مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۸۷، صفحات ۱۵۵ تا ۱۵۸

Original Article

بررسی تأثیر تاموکسیفن بر توان تولید مثلی رت های نر نژاد ویستار

شهربانو عریان[۱]، کاظم پریور[۲]، معصومه اصل روستا[۳]

[۱] استاد، فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
[۲] استاد، سلولی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
[۳] کارشناس ارشد زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات

چکیده

سابقه و هدف: *تاموکسیفن یک آنتی‌استروژن غیراستروئیدی است که برای درمان سرطان سینه تجویز می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر تاموکسیفن بر میزان تستوسترون و ساختار بیضه در رت های نر نژاد ویستار می‌باشد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، یک گروه از رت‌ها به سن ۴۵ روز و وزن ۹۰ گرم، به مدت ۱۰ روز متوالی دوز ۸۰۰ میکروگرم تاموکسیفن بر کیلوگرم وزن بدن را در حلالی شامل اتانول ۶۰ درصد و سرم فیزیولوژی دریافت کردند. گروه شم در این مدت، فقط حلال دریافت نموده و گروه شاهد هیچ ماده‌ای دریافت ننمود. پس از پایان تیمار، میزان تستوسترون حیوانات با روش ELISA اندازه-گیری شد و برش‌های بافتی ۵ میکرومتری از بیضه تهیه شد و توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردید.*

یافته‌ها: *میزان تستوسترون در گروه دریافت کننده تاموکسیفن در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت ($P<0/01$). هم‌چنین کاهش چشم‌گیری در قطر بیضه، قطر و ضخامت لوله‌های سمینی فر، تعداد اسپرماتید و اسپرم این حیوانات مشاهده گردید ($P<0/001$).*

نتیجه‌گیری: *بر اساس نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری نمود که توان تولید مثلی رت‌های نر نژاد ویستاری که در زمان قبل از بلوغ تاموکسیفن دریافت می‌کنند، کاهش می‌یابد.*

واژگان کلیدی: *تاموکسیفن، تولید مثل، تستوسترون، بیضه، رت.*

مقدمه

تاموکسیفن، اولین آنتی‌استروژنی است که از سال‌های حدود ۱۹۷۰ برای درمان سرطان پیشرفته پستان مورد استفاده قرار گرفته است (۱). اخیرا نتایج امیدوارکننده‌ای راجع به درمان ژینکوماستی مردان توسط تاموکسیفن ارائه گردیده است و به نظر می‌رسد که استفاده از تاموکسیفن در معالجه این بیماران اثرات جانبی نیز ندارد (۲). اگر مردان سالم، تحت تیمار روزانه ۲۰ میلی‌گرم تاموکسیفن به مدت ۱۰ روز متوالی قرار گیرند، افزایش اندکی در غلظت هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون و استرادیول آنها مشاهده می‌گردد. تیمار طولانی مدت (۶ هفته) تاموکسیفن، پاسخ LH به LHRH را به طرز چشم‌گیری افزایش می‌دهد. هم‌چنین مصرف تاموکسیفن در پسرانی که بلوغ آنها به تأخیر افتاده است، محور هیپوفیز-گناد را فعال نموده و بلوغ را تسریع می‌نماید (۳). در صورتی که مردان مبتلا به ضعف جنسی، روزانه ۲۰ میلی‌گرم تاموکسیفن را به مدت ۶ ماه متوالی دریافت نمایند، تغییرات وسیعی در تعداد اسپرم آنها مشاهده می‌گردد (۴). امروزه اثرات آنتاگونیستی تاموکسیفن در سطح هیپوتالاموس و غده هیپوفیز تأیید گردیده است و نشان می‌دهد که تاموکسیفن می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور نماید (۵). با توجه به اثرات متناقضی که از تأثیرات تاموکسیفن بر دستگاه تولید مثلی جنس نر مشاهده گردیده است، تحقیق حاضر به

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران
(**email**:oryan_sh@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۳/٤
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۵/۲۸

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

منظور بررسی تأثیر تاموکسیفن بر غلظت تستوسترون و ساختار بیضه در رت‌های نر نژاد ویستار انجام شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، رت های نـر نـژاد ویـستار بـه وزن ۱۰۰-۹۰ گرم و سن تقریبی ۵ هفته از انستیتو پاستور کرج خریـداری و در قفس‌هـای مخـصوصی کـه در آنهـا بـه راحتـی آب و غـذا دریافت می‌کردند، در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تـاریکی و در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شـدند. حیوانـات به ۳ گروه تقسیم شدند که ۵ حیوان در هر گروه قرار داشت.

