

تأثیر داروی لتروزول در زمان بارداری بر تکامل عدسی چشم در جنین موش صحرایی

مینومحمودی^۱، معصومه بهمیاری^{۱*}، سیامک شهیدی^۲

^۱ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران، ^۲ مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۳/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۵

چکیده

زمینه و هدف: عدسی را می‌توان مهم‌ترین ساختار بینایی در تنظیم نور ورودی به شبکیه به حساب آورد. ایجاد هر گونه نقص یا تأخیر در تکامل عدسی منجر به ایجاد نقص در عملکرد سیستم بینایی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات ناحیه عدسی چشم جنین‌های متولد شده از مادران دریافت کننده داروی لتروزول بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش باردار آزمایشگاهی نژاد ویستار به سه گروه تجربی و یک گروه کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل با آب شرب شهری و گروه‌های آزمایشی با آب حاوی داروی لتروزول و به ترتیب دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۲، ۰/۰۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت محلول در آب تیمار شدند. روزانه داروی لتروزول را از روز دهم بارداری به صورت خوراکی دریافت کرده‌اند و در روز شانزدهم بارداری جنین‌ها از شکم خارج شدند. سر جنین‌ها جدا و مراحل پردازش بافتی، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین - اتوزین انجام شد. ناحیه عدسی آنها به وسیله میکروسکوپ نوری و نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه بین آزمودنی و آزمون تعقیبی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در گروه‌های آزمایشی با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۲، میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش قطر عدسی نسبت به گروه کنترل می‌شود و در گروه آزمایشی ۰/۰۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم عدسی تشکیل نمی‌شود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف داروی لتروزول در زمان بارداری منجر به نقص در تکامل سیستم بینایی جنین به ویژه در قسمت عدسی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: لتروزول، جنین موش، چشم

* نویسنده مسئول: معصومه بهمیاری، همدان، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

Email: masumebahmyari@yahoo.com

مقدمه

سیستم بینایی ساختاری است پیچیده متشکل از چندین بافت و قسمت متنوع با منشاء جنینی متفاوت در ساختار اصلی و بخش بسیار مهم سیستم بینایی شامل عدسی و شبکیه است (۱).

عدسی نقش بسیار مهمی در شکل‌گیری صحیح تصویر دارد به این علل که باعث فوکوس نور وارده به چشم بر روی شبکیه می‌شود و ایجاد هر گونه نقص در تکامل عدسی منجر به ایجاد نقص کلی در سیستم بینایی می‌شود. ایجاد اختلال در تکوین سیستم بینایی می‌تواند حیات موجود را به خطر اندازد به این دلیل که مهم‌ترین عامل برقراری ارتباط موجودات زنده با محیط اطراف است (۲).

مصرف مواد آسیب‌رسان خارجی در زمان بارداری باعث ایجاد اختلال در تکوین سیستم بینایی می‌شود یکی از مواد آسیب‌رسان خارجی که می‌تواند از سد جفتی عبور کرده و به جنین برسد لتروزول است. لتروزول که یک مهار کننده آروماتاز هست در طول حاملگی و زمان زایمان نشان دهنده این است که می‌تواند در بارداری تأثیر داشته باشد و باعث می‌شود که تأخیر در زایمان موش ایجاد کند (۳).

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که تیمار جنین موش‌های صحرایی با لتروزول علاوه بر این که سبب افزایش سمیت و مرگ و میر در آنها می‌گردد همچنین باعث ایجاد ناهنجاری در اسکلت می‌گردد (۴). مشاهده شده که استفاده از لتروزول در دوران جنینی در نوعی از میمون‌ها تغییراتی را در طناب‌های منی‌ساز ایجاد

