تأثير مضاد الاندروجين "الفلوتامايد" في خصوبة ذكور الجرذان البيض

أطروحة مقدمة من قبل

حسين جاسم عبيد الحربي

الى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة

في علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

أ.م.د. فارس ناجي عبود **أ.د. اسماعيل كاظم عجام**

صفر ١٤٢٨ **شباط ٢٠٠٧**

The Effect of Antiandrogen " Flutamide"

on Male Rat Fertility

A Thesis Submitted by

Hussain Jassim Aubiad Al-Harbi

to the Council of College of Science University of Babylon In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of philosophy in Biology/Zoology

Supervised by

Assistant. prof. Dr. Faris N. Abood **Prof. Dr. Ismael K. Agam**

١٤٢٨-Safar **٢٠٠٧-March**

بسم الله الرحمن الرحيم

وَمَا أُوتِيتُم مِّنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

صدق الله العظيم

سورة الاسراء - الاية ٨٥

توصية الأستاذين المشرفين

نشهد ان إعداد هذه الأطروحة جرى تحت أشرافنا في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل دكتوراه فلسفة علوم في علوم الحياة/الحيوان.

اسم المشرف: د. فارس ناجي عبود الهادي
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
العنوان: كلية العلوم /جامعة بابل
التوقيع:
التاريخ: / / ٢٠٠٦

اسم المشرف: د.اسماعيل كاظم عجام
المرتبة العلمية: استاذ
العنوان: كلية الزراعة/جامعة بابل
التوقيع:
التاريخ: / / ٢٠٠٦

توصية رئيس القسم

أشارة الى التوصية أعلاه المقدمة من الأستاذين المشرفين أحيل هذه الاطروحة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

الاسم: د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية العلوم- جامعة بابل

التوقيع:

التاريخ: / /٢٠٠٦

اقرار لجنة المناقشة

نشـهد نحـن أعضـاء لجنـة المناقشـة بإطلاعنـا علـى هـذه الاطروحـة الموسـومة (تـأثير مضـاد الاندروجين الفلوتامايد في خصوبة ذكور الجرذان البيض) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها وذلك بتاريخ / / ٢٠٠٧ ووجدنا انها جديرة بالقبول بدرجة ( ) لنيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة/الحيوان.

التوقيع:
رئيس اللجنة: د. كريم حميد رشيد
المرتبة العلمية: استاذ
العنوان:جامعة بابل – كلية العلوم
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو: د. حيدر كامل زيدان
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل – كلية العلوم
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو: د. يحيى كاظم السلطاني
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة الكوفة – كلية الطب
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو: د. سعد حمد عبد اللطيف
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة كربلاء – كلية التربية
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو: د. نصير جواد حمد
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل – كلية الطب
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو (المشرف) : د. اسماعيل كاظم عجام
المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: جامعة بابل – كلية الزراعة
التاريخ: / /٢٠٠٧

التوقيع:
العضو (المشرف) : د.فارس ناجي عبود
المرتبة العلمية:أستاذ مساعد
العنوان: جامعة بابل – كلية العلوم
التاريخ: / /٢٠٠٧

مصادقة مجلس كلية العلوم/ جامعة بابل

التوقيع:

الاسم: د.عودة مزعل ياسر

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: كلية العلوم- العميد

التاريخ: / /٢٠٠٧

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على خاتم الأنبياء والمرسلين محمد وعلى اله الطيبين الطاهرين وصحبه الميامين .

يسرني وأنا أضع اللمسات الأخيرة لأطروحتي ان أتقدم بالشكر والعرفان والامتنان إلى أستاذَيَّ الفاضلَين الدكتور فارس ناجي عبود والدكتور إسماعيل كاظم عجام لمتابعتهم وأرائهم القيمة واقتراحهم موضوع البحث وإخراج هذه الأطروحة بالشكل الأفضل .

كما يسرني ان أتقدم بالشكر والتقدير الى رئاسة جامعة بابل وعمادة كلية العلوم ورئاسة قسم علوم الحياة لإتاحتهم الفرصة لي لإكمال دراستي .

كما لا يفوتني ان أتقدم بوافر الشكر والامتنان لأستاذي الدكتور كريم حميد رشيد لمساعدته لي في جلب بعض البحوث الخاصة بالبحث من خارج القطر وشكري الى كافة منتسبي قسم علوم الحياة أساتذة وموظفين ... كما اتقدم بالشكر والتقدير الى الدكتور حامد ناجي والسيد ابو طيبة الموظف في المختبر المركزي للتحليلات المرضية في مستشفى الحلة الجراحي قسم التقطيع النسجي وشكري للاخ جاسم محمد سلمان والأخ جاسم حميد طاهر والسيدة نجاة مطر والآنسة أيفان إبراهيم والى كادر مكتب الرتاج .

كما لا يفوتني ان اشكر عائلتي العزيزة وخاصة والدي وإخوتي وأخواتي وشكري الخاص الى زوجتي العزيزة التي تحملت الأعباء أثناء مدة الدراسة والعمل وأطفالي زهرات حياتي .. والى كل من مد يد العون وساعدني في أتمام هذا البحث مع التقدير .

حسين الحربي

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير مضاد الاندروجين الفلوتامايد في اوزان الأعضاء التناسلية والغدد الجنسية الملحقة(الحويصلات المنوية ، الموثة وغدد أمام العانة) ومعايير النطف (تركيز النطف في الخصية والبربخ ومعدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية والنسبة المئوية للنطف غير السوية والحية والمتحركة اضافة الى درجة نشاط النطف) ، والوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني ومكونات النسيج البيني للخصية واقطار النبيبات ناقلة المني والبرابخ للجرذان وقبل وبعد البلوغ والذكور المولودة من الأمهات المعاملة خلال مدد مختلفة من الحمل . تضمنت الدراسة ١٣٧ جرذا" سويسريا" ابيضا" (*Rattus rattus*) شملت ٨١ ذكرا" و ٥٦ أنثى.

سببت معاملة الذكور البالغة بالفلوتامايد لمدة ٢١ يوم وبجرعة ٨ و١٢ ملغم / كغم / يوم وبطريقتي الحقن تحت الجلد والتجريع حصول انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في اغلب اوزان الاعضاء التناسلية عدا الخصية في الذكور المحقونة ، اما وزن غدة الموثة فقد نقص معنوياً عند المعاملة بـ ٨ ملغم / كغم / يوم ، كما سببت المعاملة نقصاً معنوياً ($P < ٠.٠٥$) في معايير النطف للذكور المعاملة .

بينت الدراسة النسجية لخصى الذكور البالغة المعاملة حصول انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في الأوزان المطلقة لكل من مكونات النبيب ناقل المني وخلايا النسيج البيني عدا خلايا لايدك والاوعية الدموية .كما لوحظ انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في كل من اقطار النبيبات ناقلة المني وسمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني إضافة الى اقطار البرابخ في الحيوانات المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة ، وانخفضت نسبة الخصوبة في مجموعتي الحقن ٨ و ١٢ ملغم مقارنة بمجموعة السيطرة ومجموعة الحيوانات المجرعة وبكلا التركيزين .

ادت معاملة الذكور قبل البلوغ بـ ١٢ ملغم / كغم / يوم من الفلوتامايد الى حصول نقص معنوي ($P < ٠.٠٥$) في كل من وزن الجسم عند عمر ٦٠ يوما" وأوزان الاعضاء التناسلية الاخرى في مجموعة الحقن تحت الجلد ، ولوحظ غياب تام للحويصلات المنوية في كل ذكور مجموعة المعاملة بالحقن ، وغياب غدة الموثه في اربعة من اصل خمسة حيوانات . في حين غابت الحويصلات المنوية في حيوانيين من مجموعة التجريع . اظهرت الذكور المحقونة غياباً تاماً للنطف في اربعة من اصل خمسة حيوانات ، وكانت اغلب الفروق تصل الى المعنوية ($P < ٠.٠١$) مع مجموعة السيطرة ومعنوية ($P < ٠.٠٥$) مع مجموعة التجريع في اغلب معايير النطف المدروسة . بينت الدراسة النسجية للخصية عدم اكتمال عملية الانطاف في اغلب حيوانات مجموعة الحقن ، حيث لوحظ انخفاض معنوي ($P < ٠.٠٥$) في الاوزان المطلقة لخلايا الخصية . كان لنوع المعاملة تأثيرا" معنويا" ($P < ٠.٠٥$) في بعض الاوزان المطلقة للخلايا الجرثومية التي ازدادت في مجموعة التجريع مقارنةً بمجموعة الحقن . ولم تستطع ذكور مجموعة الحقن من احداث حالة الحمل عند الاناث وكانت نسبة الخصوبة لها صفراً .

انخفضت اوزان الجسم للذكور المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد بجرعة ١٢ ملغم / كغم / يوم بالتجريع ، خلال مدد الحمل الخامس والعاشر والخامس عشر من الحمل ، إذ انخفض وزن الجسم فيها معنوياً ($P < ٠.٠٥$) في الاعمار ٣٠ و ٤٥ و ٦٠ يوم مقارنةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة ، ولاسيما مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس والعاشر من الحمل . لوحظ كذلك عدم نزول خصى جميع هذه الذكور الى كيس الصفن ، وانخفضت اوزان الاعضاء التناسلية معنوياً ($P < ٠.٠٥$) في تلك الذكور ، وغياب تام للنطف اضافة الى عدم اكتمال عملية الإنطاف ووصولها الى مرحلة الارومه النطفية الدائرية فقط ، ونقصان اقطار النبيبات ناقلة المني والبرابخ معنوياً ($P < ٠.٠٥$) مقارنةً بالسيطرة ، كما لوحظ ان اشد التأثيرات كان في الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس من الحمل ، ولوحظ اختزال معنوي ($P < ٠.٠٥$) في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الذكور المولودة من امهات معاملة اثناء مدة الحمل عند بلوغها عمر ٤٥ و ٦٠ يوم . كما اظهر دليل الأعضاء التناسلية (AGI) انخفاضاً معنوياً في مجموعتي الذكور المولودة من أمهات معاملة عند اليوم الخامس والعاشر من الحمل مقارنة بالسيطرة عند عمر ٦٠ يوم .

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
١-الفصل الأول: المقدمة	١
٢- الفصل الثاني: استعراض المراجع	٥
٢-١: الفلوتامايد	٥
٢-٢: الاندروجينات وتطور الجهاز التناسلي	٧
٢-٣: مضادات الاندروجين وعملية الانطاف وتطور الجهاز التناسلي	١١
٢-٤: تأثير مضاد الاندروجين في المظهر الخارجي للولادات الحديثة	١٥
٢-٥: علاقة مضادات الاندروجين والسلوك التناسلي	١٩
٢-٦: مضادات الاندروجين والهرمونات	٢٢
٢-٧: علاقة مضادات الاندروجين باعضاء الجسم الاخرى غير التناسلية	٢٥
٢-٨: غدة الموثه تطورها والية نمو الورم	٢٩
٢-٨-١: مضادات الاندروجين والموثه	٣٢
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل	**٣٥**
٣-١: الحيوانات المستعملة	٣٥
٣-٢: مضاد الاندروجين	٣٥
٣-٣: التجربة الاولى	٣٦
٣-٤: التجربة الثانية	٣٧
٣-٥: التجربة الثالثة	٣٧
٣-٦: دراسة معايير النطف	٣٨
٣-٦-١: الخصية	٣٨

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
٣-٦-١-١: حساب محتوى الخصية من النطف (تركيز النطف)	٣٨
٣-٦-٢: البربخ	٣٩
٣-٦-٢-١: تركيز النطف في البربخ	٣٩
٣-٦-٢-٢: النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف	٤٠
٣-٦-٢-٣: النسبة المئوية لحيوية النطف	٤٠
٣-٦-٢-٤: النسبة المئوية للنطف اللاسوية	٤١
٣-٧: الدراسة النسجية	٤١
٣-٧-١: تحضير المقاطع النسجية	٤١
٣-٧-٢: الدراسة النسجية للخصى	٤١
٣-٧-٢-١: استخدام تقنية التحليل المظهري	٤١
٣-٧-٢-٢: حساب اقطار النبيبات ناقلة المني	٤٤
٣-٧-٢-٣: حساب معدل اقطار البرابخ	٤٤
٣-٨: التحليل الاحصائي	٤٤

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الفصل الرابع: النتائج	**٤٥**
٤-١: وزن الجسم	٤٥
٤-٢: وزن الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى	٥٤
٤-٣: دراسة معايير النطف	٦٣
٤-٤: الدراسة النسجية للخصية	٧٤
٤-٤-١: الوزن المطلق لمكونات الخصية	٧٤
٤-٥: نسبة الخصوبة ومعدل عدد الاجنة المولودة	٩٧
٤-٦: معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور المولودة من امهات معاملة	١٠٤
الفصل الخامس: المناقشة	١٠٨
٥-١: وزن الجسم	١٠٨
٥-٢: وزن الاعضاء التناسلية	١١٢
٥-٣: معايير النطف ونسبة الخصوبة	١١٨
٥-٤: الدراسة النسجية للخصية والبربخ	١٢٣
٥-٥: معاملة الاناث الحوامل خلال مدة الحمل وعلاقتها بالمظهر الخارجي	١٣٢
الاستنتاجات	١٣٥
التوصيات	١٣٥
المصادر العربية والاجنبية	١٣٦
الملاحق	١٦٣
الخلاصة باللغة الانكليزية	A

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
١.	جدول (١): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.	٤٧
٢.	جدول (٢): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمحقونة تحت الجلد بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٤٩
٣.	جدول (٣): معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.	٥٧
٤.	جدول (٤): معدل وزن الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور لجرذان المعاملة بعمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد.	٦٠
٥.	جدول (٥): معدل وزن الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان المولودة من امهات مجرعة (١٢ ملغم/كغم/يوم) عمر ٦٠ يوم.	٦٢
٦.	جدول (٦): معايير النطف في الخصية والبربخ لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.	٦٥
٧.	جدول (٧): معايير النطف في الخصية والبربخ لذكور الجرذان المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد ١٢ ملغم / كغم / يوم ، عمر ٣٠-٦٠ يوم.	٧٠
٨.	جدول (٨): معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المحقونة الفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.	٧٦
٩.	جدول (٩): الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني والنسيج البيني للجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.	٧٨

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
١٠.	جدول (١٠): الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني في الجرذان الذكور عمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد.	٨٢
١١.	جدول (١١): معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني للجرذان الذكور عمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد.	٨٤
١٢.	جدول (١٢): الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد خلال مدة الحمل ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٩٠
١٣.	جدول (١٣): الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد (١٢ ملغم/كغم/يوم).	٩١
١٤.	جدول (١٤): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد ٢١ يوم.	٩٢
١٥.	جدول (١٥): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان عمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد.	٩٤
١٦.	جدول (١٦): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) للحيوانات الذكور (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ملغم/كغم/ يوم.	٩٦
١٧.	جدول (١٧): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٢١ يوم.	٩٩

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
١٨.	جدول (١٨): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	١٠٠
١٩.	جدول (١٩): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم.	١٠١
٢٠.	جدول (٢٠): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	١٠٢
٢١.	جدول (٢١): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم معاملة بالفلوتامايد.	١٠٣
٢٢.	جدول (٢٢): معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور (ملم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم اثناء مدة الحمل.	١٠٦
٢٣.	جدول (٢٣):دليل الاعضاء التناسلية الخارجية (AGI) (ملم/كغم) للجرذان المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملم/كغم/يوم اثناء مدة الحمل.	١٠٧

قائمة الاشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
١	وظيفة الاندروجين الطبيعية	٧
٢	مسطرة ويبال	٤٢
٣	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.	٤٨
٤	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.	٤٨
٥	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٥٠
٦	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠ يوم والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم.	٥١
٧	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٤٥ يوم والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم.	٥٢
٨	معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٦٠ يوم والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم.	٥٣
٩	معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٥٨
١٠	معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٥٨
١١	معدل وزن الكبد (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٥٩
١٢	معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٦١

قائمة الاشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
١٣	معدل وزن الكبد (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٦١
١٤	معدل تركيز النطف في الخصية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٦
١٥	معدل تركيز النطف في البربخ لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٦
١٦	معدل عدد النطف في ملغم من الخصية (مليون) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٧
١٧	النسبة المئوية لمعدل عدد النطف غير السوية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٧
١٨	يوضح النسبة المئوية لمعدل عدد النطف الحية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٨
١٩	النسبة المئوية للنطف المتحركة لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٨
٢٠	درجة نشاط النطف لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٦٩
٢١	معدل تركيز النطف في الخصية والبربخ ومعدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية (مليون) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٧١
٢٢	النسبة المئوية للنطف غير السوية لذكور الجرذان المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم بعمر ٣٠-٦٠ يوم.	٧١
٢٣	النسبة المئوية للنطف الحية لذكور الجرذان المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم بعمر ٣٠-٦٠ يوم.	٧٢
٢٤	النسبة المئوية للنطف المتحركة لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم.	٧٢

قائمة الاشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
٢٥	درجة نشاط النطف لذكور الحيوانات عمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ملغم/كغم/يوم.	٧٣
٢٦	معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.(.	٧٧
٢٧	معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم..	٧٧
٢٨	معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٧٩
٢٩	معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٧٩
٣٠	النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ و٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوم.	٨٠
٣١	الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٨٣
٣٢	معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٨٥
٣٣	النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٨٥
٣٤	معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٩٣
٣٥	معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم.	٩٣
٣٦	معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.	٩٥

ABSTRACT

This study was performed to determine the effects of antiandrogen: Flutamide on reproductive organs and accessory sex glands weight (seminal vesicles, prostate and Preputial gland), sperm parameters (sperm concentration in testis and epididymis, sperm count/mg of testis, percentage of abnormal, viabile and motile spermatozoa and sperm grade activity), absolute weight of seminiferous tubules content and interstitial tissue content in addition to diameters of seminiferous tubules and epididymis of adults, preburty male rats and males parturated from treated females during several periods of gestation.

The study included ١٣٧ albino swiss rats (***Rattus rattus***), included ٨١ males and ٥٦ females.

The treatment of adult males with ٨ & ١٢ mg/Kg/day of flutamide for ٢١ days by subcutaneous injection and oral dosage caused significant reduced ($p<٠.٠٥$) in weight of most reproductive organs except the testis, while the weight of prostate was significantly decreased at a dose of ٨ mg/Kg/day only. Also the treatment with above two doses caused significant decrease ($p<٠.٠٥$) in all sperm parameters.

The histological study of testis treated adult males revealed significant decrease ($p<٠.٠٥$) in absolute weights of seminiferous tubules contents, except Leydig cells and blood vessels. Also it was showed significant decrease ($p<٠.٠٥$) in seminiferous tubules diameters, germ layer thickness of seminiferous tubules & epididymis tail diameters of treated animals compared to control. The fertilization rate was decreased in subcutaneous injection animals by ١٢ & ٨ mg/Kg/day compared to control & oral dosage animals with two concentrations.

The treatment of prepuberty male with s.i. ١٢ mg/Kg/day of flutamide caused significant decrease ($p<٠.٠٥$) in weight of body & reproductive organs at ٥٠-٦٠ days of age. It was noticed complete absence of seminal vesicles in all treated male with s.i., and prostate absence in ٤ animals from ٥. while the oral dosage caused absence of seminal vesicles in two animals only. Also the sperms were completely absence in ٤ animals from ٥. the histological study of testis revealed reduction of spermatogenesis in most injected animals and significant decrease ($p<٠.٠٥$) in absolute weight of testes cells. The type of treatment was affected significantly ($P<٠.٠٥$) in some absolute weight of germinal cells which are increased in oral dosage group compared to injected group. The injected males were enable to gestated the females resulting zero fertilization rate.

The body weight of male parturated from treated females with ١٢ mg/Kg/day orally during ٥, ١٠ and ١٥ day of gestation to end of gestation were decreased significantly ($P<٠.٠٥$) at ٣٠, ٤٥ and ٦٠ days of age compared to control, especially those born from the females treated in ٥ and ١٠ day of gestation. It was noticed ectopic testis in those males, also the weight of reproductive organs were significant decrease ($p<٠.٠٥$) , and completely absence of spermatozoa because in complete of spermatogenesis and attain to spermatid stage only. The diameters of seminiferous tubules and epididymis were significant decrease ($p<٠.٠٥$) compared to control, and the most effect was noticed in the males born from treated females at ٥ day of gestation.

The results revealed significant decrease ($p<٠.٠٥$) in AGD of parturated males from treated females at ٤٥ and ٦٠ days of age. Also AGI was significantly decrease ($p<٠.٠٥$) in males born from treated females at ٥ and ١٠ day of gestation at ٦٠ day of age compared to control.

الفصل الاول Chapter One

المقدمة Introduction

صنفت مضادات الاندروجين في بداية اكتشافها على اساس تركيبها الكيميائي او تبعاً للوظيفة التي تقوم بها، حيث صنفت على اساس تركيبها الكيميائي الى مركبات ستيرويدية او غير ستيرويدية (Neumann *et al.*, ١٩٧٧). وصنفت حسب الوظيفة الى مضادات لنشاط الاندروجين فقط. وطبيعة عملها يتداخل مع آلية التغذية الاسترجاعية السالبة للاندروجين ، مثل الفلوتامايد (Flutamide) والذي يعمل على زيادة في تحرر مغذيات القند (Gonadotropins release)، او مضادات لنشاط مغذيات القند فهي تثبط تحرر مغذيات القند كمضاد خلات السايبرتيرون (Cyproterone acetate) (Tokary, ١٩٨٧). ان لاغلب المركبات الستيرويدية وغير الستيرويدية نشاط مضاد للاندروجين، ويمكن ان تعزى تأثيراتها الى التزاحم مع هرمون الشحمون الخصوي في مواقع ارتباطه على المستقبلات الاندروجينية (Lecomte *et al.*, ١٩٨٢). اشار Fisher (٢٠٠٤) ان هنالك عدداً شائعاً من المواد الكيميائية في الطبيعة تعمل كمواد مضادة للاندروجينات واعطاء تلك المركبات الى اناث الجرذان اثناء الحمل قد سببت حالات غير طبيعية تكون مرتبطة مع وقت اعطائها. لقد سجلت بعض الحالات في بعض انهار الولايات المتحدة واوربا تمثلت بميل الاسماك في تلك الانهار الى صفات الذكورة نتيجة لوجود مواد عضوية ذائبة في الماء ذات تاثيرات في الطبيعة تحاكي الاندروجينات في عملها ويمكن لها ان ترتبط وتنشط المستقبلات الاندروجينية في الانسان وخاصة الاناث (Parks *et al.*, ٢٠٠١).

يبدو ان هنالك اليات عديدة يمكن ان تؤثر فيها المواد الكيميائية على تطور الجهاز التناسلي وبقية الاجهزة في الثدييات والتي ربما تعمل على التسمم المستحث لتلك المركبات (Gray *et al.*, ٢٠٠١). تعمل بعض المواد الكيميائية مثل مركبات الباثليت علىضررالنظام الصمي في القوارض، والمعاملة بهذه المواد يحث عدة تأثيرات في ذكور الاجنة ولاسيما الجهاز التناسلي بتغيير تمايز خلايا لايدك او وظيفتها مثلاً وكذلك تعمل على التغيير في انتاج هرمون الشحمون الخصوي حيث تكون تأثيراتها كمضادة للاندروجينات (Main *et al.*, ٢٠٠٦). هنالك بعض المركبات الحيوية في الطبيعة ربما تعمل على الاخلال بالتوازن الهرموني الصمي عند التعرض لها (Yamada *et al.*, ٢٠٠٠)، او قد تعمل على تسمم الجهاز التناسلي في الحيوانات (Marsee *et al.*, ٢٠٠٦). وافترض Denzo (١٩٩٨) بأن تلك المركبات في الطبيعة ربما تعمل على خفض عدد النطف والتشوهات غير الطبيعية

لها اضافة الى حدوث زيادة الاصابة بسرطان الخصى والموثة (البروستات) Prostate والغدد اللبنية في الانسان.

هنالك اهتمام متزايد بالمواد الكيميائية الداخلة في الصناعة التي يتعرض لها الانسان ، اذ تعمل كمضادات اندروجينية، ومن تلك المواد استرات الباثليت (Phthalate Ester) ومنها داي (٢-اثيل) باثليت التي صنفت بانها مضادات اندروجينية تعمل على اغلاق المستقبلات الاندروجينية. يبدو ان هذه المواد تقلل من انتاج هرمون الشحمون الخصوي في الخصية الجنينية، ويمكن ان تعمل كمضادات اندروجينية بعد الولادة وتسبب اختزال اوزان الاعضاء المعتمدة على الاندروجين كالحويصلات المنوية Seminal vesicles والبرابخ Epididymis
والموثة بالاضافة الى تاثيرها على المسافة بين فتحة المخرج والتناسل AGD (Wolf *et al.*, ٢٠٠٠). تستعمل داي (٢-اثيل) باثليت بشكل شائع في صناعة اللدائن وتشكل حوالي ١٠-٦٠% من وزن البلاستيك (Moore *et al.*, ٢٠٠١)، لاعطاءه المرونة المطلوبه ويمكن ان ترشح للغذاء او الشراب غير المائي الموضوع في الاناء البلاستيكي، وتستخدم هذه الماده في عضاضات الاطفال والدمى. اشار Douil وجماعته (١٩٩٩) ان بعض الافراد يتعرضون بصورة اكثر الى داي (٢-اثيل) باثليت من خلال المستلزمات الطبية كمحافظ نقل الدم وانابيب الديلزة، اذ ان استخدام مواد الديلزة لمدة طويلة يعرض الشخص لحوالي ١٢ غرام من داي (٢-اثيل) باثليت خلال فصل واحد من السنة (Fauzi *et al.*, ١٩٩٩) . كما تستخدم داي (٢-اثيل) باثليت بصورة واسعة في

مستحضرات التجميل (Makeup) والشامبو والصابون اضافة الى دهان الاصباغ واصباغ الرسم ومواد البناء والحقائب الجلدية وانها تحتوي مواد سامة ترتبط بتلك المركبات التي يمكن ان تؤثر في فعالية الجهاز التناسلي اضافة الى اجزاء الجسم الاخرى (Swan *et al.*, ٢٠٠٥). ومن مضادات الاندروجين الاخرى الفيناسترايد (Fin) الذي هو مثبط متخصص للنوع الثاني (II) من انزيم α-reductase٥ الذي يعمل على تحول هرمون الشحمون الخصوي الى اندروجين اخر هو الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين Dihydrotestosterone (DHT)، كذلك يعمل كمبيد عشبي وعند التعرض له يعمل على استحثاث تغيرات في تمايز الجهاز التناسلي من خلال الارتباط بمستقبلات الاندروجين وتثبيطها او تثبيط تصنيع الاندروجينات (Lambright *et al.*, ٢٠٠٠). ومن الامثلة الاخرى لهذه المركبات تلك التي تستخدم كمبيدات فطرية مثل فينكلوزولين Vinclozolin (VZ) التي تتواجد في الفواكه والخضروات

والحشائش بعد رشها في الطبقة العليا من التربة ونباتات الزينة(U.S.EPA, ١٩٩٨)، بعد المعاملة بهذا المبيد ظهر انه قادر على ان يتطاير ويدور في الهواء والماء وكذلك على الاغذية غير المعاملة به ، ان تلك المركبات تعمل خللا" في عمل الجهاز الصمي و كمضاد اندروجيني

(Colbert *et al.*, ٢٠٠٥). كما انه ليس بالامكان تقليل التعرض لتلك المبيدات لانها لا تزول من النباتات الطرية اثناء الغسل بالماء الجاري (Krol *et al.*, ٢٠٠٠). وهنالك الكثير من المواد الاخرى التي تعمل كمضادات اندروجينية نتيجة لاستخدامها كمبيدات زراعية او نتيجة دخولها في الصناعة او تستخدم كعلاجات من الامراض.

ان استخدام مضادات الاندروجين وخاصة الفلوتامايد موضوع الدراسة في معالجة الكثير من الامراض كسرطان الموثة في الرجال وحب الشباب (العد) Acne وكذلك معالجة الشعرانية في النساء Hirsutism، اجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثيراته على ما يأتي:-

١. التغيرات الوزنية في كل من الجسم والخصى والبرابخ والحويصلات المنوية والموثة والغدد امام العانة والكبد والطحال والكليتين والغدة الكظرية.
٢. اختبارات الخصوبة في ذكور الحيوانات المعاملة قبل البلوغ وبعده .
٣. التغيرات النسجية الوظيفية لمقاطع خصى الذكور المعاملة قبل وبعد البلوغ.
٤. التغيرات الوزنية لمكونات النبيبات ناقلة المني ومكونات النسيج البيني لخصى الذكور المعاملة قبل وبعد البلوغ .
٥. تأثير معاملة الامهات الحوامل بمضاد الاندروجين الفلوتامايد خلال مدة الحمل وبفترات مختلفة على الذكور المولودة بعد بلوغها.
٦. التغيرات في معدل اقطار النبيبات ناقلة المني اضافة الى سمك الطبقة الجرثومية وقطر تجويف النبيب ناقل المني بالاضافة الى معدل اقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية.

الفصل الثاني Chapter Two

استعراض المراجع Literature Review

٢-١: الفلوتامايد Flutamide

الفلوتامايد هو مضاد اندروجيني لاستيرويدي يتداخل مع الاندروجين بوساطة الارتباط بمستقبلاته في الاعضاء الهدف (Simard *et al.*, ٢٠٠١; Pazos *et al.*, ٢٠٠٠). وربما يستعمل هرموناً ثانوياً لمعالجة الهرمونات التي تحث الاصابة بمرض السرطان وان التأثير النسبي له غير معروف (Fossa *et al.*, ٢٠٠١). ان التركيب الكيميائي للفلوتامايد هو ($\overline{4}$ - nitro - $\overline{3}$ - triflouro - methyl - isobutyranilide) (Sanchez-Criado *et al.*, ١٩٩٩)، وذو وزن جزيئي ٢٦٧.٢ غم/مول (Wolfe *et al.*, ٢٠٠١).

يستخدم الفلوتامايد عقاراً لعلاج سرطان الموثه (Dole & HoldSwarth, ١٩٩٧). وحب الشباب بالاضافة الى الشعرانية (De Amorim *et al.*, ٢٠٠٥). ويعد احد العلاجات التي تتداخل مع انتاج او عمل الهرمونات جزئياً في الجسم (Cancer BAcup, ٢٠٠٤). يمتلك الفلوتامايد تركيباً مشابهاً لتركيب هرمون الشحمون الخصوي ويعمل على الاتصال بمستقبلات هرمون الشحمون الخصوي على اسطح خلايا الموثه المتسرطنة لمنع او غلق اتصال هرمون الشحمون الخصوي بمستقبلاته، او يعمل في التأثير على مستوى المستضدات المتخصصة في الدم العاملة على الموثه (Umrethia *et al.*, ٢٠٠٥). وكذلك يعمل على تثبيط ارتباط هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين بمستقبلاته في الخلايا الهدف (Goldspiel & Kholer, ١٩٩٠). كما يعمل ايضاً على تثبيط ارتباط اندروجينات غدة الكظر بالمستقبلات الموجودة في خلايا الموثه (Crownover *et al.*, ١٩٩٦) ، وتعطيل تطور الانسجة المعتمدة على الاندروجينات في الذكور (Anahara *et al.*, ٢٠٠٤). يرتبط استخدام الفلوتامايد مع الاخصاء او لمنع افراز عوامل تحرر الهرمون اللوتيني (LH-RH) (Srinivasan *et al.*, ١٩٩٧).

يكون الفلوتامايد ذا قيمة حياتية أوطأ عند تناوله عن طريق الفم ، وان القيمة الحياتية الواطئة للفلوتامايد المتناول عن طريق الفم ربما تعود للذوبانية القليلة له في الماء حيث انه يميل للذوبان اكثر في المذيبات العضوية (Zuo *et al.*, ٢٠٠٢). ويمتلك تايضاً وتحولاً سريعاً (Radwanski *et al.*, ١٩٨٩)، ويمتص سريعاً من قبل الامعاء

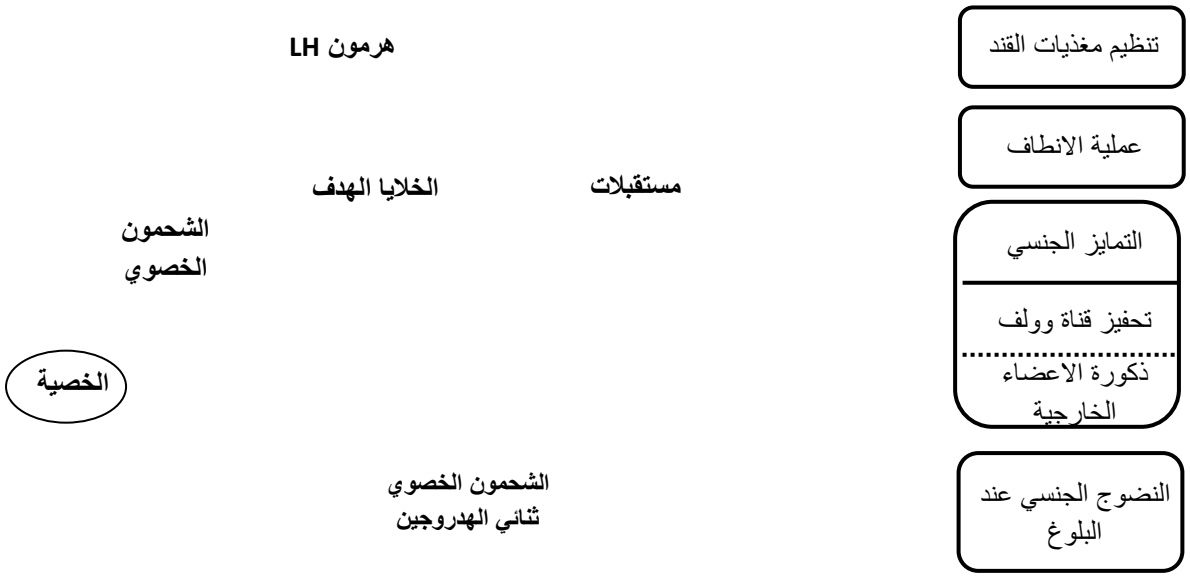
(Umrethia *et al.*, ٢٠٠٥). وتوجد ستة انواع معروفة من الفلوتامايد اهمها ٢-هايدروكسي فلوتامايد (Flu-٢OH) (Berson *et al.*, ١٩٩٣). والتأثير النسبي للفلوتامايد داخل الجسم (عمر النصف) عند استعماله علاجاً يكون بحدود ٥-٦ ساعات في الرجال (Murphy *et al.*, ٢٠٠٤). هذا وان الكلية في الجرذان تطرح حوالي ٢٨ % من الدواء المتأيض وغير المتأيض خلال ٢٤ ساعة (Neri *et al.*, ١٩٧٢). بينما يطرح الرجل المريض الذي يتعاطى الفلوتامايد حوالي ٤٨% من الجرعة عن طريق البول خلال صفر – ٧٢ ساعة (Katchen & Buxbaum, ١٩٧٥).

يعطى الفلوتامايد للانسان بجرعة ٢٥٠ ملغم ولثلاث مرات في اليوم، وان الجرع العالية منه لم تسجل أي استجابات علاجية اكثر لكنها قد تؤدي الى تثدي الرجل (gynecomastia) ، والجرع الواطئة منه تغلق مستقبلات الاندروجين جزئياً ويمكن ان تعمل على استمرار نمو خلايا الورم (Labrie *et al.*,١٩٨٥). تتراوح درجة غليان الفلوتامايد بين ١١١-١١٣°م وتكون ثابتة في الظروف الاعتيادية. والجرعة نصف القاتلة (LD_{50}) في الجرذان عن طريق الفم تبلغ حوالي ٧٨٧ ملغم/كغم (Fermion, ٢٠٠٤)، وان التأثيرات الجانبية له تتمثل بضعف او وهن الثدي في النساء Breast tenderness والاسهال Diarrhoea والغثيان Nausea والقيء Vomiting وقلة الرغبة الجنسية Lowering of libido وفقدان القدرة على النعوظ Erection.

٢-٢: الاندروجينات وتطور الجهاز التناسلي

يعد تطور الجهاز التناسلي الذكري عملية آلية تحتاج لتداخل عدة عوامل وهرمونات (Fisher, ٢٠٠٤). واحد هذه العوامل الضرورية لتطور الاعضاء التناسلية الذكرية الخارجية والداخلية هي الاندروجينات المتمثلة بهرمونات الشحمون الخصوي والشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين (Wilson., ١٩٧٨).

تنتج الاندروجينات بشكل رئيس من الخصية خلال التطور الجنيني وكذلك بعد الولادة وهي ضرورية لحفظ قناة وولف التي تتمايز الى البربخ والاوعية المنوية الصادرة والحويصلات المنوية. ان تطور تلك التراكيب تتم بوساطة هرمون الشحمون الخصوي، اما تطور التراكيب الخارجية والموثه فهي تتأثر كثيراً بهرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين (Hotchkiss *et al.*, ٢٠٠٢; Bankhoff *et al.*, ١٩٩٦) (شكل ١).



شكل (١) وظيفة الاندروجين الطبيعية عن (Griffin, ٢٠٠٠)

ان تمايز المظهر الخارجي للجهاز التناسلي الذكري في الجرذان يعتمد على كل من المواد المثبطة لقناة موللر Mollarian inhibited substance (MIS) وهرمون الشحمون الخصوي (Jost, ١٩٧٠). لوحظ ان اجنة الجرذان من الذكور والاناث تملك المحتوى نفسه من الاندروجين خلال مدة الحمل، ومع ذلك يزداد تركيز الاندروجينات في الذكور في المراحل الاخيرة من الحمل وتصل الى قمة التركيز في اليوم ١٨-١٩ من الحمل (Baum *et al.*, ١٩٩١). ان انخفاض مستوى الاندروجينات في اجنة الذكور سوف يُنَمَّي فيها الحلمات الصدرية ويقصر المسافة بين فتحة المخرج والتناسل (Mylchreest *et al.*, ١٩٩٩). اشار Bowman وجماعته (٢٠٠٣) انه خلال عملية التطور تحفز الاندروجينات نمو المنطقة العجانية (الشرجية)Perineal region بين الحلمات الجنسية والمخرج ، وان تنكس تلك الحلم في ذكور الجرذان يعتمد على الاندروجينات. تفرز الاندروجينات بهيئة شحمون خصوي تحت تأثير هرمون LH المفرز من الغدة النخامية الذي ينتقل عبر جهاز الدوران ويعمل على تنشيط الغدد الصم في الاقناد (الخصى والمبايض). تفرز الخلايا البينية (Leydig's cells) هرمون الشحمون الخصوي اضافة الى الاستراديول تحت تأثير LH

(IPCS, ٢٠٠٢).
وان انتاج الاندروجينات من الخلايا البينية ينظم محور تحت المهاد-النخامية-القند. تفرز تحت المهاد عوامل تحرر مغذيات القند Gonadotrophin Releasing hormones (GnRH) كل ٩٠-١٢٠ دقيقة والتي ترتبط مع مغذيات القند في الفص الامامي من النخامية ويؤدي الى افراز هرموني LH وFSH. يعمل هرمون محفز الجريبات FSH على تنبيه خلايا سرتولي لافراز هرمون الانهبين B (Inhibin B) الذي يعمل على تثبيط افراز FSH بالية التغذية الراجعة السالبة (Grossmann *et al.*, ٢٠٠١).

هنالك اندروجينات تنتج من غدة الكظر اضافة الى تلك المفرزة من الخصية مثل الاندرو ستينديون Androstenedione وديهايدروايبي اندروستيرون Dehydroepiandrosterone. وان تلك الهرمونات المفرزة من قشرة الكظر ولكن ليست على شكل هرمون شحمون خصوي فعال تتوزع تأثيراته على انحاء الجسم (Grossmann *et al.*, ٢٠٠١). تصنع الاندروجينات والاستروجينات على شكل ديهايدروايبي اندروستيرون والتي تصنع من الكولستيرول بخطوات انزيمية تبدأ بدخول الكولستيرول الى المتقدرات(Mitochondria) ثم يتحول في المتقدرات الى بركنينولون Pregnenolone ثم يعاني البركينولون تحولاً الى (١٧-OH) ١٧-alpha-hydroxyPregnenolone واخيراً يتحول ١٧-OH pregnenolone الى ديهايدروايبي اندروستيرون (Sahelian, ٢٠٠٥). عندما يتحول هرمون الشحمون الخصوي الى هرمون شحمون خصوي ثنائي الهيدروجين بوساطة انزيم ٥-α-reductase (I او II)، ترتبط تلك الهرمونات مع مستقبلات الاندروجين البروتينية التي تشفر بجين في الذراع الطويل لكروموسوم X (Chang *et al.*, ١٩٩٢). ان تلك المستقبلات سائدة في الانوية وبحالة غير مرتبطة (Griffin, ٢٠٠٠).

اشار Lindary وجماعته (١٩٩٤) ان مستقبلات الاندروجين هي عبارة عن بروتين مفسفر تسهل عمل هرمون الشحمون الخصوي والشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين بعملها عامل استنساخ، وهي موجودة في عدة انسجة في كلا الجنسين ولكن بنسبة اكبر في الانسجة الجنسية الذكرية، وان الوظيفة المتميزة لمستقبلات الاندروجين هي تحفيز نمو وتمايز شكل الاعضاء الجنسية الخارجية الذكرية، وذلك عن طريق مستقبلات هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين وكذلك هي ضرورية لابتداء واستمرار عملية الانطاف (Holdcraft & Braun, ٢٠٠٤; Maclean *et al.*, ١٩٩٧).

تتكــون مســتقبلات الانــدروجين مــن ثــلاث مكونــات رئيســة، النهايــة الامينيــة وعملهــا تنشــيط الاستنســاخ وDNA المركــزي الــذي يــربط النهايــة الامينيــة مــع النهاية الكاربوكسيلية واخيراً النهاية الكاربوكسيلية وعملها ربط الستيرويدات، وبإمكان هذه المستقبلات الارتباط مع كلاً من هرمون الشحمون الخصوي والشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين لكنها اكثر الفةً لهرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين مما لهرمون الشحمون الخصوي بحوالي ٢-١٠ مرات وان هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين هو الذي يرتبط اولاً مع تلك المستقبلات (Grossmann *et al.*, ٢٠٠١).

اشار Hotchkiss وجماعته (٢٠٠٢) خلال ملاحظة مستقبلات الاندروجين في اللبائن بأن التمايز النهائي للارومات النطفية وانطلاقها من الظهارة الجرثومية يعتمد على مستقبلات الاندروجين وتتاثر باي نقص في تلك المستقبلات في الخصية. ان مستقبلات الاندروجين الموجودة في مختلف الانسجة تتغير خلال التطور والهرم (Aging) والتحول المرضي المؤذي وتنظم تلك المستقبلات استنساخ الجين بالتداخل مع تتابع خاص في DNA، كذلك تتوزع مستقبلات الاندروجين في مختلف الانسجة ويمكن القول ان كل الاعضاء الجنسية الذكرية في الجرذان اظهرت خلاياها اصطباغاً موجباً قوياً لمستقبلات الاندروجين بينما بعض الانسجة مثل الكبد والكلية والاعصاب والعضلات والاعضاء الجنسية الثانوية يكون اصطباغ نواتها ضعيفاً. اما الطحال فهو العضو الوحيد الذي لا يملك نهائياً نواة لمستقبلات الاندروجين (Keller *et al.*, ١٩٩٦). وفي دراسة اخرى لـ Majdic وجماعته (١٩٩٥) اجريت لمعرفة وقت ظهور مستقبلات الاندروجين في الاعضاء التناسلية لأجنة ذكور الجرذان باستخدام كيمياء المناعة النسجية (Immunohistochemical) استخدم فيها أجنة سليمة بعمر ١٣.٥-١٦.٥ يوماً من الحمل او انسجة خصوية بعمر ١٦.٥-٢٠.٥ يوماً من الحمل، وبعمر ٣-٧ أيام بعد الولادة لوحظ وجود أنوية مستقبلات الاندروجين في الخلايا المزنكيمية في اليوم ١٦.٥ من الحمل محيطة بأقنية وولف، مع عدم وجود هذه المستقبلات في المنطقة المحيطة بقناة موللر خلال اليوم ١٧-١٨ من الحمل. وقد ازدادت الأنوية المصطبغة وكانت سائدة في الخلايا الظهارية لأقنية وولف واصطبغت بعض الانوية في الخصية وظهرت في اليوم ١٧ من الحمل ولكنها ضيقة في الخلايا البينية المحيطة بالنبيب ناقل المني.

٢-٣: مضادات الاندروجين وعملية الانطاف وتطور الجهاز التناسلي

بينت الكثير من الدراسات ان تطور الخصية في الذكور يحصل بتنشيط منطقة معروفة على الكروموسوم Y Sex-determining region, Y chromosome(SRY) الذي يقود الى تمايز خلايا سرتولي (Koopman *et al.*, ١٩٩٠). ان خلايا سرتولي هي القوة الاساس في تطور الخصية والتي تبدأ بعمليات ديناميكية في حركة الخلايا وفي تطور وتمايز كل انواع الخلايا في الخصية، وتكون خلايا سرتولي بشكل عناقيد حول الخلايا الجرثومية ويحيط بتلك الخلايا الغشاء القاعدي المحيط بالنبيب ناقل المني (Koopman, ٢٠٠١; Capel, ٢٠٠٠). يعتقد ان خلايا سرتولي تعطي اشارة لهجرة الخلايا الجرثومية في الحبل المنوي ومن ثم يحاط النبيب ناقل المني بالغشاء القاعدي Basement membrane الذي يتكون عن طريق تداخل خلايا سرتولي مع الخلايا العضلانية Myoid cells خارج النبيب ناقل المني (Fisher, ٢٠٠٤). وكذلك فأن تمايز الخلايا البينية (لايدك) يستحث بوساطة خلايا سرتولي (Koopman, ٢٠٠١). ان تنكس قناة مولر منبه بوساطة خلايا سرتولي عن طريق افراز مواد مثبطة لقناة مولر والذي يصطلح عليه بالهرمون المضاد لقناة مولر Anti-Mollarian hormone. ان خلايا سرتولي تفرز علاوة على ما تقدم مادة مثبطة تمنع دخول الخلايا الجرثومية في الانقسام الاختزالي في المراحل الاولى من عملية الانطاف، وان معظم النمو غير الطبيعي في الخصية يعود للوظيفة غير الطبيعية لخلايا سرتولي (Fisher, ٢٠٠٤).

اشار Fisher وجماعته (٢٠٠٣) ان تعريض اجنة الجرذان وهي في ارحام امهاتها الى مضاد الاندروجين داي بيوتايل باثليت Dibutyl phthalate (DBP) في اليوم التاسع عشر من الحمل سبب تداخلاً غير طبيعي بين خلايا سرتولي والخلايا الامية Gonocytes وان فقدان التداخل بين خلايا سرتولي والخلايا الجرثومية اظهر نمواً غير طبيعي لخلايا سرتولي. يحث تعريض أجنة القوارض اثناء الحمل لمضاد الاندروجين ستلبيسترول ثنائي الاثيل Diethyl stillboesterol (DES) اختزال عدد خلايا سرتولي التي تدعم عملية الانطاف (Sharpe *et al.*, ٢٠٠٣). في حين ادى تعريض الانسان الى DES الى زيادة حدوث عدم نزول الخصية الى كيس الصفن (Stillman, ١٩٨٢). كما اشارت دراسة اخرىFisher (٢٠٠٤) ان تعريض اجنة الجرذان الى مضاد الاندروجين استرات الباثليت سبب عرقلة عملية تكوين القناة التناسلية الذكرية، عن طريق اختزال تصنيعهرمون الشحمون الخصوي الجنيني مما يؤدي الى انخفاض مستوى الاندروجينات (Parks *et al.*, ٢٠٠٠).

ان استخدام الفلوتامايد لمدة ١٥ يوماً وبجرع ٥ و٤٠ و٥٠ و١٠٠ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم في الجرذان يؤدي الى تضخم الخلايا البينية وكذلك تكوين

نسيج غير سوي للخلايا البينية، في حين ان استخدام خلات السايبربترون سبب تحويراً في الارومة النطفية وتنخراً في الطور التغلظي Pachytene phase للخلية النطفية الاولية وانتج جيلاً من الخلايا الجرثومية الهزيلة، في حين لم تكن التراكيز الواطئة من خلات السايبرتيرون (١-١٠ ملغم) مؤثرة في الخصية. كما سببت المعاملة بالفلوتامايد نقصاً معنوياً في وزن البربخ في كل الجرع وكذلك الوزن النسبي للحويصلات المنوية، وشوهد انتشار الخلايا البينية المتضخمة والانسجة غير السوية (O'Connor *et al.*, ٢٠٠٢). اما معاملة ذكور الجرذان البالغة بخلات السايبرتيرون وبالجرع ١٥ او ٢٠ ملغم/كغم/يوم ولمدة ١ و٢ و٣ و٤ و٥ اسابيع نتج عنها اختزال الخصوبة وكذلك حدوث تضخم في الحويصلات المنوية، في حين نقص وزن البربخ معنوياً في التركيز الاعلى من خلات السايبرتيرون، وحدث اختزال لوزن الخصية فقط عند المعاملة لمدة ٥ اسابيع اضافة الى نقص وزن غدة الموثه والغدد امام العانة (Campose *et al.*, ٢٠٠٣; Back *et al.*, ١٩٧٧).

