

Klomifen Sitrat ile Sıçanlarda Oluşturulan Uç Neonatal Katarakt Olgusu

THREE NEONATAL CATARACT CASES
PRODUCED IN RATS WITH CLOMIPHEN CITRATE

Handan AKER
Orhan M.BU LAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geliř Tarihi: 25 Şubat 1985

ÖZET

Klomifen sitrat "Chlorotrianisene" grubu kimyasal yapıya sahip, nonsteroid, östrojen antagonist bir maddedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, klomifen, neonatal ya da gebe sıçanlara uygulanmasıyla hem annede, hem de fetüste çeşitli patolojik olaylara yol açmaktadır, özellikle genital sistemlerinde preneoplazik ve neoplazik lezyonlar meydana gelmektedir. İlacın etki mekanizmasının İnsanlarda ve hayvanlarda farklı olduğu bildirilmekle beraber elde edilen bulgular hiperöstronizme bağlanabilir.

Klomifen sitratm, dişi sıçanların genital sistemleri üzerindeki etkilerini incelerken oluşan üç neonatal katarakt olgusu bugün için, meydana gelen kataraktın temelinde klomifenin etkisini kesin olarak göstermemekle beraber, ilgi çekicidir.

Klomifenin maternal alımt ile konjenital malformasyonlar arasındaki ilginin henüz gösterilmemesine karşın, son yıllarda birçok bildiri ile klomifenin olması teratojenik etkisi ortaya konmaktadır. Bu nedenle klomifen gebelik şüphesi olanlara verilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Klomifen sitrat katarakt

T. Kİ. Tıp Bil. Arast. Dergisi C.3, S.2,1985,151 - 155

Klinikte, klomifen genellikle ovulasyonu uyararak amacıyla kullanılır. Primer ve sekonder amenoreler, oligomenore, Stein-Leventhal sendromu, disfonksiyonel uterus kanamaları, bazı oligospermi gösteren erkek infertiliterinde ve hatta son zamanlarda bazı kanser tedavilerinde yer almaktadır. Klomifen sitrat kullanan kadınlarda, normal popülasyona göre çoğul gebelik, düşük ve aşırı stimülasyon oranlarının daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (1, 2, 3, 4, 5,6, 7, 8, 10, 11, 12, 13,15,16,17,18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,

SUMMARY

Clomiphene citrate is a non-steroid, estrogen antagonist substance that has a chemical structure in the group of chlorotrianisene.

In the experimental studies, clomiphene lead to various pathologic events both in mothers and in fetuses when given to neonatal or pregnant rats. Especially preneoplastic and neoplastic lesions occur in their genital systems. Although the action mechanism of the drug is different in human and animals, the findings may be attributed to hyperestrogenism.

Three cases of neonatal cataracts are interesting while we search the effect of clomiphene on the reproductive tract of the female rats but it doesn't show the precise effect of clomiphene on the basis of cataracts.

Although the relation between the maternal ingestion and the congenital malformation has not been shown yet, numerous publications about the possibility of the teratogenic effect of Clomiphene have been reported in recent years. Therefore, clomiphene should not be administered to those with suspected pregnancy.

Key word*: Clor<ijhett.<3tra,te vHmatif'

T J Res Med Set V J , N. 2.1985. 151 • 155

41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,60,61,62,63,64,65,66,67,69,70, 71,72,73,74).

İlacın kullanımı sırasında hiç bir yan etkinin bulunmadığını ifade edenler yanısıra, klomifen tedavisi gören kadınlarda abortus, multipl gebelik, doğumsal defektlerin normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (26).

Boue-Boue* (8), ovulasyonun uyarılmasına bağlı olarak meydana gelen gebeliklerin ilk trimestrinde



Şekil:1

meydana gelen 1457 spontan düşük olgularının kromozom incelemelerinde % 61 oranında anormal karyotip tesbit edilmiştir. Bu kromozom bozukluklarının % 97'sinde sayısal değişiklikler (trizomi, monozomi, triploidi, v.b.) saptanmıştır.

Singh ve arkadaşları (66), gebeliğin ilk ayında klomifen kullanımını takiben meydana gelen lumbosakral meningoşel olgusunu yayınlamışlardır.

Berman (5), multipl konjenital anomalili, Yavuz ve arkadaşları (73), parsiyal kromozom anomalili ve konjenital malformasyonlu bir başka olguyu bildirmişlerdir.