حیوانـات گـروه تجربـی، بـا دوز ۸۰۰ میکروگـرم تاموکـسیفن (ساخت شرکت دارویی ایران هورمون) بر کیلوگرم وزن بدن در ۰/۴میلی‌لیتر حلال (شامل ۰/۰۵ میلی لیتر اتانول ۶۰ درصد و ۰/۳۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژی) به مدت ۱۰ روز متوالی گاواژ شدند. گروه شم در این مـدت حـلال دریافـت نمـوده و گـروه شاهد هیچ نوع دارو یا حلالی دریافت ننمود.

۱۰ روز پس از پایان این دوره، خـون‌گیـری از قلـب حیوانـات انجام گرفت. سرم خونی با سانتریفوژ ۲۰۰۰ دور در دقیقـه بـه مدت ۱۵ دقیقه جـدا شـد. تـستوسترون سـرم بـا روش الایـزا (ELISA) اندازه گیری گردید.

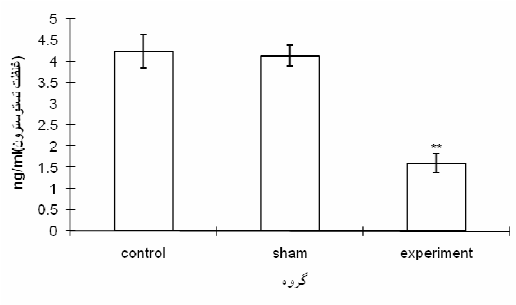
رت‌ها جراحی شده و بیضه آنهـا برداشـته و در مـایع بـوئن بـه مدت ۲۴ ساعت تثبیت گردید. سپس به ترتیـب آب‌گیـری بـا درجات صعودی الکل، شفاف نمودن نمونه‌هـا توسـط تولـوئن، نفـوذ پـارافین، قالـب‌گیـری بـا پـارافین و تهیـه بـرش‌هـای ۵ میکرومتری انجام گرفت. در نهایت نمونه‌ها با هماتوکـسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شـده و توسـط میکروسـکوپ نـوری مـورد بررسی قرار گرفتند. قطر بیضه، ضخامت تونیکا آلبوژینه، قطر و ضخامت لوله‌های سمینی‌فر اندازه‌گیری شد و همچنین تعـداد سـلول‌هـای اسـپرماتوژنیک بـا اسـتفاده از گراتیکـول مـشبک (۱۰۰×) شمارش گردید.

یافته‌ها

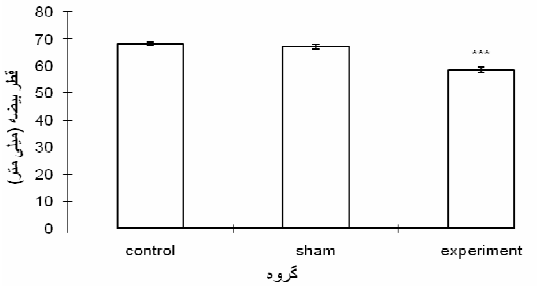
غلظت تستوسترون در گـروه دریافـت کننـده تاموکـسیفن در مقایـسه بـا گـروه شـاهد، کـاهش معنـی‌داری را نـشان داد (P<۰/۰۱) (نمودار ۱).

هم‌چنین کاهش معنـی‌داری در قطـر بیـضه گـروه تجربـی در مقایسه با گروه شـاهد مـشاهده گردیـد(P<۰/۰۱) (نمـودار ۲) (شکل ۱).

