبيبات الكلوية. وقد جاءت النتائج مطابقة لنتائج Sunday وجماعته (٢٠١٢) وقد تعود التغيرات التي حصلنا عليها بفعل التأثير المباشر للعقار او بفعل تحفيز العقاقير لمتلازمة فرط تحفيز الاباضة Ovarian Hyperstimulation Syndrome, حيث يتم تحفيز التفاعلات الالتهابية من خلال انتاج السايبتوكينات والانترليوكينات، كما تزيد من نسبة الارتشاح الوعائي كما وجد ان هناك علاقة بين مستوى هرمون الرنين والانجيوتنسين و متلازمة فرط تحفيز المبايض ( Khalaf et al, 2000)، كما بينت الدراسات ان متلازمة فرط الاباضة يؤدي الى زيادة البروتين المحفز لنمو بطانة الاوعية (VEGF). وقد بين Kobak وجماعته (٢٠١٢) ان لمتلازمة فرط الاباضة الناتجة عن سترات الكلومفين دور في حدوث نوبة الفشل الكلوي وتصلب الجلد Scleroderma Renal Crisis، وقد بين Kocsis وجماعته (١٩٨٨) ان لمضادات الاستروجين دور في حدوث تخر النبيبات الكلوية وزيادة حامضية السايبتولازم الناتج عن تحطم البروتينات، بالإضافة الى زيادة وزن الكلى، كما انها تسبب اضطرابات في المحتويات الداخل خلوية تتمثل بتحطم او عدم انتظام العضيات مثل المايوتوكونديريا كذلك زيادة المساحة بين الخلايا.

#### المصادر:

- Alcalde AI; Sarasa M; Raldua D; Aramayona J; Morales R and Biber J.** (1999). Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology*. 140: 1544-51.
- Amazonas RB and De Faria LJB.** (2006). Effect of tight blood pressure control on glomerular hypertrophy in amodel of genetic hypertension and experimental diabetes mellitus. *Life Sci*. Oct 26; 79 (22): 2135-43.
- Ara C. and Asmatullah.** (2011). Teratogenic and embryotoxic effect of clomiphene citrate in

النبيبات الكلوية. كما يعود انخفاض الالكترونوليات الى نقص تركيز الكالسيوم، وذلك لدوره الفعال في تنشيط قنوات ضخ الصوديوم. من ناحية اخرى بينت المقاطع النسيجية وجود تضخم في الكبيبات في المجموعة الاولى والتي جرعت بسترات الكلومفين فقط في كل من الذكور والاناث على حد سواء ان السبب وراء تضخم الكبيبات هو زيادة وتضخم الخلايا الطلانية والخلايا المسراقية المكونة للكبيبة (Mahimainathan et al, 2006). كما يحدث تضخم الكبيبات نتيجة لارتشاح الخلايا الالتهابية (Dervisoglu et al, 2012)، وقد يعود الى الاصابة بالسكري (Nagai et al, 2005)، حيث ان زيادة مستوى الكلوكون في الدم يؤدي الى اتحاده مع الجزيئات البروتينية او الدهنية في عملية يطلق عليها Glycation، ومن ثم ترسب نواتج هذا الاتحاد على جدران الشعيرات الدموية فتضيق من الداخل وفي الوقت نفسه يؤدي الى زيادة حجم الكبيبة (Yamagishi and Matsui, 2010). ان ترسب الكلوكون في الشعيرات الدموية يؤدي الى زيادة ضغط الدم Hypertension وهذا كفيل بزيادة حجم الكبيبات (Amazonas and De Faria, 2006). وقد يحدث تضخم الكبيبات بسبب زيادة البروتين المحفز لنمو بطانة الاوعية الدموية Vascular endothelial growth factor (VEGF) (Schrijvers et al, 2004). كما بينت المقاطع النسيجية وجود تخر في النبيبات في المجموعة الاولى التي جرعت بسترات الكلومفين والهيومكون خاصة في الذكور، ان تخر النبيبات يحدث بالتزامن مع التعرض للسموم والعقاقير او مؤيضاتها وذلك لتداخل السموم مع ايض الخلايا الطلانية (Herlitz et al, 2010)، كما يحدث التخر بسبب ارتفاع الكلوكون بالدم (Weisberg et al, 1999)، اذ ان ارتفاع مستوى الكلوكون بالدم يؤدي الى تحفيز الانزيمات المؤكسدة (Rabol et al, 2006)، كما يحدث التخر اذا حدث خلل في ضغط الدم (Johnson et al, 1992)، وقد يعود تخر النبيبات الى زيادة ترشح البروتينات خاصة الالبومين (Zager, 1988)، ويحدث بسبب ارتشاح كريات الدم الحمراء حيث ان الهيموكلوبين يسبب تخر الخلايا، وهذا ما يحدث لدى المرضى المصابين بتحلل الدم (Qian et al, 2010). اما الالية التي يحدث بها تخر الخلايا فقد ذكرت سابقا في موضوع تأثير ادوية علاج العقم في الكبد. كما بينت النتائج وجود ضمور في الكبيبات في المجموعة الثانية في كل من الذكور والاناث على حد سواء، وقد يعود ذلك الى تخر الخلايا (Rabah, 2010)، او بسبب انكماش الشعيرات الدموية او النبيبات ويحدث ذلك نتيجة التعرض للسموم. كما بينت المقاطع النسيجية وجود نسيج ليفي والارومات المولدة للليف، هذا ويعود التليف في محاولة لإصلاح الضرر الحاصل في نسيج الكلية مثل تخر الكبيبات او تخر