می‌کند. بدین صورت که سبب تکه‌تکه شدن غشاء پایه، ایجاد واکوئل در داخل طناب‌ها و عدم شکل‌گیری صحیح سلول‌های زاینده و سرتولی می‌شود، اما در صورت استفاده از استروژن اگزوزنوس فرآیند اسپرماتوزن به طور صحیح انجام می‌گیرد (۵). مطالعه‌ها نشان می‌دهد که استفاده از لتروزول در بیماران مبتلا به سرطان سینه باعث ایجاد خشکی چشم می‌گردد (۶) و همچنین باعث ادم ماکولار می‌گردد (۷)، اما بررسی‌های انجام شده بر روی زنان مبتلا به سرطان سینه که دچار متاستاز در ناحیه بینایی شده‌اند نشان داده است که استفاده از داروهای مهار کننده آروماتاز همانند لتروزول می‌تواند از پیشرفت این سرطان جلوگیری کند (۸). در مطالعه دیگر مشاهده شده که مصرف مورفین خوراکی در طی بارداری، باعث ایجاد تأخیر و نقص در تکامل بخش مهمی از سیستم بینایی جنین یعنی شبکیه می‌شود. همچنین این مطالعه نشان داده که مصرف مورفین باعث افزایش سطح کورتیکوسترون پلاسما در موش‌های ماده‌ی باردار شده است که این می‌تواند یکی از چندین مکانیسم اصلی اثرگذاری مورفین بر روی تکامل جنین باشد (۹). مطالعه‌های گذشته نشان می‌دهد که مصرف داروی کاربامازپین در دوران بارداری می‌تواند، علاوه بر القاء ناهنجاری‌های معمول منتسب به این دارو، اختلالات چشمی نیز ایجاد می‌نماید (۱۰). پژوهشی نشان می‌دهد که مصرف گیاه گلرنگ در دوزهای بالا در دوران بارداری منجر به

امر تجویز می‌گردد، اما یکی از کاربردهای وسیع دیگر آن در مورد سرطان در زنان همانند سرطان سینه می‌باشد. از آنجایی که در چنین مواردی ممکن است فرد با بارداری نیز مواجه باشد، مطالعه اثرات آن بر روی جنین موضوع جالبی به نظر می‌رسد و از ارگان‌های حساس در جنین که به عنوان یکی از حواس مهم در تمامی طول عمر فرد محسوب می‌باشد چشم و سیستم بینایی است که بیشتر درک فرد از محیط خارج از طریق این سیستم است. بنابراین اثرات این دارو بر روی این سیستم می‌تواند مبحث بسیار جالبی جهت مطالعه و تحقیق باشد. زیرا از نظر مطالعه‌های جنین‌شناسی این سیستم در طول مراحل تشکیل خود به وسیله یک مجموعه مکانیسم‌های پیچیده و در طول مدت زمان زیادی شکل‌گیری می‌نماید. امید است در این پژوهش اثرات مفید و یا مضر آن که به صورت ناهنجاری‌هایی در جنین ظاهر می‌شود مورد ارزیابی دقیق قرار گرفته و این اثرات در اختیار جامعه علمی قرار گیرد. بنابراین با توجه به این نکته زمانی که یک دارو جهت درمان شرایطی استفاده می‌شود که روی سن تولید مثلی زنان تأثیر دارد، می‌تواند باعث ایجاد هرگونه خطر بالقوه تکوینی گردد. تاکنون هیچ‌گونه اطلاعاتی در خصوص زنان بارداری که در هر مرحله از بارداری در معرض لتروزول قرار می‌گیرند موجود نیست و در این خصوص استفاده از حیوانات آزمایشگاهی بهترین راه می‌باشد. با توجه به تأثیر عمده لتروزول بر روی تکامل جنین و تخم‌گذاری، هدف از این مطالعه

ناهنجاری‌های چشمی متعدد در جنین موش سوری می‌شود(۱۱).

لتروزول دارویی می‌باشد که قادر است از طریق مهار سیستم آنزیمی آروماتاز تبدیل آندروژن به استروژن را مهار کند. کاهش استروژن منجر به کاهش توده توموری و تأخیر در پیشرفت رشد تومور در برخی از سرطان‌ها می‌گردد. استروژن تعیین‌کننده بیان یک مجموعه از ژن‌ها در طول تکوین می‌باشد. چنانچه مطالعه‌ها بر روی جنین یک نوع میمون نشان داده است که استروژن به عنوان عامل تعیین‌کننده بیان ژن تکوین کبد می‌باشد(۱۲).

قدم اول در تشکیل عدسی در اثر ضخیم شدن اکتودرم سطحی که به وسیله حباب بینایی القاء شده است ایجاد می‌شود، در مرحله بعدی سلول‌های کنار عدسی تکثیر شده، کشیده و فیبری شکل شده و به سمت مرکز مهاجرت می‌کنند، که باعث بیرون راندن هسته از سلول و شفاف شدن آنها می‌شود. این تمایز در عملکرد عدسی اهمیت بسیار زیاد دارد و ایجاد هرگونه نقص یا تأخیر در انجام این مراحل منجر به ایجاد اختلال در عملکرد سیستم بینایی می‌شود(۱۳).