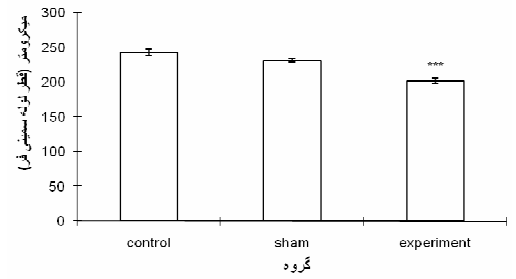
ضخامت تونیکا آلبوژینه در بیضه حیوانات گروه تجربی، تغییـر معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد. کاهش معنـی-داری در قطر و ضخامت لوله‌هـای سـمینی‌فـر حیوانـات گـروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد مـشاهده گردیـد (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۳ و ۴) (شکل ۱).



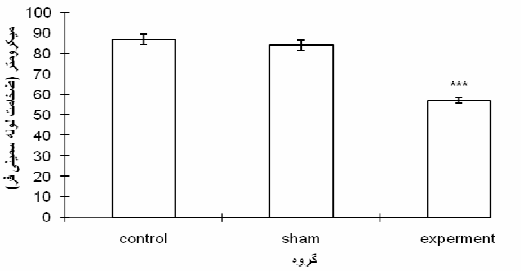
نمودار ۱- نتایج حاصل از سنجش غلظت تستوسترون.
** P<۰/۰۱



نمودار ۲- نتایج حاصل از اندازه گیری قطر بیضه.
*** P<۰/۰۱

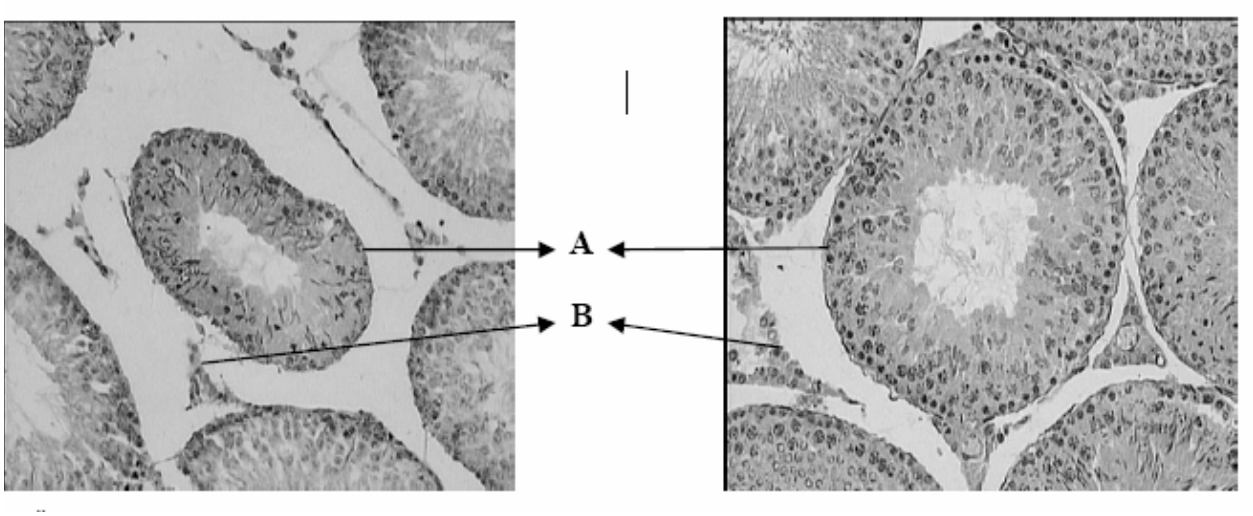


نمودار ۳- نتایج حاصل از اندازه گیری قطر لوله های سمینی فر.
*** P <۰/۰۰۱



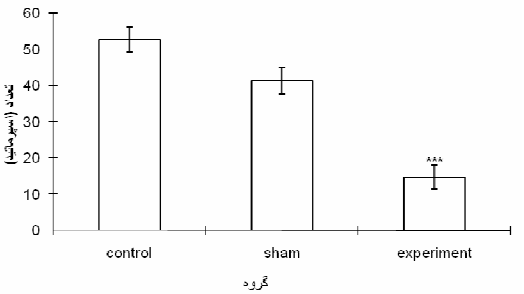
نمودار۴. نتایج حاصل از اندازه گیری ضخامت لوله های سمینی فر.
*** P <۰/۰۰۱