- Clomiphene Citrate for Ovulation Induction. *J Obstet Gynaecol Can*;29(8):668–671.
- Gowda S**; Desai PB; Kulkarni SS; Hull VV; Math AAK and Vernekar SN. (2010). Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci. Apr*; 2(4): 170–173.
- Gowda S**; Desai PB; Kulkarni SS; Hull VV; Math AAK and Vernekar SN. (2010). Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci. Apr*; 2(4): 170–173.
- Greenblatt RB**; Barfield WE; Jungck EC and AW R. (1961). Induction of ovulation with MRL-41. *JAMA*, 178, 101-106.
- Guay AT**; Jacobson J; Perez JB; Hodge MB and Velasquez E. (2003). Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit? *International Journal of Impotence Research* 15, 156–165.
- Harita N**; Hayashi T; Sato KK; Nakamura Y; Yoneda T; Endo G and Kambe H. (2009) Lower Serum Creatinine Is a New Risk Factor of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care. Mar*; 32(3): 424–426.
- Harmon JR**; Branham WS and Sheehan DM. (2005). Transplacental estrogen responses in the fetal rat: Increased uterine weight and ornithine decarboxylase activity. *Dev. Pharmacol. Toxicol.* 39(3):253-260.
- Herlitz LC**; Mohan S; Stokes MB; Radhakrishnan J; D'Agati VD and Markowitz GS. (2010). Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int. Dec*; 78(11):1171-7.
- Isaksson R and Tiitinen A.** (1997). Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 76, 550-554.
- Johnson RJ**; Alpers CE; Yoshimura A; Lombardi D; Pritzl P; Floege J and Schwartz SM. (1992) Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension. May*; 19(5):464-74.
- Khalaf Y**; Elkington; Anderson H; Taylor A and Braude P. (2000). Ovarian Hyperstimulation syndrome and it's effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment. *Human Reproduction Vol. 1 No. 6 pp.* 1275-1277.
- Kobak S**; Hacivelioglu S and Gungor S. (2013). Scleroderma renal crisis and ovarian hyperstimulation syndrome related to the use of clomiphene in a patient with scleroderma. *Reumatol Clin.*
- Kobak S**; Hacivelioglu S and Gungor S. (2013). Scleroderma renal crisis and ovarian hyperstimulation syndrome related to the use of developing mice. *Asian-Aust. J. Anim. Sci. Vol.24, No.8: 1053-1059.*
- Aubuchon M**; Kunselman AR; Schlaff WD; Diamond MP; Coutifaris C; Carson SA; Steinkampf MP; Carr BR; McGovern PG; Cataldo NA; Gosman GG; Nestler JE; Myers ER and Legro RS. (2011). Metformin and/or clomiphene do not adversely affect liver or renal function in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, Oct, 96(10): E1645-E1649.
- Barann M**; Gothert M; Bruss M and Bonisch H. (1999). Inhibition by steroids of [<sup>14</sup>C]-guanidium flux through the voltage gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT<sub>3</sub> receptor of NIE-115 neuroblastoma cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch pharmacol* 360: 234-241.
- Barbieri RL.** (1999). Infertility. In *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, pp. 562-593. W.B. Saunders Company: Philadelphia, Pennsylvania 19106, USA.
- Basu G and Mohapatra A.** (2012). Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab. Mar-Apr*; 16(2): 204-213.
- Baum M**; Dwarakanath V; Alpern RJ and Moe OW. (1998). Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter. *Kidney Int.* 53: 1254–8.
- Chaube SK**; Shrivastav TG; Prasad S; Tiwari M; Tripathi A; Pandey AN and Premkumar KV. (2014). Clomiphene Citrate Induces ROS-Mediated Apoptosis in Mammalian Oocytes. *Open Journal of Apoptosis*, 3, 52-58.
- Dabla PK.** (2010). Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes. May 15*; 1(2): 48–56.
- Das CJ**; Ahmad Z; Sharma S and Gupta AK. (2014). Multimodality imaging of renal inflammatory lesions. *World J Radiol. Nov 28*; 6(11): 865–873.
- Dehbashi S**; Vafaei H; Parsanezhad MD and Alborzi S. (2006). Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. *Intern J Gynecol Obstet*; 93:44–8.
- Dervisoglu E**; Kozdag G; Etiler N and Kalender B. (2012). Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. *Hippokratia. Apr-Jun*; 16(2): 137–142.
- Dickey RP and Holtkamp DE.** (1996). Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update*, Vol. 2, No. 6 pp. 483–506.
- Forman R**; Gill S; Moretti M; Tulandi T; Koren G and Casper R. (2007). Fetal Safety of Letrozole and