با توجه به بررسی‌ها و مطالعه‌های انجام شده پژوهش‌های اندکی بر روی اثر این دارو در مرحله جنینی انجام شده است، ولی هنوز هیچ‌گونه تحقیقی بر روی اثر این دارو بر روی تکامل چشم در مرحله جنینی مطالعه نشده است. این دارو به عنوان یک محرک در عمل فولیکول‌زایی در زنان استفاده می‌گردد که به صورت روتین به وسیله متخصص جهت این

بررسی اثرات لتروزول بر روی تکامل چشم (عدسی) جنین می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۲۰ سر موش ماده و ۱۵ سر موش نر آزمایشگاهی نژاد ویستار با میانگین وزن بین ۱۰۵-۱۲۰ گرم از موسسه انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. این موش‌ها در قفس‌های ویژه‌ای نگهداری شدند و دمای محل اتاق حیوانات حدود 22 ± 2 بود. برنامه نوری مورد استفاده ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با شروع روشنایی صبح‌گاهی در ساعت ۸ بوده، آب و غذا به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. آب به صورت روزانه عوض می‌شد و آب تازه در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. در برنامه مطالعاتی ابتدا وزن‌گیری انجام شد و در نهایت موش‌ها به وزن ۲۸۰-۲۲۰ رسیدند. در مرحله جفت‌گیری موش‌های نر و ماده به مدت چند ساعت در قفس در کنار هم نگهداری شدند. (دو موش ماده با یک موش نر در هر قفس) قرار گرفت تا عمل جفت‌گیری انجام بگیرد. سپس، روز بعد از جفت‌گیری برای حصول اطمینان از بارداری (مشاهده اسپرم در گسترش واژنی، به روش واژینال اسپرم)، موش‌های نر جدا شده و روز صفر جنینی (E_0) تعیین شد. روز دهم بارداری، موش‌ها به چهار گروه تقسیم شدند که در هر قفس پنج موش باردار قرار گرفت. گروه کنترل با آب شرب شهری و گروه‌های آزمایشی با آب حاوی داروی لتروزول و به

ترتیب دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۲ و ۰/۰۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت محلول در آب تیمار شدند.

روز شانزدهم بارداری موش‌ها با استفاده کلروفرم کشته و جنین‌ها به وسیله سزارین از شکم خارج شدند. و به مدت یک هفته جنین‌ها در فرمالین قرار گرفتند تا کاملاً فیکس شوند. سرجنین‌ها جدا و پس از گذراندن مرحله پردازش بافتی و تهیه برش‌های با ضخامت ۷ میکرون، به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. سپس ناحیه عدسی رنگ‌آمیزی شده به وسیله میکروسکوپ نوری متصل به رایانه و نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفتند. برای محاسبات آماری نتایج حاصل با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه بین آزمودنی و برای مقایسه‌های دو به دو از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

یافته‌ها

در بررسی طول عدسی بینایی جنین موش‌ها، دریافت دوز پایین داروی لتروزول منجر به کاهش معنی‌داری در طول عدسی بینایی جنین موش نسبت به گروه کنترل شد. دریافت دوز متوسط داروی لتروزول منجر به کاهش معنی‌داری در طول عدسی بینایی جنین موش نسبت به گروه کنترل شد. در گروه دریافت کننده دوز بالای داروی لتروزول به دلیل مصرف دارو با دوز مورد نظر عدسی بینایی تشکیل نشد. دریافت دوز متوسط داروی لتروزول منجر به کاهش معنی‌داری در طول عدسی بینایی جنین موش

مصرف دارو با دوز مورد نظر عدسی بینایی تشکیل نشد.

در گروه دریافت کننده دوز پایین داروی لتروزول (۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به این که $p < 0/0005$ شده است، همچنین بین گروه‌های کنترل و دریافت کننده دوز متوسط داروی لتروزول (۰/۰۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به این که $p < 0/05$ شده است.

در گروه دریافت کننده دوز بالای داروی لتروزول (۰/۰۴) میلی‌گرم بر کیلوگرم به دلیل مصرف دارو با دوز مورد نظر عدسی بینایی تشکیل نشد.