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

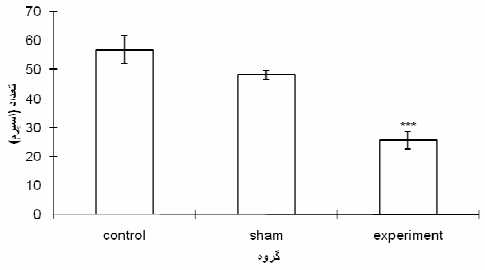


شکل ۱- برش عرضی لوله های سمینی فر در گروه شاهد (راست) و گروه تجربی ۳ (چپ). A: لوله سمینی فر؛ B: بافت بینابینی. (بزرگنمایی ۲۰۰۰ برابر)

هیچ گونه تغییر معنی‌داری در تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A، اسپرماتوگونی نوع B، اسپرماتوسیت اولیه، سرتولی و لیدیگ مشاهده نگردید. تعداد اسپرماتیدها و اسپرم‌ها در گروه تجربی کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۰۱) (نمودار۵ و ۶).



نمودار۵. نتایج حاصل از شمارش تعداد اسپرماتید.
*** P <۰/۰۰۱



نمودار۶. نتایج حاصل از شمارش تعداد اسپرم.
*** P <۰/۰۰۱

به علاوه فاصله زیادی بین لوله‌های سمینی‌فر در بیضه گروه دریافت کننده تاموکسیفن مشاهده گردید (شکل ۱).

بحث

تیمار تاموکسیفن به همراه استرادیول بنزوات در رت‌های ۵ روزه، پاسخ اپی‌دیدیمی القا شده توسط استرادیول بنزوات را کاهش می‌دهد (۶). مصرف خوراکی روزانه ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم تاموکسیفن توسط رت‌های نر بالغ به مدت ۱۲۰ روز متوالی منجر به کاهش چشم‌گیر وزن بیضه، اپی‌دیدیم، پروستات و سمینال وزیکول می‌گردد. غلظت LH و تستوسترون سرم خونی کاهش می‌یابد، درحالی که تغییری در غلظت FSH و استرادیول مشاهده نمی‌گردد. (۷) تیمار رت-های نر بالغ با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰ میکروگرم بر کیلوگرم در روز تاموکسیفن طی مدت ۹۰ روز منجر به کاهش چشم‌گیر ناحیه اشغال شده بیضه توسط سلول‌های لیدیگ و همچنین سطوح LH سرم می‌گردد (۸). کاهش مقادیر LH خون به دنبال مصرف دوز ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز تاموکسیفن توسط رت‌های نر به علت کاهش غلظت LHRH و به دنبال آن LH می باشد (۹). طی مطالعه دیگری، جوجه‌های نر *White Leghorn* که در دو هفته اول زندگی به سر می‌بردند تا سن ۱۲ هفتگی به طور متناوب تحت تزریق دوزهای مختلف تاموکسیفن قرار گرفتند. دوزهای پایین تاموکسیفن، منجر به افزایش رشد تاج و آغاز زودهنگام فعالیت جنسی حیوانات و تولید زودتر از موعد منی گردید. بیضه این حیوانات نسبت به گروه شاهد بزرگ‌تر بود. جوجه‌های تحت تیمار دوزهای بالاتر تاموکسیفن، اسپرم کمتری نسبت به گروه شاهد تولید نمودند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