Bildirilen anomaliler arasında özellikle nöral tüp defektleri dikkati çekmektedir. Bir çok araştırmacılar etiyolojilerinde genetik ve çevre faktörlerinin ağırlık kazandığı, multifaktorial nedenlerle meydana gelen anensefali olgularında ovulasyonu uyarıcı ilaçların da bir rolü olabileceğini vurgulamak istemişlerdir (2, 3, 6, 21, 24, 31, 35, 36, 37, 38,59,64,65,66,73).

Klomifen sitratinin embriyo ve fetus üzerindeki toksik, teratojenik ve olası karsinojenik etkisi deneysel olarak araştırılmaktadır (9,12,14,16,17,18, 22, 32, 47, 50, 51, 58, 60, 67,68,69).

Klomifen sitratinin 1 günlük dişi sıçanlara 10-500 µg dozlarında, subkütan, tek doz enjeksiyonları sonucunda genital sistemde çeşitli anomalilerin meydana geldiği bildirilmiştir (12). Bunlar arasında kistik öoverler, öover hipoplazileri, hilus hücre tümörleri, tüp hiperplazileri, pyometra, epitel metaplazileri, kistik hiperplazi ve uterin tümörler sayılabilir. Yazarlar yüksek dozda (500 µg) % 80-100 anomali, düşük dozlarda % 10-50 anomali elde etmişlerdir.

Diener ve Hsu gebeliğin 6-20'nci günleri arasında orai olarak 1-54 mg/kg/gün klomifen tatbiki ile sıçanlarda damak yangı, hidronefroz, hidroureter, kuyruk deformasyonu, falanks yokluğu, exensefali, at nalı böbrek gibi çeşitli anomaliler meydana getirmişlerdir

(18). En önemli defektin iskelet ossifikasyonunda gecikme ve kaybolma olduğu ileri sürülmüştür. İlacın ilk altı günde verilmeyişinin nedeni olarak olası anti-iraplantasyon etkisinin bertaraf edilmesi esas alınmıştır.

Gebe sıçanlarda, gebeliğin ilk üç günü orai tatbik edilen klomifen sitratinin fertilize ovumun sayısını, morfolojisini ve dağılımını etkilediği gösterilmiştir (16). Buna göre, yüksek dozlar % 80 oranında zigot kaybına neden olmakta, doz düştükçe zigot kaybından ziyade implantasyon önlenmekte ve anormal zigot şekilleri ortaya çıkmaktadır.

McCormark, klomifen kullanımını sonucu meydana gelen anomalilerin nedenini uzun süreli östrojenik stimülasyona bağlamaktadır. Yazar gebeliğin değişik periodlarında klomifen uygulamak suretiyle anne ve yavruların uterus ve vaginalarda invaziv görünümde disorganize hiperplastik epitel, nonkornifiye epitelde dökülme, uterin ve ovarial kistler, metaplazi ve hiperplazik vakuollü epitel oluşumunu göstermiştir (47).

Yavruların vagen ve servikslerindeki disorganize ve vakuollü epitelin, anneleri gebelik süresince DES alan genç kızlarda gözlenen vaginal adenozisi hatırlattığı belirtilmektedir.

Bir başka çalışmada gebeliğin 6-14'üncü günleri arasında uygulanan klomifen hidrâmniotik ve fetal katarakt oluşturduğu bildirilmiştir. Gebelik süresince uygulanan progesteron tedavisi ile bu anomalilerin insidensinde azalma ilgi çekicidir (22).

Biz klomifen sitratinin dişi sıçanların genital sistemleri üzerine etkilerini araştırırken, deney süresince oluşan üç neonatal katarakt olgusu tesbit ettik. Diğer çalışmalar incelendiğinde gebelikleri süresince klomifen sitrat ile muamele edilen sıçanların yavrularında katarakt meydana geldiğine dair bir gözlem bulunması nedeniyle bu olgularımızı yayınlamayı uygun bulduk.

Bu çalışmanın ayrıntıları bir başka çalışmamızda genişçe verilmiştir (30). Burada katarakt oluşan sıçanlardaki durum özetlenecektir.