- Ishimoto Y; Kita T; Doi T and Arai H. (2005). Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy. *Kidney Int. Aug; 68(2):552-61.*
- Nakhoul F;** Thompson CB and McDonough AA. (2000). Developmental change in Na,K-ATPase  $\alpha$ 1 and  $\beta$ 1 expression in normal and hypothyroid rat renal cortex. *Am J Nephrol. 20: 225-31.*
- Pike ACW;** Brzozowski AM; Hubbard RE; Bonn T; Thorsell AG; Engstrom O; Ljunggren J; Gustafsson JA and Carlquist M. (1999). Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor  $\beta$  in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *The EMBO Journal 18 (17): 4608-4618.*
- Prudencio M;** Derbyshire ET; Marques CA; Krishna S; Mota MM and Staines HM. (2009). Plasmodium berghei-infection induces volume-regulated anion channel-like activity in human hepatoma cells. *Cellular Microbiology. 11(10), 1492-1501.*
- Qian Q;** Nath KA; Wu Y; Daoud TM and Sethi S. (2010). Hemolysis and Acute Kidney Failure. *Am J Kidney Dis. Oct; 56(4): 780-784.*
- Rabah SO.** (2010). Acute Taxol nephrotoxicity: Histological and ultrastructural studies of mice kidney parenchyma. *Saudi J Biol Sci. Apr; 17(2): 105-114.*
- Rabol R;** Boushel R and Dela F. (2006). Mitochondrial oxidative function and type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab. Dec; 31(6):675-83.*
- Ran J;** Ma J; Liu Y; Tan R; Liu H and Lao G. (2014). Low Protein Diet Inhibits Uric Acid Synthesis and Attenuates Renal Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res. 287536.*
- Reefhuis J;** Honein MA; Schieve LA; Rasmussen SA and the National Birth Defects Prevention Study. (2011). Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Human Reproduction, Vol.26, No.2 pp. 451-457.*
- Schrier RW.** (2011). Diagnostic Value of Urinary Sodium, Chloride, Urea, and Flow. *J Am Soc Nephrol. Sep; 22(9): 1610-1613.*
- Schrijvers BF;** Flyvbjerg A and De Zeeuw D. (2004). The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int. Jun; 65(6): 2003-17.*
- Serepapong W;** Suwajanakorn S; Triratanachat S; Sampatanukul P; Pruksananonda K; Boonkasemsanti W and Reinprayoon D. (2000). Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril, 73, 287-291.*
- clomiphene in a patient with scleroderma. *Reumatol Clin.*
- Kocsis J;** Karacsony G; Karcsui S and La'szlo FA. (1988). Effect of the anti-oestrogen Tamoxifen on the development of renal cortical necrosis induced by oestrone + vasopressin administration in rats. *Br. exp. Path. 69, 157-168.*
- Kong EH;** Pike AC and Hubbard RE. (2003). Structure and mechanism of the oestrogen receptor. *Biochemical Society Transactions 31 (Pt1): 56-59.*
- Liu N;** Tolbert E; Pang M; Ponnusamy M; Yan H and Zhuang S. (2011). Suramin Inhibits Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol. Jun; 22(6): 1064-1075.*
- Lu J;** Hea G; Wanga X; Xua Y; Wua Y; Donga Y; Hea Z; Liua X; Tao Bob T and Ouyang G. (2012). Mass spectrometric identification and characterization of new clomiphene metabolites in human urine by liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A, 1243 23- 32.*
- Lygrisse J.** (2009). Detection and quantification of ketamine and clomiphene in complex matrices by LC and ESI-MS<sup>N</sup>. Wichita State University.
- Macgregor AH;** Johnson JE and Bunde CA. (1968). Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril. Jul-Aug; 19(4):616-622.*
- Maertens C;** Droogmans G; Chakraborty P and Nilius B. (2001). Inhibition of volume-regulated anion channels in cultured endothelial cells by the anti-oestrogens clomiphene and nafoxidine. *British Journal of Pharmacology 132, 135±142.*
- Mahimainathan L;** Das F; Venkatesan B and Choudhury GG. (2006). Mesangial Cell Hypertrophy by High Glucose Is Mediated by Downregulation of the Tumor Suppressor PTEN. *Diabetes July vol. 55 no. 7 2115-2125.*
- McKenna KM and Pepperell RJ.** (1988). Anti-oestrogens: their clinical physiology and use in reproductive medicine. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol. Sep; 2(3):545-65.*
- Meijer WM;** Berg LT; Berg MD; Verheij JB and Walle HE. (2006). Clomiphene and hypospadias on a detailed level; signal or chance? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol; 76(4): 249-52.*
- Murgod R and Soans G.** (2012). Changes in electrolytes and lipid profile in hypothyroidism. *International Journal of life Science and Pharma Research. ISSN 2250-0480. Vol 2/Issue 3/Jul-Sept: L185-L194.*
- Nagai K;** Matsubara T; Mima A; Sumi E; Kanamori H; Iehara N; Fukatsu A; Yanagita M; Nakano T;