في دراسة قام بها Fukushima وFreyberge (٢٠٠٣) على جرذان عوملت امهاتها بالفلوتامايد بجرع ١٠ و١٠٠ ملغم/كغم/يوم من اليوم الاول للحمل الى اليوم ٢١ بعد الولادة، وجد ان الوزن النسبي للاعضاء الجنسية الذكرية الملحقة اختزل معنوياً بالجرعة ١٠٠ ملغم/كغم/يوم وان الفحص النسجي للخصية اظهر ان هنالك تضخماً للخلايا البينية عند التركيز ١٠ ملغم/كغم/يوم، في حين سببت الجرعة ١٠٠ ملغم/كغم/يوم تضخماً في الخلايا القاعدية ونقصان في قطر البربخ، وكذلك ازداد عدد النطف غير السوية ونقص عددها في البربخ، وثبطت عملية نضج النطف في البربخ عند معاملة الحيوانات بخلات السايبرتيرون بتركيز ٥٠ ملغم/كغم/يوم لمدة ١٠ و٢٠ و٣٠ يوماً (Nag *et al.*, ١٩٧٧). اضاف Omezzine وجماعته (٢٠٠٣) ان تعريض الحيوانات الى الفلوتامايد وهي اجنة في بطون أمهاتها يحث عملية الانطاف غير السوية بعد الولادة، وان هذه العملية ارتبطت مع الموت المنظم للخلايا Apoptosis وان عدد الخلايا الميتة يعتمد على مقدار الجرعة، ولم تتأثر كل من خلايا سرتولي والخلايا البينية بعملية الموت المنظم للخلايا، واظهرت الدراسة النسجية تنكساً في عملية الانطاف (McIntyre *et al.*, ٢٠٠١). يعمل الفلوتامايد على تطور جهاز تناسلي غير سوي مثل صغر حجم الخصية وعدم نزولها الى كيس الصفن (Kelce & Wilson, ١٩٩٧). وفي دراسة اخرى اجراها Tanyel وجماعته (٢٠٠٥) اجريت على ١٨ جرذاً من الاناث قسمت في ثلاث مجاميع، اعطيت المجموعة الاولى الفلوتامايد والاخرى اعطيت خلات

السايبرتيرون اضافة الى مجموعة السيطرة التي اعطيت محلول الملح الفسيولوجي اثناء الحمل، اعطي الفلوتامايد من اليوم ١٥-١٩ واعطيت CPA في اليوم ١٥ من الحمل، تم تقدير موقع الخصيتين في عمر ١٢ اسبوع بعد الولادة، حيث وجد ان كلا الخصيتين في ذكور مجموعتي السيطرة وCPA نازلة في كيس الصفن، في حين ٦٠% من مجموعة الفلوتامايد امتلكت خصى غير نازلة الى كيس الصفن. ان معاملة ذكور الفئران بمركب كيميائي نوع Nal-Glu ولمدة اسبوعين مضافاً اليه الفلوتامايد نتج عنه اختزال في وزن الخصية بنسبة ١٦% مقارنةً بمجموعة السيطرة المعاملة بالمركب الكيمياوي فقط وادت المعاملة الى اختزال عدد النطف الى حوالي٢٦٠٠ مرة عن السيطرة. كما اظهرت الدراسة النسجية اختزالاً في عملية الانطاف ابتدأت بتغيير الاورمات النطفية المتطاولة واحتوت حوالي ٧٨-٩٥% من النبيبات ناقلة المني على الاورمات النطفية الدائرية فقط او الخلية النطفية الاولية واختزلت اعداد الخلايا في ٢-٨ من النبيبات بعد المعاملة لمدة اسبوعين (Kangasiniemi *et al.*, ١٩٩٦). كما سبب حقن ذكور الفئران البالغة بالفلوتامايد بتراكيز من ٠.٠٠١٢ الى ١.٢ مايكروغرام/غرام من وزن الجسم لمدة خمسة ايام متتالية غياب الاكتوبلازم المتخصص بين خلايا سرتولي والاورمات النطفية. اما حقن ذكور الفئران حديثة الولادة فقد ادى الى زيادة النسبة المئوية للاورمات النطفية غير السويه مما هي عليه في ذكور الفئران المعاملة عند البلوغ بنفس الجرع (Anahara *et al.*, ٢٠٠٤). ان عزل خلايا سرتولي عند عمر ١٥ يوماً بعد الولادة من ذكور الجرذان التي عوملت امهاتها بالفلوتامايد بتركيز ٢ و١٠ ملغم/كغم/يوم وتنميتها في وسط زرعي وبعد يومين من التنمية قدر محتواها من اللاكتات وجد انخفاض تركيزه في حيوانات المعاملة لكلا التركيزين وان النقص الاكبر (حوالي ٦٠%) نتج من جراء المعاملة بـ ٢ ملغم وقد اعزى السبب الى التغير في مستويات هرمون الشحمون الخصوي وLH في البلازما على الرغم من ان التغيركان غيرمعنوي للهرمونات (Goddard *et al.*, ٢٠٠٣).

ان تعريض الذكور وهي في رحم امهاتها للفلوتامايد سبب تغييرات نسجية في عملية الانطاف ونقصاناً في اوزان القند وتغييرات في الغدد الجنسية الذكرية الملحقة اضافةً الى تأثيره على تطور الخصية ونموها (Miyata *et al.*, ٢٠٠٢; Kelce *et al.*, ١٩٩٨). في دراسة قام بها الهادي (١٩٨٩) على ذكور الفئران البالغة استخدم فيها اربعة انواع من المضادات الاندروجينية وتأثيرها على الجهاز التناسلي والخصوبة، وجد ان المعاملة ادت الى حدوث زيادة في معدل اوزان البرابخ والحويصلات المنوية بالنسبة لمضاد الاندروجين نوع SCH٦٧٥، في حين سببت المعاملة بـ SCH٦٦٧ نقصاً معنوياً في معدل وزن الحويصلات المنوية، اما الدراسة النسجية للخصية فقد اظهرت انتشار السائل الوذمي اضافة الى بعض

الحالات المرضية الاخرى، كما سببت المعاملة نقصاً معنوياً في معدل اقطار النبيبات ناقلة المني. واضاف Chandolia وجماعته (١٩٩١) ان المعاملة بالفلوتامايد تؤثر على الخطوة الاولى (الابتدائية) في عملية الانطاف ويسبب اختزال عدد النطف وذلك بتثبيط تمايز سليفات الخلايا النطفية الى الخلايا النطفية الاولية . في دراسة اخرى لـ Gye و Ohsako (٢٠٠٣) استخدم فيها جرذان بعمر ١٣ اسبوع اعطيت الفلوتامايد بتركيز ٢٥ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم لمدة ٦ ايام وبعد ٨ ايام من اول جرعة وجد ان وزن الخصى كان اقل من اوزان الخصى لمجموعة السيطرة. ان الارتباطات القوية بين خلايا سرتولي والتجهيز الدموي للخصية تقيد حركة الماء والسوائل والخلايا المناعية الدائرة في النبيب ناقل المني، وان وظيفة التجهيز الدموي هي حاسمة لبقاء الخلايا الجرثومية حية والتطور الطبيعي لعملية الانطاف (Saitou *et al.*, ٢٠٠٠).

٢-٤: تأثير مضاد الاندروجين في المظهر الخارجي للولادات الحديثة

اظهرت التجارب ان معاملة الاناث الحوامل بمضادات الاندروجين يؤدي الى اختزال المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الحيوانات المولودة من تلك الامهات وكذلك يحدث تغييراً في عدد الحلمات المحورة وصغر او غياب الغدد الجنسية الملحقة (Mylchreest *et al.*, ٢٠٠٢; Gray *et al.*, ٢٠٠١). يحدث غلق مستقبلات الاندروجين بوساطة مضادات الاندروجين مثل الفلوتامايد مما يؤدي الى انتاج تشوهات تناسلية في ذكور الجرذان المولودة من امهات عوملت بالعقار اثناء مدة الحمل. وفي دراسة على اناث جرذان حوامل اعطيت الفلوتامايد عن طريق الفم يومياً خلال مدة الحمل من اليوم ١٢-٢١ لمعرفة الوقت الذي تظهر فيه التشوهات لاجل الدراسات المستقبلية ولدراسة التعبير الجيني الذي يقود الى تلك التشوهات اعطيت مجموعة من الاناث الفلوتامايد بجرعة مفردة مقدارها ٥٠ ملغم/كغم في الايام ١٦ و١٧ و١٨ و١٩ من الحمل، وبعد الولادة قتلت الذكور البالغة بعمر ١٠٠±١٠ يوم، تم قياس المسافة بين فتحة المخرج والتناسل عند اليوم الاول وبعد١٠٠ يوم ، لم تشاهد أي تشوهات في الاقنية التناسلية في مجموعة السيطرة للذرية الذكور، وشوهدت التشوهات في الحيوانات المعاملة امهاتها في اغلب ايام الحمل وحدثت تشوهات محددة اختلفت مع المعاملة خلال ايام الحمل، ادت المعاملة الى تغيير في الحلمات الدائمة اضافة الى تشوهات في فتحة المهبل في ٧٠% من المواليد الاناث وفقدان الموثه ٦٠% من المواليد الذكور عند اليوم ١٦ من الحمل، بينما ادت المعاملة عند اليوم ١٨ من الحمل الى تشوهات واختزال حجم الموثه في ٩٠% واشد التأثيرات كانت بالمعاملة عند اليوم السابع عشر من

الحمل (Foster & Martha, ٢٠٠٥). تحتاج الحلمات في تطورها الى الاندروجينات وهي بحاجة الى انتاج موقعي لهرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين (Imperato-McGinley *et al.*, ١٩٨٦).

يؤدي تعريض اجنة الحيوانات وهي داخل ارحام امهاتها الى مضادات الاندروجين مثل VZ وphthalate(٢-ethyl) Di وbutyle phthalate و Lin اضافة الى الفلوتامايد الى تغيرات دائمية في المظهر الخارجي، تتزامن تشوهات المظهر الخارجي مع تشوهات في القناة التناسلية الداخلية بالاضافة الى تنكس الخصية (Barlow *et al.*, ٢٠٠٢). اشار Bowman وجماعته (٢٠٠٣) الى ان معاملة اناث الجرذان الحوامل من اليوم ١٢-٢١ من الحمل بمضاد الاندروجين Fin، يؤدي الى نقصان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل وزيادة في تحوير الحلمات وغياب الموثه في ٢١-٢٤% من المواليد الذكور عند اليوم ٩٠ بعد الولادة. ويؤدي تعرض الذكور الى الفلوتامايد خلال مدة الحمل الى اختزال تطور الاعضاء الجنسية الذكرية وربما يرجع السبب الى التثبيط الحاصل للاندروجينات الجنينية خلال مدة المعاملة (Lambright *et al.*, ٢٠٠٠). كما سبب تعرض ذكور الجرذان قبل او بعد الولادة الى الفلوتامايد بتركيز ٦.٢٥-٥٠ ملغم/كغم/يوم اختزالاً في وزن الاعضاء التناسلية وتحولاً بالجنس نحو الانوثة (Feminization) ولاسيما الاعضاء الجنسية الخارجية (Wolfe *et al.*, ٢٠٠١). ويكون التأثير في الحيوانات المخصية اكثر مما في الحيوانات غير المخصية (Heras *et al.*, ١٩٨٨). تؤدي المعاملة اضافة الى التحول بالجنس الى عدم نزول الخصى في كيس الصفن عند البلوغ، اضافة الى حدوث حالة الاستئناث (Schoot, ١٩٩٢) ، وان اغلب الخصى تبقى في التجويف البطني في موقع المبيض قريباً من الكلية، ويحدث الاستئناث على الرغم من التطور الطبيعي للخصية والنمو غير الطبيعي للبربخ (Yamada *et al.*, ٢٠٠٠). ويحدث التحول بالجنس للاعضاء الجنسية الذكرية الخارجية كاملاً عند المعاملة بالفلوتامايد بتركيز ٢٤ ملغم/كغم/يوم في الوقت الذي تتمايز فيه قناة وولف عند التركيز ١٨ ملغم / كغم / يوماً (Imperato-McGinley *et al.*, ١٩٩٢). اشار McIntyre وجماعته (٢٠٠١) ان معاملة الإناث بالفلوتامايد وهي حوامل بتركيز صفر-٥٠ ملغم/كغم/يوم من اليوم ١٢الى ٢١ من الحمل ينتج عنه زيادة في عدد الحيوانات غير نازلة الخصى الى كيس الصفن في كل الحيوانات، في حين لم تؤثر المعاملة معنوياً على المسافة بين فتحة المخرج والتناسل عند اليوم الاول من الولادة وكانت هنالك زيادة في الهاله حول حلمة الثدي اضافة الى احتفاظ الذكور بالحلمات عند اليوم الثالث عشر بعد الولادة وان ٦٥% من الذكور كان لها مظهر خارجي يميل الى الانوثة. بينت الدراسات على الانسان وجود تأثير لمضادات الاندروجين على كل من الذكور والاناث،واجريت دراسة في المكسيك على مواليد بشرية

جدد (٤٢ انثى و٤٥ ذكر). وجد ان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الذكور اكثر مما في الاناث بحوالي مرتين، وارتباط المسافة بين فتحة المخرج والتناسل مع طول الجسم اكثر من وزن الجسم وعمر الاناث، اما معامل الارتباط بين المسافة بين فتحة المخرج والتناسل ووزن الجسم فقد كان ٠.٤٨ و ٠.٦٤ في الذكور والاناث على التوالي (Salazar-Martinez *et al.*, ٢٠٠٤). اما في الحيوانات فأن ارتباط المسافة بين فتحة المخرج والتناسل مع الوزن يكون اكثر من الارتباط مع الطول (Gallavan *et al.*, ١٩٩٩)، وكذلك ترتبط المسافة بين فتحة المخرج والتناسل مع حجم القضيب في الذكور بمقدار (r=٠.٢٧) (Tyl *et al.*, ٢٠٠٤).

اضاف McEwen وRenner (٢٠٠٦) ان ارتباط المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الانسان يكون مع طول الجسم وليس مع وزن الجسم. حيث ان R^2 للطول يكون اكبر وقيمة P يكون اقل وربما يعطي الطول مؤشر افضل من الوزن. في دراسة على ٢٥ طفل لـ Swan وجماعته (٢٠٠٥) استعمل فيها مؤشراً جديداً عرف بدليل فتحة المخرج والتناسل Anogential Index (AGI) والذي هو عبارة عن طول المسافة بين فتحة المخرج والتناسل بالمليمتر مقسوماً على وزن الجسم (كغم) وقد قسم الاطفال الذين تمت معاملة امهاتهم بـ ٤ انواع من مركبات الباثليت استر (احد مضادات الاندروجين) ،لاحظ ان للاطفال AGI اقل من ٢٥% كمعدل تعد ذات AGI قصير وامتلاك قيمة اكثر او مساوية الى ٧٥% تعد عالية ومابين ذلك تعتبر متوسطة ، وأضاف بأن هذه التقسيمات ارتبطت مع تنكس الخصية اثناء تطورها وانها تعطي مؤشراً اولياً حول تطور الخصية، حيث كان التنكس الخصوي بمعدل ٢٠ % لدى ذوي AGI الواطئة في حين كان التنكس بمعدل ٥.٩% فقط لدى الاطفال ذو AGI العالية.

اشار McEwen وRenner (٢٠٠٦) ان القيمة المعنوية لدليل الاعضاء التناسلية (AGI) قد يكون غير معنوي، وذلك لان التغايرات لا يمكن ان تعود فقط الى التغير في الهرمونات، ولكن يمكن ان يتغير هذا الدليل (AGI) في الاطفال ذوي التطور الطبيعي للاعضاء الجنسية الذكرية. ولاحظ Swan وجماعته (٢٠٠٦) بعض الادلة حول حدوث بعض التغيرات في الاطفال الذكور ومنها ان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل تستخدم غالباً كمؤشر لعمل الاندروجينات في الانسان، واضافوا ان بعض الدراسات اشارت ان قصر المسافة بين فتحة المخرج والتناسل هي انعكاس لاختزال الاندروجينات في الرحم، حيث ارتبطت المسافة بين فتحة المخرج والتناسل مع درجة تنكس الخصية وحجم القضيب والاطفال ذو AGI الواطئة امتلكوا كيس صفن صغير وهذه كلها علامات لاختزال عمل الاندروجينات. اما اقتراح الباحث بأن المعلومات حول AGI التي وردت في بحث Swan وجماعته (٢٠٠٥) كانت غير منطبقة

مع القياسات المأخوذة، رغم ان الدراسة الانفة كانت الاولى في العالم على الاطفال التي استخدمت فيها AGI كمقياس جديد.

٢-٥: علاقة مضادات الاندروجين والسلوك التناسلي

اشار Hotchkiss وجماعته (٢٠٠٢) الى الحاجة الى العديد من البحوث لتحديد تأثير تعرض الحيوانات المبكر للاندروجينات على التطور والسلوك، اذ تظهر القوارض عدة سلوكيات ذكرية نتيجة تحول هرمون الشحمون الخصوي الى الاستراديول في الدماغ. ومع ذلك فإن بعض تلك السلوكيات في الحيوانات مثل سلوك الخشونة والانقلاب (Rough & Tumble) تحتاج في تطورها ونموها العضوي الى الاندروجينات. اما الوقت الحرج لتطور سلوك المداعبة فهو يظهر في الفترة المبكرة من الحياة عندما تتداخل عمل الاندروجينات مع المستقبلات الخاصة بها والذي يشكل الاختلافات الجنسية في حياة اليفاعة. اظهرت الدراسات ان زيادة سلوك الخشونة والانقلاب في الذكور تتميز خاصةً بتحفيز المستقبلات في النوى اللوزية (Amygdala) في الدماغ (Meany *et al.*, ١٩٨٣)، والخلل في عمل تلك المستقبلات التي تحصل بالطفرات تؤدي مثلاً الى ظهور الذكورة المؤنثة او الاخصاء في مراحل الحياة الاولى بعد الولادة، وكذلك قد تختزل المعاملة بمضادات الاندروجين في الحياة المبكرة بعد الولادة تعبير سلوك المداعبة في الذكور اليافعة. اشار Hotchkiss وجماعته (٢٠٠٢) الى ان تأثير حقن الحيوانات بمضادي الاندروجين الفلوتامايد بتركيز ٥٠ ملغم/كغم او VZ بتركيز ٢٠٠ ملغم/كغم في اليوم الثاني والثالث بعد الولادة مباشرة، وعند مراقبة السلوك الاجتماعي لحيوانات المجاميع لوحظ ان ارتباط السلوك مع الفعالية الاجتماعية العامة كالشم والاحتكاك الظهري لم يتأثر بالمعاملة عند مقارنتها بحيوانات السيطرة ; في دراسة شملت اناث وذكور الجرذان قام بها Casto وجماعته (٢٠٠٣) لاختبار فرضية التمايز الجنسي للسلوك، مثل سلوك التزاوج خلال مدة تطور الفرد قبل الولادة وكذلك اختبار تأثير هرمون الشحمون الخصوي قبل الولادة على التمايز والسلوك الجنسي وذلك بقياسه بغلق مستقبلات الاندروجين في تطور الذكور عند تعريضها في ارحام امهاتها الى الفلوتامايد، استخدم اناث جرذان نوع Sprague-Dawley بعمر ٥٠ يوماً وسفدت ما بين ٦٠-٧٠ يوماً من العمر، تم حقن الاناث بالفلوتامايد بتركيز ٥ ملغم للايام من ١١-٢١ من الحمل، وعند قياس السلوك التناسلي في الذكور المولودة، وجد ان نجاح احداث الحمل في الاناث لم يتأثر بالمعاملة، حيث

أنجبت ١٣ انثى من اصل ١٥ مقارنةً بأناث السيطرة التي انجبت منها ١٨ من اصل ٢٠، وكان عدد المواليد من كل الاناث ٣٥٤ جرو استخدموا في مختلف التجارب. لم يظهر أي تأثير للمعاملة على عدد المواليد (Litter Size) (نسبة المواليد المولودة حية) حيث كان عدد المواليد في اليوم ١٤ بعد الولادة في حيوانات السيطرة بمعدل ١١.٩ جرو مقابل ١١.٧ جرو في مجموعة المعاملة، ولم يتميز جنس المواليد في اغلب مواليد المعاملة حتى اليوم ١٤ بعد الولادة، حيث لم تتميز الاعضاء الجنسية الخارجية وكيس الصفن. كما تم قياس سلوك المغازلة في الحيوانات بعمر ٣١ يوماً وهو اليوم الذي يمكن ان يتمايز فيه الافراد من ناحية السلوك الجنسي بين الذكور والاناث، ووجد ان ٥٠% من ذكور واناث السيطرة اظهرت سلوك المصارعة Wrestling behavior مقارنةً بحيوانات المعاملة بنسبة ٣١% فقط وكانت الفروقات معنوية . اما سلوك الاطاعة (الخضوع) Submissive behavior كان أعلى معنوياً في الاناث (٣٤.٤%) مما في ذكور السيطرة ١٢.٥% وذكور المعاملة (١٥.٦%). تم اختبار سلوك الجماع والايلاج Couplatory & Intromission عند عمر ٧٠ يوماً، وجد ان جميع ذكور المعاملة لم تستطع القذف Ejaculation بعد الايلاج ، على عكس ذكور السيطرة التي استطاعت القذف بنسبة ٨٤.٤%. كان سلوك الايلاج اعلى معنوياً في ذكور السيطرة وبمعدل ٩٣.٨% مقارنةً بذكور المعاملة ٢٨.١%. كان تكرار عملية الوثب والايلاج اثناء اختبارات الرغبة الجنسية في ذكور السيطرة بمعدل ٠.٥١ وثبة/دقيقة مقابل ٠.٠٤ لذكور المعاملة. اشار Moore وجماعته (٢٠٠١) في دراسة على الاناث الحوامل المعاملة بمضادات الاندروجين Di (٢-ethyl) phthalate أو الفلوتامايد وبجرع مختلفة ان هنالك انثى واحدة اظهرت حالة الافتراس حيث اكلت كل مواليدها خلال ٢٤ ساعة بعد الولادة وكذلك عند الجرعة ١٢.٥ ملغم/كغم/يوم فلوتامايد وان جميع الاناث حملت وولدت طبيعياً وانجبت احدى الاناث ٩ جراء نفقوا جميعاً خلال ساعات عند معاملتها بمضاد الاندروجين الاخر، وانجبت اخرى ٧ جراء عاش منهما اثنان فقط لكنهم امتلكوا اجهزة تناسلية غير طبيعية، واختزل عدد الجراء المولودة بالتراكيز العليا من المضادات الاندروجينية، ولم يتأثرمعنويا" عدد الجراء التي ولدت حية وبقيت حية حتى الفطام والمولودة من حيوانات معاملة بالفلوتامايد. ان معاملة اناث الجرذان من نوع Long-Evans بمضاد الاندروجين VZعن طريق الفم يومياً وبتراكيز ١ و٣ و٦ و١٢ ملغم/كغم عند اليوم الرابع عشر من الحمل الى اليوم الثالث بعد الولادة وفحص السلوك الاجتماعي للنسل الناتج عند اليوم ٢٢ و٣٤ بعد الولادة وبعد وصولها الى البلوغ لوحظ ان المعاملة لم تؤثر على سلوك المغازلة والمداعبة معنوياً عند عمر ٢٢ يوماً، وازداد سلوك المداعبة عند عمر ٣٤ يوماً بعد الولادة عند تركيز ١٢ ملغم/كغم مقارنةً بذكور السيطرة وشوهدت اغلب الزيادة بالاحتكاك بمؤخرة العنق Nape

contact وسلوك الهجوم (الانقضاض) Pounce behavior. ان التأثير في سلوك الذكور كان اعلى مما في الاناث واظهرت الذكور المعاملة اختزالاً معنوياً في انعاظ القضيب في كل الجرع المستخدمة (Colbert *et al.*, ٢٠٠٥).

اشار Kastner وApfelbach (١٩٨٧) ان معاملة حيوان ابن عرس بمضاد الاندروجين CPAلم تسبب أي اختلافات معنوية في سلوك الوثب (Mounting) مقارنة" مع مجموعة السيطرة لكنها اختزلت كلاً من سلوك الانعاظ Erection والايلاج والقذف.

وفي دراسة قام بها Fredricsson وCarlstrom (١٩٨١) على الرجال وجد ان معاملة هؤلاء الرجال بـ ١٠ ملغم في اليوم من CPAولمدة ٨-١٤ اسبوعاً سببت عقماً مؤقتاً اضافة الى اختزال الرغبة الجنسية وقلة الانعاظ لديهم.

٢-٦: مضادات الاندروجين والهرمونات

درست المستويات المختلفة للهرمونات وبالاخص الهرمونات الجنسية ومنها هرمون الشحمون الخصوي اضافة الى الهرمونات الاخرى في العديد من الدراسات. ففي دراسة قام بها Tyl وجماعته (٢٠٠٤) استخدم فيها مضاد الاندروجينBBP وجد انBBP كان فعال نسبياً في تثبيط عمل الاندروجين في البربخ والغدد الجنسية الملحقة. بينما كان CPAاكثر فعالية في تثبيط مستوى البروتين المرتبط بالهرمون مقارنة مع المجاميع الاخرى، سببت معاملة الفئران بCPAفي يوم الولادة الى عمر ٤٠ يوماً انخفاضا" معنوياً من تركيز الاندروجينات الخصوية (الشحمون الخصوي، وهرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين) عند عمر ٤٠ يوماً في حيوانات المعاملة مقارنةً بالسيطرة، وسبب اعطاء خلات السيبروتيرون اختزال مستوى هرمون LH عند عمر ٤٠ يوماً لكنه عاد الى مستواه الطبيعي عند عمر ٦٠ يوماً. وازداد مستوى هرمون FSH عند عمر٦٠ يوماً مقارنةً بعمر ٤٠ يوماً (Jean-Faucher *et al.*, ١٩٨٤). سبب اعطاء الفلوتامايد بتركيز١٠٠ملغم/كغم/يوم في الجرذان المخصية الى انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي في حين ازداد مستوى هرمون T_3 معنوياً من جراء المعاملة بمضاد الاندروجين DDE (Lambright *et al.*, ٢٠٠٠). ازداد تركيز هرمون LH في الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد بتركيز ١٥.٠-١٠ملغم/كغم/يوم ولم يتغير مستوى هرمون الشحمون الخصوي في نفس الحيوانات المعاملة (Yamada *et al.*, ٢٠٠٠). ولم تؤدي المعاملة بCPA إلى تغيير معنوي في مستوى هرمون الشحمون الخصوي في حين كان مستواه اعلى معنوياً في المجموعة المعاملة بالفلوتامايد مقارنةً بحيوانات السيطرة

(Tokary, ١٩٨٧). اشار Suffrin وCoffey (١٩٧٦) ان معاملة الجرذان الذكور البالغة بالفلوتامايد سبب نقصاً معنوياً في مستوى هرمون الشحمون الخصوي وقد اعزى السبب الى اختزال صنع او تحرر مغذيات القند وبالتالي انعكس على نقصان في صنع هرمون الشحمون الخصوي، الا ان Sodersten وجماعته (١٩٧٥) وجدوا ان مستوى هرمون الشحمون الخصوي يزداد عند معاملة الجرذان بالفلوتامايد بجرعة ٥٠ ملغم/كغم/يوم تحت الجلد لمدة طويلة وقد اعزى السبب الى زيادة مستوى مغذيات القند. تؤدي معاملة اناث الجرذان بمضاد الاندروجين CPAفي الثلث الاخير من الحمل بالتركيز ٠.٥-١ ملغم/يوم الى عدة تغييرات صمية في الذكور المولودة عند بلوغها، منها نقصان في مستوى هرمون الحليب (Prolactin) وزيادة تركيز هرموني LH وFSH، وتحدث زيادة تركيز هرمون الشحمون الخصوي في حالة حدوث نقص في وزن البروستات (Gomez *et al.*, ١٩٨٤). اما معاملة الجرذان من اليوم ١٢ حتى اليوم٢١ من الحمل بـ ٦ انواع من مضادات الاندروجينCPA,Flu,DDE,Lin,Vz,Di(n-butyle)Phthalate على انفراد ينتج عنه خلل في تراكيز الهرمونات في الذكور المولودة من تلك الامهات . ووجد O'Connor وجماعته (٢٠٠٢) ان تأثير المعاملة على التوازن الهرموني تزيد مستوى هرمون الشحمون الخصوي وكذلك هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين DHT والاستراديول E_2 بالاضافة الى كل من FSH وLH في حين لم يتأثر مستوى هرمون الحليب بالمعاملة بالفلوتامايد، وتؤدي المعاملة بCPA بتركيز ١٠،٥٠و١٠٠ ملغم/كغم/يوم الى زيادة مستوى هرمون الشحمون الخصوي والاستراديول ونقصان في FSH، وان المعاملة بكلاً من داي بيوتايل باثليت وفينكلوزولين ولينورون تؤدي الى خفض مستوى هرمون الشحمون الخصوي و هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين.امامستوى هرمون النمو Growth hormone فلم يتأثر مستواه بالمعاملة بالفلوتامايد (Pazos *et al.*, ٢٠٠٠). اشارAdamopoulos (١٩٨١) ان معاملة الحيوانات بCPAاثرت على المحور تحت المهاد-النخامي اما ارتباط CPAمع ايثانايل استراديول فقد سبب خفض نشاط مغذيات القند وكذلك اختزال تاثير هرمون الشحمون الخصوي. وفي دراسة على الرجال قام بها Fredricsson وCarlstrom (١٩٨١) وجدوا ان معاملة الرجال بخلات السايبروتيرون بجرعة ١٠ ملغم/يوم لمدة ٨-١٤ اسبوعاً سبب نقصاً في مستوى هرمون FSH والاستروجين مقارنةً مع هرموني LH والشحمون الخصوي، واستنتج بأن CPA لها تأثير مضاد للاندروجين في المحور تحت المهاد-النخامي اضافة الى تأثيره كمضاد اندروجين على الغدد والاعضاء الجنسية الملحقة. اما في الأطفال فقد سببت المعاملة بخلات السايبروتيرون نقصان معنوي في مستوى الكورتيزول ً ولها تأثير مضاد لمغذيات القشرة الكظرية او له تأثير مثبط مباشر على التغذية الاسترجاعية لمحور الخصية – النخامية - تحت المهاد ويكون هذا التأثير اكبر عند استعمال مضادات اندروجين نقية مثل الفلوتامايد فإنها تسبب زيادة في افراز هرمون LH وبالتالي زيادة هرمون الشحمون الخصوي-Pham) Hun *et al.*, ١٩٨٤). ان زيادة مستوى هرمون الشحمون الخصوي تكون اكثر عند معاملة الرجال بالفلوتامايد بجرعة ٢٥٠ ملغم لثلاث مرات باليوم ولمدة ١٤ يوماًوكذلك مستوى LH (Kunth *et al.*, ١٩٨٨). وفي دراسة على النساء المشعرات قام بها Lunell وجماعته

(١٩٨٢) اعطيت النساء CPA بمعدل ٥٠ ملغم/يوم، لم تسبب المعاملة أي تغيير في مستوى هرمونيLH وFSH ولم يحدث النقص في افراز مغذيات القند الا بعد اسبوع من المعاملة وبجرعة ١٠٠ ملغم/يوم، في حين تؤدي المعاملة الى نقصان معنوي في مستوى الاستروجين وان تأثيره على الاستروجين بسبب تأثيره المباشر على عملية صنع الستيرويدات المبيضية وبعد ذلك يحدث انخفاض مستوى مغذيات القند ثانوي، كما اوضحت الدراسة بأن CPA فعال في تقليل الزيادة الحاصلة في مستوى هرمون الشحمون الخصوي. ان معاملة النساء ذوات مستوى الاندروجين العالي والنساء ذوات دورة الطمث الطبيعية بالفلوتامايد بتركيز ٢٥٠ ملغم في اليوم الاول من الدورة وفي اليوم الثاني من الدورة بتركيز ٧٥٠ ملغم يومياً لمدة ستة ايام وعند اخذ عينة دم خلال ٨ ساعات بعد اليوم الاول واثناء المعاملة (في اليوم الثاني والسادس) سببت نقصاناً معنوياً في نبضات هرمون LH في النساء ذوات الاندروجين العالي مرتبطاً بنقص في معدل تركيز هرموني LH وFSH وكان النقص معنوياً بعد ٦ ايام من المعاملة في حين لم تؤثر المعاملة على الهرمونات الجنسية المرتبطة بالكلوبيولين Sex hormone binding globulin والاستراديول، ولم تظهر النساء الطبيعيات أي اختلافات في كل مستويات الهرمونات التي درست (Sir-Petermann *et al*., ١٩٩٣).

٢-٧: علاقة مضادات الاندروجين باعضاء الجسم الاخرى غير التناسلية

لمضادات الاندروجين اعضاء هدف اخرى غير تناسلية، وتعمل هذه المضادات على جميع الاعضاء الهدف والتي تتأثر بالاندروجينات بالظروف الطبيعية او المرضية (Dorfman, ١٩٧٠).

في دراسة قام بها Bahceci وجماعته (١٩٩٩) لتقدير التغيرات التأيضية وتأثيرات الفلوتامايد على ٢٢ امرأة بمعدل عمر ٢٣.٧ سنة مصابة بمتلازمة المبيض المتعدد الاكياس Polycystic ovarian syndrome (PCOS) تم فيها قياس مؤشر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) ومعدل الخصر-الورك (Waist:hip ratio)، أعطيت الاناث الفلوتامايد بجرعة ٧٥٠ ملغم / يوم لمدة ٦ اشهر لم تتأثر دورة الطمث بمختلف اوقات مدة المعاملة ، الا ان المعاملة اثرت على مستوى Low Density Lipoproten (LDL) - كليسترول حيث اختزال مستواه من ٨٨±٣٢ الى٦٠±٢٥ ملغم / ديسيلتر على التوالي. وازداد مستوى High Density Lipoproten(HDL) - كوليسترول من ٤٤.٨±٣.٩ الى ٤٦.٥±٣.٢ ملغم/ ديسيلتر. اما

مؤشر كتلة الجسم (BMI) ومعدل الخصر-الورك فلم تتأثر بالمعاملة لمدة ٣ و٦ اشهر. اثرت معاملة الجرذان بكل من الفلوتامايد بتركيز ١٠٠ملغم/كغم/يوم معنوياً على زيادة وزن الكبد ووزن الجسم مقارنةً بحيوانات السيطرة مما يدل على تسمم الكبد، ولم يتأثر وزن الكبد بالمعاملة بLin بتركيز١٠٠ملغم/كغم/يوم(Lambright *et al.*, ٢٠٠٠) . في حين اثرت المعاملة بمضاد الاندروجين PP-DDE على الكبد بزيادة وزنه (Yamada *et al.*, ٢٠٠٤). في دراسة على نساء معدل اعمارهن ١٨.٧±٠.٣ سنة من ذوات (PCOS) قام بها Ibanez وDeZagher (٢٠٠٣) تم دراسة الصفات السريرية والايضية وجد ان المعاملة بالفلوتامايد لمدة ١٢ و١٨ شهراً وتأثيره على الشعرانية ان هنالك نقصاً واضحاً في مقدار الشعرانية وتغيرات في الدهون ، وتلك التغيرات لم تصاحبها تغيرات واضحة في مؤشر كتلة الجسم، واظهر كلا" من الكلية والكبد ثباتاً في العمل. أشار Cusan وجماعته (١٩٩٤) في دراسة على ٥٣ امرأة قبل سن اليأس ويعانين من الشعرانية قسمت عشوائياً الى مجموعتين عوملت مجموعة بالفلوتامايد بجرعة ٢٥٠ ملغم مرتين باليوم والأخرى SPL بجرعة ٥٠ ملغم مرتين باليوم، لوحظ بعد ٦ اشهر من العلاج اختزال كبير في مقدار الشعرانية لمجموعة الفلوتامايد وسبب العلاج نقصان حوالي ٨٠% في حب الشباب والافراز الدهني او الزهمي وكذلك في مقدار فقدان الشعر، في حين سبب العلاج الستيرويدي SPL اختزال في حب الشباب بمقدار ٥٠%، حيث من المعروف بأن الشعرانية وبعض الحالات الاخرى مثل حب الشباب والسيلان الدهني تستجيب للعلاج بمضادات الاندروجين. اضاف DeAmorim وجماعته (٢٠٠٥) ان اصابة الكبد عند تناول الفلوتامايد عن طريق الفم في علاج حب الشباب ربما يحدث كأصابة ثانوية نتيجة استعمال الدواء حيث من المعروف ان الكبد هو العضو الرئيس لايض اغلب انواع الادوية، واغلب الاصابات بالكبد تكون على شكل التهاب كبدي حاد وينعكس كتنخر في خلايا الكبد، او تغيير في القيم الحيوية لبعض انزيمات الكبد الى فشل كبدي حاد، والمعاملة لمدة ٦ اشهر ادت الى فقدان الوزن واختزال معنوي لانزيمات الكبد. ولم يلاحظ أي تغييرات في مستوى انزيمات الكبد وكذلك في حجم الخلايا المرصوص (PCV) للمرضى المستعملين الفلوتامايدكعلاج لمدة ٣ اشهر (Murphy *et al.*, ٢٠٠٤). اشارSrinivasan وجماعته (١٩٩٧) ان الفلوتامايد يمكن ان يسبب ضررا" للكبد مرتبطاً بالالتهاب، وان تناول الفلوتامايد يعمل على تغيير نشاط الخلايا الالتهابية متعددة الانوية البيضاء ويستحث التهاب الكبد مع الصفراء والخلايا العدلة واللمفية التي شوهدت خاصة في المساحة المتنخرة من الكبد. والمستويات العليا منه زادت توليد ايون السوبر اوكساید ($O^{-}_{٢}$). كما يعمل الفلوتامايد على زيادة انزيم Transaminase وكذلك تنخر كبد جنيني (Crownover *et al.*, ١٩٩٦). في دراسة

على ١٧ مريضاً مصاباً بسرطان الموثة عولجوا بالفلوتامايد بجرعة٧٥٠ ملغم/يوم لوحظ ان جميع المرضى كانوا يعانون من وظيفة كبد غير طبيعي، واغلب الحالات اظهرت انهم مصابون بتسمم الكبد المزمن مرتبطاً بزيادة مستوى انزيمات الكبد، ان آلية الاحيائية للفلوتامايد باستحثاث تسمم الكبد غير معروفة(Wysowski *et al.*, ١٩٩٣). وجد Adamopoulos (١٩٨١) ان اعطاء خلات السابيريترون مع ايثنايل استراديول Ethinyl estradiol (EE) يكون فعال ومؤثر لمعاملة النساء المشعرات، وان اعطاء خلات السابيريترون من اليوم ٥-١٤ من دورة الطمث بجرعة ١٠٠ ملغم/يوم و٥٠ مايكروغرام من (EE) لاحظ اختزال كمية الشعر بشكل واضح في الوجه والشفه العليا والذقن ونقصان كمية الشعر في منطقة اسفل البطن والصدر.

تسبب المعاملة بالفلوتامايد مختلف التأثيرات المفيدة في ذكور الجرذان التي تتعرض الى صدمات نزفية (Hemorrhagic shock) وذلك كنتيجة مباشرة لتأثير توسع الاوعية الدموية الصغيرة والكبيرة وذلك لعمله على ارتخاء الحلقات الابهرية والاوعية الدموية للامعاء الدقيقة ولكن يقل تأثيره عند حقنه مع هرمون الشحمون الخصوي (Zheng *et al.*, ٢٠٠٢).

اشار Baltau وجماعته (٢٠٠٣) ان معاملة اناث الجرذان بالفلوتامايد بجرعة ٣٠ ملغم/كغم/يوم لمدة ٤ اسابيع لم تظهر تغيرات في وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة، لكنها ادت الى نقصان معنوي في ضغط الدم الانقباضي (Systolic blood pressure) عند عمر ١٢ اسبوعاً وبدون حدوث تغييرات في معدل ضربات القلب، كما ادت المعاملة الى ضرر في كل من الكلية والقلب، في حين لمتظهر الدراسة النسجية للكلية أي تغييرات بعد المعاملة.وفي دراسة لمعرفة تأثير اعطاء مضادي الاندروجين الفلوتامايد وCas على الغدة النخامية لتقدير التغيرات في تراكيز مغذيات القند في ذكور جرذان نوع Spargu-Dawley بعمر ٢٣ يوماً، حقنت بالمضادين على انفراد بتركيز ١٠ ملغم/جرذ/يوم ولمدة ١٠ ايام، تم فحص الغدة النخامية بوساطة المجهر الضوئي والالكتروني. لوحظ ازدياد كل من معدل مساحة الخلايا والكثافة الحجمية لها معنوياً، والكثافة الحجمية للخلايا الفارزة لهرمون LH في الحيوانات المعاملة بالفلوتامايد على عكس كاسودوكس. كما اظهر الفحص بالمجهر الالكتروني نوعين من خلايا مغذيات القند، النوع الاول كبيرة ذات قطر (٣٠٠-٥٠٠) نانومتير وصغيرة (١٥٠-٢٠٠) نانوميتر من الحبيبات الفارزة، بينما النوع الثاني من الخلايا صغيراً وأظهرت فقط حبيبات صغيرة (١٠٠-٢٠٠) نانوميتر والمعاملة بكلا المضادين اظهر نقصان الحبيبات الفارزة (Console *et al.*, ٢٠٠١). وتسبب المعاملة بالفلوتامايد تسمماً معوياً معدياً في المرضى اللذين يستخدمونه كعلاج (Fossa *et al.*, ٢٠٠١). كما تعمل

المعاملة على ضعف الثدي وتغيير في شكل الحلمة عند النساء بالاضافة الى الاسهال (Narayan *et al.*, ١٩٩٦)، وكذلك يؤدي وصول الفلوتامايد داخل الرحم الى تغيير في تطور الغدد اللبنية (Rayner *et al.*, ٢٠٠٤; Nikaido *et al.*, ٢٠٠٤). تؤدي معاملة ذكور الجرذان بالفلوتامايد بعد احداث الجروح النزفية فيها الى تخفيف حدة الصدمة التي تتبع تلك الجروح، استخدمت ذكور جرذان نوع Spargu-Dawley بعد خفض معدل ضغط الدم لها الى ٤٠ ملم/زئبق لمدة ٩٠ دقيقة، ثم اعطيت الفلوتامايد بجرعة مفردة ٢٥ ملغم/كغم، بعد ٢ ساعة من احداث الجرح النزفي والمعاملة بالفلوتامايد، تم فحص مستقبلات الاستروجين نوع الفا وبيتا في الامعاء، وجد ان المعاملة بالفلوتامايد تزيد المستقبلات الاستروجينية نوع بيتا في الرنا الرسولي في الامعاء وكذلك زيادة الهيم المؤكسج ومنعت حدوث الوهن اثناء نزف الامعاء، والفائدة من استخدام الفلوتامايد هو تنظيم مستقبلات الاستروجين نوع بيتا وزيادة تنظيم الهيم المؤكسج (Huang-Ping *et al.*, ٢٠٠٦).

اشار Nakayama (١٩٧٩) ان معاملة الجرذان بمضادات الاندروجين مثل TSAA٢٧٢,TSAA٢٩١ وCPA سبب نقصاً معنوياً في وزن غدة التوثة والطحال ووزن الجسم عند المعاملة بجرعة ٥ ملغم/جرذ خلات السابيريترون، في حين لم تسبب المعاملة بـ TSAA٢٧٢,TSAA٢٩١ بجرعة ٥٠ ملغم/جرذ أي نقصان في وزن الجسم او الغدة الكظرية ولكن ظهر نقص معنوي في وزن غدة التوثة وزيادة في وزن العضلة الرافعة للمخرج (ani Levator muscle) وزيادة وزن الكبد عند استعمال TSAA٢٩١ بينما سبب TSAA٢٧٢ زيادة غير معنوية في وزن الكبد.

٢-٨: غدة الموثة تطورها وآلية نمو الورم

اشتق مصطلح الموثة (البروستات) من المصطلح الاغريقي (Prohistani) والتي تعني انتصاب في القسم الامامي وتعود الى زمن هيروفيليس في الاسكندرية الذي استخدم المصطلح في سنة ٣٥٥ قبل الميلاد لوصف العضو الصغير امام العانة (Kirby *et al.*, ١٩٩٦)، ويقدر حجم هذه الغدة بحجم حبة الكستناء (Chestnut) اما موقعها فهو تحت المثانة وامام المستقيم. الوظيفة الاولية للموثه انتاج سوائل تساعد على نقل غذاء النطف(nourish sperm) المارة من الخصى وخلال الاقنية والى خارج الاحليل (Sokoloff *et al.*, ٢٠٠٢). اصبح من الثابت ان نمو غدة الموثه يعتمد على سيطرة كل من الاندروجينات والاستروجينات،وتكاثر خلاياها يعتمد جزئياً على مستقبلات بيتا الاستروجينية

(Lund *et al.*, ٢٠٠٤).تعتمد الموثه في نموها على انزيم ٥α-reduced androgen وتنظيم وظيفتها الطبيعية بوساطة الاستروجينات التي تستخدم منظماً للنمو الفسيولوجي لها (Weihua *et al.*, ٢٠٠٢)، وتحتاج الى هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين في نموها (Berman *et al.*, ١٩٩٥). يؤدي تكاثر انسجة خلايا الموثه بشكل غير سوي الى زيادة حجم الموثه على شكل ورم يتميز بزيادة حجم مكونات السدى (Stroma) لغدة الموثه، وتشمل تلك التغييرات مكونات الحشوة (Matrix) الخلوية الخارجية وبعض تلك التغييرات ترتبط مع فعالية وتعبير عوامل النمو (Cross *et al.*, ٢٠٠٥). تعد العضلات الملساء المكون الرئيس في سدى الموثه وتؤدي احد الادوار المهمة في تكاثر انسجة الخلايا بشكل غير سوي في الورم الحميد (Lin *et al.*, ٢٠٠١). وربما تعمل العضلات الملساء على تغيير المظهر الخارجي للغدة خلال تطور انسجة الموثه (Lin *et al.*, ٢٠٠٥). اضاف Lin وجماعته (٢٠٠١) ان الهرمونات الستيرويدية والنواقل العصبية الكظرية نوع الفا ١(α١) تنظم بقوة تعبير البروتينات المتقلصة في تلك الالياف العضلية. ان تطور الانسجة غير السوية في ورم الموثه الحميد هو شائع بين الرجال كبار السن وحوالي اكثر من ٨٠% من الرجال بعمر (٥٠-٦٠) سنة لديهم استعداد بدرجات مختلفة للاصابة. تبقى العمليات الوظيفية المرضية الجزيئية غير واضحة ويمكن ان تقود التغيرات في العضلات الملساء خلال النمو غير السوي الى حدوث الورم (Lin *et al.*, ٢٠٠٠). اظهرت الدراسات بوضوح ان خلايا الموثه المتسرطنة تعتمد على الاندروجينات لكنه يمكن ان يسهل بعدد من عوامل النمو المنتجة موقعياً (Dahiya *et al.*, ١٩٩٦). تعد الاورمات الليفية الاساسية(Basic fibroblast) احد عوامل النمو، والتعبير العالي لهذا العامل سجل في انسجة الخلايا المتورمة في نمو الموثه غير السوي الحميد (Saez *et al.*, ١٩٩٩).ان استخدام العلاجات لخفض تراكيز الاندروجينات الجهازية هواحد العلاجات الرئيسة لسرطان الموثه (Williams *et al.*, ٢٠٠٥)، وتلك العلاجات اما تزيل او تمنع عمل الاندروجينات وفي اغلب الحالات فإن العلاج يؤدي الى تنكس الخلايا السرطانية بسبب ان الموثه او اغلب اورام الموثه الاولية يعتمد على الاندروجينات للنمو وتفادي الموت المنظم للخلايا (Grossmann *et al.*, ٢٠٠١)، ان اكثر من ٩٠% من سرطان الموثه يتطور من الخلايا الغدية للموثه. وتحدث عدد من الاحداث الجزيئية في بداية نشأة الورم في الموثه (Hanahani & Weinberg, ٢٠٠٠). تلك الاحداث تشمل مثيلة (Methylation) غير طبيعية يعقبها تحفيز جينات الورم ويصاحبها عدم تحفيز آلية اصلاح DNA وعدم تنشيط عوامل كبح الورم وزيادة في تصنيع وفعالية مستقبلات عوامل النمو (Russell *et al.*, ١٩٩٨). ان تلك الاحداث تقود الى نمو غير محدود لخلايا الورم، مع تقدم خلايا الورم تنتقل (تفر) خلاياه وتنتشر من غمد الموثه الى العقد اللمفاوية والعظم ويجب ان تطور القدرة على مهاجمة الخلايا الميتة حيوياً ومهاجمة الانسجة وانتاج اوعية دموية شعرية. واضاف Grossmann وجماعته (٢٠٠١) الى ان خلايا الورم تمتلك اليات مختلفة تجعلها مقاومة منها: اولا: حدوث الطفرات في مستقبلات الاندروجينات التي ترتبط مع الهرمونات او تضخم في جين مستقبلات الاندروجين والتي تؤدي الى زيادة حساسية الورم الى المستويات الواطئة جداً من الاندروجينات التي تنتج من الغدة الكظرية، ثانياً: الطفرات في مستقبلات

الاندروجين سوف يسمح لها للاستجابة لاي ستارويدات او حتى مضادات الاندروجين. ثالثاً: التغيير في التداخل بين مستقبلات الاندروجين وبعض الخلايا المتضافرة (المتعاونة) (Coactivators) سوف تسمح بطفرة او عدم الطفرة في مستقبلات الاندروجين لتصبح ناشطة بوساطة اندروجينات الكظر او أي ستارويدات او مضادات الاندروجين. ورابعاً: التغيير في تعبير الجينات او وظيفتها في تنظيم عوامل نمو الببتيدات او Cytokinase سوف بسبب تنشيط غير مناسب (Inappropriate) لمستقبلات الاندروجين.

ان المعرفة الوراثية حول سرطان الموثه ربما يحدث في بعض الرجال اللذين تطور لديهم سرطان الموثه وهم في اعمار صغيرة والانحراف الجيني للخلايا السرطانية هي اما موروثة او مكتسبة، وزودتنا الدراسات في العقدين الأخيرين بمعلومة مفادها أن سرطان الموثه ربما يظهر كعناقيد في العوائل (Sokoloff *et al.*, ٢٠٠٢). في دراسة مسحية قام بها Cannon وجماعته (١٩٨٢) لعوائل عديدة وجد ان سرطان الموثه يظهر أقوى بأربع درجات في العوائل ذات العناقيد بعد سرطان الشفه والجلد والمبيض، ويرتبط أكثر مع العوائل ذات سرطان القولون او الثدي. أضاف Steinberg وجماعته (١٩٩٠) ان تاريخ العوائل موجب بالنسبة لسرطان الموثه وذلك عند فحصه للسرطان في ٦٩١ رجلاً مصاباً و٦٤٠ متزوجاً (Couple) كمجموعة سيطرة ، وتلك الدراسة اثبتت بأن هنالك عوامل في الرجال تورث سرطان الموثه، وان هؤلاء اللذين آباؤهم او اخوانهم تأثروا بالاصابة يملكون استعداداً اكثر مرتين لتطور سرطان الموثه، واجريت دراسات عديدة حول سرطان الموثه في التوائم بينت بأن التوائم التي ولدت من بيضة مخصبة واحدة هي اكثر تردداً في معدل الاصابة من التوائم التي جاءت من اكثر من بيضة واحدة (غير صنوية) مما يدل على التوزيع الوراثي المتجمع للعوائل المصابة بسرطان الموثه (Sokoloff *et al.*, ٢٠٠٢).

