تأثير خلات السايبروتيرون في الكفاءة التناسلية والتخصيبية في ذكور الجرذان البيض *Rattus rattus*

أطروحة مقدمة من

اخلاص حاتم عبد الأمير

إلى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة علوم

في علوم الحياة – فسيولوجيا الحيوان

1429 **2008**

The Effects of Cyproterone Acetate on the Sexual Performance and Fertility of the White Rats *Rattus rattus*

A Thesis
Submitted to the Council of the College of Science
University of Babylon
In Partial Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Doctor of Philosophy in Biology
-Zoology-Animal Physiology

By

Ekhlass Hatem Abd-Al-Ameer

1429 **2008**

بِسمِ اللَّهِ الرّحمِن الرّحِيمِ

وَعِندَهُ مَفَاتِحُ ٱلغَيْبِ لَايَعلَمُهَآ إِلاَّ هُوَ وَيَعْلَمُ مَا فيِ ٱلبَرّ وَالبَحْرِ وَما تَسْقُطُ مِن وَرَقَةٍ إِلاَّ يَعْلَمُهَا وَلاَ حَبَّةٍ في ظُلُماتِ الْأَرضِ وَلَا رَطْبِ وَلَا يَابِسٍ إِلَّا في كِتابٍ مُّبِينٍ(59)

صَدَقَ اللّهَ العليّ العَظيم

سورة الانعام – الآية(59)

الإهداء

الى عزي وفخري في الدنيا .. ينبوع الحب والحنان الذي وفقني ربي ببركة دعائه .... والدي رحمه الله

الى ملاذ الأمان الذي يلفنا بطمأنينة كل حين .. الى ينبوع الحنان الصافي ونهر العطاء الذي لاينضب .... والدتي الغالية اطال الله عمرها

الى ذخري في الحياة....
اخوتي واخواتي

الى نبراس حياتي ورفيق دربي .. طريقي نحو المستقبل ... زوجي

الى بلسم روحي وزهرات عمري الصافية ....ولدي
احمد و سما

إخلاص حاتم

شكر وتقدير

ابتدء بالحمد والشكر لله رب العالمين .

﴿اللهم لك الحمد حمداً خالداً مع خلودك ولك الحمد حمداً لامنتهى له دون علمك ولك الحمدُ حمداً لا أمد لهُ دون مشيئتك ولك الحمدُ حمداً لاجزاء لقائله الا رضاك ﴾.

اود ان اقدم شكري وامتناني للاستاذين المشرفين وأخصهما بالذكر الدكتور فارس ناجي عبود الذي مد لي يد العون في كل المواقف الصعبة ولم يدخر وسعاً لمساعدتي في إجراء البحث وإعداد هذه الاطروحة ، وله مني عظيم الشكر والتقدير وأدعو له بالتوفيق والصحة والسلامة .كما أود ان أشكر الأستاذ الدكتور كريم حميد رشيد الذي شارك في الأشراف على هذه الاطروحة وكان لي خير عون في إجراء البحث وتوفير المستلزمات البحثية لأنجاز وإتمام هذه الأطروحه فله مني أسمى التقدير والامتنان.

وأتقدم بالعرفان للدكتور حسين جاسم الحربي الذي قدم لي النصائح السديدة ولم يبخل بتقديم المساعده لي بأنجاز هذا البحث ، جزاه الله خير الجزاء.

كما أشكر خالصاً عمادة كلية العلوم / جامعة بابل ورئاسة قسم علوم الحياة لرعايتهم ومتابعتهم الجادة طوال مدة الدراسة .

واقدم شكري وتقديري الى أخوتي أساتذة قسم علوم الحياة ومنتسبيه وأخصّ بالذكر السيد عدي جاسم عبد الرزاق والسيدة جّنةّ سليم والست زينب كاظم والست نورسلمان والسيدة فوزية مسؤولة المخزن والى كل من سهوت عن ذكرهم وجميع الأخوه والأخوات والزملاء من طلبة الدراسات العليا في قسم علوم الحياة .وأخيراً أقّدم شكري وتقديري الى السيدة علياء لما بذلته من جهد في إعداد هذه الأطروحة.

إخلاص

بسم الله الرحمن الرحيم

توصية الأستاذين المشرفين

نشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة (تأثير خلات السايبروتيرون في الكفاءة التناسلية والتخصيبية في ذكور الجرذان البيض Rattus rattus) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية العلوم/جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة علوم في علوم الحياة/ فسلجة الحيوان.

التوقيع :
المشرف: أ.د. فارس ناجي عبود
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية العلوم /جامعة بابل
التاريخ : / / 2008

التوقيع :
المشرف أ.د.كريم حميد رشيد
المرتبة العلمية : أستاذ
العنوان : كلية العلوم /جامعة بابل
التاريخ : / / 2008

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى توصية الأستاذين المشرفين أعلاه, أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع :
إسم رئيس القسم : د. كريم حميد رشيد
المرتبة العلمية :أستاذ
العنوان :قسم علوم الحياة /كلية العلوم/جامعة بابل
التاريخ : / /2008

المصادر

Summery

This Study was done in the biology college of science / Babylon University.The aim of this study to determine the side effects of Cyproterone acetate which use as antiandrogen in the efficincy of the sexualty and fertility 0f male rats as mamelians.

It included the use of 102 white rat 72 males and 30 females *Ratuss ratuss* the animals were housed in the animal house of the biology department under the same conditions of temperature and Photoperiodicity . The study included four experiment :-

The first experiment designed to determine the effective dose of cyproteron acetate. Three doses of 3,6 and 12 mg/kg of body weight were used for aperoid of 21 days .

The results of this experiment showed that effective dose on the sperm concentration in the testis , epididymis and percentage of viable sperms was 5 mg /kg.

The second experiment was designed to investigate the effects of the effective dose (5 mg/kg) for 21, 35 and 50 days of orally givens cyproterone acetate . The results of this experiment showed that there was asiginificant decrease ($p < 0.05$) in the mean weight of testis , epididymis, seminal vesicle , perpetial gland and prostate gland. A significant decrease ($p<0.05$) was also noticed in the sperm parameters especially in the period of 50 days compared with control .The histological study showed that there was asiginificant decrease in the absolute weight of the seminiferous tubules components ,interstitial tissue cells except leydig's cells and blood vessels . A Significant decrease in the diameters of seminiferrous tubules and epididymis and the thickness of the germinal layer of the seminiferous tubules was noticed compered with control . The percentage of fertitization was olso decreased for the different periods of treatment especially for the period of 50 days.

The third experiment was carried out to investigates the effects of cyproterone dectate given before puberty at dose of 5 mg/kg for a period of 30-60 days on body weight , sexual organs and sperm parameters. The results showed that there was

asignificant decrease ($p<0.05$) in body weight and the weight of sexual organs and sperm parameters compared to control. The histological study showed that there was a significant difference in the absolute weight of seminiferrous tubules components except the basement membrane and sertoli cells . A siginificant difference was also noticed in the interstitial tissue components except leydig's cells and blood vessels in addition to the significant decrease in the mean diamenter of seminiferrous tubules, lumen, epididymis and the thickness of germinal epithelium of the epididymis with a significant decrease in the coupling and fertilization, compared with control group. The fourth experiment was aimed of investigating the effects of the effective dose given at the 5, 10 and 15^{th} day of pregnancy on males obtained from treated females .The results showed that there was a significant decrease in mean body weight especially males obtained from females treated at 5 and 10 days of pregnancy compared with control group there was a significant decrease in the weight of testis sexual glands and sperm parameters . The histology showed a significant decrease in absolute weight of seminifrous tubules components interstitial tissue component and mean diameter and thickness of germinal epithelium of the seminifrous tubules and epididymis and also lumen diameter especially in males obtained from females treated at day 5 compared with control group there was also a siginifcant decrease in the anogenital distance especially in males of 31-61 days of age . Thes males also showed a significant decrease in the AGI in males of 51 day of age . compared with control group the results also showed an abnormal penis and ectopic testis in one side and two sides in some males obtained from females treated at day 5 and 10 of pergnancy.conclusion:cyproteron acetate has effects on the efficincy of the sexualty and fertility 0f the adulte,prepuberty male rats and male new born from female treated with cyproteronacetate if used as antiandrogens. .

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة في كلية العلوم /جامعة بابل بهدف تحديد الاثار الجانبية جراء إستخدام عقار خلات السايبروتيرون ،بوصفه من مضادات الاندروجين ،في الكفاءة الجنسية والتخصيبية لذكور الجرذان ،بوصفها إنموذجا" للحيوانات اللبونة.أشتملت الدراسة استخدام 102 جرذا" أبيضا" من سلالة *Rattus rattus* بواقع 72 ذكرا" و30 أنثى ، ربيت الحيوانات في البيت الحيواني التابع الى كلية العلوم تحت ظروف موحده لكافة المجاميع وقد تضمنت الدراسة اجراء أربع تجارب رئيسة :-

استهدفت التجربة الأولى إيجاد الجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون بتجريع الحيوانات بالجرع 3 و 6 و 12 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة 21 يوم . أوضحت نتائج هذه التجربة ان الجرعة المؤثرة بلغت 5 ملغم / كغم من وزن الجسم من خلال ملاحظة تأثير العقار في تركيز النطف في كل من الخصى والبرابخ والنسبة المئوية للنطف الحية.

صممت التجربة الثانية لدراسة تأثير الجرعة المؤثرة (5 ملغم / كغم من وزن الجسم) من خلات السايبروتيرون في ذكور الجرذان البيض البالغة التي جرعت بالعقار فموياً ، ولمدد التجريع 21 و 35 و 50 يوم . أشارت نتائج هذه التجربة الى حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل أوزان كل من الخصى والبرابخ والحويصلات المنوية والغدد أمام العانة والبروستات ، كما لوحظ انخفاض معنوي ($P<005$) في معايير النطف ولاسيما مدّة التجريع 50 يوماً مقارنة مع حيوانات السيطرة كما بينت الدراسة النسجية بموجب طريقة Weibal(1979) حصول نقص معنوي ($P<0.05$) في أغلب الأوزان المطلقة لمكونات النبيبات ناقلة المني وخلايا النسيج البيني عدا خلايا لايدك والأوعية الدموية . لقد لوحظ انخفاض معنوي ($P<0.05$) في قياس كل من أقطار النبيبات ناقلة المني والبرابخ وسمك الطبقة الجرثومية للنبيبات ناقلة المني مقارنة مع حيوانات السيطرة . كما انخفضت نسبة الخصوبة المئوية في الأناث المزاوجة مع الذكور المعاملة لمدد التجريع المختلفة ولاسيما مدة التجريع 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة والمجاميع المجرعة الاخرى .

اجريت التجربة الثالثة لمعرفة تأثير العقار عند تجريع ذكور الجرذان قبل البلوغ بالجرعة 5 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة شهر من عمر 30 – 60 يوماً . لقد لوحظ انخفاضا" معنويا" ($P<0.05$) في وزن الجسم وخاصة في عمر 45 يوماً – 60 يوماً من التجريع. أوضحت النتائج حصول نقصا" معنويا" ($P<0.05$) في أوزان الأعضاء التناسلية والغدد الملحقة ومعايير النطف مقارنة بمجموعة السيطرة . اشارت نتائج الدراسة النسجية الى وجود فارقا" معنويا" ($P<0.05$) في أغلب الأوزان المطلقة لمكونات النسيج للنبيب ناقل المني ما عدا الغشاء القاعدي وخلايا سرتولي كما لوحظ انخفاضا" معنويا" ($P<0.05$) في مكونات النسيج البيني ما عدا خلايا ليدك والأوعية الدموية بالأضافة الى الاختزال المعنوي ($P<0.05$) في معدل أقطار النبيب ناقل المني والفراغ المنوي والبربخ وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني ، وانعدام الفرق المعنوي في ($P> 0.05$) في سمك الطبقة الظهارية للبربخ مع انخفاض ملحوظ في نسبة التزاوج والاخصاب مقارنة بمجموعة السيطرة.

عنيت التجربة الرابعة بمعاملة إناث الجرذان بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون خلال مدد الحمل المختلفة(اليوم الخامس عشر والعاشر والخامس) من الحمل الى نهاية الحمل ومن ثم دراسة تأثيرات مضاد الاندروجين في الذكور المولودة. فقد أشارت النتائج الى حصول نقصا" معنويا" ($P<0.05$) في معدل وزن الجسم لذكور الجرذان المولودة من تلك الامهات المجرعة ولاسيما تلك المولودة من الامهات المعاملة في اليوم العاشر والخامس من الحمل في الاعمار 41 و 51 و 61 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة . كما سببت المعاملة تأثيرات واضحة في أوزان الخصى والغدد الملحقة فقد لوحظ حصول نقصا" معنويا" ($P<0.05$) في أغلب أوزان الخصى والغدد الملحقة كما لوحظ فرق معنوي ($P<0.05$) في معايير النطف المدروسة وصل

الى حد الصفر في بعض المعايير أما الفحص النسجي للخصية فقد بينت النتائج حصول نقصا" معنويا" ($P < 0.05$) في الأوزان المطلقة لمكونات النبيب ناقل المني ومكونات النسيج البيني ومعدل الأقطار وسمك الطبقة الظهارية للنبيبات ناقلة المني والبربخ وكذلك معدل قطر الفراغ المنوي في الذكور المولودة من تلك الأمهات المعاملة في مدد الحمل المختلفة 15 و 10 و 5 يوم لاسيما تلك المولودة من أمهات معاملة في اليوم الخامس من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة.. كما كان هناك اختزال معنوي ($P<0.05$) في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل و لاسيما عند بلوغ الذكور عمر 31-61 يوماً أضافة الى ذلك اظهر مؤشر الأعضاء التناسلية (AGI) انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في الذكور المولودة من الامهات المعاملة وخاصة في عمر 51 – 61 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة . كما لوحظ اختفاء الخصى في جهة واحدة وفي جهتين مع حدوث تشوه في القضيب في الذكور المولودة من الأمهات المعاملة في اليوم العاشر والخامس من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة .نستنتج ان لخلات السايبروتيرون تأثير في الكفاءة التناسلية والتخصيبية لذكور الجرذان البيض البالغة والمعاملة قبل البلوغ والمولودة من امهات معاملة في فترات مختلفة من الحمل عند استخدامها كمضاد اندروجيني .

المحتويات

ت	الموضوع	الصفحة
	الفصل الاول	
1	المقدمة	1
	الفصل الثاني	
2	استعراض المراجع	4
1-2	الاندروجينات	4
2-2	مضادات الاندروجين	9
3-2	خلات السايبروتيرون	15
4-2	سرطان البروستات	18
5-2	تاثير مضادات الاندروجين في عملية نشأة النطف	23
	الفصل الثالث	
3	المواد وطرائق العمل	30
1-3	تحضير العقار	30
2-3	حيوانات التجربة	30
3-3	التجارب	31
1-3-3	التجربة الاولى:- استخراج قيمة الجرعة الموثرة من عقار خلات السايبروتيرون	31
2-3-3	التجربة الثانية:-اعطاء الجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون لذكور الجرذان البالغة لمدد مختلفة (21 و 35 و 50) يوم ودراسة تاثيرها في الكفاءة التناسلية .	32
3-3-3	التجربة الثالثة:- اعطاء الجرعة المؤثرة لذكور الجرذان قبل البلوغ ودراسة تاثيرها في الكفاءة التناسلية .	33
4-3-3	التجربة الرابعة:- اعطاء الجرعة المؤثرة للاناث الحوامل في مدد مختلفة من الحمل	34

	(15 و 10 و 5) يوم ودراسة تاثيرها في المواليد الذكور.	
4-3	دراسة معايير النطف	36
1-4-3	درجة نشاط وحيوية النطف	36
2-4-3	النسبة المئوية للنطف المتحركة	36
3-4-3	تركيز النطف في البربخ	37
4-4-3	النسبة المئوية لعيوشية النطف	37
5-4-3	النسبة المئوية للنطف اللاسوية	37
6-4-3	تركيز النطف في الخصية	38
5-3	الدراسة النسجية	39
1-5-3	استخدام تقنية التحليل الشكلي	39
2-5-3	حساب اقطار النبيبات ناقلة المني	42
3-5-3	حساب معدل اقطار البرابخ	42
6-3	التحليل الاحصائي	42
الفصل الرابع		
4	النتائج	43
1-4	استخراج الجرعة المؤثرة	43
2-4	تأثير خلات السايبروتيرون في وزن الجسم	45
3-4	أوزان الأعضاء التناسلية	49
4-4	دراسة معايير النطف	55
5-4	الدراسة النسجية للخصية	62
6-4	معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل	85
7-4	قياس نسبة الخصوبة	89
8-4	قياس الكفاءة الجنسية	89
الفصل الخامس		
5	المناقشة	94
1-5	تحديد الجرعة المؤثرة	94
2-5	تاثير خلات السايبروتيرون في وزن الجسم	95
3-5	اوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة	99
4-5	دراسة معايير النطف	105
5-5	تاثير خلات السايبروتيرون في أنسجة الخصى والبرابخ	110
6-5	تاثير خلات السايبروتيرون في الجهاز التناسلي مابعد الولادة	115
7-5	تاثير خلات السايبروتيرون في الكفاءة التخصيبية	118
5-8	تاثير خلات السايبروتيرون في الكفاءة التناسلية	120
	الاستنتاجات	123
	التوصيات	124
	المصادر	144-125
	الخلاصة باللغة الانكليزية	

قائمة الجداول

الجدول	الموضوع	الصفحة
1	معدل وزن جسم ذكور الجرذان المولوده من الأمهات المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم /يوم) في اليوم 5 و 10 و 15 من الحمل والى نهاية مدة الحمل.	49
2	معدل أوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة لذكور الجرذان المولودة من امهات معاملة في (15 و 10 و 5) يوم من الحمل والمجرعة بـ (5 ملغم / كغم /يوم) من خلات السايبروتيرون.	54
3	معايير النطف لذكور الجرذان البالغة والمجرعة بـ 5 ملغم / كيلو غرام من وزن الجسم من خلات السايبروتيرون لمدة 21 و35 و50 يوماً مقارنة مع مجاميع السيطرة.	58
4	معايير النطف لذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم /كغم / يوم لمدة (21 و35 و50)يوماً مقارنة لمعاملات مدد التجريع.	59
5	معايير النطف لذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم / يوم لمدة 30 – 60 يوماً.	60
6	معايير النطف لذكور الجرذان المولودة من الامهات المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم /يوم في اليوم(15 و 10 و 5) من الحمل والى نهاية الحمل.	61
7	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم /يوم للمدد (21و35و50)يوم مقارنة معاملات.	67
8	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم/ يوم) لمدة 21 و 35 و 50 يوم مقارنة بمجاميع السيطرة .	69
9	معدل الوزن المطلق(غم) للنسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني في خصى ذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم/يوم) مقارنة لمعاملات (21 و 35 و 50) يوم.	70
10	معدل الوزن المطلق(غم) للنسيج البيني لذكور الجرذان المجرع بخلات السايبروتيرون 5 ملغم/كغم/يوم قبل البلوغ من عمر 30-60يوم .	76
11	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النبيب ناقل المني للذكور المولودة من الامهات المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم /يوم في الايام 15 و 10و5 يوم من الحمل وصولاً الى نهاية الحمل.	77

12	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني والنسيج البيني لذكور الجرذان المولودة من الامهات المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم /يوم) في اليوم (15 و 10 و 5) من الحمل والى نهاية الحمل .	78
13	معدل القطر والفراغ(مايكروميتر) للنبيب ناقل المني ومعدل قطر البربخ ومعدل سمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني والبربخ لذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم /كغم /يوم لمدة (21 و 35 و 50) يوماً مقارنةمع مجاميع السيطرة.	81
14	معدل القطر والفراغ(مايكروميتر) ومعدل قطر البربخ ومعدل سمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني والبربخ لذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم/كغم/يوم لمدة (21 و 35 و 50) يوم مقارنة معاملات.	82
15	معدل القطر والفراغ للنبيب ناقل المني ومعدل قطر البربخ ومعدل سمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني وذيل البربخ في ذكور الجرذان المولودةمن امهات مجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم/كغم/يوم من اليوم (15 و 10 و 5) من الحمل والى نهاية الحمل.	85
16	معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور المولودة من الأمهات المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم /يوم) في اليوم (15 و 10 و 5) من الحمل .	87
17	مؤشر الأعضاء التناسلية الخارجية(AGI). للجراء المولودة من الأمهات المجرعة في الايام 15 و 10 و 5 يوم من الحمل بـ 5 ملغم / كغم /يوم، من خلات السايبروتيرون.	88
18	النسبة المئوية للحمل في الأناث المزاوجة مع ذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/ يوم) لمدد تجريع مختلفة (21و 35 و 50 يوماً).	89
19	النسبة المئوية للالتقاء الجنسي للذكور البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم / يوم) للمدد 21 و 35 و 50 يوم مع الأناث.	91
20	يبين نسبة الخصوبة في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون من عمر 30 – 60 يوماً .	92
21	توقيت اللقاء في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون من عمر 30 – 60 يوماً .	93

قائمة الأشكال

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
A	مخطط محوّر يوضح ألية التغذية الاسترجاعية السالبة حيث ان الاسهم المستمرة تمثل التأثير التحفيزي والأسهم المتقطعة تمثل التأثير التثبيطي.	6
B	مسطرة ويبال عن (Weibal , 1979)	41
A-1	تركيز النطف في الخصية مليون /مل في ذكور الجرذان البالغة	43

	والمجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة21يوما".	
B-1	تركيز النطف في البربخ مليون /مل في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة21 يوما".	44
C-1	النسبة المئوية للنطف الحية في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة21 يوما".	45
2	معدل النسبة المئوية للزيادة الوزنية في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم /يوم) للمدد (21و35و50)يوم.	46
3	معدل النسبة المئوية للزيادة الوزنية في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوم) من عمر 30 يوم الى عمر 60 يوماً.	47
A-4	معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/يوم) لمدة 21 يوما".	50
B-4	معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5ملغم/كغم/يوم) لمدة 35 يوما".	51
C-4	معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوم) لمدة 50 يوماً.	51
D-4	مقارنة تأثير مدد التجريع المختلفة (21و35و50 يوم) في اوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوم).	52
5	معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوم) بعمر 30-60 يوماً.	53
A-6	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم كغم /يوم لمدة 21 يوما".	64
B-6	معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم/ يوم لمدة 35 يوماً.	65
C-6	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم/ يوم لمدة 50 يوماً.	66
7	معدل الوزن المطلق(غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم/ يوم بعمر 30-60 يوماً.	72
8	اقطار النبيبات ناقلة المني وقطر البربخ والفراغ المنوي وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني والبربخ في ذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/يوم) بعمر 30-60 يوماً.	83

قائمة المختصرات

Androgen Binding Protein	ABP
Ano- Genital Distance	AGD
Ano- Genital Index	AGI
Deoxyribonucleic Acid	DNA
Dihydrotestosterone	DHT
Follicle Stimulating Hormone	FSH
Gonadotropin Releasing Hormone	GnRH
Hypothalamus Pituitary Axis	HPA
High Density lipoproteins	HDL
Insulin-Like Growth Factor-1-	IGF-I
Low Density Lipoproteins	LDL
Luteinizing Hormone	LH
Luteinizing Hormone Releasing Hormone analogous	LHRH analogous
Luteinizing Hormone Releasing	LHRH

Hormone	
Messenger Ribonucleic Acid	mRNA
Peraxisome Proliferators	PP
Polycystic Ovarian Syndrome	POS
Ribonucleic Acid	RNA
Steroid Receptor Coactivator	SRC

1– المقدمة Introduction

تعد الهرمونات الجنسية ذات أهمية في وظائف الجسم ولها تاثير مباشر في الخصوبة فالهرمونات التي تنتج في الخصية تسمى الاندروجينات والاندروجين الرئيس في الذكور هو الشحمون الخصوي Testosterone الذي ينتج ايضا من قشرة الغدة الكظرية.

ينتج الشحمون الخصوي في المراحل الجنينية ويستمر لفترة قصيرة بعد الولادة ويتوقف تقريبا في مراحل الطفولة ومن ثم يبدأ الانتاج بصورة كبيرة في مراحل البلوغ وهو المسؤول عن نمو وتطور الجهاز التناسلي الذكري وكذلك تطور العظام والعضلات ، وتضخم الحنجرة وتغير الصوت ونمو الشعر وزيادة الرغبة الجنسية (Ganong, 2003) .

ينتج الشحمون الخصوي تحت تأثيرالهرمون اللوتيني LH المفرز من الغدة النخامية والذي يؤثر في خلايا لايدك Leydig's cell الموجودة في الخصية (Mason *et al*.,2003). يساعد الشحمون الخصوي على نمو وزيادة حجم خلايا البروستات ولكن في بعض الاحيان تكون هذه الزيادة مرضية وتسبب حدوث سرطان البروستات إذ يصل الشحمون الخصوي الى المستقبلات الخاصة في خلايا السرطان ويرسل اشارات تؤدي الى نمو وتكاثر الخلايا السرطانية (Sokoloff *et al*.,2002). وتسبب زيادة الاندروجين في الجسم حالات أخرى مثل الشعرانية Hirsutism لدى النساء حيث تؤدي الاندروجينات المنتجة من المبايض الى زيادة مفرطة في نمو الشعر في النساء وخاصة في الوجه والجسم حيث تكون جريبات الشعر كبيرة الحجم مما يؤدي الى نمو الشعر بصوره خشنة وغامقة وقد تكون الشعرانية وراثية او نتيجة لأمراض ثانوية مثل متلازمة الاباضة المتكررة Polycystic Ovarian Syndrome (POS) .

من الحالات الاخرى التي يسببها فرط افراز الاندروجينات هو حب الشباب Acne وهي حاله التهابية جلدية تعرف بالتهاب الوحدات الزهمية Pilosebaceous unit والسبب الرئيس لتطور الافة الجلدية هو زيادة الزهام Sebum excretion (Iraji *et al*.,2006) . وكذلك الصلع الاندروجيني والذي سببه زيادة هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين DHT (Dihydrotestosterone) المشتق من الشحمون الخصوي في فروة الراس Scalp والذي يؤدي الى خلل في نمو الشعر (Minas, 2007) .

لعلاج الزيادة الحاصلة في الاندروجين بالجسم استخدمت مضادات الاندروجين التي تعمل مضادات لمستقبلات الاندروجين اذ تعمل على تثبيط الفعل الحياتي للاندروجين Lambright)

(*et al.*, 2000) إما عن طريق غلق مستقبلات الاندروجين او التنافس مع مواقع الاستقبال في الخلايا لغلق طريق الاندروجين.

تكون مضادات الاندروجين إما مركبات ستيرويدية مثل خلات السايبروتيرون Cyproterone acetate وهي واسعة الاستعمال وله اسماء تجارية عديدة مثل Androcur و Cyproterone acetate وCyproternum او غير ستيرويدية مثل الفلوتاميد Flutamid (Namer , 1988) .