- Linkage Study Register. Am J Epidemiol Vol. 152, No. 9: 823-828.
- Wijkhuisen A;** Djouadi F; Vilar J; Merlet-Benichou C and Bastin J. (199). Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. Am J Physiol. 268: F634-42.
- Wu YW;** Croenb LA; Henningc L; Najjard DV; Schembrie M and Croughanf MS. (2006). A Potential Association Between Infertility and Spinal Neural Tube Defects in Offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. October; 76(10): 718-722.
- Yen J.** and Adashi EY. (1999). The Ovarian Life Cycle. In Reproductive Endocrinology. Physiology, pathophysiology, and clinical management pp. 153-190. W.B. Saunders Company: Philadelphia.
- Zimmerman RS;** Ryan J; Edwards BS; Klee G; Zimmerman D and Scott N. (1988). Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. Am J Physiol. 255: R61-6.
- Sunday A;** Adeola O and Gideon O. (2012). The protective effect of kolaviron on the renal function of female wistar rats treated with clomiphene citrate. JPSI 1(3), May-June, 102-107.
- Sunday A;** Adeola O and Gideon O. (2012). The protective effect of kolaviron on the renal function of female wistar rats treated with clomiphene citrate. JPSI 1(3), May-June, 102-107.
- Takabatake T;** Ohta H; Ishida Y; Hara H; Ushiogi Y and Hattori N. (1988). Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. Arch Intern Med. Jun; 148 (6): 1313-5.
- Weisberg LS;** Allgren RL and Kurnik BR. (1999). Acute tubular necrosis in patients with diabetes mellitus. Am J Kidney Dis. Dec; 34(6):1010-5.
- Whiteman D;** Murphy M; Hey K; Maeve O'Donnell M and Goldacre M. (2000). Reproductive Factors, Subfertility, and Risk of Neural Tube Defects: A Case- Control Study Based on the Oxford Record

## Study of the impact of the use of certain infertility medications on the functions of Kidney

Muthana Mohammed Awad , Halah Mahdi Hamad

### Abstract

The present study work investigates the effect of infertility drugs, clomiphene citrate (CC) and humegon, on the function of vital body organs. This study has been accomplished using 60 albino rats (30 male, 30 female), which have been divided into three groups 20 animal (10 male, 10 female) for each group. The first group fed daily with 50mg of clomiphene citrate by intragastric gavage for 30 days. The second group fed daily with 50mg of clomiphene citrate for 30 days, and then injected with 75 IU of humegon for 10 days. The animals were killed after the scheduled time and the required tests have been conducted in the laboratories of college of science and Al-Ramady teaching Hospital. Many biochemical and histological changes were induced in these animals when treated with CC or CC with humegon. The biochemical tests included, Uric acid, Creatinine and Electrolytes. The treated animals showed a significant decrease in Uric acid, Creatinine and Electrolytes. The light microscopic examination of Kidney showed glomerular hypertrophy, tubular necrosis, inflammatory infiltration and dilated blood vessels.