يعد سرطان الموثه المسبب الثاني للوفاة في الولايات المتحدة الامريكية بالنسبة للرجال (Crowford, ٢٠٠٣). ويعتقد انه يأتي بعد سرطان الجلد، والتقديرات لتلك الاصابات في عام ٢٠٠٠ كان ١٨٠٤٠٠ حالة فحصت، وان ٣١٩٠٠ رجل متوفي بذلك المرض (Greenlee *et al.*, ٢٠٠٠).

وربما سيصل سرطان الموثه من الوبائية في اغلب المناطق الغربية من العالم، وفي سنة ٢٠٠١ قدرت حوالي ١٩٨١٠٠ حالة جديدة من الاصابة بالمرض (Greenlee *et al.*, ٢٠٠١). ويصاب حوالي واحد من اصل سبعة رجال بسرطان الموثه في امريكا (Sokoloff *et al.*, ٢٠٠٢). في سنة ٢٠٠٣ تم تقدير ٢٢٠٩٠٠ حالة اصابة جديدة بسرطان الموثه في الولايات المتحدة وان ٢٨٩٠٠ من هؤلاء ماتوا بسبب المرض (Thum, ٢٠٠٣)، وحوالي ٣٠% من هؤلاء المرضى كانوا معالجين ولكن عاد الورم لهم. اضاف Mohler وجماعته (٢٠٠٤) ان سرطان الموثه يمكن ان يعود وذلك بعد حرمان الاندروجين بالعلاج وقد اعزى السبب الى مستقبلات الاندروجين التي ربما تؤدي دوراً

مركزياً في تطور سرطان الموثه العائد. ان المعرفة حول العلاقات البايوكيميائية الحديثة هي مهمة جداً لتشخيص ومراقبة مرض سرطان الموثه (Zoubak *et al.*, ٢٠٠٥).

٢-٨-١: مضادات الاندروجين والموثه

أظهرت الدراسات ان الأهمية العلاجية التطبيقية لمضادات الاندروجين تكمن في قدرتها على معالجة عدة حالات وامراض شائعة من بينها سرطان الموثه (Stivel *et al.*, ١٩٨٢).

في دراسة عشوائية لمعرفة تأثير حجب الاندروجين الكلي (Total androgen blaned) للمرضى اللذين لم يعالجوا سرطان الموثه استخدم Ozono وجماعته (٢٠٠٠) مضاد الاندروجين خلات الكلورومادينون (Chloromadinone acetate) والفلوتامايد وجد زيادة في مستوى هرمون الشحمون الخصوي والمستضدات المتخصصة بالموثه للمرضى اللذين عوملوا بالفلوتامايد بعد ٣ أيام من العلاج، وان حجب الاندروجين الكلي بالمعاملة بالمضادات الاندروجينية هدفت لإزالة تأثير هرمون الشحمون الخصوي المشتق من الخصية وكذلك حجب تأثير اندروجينات الكظر، حيث من المعروف ان سرطان الموثه يحتاج تجهيزاً هرمونياً ذكرياً للنمو، وان حجب الاندروجين يعمل على إبطاء أو ايقاف نمو الخلايا السرطانية تماماً. أضاف Umrethia وجماعته (٢٠٠٥) ان عمل الفلوتامايد في علاج سرطان الموثه هو التأثير على مستوى المستضدات المتخصصة في الدم العاملة على الموثه وربما يستخدم مرتبطاً مع الاخصاء في معالجة المرض أو يستخدم لمنع انطلاق عوامل إطلاق هرمون LH عند معالجة سرطان الموثه المتقدم. يستخدم الفلوتامايد كذلك في معالجة ورم الموثه غير الخبيث، وقوة التأثير النسبي للفلوتامايد والاختلاف في الوقت المستخدم فيه الفلوتامايد للعلاج لم يجد له تأثيراً معنوياً في عملية الشفاء (Fossa *et al.*, ٢٠٠١). وجد ان إعطاء CPA لـ ٢٨ رجلاً مصاباً بسرطان الموثه وبجرعة ٣٠٠ ملغم باليوم ادى الى استجابة جميع المرضى للعلاج وشفوا من المرض (Smith *et al.*, ١٩٧٣). وفي دراسة أخرى لـ Jacobi وجماعته (١٩٨٠) على ٤٢ مريضاً قسموا الى مجموعتين، اعطيت المجموعة الأولى (٢١) مريض CPAبتركيز ٣٠٠ ملغم في الشهر والثانية أعطيت استراديول اندسيليت Oesterdiolundecylate بجرعة ١٠٠ ملغم لمدة٦ اشهر، بينت النتائج اختزال سرطان الموثه في ١٦ مريضاً عولجوا بخلات السايبريترون.

أشار Mukhtar وجماعته (٢٠٠٥) ان عصير الرمان ربما يستخدم في احد الأيام لعلاج سرطان الموثه او لمنع حدوثه، حيث ان الرمان مصدر غني بمضادات الاكسدة

(Antioxidant) ويحتوي على الانثوسيانين والتانين، ففي دراسة قام بها فريق من جامعة ديسكنز في الولايات المتحدة قاموا بفحص قدرة مضادات الاكسدة الموجودة في الرمان لمنع بداية سرطان الموثه، وكذلك استخدم عندما اصبح الورم اكثر عدوانية، عرضت تلك الخلايا الى مستخلص عصير الرمان فوجدوا ان قدرة نمو الخلايا ثبطت بالاعتماد على الجرعة المأخوذة من العصير، تم بعد ذلك تجريب المستخلص على الفئران التي استحث فيها الورم واعطيت مستخلص عصير الرمان بتركيز ٠.١% او ٠.٢%. اظهرت النتائج بطء نمو الورم وتطوره فيها معنوياً وكذلك نقصاً في مستضدات الموثه المتخصصة في المجموعة المجرعة بعصير الرمان مقارنةً بالحيوانات التي اعطيت الماء فقط. وفي دراسة أخرى على منتجات الطماطة قام بها Kirsh وجماعته (٢٠٠٦) ذكر ان منتجات الطماطة والصبغة الحمراء المستخلصة من ثمار الطماطة (Lycopen) ربما تختزل خطر سرطان الموثه، لكنه لم يجد اختزالاً معنوياً كبيراً في خلاياه عند اعطاء تلك المنتجات للمرضى الذين تناولوا تلك المنتجات. وجدت الدراسات ان فيتامين D يؤدي دوراً مهماً وخطراً عندما ينقص في حدوث سرطان الموثه، حيث اشار Sokoloff وجماعته (٢٠٠٢) ان فيتامين D بأمكانه كبح نمو خلايا الموثه، لذلك الافراد اللذين يعيشون في المناطق التي تتعرض لضوء الشمس هم اقل اصابة وتطوراً لسرطان الموثه.

الفصل الثالث Chapter Three

المواد وطرائق العمل Materials & Methods

٣-١: الحيوانات المستعملة

تضمنت الدراسة ١٣٧ جرذاً سويسرياً ابيضا (*Rattus rattus*)، شملت ٨١ ذكراً و٥٦ انثى. وضعت الحيوانات في جميع مراحل التجربة تحت ظروف مختبرية متشابهة من ناحية الإضاءة (١٢ ساعة اضاءة-١٢ ساعة ظلام). ودرجة الحرارة (٢٢-٢٦ °م). ربيت الحيوانات في البيت الحيواني التابع الى كلية العلوم-جامعة بابل وتركت تتناسل فيما بينها قبل اجراء التجارب، بعد ذلك استعملت الحيوانات في اجراء التجارب، قدمت العليقة والماء للحيوانات بصورة حرة *ad libitum*.

٣-٢: مضاد الاندروجين

تم الحصول على مضاد الاندروجين نوع فلوتامايد من الاسواق المحلية والمجهز من شركة Medochemic-Limited-LTD, Ciprus على شكل اقراص **Tablets** بتركيز ٢٥٠ ملغم للقرص الواحد.

اذيب العقار المستعمل في هذه الدراسة في الكحول الاثيلي المطلق وتركت معرضة للهواء حتى الجفاف بعد ذلك اضيف الى المسحوق زيت الذرة النقي (Corn Oil) حسب التركيز المطلوب. اذيب كل قرص في ١٢.٥ مل من الزيت لاجل الحصول على تركيز ٢٠ ملغم/مل حسب طريقة (Sanchez-Criado *et al.*, ١٩٩٩) وبعد ذلك اخذ التركيز المطلوب.

اعطيت جميع حيوانات التجربة الجرع المطلوبة عن طريق الحقن تحت الجلد (Subcutaneous) في الجهة الظهرية قرب منطقة الرقبة (Neck region) حسب طريقة ناكاياما (Nakayama, ١٩٧٩)، وعن طريق الفم (Orally).

شملت الدراسة التجارب الرئيسة الاتية:-

٣-٣: التجربة الأولى

تم انتخاب ٣٥ جرذاً من الذكور البالغة بعمر ٣-٤ اشهر سبق وان اختيرت في عملية احداث الحمل لدى الاناث وقسمت هذه الجرذان الى خمس مجاميع بواقع سبعة حيوانات لكل مجموعة وعوملت كما مدرج في ادناه:-

١. المجموعة الاولى (Group ١) عوملت تحت الجلد بـ١٢ ملغم/كغم/يوم فلوتامايد ولمدة ٢١ يوما.
٢. المجموعة الثانية (Group ٢) جرعت بـ١٢ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم بالفلوتامايد ولمدة ٢١ يوما .
٣. المجموعة الثالثة (Group ٣) عوملت تحت الجلد بـ٨ ملغم/كغم/يوم فلوتامايد ولمدة ٢١ يوما.
٤. المجموعة الرابعة (Group ٤) جرعت بـ٨ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم بالفلوتامايد ولمدة ٢١ يوما .
٥. المجموعة الخامسة (Group ٥) عوملت تحت الجلد بزيت الذرة فقط ولمدة ٢١ يوما كمجموعة سيطرة.

تم وزن الحيوانات يومياً خلال ايام المعاملة باستخدام ميزان نوع (Metler) ذو المرتبتين. ثم تم التضحية بخمسة حيوانات من كل مجموعة بعد

٢٤ ساعة من اخر جرعة بعد وزنها و تخديرها باستخدام الايثر ثنائي الاثيل (Diethyl ether)، بعدها تم فتح التجويف البطني بوساطة مشرط ومقص حاد واستؤصلت الاعضاء الخاضعة للدراسة (الخصى، البرابخ، الحويصلات المنوية، الموثة، الغدد امام العانه)، ووضعت في طبق بتري (Petri dish) الحاوي على محلول الملح الفسيولوجي حتى لا تجف، تم بعد ذلك وضعها على ورق ترشيح لغرض تجفيفها من المحلول الفسيولوجي، وزنت الاعضاء في ميزان نوع Metler ذي الاربع مراتب، واستعملت كل من الخصية اليسرى والبربخ الايسر لاغراض دراسة معايير النطف مثل حساب تركيز النطف في الخصية والبربخ والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف والنسبة المئوية لحيوية النطف والنسبة المئوية للنطف اللاسوية، اما الخصية اليمنى والبربخ الايمن وبقية الاعضاء فقد وضعت في محلول الفورمالين ١٠% لاغراض تحضير الشرائح النسجية لها. اما الحيوانين الاخرين من كل مجموعة فقد وضع كل حيوان مع انثيين سبق وان حملت وانجبت ووضعت في قفص تربية خاص ذي ابعاد ٤٠×٣٠×١٥ سم وذلك لغرض اختبارات الخصوبة وروقبت اسبوعياً لمدة ستة اسابيع.

٣-٤: التجربة الثانية

تم انتخاب ٢١ جرذا ذكرا بعمر ٣٠ يوما، عوملت بالعقار لمدة ٣٠ يوما الى عمر البلوغ ٦٠ يوم تلك الفترة تغطي تغيرات البلوغ (تبدا عند عمر ٣٤ يوما) وكل فترة البلوغ التي تنتهي حوالي ٦٠ يوم (Pazos *et al.*, ٢٠٠٠) وقسمت الحيوانات الى ثلاث مجاميع بواقع سبع حيوانات لكل مجموعة وهي كما ياتي:-

١.المجموعة الاولى Group ١

عوملت بالفلوتامايد تحت الجلد ١٢ ملغم/كغم/يوم.

٢. المجموعة الثانية Group ٢

جرعت بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم .

٣. المجموعة الثالثة Group ٣

عوملت بالزيت تحت الجلد كمجموعة سيطرة.

وقد عوملت الحيوانات كما في التجربة الاولى واجريت عليها نفس الفحوص والقياسات الاخرى وتم التضحية بخمس حيوانات في حين استخدم الاثنان الاخران لاغراض اختبارات الخصوبة وتحت المراقبة لمدة ٤٥ يوما.

٣-٥: التجربة الثالثة

اشتملت هذه التجربة على ١٦ انثى تم وضعها مع الذكور وتم التحري عن حالة الحمل عن طريق المسحة المهبلية حيث عُدَ اليوم الذي بعد اليوم الذي شوهدت فيه النطف بالمهبل باليوم الاول للحمل(Moore *et al.*,٢٠٠١)، بعد ذلك قسمت الحيوانات الى اربع مجاميع بواقع اربع حيوانات لكل مجموعة واعطيت جرعة الفلوتامايد بمقدار ١٢ ملغم/كغم/يوم وكمايأتي:-

١.المجموعة الاولى ١ Group

عوملت بعقار الفلوتامايد من اليوم الخامس للحمل وحتى الولادة.

٢. المجموعة الثانية ٢ Group

عوملت بعقار الفلوتامايد من اليوم العاشر للحمل وحتى الولادة.

٣. المجموعة الثالثة ٣ Group

عوملت بعقار الفلوتامايد من اليوم الخامس عشر للحمل حتى الولادة.

٤. المجموعة الرابعة ٤ Group

عوملت بزيت الذرة فقط وعدت مجموعة سيطرة.

بعد ولادة الامهات المعاملة تم تربية الحيوانات المولودة (ذكور واناث) حتى عمر ٣٠ يوما حيث تم قياس اوزان الحيوانات وقياس المسافة بين فتحة المخرج والتناسل بوساطة مسطرة قياس واعيدت نفس القياسات عند عمر ٤٥ يوما و٦٠ يوما. تم التضحية بالحيوانات الذكور فقط في اليوم ٦٠ من العمر واجريت عليها نفس الخطوات في التجارب السابقة.

٣-٦: دراسة معايير النطف

٣-٦-١: الخصية Testis

٣-٦-١-١: حساب محتوى الخصية من النطف (تركيز النطف)

لدراسة تركيز النطف في الخصية تم هرس الخصية اليسرى جيداً باستخدام ابرة (Needle) بعد ان وضعت في طبق بتري واضيف لها محلول الفورمالين الملحي المحضر مسبقاً (ملحق ١) وتم المزج جيداً ثم اضيفت لها قطرتان من ملون الايوسين (ملحق ١). تم اخذ قطرة من المحلول المتجانس ووضعت على الشريحة الخاصة بعد كريات الدم الحمر

(Haemocytometer chamber) وسمح لها بالانتشار بالخاصية الشعرية وتركت لمدة (٥) دقائق لكي تستقر النطف في الشريحة. ثم حسبت النطف في ٨٠ مربعا صغيرا موزعة على المربعات الركنية والوسط (خمسة مربعات متوسطة) واخذت قراءتان لكل عينة وتم تطبيق المعادلة التالية لاستخراج تركيز النطف في الخصية (الانتاج اليومي للخصية من النطف):-

العدد الكلي للنطف=N/٨٠×٤٠٠×١٠٠٠×١٠×١٠

حيث تمثل

N: مجموع النطف في خمسة مربعات متوسطة.

٨٠: عدد المربعات الصغيرة في خمسة مربعات متوسطة.

٤٠٠: مساحة المربع الكبير.

١٠٠٠: لمعرفة عدد النطف في (ملم^{٣}) واحد من المحلول.

١٠: مقدار التخفيف.

١٠: ارتفاع الشريحة.

وبعد ان طبقت المعادلة اعلاه تم حساب عدد النطف في ملغم واحد من الخصية وذلك بتقسيم العدد الكلي للنطف على وزن الخصية حسب طريقة (Sakamoto & Hashimoto, ١٩٨٦).

٣-٦-٢: البربخ

٣-٦-٢-١: تركيز النطف في البربخ Epididymus Sperm concentration

بعد ان استؤصل البربخ من الحيوانات بعد تشريحها اخذ وزن البربخ الايسر وتم تقطيعه بمشرط حاد لاستخراج النطف بعد ان وضع في (١ مل) من محلول الملح الفسيولوجي السكري تركيزه ٥% من انتاج الشركة المصرية ADWIC بعد ذلك تم خلط المحلول جيداً واخذت قطرة منه على شريحة زجاجية نظيفة تم فحصها بمجهر نوع Olympus تحت القوة (٤٠X).

بعد ان توقفت النطف عن الحركة تم حسابها في ١٠ حقول مجهرية وتسجيل القراءات ثم قسم العدد الكلي على (١٠) لايجاد معدل النطف في كل حقل مجهري ثم يضرب الناتج×١٠^{٦} لمعرفة تركيز النطف في (١ مل) من البربخ (Hinting, ١٩٨٩).

٣-٦-٢-٢: النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف

Sperms Motility Percent & Grade Activity

اخذت قطرة من محلول البربخ مباشرةً ووضعت على شريحة زجاجية نظيفة، حيث تم حساب معدل النسبة المئوية للنطف المتحركة في عشرة مجالات عشوائية وحسب المعادلة الاتية:-

$$\text{النسبة المئوية للنطف المتحركة} = \frac{\text{عدد النطف المتحركة}}{\text{عدد النطف}} \times ١٠٠$$

وتم حساب درجة نشاط النطف حسب المعيار الاتي:-

غير متحركة ٠

ذات الحركة الموضعية البطيئة ١

ذات الحركة التقدمية الامامية البطيئة ٢

ذات الحركة التقدمية الامامية الجيدة ٣

ذات الحركة التقدمية الامامية الجيدة جداً ٤

ذات الحركة التقدمية الامامية الممتازة ٥

.(Hinting, ١٩٨٩)

٣-٦-٢-٣: النسبة المئوية لحيوية النطف Sperm Viability Percent

اخذت من نفس المحلول اعلاه قطرة ووضعت على شريحة زجاجية نظيفة واضيف لها قطرة من ملون ايوسين-نكروسين المحضر مسبقاً (ملحق ١) وخلطت القطرتان برفق بوساطة شريحة ثانية ثم سحب برفق على الشريحة وتركت حتى الجفاف وفحصت بالمجهر تحت القوة X٤٠ وتم حساب ٢٠٠ نطفة لاستخراج النسبة المئوية للنطف الحية بالاعتماد على اصطباغ الميتة منها وعدمه وفق المعادلة الاتية:-

$$\text{النسبة المئوية للنطف الحية} = \frac{\text{عدد النطف الحية}}{\text{العدد الكلي للنطف المحسوبة}} \times ١٠٠$$

.(Zeneveld & Polakski, ١٩٧٧)

٣-٦-٢-٤: النسبة المئوية للنطف اللاسوية

Abnormal Sperm Percent

تستخدم الشريحة نفسها المستخدمة لدراسة حيوية النطف للتعرف على النطف اللاسوية وذلك من خلال دراسة التشوهات في الرأس Head Abnormalities والذيل Tail Abnormalities وموقع القطرة الهيولية Cytoplasmic droplet وتشوهات القطعة الوسطية Mid-Piece Abnormalities للنطف المفحوصة، حيث تم حساب التشوهات النطفية على قوة تكبير X٤٠، حسبت ٢٠٠ نطفة وتم عد النطف المشوهة منها على وفق المعادلة الاتية:-

$$\text{النسبة المئوية للنطف اللاسوية} = \frac{\text{عدد النطف اللاسوية}}{\text{العدد الكلي للنطف}} \times ١٠٠$$

(Hinting, ١٩٨٩).

٣-٧: الدراسة النسجية Histological studies

٣-٧-١: تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological sections

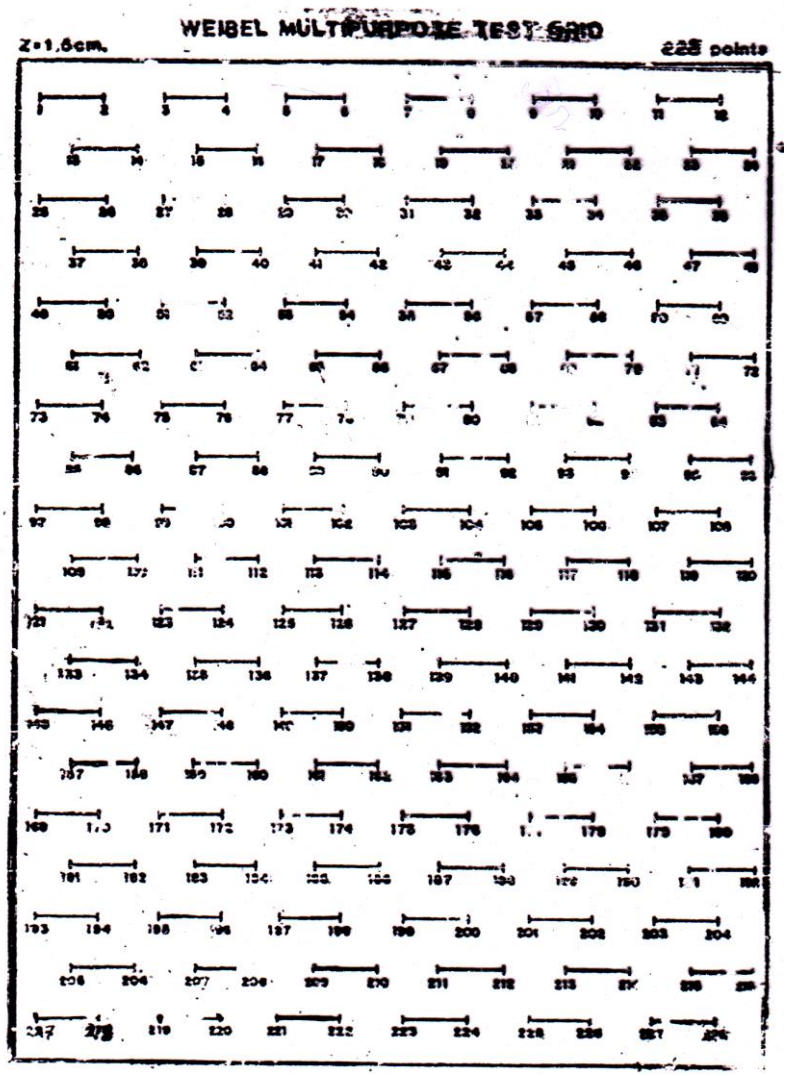
حضرت المقاطع النسجية اعتماداً على طريقة Luna (١٩٦٨) ملحق (٢).

٣-٧-٢: الدراسة النسجية للخصى Histological study of Testes

٣-٧-٢-١: استخدام تقنية التحليل الشكلي Morphometric Analysis

تستخدم هذه الطريقة لغرض تقدير نسبة الكثافة الحجمية (Volume Density %) وكذلك الوزن المطلق (غم) (Absolute Weight) والوزن النسبي (غم/كغم) (Relative Weight) وذلك حسب طريقة Weibal (١٩٧٩).

تتضـــمن هـــذه الطريقـــة وضـــع شـــفافية Weibal المتكونـــة مـــن ٢٢٨ نقطـــة (الشكل ٢) على شاشة مجهر نوع GKB صنع تايوان. وتم فحص النماذج على قوة تكبير ١٠X حيث يتم حساب النقاط التي تقع على كل مكون من مكونات



شكل (٢) مسطرة ويبال عن(Weibal,١٩٧٩)

النسيج ابتداء من الرقم (١) الى ان تنتهي عند النقطة (٢٢٨). لاجل حساب الكثافة الحجمية لكل مكون من مكونات الخصية يحسب العدد الكلي لكل مكون ومن ثم يقسم على عدد نقاط الشفافية (٢٢٨) لنحصل على الكثافة الحجمية لذلك المكون وبعد ذلك يتم حساب الوزن المطلق لذلك المكون بضرب قيمة الكثافة الحجمية له في وزن الخصية. ان مكونات الخصية التي تمت دراستها في هذه الدراسة اشتملت على الخلايا التالية:- سليفات الخلايا النطفية Spermatogonia والخلايا النطفية الاولية Primary Spermatocyte والخلايا النطفية الثانوية Secondary Spermatocyte والارومة النطفية Spermatid وخلايا النطف Sperm cells، وكذلك تم دراسة خلايا سرتولي Sertoli cells والغشاء القاعدي Basement membrane للنبيب ناقل المني وتجويف Lumen النبيب ناقل المني ، وجميع هذه المكونات تقع داخل النبيب ناقل المني. اما بالنسبة للنسيج البيني للخصية المحيط بالنبيبات ناقلة المني فقد تم حساب كل من الخلايا البينية Leydig's cells والخلايا العضلانية Myoid cells والاوعية الدموية Blood Vessels والمسافات البينية Interstitial Spaces.

ثم بعد ذلك تم حساب كلاً من مجموع الخلايا المكونة للنطف Spermogenic cells والتي شملت كلاً من (سليفات الخلايا النطفية والخلايا النطفيه الاولية والخلايا النطفية الثانوية والارومات النطفية وخلايا النطف)، كما تم جمع كل مكونات النبيب ناقل المني لاجل حساب مجموع هذه المكونات (Total Seminiferous Tubule). وتم حساب المجموع الكلي لمكونات النسيج البيني (Total Interstitium) ومن ثم تقسيم مجموع مكونات النبيب ناقل المني على مجموع مكونات النسيج البيني لاجل الحصول على النسبة فيما بينها (Total Seminiferous Tubule to Total Interstitium Ratio) علماً انه تمت قراءة كل شريحة بمقطعين نسجيين وتم استخراج المعدل لهم لزيادة الدقة.

٣-٧-٢-٢: حساب اقطار النبيبات ناقلة المني

تم احتساب اقطار النبيبات ناقلة المني وبواقع ١٠ نبيبات لكل حيوان وذلك باستخدام المقياس العيني الدقيق (Ocular Micrometer) وبقوة ١٠X (الهادي ، ١٩٨٩). تم قياس اقطار النبيبات اما دائرية او قريبة من الدائرية ثم حسب المعدل العام لها لاستخراج معدل القطر للنبيب ناقل المني.

كذلك تم قياس سمك الطبقة الجرثومية وذلك بقياس السمك من الغشاء القاعدي الى الفراغ للنبيب ناقل المني وبواقع ١٠ قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها. اما قطر تجويف النبيب ناقل المني فقد تم حسابه كما في حساب قطر النبيب ناقل المني وبمعدل ١٠ قراءات لكل حيوان واستخرج المعدل العام لها.

٣-٧-٢-٣: حساب معدل اقطار البرابخ

تم قياس اقطار البرابخ للحيوانات لذيل البربخ فقط باستخدام المقياس العيني الدقيق وبقوة ١٠X، ثم قياس اقطار النبيبات الدائرية او القريبة من الدائرية وبمعدل ١٠ قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها. كذلك تم قياس سمك الطبقة الظهارية المبطنة لذيل البربخ من غشاء ذيل البربخ الى تجويف البربخ وبمعدل ١٠ قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها.

٣-٨: التحليل الاحصائي

حللت نتائج التجارب باستعمال التصميم تام العشوائية Completely randomized design وقد تم استعمال اختبار اقل فرق معنوي Least Significant Difference (L.S.D.) واختبار t-test (الراوي، ٢٠٠٠).

الفصل الرابع Chapter Four

النتائج Results

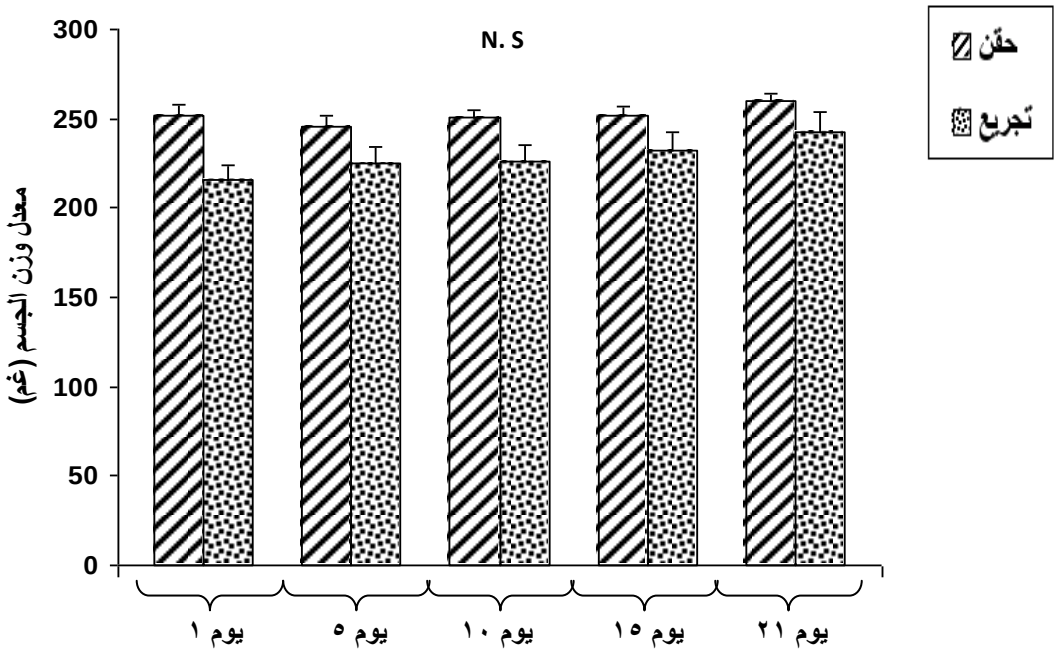
٤-١: وزن الجسم

أظهرت النتائج ان معاملة ذكور الجرذان البالغة بعقار الفلوتامايد لم يكن له تأثير معنوي (P>٠.٠٥) في معدل وزن الجسم الوزن (جدول-١)، وعند المقارنة بين إعطاء العقار عن طريق الحقن او التجريع وبالتركيزين ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم ايضاً لم يلاحظ أي فرق معنوي في معدل وزن جسم الذكور البالغة (الشكلين ٣، ٤).

بينت النتائج حول معدل وزن الجسم لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً ان المعاملة بالفلوتامايد اثرت على نمو الجسم، ففي الوقت الذي اظهرت معاملة ذكور الجرذان بالحقن تحت الجلد تفوقاً معنوياً (P<٠.٠٥) عند الاعمار (٣٥ يوماً و٤٠ يوماً) مقارنة" بذكور السيطرة، الا ان الزيادة المعنوية لم تستمر وخاصةً عند عمر ٦٠ يوماً التي اظهرت فيها الذكور نمواً سريعاً للجسم، وظهر تأثير المعاملة عند اليوم٦٠ من العمر، حيث اظهرت ذكور المعاملة نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في الوزن مقارنةً بذكور السيطرة (جدول ٢). اما عند المقارنة بين مجموعتي الحقن والتجريع فأن الاعمار الاولى من ٣٠-٤٥ يوماً لم تظهر أي اختلافات معنوية (P>٠.٠٥) في معدل وزن الجسم، الا ان تأثير المعاملة كان واضحاً عند العمر ٦٠ يوماً، اذ ازداد معدل الوزن في ذكور مجموعة التجريع معنوياً (P<٠.٠٥)مقارنة" بمجموعة ذكور الحقن (الشكل-٥).

سببت معاملة الاناث وهي حوامل بمضاد الاندروجين الفلوتامايد وبالجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم نقصا معنويا (P<٠.٠٥) في معدل وزن الجسم للذكور المولودة من الامهات المعاملة مقارنة بتلك المولودة من امهات السيطرة، ولاسيما تلك المولودة من الامهات المعاملة في اليوم الخامس والعاشر من الحمل حتى الولادة، وعند عمر ٣٠ يوماً اظهرت الذكور المولودة من أمهات معاملة عند اليوم الخامس والعاشر من الحمل نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) مقارنةً بذكور السيطرة. واظهرت الذكور المعاملة امهاتها في اليوم الخامس عشر من الحمل زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في معدل وزن الجسم مقارنة" بوزن الذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم الخامس من الحمل، في حين لم تصل الفروقات الى المعنوية (P>٠.٠٥) بين مجموعتي المعاملة في اليوم الخامس والعاشر من الحمل (الشكل-٦)، وكذلك اظهرت الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس والعاشر من الحمل نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل وزن الجسم عن مجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة عند عمر ٤٥ يوماً، واظهرت مجموعة المعاملة في اليوم الخامس عشر زيادة معنوية (P<٠.٠٥) عن مجموعة المعاملة في اليوم الخامس، في حين لم تصل الفروقات بين مجموعتي المعاملة في اليوم الخامس والعاشر الى المعنوية (P>٠.٠٥) (الشكل ٧). وعند عمر ٦٠ يوما كانت الذكور المولودة من امهات سيطرة ذات معدل وزن جسم اعلى معنوياً (P<٠.٠٥) من مجاميع المعاملة كافة، وكذلك اظهرت الذكور المعاملة امهاتها في اليوم

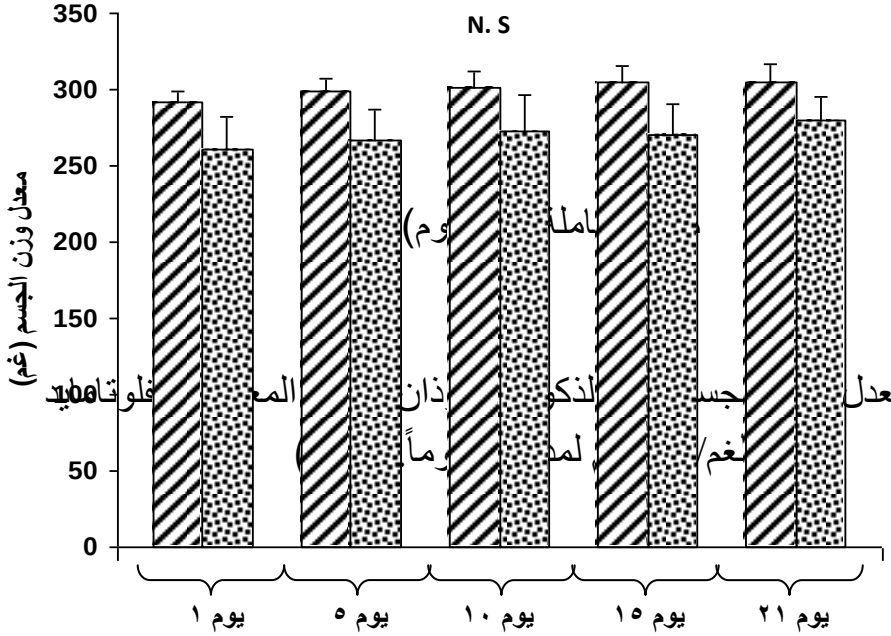
الخـامس نقصـاً معنويـاً (P<٠.٠٥) فـي معدل وزن الجسم عن المجـاميع الاخـرى كافـة ، فـي حـين لـم ترتقـي الاختلافـات بـين مجمـوعتي المعاملـة فـي اليـوم العاشـر والخـامس عشـر الـى المعنوية (P>٠.٠٥) (الشكل ٨).



مدة المعاملة بـ (اليوم)

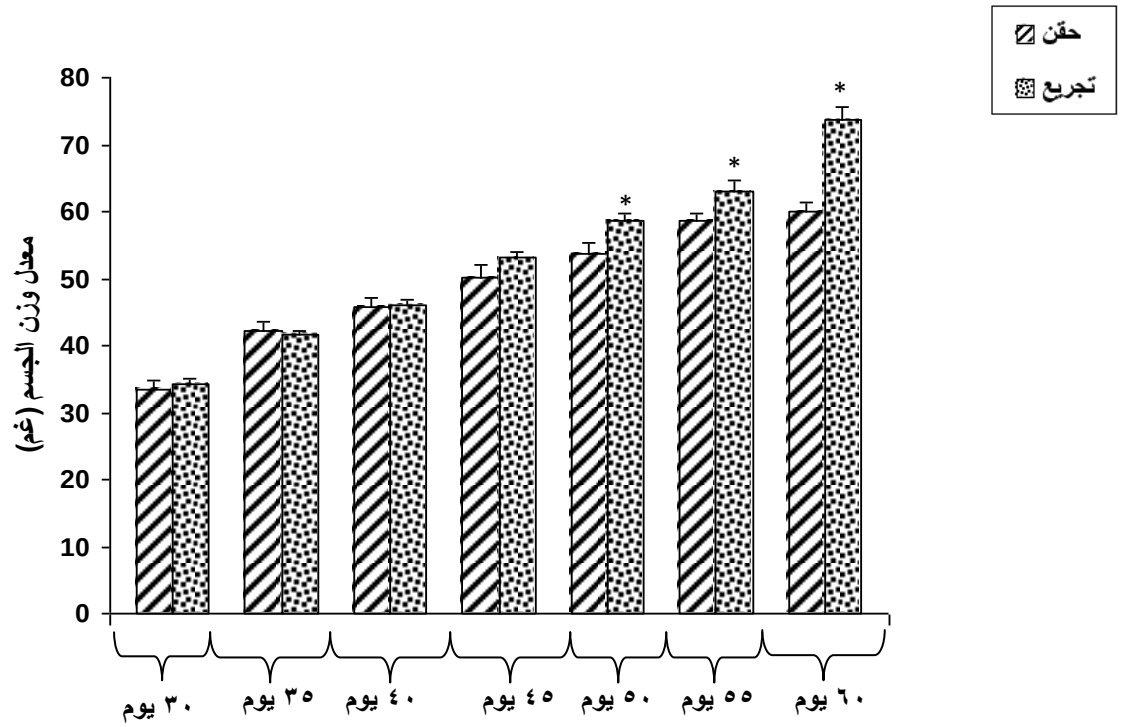
N.S غير معنوي

شكل (٣): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٧)



N.S غير معنوي

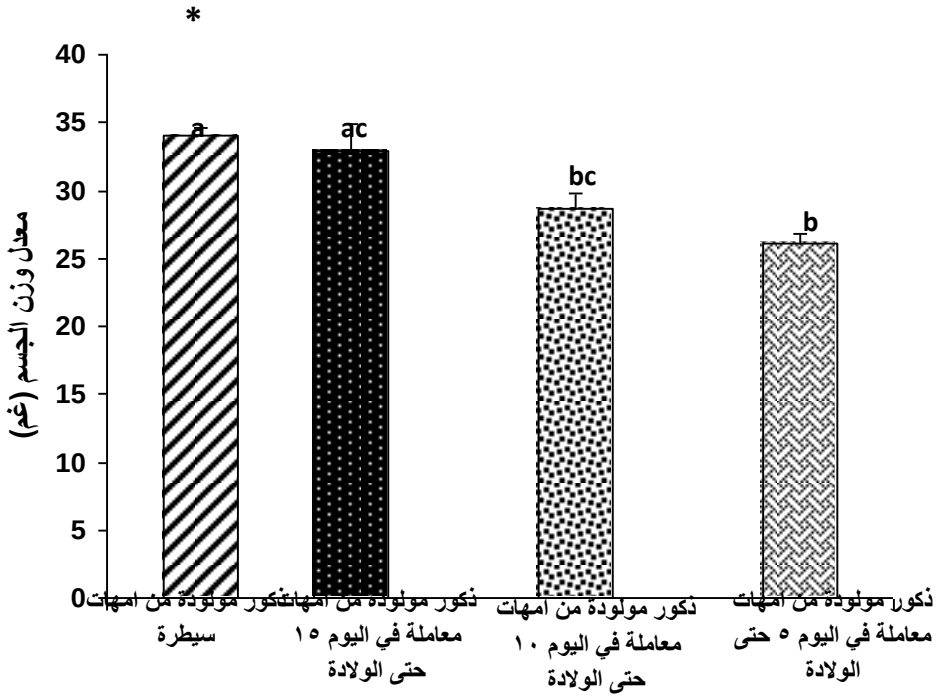
شكل (٤): معدل



مدة المعاملة بـ (اليوم)

* مستوى المعنوية ($P<0.05$)

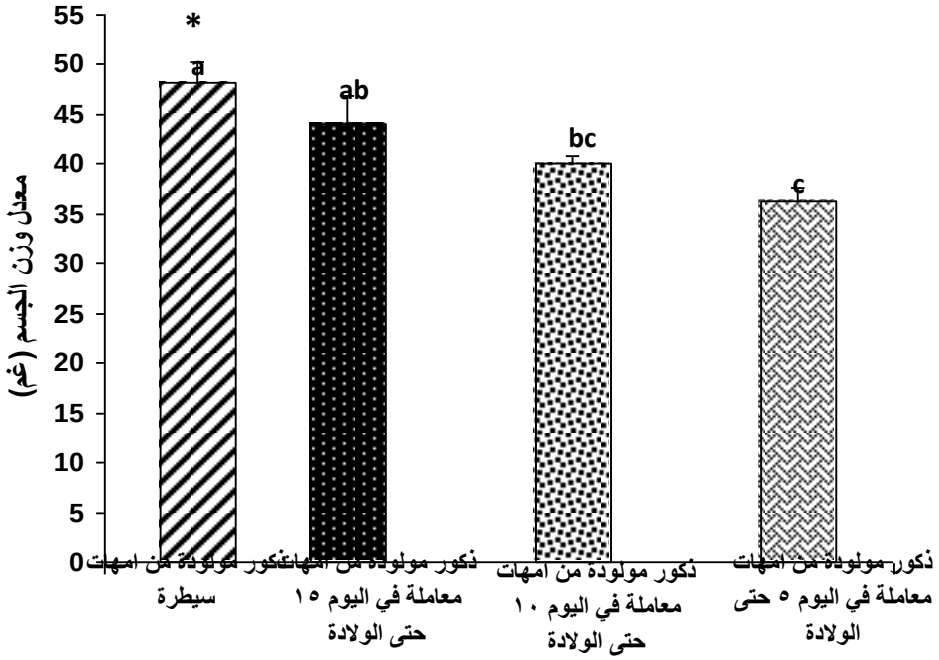
شكل (٥): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٧)



شكل (٦): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠ يوماً والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم.**(n=٤)**

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

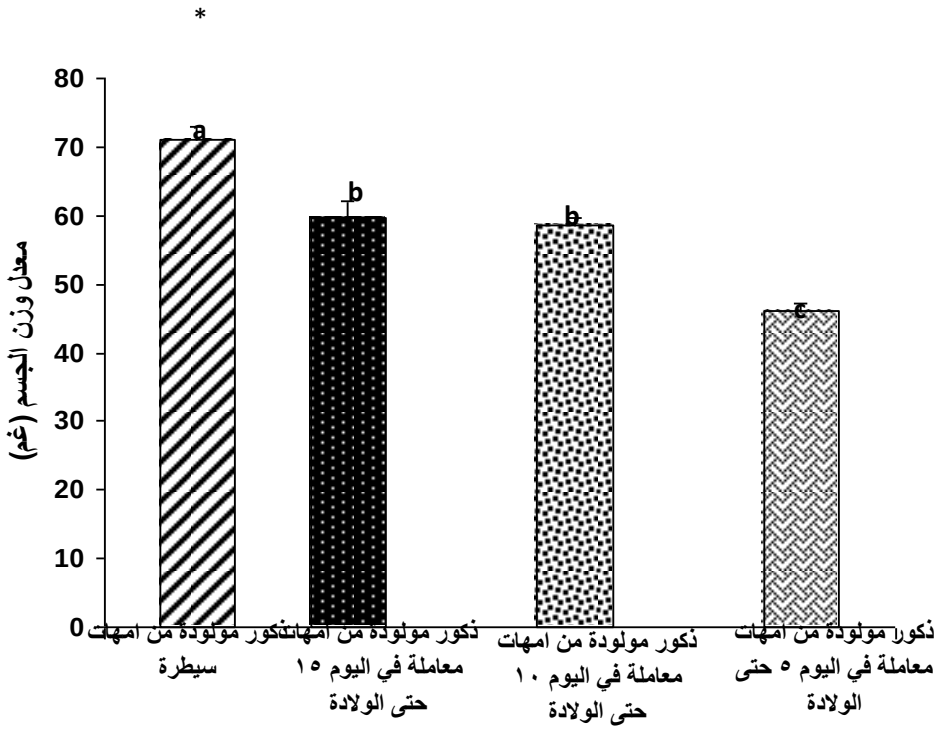
* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).



شكل (٧): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٤٥ يوماً والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم. **(n=٤)**

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).



شكل (٨): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٦٠ يوماً والمولودة من امهات حوامل مجرعة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم. **(n=٤)**

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).

٤-٢: وزن الأعضاء التناسلية وبعض الأعضاء الأخرى

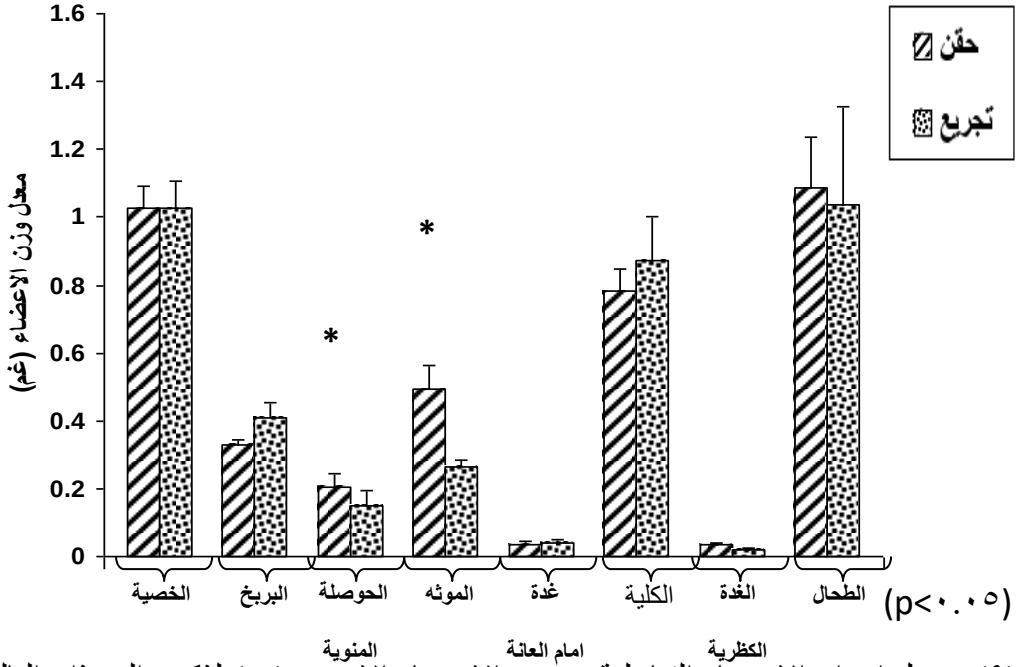
أشارت النتائج في الجدول (٣) الى ان معاملة ذكور الجرذان البالغة بمضاد الاندروجين(الفلوتامايد) له تأثيرات على الجهاز التناسلي الذكري والغدد الملحقة به، اضافةً الى تأثيره في بعض الاعضاء الاخرى في الجسم، على الرغم من عدم تاثر معدل وزن الخصية معنوياً بالمعاملة (P>٠.٠٥) بين مجموعة السيطرة ومجموعة الحقن ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم، الا ان اوزان كلاً من البربخ والحويصلة المنوية والموثه كانت اقل معنوياً (P<٠.٠٥) في ذكور المعاملة مقارنةً مع ذكور السيطرة، الا ان الاختزال الاكبر حدث في معدل اوزان غدة الموثه، اذ انخفض وزنها معنوياً (P<٠.٠١) في مجموعة الحقن ٨ ملغم/كغم/يوم ومعنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن ١٢ ملغم مقارنةً بالسيطرة، في حين لم تصل الفروقات بين مجموعتي الحقن ٨و١٢ ملغم الى المعنوية (P>٠.٠٥) في كل الاجزاء الاخرى في الجهاز التناسلي المدروسة، اما بالنسبة للاعضاء الجسمية الاخرى، فقد اظهر كلاً من معدل وزن غدة الكظر والطحال نقصا" معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعتي المعاملة مقارنةً بمجموعة السيطرة. ولم يكن لطريقة اعطاء العقار أي تأثير معنوي (P<٠.٠٥) في اغلب الصفات المدروسة بين مجموعتي الحقن والتجريع وبالتركيزين٨و١٢ملغم/كغم/يوم عدا في معدل اوزان الحويصلة المنوية والموثه عند التركيز١٢ ملغم الذي ازداد معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن مقارنةً بالتجريع، في حين اظهر معدل وزن الخصية تفوقاً معنوياً في مجموعة الحقن ٨ ملغم على مجموعة التجريع، ولم تتأثر الاعضاء الجسمية الاخرى بالمعاملة في كلا التركيزين عدا معدل وزن الكلية الذي اظهر زيادةً معنويةً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن ٨ ملغم/كغم/يوم مقارنةً بمجموعة التجريع (الاشكال ٩ و١٠ و١١).

