

# تأثير الفياكرا على عملية نشأة النطف ومعايير الدم الفسلجية في ذكور الفئران البيض

رسالة مقدمة إلى  
مجلس كلية العلوم - جامعة بابل  
وهي كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة - فسلجة الحيوان

من قبل  
قاسم محمد علي العامري

بكالوريوس علوم حياة ١٩٩٩-٢٠٠٠م  
جامعة بابل - كلية العلوم

٢٠٠٤ م  
نيسان

١٤٢٥ هـ  
ربيع أول

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا  
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صِدْقُ  
الْعَظِيمِ

البقرة : ٣٢

# الإهداء

إلى الحبيب المصطفى سيد المرسلين وخاتم النبيين

إلى باب علم رسول الله وسيد المنكلمين

إلى سيدي شباب أهل الجنة وإلى أئمة الهدى من خيرية محمد

وإلى من يملئ الأرض عدلاً وقسطاً بعد أن تُملاً ظلماً وجوراً

إلى مهدي هذه الأمة (عج)

أهدي ثمرة جهدي المتواضع

قاسم

شكر وتقدير

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(( لَنْ شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ ))

الحمد والشكر لله العليّ القدير الذي علمنا ما لم نعلم والصلاة والسلام على سيد المرسلين وخاتم النبيين حبيب الله المصطفى محمد وعلى آله وصحبه وسلم .

ماذا يسعني القول وأنا أنتهي من الكلمات الأخيرة في هذه الدراسة ، بصراحة لا أعرف ، ولكن وجدت أن عليّ دين كبير يجب أن أوفيه إلى أصحابه ، ألا وهو كلمات الشكر والعرفان التي أتمنى ان توفي هؤلاء الأشخاص حقوقهم .

أولاً إلى القدوة والمثل الأعلى والحبيب والأب الفاضل ، وهل غيرك يقتدى به ، إلى أبي وأستاذاي الدكتور إسماعيل كاظم عجام ، يكذب اللسان حين يقول كلمات الشكر لأنه لا ينقل ما يجول في خاطر وما في مهجتي من كلمات الشكر والعرفان بالجميل لكل جهودك المبذولة في متابعة هذه الدراسة .

ثانياً إلى أستاذاي الدكتور كريم حميد رشيد الذي لم اكن لاستغني عن توجيهاته السديدة ولا مساعدته اللامحدودة في كل الأمور ، فقد كنت فعلاً ملاح المركب الذي قادني إلى إتمام هذه الرسالة .

ثالثاً شكري الذي يمتزج بحمرة الورد وبرائحة الياسمين لكل من ساعدني في تذليل الصعوبات ، وهم كثيرون اذكر منهم الأستاذ الدكتور إبراهيم محمد سعيد شناوة والدكتور عبد الله إبراهيم شهيد والدكتور فكريت مجيد حسن والدكتور حسن فاضل . كما أسجل آيات الحب والعرفان إلى زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا .

وأخيراً إلى من غمروني بعطفهم وحنانهم والذي لن أستطيع إيفائهم حقوقهم ما حييت والذتي وأخواتي لكم أجمل آيات الحب والتقدير وأحلى كلمات الوفاء والثناء ... أمام جزيل عطائكم .

# **The Effect of Viagra on the Spermatogenesis and Blood Physiological Parameters in Albino Mice**

**A thesis**

**submitted to the Council of Science College, University of  
Babylon in Partial Fulfillment of Requirements for  
the Degree of Master of Science in Biology**

**By:**

*Kasim Mohammed Ali Al-Ameri*

**B. Sc. Biology, ٢٠٠٠**

**April**

**٢٠٠٤**

**Rabea' Awal**

**١٤٢٥**

## Summary

This study was designed to investigate side effects of the Viagra. A treatment of male mice for (30) days, we determined some of the changes in physiological phenomena, additionally to functional-structural changes that related to fertility and blood parameters that may be affected by using this drug.

Fourty mature, 10 weeks old , Swiss albino mice of Balb/C strain weighing (20-30) grams two were used in this study. They were divided randomly into control and two treated groups.

Animals orally treated with minimum dose of the Viagra drug according to body weight every other day and the control group was orally treated with high purified H<sub>2</sub>O . anther group subcutaneously treated with the drug each six days . The control group was similarly treated with high purified H<sub>2</sub>O.

The following parameters were investigated :

1. The change in the body weight: There was a significant increase ( $P < 0.01$ ) in the average body weight in both treated groups as compared with control animals.
2. The weight of the reproductive organs: There was no significant change in the weight of testis, epididymis and vas deferans of the treated groups (orally and injection) as compared with control animals.
3. The histological changes of the testis, epididymis and vas deferans.

A significant increase ( $P < 0.01$ ) was noticed in the diameter of tubules in the cauda of epididymis in the orally treated group compared with it's control group and no significant change was seen in the group of animals that s.c. injected.

A significant decrease ( $P < 0.01$ ) was noticed in the thickness of epithelial cells that covers the capote epididymis in the injected group. No significant changes in the orally treated group was seen.

No significant changes in the following parameter were observed:

- A. The average diameter of testis seminiferous tubules of the testes (both groups).
- B. The average diameter of capote epididymis (both groups).
- C. The average thickness of epithelial cells in the cauda epididymis (both groups).

And treatment with Viagra caused a significant decrease ( $P < 0.01$ ) in the average thickness of epithelial cells that covers the vas deferans in the animals that took the drug by s.c. injection and no changes in the group of animals that took the drug orally.

ξ. The change in the spermatogenesis and leydig cell count. A significant decrease ( $P < 0.01$ ) was noticed in the following parameter:

- A. Percentage of spermatogonia in the two groups (orally and injected).
- B. Percentage of the primary and secondary spermatocyte in the two groups (orally and injected).
- C. Percentage of spermatid and mature spermatozoa in the two groups (orally and injected).

No significant change in Leydig cell count was observed in orally and injected groups when compared with the corresponding control groups.

- . The changes in sperm parameters in testes and epididymis.

A significant decrease ( $P < 0.01$ ) was noticed in the sperm concentration in each milligram of the organ weight (epididymis) in the group which was orally treated when compared with the control group, and no change in the group of animals that take the was s.c. injected .

No significant changes was noticed in the concentration of sperm each milligram of the organ weight and for the two method of intake (orally and injection).

Also we got a significant decrease ( $P < 0.01$ ) in the percentage of vital sperm in the testis and epididymis in the orally administrated drug's animals only.

And finally there was a significant increase ( $P < 0.01$ ) in the average percentage of sperm abnormalities in the epididymis for the orally treated group and no significant changes in the injected group.

٦. The changes in white blood cells parameters.

A significant decrease ( $P < 0.01$ ) was seen in the treated animal with Viagra for the following parameters:

- A. WBC's count in the animals that were injected with Viagra.
- B. The percentage of monocytes in the orally treated animals.
- C. The lymphocyte count in injected animals.
- D. The monocyte count in both the treated and injected animals.
- E. The granulocyte count in the animal that injected with the drug.

No significant changes in the following parameters:

The percentage of lymphocyte and the percentage of granulocyte in both groups (orally and injected).

∇. The changes in red blood cells parameters:

There was a significant decrease ( $P < 0.01$ ) in the micro red blood cells count in the group that orally treated , A significant increase ( $P < 0.01$ ) in the macro red blood cells count was noticed in the injected animals.

Also a significant increase ( $P < 0.05$ ) in the red blood cells distribution width was noticed in the injected animals .

There was no significant changes observed in the following parameters in both treated groups (orally and injection) when compared with the corresponding groups:

- A. Red blood cells count (RBC).
- B. Mean corpuscular volume(MCV).
- C. Hematocrit (PCV).
- D. Mean corpuscular hemoglobin (MCH).
- E. Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC).
- F. Hemoglobin concentration.

∧. The changes in platelets parameters:

Only one parameter was decreased significantly ( $P < 0.01$ ) the micro platelets count , when the Viagra given via mouth and no change when the drug was injected.

No significant changes were noticed in the following parameters in both treated groups:

- A. Platelets count (PLT).
- B. Mean platelets volume (MPV).
- C. Percentage platelets (PCT%).
- D. Macro platelets count (MPLT).
- E. Platelets distribution width (PDW).

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## إقرار المشرف

أشهد بأن إعداد هذه الرسالة قد تمّ تحت إشرافي في كلية العلوم – جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / فسلجة الحيوان .

التوقيع

المشرف : أ.د. إسماعيل كاظم عجام

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ : ٢٩-٢-٢٠٠٤

توصية رئيس قسم علوم الحياة .  
استناداً إلى التوصيات المتوافرة لدينا أشرح هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع :

أ.د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية العلوم – جامعة بابل

التاريخ :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## قرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة المناقشة أننا اطلعنا على الرسالة الموسومة ( تأثير الفياكرا على عملية نشأة النطف ومعايير الدم الفسلجية في ذكور الفئران البيض ) ، وقد ناقشنا الطالب ( قاسم محمد علي العامري ) في محتوياتها وفيما له علاقة بها ، فوجدناها جديرة بالقبول لنيل درجة ماجستير علوم – فسلجة الحيوان بتقدير ( امتياز ) .

التوقيع  
الأستاذ المساعد الدكتور صباح عبد الرضا العبيدي  
عضواً

التوقيع  
الأستاذ الدكتور سعدي محمد محمود  
رئيساً

التوقيع  
الأستاذ الدكتور إسماعيل كاظم عجام  
عضواً و مشرفاً

التوقيع  
الأستاذ الدكتور كريم حميد رشيد  
عضواً

صقت هذه الرسالة من مجلس كلية العلوم بتاريخ / / ٢٠٠٤ م .

### العميد

الاسم : د. عودة مزعل ياسر  
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد  
العنوان : جامعة بابل - كلية العلوم  
التاريخ :

## الخلاصة

أجريت هذه الدراسة بهدف الكشف عن بعض التأثيرات الجانبية التي يحدثها عقار الفياكرا عند إعطائه لذكور الفئران المختبرية لمدة ( ٣٥ ) يوماً ، وذلك من خلال تحديد بعض التغيرات في الظواهر الفسلجية ، إضافة إلى التغيرات الوظيفية - التركيبية ذات العلاقة بكل من الخصوبة ، ومعايير الدم التي قد تتأثر بسبب استعمال هذا المركب .

استخدم في هذه الدراسة ( ٤٠ ) فاراً سويسرياً بالغاً من سلالة ( Balb / C ) تراوحت أوزانها بين ( ٢٠ - ٣٠ ) غم ، وبعمر ( ٢٠ ) أسبوعاً ، وزعت عشوائياً إلى مجاميع سيطرة ومجاميع معاملة .

جُرِّعت مجموعة من الحيوانات بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم لكل كيلوغرام من وزن الجسم ) ، ولمدة ( ٣٥ ) يوماً ، وذلك نسبة إلى وزن الجسم كل يومين ، وجُرِّعت مجموعة السيطرة بالماء المقطر النقي بنسبة ( ١٠٠% ) ( High Purified Free H<sub>2</sub>O ) ، وحقنت تحت الجلد مجموعة أخرى بالعقار ، وذلك نسبة إلى وزن الجسم أيضاً كل ستة أيام تحت الجلد، وحقنت مجموعة السيطرة بالماء المقطر النقي .

بعد انتهاء فترة التجربة ضحّي بالحيوانات ، وذلك لدراسة تأثير العقار في المعايير الآتية ، إذ كانت النتائج كالآتي :

١. التغيرات في وزن الجسم : أظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في معدل وزن الجسم للحيوانات المعاملة ، وبكلا الطريقتين الحقن والتجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً .

٢. التغيرات في أوزان الأعضاء التكاثرية : لم تلاحظ أي فروق معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في أوزان الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة في مجاميع الحيوانات المعاملة بالعقار ، وبكلا الطريقتين الحقن والتجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة .

٣. التغيرات النُسجية للخصى والبرابخ والأوعية الناقلة : أدت المعاملة بعقار الفياكرا إلى زيادة معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في أقطار نبيب ذيل البربخ في مجموعة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، في حين لم تظهر فروق معنوية لمجموعة الحقن، وحدث انخفاض

معنوي (  $P < 0.01$  ) في ارتفاع الخلايا الظهارية في رأس البربخ ولمجموعة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، في حين لا توجد فروق معنوية في الحيوانات المعاملة بطريقة التجريع .

ولم تظهر المعاملة بالعقار أي فروق معنوية في كل من المعايير الآتية :

أ. أقطار نبيبات الخصى ( الحقن والتجريع ) .

ب. أقطار نبيب رأس البربخ ( الحقن والتجريع ) .

ج. ارتفاع الخلايا الظهارية في ذيل البربخ ( الحقن والتجريع ) .

وأدت المعاملة بعقار الفياكرا إلى حدوث انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في قطر الوعاء الناقل لمجموعة الحيوانات المعاملة بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولم تُظهر الحيوانات المحقونة بالعقار أي فروق معنوية .

في حين حدثت زيادة معنوية (  $P < 0.01$  ) في أقطار الخلايا الظهارية المبطننة للوعاء الناقل في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر ، ولم تُظهر مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع أي فروق معنوية .

٤. **التغيرات الحاصلة في نشرة النطف وعدد خلايا لايدك** : سجلت الدراسة حصول انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في كل من القياسات الآتية :

أ. النسبة المئوية لسيلفات النطف في كلا المجموعتين الحقن والتجريع .

ب. النسبة المئوية لخلايا النطف الأولية والثانوية في كلا المجموعتين الحقن والتجريع .

ج. النسبة المئوية لطلائع النطف والنطف الناضجة في كلا المجموعتين الحقن والتجريع .

عند مقارنة هذه القياسات مع مجاميع التجربة المصممة لهذه القياسات .

في حين لم تظهر أي فروق معنوية في أعداد خلايا لايدك في مجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا وبكلا الطريقتين الحقن والتجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً .

٥. **التغيرات في معالم النطف في الخصى والبرابخ** : أكدت الدراسة على وجود انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في تركيز النطف لكل ملغم من وزن العضو في البربخ لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة وبنفس الطريقة أيضاً ، في حين لم تظهر أية فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن .

ولم يتأثر معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الخصى نتيجة المعاملة بالعقار وبكر الطريقتين الحقن والتجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة .

وسجلت الدراسة حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في كل من الخصى والبرابخ ولمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولم تظهر مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبنفس الطريقة أيضاً .

في حين حصلت زيادة معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في معدل النسبة المئوية للنطف المشوهة في البربخ في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولم تظهر مجموعة الحقن أي فروق معنوية .

٦. **التغيرات في اختبارات كريات الدم البيض** : أكدت الدراسة حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) نتيجة المعاملة بعقار الفياكرا وللأختبارات الآتية :

- أ. عدد كريات الدم البيض في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن .
- ب. النسبة المئوية لكريات الدم البيض الأحادية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع .
- ج. أعداد الخلايا اللمفاوية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن .

د. أعداد الخلايا الأحادية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع ، وحصول انخفاض معنوي في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع .  
هـ. أعداد الخلايا الحبيبية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة بنفس الطريقة أيضاً . ولم تظهر فروق معنوية في كل من النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية والنسبة المئوية للخلايا الحبيبية في المجاميع المحقونة أو المُجرّعة بالعقار مقارنةً بمجموعة السيطرة .

٧. **التغيرات في اختبارات كريات الدم الحمر :** أكدت الدراسة حصول انخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة نتيجة المعاملة بالعقار وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وحصلت زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة نتيجة المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وأيضاً ازداد معنوياً ( $P < 0.05$ ) المدى الانتشاري لكريات الدم الحمر نتيجة المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبنفس الطريقة أيضاً. ولم تظهر أي فروق معنوية في كل من الاختبارات التالية نتيجة المعاملة بالعقار وبكلا الطريقتين الحقن والتجريع :

أ. أعداد كريات الدم الحمر .

ب. متوسط حجم الخلايا الدموية الحمر .

ج. حجم خلايا الدم المرصوص .

د. متوسط الهيموجلوبين الخلوي .

هـ. متوسط تركيز هيموجلوبين الخلايا .

و. تركيز الهيموجلوبين .

عند مقارنة هذه الاختبارات مع النتائج المتحصلة من مجاميع السيطرة .

٨. **التغيرات في اختبارات الصفائح الدموية :** نتائج هذه الدراسة أظهرت حصول تغير وحيد في اختبارات الصفائح الدموية ، وهذا التغير هو الانخفاض المعنوي ( $P < 0.01$ ) في أعداد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم نتيجة المعاملة بعقار الفياكرا

بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولم تُظهر الحيوانات المحقونة أي فروق معنوية ،

ولم تظهر فروق معنوية في كل من الاختبارات الآتية ولكلا المجموعتين الحقن والتجريع :

- أ. أعداد الصفائح الدموية .
- ب. متوسط حجم الصفائح الدموية .
- ج. النسبة المئوية للصفائح الدموية .
- د. أعداد الصفائح الدموية الكبيرة الحجم .
- هـ. المدى الانتشاري للصفائح الدموية .

## المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
أ - ر	المحتويات
خ	قائمة الأشكال
د	قائمة الجداول
ذ - ر	قائمة الصور
ز - ض	الخلاصة
	<b>الفصل الأول</b>
٢ - ١	المقدمة
	<b>الفصل الثاني</b>
٣	استعراض المراجع
٣	١ - ٢ الضعف الجنسي ( العنة )
٦ - ٣	١ - ١ أسباب الضعف الجنسي
١٠ - ٧	١ - ٢ الاستطابات القديمة والحديثة لمرض الضعف الجنسي
١١ - ١٠	٢ - ٢ عقار الفياكرا
١٣ - ١١	٢ - ٢ التركيب الكيماوي وأيض عقار الفياكرا
١٨ - ١٣	٢ - ٢ آلية العمل
٢٠ - ١٨	٢ - ٣ النظائر الإنزيمية لإنزيم الفوسفادي أستيرز ( PDEs )
٢١	٢ - ٤ الجهاز التناسلي الذكري
٢١	٢ - ٤ الخصية
٢٢ - ٢١	٢ - ٤ النبيبات المنوية
٢٢	٢ - ٤ الخلايا الساندة أو خلايا سرتولي
٢٣ - ٢٢	٢ - ٤ الأنسجة الخلالية
٢٣	٢ - ٤ نشوء النطف
٢٧ - ٢٤	٢ - ٤ التنظيم الهرموني لعملية نشوء النطف
٢٧	٢ - ٥ معايير الدم الفسلجية
٢٨ - ٢٧	٢ - ٥ النسيج الدموي
٢٩ - ٢٨	٢ - ٥ نشوء الخلايا الدموية
	<b>الموضوع</b>
	<b>الفصل الثالث</b>
٣٠	٣ - المواد وطرائق العمل
٣٠	٣ - ١ المواد
٣٠	٣ - ١ تهيئة الحيوانات
٣٢ - ٣١	٣ - ١ عقار الفياكرا
٣٣	٣ - ١ المواد الكيماوية
٣٤	٣ - ١ الأجهزة
٣٥	٣ - ١ محاليل
٣٦	٣ - ١ محاليل عد النطف
٣٧	٣ - ٢ طرائق العمل
٤١ - ٣٧	٣ - ٢ تصميم التجارب

٤٢	٢ - ٢ - ٣ جمع الدم والأعضاء المدروسة من الحيوانات التجريبية
٤٢	٣ - ٢ - ٣ دراسة مواصفات النطف
٤٤ - ٤٢	٣ - ٢ - ٣ الخصية
٤٥ - ٤٤	٣ - ٢ - ٣ البربخ
٤٥	٣ - ٢ - ٣ الوعاء الناقل
٤٦	٣ - ٢ - ٣ العضو الذكري
٤٦	٣ - ٢ - ٣ الكبد
٤٧ - ٤٦	٣ - ٢ - ٤ الدراسات النسجية
٤٧	٣ - ٢ - ٥ فحص الشرايح النسجية
٤٩ - ٤٧	٣ - ٢ - ٥ - ١ الدراسة النسجية - الفسلجية للأعضاء التكاثرية والكبد
٥١ - ٥٠	٣ - ٢ - ٦ الدراسة المتعلقة بمعايير الدم الفسلجية
٥١	٣ - ٢ - ٧ التحليل الإحصائي
<b>الفصل الرابع</b>	
٥٣ - ٥٢	٤ - النتائج
٥٢	٤ - ١ التغيرات الوزنية
٥٢	٤ - ١ - ١ التغيرات في وزن الجسم
٥٤	٤ - ١ - ٢ التغيرات في أوزان الأعضاء التكاثرية
رقم الصفحة	<b>الموضوع</b>
٥٤	٤ - ١ - ٢ - ١ الخصى
٥٤	٤ - ١ - ٢ - ٢ البربخ
٥٤	٤ - ١ - ٢ - ٣ الوعاء الناقل
٥٥	٤ - ٢ التغيرات الحاصلة في أنسجة الخصى والبرابخ والاوعية الناقلة في ذكور الفئران المختبرية
٥٥	٤ - ٢ - ١ أقطار النبيبات المنوية والبربخية وقطر الوعاء الناقل
٥٦	٤ - ٢ - ٢ ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لرأس وذيل البربخ والوعاء الناقل
٥٨	٤ - ٣ التغيرات في النسبة المئوية لخلايا نشأة النطف وعدد خلايا لايدك
٦٠	٤ - ٤ التغيرات الحاصلة في معدل إنتاج النطف
٦٠	٤ - ٤ - ١ الخصية
٦٠	٤ - ٤ - ٢ البربخ
٦٢	٤ - ٥ التغيرات الحاصلة في مواصفات النطف
٦٢	٤ - ٥ - ١ النسبة المئوية للنطف الحية
٦٢	٤ - ٥ - ١ - ١ الخصية
٦٢	٤ - ٥ - ١ - ٢ البربخ
٦٣	٤ - ٥ - ٢ النسبة المئوية لتشوهات النطف
٦٣	٤ - ٥ - ٢ - ١ البربخ
٦٤	٤ - ٦ التغيرات النسجية المرضية
٦٤	٤ - ٦ - ١ التغيرات النسجية المرضية في الخصى
٦٧	٤ - ٦ - ٢ التغيرات النسجية المرضية في البربخ
٦٧	٤ - ٦ - ٢ - ١ التغيرات في رأس البربخ
٧٠	٤ - ٦ - ٢ - ٢ التغيرات في ذيل البربخ
٧٣	٤ - ٦ - ٣ التغيرات النسجية المرضية في الوعاء الناقل
٧٥	٤ - ٦ - ٤ التغيرات النسجية المرضية في العضو الذكري

رقم الصفحة	الموضوع
٧٧	٤ - ٦ - ٥ التغيرات النُسجية المرضية في الكبد
٧٩	٤ - ٧ التغيرات الفسلجية في معايير الدم
٧٩	٤ - ٧ - ١ التغيرات المتعلقة بكريات الدم البيض
٧٩	٤ - ٧ - ١ - ١ عدد كريات الدم البيض
٧٩	٤ - ٧ - ١ - ٢ النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية
٧٩	٤ - ٧ - ١ - ٣ النسبة المئوية للخلايا الأحادية
٨٠	٤ - ٧ - ١ - ٤ النسبة المئوية للخلايا الحبيبية
٨٠	٤ - ٧ - ١ - ٥ أعداد الخلايا اللمفاوية
٨٠	٤ - ٧ - ١ - ٦ أعداد الخلايا الأحادية
٨١	٤ - ٧ - ١ - ٧ أعداد الخلايا الحبيبية
٨٢	٤ - ٧ - ٢ التغيرات المتعلقة بكريات الدم الحمر
٨٢	٤ - ٧ - ٢ - ١ عدد كريات الم الحمر
٨٢	٤ - ٧ - ٢ - ٢ متوسط حجم الخلايا الدموية الحمراء
٨٢	٤ - ٧ - ٢ - ٣ حجم خلايا الدم المرصوص
٨٢	٤ - ٧ - ٢ - ٤ متوسط الهيموجلوبين الخلوي
٨٣	٤ - ٧ - ٢ - ٥ متوسط تركيز هيموجلوبين الخلايا
٨٣	٤ - ٧ - ٢ - ٦ أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة
٨٣	٤ - ٧ - ٢ - ٧ أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة
٨٤	٤ - ٧ - ٢ - ٨ المدى الانتشاري للخلايا الدموية الحمراء
٨٤	٤ - ٧ - ٢ - ٩ تركيز الهيموجلوبين
٨٦	٤ - ٧ - ٣ التغيرات المتعلقة بالصفائح الدموية
٨٦	٤ - ٧ - ٣ - ١ عدد الصفائح الدموية
٨٦	٤ - ٧ - ٣ - ٢ متوسط حجم الصفائح الدموية
٨٦	٤ - ٧ - ٣ - ٣ النسبة المئوية للصفائح الدموية
٨٧	٤ - ٧ - ٣ - ٤ أعداد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم
٨٧	٤ - ٧ - ٣ - ٥ أعداد الصفائح الدموية الكبيرة الحجم
٨٧	٤ - ٧ - ٣ - ٦ المدى الانتشاري للصفائح الدموية
<b>الفصل الخامس</b>	
٨٩	٥ - المناقشة
٨٩	٥ - ١ التغيرات الوزنية
٨٩	٥ - ١ - ١ تأثير عقار الفياكرا في وزن الجسم الكلي
٩٠	٥ - ١ - ٢ وزن الأعضاء التكاثرية
٩٠	٥ - ١ - ٢ - ١ تأثير عقار الفياكرا في وزن الخصى
٩٠	٥ - ١ - ٢ - ( ٣ ، ٢ ) تأثير عقار الفياكرا في وزن البرابخ والأوعية الناقلة
٩١	٥ - ٢ تأثير عقار الفياكرا في أنسجة الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة لذكور الفئران البيض
٩١	٥ - ٢ - ١ أقطار النبيبات المنوية والبربخية وقطر الوعاء الناقل
٩٢	٥ - ٢ - ٢ ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنة لرأس وذيل البربخ والوعاء الناقل

٩٣	٥ - ٣ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية لخلايا نشأة النطف وعدد خلايا لايدك
٩٤	٥ - ٤ تأثير عقار الفياكرا في معدل إنتاج النطف
٩٤	٥ - ٤ - ( ١ ، ٢ ) الخصى والبرابخ
٩٤	٥ - ٥ التغيرات الحاصلة في مواصفات النطف
٩٤	٥ - ٥ - ١ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للنطف الحية
٩٥ - ٩٤	٥ - ٥ - ١ - ١ الخصية
٩٥	٥ - ٥ - ١ - ٢ البربخ
٩٥	٥ - ٥ - ٢ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية لتشوهات النطف
٩٦ - ٩٥	٥ - ٥ - ١ - ٢ البربخ
٩٦	٥ - ٦ التغيرات النُسجية المرضية
٩٧ - ٩٦	٥ - ٦ - ١ التغيرات النُسجية المجهرية للأعضاء التناسلية ( الخصى والبرابخ )
٩٧	٥ - ٦ - ٢ التغيرات النُسجية المرضية في الوعاء الناقل والعضو الذكري والكبد
٩٧	٥ - ٧ التغيرات الفسلجية في معايير الدم
٩٧	٥ - ٧ - ١ التغيرات المتعلقة بكريات الدم البيض
٩٨ - ٩٧	٥ - ٧ - ١ - ١ تأثير عقار الفياكرا في عدد كريات الدم البيض
٩٨	٥ - ٧ - ١ - ٢ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا للمفاوية
	<b>الموضوع</b>
	<b>رقم الصفحة</b>
٩٨	٥ - ٧ - ١ - ٣ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا الأحادية
٩٨	٥ - ٧ - ١ - ٤ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا الحبيبية
٩٩	٥ - ٧ - ١ - ٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا للمفاوية
٩٩	٥ - ٧ - ١ - ٦ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا الاحادية
١٠٠ - ٩٩	٥ - ٧ - ١ - ٧ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا الحبيبية
١٠٠	٥ - ٧ - ٢ التغيرات المتعلقة بكريات الدم الحمر
١٠٠	٥ - ٧ - ٢ - ١ تأثير عقار الفياكرا في عدد كريات الدم الحمر
١٠١	٥ - ٧ - ٢ - ٢ تأثير عقار الفياكرا في متوسط حجم الخلايا الدموية الحمراء
١٠١	٥ - ٧ - ٢ - ٣ تأثير عقار الفياكرا في حجم خلايا الدم المرصوص
١٠١	٥ - ٧ - ٢ - ٤ تأثير عقار الفياكرا في متوسط حجم الهيموجلوبين الخلوي ومتوسط تركيز هيموجلوبين الخلايا
١٠١	٥ - ٧ - ٢ - ٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة
١٠٢	٥ - ٧ - ٢ - ٦ تأثير عقار الفياكرا في أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة ( العملاقة )
١٠٢	٥ - ٧ - ٣ التغيرات المتعلقة بالصفائح الدموية
١٠٢	٥ - ٧ - ٣ - ١ تأثير عقار الفياكرا على الصفائح الدموية
١٠٣	٥ - ٧ - ٣ - ٢ تأثير عقار الفياكرا في عدد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم
١٠٤	<b>الاستنتاجات والتوصيات</b>
١٠٥	<b>المصادر</b>
١٠٥	<b>المصادر العربية</b>
١٠٦ - ١١٤	<b>المصادر الأجنبية</b>

## قائمة الأشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
١٤	الوسائط الكيميائية التي تقود إلى الانتصاب	( ٢ - ١ )
١٥	تأثير عقار الفياكرا على مستوى ( cGMP ) في الخلايا العضلية الملساء للأجسام الكهفية .	( ٢ - ٢ )
٢٠	التنظيم الهرموني للفعاليات الخلوية عن طريق Protein Kinase المعتمد على cAMP .	( ٣ - ٢ )
٢٥	التنظيم الهرموني لوظائف الخصية .	( ٤ - ٢ )
٢٩	مراحل تكون الخلايا الدموية في نخاع العظم .	( ٥ - ٢ )
٣٨	مخطط عام لبيان التجارب المصممة في الدراسة .	( ١ - ٣ )
٣٩	يوضح الدراسة المتعلقة بمعالم النطف .	( ١ - ١ - ٣ )
٤٠	يوضح الدراسة المتعلقة بمعايير الدم الفسلجية .	( ٢ - ١ - ٣ )
٤١	مخطط يوضح الدراسة التُسجبية في التجربة .	( ٣ - ١ - ٣ )
٥٣	تأثير العقار على وزن الجسم ( مجموعة التجريع )	( ١ - ٤ )
٥٣	تأثير العقار على وزن الجسم ( مجموعة الحقن )	( ٢ - ٤ )

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
٥٤	تأثير عقار الفياكرا في وزن الأعضاء التناسلية ملغم / ١٠٠ غم من وزن الجسم .	١
٥٧	تأثير الفياكرا في أنسجة الخصى والبرابخ والوعاء الناقل في ذكور الفئران المختبرية .	٢
٥٩	تأثير عقار الفياكرا في معدل النسبة المئوية لخلايا نشأة النطف في النبيبات المنوية لخصى الفئران وعدد خلايا لايدك .	٣
٦١	تأثير عقار الفياكرا في معدل تركيز النطف لكل ملغم من وزن الأعضاء .	٤
٦٣	تأثير عقار الفياكرا في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في الخصية والبربخ والتشوهات النطفية في البربخ .	٥
٨١	تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بكريات الدم البيض .	٦
٨٥	تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بكريات الدم الحمر .	٧
٨٨	تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بالصفائح الدموية .	٨

## قائمة الصور

رقم الصفحة	العنوان	رقم الصورة
٦٥	مقطع في نسيج الخصية لمجموعة السيطرة ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ١٢٥X ) .	١
٦٥	مقطع في نسيج الخصية لمجموعة السيطرة يظهر فيه : A النطف الناضجة ، B خلايا سليفات النطف ، C قطر الوعاء الناقل ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٢
٦٦	مقطع في نسيج الخصية للحيوانات المعاملة بالعقار تظهر فيه A زيادة حجم التجويف وانعدام وجود النطف ، B عدم تواجد النطف الناضجة في نهايات خلايا سرتولي ، C قلة الطبقات الجرثومية ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٣
٦٦	مقطع في نسيج الخصية للحيوانات المعاملة بالعقار تظهر فيه A النزف الدموي في الانسجة الخلالية ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٤
٦٧	مقطع في نسيج البربخ في مجموعة السيطرة ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٥
٦٨	مقطع في نسيج البربخ في مجموعة السيطرة تظهر فيه : A النطف الناضجة داخل التجويف ، B طبقة الخلايا المبطننة ( هيماتوكسليين + ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٦
٦٨	مقطع في رأس بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه : A قلة النطف في تجاويف هذه النبيبات ، B تنخر وتفكك الخلايا الظهارية المبطننة للنبيب في بعض المناطق ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٧
٦٩	مقطع مستعرض في رأس بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه : A انعدام النطف كلياً في التجويف ، B تفكك الخلايا المبطننة ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٨
٧٠	مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفئران ( مجموعة السيطرة ) ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	٩
رقم الصفحة	العنوان	رقم الصورة
٧١	مقطع مستعرض في ذيل البربخ مجموعة السيطرة ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ١٢٥X ) .	١٠
٧١	مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه : A قلة النطف في التجويف ، B تجمع الفضلات الخلوية ، C تفكك وتضرر الخلايا الظهارية المبطننة للنبيب ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	١١
٧٢	مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه : A انعدام النطف في التجويف ، B تجمع الفضلات الخلوية ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ٥٠٠X ) .	١٢
٧٣	مقطع مستعرض في الوعاء الناقل ( مجموعة السيطرة ) ( هيماتوكسليين - ايوسين ) ( ١٢٥X ) .	١٣
٧٤	مقطع مستعرض في الوعاء الناقل في مجموعة الحيوانات	١٤

٧٥	المعاملة بالعقار (هيماتوكسلين - ايسين) (١٢٥X) . مقطع مستعرض في العضو الذكري (مجموعة السيطرة)	١٥
٧٦	(هيماتوكسلين - ايسين) (١٢٥X) . مقطع مستعرض في العضو الذكري في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار (هيماتوكسلين - ايسين) (١٢٥X) .	١٦
٧٧	مقطع مستعرض في كبد الفئران (مجموعة السيطرة) (هيماتوكسلين - ايسين) (٥٠٠X) .	١٧
٧٨	مقطع مستعرض في كبد مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار (هيماتوكسلين - ايسين) (٥٠٠X) .	١٨

# الفصل الأول

## المقدمة

ازداد اهتمام الباحثين بدراسة تأثير مختلف المواد الكيميائية على المناسل ، ومن ثم في خصوبة الحيوانات المختبرية ( Dixon, ١٩٨٥ ) . وإنَّ العديد من هذه المواد تحدث تنكساً خصوصياً ( Testicular Degeneration ) وإعاقة لعملية الانطاف ( Spermatogenesis Arrest ) ، ( عجام وجماعته ، ١٩٩٠ ومحي الدين وجماعته ، ١٩٩٠ ) .