Deney, kontrol grubu dahil 5 ana grupta yürütüldü. Deney süresince toplam 82 albino tipi yavru sıçan hazırlandı. Klomifen, yavrulara 5 günlük olunca değişik dozlar hazırlanarak tatbik edildi. Katarakt gelişen sıçanlardan biri tek doz halinde, subkütan olarak 200 µg/sıçan klomifen sitrat tatbik ettiğimiz 19 dişi sıçan içeren grupta idi. Diğer iki kataraktlı sıçan ise 48 saat ara ile iki ayrı doz halinde, subkütan olarak 200 µg/sıçan (total 1200 µg/sıçan) klomifen sitrat verdiğimiz 13 dişi sıçan içeren bir başka grupta bulunmaktaydı.

Literatürde kaydedilen katarakt olguları gebe sıçanlarda gebeliğin 6-14'üncü günleri arasında tek doz 50 mg/kg subkütan klomifen enjeksiyonu ile elde edilmiş, ancak katarakt insidensi belirtilmemiştir. Yazarlar çalışmalarında, gebeliğin 12'inci gününden itibaren

günlük 5 mg/sıçan progesteron vererek klomifenie oluşturulan kataraktın insidensinde azalma tesbit etmişlerdir. Yapılan analizlerde bu sterolün katarakt oluşumu ile direkt ilgili olduğu ileri sürülmüştür (22).

Klomifenin vüeddaki yarılanma süresi 30 gün

olarak bildirilmektedir (19). Bu nedenle, gebelik süresince fetüsün etkileneceği açıktır. Ancak bir kısım araştırmacılar, ilacın büyük ölçüde infertil kadınlarda kullanıldığını, bu nedenle meydana gelebilecek anomalilerin zemininde infertilite nedenlerinin yatabileceğini ileri sürmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Adashi EY, et al.: Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil. Steril.* 31(6):620~6, 1979.
2. Aşık Ş: Merkezi sinir sistemi anomalileri ile çinko ilişkisi. *Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1980.
3. Barrett C, C Hakim: Anencephaly, ovulation stimulation, subfertility and illegitimacy. *Lancet* 2:916, 1973.
4. Beck P, EF Grayzel, IS Young, HS Kupperman: Induction of ovulation with clomiphene. Report of a study including comparison with intravenous estrogen and human chorionic gonadotrophin. *Obst. Gynec.* 27:54, 1966.
5. Berman P: Congenital abnormalities associated with maternal clomiphene ingestion. *Lancet* 2:878, 1975.
6. Biale Y, et al.: Anencephaly and clomiphene-induced pregnancy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 57(5):483 4, 1978.
7. Bolton PM: Bilateral breast cancer associated with clomiphene. *Lancet* 2:1176, 1977.
8. BouefJG, and A BouC: Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. *Lancet* 1:679, 1973.
9. Brown-Grant K, et al.: The effects of the administration of testosterone propionate alone or with phenobarbitone and of testosterone metabolites to neonatal female rats. *Hormones and Behavior.* 2:173-182, 1971.
10. Clark JH, EJ Peck, JN Anderson: Oestrogen receptors and antagonism of steroid hormone action. *Nature* 251: 446-449, 1974.
11. Clark JH, Z Paszko, EJ Peck: Nuclear binding and retention of the receptor estrogen complex: Relation to the agonistic and antagonistic properties of estriol. *Endocrinology* 100:91,1977,