در گروه دریافت کننده دوز متوسط داروی لتروزول (۰/۰۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه دریافت کننده دوز پایین داروی لتروزول (۰/۰۱)، میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری در عرض عدسی بینایی جنین موش مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به این که $p < 0/05$ شده است، دریافت دوز متوسط داروی لتروزول (۰/۰۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌داری در عرض عدسی بینایی جنین موش نسبت به گروه دریافت کننده دوز پایین (۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی لتروزول شد (نمودار ۲).

در مطالعه میکروسکوپی به نظر می‌رسد که تعداد سلول‌های عدسی در گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است، ولی از نظر اندازه

صحرایی نسبت به گروه دریافت کننده دوز پایین داروی لتروزول شد. در گروه دریافت کننده دوز پایین داروی لتروزول (۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به اینکه $p < 0/0005$ شده است. همچنین بین گروه‌های کنترل و دریافت کننده دوز متوسط داروی لتروزول (۰/۰۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به این که $p < 0/05$ شده است.

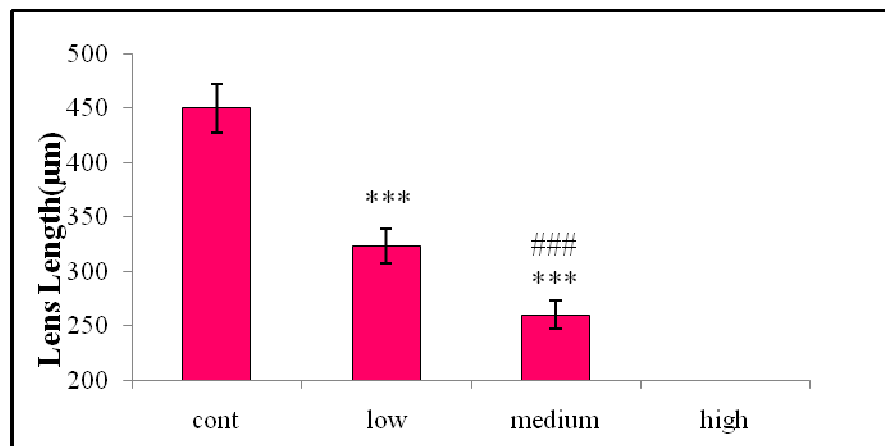
در گروه دریافت کننده دوز بالای داروی لتروزول (۰/۰۴) میلی‌گرم بر کیلوگرم به دلیل مصرف دارو با دوز مورد نظر عدسی بینایی تشکیل نشد.

در حالی که در گروه دریافت کننده دوز متوسط داروی لتروزول (۰/۰۲) میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه دریافت کننده دوز پایین داروی لتروزول (۰/۰۱) میلی‌گرم بر کیلوگرم، اختلاف معنی‌داری در طول عدسی بینایی جنین موش مشاهده شد. لازم به ذکر است با توجه به این که $p < 0/05$ شده است (نمودار ۱).

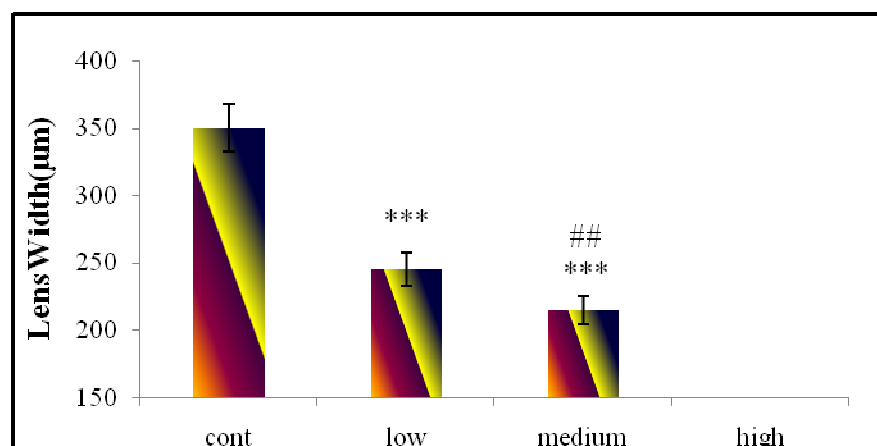
در بررسی عرض عدسی بینایی جنین موش‌ها، دریافت دوز پایین داروی لتروزول منجر به کاهش معنی‌داری در عرض عدسی بینایی جنین موش نسبت به گروه کنترل شد. دریافت دوز متوسط داروی لتروزول منجر به کاهش معنی‌داری در عرض عدسی بینایی جنین موش نسبت به گروه کنترل شد. در گروه دریافت کننده دوز بالای داروی لتروزول به دلیل

طبیعی سلول‌ها در کناره عدسی مشاهده می‌شود. در گروه آزمایشی با دوز بالا عدسی تشکیل نشد(شکل ۱).