ارتبطت أغلب الدراسات على تأثير الأدوية والمواد الكيميائية التي تؤخذ لمعالجة أمراضاً واعتلالات وظيفية في أجهزة مختلفة من الجسم على المناسل ودراسات لأدوية مستعملة لعلاجات الاعتلالات الوظيفية المختلفة في المناسل ومقدار تأثير هذه الأدوية على الخصوبة .

ترتبط أهمية هذه الدراسات بأهمية المناسل وذلك عن طريق تكوين الكميات الذكرية والأنثوية بعملية ( Gametogenesis ) ، وتكوين الهرمونات الجنسية ( Sex Hormones ) ، وعند اتحاد الكميات وحدوث الإخصاب ، وتكوين الأجنة ( embryo ) ، واستمرار النوع ( Ganong W. F., ١٩٩٧ ) .

كانت النباتات الطبية قديماً تستعمل لعلاج اعتلالات المناسل ، ولاسيما الجهاز التناسلي الذكري ، وغالباً ما كانت تنتقى بشكل عشوائي مرتبط بالحدس والصدفة والغريزة ، وكانت بعض هذه النباتات تزيد القوة والرغبة الجنسية ( Sexual Drive & Desire ) ، ( المنظمة العربية للتنمية الزراعية ، ١٩٨٨ ) ، ( Al-Rawi & Chakravarty, ١٩٨٨ ) .

وكان للتطور الهائل في الحياة المعاصرة الأثر الكبير في زيادة الأمراض العضوية منها والنفسية ، التي أثرت بشكل مباشر أو غير مباشر على المناسل مسببة مختلف الأمراض والاعتلالات الوظيفية ، وبعد أن قادت البحوث الدوائية عن مرض الضعف الجنسي ( Erectile Dysfunction ) إلى اكتشاف عقار الفياكرا ( Viagra ) الذي يعالج معظم حالات الضعف الجنسي ( E. D. ) الناتجة عن أسباب عضوية أو نفسية أو مشتركة ، ولعدم وجود دراسات سابقة حول تأثير هذا العقار على عملية نشوء النطف ، وقلة الدراسات حول تأثير العقار على معايير الدم الفسلجية ، جاءت الفكرة من هذه الدراسة لتحقيق الأهداف الآتية :

١. تحديد التأثيرات الجانبية التي يحدثها العقار على عملية نشوء النطف ( Spermatogenesis ) في ذكور الفئران المختبرية البيض .
٢. تحديد تأثير العقار على معايير الدم الفسلجية ( Physiological Blood Parameters ) .
٣. دراسة تأثير العقار على التغيرات النسيجية لكل من :  
أ. الخصى .

- ب. البرابح .
- ج. الوعاء الناقل .
- د. العضو الذكري .
- هـ. الكبد .

## الفصل الثاني

### استعراض المراجع

#### ١-٢ الضعف الجنسي ( العنة ) Erectile Dysfunction (Impotency)

يُعدُّ الضعف الجنسي من الأمراض المنتشرة في بلدان كثيرة في الوقت الحاضر لتوافر الأسباب المؤدية إليه وكثرتها ، إذ يعاني من هذا المرض أكثر من ( ٣٠ ) مليون رجل في الولايات المتحدة لوحدها ( Harvey & Champe, ١٩٩٨ ) .

أما في ماليزيا فتصل نسبة إصابة الرجال فوق سن الأربعين بهذا المرض من ( ١٦% - ٤٧% ) ، ( Quek, et al., ١٩٩٩ ) .

تم تفسير الضعف الجنسي على أنه عدم إمكانية حصول الانتصاب أو المحافظة عليه أثناء عملية جماع كاملة ( McMahon, et al., ٢٠٠٠ ) .

#### ١-١-٢ أسباب الضعف الجنسي

تشير البحوث إلى وجود أسباب متعددة لمرض الضعف الجنسي ، إذ ذكر الباحث ( Burchardt, et al., ٢٠٠٠ ) ، أن ارتفاع الضغط الدموي ( Hypertension ) يؤدي إلى حصول الضعف الجنسي عن طريق الأضرار التي تحصل للجهاز الوعائي ( Vascular System ) نتيجة هذا الارتفاع ، أو نتيجة استعمال أدوية معالجة ارتفاع الضغط الدموي التي تكون عاملاً آخرًا لحصول الضعف الجنسي .

أما الباحث ( Bakirciogly, et al , ٢٠٠٠ ) ، فقد أحدث ضعفاً جنسياً لدى الجرذان بعد أن أطمعت غذاءً يحتوي على الكوليسترول بنسبة ( ١% ) ولمدة ( ٤ ) أشهر ، إذ وجد أن زيادة الكوليسترول بنسبة ( ١ ملي مول / لتر ) في الكوليسترول الكلي في الدم ، يزيد نسبة

الإصابة لمرض الضعف الجنسي بنسبة ( ١.٣٢ ) مرة . وأشار الباحث إلى أن زيادة الكوليسترول يؤدي إلى تصلب الشرايين ( Atherosclerosis ) ، ومن ثمّ حدوث الضعف الجنسي بسبب عدم ورود الكمية اللازمة من الدم لحدوث الانتصاب ، في حين ذكر الباحث ( Xie, et al., ١٩٩٧ ) أن تعريض الجردان إلى دخان السكائر له تأثير على بطانة الأوعية الدموية وعلى الأعصاب المحيطة ، وعند ارتفاع مستوى النيكوتين في الدم يرتفع معه مستوى عمل الجهاز السمبثاوي في العضو الذكري نتيجة عمل النيكوتين المقلص للعضلات الملساء ، وان التعرض المستمر للتدخين يؤدي إلى تحطم الأنسجة الكهفية ( Ultra Structural Damage of Cavernosum Tissues ) ويقود إلى حالة الضعف الجنسي .

وأشار الباحث ( Chen, et al., ٢٠٠١ ) إلى أن نسبة ( ٥٠% ) من مرضى الفشل الكلوي يعانون من الضعف الجنسي وقد بين الباحث أنّ سبب هذه الحالة مرتبط بأسباب عضوية ، قد تكون أيضية أو هرمونية تحدث بسبب فشل الكلية في أداء وظيفتها ، في حين درس ( Palmer, J. S., et al., ٢٠٠٠ ) إمكانية معالجة الضعف الجنسي المرتبط بمرض ( Spina Bifida ) الذي يصيب ( ١ / ١٠٠٠ ) ولادة جديدة في أمريكا ، وهذا المرض عبارة عن اختلال في الأعصاب يؤدي إلى الضعف الجنسي وأضاف الباحث أن هذا المرض يمكن أن يعالج بعقار الفياكرا ( Sildenafil ) .

وفي دراسة للباحث ( Morales, et al., ٢٠٠١ ) تضمنت عينة من ( ٢.٤٧٦ ) مريضاً بالضعف الجنسي في أسبانيا تراوحت أعمارهم بين ( ٢٥ - ٧٠ ) سنة ، إذ كانت أسباب الضعف الجنسي لديهم تعود إلى مرض السكر أو ارتفاع الضغط أو أمراض الصمامات القلبية أو الكآبة في حين توجد أسباب أخرى تقود إلى الضعف الجنسي هي طريقة العيش ( Life Style ) واستهلاك الأدوية .

وتشير دراسة الباحث ( Feng, et al., ٢٠٠٠ ) إلى أن الضعف الجنسي قد يحدث نتيجة الجراحة في منطقة الحوض ولاسيما عند رفع البروستات (Prostatectomy) لأن هذه العملية تؤدي إلى تضرر الأعصاب في تلك المنطقة مؤدية إلى عدم انتقال الايعازات العصبية إلى العضو الذكري .

وتشير الدراسات إلى أن أسباب الضعف الجنسي تصنف إلى فيزيائية وفسلجية ، وتشمل الأسباب الفيزيائية :

### ١. الأمراض الوعائية Vascular Diseases

وتتضمن مرض السكر الذي يحدث تلفاً عصبياً أو وعائياً ، والأوعية الدموية التي ترتبط بمنطقة الأعضاء التناسلية ، والسفلس والإدمان الكحولي الذي يؤدي إلى اختلال المستويات الطبيعية للهرمونات ، وقد يقود إلى تلف الأعصاب ، وتأثيرات الأدوية وقلة إفرازات النخامية ( Hypopituitarism ) وقلة إفراز الدرقية ( Hypothyroidism ) وفشل الغدة الكظرية وتصلب الشرايين المزودة للعضو الذكري الذي يؤدي إلى عدم حصول توسع الشرايين بشكل كامل لتزود الدم اللازم لحصول الانتصاب ، أو قد يحدث تلف للعصب الذي يسيطر على عملية تدفق الدم ، وإدمان التدخين الذي يؤثر على الجهاز الوعائي محدثاً الضعف الجنسي .

### ٢. الاعتلالات الموضعية

وتشمل تضخم البروستات والتشوهات الولادية ، والالتهابات في منطقة الأعضاء التناسلية .

### ٣. أمراض واعتلالات الجهاز العصبي

وتتضمن قرح الحبل الشوكي ( Spinal cord lesion ) ، وإصابات الحبل الشوكي ( Spinal Cord Injuries ) ، ومرض باركنسون (Parkinson's disease) ، ووذمة الغدة النخامية المرتبطة بفرط البرولاكتين (Hyperprolactinemia).

#### ٤. العمليات الجراحية

وتشمل استئصال الجهاز الودي ( Symphathectomy ) ، واستئصال البروستات ( Prostatectomy ) ، وعمليات الإخصاء ( Castration ) ، واستئصال أورام المثانة ، وان الضعف الجنسي نتيجة الجراحة في الحوض يعود إلى تضرر الأعصاب أو الأوعية الدموية .

#### ٥. استعمال الأدوية

وتتضمن أدوية ارتفاع الضغط ، ومضادات الكآبة ، ومضادات الهلوسة .

#### ٦. العادات الحياتية

وتشمل قلة التمارين الرياضية ، والسمنة التي تزيد من الكولسترول الكلي في الدم ، وتقل البروتينات الدهنية عالية الكثافة ( High density lipoproteins HDL ) .

#### ٧. المستويات الهرمونية

مثال ذلك عدم انتظام إفراز هرمون الشحمون الخصوي ، وقد يؤدي الفشل الكلوي ، وأمراض الكبد إلى مرض الضعف الجنسي ( Impotency and Infertility, ٢٠٠١ ) ( Online Health Analysis, ٢٠٠٢ ) .

واختصر الباحثان ( Harvey & Champe, ١٩٩٨ ) و ( Arslan, et al., ٢٠٠١ )

أسباب الضعف الجنسي إلى أسباب عضوية أو نفسية أو مشتركة .

#### ٢ - ١ - ٢ الاستطباقات القديمة والحديثة لمرض الضعف الجنسي .

استعملت قديماً النباتات الطبية لعلاج الضعف الجنسي ، وتقوية القدرة الجنسية لدى

الرجال وتسمى ( Aphrodisiacs ) ومنها الجوز المقيئ ، البوهيمين ، الداميانا ، والكانثريدات

التي تعمل على تحفيز مراكز الجنس في الحبل الشوكي ، ثم تهيج الغشاء المخاطي للجهاز البولي أثناء إفرازها ، ومن ثم تهيج المراكز الجنسية بصورة انعكاسية ، ووجدت أيضاً نباتات تعمل عكس هذا التأثير سُميت بمضغفات الشهوة الجنسية ( Anaphordisiacs ) ( الخياط ، علي وجماعته ، ١٩٨٠ ) .

وتذكر ( المنظمة العربية للتنمية الزراعية ، ١٩٨٨ ) استعمال نباتات طبية في علاج الضعف الجنسي ( E. D. ) ، وسميت بالنباتات المقوية للباه ، ومنها السنط العربي ( Acocia arabica ) ، والبصل ( Allium cepa ) ، والصبار ( Aloe barbadensis ) ، والخشخاش ( Papaver somniferum ) ، والحرمل ( Peganum harmala ) .

ويذكر ( الدجيلي ، ٢٠٠١ ) أن نبات البصل يستعمل للضعف الجنسي ، ومعالجة أمراض البروستات ، وللتقليل من السرطان ، وعلاج الأمراض النفسية ، ولخفض الضغط والسكر والكوليسترول بالدم ، وذلك لاحتواء البصل على مركبات فعالة منها قلوانيات (Phytonicidine, Scordinine, Guercetin, Glucekinine) ، كما يحتوي على العديد من المركبات السكرية والبروتينية ، ومادة سلفات الاليل ، ويحتوي على الحديد والكبريت ، وفيتامينات مقوية للأعصاب .

في حين أشار الباحث ( Shon, et al., ١٩٩١ ) إلى استعمال مادة ( Gingko ) المستخلصة من نبات ( Gingko biloba ) ، إذ أعطيت هذه المادة إلى (٢٠) مريضاً لمدة ستة أشهر ، وقد شخص زيادة تدفق الدم إلى العضو خلال ثلاثة أشهر من المعالجة . على حين ذكر ( Online Health Analysis, ٢٠٠٢ ) استعمال مجموعة من المستخلصات النباتية في علاج ( E.D. ) منها مادة ( Catuaba ) المستخلصة من نبات ( Erythroxyllum catuaba ) ، ويصنف هذا النبات من النباتات المقوية للباه ( Aphrodisiac ) ، وللجنسين الذكور والإناث .

أما مادة ( Marihuana ) المستخلصة من نبات ( *Ptychopetalum olacoides* )، فقد استعملت في دراسة أقيمت في باريس - فرنسا على ( ٢٦٢ ) رجلاً يعانون من قلة الرغبة الجنسية ، وعدم إمكانية المحافظة على الانتصاب ، فكان ( ٥١% ) من هؤلاء المرضى ، استعادوا الحالة الطبيعية من ناحية الرغبة والقوة الجنسيين بعد معاملتهم بهذه المادة.

وتستعمل مادة ( Pygenm ) المستخلصة من نبات ( *Pygenm africanum* ) ، لمرضى غدة البروستات المؤدي إلى الضعف الجنسي ( E.D. ) ، في حين تفيد مادة ( Tribulus ) المستخلصة من نبات ( *Tribulus terrestris* ) ، في علاجات قلة إفرازات القند ( Hypogonadism ) . واستعملت مادة ( Yohimbe ) المستخلصة من نبات ( *Pausinystalia yohimbe* ) ، التي تعمل على توسيع الأوعية الدموية ، ومن ثمّ علاج مرض ( E.D. ) ، لكن أكثر ما يؤخذ على هذه المادة أنها مادة مهلوسة (Hallucinations).

في حين تستعمل الوصفة العشبية الصينية ( Better Man ) المكونة من ثمانية عشر نباتاً طبيياً في علاج هذا المرض .

ويمكن استعمال الحامض الأميني الأرجنين لعلاج ( E.D. ) ، لأن الأرجنين يدخل في تصنيع أكسيد النترريك ( NO ) ، المادة المعروفة كوسيط في عملية حدوث الانتصاب ، ومادة موسعة للأوعية الدموية ، وناقل عصبي . في حين يستعمل هرمون الشحمون الخصوي لزيادة الشهوة ، والرغبة الجنسية للرجال الذين يعانون من فقدان الشهوة (Libido).

ويذكر ( الخياط علي وجماعته : ١٩٨١ ) أنّ التستستيرون يستعمل لزيادة الانعكاسات الجنسية في الذكور في حالة العتّة ( Impotency ) في الثيران والأحصنة ، وتثبيط الشهوة الجنسية والشيق في الإناث ، في حين تستعمل الهرمونات المشيمية ( Chorionics gonadotrophins ) لعلاج ضعف النشاط الجنسي واختفاء الخصية ( Crytorchidism ) المرتبط بنقص تنسج الأعضاء التناسلية ( Genital hypoplasia ) .

ترتبط أغلب العلاجات الحديثة لعلاج الضعف الجنسي ( E.D ) بعمليات جراحية أو بأدوات تستجيب للحوافز الميكانيكية أو الكهربائية ، إذ ذكر ( Blandy, J., ١٩٩٨ ) أن زرع مواد في العضو ( Penile implants ) يُعَدُّ من وسائل تجاوز ( E.D ) ، إذ تزرع قطعة بلاستيكية في الأجسام الكهفية تستجيب للحافز الكهربائي فتؤدي إلى الانتصاب ومن مساوئ هذه العملية كلفتها العالية ، في حين تستعمل علاجات ميكانيكية وكهربائية باستعمال ماصات خاصة لاستحداث الانتصاب عن طريق زيادة تدفق الدم إلى العضو الذكري .

ويشير الباحث ( Giuliano, F. et al., ٢٠٠٠ ) إلى استعمال حقنة العضو ( Penile injection ) بمواد مثل ( Alprostadil ) ( Prostaglandin E<sub>١</sub> ) ، ومادة ( Papaverine ) المستخلصة من نبات الخشخاش ومركب ( Phentolamine ) كعلاجات ناجحة لمرض ( E. D. ) .

في حين ذكر ( Arslan, et al, ٢٠٠١ ) أن حقن العضو بهذه المواد يمتلك عدة مساوئ ، منها الإصابات البكتيرية والفايروسية في منطقة الحقن ، أو حصول حالة تدعى بـ ( Pripism ) ، وهو انتصاب مؤلم قد يدوم لأكثر من ست ساعات ، ويحتاج إلى مداخلة جراحية لسحب الدم ، وقد يؤدي إلى تحطم الأنسجة الانتصابية ( Erectile tissue ) في العضو بصورة نهائية .

و درس الباحث ( Zahran, et al., ٢٠٠٠ ) تأثير ثلاث مواد كيميائية هي ( N-methyl -D-aspartate [NMDA] ) ، ومادة ( Amino-٣-hydroxy-٥-methyl- ) ( isoxazole-٤-propionic acid [AMPA] ) ، ومادة ( Trans-١-amino-١, ٣-cyclo- ) ، عند حقن هذه المواد في تحت المهاد ، تؤدي إلى زيادة الضغط الدموي في الأجسام الكهفية ، ولأن هذه المواد هي مستلمات للحامض الأميني

كلوتامين ، و عليه فإن حقن الكلوماتين في تحت المهاد يؤدي إلى ارتفاع الضغط الدموي في الأجسام الكهفية نتيجة الفعل التآزري للمواد المذكورة آنفاً .

## ٢-٢ عقار الفياكرا (VIAGRA (SILDENAFIL CITRATE)

قادت البحوث الدوائية الممتدة من (١٩٨٥-١٩٩٨) إلى إنتاج عقار الفياكرا ، وصنف على أنه أول دواء يؤخذ عن طريق الفم ، ويؤدي إلى معالجة الضعف الجنسي ، وينسب نجاح عالية . اشتق اسم العقار من مقطعين ، الأول فينوس (Venus - V) ، وهي إله الحب عند اليونانيين ، والآخر (نياكرا) (Niagra - iagra) ، وهي شلالات في قارة أمريكا الشمالية .

ذكر ( Boyce, ١٩٩٩ ) أن عقار الفياكرا قد تجاوز كافة المبيعات الدوائية منذ طرحه في الأسواق ، وعُدَّ هذا العقار على أنه معجزة الأدوية .

وأشار الباحث ( Campbell, ٢٠٠٠ ) إلى أن تخليق مركب ( Zaprinst ) هو الذي قاد إلى اكتشاف عقار الفياكرا ، إذ استعملت هذه المادة كمثبط للأنزيم فوسفو داي أستيراز ( Phosphodiesterase ) ، وعند تثبيط هذا الأنزيم يرتفع مستوى ( cyclic Guanidine monophosphate ) في الأنسجة ، مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم في تلك الأنسجة ، لذا استعملت هذه المادة في معالجة الأمراض القلبية .

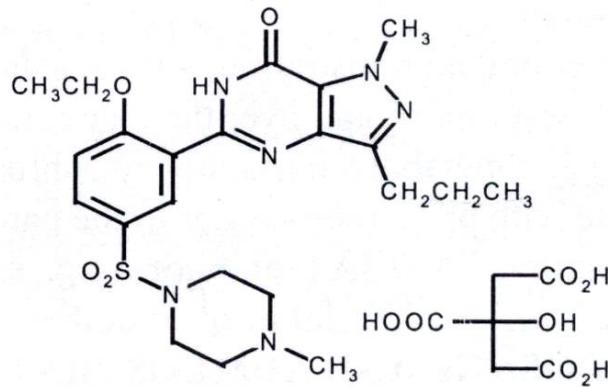
وبعد دراسات أخرى اكتشفت مادة ( Pyrazolopyrimidinones ) المثبطة بشكل فعال للنوع الأنزيمي الخامس من أنزيم الفوسفو داي أستيراز ( PDE-٥ ) ، وأخيراً قاد اكتشاف هذه المادة إلى اكتشاف مركب ( Viagra [Sildenafil] ) .

## ١-٢-٢ التركيب الكيميائي وأيضا عقار الفياكرا

يتألف عقار الفياكرا من مركب ( Sildenafil Citrate ) ، ويأخذ التركيب الكيميائي

الآتي :

١-[[٣-(٦, ٧ dihydro-١-methyl-٧-oxo-٣-propyl-١H-pyrazolo  
[٤, ٣-d] pyrimidin-٥-yl)-٤-ethoxyphenyl] sulfonyl]-٤-methyl  
piperazine citrate



إنّ مركب ( Sildenafil Citrate ) ذو لون أبيض إلى رمادي بشكل بلورات ذي ذوبانية تعادل ( ٣.٥ ) ملغم / مل من الماء ، ووزنه الجزيئي ( ٦٦٦.٧ ) دالتون . يضاف إلى العقار مركبات أخرى مثل بلورات السليلوز ، فوسفات الكالسيوم ثنائية القاعدة اللامائية ، ثنائي أوكسيد التيتانيوم ، سكر اللاكتوز ( Pfizer, ٢٠٠١ ) .

يتأيض عقار الفياكرا بوساطة الكبد ، إذ أشار الباحثان ( Harvey & Champe, ١٩٩٨ ) و ( Warrington, et al., ٢٠٠٠ ) إلى أن سايتوكرومات الكبد ( P٤٥٠ ) ، ولاسيما الأنزيمان ( CYP٢C٩, CYP٣A٤ ) هما المسؤولان عن تأيض عقار الفياكرا ، وأن المادة الناتجة من الأيض تكون فعالة بنسبة ( ٥٠% ) قياساً بمركب ( Sildenafil ) قبل التأيض ، وأن النسبة الرئيسية من المركبات المتأيضة هي (N-desmethyl Sildenafil) ، التي تطرح عن طريق الصفراء .

درس الباحث ( Walker, *et al.*, ١٩٩٩ ) تأييض عقار الفياكرا ( Sildenafil ) أيضاً في الفأر والجرذ والأرنب والكلب والإنسان ، حيث عُلم مركب ( Sildenafil ) بوساطة الكربون المشع (  $C^{14}$  ) ، وأعطى عن طريق الفم أو عن طريق الحقن في الوريد ، وجاءت نتائج الدراسة مشيرةً إلى أن حجم انتشار المركب في القوارض مشابه لما موجود في الإنسان ( ١.٢١ لتر / كغم ) ، في حين بلغ في الكلاب ( ٥.٢١ لتر / كغم ) ، وهذا يعود لقلّة البروتينات الرابطة في بلازما القوارض والإنسان مقارنةً مع الكلاب . وأشار الباحث إلى أن مستوى طرح العقار أعلى في القوارض ( ٠.٤ – ١.٣ ساعة ) منه في الإنسان والكلاب ، الذي كان مستوى طرح العقار فيهما متوسط ( ٣.٧ – ٦.١ ساعة ) .

ووجد الباحث خمس طرائق أيضية لعقار الفياكرا ، وهي مشتركة في كل الأنواع وتتمثل بطرائق ( Piperazine N-Demethylation ) و ( Pyrazole N-Demethylation ) وفقدان ذرتي كربون من حلقة ( Piperazine, N,N' Demethylation ) ، وأكسدة حلقة ( Piperazine ) ، وإضافة مجموعة الهيدروكسيل الحلقية ( Oxidation of the Piperazine Ring and Aliphatic Hydroxylation ) ، ومن الممكن أن تظهر مسارات أيضية أخرى نتيجة اشتراك أكثر من مسار من المسارات في أعلاه ، وان كل المتأييزات تطرح عن طريق البراز ( Faeces ) لكل الأنواع المدروسة .

وطوّر الباحث ( Cooper, *et al.*, ١٩٩٧ ) طريقة لقياس تركيز مركب ( Sildenafil ) ومتأييزاته ( Demethylated met. ) بوساطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ( High Performance Liquid Chromatography [HPLC] ) ، إذ حُصّ عينات من البلازما الحاوية على ( Sildenafil ) ومتأييزاته بوساطة الطريقة المطورة التي تدعى التعاقب الأوتوماتيكي الاغنائي النزر للديلز ( Automated Sequential Trace Enrichment of Dialysates [ASTED] ) . وأشار الباحث إلى إمكانية التقدير الحيوي لعقار الفياكرا ( Sildenafil ) ومتأييزاته في البلازما بوساطة هذه الطريقة .

## ٢-٢-٢ آلية العمل

إنّ حدوث الانتصاب من العمليات المعقدة التي تتداخل بها وظائف أجهزة متعددة منها الجهاز الوعائي ( Vascular System ) ، والوسيطات العصبية ( Neuro Mediators ) ، والعضلات المخططة والملساء ( Striated & Smooth Muscles ) ، والغلالة البيضاء ( Tunica Albuginea ) ، وأيّ تغيير في وظائف هذه الأجهزة يقود إلى الضعف الجنسي ( Arslan, et al., ٢٠٠١ ) .

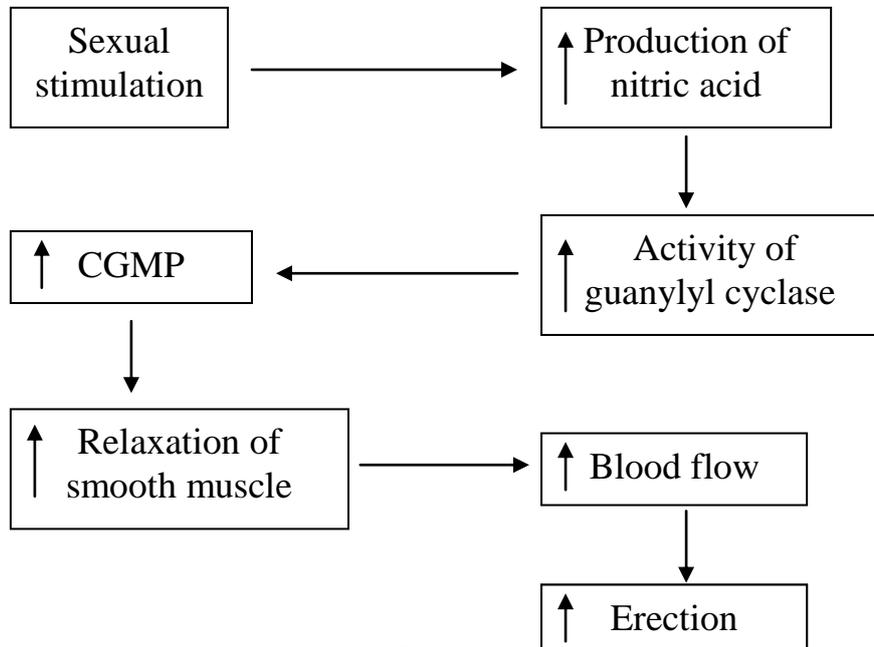
في حين أشار الباحث ( Gemalmaz, et al., ٢٠٠١ ) إلى أن علاج الضعف الجنسي يكون بوساطة عقار الفياكرا سهلاً لاكتشاف ميكانيكية حدوث الانتصاب خلال السنوات التي سبقت صدور عقار الفياكرا .

وأشار الباحث ( Doherty, et al., ٢٠٠١ ) إلى أن مركب أكسيد النترينك ( Nitric oxide ) له أثر كبير في حدوث الانتصاب ، إذ تفرز هذه المادة من نهايات عصبية في العضو الذكري ( Non adrenergic- non cholinergic nerves end [NANC] ) ، أو تفرز من الخلايا الإلتهامية ، والخلايا الطلائية ، والخلايا الملساء العضلية ( Mitropoulos, et al., ١٩٩٦ ) ، وبعد إفرازها تنتشر هذه المادة إلى العضلات الملساء للأجسام الكهفية لتتداخل مع الشكل الذائب من أنزيم ( Guanylat cyclase ) ، الذي بدوره ينشط الدورة الأيضية ( Guanylyle cycle ) ( Murray, et al., ١٩٩٨ ) ، ( Glossmann, et al., ١٩٩٩ ) التي تعمل بإنتاج (cGMP) من مركب (Guanosine triphosphate) ، إنّ ارتفاع مستوى ( cGMP ) يقود إلى ارتخاء العضلات الملساء للأجسام الكهفية ، وتدفق الدم، ومن ثمّ حدوث الانتصاب ، ويتم فعل (cGMP) من خلال مسار (cGMP) المقترن بتحطيم البروتينات بوساطة أنزيم ( Protein kinase ) ، وإن هذا المسار

يثبط عن طريق تحليل النهايات ( ٣, ٥ ) لمركب ( cGMP ) بواسطة أنزيم الفوسفو داي أستيراز ( PDE ).

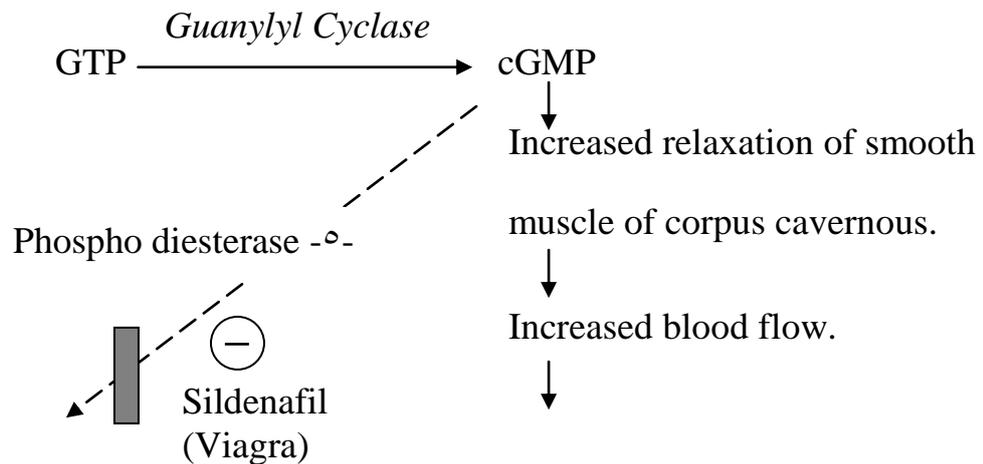
وأشار ( Gelmalmaz, et al., ٢٠٠١ ) إلى أن مركب ( Sildenafil ) يثبط النوع الأنزيمي الخامس من أنزيم الفوسفو داي أستيراز ( PDE-٥ ) المسؤول عن إفناء ( cGMP ) ، ويتواجد ( cGMP ) لمدة أطول يحدث الانتصاب ، وبتكرار أعلى .

وتوضح المخططات الآتية ميكانيكية حصول الانتصاب ، وميكانيكية عمل الفياكرا ( Sildenafil citrate ) .



الشكل (١-٢): الوسائط الكيميائية التي تقود إلى الانتصاب

( Harvey & Champe, ١٩٩٨ )



GMP

Erection

الشكل ( ٢ - ٢ ): تأثير عقار الفياكرا على مستوى ( cGMP ) في الخلايا العضلية الملساء للأجسام الكهفية (نفس المصدر السابق).

يُعالج عقار الفياكرا ( Sildenafil Citrate ) الضعف الجنسي الناتج من اعتلالات وظيفية وأمراض مختلفة .

فقد درس الباحث ( Feng, et al., ٢٠٠٠ ) تأثير مركب ( Sildenafil ) في علاج الضعف الجنسي الناتج عن استئصال البروستات ، ووجد أن لمركب ( Sildenafil ) تأثيراً واضحاً في إحداث الانتصاب ، وذلك عن طريق تقبل الشريك في عملية الجماع بوساطة الإجابة عن أسئلة الدليل العالمي لوظيفة الانتصاب ( International Index for Erectile Function ) .

في حين درس ( Arslan, et al., ٢٠٠١ ) تأثير حقن مركب ( Sildenafil ) داخل الأجسام الكهفية ( Intra Corporal Injection [ICI] ) قياساً بحقن مركب ( Papaverine ) ، ووجد أن حقن ( Sildenafil ) يزيد سرعة تدفق الدم إلى العضو ، ويكون أكثر أماناً من مركب ( Papaverine ) ، الذي قد يحدث تلفاً للأنسجة الناعضة ( Fibrosis of erectile tissue ) ، أو يحدث حالة ( Pripism ) ، وهي حالة انتصاب مؤلم ، قد يحتاج إلى تدخل جراحي لسحب الدم من العضو الذكري .

ودرس الباحث ( Gemalmaz, et al., ٢٠٠١ ) تأثير مركب ( Sildenafil ) على خلايا العضلات الملساء للأجسام الكهفية في الجرذان داخل وخارج الجسم ، ووجد أن حقن مركب ( Sildenafil ) داخل الوريد يؤثر معنوياً في زيادة زمن التلاشي للضغط الدموي الموجود في الأجسام الكهفية المستتارة بوساطة الإشارات الكهربائية المسلطة على العصب

الكهفي ، ووجد أن مركب ( Sildenafil ) لا يزيد قمة المنحنى للضغط الدموي داخل الأجسام الكهفية ، في حين يؤثر المركب أعلاه خارج الجسم على زمن الاستجابة للعضلات الملساء ، وعلى ارتفاع ملحوظ في منحنى ضغط الدم في الأجسام الكهفية .

أما الباحث ( Chen, J., et al., ٢٠٠١ ) فقد درس تأثير حقن مركب ( Sildenafil ) على مرضى الفشل الكلوي الذين يعالجون بالديليزة ( Dialysis ) ، ووجد أن مركب ( Sildenafil ) فعّال في علاج الضعف الجنسي الناتج عن الفشل الكلوي ، وقد عالج المركب ( ٨٠% ) من المرضى ، واستحصلت النتائج عن طريق الدليل العالمي لفعالية الانتصاب ( IIEF ) ، واسئلة التقييم العالمية ( Global Assessment Questions ) .

أما الباحث ( McMahon, et al., ٢٠٠٠ ) ، فقد أشار إلى أن عقار الفياكرا ( Sildenafil ) علاج فعّال لمرضى الضعف الجنسي ، وقد وجد أن العقار يكون مؤثراً أكثر على مرضى الضعف الجنسي الناتج عن أسباب نفسية قياساً بمرضى الضعف الجنسي الناتج عن أسباب عضوية .

وأشار الباحث ( Merrick, et al., ٢٠٠٠ ) في دراسة حول كفاءة مركب ( Sildenafil ) في علاج الضعف الجنسي الناتج عن أورام وسرطانات غدة البروستات ، أن المعالجة بالإشعاع للحزمة العصبية الوعائية المجهزة للبروستات لا يؤثر على هذه الحزمة ، وذكر أن حدوث الضعف الجنسي بعد علاج سرطانات غدة البروستات يرجع إلى حدوث أورام موضعية ، أو تضرر العصب ، أو تضرر الأوردة ، أو لأسباب النفسية ، ووجد أن لعقار الفياكرا فعاليةً على الضعف الجنسي الناتج من مرض باركنسون ، وله أيضاً تأثير معنوي في الفعالية الكلية للحالة الجنسية ، والتقبل للرغبة الجنسية ، والقدرة على حدوث الانتصاب ، والمحافظة عليه ، وإمكانية حدوث الانتصاب في حين حدثت تأثيرات جانبية من استعمال عقار الفياكرا ، شملت آلام في الرأس ، واحتقان في الأنف .