12. Clark JH, and SA McCormark: Clomid or Nafoxidine administered to neonatal rats causes reproductive tract abnormalities. *Science* 197:164, 1977.
13. Clark JH, and et al.: Role of estrogen receptor binding and transcriptional activity in the stimulation of hyperestrogenism and nuclear bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 75:2781,1978.
14. Clark JH, SH McCormark: Clomid administration in rats (a letter). *Science* 29:207(4434) :1008, 1980.
15. Çanga Ş, I Ünal: Anovuluar siklus vakalarında ovulasyonun clomiphene citrate ile başlatılması. *A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası* 27(1-11):405-420, 1974.
16. Davidson OW, EB Schuchner, K Wada: Effect of clomiphene on rat zygotes. *Fertil. Steril.* 16:495, 1965.
17. Davidson OW, K Wada, SJ Segal: Effects of clomiphene at different stages of pregnancy in the rat. *Fertil Steril.* 16:195, 1965.
18. Diener RM, BYD Hsu: Effects of certain basic phenolic ethers on the rat fetus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10: 565-576, 1967.
19. Doğan S: Jinekolojide Hormon Tedavisi. Çeviri. Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul, 1968.
20. Drake TS, DR Tredway, GC Buchanan: Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. *Fertil.Steril.* 1.30(3): 274-7, 1978.
21. Dyson JL, and HG Kohler: Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet* 1:1256, 1973.
22. Eneroth G, M Enorth, CA Fosberg: Clomiphene-induced hydramnios and fetal cataracts in rats inhibited by progesterone. *Teratology* 4:487, 1971.
23. Erwing HW, JE Bower: Hydatidiform mole following clomiphene therapy. *Int. Surg.* 47:493, 1967.
24. Field B, C Kerr: Ovulation stimulation and defects of neural tube closure. *Lancet* 2:151 1, 1974.
25. Flickinger GL, EK. Muecher, G Mikhail: Estradiol receptor in the human fallopian tube. *Fertil. Steril.* 25: 900, 1974.
26. Garces N, A Caruso, S Campo, V Scotto, and P Siccardi: Meno-Metrorrhagia of the puberty: Therapy with clomiphene. *Acta Europaeae Fertilitatis.* 8(3)529-238,1978.
27. Goldfarb AF, et al.: Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. *Obstet. Gynec.* 31:342-345, 1968.
28. Gorlitsky GA, NG Kase: Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet. Gyenc.* 5 1(3)565-269, 1978.
29. Greenblatt RB, WE Barfield, EC Jungch, and AW Ray: Induction of ovulation with MRL-41. *J.A.M.A.* 178: 101, 1961.
30. Güneş H: Clomiphene citrate'in dişi sıçanların genital sistemleri üzerine etkisinin sitolojik ve histolojik yöntemlerle incelenmesi. *Uzmanlık Tezi*, Ankara 1982,
31. Haskell CM, et al.: Clomiphene induced neurological dysfunction. *Lancet* 2(8050):1227, 1977.
32. Holtkamp DE, CA Greslin, CA Root, and LJ Lerner: Gonadotrophin inhibiting and anti-fecundity effects of ehloramiphene. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105:197, 1960.