ظهر ان للمعاملة قبل البلوغ تأثير على الذكور في اغلب الاعضاء التناسلية المدروسة وبعض الاعضاء الاخرى، فقد تأثرت الاعضاء الجنسية بالمعاملة التي انخفضت معدلات اوزانها معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة المعاملة بالحقن مقارنة بالسيطرة، عدا وزن البربخ الذي تاثر معنويا" (P<٠.٠١) اذ انخفض وزنه في الذكور المعاملة بالحقن مقارنةً بالسيطرة (جدول-٤). واظهرت ذكور المعاملة بالحقن غياباً تاماً للحويصلة المنوية في كل ذكور المعاملة (٥ حيوانات)، وغياب غدة الموثه في اربعة حيوانات من اصل خمسة في مجموعة المعاملة بالحقن تحت الجلد. اما الاعضاء الاخرى، فقد انخفض معدل اوزان كل من الغدة الكظرية والكبد والطحال معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن مقارنةً بمجموعة السيطرة. في حين لم يكن لطريقة اعطاء المضاد أي تأثير معنوي (P>٠.٠٥) في معدل اوزان كل الاعضاء المدروسة بين مجموعتي الحقن والتجريع، على الرغم من غياب الحوصلة المنوية في حيوانيين من اصل خمسة حيوانات في مجموعة التجريع، وظهرت حويصلة منوية اثرية وخيطية في باقي الحيوانات، وظهرت غدة الموثه في كل الحيوانات المعاملة بالتجريع (الشكلين١٢ و١٣).

سببت معاملة الامهات الحوامل بمضاد الاندروجين الفلوتامايد انخفاض معنوي (P<٠.٠١) في معدل اوزان خصى الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس من الحمل مقارنةً بمجموعة السيطرة، ونقصا معنويا (P<٠.٠٥) في مجموعتي الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم العاشر والخامس عشر من الحمل مقارنة" مع مجموعة السيطرة (جدول-٥). كما لوحظ نقصان معنوي (P<٠.٠٥) في مجموعة الذكور المعاملة امهاتها في اليوم الخامس مقارنة بالذكور المعاملة امهاتها في اليوم العاشر والخامس عشر من الحمل.

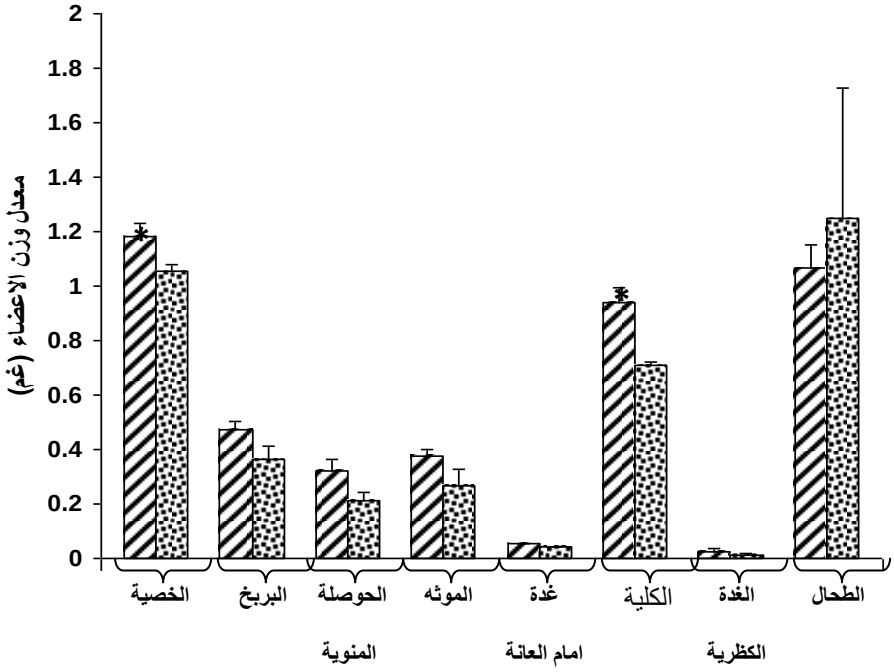
اما فيما يخص البربخ فقد لوحظ انخفاض معنوي في معدل وزن البربخ (P<٠.٠٥) للذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم الخامس والخامس عشر من الحمل مقارنةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة. اما معدل اوزان برابخ الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر فلم تتأثر معنوياً مقارنةً بتلك المولودة من امهات سيطرة او المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس والخامس عشر من الحمل.

واظهرت الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس غياب كامل للحويصلة المنوية وغدة الموثه في المواليد وكان معدل اوزانها مختلف معنويا" (P<٠.٠٥) مقارنة" مع مجموعتي الذكور المولودة من امهات السيطرة وامهات معاملة عند اليوم الخامس، في حين انخفض معدل اوزان الحويصلة المنوية في الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس من الحمل معنوياً (P<٠.٠٥) عن معدل وزن مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس عشر، ولم تصل الفروق الى المعنوية (P>٠.٠٥) بين مجموعتي المعاملة امهاتها عند اليوم العاشر والخامس عشر. ولوحظ غياب غدة الموثه في مجموعتي الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس والعاشر من الحمل، في حين لم تصل الفروق بين مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس عشر الى المعنوية (P>٠.٠٥) مقارنةً بالسيطرة. واظهرت الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل اوزان الغدد امام العانة مقارنةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة، في حين لم تصل الفروق الى المعنوية (P>٠.٠٥) بين مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر ومجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة. واظهرت اعضاء الجسم الاخرى فروقاً معنوية (P<٠.٠٥) في معدل اوزان الكلى التي نقصت معنوياً في مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم الخامس عن بقية المجاميع، وكذلك اظهرت مجموعتي المعاملة في اليوم العاشر والخامس عشر نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) عن مجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة ولم تصل الفروق بين المجموعتين الى المعنوية (P>٠.٠٥). واظهرت الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل اوزان غدة الكظر مقارنةً بالسيطرة والذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس عشر من الحمل. وازداد معدل وزن الكبد معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعتي الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم العاشر والخامس عشر مقارنةً بالسيطرة والذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس، في حين انخفض معدل وزن الكبد معنوياً (P<٠.٠٥) في الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس مقارنةً بذكور السيطرة. ولم تصل الفروقات الى المعنوية (P>٠.٠٥) في معدل اوزان الطحال بين المجاميع الاربعة.



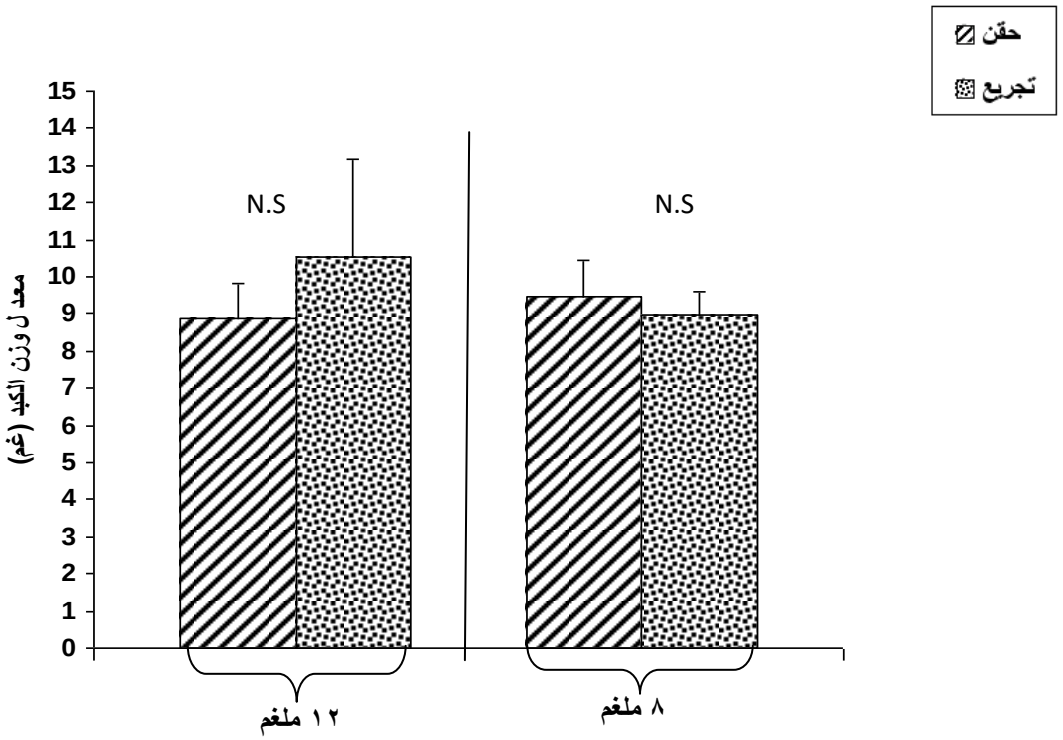
* معنوي (p<٠.٠٥)

شكل (٩): معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



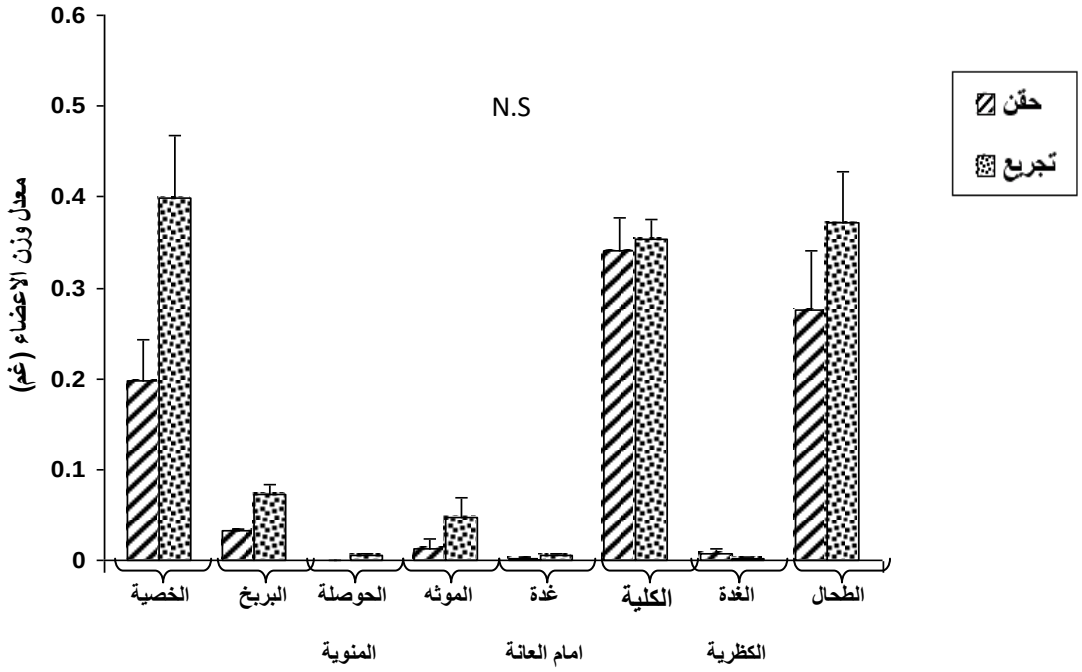
* معنوي (p<٠.٠٥)

شكل (١٠): معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



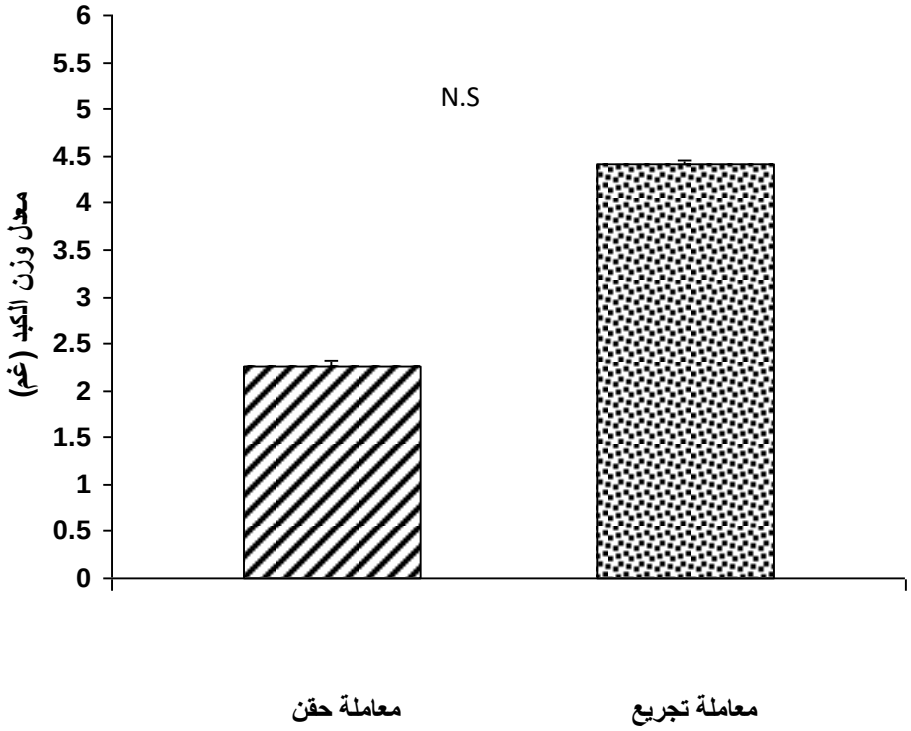
N.S غير معنوي

شكل (١١): معدل وزن الكبد (غم) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.



N.S غير معنوي

شكل (١٢): معدل أوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.(n=٥)



N.S غير معنوي

شكل (١٣): معدل وزن الكبد (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.

٤-٣: دراسة معايير النطف

اظهرت معايير النطف في جدول (٦) انخفاض معنوي (P<٠.٠٥, P<٠.٠١) في كل من تركيز النطف في الخصية والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف في الذكور المعاملة بالحقن ٨ و١٢ ملغم من الفلوتامايد مقارنة بقيمها في حيوانات السيطرة، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي في المعايير المذكورة بين المعاملتين (١٢ ملغم و٨ ملغم). اما معدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية والنسبة المئوية للنطف غير السوية والنسبة المئوية للنطف الحية فقد اختلفت معنوياً (P<٠.٠٥, P<٠.٠١) في الحيوانات المعاملة مقارنةً بمجموعة السيطرة. واظهرت المعاملة بـ ١٢ ملغم/كغم/يوم تأثير معنوي (P<٠.٠٥) مقارنة" بالحيوانات المعاملة بالجرعة ٨ ملغم/كغم/يوم في حين لوحظ نقص معنوي (P<٠.٠٥) في تركيز النطف في البربخ عند المعاملة بـ ١٢ ملغم/كغم/يوم من الفلوتامايد فقط.

اما عند المقارنة بين المجموعتين حسب طريقة اعطاء العقار، فلم تظهر تراكيز النطف في الخصية والبربخ ومعدل عدد النطف فروقاً معنوية (P>٠.٠٥) ولم يكن لطريقة اعطاء العقار أي تأثير (الاشكال-١٤ و١٥ و١٦) عدا في معدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية. اما معدل عدد النطف غير السوية فقد ازداد معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن ١٢ ملغم/كغم/يوم مقارنةً بمجموعة التجريع ١٢ ملغم/كغم/يوم، وكان لنوع المعاملة تأثير معنوي، في حين لم يكن لطريقة اعطاء العقار أي تأثير معنوي على مجموعة ٨ ملغم/كغم/يوم (الشكل-١٧). واظهرت مجموعة التجريع ١٢ ملغم زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في معدل النسبة المئوية للنطف الحية مقارنةً بمجموعة الحقن ١٢ ملغم، ولم تصل الفروق في مجموعة ٨ ملغم الى المعنوية (P>٠.٠٥) حيث لم يكن للمعاملة تأثير عليها (الشكل-١٨)، وكذلك الحال كان في النسبة المئوية للنطف المتحركة التي اظهرت مجموعة الحقن١٢ ملغم فيها اختزال معنوي (P<٠.٠٥) عن مجموعة التجريع ١٢ ملغم، في حين لم تصل الفروق الى المعنوية في مجموعة الحقن والتجريع ٨ ملغم

(الشكل-١٩). ولم يكن لنوع المعاملة تأثير معنوي (P>٠.٠٥) في صفة درجة نشاط النطف وفي كلا التركيزين٨و١٢ملغم/كغم/يوم (الشكل-٢٠).

بينت النتائج (جدول-٧) ان المعاملة بمضاد الاندروجين لذكور الجرذان قبل البلوغ كان له تأثيرمعنوي في معايير النطف التي درست، اذ اظهرت المقارنة بين مجموعة الذكور المعاملة بالحقن تحت الجلد وذكور السيطرة للفترة من عمر ٣٠-٦٠ يوما نقصاً معنوياً (P<٠.٠١) في كل من تركيز النطف في الخصية ومعدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية والنسبة المئوية للنطف الحية والنسبة المئوية للنطف المتحركة مقارنةً بمجموعة السيطرة، في حين كان مستوى المعنوية (P<٠.٠٥) في كل من تركيز النطف في البربخ ودرجة نشاط النطف لنفس المجموعتين. بينت النتائج وجود النطف في كل من الخصية والبربخ في حيوانا" واحدا" من اصل خمسة حيوانات في مجموعة الحقن قبل البلوغ،في حين لم يلاحظ وجود النطف في الحيوانات الاربعة الباقية. اما تكرار النطف غير السوية فقد اظهرت النسبة المئوية لعدد النطف غير السوية زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن مقارنةً بالسيطرة ، وتمثلت اغلب تشوهات النطف في الرأس الدبوسي والذيل الملفوف او المشطور .

اما عند المقارنة بين مجموعتي الحقن والتجريع لنفس الاعمار أي قبل البلوغ ٣٠-٦٠ يوما،فقد اظهرت النتائج (الشكل-٢١) زيادة معنوية(P<٠.٠٥) في تركيز النطف في الخصية ومعدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية في مجموعة التجريع مقارنةً بمجموعة الحقن تحت الجلد، في حين كانت الفروقات في تركيز النطف في البربخ بين المجموعتين غير معنوية (P>٠.٠٥). على الرغم من كون الفروقات لم تصل الى المعنوية في طريقة اعطاء العقار بين مجموعتي الحقن والتجريع، الا ان مجموعة الحقن اظهرت عدد نطف غير سوية اعلى مما في مجموعة التجريع (الشكل-٢٢). في حين كانت النسبة المئوية للنطف الحية والنسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف اعلى معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة التجريع عند مقارنتها مع مجموعة الحقن وكان لنوع المعاملة تأثير معنوي (الاشكال-٢٣ و٢٤ و٢٥) على التوالي.

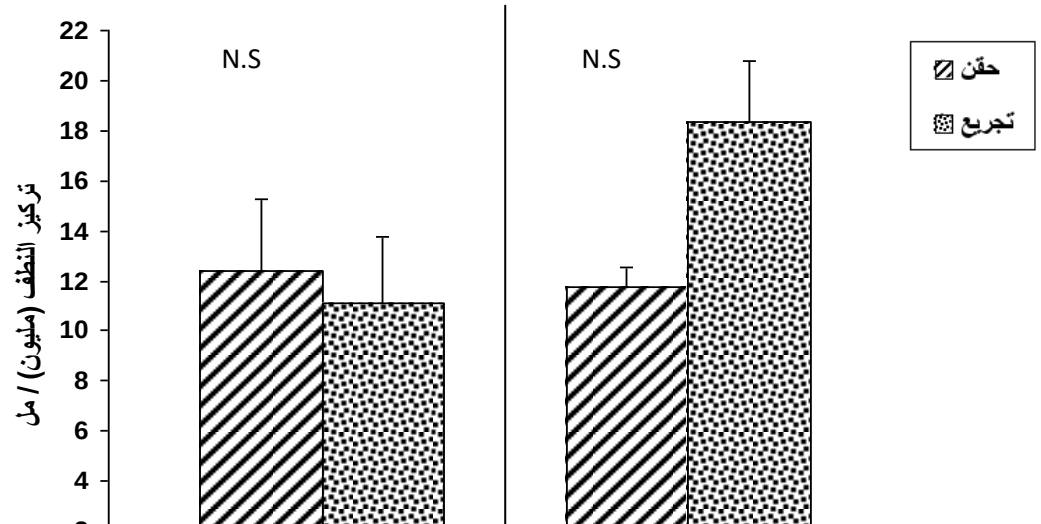
جدول (٦): معايير النطف في الخصية والبربخ لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)

التراكيز / معايير النطف ($\overline{X} \pm SE$)	السيطرة	٨ ملغم	١٢ ملغم	مستوى المعنوية

تركيز النطف في الخصية (مليون)/مل	a ٣٧. ٧٥٠±٠.٢٠٤	b ١١.٧٥٠±٠.٧٧٠	b ١٢.٤٠٠±٢.٨٥١	٠.٠٥
تركيز النطف في البربخ (مليون)/مل	a ٧٨.١٣٠±٢١.٢٢٨	ab ٦٤.٦٠٠±٠.٨٦٤	b ٤٢.٤٧٥±٣.٦٥٨	٠.٠٥
معدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية (مليون)	a ٣٢.٧١٩±٠.٦٨١	c ١٨.٣٣٨±٢.١٠٦	b ١١.٦٠٠±٢.٥٤٥	٠.٠٥
النسبة المئوية للنطف غير السوية في البربخ	a ٤.٢٥٠±٠.٧٢١	c ١٧.٥٠٠±٢.٣٦٢	b ٤٢.٧٥٠±٩.٠٤٢	٠.٠٥
النسبة المئوية للنطف الحية في البربخ	a ٩٣.١٦٨±٩.٦٢٣	c ٧٠.٤٣٨±٧.٠٣٨	b ٢٥.٨٧٥±٢.٤٢٤	٠.٠١
النسبة المئوية للنطف المتحركة في البربخ	a ٩٠.٢١٠±٤.١١١	c ٣٠.٩٢٦±٣.٥٩٠	b ١٠.٦٣٣±٠.٢٥٤	٠.٠١
درجة نشاط النطف في البربخ	a ٣.٦٣٧±٠.٠٨٠	b ١.٦٧٥±٠.٢١٦	b ١.٦٠٠±٠.٣١٨	٠.٠٥

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

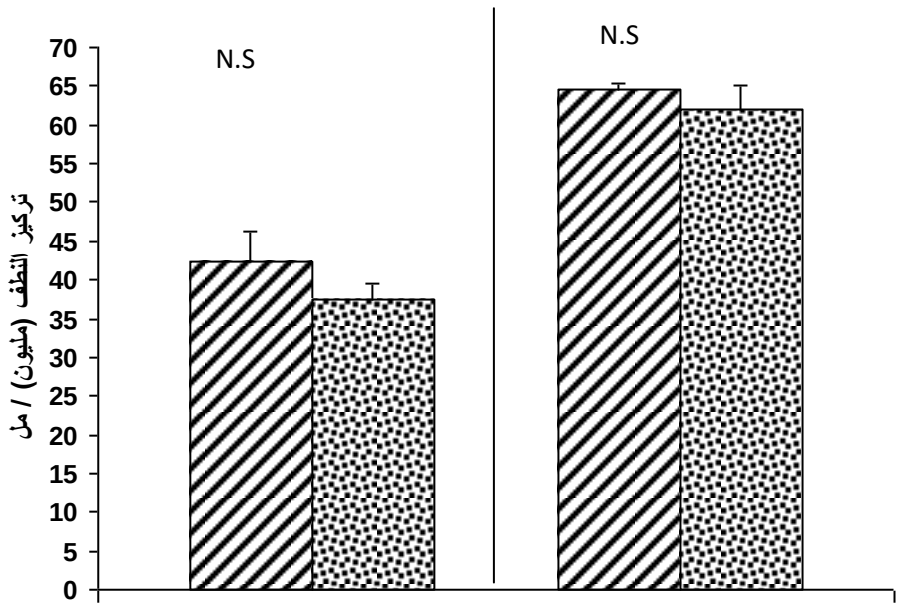
$\overline{X} \pm SE$ المعدل± الخطأ القياسي



المعاملات

N.S غير معنوي

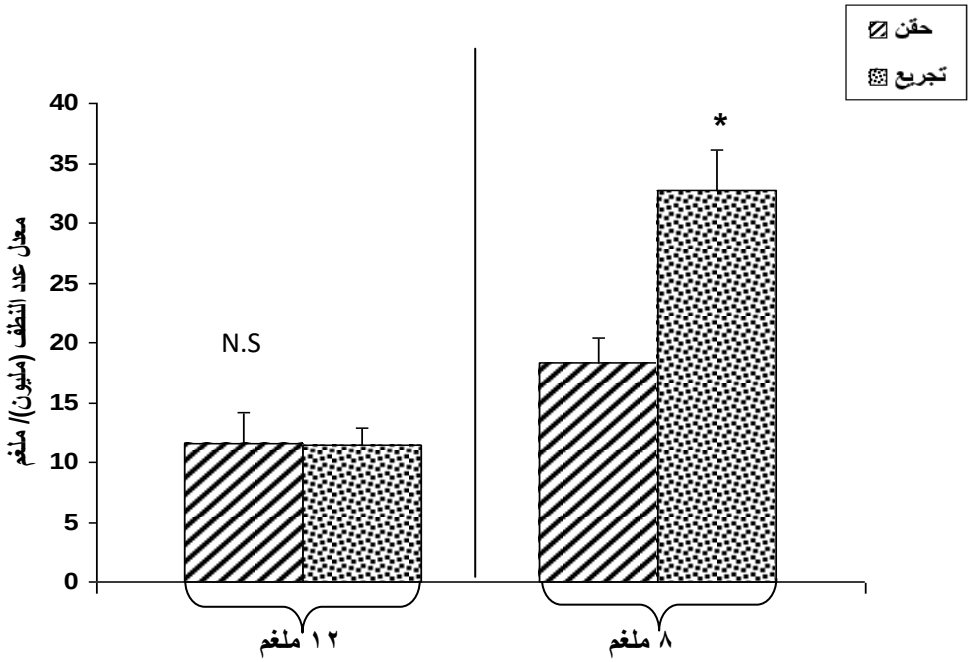
شكل (١٤): معدل تركيز النطف في الخصية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوماً لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



المعاملات

N.S غير معنوي

شكل (١٥): معدل تركيز النطف في البربخ لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)

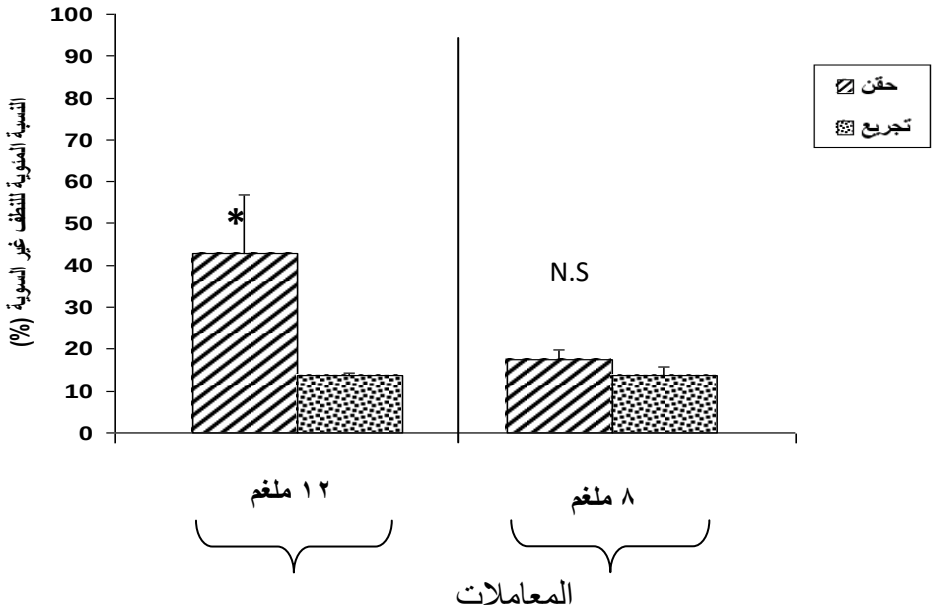


المعاملات

N.S غير معنوي

* معنوي (p<٠.٠٥)

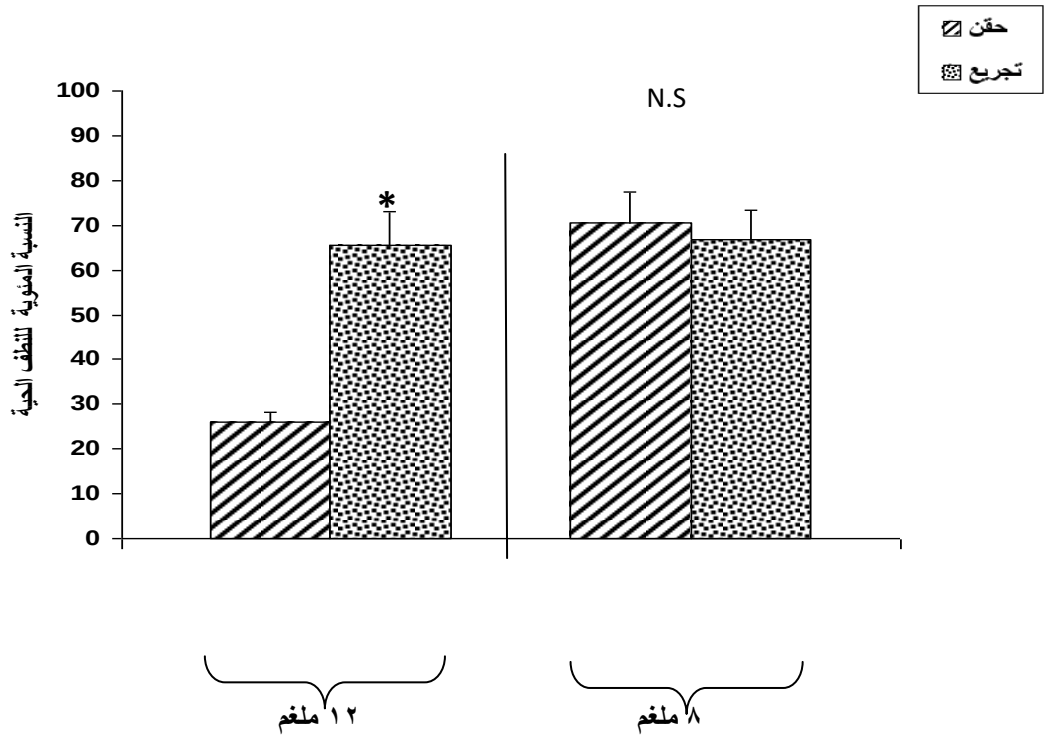
شكل (١٦): معدل عدد النطف في ملغم من الخصية (مليون) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



* معنوي ($p<0.05$)

N.S غير معنوي

شكل (١٧): النسبة المئوية لمعدل عدد النطف غير السوية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.

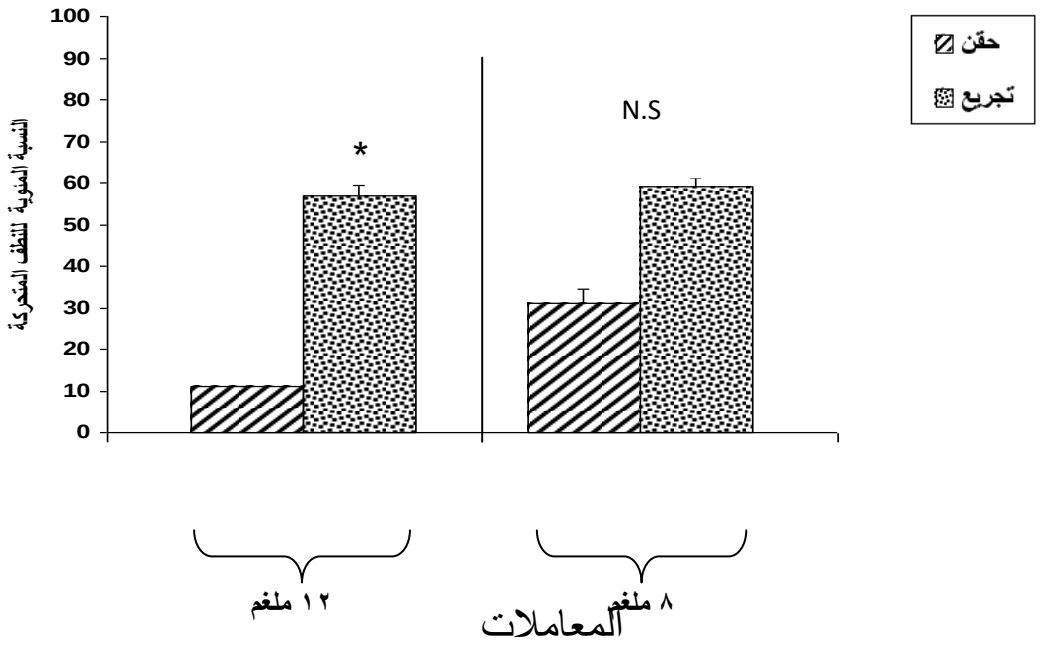


المعاملات

* معنوي (P<٠.٠٥)

N.S غير معنوي

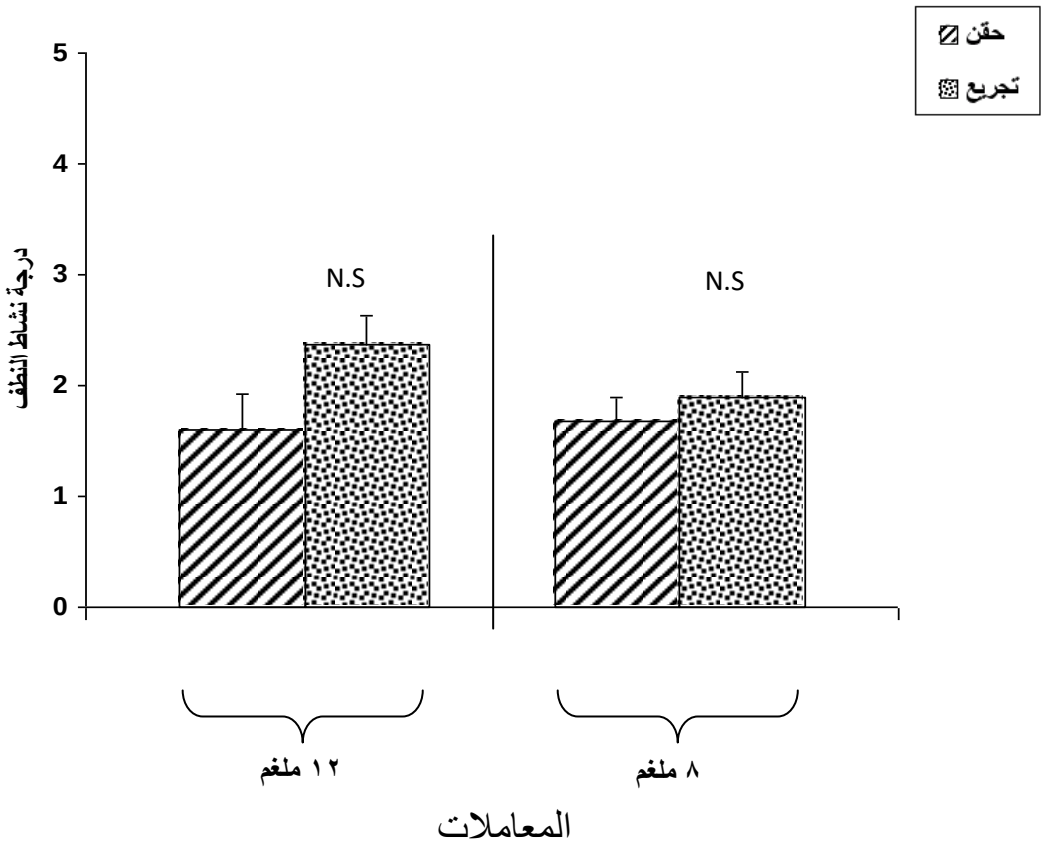
شكل (١٨): النسبة المئوية لمعدل عدد النطف الحية لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.



* معنوي (P<٠.٠٥)

N.S غير معنوي

شكل (١٩): النسبة المئوية للنطف المتحركة لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً.



N.S غير معنوي

شكل (٢٠): درجة نشاط النطف لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)

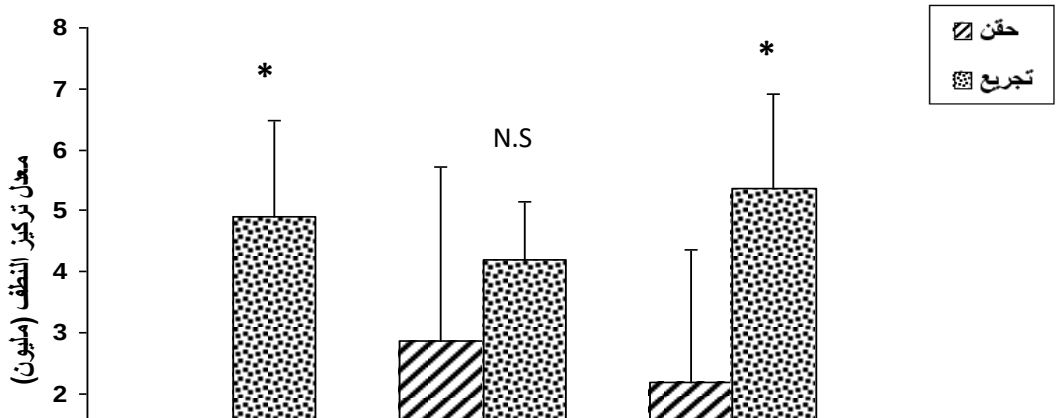
جدول (٧): معايير النطف في الخصية والبربخ لذكور الجرذان المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد ١٢ ملغم/كغم/يوم عمر ٣٠-٦٠ يوماً. (n=٥)

التراكيز $\overline{X} \pm SE$ / معايير النطف	السيطرة	حقن
تركيز النطف في الخصية (مليون)/ مل	١٠.٠٥٠±٢.٤٢٩	* ٠.٠٥٠±٠.٠٥٠
تركيز النطف في البربخ (مليون) / مل	٧.٠٠٠±١.٤٧١	* ٢.٨٦٠±٢.٨٦٠
معدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية (مليون)	٢٠.٠٩٠±٣.٣٢٤	** ٢.١٧٣±٢.١٧٣
النسبة المئوية للنطف غير السوية في البربخ	٧.٨٦٠±٩.٦٦٠	* ٥٥.٠٠٠±٠.٥٥٠
النسبة المئوية للنطف الحية في البربخ	٨٩.١٤٠±٧.١٦٤	** ٠.٠٠٠±٠.٠٠٠
النسبة المئوية للنطف المتحركة في البربخ	٤٤.٢٧٣±٦.٦٥٠	** ٠.٠٠٠±٠.٠٠٠
درجة نشاط النطف في البربخ	١.٧٥٠±٠.٣٢٢	* ٠.٠٠٠±٠.٠٠٠

$\overline{X} \pm SE$ **المعدل** ± الخطأ القياسي

* مستوى المعنوية (P<٠.٠٥)

** مستوى المعنوية (P<٠.٠١)

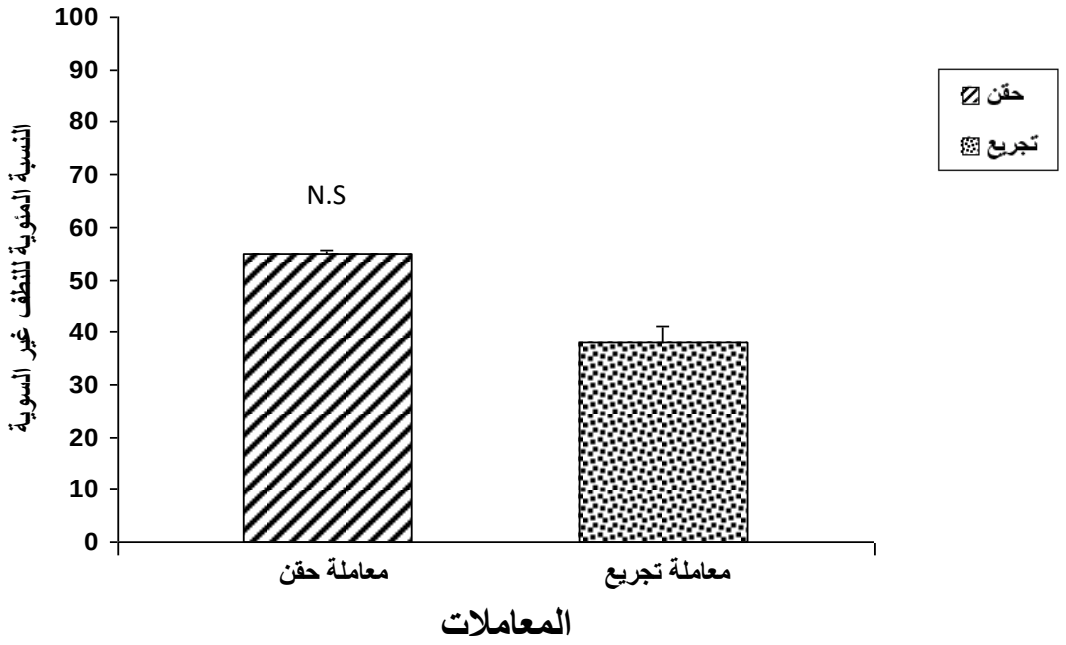


لمعاملات

* معنوية (P<٠.٠٥)

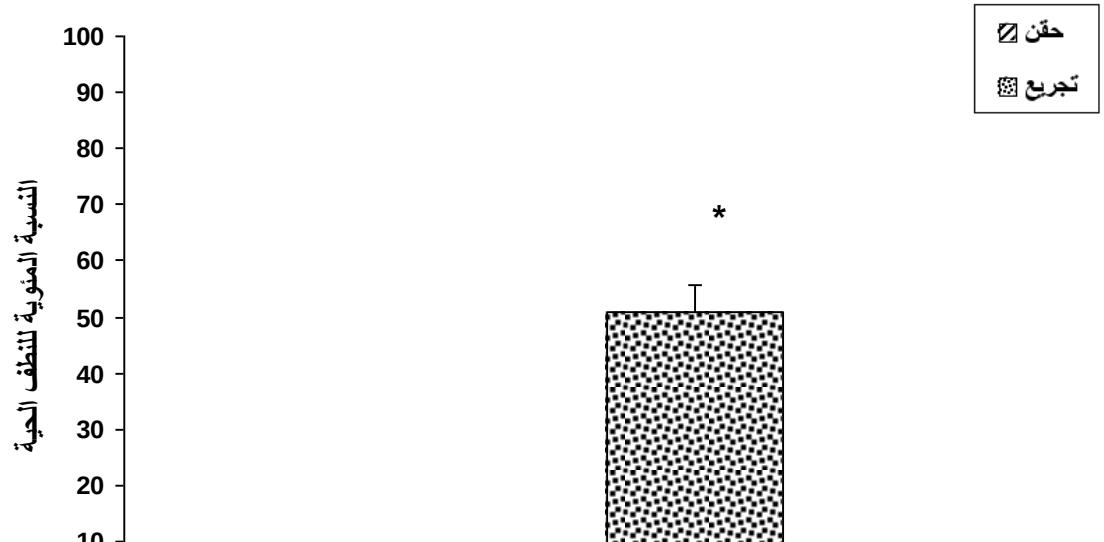
N.S غير معنوي

شكل (٢١): معدل تركيز النطف في الخصية والبربخ ومعدل عدد النطف في ملغم واحد من الخصية (مليون) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)



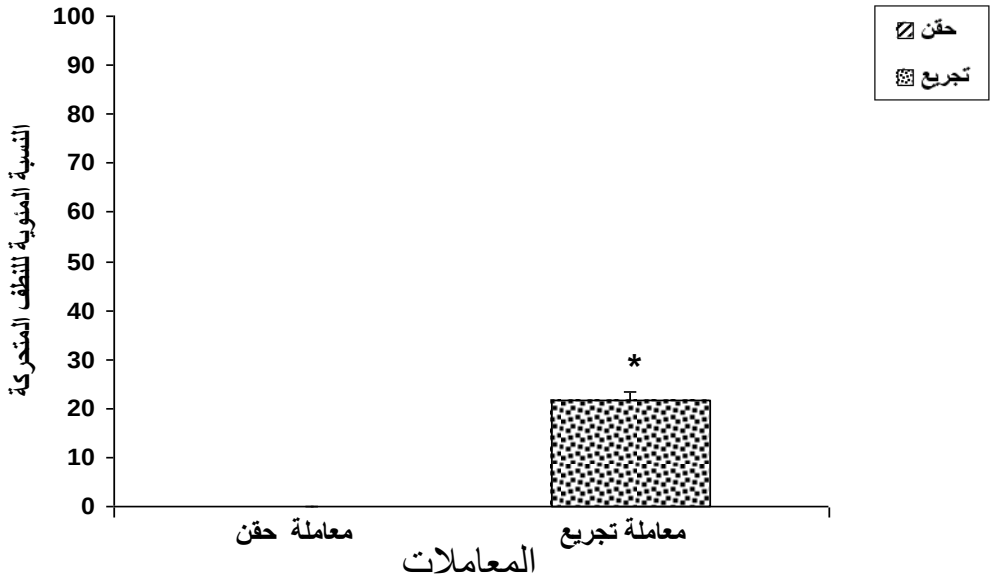
N.S غير معنوي

شكل (٢٢): النسبة المئوية للنطف غير السوية لذكور الجرذان المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم بعمر ٣٠-٦٠ يوماً. (n=٥)



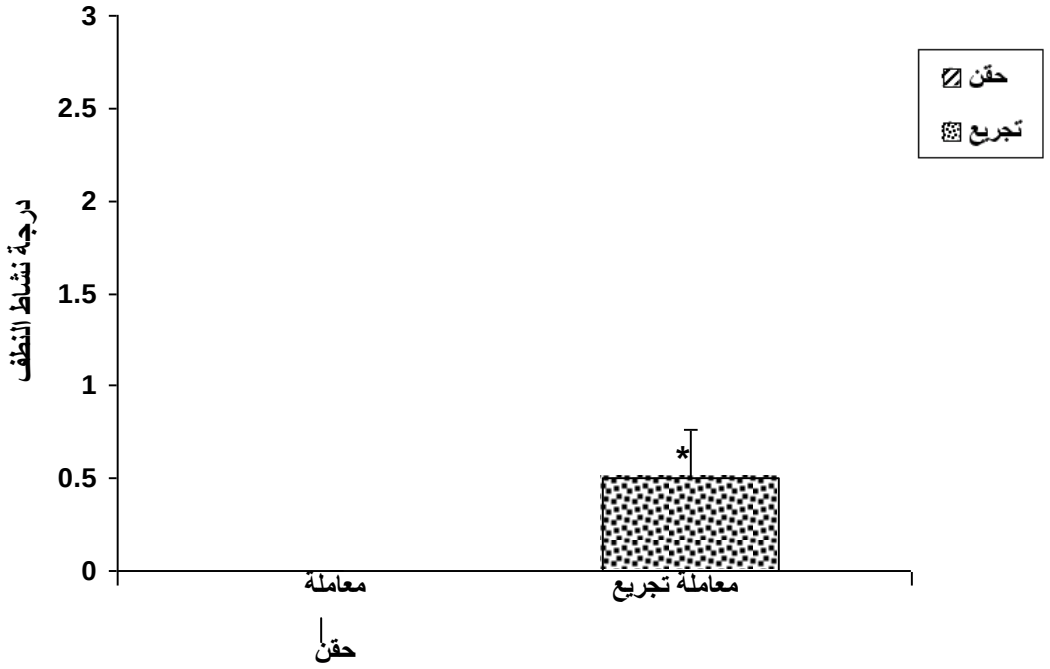
* معنوي (P<٠.٠٥)

شكل (٢٣): النسبة المئوية للنطف الحية لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوما"المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.(n=٥)



* معنوي (P<٠.٠٥)

شكل (٢٤): النسبة المئوية للنطف المتحركة لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/ يوم. (n=٥)



* معنوي (P<٠.٠٥)

شكل (٢٥): درجة نشاط النطف لذكور الحيوانات عمر ٣٠-٦٠ يوماً المعاملة بالفلوتامايد ١٢ملغم/كغم/يوم.(n=٥)

٤-٤: الدراسة النسجية للخصية

٤-٤-١: الوزن المطلق لمكونات الخصية

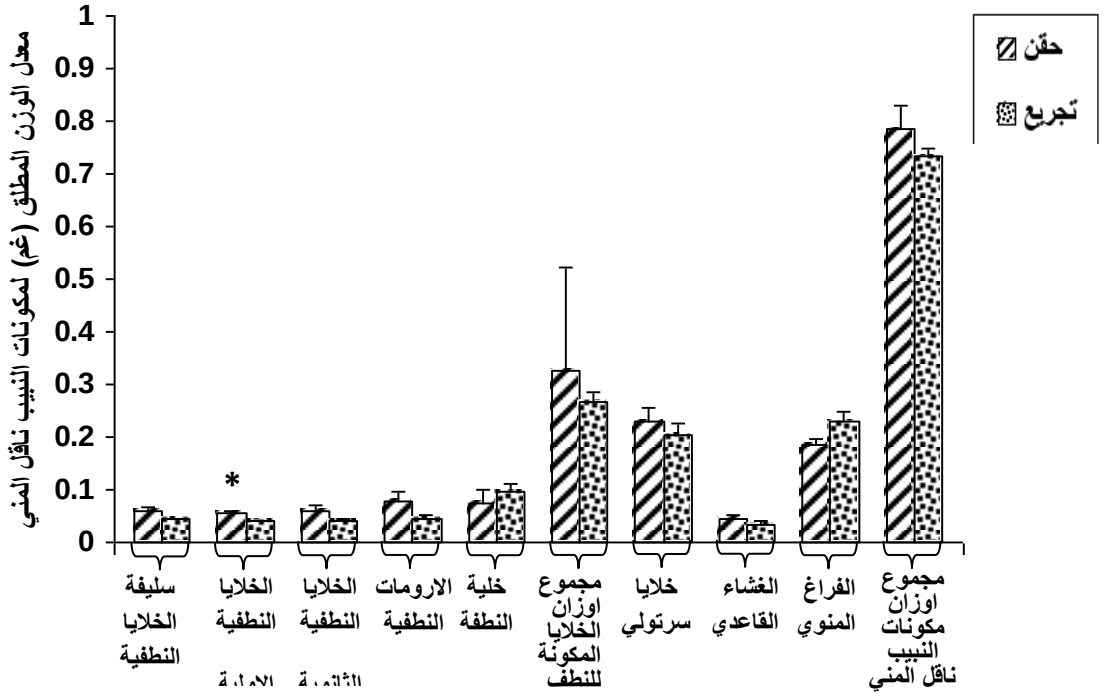
ادت معاملة ذكور الجرذان البالغة بمضاد الاندروجين (الفلوتامايد) الى احداث تغييرات نسجية في نسيج الخصية ولاسيما تغيرات في الاوزان المطلقة للخلايا الجرثومية.