وفي دراسة للباحثة ( Merry, *et al.*, ١٩٩٩ ) حول التداخل بين مركب ( Sildenafil ) ، وعلاجات مرضى نقص المناعة المكتسبة ( الإيدز HIV ) ، تبين أن علاجات مرض الإيدز تزيد من تركيز مركب ( Sildenafil ) في البلازما ، وذلك لتنشيط الأيض الكبدي لعقار الفياكرا ، وأن عقار الفياكرا ذو فعالية في معالجة الضعف الجنسي الناتج عن مرض نقص المناعة المكتسبة ( الإيدز ) ، واقترحت الباحثة استعمال جرعة أوطأ من عقار الفياكرا لهؤلاء المرضى .

ويستعمل عقار الفياكرا في تقنيات التكاثر المساعدة ( Assisted reproductive technologies [ART] ) ، إذ يحدث الانتصاب بواسطة هذا العقار للذين يعانون من الضعف الجنسي ، وبعد الحصول على الحيوانات المنوية ، تستعمل في تخصيب البويضة خارج الجسم الحيّ ( In-Vitro Fertilization [IVF] ) ، أو داخل الرحم ( Intrauterine Insemination [IUI] ) ( Tur-Kaspa, *et al.*, ١٩٩٩ ) .

في حين درس الباحث ( Cheitlin, *et al.*, ١٩٩٩ ) إمكانية استعمال عقار الفياكرا ( Sildenafil ) في أمراض القلب الوعائية ( Cardio Vascular Disease [CVD] ) ووجد أن استعمال عقار الفياكرا مع النترات العضوية التي تعالج الذبحة الصدرية ، قد يحدث انخفاضاً كبيراً في الضغط الدموي مؤدياً إلى الموت . ويشير الباحث إلى أن مضادات الذبحة الصدرية التي تشتق من مركبات أخرى غير النترات العضوية قد تحدث أيضاً انخفاضاً حاداً في الضغط الدموي ومثال هذه الأدوية ( Beta – Blockers ) .

أما الباحث ( Derry, *et al.*, ١٩٩٨ ) ، فقد درس كفاءة وأمان استعمال الفياكرا ( Sildenafil ) في الضعف الجنسي الناتج عن جروح الحبل الشوكي ( Spinal Cord Injury [SPI] ) ووجد أن عقار الفياكرا أحدث فروقاً معنوية في إحداث الانتصاب ، ومدى تقبل العقار لعلاج مرضى الضعف الجنسي .

## ٢-٣ النظائر الأنزيمية لانزيم الفوسفو داي استيرز ( PDEs )

أفادت تقنيات الاستنساخ الجزيئي في فهم التنوع والتعقيد في نظائر أنزيم الفوسفو داي استيرز ( PDEs Isoenzyme ) ، إذ يوجد حالياً ما يقارب من ( ٣٠ ) نوعاً من أنزيمات ( PDEs ) في الإنسان جميع هذه الأنزيمات تعمل على تحليل أصرة الاستر من جهة ( ٣٠ ) ولكلا المركبين ( cAMP, cGMP ) . في حين توجد أدوية متعددة تعمل على تثبيط فعل هذه النظائر الأنزيمية منها أدوية معالجة الربو (Asthma) و عقار الفياكرا ( Sildenafil ) ، ( Perry & Higgs , ١٩٩٨ ) .

ويذكر الباحث ( Doherty , et al., ٢٠٠١ ) إلى أن التحلل المائي لمركب ( cAMP ) إلى ( ٥'-GMP ) في الأجسام الانتصابية يكون تحت سيطرة أنزيم الفوسفو داي استيرز الخامس ( PDE-٥ ) الذي بدوره ينظم بوساطة كمية ( cAMP, cGMP ) في الخلايا وهذه المركبات بدورها تنظم بوساطة فعالية أنزيمات الكاينيزز البروتينية ( Protein Kinases ) . وأشار الباحث أيضاً إلى وجود عدة مركبات تؤدي إلى تثبيط ( PDE-٥ ) بنسب مختلفة منها ( Dipyridamole, Sildenafil, Zaprinast ) .

وذكر الباحث ( Gemalmaz, et al., ٢٠٠١ ) أن الفوسفو داي استيرز الخامس ( PDE-٥ ) هو أكثر الأنزيمات تواجداً في الأنسجة الانتصابية للعضو الذكري في الإنسان ، وأن مركب ( Sildenafil ) متخصص في تثبيط هذا النوع الأنزيمات .

وذكر الباحث ( Qiu, et al., ٢٠٠١ ) وجود أنواع متعددة من أنزيمات الفوسفو داي استيرز ، تم استنساخها من أنواع مختلفة من الكائنات الحية ، و أنها تصنف إلى عشر عوائل :

١. PDE ١, Ca<sup>2+</sup> / Calmodulin – Dependent.
٢. PDE ٢, cGMP – Stimulated.
٣. PDE<sup>٣</sup>, cGMP – Inhibited.
٤. PDE ٤, cGMP Specific and Rolipram – Sensitive.

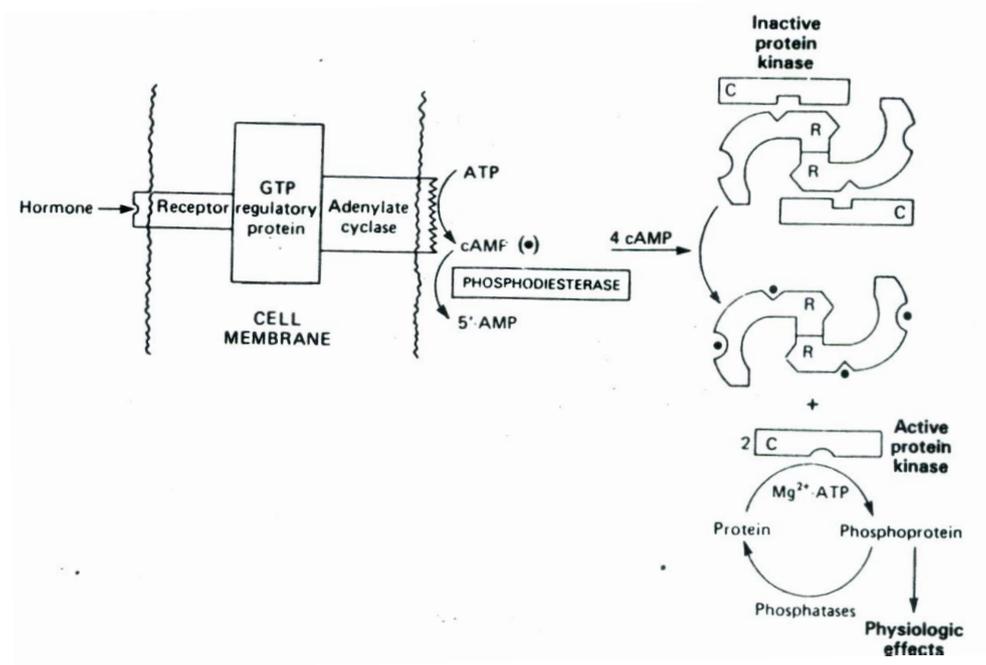
٥. PDE ٥, cGMP - Specific.
٦. PDE ٦, photoreceptor cGMP – Specific.
٧. PDE ٧, cGMP Specific and Rolipram – Insensitive.
٨. PDE ٧, cGMP Specific and IBMX – Insensitive.
٩. PDE ٩, cGMP - Specific.
١٠. PDE ١٠, Hydrolyzing both cAMP and cGMP.

في حين أشار الباحث ( Park, *et al.*, ١٩٩٨ ) إلى أن أنزيمات الفوسفو داي استيرز تؤثر تأثيراً فسلجياً مهماً في تنظيم مستويات النيكليوتيدات الحلقية ، وأن استثارة إنتاج ( cGMP ) بواسطة واهبات أو أكسيد النتريك مثل مادة ( Sodium nitroprusside ) يؤدي إلى زيادة تركيز ( cGMP ) وارتخاء العضلات الملساء في الأجسام الكهفية .

وذكر الباحث ( Glossman , *et al.*, ١٩٩٩ ) أن تنشيط مسار الارجنين ليتحول إلى أكسيد النتريك ( NO ) ، ومن ثم زيادة إنتاج ( cGMP ) هو أحد مبادئ علاج مرض الأوعية القلبية لأن ( cGMP ) يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء للأوعية الدموية مؤدياً إلى انخفاض الضغط .

أما ( Murray, *et al.*, ١٩٩٨ ) فيشير إلى أن الفعل الهرموني المنشط بواسطة المستلمات العصبية له أثر في زيادة ( cAMP ) و ( cGMP ) الذي يمكن تثبيط تركيزهما بواسطة طرائق مختلفة ، منها التحلل المائي للمركب (cAMP) بواسطة أنزيمات (PDEs) ، وأن وجود هذه الأنزيمات يدلّ على تحول كبير من ( cAMP ) إلى ( AMP ) وإنهاء الفعاليات البايولوجية عند انتهاء التحفيز الهرموني .

فبعض المواد تزيد الفعل الهرموني عن طريق زيادة تأثير ( cAMP ) لأنها تثبط ( PDEs ) ، ومن هذه المواد مشتقات ( Methylated xanthine ) مثل الكافيين .



الشكل ( ٢ - ٣ ) التنظيم الهرموني للفاعليات الخلوية عن طريق Protein kinase المعتمد على cAMP ( Murray, et al., ١٩٩٨ )

## ٤-٢ الجهاز التناسلي الذكري Male Reproductive System

يتألف الجهاز التناسلي الذكري من الأعضاء الآتية :

١. الخصيتان ( Testes ) المحاطتان بالغلالة الغمدية ( Tunica Vaginals ) وبالأغلفة الخصوية .
٢. البربخ ( Epididymis ) .
٣. الأسهر ( Ductus Deferens ) .

٤. الغدد اللاحقة الحويصلية ( Vesicular ) ، البروستات ( Prostate ) ، والبصلة الاحليلية ( bulbourethral ) .
٥. الاحليل ( Urethra ) .
٦. القضيب ( Penis ) المحاط بالقلفة ( Prepuce ) ، ( ديلمان براون : ١٩٧٩ ) .

## ٢-٤-١ الخصية Testis

هي غدة ذات وظيفتين أساسيتين ، الأولى تعمل على إنتاج النطف ( Spermatozoa ) من النبيبات الناقلة للمني ، والأخرى تعمل على إنتاج الهرمونات الستيرويدية الجنسية والمتمثلة بالشحمون الخصوي من الخلايا الخالية ( Lessan, ١٩٨٥ ) ، وتكون كلا الوظيفتين ( إنتاج النطف والستيرويدات ) تحت السيطرة الاسترجاعية المعقدة من قبل نظام تحت المهاد – النخامية ( Griffin & ojeda, ٢٠٠٠ ) .

## ٢-٤-١-١ النبيبات المنوية Semineferous Tubules

النبيبات المنوية هي نبيبات متعرجة مبطنة بالظهارة المطبقة وتتكون الظهارة من نوعين أساسيين من الخلايا هي الخلايا الساندة أو خلايا سرتولي ( Sertoli Cell ) والخلايا المنشئة للنطفة ( Spermatogenic Cells ) ، والأخيرة تكون في مراحل مختلفة من التطور وبشكل طبقات تشمل سليفات النطف ( Spermatogonia ) والخلايا النطفية الأولية والثانوية ( Primary and secondary spermatocytes ) ، وطلائع النطف ( Spermatids ) ، والنطف الناضجة ( Spermatozoa ) ( ديلمان ، براون : ١٩٧٩ ) .

## ٢-٤-١-٢ الخلايا الساندة أو خلايا سرتولي

### Sertoli Cells or Supporting Cells

الخلايا الساندة عبارة عن خلايا كبيرة هرمية أو مثلثة الشكل أو غير منتظمة تنشأ من ظهارة النبيبات المنوية وتستند قاعدتها العريضة إلى الغشاء القاعدي ، أما قمته فتتجه نحو تجويف النبيبات وتحتوي على نواة كثرية أو بيضوية ذات نوية كبيرة ، وتكون هذه الخلايا قليلة العدد نسبياً وتوجد على مسافات منتظمة تقريباً أو محتشدة بين الخلايا المنشئة للنفط على طول النبيب المنوي ( Holmes, et al., ١٩٨٣ ) .

ولخلايا سرتولي وظائف متعددة تتضمن التهام الخلايا الجرثومية التالفة وبقايا الاجسام المنفصلة عن أرومات النفط بعملية ( Phagocytosis ) واسناد واحتضان تطور الخلايا الجرثومية المولدة ، كما انها تعمل على إنتاج البروتينات الرابطة للاندروجين ( Androgen Binding Protein (ABP) ) ، وافراز هرمون يدعى عامل خلية سرتولي (Sertoli Cell Factor (SCF)) او الانهيبين ( Inhibin ) الذي يثبط افراز الهرمون المحفز للجريب (FSH) وتكوين الستيرويدات (Ganong, ١٩٩٧, Haas and Bear, ١٩٨٦) .

### ٢-٤-١-٣ الأنسجة الخلالية Interstitial Tissues

هي أنسجة رابطة بين النبيبات المنوية ، تتألف من أوعية دموية وألياف وخلايا ليديك (Leydig cells) التي هي عبارة عن خلايا متعددة الأضلاع تنتظم على شكل مجاميع وتزود هذه المجاميع بصورة جيدة بالأوعية الدموية واللمفاوية . تحتل الخلايا الفسح الموجودة بين النبيبات المنوية ويختلف عدد هذه الخلايا باختلاف الحيوانات ، وإنّ لعدد الخلايا الخلالية علاقة بعمر الحيوان ففي الثور البالغ تكون الخلايا الخلالية ما يقارب من (٧%) من مجمل حجم الخصية . اما في ذكر الخنزير والحصان فتكون بنسبة ( ٢٠% ) من النسيج الخصوي ، وتعتبر مصدراً أساسياً لإنتاج هرمون الشحمون الخصوي ( عشير والعلوجي ، ١٩٨٩ ) .

### ٢-٤-٢ نشوء النفط Spermatogenesis

يمكن أن نعدَّ عملية نشوء النطف من أهم العمليات التي تجري داخل الجسم الحي بشكل مطلق ، وذلك لأهميتها في إنتاج الحيوانات المنوية التي تضمن استمرار النوع ، وتمثل عملية نشوء النطف التغيرات الناتجة عن تحول الخلايا الجرثومية أو سليفات النطف المبطنة للنبيبات المنوية إلى النطف ، إذ تتمثل بتضاعف عدد الخلايا الجنسية الذكرية ، واختزال عدد الكروموسومات الموجودة في نواة الخلايا إلى النصف (haploid) (n) .

تتضمن عملية نشوء النطف طورين أساسيين :

**الأول :** نشأة الخلية النطفية Spermatocytogenesis إذ تنقسم الخلايا الجرثومية الأولية Primitive Germ Cells المبطنة للنبيبات المنوية التي يطلق عليها سليفات النطف (Spermatogonia) في سلسلة من الانقسامات الخيطية (Mitosis Division) تنتهي بتكوين طلائع منوية (Spermatids) .

**الآخر :** حوول النطفة (Spermiogenesis) معالم هذا التطور تشمل تميز ونضج الطلائع المنوية وتكوّن النطف الناضجة .

إن مجمل التغيرات الحاصلة في الخلايا الجرثومية لحين تحرر أو انطلاق النطف إلى تجويف النبيب المنوي تدعى بدورة تكوين النطف في الفئران تتألف من ١٢ مرحلة ، وتتضمن أربع دورات ظهارية منوية ( التغيرات الكاملة والمتسلسلة التي تحصل على طول النبيب المنوي بين نوعين من الخلايا المترابطة ) وإنّ معدل كل دورة ظهارية منوية تستغرق ما يقارب من ( ٦ - ٨ ) أيام .

## ٢-٤-١ التنظيم الهرموني لعملية نشوء النطف

### Hormonal Regulation of Spermatogenesis

إنّ للهرمونات المغذية للمناسل ( القند ) Gonadotrophins المفرزة من الغدة النخامية دوراً رئيسياً في عملية نشوء النطف ، وتعد الهرمونات المغذية للمناسل

( الهرمون المحفز للجريب (Follicle Stimulating Hormone (FSH) ، والهرمون اللوتيني ( المصفر ) ( Luteinizing Hormone (LH) ) عواملاً أساسية لوظائف الخصية ( Childs, ٢٠٠٠ ) .

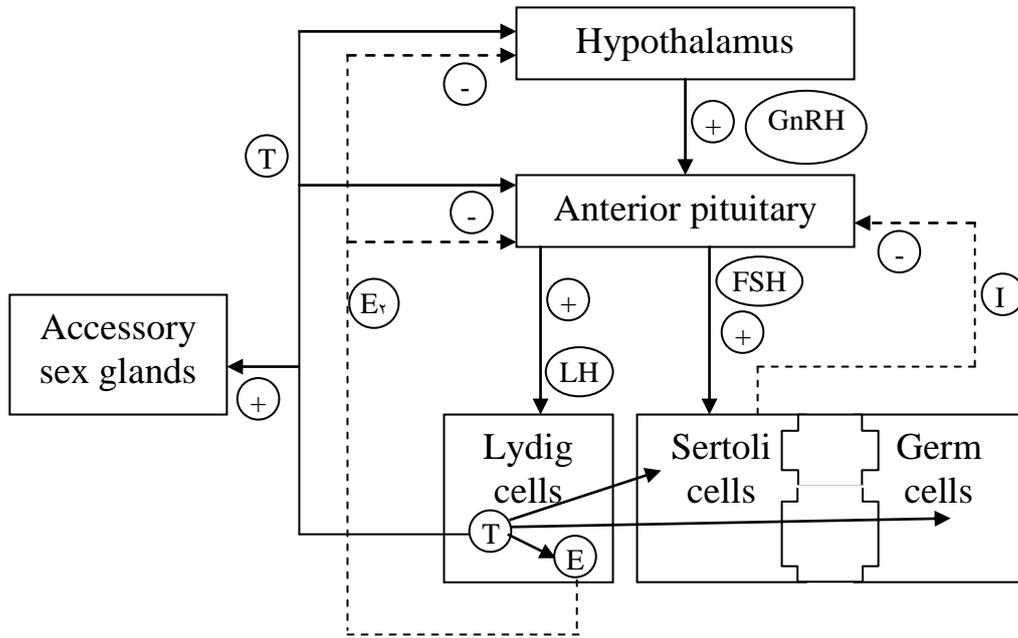
تحتاج عملية نشوء النطف السوية إلى الهرمون المحفز للجريب ( FSH ) والشحمون الخصوي ( T ) وخلايا سرتولي سوية ، إذ يرتبط (FSH) بسطوح خلايا سرتولي منشطاً بذلك أنزيم ( Adenylyl Cyclase ) ، ومن ثمّ تحفيز أنزيم ( Protein Kinase ) وإنتاج البروتين الرابط للاندروجين ( Androgen Binding protein (ABP) ) الذي بدوره يقوم بالارتباط بالشحمون الخصوي ونقله إلى تجاويف النبيبات المنوية ليرتفع مستواه في النبيبات وصولاً إلى تجاويف البربخ ، ويعمل الشحمون الخصوي على التداخل مع سطوح خلايا سرتولي لتنشيط جين متخصص لعمليات التمايز للخلايا الجرثومية ( Griffin & Ojeda, ٢٠٠٠ ) .

في حين يعمل الهرمون المصفر ( الهرمون المحفز للخلايا البينية ICSH ) على تحفيز خلايا لديك على إنتاج الهرمونات الستيرويدية وبالكميات اللازمة لعملية نشوء النطف ويعمل الهرمون عن طريق اتحاده بالمستقبلات الخاصة على خلايا لايدك محرضاً الخلايا الهدف على إنتاج الشحمون الخصوي من الكوليسترول ( England, ١٩٩٧ ) .

لقد أظهرت الدراسات الحديثة أنّ خلاصة أنسجة الخصية تحتوي على مادة غير ستيرويدية تذوب في الماء وتثبط الهرمون المحفز للجريب (FSH) سميت هذه المادة بالانهيبين ( Inhibin ) ، وهي مادة بروتينية يبلغ وزنها الجزيئي أكثر من ( ١٠٠٠٠٠ ) دالتون ، وتفرز بواسطة خلايا سرتولي وتعمل على تقليل كمية (FSH) المُفَرَزُ عند تعرض الغدة النخامية للهرمون المحرر لهرمون محفز الجريبات (FSH-RH) ، وكذلك تقل كميته في تحت المهاد .

وهذا يدل على أن التغذية الاسترجاعية تتم بالشحمون الخصوي لتنشيط إفراز (LH) ، على حين يكون إفراز (FSH) تحت السيطرة غير المباشرة للانهيبين ، وقد أظهرت الدراسات

وجود الانهبين في محتويات السائل الجريبي في الجريبات المبيضية ويعمل الاستروجين على تقليل مستوى الشحمون الخصوي في البلازما بسبب تثبيطه لإفراز ( LH ) ، وقد يكون للاستروجين المُفرز من الخصى دوراً في تنظيم إفراز ( FSH ) ، الشكل ( ٢-٤ ) )  
 . ( Robertson, *et al.*, ١٩٩٩ )



الشكل ( ٢ - ٤ ) التنظيم الهرموني لوظائف الخصية ( Amman, ١٩٨٩ )

وتشير عدة دراسات إلى دور هرمون النمو ( Growth Hormone (GH) ) في عملية نشوء النطف ، إذ درس الباحث ( Shoham, *et al.*, ١٩٩٢ ) تحفيز عملية نشأة النطفة للمرضى الذين يعانون من نقص موجبات القند ( Hypogonadotropic Hypogonadism) ، ويستجيبون ببطيء للعلاج التقليدي ( HCG ) ، إذ وجد الباحث أن إعطاء هرمون النمو ( GH ) لهؤلاء المرضى يسبب زيادة إنتاج عامل الانسولين شبيهه هرمون النمو ( IGH-I ) ( Insulin Like Growth Factor - I- ) من خلايا سرتولي ، ويؤثر هذا العامل في سطوح خلايا لايدك ويحفزها لإنتاج الشحمون الخصوي ، ومن ثم إنتاج النطف بوقت أقصر .

وأشار الباحث ( Awad, *et al.*, ١٩٩٩ ) إلى أنّ لهرمون النمو ( GH ) دوراً أساسياً في وظيفة الجهاز التناسلي ، وأنّ نقص هرمون النمو يؤدي إلى ضعف الوظيفة التكاثرية في كلا الجنسين ويعمل هرمون النمو من خلال تحفيزه لإنتاج عامل الانسولين شبيهه هرمون النمو ( IGH-I ) في الكبد والأنسجة المحيطة الذي بدوره يعمل منظماً ذاتيّ الإفراز موقعيّ التأثير في الخصى من أجل تنظيم عملية نشأة النطف .

افترض عدد من الباحثين أنّ عملية تكوين سليفات النطف الأولية نوع Primitive Spermatogonia Type A تحت سيطرة الشحمون الخصوي وان الخطوات الأولية لتكوين طلائع النطف تتطلب هرمون الشحمون الخصوي ، على حين تتطلب الخطوات النضجية النهائية لطلائع النطف وجود الهرمون المحفز للجريب (FSH) ، ( Ganong, ١٩٩٧ ) .

وأشارت دراسات أخرى إلى أن عملية تطور وتحول الخلايا الجرثومية المولدة للنطف إلى سليفات النطف يكون عادة تحت تأثير هرمون الشحمون الخصوي ، اذ يتزامن إفراز هذا الهرمون مع بداية الانقسام الخيطي للخلايا المولدة للنطف وان الأطوار الأولى للانقسام الاختزالي لا تعتمد على وجود الشحمون الخصوي ولكن إكمال عملية الانقسام الاختزالي تعتمد

على الشحمون الخصوي ، في حين تعتمد عملية تحويل ونضج طلائع النطف على الهرمون المحفز للجريب ( FSH ) ، ( Hafez and McCarthy, ١٩٧٩ ) .  
 وإنّ لهرمون الحليب ( Prolactin ) دوراً مهماً في عملية تكوين النطف ، إذ تزداد المستقبلات الخاصة بهرمون محفز الخلايا البيينية ( ICSH ) بزيادة هرمون الحليب وترتبط هذه الزيادة بإنتاج أعلى للهرمونات الذكرية ومن ضمنها هرمون الشحمون الخصوي الذي يؤثر تأثيراً مهماً في عملية تكوين النطف ( Shoham, et al., ١٩٩٢ ) .

## ٥-٢ معايير الدم الفسلجية

### ١-٥-٢ النسيج الدموي Blood Tissue

يوصف النسيج الدموي بأنه نسيج رابط سائل يختلف عن الأنسجة الرابطة الأخرى في الجسم بأمرين :

الأول : إنّ نسيج الدم يتكون من خلايا نسيج في مادة أساس سائلة هي البلازما الدموية ، في حين تتألف الأنسجة الرابطة من خلايا ، ومن مادة أساس ليفية القوام .

الأخر : إن الخلايا الدموية لا تتكون في النسيج الرابط بل تنتج في نخاع العظم وتنتقل إلى المجرى الدموي في حين يكون إنتاج الخلايا في الأنسجة الرابطة بوساطة الخلايا المتواجدة في النسيج الرابط نفسه .

يتألف النسيج الدموي من سائل البلازما الذي تسبح فيه خلايا دموية مختلفة وقطع سايتوبلازمية من خلايا عملاقة تدعى الصفيحات الدموية (Platelets or Thrombocytes) وتتألف البلازما من أملاح لاعضوية على شكل محاليل حقيقية وبروتينات دموية على شكل محاليل غروية .  
 تكون الأملاح العضوية على شكل بيكاربونات او كلوريدات الصوديوم وفوسفات وسلفات الصوديوم وكلوريدات وبيكاربونات البوتاسيوم وهذه الأملاح مجتمعة تعطي التفاعل القاعدي للدم

، أمّا بروتينات الدم فتأخذ ثلاثة أشكال الالبومين والكلوبيلين والفايبرونوجين ويحتوي الدم أيضاً على مواد اخرى تشمل السكريات مثل الكلوكوز والدهون والأحماض الأمينية والليسيثين ، ويحتوي أيضاً منتجاتاً أيضاً مثل اليوريا ويحتوي على الهرمونات ذات التأثيرات الفسيولوجية المختلفة ( Grove, et al., ١٩٧٧ ) .

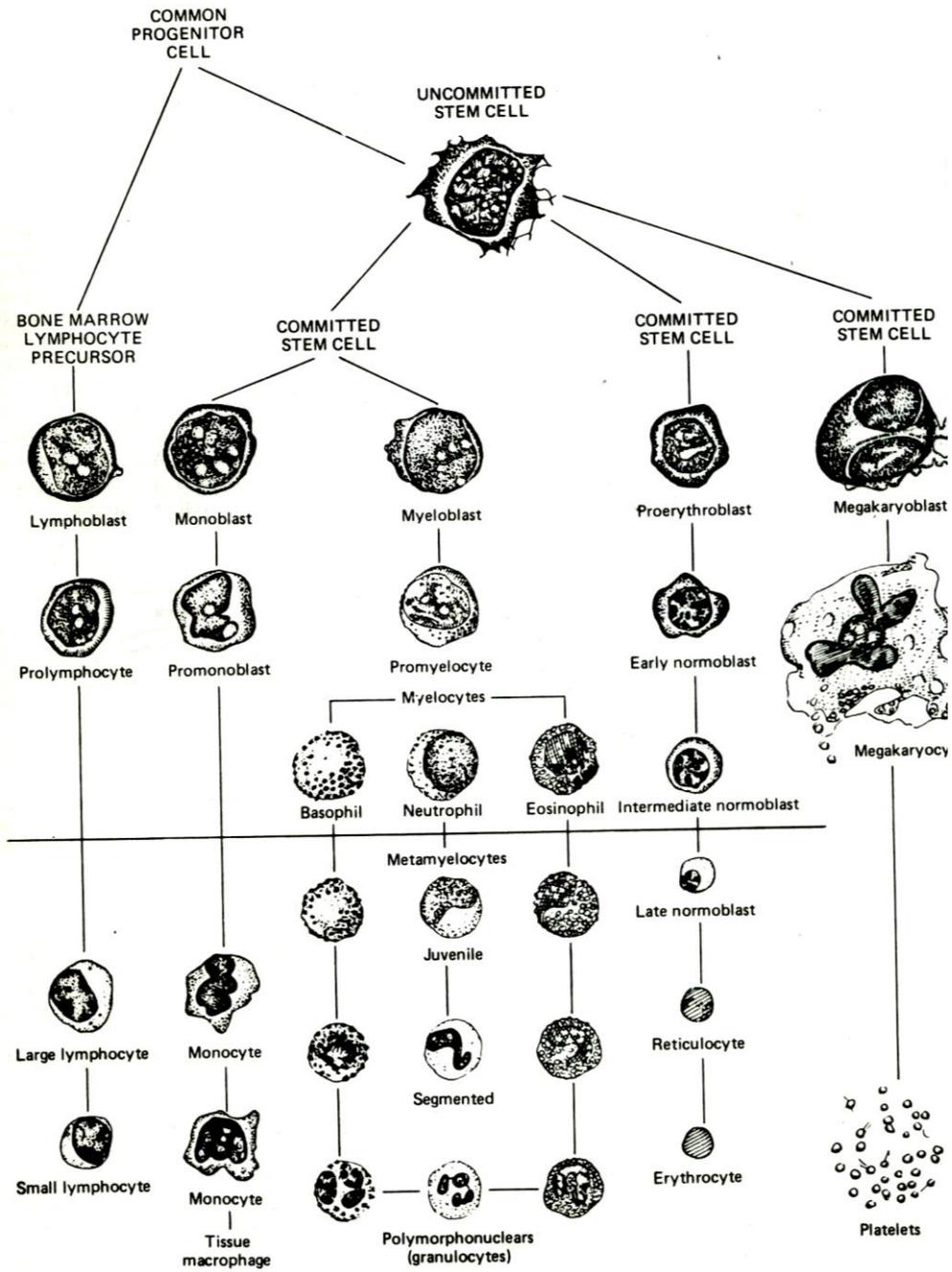
## ٢-٥-٢ نشوء الخلايا الدموية Generation of Blood Cells

في الإنسان البالغ تنشأ الخلايا الدموية الحمر والخلايا الدموية البيض والصفائح الدموية في نخاع العظم ، في حين يشارك الطحال والكبد ونخاع العظم في نشوء الخلايا الدموية في الأجنة . قد يحدث في بعض الحالات المرضية مثل تحطم او تليف نخاع العظم للبالغين نشوء للخلايا الدموية من أماكن خارج النخاع العظمي بعملية تدعى النشوء الدموي اللانخاعي ( Extramedullary Hematopoiesis ) . ينقسم نخاع العظم إلى جزء فعال هو النخاع الأحمر ( Red Marrow ) ، وجزء غير فعال هو النخاع الأصفر ( Yellow Marrow ) الذي يُحلُّ بوساطة الدهون .

قد يصل حجم ووزن نخاع العظم إلى وزن الكبد ، لذا فهو فعال جداً وإنَّ نسبة ( ٧٥% ) من الخلايا في نخاع العظم تنقسم لتكون الخلايا الدموية البيض ، والنسبة الباقية ( ٢٥% ) تنقسم لتكون الخلايا الدموية الحمر ، ولأن مدة حياة الخلايا الدموية البيض أقل من مدة حياة الخلايا الدموية الحمر ، لذا نجد أن نسبة الخلايا الدموية الحمر في المجرى الدموي أعلى بكثير من الخلايا البيض على الرغم من النسبة العالية للخلايا المولدة للخلايا الدموية البيض في نخاع العظم ( Ganong , ١٩٧٧ ) .

ويوضح الشكل ( ٢ - ٥ ) المراحل المختلفة في تكوّن ونشأة الخلايا الدموية في نخاع

العظم ( Whitby & Britton, ١٩٦٩ ) .



الشكل ( ٢ - ٥ ) مراحل تكوّن الخلايا الدموية في نخاع العظم

( Whitby & Britton , ١٩٦٩ )

## الفصل الثالث

### المواد وطرائق العمل

١-٣ المواد

#### ١-١-٣ تهيئة الحيوانات

استعمل في هذه الدراسة ( ٤٠ ) ذكراً من فئران سويسرية بيضاء من سلالة ( Balb/C ) بعمر ( ٢٠ ) أسبوعاً ، ومعدل وزن ( ٢٠ - ٣٠ ) غم . تمّ الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لمركز بغداد لأبحاث الأجنة وعلاج العقم - جامعة بغداد ، وأدخلت إلى البيت الحيواني في كلية العلوم - جامعة بابل .

وضعت الحيوانات في أقفاص معدنية وفرشت الأقفاص بنشارة الخشب ، كما تمّت العناية بنظافة الأقفاص وتعقيمها بالمطهرات كل يومين ، إذ تنقل الحيوانات إلى أقفاص أخرى ، ويتم غسل القفص بالماء ، ومن ثم يغسل بالصابون ، ثم ينقل ليجف تحت أشعة الشمس ، بعد ذلك تُعاد الحيوانات إلى الأقفاص .

وضعت الحيوانات في جميع مراحل التجربة تحت ظروف مختبرية من حيث التهوية، والإضاءة ( ١٤ ساعة ) ، وحرارة ( ٢٢ - ٢٨ ) م ، وأعطيت العليقة التي تمّ تجهيزها من قبل معمل ١٧ تموز التابع الى مركز إباء للأبحاث الزراعية ، وفق المواصفات القياسية المعمول بها من قبل المعمل .

٢-١-٣ عقار الفياكرا

استعمل عقار الفياكرا المجهز من قبل شركة سامراء لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية - سامراء / العراق ، وتركيز مادة ( Sildenafil Citrate ) هو ( ٢٥ ) ملغم في الحبة الواحدة . تمّ طحن نصف حبة من العقار بواسطة الهاون لحين تحولها الى باودر ، ثم أذيب في ( ١٠٠ ) مل من الماء المقطر النقي ( Free ions & free pyrogens ) المجهز من قبل شركة سامراء أيضاً .

بعد تجانس العقار مع الماء المقطر ، غُدِّ هذا المحلول محلولاً قياسيًّا ( Stock Solution ) ، وتمّ حساب كمية المحلول الذي سيعطى لذكور الفئران نسبة الى وزنها ، وبحسب المعادلات الآتية :

$$X_1 Y_2 = X_2 Y_1$$

إذ أنّ :  $X_1$  هو وزن الرجل البالغ ( ٧١٠٠٠ غم ) .

$X_2$  هو وزن الحيوان المختبري وهو يتراوح بين ( ٢٠ - ٣٠ غم ) .