وتعد مضادات الاندروجين ذات تاثير مباشر في الخصوبه إذ تعمل على تثبيط فعل الشحمون الخصوي و الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجينDHT في الانسجة بوساطة التغذيه الاسترجاعية السالبة، اذ يؤدي الى غلق مستقبلات الاندروجين ويمنع الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين من الارتباط بها فيبقى مستواه عالي في الدم وهذا يؤدي الى تثبيط الهرمون الوتيني LH ومن ثم الى قلة بهرمون الشحمون الخصوي (Falsetti *et.al.*, 2001) . اشار Morse وجماعته (1973) الى عمل خلات السايبروتيرون في تثبيط فعل الاندروجين في الحيوانات المختبرية حيث يعمل على تقليل حجم الخصى والقصور في وظائف الغدد اللاحقة وكما تؤدي الى تثبيط عملية نشأة النطف Spermatogenesis. واثبت الهادي والجبوري (2000) ان لخلات السايبروتيرون تأثير في تقليل خصوبة الفئران البيض . تستعمل خلات السايبروتيرون في موانع الحمل لدى النساء (Wooltorton,2003) وايضا في علاج البلوغ باعمار مبكرة جدا (Namer,1988) والبحوث جارية لاستخدامه كمانع خصوبة للرجال (Zhang *et al.*,2003). وتهدف الدراسة لمعرفة:-

1- تاثيرها في خصوبة ذكورالجرذان البيض البالغة إذا أعطي بجرعات مختلفة ولمدد مختلفة .
2- تاثيرها في الخصوبة عند اعطائها في سن ماقبل البلوغ .
3- تاثيراته المستقبلية في الخصوبه في اجنة الذكور من الامهات المعاملة بخلات السايبروتيرون بمدد مختلفة من الحمل .
4- التغيرات الوزنيه في الجسم وأوزان الخصى و البرابخ والحويصلات المنويه وغدة البروستات والغدد امام العانة.
5- التغيرات الوزنية لمكونات النبيبات ناقلة المني ومكونات النسيج البيني في الذكور المجرعة قبل وبعد البلوغ.
6- التغيرات في معدل أقطار النبيبات ناقلة المني اضافة الى سمك الطبقة الجرثومية لتجويف النبيب ناقل المني ومعدل اقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية.

3- المواد وطرائق العمل Materials & Methods

3-1- تحضير العقار

تم الحصول على مضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون Cyproterone acetate من الصيدليات المحلية بأسم تجاري (Androcur)والمجهز من شركة Schering S.A., France , asubsidiary of Filiale de Schering AG Germany / Allemagne على شكل اقراص بتركيز 50 ملغم / قرص سحقت الاقراص بوساطة مدقة وذوبت بالكحول الاثيلي المطلق ثم تركت لتجف ، بعد ذلك تم اضافة زيت الذرة النقي وحسبت التراكيز المطلوبة لاجراء التجارب اعتمادا على الجرعة المعطاة للانسان.

3-2 - حيوانات التجربة

اجريت التجربة على 102 جرذا سويسريا (Rattus rattus) منها (72 ذكراً و 30 انثى) .تم تربيتها في البيت الحيواني التابع لكلية العلوم/ جامعة بابل و خضعت جميع الحيوانات إلى ظروف مختبرية متشابهة من ناحية الاضاءة (12 ساعة اضاءة – 12 ساعة ظلام) ودرجة الحرارة (22-25) مْ. قدمت العليقة والماء للحيوانات بصورة حرة adlibitum.

شملت الدراسة عدة تجارب وذلك لمعرفة تاثير العقار في الكفاءة التناسلية للجرذان ، حيث تم تحديد الجرعة المؤثرة لتقييم فعالية العقار في خصوبة الجرذان البيض .

3-3- التجارب :-

3-3-1- التجربة الاولى :- استخراج قيمة الجرعة المؤثرة من عقار خلات السايبروتيرون

تم تحديد قيمة الجرعة المؤثرة اعتمادا على الجرعة المعطاة للشخص البالغ (الذي يقدر وزنه بـ 70 كغم) والبالغة 300 ملغم/ يوميا، حيث تم حساب الجرعة لكل 1 كغم ومن ثم تم حساب الجرعة المعطاة للحيوان حسب وزن الحيوان . اذ بلغت الجرعة 4.3ملغم/كغم من وزن الجسم ،تم اخذ تركيز اقل 3 ملغم ومن ثم تم زيادة التراكيز(3 و6 و12) ملغم / كغم من وزن الجسم. استخدم 20 ذكراً بالغاً تراوحت اوزانهم بين 200-300 غم، قسمت على اربع مجاميع

بواقع خمس حيوانات لكل مجموعة، وزنت الحيوانات قبل التجربة باستخدام ميزان نوع (metler) ذو المرتبتين ، وعوملت المجاميع الاربعة كما ياتي:-

المجموعة الأولى:- مجموعة سيطرة وجرعت بالزيت الصافي

المجموعة الثانية :-جرعت ب 3 ملغم /كغم من وزن الجسم

المجموعة الثالثة:- جرعت ب 6 ملغم /كغم من وزن الجسم

المجموعة الرابعة:- جرعت ب12 ملغم /كغم من وزن الجسم

استمر تجريع الحيوانات جميعها لمدة 21 يوم.استخدمت محقنة انسولين نبيذة حورت لغرض اجراء عملية التجريع بسهولة . سجلت اوزان الحيوانات بعد انتهاء مدة التجريع، ثم خدرت بوساطة ثنائي أثيل ايثر Diethyl ether وشرحت واستئصلت منها الخصى و البرابخ ومن ثم تم دراسة معايير النطف والتي شملت تركيز النطف في الخصية والبربخ والنسبة المئوية لعيوشية النطف. وبعد ذلك تم اختيار التراكيز ألاكثر تأثيرا" في المعايير المذكورة اعلاه ، اذ وجد ان التركيز 3 ملغم/كغم هو ألاكثر تأثيراِ"في معيار تركيز النطف في البربخ اما التركيز 6 ملغم/كغم فكان الاكثر تأثير في تركيز النطف في الخصية والنسبة المئوية لعيوشية النطف، تم حساب معدل التركيزي المؤثرين فوجد ان الجرعة المؤثرة 5 ملغم / كغم و تم اعتمادها كجرعة مؤثرة استخدمت في التجارب اللاحقة .

3-3-2- التجربة الثانية :- اعطاء الجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون لذكور الجرذان البالغة لمدد مختلفة (21و35و50) يوم ودراسة تاثيرها في الكفاءة التناسلية .

استخدم في هذه التجربة36 جرذا ابيضا حيث قسمت الحيوانات على ستة مجاميع (3 سيطرة وثلاث معاملة) تضم كل مجموعة 6 حيوانات وحسب الترتيب الاتي :-

مجموعة سيطرة + مجموعة جرعت بـ 5 ملغم / كغم لمدة 21 يوم

مجموعة سيطرة + مجموعة جرعت بـ 5 ملغم / كغم لمدة 35 يوم

مجموعة سيطرة + مجموعة جرعت بـ 5 ملغم / كغم لمدة 50 يوم

وبعد انتهاء المدة المحددة للتجريع أخذت أربعة حيوانات من كل مجموعة لغرض دراسة معايير النطف واستخدم الحيوانان الاخران لاغراض اختبارات الخصوبة والقدرة الجنسية حيث تم فحص وجودVaginal plug بعد المزاوجة، فقد وضع كل حيوان مع اثنان من اناث (سبق وان حملت وانجبت) في قفص تربية خاص ذي ابعاد 15x30x40 سم و خضعت للمراقبة لمدة 6 اسابيع وذلك لمعرفة وقت حصول الحمل ووقت الولادة وبعد انتهاء مدة التجريع سجلت اوزان

الحيوانات وخدرت بوساطة ثنائي اثيل ايثر ثم شرحت واستئصل منها الخصو البرابخ والحويصلات المنوية والبروستات وغدد امام العانة والكبد والطحال والكلية والغدد الكظرية .سجلت اوزان الاعضاء باستخدام ميزان حساس نوع (metler) ذو أربع مراتب وذلك لدراسة تأثير العقارفي أوزان الأعضاء .

تم أخذ خصية وبربخ من كل حيوان لدراسة معايير النطف والتي شملت حساب تركيز النطف في الخصية والبربخ والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف والنسبة المئوية لحيوية النطف والنسبة المئوية للنطف اللاسوية. اما الخصية والبربخ الاخران فقد وضعت في محلول الفورمالين 10 % لاغراض الدراسة النسيجية.

3-3-3- التجربة الثالثة :- أعطاء الجرعة الفعالة لذكور الجرذان قبل البلوغ ودراسة تأثيرها في الكفاءة التناسلية .

تم اخذ مجموعتين من ذكور الجرذان غيرالبالغة بعمر 30 يوماً حيث شملت كل مجموعة على6 حيوانات وعدت المجموعة الاولى مجموعة سيطرة وجرعت بالزيت اما المجموعة الثانية فقد جرعت بخلات السايبروتيرون5 ملغم / كغم من وزن الجسم استمر التجريع لمدة 30 يوماً الى عمر البلوغ 60 يوماً .

بعد انتهاء مدة التجريع والتي استمرت إلى عمر البلوغ تم التضحية بأربعة ذكور لدراسة معايير النطف واجراء الفحوصات والقياسات المذكورة سابقا ، واستخدم الاثنان الباقيان لاغراض اختبارات الخصوبة كما مر سابقا.

3-3-4- التجربة الرابعة :- إعطاء الجرعة المؤثرة للاناث الحوامل في مدد مختلفة من الحمل(15و10و5) يوم ودراسة تأثيرها في المواليد الذكور .

استخدمت 16 انثى في حالة الشبق (Estrus) وضعت مع ذكور بالغة لغرض التلقيح واحداث الحمل. كل اثنان من الاناث مع ذكر للحصول على اناث حوامل ، تم اخذ مسحة مهبلية للتحري على حدوث حالة الحمل، حيث عد اليوم بعد الأول الذي شوهدت فيه النطف في المسحة المهبلية باليوم الأول للحمل (Moore *etal*.,2001) وزعت الحيوانات على أربع مجاميع متساوية

العـدد،جرعت مجموعةالسـيطرة بالزيـت امـا المجـاميع الـثلاث الباقيـة فقـد جرعـت بخـلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم من وزن الجسم.

وعوملت مجاميع المعاملةعلى النحو الاتي:-

المجموعةالاولى : جرعت من اليوم الخامس للحمل

المجموعة الثانية : جرعت من اليوم العاشر للحمل

المجموعة الثالثة : جرعت من اليوم الخامس عشر للحمل

استمر التجريع الى نهاية الحمل و بعد حدوث الولادة ربيت الحيوانات المولودة من الذكور حتى عمر 21 يوماً وبعد هذا العمر تم قياس أوزان الحيوانات ، وقياس المسافة بين فتحة المخرج وجذر عضوالتناسلAnus genital distance (AGD)بوساطة مسطرة قياس خاصة (Vernia) كل 10 ايام. تم التضحية عند عمر البلوغ باربع ذكور من كل مجموعة وأجريت عليها الاختبارات لدراسة معايير النطف .

تصميم الدراسة

التجربة الأولى

قياس الجرعةالمؤثرة

↓

اعطاء جرع مختلفة من خلات السايبروتيرون (3و6و12) ملغم/كغم لغرض ايجاد الجرعة المؤثرة

↓

التجربة الثانية

تأثير الجرعة المؤثرة في الذكور البالغة في مدد مختلفة (21و35و50) يوم ودراسة معايير الكفاءة التناسلية التالية :

1-تركيز النطف في البربخ

2- تركيز النطف في الخصية

3-النسبةالمئوية لحيوية النطف ودرجة نشاط النطف

4- النسبة المئوية لعيوشية النطف

5-النسبة المئوية للنطف اللاسوية

6-الفحص النسجي للخصى والبرابخ .

↓

التجربة الثالثة

تأثير الجرعة المؤثرة في الكفاءة التناسلية للذكور المعاملة قبل البلوغ وصولا الى عمر البلوغ

التجربة الرابعة

تأثير الجرعة الفعالة في الكفاءة التناسلية للذكور المولودة من الامهات المعاملةبخلات السيبروتيرون في مدد مختلفة من الحمل (5و10و15) يوم.

3-4- دراسة معايير النطف

3-4-1- درجة نشاط وحيوية النطف Grade Activty

بعد تشريح الحيوان استئصل البربخ وزن في الميزان الحساس، وضع في وعاء بتري الحاوي على المحلول السكري الفسيولوجي5% .قطع البربخ للحصول على النطف الموجودة داخله ، بعد مزجه جيدا اخذت قطرة بوساطة ماصة باستور ،وضعت على سلايد ثم وضع عليها غطاء السلايد وفحصت بالمجهر الضوئي على قوة 40X لحساب درجة نشاط النطف وحيويتها وحسب المعيار الاتي:-

ذات الحركة الموضعية البطيئة 1

ذات الحركة التقدمية الامامية البطيئة 2

ذات الحركة التقدمية الامامية الجيدة 3

ذات الحركة التقدمية الامامية الجيدة جدا 4

ذات الحركة التقدمية الامامية الممتازة 5

(Hinting 1989)

3-4-2- النسبة المئوية للنطف المتحركة Sperms Motility Percent

تم حساب النسبة المئوية للنطف المتحركة عن طريق حساب النطف المتحركة في عشرة حقول عشوائية تحت القوة 40X ثم استخرج معدلها وتم حساب النسبة المئوية للنطف المتحركة حسب المعادلة التالية :-

$$\text{النسبة المئوية للنطف المتحركة} = \frac{\text{عدد النطف المتحركة}}{\text{عدد النطف الكلي}} \times 100$$

3-4-3- تركيز النطف في البربخ Epididymal Sperm concentration

تم حساب عدد النطف الكلي في عشرة حقول عشوائية واخذ العدد الكلي وقسم على 10 لايجاد معدل النطف في كل حقل مجهري وبعد الحصول على النائج تم ضربه في 10 لمعرفة تركيز النطف في 1 مل من المحلول الحاوي على النطف (Hinting , 1989) .

3-4-4- النسبة المئوية لعيوشية النطف Sperm viability percent

أخذت قطرة من المحلول الحاوي على نطف البربخ (المحضر سابقا) وضعت على شريحة زجاجية ثم اخذت قطرة من محلول ملون ايوسين –نكروسين (محضر مسبقا) (ملحق) وخلطت القطرتان بوساطة شريحة ثانية و سحبت برفق على الشريحة الاولى وتركت حتى تجف وفحصت بالمجهر تحت القوة 40X تم حساب200 نطفة لاستخراج النسبة المئوية للنطف الحية

النسبة المئوية للنطف الحية = عدد النطف الحية × 100

العدد الكلي للنطف المحسوبة

. (Zeneveld & Polakski ,1977)

3-4-5-النسبة المئوية للنطف اللاسوية Abnormal sperm percent

للتعرف على النسبة المئوية للنطف اللاسوية استخدمت نفس الشريحة السابقة وذلك من خلال دراسة التشوهات في الراس Head abnormalities والذيل Tail abnormalities وموقع القطرة الهيولية Cytoplasmic droplet وتشوهات القطعة الوسطية Mid- piece abnormalities للنطف المفحوصة ،ثم حساب التشوهات على قوة تكبير 40X حيث تم حساب 200 نطفة وتم عد النطف المشوهة منها على وفق المعادلة التالية:-

النسبة المئوية للنطف اللاسوية =عدد النطف اللاسوية x 100

العدد الكلي للنطف

3-4-6– تركيز النطف في الخصية Sperm concentration in testis

اخذت الخصية ووزنت بالميزان الحساس ووضعت في وعاء بتري حاوي على 9.8 مل من محلول الفورمالين الملحي ،ومن ثم تم هرسها جيدا باستخدام راس مدبب ،ثم اخذت الشريحة الخاصة بعد كريات الدم الحمراء hemocytometer chamber وضع عليها غطاء السلايد Cover slip ثم اخذت قطرة من المحلول المتجانس الحاوي على نطف الخصية ووضعت في كل جانب من الشريحة ،وبعد استقرار النطف على السلايد ،فحصت بالمجهر الضوئي على قوة 40X تم حساب عدد النطف في 80 مربعاً صغير موزعة على خمسة مربعات (اربعة ركنية وواحد وسطي) . أخذت القراءات في كل جانب من الشريحة ثم أخذ المعدل للجانبين حيث قسم العدد على2 وطبقت المعادلة التالية :-

العدد الكلي للنطف =N × 400 ×1000 ×10×10

80

حيث تمثل

N مجموع النطف في 5 مربعات متوسطة

80 عدد المربعات الصغيرة في 5 مربعات متوسطة

400 مساحة المربع الكبير

1000معرفة عدد النطف في ملم3 واحد من المحلول

10 مقدار التخفيف

10 ارتفاع الشريحة

وبعد ان طبقت المعادلة تم حساب عدد النطف في ملغ واحد من الخصية وذلك بتقسيم العدد الكلي للنطف على وزن الخصية حسب طريقة (Sakmoto & Hashimoto , 1986)

3-5- الدراسة النسجية Histological study

حضرت المقاطع النسجية اعتمادا على طريقة (1967)Humason

3-5-1-استخدام تقنية التحليل الشكلي : Morphometric analysis

تستخدم هذة الطريقة لغرض تقدير نسبة الكثافة الحجمية (volume density%) وكذلك الوزن المطلق (Absolute weight) والوزن النسبي (غم/كغم) (Relative weight) حسب طريقة Weibal, 1979 حيث استخدمت شفافية Weibal المتكونة من 228 نقطة(شكل B)على شاشة مجهر نوع GKB صنع تايوان تم الفحص على قوة (4X) حيث تم حساب النقاط التي تقع على كل مكون من مكونات النسيج ابتداء" من الرقم (1) الى ان تنتهي عند النقطة (228) لاجل حساب الكثافة الحجمية لكل مكون من مكونات الخصية , يحسب العدد الكلي لكل مكون ومن ثم يقسم على عدد نقاط الشفافية (228) لنحصل على الكثافة الحجميه لذالك المكون وبعد ذلك يتم حساب الوزن المطلق لذلك المكون بضرب قيمة الكثافة الحجمية له في وزن الخصية،شملت مكونات الخصية التي تمت دراستها على الخلايا الاتية :-

سليفات الخلايا النطفية Spermatogonia والخلايا النطفية الاولية Primary spermatocyte والخلايا النطفية الثانوية Secondary spermatocyte والارومة النطفية Spermatid وخلايا النطف Sperm cells .كما تمت دراسة خلايا سرتولي Sertoli cells والغشاء القاعدي Basement membrane للنبيب ناقل المني وقطر تجويف النبيب ناقل المني lumen حيث تقع جميع هذه المكونات داخل النبيب ناقل المني اما بالنسبة للنسيج البيني للخصية المحيط بالنبيبات ناقلة المني فقد تم حساب كل من خلايا

ليدك Leydig's cells والخلايا العضلانية Myoid cells والأوعية الدموية Blood vessels والمسافات البينية Interstitial spaces وكذلك تم حساب كل من مجموع الخلايا المكونة للنطف Spermogenic cells والتي شملت كلا من (سليفات الخلايا النطفية والخلايا النطفية الأولية والخلايا النطفية الثانوية والاورومات النطفيةوخلايا النطف) كما تم جمع كل مكونات النبيب ناقل المني لأجل حساب مجموع حجم هذة المكونات Total (Seminiferous Tubule Volume)

وتم حساب الحجم الكلي لمكونات النسيج البيني (Total Interstitium Volume)

ومن ثم تقسيم الاول على الثاني للحصول على النسبة فيما بينها (Total seminiferous tubules volume to total interstitial volume ratio) علما انه تمت قراءه كل شريحة بمقطعين نسجيين وتم استخراج المعدل لهما لزيادة الدقة .

شكل B مسطرة ويبال عن (Weibal , 1979)

3-5-2- حساب أقطار النبيبات ناقلة المني:-

استخدم المقياس العيني الدقيق (Ocular micrometer) وبقوة 40X في حساب أقطار النبيبات ناقلة المني وبواقع 10 نبيبات لكل حيوان.

تم قياس الاقطار التي تكون دائرية او قريبة من الدائرية ثم حساب المعدل العام لاستخراج معدل قطر النبيب ناقل المني . كذلك تم قياس سمك الطبقة الجرثومية وذلك بقياس السمك من الغشاء القاعدي الى فراغ النبيب ناقل المني وبواقع10 قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها. أما قطر تجويف الفراغ للنبيب ناقل المني فقد تم حسابه كمافي حساب قطر النبيب ناقل المني وبمعدل 10 قراءات لكل حيوان واستخرج المعدل العام لها.

3-5-3- حساب معدل اقطار البرابخ:-

تم قياس قطر ذيل البربخ باستخدام المقياس العيني الدقيق وبقوة 10X اذ تم قياس أقطار النبيبات الدائرية الشكل أو القريبة من الدائرية وبمعدل 10 قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها.كذلك تم قياس الطبقة الظهارية المبطنة لذيل البربخ من غشاء ذيل البربخ الى تجويف البربخ وبمعدل 10 قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها .

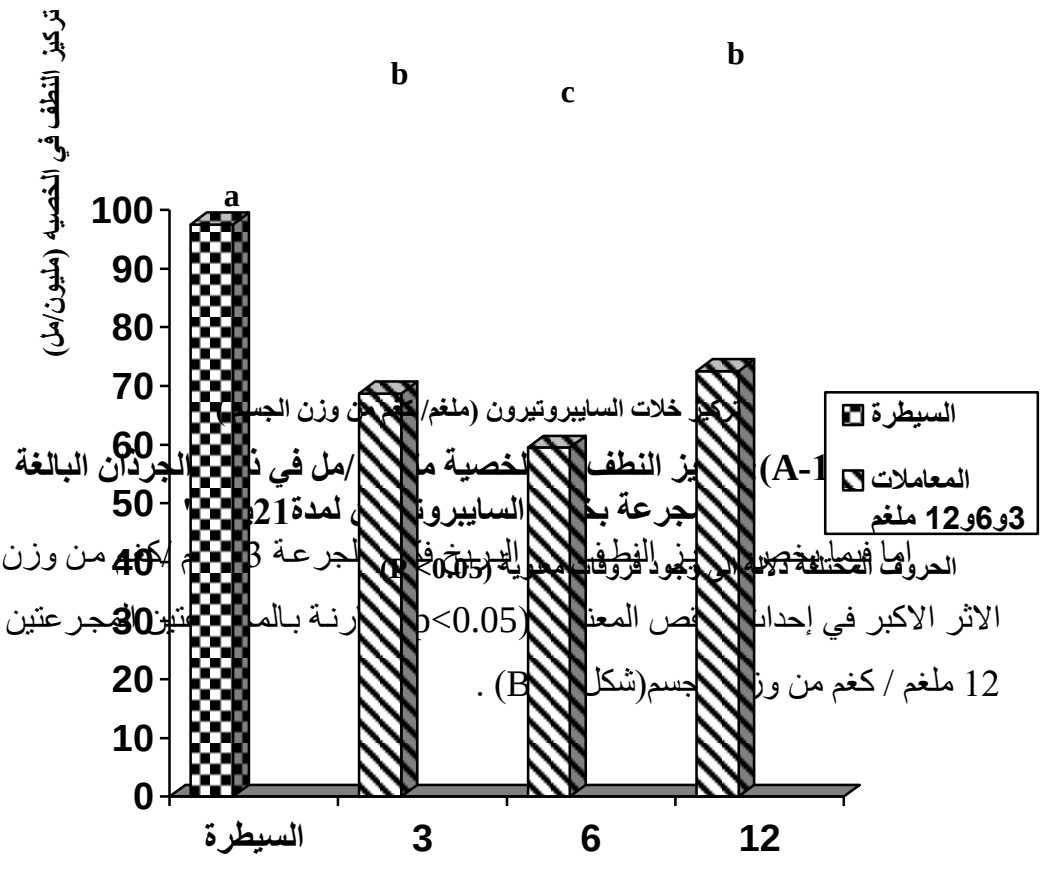
3-6- التحليل الاحصائي

حللت النتائج باستعمال التصميم تام التعشية Completely Randomized Design وقد تم استعمال اختبار الفرق المعنوي الاصغر (L.S.D) Least significant difference واختبار t- test (الراوي, 2000) كما تم استخدام البرنامج الجاهز SPSS Version 8 .

4- النتائج Results

تحديد الجرعة المؤثرة

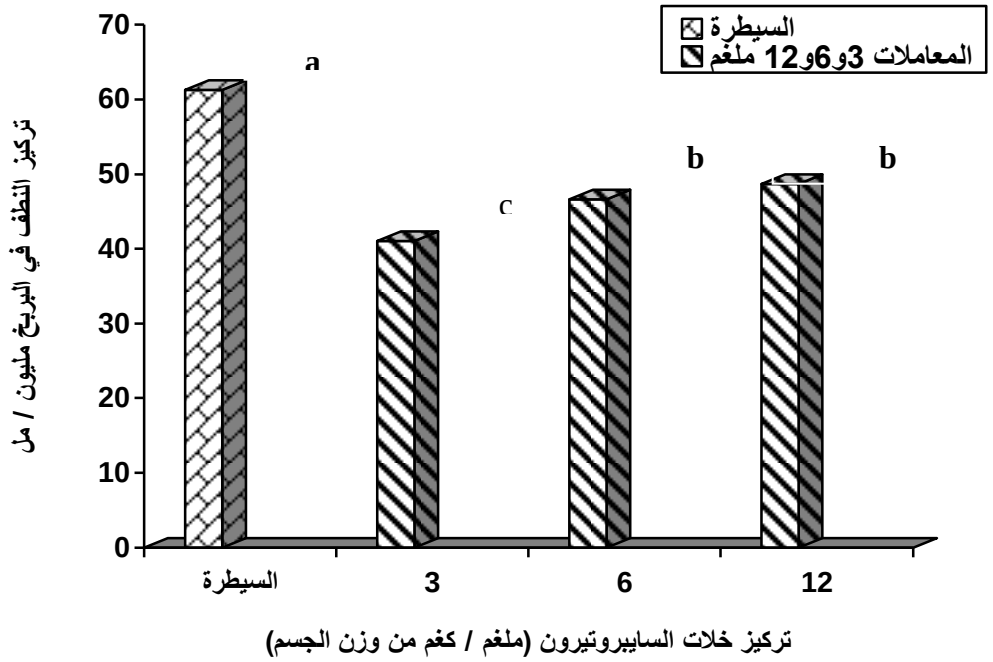
يبين الشكل (1) نتائج الحصول على الجرعة المؤثرة بعد تجريع ذكور الجرذان البالغة بعقار خلات السايبروتيرون بجرع متصاعدة (3 و 6 و 12) ملغم /كغم من وزن الجسم ولمدة 21 يوماً حيث ادت المعاملة الى حصول نقص معنوي ($p<0.05$) بالمعايير المدروسة والتي شملت تركيز النطف في كل من الخصى والبرابخ والنسبة المئوية للنطف الحية مقارنة مع ذكور السيطرة اما عند مقارنة النتائج بين المجاميع المعاملة فقد لوحظ حصول نقصان معنوي ($p<0.05$) في تركيز النطف في الخصى للمجموعة المجرعة بـ 6 ملغم/ كغم من وزن الجسم مقارنة مع المجموعتين المجرعتين بـ 3 و 12 ملغم / كغم من وزن الجسم (شكل A-1) .