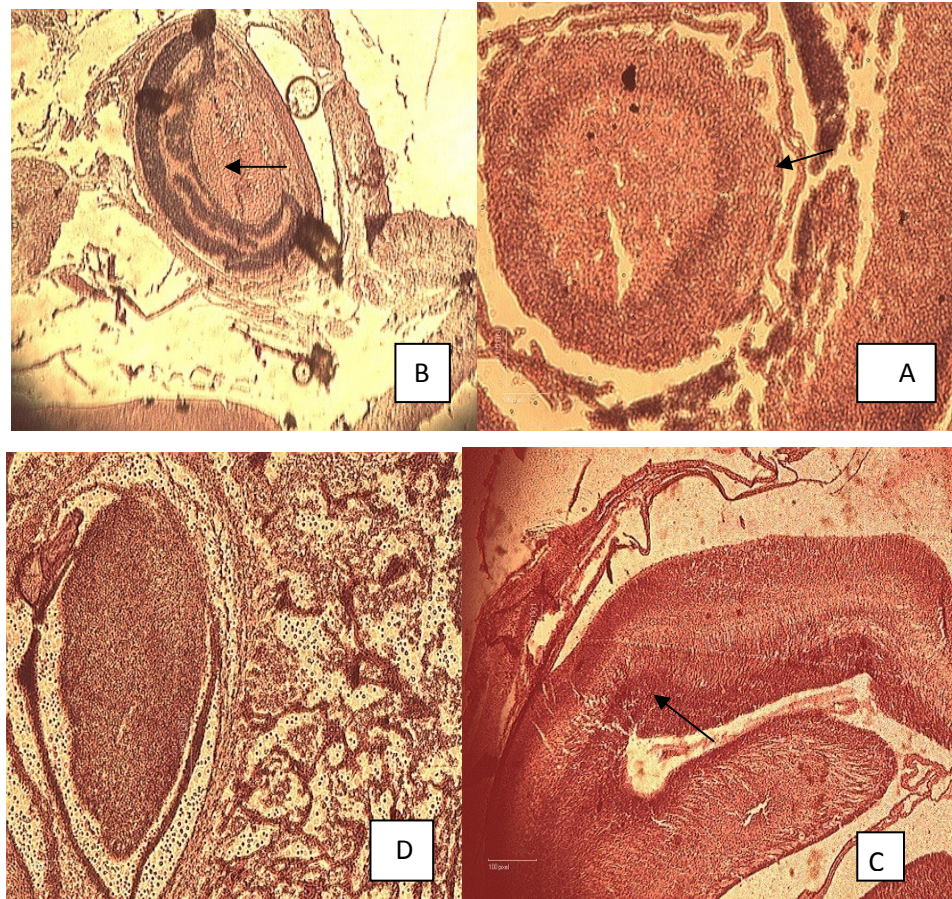
کوچک‌تر از سلول‌های گروه کنترل بود. مهاجرت سلول‌های عدسی در گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل کاملاً دچار تأخیر شده و تجمع غیر



نمودار ۱: مقایسه طول عدسی بینایی جنین موش‌های صحرایی نژاد ویستار در گروه‌های کنترل، دریافت کننده داروی لتروزول ۰/۰۱، ۰/۰۲، ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم *بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، # بیانگر معنی داری نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم است. (**p<۰/۰۰۱)، (###p<۰/۰۰۱).



نمودار ۲: مقایسه عرض عدسی بینایی جنین موش‌های صحرایی نژاد ویستار در گروه‌های کنترل، دریافت کننده داروی لتروزول ۰/۰۱، ۰/۰۲، ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم. *بیانگر معنی داری نسبت به گروه کنترل، # بیانگر معنی داری نسبت به گروه دریافت کننده لتروزول ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم است. (**p<۰/۰۰۱)، (##p<۰/۰۱).