33. Hul MG: The practical value of the progesterone challenge test, serum oestradiol estimation or clinical examination in assessment of the oestrogen state and response to clomiphene in amenorrhoea. *British Journal of Obstet. and Gynecol.* 86(10):799-805, 1979.
34. Huppert LC: Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 31(1):1-8, 1979.
35. IARC MONOGRAPHS: IARCH Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Sex Hormones (11), Volume 21, IARC, Lyon, 1979.
36. James WH: Anencephaly, ovulation stimulation. *Lancet* 2:916, 1973.
37. James WH: Anencephaly, subfertility and abortion. *Lancet* 2:1512, 1974.
38. James WH: Clomiphene, anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1:603, 1977.
39. Jensen EV: Steroid receptors in breast cancer. Historical perspective. *Cancer* 46:2759, 1980.
40. Jones GS, MM Ruehsen: Induction of ovulation with human gonadotropins and with clomiphene. *Fertil. Steril.* 16:461, 1965.
41. Kistner RW: Induction of ovulation with clomiphene citrate (Clomid). *Obs. Gynec. Surv.* 20:873, 1965.
42. Kistner RW: Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female. *Fertil. Steril.* 17:569, 1966.
43. Kistner RW, JL Lewis, GJ Steiner: Effects of clomiphene citrate on endometrial hyperplasia in the premenopausal female. *Cancer* 19:115, 1966.
44. Malinak LR, RH Kaufmann: Clomid administration in rats. *Science* 29:207(4434):1008, 1980.
45. Marshall JR: Induction of ovulation. *Clinical Obs. Gyn.* 21(1):147-62, 1978.
46. McConnon J: Clomiphene in treatment of male infertility due to isolated follicle-stimulating-hormone deficiency. *Lancet* 8:2(8141):525-6, 1979.
47. McCormark S, et al.: Clomid administration to pregnant rats causes abnormalities of the reproductive tract in offspring and mothers. *Science* 204(4393):629-31, 1979.
48. McCormark SA, SR Glasser: Differential response of individual uterine cell types for immature rats treated with estradiol. *Endocrinology* 106:1634, 1980.
49. Miles PA, HB Taylor, WC Hill: Hydatidiform mole in a clomiphene-related pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 37:358, 1971.
50. Morishita N, KI Nakago, T Hashimoto, M Kawamoto, T Tanaka, Higuchi K, Y Miyauchi, and T Ozasa: Anovulation and oviductal hyperplasia in rats treated with clomiphene citrate 5 days after birth. *Acta. Endocrinol.* 92:577-584, 1979.
51. Morishita H, et al.: Dose and age-dependent effects of clomiphene citrates administered to prepubertal female rats on development of anovulatory sterility and pyosalpinx. *Acta Endocrinol.* 96:289-294, 1981.
52. Mörstel R, et al.: Female sex steroid receptors in postmenopausal endometrial carcinoma and biochemical response to an antiestrogen. *Cancer Research* 41:1140-1147, 1981.
53. Moukhtar M, and et al.: The reversible behavior of locally invasive endometrial carcinoma in a chromosomally mosaic 45, x/46, Xr (X) young women treated with clomid. *Cancer* 40(6):2957-66, 1977.
54. Nagulesparan M: Haemorrhage into the anterior pituitary during pregnancy after induction of ovulation with clomiphene. *British Journal of Obstet. Gynecol.* 85(2):153-5, 1978.
55. Paldi E, et al.: Clomiphene citrate-induced simultaneous intra and extrauterine pregnancy. *Fertil. Steril.* 26:1140, 1975.
56. Phillips WD: Clomiphene citrate-induced concurrent ovarian and intrauterine pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 53:375-398, 1979.
57. Pildes RB: Induction of ovulation with clomiphene. *Am.J. Obst. Gynec.* 91:466, 1965.
58. Poteat WL: The effect of clomiphene citrate and estradiol on body weight, vaginal cornification, and uterine weight after chronic treatment of ovariectomized rats. *Expremente* 33:1080,-1082, 1977.
59. Potter EL, JM Craig: Pathology of the Fetus and Infant. Third Edition. Year Book Medical Publishers, 1975.
60. Prasad MRN, SP Kalra, and SJ Segal: Effect of clomiphene on blastocysts during delayed implantation in the rat. *Fertil. Steril.* 16:101, 1965.
61. Ouagliarello J, G Weiss: Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. *Fertil. Steril.* 31(4):373-7, 1979.
62. Ruh TS, LJ Baudendistel: Different nuclear binding sites for antiestrogen and estrogen receptor complexes. *Endocrinology* 100:420, 1977.
63. Sas M, J Szollosi, and G Falkay: Clomiphene citrate in male subfertility. *Therapia-Hungarica* 24(3):111-7, 1976.
64. Say B, ve ark.: Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. H.Ü.T.F. ve Ankara Doçumevi Müşterek Araştırması. H.O. Yayınları C-12, 1971.
65. Sendler B: Anencephaly and ovulation stimulation. *Lancet* 2:379, 1973.
66. Singh M, et al: Possible relationship between clomiphene and neural tube defects. *J. Pediatr.* 93(1):152, 1978.
67. Staples RE: Effect of clomiphene on blastocyst nidation in the rat. *Endocrinology* 78:82, 1966.
68. Turusov VS: Pathology of tumors in laboratory animals. Volum 1. Tumours of the rat. IARC Scientific Publications, No: 6, IARCH, Lyon, 1976.
69. Wade RV: Clomiphene-citrate-induced hydatidiform mole. *South Med.J.* 73(10):1417-8, 1980.
70. Jajntraub G, R Kamer, and Y Pardo: Hydatidiform mole after treatment with clomiphene. *Fertil. Steril.* 25:905, 1974.

71. Wall JA, RF Robert, RH Kaufmann: Reversal of benign and malignant endometrial changes with clomiphene. Am. J. Obstet. Gynec. 88:1072, 1964.
72. WhitelawMJ: Clomiphene citrate: Experience with 217 patients. Variation in response and unusual reactions. Fertil. Steril. 17:584-598, 1966.
73. Yavuz H, BS Şayh, F Kanadıkıncı, I Bökesoy: Clomiphene citrat tedavisiyle meydana getirilmiş bir doğum vakasında kromozom düzensizliği assosiyе konjenital anomaliler. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası 26(1):185-193, 1973.
74. Yürür F: Ovulasyonun uyarılması. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1978.