(A-1) تركيز النطف في الخصية مليون/مل في ذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة 21 يوماً

الحروف المختلفة دلالة على وجود فروقات معنوية (P<0.05)

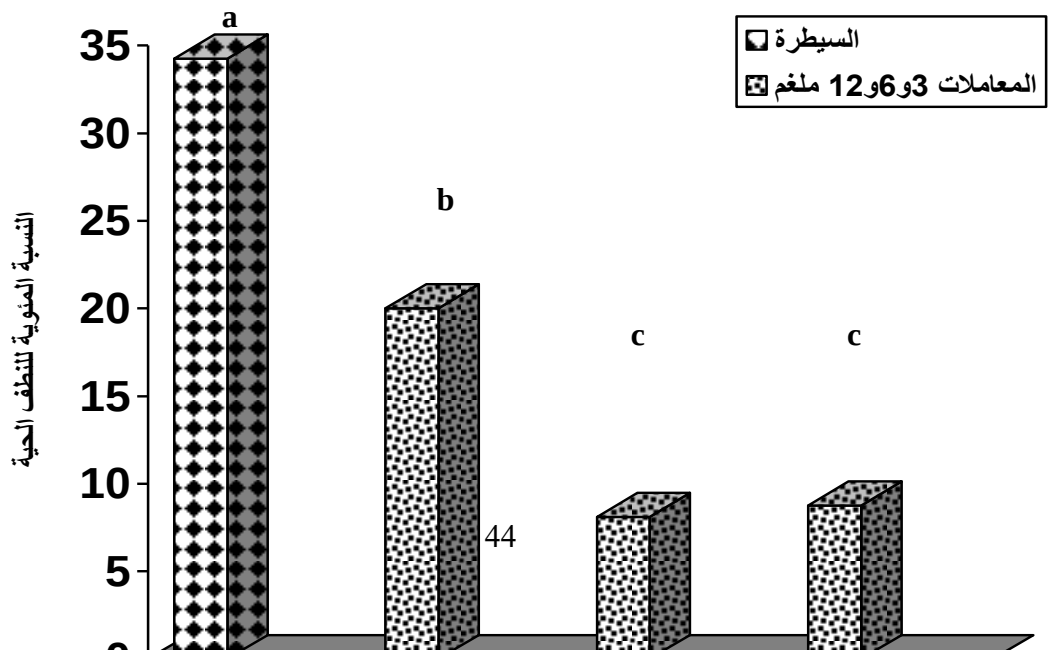
اما فيما يخص تركيز النطف في البرابخ فكانت للجرعة 3 ملغم /كغم من وزن الجسم الاثر الاكبر في إحداث نقص المعنوي ($p<0.05$) مقارنة بالمجموعتين المجرعتين بـ 6 و 12 ملغم / كغم من وزن الجسم(شكل B-1) .



شكل(B-1): تركيز النطف في البربخ مليون|مل في ذكور الجر ذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة 21 يوما"

الحروف المختلفة دلالة على وجود فروقات معنوية (P <0.05)

كما يلاحظ نقصان معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف الحية للمجاميع المجرعة بـ 6 و12 ملغم/ كغم من وزن الجسم مقارنة بالحيوانات المجرعة بـ 3 ملغم /كغم من وزن الجسم (شكل C-1) .



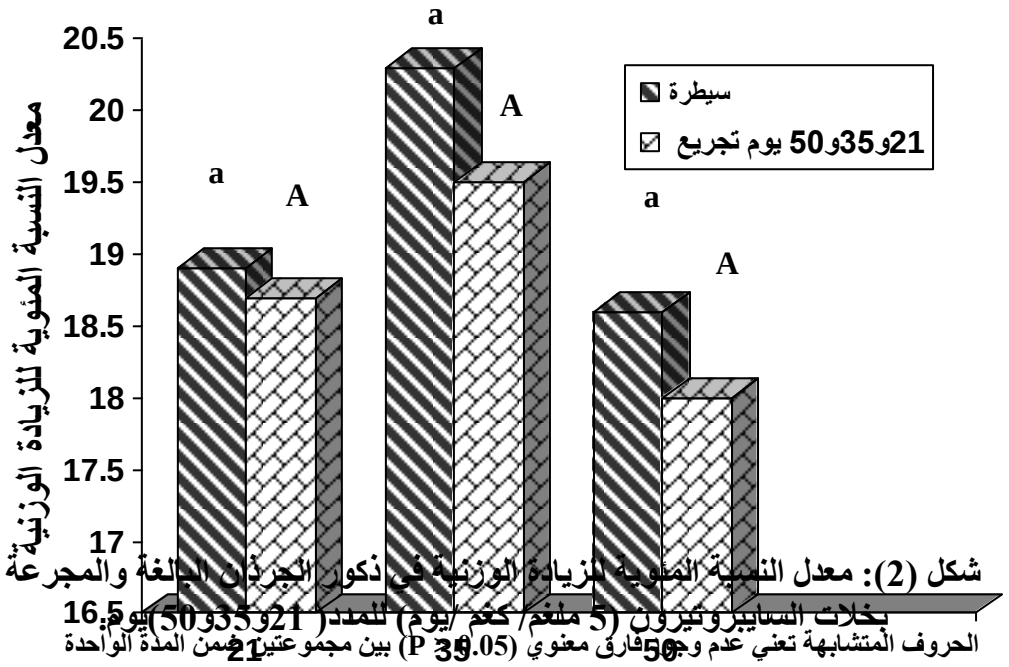
تركيز خلات السايبروتيرون (ملغم /كغم من وزن الجسم)

شكل (C-1): النسبة المئوية للنطف الحية في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون لمدة21يوما"

الحروف المختلفة دلالة على وجود فروقات معنوية (P >0.05)

4-2- تأثير خلات السايبروتيرون في وزن الجسم

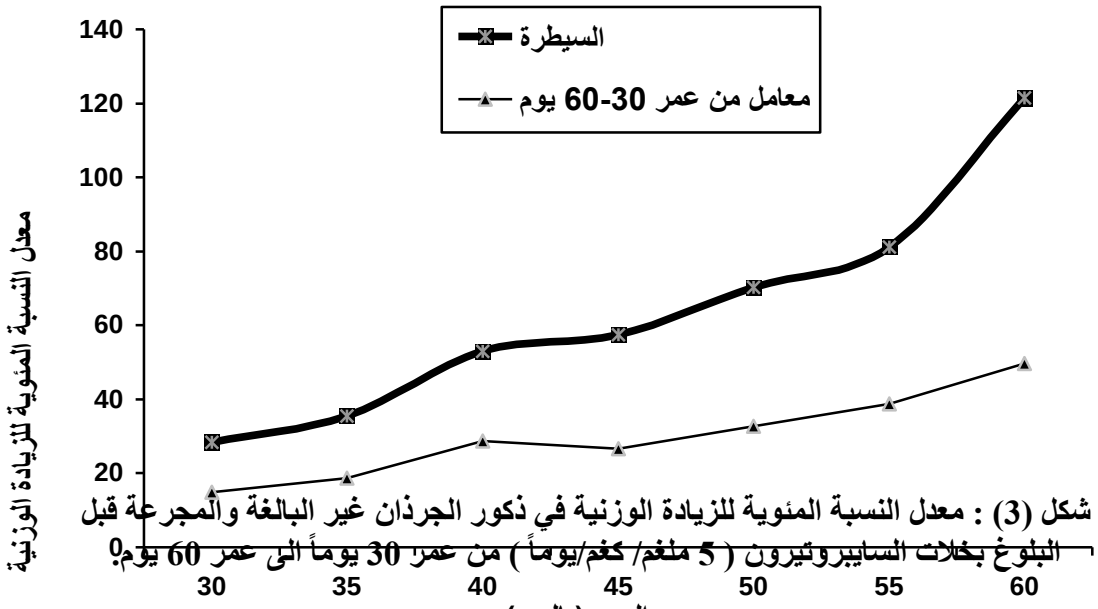
لم يلاحظ وجود فرق معنوي (p>0.05) في معدل الزيادة الوزنية المئوية للذكور المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم /كغم من وزن الجسم) عندما جرعت للمدد 21 و 35 و 50 يوماً مقارنة بمجاميع السيطرة ، كما لم يلاحظ وجود فرق معنوي (p>0.05) عند مقارنة المعاملات ببعضها (شكل 2) وللمدد نفسها .



شكل (2): معدل النسبة المئوية للزيادة الوزنية في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم /يوم) للمدد(21و35و50)يوم.

الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فارق معنوي (P >0.05) بين مجموعتين ضمن المدة الواحدة

كما بينت نتائج تجريع ذكور الجرذان قبل البلوغ بـ 5 ملغم /كغم من وزن الجسم بعقار خلات السايبروتيرون من عمر 30 الى 60 يوم حصول تأثير في اوزان الحيوانات ، إذ سجلت النتائج وجود زيادة وزنية غير معنوية (p>0.05) في كلا المجموعتين (مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة قبل البلوغ) من عمر 30 يوماً الى عمر 40 يوماً ، وبعد ذلك بدأ الفارق المعنوي (p<0.05) يظهر بعمر 45 يوماً واستمر الى عمر البلوغ 60 يوماً (شكل 3) .



شكل (3) : معدل النسبة المئوية للزيادة الوزنية في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوماً) من عمر 30 يوماً الى عمر 60 يوم.

يشير جدول (1) الى تغيرات معدل وزن جسم ذكور الجرذان المولودة من الاناث الحوامل المجرعة بخلات السايبروتيرون بالجرعة المؤثرة (5 ملغم / كغم من وزن الجسم) ابتداء" من اليوم الخامس واليوم العاشر واليوم الخامس عشر من الحمل يوميا حيث تم قياس أوزان الجسم للذكور في الايام 21 و 31 و 41 و 51 و 61 من العمر .

بينت النتائج ان معاملة الاناث الحوامل باليوم الخامس والعاشر من الحمل قد سبب انخفاض معنوي ($p<0.05$) في معدل وزن جسم ذكور الحيوانات المولودة من تلك الأمهات المعاملة مقارنة بالذكور المولودة من أمهات السيطرة وللأعمار 21 و 31 و 41 و 51 و 61 من العمر . في حين سببت معاملة الاناث بالعقار المذكور وابتداء" من اليوم الخامس عشر من الحمل لحين الولادة حدوث نقص معنوي ($p<0.05$) في اوزان الذكور المولودة من هذه الأمهات مقارنة بالذكور المولودة من أمهات السيطرة وفي الاعمار 41 و 51 و 61 يوماً فقط ولم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) في الاعمار 21 و 31 يوماً .

أشار الجدول ايضاً الى مقارنة نتائج أوزان الحيوانات المجرعة وحسب مدة تجريع أمهاتها في اليوم الخامس عشر واليوم العاشر واليوم الخامس من الحمل ، ففي الاعمار 21 و 31 و 41 و 51 و61 يوماً لوحظ نقص معنوي ($p<0.05$) في اوزان الحيوانات المولودة من الاناث المعاملة باليوم الخامس والعاشر من الحمل مقارنة بالذكور المولودة من الأمهات المعاملة باليوم الخامس عشر من الحمل . كما لوحظ انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين

مجموعتي الحيوانات المولودة من الأناث المعاملة في اليوم الخامس والعاشر من الحمل في عمر 21 و 51 يوماً بينما سجل فارقاً معنوياً ($p<0.05$) في عمر 31 و 41 و 61 يوماً من العمر بين المجموعتين (مجموعة اليوم الخامس والعاشر من الحمل) .

جدول (1) : معدل وزن جسم ذكور الجرذان المولوده من الامهات المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم /يوم) في اليوم 15 و 10 و 5 من الحمل والى نهاية الحمل

معدل وزن الجسم (غرام) / فترات التجريع	قياس الوزن من عمر 21-61 (يوم)				
	21	31	41	51	61
ذكور مولودة من امهات السيطرة	41 **a** ± 1.493	62 **a** ± 1.224	78.1 **a** ±1.105	94.5 **a** ±2.651	102.6 **a** ±1.201
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 15 من الحمل	39 **a** ± 1.472	58 **a** ± 2.483	68 **b** ± 2.483	76 **b** ± 2.483	97.6 **b** ± 0.909
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 10 من الحمل	33 **b** ± 0.708	49.2 **b** ± 1.030	59.8 **c** ± 0.722	60 **c** ± 8.889	82.9 **c** ± 1.873
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 5 من الحمل	30 **b** ± 0.920	37 **c** ±0.707	50.2 **d** ± 0.860	61 **c** ± 1.080	77.4 **d** ± 1.796

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05) بين المجموعات عموديا"

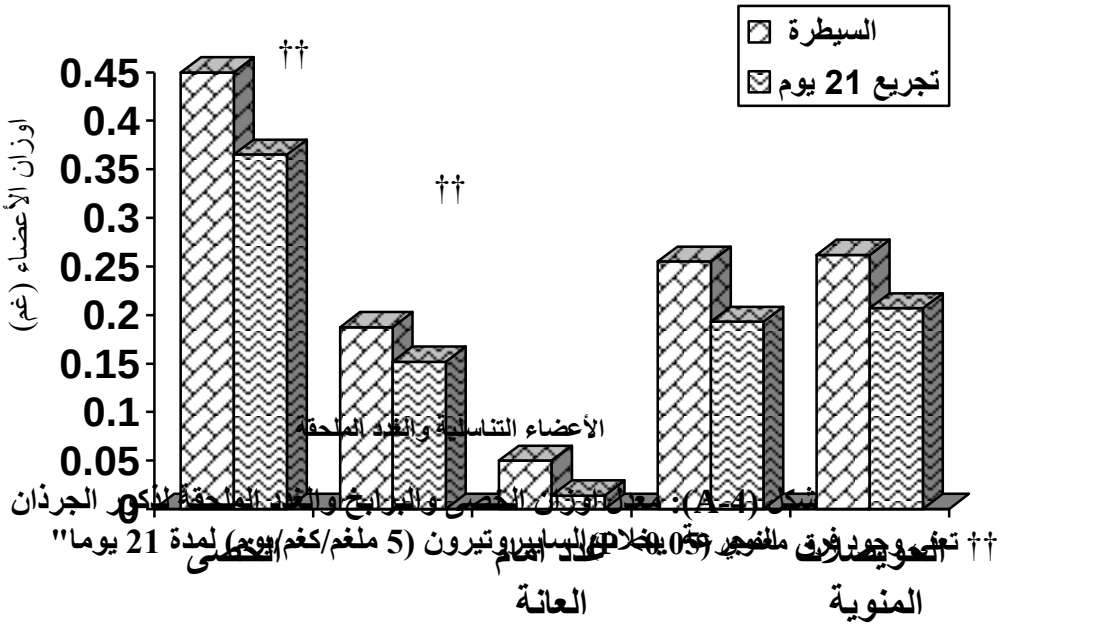
4-3- اوزان الاعضاء التناسلية

أوضحت النتائج أن معاملة ذكور الجرذان البالغة بالجرعة المؤثرة (5 ملغم /كغم من وزن الجسم) ولمدد مختلفة 21 و 35 و 50 يوماً ادى الى حصول انخفاض معنوي في أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة . إذ لوحظ انخفاض معنوي ($p<0.05$) في وزن كل من

الخصى والبرابخ وانعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) في وزن كل من غدد أمام العانة والبروستات والحويصلة المنوية في المجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل A-4) كما سجلت النتائج حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في وزن كل من الخصى والحويصلات المنوية وانعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) في اوزان كل من البربخ والغدد امام العانة والبروستات في المجموعة التي جرعت لمدة 35 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل 4 – B).

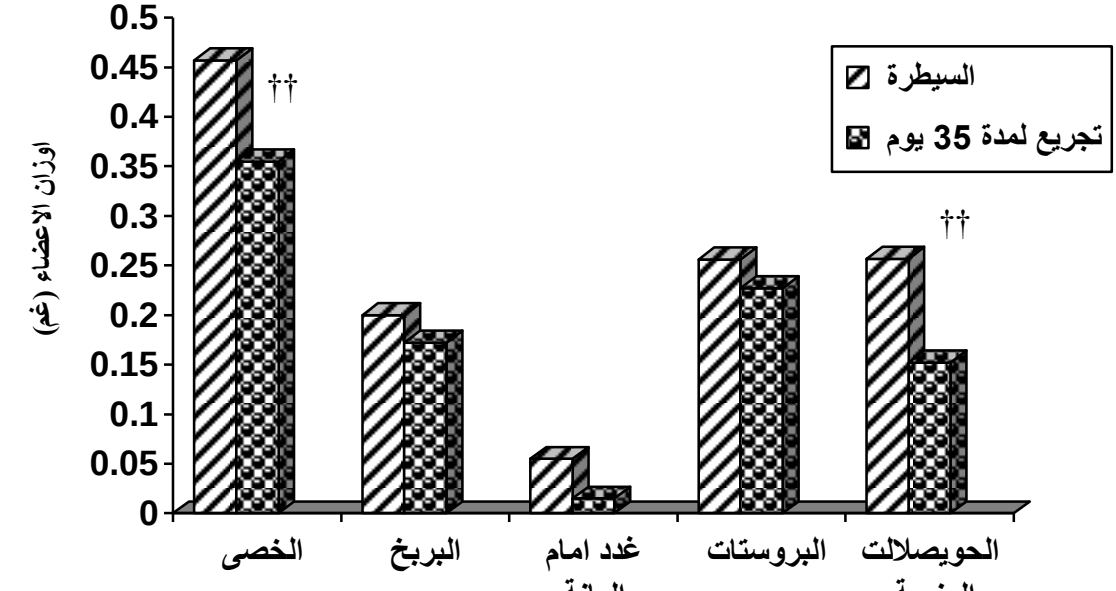
كما اوضحت النتائج حصول انخفاض معنوي في وزن كل من الخصى ($p<0.005$) والبربخ والبروستات والحويصلات المنوية ($p<0.05$)وانعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) في وزن غدد امام العانة في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل C-4)

وعند مقارنة المعاملات (21 و 35 و 50) يوماً ببعضها نلاحظ انعدام الفارق المعنوي بينها (شكل D-4).



شكل (A-4): معدل اوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/يوم) لمدة 21 يوما"

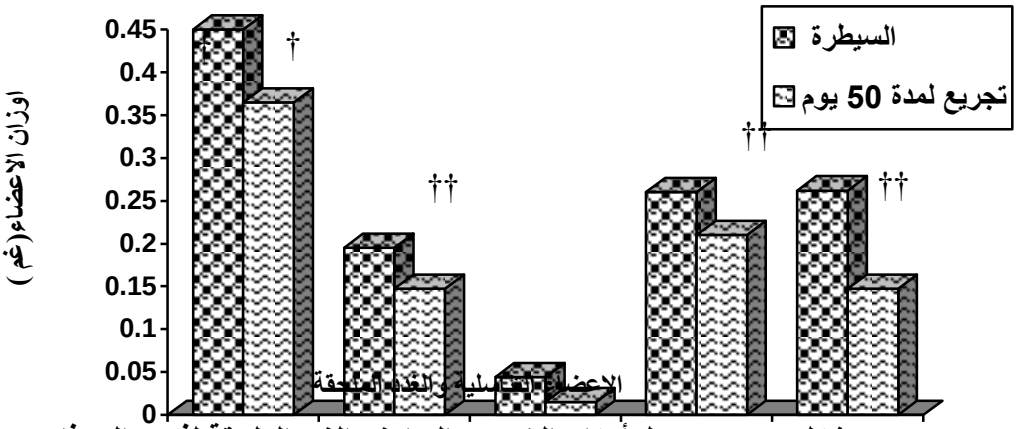
†† تعني وجود فرق معنوي ($P<0.05$)



الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة

شكل (B-4): معدل اوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5ملغم/كغم/يوم) لمدة 35 يوماً

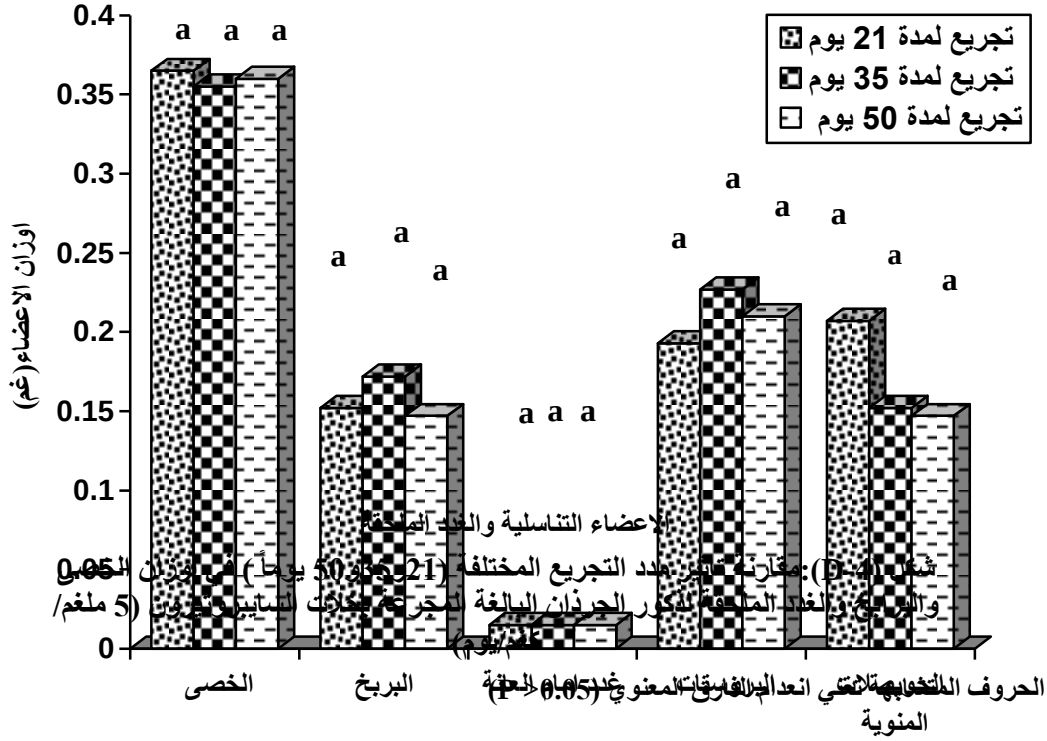
†† تعني وجود فرق معنوي (P <0.05)



شكل (4-C): معدل أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/ كغم/يوم) لمدة 50 يوما"

(P< 0.05) ††　　　(P< 0.005) †

الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة

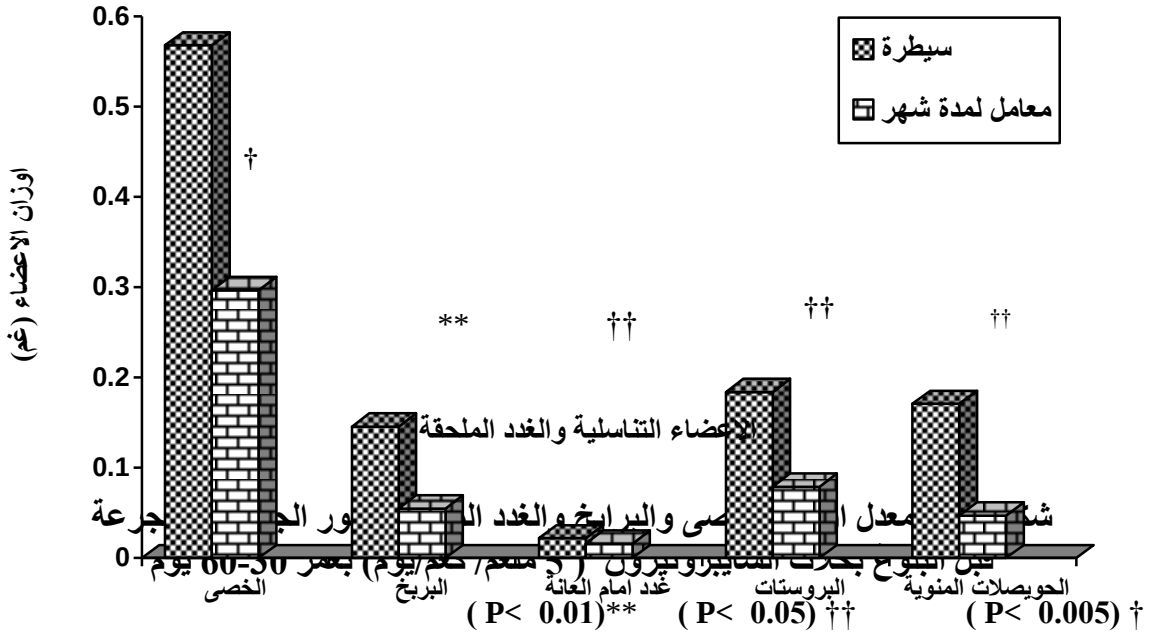


شكل (4-D): مقارنة بين مدد التجريع المختلفة (21 و35 و50 يوماً) في أوزان الخصى والبرابخ والغدد الملحقة لذكور الجرذان البالغة المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/يوم)

الحروف المتشابهة تعني انعدام الفروق المعنوية (P<0.05)

ان تجريع الذكور قبل البلوغ من عمر 30-60 يوماً بمضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون 5 ملغم/كغم كان له اثرٌ كبيرٌ في أوزان الأعضاء التناسلية والغدد الملحقة اذ اظهرت النتائج وجود نقص معنوي في كل من الخصى (p<0.005) والبرابخ (p<0.01)

والغدد امام العانة والبروستات والحويصلات المنوية ($p<0.05$) للمجموعة المجرعة مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل- 5) .



أظهرت النتائج حصول نقص معنوي ($p<0.01$) في أوزان الخصى والبرابخ وغدد أمام العانة والبروستات والحويصلة المنوية في مجاميع الذكور المولودة من الأمهات المعاملة في اليوم الخامس عشر والعاشر والخامس من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة (جدول 2). كما أشار الجدول ايضاً الى مقارنة نتائج أوزان الأعضاء للحيوانات المولودة من الأمهات المعاملة في المدد نفسها الى انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) في أوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة في ذكور الجرذان المولودة من الأمهات المعاملات من اليوم العاشر من الحمل مقارنة بالذكور المولودة من الأمهات المعاملة في اليوم الخامس عشر من الحمل . في حين لوحظ ان هناك فرقاً معنوياً ($p<0.05$) بين مجموعة الذكور المولودة من الأمهات المعاملة في اليوم الخامس من الحمل مقارنة بمجموعتي (اليوم العاشر واليوم الخامس عشر من الحمل (في كل من وزن الخصى والبرابخ ، بينما انعدم الفارق المعنوي ($p>0.05$) في وزن كل من غدد امام العانة والبروستات والحويصلة المنوية لنفس المجموعتين السابقتين (جدول 2).