اظهرت النتائج (جدول-٨) ان عملية الانطاف في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد بالحقن تحت الجلد، قد استمرت على الرغم من تأثر اغلب الخلايا التي درست في الخصية، اظهرت المعاملة نقصاً وزنياً معنوياً ($P<0.05$) في اغلب الاوزان المطلقة لانواع الخلايا في النبيب ناقل المني مقارنة بمجموعة السيطرة، قد اظهرت انخفاضا" في اوزان الخلايا الجرثومية في اغلب انواع الخلايا ولاسيما في المراحل الاولى من عملية الانطاف في ذكور المعاملة بـ ٨ ملغم في كل اوزان الخلايا الجرثومية عدا الوزن المطلق للارومة النطفية التي لم تصل الفروق فيها الى المعنوية ($P>0.05$) مقارنةً بمجموعة السيطرة. أظهرت الذكور المعاملة بـ ١٢ ملغم انخفاضا" معنوياً ($P<0.05$) في كل اوزان الخلايا الجرثومية عدا الوزن المطلق للخلايا النطفية الاولية والثانوية والارومات النطفية مقارنةً بمجموعة السيطرة. اما بالنسبة للخلايا الاخرى غير الجرثومية فقد كانت خلايا سرتولي انها هي السائدة في الوزن والعدد مقارنةً ببقية انواع الخلايا في النبيب ناقل المني في كل المجاميع، ولم تصل الفروق بين المجاميع الى المعنوية في الوزن المطلق لخلايا سرتولي، وبينت النتائج ان المعاملة لم يكن لها تأثيرا" معنويا" في هذه الخلايا، وكذلك الحال مع الغشاء القاعدي للنبيب. واظهرت ذكور السيطرة اعلى مجموع لمكونات النبيب ناقل المني وكانت هنالك فروق معنوية ($P<0.05$) مع مجموعة الحقن ١٢ ملغم/كغم/يوم، في حين لم تصل الفروق مع مجموعة حقن ٨ ملغم الى مستوى المعنوية ($P>0.05$) (جدول-٨). اما عند مقارنة تاثير طريقة اعطاء المضاد الاندروجيني بالحقن والتجريع، فلم تؤثر طريقة اعطاء المضاد معنويا" ($P>0.05$) في مجموعة ١٢ ملغم/كغم/يوم في اغلب اوزان

الخلايا المدروسة عدا الوزن المطلق للخلايا النطفية الاولية التي ازدادت معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن ١٢ ملغم مقارنةً بمجموعة التجريع ١٢ ملغم (الشكل-٢٦). في حين لم تظهر مجموعتا الحقن والتجريع ٨ ملغم أي فرق معنوي (P>٠.٠٥) في كل انواع الخلايا المدروسة (الشكل-٢٧).

بينت نتائج الوزن المطلق لمكونات النسيج البيني للخصية (جدول-٩)، ان هنالك تأثير للمعاملة في احداث بعض التغييرات في النسيج البيني، وكانت خلايا لايدك هي الخلايا السائدة في كل المجاميع بالنسبة للنسيج البيني ولم تظهر أي تأثر بالمعاملة، حيث لم ترتقِ اوزانها الى المعنوية (P>٠.٠٥)، ولكن كانت هنالك فراغات كبيرة داخل النسيج البيني ولاسيما في مجموعة الحقن ٨ ملغم التي ازدادت فيها تلك الفراغات معنويا"(P<٠.٠٥) عن مجموعة السيطرة ومجموعة الحقن ١٢ ملغم ، وكذلك ازدادت الفراغات في مجموعة الحقن معنوياً (P<٠.٠٥) عن مجموعة السيطرة، في حين اظهر وزن الخلايا العضلانية التي تدعم الغشاء القاعدي للنبيب المنوي انخفاضاً معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الذكور المعاملة بـ٨ ملغم مقارنةً مع مجموعة السيطرة، لكنها لم تصل الى المعنوية مع مجموعة الحقن ١٢ ملغم والتي بدورها لم تختلف معنوياً مع مجموعة ٨ ملغم، واظهر مجموع مكونات النسيج البيني زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في الذكور المعاملة بـ ٨ ملغم فقط مقارنةً بمجموعة السيطرة والذكور المعاملة بـ١٢ ملغم، ولم تختلف المجاميع معنوياً في تجهيزها الدموي وكذلك في النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني.

وعند المقارنة بين مجموعة الحقن والتجريع ١٢ ملغم لم تظهر أي فروق معنوية في جميع الخلايا المدروسة عدا الخلايا العضلانية التي ازدادت معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الحقن مقارنةً بالسيطرة (الشكل-٢٨)، وكذلك الحال مع مجموعة٨ ملغم التي لم يظهر لنوع المعاملة أي تأثير معنوي وفي كافة مكونات النسيج البيني اضافةً الى النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني والنسيج البيني (الشكلين ٢٩ و٣٠).

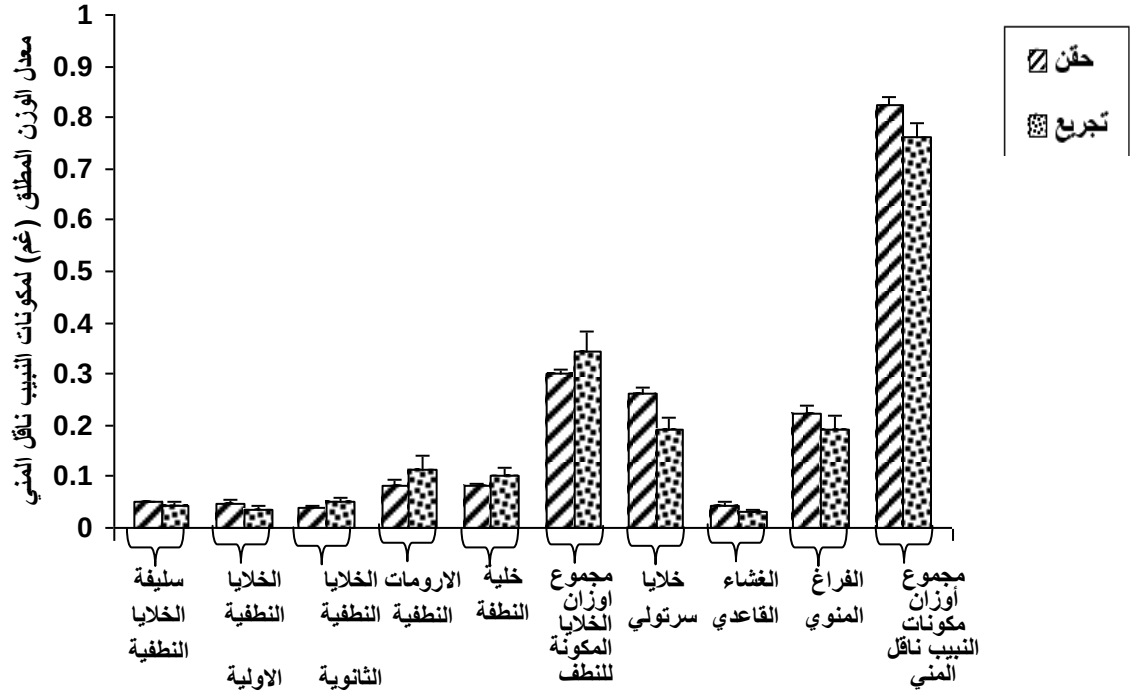


N.S

مكونات النبيب ناقل المني

* معنوي (P<٠.٠٥)

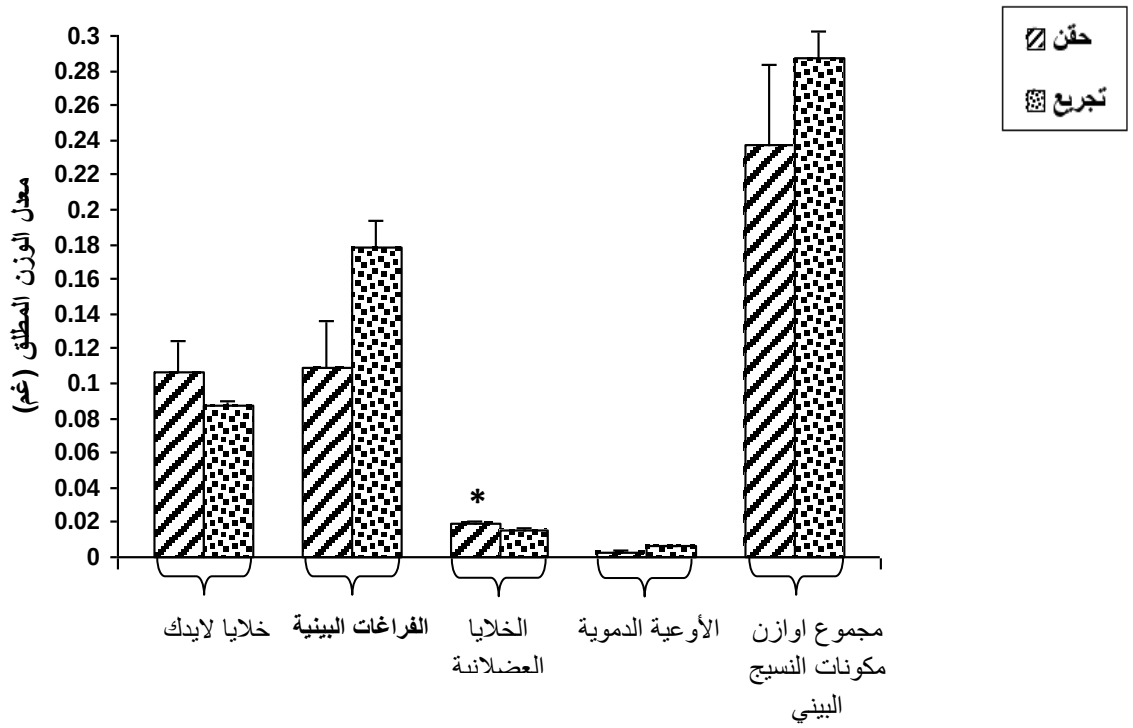
شكل (٢٦): معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥).



مكونات النبيب ناقل المني

N.S غير معنوي

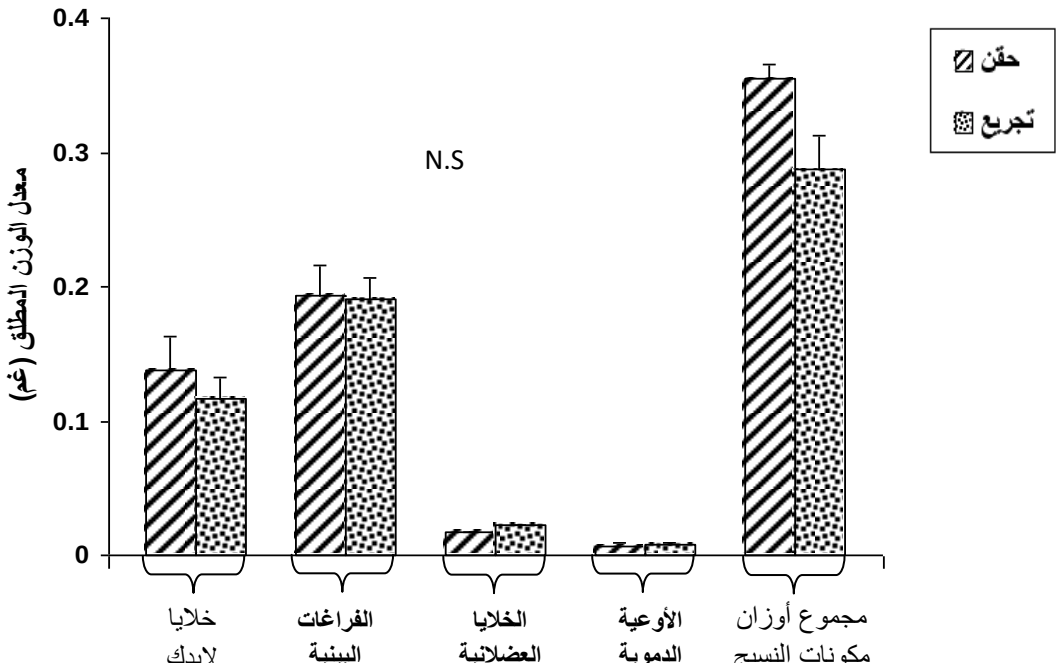
شكل (٢٧): معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم. (n=٥).



مكونات النسيج البيني

* معنوية (P<٠.٠٥)

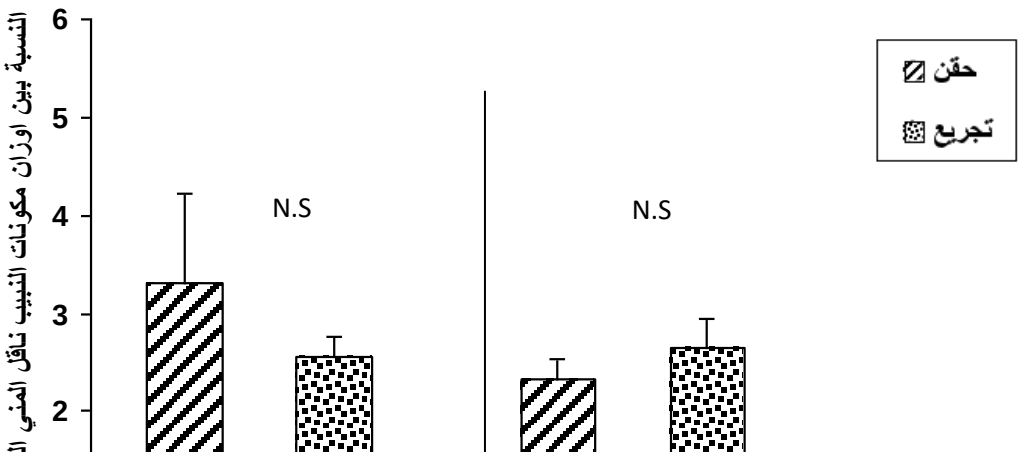
شكل (٢٨): معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



مكونات النسيج البيني

N.S غير معنوي

شكل (٢٩): معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)



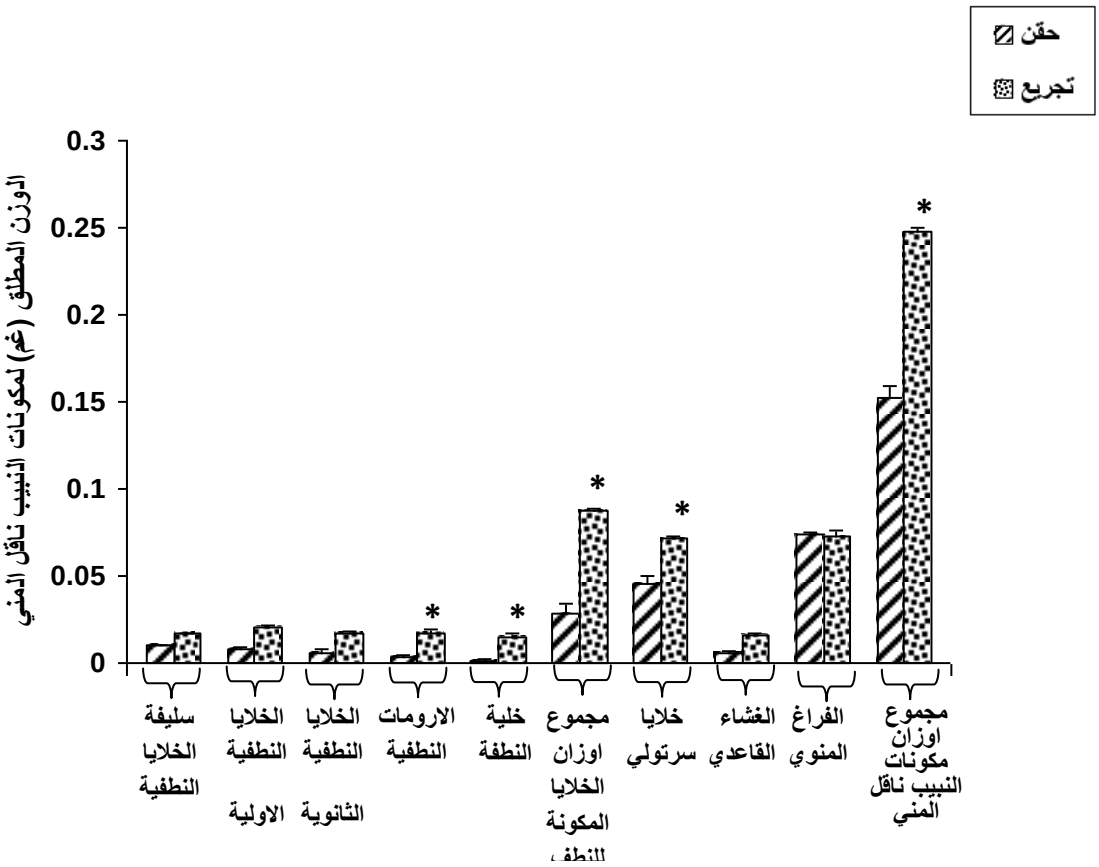
N.S غير معنوي

شكل (٣٠): النسبة بين اوازن مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني لذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالفلوتامايد ٨ و١٢ ملغم/كغم/يوم لمدة ٢١ يوماً. (n=٥)

يبدو ان نسيج الخصية قد تأثر كثيرا" في ذكور الجرذان المعاملة بالفلوتامايد قبل البلوغ وعند العمر ٣٠-٦٠ يوماً (جدول-١٠)، فقد اظهرت الذكور المعاملة نقصاً معنوياً (P<٠.٠١) في الاوزان المطلقة لكل الاورمات النطفية والنطف ومجموع الخلايا المكونة للنطف وايضاً نقص معنوي (P<٠.٠٥) في الاوزان المطلقة لكل من سليفات الخلايا النطفية والخلايا النطفية الاولية والثانوية وخلايا سرتولي والغشاء القاعدي ومجموع مكونات النبيب

ناقل المني، في حين لم يلاحظ أي فرق معنوي (P>٠.٠٥) في الوزن المطلق للفراغ المنوي مقارنة بمجموعة السيطرة.

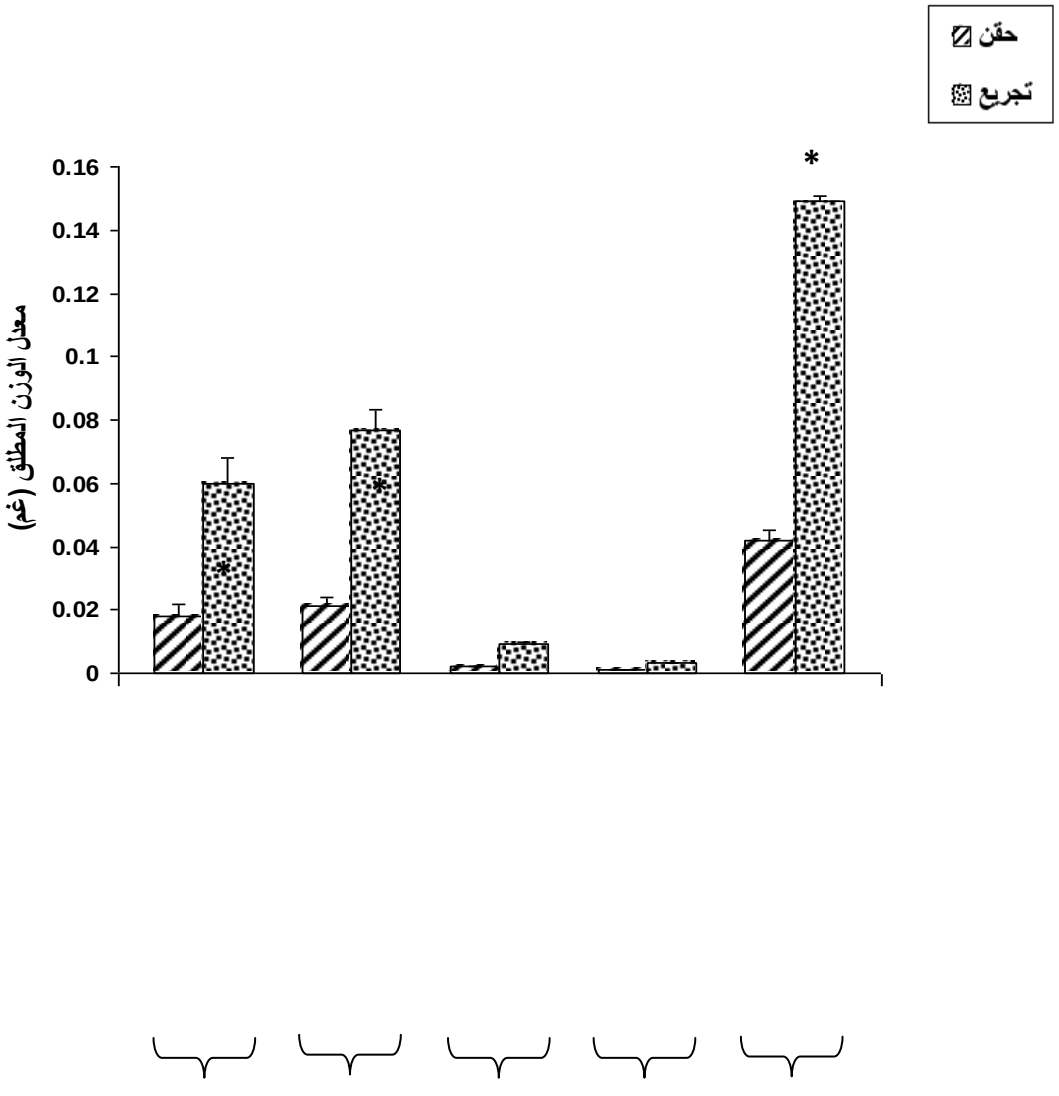
وعند المقارنة بين مجموعة الحقن والتجريع في الذكور المعاملة قبل البلوغ، كان هنالك تأثيراً واضحاً لطريقة اعطاء العقار في بعض الاوزان المطقة للخلايا الجرثومية اضافة الى الخلايا الجسمية الاخرى (شكل-٣١)، فقد اظهرت مجموعة التجريع زيادة معنوية (P<٠.٠٥) مقارنة بمجموعة الحقن تحت الجلد وبتركيز ١٢ ملغم/كغم/يوم، وخاصةً في خلايا الارومة النطفية وخلايا النطف، اضافةً الى مجموع الخلايا المكونة للنطف ومجموع مكونات النبيب ناقل المني وكذلك اظهرت مجموعة التجريع زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في اوزان خلايا سرتولي مقارنةً بمجموعة الحقن. وعند فحص مكونات النسيج البيني (جدول-١١)، اظهرت كل مكونات النسيج البيني نقص معنوي (P<٠.٠٥) في الاوزان المطلقة لها في الذكور المعاملة بالحقن مقارنةً بذكور السيطرة، عدا في الوزن المطلق للاوعية الدموية والنسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني التي لم تصل الفروق فيها الى المعنوية (P>٠.٠٥) وعند المقارنة بين مجموعتي الحقن والتجريع للذكور قبل البلوغ، اظهرت خلايا لايدك والفراغات البينية ومجموع مكونات النسيج البيني زيادة معنوية (P<٠.٠٥) في مجموعة التجريع مقارنةً بالحقن (شكل-٣٢)، في حين لم ترتقي الفروق الى المعنوية عند حساب النسبة بين مكونات النبيب ناقل المني الى مكونات النسيج البيني (الشكل-٣٣).


حقن
تجريع
الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
*
*
*
*
*
سليفة الخلايا النطفية
الخلايا النطفية الاولية
الخلايا النطفية الثانوية
الارومات النطفية
خلية النطفة
مجموع اوزان الخلايا المكونة للنطف
خلايا سرتولي
الغشاء القاعدي
الفراغ المنوي
مجموع اوزان مكونات النبيب ناقل المني

مكونات النبيب ناقل المني

* معنوية (P<٠.٠٥)

شكل (٣١): الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)

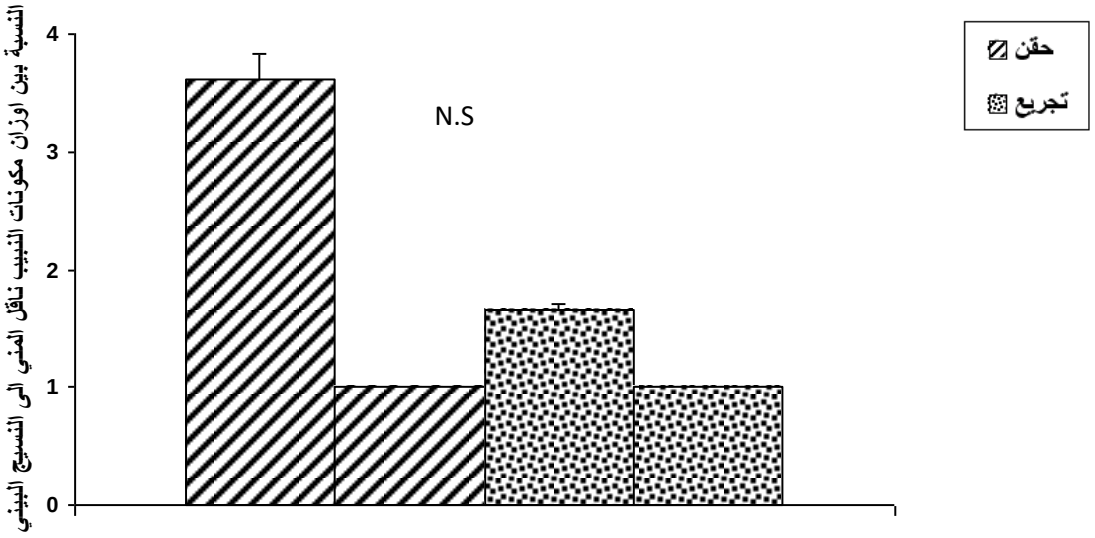

حقن
تجريع
معدل الوزن المطلق (غم)
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
*
*
*

مجموع أوزان مكونات النسيج البينى	الأوعية الدموية	الخلايا العضلانية	الفراغات البينية	خلايا لايدك

مكونات النسيج البيني

* معنوية (P<٠.٠٥)

شكل (٣٢): معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)



N.S غير معنوي

شكل (٣٣): النسبة بين أوازن مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)

أظهرت جميع الذكور المولودة من الامهات المعاملة بالفلوتامايد وبالمدد الثلاث عملية انطاف غير كاملة، فقد غابت خلايا النطف من جميع الذكور في مجاميع المعاملة

الـثلاث ووصـلت عمليـة الانطـاف لحـد الارومـة النطفيـة الدائريـة ثـم توقفـت عنـد ذلـك الحـد،وأظهرت كـل مـن الاوزان المطلقـة للارومـات النطفيـة وخلايـا النطـف نقصـاً معنويـاً (P<٠.٠١) اضـافةً الـى مجمـوع الخلايـا المكونـة للنطـف، وكانـت مجموعـة ذكـور المعاملـة امهاتها في اليوم الخامس من الحمل اكثر المجاميع تـأثراً وخاصـةً فـي المراحل النهائيـة مـن عمليـة الانطـاف. كمـا اظهـرت سـليفات الخلايـا النطفيـة انخفاضـاً معنويـاً (P<٠.٠٥) فـي مجموعـة الذكور المولـودة من امهـات معاملـة فـي اليوم الخـامس من الحمل، فـي حين كـان الـوزن المطلق لسليفة الخلايـا النطفيـة غير ذي اختلافـات معنويـة (P<٠.٠٥) بين مجموعـة السيطرة ومجموعتي الذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم العاشر والخامس عشر من الحمل، في حين لـوحظ انخفـاض معنـوي (P<٠.٠٥) فـي الخلايـا النطفيـة الاوليـة ابتداءً مـن المعاملة من اليوم الخامس والعاشر والخامس عشر من الحمل وحتى الـولادة مقارنـةً بالـذكور المولـودة مـن السـيطرة، ولـم يلاحـظ أي فـرق معنـوي فيمـا بينهـا مـا عـدا المعاملـة فـي اليـوم الخامس من الحمل فقد كـان الانخفـاض المعنـوي (P<٠.٠٥) اكبـر مـن تلـك الـذكور المولـودة من الامهات المعاملة باليوم العاشر والخامس عشر من الحمل.

واظهرت خلايا سرتولي انخفاضاً معنوياً (P<٠.٠٥) في الوزن فـي مجموعـة الـذكور المعاملة امهاتها مقارنـةً مع مجموعـة السيطرة، كمـا لـوحظ انخفـاض معنـوي (P<٠.٠٥) فـي الـذكور المولـودة مـن الامهـات المعاملـة بـاليوم الخـامس مقارنـة مـع الـذكور المولـودة مـن الامهـات المعاملـة فـي اليـوم العاشـر واليـوم الخـامس عشـر مـن الحمـل. واظهـرت مجموعـة الذكور المولودة مـن الامهـات المعاملـة فـي اليـوم الخـامس والعاشـر مـن الحمـل نقصـاً معنويـاً (P<٠.٠٥) في الغشاء القاعدي مقارنـةً مع مجموعة السيطرة، في حين لـم تصـل الفـروق بـين مجموعة الذكور المولـودة مـن امهـات معاملـة فـي اليـوم الخـامس عشـر الـى المعنويـة مقارنـةً بمجموعـة السـيطرة. واظهـرت الـذكور المولـودة مـن امهـات معاملـة فـي اليـوم الخـامس مـن الحمل انخفاضاً معنويا"(P<٠.٠١) في مجموع مكونات النبيب ناقل المني مقارنـةً بالسيطرة، فـي حـين كانـت الاختلافـات معنويـة(P<٠.٠٥) مـع مجمـوعتي المعاملـة فـي اليـوم العاشـر والخامس عشر. وانخفضت الذكور المولـودة مـن الامهـات المعاملـة بـاليوم العاشـر والخـامس عشر معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموع مكونات النبيب ناقل المنـي مقارنـةً بمجموعـة السيطرة، فـي حـين لـم تصـل الفـروق بـين مجمـوعتي المعاملـة فـي اليـوم العاشـر والخـامس عشـر الـى المعنوية (P>٠.٠٥) (جدول-١٢).

اظهـرت الـذكور المولـودة مـن امهـات معاملـة فـي مـدد الحمـل الـثلاث نقصـاً معنويـاً (P<٠.٠٥) في اغلب الاوزان مقارنـةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة (جدول-١٣)، فقد اظهر الوزن المطلق لخلايا لايدك نقصا معنويـا (P<٠.٠٥) فـي الـذكور المولـودة مـن امهـات معاملة عند اليوم الخامس والخامس عشر مقارنـةً بالـذكور المولـودة مـن امهـات سيطرة، فـي

حين لم ترتقِ الى المعنوية (P>٠.٠٥) في مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة في اليوم العاشر مقارنةً بمجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة ونقصت معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس من الحمل مقارنةً بالذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس عشر التي لم تختلف معنوياً (P>٠.٠٥) مع مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر، في حين نقص الوزن المطلق للخلايا العضلانية معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعتي الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس والعاشر مقارنةً بالسيطرة، ولم تصل الفروقات الى المعنوية (P>٠.٠٥) مع مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم ١٥ من الحمل، وكذلك كانت مجموعة الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس ذات وزن مطلق اقل معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموع مكونات النسيج البيني عن مجموعتي الذكور المولودة من امهات سيطرة ومعاملة عند اليوم ١٥، في حين لم تصل الى المعنوية (P>٠.٠٥) مع مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر. اما النسبة بين مكونات النبيب الى مكونات النسيج البيني فقد نقصت نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في مجموعة الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم ١٥ مقارنةً بمجموعة السيطرة ولم تصل الفروق بين بقية المجاميع الى المعنوية (P>٠.٠٥).

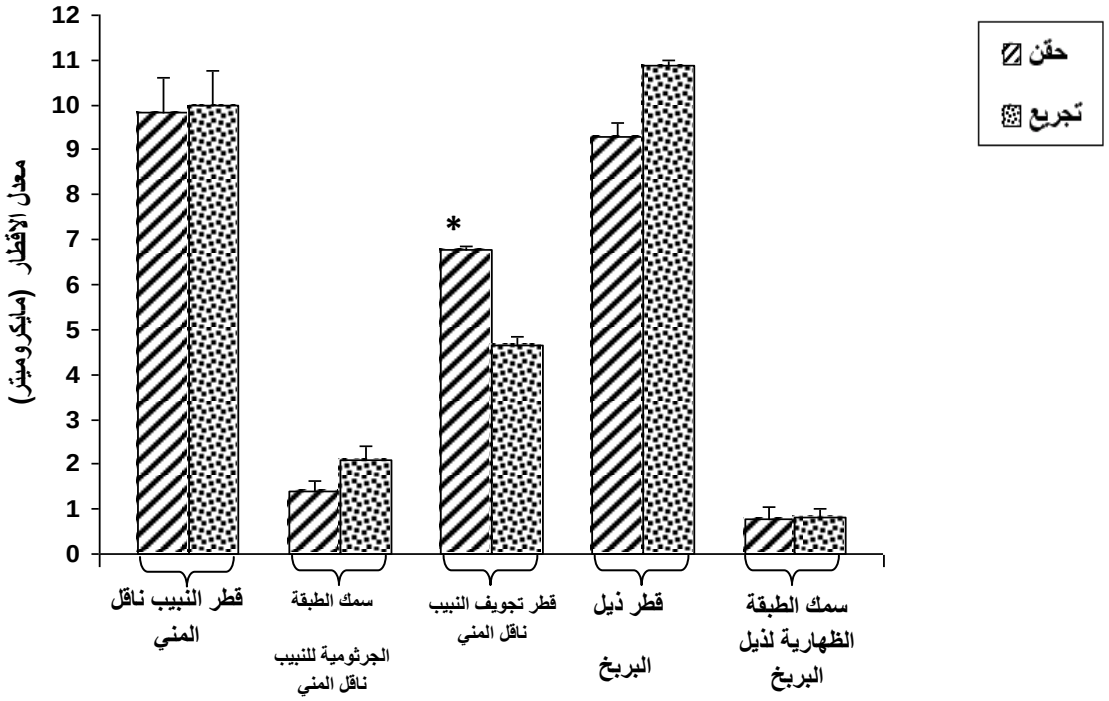
اظهرت الذكور البالغة المعاملة بالفلوتامايد بطريقة الحقن تحت الجلد انخفاضاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل قطر النبيب ناقل المني وبالتركيزين ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم مقارنةً بالسيطرة، في حين لم تصل الفروق بين مجموعتي المعاملة الى المعنوية (P>٠.٠٥) (جدول-١٤)، واظهرت مجموعة الحقن ١٢ ملغم نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني مقارنةً بالسيطرة ومجموعة الحقن ٨ ملغم، وكذلك اظهرت مجموعة الحقن ٨ ملغم نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) عن مجموعة السيطرة. واظهرت مجموعة الحقن ٨ ملغم انخفاضا" معنوياً (P<٠.٠٥) عن مجموعة الحقن ١٢ ملغم في معدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ، ولم تصل مع مجموعة السيطرة الفروق الى المعنوية (P>٠.٠٥)، واظهرت مجموعتا الحقن ١٢ و٨ ملغم نقصاً معنوياً في معدل قطر البربخ مقارنةً بالسيطرة، ولم تصل الفروق الى المعنوية بين المجاميع الثلاث في سمك الطبقة الظهارية للبربخ.

وعند المقارنة بطريقة اعطاء المضاد بالحقن او التجريع، لم يظهر تأثيراً معنوياً (P>٠.٠٥) لنوع المعاملة بين مجموعتي الحقن والتجريع لكل من التركيزين ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم، عدا قطر تجويف النبيب ناقل المني للتركيز ١٢ ملغم/كغم/يوم، حيث ازدادت مجموعة الحقن معنوياً (P<٠.٠٥) على مجموعة التجريع، وكذلك في سمك الطبقة

الجرثومية للتركيز ٨ ملغم التي ازدادت فيها مجموعة الحقن على التجريع معنوياً (الشكلين ٣٤ و٣٥).

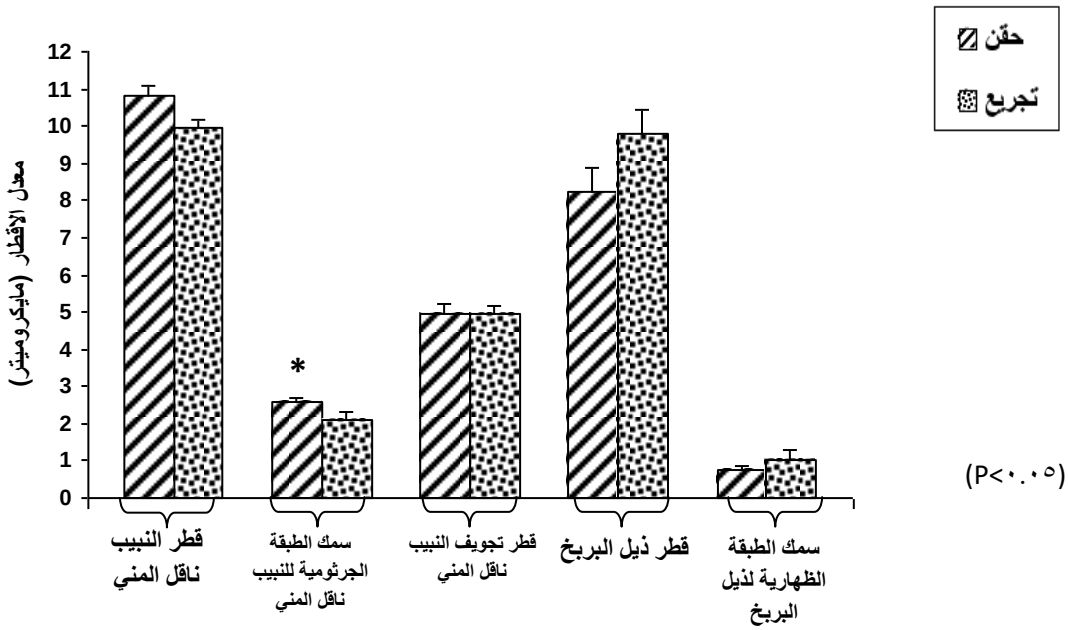
اشارت النتائج جدول (١٥) ان معاملة ذكور الجرذان قبل البلوغ بالفلوتامايد لم تؤثر معنويا" (P>٠.٠٥) في معدل قطر النبيب ناقل المني ومعدل سمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطرتجويف النبيب ناقل المني بين مجموعتي الحقن ١٢ ملغم/كغم/يوم والسيطرة بعمر ٣٠-٦٠ يوما، اما معدل قطر و سمك الطبقة الطلائية للبربخ انخفض معنويا"(P<٠.٠٥) في ذكور المعاملة بالحقن مقارنة"السيطرة. ولم يكن لنوع المعاملة تأثير معنوي عند المقارنة بين الذكور المعاملة بالحقن والتجريع على كل من قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الظهارية وقطر تجويف النبيب ناقل المني اضافةً الى قطر البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (الشكل ٣٦).

اظهرت النتائج (جدول١٦) ان الذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدد الحمل الثلاث نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل قطر النبيب ناقل المني ومعدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ومعدل قطر البربخ مقارنةً بمجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة، واظهرت مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل قطر النبيب ناقل المني مقارنةً بمجموعتي الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم ١٠ و١٥ من الحمل. واظهرت مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم الخامس من الحمل نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل سمك الطبقة الظهارية للبربخ مقارنة" مع تلك المولودة من امهات سيطرة ، وكذلك اظهرت نفس المجموعة نقصاً معنوياً (P<٠.٠٥) في سمك الطبقة الظهارية مقارنة" مع مجموعتي الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم ١٠ و١٥ من الحمل.



* معنوي (P<٠.٠٥)

شكل (٣٤): معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)



* معنوي (P<٠.٠٥)

شكل (٣٥): معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)

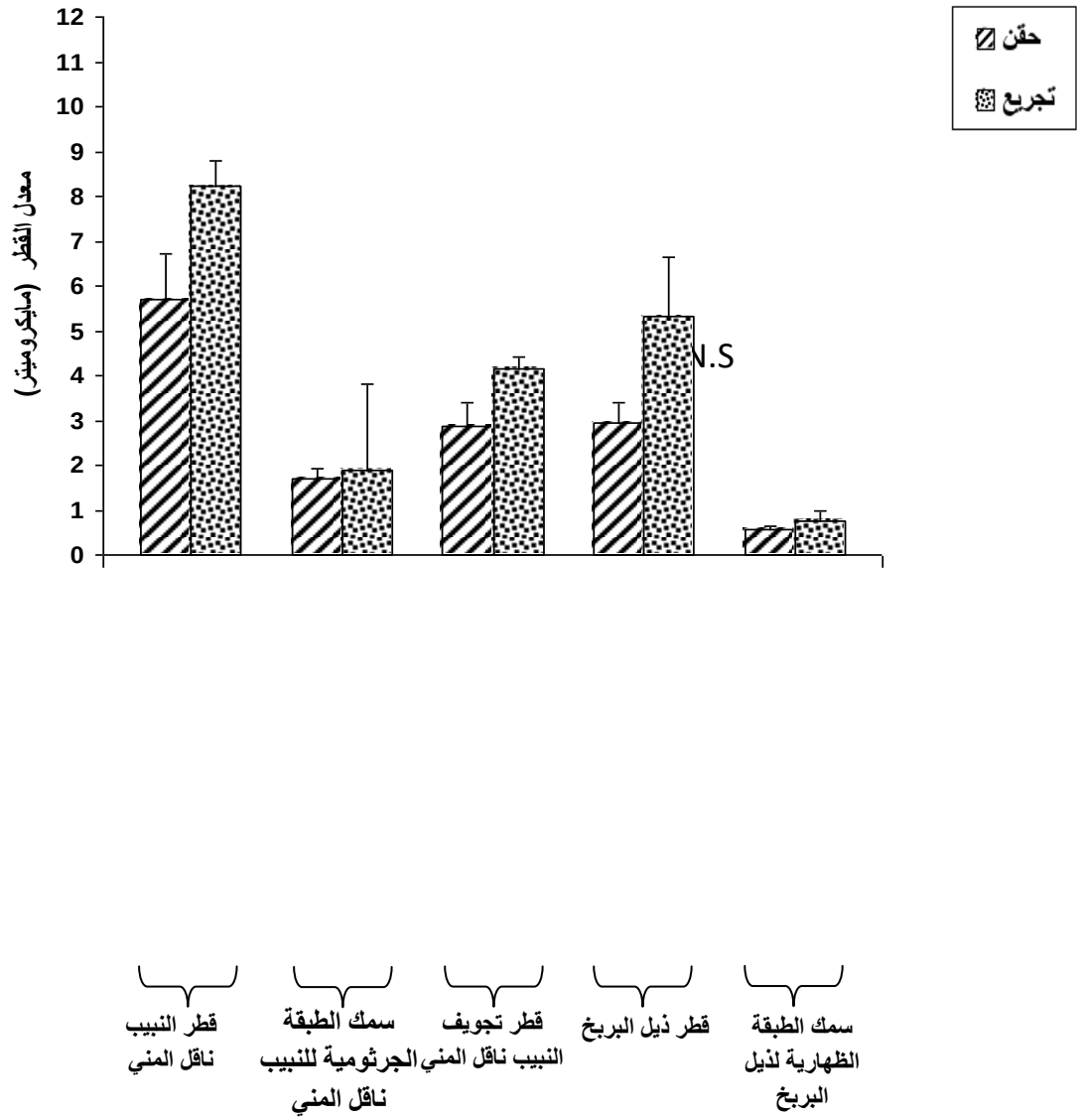
جدول (١٥): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية وتجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان عمر ٣٠-٦٠ يوماً المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد. (n=٥)

معدل القطر $\overline{X} \pm SE$ المعاملات	معدل قطر النبيب ناقل المني	معدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني	معدل قطر تجويف النبيب ناقل المني	معدل قطر ذيل البربخ	معدل سمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ
سيطرة	٧.٤٣٨ ±٠.٠٢٠	٢.٢٥٩ ±٠.٠٩٥	٢.٩٩٧ ±٠.٢٥٠	٦.٦٢٧ ±١.٨٠١	١.٢٠٢ ±٠.١١٦
١٢ ملغم/كغم/يوم	٥.٦٨٥ N.S ±١.٠٢٤	١.٦٩٨ N.S ±٠.٢١٧	٢.٨٨٢ N.S ±٠.٥٠٦	٢.٩٣٨ * ±٠.٤٦٨	٠.٥٨٣ * ±٠.٠٧١

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).

N.S غير معنوي



N.S غير معنوي

شكل (٣٦): معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوماً والمعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٥)

جدول (١٦): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني وقطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) للحيوانات الذكور (عمر ٦٠ يوماً) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ملغم/كغم/ يوم. (n=٤)

معدل القطر $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	معدل قطر النبيب ناقل المني	معدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني	معدل قطر تجويف النبيب ناقل المني	معدل قطر ذيل البربخ	معدل سمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ
ذكور مولودة من امهات سيطرة	a ٦.٨٣٣ ±٠.٢٤٨	a ٢.٣٥٠ ±٠.١٠١	a ٢.٢٢٦ ±٠.٣٣٣	a ٦.١٧٢ ±٠.٦٢٢	a ١.٢٧٦ ±٠.٤٥٤
ذكور مولودة من امهات معاملة من اليوم ١٥-الولادة	b ٥.٤٩٧ ±٠.٢٦٢	b ١.٣٩٥ ±٠.١٣٩	ab ١.٧٩٣ ±٠.٢٠٩	b ٤.٠٨٤ ±٠.٢٨١	a ١.٠٥٩ ±٠.٤٠٤
ذكور مولودة من امهات معاملة من اليوم ١٠-الولادة	b ٥.٦١٨ ±٠.١٠٩	bc ١.٦٤٠ ±٠.٢٥٢	ab ١.٦٠٢ ±٠.٢٤٩	b ٤.١١٣ ±٠.٦٣٣	a ١.٠٣٦ ±٠.١٢٣

ذكور مولودة من امهات معاملة من اليوم ٥-الولادة	c ٣.٨٢٧ ±٠.٢٨١	bd ٠.٨٨٥ ±٠.١٩٧	b ١.٤٠٢ ±٠.٠٩٦	b ٢.٧٦٣ ±٠.٢٤٣	b ٠.٨٦٠ ±٠.٢١٢
مستوى المعنوية	**٠.٠٥**	**٠.٠٥**	**٠.٠٥**	**٠.٠٥**	**٠.٠٥**

الحروف المختلفة مختلفة معنوياً.

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

٤-٥: نسبة الخصوبة ومعدل عدد الاجنة المولودة

تأثرت نسبة الخصوبة ومعدل عدد الاجنة المولودة من اناث سوية وضعت مع الذكور البالغة المعاملة بمضاد الاندروجين الفلوتامايد معنوياً (P<٠.٠٥)، اظهرت النتائج (جدول-١٧) ان ذكور الجرذان البالغة المعاملة لمدة ٢١ يوماً بالفلوتامايد، والموضوعة بعد اخر جرعة مع اناث سليمة واحداث حالة الحمل ، اعطت نسبة خصوبة ومعدل عدد الاجنة متفاوتة اعتمادا" على جرعة المعاملة، فقد بينت النتائج ان معدل عدد الاجنة لذكور السيطرة ولمجموعتي الحقن تحت الجلد بالتركيزين ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم قد اختلفت معنوياً (P<٠.٠٥) ، وانخفض معدل عدد الاجنة المولودة من ذكور المعاملة بالتركيزين ٨و١٢ ملغم مقارنةً بذكور السيطرة. اما عند مقارنة مجموعة الحقن ١٢ ملغم مع مجموعة الحقن ٨ ملغم، فلم تظهر النتائج أي فروق معنوية (P>٠.٠٥) بين المجموعتين، على الرغم من تفوق مجموعة الحقن ٨ ملغم بعدد الاجنة المولودة لكنها لم تصل الى درجة المعنوية، اما بالنسبة لنسبة الخصوبة فقد استطاعت ذكور السيطرة المزاوجة مع الاناث احداث حالة الحمل لدى كل الاناث أي ان نسبة الخصوبة كانت ١٠٠%، واستطاعت في الاسبوع الاول احداث حالة الحمل عند ثلاث اناث من اربع وفي الاسبوع الثاني تمكنت من احداث الحمل في الانثى

الباقية، اما حيوانات مجموعتي المعاملة بالحقن فأنها هي الاخرى استطاعت ان تحدث حالة الحمل لدى الاناث لكنها ليست بنفس نسبة الخصوبة لذكور السيطرة، حيث كانت نسبة الخصوبة لذكور مجموعة الحقن ١٢ ملغم ٥٠% فقط واستطاعت احداث حالة الحمل لدى انثيين فقط من اصل اربع، احداها في الاسبوع الثاني والاخرى في الاسبوع الثالث، وكذلك الحال مع مجموعة ذكور الحقن ٨ ملغم التي استطاعت احداث حالة الحمل بنسبة ٧٥% من الاناث، حيث استطاعت ان تحدث الحمل في انثيين في الاسبوع الثاني، وانثى في الاسبوع الثالث. اما الانثى الرابعة فلم تحدث لها حالة الحمل خلال فترة ٦ اسابيع من المتابعة. عند المقارنة بين طريقة اعطاء المضاد بالحقن والتجريع، اظهرت النتائج ان طريقة اعطاء العقار كان لها تأثيراً معنوياً ($P<0.05$) في معدل عدد الاجنة المولودة ونسبة الخصوبة، حيث ازداد معدل عدد الاجنة المولودة معنوياً ($P<0.05$) في مجموعة التجريع ١٢ ملغم مقارنةً بمجموعة الحقن ١٢ ملغم، اما نسبة الخصوبة فهي الاخرى تأثرت حسب نوع المعاملة، اذ اظهرت مجموعة التجريع نسبة خصوبة ١٠٠% وبواقع انثيين في الاسبوع الثاني وانثى واحدة في الاسبوع الثالث والرابع (جدول-١٨). اما عند التركيز ٨ ملغم/كغم/يوم للذكور البالغة فلم يكن لنوع المعاملة تأثير معنوي ($P>0.05$) على معدل عدد الاجنة المولودة، على الرغم من تفوق مجموعة ذكور التجريع في المعدل على مجموعة الحقن، اما بالنسبة الى نسبة الخصوبة فهي الاخرى تأثرت بالمعاملة، حيث استطاعت ذكور التجريع احداث حالة الحمل لدى الاناث خلال مدة المتابعة وبنسبة ١٠٠%، على الرغم من تأخر احداث حالة الحمل الاولى الى الاسبوع الثالث حيث حملت نسبة ٢٥% من الاناث فقط، وعند الاسبوع الرابع استطاعت احداث حالة الحمل بنسبة ٥٠% والاسبوع الخامس بنسبة ٢٥% عكس ذكور الحقن عند نفس التركيز التي استطاعت احداث حالة الحمل عند ٧٥% من الاناث فقط (جدول-١٩).