$Y_1$  هو تركيز مادة (Sildenafil) وهو ( ٢٥ ملغم / ١٠٠ مل ) من الماء المقطر .

$Y_2$  يمثل الحجم المعطى الى ذكور الفئران .

$$X_1 Y_2 = X_2 Y_1$$

$$71000 \text{ gm } Y_2 = 25 * 0.025$$

$$Y_2 = \frac{0.625 \text{ mg}}{71000} = 8.8 \times 10^{-6} \text{ mg}$$

بعد ذلك حسب الحجم اللازم إعطائه من المحلول القياسي ليعطي هذا التركيز من العقار .

$$X_1 Y_2 = X_2 Y_1$$

$$100 \times 8.8 \times 10^{-6} = 0.025 \times Y_1$$

$$Y_1 = 0.0704 \text{ ml}$$

وهي كمية العقار المعطاة لفأر وزنه ( ٢٥ gm ) .

بعد ذلك ضرب الناتج النهائي (  $2 \times$  ) لمجاراة المعدل الأيضي العالي في الفئران . تمّت

معاملة حيوانات التجربة بتجريبها المحلول المائي للعقار بواسطة أنبوبة تجريب تصل إلى المعدة

( Stomach tube ) ، لضمان وصول كامل الكمية ، وجرعت مجموعة السيطرة بنفس الطريقة ، ولكن بالماء المقطر النقي .

في حين حقنت المجموعة الأخرى تحت الجلد بالمحلول المائي للعقار باستعمال محاقن نبيذة ، وحقنت مجموعة السيطرة بالماء المقطر النقي .

قسمت الحيوانات عشوائياً إلى مجموعتين رئيسيتين :

الأولى : مجموعة معاملة ، إذ قسمت إلى مجموعتين ثانويتين ، أعطي العقار لأحدهما بطريقة التجريع ، والأخرى بطريقة الحقن .

الأخرى : وهي للسيطرة ، وقسمت أيضاً إلى مجموعتين ثانويتين متبعين نفس الأسلوب للمجموعة الأولى بإعطاء الماء المقطر النقي .

عولمت الحيوانات بالجرعة الدنيا من العقار ، الذي تركيزه ( ٢٥ ملغم ) ، ولكلا الطريقتين ( التجريع والحقن ) .

تمّ تجريع الحيوانات كل يومين بالعقار بالنسبة للمجموعة المعاملة ، وبالماء المقطر النقي بالنسبة لمجموعة السيطرة ، وحقنت الحيوانات كل ستة أيام للمجموعة المعاملة بطريقة الحقن ، وبالماء المقطر النقي لمجموعة السيطرة بطريقة الحقن أيضاً .

وتشمل المواد الكيماوية اللازمة لعدّ النطف ، وتقدير عدد النطف الحية ، أما المتبقي

فهي مواد تحضير الأنسجة ، ومواد مطهرة ، ومواد معقمة ومواد مخدرة مختلفة وكالاتي :

<u>الشركة المصنعة</u>	<u>المادة</u>
Fluka, AG, Buchs, Switzerland	او كسيد الزئبق
Fluka, AG, Buchs, Switzerland	ايتانول
Riedle-de-Haen, Germany	ايتير
Riedle-de-Haen, Germany	ايوسين
BDH-Chem Ltd. Pool, England	ثنائي كرومات البوتاسيوم
Fluka, Switzerland	جلاتين
BDH-Chem Ltd. Pool, England	جليسرول
Fluka, Switzerland	حامض البكريك المائي المشبع
BDH-Chem Ltd. Pool, England	زايلين
Merrc, Darmstadt, Germany	سترات الصوديوم
BDH-Chem Ltd. Pool, England	شمع البرافين
BDH-Chem Ltd. Pool, England	فورمالديهايد
BDH-Chem Ltd. Pool, England	فياكرا
BDH-Chem Ltd. Pool, England	فينول
BDH-Chem Ltd. Pool, England	كلوريد الصوديوم
شركة سامراء لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية ( سامراء - العراق )	ماء مقطر نقي
BDH-Chem Ltd. Pool, England	نجرسين
Fluka, AG, Buchs, Switzerland	هيماتوكسولين
شركة سامراء لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية ( سامراء - العراق )	
Fluka, AG, Buchs, Switzerland	
BDH-Chem Ltd. Pool, England	

### ٣-١-٤ الأجهزة Instruments

<u>المنشأ</u>	<u>نوع الجهاز</u>
Concord, Lebanon	١. ثلاجة
	٢. جهاز MS-٩

Germany	٣ . حاضنة
Memmert, Germany	٤ . حمام مائي
B & T, England	٥ . صفيحة ساخنة
Photax, England	٦ . عدادات يدوية
Erma, Tokyo, Japan	٧ . فرن كهربائي
Memmert, Germany	٨ . مجهر تشريح
Wild, Switzerland	٩ . مجهر تصوير
Motic, Malaysia	١٠ . مجهر مركب
Olympus, Japan	١١ . مجهر مركب
Motic, Malaysia	١٢ . مشراح يدوي
Bright, England	١٣ . معداد كريات الدم
Osaka, Japan	١٤ . المقياس الدقيق العيني
Garticuled Ltd., England	والمقياس الدقيق للمسرح
Mettler, Switzerland	١٥ . ميزان إلكتروني حساس
Sartorius, Switzerland	١٦ . ميزان إلكتروني عادي

فضلاً عن استعمال أدوات تشريح وزجاجيات مختلفة الأشكال والأحجام .

### ٣ - ١ - ٥ المحاليل Solutions

#### محاليل المستحضرات النُسجية

##### ١. مثبت بوين Bouin's Fixative

- حضر هذا المحلول بمزج ( ٧٥ ) ميللتر من حامض البكريك المائي المشبع مع ( ٢٥ ) ملليتراً من الفورمالين ( ٤٠% ) مع ( ٥ ) ميللتر من حامض الخليك الثلجي .

### ٢. صبغة هيماطوكسولين – الم هارس Harris Alum – Haematoxyline

- حضرت هذه الصبغة من مزج ( ٢٠ ) غراماً من شب البوتاسيوم أو الألمنيوم مع ( ١ ) غرام من صبغة الهيماطوكسولين و ( ٥% ) من أكسيد الزئبق ، وإذابتها في ( ٢٠٠ ) مل ماء مقطر ، ثم أضيف إليه ( ١٠ ) ميللتر من كحول الايثانول المطلق .

### ٣. صبغة الايوسين الكحولي Eosin Stain

- حضرت هذه الصبغة بإذابة ( ٠.٥ ) غرام من صبغة الايوسين في ( ١٠٠ ) مل من ( ٥٠% ) كحول الايثانول .

### ٤. لاصق هاوبت Haupt's Adhesive

- حضر هذا المحلول من إذابة ( ١ ) غرام جلاتين في ( ١٠٠ ) مل ماء مقطر في حمام مائي بدرجة ( ٣٠ م ) ، ثم إضافة ( ٢ ) غم فينول ، ثم ( ٥ ) مل جليسرول ، وأخيراً أضيف إليه ( ١ ) غم ثنائي كرومات البوتاسيوم .

## ٣ - ١ - ٦ محاليل عدّ النطف Solutions for Spermatozoal

### Count

١. الفورمالين الملحي

تمّ إضافة ( ١٠ ) مل من الفورمالين ( ٤٠% ) الى ( ٩٠ ) مل من محلول الملح الفسيولوجي .

## ٢. صبغة النجروسين – ايوسين Negrosin – Eosin Stain

تكونت من إذابة ( ١ ) غم من صبغة الايوسين في ( ١٠٠ ) سم<sup>٣</sup> محلول سترات الصوديوم ( ٣% ) ، وإذابة ( ٥ ) غم من صبغة النجروسين في ( ١٠٠ ) سم<sup>٣</sup> محلول سترات الصوديوم ( ٣% ) ، وبعد ذلك تمّ مزج جزء واحد من صبغة الايوسين ( ١% ) مع ( ٤ - ٨ ) أجزاء من صبغة النجروسين ( ٥% ) .

## ٢-٣ طرائق العمل

**١-٢-٣ تصميم التجارب Experimental Design**

صممت في هذه الدراسة ثلاث تجارب ، وهي كالآتي :

**التجربة الأولى**

لدراسة تأثير عقار الفياكرا ( Sildenafil citrate ) في معالم النطف ، وأعداد الخلايا المنشئة للنطف ، وأعداد خلايا لايدك ، إذ ضمت مجموعتين ، الأولى بطريقة التجريع ، والأخرى بطريقة الحقن ، وقد عوملت بالتركيز الأدنى من العقار ( ٢٥ ) ملغم / كغم من وزن الجسم .

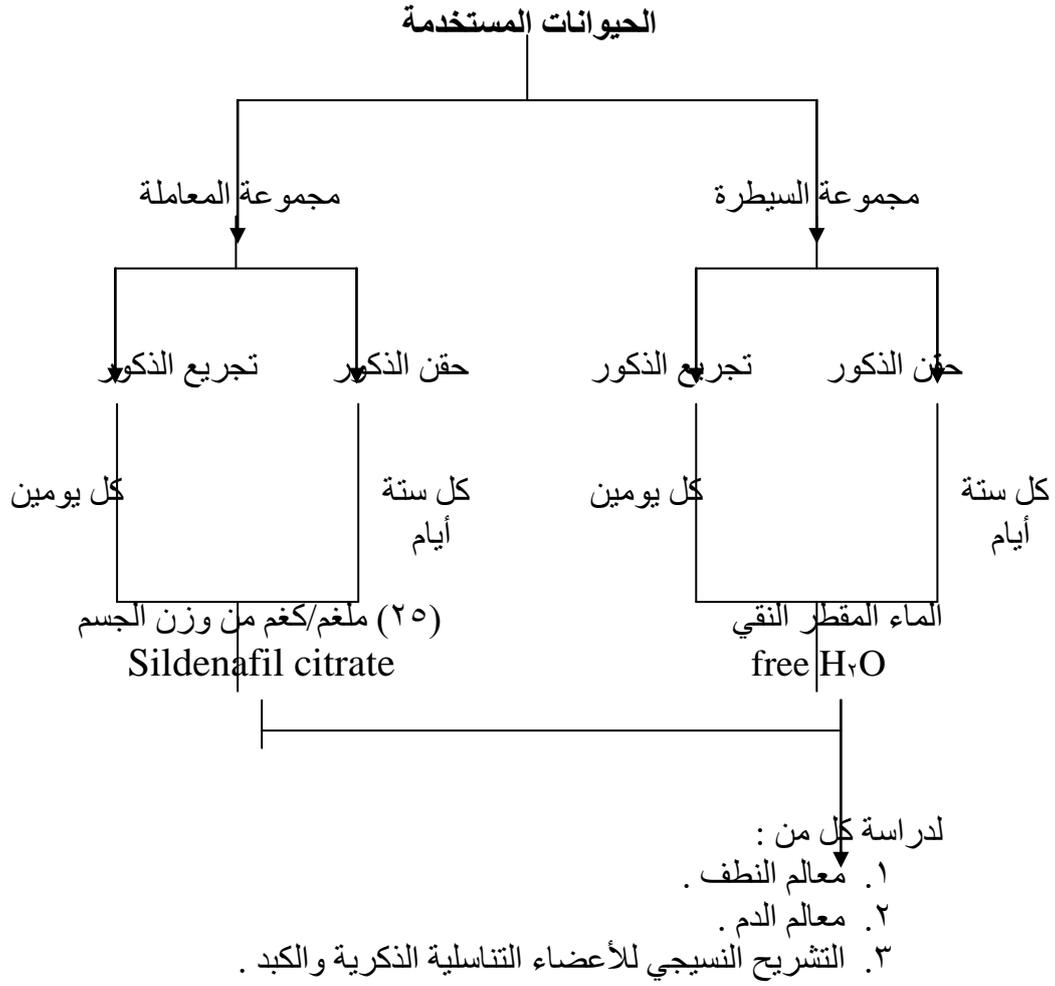
**التجربة الثانية**

شملت تأثير العقار على معايير الدم الفسلجية ، وضمت مجموعتين أيضاً ( التجريع والحقن ) ، وعوملت بالجرعة الدنيا ( ٢٥ ) ملغم / كغم من وزن الجسم .

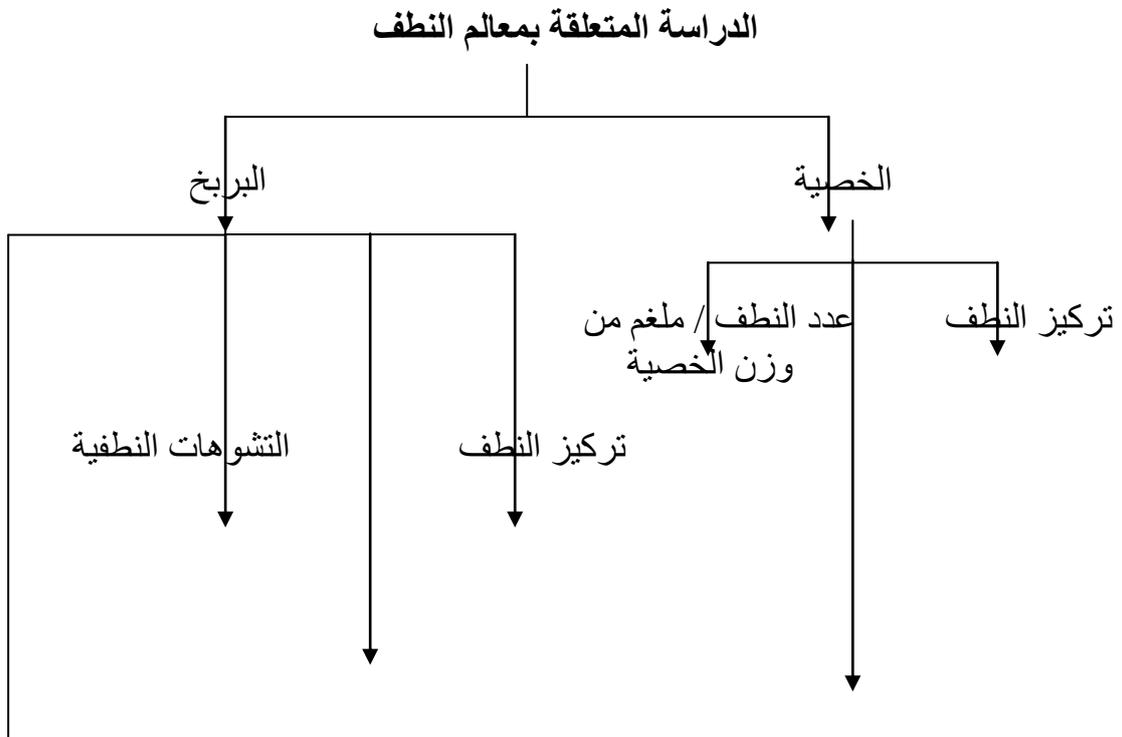
**التجربة الثالثة**

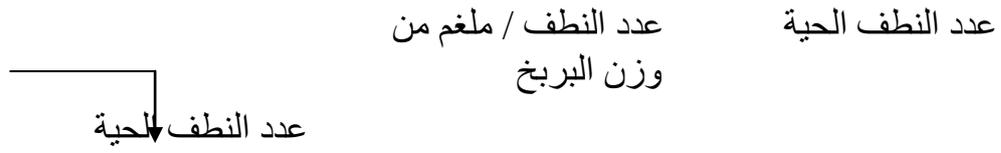
دراسة تأثير العقار في التغيرات النسجية لكل من الخصى ورأس وذيل البربخ ، والوعاء الناقل للحيامن ، والعضو الذكري ، والكبد ، وضمت مجموعتين أيضاً ( التجريع والحقن ) ، وعوملت بنفس الجرعة .

كل التجارب السابقة قيست مع مجاميع سيطرة بنفس التقسيم وبنفس الجرع . ويوضح الشكل ( ٣ - ١ ) مخططاً عاماً للتجربة ، والأشكال ( ٣-١-١ ) ( ٣-١-٢ ) ( ٣-١-٣ ) توضح المعالم المدروسة بشكل مفصل .

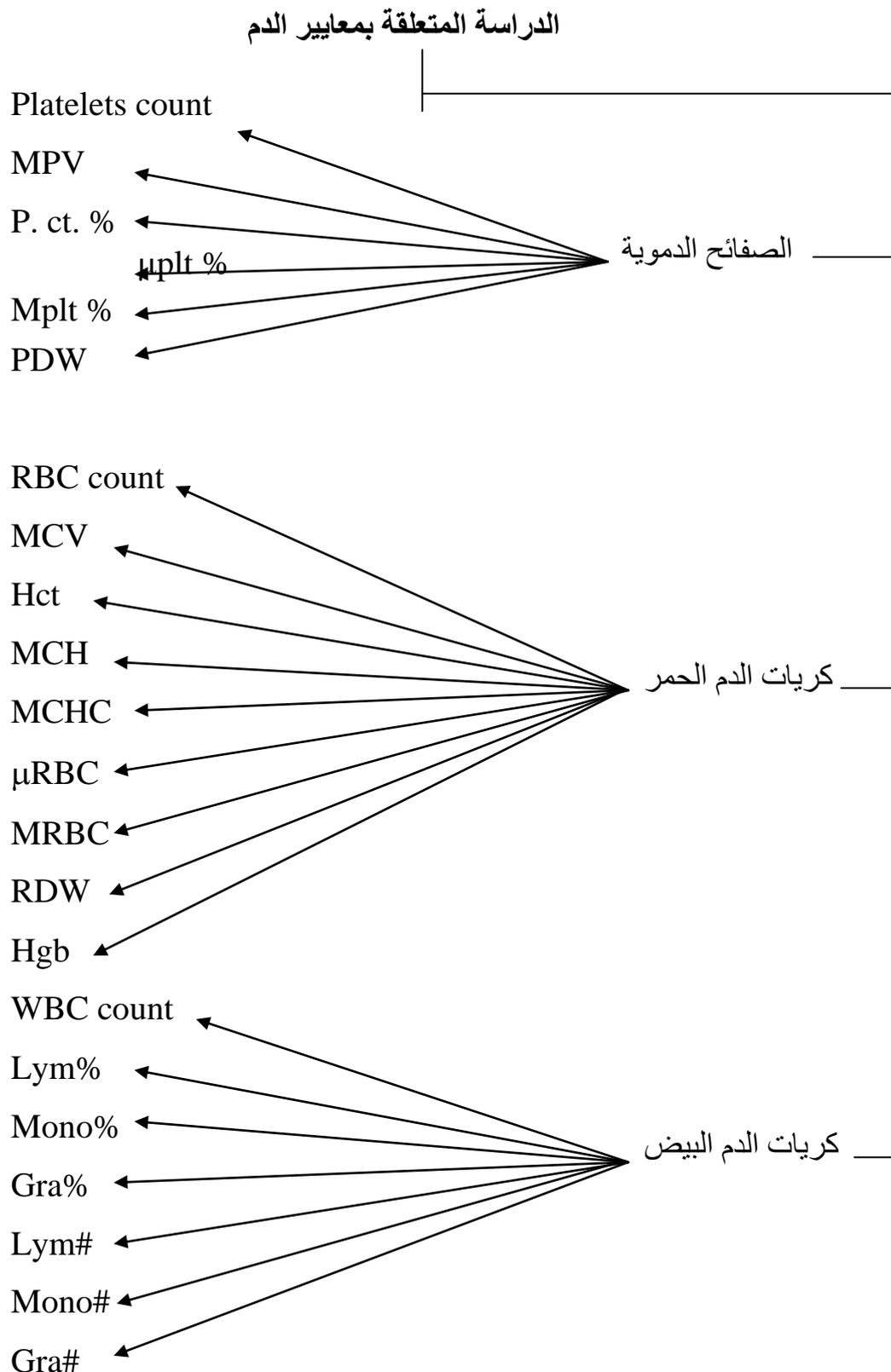


الشكل ( ٣ - ١ ) مخطط عام لبيان التجارب المصممة في الدراسة



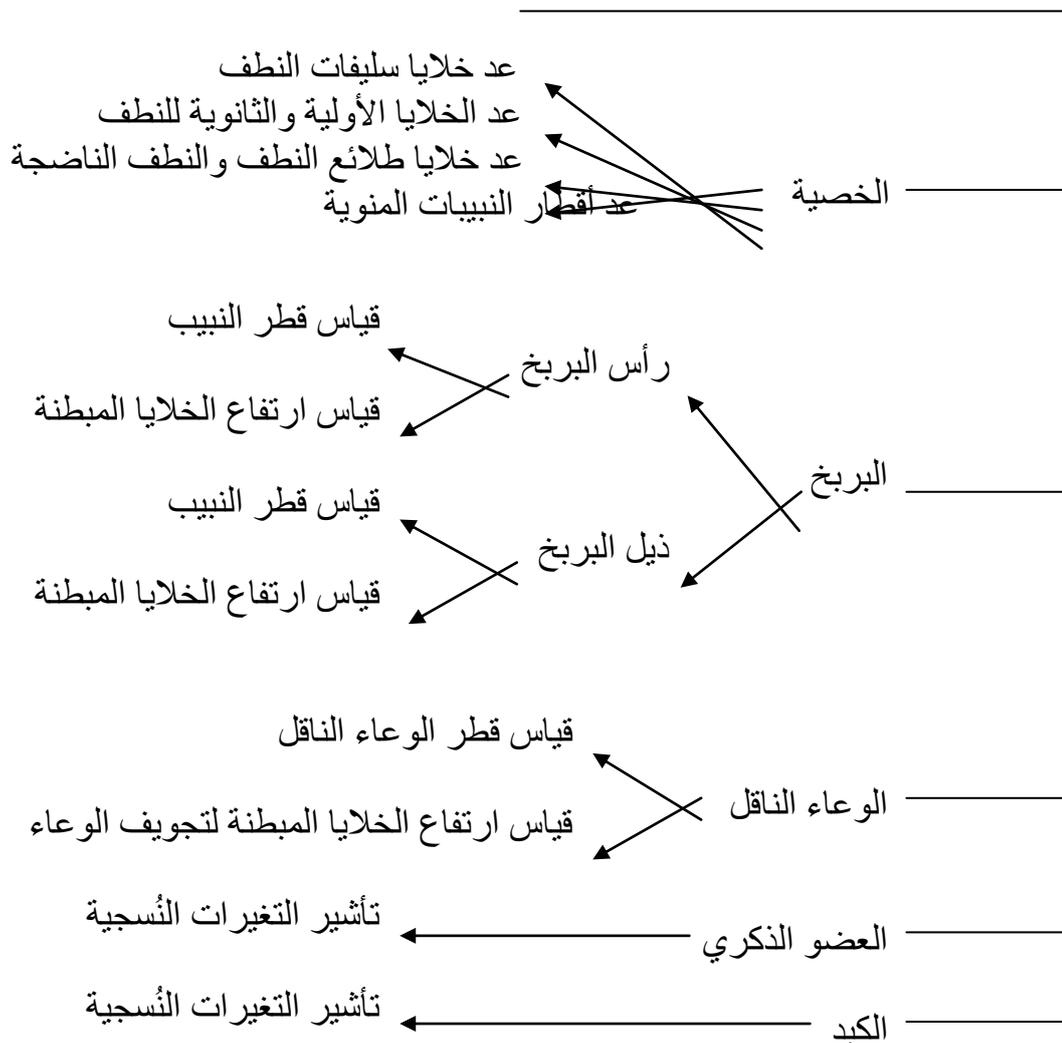


الشكل ( ١-١-٣ ) يوضح الدراسة المتعلقة بمعالم النطف



الشكل ( ٢-١-٣ ) يوضح الدراسة المتعلقة بمعايير الدم الفسلجية

الدراسة النسجية



الشكل ( ٣-١-٣ ) مخطط يوضح الدراسة النسجية في التجربة  
٢-٢-٣ جمع الدم والأعضاء المدروسة من الحيوانات

التجريبية

### Blood Collecting and Studied Organs from Experimental Animals

تمّ تعيين أوزان الحيوانات كل يومين طوال مدة التجربة البالغة ( ٣٥ ) يوماً ، وعند انقضاء المدة ، تمّ قياس وزن الحيوانات أيضاً بميزان إلكتروني ، ثمّ خدرت الحيوانات بحقنها بمادة ( Penta sodium parbetol - ٥ ) تحت الغشاء البريتوني ، ثم تركت لمدة ( ٥ ) دقائق لكي يأخذ المخدر مفعوله اللازم ، بعد ذلك فتح التجويف البطني بشكل حرف ( T ) مقلوب ، ثم سحب الدم من القلب مباشرة عن طريق طعنة القلب للحصول على أكبر كمية من الدم . وضعت

عينات الدم في أنابيب تحتوي على مانع تخثر ( EDTA ) ، وحفظت في الثلاجة لحين إجراء الاختبارات الدموية عليها .

ثم استأصلت الأعضاء اللازمة للعمل وهي " الخصى والبرابخ والوعاء الناقل والعضو الذكري " والكبد ، وبعد إزالة المواد الدهنية الملتصقة بها نشفت بواسطة ورقة الترشيح ، ثم تمّ تسجيل أوزانها باستعمال ميزان إلكتروني حساس .

ثبتت الأعضاء في محلول بوين ( Boin's Solution ) لمدة ( ٢٤ ) ساعة ، بعد ذلك نقلت الى محلول متعادل ( Isotonic Solution ) ، وهو كحول بتركيز ( ٧٠ % ) للمحافظة عليها من أيّ تغيرات ناتجة عن اختلاف الضغط الاوزموزي . حفظت هذه الأعضاء لحين عمل المقاطع النسجية اللازمة لها . في حين تمّ وضع النماذج الأخرى من الخصى والبرابخ في المحلول الفسيولوجي بغية استعمالها في تعيين معالم النطف .

### ٣-٢-٣ دراسة مواصفات النطف

#### ٣-٢-٣-١ الخصية

##### أ. عدّ النطف الحية والميتة

تمّ تقطيع الخصية اليسرى الى قطع صغيرة ولعدة مرات باستعمال مقص دقيق ( Microscissors ) لغرض تحرير النطف الموجودة فيها في محلول ملحي فسيولوجي دافئ لتلافي حدوث صدمة بالبرودة للنطف ( قطرتان الى ثلاث قطرات ) ، ثم أضيفت قطرتان من صبغة الايوسين - النجروسين ( Eosin-Nigrosin ) ، وبحسب طريقة ( Hancock, J. L., ١٩٥١ ) ، ثم مزج محلول الملح الفسيولوجي الحاوي على النطف والصبغة لمدة لا تقل عن نصف دقيقة ولا تزيد على دقيقة واحدة عن طريق تحريكها بشكل مستمر بواسطة قضيب زجاجي لدراسة النسبة المئوية للنطف الحية والميتة ، إذ تمّ عمل مسحة من المزيج النهائي ( الصبغة والنطف ) ، وتركت الشريحة كي تجفّ بدرجة حرارة الغرفة . بعد ذلك فحصت الشريحة تحت قوة التكبير ( X٤٠ ) ، وتمّ حساب ( ٥٠٠ ) نطفة على الأقل

لاستخراج النسبة المئوية للنطف الحية ( اعتماداً على عدم اصطبائها بالصبغة ، واصطبغ الميتة منها ) ، على وفق المعادلة الآتية :

عدد النطف الحية

$$\frac{\text{النسبة المئوية للنطف الحية}}{100} = \frac{\text{العدد الكلي للنطف المحسوبة}}{100}$$

العدد الكلي للنطف المحسوبة

### ب. حساب محتوى الخصية من النطف ( تركيز النطف ) Sperm Concentration

قطعت الخصية اليمنى الى قطع صغيرة جداً بواسطة مقص دقيق بعد إضافة ( ٩.٨ ) مل من الفورمالين الملحي ( Formal saline ) ، وأضيفت اليه قطرتين من صبغة الايوسين ، وتم هرسها بشكل جيد حتى تتمزق جميع النبيبات المنوية في الخصية ، وتخرج جميع محتوياتها من النطف ، أخذت بعد ذلك قطرة من المحلول المتجانس ، ووضعت على عداد الكريات الدموية ( Haemocyto meter chamber ) ، وقد سمح بعد ذلك للسائل بالانتشار تحت غطاء الشريحة عن طريق الخاصية الشعرية ، وتركت لمدة ( ٣ - ٥ ) دقائق لكي تستقر النطف على مربعات الشريحة ، ثم حسبت أعداد النطف في ( ٨٠ ) مربعاً صغيراً ، موزعة على المربعات المتوسطة الركنية والوسط ( خمسة مربعات متوسطة ) ، ثم أخذت قراءتين لكل عينة ، وأعيدت القراءة إذ كانت نسبة الفرق بين القراءتين أكثر من ( ١٠% ) ، ثم أخذ معدلها .  
ولغرض استخراج عدد النطف يتم تطبيق المعادلة الآتية :

$$\text{Total number of sperm} = (N/80) * 4000 * 1000 * 10$$

إذ أن :

$$N = \text{مجموع القراءات في خمسة مربعات متوسطة .}$$

$$80 = \text{عدد المربعات الصغيرة في خمس مربعات متوسطة .}$$

$$4000 = \text{لمعرفة عدد النطف في ملم}^2 \text{ الواحد من المحلول .}$$

$$1000 = \text{لمعرفة عدد النطف في سم}^3 \text{ الواحد من المحلول .}$$

١٠ = محلول التخفيف .

وبعد قسمة العدد الكلي للنطف على وزن الخصية الكلي ، نستخرج عدد النطف/ملغم من وزن الخصية الكلي ( Sakamoto and Hashimoto, ١٩٨٦ ) .

### ٢-٣-٢-٣ البربخ

قطع البربخ الأيسر في المحلول الملحي الفسيولوجي الدافئ بواسطة مقص دقيق الى قطع صغيرة لغرض تحرير النطف الموجودة فيه ، ثم أضيفت إليه قطرتان من صبغة الايوسين – النجروسين ، وبتابع الطريقة نفسها التي حضرت بها الشرائح المأخوذة من الخصية . بعد ذلك أجريت الدراسات على هذه الشرائح ، وباستعمال نفس الطريقة المتبعة في دراسة المواصفات النطفية في الخصية فكانت :

#### أ. النطف الحية والميتة Sperm count

تعيين النسبة المئوية للنطف الحية منها .

#### ب. التشوهات النطفية Teratospermia

لحساب التشوهات النطفية في البربخ ، تم استعمال الشريحة المحضرة في حساب النطف الحية والميتة ، وبقوة تكبير ( X٤٠ ) ، وشملت التغيرات الحاصلة في :

١. الرأس .

٢. الذيل .

٣. القطعة الوسطية وتواجد القطرة الهيولية ( Cytoplasmic Droplet ) .

إذ تم حساب ( ٥٠٠ ) نطفة ، وتعيين المشوهة منها على وفق المعادلة الآتية :

عدد النطف المشوهة

النسبة المئوية للنطف المشوهة = \_\_\_\_\_ × ١٠٠

## العدد الكلي للنطف المحسوبة

## ج. تركيز النطف Sperm Concentration

أخذ البربخ الأيمن ، وتمّ تقطيعه في المحلول الفسيولوجي الدافئ ، واتبعت الخطوات نفسها في حساب تركيز النطف في الخصية ، واستعملت المعادلة نفسها في حساب عدد النطف في الخصية لحساب عدد النطف في البربخ ، ولكل ملغم من وزن البربخ ، واستعمل المجهر الضوئي في فحص جميع العينات بقوة تكبير ( X٤٠ ) .

## ٣-٢-٣ الوعاء الناقل

تمّ قطع سنتمتر واحد من الوعاء الناقل بوساطة مقص دقيق ، ووضعت القطعة في المحلول الملحي الفسيولوجي ، بعد ذلك نقلت إلى ورق نشاف لغرض سحب المحلول الزائد ، ثم قيس وزن القطعة بوساطة ميزان إلكتروني حساس . بعد ذلك نقلت القطعة المقاسة من الأوعية الناقلة إلى مثبت بوين لمدة ( ٢٤ ) ساعة ، ثم نقلت إلى محلول متعادل ( Isotonic Solution ) ، الذي هو كحول أثيلي بتركيز ( ٧٠% ) ، وحفظت به لحين تحضير المقاطع النسجية منها .

## ٣-٢-٣ العضو الذكري

أستؤصلت الأعضاء الذكرية بعد إخراجها من المنطقة المحيطة بها ، التي تكون بشكل قراب في منطقة الحوض ، ثم أزيلت الزوائد المرتبطة بالعضو ، بعد ذلك نقل إلى المحلول الملحي الفسيولوجي ، ثم جفف بورق نشاف ، ثم نقلت الأعضاء الذكرية إلى مثبت بوين ، ولمدة ( ٢٤ ) ساعة ، ثم إلى محلول متعادل ( كحول أثيلي ٧٠% ) ، وحفظت لحين تحضير المقاطع النسجية منها .

## ٣-٢-٣ الكبد

تمّ استئصال أكباد الحيوانات بعد إخراجها من الجوف الجسمي ، ثم وضعت في محلول ملحي فسيولوجي ، وأزيلت الزوائد الدهنية والأغشية المرتبطة بها ، ثم نقلت إلى ورق نشاف

لكي تجف ، ثم نقلت الى مثبت بوين ، ولمدة ( ٢٤ ) ساعة ، بعد ذلك وضعت في محلول متعادل (كحول أثيلي ٧٠% ) ، وحفظت لحين تحضير المقاطع النسجية منها .

### ٤-٢-٣ الدراسات النسجية Histological Studies

أجريت دراسة نسيجية فسلجية لمعرفة تأثير استعمال عقار الفياكرا ( Sildenafil Citrate ) في الأعضاء التكاثرية ، والمتمثلة في الخصى والبرابخ والوعاء الناقل والعضو الذكري والكبد ، وقد اتبعت طريقة التحضير المعروفة من قبل ( Stevens, Bancroft, ١٩٨٢ ) ، إذ تم غسل الأعضاء المثبتة بمحلول بوين بالكحول الأثيلي ( ٧٠% ) لعدة مرات ، ثم أجريت عملية الإنكاز ( Dehydration ) بإمرارها بسلسلة من التراكيز المتصاعدة للكحول الأثيلي ( ٧٠% ، ٨٠% ، ٩٠% ، ١٠٠% كحول مطلق ) .

أعقبها عملية الترويق ( Clearing ) بالزايلين ( Xylene ) ، وأخيراً عملية التشريب ( Infiltration ) ، والظمر ( Embedding ) بشمع البرافين ، وذلك بدرجة انصهار تراوحت ما بين ( ٥٦ ) و ( ٥٨ ) م ، إذ تم إعداد قوالب خاصة حاوية على الشمع للظمر وتركت لتجف ، وقد حضرت مقاطع مستعرضة ومتسلسلة ( Serial Section ) للأعضاء المختلفة ، وبسمك خمسة مايكرونات ( ٥ μ ) باستعمال جهاز المشراح اليدوي ( Rotary Microtome ) ، وثبتت هذه النماذج على شرائح زجاجية بوساطة لاصق هاوبت ( Haupt's Adhesive ) . صبغت جميع المقاطع باستعمال صبغة هاريس - هيماتوكسولين المزدوجة ( Harris-Mounting ) ، ثم أجريت عملية التحميل ( Haematoxyline and Eosin ) ، إذ تمت تغطية الشرائح النسجية بالغطاء الزجاجي باستعمال مادة الكسرين .