جدول (2) : معدل اوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة لذكور الجرذان المولودة من امهات معاملة في (15 و 10 و 5) يوماً من الحمل والمجرعة بـ (5 ملغم / كغم /يوم) من خلات السايبروتيرون

اوزان الاعضاء(غم) / فترات التجريع	الاعضاء				
	الخصى	البربخ	غدد امام العانة	البروستات	الحويصلات المنوية
ذكور مولودة من امهات السيطرة	0.982 **a** ± 0.056	0.25 **a** ± 0.023	0.04 **a** ± 0.0057	0.26 **a** ±0.02	0.24 **a** ±0.048
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 15 من الحمل	0.617 **b** ± 0.054	0.16 **b** ± 0.027	0.025 **b** ±0.042	0.086 **b** ±0.0053	0.085 **b** ±0.0064
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 10 من الحمل	0.48 **b** ± 0.042	0.13 **b** ± 0.011	0.027 **b** ±0.0041	0.064 **b** ±0.019	0.097 **b** ±0.0025
ذكور مولودة من امهات مجرعة من اليوم 5 من الحمل	0.21 **c** ± 0.043	0.052**c** ±0.0019	0.017 **b** ±0.0017	0.059 **b** ±0.0093	0.04 **b** ± 0.0013

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE

الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05)

4-4- دراسة معايير النطف

اشار الجدول (3) الى حصول انخفاض معنوي (P <0.05) في معايير النطف لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون للمدد (21 و 35 و 50) يوماً في كل من تركيز النطف في الخصية والنسبة المئوية للنطف المتحركة والنسبة المئوية للنطف الحية ودرجة نشاط النطف ونقص معنوي (p<0.005) في تركيز النطف في البربخ وزيادة معنويه (p<0.001) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في المجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة .

أما المجموعة التي عوملت لمدة 35 يوماً فلوحظ ان هناك نقصاً معنوياً في كل من في تركيز النطف في البربخ والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف بمستوى معنوي (p<0.01) وتركيز النطف في الخصية (p<0.005) والنسبة المئوية للنطف الحية (p<0.05) وزيادة معنوية (p<0.001) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية مقارنة بمجموعة السيطرة . كما سببت المعاملة لمدة 50 يوماً حصول نقص معنوي في كل من تركيز النطف في

الخصية والنسبة المئوية للنطف المتحركة ($p<0.01$) وتركيز النطف في البربخ ($p<0.001$) والنسبة المئوية للنطف الحية ودرجة نشاط النطف ($p<0.05$) وزيادة معنوية ($p<0.001$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة بـ 5 ملغم / كغم من وزن السايبروتيرون مقارنة مع ذكور السيطرة البالغة (جدول 3).

أما عند مقارنة المجاميع الثلاثة التي جرعت (5 ملغم/كغم من وزن الجسم) لمدة 21 و35 و 50 يوماً فيما بينها لوحظ ان هناك انخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز النطف في الخصية وتركيز النطف في البربخ ودرجة نشاط النطف في المجموعتين اللتين جرعتا لمدة 35 و 50 يوماً مقارنة بمجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً ، كما انعدم الفارق المعنوي ($p>0.05$) في المعايير المذكورة اعلاه بين المجموعتين 35 يوماً و50 يوماً . كما بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف المتحركة والنسبة المئوية للنطف الحية في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوماً مقارنة مع المجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً وانعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين المجموعتين اللتين جرعتا لمدة 50 يوماً و35 يوماً . كما اشارت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في المجموعة التي جرعت لمدة 35 يوماً و50 يوماً مقارنة مع المجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً اضافة الى حصول الزيادة المعنوية ($p<0.05$) في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوماً مقارنة بتلك التي جرعت لمدة 35 يوماً (جدول-4)

أدى تجريع الجرذان قبل البلوغ بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون الى حدوث انخفاض شديد في معايير النطف المدروسة ، حيث بين (جدول- 5) وجود نقص معنوي في كل من تركيز النطف في كل من الخصية والبربخ ($p<0.01$) والنسبة المئوية للنطف المتحركة والنسبة المئوية للنطف الحية ودرجة نشاط النطف ($p<0.001$)وانعدام الفارق المعنوي في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في مجموعة ذكور الجرذان غير البالغة والمعاملة لمدة 30-60 يوماً مقارنة بمجموعة ذكور السيطرة .

أوضح الجدول 6 مقارنة معايير النطف للذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم 15 و 10 و 5 من الحمل بمجموعة السيطرة ومقارنة معايير النطف بين المجاميع المجرعة فيما بينها لقد لوحظ حصول نقص معنوي ($p<0.05$) في تركيز النطف في الخصية للذكور المولودة من الأمهات المجرعة خلال مدد الحمل المختلفة مقارنة مع تلك المولودة من أمهات السيطرة ، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين الذكور المولودة من الأمهات المجرعة خلال مدد الحمل المختلفة فيما بينها . اما تركيز النطف في البربخ والنسبة المئوية للنطف الحية فبالإضافة الى وجود الفرق المعنوي ($p<0.05$) في الذكور المولودة من الامهات المعاملة في

الايام 15 و 10 و5 من الحمل مقارنة بتلك المولودة من امهات السيطرة، يلاحظ وجود نقص معنوي ($p<0.05$) في المعايير المذكورة اعلاه في الذكور المولدة من الامهات المجرعة ابتداء من اليوم الخامس والعاشر من الحمل مقارنة بالذكور المولودة من الأمهات المجرعة في اليوم الخامس عشر من الحمل . كما لوحظ نقص معنوي ($p<0.05$) في درجة نشاط النطف للذكور المولودة من الاناث المجرعة في مدد الحمل المختلفة مقارنة مع مجموعة السيطرة اضافةً الى وجود نقص معنوي ($p<0.05$) في درجة نشاط النطف في الذكور المولودة من الاناث المجرعة ابتداءً من اليوم الخامس من الحمل مقارنة بتلك المولودة من الأمهات المجرعة باليوم العاشر والخامس عشر من الحمل . كما لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية للذكور المولدة من الأمهات المجرعة في اليوم الخامس والعاشر من الحمل مقارنة بالذكور المولودة من امهات السيطرة ، ولكن لوحظ زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في الذكور المولودة من الأمهات المجرعة باليوم الخامس عشر من الحمل مقارنة بتلك المولودة من امهات السيطرة .

جدول 3

جدول 4

جدول 5

جدول6

4-5- الدراسة النسجية للخصية

تم دراسة تأثير خلات السايبروتيرون في الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني لمدد التجريع 21 و 35 و 50 يوماً . لقد لوحظ عدم وجود فروقات معنوية ($p<0.05$) بين المجموعة التي جرعت لمدة 21 يوماً وبين مجموعة السيطرة في جميع الخلايا المسؤولة عن نشأة النطف وكذلك خلايا سرتولي والفراغ المنوي والغشاء القاعدي مع وجود فارق معنوي ($p>0.05$) في مجموعة الخلايا المكونة للنطف ومجموع مكونات النبيب ناقل المني كما في الشكل (A-6).

أما المجموعة التي جرعت لمدة 35 يوماً فقد بينت النتائج وجود انخفاض معنوي في الوزن المطلق لكل من سلييفات الخلايا النطفية والفراغ المنوي ومجموعة مكونات النبيب ناقل المني ($p<0.05$) والوزن المطلق للخلايا النطفية الاولية ومجموعة الخلايا المكونة للنطف ($p<0.01$) والخلايا النطفية الثانوية وخلايا النطف ($p<0.001$) مقارنة بمجموعة السيطرة . اما باقي الخلايا التي شملت الأورمات النطفية وخلايا سرتولي والغشاء القاعدي فلم يكن هناك فارق معنوي ($p>0.05$) في اوزانها المطلقة مقارنة بمجموعة السيطرة شكل (B-6).

كما أشارت نتائج تجريع الذكور البالغة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم من وزن الجسم ولمدة 50 يوماً الى وجود انخفاض معنوي في الوزن المطلق لكل من سلييفات الخلايا النطفية وخلايا سرتولي والفراغ المنوي($p<0.05$) والوزن المطلق لكل من الخلايا النطفية الاولية والخلايا النطفية الثانوية والأورمات النطفية ومجموع الخلايا المكونة للنطف ($p<0.001$) والوزن المطلق لكل من خلايا النطف ومجموع مكونات النبيب ناقل المني ($p<0.$

01) ، وزيادة معنوية ($p<0.05$) في الفراغ المنوي في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة (شكل C-6) .

يشير (جدول 7) الى الدراسة المقارنة لتأثير فترات التجريع الثلاث (21 و 35 و 50 يوماً) على الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان البالغة المجرعة المجرعة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / كغم من وزن الجسم . لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين المجاميع الثلاث فيما يخص خلايا سرتولي والغشاء القاعدي ومجموع مكونات النبيب ناقل المني . في حين لوحظ انخفاض معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق لكل من الخلايا النطفية الاولية والثانوية والفراغ المنوي في المجاميع المجرعة لمدة 35 يوماً و 50 يوماً مقارنة بمجموعة المجرعة لمدة 21 يوماً، وفي الوقت نفسه لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين المجرعة لمدة 35 يوماً والمجموعة المجرعة لمدة 50 يوماً. اما فيما يخص الوزن المطلق لكل من سليفيات الخلايا النطفية والأرومات النطفية والخلايا النطفية ومجموع الخلايا المكونه للنطف فقد اظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($p<0.05$) في المجموعة المجرعة لمدة 50 يوماً فقط مقارنة مع المجاميع المجرعة للمدد 21 يوماً و35 يوماً (جدول -7) .

A-6

B-6

C-6

جدول 7

أظهرت النتائج ان هناك تاثيراً للتجريع بخلات السايبروتيرون في احداث بعض التغيرات في النسيج البيني وكانت خلايا لايدك هي الخلايا السائدة في كل المجاميع ولم تظهر أي تاثر بالتجريع . وكانت هناك فراغات كبيرة داخل النسيج البيني ولاسيما في مجموعة خصى الذكور التي جرعت لمدة 50 يوماً ، حيث ازدادت فيها تلك الفراغات مقارنة بمجموعة السيطرة اما المجموعتان التي جرعتا لمدة 21 يوماً و 35 يوماً فازدات فيها الفراغات ولكنها لم ترتق الى مستوى المعنوية ($p>0.05$) مقارنة بمجاميع السيطرة . كما لم ترتق الخلايا العضلانية الى المعنوية ($p>0.05$) في أوزانها المطلقة في جميع المجاميع المجرعة للمدد 21 و35 و 50 يوماً مقارنة باوزان الخلايا العضلانية لمجاميع السيطرة . أظهر مجموع مكونات النسيج البيني زيادة معنوية ($p<0.05$) في الذكور البالغة والمجرعة لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة بينما انعدم الفارق المعنوي ($p<0.05$) في المجموعة21 يوماً والمجموعة 35 يوماً تجريع مقارنة بمجموعة السيطرة التابعة لكل واحدة منها . لم تختلف المجاميع معنوياً في تجهيزها الدموي الا في المجموعة المجرعة لمدة 50 يوماً حيث كان هناك انخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة .

وكان هناك انخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني في المجموعة المجرعة لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة بينما انعدم الفارق المعنوي($p<0.05$) في المجموعتين 21 و 35 يوماً تجريع مقارنة بمجموعة السيطرة (جدول – 8) .

جدول 8

ولمعرفة التأثير الاكثر لمدد التجريع الثلاثة (21 و 35 و 50 يوماً) قورنت النتائج ولم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين مدد التجريع الثلاث فيما يخص الاوزان المطلقة لكل من خلايا لايدك والخلايا العضلانية والاوعية الدموية ومجموع مكونات النسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني ، بينما لوحظ زيادة معنوية ($p<0.005$) في الفراغات البينية للمجموعة و50 يوماً مقارنة مجموعة التجريع 21 يوماً و35 يوماً ولم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين مجموعتي التجريع 21 يوماً و 35 يوماً (جدول 9).

جدول (9): معدل الوزن المطلق(غم) للنسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني في خصى ذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم/يوم) مقارنة لمعاملات (21 و 35 و 50) يوم

الوزن المطلق (غم) / المعاملات	خلايا لايدك	خلايا عضلانية	فراغات بينية	اوعية دموية	مجموع اوزان مكونات النسيج البيني(غم)	النسبة بين اوزان مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني
21 يوماً تجريع	0.04 **a** ±0.0031	0.0198 **a** ±0.001	0.198 **a** ±0.02	0.005 **a** ±0.00069	0.2628 **a** ± 0.04	3.6 **a** ± 0.16
35 يوماً تجريع	0.0415**a** ±0.0021	0.02 **a** ±0.0018	0.21 **a** ±0.028	0.0049**a** ± 0.0005	0.275 **a** ± 0.052	3.28 **a** ± 0.26
50 يوماً تجريع	0.0425**a** ±0.0012	0.0197 **a** ±0.0059	0.250**b** ±0.02	0.004 **a** ± 0.00059	0.35 **a** ±0.017	2.4 8 **a** ±0.73

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE
الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05)

ان نسيج الخصية قد تأثر كثيراً في ذكور الجرذان التي جرعت قبل البلوغ بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون من عمر 30 – 60 يوماً ، اذ اظهرت الاوزان المطلقة لمكونات النبيب ناقل المني تغير كبير. فقد بينت النتائج وجود انخفاض معنوي في الاوزان المطلقة لكل من سلييفات الخلايا النطفية والخلايا النطفية الاولية ($p<0.01$) والخلايا النطفية الثانوية والأرومات النطفية وخلايا النطف ومجموع الخلايا المكونة للنطف ومجموع مكونات النبيب ناقل المني ($p<0.001$) ، في حين لم يسجل أي فارق معنوي ($p>0.05$) في الوزن المطلق لكل من خلايا سرتولي والغشاء القاعدي والفراغ المنوي في مجموعة ذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ للمدة من عمر30-60 يوماً مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة(شكل 7).

شكل 7

كما ان تجريع ذكور الجرذان قبل البلوغ في عمر 30-60 يوماً قد سبب تغيراً ملحوظاً في مكونات النسيج البيني . فقد أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($p<0.001$) في الوزن المطلق للخلايا العضلانية ومجموع مكونات النسيج البيني وارتفاع معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق للفراغات البينية في مجموعة الذكور المجرعة قبل البلوغ والمجرعة بخلات السايبروتيرون من عمر 30-60 يوماً مقارنة مع ذكور السيطرة . بينما لم يلاحظ أي فارق معنوي ($p>0.05$) في الاوزان المطلقة لبقية الخلايا في النسيج البيني والتي شملت خلايا لايدك

والاوعية الدموية وكذلك النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى مكونات النسيج البيني (جدول 10).

أدت المعاملة بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون عند اعطاءها للامهات الحوامل في الايام 15 و 10 و 5 من الحمل والى نهاية الحمل الى احداث تغيرات واضحة في خصى الذكور المولودة من تلك الامهات ، اذ بين (الجدول- 11) حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق لجميع مكونات النبيب ناقل المني في خصى الذكور المولودة من الامهات المجرعة في الايام (15 و 10 و 5) من الحمل مقارنة مع الذكور المولودة من امهات سيطرة ماعدا الوزن المطلق للخلايا النطفية الثانوية والفراغ المنوي فقد انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين مجموعة الذكور المولودة من الأمهات المجرعة من اليوم الخامس عشر وبين مجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة .

اظهرت نتائج الدراسة المقارنة لمعدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني لمجاميع الذكور المولودة من الامهات المجرعة اثناء مدد الحمل فيما بينها حصول نقص معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق لساييفات الخلايا النطفية ومجموع الخلايا المكونة للنطف ومجموع مكونات النبيب ناقل المني في مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة من اليوم الخامس من الحمل مقارنة بتلك الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس عشر والعاشر من الحمل ، كما لم تسجل فروقات معنوية ($p>0.05$) بين الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس عشر وبين الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر من الحمل لمعايير المذكورة اعلاه . كما اوضح الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق للخلايا النطفية الاولية والأرومات النطفية وارتفاع معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق للفراغ المنوي بين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس واليوم العاشر من الحمل مقارنة مع الذكور المولودة من الامهات المجرعة باليوم الخامس عشر من الحمل ، كما لم تلاحظ فروقات معنوية في الاوزان المطلقة للخلايا المذكورة اعلاه بين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر واليوم الخامس من الحمل .

اما فيما يخص الوزن المطلق لخلايا للنطف وخلايا سرتولي ، فقد اشارت النتائج الى حصول انخفاض معنوي ($p<0.05$) فيهما في مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس من الحمل مقارنة مع تلك الذكور المولودة من الامهات المجرعة باليوم العاشر واليوم الخامس عشر من الحمل وكذلك لوحظ ان هناك انخفاضاً معنوياً بين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر وبين مجموعة الذكور المولودة من

الامهات المجرعة باليوم الخامس عشر من الحمل . اما عند مقارنة الوزن المطلق للغشاء القاعدي فنجد ان هناك فرقاً معنوياً ($p<0.05$) بين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس من الحمل وبين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة باليوم الخامس عشر من الحمل بينما انعدم الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر من الحمل وبين تلك المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس عشر من الحمل وكذلك بين مجموعة الذكور المولودة في اليوم الخامس من الحمل وبين مجموعة الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر من الحمل (جدول 11).

كما تأثر النسيج البيني في خصى ذكور الجرذان المولودة من الامهات المجرعة خلال المدة من 15 و 10 و 5 من الحمل والى نهاية الحمل حيث بينت النتائج (جدول 12) وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق لخلايا لايدك والخلايا العضلانية ومجموع مكونات النسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني في الذكور المولودة من الأمهات المجرعة في 15 و 10 و 5 يوماً من الحمل والى نهاية الحمل مقارنة بالذكور المولودة من أمهات سيطرة ، بينما انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) في الوزن المطلق للمسافات البينية والاوعية الدموية بين المدد الثلاث وبين مجموعة السيطرة كما انعدم الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين مجاميع المدد الثلاث فيما بينها .

وعند مقارنة النتائج للمدد الثلاث فيما بينها نجد ان هناك وجود فارق معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق لخلايا لايدك في مجموعة اليوم 10 من السحمل مقارنة مع مجموعتي اليوم 15 او اليوم 5 من الحمل وانعدم الفارق المعنوي بين مجموعتي اليوم 15 واليوم 5 من الحمل كما اشار الجدول نفسه الى وجود فارق معنوي ($p<0.05$) في الوزن المطلق للخلايا العضلانية ومجموع مكونات النسيج البيني بين مجموعة اليوم 15 من الحمل وبين مجموعتي اليوم (10 و 5) من الحمل مع انعدام الفارق المعنوي بين المجموعتين اليوم 10 واليوم 5 من الحمل .

جدول 10

جدول 11

جدول 12

كما لوحظ ايضاً وجود فارق معنوي في النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البينـي فـي المجـاميع الـثلاث (اليـوم 15 واليـوم 10 واليـوم 5 مـن الحمـل) مقارنـة بمجموعـة

السيطرة كما بين الجدول نفسه وجود فارق معنوي بين المجاميع المجرعة الثلاث فيما بينها (جدول 12).

اشار جدول 13 الى تاثير خلات السايبروتيرون في اقطار وسمك الظهارة في كل من النبيب ناقل المني والبربخ، حيث اوضحت النتائج وجود فارق معنوي ($p<0.001$) في قطر البربخ للمجموعة التي جرعت لمدة 21 يوم ووجود انخفاض معنوي ($p<0.01$) في المجموعة التي جرعت لمدة 35 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة . بينما انعدم الفارق المعنوي ($p>0.05$) في قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني وقطر الفراغ للنبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية للبربخ في نفس المجموعتين السابقتين مقارنة بمجموعة السيطرة . كما اشارت النتائج الى وجود انخفاض معنوي ($p<0.005$) في قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوم مقارنة بمجموعة ذكور السيطرة وكذلك تبين النتائج وجود نقص معنوي ($p<0.001$) في قطر الفراغ للنبيب ناقل المني وقطر البربخ ، كما لم يكن هناك أي فارق معنوي ($p>0.05$) في سمك الطبقة الظهارية للبربخ في المجموعة التي جرعت لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعة السيطرة (جدول 13) .

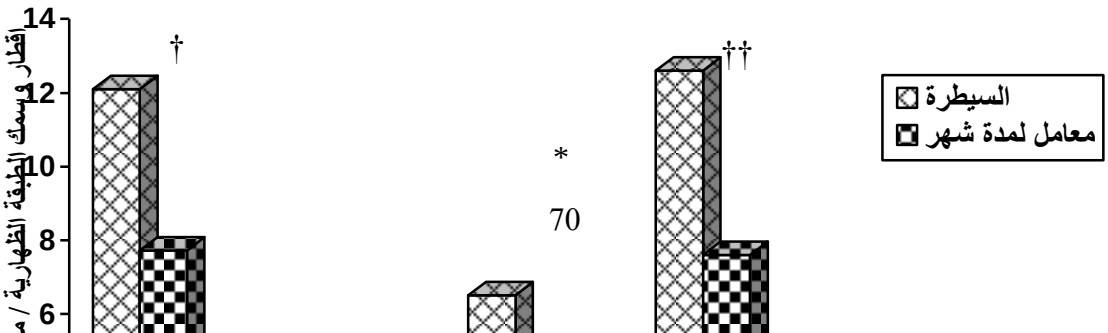
أشارت نتائج الدراسة المقارنة بين مجاميع التجريع وجود نقص معنوي ($p<0.05$) في قطر النبيب ناقل المني للمجموعة المجرعة لمدة 50 يوماً مقارنة بمجموعتي التجريع 21 يوماً و 35 يوماً ، في حين لوحظ نقص معنوي ($p<0.05$) في سمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني لمجموعة التجريع 50 يوماً مقارنة بمجموعة التجريع 21 يوماً فقط . اما فيما يخص قطر البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ فلم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين فترات التجريع الثلاث.

كما اشارت النتائج وجود نقص معنوي ($p<0.05$) متزايد بازياد مدة التجريع فيما يخص قطر الفراغ للنبيب ناقل المني (جدول 14) .

جدول 13

جدول 14

كما ان معاملة ذكور الجرذان قبل البلوغ بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون من 30-60 يوماً ادى الى حصول انخفاض معنوي في كل من قطر النبيب ناقل المني ($p<0.005$) وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني وقطر البربخ ($p<0.05$) وقطر الفراغ للنبيب ناقل المني ($p<0.001$) في مجموعة الذكور المجرعة قبل البلوغ مقارنة بمجموعة ذكور السيطرة (شكل 8) .



††

اقطار وسمك الطبقة الظهارية

شكل (8) : اقطار النبيبات ناقلة المني وقطر البربخ والفراغ المنوي وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني والبربخ في ذكور الجرذان المجرعة قبل البلوغ بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/يوم) بعمر 30-60 يوماً

الدلالات المعنوية :- * **(p<0.001)** † **(P< 0.005)** †† **(P< 0.05)**

اما فيما يخص الذكور المولودة من الامهات المجرعة بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرون اثناء الحمل من الايام 15 و 10 و5 يوماً من الحمل الى نهاية الحمل، يشير جدول 15 الى حصول نقص معنوي ($p<0.05$) في قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية وقطر البربخ في مجموعة الذكور المولودة من الأمهات المجرعة من اليوم العاشر واليوم الخامس من الحمل مقارنة مع الذكور المولودة من أمهات السيطرة مع انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين مجموعة الذكور المولودة من أمهات معاملة من اليوم الخامس عشر من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة.

أما بالنسبة لقطر فراغ النبيب ناقل المني فقد اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة من اليوم الخامس عشر والعاشر والخامس من الحمل مقارنة بمجموعة الذكور المولودة من امهات السيطرة . ولم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) في سمك الطبقة الظهارية للبربخ بين الذكور المولودة من الأمهات المجرعة بخلات السايبروتيرون والذكور المولودة من امهات السيطرة .

اما عند مقارنة قيم المعايير اعلاه للذكور المولودة من الامهات المجرعة في مدد الحمل الثلاثة المختلفة فتشير النتائج الى وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني وقطرذيل البربخ في الذكور المولودة من الامهات المجرعة في اليوم العاشر واليوم الخامس من الحمل وحتى نهاية الحمل مقارنة بتلك المولودة من الامهات المجرعة في اليوم الخامس عشر من الحمل ، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) في المعايير اعلاه بين الذكور المولودة من الأمهات المجرعة في اليوم العاشر واليوما الخامس من الحمل .اما فيما يخص قطر النبيب ناقل المني فلم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) بين الذكور المولودة من امهات المجاميع الثلاث المختلفة اما سمك الطبقة الظهارية للبربخ فنجد انعدام الفارق المعنوي ($P>0.05$) بين المجاميع الثلاثة لمدد الحمل المختلفة فيما بينها (جدول -15) .

جدول (15) معدل القطر والفراغ(مايكروميتر) ومعدل سمك الطبقة الظهارية للنبيب ناقل المني و ذيل البربخ في ذكور الجرذان المولودة من أمهات معاملة بـ (5ملغم/ كغم /يوم) من اليوم (15 و 10 و 5) من الحمل والى نهاية الحمل

معدل الاقطار وسمك الطبقة الظهارية (مايكروميتر) / فترات التجريع	قطر النبيب ناقل المني	سمك الطبقة الظهارة للنبيب ناقل المني	قطر الفراغ للنبيب ناقل المني	قطرذيل البربخ	سمك الطبقة الظهارية للبربخ
ذكور مولوده من امهات سيطرة	13.1 **a** ± 0.481	3.9 **a** ±0.0276	5.4 **a** ± 0.0600	12.6 **a** ±1.002	1.2 **a** ±0.080
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 15 من الحمل	11.1 **ac** ±0.641	3.2 **ac** ±0.0170	3.8 **b** ±0.0388	11.3 **a** ±0.647	1.1 **a** ±0.011
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 10 من الحمل	10.7 **bc** ±0.864	3 **bc** ±0.0357	3.6 **b** ±0.0296	9 **b** ±0.0121	1.2 **a** ±0.042
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 5 من الحمل	9.7 **bc** ±0.0689	2.7 **bc** ±0.0185	3 **b** ±0.0357	6.2 **b** ±0.0533	1.1 **a** ±0.012

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE
الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05)

4- 6 - معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل

بينت النتائج الى ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بمضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون وبجرعة 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم في اليوم 15 و 10 و 5 من الحمل حتى نهاية الحمل قد اثر في المظهر التناسلي الخارجي للذكور المولودة من تلك الامهات . فقد لوحظ عدم نزول الخصى في جهة واحدة وفي جهتين وبقائها في التجويف البطني للذكور، كما لوحظ حالة تشوه القضيب كما ادت المعاملة للأناث الى فشل التجربة عدة مرات والسبب ان الامهات اما لاترضع صغارها او انها تأكل الجراء المولودة حيث تم تجريع الاناث عند اليوم الخامس عشر من الحمل والى نهاية الحمل فانجبت 7 جراء نقصت اربعة منها بعد يومين من الولادة نتيجة اكل الام لها وبقيت ثلاثة انثيين وذكر وكذلك الحال مع الاناث التي جرعت من اليوم العاشر من الحمل الى نهاية الحمل فأنجبت 5 جراء نفقت جميعها نتيجة اكل الام لهم وبعد ذلك اعيدت التجارب للحيوانات المعاملة بواقع 4 مكررات لكل مجموعة من الاناث فحصلنا على

العدد المطلوب من الجراء رغم الهلاكات التي حدثت وتم اجراء القياسات المطلوبة على الحيوانات الذكور التي ربيت الى العمر المطلوب . فقد اظهرت النتائج الى ان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل قد انخفضت معنوياً ($p<0.05$) عند قياسها في الايام 31 و 41 و 51 و 61 يوماً من العمر في الجراء المولودة من الأمهات المجرعة من اليوم 15 و 10 و 5 من الحمل والى نهاية الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة ، مع ملاحظة عدم وجود فروق معنوية ($p>0.05$) في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في عمر 21 يوم والتي ولدت من الأمهات المجرعة من اليوم الخامس عشر من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة (جدول 16).