لم تستطع ذكور المعاملة من الفترة ٣٠-٦٠ يوما من العمر، احداث حالة الحمل عند الاناث المزاوجة خلال مدة المراقبة كاملةً حيث كان معدل عدد الاجنة صفراً ونسبة الخصوبة ايضاً كانت صفر خلال فترة المعاملة، حيث اظهرت تلك الذكور العقم التام، في حين استطاعت ذكور السيطرة للمدة نفسها من احداث حالة الحمل في ٧٥% من الاناث خلال مدة وضعها مع الاناث لمدة (٤٥ يوماً)، على الرغم من كونها لم تستطع احداث حالة الحمل الا عند الاسبوع الخامس وبواقع ٥٠% والاسبوع السادس بواقع ٢٥% من الاناث، وكان معدل عدد الاجنة المولودة اقل معنوياً ($P<0.01$) في مجموعة الحقن تحت الجلد مقارنةً بالسيطرة (جدول-٢٠).

اظهرت المقارنة بين مجموعة الحقن والتجريع ولنفس الاعمار (جدول-٢١) ان لطريقة اعطاء المضاد تأثير معنوي ($P<0.05$) في معدل عدد الاجنة المولودة و اظهرت فيها الذكور المجرعة زيادة معنوية مقارنة" مع ذكور مجموعة الحقن، وكذلك استطاعت الذكور المجرعة بالمضاد من احداث حالة الحمل عند ٥٠% من الاناث وعند الاسبوع السادس فقط.

جدول (١٧): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث المزاوجة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٢١ يوماً.

حيوانات المعاملة / $\bar{X} \pm SE$ المعاملات	سيطرة	حقن ٨ ملغم/كغم/يوم	حقن ١٢ملغم/كغم /يوم	مستوى المعنوية
معدل عدد الاجنة المولودة	^{a}١٠.٥٠ ±١.٠٤٠	^{b}٣.٥ ±١.٧٥٥	^{b}٢.٥ ±١.٦٥٨	٠.٠٥
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط				
اسبوع ١	٧٥%	-	-	

اسبوع ٢	٢٥%	٥٠٪	٢٥٪	
اسبوع ٣	-	٢٥٪	٢٥٪	
اسبوع ٤	-	-	-	
اسبوع ٥	-	-	-	
اسبوع ٦	-	-	-	
نسبة الخصوبة	١٠٠٪	٧٥٪	٥٠٪	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

$\overline{X} \pm SE$ المعدل $\pm$ الخطأ القياسي

جدول (١٨): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث المزاوجة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.

حيوانات المعاملة / $\overline{X} \pm SE$ المعاملات	حقن ١٢ملغم/كغم/يوم	تجريع ١٢ملغم/كغم/يوم
معدل عدد الأجنة المولودة	٢.٥ ±١.٦٥٨	*٧.٥ ±١.١٩٠
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط		
اسبوع ١	-	-
اسبوع ٢	٢٥٪	٥٠٪

اسبوع ٣	٢٥٪	٢٥٪
اسبوع ٤	-	٢٥٪
اسبوع ٥	-	-
اسبوع ٦	-	-
نسبة الخصوبة	٥٠٪	١٠٠٪

* مستوى المعنوية ($p<0.05$)

$\overline{X} \pm SE$ المعدل

± الخطأ القياسي

جدول (١٩): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث المزاوجة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم.

حيوانات / المعاملة $\overline{X} \pm SE$ المعاملات	حقن ٨ ملغم/كغم/يوم	تجريع ٨ ملغم/كغم/يوم
معدل عدد الاجنة المولودة	٣.٥ N.S ±١.٧٥٥	٥.٥ ±٠.٦٤٥
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط		
اسبوع ١	-	-
اسبوع ٢	٥٠٪	-
اسبوع ٣	٢٥٪	٢٥٪
اسبوع ٤	-	٥٠٪
اسبوع ٥	-	٢٥٪
اسبوع ٦	-	-
نسبة الخصوبة	٧٥٪	١٠٠٪

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٢٠): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث المزاوجة مع ذكور جرذان المعاملة بالفلوتامايد قبل البلوغ ٣٠ – ٦٠ يوماً.

المعاملات $\overline{X} \pm SE$ معدل الاجنة المولودة ووقت الحمل للاناث	سيطرة	حقن ١٢ملغم/كغم/يوم
معدل عدد الأجنة المولودة	٦.٠٠±٢.٠٤١	٠.٠٠±٠.٠٠ **
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط		
اسبوع ١	-	-
اسبوع ٢	-	-
اسبوع ٣	-	-
اسبوع ٤	-	-
اسبوع ٥	٥٠٪	-
اسبوع ٦	٢٥٪	-
نسبة الخصوبة	٧٥%	% صفر

** مستوى المعنوية (P<٠.٠١).

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٢١): معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث المزاوجة مع ذكور جرذان المعاملة بالفلوتامايد قبل البلوغ ٣٠ – ٦٠ يوماً.

المعاملات / $\overline{X} \pm SE$ معدل الاجنة المولودة ووقت الحمل للاناث	حقن ١٢ملغم/كغم/يوم	تجريع ١٢ملغم/كغم/يوم
معدل عدد الاجنة المولودة	٠.٠٠±٠.٠٠ *	٣.٥٠٠±٢.٠٦١
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط		
اسبوع ١	-	-
اسبوع ٢	-	-
اسبوع ٣	-	-
اسبوع ٤	-	-
اسبوع ٥	-	-
اسبوع ٦	-	٥٠٪
نسبة الخصوبة	٪صفر	٥٠٪

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

$\overline{X} \pm SE$ المعدل $\pm$ الخطأ القياسي

٤-٦: معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور المولودة من أمهات معاملة

بينت النتائج ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بمادة الفلوتامايد وبجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم قد اثرت على المظهر الخارجي للاعضاء الجنسية الذكرية، اذ اظهرت جميع الذكور المولودة من هذه الامهات المجرعة بمدد مختلفة من الحمل تحويرا في المظهر التناسلي الخارجي لتلك الحيوانات، حيث غاب كيس الصفن في كل مجاميع الحيوانات المعاملة مقارنة" بمجموعة السيطرة وكذلك شوهد عدم نزول الخصيتين وبقاؤها في التجويف البطني للذكور مقارنة" مع ذكور مجموعة السيطرة، مما شكل صعوبة في تمييز الجنس لتلك الحيوانات وخاصة في الاعمار المبكرة حيث تم تحديد الجنس فيها عن طريق الجس للتجويف البطني وتمييز الخصيتين فيها.

كما ادت المعاملة للاناث الحوامل الى فشل التجربة عدة مرات والسبب ان الامهات اما لا ترضع صغارها او انها تاكل الجراء المولودة وخلال مدد مختلفة بعد الولادة. بالإضافة الى تجريع الحيوانات قد تم في البداية اجراء تجربة اذ حقنت فيها إناث الجرذان بالمضاد الاندروجيني إلا إنها جميعاً لم تستطع تربية الجراء المولودة، فقد تم حقن اناث جرذان بالغة خلال مدة الحمل بتركيز ١٢ ملغم عند اليوم الخامس عشر من الحمل الى نهاية الحمل فأنجبت عند اليوم ٢١ (٩ جراء) نفق اثنان منها بعد يومين من الولادة واربعة نفقت بعد اسبوع ونفقت الجراء جميعاً عند اليوم العاشر بعد الولادة. اما الاناث المحقونة عند اليوم العاشر من الحمل فقد انجبت(٧ جراء) نفق اثنان منها بعد (٤ ايام) من الولادة، اما الخمسة الباقية فقد عاشت وبواقع ٤ ذكور مع انثى واحدة ، وانجبت الاناث المحقونة عند اليوم الخامس (٥ جراء) نفقت جميعهاً نتيجة اكل الام لها بعد يومين من الولادة واعيدت نفس التجربة مرة اخرى فولدت الاناث ١٣ جرو نفق ٩ منها نتيجة اكل الام لها خلال مدة ٣ ايام اما الاربعة الباقية، احدها فقد بعد ٨ ايام من الولادة واخر عند اليوم العاشر بعد الولادة، وعاش حيوانان فقط وكان جنسهما انثى، واعيدت التجارب مرة اخرى ولكنها فشلت جميعاً.

اما بالنسبة للجرذان الاناث التي عوملت بالتجريع فهي الاخرى فشلت عدة مرات اذ تم تجريع اناث عند اليوم ١٥ من الحمل-الولادة فأنجبت ٦ جراء، نفقت اربعة منها بعد ٥ ايام من الولادة وعاش اثنان بواقع ذكر وانثى، كذلك الحال مع الاناث المجرعة عند اليوم العاشر من الحمل التي انجبت (٨ جراء) نفق منها واحد عند اليوم الثاني من الولادة.وعاش السبعة الباقية وكانت بواقع ٤ ذكور غير نازلة الخصية و٣ اناث، ومجموعة الاناث المجرعة عند اليوم الخامس من الحمل فقد انجبت ٧ جراء نفقت جميعهاً بعد ٥ ايام من الولادة بسبب اكل الام لها في اوقات مختلفة بعد الولادة، اعيدت نفس التجربة مرة اخرى فأنجبت الاناث (١١ جرو) نفقت جميعاً عند عمر اسبوع، بعد ذلك اعيدت التجارب

للحيوانات المجرعة جميعاً وبواقع (٤ مكررات) لكل مجموعة من الاناث فاستطاعت تلك الحيوانات تربية العدد المطلوب من الجراء رغم الهلاكات التي حدثت وتم اجراء القياسات المطلوبة على الحيوانات الذكور التي ربيت الى العمر المطلوب فقط.

اظهرت نتائج البعد بين فتحة المخرج والتناسل الى وجود فروقات معنوية ($P<0.05$) بين الحيوانات المولودة من امهات معاملة والمولودة من امهات سيطرة (جدول ٢٢). ففي عمر ٣٠ يوما لم تظهر الحيوانات الذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدد الحمل المختلفة أي فروقات معنوية ($P>0.05$) بينها وبين ذكور المولودة من امهات سيطرة، في حين اظهرت الحيوانات المولودة من امهات معاملة بمدد مختلفة عند عمر ٤٥ و٦٠ يوما فروقاً معنوية ($P<0.05$) مقارنة بالذكور المولودة من امهات سيطرة، وكان التأثير واضحاً عند عمر ٦٠ يوما وبالاخص مجموعتي الحيوانات المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر والخامس من الحمل حيث بدا فيها التحول نحو الانوثة واضحاً وذلك بصغر المسافة بين فتحة المخرج والتناسل واختزالها الى حوالي النصف عن مجموعة السيطرة. وكانت الفروقات معنوية ($P<0.05$)، وكذلك كانت الفروقات مع مجموعة الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم ١٥ تصل الى المعنوية ($P<0.05$)، في حين لم تصل الفروقات بين المجموعتين الى المعنوية ($P>0.05$).

اظهر دليل الاعضاء التناسلية (AGI) الذي ادخل كمؤشر جديد للحالة التناسلية في الانسان عام ٢٠٠٥، واستخدم في هذه الدراسة على الرغم من كون المعلومات قليلة عنه كمقياس اضافي في الحيوانات لمعرفة المؤشر حول الذكور المولودة من امهات معاملة، حيث لم يظهر هذا الدليل اية فروقات معنوية عند الاعمار (٣٠ و٤٥) يوما بين مجاميع الحيوانات الاربع الا انه اظهر فرقاً معنوياً ($P<0.05$) بين مجموعتي الحيوانات المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر والخامس من الحمل مع مجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة (جدول-٢٣)، حيث تشير الابحاث الى ان القيمة العالية لـ(AGI) هي دلالة على الذكورة وكلما قلت المسافة ادت الى عملية تحول بالجنس الى الانوثة.

جدول (٢٢): معدل البعد (ملم) بين فتحة المخرج والتناسل (AGD) للذكور المولودة من أمهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم اثناء فترة الحمل.

البعد بين فتحة المخرج والتناسل (ملم) $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	عمر ٣٠ يوم	عمر ٤٥ يوم	عمر ٦٠ يوم
حيوانات مولودة من أمهات سيطرة	^{a} ٥.٠٠±٠.١٤	^{a} ٧.٨٣٣±١.	^{a} ١٤.٣٣٣±١

	٤	٢٠١	٤٥٢.
حيوانات مولودة من أمهات معاملة من اليوم ١٥ حتى الولادة	a ٤.٥٥±٠.٣ ٠١	b ٥.٦٦٦±٠. ٦٠٠	b ١١.١٦٦±١ .١٦٦
حيوانات مولودة من أمهات معاملة من اليوم ١٠ حتى الولادة	a ٤.٠٥±٠.١ ٠٤	b ٥.٦٦٦±١. ٠١٣	c ٨.٥٠٠±٠. ٥٠٠
حيوانات مولودة من أمهات معاملة من اليوم ٥ حتى الولادة	a ٤.٣٣٤±٠. ٤٤٢	b ٥.٥٠٠±٠.٨ ٦٦	c ٧.٣٣٣±٠. ٨٨١
مستوى المعنوية	**N.S**	**٠.٠٥**	**٠.٠٥**

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع .

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٢٣): دليل الاعضاء التناسلية الخارجية (AGI) (ملم/كغم) للجرذان المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم اثناء فترة الحمل. n=٤

دليل الاعضاء التناسلية الخارجية (ملم/كغم) $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	عمر ٣٠ يوم	عمر ٤٥ يوم	عمر ٦٠ يوم
ذكور مولودة من أمهات سيطرة	a ١٤.٧٠٥±٠.٤٢٤	a ١٦.٣١٩±٢.٥٠٣	a ٢٠.١٨٧±٢.٠٤٦
ذكور مولودة من أمهات معاملة من اليوم ١٥ حتى الولادة	a ١٤.٢١٨±٠.٩٤١	a ١٣.١٧٨±١.٣٩٧	ab ١٨.٩٢٦±١.٩٧٧
ذكور مولودة من أمهات معاملة من اليوم ١٠ حتى الولادة	a ١٤.٤٦٧±٠.٣٧١	a ١٤.٦٦٧±٢.٥٣٤	b ١٤.٦٥٥±٠.٨٦٢
ذكور مولودة من أمهات معاملة من اليوم ٥ حتى	a ١٦.٣٣٢±١.٦٦٥	a ١٥.٢٧٧±٢.٤٠٥	b ١٥.٩٣٨±١.٩١٩

الولادة			
مستوى المعنوية	**N.S**	**N.S**	**٠.٠٥**

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع .

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

الفصل الخامس Chapter Five

المناقشة Discussion

٥-١: وزن الجسم

شملت هذه الدراسة قياس التغيرات الوزنية في الذكور البالغة المعاملة بالفلوتامايد بطريقتي الحقن تحت الجلد والتجريع وبتركيز ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم، وكذلك معاملة الذكور قبل البلوغ حتى البلوغ وبتركيز ١٢ ملغم/كغم/يوم وبطريقتي الحقن تحت الجلد والتجريع، اضافةً الى الذكور المولودة من امهات مجرعة اثناء مدة الحمل وبأوقات مختلفة وبجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم.

لم تظهر نتائج الدراسة (جدول ١، الشكلين ٣ و٤) أي فروقات معنوية في اوزان جسم ذكور الجرذان البالغة وبالتركيز ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم وبطريقتي الحقن تحت الجلد والتجريع ولمدة ٢١ يوماً. هذه النتائج تتفق مع Gye وOhsako (٢٠٠٣) اللذان لم يجدا أي تغييرات في وزن جسم الحيوانات البالغة عند استعماله الفلوتامايد وبجرعة ٢٥ ملغم/كغم/يوم ولمدة ٦ ايام و٨ ايام. كما اتفقت مع Sodersten وجماعته (١٩٧٥) في عدم وجود فرق معنوي بين معدل اوزان اجسام الحيوانات البالغة عند استعمال الفلوتامايد لمدة ثلاثة اسابيع. واتفقت هذه النتائج مع ما توصل اليه الهادي (١٩٨٩) في دراسة على ذكور الفئران البالغة، حيث وجد ان وزن جسم تلك الفئران لم يتأثر بالمعاملة بأربع انواع من مضادات الاندروجين (SCH٦٧٥، SCH٥٥٧، SCH١٦٤٣، Ru٢٣٩٠٨)، وقد عزا السبب الى قصر مدة المعاملة (١٠ ايام) او الى قلة الجرع المستخدمة طوال مدة التجربة.

الا ان تلك النتائج كانت متناقضة مع ما وجده O'Connor وجماعته (٢٠٠٢) الذين وجدوا ان وزن جسم الجرذان البالغة ينقص معنوياً عند معاملتها بالفلوتامايد، وكذلك عند معاملة ذكور الفئران البالغة بمضاد الاندروجينCP النقي لمدة ٢١ يوماً، حيث انخفض وزن جسمها عند اليوم الاخير من المعاملة مقارنةً ببداية التجربة(Matte & Fabian, ١٩٧٨)، وقد علل ذلك بحصول ايض هدمي ادى الى انخفاض وزن الجسم، او نتيجة لتأثيرات مضادات الهضم التي تنتجها المركبات المضادة للاندروجينات. او قد يعود السبب الى التسمم العام نتيجة استخدام مضادات الاندروجين مما ادى الى نقصان في وزن الجسم (Malstrom *et al.*, ٢٠٠٤).

يبدو ان عدم وجود الفروقات المعنوية في الدراسة الحالية ربما نتجت كون الحيوانات المستخدمة وصلت الى مرحلة النضج الكامل، وان نمو تلك الحيوانات أصبح بطيئاً مما لم ينعكس على وزن الجسم، او ربما كان الفلوتامايد بتركيز واطئ ولم يظهر تأثيره على وزن الجسم للذكور المعاملة، حيث اشار O'Connor وجماعته (٢٠٠٢) ان الجرعة المؤثرة للفلوتامايد في الجرذان تبدأ بتركيز ٢٠ ملغم/كغم/يوم.

أظهرت الذكور المعاملة بالفلوتامايد قبل البلوغ وحتى البلوغ اختلافات معنوية في وزن الجسم لكل المجاميع، وكان للمعاملة تأثير واضح على نمو الجسم في ذكور مجموعتي الحقن تحت الجلد والتجريع. حيث انخفض وزن الجسم معنويا"(P<٠.٠٥) لذكور المعاملة بالحقن تحت الجلد مقارنة"مع ذكور السيطرة عند اليوم ٦٠ من العمر، وازدادت مجموعة التجريع على مجموعة الحقن تحت الجلد عند اليوم ٦٠ من العمر (جدول-٢، شكل-٥). تتفق هذه النتائج مع ما توصلا اليه Steinbeck وNeumann (١٩٧١) عند معاملة ذكور الجرذان بعمر ٢٥-٨٠ يوماً بالمضاد الاندروجيني CPA بتركيز ٥ ملغم/١٠٠ غم بالحقن تحت الجلد، وجد نقصاً معنوياً في اوزان اجسام حيوانات المعاملة مقارنة بالسيطرة، وقد عزا السبب الى التأثيرات المضادة للايض التي تحدثها تلك المركبات، واضاف بأن معدل نمو الجسم عاد الى الطبيعي بعد ٥ اسابيع من المعاملة. من المحتمل ان يأتي تطور وزن الجسم أنعكاس ليس فقط لتأثيرات مضادات الايض، وانما للتغيرات الهيكلية التي حدثت عند المعاملة بCPA، التي اثرت على نضج العظام، وادت بالتالي الى تغييرات في نمو العظام التي انعكست على وزن الجسم. واتفقت هذه النتائج أيضاً مع O'Connor وجماعته (٢٠٠٢) عند استخدام الفلوتامايد بتراكيز ٢٠ و٥٠ و١٠٠ ملغم/كغم في الجرذان والذي اكد ان التأثيرات تكون على نمو الهيكل العظمي لتلك الحيوانات مما ينعكس سلباً على وزن الجسم.

من المعروف ان الاختلافات في نمو الجسم عند البلوغ يتحور بعدة مركبات من بينها المركبات الستيرويدية الجنسية ومحور المغذيات الجنسية Gonadotrophic (Pazos *et al.*, ٢٠٠٠). واضاف نفس المصدر ان معاملة ذكور الجرذان بمضاد الاندروجين الفلوتامايد بعمر ٣٠-٦٠ يوماً، نتج عنه نقصان في وزن الجسم نتيجة للمعاملة المزمنة، بالرغم من كون المعاملة لم تؤثر على شهية الحيوانات لتناول الغذاء اليومي، وان التغيرات التي تحصل في فعالية التوازن الهرموني بين الاندروجين والاستروجين، ربما حورت نمو الجسم خلال مدة البلوغ، او ربما نتيجة للتغيرات التي تحدث في محور المغذيات الجسمية كنتيجة لتحوير عمل الستيرويدات الجنسية، حيث من المعروف ان نمو الجسم يكون تحت تأثير الستيرويدات الجنسية الذي يتماشى مع تغيرات موازية في نمو هيكل الجسم. او ربما يعمل الفلوتامايد بالتأثير على وزن الجسم للحيوانات قبل البلوغ من خلال عمله على تغيير في مستوى عامل النمو الاول الشبيه بالانسولين Insulin-like growth factor I (IGF-I) الدائر، اذ ان هذا العامل يحفز تأثيرات على الاليه الصمية للحيوانات (Hizuko *et al.*, ١٩٨٦; VanBuul-Offers *et al.*, ١٩٨٦). وتؤثر الاندروجينات على نمو الجسم بالتوازي مع التحوير الحاصل في مستوى IGF-I الدائر (Borski *et al.*, ١٩٩٦). يفرز IGF-I الدائر من الكبد الذي يعد المصدر الرئيس لافرازه، وان غلق مستقبلات الاندروجين لمدة طويلة الامد بوساطة مضادات الاندروجين وخاصة الفلوتامايد في ذكور الجرذان البالغة ينتج عنه افراز مستويات واطئة من IGF-I الكبدي، الذي يؤدي الى نمو جسم بطيء.

اظهرت بعض الدراسات ان المعاملة بالفلوتامايد ربما يخفض محتوى عوامل اطلاق هرمون النمو في الحامض الرايبوزي الرسولي (GHRHmRNA) والتي انعكست بتغيير في تعبير جينات عوامل اطلاق هرمون النمو، او الى عدم التوازن بين عمل هرمون الاستروجين الى الاندروجين المنتج بعد غلق مستقبلات الاندروجين بوساطة الفلوتامايد (Pazos *et al.*, ٢٠٠٠). واتفق هذا مع عدة ملاحظات بينت ان الاستروجينات تعمل على نقصان مستوى IGF-I الدائر (Borski *et al.*, ١٩٩٦). بينما تملك الاندروجينات تأثيرات معاكسة في تنظيم IGF-I الكبدي الدائر (Crowford *et al.*, ١٩٩٣)، او ربما تؤثر الستيرويدات الجنسية على نمو الجسم من خلال احداث تحويرات في معدل افراز هرمون النمو او في شكل افراز النبضة لهرمون النمو وبالتالي سبب نقصاً في وزن الجسم (Kerrigan & Rogoll, ١٩٩٢).

اما بالنسبة للذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدد الحمل المختلفة في الدراسة الحالية (الاشكال٦ و٧ و٨) فقد سجلت انخفاضاً معنوياً (P<٠.٠٥) في معدل وزن الجسم عن مجموعة الذكور المولودة من امهات سيطرة، واغلب النقص في معدل وزن الجسم حصل عند المعاملة باليوم الخامس والعاشر من الحمل، وربما يعزى السبب الى حرمان انسجة اجنة تلك الحيوانات الى المستويات الكافية من الهرمونات الجنسية، ولاسيما هرمون الشحمون الخصوي الذي تنتجه الخصية الجنينية حيث بينت العديد من الدراسات اهمية اكتمال بناء اجزاء الجسم وخاصة الجنسية منها اثناء فترة الحمل، او ربما يرجع سبب قلة وزن الاعضاء المكونة للجسم نتيجة للاخلال في التوازن الهرموني نتيجة عدم تطور مستقبلات الاندروجين في الاعضاء الهدف، وربما لحرمان الجهاز التناسلي من التطور وخاصةً الخصية مما اثر على انتاج هرمون الشحمون الخصوي وبالتالي انعكس على نمو الاعضاء الهدف اضافة الى الانسجة الاخرى.

اتفقت هذه النتائج مع Okur وجماعته (٢٠٠٦) عند معاملة اناث الجرذان الحوامل عند الايام ١٦ و١٩ من الحمل بالفلوتامايد بالحقن تحت الجلد وبتركيز ١٠٠ ملغم/كغم، حيث كانت الذكور المولودة من امهات المعاملة ذات معدل وزن جسم اقل معنوياً مقارنةً بالذكور المولودة من أمهات سيطرة. وتتفق هذه النتيجة مع ما أكده Mylchreest وجماعته (٢٠٠٠) من ان ذكور الجيل الاول المولودة من امهات معاملة بمضاد الاندروجين Di(N-butyl) phthalate بجرعة ٥٠٠ ملغم/كغم/يوم اثناء مدة الحمل، كان لها معدل وزن جسم قليل مقارنةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة. وان معاملة اناث الجرذان بمضاد الاندروجين فينكلوزولين عند اليوم ٢٠-٢١ من الحمل، ادى الى اختزال وزن الجسم في مجموعة واحدة من اصل ثلاث مجاميع عند عمر ١٣ يوماً بعد الولادة او عند عمر ٢١ يوماً، في حين لم يظهر بقية ذكور المجموعتين الاخريين اختلافات معنوية في معدل وزن الجسم عن مجموعة السيطرة (Wolf *et al.*, ٢٠٠٠). وهذا ما اكده Bowman وجماعته (٢٠٠٣) الذين لم يجدوا فروقاً معنوية في وزن الذكور المولودة من امهات معاملة بمضاد الاندروجينFin باليوم ١٢-٢١ من الحمل مقارنة بمجموعة السيطرة. لقد اعزي سبب التغيرات الوزنية للذكور المولودة من امهات معاملة بمضادات الاندروجين اثناء مدة الحمل الى ان تأثير تلك المضادات يكون اشد قبل الولادة من تأثيرها بعد الولادة (الهادي، ١٩٨٩).

٥-٢: وزن الاعضاء التناسلية

بينت النتائج جدول(٣) والشكلين (٩) و(١٠) تأثر معدلات اوزان الاعضاء التناسلية بالمعاملة بالفلوتامايد في ذكور الجرذان البالغة، على الرغم من عدم تأثر وزن الخصية معنوياً بالمعاملة بالحقن تحت الجلد ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم مقارنةً بالسيطرة.

اتفقت هذه النتائج مع ما وجده الهادي (١٩٨٩) بعدم تأثر وزن الخصية معنوياً بالمعاملة بانواع مختلفة من مضادات الاندروجين على الرغم من تأثر الاعضاء الجنسية الملحقة، وقد اعزي السبب الى قصر مدة المعاملة (١٠ ايام) او قلة الجرعات المستخدمة في التجربة، واتفقت ايضاً مع Yamada وجماعته (٢٠٠٠) من عدم تأثر وزن الخصية عند معاملة ذكور الجرذان البالغة بالفلوتامايد ١٠ ملغم/كغم/يوم، على الرغم من حصول نقصان معنوي في وزن الاعضاء الجنسية الملحقة، حيث لوحظ ضمور الحويصلات المنوية في ٥ من ٦ حيوانات، وحدوث ضرر في غدة الموثه اضافة الى نقصان معنوي في وزن البربخ مقارنة بحيوانات السيطرة، وقد اعزي السبب الى ان آلية التوازن الجسمي تحاول حفظ الحالة المستقرة مقابل التأثيرات الخارجية في الذكور حيث ان محور تحت المهاد-النخامية-القند يحفظ دوران الاندروجينات في الجسم، مع بعض التغيرات الوظيفية، اما سبب الاختلافات في درجة الضرر للاعضاء الجنسية الملحقة، فقد اعزي السبب الى ان الحويصلات المنوية حساسة الى مضادات الاندروجين اكثر من غدة الموثه، حيث تعتمد الحويصلات المنوية في تطورها على هرمون الشحمون الخصوي، على عكس غدة الموثه التي تعتمد على هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين، او ربما يعزى السبب الى غلق مستقبلات الاندروجين التي تعمل باخلال التوازن الاندروجيني، وانعكس هذا الغلق على وزن الاعضاء الجنسية الملحقة التي تعتمد مباشرةً على مستوى الهرمونات الجنسية الدائرة (O'Connor *et al.*, ٢٠٠٢). وكذلك اتفقت تلك النتائج مع Dhar وSetty (١٩٧٦) بعدم تأثر وزن الخصية. واضاف Back وجماعته (١٩٧٧) ان استخدام CPA في الحيوانات لم يؤثر على وزن الخصية الا بعد المعاملة بـ ٥ اسابيع، على عكس الحويصلات المنوية التي هي حساسة لمضادات الاندروجين بدرجة اعلى من البربخ.

اضاف Gye وOhsako (٢٠٠٣) ان معاملة ذكور الجرذان البالغة بالفلوتامايد بجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم احدث تغيرات وزنية في الخصية، اذ ازداد وزنها معنوياً في مجموعة المعاملة مقارنةً بالسيطرة.

ان سبب عدم تأثر الخصية في الدراسة الحالية ربما يعود الى ان الخصية وصلت الى مرحلة النضوج. وربما حصلت على احتياجها الكامل من الاندروجينات.

اما الذكور المعاملة قبل البلوغ بالفلوتامايد بجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم تحت الجلد او التجريع فقد لوحظ انخفاض وزن الخصية وبقية الاعضاء الجنسية الملحقة في حيوانات المعاملة (جدول-٤، شكل ١٢)، كما لوحظ غياب الحويصلات المنوية والموثه وخاصة في مجموعة الحقن تحت الجلد. اتفقت النتائج مع Moore وجماعته (٢٠٠١) الذي بين ان معاملة الجرذان خلال مدة الرضاعة وما بعدها بمضاد الاندروجين Di(N-butyl) phthalate، عمل على تغيير في تطور الجهاز

التناسلي الذكري وكذلك اتفقت مع ما وجده Gray وجماعته (١٩٩٩) الذي وجد تنكس في وزن الخصية والاعضاء الجنسية الملحقة، وقد عزا السبب الى التثبيط الحاصل لانزيم -α ٥ reductase، او ربما لانخفاض تأيض هرمون الشحمون الخصوي الذي يقود الى نقصان في تركيز هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين الذي تعتمد عليه غدة الموثه في تطورها (Lambright *et al.*, ٢٠٠٠). اشار نفس المصدر الى ان الاعضاء الجنسية الملحقة تكون حساسة غالباً عند الاعمار ٤٠-٦٠ يوماً الى الاندروجينات اثناء التطور السريع للاعضاء، وان الاعضاء الجنسية الملحقة غير الناضجة هي الاكثر حساسية للتغيرات في مستويات الاندروجينات.

اشار الهادي (١٩٨٩) الى ان معاملة ذكور الفئران قبل البلوغ بانواع مختلفة من مضادات الاندروجين لها تأثيراً كبير على الجهاز التناسلي الذكري، وقد اعزي السبب الى ان مضادات الاندروجين لها صفات وخصائص مضادة للابتناء Antianabolic properties اضافة الى تسببها في تأخر نمو العظام في الانسان والحيوان. اما الغدد امام العانة Preputial gland التي تعد هدفاً للاندروجينات حيث يتم فيها تحول هرمون الشحمون الخصوي الى شكله الاخر وهو هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين بوساطة انزيم ٥α-reductase (Brain & Homady, ١٩٨٥)، فهي الاخرى قد تأثرت بالمعاملة بالفلوتامايد، وهو ما اكده الهادي (١٩٨٩) عند معاملة ذكور الفئران قبل البلوغ بمضادات الاندروجين، حيث وجد نقص معنوي في وزن هذه الغدد، ثم ضمورها، وكذلك ما اكده Homady وجماعته (١٩٨٦) عند معاملة ذكور الفئران بـ ١ و٢ ملغم من CPAيومياً ولمدة ١٦ يوماً سبب نقصاً معنوياً في اوزان الغدد امام العانة، اضافةً الى حصول نقص في انتاج الزهام Sebum والسوائل المنتجة من تلك الغدد. اما بالنسبة لوزن البربخ، فأن المعاملة بالفلوتامايد قد سببت نقصاً معنوياً في وزن البربخ في الجرذان السليمة، وقد اعزي سبب التنكس في البربخ الى النقص الحاصل في انزيم اورنثين دي كاربوكسيليت (Ornithin decarboxylase)، اذ ان فعالية هذا الانزيم في البربخ تتأثر بشكل كبير بنقص الاندروجينات، ولاسيما عند مرحلة البلوغ للجرذان مما ينعكس سلباً على تطور البربخ (Heras *et al.*, ١٩٨٨).

ان سبب الانتكاس الحاصل في اوزان الخصى والاعضاء الجنسية الاخرى في مجموعة الذكور المعاملة قبل البلوغ في هذه الدراسة، ربما يعود الى الحرمان من الاندروجينات نتيجة غلق مستقبلاتها في الاعضاء الهدف والتي هي ما زالت في اطوار النمو وتحتاج حتى الى المستويات الواطئة من الاندروجين، او ربما الزيادة الوزنية في

معدل الجسم لتلك الحيوانات كانت قليلة وانعكس سلباً على أوزان الاعضاء، اذ انه من المعروف ان هنالك علاقة طردية بين وزن الجسم ووزن الاعضاء.

بينت النتائج (جدول-٥) ان معاملة الاناث الحوامل بعقار الفلوتامايد بجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوم وبمدد مختلفة من مدة الحمل اثرت على وزن الخصية، وبقية الاعضاء الجنسية الملحقة. حيث انخفض وزن الخصية معنوياً ($P<0.01$) في الذكور المولودة من امهات مجرعة من اليوم الخامس مقارنةً بذكور السيطرة، اما بقية المجاميع فقد اظهرت تنكساً في وزن الخصية، اضافة الى غياب بعض الغدد مثل الحويصلات المنوية والموثه عن الذكور المعاملة امهاتها عند اليوم الخامس من الحمل، وغياب غدة الموثه من الذكور المولودة من امهات معاملة عند اليوم العاشر من الحمل.

تؤكد هذه النتائج ما توصل اليه بعض الباحثين من ضمور للخصية في المواليد المولودة من امهات معاملة اثناء مدة الحمل بمدد مختلفة. حيث اشار Foster (٢٠٠٦) ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بمركبات الباثليت، عمل على احداث تأثيرات على الجهاز التناسلي الذكري للذكور المولودة من تلك الامهات، حيث تميزت باحداث تشوهات في البربخ والاوعية الصادرة، اضافةً الى الحويصلات المنوية والموثه، وادت المعاملة الى ضمور الخصية. اما معاملة اناث الجرذان بـ ١٠٠ ملغم/كغم فلوتامايد عند اليوم ١٦ و١٩ من الحمل، ادى الى انخفاض في معدل وزن خصى الذكور المولودة من الامهات المعاملة، وقد اعزي السبب الى غلق مستقبلات الاندروجين او منع الاندروجين الولادي (بعد الولادة) من احداث التأثيرات في نمو الخصية وبقية الاعضاء الجنسية الملحقة عند بلوغها، او ربما يعمل الفلوتامايد على التداخل مع تطور الخصية وذلك بتثبيط نموها نتيجة الحرمان من الاندروجينات، مما يؤثر على شكل الخصية ووظيفتها (Okur *et al.*, ٢٠٠٦). او ربما تعمل مضادات الاندروجين على احداث عجز في مستوى هرمون الشحمون الخصوي الذي يقود الى التشوهات في الاعضاء التناسلية الذكرية، حيث تعمل مضادات الاندروجين مباشرةً على الاعضاء التناسلية الجنينية وذلك بالتداخل مع تلك الاعضاء، وليس بالتداخل مع الجهاز الصمي للام او الجنين (Foster, ٢٠٠٣). او ربما من المحتمل ان تبقى الخصى داخل التجويف البطني ولا تنزل الى كيس الصفن، حيث تكون ذات وزن قليل مع انتاج قليل لهرمون الشحمون الخصوي (Bozec *et al.*, ٢٠٠٤). حيث اثبتت الدراسات ان منع الاندروجينات خلال التطور الجنيني يتداخل مع التنكس الخصوي، اما المعاملة بالفلوتامايد بعد الولادة فانها تؤثر على الشكل العام للخصية البالغة، وان درجة تشوه الخصية يرتبط بقوة مع موقع الخصية (Kassim *et al.*, ١٩٩٧). كما ان غياب كل من البربخ والحويصلات المنوية هو مؤشر جيد لعمل الفلوتامايد على الاعضاء الهدف (Husmann & Mcphaul, ١٩٩١). اما في الرجال فيرتبط شكل البربخ غير الطبيعي مع

التنكس الخصوي (Merksz & Toth, ١٩٨٧). اضاف Mylchreest وجماعته (٢٠٠٠) ان ذكور الجيل الاول من الجرذان المولودة من امهات معاملة بجرعة ٥٠ ملغم/كغم/يوم من Di(N-butyl) phthalate، وعند التضحية بتلك الذكور بعمر ١١٠ يوماً بعد الولادة، لوحظ تطور جزئي او غياب كامل للبربخ، وغياب الحويصلات المنوية في ٤ من ٥٨ جرذا، وغياب الفص البطني من غدة الموثه في احد الجرذان، ونقص وزن الخصية معنوياً اضافةً الى وزن الحويصلات المنوية، وقد اعزي السبب الى ان الخصية الجنينية والجزء العلوي من قناة وولف (اصل البربخ) هي الاكثر حساسيةً الى التأثر بمضادات الاندروجين مقارنةً مع العجرة التناسلية التي هي اصل غدة الموثه والاعضاء الجنسية الخارجية، وان المعاملة عند اليوم ١٧ و١٨ من الحمل التي تعد المدة الحرجة لتمايز قناة وولف، وكذلك الوقت الذي يحتاج فيه تمايز الجهاز التناسلي الذكري الى مستويات عالية من هرمون الشحمون الخصوي، او ربما يتداخل عمل مضاد الاندروجين مع وقت انتاج هرمون الشحمون الخصوي من الخصية الجنينية. الا ان Wolf وجماعته (٢٠٠٠) لاحظوا ان كلا من وزن الخصية والبربخ والحويصلات المنوية لم يتأثروا في الذكور المولودة من امهات معاملة بمضاد الاندروجين VZ، وحدث اختزال فقط في وزن غدة الموثه عند المجموعة المعاملة امهاتها باليوم ١٨-١٩ من الحمل وعند عمر ٧٧-١٠٢ يوماً بعد ولادتها، كما لاحظوا اختزال وزن الغدد امام العانة معنوياً عند معاملة الامهات الحوامل عند اليوم ١٤-١٩ التي هي كامل المدة الحرجة والحساسة في الذكور اثناء مدة الحمل لمضادات الاندروجين، ولاسيما الجهاز التناسلي الذكري. ان تطور شكل الحويصلات المنوية والموثه وقناة وولف تبدأ بعد ظهور مستقبلات الاندروجين في مزنكيما الانسجة وقبل ظهورها في الجزء الظهاري للانسجة، ولا يحدث التمايز الخلوي والتوالد للخلايا الظهارية حتى يعمل هرمون الشحمون الخصوي على ربط الخلايا المزنكيمية بجانب الطبقة الظهارية(Cunha *et al.*, ١٩٩٢). واضاف Wolf وجماعته (٢٠٠٠) ان غدة الموثه هي اقل حساسية لمضادات الاندروجين، ،ويحدث النمو السريع لها عند اليوم ١٨-١٩ من الحمل، ويرتبط مع الزيادة الحاصلة في مستقبلات الاندروجين والتوالد السريع لخلايا الموثه (Haywords *et al.*, ١٩٩٦). وان المعاملة بمضادات الاندروجين عند اليوم ١٢-٢١ يغطي كامل المدة الحرجة في تطور كافة اجزاء الجهاز التناسلي الذكري في الجرذان، حيث يؤثر على وزن الخصية وكذلك وزن غدة الموثه عند التراكيز العالية من المضادات الاندروجينيه (Bowman *et al.*, ٢٠٠٣). وسجلت بعض الدراسات غياب غدة الموثه في ذكور الجرذان البالغة المولودة من امهات معاملة خلال مدة الحمل بمضادات الاندروجين، ولم يعزا السبب الى تحسس غدة الموثه لمضادات الاندروجين خلال الحياة الجنينية بل

لغياب هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين الذي حدث نتيجة لتثبيط فعالية انزيم ٥α-reductase (George & Peterson, ١٩٨٨). واثر كذلك على نمو وتطور غدد امام العانة (Blohm *et al.*, ١٩٨٦). حيث يكون تركيز هرمون الشحمون الخصوي خلال التطور الجنيني في قناة وولف المتمايزة اعلى مما موجود في الانسجة المشتقة من الجيوب البولية التناسلية (Veyssiere *et al.*, ١٩٨٢). ان سبب التغيرات التي وجدت في دراستنا الحالية في اوزان الخصى وبقية الاعضاء الجنسية الملحقة، ربما يعود الى ان خصى وبرابخ تلك الحيوانات كانت باقية في التجويف البطني وانها خالية تماماً من النطف، حيث بينت الكثير من الدراسات الى ان نقصان وزن كل من الخصية والبربخ ربما يعود لخلوها من النطف وكذلك قلة احتوائها على الخلايا الجرثومية، او ربما الى اختلاف حساسية الانسجة الذكرية عند معاملة امهاتها بالفلوتامايد نتيجة لعمل مضاد الاندروجين الفلوتامايد الموقعي على الاعضاء الهدف. او قد يرجع السبب الى وزن الجسم القليل لتلك الحيوانات مقارنةً بمجموعة السيطرة، وان هذا الوزن انعكس سلباً على وزن الاعضاء، حيث اشارت الدراسات الى ان تطور الخصية في مراحلها الاولى يتماشى مع وزن الجسم، ثم يبدأ بعد ذلك النمو السريع لها ولبقية الاعضاء الجنسية الاخرى والتي يكون فيها النمو اسرع من نمو الجسم العام (Kilgour *et al.*, ١٩٩٨).

٥-٣: معايير النطف ونسبة الخصوبة

اشارت نتائج تأثير المعاملة بالفلوتامايد في معايير النطف وجود تأثيرات معنوية في اغلب المعايير التي تم دراستها، وخصوصاً الذكور البالغة المعاملة لمدة ٢١ يوماً بتركيز ١٢ ملغم/كغم/يوم حقن تحت الجلد، الا ان المعاملة لم توقف الانطاف تماماً، بل استمرت العملية على الرغم من ازدياد حالات تشوه النطف اضافةً الى قلة حركتها ولاسيما في مجاميع الحقن(جدول-٦، الاشكال ١٤-٢٠). ومما تجدر الاشارة اليه ان نتائج الدراسة الحالية تتفق معBaylay وجماعته (٢٠٠٣) في دراسته على ذكور الاسماك البالغة المعاملة بمضاد الاندروجين VZ بتركيز ١.٨-١٨٠ ملغم/كغم ولمدة ٣٠ يوماً، ادت الى نقصان معنوي في عدد خلايا النطف في القذفة، وكذلك ظهر تغيير في حركة وشكل النطف. كما اتفقت تلك النتائج مع ما لوحظ عند معاملة ذكور الجرذان البالغة بمضاد الاندروجين DBP بتركيز ١% في الغذاء او ٧٥٠ ملغم/كغم/يوم بطريقة الحقن، اذ قل تركيز النطف في الخصية والبربخ، واثر على سلوك الوثب وبالتالي على خصوبة تلك الحيوانات واحداث حالة الحمل عند الاناث (Corton & Lapinskas, ٢٠٠٥). ووجد Higuchi

وجماعته (٢٠٠٥)ان معاملة اناث الارانب الحوامل بمضادات الاندروجين ، اثرت على مواليدها الذكور، حيث اظهرت الذكور نقصان في عدد

النطف في القذفة وزيادة في نسبة عدد النطف غير السوية، اضافةً الى رداءة صفات السائل لمنوي. و اشار كل من Fukushima وFreyberge (٢٠٠٣) ان معاملة ذكور الجرذان البالغة بالفلوتامايد بتركيز ١٠٠ ملغم/كغم، زاد من نسبة عدد النطف غير السوية ونقصان لتركيز النطف في البربخ. وقد اعزيت الاسباب الى حساسية الجهاز التناسلي الذكري لتأثيرات مضادات الاندروجين، مما انعكس على عملية الانطاف والتي ادت الى اختزال عدد النطف الناضجة، وادت الى تغيير في شكل وحركة النطف (Baylay *et al.*, ٢٠٠٣). او ربما سببت المعاملة طويلة الامد بمضادات الاندروجين ضرراً في خصى الذكور المعاملة بعد الولادة، والذي تمثل بضرر محور تحت المهاد-النخامية-القند والتي قادت الى اختزال اعداد النطف المنتجة من الخصية (Sinha-Hikim & Swerdloff, ١٩٩٤). ان اختزال عدد النطف في كل من الخصية والبربخ قد يكون بسبب بقاء الخصى في التجويف البطني للذكور المولودة من امهات معاملة اثناء مدة الحمل، (Kassim *et al.*, ١٩٩٧). ان معاملة الجرذان ببعض المواد الكيميائية ادت الى تغيير في شكل النطف الذي يمكن ان يقود الى التغيير في حركة النطف والخصوبة، وان اختزال الخصوبة للنطف المخزونة في ذيل البربخ قد يكون بسبب اختزال معايير النطف مثل (النسبة المئوية للنطف المتحركة ودرجة نشاط النطف) (Klinefelter *et al.*, ٢٠٠٢a). لقد اعزي سبب تردي معايير النطف الى التغيرات التي تحدث في بروتينات النطف،حيث توجد عدة انواع من البروتينات في النطف اهمها نوع من البروتينات يدعى SP٩ ذو وزن جزيئي ٢٨ كيلو دالتون، وبروتين اخر يدعى SP٢٢ وذو وزن جزيئي ٢٨ كيلو دالتون ايضاً، (Klinefelter *et al.*,١٩٩٧). يبدأ تعبير بروتين SP٢٢ في الرنا الرسولي في الخصية مع الطور الضام للخلايا النطفية الاولية، ومتأخرا في الارومة النطفية الدائرية والمتطاولة (Klinefelter & Welch, ١٩٩٩)، ويستمر تعبيره بعد ذلك في المراحل الاخرى من تطور النطفة (Klinefelter *et al.*, ٢٠٠٢a).ووجد في سايتوبلازم الارومة النطفية الدائرية، ومتأخراً في الغشاء البلازمي الذي يعلو الطبقة الاستوائية لرأس النطفة، ان بروتين SP٢٢ يؤدي دورا مهما وحيويا في عملية الاخصاب.حيث تعمل بعض المواد الكيميائية على تغيير تعبير جين بروتين SP٢٢ في المراحل المتأخرة من عملية الانطاف مما يؤدي الى انخفاض في نسبة الخصوبة بسبب التغيرات في معايير النطف (Klinefelter *et al.*, ٢٠٠٢b) . ان معاملة ذكور الاسماك البالغة بالفلوتامايد قد سببت اختزالا في عدد النطف، حيث اختزل العدد من دفق الذكور المعاملة الى ١.٦ مليون مقابل ٥ مليون نطفة في دفق ذكور السيطرة ، وبالتالي حصول

اختزال نسبة الخصوبة بحدود ٢٠-٦٠%، وقد ارجع السبب الى تأثير الفلوتامايد على توازن الهرمونات الجنسية (Baatrup & Junge, ٢٠٠١), او ربما يعود السبب الى غلق مستقبلات الاندروجين او التأثير في تصنيع الستروييدات الجنسية التي تقود الى تنكس الخصية وبالتالي تثبيط عملية الانطاف فيها، والتي ادت الى نقصان اعداد النطف ونتج عنها انخفاض الخصوبة ، او ربما يؤثر الفلوتامايد كمادة كيميائية علىعملية الانطاف، حيث سجلت تثبيط عملية الانطاف في عدة دراسات في البرمائيات (Haider, ١٩٨٠)، والهامستر (Balbontin & Ferraria, ١٩٩٣) وفي الانسان (Mariggiola *et al.*, ١٩٩٧)، واختزلت نسبة الخصوبة عند معاملة ذكور الاسماك لمدة ٢١ يوماً بالفلوتامايد، وقد اعزي السبب الى حدوث تغييرات صمية في تلك الذكور، او الى غلق مستقبلات الاندروجين التي تعمل على خفض نسبة الخصوبة (Jensen *et al.*, ٢٠٠٤).

اما في الدراسة الحاليه ،فيمكن ان يعزى سبب اختزال الخصوبة الى تأثيرالجرعة من مضاد الاندروجين او الى الاختزال الحاصل في وزن الخصية (Billand, ١٩٨٢)، او الى احتمال غلق البربخ وذلك بالتفافه كأحد التشوهات التي تحدث نتيجة المعاملة بمضادات الاندروجين مما يؤدي الى غلق الاوعية الصادرة، ثم الى الاقلال من نسبة الخصوبة في الذكور (Fisher *et al.*, ٢٠٠٣)، او ربما يعود السبب الى غياب النطف في رأس وذيل البربخ نتيجة النقصان في انتاج الخصية للنطف، او تحرك النطف الى اجزاء بعيدة من البربخ في الجهاز التناسلي الذكري (Flickinger & Loving, ١٩٧٦). اما بالنسبة للحيوانات المعاملة قبل البلوغ بالفلوتامايد وبطريقتي الحقن والتجريع، فقد اظهرت ذكور المعاملة بالحقن العقم في اغلب الحيوانات وغابت النطف منها عدا حيوان واحد (جدول-٧ والإشكال ٢١-٢٥).