### ٥-٢-٣ فحص الشرائح النسجية Examination of Histological

Slides

باستعمال المجهر المركب ، تمّ فحص الشرائح النسجية وسجلت القياسات المختلفة باستعمال المقياس الدقيق للعدسة العينية ( Ocular micrometer ) بعد معايرته بالمقياس الدقيق للمسرح ( Stage micrometer ) ، ولغرض توضيح بعض نتائج الدراسة ، تمّ التقاط صورة فوتوغرافية باستعمال كاميرا مثبتة على المجهر وفلم ملون نوع ( Konica ) .

### ٣-٢-٥-١ الدراسة النسجية - الفسلجية للأعضاء التكاثرية والكبد

#### Histophysiological study

تمّ فحص الشرائح النسجية للأعضاء التكاثرية ( الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة والعضو الذكري ) والكبد ، واختير اثنان منها لكل حيوان بشكل عشوائي .

#### أ. دراسة التركيب النسجي للخصية

##### ١. حساب أعداد الخلايا المنشأة للنطف

تمّ حساب التغيرات في عدد الخلايا المنشأة للنطف ( Spermatogonia ) ، وخلايا النطف الأولية والثانوية ( Primary and secondary spermatocytes ) ، وطلائع النطف ( Spermatides ) ، والنطف الناضجة ( Spermatozoa ) . ولغرض حساب العدد الكلي للخلايا ، تمّ فحص ( ٢٥ ) مقطعاً مستعرضاً للنبيب ناقل المنى لكل شريحة ، أي بمعدل ( ٥٠ ) مقطع مستعرض لكل حيوان ، وذلك تحوير عن الطريقة المستخدمة من قبل ( Didolkar and Roychewdhury, ١٩٨٠ ) ، إذ تذكر هذه الطريقة استخدام ( ٦ ) مقاطع مستعرضة للنبيب ناقل المنى لكل شريحة ، أي بمعدل ( ١٢ ) مقطع مستعرض لكل حيوان . بعد ذلك قيست أقطار ( ٤٠ ) نبيباً ناقلاً للمنى لكل شريحة ، أي بمعدل ( ٨٠ ) نبيباً ناقلاً للحيوان الواحد ، إذ قيست الأقطار العمودية والأفقية لكل نبيب لتصحيح النسبة الممثلة فعلاً لقطر النبيب ، التي ينتج أخطاء عنها بسبب عدم انتظام قطر النبيب .

## ٢. حساب أعداد خلايا لايدك

حسب عدد خلايا لايدك المحصورة بين ثلاثة نبيبات منوية ، وسجلت ( ٣٠ ) قراءة للشريحة الواحدة ، أي بمعدل ( ٦٠ ) قراءة للحيوان الواحد ، إذ استعملت العدسة العينية ( X١٠ ) مع العدسة الشيئية ( X٤٠ ) في الفحص .

## ب- دراسة التركيب النسجي للبربخ

## ١. رأس البربخ

تمّ قياس ارتفاع الخلايا المبطنة لرأس البربخ بزاوية مقدارها ( ٩٠° ) باستعمال المقياس الدقيق العيني ، بعد أن تمت معايرته مع المقياس الدقيق المسرحي ، وبواقع ( ٣٠ ) قراءة لكل شريحة ، أي ( ٦٠ ) قراءة للعينة الواحدة ، بعد ذلك قيس أقطار النبيبات في رأس البربخ ، إذ سجلت ( ٣٠ ) قراءة لكل شريحة ، أي بمعدل ( ٦٠ ) قراءة للعينة الواحدة .

## ٢- ذيل البربخ

تمّ العمل بنفس الطريقة المتبعة في قراءات رأس البربخ ، وبنفس أعداد القراءات لكل عينة من ذيل البربخ .

## ج. دراسة التركيب النسجي للوعاء الناقل

تمّ قياس ارتفاع الخلايا المبطنة للوعاء الناقل بزاوية مقدارها ( ٩٠° ) باستعمال المقياس الدقيق العيني ، وبواقع ( ١٠ ) قراءات لكل شريحة ، أي بمعدل ( ٢٠ ) قراءة لكل عينة ، بعد ذلك قيس قطر الوعاء الناقل متضمناً بذلك الطبقة العضلية ، وبنفس عدد القراءات.

## د. دراسة التركيب النسجي للعضو الذكري

تمت دراسة التغيرات في نسج العضو الذكري ، والمتضمنة بشكل رئيسي التغيرات الحاصلة في الأجسام الكهفية .

### هـ. دراسة التركيب النسيجي للكبد

التغيرات المحتملة التي يحدثها العقار في نسيج الكبد درست تحت قوة التكبير ( X١٠ ، X٤٠ ) لمعرفة تأثيرات العقار المرضية على النسيج ، متضمناً بذلك أحجام خلايا ( Kupffer cells ) ، والخلايا الكبدية ( Hepatocytes ) ، أو الخلايا المبطننة ( Sinusoidal endothelial cells ) .

## ٣-٢-٦ الدراسة المتعلقة بمعايير الدم الفسلجية

### Study of Blood Physiological Parameters

العينات المفحوصة من الدم في الأنابيب المانعة للتخثر نقلت إلى جهاز ( ms-٩ ) لغرض تحديد معايير الدم الفسلجية ، التي تشمل كل من :

#### ١. كريات الدم البيض (WBC) White Blood Cell

- أ. عدد كريات الدم البيض في المليتر المكعب الواحد من الدم ( WBC count in mm<sup>٣</sup> ) .
- ب. النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية ( Lym% ) .
- ج. النسبة المئوية للخلايا الأحادية ( Mon% ) .
- د. النسبة المئوية للخلايا الحبيبية ( Gra% ) .
- هـ. عدد الخلايا اللمفاوية في المليتر المكعب الواحد ( Lym# in mm<sup>٣</sup> ) .
- و. عدد الخلايا الأحادية في المليتر المكعب الواحد ( Mon# in mm<sup>٣</sup> ) .
- ز. عدد الخلايا الحبيبية في المليتر المكعب الواحد ( Gra# in mm<sup>٣</sup> ) .

## ٢. كريات الدم الحمر (Red Blood Cell (RBC)

وشملت تحديد المعايير الآتية :

- أ. عدد كريات الدم الحمر في المليتر المكعب الواحد من الدم  
( RBC count in mm<sup>3</sup> ) .
- ب. متوسط حجم الخلايا ( MCV ) .
- ج. حجم خلايا الدم المرصوص ( HCT ) .
- د. متوسط هيموجلوبين الخلايا مقاساً بالبيكوغرام ( MCH ) pg .
- هـ. متوسط محتوى الخلايا من الهيموجلوبين مقاساً بالغرام/ديسي لتر g/dL  
( MCHC ) .
- و. النسبة المئوية لكريات الدم الحمر الدقيقة (  $\mu$ CHC ) .
- ز. النسبة المئوية لكريات الدم الحمر الكبيرة ( MCHC ) .
- ح. مدى انتشار الكريات الحمر ( RDW ) .
- ط. محتوى الهيموجلوبين مقاساً بالغرام / دي سي لتر ( Hgb g/dl ) .

## ٣. الصفائح الدموية (Platelets (PLTs)

وشملت تحديد المعايير الآتية :

- أ. عدد الصفائح الدموية في المليتر المكعب الواحد  
Plt Count in mm<sup>3</sup> .
- ب. معدل حجم الصفائح الدموية MPV in Fl .
- ج. النسبة المئوية للصفائح الدموية PCT .
- د. النسبة المئوية للصفائح الدموية الدقيقة  $\mu$ PLT .
- هـ. النسبة المئوية للصفائح الدموية الكبيرة MPLT .
- و. مدى انتشار الصفائح الدموية PDW .

### ٣-٢-٧ التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تمّ تحليل النتائج إحصائياً وذلك باستعمال اختبار ( t-Student ) وتحليل التباين باتباع طريقة التصميم العشوائي الكامل ( CRD ) . وبعد أن وجد اختبار ( F ) معنوياً اختبرت معنوية الفروق بين المعدلات باستعمال أقل فرق معنوي ( L.S.D. ) ( Daniel, ١٩٨٣ ) .

## الفصل الرابع

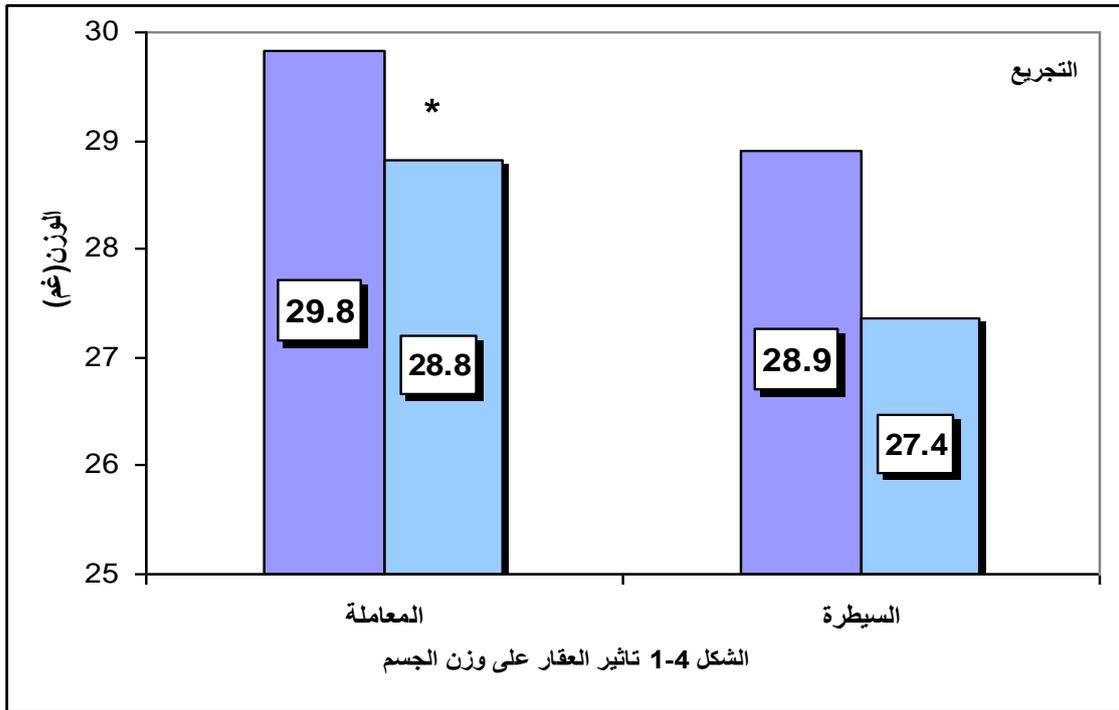
### النتائج

#### ١-٤ التغيرات الوزنية

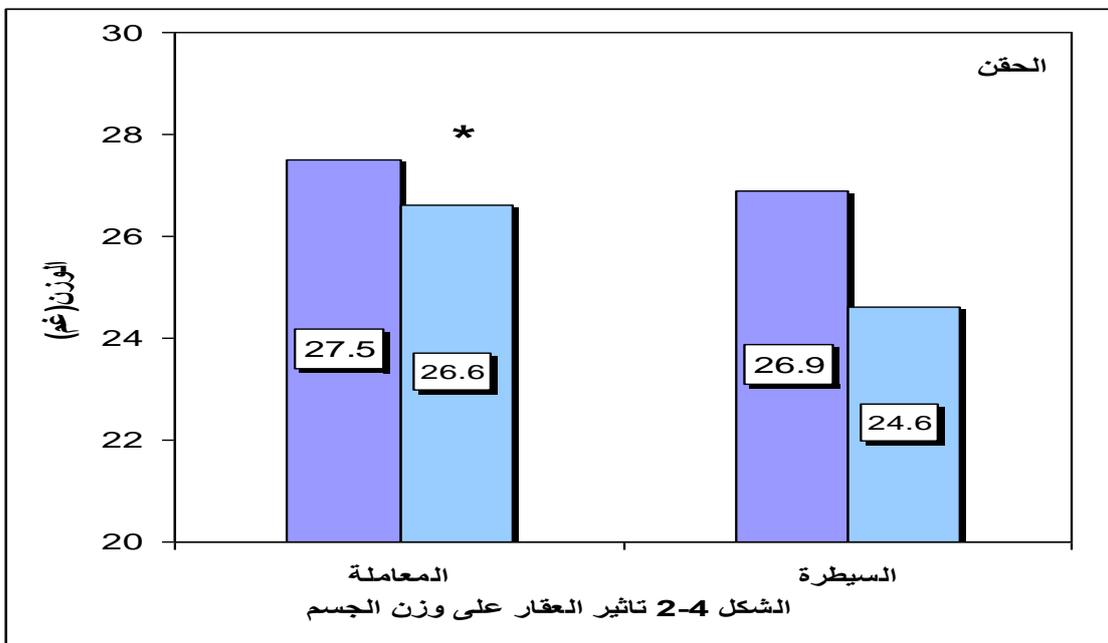
#### ١-١-٤ التغيرات في وزن الجسم

تظهر الأشكال (١-٤) و (٢-٤) حصول زيادة معنوية ( $P < ٠.٠١$ ) في معدل وزن الجسم للحيوانات المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار الفياكرا ( Sildenafil Citrate ) ( ٢٥ ملغم/كغم ) ولكلا الطريقتين الحقن والتجريع مقارنةً بأوزانها قبل المعاملة .

إذ إنّ كلا المجموعتين السيطرة والمعاملة ، قد انخفض وزنها بعد المعاملة بالعقار أو بالماء المقطر النقي ، ولكن المجموعة المعاملة بالعقار كان انخفاض الوزن فيها أقل من مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر .



\* تمثل زيادة معنوية في وزن الجسم (  $P < 0.01$  )



\* تمثل زيادة معنوية في وزن الجسم (  $P < 0.01$  )

## ٤-١-٢ التغيرات في أوزان الأعضاء التكاثرية

### ٤-١-٢-١-٢ (٣-٢-١) الخصى والبربخ والوعاء الناقل

أظهرت نتائج هذه الدراسة عدم وجود فروق معنوية في أوزان الخصى والبربخ والوعاء الناقل للفئران المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم / كغم ) ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول - ١ ) .

جدول (١): تأثير عقار الفياكرا في وزن الأعضاء التناسلية  
ملغم/ ١٠٠ غم من وزن الجسم

المعدل ± الخطأ المعياري			المعاملات
الوعاء الناقل	البرابخ	الخصى	
٣١.١٥ ٢.٤٧±	١٢٣.٧ ١٦.٩٧±	٣٠.٤.٨٥ ٥٨.٤٧±	مجموعة السيطرة (التجريع)
٢٨.٨١ ٦.٠١±	١٢٦.٨٩ ١٥.٠٥±	٣٠.٧.٥٣ ٢٨.٥٥±	مجموعة المعاملة (التجريع)
٣٤.٠٥ ٢.٣٣±	١٠٥.٣ ٣.١١±	٢٦٦.٣ ٣.٣٩±	مجموعة السيطرة (الحقن)
٣٧.١٨ ٨.٩٢±	١١٠.٧ ١٠.٧٦±	٢٧٠.٢ ٢٥.٤٦±	مجموعة المعاملة (الحقن)

عدم وجود فروق معنوية في كل من :

وزن الخصى .

وزن البرابخ .

وزن الوعاء الناقل .

٤-٢ التغيرات الحاصلة في أنسجة الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة في ذكور الفئران المختبرية

## ٤-٢-١ أقطار النبيبات المنوية والبربخية وقطر الوعاء الناقل

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي عدم وجود فروق معنوية في أقطار النبيبات المنوية في

الخصى للحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم / كغم ) من وزن

الجسم ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بنفس الجرعة من الماء المقطر النقي ، ولكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول - ٢ ) .

لم تظهر نتائج التحليل الإحصائي في هذه الدراسة المتعلقة بأقطار نبيب رأس البربخ أيّ فروق معنوية للحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم / كغم ) من وزن الجسم ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بنفس الجرعة من الماء المقطر النقي ، ولكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول - ٢ ) .

في حين ظهرت زيادة معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في أقطار نبيب ذيل البربخ للمجموعة المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم / كغم ) وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بطريقة التجريع أيضاً ، ولم تظهر مجموعة الحقن المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار أيّ فروق معنوية (  $P < ٠.٠١$  ) في أقطار نبيب ذيل البربخ مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بطريقة الحقن أيضاً ( الجدول - ٢ ) .

أما فيما يخصّ الوعاء الناقل ، فقد حصل انخفاض معنوي في قطر الوعاء الناقل لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة .

في حين لم تظهر فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المحقونة بالعقار لقطر الوعاء الناقل مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ( الجدول ٢ ) .

#### ٤-٢-٢ ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس وذيل البربخ والوعاء الناقل

سجلت نتائج التحليل الإحصائي لبيانات هذا الاختبار حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ للحيوانات المختبرية المعاملة

بالجرعة الدنيا من العقار (٢٥ ملغم/كغم) من وزن الجسم لطريقة (الحقن) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ولطريقة (الحقن) أيضاً.

في حين لم تظهر نتائج التحليل الإحصائي أي فروق معنوية واضحة في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ للحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار (٢٥ ملغم/كغم) وبطريقة (التجريع) مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، ولطريقة (التجريع) أيضاً (الجدول - ٢) .

وظهر انخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبطريقة الحقن أيضاً .

أما ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لذيل البربخ ، فلم تسجل بيانات هذا الاختبار المحللة إحصائياً أي فروق معنوية بالنسبة للحيوانات المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين (الحقن والتجريع) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، وبكلا الطريقتين (الحقن والتجريع) أيضاً ، (الجدول - ٢) .

في حين سجلت النتائج حصول زيادة معنوية في ارتفاع الخلايا المبطننة للوعاء الناقل لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار ، وبطريقة (الحقن) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة ، ولم تظهر الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة (التجريع) حصول فروق معنوية في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لتجويف الوعاء الناقل مقارنةً بمجموعة السيطرة ، (الجدول ٢) .

جدول (٢) تأثير الفياكرا في أنسجة الخصى والبرابخ والوعاء الناقل في ذكور الفئران المختبرية .

المعدل ± الخطأ المعياري							المعاملات
ارتفاع الخلايا في الوعاء الناقل	ارتفاع الخلايا في ذيل البربخ	ارتفاع الخلايا في راس البربخ	قطر الوعاء الناقل	أقطار نبيبات ذيل البربخ	أقطار نبيبات راس البربخ	أقطار نبيبات الخصى	
٤٩.٣٧٥ ٠.٨٤±	١٦.٠ ٠.٧١±	٢٣.٤١ ٢.٦±	٧١٥.٥ ٠.٥٧±	١٨٣.٨٢ ٢.٥٩±	١٠٢.٧٥ ٢.٠١±	١٩٥.٣٢ ٣.١٢±	مجموعة السيطرة (التجريع)
٤٧.٧٢ ٠.٧±	١٨.٣٧ ٠.٩٧±	٢٦.١٠ ١.٢٦±	B ٥١٠.٥٧ ٣.٩٢±	A ٢٤٠.٢٩ ٥.١٨±	١٠٨.٤٥ ١.٧١±	١٩٣.٣٥ ٢.٦٦±	مجموعة المعاملة (التجريع)
٣٨.٠٢ ٠.٩±	١٦.٢٥ ٠.٧١±	٢٣.١٤ ٢.١٥±	٧١٣.١٢ ١.٢٣±	١٨٤.٨٣ ٢.٦٩±	١٠٤.٨١ ١.٩٨±	١٩٧.٣٦ ٣.٢٢±	مجموعة السيطرة (الحقن)
D ٥٠.٠ ٠.٥±	١٥.١٦ ٠.٧٦±	C ١٩.١٢٢ ١.٢٢±	٧٣١.٧٥ ١.٩٩±	١٨٩.٨٣ ٣.٣٤±	١٠٣.١٨ ١.٧٣±	٢٠٣.٧٨ ٢.٢٥±	مجموعة المعاملة (الحقن)

A (P<٠.٠١) (T) : تمثل زيادة معنوية عن مجموعة السيطرة.  
 B (P<٠.٠١) (T) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
 C (P<٠.٠١) (T) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
 D (P<٠.٠١) (T) : تمثل زيادة معنوية عن مجموعة السيطرة.

## ٤-٣ التغيرات في النسبة المئوية لخلايا نشأة النطف وعدد خلايا لايدك

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في معدل النسبة المئوية لخلايا سليفات النطف في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٣ ) .

وقد لوحظ حصول انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في معدل النسبة المئوية لخلايا النطف الأولية والثانوية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٣ ) .

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في معدل النسبة المئوية لخلايا طلائع النطف والنطف الناضجة في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة لمعاملة بالماء المقطر النقي ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٣ ) .

أما بخصوص خلايا لايدك ، فلم تظهر نتائج التحليل الإحصائي وجود فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٣ ) .

جدول (٣): تأثير عقار الفياكرا في معدل النسبة المئوية لخلايا نشأة النفط في النبيبات المنوية وعدد خلايا لايدك لخصى الفئران

المعدل $\pm$ الخطأ المعياري				المعاملات
خلايا لايدك	طلائع النفط والنطف الناضجة	خلايا النفط الأولية والثانوية	سليقات النفط	
٧.١ ٢.٥٧ $\pm$	١٠١.٨ $\pm$ ٢.٤٢ $\pm$	١٠١.٦ ١.٩٩ $\pm$	٦٤.٣٦ ١٥.٨٥ $\pm$	مجموعة السيطرة (التجريب)
٦.٣٥ ٢.٣٥ $\pm$	C ٦٣.٣٨ ٢.٢٤ $\pm$	B ٧٢.٩٨ ٢.٧٢ $\pm$	A ٤٦.٢ ١١.٣٥ $\pm$	مجموعة المعاملة (التجريب)
٦.٥ ٣.٥٤ $\pm$	١٠٧.٩ ٧.٢٤ $\pm$	١٠٥.٣ ٢.٨٧ $\pm$	٦٠.٣٦ ١٠.٨٥ $\pm$	مجموعة السيطرة (الحقن)
٦.٣ ٢.١٥ $\pm$	C <sup>+</sup> ٦٨.٩٥ ٢.٤٩ $\pm$	B <sup>+</sup> ٨١.٥٦ ٢.٤٣ $\pm$	A <sup>+</sup> ٥٧.٠١ ١١.٢ $\pm$	مجموعة المعاملة (الحقن)

A ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
A<sup>+</sup> ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
B ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
B<sup>+</sup> ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
C ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.  
C<sup>+</sup> ( P < ٠.٠١ ) ( F ) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.

٤-٤ التغيرات الحاصلة في معدل إنتاج النفط

#### ٤-٤-١ الخصية

أظهرت نتائج هذه التجربة المبينة في ( الجدول ٤ ) ، عدم وجود فروق معنوية في معدل إنتاج النفط لكل ( ملغم ) من وزن الخصى لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة

بالجرعة الدنيا من العقار ، ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ،  
وبكلا الطريقتين أيضاً .

#### ٤-٤-٢ البربخ

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود فروق معنوية ( $P < ٠.٠٥$ ) متمثلة بانخفاض في  
عدد النطف لكل ( ملغم ) من وزن البربخ لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة  
الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم / كغم ) من وزن الجسم ، وبطريقة ( التجريع ) مقارنةً بمجموعة  
السيطرة بطريقة ( التجريع ) أيضاً , ( الجدول ٤ ) .

أما الحيوانات المختبرية المعاملة بطريقة ( الحقن ) ، فقد أظهرت عدم وجود فروق  
معنوية في عدد النطف لكل ( ملغم ) من وزن البربخ ، مقارنةً بمجموعة السيطرة المحقونة بالماء  
المقطر النقي ، وبنفس المستوى من الاحتمالية ، ( الجدول ٤ ) .

جدول (٤): تأثير الفياكرا في معدل تركيز النطف لكل ملغم

من وزن الخصية والبربخ

المعاملات	المعدل $\pm$ الخطأ المعياري
-----------	-----------------------------

البرابخ	الخصى	
٢١٥٢٣٩.٧٢ ١٠.٥٢±	٣٠.٢٥٨.٣٣ ١٢.٥±	مجموعة السيطرة (التجريع)
A ١١٨٨٤٧.٣٥ ١١.٨±	٣٢٦٩٧.١٩ ١٥.٣١±	مجموعة المعاملة (التجريع)
٢١٦١٢٠.٦٣ ٩.٨٧±	٣٠.٢٦٧.١٩ ٣٥.٦٩±	مجموعة السيطرة (الحقن)
٢٢٣٩١١.٠٧ ٦.١٥±	٣٠.٧٠٦.٧٩ ١٣.٢٧±	مجموعة المعاملة (الحقن)

A ( P < ٠.٠٥ ) (T): تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة .

٥-٤ التغيرات الحاصلة في مواصفات النطف

٤-٥-١ النسبة المئوية للنطف الحية

٤-٥-١-١ الخصية

أدت معاملة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ( ٢٥ ملغم/كغم ) حدوث انخفاض معنوي ( P < ٠.٠٥ ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بطريقة ( التجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، المعاملة بالماء

المقطر النقي ، بطريقة ( التجريع ) أيضاً . أما فيما يخص الحيوانات المختبرية المحقونة بالجرعة الدنيا من العقار ، فقد أظهرت حصول انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في الخصية ، مقارنةً الحيوانات المختبرية لمجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر النقي ، ( الجدول ٥ ) .

#### ٤-٥-١-٢ البربخ

سجلت نتائج الدراسة حدوث انخفاض معنوي في (  $P < 0.05$  ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في البربخ للحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ، وبطريقة ( التجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المجرعة ماء مقطر نقي .  
في حين لم تظهر فروق معنوية في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في البربخ في مجموعة الحيوانات المختبرية المحقونة بالجرعة الدنيا من العقار ، مقارنةً بحيوانات مجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر النقي ، ( الجدول ٥ ) .

#### ٤-٥-٢ النسبة المئوية لتشوهات النطف

#### ٤-٥-٢-١ البربخ

ازدادت النسبة المئوية لتشوهات النطف في البربخ وبدلالة معنوية (  $P < 0.05$  ) في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبطريقة ( التجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة .

في حين لم تظهر فروق معنوية في معدل النسبة المئوية لتشوهات النطف في البربخ في مجموعة الحيوانات المحقونة بالعقار مع مجموعة السيطرة ، ( الجدول ٥ ) .

### جدول (٥) تأثير عقار الفياكرا في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في الخصية والبربخ والتشوهات النطفية في البربخ

المعدل $\pm$ الخطأ المعياري			المعاملات
النطف المشوهة في البربخ	النطف الحية في البربخ	النطف الحية في الخصية	
٢٢.٥٢ $\pm$ ٨.٧٢	٦٦.٣٦ $\pm$ ١٠.٣٦	٧٤.٥٩ $\pm$ ٢.٣	مجموعة السيطرة (التجريع)
+ ٢٨.٥١ $\pm$ ٤.٥١	B ٥٤.٠٦ $\pm$ ١٠.٢	A ٦٢.٣١ $\pm$ ١.١٠	مجموعة المعاملة (التجريع)
٢٥.٩ $\pm$ ٦.٨٢	٦٢.٨٥ $\pm$ ٢.٦٥	٨٤.٨٢ $\pm$ ٢.٢٣	مجموعة السيطرة (الحقن)
٢٧.٥١ $\pm$ ٨.١	٦٩.٤٢ $\pm$ ١.٣٥	C ٨٠.٢٤ $\pm$ ٠.٥٥	مجموعة المعاملة (الحقن)

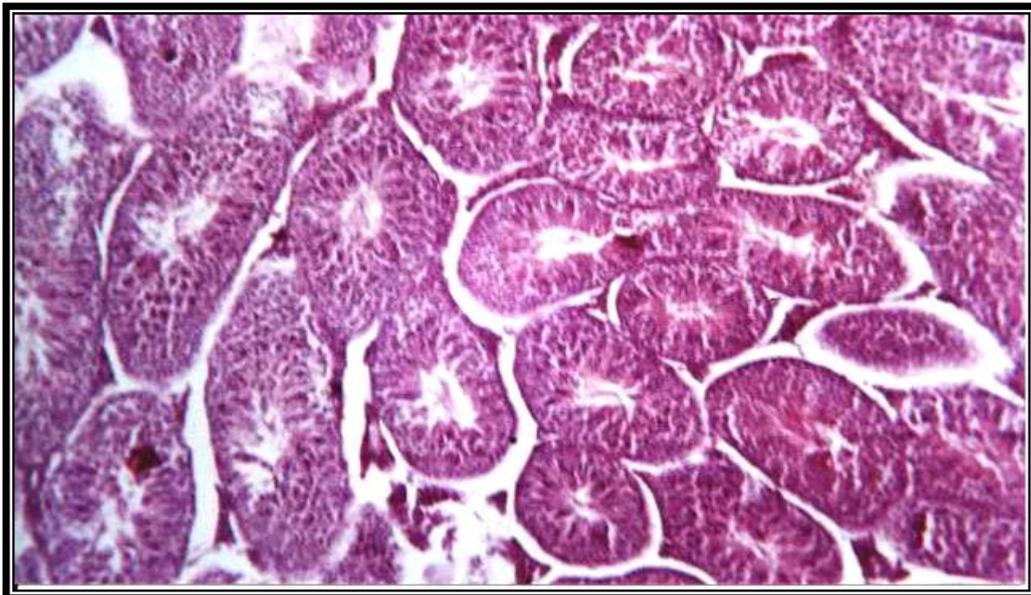
A, B, C (T) (P<٠.٠٥): تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.

### ٤-٦ التغيرات النسجية المرضية Histopathological Changes

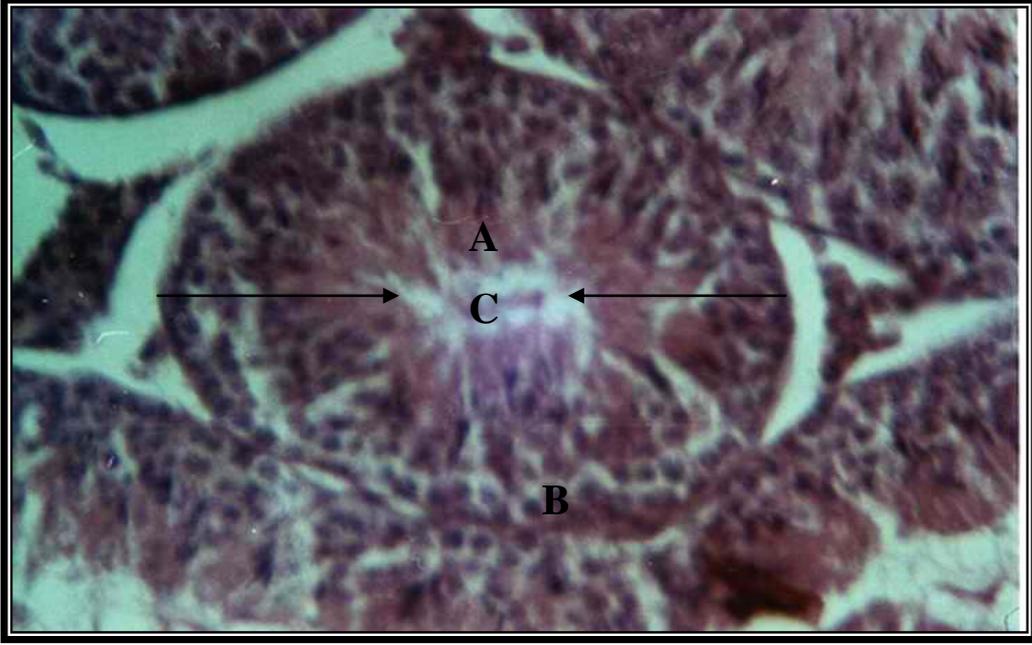
أظهرت مجاميع الحيوانات المعاملة بالتركيز الأدنى من عقار الفياكرا ( Slidenafil citrate ) تغيرات مرضية واضحة في الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، في حين لم تظهر تغيرات مرضية على الأعضاء الذكرية وأنسجة الكبد للحيوانات المعاملة بالعقار .

### ٤-٦-١ التغيرات النسجية المرضية في الخصى

عند فحص المقاطع النسجية المستعرضة للشرائح المحضرة من خصى الفئران المعاملة بعقار الفياكرا ، أمكن ملاحظة التغيرات التي أحدثتها العقار في نسيج الخصية ، التي تتلخص بقلة النطف الناضجة وانعدامها في تجاويف النبيبات المنوية ، و حدوث تغيرات هدمية في الطبقات الجرثومية للنبيب المنوي ، وكبر قطر تجويف النبيبات المنوية ، وحصول فجوات خالية من الخلايا في الطبقات الجرثومية ، وتفكك الخلايا الجرثومية . أما فيما يخص النسيج البينية ، فلوحظ حدوث نزف دموي واضح ، واتساع الفجوات في النسيج النببية ، الصور ( ٣ ، ٤ ) ، مقارنةً بالمقاطع المستعرضة لخصى فئران مجموعة السيطرة الصور ( ١ ، ٢ ) .