شکل ۱: برش عرضی از ناحیه چشم جنین ۱۶ روزه موش بزرگ آزمایشگاهی، ناحیه عدسی با پیکان نشان داده شده است. تصویر A نشان دهنده چشم جنین گروه کنترل و تصویر B چشم جنین دوز ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، D دوز دریافت کننده متوسط ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، C دوز دریافت کننده بالا ۰/۰۴، میلی‌گرم بر کیلوگرم با بزرگنمای ۱۰

بحث

بینایی تشکیل شده است، ولی عدسی تشکیل نشده است. از نظر تراکم در دوزهای دریافت کننده پایین و متوسط، عدسی شفاف نیست. مهاجرت سلول با تأخیر انجام می‌گیرد.

نتایج حاصل نشان می‌دهد که لتروزول همان طور که در طول دوران جنینی بر تشکیل و تمایز ساختارهای مختلف بدن در جانوران مختلف تأثیر می‌گذارد، قادر است بر تکوین و تمایز سیستم بینایی جنین موش صحرائی نیز تأثیر گذارد. این دارو بر روی قدرت تقسیم و تکثیر سلولی و همچنین مهاجرت

آزمایش انجام شده نشان داد که مصرف خوراکی لتروزول در زمان بارداری باعث ایجاد تأخیر و نقص در تکامل سیستم بینایی به ویژه عدسی جنین موش‌های آزمایشگاهی بزرگ نژاد ویستار می‌شود. همچنین مطالعه نتایج حاصل ثابت کرد که گروه‌های دریافت کننده دوز پایین و متوسط داروی لتروزول، حباب بینایی و عدسی تشکیل شده است، اما نسبت به گروه کنترل کاهش قطر عدسی مشاهده شده است. در گروه دریافت کننده دوز بالا داروی لتروزول، حباب

سلولی نقش مهمی را ایفا می‌کند. چنانچه تزریق این دارو بر شکل‌گیری صحیح وزیکول بینایی و سلول‌های در حال تقسیم آن تأثیر گذاشته و باعث مرگ سلولی در وزیکول شده. چنانچه تغییرات در تراکم سلولی و عدم مهاجرت آنها حاکی از مرگ سلولی است. در طول تشکیل چشم یکی از پدیده‌های حائز اهمیت پدیده القا در طول تشکیل عدسی می‌باشد، که این پدیده دچار نقص شده است. به طوری که ملاحظه می‌شود در جنین‌های تیمار شده با دوزهای کم و متوسط لتروزول اندازه عدسی کوچک شده، اما در استفاده از دوز زیاد عدسی تشکیل نشده است. از سوی دیگر به نظر می‌رسد که لتروزول با تأثیر بر روی فرایند آروماتیزاسیون باعث کاهش مقدار استروژن شده و این تأثیرات سبب تغییر در کانال‌های موجود در سلول‌ها به خصوص کانال‌های کلسیمی شده و باعث ایجاد نقص در روند تکثیر و تمایز سلولی شده. همچنین تأثیراتی که این گیاه بر روی فرآیند رگزایی در طول تکوین ایفا می‌کند می‌تواند بر روی تشکیل چشم اثراتی را اعمال کند.

از سوی دیگر در نمونه‌های تیمار شده با دوزهای کم و متوسط لتروزول که عدسی شکل گرفته است تغییراتی در عدسی مشاهده شده که حاکی از تراکم آن می‌باشد. در واقع در طول تکوین جنینی که عدسی شروع به شکل‌گیری می‌نماید سلول‌های سازنده به صورت سلول‌های ستونی شکل می‌باشند، اما بتدریج با کمک میکروتوبول‌ها تغییراتی در شکل سلول‌های بخش مرکزی ایجاد می‌گردد و این سلول‌ها

به شکل فیبری در می‌آیند. این تغییر حالت حاصل فرآیند پدیده تمایز در این سلول‌ها است که در طول آن سلول‌ها هسته خود را از دست داده و دارای سیتوپلاسم شفاف و گذرا می‌شوند. با توجه به این که استفاده از داروی لتروزول روی فرآیند تمایز سلولی اثر می‌گذارد، لذا عدسی در نمونه‌های تیمار شده حالتی از تغییر شکل سلولی را نشان نمی‌دهد و عدسی به صورت کاملاً متراکم دیده می‌شود