اشار Milone وجماعته (١٩٨٠) ان معاملة ذكور الحيوانات قبل البلوغ بمضادات الاندروجين، قد سببت ضمور البربخ والحويصلات المنوية او نشوءها بشكل صغير جداً في بعض الحيوانات، وعدم قيام الحويصلات بإفراز السائل المنوي بشكل تام في تلك الحيوانات مما يؤدي الى قلة الخصوبة واحتمالية العقم. وارجع Bustos-Obregon وجماعته (٢٠٠٦) قلة الخصوبة في ذكور الفئران المعاملة بالفلوتامايد بجرعة ١٠ ملغم/كغم لمدة ٢٤ و٧٢ ساعة الى اختزال في اعداد النطف، وارجع السبب ايضاً الى التغيرات الحاصلة في الحويصلات المنوية، حيث تقوم تلك الحويصلات بافراز مواد مختلفة ضرورية لحركة النطف الطبيعية، واحد هذه العوامل المهمة سكر الفركتوز الذي يشارك في انتاج طاقة النطفة عن طريق الايض العام له، ويتم تصنيع وافراز هذا السكر بوساطة الحويصلات

المنوية، وتؤدي الاندروجينات دوراً مهماً في تحفيز افراز الفركتوز من الحويصلات المنوية، وانتاج الفركتوز يرتبط مباشرةً مع مستويات هرمون الشحمون الخصوي.

ان الاختلافات الملاحظة في الدراسة الحالية في معايير النطف وكذلك تركيزها في الخصية والبربخ في ذكور الجرذان البالغة، وعدم غياب النطف كاملةً في الحيوانات، وما لوحظ من تثبيط في عملية الانطاف باستخدام الفلوتامايد، ربما يعود السبب الى ان تلك الحيوانات استوفت الكمية الكافية من الاندروجينات، وحصل لها تطور كامل للجهاز التاسلي الذكري، ولم تؤثر المعاملة بالفلوتامايد بصورة كاملة على الجهاز التناسلي الذكري، لعدم حدوث غياب كامل للنطف او العقم لتلك الحيوانات، على الرغم من زيادة النطف غير السويه وقلة الحركة للنطف في الحيوانات المعاملة، الا انها بقيت محتفظة بقدرتها على احداث حالة الحمل عند الاناث، وربما يعود سبب ذلك الى النطف المخزونة في البربخ التي لم تتأثر بالمعاملة.

اما الحيوانات المعاملة قبل البلوغ بالحقن تحت الجلد في الدراسة الحالية، فانها اظهرت العقم التام خلال مدة المتابعة، وغابت النطف في اغلب الحيوانات مما انعكس سلباً على نسبة الخصوبة التي لم تستطع حيوانات تلك المجموعة من احداث حالة الحمل عند الاناث ، وربما يرجع سبب ذلك الى شدة تأثير المعاملة على الحيوانات قبل البلوغ، او ربما يرجع السبب الى الحرمان التام لتلك الحيوانات من الاندروجينات اثناء مدة تطورها، ومنها هرمون الشحمون الخصوي الذي تحتاجه عملية الانطاف في مراحلها الاخيرة ، او ربما يرجع السبب الى الغياب الكامل للحويصلات المنوية في تلك الحيوانات التي اثرت على حركة النطف حتى في الحيوان الوحيد الذي وجدت جميع النطف فيه ميتة، اما ما يخص الحيوانات المجرعة، فأنها استطاعت في الاسبوع السادس احداث حالة الحمل عند الاناث مما يدل على استرجاع قابلية الاخصاب في تلك الحيوانات، وقد يرجع السبب الى طريقة اعطاء العقار عن طريق الفم، التي قد تعرضه الى بعض الانزيمات الهاضمة في الجهاز الهضمي والتي تؤدي الى الاقلال من تأثيراته، فقد اشارت بعض الدراسات ان اعطاء الفلوتامايد عن طريق الفم يؤدي الى تأيضه سريعاً وتحوله الى شكل اخر مؤثر ايضاً هو ٢-هايدروكسي فلوتامايد (Xu & Li,. ١٩٩٨)

اما الذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدة الحمل فأن الغياب التام لخلايا النطف في تلك الحيوانات، ربما حدث بسبب تأثر تطور الجهاز التناسلي الذكري في تلك الحيوانات كثيراً نتيجة المعاملة ولم تصل اكثر الاعضاء الجنسية الى حجمها الحقيقي، او ربما حدث بسبب صغر حجم الخصية في تلك الحيوانات وذلك بسبب قلة الخلايا الجرثومية.

اما سبب عدم متابعة الحيوانات المولودة من امهات معاملة لحين البلوغ، فأن اساس الدراسة مبني على تأثير المعاملةعلىالانسان،وان انتظارالاطفال المولودين من امهات معاملةهي عملية طويلة وصعبة التحقيق لذلك لم تتم متابعة تلك الذكور.

٥-٤: الدراسة النسجية للخصية والبربخ

اظهرت النتائج ان عملية الانطاف في ذكور الجرذان البالغة قد تأثرت عند المعاملة بالفلوتامايد وخاصةً في مجاميع الحقن تحت الجلد التي اظهرت تغيرات نسجية واضحة، وخاصة في الوزن المطلق للخلايا الجرثومية، الا ان هذه التغيرات لم تصل الى حد توقف عملية نشأة النطفة (جدول-٨). كما لم يكن لطريقة اعطاء العقار أي تأثير معنوي على عملية الانطاف وبقية الخلايا داخل الخصية (الشكلين ٢٦ و٢٧)، لم يتأثر النسيج البيني لخصية تلك الذكور كثيراً بالمعاملة (جدول-٩)، ولم يكن لطريقة اعطاء العقار أي تأثير معنوي (الشكلين ٢٨ و٢٩).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع Bozec وجماعته (٢٠٠٤) عند معاملة الحيوانات عند البلوغ بمضادات الاندروجين، الذي ادى الى اختزال عملية الانطاف، كما تتفق مع دراسة Corton وLapinskas (٢٠٠٥) اللذان وجدوا ان المعاملة بمضادات الاندروجين من انواع Phthalate عمل على استحثاث وظيفة غير سوية لخلايا سرتولي وخلايا لايدك، وظهور خلايا سرتولي بشكل غير ناضج وغير قادرة على استمرار عملية الانطاف.

واشار Zhang وجماعته (٢٠٠٣) ان معاملة ذكور الفئران البالغة بعمر ٩-١٢اسبوعا" بالفلوتامايد ادت الى عدم اكتمال عملية الانطاف والتي وصلت لحد الارومة النطفية الدائرية على عكس مجموعة السيطرة، وقد ارجع السبب الى الكميات القليلة من مغذيات القند المعتمدة على انتاج هرمون الشحمون الخصوي، التي قد تكون غير كافية لتحفيز عملية الانطاف وحفظها او ان الكميات القليلة من هرمون الشحمون الخصوي المنتج قد لا يحفز انتاج هرمون LH وذلك لاتمام عملية الانطاف، قد يعود سبب ارتفاع مستوى هرمون FSH الى ضعف تركيزه، ويحتمل ان يعمل الاخير على جعل عملية الانطاف حساسة الى المستويات الواطئة من الاندروجينات لكن اكتمالها ليس تحت تأثير هرمونFSH. وهذا يتفق مع ما وجده Kangasiniemi وجماعته (١٩٩٦) عند معاملة خصية ذكور الفئران البالغة بالفلوتامايد لمدة اسبوعين التي منعت تطور الارومة النطفية في المرحلة الثامنة(VIII) من دورة الانطاف وتثبيط دورة الانطاف بسبب نقص مستوى هرمون الشحمون الخصوي نتيجة لعمل مضاد الاندروجين، بينما يكون تأثير هرمون FSH في الفئران اكبر من تأثيره في الجرذان.

اشار Gye وOhsako (٢٠٠٣) الى وجود رابطة قوية بين خلايا سرتولي نفسها في الخصى البالغة ، وهذه الرابطة هي احد العناصر الشكلية المهمة للتجهيز الدموي للخصية، ان الدور الوظيفي للتجهيز الدموي للخصية هو حاسم لبقاء الخلايا الجرثومية حيةً، وكذلك التطور الطبيعي لعملية الانطاف، والظروف المرضية الحاصلة للتجهيز الدموي للخصية يبدو انها ترتبط مع حالات الخصوبة عند الرجال (Saitou *et al.*, ٢٠٠٠). اما تعبير الجين المسؤول عن تلك الرابطة القوية وتطور التجهيز الدموي للخصية يبدو انه يعتمد على تطور الجهاز التناسلي الذكري وكذلك على نضج خلايا سرتولي. ينظم تطور تلك الرابطة بين خلايا سرتولي بعدة عوامل نمو مختلفة منها Cytokinase المنتج موقعياً من النبيب ناقل المني (Gye *et al.*, ٢٠٠٠). وان التغيير في التجهيز الدموي للخصية في ذكور الجرذان قد يكون هو التعبير الاول للتغيير الحاصل في الجين المسؤول عن تلك الرابطة والذي قد يكون حصوله نتيجة المعاملة بالفلوتامايد (Gye & Ohsako, ٢٠٠٣). تعتمد فعالية خلايا سرتولي على الاندروجينات، وان تلك الخلايا تنتج اللاكتات تحت تأثير هرمون الشحمون الخصوي وLH، وان التغيير في تراكيز هذين الهرمونين يقود الى نقصان في انتاج اللاكتات (Goddard *et al.*, ٢٠٠٣). واضاف المصدر نفسه ان التعاون الايضي ما بين خلايا سرتولي والخلايا الجرثومية داخل النبيب ناقل المني، ربما تتأثر بانتاج اللاكتات في الخصى المعاملة بالفلوتامايد، وان اختزال انتاج اللاكتات ربما يعود الى نقصان في مستوى انزيم اللاكتات ديهايدروجينيز في الرنا الرسولي، او قد يحصل نقصان في انتاج اللاكتات نتيجة التغير في فعالية خلايا سرتولي او نقصان في عدد خلايا سرتولي نتيجة المعاملة بالفلوتامايد واضاف بأن هنالك بعض الادلة بان التغير في وظيفة خلايا سرتولي هو اكثر تأثيراً من التغير في اعداد الخلايا نفسها، والاكثر من ذلك ان نقصان انتاج اللاكتات في الخصية البالغة بعد الولادة المعرضة في الرحم الى الفلوتامايد ربما يعود للتغير في الية تصنيع اللاكتات في خلايا سرتولي و/أو نقصان في عدد الاورمات النطفية، حيث تنتج الارومة النطفية عدة عوامل تعمل على زيادة انتاج اللاكتات من خلايا سرتولي والنقصان الذي يحصل في طاقة الهضم للاكتات خلال الانقسام الخيطي وقبل الانقسام الخيطي للخلايا الجرثومية ارتبط مع الموت المنظم للخلايا، حيث يعمل اللاكتات على الاقلال من عملية الموت المنظم للخلايا الجرثومية في الانسان (Erkkila *et al.*, ٢٠٠٢). الدليل الاخر على اهمية اللاكتات في حفظ الخلايا الجرثومية هو ان عملية الانطاف في الخصى غير النازلة الى كيس الصفن تعاني تنكساً واضحاً، لكن عند تجهيز تلك الخلايا باللاكتات اظهرت الاورمات النطفية الدائرية تحولاً الى المتطاولة في بعض النبيبات ناقلة المني، وافترض ان اللاكتات الاضافي قد دعم او ساهم في تطور الخلايا النطفية واثر على عملية الهضم

لتلك الخلايا (Courtenz & Polen, ١٩٩٩). وان التداخل بين عمل الاندروجينات وبعض الهرمونات مثل الاستروجين يمكن ان يغير في انتاج اللاكتات (Turner *et al.*, ٢٠٠١).

لاحظ Flickinger وLoving (١٩٧٦) وصول عملية الانطاف الى حد مرحلة الارومة النطفية الدائرية عند معاملة ذكور الجرذان البالغة CPA، وغياب تام لخلايا النطف، وقد ارجع السبب الى ان مرحلة الارومة النطفية الدائرية هي اكثر المراحل استنزافاً لهرمون الشحمون الخصوي، او ربما لحدوث تغيير في تصنيع DNA في الخصية وان المراحل الاخيرة اظهرت تنخراً في طور القبعة Cap phase في الارومة النطفية، ولم تتأثر المراحل المتأخرة فقط بل اجزاء من تلك المراحل تغيرت وكانت الاورمات مضطجعة في خلايا سرتولي، كما حصل تجمع للدهون في خلايا سرتولي للحيوانات المعاملة، وزيادة الدهون في خلايا لايدك وحدوث تنكس لعملية الانطاف، وقد اعزي السبب في تجمع الدهون الى التغيير الحاصل في ايض خلايا سرتولي نتيجة المعاملة. اضاف Bustos-Obregon وجماعته (٢٠٠٦) ان تنظيم عملية الانطاف هي تحت سيطرة محور تحت المهاد-النخامية-القند، وتؤدي الاندروجينات دوراً مهماً في المراحل الاخيرة من عملية الانطاف والمعاملة بالفوتامايد تعمل على التداخل مع وظيفة الاندروجينات في الاعضاء الهدف. واضاف المصدر نفسه ان لهرمون FSH دوراً مهماً في توالد سليفات الخلايا النطفية، وان خلايا سرتولي تفرز عدة بروتينات متخصصة، ومن تلك البروتينات البروتينات المرتبطة بالاندروجين التي تحفز ارتباط هرمون FSH بمستقبلاته في خلايا سرتولي، وربما يشترك هرمون الشحمون الخصوي في توالد مستقبلات FSH في خلايا سرتولي (DeGendt *et al.*, ٢٠٠٤). اما تطور الخلايا الجرثومية فإنها ترتبط ببعض العوامل المنظمة لخلايا سرتولي في الجرذان، وعند تحطيم مستقبلات الاندروجين في الانسجة قد تنمو بعض الخلايا الجرثومية داخل النبيب ناقل المني، ولكن تمايز تلك الخلايا هو الذي يتضرر (Yeh *et al.*, ٢٠٠٢). وفي المراحل المتأخرة من عملية الانطاف فأن الخلايا العضلاتية واستجابة لتحفيز الاندروجينات تفرز جزيئات تدعى Pmods ربما تعمل على تنظيم فعالية خلايا سرتولي (Norton *et al.*, ١٩٩٤). يرجع عدم الانتكاس الكامل في عملية الانطاف وعدم توقف انتاج النطف في الدراسة الحالية ربما يعود الى ان خصى تلك الحيوانات قد اكتملت في تطورها وقد حصلت على الكمية الكافية من الاندروجينات الضرورية لاتمام عملية الانطاف، وقد يرجع السبب الى ان الجرعة المستخدمة من الفلوتامايد لم تكن بالجرعة الكافية لايقاف عملية الانطاف في ذكور الجرذان البالغة، ولكن مع ذلك اثرت بمعنوية على عملية الانطاف.

اما بالنسبة لذكور المعاملة قبل البلوغ، فيبدو ان للمعاملة تاثيرا" معنويا" عليها ولاسيما في مجموعة الحقن تحت الجلد مقارنة" مع مجموعة السيطرة ، وكان لطريقة اعطاء العقار تاثيرا" معنويا" ايضاً (الشكل ٣١)، وكذلك الحال مع النسيج البيني ومكوناته(جدول-١١) ، (الشكلين ٣٢ و٣٣).

وجد O'Connor وجماعته (٢٠٠٢) ان معاملة ذكور الجرذان بالفلوتامايد قبل البلوغ ولحد عمر ٦٣ يوماً ،حصول تضخم في خلايا لايدك وتكاثر انسجتها بشكل غير سوي، اضافةً الى التنخر في الطور الضام للخلايا النطفية الاولية، وقد ارجع السبب في ذلك الى غلق مستقبلات الاندروجين بوساطة مضادات الاندروجين التي تعمل على اختلال التوازن الاندروجيني بالتنافس على او الارتباط بمستقبلات الاندروجين، والذي ينتج عنه ازاحة الاندروجينات ويؤدي نقصان الدور المركزي للاندروجينات الى تغييرات نسجية في الخصية منها تضخم خلايا لايدك وعدم توالد الخلايا الجرثومية (Russell *et al.*, ١٩٩٨). او قد يرجع السبب عند استعمال الفلوتامايد الى استحثاث تغييرات شكلية عالية في الكروموسوم و/او نواة الارومة النطفية، وكذلك في الاكتوبلازم بين خلايا سرتولي والارومة النطفية في خصى الفئران ان المعاملة بعد الولادة بالفلوتامايد لا تؤثر على الخلايا الجرثومية مباشرةً، ولكن تؤثر على التداخل بين الخلايا الجرثومية وخلايا سرتولي ولاسيما في الاكتوبلازم المتخصص، ولم تتأثر بالمعاملة كل من خلايا سرتولي وخلايا لايدك (Anahara *et al.*, ٢٠٠٤). اما عند مشاهدة نسيج الخصية في المجهر الالكتروني فقد أظهرت الخلايا الجرثومية اتصالات وارتباطات مع خلايا سرتولي وكانت تلك الاتصالات عقدة (Toyama *et al.*, ٢٠٠١; Fisher *et al.*, ١٩٩٩). ويمتلك الاكتوبلازم وظيفة مهمة في تطور الخلايا الجرثومية (Toyama *et al.*, ٢٠٠١; Russell, ١٩٧٧). وربما يؤثر الفلوتامايد على الاتصالات بين خلية وخلية، وخاصةً طبقة خيوط الاكتين في تلك الاتصالات(Toyama *et al.*, ٢٠٠٣). ووجد Viguier-Martinez وجماعته (١٩٨٥) ان المعاملة بالفلوتامايد في الجرذان تزيد حجم النسيج داخل النبيب ناقل المني، وحجم خلايا لايدك وطول النبيبات المنوية، اضافةً الى زيادة العدد الكلي لخلايا سرتولي، وقد ارجع السبب الى الزيادة الكبيرة الحاصلة في هرمون FSH في البلازما التي شوهدت خلال عملية الانطاف قبل بلوغ الجرذان، والذي صاحبه نقصان في تركيز هرمون الشحمون الخصوي.

ان التأثير الملاحظ في الدراسة النسجية الحالية للخصية في الذكور المعاملة قبل البلوغ، ربما حدث بسبب عدم تطور خصى تلك الحيوانات بالشكل الكافي الذي يؤهلها لاتمام عملية انطاف كاملة وخاصة مجموعة الحقن تحت الجلد التي اظهرت تأثيراً اشد، وربما

سببت المعاملة حدوث تنكس تام للخصية انعكس على نسيج الخصية نتيجة عمل مضاد الاندروجين(الفلوتامايد) المباشر على الاعضاء الهدف او قد يرجع السبب الى ان بعض مضادات الاندروجين قد تسبب تغييراً في تعبير جينات الخصية، واحد تلك التغييرات هي تغيير في تنظيم الانزيمات (Mylchreest *et al.*, ٢٠٠٢). او ربما يعمل الفلوتامايد على احداث خلل في التوازن بين هرموني الاستروجين والاندروجين خلال عملية الانطاف (Fisher *et al.*, ١٩٩٩). ان زيادة مستوى الاستروجين ونقصان مستوى الاندروجينات تعمل علىاختلال عدة اليات في تطور الخلايا الجرثومية، حيث يعمل الفلوتامايد على نقصان مستوى الاندروجينات في الاعضاء الهدف وزيادة مستوى هرمون الاستروجين (Growley *et al.*, ١٩٩١).

يبدو ان معاملة الاناث الحوامل بمضاد الاندروجين الفلوتامايد وخلال مدة الحمل ادت الى حدوث ضرر كبير لنسيج الخصية في الذكور المولودة من تلك الامهات (جدول-١٢ و١٣). واكدت هذه النتائج دراسات كثيرة وجدت ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بمختلف مضادات الاندروجين وخلال مدد مختلفة من الحمل اثرت على الذكور المولودة،اذ اظهر نسيج خصى متأثرة بالمعاملة. اشار Borch وجماعته (٢٠٠٥) ان معاملة اناث القوارض بمضادات الاندروجين PE، قد عمل على تحوصل خلايا سرتولي وظهور عملية الموت المنظم للخلايا الجرثومية خلال عملية الانطاف في النبيبات المنوية في ذكور الفئران المعاملة

امهاتها اثناء مدة الحمل (Suominen *et al.*, ٢٠٠٣). اضاف Bozec وجماعته

(٢٠٠٤) ان معاملة الاناث الحوامل بمضادات الاندروجين تستحث خلل في الجهاز التناسلي الذكري للذكور المولودة من تلك الامهات منها اختزال عملية الانطاف، حيث اظهرت الذكور المعاملة امهاتها بـ١٠ ملغم/كغم/يوم فلوتامايد عملية انطاف ناقصة عند بلوغ الحيوانات وقد يكون السبب الموت المنظم طويل الامد للخلايا الجرثومية، لكن ليس لخلايا سرتولي ولايدك، او من المحتمل حصول تغيير في التعبير البروتيني في الرنا الرسولي للخلايا الجرثومية والذي اثر سلباً على توالد الخلايا الجرثومية اذ وجد ان زيادة عدد الخلايا الجرثومية الميتة ارتبط مع زيادة جرعة الفلوتامايد، واظهرت المراحل السابعة والثامنة (VII وVIII) من عملية الانطاف احتياجها الى الاندروجين، والاكثر من ذلك احتياجها الى نوع من البروتينات يظهر تعبيره في الخلايا الجرثومية يدعى BC١-٢ الذي يعمل كمضاد لعملية الموت المنظم للخلايا، تبدأ عملية الموت المنظم للخلايا الجرثومية باحداث جزيئية مبكرة تقود الى عملية انطاف متنكسة عند تعرض الذكور في الرحم الى مضادات الاندروجين (McIntyre *et al.*, ٢٠٠١). وغالباً ما يحدث الموت المنظم للخلايا الجرثومية في الظروف الفسيولوجية عند المراحل الاولى-الرابعة او الثانية عشر-الرابعة

عشر (IV-I اوXII -XIV) ، ويؤدي هرمون الشحمون الخصوي دور حيوي في حماية الخلايا الجرثومية عند المراحل السابعة-الثامنة

(VIII-VII) في برنامج موت الخلايا المنظم (Lue *et al.*, ١٩٩٩). ان الالية الجزيئية للموت المنظم في الجرذان ما زالت غير معروفة. كذلك اشارت الدراسات الى ان التعرض خلال الحياة الجنينية الى مضادات الاندروجين يستحث في الذكور تجمع خلايا لايدك، والتجمع هذا ليس بسبب زيادة اعداد خلايا لايدك او زيادة حجمها وانما نتيجة لهجرة تلك الخلايا الى مواقع معينة في النسيج البيني للخصية، وان ذلك التجمع يعمل على اعاقة عمل وعزل خلايا سرتولي في الخصية (Mahood *et al.*, ٢٠٠٥)، من الواضح ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بمضادات الاندروجين مثل الفلوتامايد يستحث عملية انطاف مثبطة في الذكور المولودة من تلك الامهات، وربما يعود السبب الى الموت المنظم المزمن للخلايا الجرثومية، وان الموت المنظم يعود الى الزيادة طويلة الامد في تعبير وتنشيط نوعين من المؤثرات هي ٣-Caspases و٦-Caspases في تلك الخلايا (Omezzine *et al.*, ٢٠٠٣). هذان العاملان هما من عائلة سيستائين بروتيز Systeine protease الذي هو مكون مركزي لالية الموت المنظم للخلايا (Nicholson, ١٩٩٩; Thormberry & Lozebnik, ١٩٩٨) . يعد Caspases مولداً Precursors غير فعال، وهو المولد Procaspases الابتدائي الذي ينشط انشطار وتحلل البروتين Proteolytic cleavage، يوجد نوعان من كاسبيسيز، ابتدائي Initiators ومنفذ Executors (Thormberry, ١٩٩٩). اثناء حدوث عملية الموت المنظم للخلايا، ينشطر كاسبيسيز الابتدائي حالاً، وينشط كاسيبسيز المنفذ الذي يسبب ضغط خلوي يشطر المادة الاساس لبروتينات معينة في الخلايا الجرثومية. يبدو ان كاسبيسيز-٣ هو النقطة الحرجة لانتقال اشارات الموت المنظم للخلايا الجرثومية، حيث يستحث الفلوتامايد زيادة كل من هذين العاملين في الرنا الرسولي للخلايا الجرثومية، وان زيادة هذين العاملين في الرنا الرسولي لخصى الجرذان البالغة تعتمد على مقدار التركيز لمضاد الاندروجين (Omezzine *et al.*, ٢٠٠٣). اضاف RaoVeeramachaneni (٢٠٠٦) ان معاملة اناث الارانب وهي حوامل بالفلوتامايد بالحقن تحت الجلد للمدة ١٥-٣٠ من الحمل، ومعاملة مجموعة اخرى من اناث الارانب بمضاد الاندروجين DDE بجرعة ١٠ ملغم/كغم/يوم عن طريق الفم، سبب تجمعاً غير سوي للخلايا الجرثومية في النبيبات، ويبدو ان التجمع غير السوي للخلايا الجرثومية ارتبط بنوع المادة الكيميائية المستخدمة ولم يرتبط بموقع الخصية، او ربما نتج التطور غير الطبيعي من العمل المباشر لمضاد الاندروجين عندما تعامل بها الحيوانات خلال المدة الحرجة لتمايز الاقناد، وليس لموقع الخصية أي تأثير على التطور غير السوي. في الدراسة الحالية يبدو ان تنكس عملية

الانطاف للذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدد الحمل، قد يرجع السبب الى موقع الخصى غير النازلة الى كيس الصفن وبقائها في التجويف البطني، والذي ارتبط مع وزن خصية منخفض، وانتاج قليل لهرمون الشحمون الخصوي (Kassim *et al.*, ١٩٩٧). او ربما حصل تخريب واضح للكروموسوم واطوار النضوج خلال عملية الانطاف نتيجة اختزال الاندروجينات، وأحد الاطوار المتأثرة هو طور القبعة الرابعة-السابعة (VII-IV)، ان سبب عدم توالد الخلايا الجرثومية في بعض النبيبات ناقلة المني قد يعود الى ان الخصية الجنينية هي اكثر حساسية لمضادات الاندروجين من باقي الاعضاء التناسلية (Mylchreest *et al.*, ٢٠٠٠)، او ربما حدث ذلك بسبب اعادة امتصاص السوائل بوساطة القطع الابتدائية للبربخ مما سببت انعكاساً للسوائل باتجاه الفراغ المنوي للخصية وزيادة الضغط فيه، مما ادى ربما الى تحطم النبيب ناقل المني وضمور الخصية (Hess et al. , ١٩٩٧)

اشارت نتائج قياسات اقطار النبيبات ناقلة المني وذيل البربخ، وجود فروقات معنوية ($P<0.05$) بين مجموعة السيطرة ومجموعتي الحقن تحت الجلد ٨و١٢ ملغم/كغم/يوم (جدول-١٤)، الا ان لطريقة اعطاء العقار لم يكن له تأثير معنوي على الاقطار (الشكلين ٣٤،٣٥). في حين لم تتأثر النبيبات ناقلة المني وذيل البربخ بالمعاملة في حيوانات قبل البلوغ (جدول-١٥)، وكذلك لم تكن هنالك فروق في اعطاء العقار (شكل-٣٦)، الا ان اكثر التأثيرات لهذه الصفات حدثت في الذكور المعاملة امهاتها اثناء مدة الحمل والتي كانت الفروق فيها تصل الى المعنوية ($P<0.05$) في اغلب الصفات المدروسة (جدول-١٦).

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Okur وجماعته (٢٠٠٦) من ان معاملة امهات ذكور الجرذان اثناء مدة الحمل بمضاد الاندروجين الفلوتامايد في اليوم ١٦-١٩ من الحمل كان له الاثر الكبير على كل من قطر النبيب ناقل المني، الذي كان اقل معنوياً في ذكور المعاملة امهاتها مقارنةً بالذكور المولودة من امهات سيطرة عند عمر ١٨٠ يوماً، وكذلك كانت هنالك فروق في سمك الطبقة الجرثومية، وقد عزا السبب الى منع عمل الاندروجينات اثناء مدة الحمل وبعد الولادة يتداخل مع تطور الخصية وذلك بتثبيط نموها، وينعكس على حجم الخصية ووظيفتها مما انعكس سلباً على اقطار النبيبات ناقلة المني. وعزا Corton وLapinskas (٢٠٠٥) قلة قطر النبيب ناقل المني في الجرذان البالغة الى زيادة الموت المنظم للخلايا الجرثومية، وكذلك تنخر الخلايا الجرثومية التي قادت الى تشوه النبيب ناقل المني والتأثير على حجمه.

٥-٥: معاملة الإناث الحوامل خلال مدة الحمل وعلاقتها بالمظهر الخارجي

بينت النتائج في هذه الدراسة ان معاملة اناث الجرذان بمادة الفلوتامايد وبجرعة ١٢ ملغم/كغم/يوماً قد اثرت على المظهر الخارجي للاعضاء الجنسية الذكرية للذكور المولودة من تلك الامهات (جدول٢٢، ٢٣).

اشار Foster (٢٠٠٦) ان امهات القوارض المعاملة بمضاد الاندروجين PE انتجت ذكوراً ذات جهاز تناسلي غير سوي، حيث لوحظ تحول بالجنس نحو الانوثة، وهذا التحول تأتى من نقصان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل، مصحوباً بانخفاض في مستوى هرمون الشحمون الخصوي عند المدة الحرجة في تطور الجهاز التناسلي الذكري، وقد يرجع السبب في قصر المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الدراسة الحالية الى ان الحياة الجنينية هي المدة الاكثر تحسساً للمعاملة بمضادات الاندروجين مقارنةً بالمدة بعد الولادة، او قد يرجع النقصان في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل الى تداخل عمل مضادات الاندروجين ربما مع وقت انتاج الاندروجينات من الخصية الجنينية (Mylchreest *et al.*, ٢٠٠٠). ان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل عند اليوم الاول بعد الولادة هي اكثر حساسية للتشوهات مقارنةً بالحيوانات الناضجة. وتعرض الذكور وهي اجنة في المراحل المتأخرة من الحمل يستحث تغيرات كانت سائدة في الانسجة المعتمدة على هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين خلال التطور. واحد التوقعات هو التأثير على الخصية، وأن تصنيع هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين مهم لنزول الخصية في القوارض، والتغيرات في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل ارتبطت مع زيادة حدوث الضرر للخصية وغدة الموثه (Bowman *et al.*, ٢٠٠٣). في حين بينت بعض الدراسات . ان الانسجة المعتمدة في تطورها على هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين تكون حساسة لمضادات الاندروجين، وهذه الحساسية ترتبط بتغييرات في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل، والتشوهات الخارجية للذكور وتغيير تطور غدة الموثه وغياب الغدد امام العانة، تعد مؤشراً جيداً لعمل مضادات الاندروجين، وان اختلاف حساسية تلك الانسجة داخل الرحم للفلوتامايد ربما نتج عن عمل الاندروجين الموقعي وتركيز مضاد الاندروجين، او ربما يكون السبب هو النقصان في مستقبلات الاندروجين في الانسجة المعتمدة على هرمون الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين. اشار Wolf وجماعته (٢٠٠٠) ان معاملة الاناث الحوامل بمضادات الاندروجين عند اليوم ١٦-١٧ من الحمل واليوم ١٨-١٩ من الحمل، يعمل على احداث اختزال معنوي للمسافة بين فتحة المخرج والتناسل عند اليوم الاول بعد الولادة، ولا يرتبط الاختزال مع حجم الجراء او وزن الجسم. وانما قد يرجع السبب الى التعرض لمضادات الاندروجين ، أو قد يعود السبب الى بداية تعبير مستقبلات الاندروجين في تطور الانسجة التي تكون غالباً حساسة لمضادات الاندروجين وأثرت في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل والتشوهات في الاعضاء الجنسية الخارجية التي ارتبطت مع تثبيط عمل مستقبلات الاندروجين وارتبطت ايضاً مع ظهور تلك المستقبلات في المزنكيما.

وفي الدراسات على الانسان اشار Main وجماعته (٢٠٠٦) ان النساء اللائي يفرزن مضادات الاندروجين مع البول بصورة اكثر خلال مدة الحمل، قد يلدن اطفال ذكور ذوي ذكورة اقل عند الولادة، ومن المتوقع ان تكون هنالك تغييرات في قياسات المسافة بين فتحة المخرج والتناسل، بينما لم تظهر القوارض ذلك العيب عند معاملتها بمضادات الاندروجين بالصورة نفسها التي يظهرها الانسان، وقد اعزي السبب الى الايض العام في القوارض يكون اسرع وبالتالي يؤدي الى تغيير في شكل مضادات الاندروجين والتقليل من تأثيراته. اتفقت هذه النتائج مع Marsee وجماعته (٢٠٠٦) الذي وجد ارتباطاً معنوياً بين معاملة الامهات الحوامل من النساء بمضادات الاندروجين واختزال المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الذكور الاطفال الرضع، واضاف ان الاختزال في المسافة بين فتحة المخرج والتناسل يرتبط معنوياً مع مؤشر الاعضاء التناسلية (AGI)، حيث ان الانسان اكثر تحسس من الحيوانات عند تعرضه لمضادات الاندروجين. ان التعرض لمضادات الاندروجين وكذلك بعض المبيدات الزراعية التي تحتوي على مضادات الاندروجين، ربما لها تأثيرات تراكمية تظهر كتأثيرات في الانسجة المعتمدة على الاندروجينات ومنها تشوهات في المظهر الخارجي الذكري (Gray *et al.*, ٢٠٠٦). ان الاختلاف في درجات الضرر بين القوارض في الدراسة الحالية والانسان عند تعرضها وهي اجنة اثناء مدة الحمل لمضادات الاندروجين، ربما تكون بسبب ان اجنة القوارض تتعرض بجانب ضيق فقط خلال مدة قصيرة من الحمل، وان الجرع التي تتعرض لها القوارض ربما هي اوطأ مما يتعرض لها الانسان، واحتمال ان تكون اجنة الانسان اكثر حساسية وهي في بطون امهاتها، وارجع Swan وجماعته (٢٠٠٥) السبب ايضاً الى ان القوارض تمتلك معدل ايض عالي واكثر سرعة في التخلص من السموم التي تحدثها تلك المركبات من الانسان. وان المسافة بين فتحة المخرج والتناسل ومؤشر الاعضاء التناسلية يرتبط عكسياً مع وزن الجسم (White & Seymour, ٢٠٠٥). اما بالنسبة الى الحيوانات التي لم تنزل فيها الخصى الى كيس الصفن وبقاؤها في التجويف البطني في الدراسة الحالية فهي تتفق مع ما وجده Kassim وجماعته (١٩٩٧) من عدم نزول ٤٠% من خصى الذكور المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد الى كيس الصفن وكانت موجودة في مواقع مختلفة في التجويف البطني وان ١٠% من الحيوانات الذكور المولودة كانت تظهر اخصاء كامل، وان الخصى في التجويف البطني كانت صغيرة الحجم وقليلة الوزن مع انتاج قليل لهرمون الشحمون الخصوي. ويبدو ان هنالك ادلة كثيرة على دور الهرمونات في نزول الخصية الى كيس الصفن،حيث اشارت بعض الدراسات الى ان الاندروجينات في الحيوانات هي التي تسيطر على عوامل الطور الاول في نزول الخصية والذي يكون معتمداً على تركيز عالٍ من الاندروجينات (Van der schoot, ١٩٩٢) . او ربما تعمل الاندروجينات خلال الحياة الجنينية على تنظيم تطور وفعالية الاعصاب،او ربما تعمل بالتسبب بفقدان مؤقت لرباط الخصية والذي ربما يمنع نزول الخصية (Kersten *et al.*, ١٩٩٦)، وزيادة على ذلك فان الاندروجينات هي ليست المنتجات الوحيدة في الخصية، حيث اشار Fentener -Van Vlissingen وجماعته (١٩٨٨) ان هنالك عوامل غير اندروجينية غير معروفة ربما تنظم الطور الاول من نزول الخصية الى كيس الصفن وربما حصل تغيير لتلك العوامل عند المعاملة بمضادات الاندروجين مما اثر على نزول الخصية.

المصادر العربية:

الـراوي، خاشـع محمـود (٢٠٠٠). المـدخل الـى الاحصـاء، الطبعـة الثانيـة، كليـة الزراعـة والغابات، جامعة الموصل.

الهـادي، فـارس نـاجي عبـود (١٩٨٩): تـأثير مضـادات الانـدروجين فـي خصـوبة ذكـور الفئران البيض. رسالة ماجستير، كلية العلوم-جامعة بغداد.

المصادر الأجنبية:-

Adamopoulos, D.A. (١٩٨١). The effect of cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol on clinical and endocrine parameters of hirsute woman. Acta. Endocrinologica, suppl. ٢٤٤: ٦ (Abst).

Anahara,R.; Toyama,Y. and Mori, C. (٢٠٠٤). Flutamide induces ultrastructural changes in spermatids and the ectoplasmic specialization between the sertoli cell and spermatids in mouse testes. Reproductive Toxicology,١٨:٥٨٩-٥٩٦.

Baatrup, E. and Junge,M. (٢٠٠١). Antiandrogenic pesticides disrupt sexual characteristics in the adult male Guppy poecillia reticulate). Environ. Health Perspect,١٠٩:١٠٦٣-١٠٧٠.

Back, D.J.; Glover,T.D.; Shenton, J.C. and Boyd,G.P.(١٩٧٧). Some effect of cyproterone and cyproterone acetate on the reproductive physiology of the male rat. J. Repro. and Fertil.,٤٩:٢٣٧-٢٤٣.

Bahceci, M.; Tuzcu, A.; Dursum, M.; Erten, M. and Yukselen, V. (١٩٩٩). The effects of flutamide on lipid profile, Insulin. sensitivity, hirsutism and gonadotropins in women with polycystic ovary syndrome. Tr. J. Med. Sci., ٢٩:٦٧٧-٦٨١.

Balbontin, J.B. & Ferraria, M. (١٩٩٣). Effects of cyproterone acetate on the reproductive tract and pituitary-gonadal axis of the golden hamster. Andrologia, ٢٥: ٢٨٩-٢٩٢.

Baltau,O.; Cayla,C.; Lliescu, R.; Andreev, D. and Bader,M. (٢٠٠٣). Abolition of end-organ damage by antiandrogen treatment in female hypertensive transgenic rats. Hypertension, ٤١(part٢):٨٣٠-٨٣٣.

Bankhoff,H.; Stein,U.; Aumuller and G; Remberger ,K.(١٩٩٦). Differential expression of reductase isoenzyme in the human prostate and prostate carcinoma. Prostate,٢٩:٨٣٠-٨٣٣.

Barlow,N.J.; Mclntyre,B.S. and Foster, P.M.D.(٢٠٠٢). Permanent alteration of anogenital distance and nipple retention in male rat exposed to di (n-butyl)phthalate in utero .Toxicol.Sci.,٦٦(suppl.)٢٣٣. (Abstract).

Baum, M.J.; Woutersen, P.J. and Slib, A.K.(١٩٩١). Sex difference in whole–body androgen content in rats on fetal days ١٨ and ١٩ without evidence thatandrogen passes from males to females. Biol. Reprod., ٤٤:٧٤٧-٧٥١.

Baylay, M.; Larsen, P.F.; Baekgaard, H. & Baatrup, E. (٢٠٠٣). The effects of vinclozolin, an antiandrogen fungicide, on male guppy secondary sex characters and reproductive success. Bio. Rerprod., ٦٩: ١٩٥١-١٩٥٦.

Berman, D.M.; Tian, H. & Russell, D.W. (١٩٩٥). Expression and regulation steroid ٥ alpha-reductase in urogenital tract of the fetal rat. Mol. Endocrinol., ٩: ١٥٦١-١٥٧٠.

Berson,A.; Wolf,C.; Chachaty,C.; Fau,D.; Eugene,D.; Loeper, J.; Gauthier, J.C.; Beaune,P.; Pompon,D.; Maural,P.; and Pessayer,D.(١٩٩٣). Metabolic activation of the nitroaromatic

antiandrogen flutamide by rat and human cytochromes P-٤٥٠, Including forms belonging to the ٣A and ١A subfamilies. J. Pharmcol .Exp .Ther., ٢٦٥:٣٦٦-٣٧٢.

Billand,R. (١٩٨٢). Attempts to inhibit testicular growth in Rav trout with antiandrogens (cyproterone, cyproterone acetate, oxymetholone) and bus alfan given during the period of spermatogenesis. General and Comparative Endrocrinology, ٤٨: ٣٣-٣٨.

Blohm, T.R.; Laughlin, M.E.; Benson, H.D.; Johnston, J.O.; Wright, C.L.; Schatzman, G.L. & Weintraub, R.M. (١٩٨٦). Pharmacological induction of ٥α-reductase deficiency in the rat: Separation of testosterone-mediated and ٥α-dihydrotestosterone-mediated effects. Endocrinology, ١١٩: ٩٥٩-٩٦٦.

Borch, J.; Daigaard, M. & Ladefoged, O. (٢٠٠٥). Early testiscular effects in rats perinatally exposed to DEHP in combination with DEHA-apoptosis assessment and immunohistochemical studies. Reprod. Toxicol., ١٩: ٥١٧-٥٢٥.

Borski, R.J.; Tsai, W.; DeMott-Friberg, R. & Barkan, A.L. (١٩٩٦). Regulation of somatic growth and the somatotrophic axis by gonadal steroids: Primary effect of insulin-like growth factor I gene expression and secretion. Endocrinology, ١٣٧: ٣٢٥٣-٣٢٥٩.

Bowman, C.J.; Norman, J.B.; Katie,J.T.; Duncan G.W. and Foster, P.D. (٢٠٠٣). Effects of in utero exposure to Finasteride on androgen–

dependent reproductive development in the male rat. Toxicological Sciences,٧٤:٣٩٣-٤٠٦.

Bozec, A.; Chuzel, F.; Chater, S.; Pauli, C.; Bars, R.; Benahmed, M. and Muduit, C. (٢٠٠٤). The mitochondrial dependent pathway is chronically affected in testicular germ cell death in adult rats exposed in utero to antiandrogens. J. Endocrin., ١٨٣: ٧٩-٩٠.

Brain, P.F. & Homady, M.H. (١٩٨٥). Effect of sex steroid on structure and activity of the preputial gland in long term castrated mice. Testosterone Med. Sci., ١٣: ٢٣٨-٣٣٩.

Bustos-Obregon, E.; Esponda, P. & Sarabia, I. (٢٠٠٦). Effect of flutamide in mouse spermatogenesis and on the function of seminal vesicle and prostate. Int. J. Morphol., ٢٤ (٢): ١٧١-١٧٤.

Campose,M.; Morais, P.L. and Pupo, A.S. (٢٠٠٣). Effect of cyproterone acetate on alpha ١-adrenoceptor subtypes in rat vas deferens; Barz. J. of Med and Biol. Res.,٣٦(١١):١٥٧١-١٥٨١.

Cancer BAcup,(٢٠٠٤). Flutamide (chimax, Drogenil).

Cannon,L.; Bishop,D.; Skolnik,M.; Hunt,S; Lyon,J. and Smart,C.(١٩٨٢). Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah .Mormon Genealogy, Cancer Surv., ١: ٤٧-٦٩.

Capel, B. (٢٠٠٠). The battle of the sexes. Mechanisms of development ٩٢:٨٩-١٠٣.

Casto,J.M.; Ward,B.O. and Bartke,A. (٢٠٠٣). Play, Copulation, anatomy, and testosterone in gonadally intact male rats prenatally exposed to flutamide. Physiol.Behavior,٧٩:٦٣٣-٦٤١.

Chandolia,R.K.; Weinbauer,G.F.; Simoni,Behre,H.M. and Nieschlag,E. (١٩٩١). Compartive effects of chronic administration of the non-setradiol antiandrogens flutamide and casodex on the reproductive system of the adult male rate. Acta. Endocrinol.,١٢٥:٥٤٧-٥٥٥.

Chang,W.C.; Deluco,H.F.; Rose,T.K. and Shin,C.C.(١٩٩٢). Characterization of human androgen receptor overexpressed in the baculovirus system. Pro. Natl. Acad. Sci. USA ,٨٩:٥٩٤٦-٥٩٥٠.

Colbert,N.K.W.; Pelletier,N.C.; Cote, J.M.; Concannon, J.B.; Jurdak, N.A.; Minott,S.B. and Markowski,V.P.(٢٠٠٥). Perinatal Exposure to low levels of the environmental antiandrogen Vinclozolin alters sex-differentiated social play and sexual behaviors in the rat. Environ. Health Prespect,١١٣:٧٠٠-٧٠٧.

Console, G.M.; Jurado, S.B.; Rulli, S.B.; Calandra,R.S. and Dumm, G. (٢٠٠١). Ultrastructural and Quantitative Immunohistnochemical changes induced by nonsteriod antlandrogens on pituitary gonadotroph population of prepubertal male rats. Cells Tissue Organs, ١٦٩:٦٤-٧٢.

Corton, J.C. & Lapinskas, P.J. (٢٠٠٥). Peroxisome proliferators-activated receptors:Miediators of phthalate ester-induced effects in male reproductive tract.Toxicological Sci.,٨٣: ٤-١٧.

Courtenz, J.L. & Polen, L. (١٩٩٩). Improvement of spermatogenesis in adult cryptorchid rat testis by intratesticular infusion of lactate. Boil. Reprod., ٦١: ١٥٤-١٦١.

Cross, N.A.; Chandrase Kharan, S.; Jokonya,N.; Fowles,A.; Hamdy, F.C.; Buttle, D.J. and Eaton,C.L. (٢٠٠٥). The expression and regulation of ADAMTS-١,-٤,-٥,-٩, and -١٥, and TIMP-٣ by TGF

betal in prostate cells :relevance to the accumulation of versican; Prostate ٦٣(٣):٢٦٩-٢٧٥.

Crowford, E.D.(٢٠٠٣). Epidermiology of prostate cancer. Urology, ٦٢ (supp١): ٣-١٢.

Crowford, B.A.; Sinan, J.; Sempsom, J.M. & Handelsman, D.J. (١٩٩٣). Androgen regulation of circulatory insulin like growth factor during puberty in male hypogonadal mice. J. Endocrinol., ١٣٩: ٥٧-٦٥.

Crownover,R.L.; Holland, J.; Chen,A.; Krieg,R.; Young, B.K.; Roach, M. and Fu,K.K.(١٩٩٦). Futamide induced liner toxicity including fatal hepatic necrosis. Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys.,٣٤(٤):٩١١-٩١٥.

Cunha, G.; Alarid, E.; Turner, T.; Donjacour, A.; Boutin, E. & Foster, B. (١٩٩٢). Normal and abnormal development of the male urogenital tract role of androgens megechymal epithelial interactions and growth factors. J. Androl., ١٣: ٤٦٥-٤٧٥.

Cusan, L.M.D.; Trembly, R.R.; M.D.; Dupont, A.MD.; Labrie, F. and Gomez, J.-L.M.D.(١٩٩٤). Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutismi arandomized controlled trial. Fertil. Steril.,٦١:٢٨١-٢٨٧.

Dahiya, R.; Lee, C.; Haughney,P.C.; Chui, R; Ho, R. and Deng, G. (١٩٩٦). Differential gene expression of transforming growth factors alpha and beta, epidermal growth factor, keratinocyte

growth factor, and their receptors in fetal and adult human prostatic tissue and cancer cell lines, Urology,٤٨(٦):٩٦٣-٩٧٠.

DeAmorim,M.F.D.; Dias,A.,WaldirPped rosa; Duques,Pedro; Duques de Amorim,Paulo and Ramalho de Vasconcelos, Juliana (٢٠٠٥). Flutamide induced hepatotoxicity during treatment of acne-Acase report,An Bras Dermatol,٨٠(٤):٣٨١-٣٨٤.

DeGendt, K.; Swinnen, J.V.; Saunders, P.T.; Saunders, P.T.; Schoonjans, L.; Dewerchin, M.; Devos, A.; Tan, K.; Atanassova, N.; Claessens, F.; Lecureuit, C.H.; Heyns, W.; Carmeliet, P.; Guillou, P.; Guillou, F.; Sharpe, R.M. & Verhoereu, G. (٢٠٠٤). A sertoli-cell selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenesis arrest in meiosis. Arch. Androl., ٢٢ (١): ١-١٣.

Denzo, B.J.(١٩٩٨).The effects of environmental hormones on reproduction. Cell. Mol. Life Sci.,٥٤:١٢٤٩-١٢٦٤.

Dhar, J.D. & Setty, B.S. (١٩٧٦). Studies on the physiology and biochemistry of mammalian epididymis: Effects of flutamide non steroidal antiandrogen on the epididymis of the rat. Fertil & Steril., ٢٧: ٥٦٦-٥٧٦.

Dole, E. J. and HoldSwarth, M. T. (١٩٩٧). Nilutamide : an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. Ann. Pharmacology other,٣١:٦٥-٧٥.

Dorfman, R.K. (١٩٧٠). Biological activity of antiandrogens. British J. Dermatology, suppl., ٦: ٣-٨.

Douil, J.; Cattely, R.; Eicombe, C.; Lake, B.G.; Swenberg, J.; Wilkinson, C.; Williams, G. & Van Gemert, M. (١٩٩٩). A cancer risk assessment of di(٢-ethyl hexyl)phthalate application of the new

U.S EPA risk assessment guidelines, Regul. Toxical. Pharmacol., ٢٩: ٣٢٧-٣٥٧.

Erkkila, K.; Aito, H.; Aalto, K.; Pentikainen, V. & Dunkel, L. (٢٠٠٢). Lactate inhibits germ cell apoptosis in the human testis. Mol. Human Reprod., ٨: ١٠٩-١١٧.

Fauzi,M.A.; Dine,T.; Gressier,B.; Kambia,K.; Luyckx,M.; Pagniez,D.; Brunet,C.; Cazin,M. and Cazin, J.C. (١٩٩٩). Exposure of hemodialysis patients to di-٢-ethylthexyl phthalate. Int.Pharma .,١٨٠:١١٣-١٢١.

Fentener-Van Vlissingen, J.M.; VanZoelen, E.J.J; Nrsem, P.J.F. & Wensing, C.J.G. (١٩٨٨). In vitro model of the first phase of testicular descent: Identification of a low molecular weight factor from fetal testis involved in proliferation of gubernaculums testis cells and distinct from specific polypeptide growth factors and fetal gonadal hormones. Endrocrinology, ١٢٣: ٢٨٦٨-٢٨٧٧.