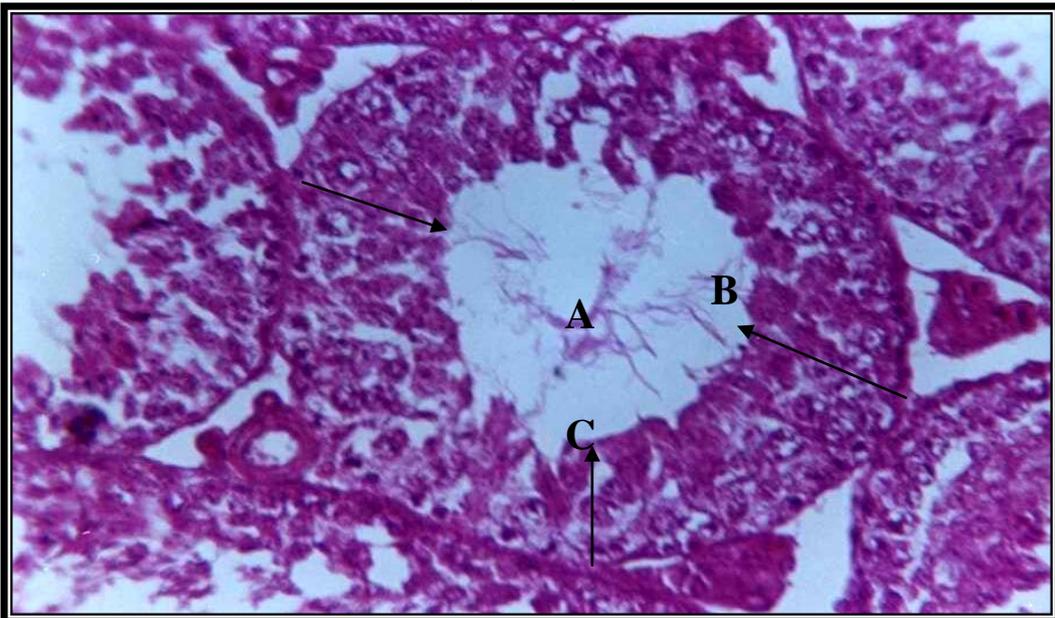
صورة (١) مقطع في نسيج الخصية لمجموعة السيطرة (هيماتوكسلين+أيوسين) (X ١٢٥)



صورة (٢) تمثل مقطع في نسيج الخصية لمجموعة السيطرة يظهر فيه :

A النطف الناضجة، B خلايا سليفة النطف، C قطر الوعاء الناقل (هيماتوكسلين+أيوسين)

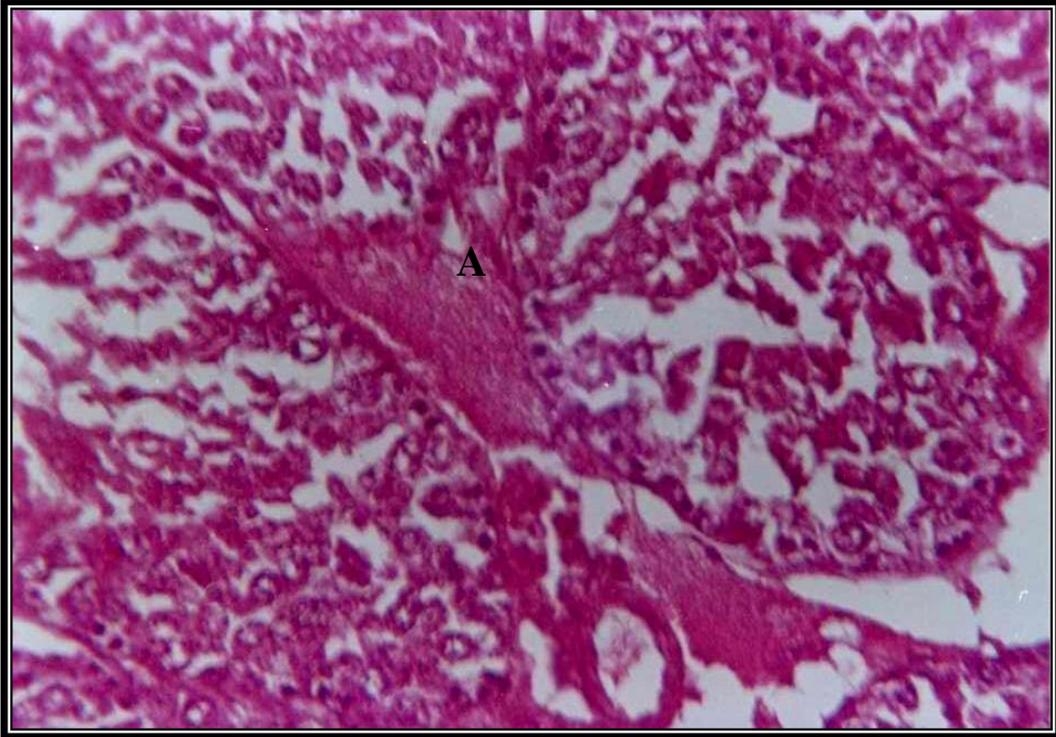
(X ٥٠٠)



صورة (٣) مقطع في نسيج الخصية للحيوانات المعاملة بالعقار تظهر فيه

A زيادة حجم التجويف وانعدام وجود النطف، B عدم تواجد النطف الناضجة في نهايات خلايا

سرتولي، C قلة الطبقات الجرثومية (هيماتوكسلين+أيوسين) (X ٥٠٠)



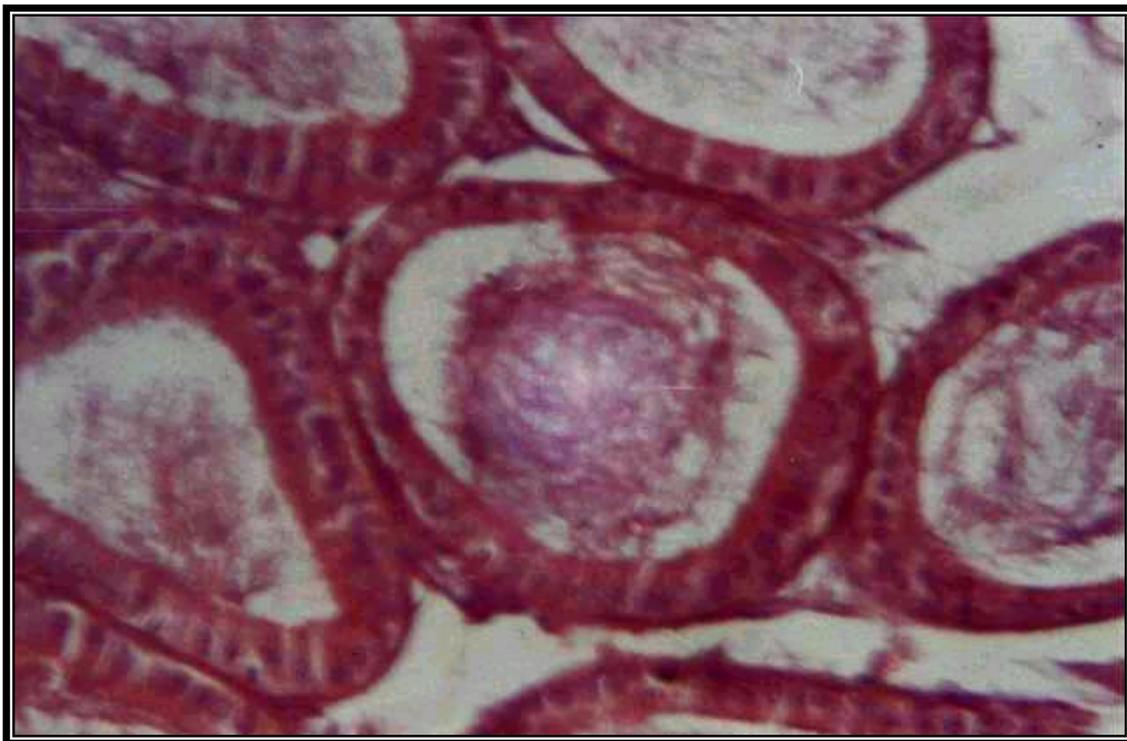
صورة (٤) مقطع في نسيج الخصية للحيوانات المعاملة بالعقار تظهر فيه

A النزف الدموي في الأنسجة الخلالية (هيماتوكسلين+أيوسين) (X ٥٠٠)

## ٤-٦-٢ التغيرات النسجية المرضية في البربخ

## ٤-٦-٢-١ التغيرات في رأس البربخ

أظهرت المقاطع النسجية في رأس البربخ للحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ( Slidenafil citrate ) ، تأثير الأنسجة البربخية بهذا العقار ، إذ لوحظ تفكك الخلايا الظهارية المبطنة للنبيب وتضررها ، وقلة ارتفاع الخلايا ، وانعدام النطف في تجايفها أو قتلها ، وتواجد الفضلات الخلوية في تلك التجاويف ، الصور ( ٧ ، ٨ ) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، الصور ( ٥ ، ٦ ) .



صورة (٥) تمثل مقطع في نسيج راس البربخ في مجموعة السيطرة

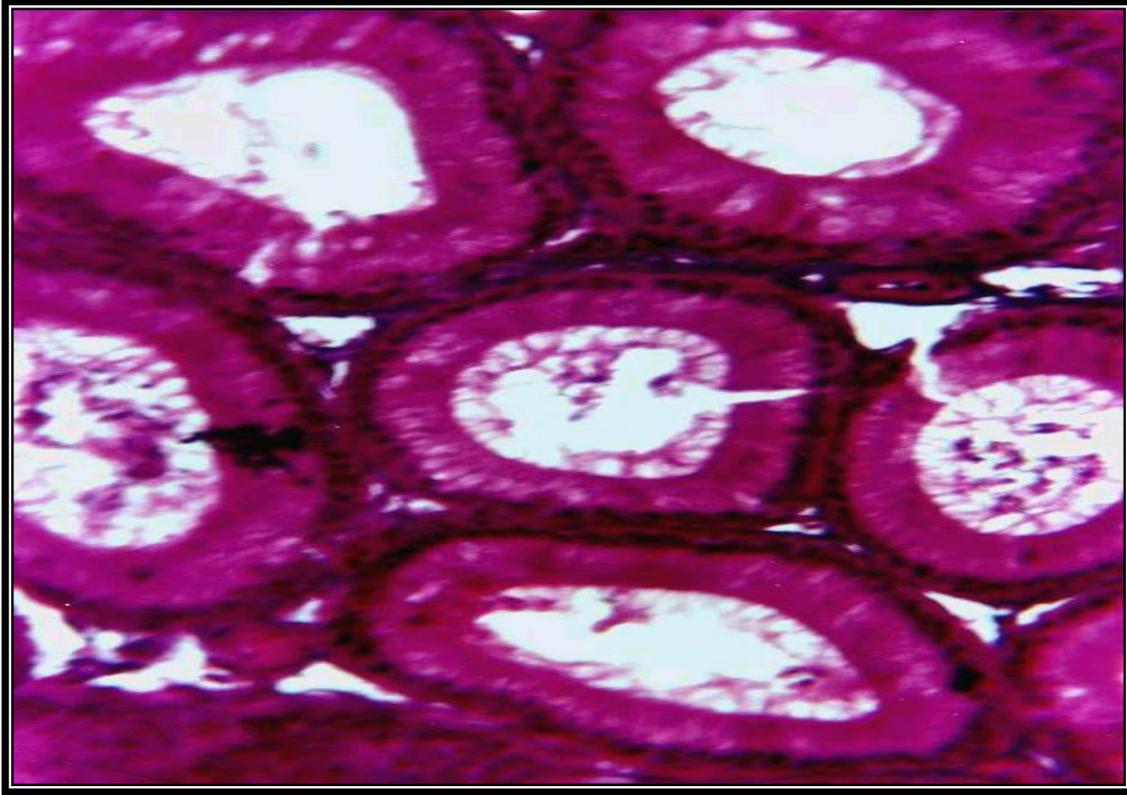
(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ٥٠٠)



صورة (٦) مقطع في نسيج راس البربخ في مجموعة السيطرة تظهر فيه :  
 A النطف الناضجة داخل التجاويف ، B طبقة الخلايا المبطنة (هيماتوكسلين-أيوسين)  
 (X ٥٠٠)



صورة (٧) مقطع مستعرض في راس بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه:  
 A قلة النطف في تجاويف هذه النبيبات, B تنخر وتفكك الخلايا الظهارية المبطنة للنبيب  
 في بعض مناطقه (هيماتوكسلين-أيوسين) (X ٥٠٠)

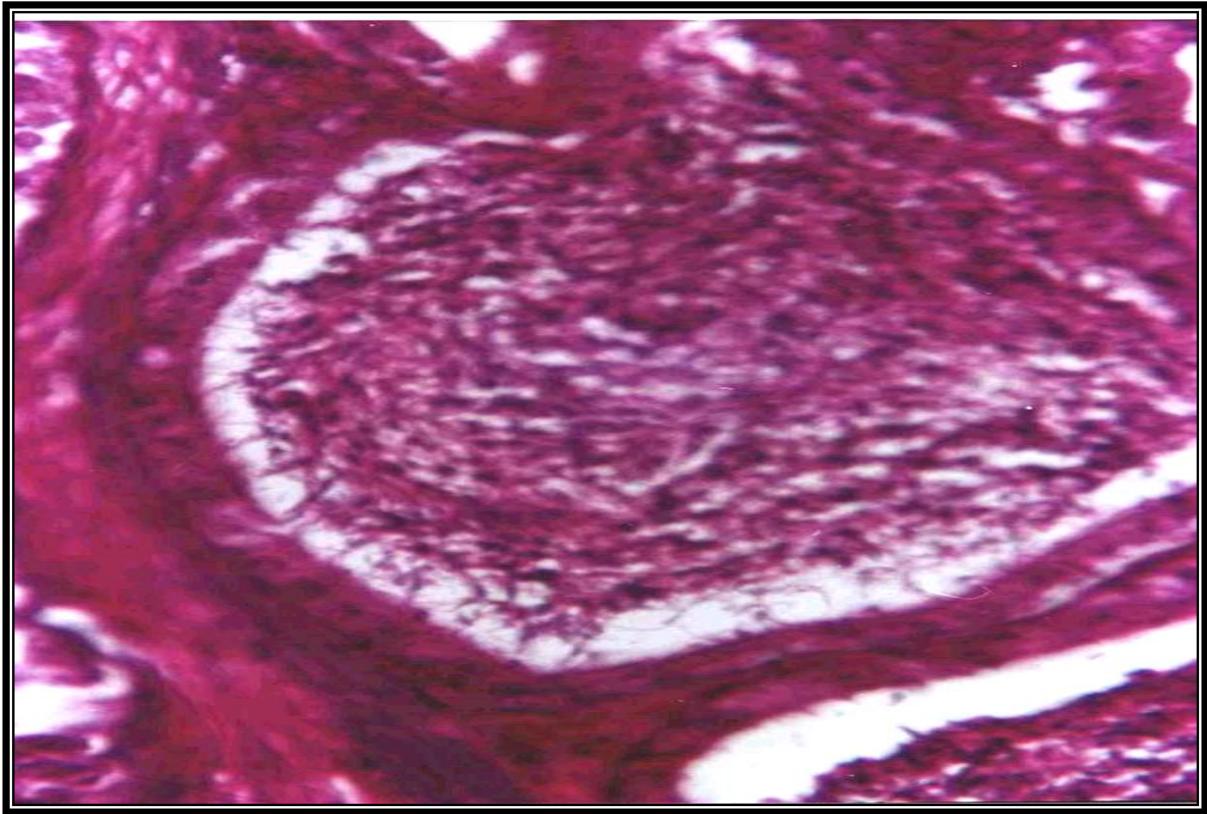


صورة (٨) مقطع مستعرض في راس بربخ الفئران المعاملة بالعقار تظهر فيه :  
A انعدام النطف كليا في التجويف, B تفكك الخلايا المبطنة (هيماتوكسلين-أيوسين)

(X ٥٠٠)

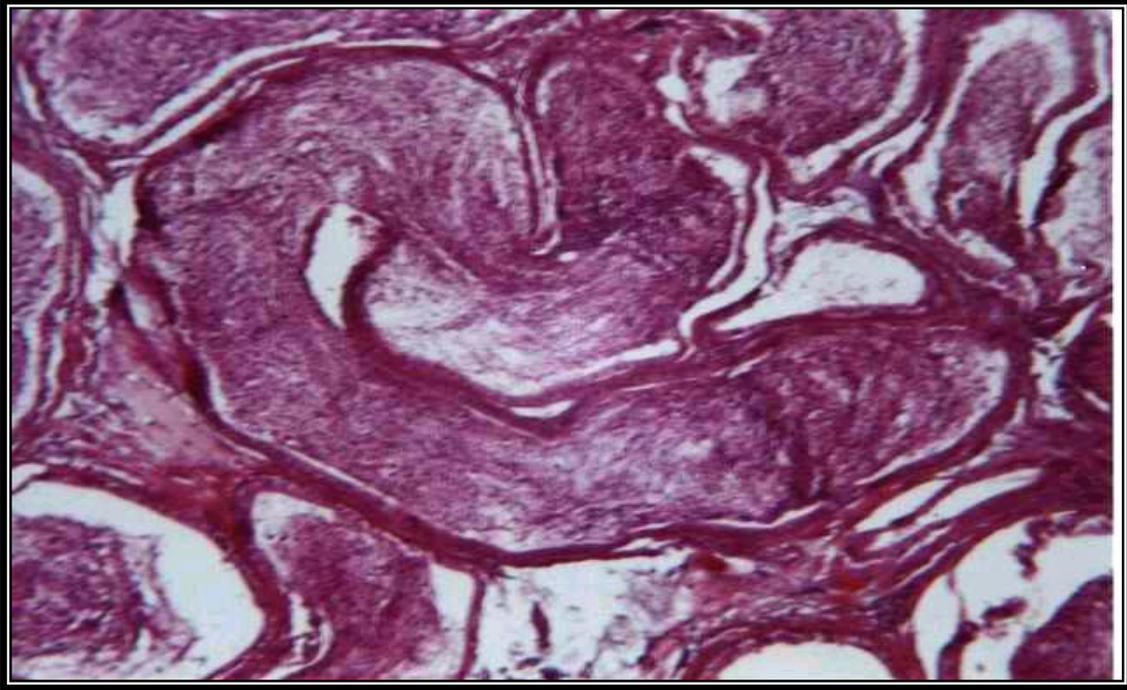
## ٤-٦-٢-٢ التغيرات في ذيل البربخ

تبين الصور المأخوذة للشرائح المحضرة لذيل البربخ في الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، التضرر والتفكك للخلايا الظهارية المبطنة للبربخ ، وقلة محتوى النطف فيها أو انعدامها ، ووجود فضلات خلوية ، وحصول زيادة في أقطار النبيب ، الصور ( ١١ ، ١٢ ) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، الصور ( ٩ ، ١٠ ) .

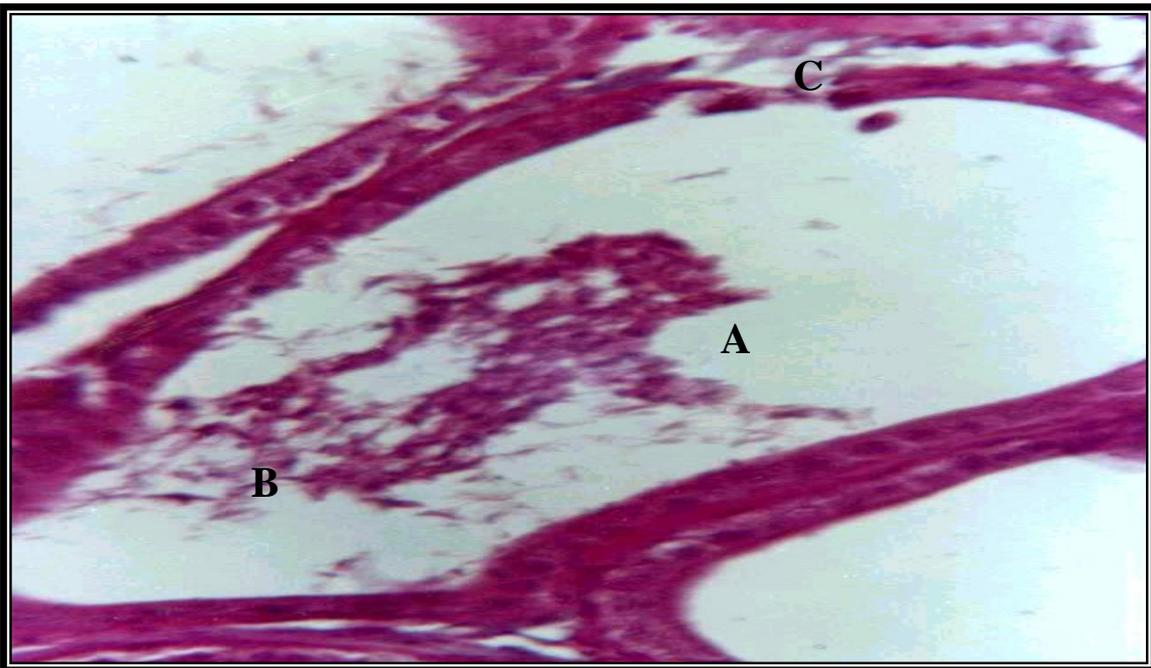


صورة (٩) مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفئران (مجموعة السيطرة)

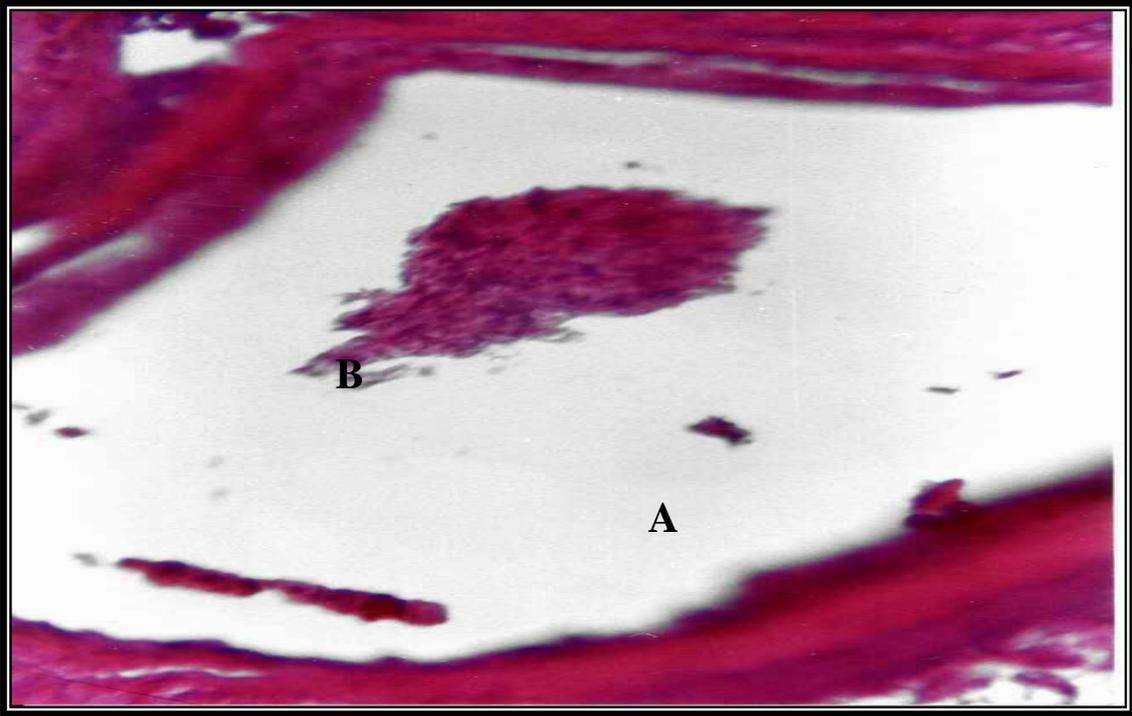
(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ٥٠٠)



صورة (١٠) مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفنران (مجموعة السيطرة)  
(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ١٢٥)



صورة (١١) مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفنران المعاملة بالعقار تظهر فيه:  
A قلة النطف في التجويف ، B تجمع الفضلات الخلوية ، C تفكك وتضرر الخلايا الظهارية  
المبطنة للنبيب (هيماتوكسلين-أيوسين) (X ٥٠٠)



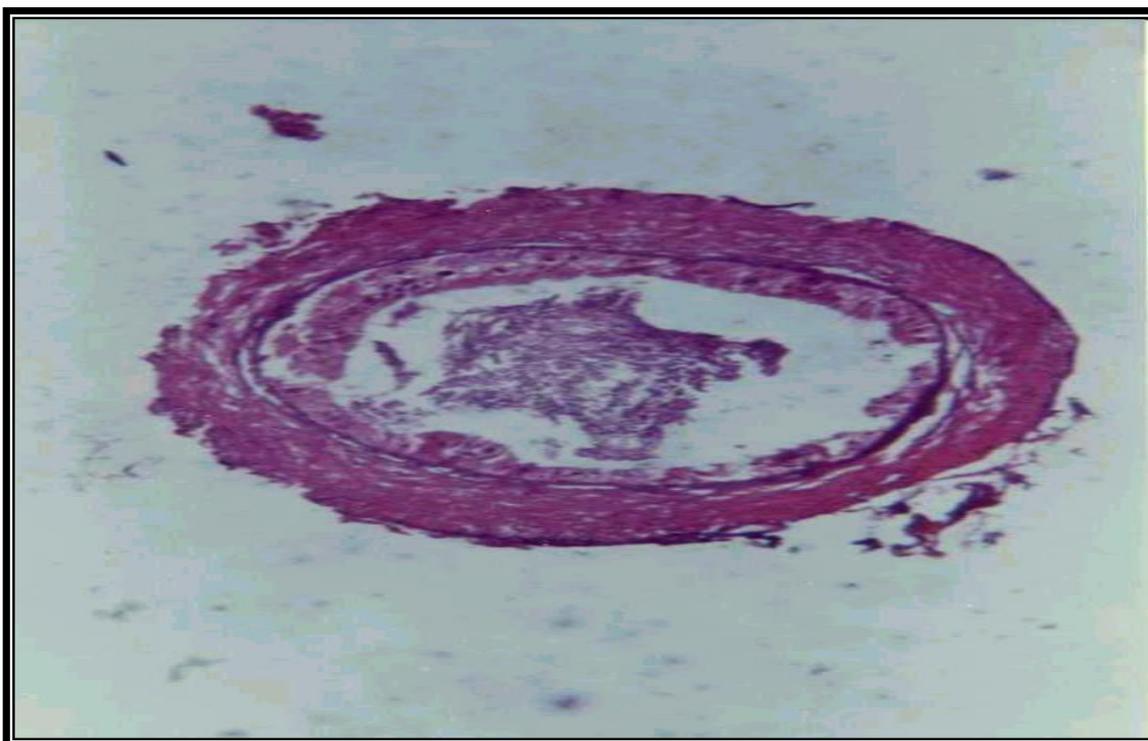
صورة (١٢) : مقطع مستعرض في ذيل بربخ الفنران المعاملة بالعقار تظهر فيه:

A انعدام النطف في التجوييف ، B تجمع الفضلات الخلوية.

(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ٥٠٠)

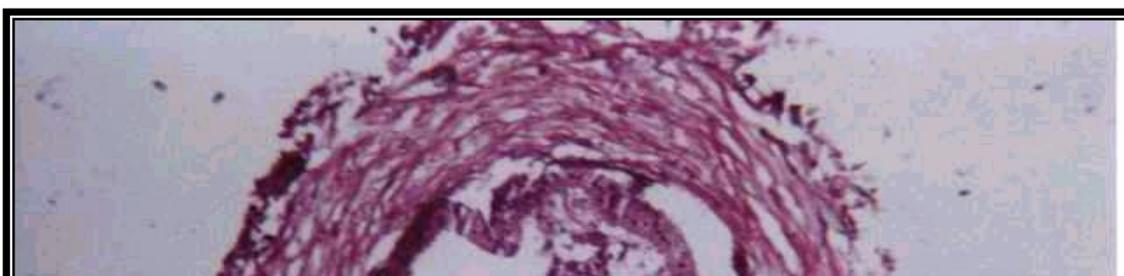
## ٤-٦-٣ التغيرات النسجية المرضية في الوعاء الناقل

لم تظهر المقاطع النسجية حصول تغيرات نسيجية مرضية في الوعاء الناقل للحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، ولم تحصل أي تأثيرات تخصّ قطرها ، الصورة ( ١٤ ) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، الصورة ( ١٣ ) .



صورة (١٣) مقطع مستعرض في الوعاء الناقل (مجموعة السيطرة)

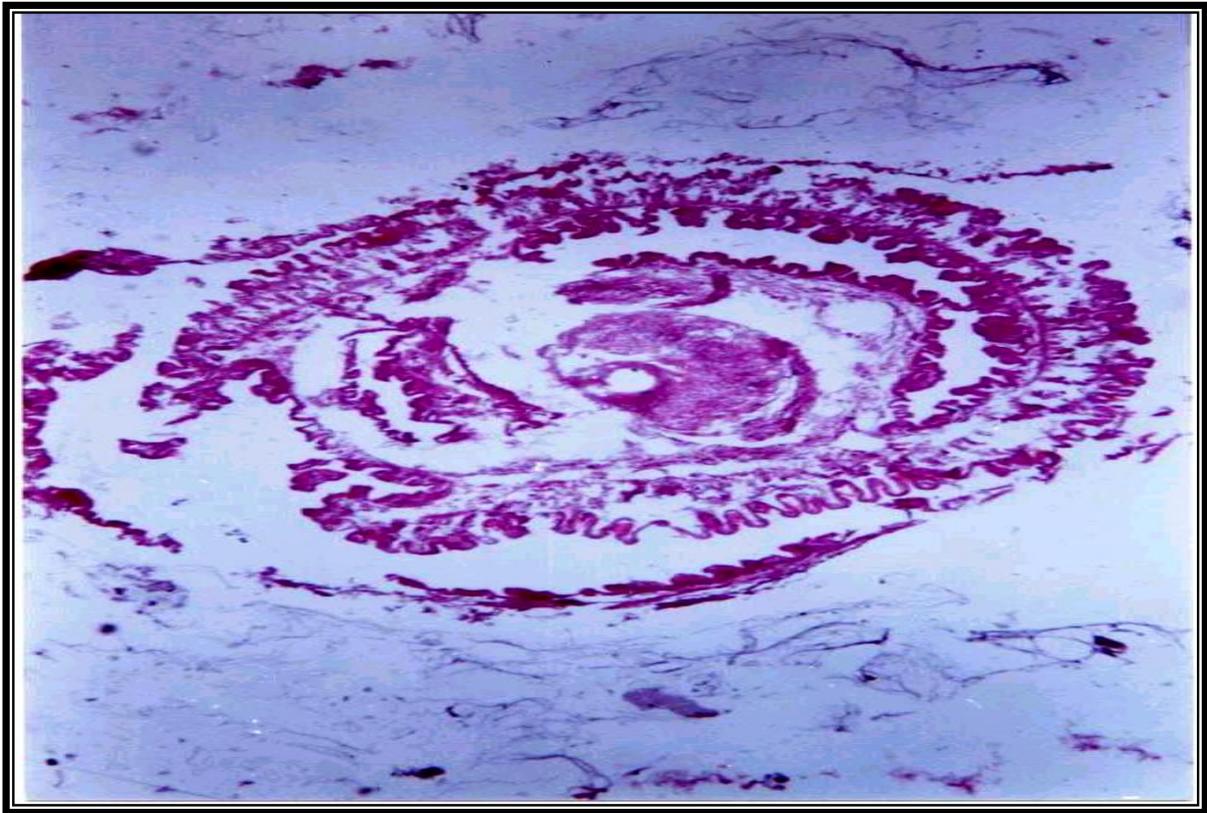
(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ١٢٥)



صورة (١٤) مقطع مستعرض في الوعاء الناقل في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار  
(هيماتوكسلين-أيوسين) (X ١٢٥)

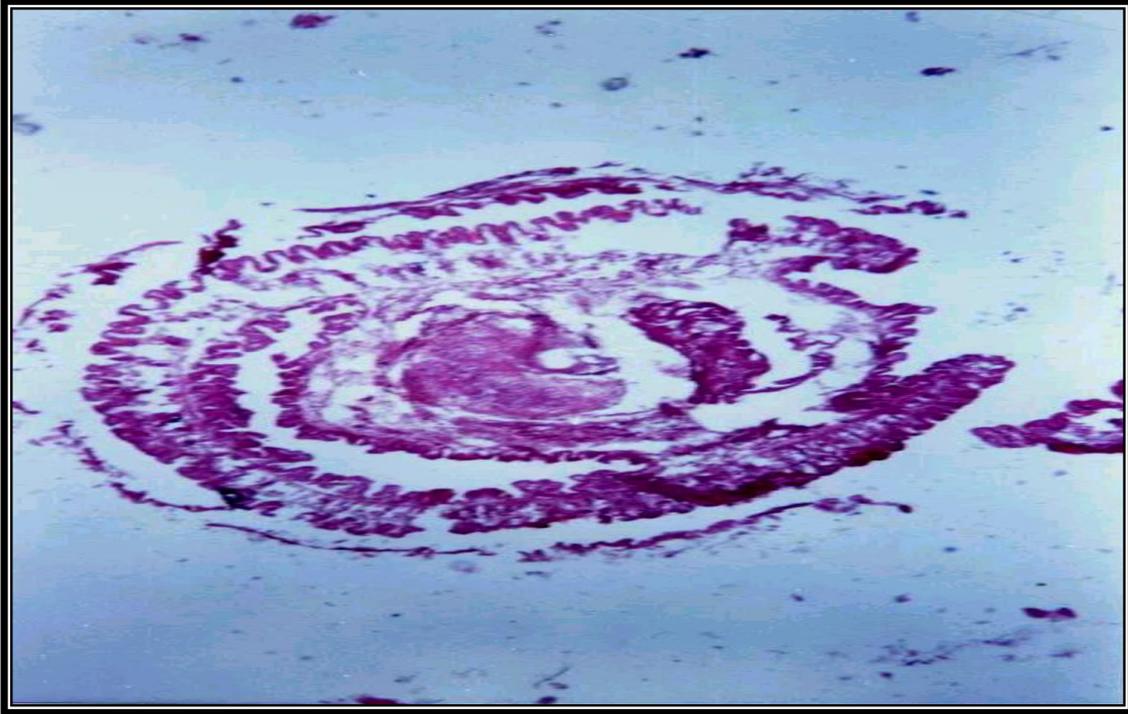
## ٤-٦-٤ التغيرات النسجية المرضية في العضو الذكري

لم تظهر أيّ تغيرات نسيجية مرضية في مقاطع الشرائح الخاصة بالحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، إذ لم تتأثر الأجسام الكهفية ( Corpora cavernosa ) ، والجسم الإسفنجي ( Corpora spongiosum ) ، ولم تتأثر أيضاً الشرايين والأوردة الدموية في العضو الذكري ، الصورة (١٦) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، الصورة (١٥) .