سیستم بینایی یک ساختار پیچیده است که از بافت‌ها و ساختارهای متنوعی با منشاء جنینی متفاوت تشکیل شده است. در شکل‌گیری سیستم بینایی عوامل بسیار زیادی مؤثر هستند، مهم‌ترین آنها شامل بیان صحیح ژن‌های مؤثر و برقراری القاها و ارتباطات متنوع در بین قسمت‌های مختلف است. بیان صحیح ژن‌ها در شکل‌گیری سیستم بینایی نقش بسیار اساسی را ایفا می‌کند که در این میان ژن $pax6$ را می‌توان مهم‌ترین ژن مؤثر در تکوین عدسی دانست. در این بسیاری از آزمایش‌ها ثابت شده است که روش‌های موتانت‌های این ژن دچار اختلالات بسیار زیادی در تکوین و تمایز عدسی هستند و در بعضی موارد به طور کلی فاقد عدسی هستند (۱۵).

تکیه و همکاران در مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند که اندازه کلی و ضخامت عدسی در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف مورفین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (۹).

مورفین باعث افزایش سطوح کورتیکواسترون پلازما می‌شود که می‌تواند یکی از مکانیسم‌های اثر

لتروزول بر روی کدورت عدسی، شفافیت قرنیه، سلول‌های تشکیل دهنده شبکیه و ارتباطات عصبی، بر میزان تفکیک نور در چشم در دوران جنینی موش‌ها پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد آموزش بهداشت و ارتقای سلامت مصوب دانشگاه آزاد واحد همدان بود که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

مورفین بر روی جنین باشد. ممکن است کورتیکوسترون با اثر بر بیان ژن PAX₆ و تغییر بیان آن در سلول‌های عدسی، اثر خود را بر تکوین ناقص عدسی القاء می‌کند (۱۶). نتایج پژوهش افشار و همکاران نشان داد که در گروه‌های دریافت کننده داروی دیگری مانند، کاربامازپین باعث چین خوردگی اپیتلیوم قرنیه و اغلب، باعث باریک شدن عدسی (کوچک) و شبکیه می‌شود و البته لایه‌های تشکیل دهنده شبکیه تمایز نیافته است (۱۰). کاربامازپین تمایز اولیه مزودرمی و آندودرمی را القاء می‌کند و در مرحله بعد سبب مهار تمایز می‌گردد و همچنین این دارو تکوین اکتودرمی را نیز القاء می‌کند و سبب تمایز سلول‌های بنیادین جنینی می‌گردد، لذا با توجه به این که تمایز و تکامل چشم تحت تأثیر القانات اکتودرمی و مزودرمی صورت می‌پذیرد این دارو می‌تواند در روند تکامل چشم تأثیر بگذارد (۱۷). نتایج مطالعه جلالی و همکاران نشان داد که در گروه‌های دریافت کننده استامینوفن باعث ایجاد کدورت عدسی و عدم تقارن چشم می‌شود (۱۸).

نتیجه‌گیری

نتایج آزمایش حاصل نشان داد که مصرف خوراکی لتروزول در زمان بارداری باعث ایجاد تأخیر و نقص در تکامل سیستم بینایی بویژه عدسی می‌شود. لتروزول این اثرات را می‌تواند به وسیله چندین مکانیسم اعمال کند که شناخت این مکانیسم‌ها نیاز به تحقیق بیشتری دارد. بررسی اثر داروی