وقد اشار الجدول نفسه الى مقارنة المعاملات فيما بينهما ففي الاعمار 31 و 51 و61 يوماً لوحظ حصول فرقاً معنوياً ($p<0.05$) بين مجاميع الجراء المولودة من الأمهات المجرعة من اليوم 15 و 10 و5 يوماً من الحمل فيما بينها . اما في الاعمار 41 يوماً و 21 يوماً فيلاحظ وجود انخفاض معنوي ($p<0.05$) في معدل البعد بين مجموعتي الجراء المولودة من أمهات مجرعة من اليوم العاشر والخامس من الحمل مقارنة مع الجراء المولودة من أمهات معاملة في اليوم الخامس عشر من الحمل ، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي ($p>0.05$) في البعد بين فتحة المخرج وفتحة التناسل في الجراء المولودة من الأمهات المجرعة في الايام 10 و 5 من الحمل (جدول 16).

جدول (16) : معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور المولودة من الأمهات المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم / كغم /يوم) في اليوم (15 و 10 و 5) من الحمل

معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل (ملم) / فترات	العمر (يوم)				
	21	31	41	51	61
ذكور مولوده من امهات سيطرة	0.597 **a** ±0.044	0.94 **a** ±0.031	1.18 **a** ±0.0136	1.55 **a** ±0.0198	1.95 **a** ±0.028
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 15 من الحمل	0.51 **ac** ±0.0369	0.79 **b** ±0.024	0.88 **b** ±0.046	1.14 **b** ±0.024	1.7 **b** ±0.022
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 10 من الحمل	0.44 **bc** ± 0.024	0.69 **c** ±0.042	0.84 **bc** ±0.094	0.96 **c** ±0.044	1.2 **c** ±0.021
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 5 من الحمل	0.46 **bc** ±0.048	0.56 **d** ±0.094	0.76 **bc** ±0.024	0.86 **d** ±0.029	1 **d** ±0.042

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE
الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05)

اظهر دليل الاعضاء التناسلية (Ano- genital index (AGI الذي ادخل كمؤشر جديد للحالة التناسلية في الانسان عام (2005) واستخدم في هذ الدراسة على الرغم من كون المعلومات قليلة عنه كمقياس اضافي في الحيوانات لمعرفة المؤشر على الكفاءة التناسلية حول

الجراء المولودة من الامهات المجرعة بخلات السايبروتيرون حيث لم يظهر هذا الدليل أي فروقات معنوية ($p>0.05$) عند الاعمار 21 يوماً و31 يوماً بين مجاميع الذكور المولودة من الاناث المجرعة اثناء مدة الحمل وللمجاميع الثلاث وكذلك مقارنة بمجموعة السيطرة مع انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) بين مجاميع مدد الحمل الثلاث فيما بينها . في حين لوحظ فروقاً معنوية ($p<0.05$) في الاعمار 51 و 61 من العمر بين المجاميع المجرعة أمهاتها بخلات السايبروتيرون في الايام 15 و 10 و 5 من الحمل والى نهاية الحمل وبين مجموعة السيطرة وعند مقارنة مدة الحمل الثلاث فيما بينها نجد انعدام الفارق المعنوي ($p>0.05$) عند عمر 51 يوماً ووجود فارق معنوي ($p<0.05$) بين مجموعتين 10 و 5 يوم وبين مجموعة 15 يوم عند عمر 61 يوم . اما عند عمر 41 يوم فنلاحظ وجود فارق معنوي ($p<0.05$) بين مجموعة اليوم 15 من الحمل وبين مجموعة السيطرة ومجموعتي اليوم 10 و 5 من الحمل مع انعدام الفارق المعنوي بين مجموعتي اليوم 10 و 5 من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة (جدول 17).

جدول (17) : مؤشر الاعضاء التناسلية الخارجية (AGI) للجراء المولودة من الأمهات المجرعة في الايام 15 و 10 و 5 يوماً من الحمل بـ 5 ملغم / كغم /يوم من خلات السايبروتيرون

مؤشر الاعضاء التناسلية الخارجية ملم/غم / المعاملات	العمر (يوم)				
	21	31	41	51	61
ذكور مولوده من امهات سيطرة	14.5 **a** ± 1.340	15 **a** ±0.437	15 **a** ±0.558	16 **a** ± 0.634	19 **a** ±0.492
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 15 من الحمل	12.9 **a** ± 1.204	13.7 **a** ±0.409	13 **b** ±0.324	15 **b** ±0.355	17.8 **b** ±0.337
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 10 من الحمل	12.9 **a** ± .1.103	13.9 **a** ±0.523	14 **a** ±0.437	14 **b** ± 0.391	14.1 **c** ± 0.423
ذكور مولوده من امهات مجرعة من اليوم 5 من الحمل	14.9 **a** ±0.643	15 **a** ±0.518	15 **a** ± 0.430	14 **b** ±0.390	13.2 **c** ±0.306

الارقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي SE الحروف المختلفة دلالة الى وجود فروقات معنوية (P <0.05)

4-7- قياس نسبة الخصوبة

يلاحظ من الجدول-18 ان الاناث المزاوجة مع الذكور المجرعة للمدد 21 و 35 و 50 يوماً قد بلغت نسبة الحمل فيه 100% من خلال ثلاثة اسابيع واربعة اسابيع وخمسة اسابيع (على التوالي مع مدد التجريع اعلاه) مع ملاحظة وجود الانخفاض في نسبة الحمل على مستوى المكرر الواحد (الاسبوع) مقابل حصول نسبة الحمل اعلاه (100%) خلال الاسبوعين الاول والثاني بعد انهاء المعاملة فيما يخص الاناث المزاوجة مع ذكور السيطرة.

جدول (18) : النسبة المئوية للحمل في الاناث المزاوجة مع ذكور الجرذان المجرعة بخلات السايبروتيرون (5 ملغم/كغم/ يوم) لفترات تجريع مختلفة (21و 35 و 50 يوم)

فترات التجريع (يوم) / وقت الاخصاب بالاسبوع	21		35		50	
	سيطرة	مجرعة	سيطرة	مجرعة	سيطرة	مجرعة
1	%75	%25	%50	-	%50	
2	%25	%25	%50	%25	%50	
3	-	%50		%50		%25
4				%25		%25
5						%50
6						

4-8- قياس الكفاءة الجنسية

لغرض تشخيص الخلل الحاصل في نسبة الحمل المئوية في الأناث المزاوجة مع الذكور المجرعة ولمعرفة مدى تأثيرا العقار في الكفاءة الجنسية اجري فحص الكفاءة الجنسية.

لم تتأثر الكفاءة الجنسية تأثيراً واضحاً بالمعاملة فقد استطاعت الذكور المجرعة بالجرعة المؤثرة من خلات السايبروتيرن 5 ملغم / كغم لمدة 21 يوماً من المزاوجه مع الاناث في الاسبوع الاول بعد انتهاء مدة التجريع في اليوم الثالث بنسبة 25% وفي اليوم الرابع بنسبة 50% وفي اليوم الاول من الاسبوع الثاني بنسبة 25% مقارنة بمجموعة السيطرة التي استطاعت فيها الذكور من المزاوجه مع الاناث (في مدة الشبق) بنسبة 25% من اليوم الاول من الاسبوع الاول بعد انتهاء مدة التجريع و 25% في اليوم الثاني و 50% من اليوم الرابع من الاسبوع الاول .

اما المجموعة التي جرعت لمدة 35 يوماً فقد تأثرت تأثراً ضعيفاً بالمعاملة حيث كانت نسبة الالتقاء الجنسي 25% في اليوم الرابع من الاسبوع الاول و 25 % في اليوم الاول من الاسبوع الثاني و50% في اليوم الثالث من الاسبوع الثاني مقارنة بمجموعة السيطرة والتي استطاعت بها الذكور من المزاوجة مع الاناث بنسبة 50 % في اليوم الثالث مع الاسبوع الاول و50% في اليوم الرابع من نفس الاسبوع بعد انتهاء مدة التجريع .

بينما لم تستطيع الذكور المجرعة لمدة 50 يوماً من المزاوجة مع الاناث الا في الاسبوع الثاني حيث كانت النسبة 25% في اليوم الاول و50% في اليوم الخامس و 25% في اليوم الاول من الاسبوع الثالث مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة التي استطاعت المزاوجة بنسبة 25% في اليوم الثالث و 25% في اليوم الرابع و 50% في اليوم السادس في الاسبوع الاول(جدول 19) .

جدول 19

لم تستطيع الذكور المجرعة قبل البلوغ لمدة شهر من احداث حالة الحمل عند الاناث المزاوجة الا بعد مرور ثلاثة اسابيع حيث كانت النسبة لحدوث الحمل 25% في الاسبوع الثالث و 50% في الاسبوع الرابع و 25% في الاسبوع الخامس بعد انتهاء مدة التجريع مقارنة مع ذكور السيطرة التي استطاعت ان تحدث حالة الحمل في الاسبوع الاول بنسبة 50% والاسبوع الثاني بنسبة 50% (جدول 20) .

جدول (20): يبين نسبة الخصوبة في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون من عمر 30 – 60 يوماً

الاسبوع	السيطرة	معامل لمدة شهر
1	%50	
2	%50	
3		%25
4		%50
5		%25

اما فيما يخص الكفاءة التناسلية فقد استطاعت ذكور السيطرة من التزاوج مع الاناث بنسبة 25% في اليوم الاول بعد انتهاء مدة التجريع و 25% في اليوم الثالث و 50% في اليوم السادس من الاسبوع الاول بعد انتهاء مدة التجريع اما الذكور المجرعة قبل البلوغ لمدة شهر فلم تستطع التزاوج مع الاناث الا بعد مرور اسبوعين من انتهاء مدة التجريع حيث كانت نسبة التزاوج وحدوث plug في 25% من الاناث في اليوم الثاني من الاسبوع الثالث و 75% في اليوم الخامس من الاسبوع الثالث بعد انتهاء مدة التجريع والبالغة شهر (جدول 21) .

جدول (21): توقيت اللقاء في ذكور الجرذان غير البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون من عمر 30 – 60 يوماً

الايام / الاسبوع	السيطرة							معامل لمدة شهر						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	%25		%25			%50								
2														
3										%25		%75		

5- المناقشة : Discussion

5-1- تحديد الجرعة المؤثرة

اشارت نتائج استخراج الجرعة المؤثرة الى ان اعطاء جرع متصاعدة من خلات السايبروتيرون 3 و 6 و 12 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الفم قد اظهر فروقاً معنوية في دراسة معايير النطف بعد انتهاء مده التجريع البالغة 21 يوماً .

اذ اظهرت النتائج حصول انخفاض في تركيز النطف في الخصية وتركيز النطف في البربخ والنسبة المئوية للنطف الحية وقد يعود السبب الى ان مضادات الاندروجين تعمل على غلق مستقبلات الاندروجين في الخصية ويؤدي هذا الى قلة في انتاج الشحمون الخصوي والشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين DHT المسؤولان عن تحفيز نسيج الخصية لتكوين النطف . ان عملية انتاج النطف تنظم بوساطة محور تحت المهاد- النخامية وكذلك فان للاندروجين دوراً مهماً في المراحل الاخيرة من تكوين النطف (Bustos-Obregon *et al*., 2006) .

تعمل مضادات الاندروجين على تثبيط افراز الهرمونات FSH و LH المهمان في عملية انتاج النطف وكذلك تثبيط عمل الانزيمات المسؤولة عن تصنيع هرمون الشحمون الخصوي المسؤول عن انتاج النطف في الخصية ومن ثم نقلها الى البربخ (Morse 1973 *et al*.,) وهذا يتفق مع ما وجده Neumann و Wallrabe (1986) من ان اعطاء خلات السايبروتيرون عن طريق الحقن المباشر بالخصية يؤدي الى قلة بوزن الخصى وتثبيط عملية نشأة النطف كذلك فان نتائج هذه الدراسة تتفق مع مابينه Moltz وجماعته (1980) من ان اعطاء خلات السايبروتيرون بجرعة 5 – 20 ملغم/كغم لمدة من 12 – 26 اسبوعاً للرجال في عمر تحت 30 سنة تؤدي الى نقص في تركيز النطف وتغير في شكل النطف الى الشكل الغير سوي وزيادة نسبة النطف الميتة وعزى السبب الى التغيير بانتاج وافراز هرموني FSH , LH وهرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين . او قد يعود السبب الى ان قلة الاندروجين تؤدي الى التاثير على النبيبات ناقلة المني (Bustos obregon *et al*.,2006) وقد يمتد تاثير مضاد الاندروجين الى الحويصلات المنوية التي تفرز سائل مهم لابقاء النطف حية وطبيعية وهذا السائل يحتوي على الفركتوز وهو سكر احادي يشارك في عملية انتاج الطاقة المهمة للنطف ويفرز من الحويصلات المنوية تحت تاثير الاندروجينات وبالاخص تحت تاثير الشحمون الخصوي (Gonzales, 1989) حيث اشارت احدى

الدراسات (Bustos Oboegon *et al.*, 2006) ان اعطاء الفلوتاميد يؤدي الى زيادة نسبة النطف الميتة وذلك لتاثير الفلوتاميد في عمل الحويصلات المنوية التي تنتج الفركتوز المهم لحيوية النطف او قد يعود السبب الى التداخل مع الفعالية الافرازية والامتصاصية للخلايا المبطنة للبربخ التي تتاثر بالاندروجين والتي تقل فعالياتها عند اعطاء مضاد الاندروجين الذي يؤدي الى التغير في مكونات بلازما البربخ ومن ثم يؤدي الى انتاج نطف غير ناضجة (Back *et al.*, 1977).

5-2- تاثير خلات السايبروتيرون في وزن الجسم

تم قياس النسبة المئوية للزيادة الوزنية في ذكور الجرذان البالغة المعاملة بخلات السايبروتيرون 5 ملغم/كغم من وزن الجسم بطريقة التجريع عن طريق الفم لمدة 21 و 35 و 50 يوم لم تظهر نتائج الدراسة فروقات معنوية في النسبة المئوية للزيادة الوزنية بين مجاميع السيطرة والمجاميع التي جرعت لمدة 21 و 35 و 50 يوماً وكذلك عند مقارنة المعاملات مع بعضها وهذه النتائج تتفق مع ما اشار اليه الهادي والجبوري (2000) في دراسة على ذكور الفئران البالغة اذ وجد ان وزن الجسم لم يتاثر عند المعاملة بخلات السايبروتيرون عند اعطاءها بجرعة 5 ملغم/ 100 غم من وزن الجسم بين يوم واخر من اليوم 21 الى اليوم 84 من العمر. كما وجد Sodersten وجماعته (1975) ان اعطاء الفلوتاميد لمدة ثلاثة اسابيع لم يؤثر على معدل اوزان الحيوانات البالغة . كما اتفقت هذه النتائج مع ما توصل اليه الهادي (1989) من ان ذكور الفئران البالغة لم تتاثر عند المعاملة باربعة انواع من مضادات الاندروجين (SCH 675 و SCH 667 و SCH 1643 و RU 23908) وعزى السبب الى قصر مدة المعاملة او قلة الجرعة المستخدمة طوال مدة التجربة البالغة (10 ايام) . . بينما وجد Matte وFabain (1978) ان معاملة ذكور الفئران البالغة بمضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون لمدة 21 يوماً ادى الى انخفاض وزن الجسم عند اليوم الاخير من المعاملة مقارنة ببداية التجربة وقد عزا السبب الى وجود ايض هدمي ادى الى فقدان وزن الجسم او قد يكون السبب ان مضاد الاندروجين يؤثر في عملية الهضم والامتصاص او انها تؤثر بصورة عامة في الجسم وتؤدي الى فقدان الوزن (Malstrom *et al.*, 2004) .

ادت معاملة الجرذان قبل البلوغ الى انخفاض في النسبة المئوية للزيادة الوزنية ولاسيما في يوم 45 من العمر واستمر الانخفاض الى يوم 60 من العمر أي عمر البلوغ . وحيث ان الخصية تبدأ باطلاق هرمون الشحمون الخصوي بصورة كبيرة في مرحلة ما قبل البلوغ ليساعد على نمو الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة وبناء الجسم العام وتهيئته الى مرحلة ما بعد البلوغ (Ganong , 2001) . فان اعطاء مضاد الاندروجين في هذه المده يؤثر تاثيرا كبيرا

على نمو الاعضاء والجسم بصورة عامة وهذا يتفق مع ما وجده Steinbech و Neumann (1971) من ان خلات السايبروتيرون ادت الى انخفاض معنوي في معدل نمو الجسم عند اعطائه لذكور الجرذان في مرحلة ما قبل البلوغ بجرعة 5 ملغم / 100غم من وزن الجسم واشار الى ان هذا التاثير انتهى بعد مرور خمسة اسابيع من انتهاء التجريع ولكن وزن الجسم بقي اقل من السيطرة . وعزا السبب الى تاثير خلات السايبروتيرون المضاد لبناء الجسم antianabolic effect او ان خلات السايبروتيرون ادت الى تاخر نضج ونمو العظام اذ ان مضاد الاندروجين يؤثر في انزيم aromatase الذي بطبيعته يحول الاندروجين الى استروجين الذي يساعد على اعادة الامتصاص بالعظام من خلال مستقبلات الفا الاستروجينية(2001, Vasireddy& swinson) وقد عُلل ذلك في دراسة اجراها Broulik وStarka (1997) من ان مضاد الاندروجين Epitetosteron قد سبب نقصا معنويا في كثافة العظم ووزنه وكذلك مستوى الكالسيوم والفوسفات في العظم وهذا ينعكس على وزن الحيوان .

كما وجد O'connor وجماعته (2002) عندما درس انواع من مضادات الاندروجين وفي ضمنها خلات السايبروتيرون ان اعطاءها يؤدي الى قلة في وزن الجسم في الجرع العالية .

من المعروف ان نمو الجسم خاصة في مرحلة ما قبل البلوغ يقع تحت تاثير التوازن الفسلجي بين الاندروجين والاستروجين اذ ان الاندروجين يؤثر بصورة مباشرة على افراز هرمون النمو Growth Hormone من الغدة النخامية وهذا بدوره يذهب الى الكبد ليحفز اطلاق العامل الاول الشبيه بالانسولين Insulin – Like growth Factor IGF-1 وهو المسؤول الاول عن النمو الجسمي فعند اعطاء مضادات الاندروجين يؤدي الى قلة بانتاج هرمون النمو ومن ثم الى قلة بالعامل الشبيه بالانسولين(Kerrigan and Rogoll,1992) ، او ان مضادات الاندروجين تؤدي الى تغيير عوامل اطلاق هرمون النمو او عدم التوازن بين عمل هرمون الاستروجين الى الاندروجين (Pazos *et al.*, 2000) . حيث ان الاستروجينات تعمل على نقصان مستوى I G F – 1 الدائر من الكبد (Borski *et* , 1996 *al.*) اما الاندروجينات يكون تاثيرها معاكسة في تنظيم I G F- 1 (Crowford *et al.*,1993) .

اظهرت النتائج انخفاضا في وزن الجسم للذكور المولودة من الامهات المعاملة في الايام 15 و10 و 5 من الحمل وصولاً الى يوم الولادة وخاصة في الايام (5 و10) من الحمل . وحيث ان الاندروجين مهم في تطور الجسم والاعضاء وخاصة التناسلية منها في المرحلة الجينية فأن التعرض لمضاد الاندروجين خلال مده الحمل يؤدي الى تثبيط انزيم

redactase 5α المهم في تحويل الشحمون الخصوي الى الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين الاكثر اهمية في تطور الاعضاء الجنسية وهذا يتفق مع ما وجده Bowman وجماعته (2003) من ان اعطاء مضاد الاندروجين Finasterid يؤدي الى انخفاض تطور الاعضاء التناسلية ومن ثم الى انخفاض بوزن الجسم وكذلك قد يكون السبب الاختلال في تطور مستقبلات الاندروجين اذ ان الاندروجين المفرز من الخصى مهم في تطور وتحوير مستقبلات الاندروجين في الاعضاء الهدف حين يساهم في تحوير البروتينات الموجودة في تلك المستقبلات والتي تؤدي بالتالي الى التغيير في عمل الرنا الرسولي mRNA (1996 Keller *et al.*,) واشارت دراسة اخرى (Wolf *et al.*, 2000) من ان تطور الجسم والاعضاء التناسلية يعتمد على مستقبلات الاندروجين ووجد انخفاضا" معنويا في وزن الجسم للذكور المولودة من الامهات المجرعة بمضاد الاندروجين Vinclozolin في اليوم 14 – 19 من الحمل كما وجد Casto وجماعته (2003) ان اعطاء الفلوتاميد 5 ملغم/ كغم من وزن الجسم من اليوم 11 – 21 من الحمل يؤدي الى ولادة مواليد باعضاء تناسلية غير كاملة وكذلك قلة معنوية في وزن الجسم . كما اتفقت هذه النتائج مع okur وجماعته (2006) اذ وجدوا ان اعطاء 100 ملغم /كغم من الفلوتاميد حقنا تحت الجلد للاناث الحوامل ادى الى ولادة ذكور بوزن اقل معنوياً مقارنة بالذكور المولودة من امهات سيطرة . كما اضاف الهادي (1989) الى ان تاثير مضادات الاندروجين في اوزان الذكور اثناء مدة الحمل تكون اشد قبل الولادة منها بعد الولادة .

5-3- أوزان الأعضاء التناسلية والغدد الملحقة

سبب تجريع ذكور الجرذان البالغة تأثيراً واضحاً في معدل اوزان الخصى والغدد الجنسية الملحقة عند التجريع لمدة 21 و 35 و 50 يوماً مقارنة بمجاميع السيطرة.اذ كان هناك اختزالا" في وزن الخصى و وزن البربخ عند التجريع لمدة 21 يوم.

كما وجد اختزالا"في وزن الخصى والحويصلات المنوية عند التجريع لمدة 35 يوماً كما لوحظ اختزالا" في معدل وزن الخصى و وزن البربخ والبروستات والحويصلات المنوية عند التجريع لمدة 50 يوم اما باقي الغدد الملحقة في المدد الثلاث فلم تعان فر قاً معنوياً بالنسبة للسيطرة وكذلك عند مقارنة المعاملات الثلاثة ببعضها . قد يعود سبب الاختزال في وزن الخصى الى ان لمضادات الاندروجين فعل مضاد للهرمونات المفرزة من الاقناد على مستوى الانسجة الهدف حيث تعمل على خفض مستوى هرمون LH ومن ثم تقليل اطلاق هرمون الشحمون الخصوي من الخصية وكذلك يعيق ارتباط DHT مع المستقبلات الخلوية وبذلك يؤثر على عمل الخصية ونموها (الهادي والجبوري ، 2000) وتتفق نتائج دراستنا مع ما

وجده Back وجماعته (1977) عند معاملة ذكور الجرذان بـ 5 من خلات السايبروتيرون يومياً و 20 ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة 5 اسابيع حيث وجد ان اعطاء جرع عالية لمدة طويلة ادت الى اختزالا" في وزن الخصى اضافة الى نقصان في وزن البرابخ والغدد الملحقة والاختلال في فعالية الامتصاص للخلايا المبطنة للبربخ والتي تؤدي الى تغير بلازما البربخ وذلك نتيجة الفعل المضاد للاندروجين على مستوى الاعضاء التناسلية . واشارت احدى الدراسات الى ان اعطاء خلات السايبروتيرون بجرع 10و 50و 100 ملغم/ كغم/ يوم قد اثر في وزن البرابخ والبروستات وغدد امام العانة واعطاءه بجرع 1 و 10 و 50 و 100 ملغم / كغم/ يوم قد سبب نقصاناً في وزن الحويصلات المنوية ولكنه لم يجد فرقاً معنوياً بالنسبة لوزن الخصى عند المعاملة بالجرع المذكورة اعلاه (O'cnnor *et al*., 2002) .

للمعاملة بمضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون قبل البلوغ تاثيرات واضحة في وزن الخصى والبربخ وبقية الاعضاء التناسلية الملحقة ، وقد يعود السبب الى ان في مرحلة البلوغ يكون مستوى الشحمون الخصوي عالياً إذ تبدأ الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة والجسم بشكل عام بالنمو ليصل الى مرحلة النضج واكتمال الشكل الذكري وتهيئة الجسم الى مرحلة ما بعد البلوغ (Toppari , 2001) كما وجد Steinbeck وNeumann (1971) من خلال معاملة ذكور الجرذان بخلات السايبروتيرون بجرعة 5 ملغم / 100 غم قبل البلوغ من عمر 25 – 50 يوم ادى الى تأخر عمر البلوغ ونقص وزن الغدد الملحقة .كما ان اعطاء di (n –butyl phthalate) ادى الى التغير في عملية تطور الجهاز التناسلي الذكري (Moore *et al*., 2001) .ان التداخل الذي يحصل نتيجة اعطاء مضادات الاندروجين في مرحلة ما قبل البلوغ يؤدي الى غلق مستقبلات الاندروجينات في الخلايا الهدف ومنع عمل الاندروجينات المسؤولة عن نمو وتطور الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة اوقد يسبب تثبيط انزيم 5α - redactase الذي يحول الشحمون الخصوي الى الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين وهو الشكل الفعال لهرمون الشحمون الخصوي على مستوى الانسجة (Lambright *et al*., 2000). كما اكد Homaday وجماعته (1986) لخلات السايبروتيرون تأثيراً معنوياً في اختزال اوزان غدد امام العانة عند اعطائها بجرعة 1 و2 ملغم لذكور الفئران قبل البلوغ لمدة 16 يوم اضافة الى حصول نقص في انتاج الزهام Sebum والسوائل المنتجة من تلك الغدد.