صورة (١٥) مقطع مستعرض في العضو الذكري (مجموعة السيطرة)

(هيماتوكسولين-أيوسين) (X ١٢٥)

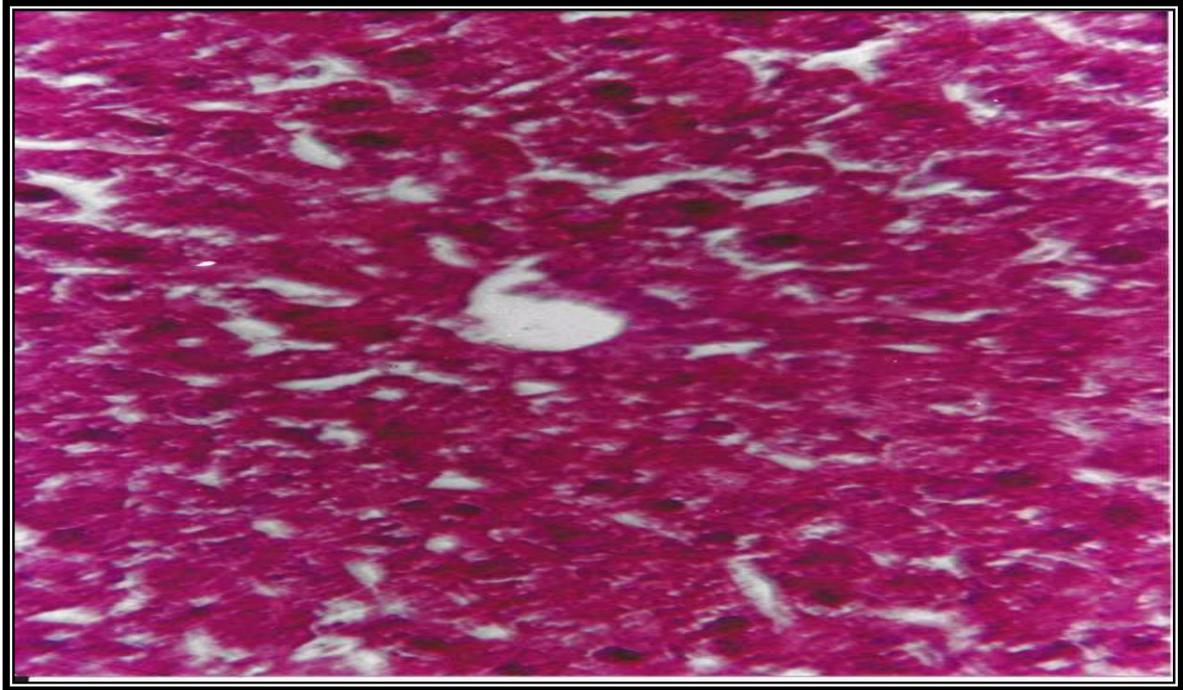


صورة (١٦) مقطع مستعرض في العضو الذكري في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار

(هيماتوكسيلين-أيوسين) (X ١٢٥)

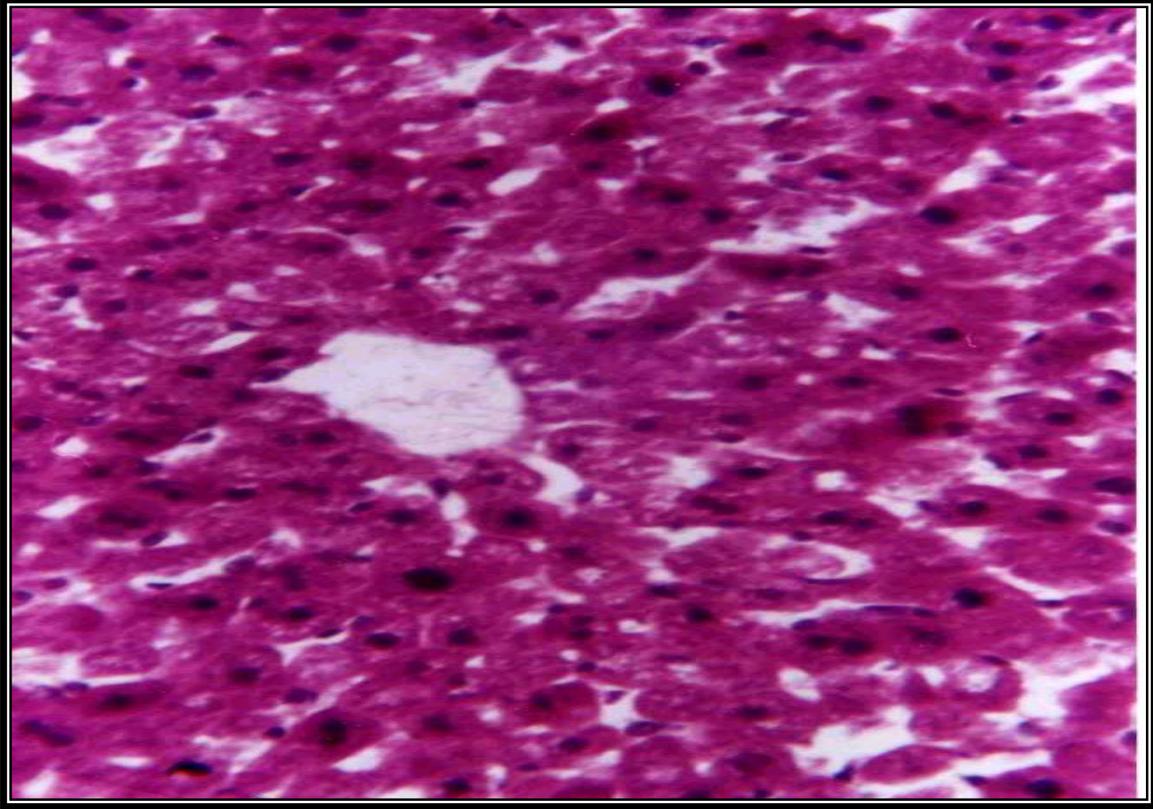
## ٤-٦-٥ التغيرات النسجية المرضية في الكبد

الفحص النسيجي للمقاطع المستعرضة لأكباد الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار عقار الفياكرا ( Slidenafil citrate ) ، لم تظهر أيّ تغيرات مرضية ، إذ لم تتأثر خلايا كوير ( Kupffer's cell ) ، ولا الخلايا الكبدية ( Hepatocyte cell ) ، ولا الخلايا المبطننة ( Sinusoidal endothelial cell ) ، الصورة ( ١٨ ) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة ، الصورة ( ١٧ ) .



صورة (١٧) مقطع مستعرض في كبد الفئران (مجموعة السيطرة) (هيماتوكسلين-أيوسين)

(X ٥٠٠)



صورة (١٨) مقطع مستعرض في كبد الحيوانات المعاملة بالعقار

(هيماتوكسيلين-أيوسين) (X ٥٠٠)

## ٤-٧-١ المتغيرات المتعلقة بكريات الدم البيض

أظهرت نتائج الدراسة حصول تغيرات في الاختبارات المتعلقة بكريات الدم البيض ، فكانت على النحو الآتي :

### ٤-٧-١-١ عدد كريات الدم البيض White Blood Cell Count

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠٥$  ) في عدد كريات الدم البيض لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار الفياكرا بطريقة ( الحقن ) ، مقارنةً بمجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر النقي . في حين لم تظهر الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة وبنفس الطريقة أيضاً ، ( الجدول ٦ ) .

### ٤-٧-١-٢ النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية

أظهرت النتائج عدم وجود فروق معنوية في النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٦ ) .

### ٤-٧-١-٣ النسبة المئوية للخلايا الأحادية

أظهرت نتائج الدراسة حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠٥$  ) في النسبة المئوية للخلايا الأحادية لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار وبطريقة ( التجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبطريقة ( التجريع ) أيضاً . في حين لم تظهر فروق معنوية في النسبة المئوية للخلايا الأحادية لمجموعة الحيوانات المختبرية المحقونة بالعقار ، مقارنةً مع مجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر النقي ، ( الجدول ٦ ) .

## ٤-١-٧-٤ النسبة المئوية للخلايا الحبيبية

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي للنسبة المئوية للخلايا الحبيبية عدم وجود فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٦ ) .

## ٥-١-٧-٤ أعداد الخلايا اللمفاوية

عند تحليل النتائج إحصائياً ظهرت فروق معنوية (  $P < ٠.٠٥$  ) تمثلت بانخفاض عدد الخلايا اللمفاوية لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة وبنفس الطريقة أيضاً ، في حين لم تظهر الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ( الجدول ٦ ) .

## ٦-١-٧-٤ أعداد الخلايا الأحادية

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي انخفاضاً معنوياً (  $P < ٠.٠١$  ) في أعداد الخلايا الأحادية المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٦ ) .

## ٧-١-٧-٤ أعداد الخلايا الحبيبية

تشير النتائج إلى حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في أعداد الخلايا الحبيبية لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة المحقونة بالماء

المقتر ، في حين لم تظهر فروق معنوية واضحة في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار مقارنةً بمجموعة السيطرة وبطريقة التجريع أيضاً ، ( الجدول ٦ ) .

جدول (٦) تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بكريات الدم البيض

المعدل ± الخطأ المعياري							المعاملات
GRA #	MON #	LYM #	GRA %	MON %	LYM %	WBC	
٠.٦٥ ٠.٢١±	٠.٣ ٠.١٤±	٢.٢ ٠.٥٦±	٢٠.٥ ٠.٩٨±	٩.٦٥ ٣.٠٤±	٦٩.٨٥ ٢.٠٥±	٣.١٧ ٠.٩±	مجموعة السيطرة (التجريع)
٠.٢٥ ٠.٣٢±	B ٠.٠٦ ٠.٠٥±	١.٦٣ ٠.٧٦±	١٢.٣١ ٠.٧٩±	A ٣.٥٤ ١.٨٣±	٨٤.١١ ٨.٦±	٢.٩٧ ١.٠±	مجموعة المعاملة (التجريع)
١.٢ ٠.٢٣±	٠.٦ ٠.١٣±	٤.٧ ٠.٣٢±	١٩.١١ ٠.٧٥±	٨.٦ ٢.٠١±	٧٢.٢ ١.٥٢±	٦.٥٣ ٢.٠٣±	مجموعة السيطرة (الحقن)
F ٠.٤ ٠.٢١±	E ٠.١٧ ٠.١٢±	D ٢.١٢ ١.٤٩±	١٣.٩٢ ٠.٧٣±	٧.٧٧ ٢.٠٣±	٧٨.٣٢ ٩.٢٤±	C ٢.٧١ ١.٧٤±	مجموعة المعاملة (الحقن)

(T) (P<٠.٠٥) A, C, D : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.

(T) (P<٠.٠١) B, E, F : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.

#### ٢-٧-٤ التغيرات المتعلقة بكريات الدم الحمر

أظهرت نتائج الدراسة تغيرات في الاختبارات المتعلقة بكريات الدم الحمر ، وكانت

كالآتي :

#### ١-٢-٧-٤ عدد كريات الدم الحمر Red Blood Cells Count

لم تحدث المعاملة بالعقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) أي فروق معنوية بعدد كريات الدم الحمر مقارنةً بمجموعة السيطرة ولكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٤-٧-٢-٢ متوسط حجم الخلايا الدموية الحمراء

معاملة الحيوانات المختبرية بالعقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) لم تظهر أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة ولكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٤-٧-٢-٣ حجم خلايا الدم المرصوص

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فروق معنوية في حجم الدم المرصوص لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار الفياكرا ( Slidenafil citrate ) ( ٢٥ ملغم / كغم ) من وزن الجسم وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٤-٧-٢-٤ متوسط الهيموجلوبين الخلوي Mean Cellular Hemoglobin

لم تظهر فروق معنوية في متوسط الهيموجلوبين الخلوي عند معاملة الحيوانات المختبرية بالعقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٤-٧-٢-٥ متوسط تركيز هيموجلوبين الخلايا

#### Mean Cellular Hemoglobin Concentration

نتائج هذه الدراسة لم تظهر حدوث فروق معنوية في متوسط محتوى الخلايا من الهيموجلوبين لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبكلا الطريقتين

( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر النقي ، ولكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٦-٢-٧-٤ أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة

##### Micro Red blood Cells (MRBCs)

أظهرت نتائج الدراسة حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار الفياكرا وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة المحقونة بالماء المقطر النقي .  
في حين لم تظهر أي فروق معنوية في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة بالنسبة لمجموعة الحيوانات المحقونة بعقار الفياكرا مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٧-٢-٧-٤ أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة

##### Macro Red Blood Cells (MRBCs)

ازدادت أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة زيادة معنوية (  $P < ٠.٠٥$  ) في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة وبطريقة التجريع أيضاً ، في حين لم تظهر فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المختبرية المحقونة بعقار الفياكرا مقارنةً بمجموعة السيطرة أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٨-٢-٧-٤ المدى الانتشاري للخلايا الدموية الحمراء

##### Red Blood Cells Distribution width (RDW)

ازداد المدى الانتشاري للخلايا الدموية الحمراء زيادة معنوية (  $P < ٠.٠٥$  ) في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة

والمحقونة بالماء المقطر النقي ، في حين لم تظهر مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة وبنفس الطريقة أيضاً ، ( الجدول ٧ ) .

#### ٩-٢-٧-٤ تركيز الهيموجلوبين

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فروق معنوية في تركيز الهيموجلوبين في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا ولكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، (الجدول ٧) .

جدول (٧) تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بكريات الدم الحمر

المعدل ± الخطأ المعياري									المعاملات
Hgb g/dl	RDW	MRBC%	μRBC%	MCHC g/dl	MCH%	HCT%	MCV/fl	RBC	
١٢.٦ ٣.٨١±	١٠.٩٥ ٣.١٨±	١٠.٢١ ٣.٩±	٤٥.٤٥ ٧.٢±	٤٤.٧ ٨.٩±	٢١ ٢.٢٦±	٢٧.٨ ٢.٩٦±	٤٧.٤٥ ٤.٣١±	٥.٩٢ ١.١٧±	مجموعة السيطرة (التجريب)
١٠.٨٥ ٤.٦٩±	١٠.٠٨ ٣.٩٣±	<b>B</b> ١٦.٠١ ٥.٧٨±	<b>A</b> ٣٠.٩١ ٤.٧±	٤٠.٧١ ٦.٥±	٢٠.٩٥ ٦.٢٣±	٢٩.٥٣ ٦.٣٧±	٤٣.٤١ ١.٦٤±	٦.٠٦ ٢.٥٥±	مجموعة المعاملة (التجريب)
١٦.٦ ٢.٥١±	٨.٤ ٢.١٢±	١٢.٤٧ ٢.٥±	٦٩.٣ ٤.٣٢±	٥٠.٩ ٦.١±	٢١.٥ ١.٥±	٣٢.٧ ٣.٤±	٤٢.٢ ٣.٥٨±	٧.٧٤ ١.٠٢±	مجموعة السيطرة (الحقن)
٩.٨٥ ٥.٦٣±	<b>C</b> ١١.٣ ١.٦٨±	١٣.١٩ ٥.٧±	٦٦.٤٢ ٦.٣±	٥٢.٦٥ ± ٨.٥٤±	٢١.٩ ٢.٠٩±	٣٠.٣ ٥.٤١±	٤١.٩٧ ٣.٨٣±	٤.٥١ ٢.٥١±	مجموعة المعاملة (الحقن)

A (P<٠.٠١,٠.٠٥): تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة.

B (P< ٠.٠٥): تمثل زيادة معنوية عن مجموعة السيطرة.

C (P<,٠.٠٥): تمثل زيادة معنوية عن مجموعة السيطرة.

### ٤-٧-٣ التغيرات المتعلقة بالصفائح الدموية

إن نتائج هذه الدراسة تظهر حصول تغيرات في الاختبارات المتعلقة بالصفائح الدموية وكانت كالآتي :

#### ٤-٧-٣-١ عدد الصفائح الدموية Platelets Counts

لم تظهر فروق معنوية في أعداد الصفائح الدموية لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٨ ) .

#### ٤-٧-٣-٢ متوسط حجم الصفائح الدموية Mean Platelets Volume (MPV)

إن نتائج هذه الدراسة لم تظهر أي فروق معنوية في متوسط حجم الصفائح الدموية لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٨ ) .

#### ٤-٧-٣-٣ النسبة المئوية للصفائح الدموية

النتائج المتحصلة بخصوص هذا الاختبار ، لم تظهر أي فروق معنوية في النسبة المئوية للصفائح الدموية لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من عقار الفياكرا ( Sildenafil Citrate ) وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبكلا الطريقتين أيضاً ، ( الجدول ٨ ) .

#### ٤-٣-٧-٤ أعداد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم Micro Platelet Count

بينت نتائج الدراسة حصول انخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في أعداد الصفائح الدموية الدقيقة لمجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبطريقة (التجريع) مقارنةً بمجموعة السيطرة، وبنفس الطريقة أيضاً، في حين لم تظهر الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن أي فروق معنوية مقارنةً بمجموعة السيطرة وبنفس الطريقة أيضاً، (الجدول ٨).

#### ٤-٣-٧-٥ أعداد الصفائح الدموية الكبيرة الحجم Micro Platelets Count

لم تظهر فروق معنوية في أعداد الصفائح الدموية الكبيرة في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا وبكلا الطريقتين (الحقن والتجريع) مقارنةً بمجموعة السيطرة، ولكلا الطريقتين أيضاً، (الجدول ٨).

#### ٤-٣-٧-٦ المدى الانتشاري للصفائح الدموية Platelets Distribution Width

لم تظهر فروق معنوية في المدى الانتشاري للصفائح الدموية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بعقار الفياكرا، وبكلا الطريقتين (الحقن والتجريع) مقارنةً بمجموعة السيطرة، ولكلا الطريقتين أيضاً، (الجدول ٨).

جدول (٨) تأثير عقار الفياكرا على الاختبارات المتعلقة بالصفائح الدموية

المعدل $\pm$ الخطأ المعياري						المعاملات
PDW	MPLT%	$\mu$ PLT%	PCT%	MPV/fl	PLT#	
٧.٣٥	١٨.٢٥	١.١	٠.٩٥	٩.٢٥	٨٩٤.٥	مجموعة السيطرة (التجريع)
٥.٠٢ $\pm$	١٣.٧٨ $\pm$	٠.٩٨ $\pm$	١.٠٦ $\pm$	٤.٤٥ $\pm$	٧.٠٢ $\pm$	
٧.٦٥	٢١.٥٦	A ٠.٢	٠.٧	٦.٥٦	١٠٢٠.٤	مجموعة المعاملة (التجريع)
٢.٠١ $\pm$	٩.٥٤ $\pm$	٠.٠١ $\pm$	٠.٤٥ $\pm$	١.٠٨ $\pm$	٥.٨ $\pm$	
٤.٩	٨.٥	١.٣	٠.٧	٥.٨	٥٧٨.١٧	مجموعة السيطرة (الحقن)
٣.٩ $\pm$	١٠.٧٤ $\pm$	٠.٨٥ $\pm$	٠.١٣ $\pm$	٣.٢٥ $\pm$	٨.٢١ $\pm$	
٦.٢	١١.٨٢	٠.٩٥	٠.٩٧	٨.٦٢	٧٥٠.٥	مجموعة المعاملة (الحقن)
٣.٤٣ $\pm$	٧.٩٤ $\pm$	٠.٥٢ $\pm$	١.٢١ $\pm$	٢.٧٤ $\pm$	٨.٦٨ $\pm$	

A (P < ٠.٠١) (T) : تمثل انخفاض معنوي عن مجموعة السيطرة .

## الفصل الخامس

### المناقشة

#### ١-٥ التغيرات الوزنية

#### ١-١-٥ تأثير عقار الفياكرا في وزن الجسم الكلي

أظهرت نتائج هذه الدراسة حصول زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في وزن الجسم لذكور الحيوانات المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار ولكلا الطريقتين (الحقن والتجريع) مقارنةً بأوزانها بعد انتهاء مدة المعاملة ، ويعود سبب ذلك إلى تأثير العقار على الفعالية الأيضية للجسم ، إذ يعمل العقار على تخفيض الضغط الدموي ، وبالتالي انخفاض فعالية الحيوان ، ومن ثم تحوّل السكريات الذائبة في الدم إلى كلايوجين في الكبد بعملية نشوء الكلايوجين (Glycogen Synthesis) وتقليل عملية تحطم الكلايوجين وتحويله إلى كلوكوز بعملية (Gluconeogenesis) وهذه العملية تتم بوساطة هرموني الأنسولين والكلوكاكون (هرمون الصوم) ، إذ يعمل الأنسولين على زيادة اقتران الأحماض الأمينية وتحويلها إلى بروتين عن طريق تنشيط الرايبوسومات وزيادة نقل الأحماض الأمينية إلى الخلايا التي بدورها تشكل اللبنة الأساسية لبناء البروتينات (Sleisenger & Young , 1979) .

وقد يعمل العقار من خلال تأثيره في هرموني الدرقية والنمو اللذين يؤثران في زيادة وزن الجسم من خلال تحفيز معدل الأيض العام وتكوين البروتين .

فقد بين (الدجيلي ، ٢٠٠١) أنّ المركبات القلوانية والفينولية تزيد من وزن الجسم العام وهذه الزيادة ناتجة عن حصول موازنة نايتروجينية موجبة تعمل على زيادة تمثيل الأحماض الأمينية وتكوين البروتين ، ولأن عقار الفياكرا يحتوي على ذرات نايتروجين وحلقات أروماتية بالإمكان الاستفادة منها بعد تأيضاها في بناء أحماض أمينية ومن ثم بروتينات معقدة .

#### ١-٥-٢ وزن الأعضاء التكاثرية

### ١-٢-١-٥ تأثير عقار الفياكرا في وزن الخصى

أظهرت النتائج عدم وجود فروق معنوية في أوزان خصى الحيوانات المعاملة بالعقار ولكلا الطريقتين مقارنةً بمجموعة السيطرة . إنَّ سبب عدم ظهور فروق معنوية في أوزان الخصى يعود إلى طبيعة عمل العقار ، إذ انه يؤثر على أنزيم ( PDE-٥ ) في منطقة الأعضاء التكاثرية وهو بهذا لا يقود إلى تجمع الماء لتكوين ( Edema ) ولا يقود إلى تجمع الدهون لزيادة وزن هذه الأعضاء ، وأيضاً لا يؤدي إلى فرط التنسج ( Hyperplasia ) للنسيج الضام المحيط بالنبيبات المنوية في الخصى وعدم زيادة أعداد خلايا لايدك في النسيج وهذا ما أظهرته نتائج هذه الدراسة .

### ١-٢-١-٥ ( ٣ ، ٢ ) تأثير عقار الفياكرا في وزن البرابخ والأوعية الناقلة

لم تظهر النتائج المتحصلة من هذه الدراسة أية فروق معنوية سلباً أو إيجاباً في كل من أوزان البرابخ والأوعية الناقلة للحيوانات المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبكلا الطريقتين الحقن والتجريب مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وسبب ذلك يعود إلى أن الزيادة المعنوية في وزن الجسم العام لم تعطِ زيادة معنوية في وزن هذه الأعضاء ، إذ لم يؤثر عقار الفياكرا بشكل مباشر في هذه الأعضاء ، وهذا يعزى إلى وظيفة هذه الأعضاء وتركيبها فالوظيفة الرئيسية للبربخ هي إنضاج الحيامن و تخزينها ، والوظيفة الرئيسية للوعاء الناقل هي نقل الحيامن من البربخ باتجاه القناة القاذفة ، وإنَّ تركيب هذه الأعضاء متشابه إلى حد بعيد ، فكلاهما يتكون من طبقة خلايا طلائية تختلف فقط بالشكل والارتفاع ، في حين يحاط الوعاء الناقل بطبقة عضلية محاطة بنسيج ضام مطاطي وان كل من الوظيفة والتركيب لهذه الأعضاء لا تتداخل مع ميكانيكية عمل العقار أو مع الوسائط الكيميائية لعمله لذلك تبقى هذه الأعضاء بدون تغيرات وزنية ملحوظة ، ( Barth and Bowman, ١٩٩٤ ) .

### ٢-٥ تأثير عقار الفياكرا في أنسجة الخصى والبرابخ والأوعية الناقلة لذكور

الفئران البيض

## ٥-٢-١ أقطار النبيبات المنوية والبربخية وقطر الوعاء الناقل

لم يؤثر عقار الفياكرا في أقطار النبيبات المنوية في خصى الحيوانات المختبرية المعاملة بالجرعة الدنيا من العقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريح ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولم يؤثر العقار أيضاً في أقطار نبيب رأس البربخ للحيوانات المعاملة وبكلا الطريقتين أيضاً ، في حين أظهرت النتائج حصول زيادة معنوية (  $P < 0.01$  ) في أقطار نبيب ذيل البربخ لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريح مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعتقد أن سبب ذلك يرجع إلى احتمالين : الأول تجمع الماء والمواد الذائبة في تجويف النبيب مؤدية إلى كبر حجمه ، وهذا يعود إلى ذوبان الفياكرا في الماء ، إذ إنه مادة ذائبة في الماء بشكل كامل ، مؤدية إلى جعل السوائل الموجودة في البربخ ( Epididymal Fluids ) سوائلًا فعالة أوزموزياً تجعل حركة الماء تتجه إلى داخل النبيبات البربخية .

والاحتمال الآخر هو الأثر السمي للفياكرا على النطف في البربخ ، مما يؤدي إلى زيادة مكونات ونواتج الهدم والتحطم الخلوي لهذه النطف ، ومن ثمّ زيادة الوظيفة الالتهامية للخلايا البربخية وزيادة حجم الفجوات داخل هذه الخلايا الذي ينعكس بدوره على حجم الخلايا ونمو النبيب بشكل عام.

أما فيما يخص الوعاء الناقل فلقد حصل انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في قطر الوعاء الناقل للحيوانات المحقونة بعقار الفياكرا مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعود سبب ذلك إلى فعالية العقار على إرخاء العضلات الملساء في الوعاء الناقل وقلّة النطف في التجويف وان استعادة التقلص والانبساط لهذه العضلات اللاإرادية يعطي إمكانية تضيق الوعاء الناقل لقلّة النطف في التجويف .

٥-٢-٢ ارتفاع الخلايا الظهارية المبطنّة لرأس وذيل البربخ والوعاء الناقل

يبين الجدول ( ٢ ) حصول انخفاض معنوي (  $P < 0.01$  ) في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويرتبط هذا الانخفاض في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لرأس البربخ بوظيفة الطلاء البربخي نفسه ، إذ يقوم بوظيفتين أساسيتين هما الإفراز والامتصاص ، وقد يعمل عقار الفياكرا على زيادة الإفرازات الخلوية باتجاه تجايف النبيب مؤدياً إلى انخفاض ارتفاع هذه الخلايا ، أو قد يرتبط الانخفاض في ارتفاع الخلايا إلى كبح انتقال هرمون الشحمون الخصوي خلال الأوعية الدموية أو قلة انتقاله ، والمعروف أنّ هرمون الشحمون الخصوي من العوامل المهمة جداً في تمايز وتخصص الخلايا المبطننة الظهارية للبربخ ، ( Barth and Bowman, 1994 ) .

ولم تظهر فروق معنوية في ارتفاع الخلايا الظهارية المبطننة لذيل البربخ للحيوانات المعاملة بالعقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً . وتشير النتائج أيضاً إلى حصول زيادة معنوية (  $P < 0.01$  ) في ارتفاع الخلايا المبطننة للوعاء الناقل لمجموعة الحيوانات المحقونة بعقار الفياكرا ، ويعتقد أنّ سبب ذلك يرجع إلى أنّ إعطاء الأدوية عن طريق الحقن تحت الجلد يؤدي إلى امتصاص المادة المعطاة ثم انتقالها إلى المجرى الدموي من دون مرورها بالكبد لحصول حالة الأيض وإزالة السممية الدوائية ( Metabolism & Detoxification ) ، ( Harvey & Champe, 1998 ) .

وإنّ وصول عقار الفياكرا إلى الشعيرات الدموية القريبة من الخلايا المبطننة للوعاء الناقل ، أي في منطقة الأعضاء التناسلية يؤدي إلى ارتفاع الخلايا المبطننة للوعاء الناقل لانتقاله من المجرى الدموي إلى تجويف الوعاء الناقل واستجابةً لتأثير العقار تبدأ الخلايا بالنمو لزيادة المساحة السطحية للخلايا المعرضة للسوائل المارة في الوعاء الناقل وإزالة التأثيرات المضرة بالأنسجة إذ إنّ بداية التحام البربخ بالوعاء تحوي على خلايا التهامية هي امتداد للخلايا المتواجدة في البربخ التي وظيفتها إزالة الفضلات الخلوية والمعادن إلى الأماكن ذات الحاجة بهذه المواد أي تحصل عملية إعادة المواد ( Recycle of Materials ) .

٣-٥ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية لخلايا نشأة النطف وعدد خلايا لايدك

أشارت جميع النتائج الخاصة بالنسبة المئوية لخلايا نشأة النطف إلى حصول انخفاض معنوي عالي (  $P < 0.01$  ) في معدل النسبة المئوية لخلايا سيلفات النطف ، وخلايا النطف الأولية والثانوية ، وخلايا طلائع النطف ، والنطف الناضجة ، وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ولكلا الطريقتين أيضاً ، ويمكن تعليل أسباب الانخفاض في هذه الأصناف الخلوية إلى أن الأدوية الخافضة للضغط تعمل على تقليل تدفق الدم في الشبكة الوعائية الدقيقة في الخصى ( Microcirculation ) التي تؤلف الحركيات الوعائية للدم ( Vasomotion ) في هذه الشبكة ، والتي تُعدّ عاملاً مهماً ومؤثراً في خصوبة كثير من الأجناس من ضمنها الجنس البشري .

إذ يعتقد أن انخفاض الحركيات الوعائية مرتبط بفشل خلايا سرتولي ( Sertoli Cell Dysfunction ) ولا تشارك الخلايا الجرثومية في تحفيز أو تثبيط هذه الحركيات ، وتوجد في الخصية عوامل كثيرة منظمة للتدفق الدموي والحركيات الوعائية منها ( 5-Hydroxy Tryptamine (5-HT) ) الذي يعمل على تثبيط الحركيات الوعائية ، والذي يفرز من خلايا لايدك وبعض الأعصاب .

وتنتج خلايا لايدك عنصراً آخر يدعى ( Endothelin-I (ET-I) ) والذي يفرز تحت تأثير ( HCG ) والذي يعمل على تثبيط التدفق الدموي إلى الخصى ومن ثم تثبيط الحركيات الوعائية ( Vasomotion ) في حين توجد مواد قليلة معروفة كمحفز للتدفق الدموي للخصية كمادة ( Natriuretic Peptides ) ودخان السجائر ، إذ يؤثر دخان التبغ على الشبكة الوعائية الدقيقة ، ومن ثم يؤدي إلى تثبيط الخصوبة ( Olalars, 1996 ) .

٤-٥ تأثير عقار الفياكرا في معدل إنتاج النطف

## ٥-٤- ( ١ ، ٢ ) الخصى والبرابخ

يشير الجدول ( ٤ ) إلى عدم حصول تغيرات معنوية في معدل إنتاج النطف لكل ملغم من وزن الخصى في مجاميع الحيوانات المعاملة بالعقار وبكلا الطريقتين مقارنةً بمجموعة السيطرة ، في حين حصل انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠٥$  ) في عدد النطف لكل ملغم من وزن البربخ في الحيوانات المعاملة بالعقار وبطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعود السبب إلى امتلاء البربخ بالنواتج الايضية الهدمية المضرة التي تعمل على زيادة نفاذية السوائل إلى البربخ ، ومن ثمّ زيادة موت النطف نتيجة ارتفاع كمية المركبات المؤكسدة ( Reactive Oxygen Species ) ، ومن ثم تكوين الجذور الحرة التي تزيد الأضرار الناتجة عن الأكسدة والتي تقود إلى قلة عدد النطف لكل ملغم من وزن البربخ ، ( Green, et al, ٢٠٠١ ) وان مركبات ( ROS ) لها تأثيرات كثيرة على الحيوانات المنوية منها ما يتصل بحركة النطف أيضاً ، إذ تؤدي الإصابات البكتيرية إلى زيادة هذه المركبات ومن ثم التأثير على حركة النطف وحيويتها ( Urata, et al, ٢٠٠١ ).

## ٥-٥ التغيرات الحاصلة في مواصفات النطف

## ٥-٥-١ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للنطف الحية

## ٥-٥-١-١ الخصية

حدث انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠١$  ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً ، ويعود السبب إلى ارتفاع مستوى أكسيد النتريك ( NO ) نتيجة التحفيز المستمر للأعضاء التناسلية بسبب استعمال هذا العقار ( Harvey & Champe, ١٩٩٨ ) . وإن ارتفاع ( NO ) يؤدي إلى تأثيرات تأكسدية كثيرة منها ( Lipid Peroxidation ) وتحطم الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين ( DNA ) الذي يقود إلى فشل جيني ( Genetic Defect ) مؤدياً بذلك إلى زيادة النطف الميتة

على حساب النطف الحية ، ( Ratnasooriya & Dharmasiri ٢٠٠١ & Mitropoulos, ) ،  
( *et al*, ١٩٩٦ ) .

### ٢-١-٥-٥ البربخ

أظهرت النتائج حصول انخفاض معنوي ( $P < ٠.٠١$ ) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية في البربخ للحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع ويرجع السبب أيضاً إلى التأثيرات التأكسدية الضارة لمركب ( NO ) الوسيط في ميكانيكية عمل الفياكرا ، أو قد يعزى إلى أن الضغط النفسي خلال عمليات الجماع المتكررة قد يؤدي إلى زيادة النطف الميتة على حساب النطف الحية ، وإنّ حصول عملية موت النطف يحدث عن طريق ارتفاع مستوى البرولاكتين الذي يعمل على إيقاف مغذيات القند ( Gonadotrophin ) ، وان ارتفاع مستوى البرولاكتين قد يؤدي أيضاً إلى حالة العنانة أو الضعف الجنسي ( E.D. ) ،  
( Fenster, *et al*, ١٩٩٧ ) .

### ٢-٥-٥ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية لتشوهات

#### النطف

### ١-٢-٥-٥ البربخ

لوحظ من خلال نتائج الدراسة الحالية ازدياد النسبة المئوية لتشوهات النطف في البربخ وبدلالة معنوية ( $P < ٠.٠١$ ) في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعود السبب إلى تأثير وظيفة البربخ ، إذ إنّ الزيادة الكبيرة في ظهور نطف مشوهة يُعزى إلى شذوذ البربخ عن وظيفته الطبيعية ، والمتمثلة بإفراز بعض المواد لوقاية النطف وإنصاجها وزيادة كفاءتها الاخصابية ، وتنظم هذه الوظائف بواسطة الاندروجينات المفرزة من خلايا لايدك ( Amann, ١٩٨٩ ) .

وقد يعزى السبب في ظهور التشوهات أيضاً إلى تأثير الفياكرا في عمل الغدة الدرقية، وتجدر الإشارة إلى أنّ هرمون الغدة الدرقية يعمل على زيادة استجابة ( LH ) للهرمونات

المغذية للمناسل ( Gn-RH ) ، ومن ثمّ زيادة كفاءة الخصى في تصنيع النطف وأيّ خلل يصيب عمل الغدة الدرقية يؤدي إلى التشوهات في تكوين النطف ، وضمور خلايا لايدك ، ( Mazzaferri , ١٩٨٠ ) .

#### ٦-٥ التغيرات النسيجية المرضية

### ١-٦-٥ التغيرات النسيجية المجهرية للأعضاء التناسلية ( الخصى والبرابخ )

أثرت المعاملة بعقار الفياكرا في التركيب النسيجي للخصى بشكل ملحوظ ، ويمكن أن ترجع أسباب هذا التأثير وظهور التغيرات في عملية تكوين النطف والأضرار النسيجية المختلفة في خصى الحيوانات المعاملة بالعقار إلى عوامل عدة ، أهمها التأثيرات الهرمونية ، إذ أشارت البحوث العلمية المتعددة إلى أنّ الوظيفة الخصوية تقع تحت سيطرة المحرضات المنسلية ( Gonadotrophins ) ، ومن أهمها هرمون ( LH ) ( الهرمون المحفز للخلايا البينية ) ( ICSH ) ، والهرمون المحفز للجريب ( FSH ) ، والبرولاكتين الذي يفرز من الغدة النخامية فضلاً عن الشحمون الخصوي الذي يفرز من الخصى ( Donnel, et al, ٢٠٠٠ & England, ١٩٩٧ ) .