همچنین بیضه و آدنوهیپوفیز آنها کوچک‌تر از گروه شاهد بود (۱۰). تاموکسیفن در دوزهای بالاتر از ۵ میکرومول در محیط in vitro، رشد سلول را مهار و در دوز ۷/۵ میکرومول اثرات برگشت‌ناپذیری بر سلول‌ها القا می‌نماید. همچنین موجب کاهش تعداد سلول‌ها می شود که علت آن، اثرات سیتوتوکسیک این ماده شیمیایی می‌باشد (۱۱). مصرف خوراکی دوز ۸۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم تاموکسیفن توسط رت‌های نر بالغ، منجر به افزایش تعداد سلول‌های غول‌پیکر چندهسته‌ای در بیضه می‌گردد (۱۲). بررسی‌ها نشان داده که تاموکسیفن به شکل وابسته به دوز، تعداد اسپرم‌های غیرمعمول در موش‌ها را افزایش می‌دهد. تغییر در تعداد اسپرم‌ها و پیدایش اسپرم‌های غیرمعمول، مدرکی از دخالت تاموکسیفن یا متابولیت‌هایش در تمایز ژنتیکی کنترل شده بر اسپرماتوزوئید است که نشان می دهد این دارو در دوزهای بالا در in vivo سمیت ژنتیکی دارد (۱۳). مطالعات in vitro ثابت نموده‌اند که تاموکسیفن موجب القای مرگ سلولی آپوپتوتیک و نکروتیک به شیوه وابسته به دوز می‌گردد (۱۴). بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق و مطالعات پیشین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که دریافت دوز ۸۰۰ میکروگرم تاموکسیفن بر کیلوگرم وزن بدن توسط رت‌های نابالغ، با تأثیر نهادن بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- بیضه، منجر به کاهش غلظت تستوسترون در زمان پس از بلوغ می گردد و از طرفی با القای اثرات منفی بر ساختار هیستولوژیکی بیضه، تعداد اسپرم را در این حیوانات کاهش می‌دهد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تیمار رت‌های نر نابالغ نژاد ویستار توسط تاموکسیفن، منجر به کاهش توان تولید مثلی این حیوانات در زمان پس از بلوغ می‌گردد.

REFERENCES

1. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor. Clin Cancer Res 2003;9:1980-89.

2. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. Breast 2005;15:276-80.

3. Vermelun A, Comhaire F. Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. Fertil Stril 1978;29:320-27.

4. Traub AI, Thompson W. The effect of tamoxifen on spermatogenesis in subfertile men. Andrologia 1981;13:486-90.

5. Patterson J. Clinical aspects and development of antiestrogen therapy: a review of the endocrine effects of tamoxifen in animals and man. J Endocrinol 1981;89:67-75.

6. Dhar JD, Gupta S, Bansode FW, Setty BS. Response of the postnatal rat epididymis to estrogen & antiestrogens. Indian J Med Res 1997;105:72-76.

7. Gill-Sharma MK, Balasinor N, Parte P. Effect of intermittent treatment with tamoxifen on reproduction in male rats. Asian J Androl 2001;3:115-19.

8. Gopalkrishnan K, Gill-Sharma MK, Balasinor N, Padwal V, D'Souza S, Parte P, et al. Tamoxifen-induced light and electron microscopic changes in the rat testicular morphology and serum hormonal profile of reproductive hormones. Contraception 1998;57:261-69.

9. Balasinor N, Parte P, Gill-Sharma MK, Kini J, Juneja HS. Mechanism delineating differential effect of an antiestrigen, tamoxifen, on the serum LH and FSH in adult male rats. J Endocrinol Invest 2006;29:485-96.

10. Rozenboim I, Dgany O, Robinzon B, Arnon E, Snapir N. The effect of tamoxifen on the reproductive traits in *White Leghorn* cockerels. Pharmacol Biochem Behav 1998;32:377-81.

11. Murphy LC, Satherland RL. Differential effects of tamoxifen and analogs with nonbasic side chains on cell proliferation in vitro. Endocrinology 1985;116:1071-78.

12. D'Souza UJ. Tamoxifen induced multinucleated cells (symplasts) and distortion seminiferous tubules in rat testis. Asian J Androl 2003;5:217-20.

13. Padmalatha Rai S, Vijayalaxmi KK. Tamoxifen citrate induced sperm shape abnormalities in the mouse. Mutant Res 2001;492:1-6.

14. Mandlekar S, Kong AN. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. Apoptosis 2001;6:469-77.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]