REFERENCES

- 1.Scott GS. The central nervous system and cell-cellcommunication in development. In: Gilbert SS((editor). Developmental Biology. Sinauer Associates Inc: Massachusetts; 2000, 143-148.
- 2.Sefton AJ, Dreher B, Harvey A. TheRatNervousSystem, Academic Press, Sydney; 1995; 1083-163.
- 3.Kafali H, Iriadam M. Effects of letrozole on gestational length and parturition time. Am J Perinatol 2007; 24(5): 323-6.
- 4.Topipat C, Choktanasiri W, Jultanmas R, Weerakiet S, Wongkularb A, Rojanasakul A. Acomparisonof theeffects of clomiphene citrate and the aromataseinhibitor letrozole onsuperovulationin Asian womenwith normal ovulatory cycles. Gynecol Endocrinol 2008; 24(3): 145-50.
- 5.Albrecht ED, Lane MV, Marshall GR, Merchenthaler I, Simorangkir DR, Pohl CR, et al Estrogen promotes germ cell and seminiferous tubule development in the baboon fetal testis. Biol Reprod 2009; 81(2): 406-14.
- 6.Turaka K, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users. Clin Experiment Ophthalmol 2012; 12: 7.
- 7.Moschos MM, Chatziralli IP, Zagouri F, Zografos GC. Macular oedema due to letrozole. A First Case Report 2012; 95(6): 646-50.
- 8.Zako M, Takeyama M, Naito E, Mizumoto K, Iwaki M. Choroidal and optic disc metastases from breast cancer and their response to combination pharmacotherapy with tamoxifen, cyclophosphamide hydrate. Letrozole and Bevacizumab 2012; 28(1): 89-93.
- 9.Reliance E, Ramezani M, Zardooz H, bahadoran L. Impact of oral morphine consumption during pregnancy on fetal rats of network evolution. Smnan Journal of Medicine Volume 2010; 1(37):12.
- 10.Afshar M, teacher S, ShirvanA, Jalalian H. Effects on induction Mazpyn work with ocular abnormalities fetal mice Balb / c. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2007; 10(2): 11-16.
- 11.Bhmn Poor S, Javydnya K. Effect of safflower Sarh→Y blue eye abnormalities in the mouse embryo. Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services 2002; 13: 45.
- 12.Rosenthal MD, Albrecht ED, Pepe GJ. Estrogen modulates developmentally regulated gene expression in the fetal baboon liver. Endocrine 2004; 23(2-3): 219-2.
- 13.Gilbert Scott S·The central nervoussystem and cell-cell communicationin development. in: Gilbert SS, Editor.Developmental biology.Massachusetts: Sinauer AssociatesInc : (2000). 143-148.
- 14.Aydin M, Yilmaz B, Alcin E, Nedzvetsky VS, Sahin Z, Tuzcu M. Effects of letrozole on hippocampal and cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats: Neuroscience. 2008 Jan 2;151(1):186-94.
- 15.Kozmik Z. The role of pax6 genes in eye evolution. Brain Res Bull 2008; 75(2-4): 335-9.
- 16.Seward E. Mu opioid receptors asregulators of the N-type calciumchannel current. Proc R Soc Land B 1991; 244: 129-35.
- 17.Murabe M, Yamauchi J, Fujiwara Y, Miyamoto Y, HiroyamaM, Sanbe A, et al. Estimation Of The Embryotoxic Effect Of Cbzusing An ES Cell Differentiation System 2007; 356(3): 739-44.
- 18.Jalali M, Nikravesh MR. Tratlvlzhyk effects of acetaminophen on fetal rat visual system development. Medical Journalurime Shmarhchharm 2003; S262-269: 262-9.

Effect of Letrozole on Eye Development in Rat Embryos

Mahmoudi M¹, Bahmanyari M^{1*}, Shahidi S²

¹Department of Biology, Islamic Azad University, Hamadan, Iran, ² Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 10 June 2014

Accepted: 26 Dec 2014

Abstract

Background & aim: Lens is the most important structure in adjusting input light to the retina. Any defect or delay in lens development leads to impaired in visual system functions. The aim of this study was to evaluate any changes in embryos' lenses whose mothers were treated with Letrozol during pregnancy.

Methods: In this experimental study, twenty pregnant rats (wistar) were divided into four groups (three experimental and one control groups). The control group was treated with tap water and the experimental groups were treated with tap water containing Letrozole in doses 0.01, 0.02 or 0.04 mg/kgbw respectively. Rats were treated from day 10 and on day 16 of pregnancy, the embryos were removed by Caesarean. In addition, morphological and histological studies were done by H&E staining in the eyes.

Results: In experimental groups treated with Letrozole in doses 0.01, 0.02 mg/kg, the diameter of the lens were reduced in compare to control group but in experimental group which received Letrozol in dose 0.04 mg/kgbw no lenses was formed. The results were evaluated by one way ANOVA and LSD post hoc.

Conclusion: This study showed that using letrozole during pregnancy may lead to birth visual system defects, especially in lenses.

Key words: Letrozole, Rat embryo, Eye.

Corresponding Author: Bahmanyari M, Department of Biology, Islamic Azad University, Hamadan, Iran
Email: masumebahmyari@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Mahmoudi M, Bahmanyari M, Shahidi S. Effect of Letrozole on Eye Development in Rat Embryos. Armaghane-danesh 2015; 19(12): 1029-1039.