إن الأضرار النسيجية الشديدة التي ظهرت في الفحص المجهرى للشرائح النسيجية المحضرة من الخصى تمثلت بتغيرات هدمية في مواقع متفرقة من بطانة بعض النبيبات المنوية وتجمع الفضلات الخلوية داخل تجاويف النبيبات المنوية ، ويمكن أن تعزى هذه التأثيرات إلى التغيرات الهرمونية المذكورة آنفاً ، وكذلك بالنسبة للضرر الشديد للنبيبات المنوية ، الذي يتمثل بحصول النزف الدموي ، واتساع الفجوات في هذه الأنسجة ، وقد يعود سبب هذه التغيرات إلى تأثير عقار الفياكرا في خفض إفراز ( LH ) مؤدياً إلى انتكاس وضمور خلايا لايدك ، وضمور وانتكاس النبيبات المنوية ، والمراحل الخلوية لتكوين النطف.

وقد يرجع سبب ذلك إلى تأثير عقار الفياكرا في البطانة الظهارية للأوعية الدموية المزودة للخصية ، ومن ثم زيادة نضوحية الأوعية الدموية لمحتوياتها إلى الأنسجة البينية ، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث الأضرار المختلفة لخلايا الأنسجة الخصوية بشكل عام .

أما بالنسبة للتغيرات النسيجية المجهرية لأجزاء البربخ ، فقد شملت تفكك طبقة الخلايا الظهارية المبطنة للنيبيب البربخي وقلّة محتوى النطف الناضجة في تجويف هذه النبيبات واحتوائها على طلائع منوية في مراحلها النضجية الأخيرة .

ويمكن تفسير هذه التغيرات بالاعتماد على ما يمكن أن يسببه عقار الفياكرا من تأثير سلبي في الهرمونات المغذية للمناسل ، ومن ثمّ انخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي ، الذي له دور كبير في دعم وإسناد وتمايز الخلايا الظهارية لجميع مناطق البربخ ، ( Barth and Bowman, ١٩٩٤ ) .

## ٥-٦-٢ التغيرات النسيجية المرضية في الوعاء الناقل والعضو الذكري والكبد

الفحص المجهرى للمقاطع النسيجية لكل من الوعاء الناقل والعضو الذكري والكبد لم يظهر أيّ تغيرات مرضية في أنسجة هذه الأعضاء ولعدم توافر دراسات سابقة حول تأثير عقار الفياكرا نسيجياً في هذه الأعضاء ، فهذا يشير بوضوح إلى عدم تأثر هذه الأعضاء نتيجة المعاملة بهذا العقار .

## ٥-٧ التغيرات الفسلجية في معايير الدم

### ٥-٧-١ التغيرات المتعلقة بكريات الدم البيض

#### ٥-٧-١-١ تأثير عقار الفياكرا في عدد كريات الدم البيض

يوضح الجدول ( ٦ ) حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠٥$  ) في عدد كريات الدم البيض لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعود السبب إلى أن العدد الكلي لكريات الدم البيض يعتمد على الأعداد التفريقية لكريات الدم البيض

التي سيتم مناقشتها لاحقاً ، وبما أن الاختبارات الأخرى المتعلقة بكريات الدم البيض أظهرت جميعها انخفاضاً معنوياً ، فهذا يؤدي بالنتيجة إلى انخفاض معنوي في أعداد كريات الدم البيض .

#### ٥-٧-١-٢ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية

لم تظهر فروق معنوية في النسبة المئوية لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً ، ويمكن أن تُعلل هذه النتيجة بعدم تأثير عقار الفياكرا على الخلايا المولدة للخلايا اللمفاوية في نخاع العظم وعلى التوتة التي تنمايز فيها الخلايا اللمفاوية لتقوم بعملها الدفاعي المهم ضد الأجسام الغريبة في الجسم .

#### ٥-٧-١-٣ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا الأحادية

أشارت النتائج في هذه الدراسة إلى حصول انخفاض معنوي (  $P < ٠.٠٥$  ) في النسبة المئوية للخلايا الأحادية لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وقد يعزى السبب إلى تأثير عقار الفياكرا على عملية تكوين هذه الخلايا في نخاع العظم ، إذ تتأثر عملية انقسام هذه الخلايا ، أو قد تتوقف بنسبة معينة ، وقد يعود السبب أيضاً إلى فعالية الكبد العالية في إزالة سمية العقار بوساطة خلايا كوبر ( Kupffer Cells ) التي هي عبارة عن خلايا أحادية انتقلت إلى الكبد لتصبح خلايا بلعمية ، وإنَّ زيادة إزالة السمية لهذا العقار يعني زيادة موت هذه الخلايا نتيجة فعاليتها العالية وامتلاء فجواتها بالمركبات الناتجة من أيض العقار ، وإنَّ هذه العملية تقود إلى انخفاض الخلايا الأحادية في الدم المحيطي نتيجة توجه هذه الخلايا إلى الكبد لتعويض المنهار منها ( Ganong , ١٩٩٧ ) .

#### ٥-٧-١-٤ تأثير عقار الفياكرا في النسبة المئوية للخلايا الحبيبية

أظهرت النتائج عدم وجود فروق معنوية في مجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، وبكلا الطريقتين مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً ، وهذا يشير إلى إمكانية

استعمال العقار من قبل المرضى المصابين بزيادة أو نقصان الخلايا الحبيبية ، وذلك لعدم تأثير العقار في النسبة المئوية لهذه الخلايا .

#### ٥-١-٧-٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا اللمفاوية

ظهرت فروق معنوية ( $P < ٠.٠٥$ ) تمثلت بانخفاض معنوي في عدد الخلايا اللمفاوية لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعتقد أن هذا الانخفاض البسيط ، وكما ذكرنا سابقاً ، نتيجة تأثير عقار الفياكرا على نخاع العظم ، ومن ثمّ تأثر إنتاج هذه الخلايا في نخاع العظم ، أو قد يؤثر على الغدد اللمفاوية المسؤولة عن نضج الخلايا اللمفاوية وتخصصها في المناعة المضادة للأمراض ، ومن ثمّ تنخفض أعداد هذه الخلايا في الدم المحيطي ( Ganong , ١٩٩٧ ) .

#### ٦-١-٧-٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا الأحادية

تشير النتائج إلى حصول انخفاض معنوي ( $P < ٠.٠١$ ) في أعداد الخلايا الأحادية في مجموعة الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار ، وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة وبكلا الطريقتين أيضاً ، وهنا يعتقد أيضاً ، أن السبب في ذلك يعود إلى تأثير نخاع العظام نتيجة إعطاء هذا العقار ، وهذا التأثير في إنتاج الخلايا الأحادية ينعكس على أعداد الخلايا الأحادية في الدم المحيطي ( نفس المصدر السابق ) .

#### ٧-١-٧-٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد الخلايا الحبيبية

انخفضت أعداد الخلايا الحبيبية بمستوى معنوي ( $P < ٠.٠١$ ) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار وبطريقة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وبنفس الطريقة أيضاً ، وقد يُعزى ذلك إلى أعداد الخلايا الحبيبية في الحالات الطبيعية للنسيج الدموي تنظم بواسطة مركبات تحافظ على العدد الطبيعي لهذه الخلايا ، ففي حالة حصول إصابة بكتيرية مثلاً ، تحصل عملية ارتفاع شديد في الخلايا الحبيبية من نخاع العظم ، وهذه العملية تنشط بواسطة عامل الكرانيلوبايوتين ( Granulopoietins ) الذي يحقن الخلايا البادئة

( Committed steam cell ) على التحوّل إلى الخلايا الحبيبية ، في حين توجد مركبات أخرى يُعتقد أنها تعزز من الخلايا البلعمية ، وتقوم بنفس العمل .  
 بالاتجاه الآخر ، تعمل الخلايا المتعادلة ( العدلة ) على إفراز مركب يثبط عملية تحول الخلايا البادئة في نخاع العظم إلى الخلايا الحبيبية ، ، وهذه العملية عملية تنظيم استرجاعي سالب على أعداد الخلايا الحبيبية ، وقد يعمل عقار الفياكرا على التأثير في الخلايا المتعادلة ، ويحفزها على إفراز المركب المثبط لعملية تحول الخلايا البادئة إلى خلايا حبيبية في نخاع العظم ، أو قد يعمل الفياكرا على تثبيط إنتاج ( Granulopietins ) ، ومن ثمّ قلة تحوّل الخلايا البادئة إلى خلايا حبيبية في نخاع العظم ( Weissman , ١٩٧٨ ) .

## ٥-٧-٢ التغيرات المتعلقة بكريات الدم الحمر

### ٥-٧-٢-١ تأثير عقار الفياكرا في عدد كريات الدم الحمر

تشير النتائج إلى عدم حصول أي فروق معنوية في عدد كريات الدم الحمر لمجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) مقارنةً بمجموعة السيطرة ، وهذه النتيجة تُعدّ من النقاط الإيجابية التي تُحسب للعقار ، إذ إنّ عدم تأثير عقار الفياكرا على عدد كريات الدم الحمر يعطي إمكانية استعماله من قبل المرضى الذين يعانون من عدم انتظام أعداد هذه الكريات .

### ٥-٧-٢-٢ تأثير عقار الفياكرا في متوسط حجم الخلايا الدموية الحمراء

لم تظهر الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) ، أي فروق معنوية في متوسط حجم الخلايا الدموية الحمراء ، وهذه إحدى النقاط الإيجابية أيضاً التي تحسب للعقار .

### ٥-٧-٢-٣ تأثير عقار الفياكرا في حجم خلايا الدم المرصوص

إنّ حجم خلايا الدم المرصوص لم يتأثر نتيجة المعاملة بعقار الفياكرا ، وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) ، وهذه أيضاً إحدى النقاط الإيجابية في استعمال هذا العقار .

### ٥-٧-٢-٤ تأثير عقار الفياكرا في متوسط الهيموكلوبين الخلوي ومتوسط تركيز هيموكلوبين الخلايا

لم تتأثر هذه المعايير نتيجة المعاملة بالعقار ، وبكلا الطريقتين في الحيوانات المعاملة بالعقار ، ويعود سبب ذلك إلى أن عدم تغير العدد الكلي لكريات الدم الحمر يقود إلى نسبة ثابتة من تركيز الهيموكلوبين الذي ينعكس بدوره على متوسط الهيموكلوبين الخلوي ، ومن ثمّ متوسط تركيز هيموكلوبين الخلايا بشكل كلي .

### ٥-٧-٢-٥ تأثير عقار الفياكرا في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة

إنّ الانخفاض المعنوي الحاصل (  $P < ٠.٠١$  ) في أعداد كريات الدم الحمر الدقيقة نتيجة المعاملة بالعقار وبطريقة ( التجريع ) ، يمكن أن نرجعه إلى تأثير الفياكرا في المسالك الأيضية لهذه الخلايا غير السوية ، إذ إنّ هذا التأثير يؤدي إلى عرقلة هذه المسالك بشكل كامل أو جزئي ، أو يحرف هذه المسالك لإنتاج مركبات أخرى ، قد تقود إلى تحطم هذه الخلايا ومن ثمّ موتها ، ومن التأثيرات المحتملة التي تؤدي إلى زيادة نسبة الخلايا المتحطمة ، تأثير تحطم البروتين نتيجة الضمور في العضلات الهيكلية ( Ganong , ١٩٩٧ ) .

### ٥-٧-٢-٧ تأثير عقار الفياكرا في أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة ( العملاقة )

أظهرت المعاملة بعقار الفياكرا وبطريقة التجريع فروق معنوية (  $P < ٠.٠٥$  ) في أعداد كريات الدم الحمر الكبيرة ( العملاقة ) ، ويمكن أن تعزى هذه الزيادة إلى تأثير عقار الفياكرا على أنزيم الكوبولامين ( Cobolamin ) مؤدياً إلى حصول نقص في هذا الأنزيم ، وهذا النقص يؤدي بدوره إلى نقص الحامض الأميني الميثونين داخل الخلايا ، وهذا سيؤدي إلى توقف إمكانية اختزال الفوليت من قبل الخلايا ، ومن ثمّ تشوش تصنيع (DNA) عن طريق

اختزال كمية بادئات الثايمداليات (Thymidylate Precursor) ، وإن هذا الاضطراب في تصنيع الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين ( DNA ) يقود إلى كبر الخلايا الدموية الحمر ( Mazza, ١٩٩٥ ) .

## ٣-٧-٥ التغيرات المتعلقة بالصفائح الدموية

### ١-٣-٧-٥ تأثير عقار الفياكرا على الصفائح الدموية

لم تظهر الحيوانات المعاملة بعقار الفياكرا ، وبكلا الطريقتين ( الحقن والتجريع ) ، أي فروق معنوية في المؤشرات الآتية : عدد الصفائح الدموية ( Plt. Count ) ، ومتوسط حجم الصفائح الدموية ( MPV ) ، والنسبة المئوية للصفائح الدموية ( Plt. % ) ، وأعداد الصفائح الدموية الكبيرة الحجم ( Macro Plt. Count ) ، والمدى الانتشاري للصفائح الدموية ( PWD ) . وهذا يشير إلى عدم تأثير عقار الفياكرا على نخاع العظم من ناحية الإنتاج السوي للصفائح الدموية ، ولم يتأثر حجم الصفائح أو النسبة المئوية للصفائح في الدم المحيطي ، وهذا يشير إلى الوظيفة السوية التي تمارسها هذه الصفائح المنتجة بشكل طبيعي ، وذات المدى الانتشاري الطبيعي في الدم المحيطي ، وأيضاً بقيت أعداد الصفائح الدموية كبيرة الحجم ضمن المستويات المقبولة غير معنوية الفروق .

### ٢-٣-٧-٥ تأثير عقار الفياكرا في عدد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم

لوحظ من خلال نتائج من هذه الدراسة حصول انخفاض معنوي ( $P < ٠.٠١$ ) في عدد الصفائح الدموية الدقيقة الحجم في مجموعة الحيوانات المعاملة بالعقار بطريقة التجريع مقارنةً بمجموعة السيطرة ، ويعتقد أن سبب ذلك يعزى إلى تأثير العقار في العامل المسيطر على إنتاج الصفائح الدموية ، الذي يدعى الثرمبوبويتين ، أو مولد الليفين ( Thrombopoietin ) ، والذي يعمل على زيادة الخلايا العملاقة في نخاع العظم ، التي بدورها تنتج الصفائح الدموية التي تُعدُّ قطعاً سائتوبلازمية من هذه الخلايا ، إذ إن تأثير الفياكرا على مولد الليفين قد يؤدي إلى زيادة

---

فعالية هذا العامل ، ومن ثم زيادة الخلايا العملاقة التي بدورها تزيد إنتاج الصفائح الدموية السوية على حساب الصفائح الدموية غير السوية ، ومن ثم تتمتع هذه الصفائح بكامل الوظائف اللازمة التي تعتمد على عامل يدعى فون وايلي براند ( Vom Wille Brand ) ، الذي يعد جزءاً من عامل التخثر الثامن Clotting Factor VIII (Zucker, MB., ١٩٨٠).

## المصادر

### المصادر العربية

١. الدجيلي ، أرشد نوري . ( ٢٠٠١ ) . تأثير المستخلص القلواني والفينولي لنبات البصل الأحمر Allium Cepa L. في خصوبة ذكور وإناث الفئران البيض . أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة بابل .
٢. ديلمان ، براون (١٩٧٩): علم الأنسجة البيطرية . ترجمة : عبد الرحيم ، مؤيد حسن . وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، جامعة الموصل .
٣. الخياط ، علي عزيز مرسي ، حنيفة وشحاتة ، عيسى وعبد اللطيف ، عبد الرزاق . ( ١٩٨١ ) . علم الأدوية والسموم البيطرية . الطبعة الأولى . مطبعة وزارة التعليم العالي والبحث العلمي .
٤. عجام ، إسماعيل كاظم والسعدي ، حسين عبد الكريم والحكيم ، مرتضى كمال (١٩٩٠). فلسجة التناسل والتلقيح الاصطناعي . الطبعة الثانية ، وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، جامعة بغداد .
٥. عشير ، عبد الرحيم محمد والعلوجي ، صباح ناصر . (١٩٨٩) . علم الغدد الصم والتكاثر . بيت الحكمة . جامعة بغداد .
٦. محي الدين ، خير الدين ويوسف ، وليد حمود وتوحلة ، سعد حسين . ( ١٩٩٠ ) . فلسجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات والطيور ، دار الحكمة للطباعة والنشر ، جامعة الموصل .

## المصادر الأجنبية

١. Al-Rawi, A. and Chakravarty, H.L. (١٩٨٨). Medicinal Plants of Iraq. ٢<sup>nd</sup> ed. Ministry of Agriculture and Irrigation, Baghdad: pp. ١٠٩.
٢. Amman, R.P. (١٩٨٩): Structure and Function of the Normal Testis and Epididymis. J. of American College of Toxicology. Vol. ٨, No. ٣.
٣. Arslan, D.; Esen, A.A.; Secil, M. and Aslan, G. (٢٠٠١): A New Method for the Evaluation of Erectile Dysfunction: Slidenafil Plus Doppler Ultrasonography. J. Urology, Vol. ١٦٦, ١٨١-١٨٤.
٤. Austen, C.R. and Short, R.V. (١٩٧٨): Reproduction in Mammals. Book ١. Germ Cells and Fertilization, Cambridge University Press, London. p. ٧٧.
٥. Bakirciogly, M.E.; Hsu, K. and El-Sakka, A. (٢٠٠٠): Effect of a Chinese Herbal Medicine Mixture on a Rat Model of Hypercholesterolemic Erectile Dysfunction. J. Urology, Vol. ١٦٤, ١٧٩٨-١٨٠١.
٦. Barth, A.D. and Bowman, PA. (١٩٩٤): The Sequential Appearance of Sperm Abnormalities after Scrotal Insulation or Dexamethasone Treatment in Bulls. Can. Vet. J.; ٣٥:٩٣-١٠٢.
٧. Blandy, J. (١٩٩٨): Lecture Note on Urology. Blackwell Science Ltd. U.K.
٨. Boyce, N. (١٩٩٩): Sexual Healing – Forget the Prozac Nation; We're Now Living in the Viagra Global Village. Pfizer's Wonder Drug Broke All Sales Records. New Sci. Vol. ١٦٠ (٢١٦٧): ٢٤-٢٥.

٩. Burchardt, M.; Burchardt, T.; Baer, L. and Kiss, A.J. (٢٠٠٠): Hypertension is Associated with Severe Erectile Dysfunction. J. Urology, Vol. ١٦٤, ١١٨٨-١١٩١.
١٠. Campbell, SF., (٢٠٠٠): Science, Art and Drug Discovery: A Personal Perspective. Clin. Sci. Vol. ٩٩(٤): ٢٥٥-٢٦٠.
١١. Cheitlin, MD.; Hutter, AM. And Brindis, RG. (١٩٩٩): ACC/AHA Expert Consensus Document: Use of Sildenafil (Viagra) in Patients with Cardiovascular Disease. J. of the American College of Cardiology. Vol. ٣٤ (٦): ١٨٥٠ - ١٨٥٥.
١٢. Chen, J.; Mabjeesh, N.J.; Greenstein, A.; Nadu, A. and Matzkin, H. (٢٠٠١): Clinical Efficacy of Sildenafil in Patients on Chronic Dialysis. J. Urology, Vol. ١٦٨, ٨١٩-٨٢١.
١٣. Childs, G.V. (٢٠٠٠): Groth Hormone Cells as Co-Gonadotropes: Partners in the Regulation of the Reproductive System. J. of Endocr. Metab. ١١(٥): ١٦٨-١٧٤.
١٤. Cooper, JDH.; Muirhead, DC.; Taylor, JE. And Baker, PR. (١٩٩٧): Development of an Assay for the Simultaneous Determination of Sildenafil (Viagra) and its Metabolite (UK-١٠٣, ٣٢٠) Using Automated Sequential Trace Enrichment of Dialysates and High-performance Liquid Chromatograph. J. of Chromatography B. Vol. ٧٠١ (١): ٨٧ - ٩٥.
١٥. Daniel, W.W. (١٩٨٣): Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. Daniel, W.W. (Ed.), John Wiley and Sons, New York, USA.
١٦. Derry, FA.; Dinsmore, WW.; Fraser, and Gardner, BP. (١٩٩٨): Efficacy and Safety of oral Sildenafil (Viagra) in Men with Erectile Dysfunction Caused Spinal Cord Injury. J. of Neurology, Vol. ٥١ (٦): ١٦٢٩-١٦٣٣.

١٧. Didolkar, A.K. and Roychewdhury, D. (١٩٨٠): Effect of Prostaglandins A<sub>1</sub>, E<sub>1</sub> and F<sub>1</sub>α on Spermatogenesis in Rat. J. of Reprod. Fertil. ٥٨: ٢٧٥-٢٧٨.
١٨. Dixon, R.L. (١٩٨٥): Aspect of Male Reproductive Toxicology in Hemminks, Kasoman-Vainino H (Eds.). Occupational Hazards and Reproductive, Hemisphere, Public Corp, Washington, New York. London.
١٩. Doherty, P.C.; Bivalacqua, T. J.; Champion, H. C. and Kadowitz, P. J. (٢٠٠١): Direct Effect of Selective Type ٥ Phosphodiesterase Inhibitors Alone or with Other Vasodilators on the Erectile Response in Cats. J. of Urology, Vol. ١٦٥, ١٠٠٤-١٠٠٩.
٢٠. Donnell, L.; Stanton, P.; Bartles, JR. and Robertson, D.M. (٢٠٠٠): Sertoli Cell Ectoplasmic Specializations in the Semini Ferrous Epithelium of the Testosterone-Suppressed Adult Rat. Biol. Repro. ٦٣: ٩٩-١٠٨.
٢١. England, G.C.W. (١٩٩٧): Effect of Progestogens and Androgens upon Spermatogenesis and Steroidogenesis in Dogs. J. of Reprod. Fertil. (Suppl.), ٥١: ١٢٣-١٣٨.
٢٢. Fenster, L.; Katz, D.F.; Wyrobek, A.J. and Pieper, C. (١٩٩٧): Effect of Psychological Stress on Human Semen Quality. J. of Andr. Vol. ١٨, No. ٢.
٢٣. Feng, M.I.; Huang, S., Kaptein, J.; Kaswick, J. and Aboseif, S. (٢٠٠٠): Effect of Slidenafil Citrate on Post-Radical Prostatectomy Erectile Dysfunction. J. Urology, Vol. ١٦٤, ١٩٣٥-١٩٣٨.
٢٤. Ganong, W. F. (١٩٩٧): Review of Medical Physiology. Asian and Schuster Company, USA.

٢٥. Gemalmaz, H.; Waldeck, K.; Chapman, T. N. and Tuttle, J.B. (٢٠٠١): In Vivo and in Vitro Investigation of the Effects of Slidenafil on Rat Cavernous Smooth Muscle. J. of Urology, Vol. ١٦٥, ١٠١٠-١٠١٤.
٢٦. Glossman, H.; Petrischor, G. and Bartsch, G. (١٩٩٩): Molecular Mechanisms of the Effects of Slidenafil (Viagra). J. of Experimental Gerontology. ٣٤(٣): ٣٠٥-٣١٨.
٢٧. Green, T.R.; Fellman, J.H. and Wolf, D.P. (٢٠٠١): Human Spermicidal Activity of Inorganic and Organic Oxidants. J. of Fer. and Ste. Vol. ٧٦, No.١.
٢٨. Griffin, J. E. and Ojeda, S.R. (٢٠٠٠): Textbook of Endocrine Physiology. Oxford University Press Inc. UK.
٢٩. Grove, A.J.; Newell, G.E.; Carthy, J.D.; Mercer, E.H. and Newell, P.F. (١٩٧٧): Animal Biology. University Tutorial Press Ltd. U.K.
٣٠. Guilliano, F.; Montorsi, F. and Mirone, V. (٢٠٠٠): Switching from Intracavernous Prostaglandin E<sup>١</sup> Injection to Oral Slidenafil Citrate in Patients with Erectile Dysfunction: Results of a Multicenter European Study. J. Urology, Vol. ١٦٤, ٧٠٨-٧١١.
٣١. Haas, J.G.G. and Bear, A.E. (١٩٨٦): Immunologic Influence on Reproductive Biology: Sperm Gametogenesis and Maturation in Male and Female Genital Tracts. J. of Fertil. Steril. ٤٦: ٧٥٣-٧٦٤.
٣٢. Hafes, H.D. and McCarthy, M.S. (١٩٧٩): Endocrine Control of Testicular Function. In: Hawk, H.W. (Ed), Animal Reproduction. John Wiley and Sons. New York, p. ٣٤٥.
٣٣. Hancock, J.L. (١٩٥١): A Staining Technique for the Study of Temperature Shock in Semen. Nature, ١٦٧: ٣٢٣-٣٢٥.

٣٤. Harvey, R.A. and Champe, P.C. (١٩٩٨): Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Lippincot Williams & Wilkins Co. USA.
٣٥. Holmes, S.D.; Bucci, L.C.; Lipshultz, L.I. and Smith, R.G. (١٩٨٣): Transferring Binds Specially to Pachytene Spermatocytes Endocrinology, ١١٣: ١٩١٦-١٩١٨.
٣٦. Lesson, C.R.; Lesson, T.S. and Paparo, A.A. (١٩٨٥): Textbook of Histology. W.B. Saunders Comp. Philadelphia. pp. ٤٩٢-٥١٨.
٣٧. Mazza, J.J. (١٩٩٥): Manual of Clinical Hematology. ٢<sup>nd</sup> edition, Marshfield Clinic Publisher. USA.
٣٨. Mazzafferi, E.L. (١٩٩٨): Endocrinology. A Review of Clinical Endocrinology. An Excerpta Medica Company.
٣٩. McMahan, C.G.; Samali, R. and Johnson, H. (٢٠٠٠): Efficacy Safety and Patient Acceptance of Sildenafil Citrate as Treatment for Erectile Dysfunction. J. Urology, Vol. ١٦٤, ١١٩٢-١١٩٦.
٤٠. Merrick, GS; Butler, Dorsey, AT.; Life, JH. And Donzella, JG. (٢٠٠٠): A Comparison of Radiation Dose to the Neurovascular Bundles in Men with and without Prostate Brachy Therapy-Induce Erectile Dysfunction. Int. J. of Radiation Oncology, Biology, Physics, Vol. ٤٨ (٤): ١٠٦٩-١٠٧٤.
٤١. Merry, C.; Barry, MG. Ryan; M. and Tjia, JF. (١٩٩٩): Interaction of Sildenafil and Indinavir when Co-Administrated to HIV-Positive Patients. Aids. ١٣ (١٥): F ١٠١-F١٠٧, Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A.
٤٢. Mitropoulou, D.; Deliconstantinos, G.; Zervas, A. and Villiotou, V. (١٩٩٦): Nitric Oxide Synthase and xanthine oxidase

Activities in the Spermatic Vein of Patients with Varicocele: A potential Role for Nitric Oxide and Peroxynitrite in Sperm Dysfunction,

J. of Urology, Vol. ١٥٦, ١٩٥٢-١٩٥٨.

٤٣. Morales, A.M.; Sanchez-Cruz, J.J. and Saenz De Tejada, I. (٢٠٠١): Prevalence and Independence Risk Factors for Erectile Dysfunction in Spain: Results of the Epidemiology De La Dysfunction Erectil Masculina Study. J. Urology, Vol. ١٦٦, ٥٦٩-٥٧٥.
٤٤. Murray, R. K.; Granner, D. K.; Mayes, P. A. and Rodwell, V. W. (١٩٩٨): Harper's Biochemistry. Appleton & Lange Company, England.
٤٥. Olalars, C. (١٩٩٦): Testicular Blood Flow and Micro Circulation: Physiology and Pathphysiology. Dai-C ٥٨/٠١; p. ١٢٣.
٤٦. Palmer, J.S.; Kaplan, W.E. and Firlit, C.F. (٢٠٠٠): Erectile Dysfunction in Patients with Spina Bifida is a Treatable Condition. J. Urology, Vol. ١٦٤, ٩٥٨-٩٦١.
٤٧. Park, K.; Moreland, RB.; Goldstein, I.; Atala, A. and Traish, A. (١٩٩٨): Sildenafil Inhibits Phosphodiesterase Type ٥ in Human Clitoral Corpus Cavernosum Smooth Muscle. Biochemical & Biophysical Research Communications. ٢٤٩(٣): ٦١٢-٦١٧, Academic Press Inc. JNL-Comp. Subscriptions, USA.
٤٨. Perry, MJ. and Higgs, GA. (١٩٩٨): Chemotherapeutic Potential of Phosphodiesterase Inhibitors. Current Opinion in Chemical Biology. ٢(٤): ٤٧٢-٤٨١, Current Biology Ltd. England.

٤٩. Quek, D.K.; Thuraisingha, S.; Zambahari, R.; Arumugam, N.; Kait, N. W.; Nizar, A. and Seng, L.W. (١٩٩٩): A Consensus State of the National Heart Association of Malaysia – Clinical Guidelines for Physician Use, National Heart Association. Malaysia.
٥٠. Qui, Y.; Kraft, P.; Lombardi, E. and Clancy, J. (٢٠٠١): Rabbit Corpus Cavernosum Smooth Muscle Shows a Different Phosphodiesterase Profile than Human Corpus Cavernosum. J. of Urology, Vol. ١٦٤, ٨٨٢-٨٨٦.
٥١. Rathasooriya, W.D. and Dharmasiri, M.G. (٢٠٠١): L-Arginine, The Substrate of Nitric Oxide Synthase, Inhibits Fertility of Male Rats. Asian J. Androl. Vol. ٣, ٩٧-١٠٣.
٥٢. Rigau, L.J. and Steinberger, E. (١٩٨٢): The Testis and Spermatogenesis. In: Zanevela, L.J.D. and Chatterton, R.T. (Eds.), Biochemistry of Mammalian Reproduction, John Wiley and Sons, New York. pp. ٣-٣٥.
٥٣. Robertson, K.M.; Donnel, L.; Jones, M.E.E. and Mechem, S.J. (١٩٩٩): Impairment of Spermatogenesis in Mice Lacking a Functional Aromatase (Cyp. ١٩). Gene. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. ٩٦: ٧٩٨٦-٧٩٩١.
٥٤. Sakamoto, J. and Hashimoto, K. (١٩٨٦): Reproductive Toxicity of Acrylamide and Related Compounds in Mice Effects on Fertility and Sperm Morphology. Arch. Toxicol. ٥٩: ٢٠١-٢٠٥.
٥٥. Shoham, Z.; Conway, G.S.; Ostergaard, H. And Lahlou, N. (١٩٩٢): Cotreatment with Growth Hormone for Induction of

- Spermatogenesis in Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism. *J. Of Ferti. Steril.* Vol. ٥٧, No. ٥.
٥٦. Shon, M. and Sikora, R. (١٩٩١): Gingko Biloba Extract in the Therapy of Erectile Dysfunction. *J. Sex Education Therapy*, Vol. ١٧, pp. ٥٣-٦١.
٥٧. Sleisenger, MH; Young, KS, (١٩٧٩): Protein Digestion and Absorption. *N. Engl. J., Med.* ٣٠٠: ٦٥٩.
٥٨. Tur-Kaspa, I.; Segel, S.; Moffa, F.; Maassobrio, M. and Meltzer, S. (١٩٩٩): Viagra for temporary Erectile Dysfunction During Treatments with Assisted Reproductive Technologies. *Human Reproduction*. ١٤ (٧): ١٧٨٣-١٧٨٤.
٥٩. Urata, K.; Narahara, H.; Tanaka, Y. and Egashira, T. (٢٠٠١): Effect of Endotoxin-Induced Reactive Oxygen Species on Sperm Motility. *J. of Fer. and Ster.* Vol. ٧٦, No. ١.
٦٠. Waitby, LEH; Britton, CJC. (١٩٦٩): Disorders of the Blood, ١٠th ed., Churchill Livingstone.
٦١. Walker, DK.; Ackland, MJ.; James, GC.; Muihehead, GJ.(١٩٩٩): Rance and Metabolism of Slidenafil in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Man. *Xenobiotica*. ٢٩ (٣): ٢٩٧-٣١٠, Taylor & Francis Ltd., England.
٦٢. Warrington, JS.; Shader, RI.; Von Moltke, LL. and Greenblat, DJ. (٢٠٠٠): In Vivo Biotransformation of Slidenafil (Viagra): Identification of Human Cytochromes and Potentail Drug Interactions. *Drug Metab. & Dispos.* Vol. ٢٨ (٤): ٣٩٢-٣٩٧, Amer. Soc. Pharmacology Experimental Therapeutics, U. S. A.

٦٣. Weissman, G. (١٩٧٨): Leukocytes as Secretory Organs of Inflammation. *Hosp. Pract.* (Sept.); ١٣:٥٣.
٦٤. Xie, Y.; Garban, H.; Ng, C.; Rajfer, J. and Gonzalez-Cadavid, N.F. (١٩٩٧): Effect of Long-Term Passive Smoking on Erectile Function and Penile Nitric Oxide Synthase in the Rat. *J. Urology*, Vol. ١٥٧, ١١٢١-١١٢٦.
٦٥. Zahran, A.R.; Vachon, P.; Courtois, F. and Carrier, S. (٢٠٠٠): Increases in Intracavernous Penile Pressure Following Injections of Excitatory Amino Acid Receptor Agonists in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Anesthetized Rats. *J. Urology*, Vol. ١٦٤, ١٧٣٩-١٧٩٧.
٦٦. Zenveld, L.D.J. and Polakoski, K.L. (١٩٧٧): Collection and Physical Examination of the Ejaculate. In: *Techniques of Human Andrology*. Hafes, E.S.E. (Ed.) Elsevier, North Holland Biochemical Press. pp. ١٤٧-١٧٢.
٦٧. Zesiwicz, TA.; Helal, M. and Hauser, RA. (٢٠٠٠): Sildenafil Citrate (Viagra) for the Treatment of Erectile Dysfunction in Men with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, ١٥ (٢): ٣٠٥-٣٠٨, Lippincott Williams & Wilkins Company, U.S.A.
٦٨. Zuker, MB, (١٩٨٠): The Functioning of Blood Platelets. *Sci. Am.* (June), ٢٤٢: ٨٦.

## الاستنتاجات والتوصيات

في ضوء نتائج هذا البحث تتجلى الاستنتاجات التالية:

- إن عقار الفياكرا مركب ذو تأثيرات جانبية كثيرة ومن ضمنها التأثير على عملية نشوء النطف في ذكور الفئران البيض.
- يؤثر عقار الفياكرا تأثيرات سلبية على معالم الدم الفسلجية وباتجاهات مختلفة منها ما يتصل بنخاع العظم أو تذبذب الأعداد التفريقية لكريات الدم البيض.

توصي هذه الدراسة بالنقاط التالية :

- عدم استخدام هذا العقار إلا في حالات الحاجة الماسة إليه .
- عدم استخدامه من قبل الرجال في المراحل الأولى من الخصوبة الذكرية لكونه يؤثر على خصوبة الرجال .
- تأثيرات هذا العقار كثيرة على الجهاز الوعائي لذا يجب مراعاة عدم إعطاء العقار لمرضى الجهاز الوعائي .