تعمل خلات السايبروتيرون على خفض هرمون الشحمون الخصوي وبذلك سوف يؤثر في عمل الخصية ونموها وكذلك تطور البروستات والحويصلات المنوية (الهادي والجبوري ،2000) اذ سجلت اوزان الخصى والحويصلات المنوية والبروستات اختزالا" في ذكور الفئران المجرعة من عمر 21 – 84 يوم بخلات السايبروتيرون 5 ملغم / 100غم من وزن

الجسم قبل البلوغ واشار Lucase وجماعته (1997) ان اعطاء الفلوتاميد من اليوم التاسع الى اليوم الخامس عشر او من اليوم العشرين الى اليوم الخامس والاربعين الى ذكور الحيوانات الجرابية قد سبب نقصاً في وزن كل من البروستات والخصى وافترضت هذه الدراسة وجود حساسية للاندروجين تبدأ من اليوم العشرين الى اليوم الخامس والعشرين من حياة الحيوان . ان المعاملة بالفلوتاميد تؤدي الى انخفاض بوزن البربخ في الجرذان وقد عزا السبب الى النقص الحاصل في انزيم اورنثين دي كار بوكسيلز Ornithindecarboxylase الذي يتأثر بنقص الاندروجين ولاسيماً في مرحلة البلوغ (Heras *et al*., 1988).

أشارت نتائج دراستنا حصول تغيرات واضحة في الجهاز التناسلي الذكري والغدد الملحقة للذكور المولودة من جراء تجريع الامهات الحوامل بخلات السايبروتيرون بتركيز5 ملغم / كغم من وزن الجسم اذ بينت النتائج حصول نقصا" في معدل اوزان الخصى والغدد الملحقة وخاصة تلك المولودة من امهات مجرعة من اليوم الخامس من الحمل كما لوحظ هناك نقصا" في وزن الخصى وبعض الغدد الملحقة في ذكور الجرذان المولودة من امهات معاملة في اليوم الخامس والعاشر من الحمل كما لوحظ اختفاء خصية واحدة في احد الجرذان المولودة من الامهات المعاملة في اليوم العاشر من الحمل واختفاء خصيتين في التجويف البطني لاحد الذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم الخامس من الحمل مع حدوث تشوه في القضيب . بعد تكون الخصية في المرحل الاولى من الحمل تبدأ بأطلاق الشحمون الخصوي والذي يؤثر في الاعضاء من خلال المستقبلات . تتطور القناة التناسلية من قناة وولف الى البربخ والوعاء الناقل والحويصلات المنوية تعتمد بصورة رئيسه على هرمون الشحمون الخصوي وعلى مستقبلات الاندروجين اذ ان هذه الاعضاء تعتمد بصورة رئيسه على هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين DHT المشتق من الشحمون الخصوي بوجود redactaseα - 5،اذ ان حدوث قلة في مستوى هذا الهرمون يؤدي الى اختزال بحجم البروستات والحويصلات المنوية والنظام القنوي للخصية وكذلك اختفاء الخصيتين وتشوه القضيب (Toppari, 2001) يعمل الفلوتاميد كمثبط لانزيم reductase- 5-αعند اعطاءه بجرعة 25 ملغم/ كغم/يومياً اذ وجد ان هناك اختزالا" في اوزن الحويصلات المنوية والبروستات وعند تجريعه بجرعة 25 – 50 ملغم/ كغم/ يوم لوحظ اختفاء الوعاء الناقل مع تغير ملحوظ في الاعضاء التناسلية الخارجية نحو الانوثة وهذا يدل على ان تمايز الاعضاء التناسلية الخارجية يعتمد على الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجن DHT بصورة رئيسه (McGinley *et al*., 1992). وقد اكد Foster وHarris (2005) هذا الافتراض.

من خلال تجريع اناث الجرذان الحوامل الفلوتاميد بجرعة 50 ملغم/ كغم من وزن الجسم من اليوم 12 الى اليوم 21 من الحمل والتي سببت حدوث تشوهات في الجهاز التناسلي الذكري للمواليد الجدد منها فقدان البربخ وفقدان الخصى والبروستات اوالاختزال في حجمها ووجود حويصلات منوية غير طبيعية .

كما أشارت دراسة اخرى (Mylchreest *et al*., 2000) الى ان اعطاء di(n-butyl phthalate) بجرعة 500 ملغم/ كغم/ يوم لذكور الجرذان من اليوم 12 الى اليوم 21 من الحمل سبب نقص في أوزان كل من الخصى والبرابخ والبروستات والحويصلات المنوية بعمر 116 يوم بعد الولادة ،وان نقصان وزن الخصى للحيوانات المعاملة قبل البلوغ قد عزي الى اغلاق مستقبلات الشحمون الخصوي في نسيج الخصى للاجنة والذي يؤثر كذلك في تطور الاعضاء التناسلية الملحقة (Foster, 2003) .

ومن التأثيرات الملحوظة لمضادات الاندروجين على تطور الاعضاء التناسلية هو بقاء الخصى داخل التجويف البطني وعدم نزولها الى كيس الصفن (Bozec *et al*., 2004) وكذلك حدوث تشوهات بالقضيب (Bowman *et al*., 2003) لقد فسرToppari وجماعته (2001) عدم نزول الخصى الى كيس الصفن وذلك لان الشحمون الخصوي يؤثر على تركيب مهم يسمى دفة الخصية Gubernaculum الذي يجذب الخصى من الكلية الى المنطقة الاربية Inguinal position وكذلك يوجه الخصى للمرور خلال القناة الاربية Inguinal canal الى كيس الصفن وكذلك فان الشحمون الخصوي يؤثر في تركيب اخر يسمى المساريق القحفية Cranial mesenterium التي تربط الخصية بالكلية وهذا التركيب يختفي تحت تاثير الشحمون الخصوي وهناك هرمون اخر ينتج من خلايا ليدك يسمى الهرمون الشبيه بالانسولين -3- Insulin-like hormone الضروري لتطور دفة الخصية Gubernaculum والذي ينظم بواسطة الاستروجين.ان مضادات الاندروجين تؤثر في مستوى الشحمون الخصوي المهم في تنظيم هذه التراكيب اعلاه والتي تؤدي الى عدم نزول الخصية في كيس الصفن عند معاملة الامهات الحوامل وقد يكون سبب عدم نزول الخصى هو القلة بتوتر العضلة المعلقة للخصية Cremaster muscle الموجودة في الخصية والتي تقع تحت تاثير الاندروجين اذ ان تعرض الجرذان للفلوتاميد يؤدي الى قلة حساسية قنوات الكالسيوم الحساسة للفولتية Voltage sensitve Ca^{+2} channel blockade التي تسبب قلة توتر عضلة Cremaster muscles ومن ثم عدم نزول الخصية (Tanyel *et al*., 2005).

كما لوحظ هذه الدراسة حدوث تشوه في القضيب مسببا" مبال تحتاني Hypospadias حيث تكون الطيات الاحليلية Urethral folds غير مكتملة في السطح البطني منتجة

فتحة احليل خارجية حيث تمتد الانسجة غير الملتحمة للقلفه مسببة انحناء القضيب (Bowman *et al.*, 2003 ; Toppari *et al.*, 2001). وهذه التشوهات تحصل نتيجة لفعل مضادات الاندروجينات التي تؤثر بصورة مباشرة وتسبب اضطرابات في التطور والتي تشمل النظام القنوي Ductal system(Berman *et al.*,1995; Clark *et al.*, 1993).اذ ان مضادات الاندروجين تؤثر في الدرنة التناسلية Genital tubercle والجيوب البولية التناسلية Urogenital sinus المهمان في تطور الجهاز التناسلي الذكري الخارجي وهذا يتفق مع ما وجده (Bowman *et al.*, 2003) من ان Finasteride يؤدي الى عدم نزول الخصى وتشوه في القضيب والبروستات.

5-4- دراسة معايير النطف

ادت معاملة تجريع ذكور الجرذان البالغة بمضاد الاندروجين خلات السايبروتيرون بالتركيز 5 ملغم / كغم من وزن الجسم وللمدد 21، 35، 50 يوم الى احداث تأثيرات في اغلب المعايير التي درست . حيث لوحظ نقصا" في تركيز النطف في الخصية والبربخ والنسبة المئوية للنطف المتحركة والنطف الحية وزيادة في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في المجاميع المعاملة في المدد المختلفة مقارنة بمجاميع السيطرة. كما انعدمت هذه التاثيرات بين المجاميع المعاملة عند مقارنتها مع بعضها. ما عدا النسبة المئوية للنطف اللاسوية.

تحتاج عملية انتاج النطف الى تنظيم هرموني حيث يبدأ هذا التنظيم من غدة تحت المهاد التي تفرز الهرمون المحفز للهرمون المحرر لمغذيات القند GnRH الذي يؤثر في النخامية لأطلاق هرموني LH و FSH . يحفز LH خلايا ليدك لأفراز هرمون الشحمون الخصوي المسؤول عن عملية انتاج النطف ويحفز FSH خلايا سرتولي لأكمال عملية انضاج النطف حيث يؤثرعلى الارومات النطفية لتحويلها الى نطف ناضجة (Ganong , 1989 و Raff, 1999) . يعمل هرمون الشحمون الخصوي على تنشيط الفعالية الجينية الخاصة بعوامل النسخ حيث يشارك في توليد مستقبلات هرمون FSH في خلايا سرتولي (Arrau *et al.*, 1975) والذي يساعد على ازدياد سلييفات النطف ، كما يساهم هرمون الشحمون الخصوي في تحفيز الغدد التناسلية الملحقة والاساسية في توليد وتنشيط الحركة الطبيعية للنطف لأحتواء السائل المفرز منها على الفركتوز وكذلك الزنك المهم في الفعالية الانزيمية (Costello *et*

al., 1999) ان اعطاء مضادات الاندروجين يتداخل مع آلية عمل هرمون الشحمون الخصوي على مستوى انسجة الجسم عموماً والجهاز التناسلي الذكري خصوصاً ، حيث تثبط عمل الشحمون الخصوي للأرتباط بالمستقبلات الخاصة به مما يؤدي الى قلة بعملية انتاج النطف (Falsetti *et al.*, 2001) وقلة الاندروجينات في البربخ لان خلايا البربخ تعتمد على الهرمونات الاندروجينية وقادرة على تصنيع 7b-estradiol ، وجد ان سائل البربخ حاوي على Dihydrotestosterone. كما يتداخل اعطاء مضادات الاندروجين في عملية اكمال تكوين النطف وخاصة عملية تكوين غطاء النطفة وانتاج نطف غير سوية (Hinton , 2004).

تتفق نتائج هذه الدراسة مع ما وجده Kula (1978) من ان خلات السايبرتيرون تؤدي الى عملية تثبيط انتاج النطف وخاصة في المراحل الاخيرة من الانقسام الخيطي . كما اضاف Morse وجماعته عام (1973) بانها تؤدي الى الاختزال في عملية تكوين وانتاج النطف.

وأشار Moltz وجماعته عام (1980) الى ان اعطاءها بجرع 100-300 ملغم يومياً يؤدي الى اختزال انتاج النطف خلال اسابيع قليلة ، واما اعطاؤها لمدد طويلة من 1 -2 سنة تؤدي الى قلة حساسية مستقبلات الاندروجينات للعقار ومن ثم زيادة هرمونات الاقناد مع خصوبة راجعة كما وجد ان اعطاءها بجرعة 5 – 20 ملغم لمدة 12 -26 اسبوعاً للرجال بعمر 30 سنة فما دون لايؤدي الى مضاعفات جانبية ولكن عند اعطاءها بعمر 35 سنة وما فوق يؤدي الى تغير بالرغبة الجنسية . كما اكد Agmo (1975) ان لخلات السايبروتيرون فعل مؤقت على وظيفة الخصى وفعل مباشر على البروستات والحويصلات المنوية من حيث افراز السائل ذي الاهمية في حركة وحيوية النطف وفعل مباشر على كفاءة النطف للأخصاب من حيث الشكل والحركة .

أشارت نتائج هذه الدراسة الى ان اعطاء خلات السايبروتيرون ادى الى خفض في معايير النطف المدروسة في الخصية والبربخ وازدادت المعنوية عند التجريع لمدة 50 يوماً وقد يرجع السبب الى ان تاثير خلات السايبروتيرون قد ازداد مع زيادة وقت التعرض لمضاد الاندروجين وذلك لتأثيره على عدد اكبر من المستقبلات او ان تاثيره امتد الى تقليل هرموني FSH و LH ومن ثم التأثير على انتاج الاندروجينات . وهذه النتائج تقودنا الى دراسة امكانية استخدام خلات السايبروتيرون لتحديد النسل عند الرجال حيث لوحظ انعدام الفروقات المعنوية في معايير النطف عند الذكور البالغة والمجرعة لمدة 50 يوماً وبين الذكور المجرعة لمدة 35 يوماً وهذا يفسر امكانية عودة انتاج النطف الى الصورة الطبيعية وهذه النتيجة تتفق مع ما وجده Merigyiola وجماعته عام (2003) حيث بحث امكانية استخدام خلات السايبروتيرون كمانع خصوبة للرجال اذ ان اعطاءها مع الشحمون الخصوي ادى الى تثبيط في عملية انتاج النطف

في الاشخاص المعاملين الى 1 مليون نطفه/ مل وحصول قلة بهرموني LH و FSH ولم يجد هناك تغير بالفحوصات الكيميائية وفحوص الدم.لقد اكد Merigyiola وجماعته (2003) الى ان استخدام خلات السايبروتيرون مع مثبط reductase - α - 5 كمانع خصوبة من الطرق الواعدة في بحوث موانع الخصوبة في الرجال.

وأشار Fukushima و Freyberge (2003) الى ان معاملة ذكور الجرذان البالغة بالفلوتاميد بجرعة 100 ملغم/ كغم من وزن الجسم ادى الى زيادة نسبة النطف غير السوية ونقصان في تركيز نطف ذيل البربخ وقد عزا سبب هذه التغيرات الى تأثر الجهاز لتناسلي الذكري بشكل واضح بمضاد الاندروجين والتي ادت الى الاختزال في عدد النطف الناضجة واختزال الشكل السوي وحركة النطف (Baylay *et al*., 2003) .

لقد أشار Klinefelter وجماعته (2001) الى ان تعرض الانسان للملوثات الطبيعية والتي تعمل عمل مضادات الاندروجين مثل Bromochloro acetic acid الذي يعتبر ملوث طبيعي موجود في مياه الشرب، حيث وجد ان تاثيره يؤدي الى اختزال في عدد النطف المتحركة و النطف ذات الحركة التقدمية و عملية تكوين النطف، كما شمل التغيير الشكل والوظيفة لنطف ذيل ورأس البربخ . قد يعود التغير في شكل وحركة النطف (النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف) الى التغيرات التي تحدث في بروتينات النطف منها البروتين المسمى Sp_9 بوزن جزيئي 28 كيلو دالتون وبروتين اخر يدعى SP_{22} بوزن جزيئي 28 كيلو دالتون (Klinefelter *et al*., 1997) و يلعب هذان البروتينات دوراً رئيساً في نشأة وتكوين النطف في مختلف المراحل من التطور بدءاً من الخلايا النطفية الاولية وانتهاء بتصنيع النطفة . ان للبروتين المسمى SP_{22} دوراً مهماً في عملية الاخصاب بمشاركته في تكوين الغشاء البلازمي لرأس النطفة (Klinefelter *et al*., 2001) .

علل Bustos-obregon وجماعته (2006) الى ان اختزال الخصوبة في ذكور الفئران المعاملة بالفلوتاميد بجرعة 10 ملغم / كغم من وزن الجسم ولمدة 24 و 72 ساعة يرجع الى الاختزال في اعداد النطف المنتجة ، وأضاف الى ان السبب قد يعود الى التغيرات الحاصلة في الحويصلات المنوية التي تنتج سائل غني بالمواد الضرورية لحركة النطف الطبيعية ومن اهم هذه المواد هو سكر الفركتوز الذي يحفز بوساطة الاندروجينات وخصوصاً هرمون الشحمون الخصوي .

لقد اضاف Zhang وجماعته(2003) لغرض حصول حالة اللانطفية والتي من شأنها منع الخصوبة للرجال من الممكن حثها عن طريق التخلص من هرمون الشحمون الخصوي

بشكل تام داخل الخصية ويمكن حصول ذلك بتثبيط افراز الاقناد والذي يمكن ان يحدث عند المعاملة بمضاد الاندروجين الفلوتامايد .

لقد بينت الدراسة الحالية وجود تدهور معنوي في معايير النطف المدروسة لذكور الجرذان البالغة المجرعة بـ 5 ملغم/كغم من وزن الجسم من خلات السايبروتيرون ولمدة شهر ، وتتفق هذه النتائج مع ما اشارت اليه احدى الدراسات الى ان معاملة الجرذان غير البالغة بخلات السايبروتيرون (Faucher *et al*., 1985) من اليوم 1 -10 من العمر قد سبب نقصاً في اوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة وتركيز النطف الحية والتي انتجت ذكور بغير خصيه .

قد يؤدي اعطاء مضادات الاندروجين الى التداخل في عملية تكوين الارومات النطفية والتي تؤدي الى ضرر في عملية تكوين غطاء رأس النطفة Cap-phase مكونة بذلك نطفاً غير سوية وغير قادرة على الاخصاب، فقد أشار Kula (1978) الى ان اعطاء خلات السايبروتيرون لذكور الجرذان غير البالغة في عمر 26-32 يوماً ادى الى تنكس في عملية الانقسام الخيطي وتكوين رأس النطفة.

سببت معاملة الإناث الحوامل بخلات السايبروتيرون تأثيرات سلبية في معايير نطف الذكور المولودة من الامهات المعاملة . اذ أشارت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي في معايير النطف المدروسة وخاصة في الذكور المولودة من الامهات المعاملة ابتداءاً من اليوم الخامس والعاشر من الحمل وصولاً الى يوم الولادة مقارنة مع مجموعة السيطرة وقد يعود السبب الى ان مضاد الاندروجين اثر بشكل كبير على عملية تطور الجهاز التناسلي الذكري حيث كانت الاعضاء الجنسية والغدد الملحقة اقل من حجمها الطبيعي وربما حدث قلة بوزن الخصى نتيجة قلة الخلايا الجرثومية . وهذا يتفق مع ما وجده Omizzine وجماعته (2003) من ان التعرض لمضادات الاندروجين في المرحلة الجنينية يؤدي الى قلة بعملية الانطاف عند البلوغ وعزا السبب الى الموت المبرمج للخلايا Apoptosis حيث يحفز الفلوتاميد تنشيط بروتينات Procaspases والتي تزيد من عملية الموت المبرمج للخلايا.

5-5- تأثير خلات السايبروتيرون في انسجة الخصى والبرابخ

لخلات السايبروتيرون تأثير على التركيب النسيجي للخصى حيث اوضحت نتائج دراستنا وجود انخفاضا" في الوزن المطلق للخلايا الجرثومية المكونة لخصى الذكور البالغة والمجرعة لمدة 21 و 35 و 50 يوماً مع ذلك فلم يحصل توقف في عملية الانطاف كما لم يتأثر نسيج الخصية البيني تأثراً كبيراً .

ان نقص مستوى الاندروجينات يسبب خلل وظيفي في عملية نشأة النطفة (Burris *et al.*, 1998) وتطور الخلايا الجرثومية يعتمد على عوامل التنظيم الخاصة بخلايا سرتولي (Yeh *et al.*, 2002) ، اذ ان عملية الانطاف تكون مشاركة خلايا سرتولي مع الخلايا الجرثومية فقد وجد Chang وجماعته (2004) انه عند زرعها سوية تحفز خلايا سرتولي الدنا DNA والرنا الرسولي mRNA للخلايا الجرثومية وانتاج المستضدات السطحية للخلايا Cell surface antigen والذي له الاهمية في تعريف الخلايا داخل الجسم والمحافظة على الكلوتاثايون المهم في ازالة الجذور الحرة الناتجة من عملية انتاج الطاقة في الخلايا الجرثومية . كما وجد ان خلايا لايدك تساهم بانتاج عوامل خلوية مهمة وقد اثبت وجود علاقة بين خلايا سرتولي وخلايا لايدك اذ ان الخلل الذي يصيب الانابيب ناقلة المني يؤثر على خلايا لايدك . كما اشار الى ان الهرمون اللوتيني LH يحفز خلايا لايدك على انتاج الاندروجينات التي تعمل على الخلايا العضلانية لتحفيز انتاج بروتينات p-mod-s والتي بدورها تؤثر في خلايا سرتولي وتؤدي الى التفاعل المهم لتطور الخلايا الجرثومية. سبب اعطاء الفلوتاميد بتركيز 10 ملغم / كغم من وزن جسم ذكور الفئران البالغة اختزال سمك الطبقة الظهارية وقد عُلل السبب الى قلة تطاول طلائع النطف الناتجة من عمل مضاد الاندروجين حيث من المعروف ان خلايا سرتولي تلعب دور مهم في تطور النطف وتحويل الارومات النطفية الى نطف ناضجة (De-Gendt *et al.*, 2004 ; Meachem *et al.*, 1994).

يعمل هرمون الشحمون الخصوي على تطور سلييفات النطف وتمايز الخلايا النطفية وطلائع النطف من خلال عملية التنشيط النووي والعوامل المساعدة في تصنيع وتطور النطف في خلايا سرتولي في النبيبات ناقلة المني (Guyton and Hall, 2001) ، كما يساهم هرمون الشحمون الخصوي في توليد مستقبلات FSH في خلايا سرتولي والدور الرئيسي لـ FSH هو المساعدة على توالد وتكاثر سليفات النطف (Costello *et al.*, 1999) كما يؤثر هرمون الشحمون الخصوي على الخلايا العضلانية ويؤدي الى انتاج جزيئات P-mod-s والتي تعمل على تثبيط قابلية FSH على تحفيز انزيم aromatase وانتاج الاستروجين (Ibelgaufts, 2006) .قد تحدث عملية الموت المبرمج للخلايا نتيجة اعطاء مضادات الاندروجين مما يسبب نقص في عملية تصنيع النطف وهذا ما وجده Bozec وجماعته (2004) من ان اعطاء الفلوتاميد في المرحلة الجنينية بجرع(0.4 و 2 او 10) /ملغم / كغم / يوم تؤدي الى قلة بعملية انتاج النطف في خصى ذكور الجرذان عند البلوغ نتيجة حصول عملية الموت المبرمج للخلايا الجرثومية او نتيجة التغير بالرنا الرسولي والتغير بتكوين البروتينات الخاصة بعملية الموت المبرمج للخلايا Pro-apoptotic proteins (Bax-Bak-Bid) و Anti-apoptotic

(Bel2-BCL-w) proteins كما لاحظ ازدياد عدد الخلايا الميتة نتيجة عملية الموت المبرمج للخلايا عند زيادة الجرعة.

يساعد هرمون FSH على تكاثر سليفات النطف Spermatogonia من خلال تأثيره على خلايا سرتولي والتي تطلق البروتين الرابط للأندروجين Angdrogen binding protien (ABP) والذي يسهل دخول هرمون الشحمون الخصوي الى الخلايا الجرثومية (De-Gendt *et al*., 2004) .لقد أشار Staub وجماعته (2002) الى ان اعطاء عقار Methoxychor والذي له فعل استروجيني وفعل مضاد للأندروجين للأمهات قبل الولادة بأسبوع وللجرذان المولودة من تلك الامهات وغير البالغة من عمر 7 – 42 يوماً سبب نقصاً في عدد سلييفات النطف وعدد الاورمات النطفية وكذلك عدد خلايا سرتولي كما اظهره الفحص النسجي للخصية ووجد ان النسبة بين الاورمات النطفية الى سلييفات النطف عالية وفسر هذا الاختلاف بان الخصى قادرة على التعويض في عملية انتاج النطف عند التعرض لعقار Methoxychor وذلك بتقليل انتاج سلييفات النطف وزيادة الاورمات النطفية . وأضاف ان النقص في اعداد خلايا سرتولي تمنع من التعويض اليومي لأنتاج النطف.

لهرمون الشحمون الخصوي تأثير كبير في تحويل الاورمات النطفية الدائرية الى نطف ناضجة، فقد لاحظ Flickinger و Loving (1976) تحول عملية الانطاف الى مرحلة الارومة النطفية الدائرية عند معاملة ذكور الجرذان البالغة لخلات السايبروتيرون وغياب كامل لخلايا النطف وعزا السبب الى ان تحويل الاورمات النطفية الى نطف ناضجة يقع تحت تاثير هرمون الشحمون الخصوي او ربما يكون هناك خلل في تصنيع الدنا DNA في المراحل الاخيرة من تصنيع النطف حيث لاحظ وجود تغير في مرحلة تكوين القبعة Cap phase في الارومة النطفية ، وكما لاحظ تجمع للدهون في خلايا سرتولي ولايدك وذلك للتغير في ايض الخلايا نتيجة اعطاء خلات السايبروتيرون .

كما ان اعطاء الفلوتاميد يؤثر على محور تحت المهاد – النخامية – الغدد اذ ان لهرمون FSH دوراً مهماً في توالد سلييفات الخلايا النطفية وتحفيز خلايا سرتولي على انتاج بروتينات متخصصة في عملية انتاج النطف (Bustos-obregon *et al* , 2006) .

اظهرت الذكور غير البالغة والمجرعة بخلات السايبروتيرون نقصاً معنوياً واضحاً في مكونات النبيب ناقل المني وكذلك مكونات النسيج البيني ، تتفق هذه النتيجة مع ما وجده Kula (1978) عندما درس تأثير خلات السايبروتيرون في ذكور الجرذان غير البالغة والمعاملة من اليوم 26 الى اليوم 32 من عمر الحيوان حيث وجد خلل في عملية اكمال الطور الرأسي للنطفة Cap phase وتنكس الخلايا في طور الانقسام الخيطي وقلة بأقطار النبيبات ناقلة المني وعزا

السبب الى تأثر هرمون FSH والذي له دور مهم في المراحل الاخيرة من الانقسام الخيطي الاول وكذلك تأثيره على المراحل الاخيرة من عملية نشأة النطف . كما لاحظ O'connor وجماعته (2002) تضخم في خلايا لايدك وتكاثر في انسجتها بشكل غير سوي وتنخر في الخلايا النطفية الاولية وذلك عند تجريع الفلوتاميد قبل البلوغ لحد عمر 63 يوم وعزا السبب الى ان غلق مستقبلات الاندروجين تؤدي الى تعطيل فعل الاندروجين على مستوى الخلايا الموجودة في الخصية ، واضاف Russell وجماعته (1998) الى ان نقص الاندروجين يؤدي الى تغيرات نسجية في الخصية منها تضخم خلايا لايدك وعدم توالد الخلايا الجرثومية .

لقد اشارت نتائج قياسات اقطار النبيبات ناقلة المني ذيل البربخ الى وجود فروقات معنوية في الذكور البالغة وخاصة عند المعاملة لمدة 50 يوماً وهذا يتفق مع ما وجده Corton و Capinskas (2004) حيث وجدوا ان التعرض للملوثات مثل phthalate ester هي مادة تستخدم في صناعة البلاستك تؤدي الى اختزال في اقطار النبيبات ناقلة المني وكذلك اختزال في اوزان الخصى وعزا السبب الى زيادة عملية الموت المبرمج للخلايا الجرثومية وحدوث تنخر وانسلاخ في الخلايا الجرثومية في الانابيب المنوية (Gangolli , 1982) .

يؤدي التعرض لمضادات الاندروجين خلال المرحلة الجنينية الى تجمع خلايا لايدك نتيجة هجرة تلك الخلايا الى مواقع معينة في النسيج البيني في الخصية وهذا التجمع يؤدي فيما بعد الى خلل في وظيفة خلايا سرتولي (Mahood *et al.*, 2006) . هنالك نوعين من البروتينات المتعلقة بحصول الموت المبرمج المزمن للخلايا وهي caspase-3 و6 caspase- والتي تؤدي الى تثبيط عملية الانطاف في ذكور الحيوانات المولودة من الامهات المعاملة بالفلوتاميد حيث يحث الفلوتاميد زيادة هذين العاملين في الرنا الرسولي mRNA للخلايا الجرثومية اعتماداً على كمية مضادات الاندروجين التي تتعرض لها في الذكور البالغة (Omezzine *et al.*, 2003) ، او قد يعود سبب تنكس عملية الانطاف في الذكور المولودة من الامهات المجرعة بمضاد الاندروجين الى التأثير في كروموسومات الخلايا الجرثومية واطوار النضج خلال عملية الانطاف نتيجة الحرمان من الشحمون الخصوي حيث تكون الخصية الجنينية اكثر حساسية لمضاد الاندروجين (MyIchreest *et al.*, 2000) .

اوضحت نتائج قياسات اقطار النبيبات ناقلة المني وقطر ذيل البربخ حدوث فروقات معنوية وخاصة في الذكور البالغة والمجرعة لمدة 50 يوماً مع عدم تأثر سمك الطبقة الظهارية للبربخ . في حين لم تتأثر اقطار النبيبات ناقلة المني واقطار ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية وقطر الفراغ في ذكور الجرذان البالغة والمجرعة لمدة 21 يوماً و 35 يوماً كما لوحظ انخفاضا" في المعايير السابقة في خصى ذكور الجرذان غير البالغة وعانت الذكور المولودة من الامهات

المعاملة ، بخلات السايبروتيرون من نقصا" في قطر وسمك الطبقة الظهارية وقطر الفراغ للنبيب ناقل المني وخاصة عند التعرض لخلات السايبروتيرون في اليوم العاشر والخامس من الحمل اضافة الى النقص في قطر البربخ وانعدام المعنوية بالنسبة لسمك الطبقة الظهارية للبربخ. هذه النتائج تتفق مع ما وجده Corton و Lapinskas (2004) من ان هناك اختزال في حجم الخصى وقصور في وظيفتها ونقص في أقطار النبيبات ناقلة المني وعزا السبب الى تنخر الخلايا الجرثومية وزيادة عملية الموت المبرمج للخلايا كما وجد Okur وجماعته (2006) ان معاملة الامهات بمضاد الاندروجين الفلوتاميد في اليوم 16 – 19 من الحمل ادى الى اختزال اقطار النبيبات ناقلة المني وسمك الطبقة الظهارية مقارنة مع مجموعة السيطرة وعزا السبب الى منع عمل الاندروجينات اثناء الحمل وبعد الولادة والذي يؤدي الى تثبيط نمو الخصية.

5-6- تأثير خلات السايبروتيرون على الجهاز التناسلي مابعد الولادة.

لوحظ في الدراسة الحالية التأثير المهم الذي احدثه العقار في المواليد من الامهات المعاملة بخلات السايبروتيرون ومنها الاختلاف في البعد بين فتحة المخرج والتناسل AGD ومؤشر الاعضاء التناسلية وعدم نزول الخصى في جهة واحده وفي جهتين وحصول تشوهات في القضيب وهذا يتفق مع ما وجده Bowman وجماعته (2003) من ان التعرض للـ Finasteride وهو مضاد لمستقبلات الاندروجين ومثبط مصنع الشحمون الخصوي خلال الفترة الجنينية يؤدي الى تغير AGD وظهور الحلمات في الذكور وحصول تشوهات في القضيب ، اختفاء الخصية وعدم نزولها، تشوة البروستات وذلك عند اعطاءه بجرع 0.01 و 0.1 و 1 و 10 و 100 / ملغم / كغم / يوم حيث يؤثر على انزيم α redactase II 5 يثبط تحويل الشحمون الخصوي الى الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين وعزى السبب الى ان هذين الهرمونين مهمين خلال التطور الطبيعي للجهاز التناسلي الذكري فالشحمون الخصوي مهم لتطور قناة وولف الى البربخ والوعاء الناقل والحويصلات المنوية وايضاً مهم في التطور الطبيعي للخصية . الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجيني والذي ينتج موضعياً من الشحمون الخصوي بوجود انزيم α -redactase II 5 والذي يشارك في عملية تطور الحديبة التناسلية Genital tubercle والجيوب التناسلية البولية Urogenital sinus في الجهاز التناسلي الذكري الخارجي والبروستات.

وخلال التطور والنمو الجنيني يساهم الاندروجين في نمو المنطقة العجانية بين الحليمات الجنسية Sex papilla وبين منطقة الشرج Anus والذي يزيد AGD في الحياة الجنينية ولكن التعرض لمضاد الاندروجين يؤدي الى قلة (AGD) وهذا متعلق بالاضطراب

الحاصل للأندروجين ومتأيضاته مثل DHT (McInttyre *et al*., 2001) كما ان التعرض الجنيني للـ di(n-butyl phthatate) وهو نوع من المواد التي تدخل في صناعة البلاستك يؤدي الى التأثير في تطور الجهاز التناسلي الذكري حيث وجد Moore وجماعته 2001 ان اعطاءه بجرع 0 و 375 و 500 و 750 و1 ملغم / كغم / يوم من اليوم 3 الى اليوم 21 من الحمل ادى الى حدوث قلة AGD وعدم نزول الخصى وعدم تمايز البربخ والبروستات والحويصلات المنوية . من خواص خلات السايبروتيرون ان لها فعل بروجستيني قد يؤدي الى التشوهات بالقضيب والى القلة لـ AGD وهذا يتفق مع ما وجده Buckley وجماعته (2006) من ان اعطاء Vinclozolin وهو مضاد فطري يستخدم في الزراعة وخاصة في مكافحة فطريات العنب أناث الجرذان الحوامل من اليوم 13 -17 من الحمل قد ادى الى تشوهات في الجهاز التناسلي الخارجي مثل تشوه القضيب للجرذان المولوده من تلك الامهات وعزى السبب الى التغير في مستوى الرنا الرسولي لتصنيع الاندروجين ومستقبلات الاندروجين α و β ومستقبلات البروجسترون حيث وجد ان هناك زيادة في مستقبلات البروجسترون ومستقبلات البروجسترون الفا وهذا يؤدي من ثمَّ الى التشوهات بسبب الفعل الاستروجيني والبروجستروني الذي يؤدي الى التحول نحو الانوثة.

وتتفق الدراسة الحالية مع ما وجد Swan وجماعته (2005) من ان التعرض الجنيني للـ Phthalate وهو مادة تستعمل في صناعة الصابون ومساحيق الغسيل يؤدي الى ضعف بوظيفة الخصى وقلة AGD في ذكور القوارض وأضاف ان التعرض لهذا المركب متعلق بقصر AGI وهو مؤشر الاعضاء التناسلية وعدم نزول الخصى الكامل واضاف ان هناك تأثير عكسي للتعرض البيئي للـ phathalatester في تطور الجهاز التناسلي في الانسان . كما ان التعرض الجنيني للـ phathalate ينتج تشوهات في البربخ والوعاء الناقل والاعضاء التناسلية الخارجية وعدم نزول الخصى وقلة AGD وهذه التغيرات مصاحبة للقلة بانتاج الشحمون الخصوي في المرحلة الجنينية كما انها متعلقة بالجينات المسؤولة عن عدد من الانزيمات والبروتينات المشاركة في صناعة الشحمون الخصوي في خلايا لايدك الجنينية (Foster *et al*., 2006) .

وأشار wolf وجماعته 2000 الى ان معاملة الاناث الحوامل بمضادات الاندروجين عند اليوم 16 – 17 و 18 – 19 يوماً من الحمل يؤدي الى احداث قلة AGD عند اليوم الاول بعد الولادة وعزى السبب الى التغيير في مستقبلات الاندروجين على مستوى الانسجة وفي دراسة على الانسان وجد ان افراز مضادات الاندروجين مع البول يكون بصورة اكثر خلال مدة الحمل في النساء الحوامل مع ولادة ذكور غير مكتملي الذكورة ومن المتوقع ان تكون هناك

تغييرات في قياسات AGD . كما وجد ان تاثير مضادات الاندروجين في القوارض اقل من الانسان وعزا السبب الى ان الايض العام في القوارض اسرع وهذا يقلل من تاثيراته (Main *et al* .,2006) . وتتفق هذه الدراسة مع Marsee وجماعته (2006) من ان هناك علاقة بين معاملة الحوامل بمضادات الاندروجين والاختزال في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في المواليد الذكور وهذه العلاقة ترتبط طرديا مع مؤشر الاعضاء التناسلية AGI.

5-7- تاثير خلات السايبروتيرون في الكفاءة التخصيبية

اظهرت الدراسة الحالية وجود فروقا معنوية في الكفاءة التناسلية والجنسية في الذكور البالغة والمعاملة بفترات مختلفة (21 و35 و50) يوماً حيث اشارت النتائج الى قلة في نسبة الاخصاب عند زيادة فترة التجريع مقارنة مع مجاميع السيطرة وكذلك عند مقارنة المعاملات مع بعضها وهذا التاثير امتد على الكفاءة الجنسية وتكوين السدادة الشمعية Plug في الاناث وبعد المزاوجة مع الذكور المجرعة ولكن بدون فروق معنوية. كما أوضحت النتائج وجود فروق معنوية في نسبة حدوث الاخصاب وقلة بالكفاءة الجنسية في الذكور المعاملة قبل البلوغ وقد يعود التغيير في الكفاءة التناسلية الى التغير في معايير النطف والتي شملت القلة في تركيز النطف في الخصية والبربخ وقلة في النسبة المئوية لحركة النطف والنسبة المئوية للنطف الحية وزيادة النسبة المئوية للنطف اللاسوية وهذا يتفق مع ما وجده Rajendren و Dominic (1999) من ان اعطاء خلات السايبروتيرون يؤدي الى التاثير على الخصوبة بالاضافة الى التأثير في الرغبة الجنسية وخاصة بالجر ع العالية ولكن عند اعطاءه بجرع مناسبة يؤدي الى التاثير على الخصوبة من غير التاثير في الرغبة والكفاءة الجنسية . كما اشار Klinefelter وجماعته (2001) الى ان اعطاء Bromochloro acetic acid وهو ملوث طبيعي للماء ويعمل عمل مضاد الاندروجين بجرعة 72 ملغم / كغم يؤدي الى القلة بعملية الانطاف والتي تؤدي الى قلة الخصوبة في ذكور الجرذان البالغة حيث وجد ان هناك قلة في خصوبة نطف ذيل البربخ باستعمال التلقيح الاصطناعي وقلة في النسبة المئوية للحركة التقدمية للنطف وكذلك قلة بنوعين من بروتينات غشاء النطفة (SP_9 و SP_{22}) كما اضاف ان معرفة كمية بروتين SP_{22} مهم بالتنبؤ لمعرفة الخصوبة المستقبلية . وقد يعود سبب نقصان نسبة الخصوبة الى النقص الحاصل بأوزان الاعضاء التناسلية والغدد الملحقة (Billand , 1982) او قد يعود السبب الى التشوهات الحاصلة في الجهاز التناسلي مثل التشوه الحاصل في البربخ والذي يؤدي الى انسداده ومن ثم غلق الاوعية الصادرة والتي تؤدي الى قلة الخصوبة (Fisher *etal*., 2003) .

كما لوحظ ان معاملة ذكور الجرذان قبل البلوغ سبب ضمور في البربخ والحويصلات المنوية مما يؤثر سلبا في مكونات السائل المنوي وبالتالي على نسبة الخصوبة (Milone *etal*.,1980) اما Bustos – Obregon وجماعته (2006) فقد عزى سبب قلة الخصوبة في ذكور الفئران المعاملة بالفلوتاميد الى التغيرات الحاصلة في الحويصلات المنوية والتي تفرز المواد المهمة لحركة وحيوية النطف مثل الفركتوز . كما ان نضج النطف واكتسابها القابلية التخصيبية يتم في البربخ نتيجة اكسدة بروتين الثايول في النطفة وذلك بوجود هرمون الشحمون الخصوي الذي يساعد على عملية الاكسدة كما وجد Seligman وجماعته (1997) ان خلات السايبروتيرون تسبب زيادة نسبة الثايول وعدم اكسدته في البربخ وعزى السبب الى قلة هرمون الشحمون الخصوي الذي يؤدي الى قلة نضج النطف ومن ثم الى قلة قابليتها للتخصيب .

5-8- تاثيرات خلات السايبروتيرون في الكفاءة التناسلية

للشحمون الخصوي ومتأيضاته التي تشمل الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين والاستروجين دوراً مهماً في تطور عملية التزاوج في الذكور البالغة ، حيث يؤثر الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين في تطور الاعضاء التناسلية الخارجية وتطوير النواة الشوكية Spinal nucleus للعضلة البصلية الكهفية Bulbocavernosus muscle . بينما الشحمون الخصوي والاستروجين يؤثران في تطوير السلوك الذكوري في الجهاز العصبي. الشحمون الخصوي يعمل على مستقبلات الاندروجين ومستقبلات الاستروجين وذلك بتحويل الاندروجين الى استروجين بواسطة عملية الارمثة Aromaticzation في ادمغة الذكور البالغة لتحفيز عملية التزاوج والتي تتطلب تعرض الجهاز العصبي المركزي CNS الى كمية مناسبة من الاستراديول داخل الخلية (Casto *etal*., 2003). تتكون السدادة الشمعية plug بعد الجماع وهي عبارة عن افرازات البروستات والحويصلات المنوية والغدد المساعدة على التخثر بالاضافة الى النطف الاتية من الخصية . يعمل الشحمون الخصوي على مستقبلات الاستروجين الفا(ER α α) Estrogen receptor لتنظيم مستقبلات الاندروجين في الخلايا العصبية والتي تكون مسؤولة على تحفيز التصرف التناسلي (Wersinger *etal*., 1997) . فعل الهرمونات الستيرويدية خلال تطور الدماغ لها تاثير عميق في فسلجة التناسل والتصرف الجنسي عند البلوغ حيث ان المستقبلات الستيرويدية تتطلب وجود نواة مساعدة مثل(SR-c-1) 1 – Steroid receptor coactivator والمهمة في تطور الدماغ والتصرف التناسلي (Anger *etal*., 2000) وكذلك فان الهرمونات الجنسية تعمل على وظيفة الناقل العصبي Neurotransmitter اما بصورة مباشرة من خلال تغيير صناعة المفرز أو الراجع منه

أوغير مباشرة بارتباطها مع DNA حيث تزيد من صناعة البروتين . يتحول الشحمون الخصوي الى استراديول Oestradiol بالدماغ وهو المسؤول عن السلوك الذكوري في الذكور (Hotchkis *etal*., 2002) حيث تنتج كمية كبيرة من الشحمون الخصوي بالاجنة الذكور خلال المرحلة الجنينية وهو مسؤول عن اكمال نمو الاعضاء التناسلية وتطور السلوك الذكوري (Vanderbergh *etal*., 2004) .

تتفق هذه الدراسة مع ما وجده Morse وجماعته (1973) من اعطاء خلات السايبروتيرون بجرعة 200 ملغم / يوم الى الذكور البالغة لمدة 16-20 اسبوع يؤدي الى قلة بتركيز النطف او قلة بالرغبة والقدرة الجنسية . بينما وجد Agmo (1975) ان اعطاء خلات السايبروتيرون للارانب بجرعة 20 ملغم لمدة 3 اسابيع ادى الى قلة بعدد مرات القذف وحجم القذفة من غير التأثير على القدرة الجنسية .

وفي دراسة على ذكور الجرذان في مرحلة ما قبل البلوغ لمعرفة تاثير خلات السايبروتيرون على قابلية الجرذان التناسلية والتخصيبية بعد توقف العلاج . حيث وجد Steinbeck و Neumann (1971) ان القابلية التناسلية المتعرف عليها بقياس السدادة الشمعية المهبلية Vaginal plug والكفاءة التخصيبية عادت الى الطبيعي بعد ستة اسابيع من توقف العلاج . واضاف ان هذه الفترة تقل عند اعطاء مضاد الاندروجين لذكور الجرذان البالغة وعزا السبب الى ان التعرض لمضاد الاندروجين في مرحلة ما قبل البلوغ لا يتداخل مع الكفاءة التناسلية بعد توقف العلاج الا في بعض الحيوانات والتي كانت فيها اوزان الاعضاء التناسلية اقل من الطبيعي .

كما وجد Faucher و جماعته (1985) ان لأعطاء خلات السايبروتيرون قبل البلوغ من عمر 10 ايام – 40 يوماً تأثيرا" على الكفاءة التخصيبية من غير التاثير على الكفاءة التناسلية . واضاف Schenck و Neumann (1978) ان لخلات السايبرتيرون فعل تثبيطي للاخصاب بالاضافة الى التاثير في الرغبة والقدرة الجنسية كما أشار Baatrup و Junge (2001) الى قلة سلوك المغازلة في نوع من الاسماك Guppy poecilia عند التعرض لثلاثة انواع من مضادات الاندروجين DDT و P.P. DDE وكذلك عند التعرض للفلوتاميد.

المصادر العربية:-

- الهادي ، فارس ناجي عبود والجبوري ، لينا فاضل حمزه .(2000). دراسة تأثر خلات السايبروتيرون Cyproterone acetate في خصوبة ذكور الفئران . مجلة كلية التربية للبنات / جامعة بغداد . العدد 11(2):9-18.

- الراوي ، خاشع محمود (2000) . المدخل الى الاحصاء الطبعة الثانية كلية الزراعة والغابات ، جامعة الموصل .

- الهادي ، فارس ناجي عبود (1989) : تأثير مضادات الاندروجين في خصوبة ذكور الفئران البيض . رسالة ماجستير ، كلية العلوم – جامعة بغداد .

References

- Schoot , P. V. (1992). Disturbed testicular descent in the rat . Repro. and Ferti, 96:483-496.

-Agmo, A. (1975). Cyproterone acetate diminishes sexual activity in male rabbits. Journal of Reproduction and Fertility 44(1): 69-75.

-Anger, A. P.; Tetel, M. J.; and Mccarthy, M. M.; (2000). Steroid receptor coactivatorl (SRC-1) mediates the development of sex specific brain morphology and behavior . PNAS .97(13): 7551-7555.

-Appu, S.; Lawrentschuk, N.; Grills , R. J.& Neerhut, G. (2005). Effectivenss of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing Hormone releasing Hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. The Joural of Urology.. 174 (1) 140-142.

-Arrau, J.; Bustos-obregon, E.; Hoecker, G. & Ramos , A. (1975). Biologia de la reproduction animal . Andres Bello. Santiago.

-Baatrup, E. and Junge, M. (2001). Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male (Guppy poecillia reticulate). Enviromental Health prespective health . perpectives .109 (10):1063-1069.

-Back, DJ.; Glover, T.D., Shenton, J. C. and Boyd, G.P. (1977). Some effects of cyproterone and cyproterone acetate on the reproductive physiology of the male rat. Journal of reproduction and fertility. *49*: 237-243.

-Bahceci, M.; Tuzcu, A.; Dursum, M.; Erten, M. and Yukselen, U. (1999). The effects of flutamide on Lipid profile, Insulin , sensitivity , hirsutism and gonadotropins in women with polycystic syndrome. Tr. J.Med. Sci. 29: 677-681.

-Baum, M. J.; Woutersen , P. J. and Slib, A. K. (1991). Sex difference in whole- body androgen content in rats on fetal days 18 and 19 without evidence that androgen passes from males to females . Biol. Reprod., *44*:747-751.

-Baylay , M.; Larsen , P. F.; Baekgaard , H. & Baatrup, E. (2003). The effects of vinclozolin , an antiandrogen fungicide on male guppy secondary sex characters and reproductive success. Bio. Rerprod. , *69*: 1951-1956.

-Berman, D.M., Tian, H., and Russell, D. W. (1995). Expression and regulation of steroid 5α reductase in the urogenital tract of the fetal rat. Mol. Endocrinol. 9: 1561-1570.

-Billand , R. (1982). Attempts to inhibit testicular growth in Ravtrout with antiandrogens (cyproterone , cyproterone acetate , oxymetholone) and busalfan given during the period of spermatogenesis. General and Comparative Endocrinology, *48*:33-38.

-Borski, R. J.; Tsai W.; Demott-friberg, R. and Barkan, A.L. (1996). Regulation of somatic growth and the somatotrophic axis by gonadal steroids : primary effect of insulin – like growth factor I gene expression and secretion. Endocrinology, *137*: 3253-3259.

-Bowman, C. J.; Norman J. B.; kati, J. T.; Duncan G. W. and foster , P.D. (2003). Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. Toxicological Sciences, *74*:393-406.

-Bozec, A.; Chuzel , F.; Chater, S.; Pauli , C.; Bars, R.; Benahmed , M. and Muduit, C. (2004). The mitochondrial dependent pathway is chronically affected in testicular germ cell death in adult rats exposed in utero to antiandrogens. J. Endocrin. , *183*:79-90.

-Broulik, P.D. and Starka, L. (1997). Effect of antiandrogens casodex and epitestosterone on bone composition in mice. Bone, *20*(5): 473-475.

-Buckley, J.; Willingham, E.; Agras , K.; and Baskin , L. S. (2006). Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilizion of females and alteration of progesterone receptor expression in vivo an experimental study in mice. Environmental Health : A Global Access Science Soure . 5: 4 Pp.1-6.

-Burris, A. S.; Rodbard , H. W. and Sherins, R. J. (1998). Gonadortopin therapy in men with isolated hypogonadism The response to human chorionic gonadotropin in predicted by initial testicular size . J. Clin. Endocrinol .Metab.966: 1144-1148.

-Bustos- Obregon, E.; Esponda, P.& Sarabia, L. (2006). Effect of flutamide in mouse spermatogenesis and on the function of seminal vesicle and prostate. Int. J.Morphol., *24*(2): 171-174.

-Campos, M.; morais, P.L.& pupo, A. S. (2003). Effect of cyproterone acetate on a Lphal-adrenoceptor subtypes in rat vasdeferens . Brazilian Journal of Medical and Biological Research *36*: 1571-1581.

-Casto, J. M., ward , O. B.& Bartke, A., (2003). Play, Copulation, anatomy , and testosterone in gonadally intact male rats prenatally exposed to flutamide. Physiology and Behavior *79*:633-641.

-Chang, C., Chen, To, Y.; Yen DerS.; Xu, Q. Wany R. Sh.; Guillou F.; Lardy H.;& Yeh Sh. (2004). Infertility with defective spermtrogenesis and hypotestosteronemia mice lacking the androgen receptor in sertoli cells. Proc Natl Acad Sci USA. *101* (18): 6876-6881.

-Chen, C. D.; Welsbie , D. S.; Tran, C.H.; Baek, S. H.; chen, R.; Vessella, R.; Rosenfeld, M. G. & Sawyers , Ch. L. (2004). Molecular Determinants of Resistance to antiandrogen therapy. Nat Med. *10*(1) 33-39.

-Clark, R.L.; reson , C.A.; prahalada, S.; Robertson, R.T.and Lochry, E. A. (1993). Critical developmental periods for effects on male rat genitalia induced by finasteride , a 5α- redactase inhibitor-toxicol. Appl. Pharmacol. (119):4-40.

-Colbert, N. K. W.; Pelletier , N. C.; Cote, J. M.; Concannon , J. B.; Jurdak, N. A.; Minott, S. B.; and Markowski , V. P. (2005). Perinatal Exposure to low levels of the Environmental Antiandrogen vinclozolin Alters sex-Differentiated social play and sexual Behaviors in the Rat. Environmental Health Perspectives .. 113(6): 700-706.

-Console, G. M. , Jurdo, S. B.; Rulli, S.; Calandra R. S.&Gomez Dumm, C.L.A (2001). Ultrastructural and Quantitative Immunohistochemical changes induced by nonsteroid antiandrogens on pituitary gonadotroph population of prepubertal male rats. Cells Tissues Organs in Vivo , in Vitro. *169*(1):64-72.

-Corton, J. Ch. and Lapinskas , P. J. (2004). Peroxisome proliferators . activated receptors : Mediators of phthalate ester- induced effects in the male reproductive tracts. Review Toxicological sciences. *83* 4-17.

-Costello, L. C.; Liu, Y.; Zou, J. & Franklin, R. B. (1999). Evidence for to zinc uptake transporter in Human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone . J. Biol. Chem.. *274*(25): 17499-504.

-Crowford, B. A.; Sinan, J.; Sempsom, J.M.& Handelsman , D. J. (1993) Androgen regulation of circulatory insulin like growth factor during puberty in male hypogonadal mice. J. Endocrinol., 139:57-65.

-De-Gendt. K.; Swinnen, J. V.; Saunders , P. T; Schoonjans, L.; Dewerchin , M.; Devos , A.; Tan , K.; Atanassova , N.; Claessens , F.; Lecureuit, C. H.; Heyns, W.; Carmeliet, P.; Guillou, P.; Guillou, F.; Sharpe; R. M. & Verhoereu, G. (2004). A sertoli – cell selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenesis arrest in meiosis. Arch.Androl., 22(1):1-13.

-De-Kretser, D. M.; Loveland , K. L.; meinhardt , A.; Simorangkir, D. and. Wreford , N. (1998). Spermatogenesis . Hum Reprod , *13* (Suppl. 1): 1-8 .

-De-Lamirande , E.; Leclerc, P. and Gagnon , C. (1997). Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for acrosome reaction and fertilization . Molecular Human , Reproduction . *3*: 175-194.

-De-Rooij, D.G. (2001). Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells . Reproduction , *121*(3) : 347-54.

-Dihiya, R.; Lee, C.; Haughney, PC.; Chui, R. & HO, R.; Deng G. (1996). Differential gene expression of transforming growth factors alpha and beta, epidermal growth factor, keratinocyte growth factor , and their receptors in fetal and adult human prostatic tissues and cancer cell lines. Urology. *48*(6): 963-70.

-Doring , HF.; Ilgner, M. (1983). [Treatment of moderately severe virilism of women with Diane and Androcur 10] . Z. Hautkr. *58(*10) 761-7.

-Falsetti, L.; Gambera, A.&Tisi, G. (2001) Efficacy of combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine , clinical

and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. Oxford Journals . 16(1): 36-42.

-Faucher. J. C.; Berger, M.; Deturckheim, M.; Veyssiere , G. and Jean, C. (1985). Permanent changes in the functional development of accessory sex organs and in fertility in male mice after neonatal exposure to cyproterone acetate. Journal of Endocrinology,. 104 (1): 113-120.

-Fisher, J. S. (2004). Environmental anti-androgens and male reproductive health focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome Review Reproduction .*127*:305-315.

-Fisher, J. S.; Macpherson, S.; Marchetti, N. and Sharpe, R. M. (2003). Human testicular dysgenesis syndromes a possible model using in utero.exposure of the rat to dibutyl phthalate. Human Reproduction , 18: 1383-1394.

-Flickinger , G. J. & Loving , C.K. (1976). Fine structure of testis and epididymis of male rats treated with cyproterone acetate Am. J. Anal., 146: 35-38.

-Foster , P. M. D. (2006). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phathalate esters. (Review). International Journal of Andrology.. 29(1) 140.

-Foster , P. M.D. (2003). Fetal exposure to two chemical cause of male reproductive disorders Later in life. during the 55th Annual meeting of the PA July 20-24.. Association for clinical chem..

-Foster, P. M. D., Harris M. W. (2005)Changes in Androgen – Mediated Reproductive Development in male rat offspring following exposure to a Single oral Dose of flutamide at different gestational ages. Toxicological Sciences 85(2): 1024-1032.

-Franca, L. R.; Ogawa, T. A., Varbock, M. R.; Brinster, R. L. and Russell, L. D. (1998). Germ cell genotype controls cell cycle during spermatogenesis in the Rat. Biology of Reproduction *59*-1371-1377.

-Fukushima , S. and Freyberge, A. (2003) Simple rapid assays for conventional definite testing of endocrine disruptor hazard : summary and recommendations. Pure Appl. Chem., 75 (11-12): 2479-2482.

-Gangolli. S.D. (1982). Testicular effect of phthalate esters. Environ. Health perspect. *45*:77-84.

-Ganong , W. F. (2003): Review of medical physiology. 21st Ed. Lange medical Books/ McGraw Hill. London , Mexico , Sanfrancisco, Chicago, Toronto , Madrid , New Jersey.

-Ganong, W. F. (2001) . Review of medical physiology . 20st Ed. Lange medical Books/ McGraw Hill,New York .Chicago, Sanfrancisco,Lisborn, London,Madrid,New Delhi.

-Ganong, W.F. (1989). The Development and function of the reproductive system in: Revew of Physiology Ganong W.F.; Joes and Deloris(ds) middle East Edition. California.

-Gonzales, G.F. (1989) .Functional structure and ultrastucture of seminal vesicles Arch. Androl., *22*(1):1-13.

-Griswold, M. D. (2004). What compounds mediate communication with in the male reproductive system, where and how are male associated hormones produced? Gonadotropins , steroids and their sites of synthesis production of gonadotropins in : *Handbook of Andrology* . Boston , M. A. (ed). American society of Andrology. Accessed Nov. Oc., 2005. Available at: http// www. Andrology society . comresoureces / hand book/ chapter.7.

-Grossmann , E.; Hugng and Tindall, J. (2001). Androgen receptor signaling in androgen refractory prostate cancer, J. The National Cancer institte,. 93(22): 1687-1697.

-Guyton, A. (2000). Endocrinology and reproduction . In: physiology of the Humans Body. Guyton , A. C. (ed) . W. CBS college Publishing, New York. Pp. 557-627.

-Guyton, A. C.; and Hall, J. E. (2001). Reproductive and hormonal function of male (and the pineal). In: Texbook of medical physiology.Guyton, A.C., and , Hal , J. E(eds) 1st ed Aharcourt Publishers International company, philadephia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. Pp. 1003-1015.

-Hass, Jr. G. and Beer , A. F. (1986). Immunologic inflounce on reproductive biology : sperm gametogenesis and maturation in the male and female genital tracts . fertile. Steril., *46*: 753-764.

-Hellerstedt, B. A. and Pienta, K.J. (2002) . The current state of Hormonal . Therapy for prostate cancer. CA Cancer J. Clin.; 52: 154-179.

-Heras, M.; Suescun, M.O.; and calandra, R.S. (1988). . Ornithine decarboxylase activity as amarker of androgen and antiandrogen action in the rat epididymis. J. Reprod. And Ferti., 83: 177-183.

-Hess, R. A. (1999). Spermatogenesis, overview, Encyclopedia of Reproduction , vol. 4: 539-545.

-Hinting, A. (1989). Methods of some analysis In: Assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis , Mishigan University.

-Hinton, B. T. (2004). Whate dose the epididymis do and how does it do it? Physiology, sperm maturation In: ***Hand book of Andrology*** . Boston, M. A. (ed). American Society of Andrology . Accessed

Nov. 04, 2005. Available at: http:// www andrology society . com/ resources / handbook/ch. 7.

-Homady , M.H.; Abid AL- khayat, T. H, and Brain , P. F. (1986).Effect of different doses of of cyproterone acetate (CA) on preputial gland structure and activity in intact male mice. Comp. Biochem. Physiol.. *85* (1): 187-191

-Hotchkiss, A.K.; Ostby, J. S.; Vandenbergh, J. G. and Cray, J. L.f. (2002). Abdrogen and environmental antiandrogens affect reproductive development and play behavior in the Sprague – Dawley rat. Environ. Health Prespect. 110(Suppl.3): 435-439.

-Humason , G. L. (1967): Animal tissue technique 2nd freemond , W.H. and company. Sanfrancisco and London, P:569.

-Ibelgaufts , H. (2006). P-mod-s COPE : cytokines & cells online pathfinder Eneyclopacdia. Cope.cyi version 5.

-Iraji , F.; momeni, A.; Naji,S.M.;and siadat, A.H.(2006) The efficacy of topical cyproterone acetate alcohol lotion versus placebo in the treatment of the mild to moderate acne vulgaris: a double blind study. Dermatology online Journal 12 (3):26.

-Jacobi, G.H.; Altwein, J. W.; Kurth, K. H.; Basting , R. & Honenfellner, B. (1980). Treatment of advanced prostatia cancer with parental cyproterone acetate aphase III randomized trial. British J. Urol., 52: 208-215.

-Kangasniemi , M.; Dodge, K.; Pemberton, A.E.; Huhtaniemi , I. and meistrich, M.L. (1996). Suppression of mouse spermatogenesis by a Gonadotropin-Releasing Hormone antagonist and antiandrogn: failure to protect against radiation induced gonadal damage. Endocrinology *137*(3) 949-955.

-Kauli, R. Lewin, R. P.; Keret. Q. and Laron Z.(1977). The LH and FSH responses to LH releasing hormone (LH-RH) in girls with true precocious puberty treated with cyprotero nacetate. European Journal of pediatrics vol. *125* (31): 205-212.

-Keller, E. T.; Ershler, W. B.; and chang, C.(1996). The androgen receptor: Amediator of diverse responses. Frontiers in Bioscience. *1*: 59-71 .

-Kerrigan, J. P. and Rogoll, A. D. (1992). The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and odolescence. Endocrin. Rev., *113*:281-298.

-Klinefelter, G. R.; Lasky. J. W.; Ferrell , J.; Suarez , J. D. & Rberts , W. L. (1997). Discriminate analysis indicaters a single sperm protein (SP22) is predictive of fertility following exposure to epididymal Toxicants . J. Androl., *18*: 139-150.

-Klinefelter, G. R.; Strader, L. F.; Suarez, J. D.; and Roberts, N. L. (2002). Bromochloroacetic acid exerts Qualitative effects on rat spermi implications for a novel Biomarker. Toxicological Scienees. *68*: 164-173.

-Kula, K. (1978). The influence of human menopausal gonadotropin , natrium fluoride and cyproterone acetate on the spermatogenesis in immature rats. Andrologia .10(3): 223-33.

-Lambright, C.; Ostby, J.; Bobseine, K.; Wilson, V.; Hotchiss, A. K.; Mann, P.C.; and Gray, J. L.E. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of Linuron: An antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. Toxical. Sci., *56*:389-399.

-Lucase, J. C.; Renfree, M. B.; Shaw, G. and Bulter. C.M. (1997). : The influence of the antiandrogen flutamide on early sexual

differentiation of the marsupial male. J. Peprod. Fertil, 109(2): 205-212.

-Lund, T. D., Munson, D. J.; Adlercreutz, H.; Handa, R.J.; Lephart, E. D. (2004). Androgen receptor expression in the rat prostate is down. Regulated by dietary phytoestrogens. Reproductive Biology and Endocrinology 4:5 .

-Mahood, I. K.; Hallmark, N.; Mckinnell , C.; Walker, M. Fisher J. S.; and Sharpe, R. M. (2006) Abnormal leydig cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to di(n-Butyl) phthalate and Its possible Role in testicular Dysgenesis .Endocrinology . vol. 146. No.2 Pp. 613-623.

-Main , K. M.; Mortensen , G. K.; Kateva, M.P. M.; Boisen , K. A.; Damgaardilda , N.; Chellakooty, M.; Schmidtilda, M.; Suomi, A.; Virtanen, H. E.; Peterson, J. H.; Andersson , A. M.; Toppari , J. and Skakkebeck , N. E. (2006). Human breast milk contamination ion with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age . Environ. Heath perspect., 114: 270-276.

-Majdic, G.; Millar, M.R.and Saunders, P. T. (1995) . Immunolocalisation of and rogen receptor to interstitial ells in fetal rattestes and to mesenchymal and epithelial cells of associated ducts. J. Endocrinology, 147(2) : 285-293.

-Malstrom, S. E., Tornavaca, D.; Meseguer, A.; Purchio, A. F. and West , D. B. (2004). The characterization and hormonal regulation of kidney androgen-regulated protein (kap) luciferase transgenic (mice)Toxilogical Sci, *79*:266-277.

-Mannaa, F.; Ahmed , H. H.; Estefan, S. F.; Sharaf , H. A.; Eskander , E. F.(2005) Saccharomyces cerevisiae intervention for relieving flutamide – induced hepatotoxicity in male rats.. 60(9): 689-695.

-Marsee, K.; Woodruff, T. J.; Axelrad, D. A.; Calafat, A. M. & Swan, S. H. (2006). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of in fants exhibiling reduced anogenital distance. Environ. Health perspective, *114*:805-809.

-Mason, M.; patel , A.; popert, R.; Waxman , J. (2003). Drug information : cyproterone acetate Brand name : cyprostat..

-Matte, A.C. and Fabian, E. (1978). The effect of cyproterone acetate on motor, activity , aggression, Emotionality, body weight and testes wild mice. Andrologia, *10*:155-165.

-McGinley, J. I.; Sanchez R. S.; Spencere J. R.; Yee, B. and vauglhan ED. (1992). Comparison of the effects of the 5- alpha redactase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation dose-response studies.Endocrinology,*131*:1149-1156.

-McInttyre, B. S.; Barlow, N. J.; and Foster, P. M. D. (2001). Androgen mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in uteroi permanwence and correlation of early postratal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tisues. Toxicol. Sci.62, 236-249.

-Meachem, S. J.; Wreford , N. G.; Robertson. D. M. & Melachlan, R. I. (1994). Androgen action on the restoration of spermatogenesis in adult rats: effects of human chorionic gonadotrophin. Testosterone and Flutamide administration om germ cell number. Int. J. Androl. *20*: 70-9.

-Merigyiola , M. C.; Bermner , W. J.; costantion , A. cintio, G. D.; and flamigni, C. (1998). Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. Human Reproduction . 13(5): 1225-1229.

-Merigyiola, M.G.; Costantion , A.; Cerpolini, S.;Bremner, W.J.; Huebler, D.; Morselli Labatc, M.A.; Kirsch, B.; Bertaccini, A.; Pelusi, C. and Pelusi , G. (2003). Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone Acetate plus testosterone undecanoate in normal men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88(12): 5818-5826.

-Milone , M.; Rastogi, R. K.; Delsorbo, F.; corvine, A. & meglio, M. (1980). Effect of prolonged treatment with cyproterone acetate on hydrolytic enzyme in semen vesicles of the mouse. Andrologia, 12: 510-512.

-Minas, A. (2007). All about of Hair loss. Dr. Ashley minas –online medical consultation .

-Mohler, J.L.; Grgory, C. W.; Harris ford III, O.; Kim, D.; Weaver , C.M.; Pertrusz, P.W.; Elizabeth, M. and French, F. S. (2004). The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clinc. Cancer Res, *10*:440-448.

-Moltz, L.;Neumann, F., Hammerstein, J.; (1980) Modification of fertility of the male by antiandrogens. Cynakologe mar;13(1):18-32.

-Moore, R. W.; Study, T.A.; Lin. T. M.; Ko, K. and Peteson, R. E. (2001). Abnormalities of sexual development in male rats within uters and Lactational exposure to the antiandrogenic Plasticizer Di (2-ethylthexyl) phthalate. Environ. Health perspect, *109*: 229-237.

-Morse, H.G., Leaclt , D.R.; Rowley , M.J. and Heller C.G. (1973). Effect of cyproterone acetate on sperm concentration, seminal fluid volume testicular cytology and levels of plasma and urinary ICSH FSH and testosterone in normal men. J. Reprod. Fert. *32*: 365-378.

-Mylchreest, E.; Wallace, D. G.; Cattly , R. C. and Faster, P.M. (2000) Dose dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation . Toxicological Sciences 55, 143-151.

-Namer, M., (1988). Clinical applications of antiandrogens. J. Steroid Biochem.; 31 (4B): 719-29

-Neumann F.& Wallrabe, R.V., (1986). Effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on the testicular structure spermatogenesis and Accessory sexual glands of tes tosteronetreated Adnit Hypophysectomized rats . J. Endocrine.(35) 363-371.

-Nguyen, T. V.; Yao, M.; and Pike, C.J. (2007) .Flutamide and cyproterone acetate exert Agonist Effects: Induction of androgen receptor- dependent neuroprotection. Endocrinology*10* : 1469-1470.

-O'connor , J. C.; Frame, S.R. and Ladies , G.S. (2002) Evaluation of a 15 day screeninig assay using intact male rats for identifying antiandrogens Toxicol. Sci., *69*:92-108.

-Okur, H.; Muntaroglu, S.; Bozkurt, A.; Kontas, O.; Kucukaydine, N. and Kucukaydine, M. (2006). Effects of prenatal flutamide on testieular development, androgen production and fertility in rats . Urol. Int., *76*:130-135.

-Omezzine, A.; chater, S.; Mauduit, C., Florin, A. Tabone, E.; Chuzel, F.; Bars, R.; and Benahmed, M. (2003). Long –Term A poptotic cell Death process with Increased Expression and activation of caspase-3 and -6 in A dult rat germ cells exposed in utero to flutamide endocrinology. 144(2) : 648-661 .

-Ozono, S.; Okajima, E.; Yamaguchi, A.; Yoshikawa, M., Lwai, A,; Yoshida, K.; Samma, S.; Maruyama, Y.; Hirao, Y. and the Nara medical university TAB study group . (2000). Aprospective randomized multicenter study of chloradinone acetate versus flutamide in total androgen blocked for prostate canecr. JPn. J. Clin. Oncol., 30(9): 389-396.

-Pazos, F. Franco, F. S. BalsA, J. A. Escalada, J. palacios, N. and Cacicedo L. (2000). Mechanisms of Reduced body growth in the pubertal feminized male rat. Unbalanced Estrogen and androgen action on the somatotropic axis.Pediatric Research *48*:96-103.

-Pham-Huu- Trung, M.T.; Smitter, N.; Bogyo, A.; Girard, F. (1984). Effects of cyproterone acetate on Adrenal Steroidogenesis in vitro. Hormone Res.. *20*: 108-115.

-Raff, H. (1999) Endocrine physiology . in-physiology secrets . *Hanley* and *Belfast*, Inc. philadephia medical publisher., pp. 215-2190.

-Rajendren , G. and Dominic, D. J. (1998). . Effect of cyproterone acetate on the pregrancy – blocking ability of male mice and the possible chemical nature of the pheromone. Journal of Reproduction and fertility *84* : 382-392.

-Ress, T. J. (1993). The toxicology of male Reprodaction M. Sc. Thesis By Ress, T. J. Portsomouth University .

-Russell, L.; Ettlin , R.; Sinha H. A.& Clegg, E. (1990).Histological and Histopathological and Evaluation of the testis Cahe River press , Clearwater FL. USA.

-Russell, P. J.; Bennett, S.; and Stricker, P. (1998). Growth factor involvement in progress : on of prostate cancer . clin. Chem, *144*: 705-723.

-Sadler, T. W. (2003). General embryology . In : langman's medical Embrology . 9th ed, , London. P 24.

-Sakamoto, J. & Hashimoto, K. (1986). Reproduction Toxicity of acrylamide and related compound in mice- effects on fertility and sperm morphology. Arch. Toxicol, *59*:201-205.

-Schenck, B.& Neumann, F. (1978). Some comments of the use of antiandrogens for male contraception Popline Document Number:781 487. P. 155-161.

-Seligman, I; kosower, N. S. and Shali , R. (1997). Effect of castration on thiol status in rat spermatozoa and epididymal fluid . Mol. Reprod. Dev., 47(3): 295-301.

-Shin, J. H.; Moon, H. J.; Kim, T.S.; Kang, I. H.; Ki, H. Y.; Chol, K. S.; and Han, S. Y. (2006). Repeated 28. day oral toxicity study of vinclozolin in rats based on the draft protocol for the "Enhanced OECD test Guideline No. 407" to detect endocrine effects . Archives of Toxicology ,80.(9):547-554.

-Simard , J.; Luthyl, I.; Guay, J. Belanger, A. and labries , F. (2001). Characterisitics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. Mol. Cell. Endocrinal. *44*: 261-270.

-Smith, R. B.; walsh , P. C. and Good win, W. E. (1973). Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate . J. Urol., *110*: 106-108.

-Sodersten, P., Gray, G.; Damassa , D.A.; *s*mith, E. R. and Devids, J.M. (1975). Effect of nonsteroidal antiandrogen on sexual behavior and pituitary gonadal function in the male rat. Endocrinology, *97*:1468-1475.

-Sokoloff, M. H.; Isaacs , Wiliam, B. and Chung , Leland W. K. (2002): Prostate cancer, chapter 10. Pp 1-14.

-Staub ,Ch., Hardy V., B, Chepin R., E. Harris M., W. and Johnson, L.(2002). The Hidden effect of Estrogenic/ antiandrogenic methoxychor on spermatogenesis. Toxicology and Applied Pharmacology ,180(2): 129-135.

-Steinbeck, H. and Neumann, F. (1971). Effect of cyproterone acetate on puberty in rats J. Reprod. Fert.(26)59-63.

-Stivel , M. S.; Kauli , R.; Kaufman, H. & Laron 2. (1982). Adrenocortical Function in children with precoious sexaal development during treatment with cyproterone acetate. Clin. Endocrinol. *16*: 163-169.

-Swan, S. H.; Main , K. M.; Liu, F., Stewart, S. L.; Kruse , R. L.; Calafat , A. M.; Mao, C. S.; Redmon , J. B., Ternand, C. L.; Sullivan , S.; Teague, J. L.;and the study for future families research team (2005). Decrease in Anogenital Distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Enviromental Health perspectives . 113 (8):1056-1061.

-Tallaa, L. B.; Webber, M. M.; and waalkes M. P. (2005). Acquisition of Androgen Independence by Human prostate Epithelial cells

during Arsenic-induecd malignant Transformation . Environmental health perspectives 113(9): 1134-1139.

-Tanyel, F.G.; Ertunc, M.; Ekinci, S.; Yildirim , M. and Onur, R. (2005). Anti-androgen induced inhibition of testicular descent is associated with adecrease in sympathetic touns. Eur J. Pedlatr Surg. 15:273-278.

-Thomson, A. B.; Anderson , R. A.; Irvine, D. S.; Kelnar, C. J. H.; Sharpe, R. M.; and Wallace , W. H. B. (2002). Investigation of suppression of the hypothalamic-pitutary gonadal axis to restore spermatogenesis in a zoospermic men *Treated* for childhood cancer. Human Reproduction 17 (7) : 1715-1723.

-Todorova , K. ; Ignatova, I.; Tchakarov, S.; Altankova, I.; zoubak, S.; kyarkchiov, S.; mincheff, M. (2005). Humrel immune response in prostate cancer patients after immunization with gene based vaccines that encode for aprotein that is proteasomally degraded. Cancer Immunity 5 (1).

-Toppari, J. (2001). Relevant Endpoints for Detecting anti-androgens. DR.Jorma Toppari,University of Turku,Finland. The toxicology forum- European meeting.

-Umrethia, M. K.; Ghosh,P.K.; Majithiya, R. J. and Murthy, R. S. R. (2005). A new reverse – phase high performance liquid chromatographic method for determination. Ars Pharm. *46*(2): 109-124.

-Vandenbergh, J. G. (2004). Animal models and studies of in utero Endocrine Disruptor Effects. Zoology . 45(4): 438-442.

-Vasireddy, S.& Swinson, D.R. (2001). Male osteoporosis associated with Long term cyproterone treatment. J. Rheumatology. 1, 28: 1702-03.

-Weibal, E. (1979). Stereological methods . Acadmin press, New Yourk.

-Wersinger, S. R.; Sannen, K.; Villalba, C.; Lubahn D. B. Rissman, E.F.; Devriest, G. J. (1997). Masculine sexual Behavior is Disrupted in male and female mice laking afunctional Estrogen receptor α gene. Hormones and Behavior 32, 176-183.

-Williams, M.B.; Hernandeq, J. ; Thompson, I. (2005). Luteinizing hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength. Journal of Urology. 173(4): 1067-1071.

-Wolf, J.; Leblanc, G. A.; Ostby J. S., and Gray L. E. (2000). Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin. Toxicological Sciences *55:* 152-161.

-Wooltorton , E. (2003). Diane – 35(cyproterone acetate) : Safety concerns . CMAJ.; 168 (4).

-Yeh, S.; Tsai, M.; Xu, O.; Mu, X.; Lardy, H.; Huang , K.; Lin, H.; Yeh, S.; Altuwayri, S.; Zhou, X.; Xing, L.; Boyce , B. F.; Hung, M.; Zhang, S.; Gan, L. & Change, C. H. (2002). Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKD) mice and in vivo model for the study of the androgen functions in selective tissues . PNAS USES, 99 (1): 13489-13503.

-Zaccheo, T.; Giudici, D. & Disalle , E. (1999). Combined treatmeant with 5 α - reductase inhibitor PNU 157706 and the antiandrogen flutamide on the Dunning R3327 prostatic carcinoma in rats . Endocrine- Related Cancer .(6): 429-435.

-Zeneveld, L.J.D. & Polakski, K.L. (1977). Collection and physical examination of the ejaculate In : Techiques of human endocrinology, Hafez, E.S.F (eds). Elasevier , North Holland Biochemical press Pp: 147-172.

-Zhang, F. P.; pakarainen, T.; poutanen , M.; Toppari, J. and Huhtaniemi, L. (2003). The low gonadotropin – independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis. 100(23). 13692-13697.

ملحق (1)

المحاليل والملونات Solutions & Stains

1-1: محلول الفورمالين 10%

للحصول على محلول الفورمالين تركيز 10% تم تحضيره بأخذ (10 مل) من محلول الفورمالين تركيز 40% واكمل الحجم الى 100 مل بالماء المقطر.

2-1: محلول الفورمالين الملحي

تم باضافة 10 مل من الفورمالين تركيز 40% الى 90 مل من محلول الملح الفسيولوجي .

3-1 : ملون الايوسين – النكروسين Eosin-Nigrosin

حضر هذا الملون بأذابة 1 غم من ملون الايوسين في 100 مل من محلول سترات الصوديوم 3% وإذابة 5 غم من ملون النكروسين في 100 مل من سترات الصوديوم 3% ثم مزج جزء من ملون الايوسين مع 4 اجزاء من ملون النكروسين .

4-1: ملون الهيماتوكسلين (هارس) Haematoxylin (Harris)

حضر هذا الملون حسب طريقة Luna (1968) كما يلي :-

هيماتوكسلين	5 غم
كحول اثليي مطلق 100%	50 مل
شب البوتاسيوم	100 غم
ماء مقطر	1000 مل
اوكسيد الزئبق	5.2 غم

تم إذابة مسحوق الهيماتوكسلين في الكحول وإذابة الشب في الماء المقطر باستخدام مصدر حراري ثم تم المزج بعيداً عن الحرارة وأعيد مرة أخرى الى المصدر الحراري واستمر المزج لمدة لاتقل عن دقيقة واحدة . ثم أضيفت مادة اوكسيد الزئبق ببطء وأعيد الى المصدر الحراري لحين تكون لون أرجواني داكن. ثم برد المزيج فوراً في ماء بارد واضيف له 2-4 مل من حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid لكل 100 مل من الملون ثم رشح المزيج ليصبح جاهز للاستخدام .

5-1: ملون الايوسين Eosin stain

حضر وفق طرقة Luna (1968) كما يلي :-

ايوسين	10 غم

ماء مقطر 100 مل

6-1 : آح ماير Mayer's albumin

حضر بمزج 50 مل من آح البيض مع 50 مل من الكليسرول واضافة 1 غم من سليسلات الصوديوم .

ملحق رقم (2)

تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections

1. بعد ان يتم غسل النسيج من الفورمالين بماء حار لمدة 3-4 ساعات يمرر النسيج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الايثانول بدأت 70 ، 80 ، 90 و 100 % اذ كان الوقت في كل تركيز مدة ساعة عدا التركيز الاخير الذي كان فيه الوقت مدة نصف ساعة . بعد ذلك نقل النسيج الى محلول يحتوي 1 حجم زايلول – 1 حجم ايثانول لمدة نصف ساعة ومن ثم زايلول نقي حتى يصبح النسيج ذا مظهر شفاف .
2. تم وضع النسيج مدة ساعة ونصف في وعاء يحتوي شمع البارافين المنصهر بدرجة 59-60 °م ثم ينقل الى وعاء يحتوي شمع برافين جديد ونقي لمدة ثلاث ساعات في عملية تسمى التشريب.
3. يعين النسيج المراد قطعه ثم يطمر النسيج في شمع البرافين بوضعه في قوالب خاصة بعد ذلك يقطع النسيج وتعمل الشرائح النسجية باستخدام المايكروتوم الدوار (Rotary Microtome) بسمك 10 مايكروميتر .
4. يتم نقل الشرائح الى حمام مائي بدرجة حرارة 40° م ، تنقل بعد ذلك بواساطة فرشاة ناعمة الى الشريحة الزجاجية المغطاة بقطرة من مزيج الالبومين مع الثايمول كونه مضاداً حيوياً ثم توضع على صفيحة ساخنة (Hot Plate) لكي تجف من الماء بدرجة حرارة 30°م .

5. تم صبغ الشرائح بصبغة الايوسين – هيماتوكسلين كما يلي:-

أ- توضع الشرائح مدة (3) دقائق في الزايلول ثم تنقل الى تراكيز تنازلية من الايثانول 100-70% بمعدل (3) دقائق في كل تركيز ثم تغسل بالماء الجاري.

ب- توضع الشرائح في صبغة الهيماتوكسلين مدة (11) دقيقة وتغسل بالماء الجاري ثم توضع في محلول (Acid Alcohol alcohol 70%+HCl 30%) مدة 1.5 دقيقة ومن تغسل بالماء الجاري.

ت- توضع في صبغة الايوسيبن 1% لمدة 4-5 دقائق وتوضع في الايثانول بتركيز 80% مدة 30 ثانية ثم بتركيز 90% مدة 1.5 دقيقة واخيراً بتركيز 100% مدة 30 دقيقة .

ث- تغسل بمحلول مكون من حجم واحد زايلول : حجم واحد ايثانول لمدة 1.5 دقيقة وتنقل الى الزايلول وتبقى فيه حتى تصبح شفافة .