Fermion (٢٠٠٤). Material safety .data sheet flutamide .

Fisher,J.S.(٢٠٠٤). Environmental antiandrogens and male reproductive health:- Focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome Reproduction:٣٠٥-٣١٥.

Fisher, J.S.; Macpherson, S.; Marchetti, N. and Sharpe, R.M.(٢٠٠٣). Human testicular dysgenesis syndromes a possible model using in utero. exposure of the rat to dibutyl phthalate. Human Reproduction ,١٨:١٣٨٣-١٣٩٤.

Fisher, J.S.; Turner, K.J.; Brown, D. & Sharp, R.M. (١٩٩٩). Effect of new born exposure to estrogenic compounds development of the exceratory ducts of the male rat testis through puberty to adult hood. Environ. Health Perspective, ١٠٧: ٣٩٧-٤٠٥.

Flickinger, G.J. & Loving, C.K. (١٩٧٦). Fine structure of testis and epididymis of male rats reated with cyproterone acetate. Am. J. Anal., ١٤٦: ٣٥-٣٨.

Fossa,SD; Slee, PHT;Brausi, M; Horenblas,S; Hall,RR; Heth erington,JW.; Aaronson,N.; de Prijck, L. and Collette,L. (٢٠٠١). Predisone has quality-of-life benefits over flutamide in the treatment of hormones-resistant prostate cancer,Evidence-based oncology.,٢:١٠٣-١٠٤.

Foster, P.M.D. (٢٠٠٦). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. International J. Andrology, ٢٩: ١٤٠.

Foster, P.M..D. and Martha, W. H. (٢٠٠٥). Changes in androgen-mediated reproductive development in male rate. offspring following exposure to a single oral dose of flutamide at different gestal oral Ages. Toxicological Sciences,٨٥(٢):١٠٢٤-١٠٣٢.

Foster, P.M.D. (٢٠٠٣). Fetal exposure to two chemical cause of male reproductive disorders later in life.during the ٥٥th Annual meeting of the PA.July ٢٠-٢٤ by Am. Association for Clinical Chem.

Fredricsson, B. & Carlstrom, K. (١٩٨١). Effects of low doses of cyproterone acetate on sperm morphology and some of the parameters of reproduction in normal men. J. Clin. Endocr. & Metabo., ٥٢: ٥٧٦-٥٨٠.

Fukushima, S. and Freyberge, A. (٢٠٠٣). Simple rapid assays for conventional definite testing of endocrine disruptor hazard :summary and recommendations.Pure Appl. Chem., ٧٥ (١١-١٢):٢٤٧٩-٢٤٨٢.

Gallavan,R.H. Jr; Holson,J.F; Stump, D.G; Knapp, J.F; and Reynolds, V.L.(١٩٩٩). Interpreting the toxicologic significance of altrations in anogenital distance potential for confounding effects of progeny body weights. Reprod. Toxicol .١٣:٣٦٣-٣٩٠.

George, F.W. & Peterson, K.G. (١٩٨٨). ٥α-dihydrotestosterone formation is necessary for embryogenesis of the rat prostate. Endocrinology, ١٢٢: ١١٥٩-١١٦٤.

Goddard, I.; Florin, A.; Mauduit,C.; Tabone, E.; Contard, P.; Bars, R.; Chuzel,F. and Ben Ahmed, M. (٢٠٠٣). Alteration of lactate production and transport in the adult rat testis exposed in utero to flutamide. Molecular and cellular Endocrinol., ٢٠٦:١٣٧-١٤٦.

Goldspiel, B. R. and Kholer, D. R. (١٩٩٠). Flutamide an antiandrogen for advanced prostate cancer. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, ٢٤:٦١١-٦٢٣.

Gomez, F.; Monnier, B. & Lemarchand-Beraud, T. (١٩٨٤). Foetal exposure to low dose of cyproterone acetate in the rats leads to functional endocrine abnormalities despite normal sexual morphogenersis. Acta. Endrocrinologica, ١٠٦: ٤١٦-٤١٩.

Gray, L.E.; Wilson, V.S.; Stoker, T.; Lambright, C.; Furr, J. & Noriega, N. (٢٠٠٦). Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. Int. J. Androl., ٢٩: ٩٦-١٠٤.

Gray,L.E.; Ostby,J.; Monosson, E.; Kelce,W.R.(١٩٩٩). Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide Vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. Toxicol. Ind. Health, ١٥:٤٨-٦٤.

Gray,L.E.; Ostby.J.; Furr,J.; Wolf, C.J.; Lambright,C.; Parks,L.; Veerquachanemi,O.N.; Wilson,V.; Price, M.; Hotchkiss, A.; Orland,

E. and Guillette, I. (٢٠٠١). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. Human Reproduction Update, ٧:٢٤٨-٢٦٤.

Greenlee, R.T.; Murray,T.; Bolden,S. and Wingo, P. A. (٢٠٠٠). Cancer statistics. ٢٠٠٠, CA Cancer J. Clun., ٥٠:٧-٣٣.

Greenlee, RT; Hill-Hormon, M.B.; Murry, T. and Thun, M. (٢٠٠١). Cancer statistics, ٢٠٠١. CA Cancer J. for Clinicians, ٥١(١) :١٥.

Griffin, J.E. (٢٠٠٠). Male reproductive function. In: Textbook of endocrinology, Griffin, J.E. & Ojeda, S.R.(eds)٤th. Oxford university press, New York. pp: ٢٤٥-٢٤٩.

Grossmann, M. E.; Huang, H. and Tindall, D. J. (٢٠٠١). Androgen receptor signaling in androgen refractory prostate cancer, J. The National Cancer Institute,Vol. ٩٣, No.٢٢: ١٦٨٧-١٦٩٧.

Growely, J.R.; Whitcomb, R.W.; Jameson, J.L.; Weiss, J.; Finkelstin, J.S. & O'Dea, L.S. (١٩٩١). Neuroendocrine control of human reproduction in the male. Recent Prog. Horm. Res., ٤٧: ٢٧-٦٢.

Gye, M.C. and Ohsako, S. (٢٠٠٣). Effects of flutamide in the rat testis on the expression of Occludin, an integral member of the tight junctions. Toxocology letters,١٤٣:٢١٧-٢٢٢.

Gye,M.C.; Lee,Y.H.; Kim,C.; Kim,M.K. and Lee, H.(٢٠٠٠). Expression of zonnula occludens-١ in mouse testis. Dev. Reprod.,٤:٣٧-٤٣.

Haider, S.G. (١٩٨٠). Histophysiological effects of an antiandrogens (cyproterone acetate) on the testis of the frog *Rana temorarigo*. Acta. Anat., ١٠٦: ٣٨٧-٣٩١.

Hanahani, D. and Weinberg, R.A.(٢٠٠٠). The hallmarks of cancer. Cell,١٠٠:٥٧-٧٠

Haywords, S.W.; Baskin, L.S.; Haughney, P.C.; Foster, B.A.; Cuntha, A.R.N.; Dahiya, R.; Prins, G.S. & Cunha, G.R. (١٩٩٦). Stromal development in the ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle of the rat. Acta. Anal., ١٥٥: ٩٤-١٠٣.

Heras, M.; Suescun, M.O.; and Calandra, R.S. (١٩٨٨). Ornithine decarboxylase activity as a marker of androgen and antiandrigen action in the rat epididymis. J. Reprod. and Ferti.,٨٣:١٧٧-١٨٣.

Hess, R,A.; Bunick, K.D.; Lee, K.H.; Bahr, J.; Taylor, JA.; Korach, K.S. & Lubahn, D.B. (١٩٩٧). A role for estrogens in the male reproductive system. Nature, ٣٩٠: ٥٠٩-٥١٢.

Higuchi, T.T.; Palmer, J.S.; Gray, L.E. & Veeramachaneni, D.N. (٢٠٠٥). Effects of dibutyl phathalate in male rabbits following in utero, adolescent or postpubertal exposure. Toxicol. Sci., ٧٢: ٣٠١-٣١٣.

Hinting, A. (١٩٨٩). Methods of some analysis In: Assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis, Mishigan university.

Hizuko, N.; Takano, K.; Shizume, K.; Asakawa, K.; Miyakana, M.; Tanaka, I. & Horikawa, R. (١٩٨٦). Insulin-like growth factor I-stimulated growth in normal growing rats. Eur. J. Pharmacol., ١٢٥: ١٤٣-١٤٦.

Hold craft, R.W. and Braun, R. E.(٢٠٠٤). Androgen receptor function is required in sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. Development,١٣١:٤٥٩-٤٦.

Homady, M.H.; AL-Khayat, T.H. & Brain, P.F. (١٩٨٦). Effects of different doses of cyproterone acetate on prepvtial gland structure and activity in intact male mice. Comp. Biochem. Physiol., ٨٥: ١٨٧-١٩١.

Hotchkiss,A.K.; Ostby,J.S.; Vandenbergh,J.G. and Cray, Jr, L.E. (٢٠٠٢). Androgen and environmental antiandrogens affect reproductive development and play behavior in the Sprague-Dawley rat. Environ. Health Perspect., ١١٠ (suppl.٣):٤٣٥-٤٣٩.

Huang-Ping, Yu; Choudhry, M.A.; Shimizu, T.; Hsieh, Y.; Schwacha, M.G.; Yang, S. and Chaudry, I.H.(٢٠٠٦). Mechanism of the salutary effects of flutamide on intestinal myeloperodidase activity following trauma-hemorrhage: up-regulation of estrogen receptor-B-dependent HO-١. J. Leukocyte Bio.,٧٩:٢٧٧-٢٨٤.

Husmann, D.A. & McPhaul, M.J. (١٩٩١). Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. Endocrinology, ١٢٩: ١٤١٦.

Ibanez, L. and Dezagher, F. (٢٠٠٣). Low-dose combination of flutamide, meformin and an oral contraceptive for non-obese,Young women with polycystic ovary syndrome. Human Reprod., ١٨ (١):٥٧-٦٠.

Imperato-McGinley, J.; Sanchez, R.S.; Speneer, J.R.; Yee, B. & Vaughan, E.D. (١٩٩٢). Comparison of the effects of the ٥-alpha-reductase inhibition finasteroide and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: Dose response studies. Endocrinology, ١٣١: ١١٤٩-١١٥٦.

Imperato–McGinley,J.; Binienda,Z.G.; Edney,J. and Vaughan, E.D. Jr.,(١٩٨٦). Nipple differentiation in fetal male rats treated with an inhibitor of the enzyme ٥x–reductase definition of a selective role for dihydrotestosterone. Endocrinology ١١٨:١٣٢-١٣٧.

IPCS. (٢٠٠٢). Global Assessment of the state of the sciences of Endocrinology Disruptors., A Bergman: Rkavlock and Van Der Kraak. http://ehp.niehs.nih.gov/who/preface.pdf.Eds. Barlow

Jacobi, G.H.; Altwein, J.W.; Kurth, K.H.; Basting, R. & Honenfellner, R. (١٩٨٠). Treatment of advanced prostatia cancer with parental cyproterone acetate a phase III randomized trial. British J. Urol., ٥٢: ٢٠٨-٢١٥.

Jean-Faucher, C.H.; Berger, N.; deTurckein, M.; Vegssiere, G. & Jean, C. (١٩٨٤). Sexual maturation in male mice treated with cyproterone acetate from birth to puberty. J. Endocrine., ١٠٢: ١٠٣-١٠٧.

Jensen, K.M.; Kaht, M.D.; Makynen, E.M.; Korte, J.J.; Leino, R.L.; Butterworth, B.C. & Ankley, G.T. (٢٠٠٤). Characterization of responses to the antiandrogen flutamide in a short-term reproduction assay with the fat head minnow. Aquatic Toxicology, ٧٠: ٩٩-١١٠.

Jost,A.(١٩٧٠). Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. philos. Trans R soc. Land .B.Bio; Sci, ٢٥٩:١١٩-١٣٠.

Kangasiniemi,M.; Dodge,K.; Pemberton,A.E.; Huhtaniewi, I. and Meistrich, M.,L.(١٩٩٦). Suppression of mouse spermatogenesis by a gonadotropin-releasing hormone antagonist and antiandrogen: Failure to protect against sadiation-induced gonadal damage. Endocrinology,١٣٧:٩٤٩-٩٥٥.

Kassim, N.M.; McDonald, S.W.; Reid, O.; Bennett, N.K.; Gilmore, D. & Payne, A.P. (١٩٩٧). The effects of preand postnatal exposure to the nonsteriol antiandrogen flutamide on testis descent and morphology in the albino swiss rat. J. Anat., ١٩٠: ٥٧٧-٥٨٨.

Kastner, D. & Apfelbach, R. (١٩٨٧). Effect of testosterone, testosterone metabolities on mating behavior testicular morphology, testosterone level and body temperature in male ferrsts in comparison with normal and castrated males. Hormone. Res., ٢٥: ١٧٨-١٨٤.

Katchen, B. & Buxbaum, S. (١٩٧٥). Desposition of a new nonsteroid antiandrogen, a, a, a-trifluoro-٢-methyl-$\bar{4}$-nitro-m-propionotoluidide (flutamide) in men following asingle oral zoon dose. J. Clin. Endocrinol. Mtab., ٤١: ٣٧٣-٣٧٩.

Kelce,W.R. and Wilson,E.M.(١٩٩٧). Environmental antiandrogen developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. J. Med., ٧٥:١٩٨-٢٠٧.

Kelce, W. R.; Gray, L. E. and Wilson , E. M. (١٩٩٨). Antiandrogen as environmental endocrine disruptors. Reprod. Fertil. Dev., ١٠ :١٠٥-١١١.

Keller,E.T.; Ershler,W.B. and Cheng, C. (١٩٩٦). The androgen receptor: A mediator of diverse responses. Frontiers in Bio Science,١:٥٩-٧١.

Kerrigan, J.P. & Rogoll, A.D. (١٩٩٢). The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and odolescence. Endocrin. Rev., ١١٣: ٢٨١-٢٩٨.

Kersten, W.; Molenaar, G.J.; Emmen, J.M.A.; VanDer Schoot, P. (١٩٩٦). Bilateral cryptochidism in adog with persistent cranial testis suspensory ligaments and inverted gubernacula; report of a case with implications for understanding normal and aberrant testis descent. J. Anat., ١٨٩: ١٧١-١٧٦.

Kilgour, R.J.; Pisselet, C.; Dubois, M.P. & Courot, M. (١٩٩٨). Ram lambs need FSH for normal testicular growth Sertoli cell number and onset of spermatogenesis. Reprod. Nutr. Dec., ٣٨: ٥٣٩-٥٥٠.

Kirby,R.S.; Christmas,T.J. and Brawer, M.K. (١٩٩٦). Prostate cancer. London :Times Mirror International publishers.

Kirsh,V.A.; Mayne,S.T.; Peters,U.; Chatterjee,N.; Leitzmann, M.F.; Dixon, L.B.; Urban, D.A.; Crow Ford, D.E. and Hayes,R.B.(٢٠٠٦). A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. Cancer Epidmology Biomarkers and Precention,١٥:٩٢-٩٨.

Klinefelter, G.R. & Welch, J.E. (١٩٩٩). The saga of amale fertility protein (SP٢٢). Annu. Rev. Biomed. Sci., ١: ١٤٥-١٨٤.

Klinefelter, G.R.; Laskey, J.W.; Ferrell, J.; Suarez, J.D. & Roberts, W.L. (١٩٩٧). Discriminate analysis indicaters a single sperm protein (SP٢٢) is predictive of fertility following exposure to epididymal toxicants. J. Androl., ١٨: ١٣٩-١٥٠.

Klinefelter, G.R.; Strader, L.F.; Suarez, J.D. & Roberts, N.L. (٢٠٠٢a). bromochloro acetic acid exerts qualitative effects on rat sperm-implications for a novel. Biomarker. Toxicol. Sci., ٦٨: ١٦٤-١٧٣.

Klinefelter, G.R.; Welch, J.E.; Perreault, S.D.; Moore, H.D.; Zucker, R.M.; Suarez, J.D.; Roberts, N.L.; Bobseine, K. & Jeffay, S. (٢٠٠٢b). Localization of the sperm protein sp٢٢ and inhibition of fertility *in vivo* and *in vitro*. J. Androl., ٢٣: ٤٨-٦٣.

Koopman, P. (٢٠٠١). Gonad development: Signals for sex. Current Biology, ١١: ٤٨١-٤٨٣.

Koopman,P.; Munsterberg, A.; Capel, B.; Vivian, N. and Loveli Badge, R.(١٩٩٠). Expression of candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. Nature, ٣٤٨:٤٥٠-٤٥٢.

Krol, W.J.; Arsenault, T.L.; Pylypiw, H.M. & Mattine, M.J. (٢٠٠٠). Reproduction of pesticide resides on produce by rinsing. J. Agric. Food Chem., ٤٨: ٤٦٦٦-٤٦٧٠.

Kunth, U.A.; Bals-Pratsch, M. & Nicschlag, E. (١٩٨٨). Hormonal and seminal parameters of men with oligozoospermia treated with antiandrogen flutamide. Acta. Endocrinologica, suppl. ٢٨٧; ١٧: ٣٤-٣٥.

Labrie, F.; Dupont, A. & Belanger, A. (١٩٨٥). Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: DeVita, V.T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A. (eds) Important advance in oncology, J.B. lippincott, Philadelphia, pp: ١٩٣-٢١٧.

Lambright,C.; Ostby,J.; Bobseine,K.; Wilson,V.; Hotchkiss, A.K.; Mann, P.C.; and Gray, Jr.,L.E.(٢٠٠٠). Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: An antiandrogenic herbicide that produces reproductive Malfomations in male rats. Toxical.Sci., ٥٦:٣٨٩-٣٩٩.

Lecomte, P.; Wang, N.G.; Sundaram, K.; Rivier, J.; Wale, W. & Bardin, C.W. (١٩٨٢). The antiandrogenic action of gonadotropin-releasing hormone and its agonists on the mouse kidney. Endocrinology, ١١٠: ١-٦.

Lin, V. K.; Wang, S. Y.; Boetticher, N. C.; Vazquez, D. V.; Saboorian, H.; Mcconnell, J. D. and Roehrborn, C.G. (٢٠٠٥). Alpha (٢) macroglobulin, a PSA binding protein is expressed in human prostate stroma,١٥; ٦٣(٣) : ٢٩٩-٣٠٨.

Lin, V. K.; Benaim, E. A. and Mcconnell, J. D. (٢٠٠١). Alpha-blocked down regulated myosin heavy chain gene

expression in human being prostatic hyperplasia. Urology, ٥٧(١):١٧٠-١٧٥.

Lin, V. K.; Wang, D.; Lee, K.; Vasquez, D.; Fagelson ,J.E.; Mcconnell,J.D. (٢٠٠٠). Myosin heavy chain gene expression in normal and hyperplastic human prostate tissue,١٤٤(٣):١٩٣-٢٠٣.

Lindary, J.; Kumar, M.V.; Grossmann,M.; Young,C.; and Tindall, D.J.(١٩٩٤). Molecular mechanisms of androgen action. Vitam. Horm.,٤٩:٣٨٣-٤٣٢.

Lue, Y.H.; Hikim, A.P.; Swerdloff, R.S.; Im, P.; Taing, K.S.; Bui, T.; Leung, A. & Wang, C. (١٩٩٩). Single exposure to heat induces-specific germ cell apoptosis in rats: Role of intratesticular testosterone on stage specificity. Endocrinology, ١٤٠: ١٧٠٩-١٧١٧.

Luna, L.G. (١٩٦٨). Manual of histological staining methods of the forces of pathology. ٣rd ed. McGraw Hillbook, New York, pp. ٢٥٨.

Lund, T.D.; Munson, D.J.; Aldercrentz,H.; Handa,R.J. and Lephart, E.D.(٢٠٠٤). Androgen receptor expression in the rat prostate is down-regulated by dietary phytoestrogens. Reprod. Bio. and Endocri.,٤:٥.

Lunell, N.; Zador, G.; Carlstrom, K.; Eneroth, P.; Patek, H. & Wager, J. (١٩٨٢). The effect of cyproterone acetate on pituitary-ovarian function clinical symptoms in hirsute women. Acta. Endocrinologica, ١٠٠: ٩١-٩٧.

Maclean, HE.; Warne, GL.; Zajac, J.D.(١٩٩٧). Localization of functional domains in the androgen receptor. J. Steriod Biochem. Mol. Bio.,٦٢:٢٣٣-٢٤٢.

Mahood, K.; Hallmark, N.; Mckinnell, C.; Walker, M.; Fisher, J.S. and Sharper, R.M. (٢٠٠٥). Abnormal leydig cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to di (n-batyl) phthalate and its possible role in testicular digenesis. Endocrinology, ١٤٦: ٦١٣-٦٢٣.

Main, K.M.; Mortensen, G.K.; Kateva, M.P.M.; Boisen, KA.; Damgaardilda, N.; Chellakooty, M.; Schmidtilda, M.; Suomi, A.; Virtanen, H.E.; Petersen, J.H.; Andersson, A.M.; Toppari, J. and Skakkebeck, N.E. (٢٠٠٦). Human breast milk contaminant ion with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ. Health Perspect., ١١٤: ٢٧٠-٢٧٦.

Majdic,G.; Millar,M.R. and Saunders. , P.T.(١٩٩٥). Immunolocalisation of androgen receptor to interstitial cells in fetal rat testes and to mesenchymal and epithelial cells of associated ducts. J. Endocrinology, vol.١٤٧, issue٢ :٢٨٥-٢٩٣.

Malstrom,S.E.; Tornavaca,D.; Meseguer,A.; Purchio,.A.F. and West,D.B.(٢٠٠٤). The characterization and hormonal regulation of Kidney androgen–regulated protein (kap)-luciferase transgenic (mice) Toxilogical Sci .,٧٩:٢٦٦-٢٧٧.

Mariggiola, M.C.; Bremner, W.J.; Costantino, A.; Pavani, A.O.; Capelli, M. & Flamigni, C. (١٩٩٧). An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. Fertil. & Steril., ٦٨: ٨٤٤-٨٥٠.

Marsee, K.; Woodruff, T.J.; Axelrad, D.A.; Calafat, A.M. & Swan, S.H. (٢٠٠٦). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of infants exhibiting reduced anogenital distance. Environ. Health Perspective, ١١٤: ٨٠٥-٨٠٩.

Matte, A.C. & Fabian, E. (١٩٧٨). The effect of cyproterone acetate on motor, activity, aggression, "Emotionality", body weight and testes wild mice. Andrologia, ١٠: ١٥٥-١٦٢.

McEwen,J.R.G.N. and Renner,G. (٢٠٠٦). Vilidity of anogenital distance as a marker of in utero phthalate exposure. Environmental Health Perspectives,١١٤(١).

McIntyre, B.S.; Barlow, N.J. & Foster, P.M. (٢٠٠١). Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: Permanence and correlation of early postnatal changes in anogenatal distance and nipple retention with maleformation in androgen-dependent tissues. Toxicological Sci., ٦٢: ٢٣٦-٢٤٩.

Meaney,M.J.; Stewart,J.; Poulin,P. and McEwen, B.S.(١٩٨٣). Sexual differentiation of social play in rat pups is mediated by the neonatal androgen receptors system. Neuroendocrinology,٣٧(٢):٢٣٩-٢٤٢.

Merksz, M. & Toth, J. (١٩٨٧). Testicular-epididymal fusion abnormality in undesended testis. International Urology and Nephrology, ١٩: ١٧٩-١٨٧.

Milone, M.; Rastogi, R.K.; DelSorbo, F.; Corvino, A. & D.I., Meglio, M. (١٩٨٠). Effect of prolonged treatment with cyproterone acetate on hydrolytic enzyme in semen vesicles of the mouse. Andrologia, ١٢: ٥١٠-٥١٢.

Miyata,K.; Yabushita,S.; Sukata,T.; Sano,M.; Yoshino, H.; Nakanish,T.; Okwno,Y. and Matsuo,M.(٢٠٠٢). Effects of perinatal exposure to flutamide on sex hormones and androgen–dependent organs in F١male rats. J.Toxicol.Sci.,٢٧:١٩-٣٣.

Mohler, J.L.; Gregory, C.W.; Harris Ford III, O.; Kim, D.; Weaver, C.M.; Petrusz, P.W.; Elizabeth, M. and French,F.S.(٢٠٠٤). The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clinic. cancer Res.,١٠:٤٤٠-٤٤٨.

Moore, R.W.; Rudy,T.A.; Lin, T.-M.; Ko, K. and Peterson, R.E.(٢٠٠١). Abnormalities of sexual development in male rats within Uters and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di (٢-ethylthexyl) phthalate. Environ. Health Perspect,١٠٩:٢٢٩-٢٣٧.

Mukhtar, H. and Scientists at the university of Wisconsin Madison, USA (٢٠٠٥). Pomegranate extract offers prostate cancer preventions treatment . Proc. Nati Acad. Sci USA ,early edition .

Murphy, J.C.; Srinivas, S. and Terris,M..K.(٢٠٠٤). Flutamide administration at ٥٠٠mg daily has similar effects on serum testosterone to ٧٥٠mg daily. J. Androl.,٢٥:٦٣٠-٦٣٤.

Mylchreest, E.; Sar, M.: Cattly, R.C. and Fster,P.M.(١٩٩٩). Disruption of androgen regulated male reproductive development by (n-butyl) phthalate during late gestation in rate is different from flutamide. Toxicology and Applied Pharmacology,١٥٦:٨١-٩٥.

Mylchreest, E.; Wallace, D.G.; Cattley, R.C. and Foster, P.M. (٢٠٠٠). Dose dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di (n-butyl) phthalate during late gestation. Toxicological Sciences, ٥٥:١٤٣-١٥١.

Mylchreest, E; Sar, M.; Wallaee, D.G. and Foster, P,M, (٢٠٠٢). Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of laydig

cells and gonocytes in rats exposed to di (n-butyl)phthalate .Reproductive Toxicology .١٦:١٩-٢٨.

Nag, S.; Sarker, D. and Ghosh, J.J.(١٩٧٧). Effect of cyproterone acetate on the proteinase activities of adult rat testis and epididymis. Biochem. Pharmacol., ٢٦(١): ٥-٦.

Nakayama, R. (١٩٧٩). Antiandrogenic effects of a new steroid TSAA-٢٩١. Acta. Endocrinologica, suppl., ٢٢٩; ٩٢: ٢-٢٣.

Narayan, P.; Trachtengerg, J.; Lepor, H.; Debruyune, E. M. J.; Tewari, A.; Stone, N. D.A. S., Sakti; J.-C.J.E.; Shearer, R.; Klimberg, IRA; Schellhammer, P. F.; Costello, A. J.; and members of the multicenter trial (١٩٩٦). A Dose-response study of the effect of flutamide on being prostatic hyperplasia: Results of a multicenter study. Urology, ٤٧(٤):٤٩٧-٥٠٤.

Neri,R.; Forance, K.; Koziol, P.; and Vancleave,S. (١٩٧٢). Abiological profile anon-steriodal antiandrogen,Sch ١٣٥٢١ (٤-nitro-trifluoromethyl- lanalide). Endocrinology,٩١:٤٢٧-٤٣٧.

Neumann, F.; Graf, K.; Hassan, J.; Schenck, R. & Steinbeck, H. (١٩٧٧). Central action of antiandrogen. In: Androgens and antiandrogen, ١٦٣-١٧٧. (eds) Martini, L.; Motta, M. Raven press, N.Y.

Nicholson, D.W. (١٩٩٩). Caspase: Structure proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. Cell Death Differ., ٦: ١٠٨-١٠٤٢.

Nikaido,Y.; Yoshizawa, K.; Danbara, N.; Tsujita-Kyutoku, M.; Yuri,T. and Mehara, N. (٢٠٠٤). Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in femal CD-١ mouse offspring. Reprod. Toxicol., ١٨:٨٠٣-٨١١.

Norton, J.N.; Vigne, J.L. & Skinner, M.K. (١٩٩٤). Regulation of sertoli cell differentiation by the testicular pararine factor P.Meds. analysis of common signal transduction pathways. Endocrinology, ١٣٤ (١): ١٤-١٥٧.

O'Connor, J.C.; Frame, S.R. and Ladies,G.S.(٢٠٠٢). Evaluation of a١٥-day screeninig assay using intact male rats for identifying antiandrogens. Toxil. Sci., ٦٩:٩٢-١٠٨.

Okur, H.; Muntaroglu, S.; Bozkurt, A.; Kontas, O.; Kucukaydin, N. & Kucukaydine, M. (٢٠٠٦). Effects of prenatal flutamide on testicular development, androgen production and fertility in rats. Urol. Int., ٧٦: ١٣٠-١٣٥.

Omezzine,A.; Chater,S. ;Maduit,C.; Florin, A.; Tabone, E.; Chuzel, F.; Bars,R. and Banahmed, M. (٢٠٠٣). Long-term apoptotic cell death process with increased expression and activation of caspase-٣ and -٦ in adult rat germ cells exposed in utero to flutamide. Endocrinology,١٤٤:٦٤٨-٦٦١.

Ozono, S.; Okajima, E.; Yamaguchi,A.; Yoshikawa, M.; Lwai, A.; Yoshida, K.; Samma, S.; Maruyama,Y.; Hirao, Y. and the Nara medical university TAB study group (٢٠٠٠). Aprospective randomized multicenter study of chlormadinone acetate versus flutamide in total androgen blocked for prostate cancer. Jpn. J. Clin .Oncol.,٣٠(٩): ٣٨٩-٣٩٦.

Parks, L.G.; Ostby, J.S.; Lambright, C.R.; Abbott, B.D.; Klinefehen, G.R.; Barlow, M.J. and Gray, L.E. (٢٠٠٠). The plasticizer di (n-butyl) phthate induces mal formations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. Toxicological Sciences, ٥٨:٣٣٩-٣٤٩.

Parks, L. G.; Lambright, C. S.; Orlando, E. F.; Guillette, L. J. Jr.; Ankely, G. T. and Gray, L. E. Jr (٢٠٠١). Masculinization of femal mosqultofish in Krafft will affluent-contaminated fenholloway River water is associated with androgen receptor against activity. Toxicol. Sci., ٦٢: ٢٥٧-٢٦٧.

Pazos, F.; Sanchez-Franco, B.J.A.; Escalada, J.; Palacios, N. and Cacicedo, L. (٢٠٠٠). Mechanisms of reduced body growth in the pubertal feminized male rat: Un-balanced estrogen and androgen action on the smatotropic Ais., pediatric Res.,٤٨:٩٦-١٠٣.

Pham-Hun, M.T.; de Smitter, N.; Bogyo, A. & Cirard, F. (١٩٨٤). Effects of cyproterone acetate on adrenal steriodogensis in vitro. Horm. Res., ٢٠: ١٠٨-١١٥.

Radwanski.,E.; Perentesis,G.; Symchowicz,S. and Zampaglione, N. (١٩٨٩).Single and multiple dose pharmockinatic evaluation of flutamide in normal geriatric volunteers. J. Clin. Pharmacol.,٢٩:٥٥٤-٥٥٨.

Rao Veeramachaneni, D.W. (٢٠٠٦). Germ cell a typia in undescended testes hinges on the aetiology of cryptorchidism but not the abxominal location per se. International J. Andrology, ٢٩: ٢٣٥-٢٤٨.

Rayner, J.L.; World,C. and Fenton, S.E.(٢٠٠٤). Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in long–Evans rats. exposed in utero to atrazine. Toxical. Appl. Pharmacol.,١٩٥:٢٣-٣٤.

Russell, L.D. (١٩٧٧). Observations on rat Sertoli ectoplasmic (junction) specialization on their association with germ cells of the rat testes. Tissue Cell., ٩: ٤٧٥-٤٩٨.

Russell, P.J.; Bennett, S.; and Stricker, P.(١٩٩٨). Growth factor involvement in progression of prostate cancer .Clin .Chem., ١٤٤:٧٠٥-٧٢٣.

Saez,C; Gonzalez-Baena,AC; Japon,MA.; Giraldez,J.; Segura, DI.; Rodriguez-Vallejo,JM.; Gonzalez-Esteban,J.; Miranda, G. and Torrubia,F. (١٩٩٩). Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors FGFR١ and FGFR٢ in human beings prostatic hyperplasia treated with finasteride. Prostate,١٤٠(٢):٨٣-٨٨.

Sahelian,R. (٢٠٠٥). Androgen .http://www.ray sahelian.com/

Saitou,M.; Furusa,M.; Sasaki,H.; Schulze,J.D.; Fromm,M.; Takano,H.; Noda,T. and Tsukita,S.(٢٠٠٠). Complex phenotype of mice lacking occluding a component of tight junction strands. Mol.Biol.Cell,١١:٤١٣١-٤١٤٢.

Sakamoto, J. & Hashimoto, K. (١٩٨٦). Reproduction toxicity of acrylamide and related compound in mice-effects on fertility and sperm morphology. Arch. Toxicol., ٥٩: ٢٠١-٢٠٥.

Salazar-Martinez,E.; Romano-Riquer, P.; Yanez-Marquez, E.; Longnecker, M.P. and Hernandez-Avila,M. (٢٠٠٤). Anogenital distance in human male and female newborns: Adescriptive ,cross-sectional study. Euviron. Health: Aglobal access Sci.Soruce.٣:٨.

Sanchez.Criado, JE; Bellido, C.,Tebar ,M;Ruiz,A; and Gonzalez (١٩٩٩). The antiprogestin Ru ٤٨٦ dissociates LH and FSH secretion in male rats: evidence for direct action at the pituitary level. J. Endocrinology,١٦٠:١٩٧-٢٠٣.

Schoot ,P. V. (١٩٩٢). Disturbed testicular descent in the rat. Repro. and Ferti., ٩٦: ٤٨٣-٤٩٦.

Sharpe, R.M.; Mekinnell, C.; Kivlin, C. and Fisher, J.S. (٢٠٠٣). Proliferation and Functional maturation of sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adult hood. Reproduction, ١٢٥:٧٦٩-٧٨٤.

Simard,J.; Luthy,I.; Guay,J.; Belanger,A. and Labrie,F.(٢٠٠١). Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. Mol.Cell.Endocrinal.,٤٤:٢٦١-٢٧٠.

Sinha-Hikim, A.P. & Swerdloff, R.S. (١٩٩٤). Time course of recovery of spermatogenesis and Lydig cell function after cessation of gonadotropin releasing hormone, antagonist treatment n the adult rat. Endrocrinology, ١٣٤: ١٦٢٧-١٦٣٤.

Sir-Petermann, T.; Rabenbauer, B. and Wildt, L.(١٩٩٣). Endocrinology: The effect of flutamide on pulsatile gonadotrophin secrtion in hyperandrogenaemic woman. Human Reprod.,٨ (١١):١٨٠٧-١٨١٢.

Smith, R.B.; Walsh, P.C. & Goodwin, W.E. (١٩٧٣). Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. J. Urol., ١١٠: ١٠٦-١٠٨.

Sodersten, P.; Gray, G.; Damassa, D.A.; Smith, E.R. & Devids, J.M. (١٩٧٥). Effect of nonsteroidal antiandrogen on sexual behavior and pituitary-gonadal function in the male rat. Endoerinology, ٩٧: ١٤٦٨-١٤٧٥.

Sokoloff ,Mitchell H.; Isaacs ,William B. and Chung ,Leland W.K.(٢٠٠٢): Prostate cancer , Endotext.com-male ,chapter ١٠.pp١-١٤.

Srinivasan,R.; Buchweitz,J.P. and Ganey, P.E. (١٩٩٧). Alteration by flutamide of neutrophil response to stimulation. Biochem. Pharmacol., ٥٣(٨):١١٧٩-١١٨٥.

Steinbeck, H. & Neumann, F. (١٩٧١). Effect of cyproterone acetate on puberty in rats. J. Reprod. Fertil., ٢٦: ٥٩-٦٣.

Steinberg, G.D.; Carter, B.; Beaty, T.; Chils, B. and Walsh, P.(١٩٩٠). Family history and the risk of prostate cancer. Prostate,١٧:٣٣٧-٣٤٧.

Stillman, R.J.(١٩٨٢). In vitro to exposure to diethylstilbestrol :adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. American Journal of Obstetrics and Gynecology, ١٤٢:٩٠٥-٩٢١.

Stivel, M.S.; Kauli, R.; Kaufman, H. & Laron, Z. (١٩٨٢). Adrenocortical function in children with precocious sexual development during treatment with cyproterone acetate. Clin. Endocrinol., ١٦: ١٦٣-١٦٩.

Suffrin, G. & Coffey, D. (١٩٧٦). Flutamide mechanism of action of a new nonsteroidal antiandrogen. Invest. Urology, ١٣: ٤٢٩-٤٣٤.

Suominen, J.S.; Linderborg, J.; Nikula, H.; Hakovirta, H.; Parvinen, M. & Toppari, J. (٢٠٠٣). The effects of mono-٢-ethylhexyl phthalate adriamycin and N-ethyl-N-nitro sourea on stage-specific apoptosis and DNA synthesis in the mouse spermatogenesis. Toxicol. Lett., ١٤٣: ١٦٣-١٧٣.

Swan, S.H.; Main,K; Kruse,R.; Stewart,S.; Redmon, B; Ternand,C. and Sulivan,S.(٢٠٠٦). Anogenital distance and phthalate exposure. J. Environ. Health Perspect.,١١٤(١).

Swan,S.H.; Main,K.M.; Liu, F.; Stewart, S.L.; Kruse, R.L.; Calafat, A.M.; Mao,C.S.; Bruce, R.J.; Ternand, C.L.; Sullivan, S.; Teague, L. J.; and the study for future families research team .(٢٠٠٥) :Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ. Health Prespect.,١١٣:١٠٥٦-١٠٦١.

Tanyel, F.C.; Ertunc,M.; Ekinci,S.; Yildirim,M. and Onur,R.(٢٠٠٥). Anti-androgen induced inhibition of testicular descent is associated with a decrease in sympathetic Touns. Eur J. Pediatr Surg. ,١٥:٢٧٣-٢٧٨.(original article).

Thormberry, N.A. & Lozebnik, Y. (١٩٩٨). Caspases enemies within. Science, ٢٨: ١٣١٢-١٣١٦.

Thormberry, N.A. (١٩٩٩). Caspases: A decade of death research. Cell Death Differ., ٦: ١٠٢٣-١٠٢٧.

Thum, M.J. (٢٠٠٣). Cancer statistics ٢٠٠٣. CA. Cancer J. Clin., ٥٣: ٥-٢٦.

Tokary, R.R. (١٩٨٧). Effects of the antiandrogens cyproterone acetate and flutamide on male reproductive behavior in a lizard Anolis sagrei. Horm-Behav., ٢١: ١-١٦.

Toyama, Y.; Hosoi, I. & Lohikawa, S. (٢٠٠١). B-estradiol effects spermatogenesis in the adult mouse. Mol. Cell. Endocrin., ١٧٨: ١٦١-١٦٨.

Toyama, Y.; Mackawa, M.; Yuasa, S. (٢٠٠٣). Ectoplasmic specialization the Sertoli cell: new vistas based on genetic defects and testis toxicology. Ant. Sci. Int., ٧٨: ١-١٦.

Turner, K.J.; Morley, M.; Macpherson, S.; Millar, M.R.; Wilson, A.; Sharpe, R.M. & Saunders, P.T. (٢٠٠١). Modulation of gene

expression by androgens and oestrogens in the testis and prostate of the adult rat following androgen withdrawal. Mol. Cell. Endocrinol., ١٧٨: ٧٣-٨٧..

Tyl, R.W.; Myers,C.B.; Marr, M.C.; Fail, P.A.; Seely, J.C. and Brine, D.R. (٢٠٠٤). Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. Reprod. Toxicol., ١٨:٢٤١-٢٦٤.

Umrethia, M.L.; Ghosh, P.K.; Majithiya,R.J. and Murthy,R.S.R. (٢٠٠٥). A new reverse-phase high performance liquid chromatographic method for determination. Ars Pharm.,٤٦(٢):١٠٩-١٢٤.

U. S. EPA (١٩٩٨). Fedral register, ٦٣ : ٥٩٥٥٧-٥٩٥٥٨.

Van Buul-offers, S.; Ueda, I. & Van den Brande, J.L. (١٩٨٦). Biosynthetic somatomedin C (SM-C/IGF-I) increase the length and weight of smell dwarf mice. Pediatr Res., ٢٠: ٨٢٥-٨٢٧.

Van der Schoot, P. (١٩٩٢). Androgen relation to preriatal development and postnatal inversion of the guberaculum in rats. J. Reprod. & Fertil., ٩٥: ١٤٥-١٥٨.

Veyssiere, G.; Berger, M.; Jean-Faucher, C.; de Turckneim, M. & Jean, C. (١٩٨٢). Testosterone and dihydrotestosterone in sexual ducts and genital tubercle of rabbit fetuses during sexual organgenesis: Effects of fetal a capitation. J. Steriod. Biochem., ١٧: ١٤٩-١٥٤.

Viguier-Martinez, M.; deReviers, M.H. & Perreau, G. (١٩٨٥). Effects of flutamide or of supplementation with testosterone in prepubertal male rats. Acta. Endocrinologica, ١٠٩: ٥٥٠-٥٥٧.

Weibal, E. (١٩٧٩). Stereological methods. Acadmin press, New York.

Weihua,Z; Lathe,R.;Warner,M. and Gustafsson, J.A.(٢٠٠٢). An endocrine pathway in the prostate,ERB,AR,٥X-androstane-٣B,١٧B-dioland CYP٧B١,regulates prostate growth. PNAS,٩٩:١٣٥٨٩-١٣٥٩٤.

White, G.R. & Seymour, R.C. (٢٠٠٥). Allometric seating of mammalian metabolism. J. Exp. Biol., ٢٠٨: ١٦١١-١٦١٩.

Williams,M.B.; Javier,H. and Ian,T. (٢٠٠٥). Luteinzing hormone-releasing hormone against effects on skeletal muscle: How hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength. J. Urology,١٧٣(٤):١٠٦٧-١٠٧١.

Wilson, J.D.(١٩٧٨). Sexual differentiation .Annual Review of Physiology, ٤٠:٢٧٩-٣٠٦.

Wolf,C.J.; Leblanc,G.A.; Ostby,J.S. and Gray,L.E.Jr (٢٠٠٠). Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to Vinelozolin.Toxocol.Sci.,٥٥:١٥.

Wolfe, G., W.; B., Jack and Nethrebeckyj, L. B.(٢٠٠١). Pubertal toxicity study Vinclozolone and flutamide in male Sprague-Dawtey rats and methoxychlor and ethinyl estradiol in femal Sprague-Dawley rats when administered in cornoil by oral gavage. The Immune. Research Vorporation No.٧٢٤٤-٦٠٠:١-٢٤.

Wysowski, D.K.; Freiman, J.P.; Tourtelot, J.B.; and Horton, M. L.(١٩٩٣). Fetal and non fetal hepatotoxicity associated with flutamide. Annals of Internal Medicine, ١١٨ (issue ١١):٨٦٠-٨٦٤.

Xu, C.J. & Li, D. (١٩٩٨). Pharmacokinetic of flutamide and its inetabolite ٢-hydroxy flutamide in normal and nepatic injury rats.Chung-Kuo Yae Li Hsuehi, ١٩: ٣٩-٤٣.

Yamada, T.; Kunimatsy, T.; Sako, I.; Yabushita, S.; Sukata, T.; Okuno; Y. and Matsuo,M. (٢٠٠٠). Comparative evaluation of a ٥-day Hershberger assay utilizing mature male rats and a pubertal male assay for detection of flutamide's antiandrogenic activity. Toxicol .Sci .,٥٣:٢٨٩-٢٩٦.

Yamada,T.; Kunirhatsu,T.; Miyate,K.; Yabushita,S.; Sukata,T.; Kawamura, S.; SAKI, T., Okumo, Y.; Okuno, Y. and Mikami, N. (٢٠٠٤). Enhanced rat Hershberger assay appears reliable for detection of not only (Anti-) androgenic chemicals but also thyroid hormone, modulators. Toxicol.Sci.,٧٩:٦٤-٧٤.

Yeh, S.; Tsai, M.; Xu, O.; Mu, X.; Lardy, H.; Huang, K.; Lin, H.; Yeh, S.; Altuwayri, S.; Zhou, X.; Xing, L.; Boyce, B.F.; Hung, M.; Zhang, S.; Gan, L. & Change, C.H. (٢٠٠٢). Generation and characterization of androgen receptor Knockout (ARKD) mice and in vivo model for the study of the androgen functions in selective tissues. PNAS USES, ٩٩ (١): ١٣٤٨٩-١٣٥٠٣.

Zeneveld, L.J.D. & Polakski, K.L. (١٩٧٧). Collection and physical examination of the ejaculate In: Techiques of human endocrinology, Hafez, E.S.F. (eds). Elasevier, North Holland Biochemical press pp: ١٤٧-١٧٢.

Zhang,F.-P.; Pakarainen,T.; Poutanen,M.; Toppari,J. and Huhtaniemi,I. (٢٠٠٣). The low gonadotropin-independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis. National Academy of Sci. of USA.,١٠٠ (٤٣): ١٣٦٩٢-١٣٦٩٧.

Zheng, F.B.,BA; Ping Wang, M.D.; Joachim,F.; Kuebler, M.D.; Loring, W.; Rue, III, M.D.; Kirby, I. Bland, M.D.; Irshad, H., Chaudry (٢٠٠٢). Flutamide Induces relaxation in large and small blood vessels.Arch. Surg.,١٣٧:١١٨٠-١١٨٦.

Zoubak, S.; Kyurkchiev, S. and Mincheff, M. (٢٠٠٥). Hormonal immune response in prostate cancer patients after immunization with gene-based vaccines that encode for a protein that is proteasomally degraded. Cancer Immunity, ٥:١.

Zuo, Z.; Tam, Y.; Diakur, I. and Wieba, L.I. (٢٠٠٢). Hydroxypropyl-B-cyclodextrin–flutamide inclusion complex .١١.Oral and

intravenous pharmacokineties of flutamide in the rat. J. Pharm. Pharmaceut,٥(٣):٢٩٢ -٢٩٨.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات :

نستنتج من هذه الدراسة ما ياتي :

١. كان للمعاملة بالفلوتامايد تأثيرفي اغلب أجزاء الجهاز التناسلي الذكري للجرذان البالغة ، إضافة الى تأثيره السلبي في معايير النطف ولاسيما لدى افراد مجموعة الحقن تحت الجلد ١٢ ملغم / كغم / يوم اضافة الى تاثيره وخفضه نسبة الخصوبة في الذكور المحقونه مقارنة بمجموعتي السيطرة والتجريع .
٢. لوحظ تأثير الفلوتامايد في الذكورالمعاملة قبل البلوغ ولاسيما مجموعة الحقن تحت الجلد التي انخفض فيها معدل اوزان جسمها وأعضائها التناسلية .
٣. كان للمعاملة بالفلوتامايد تأثير على معايير النطف في الذكور قبل البلوغ ولاسيما مجموعة الحقن تحت الجلد ، وانخفاض نسبة الخصوبة لها .
٤. تأثرت الذكور المولودة من أمهات معاملة بالفلوتامايد خلال مدد مختلفة من الحمل بالمعاملة بنقصان أوزان أعضائها التناسلية كافة ، إضافة الى عدم اكتمال عملية الانطاف .
٥. لوحظ تأثر المسافة بين فتحة المخرج والتناسل في الذكور المولودة من امهات معاملة خلال مدد الحمل .

التوصيات :

١. اجراء دراسة لمعرفة تأثير الفلوتامايد في الجهاز المناعي في الجسم .
٢. اجراء دراسة وظيفية ونسجية للكبد .
٣. اجراء دراسة وظيفية ونسجية للجهاز الهضمي .
٤. اجراء دراسة وظيفية ونسجية للغدة الكظرية .
٥. اجراء دراسات على الاشخاص اللذين يتعاطون الفلوتامايد كعلاج ومعرفة التأثيرات في معايير النطف .
٦. دراسة السلوك الاجتماعي والتناسلي للحيوانات بعد معاملتها بالفلوتامايد .
٧. اجراء دراسة لمعرفة التغيرات الهرمونية التي تصاحب المعاملة ولاسيما هرمونات الشحمون الخصوي وLH وFSH .

جدول (١): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم.
(n=٧)

ي الجسم (غم) $\overline{X} \pm SE$ **عاملات**	**يوم ١**	**يوم ٥**	**يوم ١٠**	**يوم ١٥**	**يوم٢١**	**م ال**
سيطرة	a ٢٤٣.٥١٥±٩.٩٠٣	a ٢٥٤.٤٠١±٩.٦١٥	a ٢٥٩.٦٨٣±٩.٣١٢	a ٢٦١.٥٦٦±٩.٨١٠	a ٢٦٩.٣٦٦±٩.٨١٠	
غم/كغم/يوم	a ٢٩١.٤٦٦±٧.٥١٦	a ٢٩٨.٢٦٥±٩.١٢٠	a٣٠١.٤٠٣±١٠.٤٩٥	a٣٠٤.٨١٣±١٠.٤٦٨	a ٣٠٥.١٦٥±١١.٦٠٢	
غم/كغم/يوم	a ٢٥١.٢١٦±٦.١٥٢	a ٢٤٥.٥٧٣±٥.٦٨٧	a ٢٥٠.٤٠٦±٤.٥٦١	a ٢٥١.٨٦٦±٥.٤٨٠	a ٢٦٠.٤٣٣±٣.٥٨٠	

الحروف المتشابهة دلالة على عدم المعنوية.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٢): معدل وزن الجسم (غم) لذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم والمحقونة تحت الجلد بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٧)

وزن الجسم (غم) $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	عمر ٣٠ يوم	عمر ٣٥ يوم	عمر ٤٠ يوم	عمر ٤٥ يوم	عمر٥٠ يوم	عمر٥٥ يوم	عمر٦٠ يوم
السيطرة	٣٠.٠٧١ ±١.٣٩٥	٣٥.٨٨٥ ±١.٢٢١	٤٠.٣٥٧ ±٣.٦٠٦	٤٦.٦٤٥ ±٠.٩١٤	٥٠.٠٤٢ ±٢.٢٩٢	٦١.٥٥٤ ±١.٥٤٨	٧٨.٤٠١ ±١.٤٣٠
حقن	N.S ٣٣.٥٣٠ ±١.٣٤٥	* ٤٢.٠٧١ ±١.٥٠٩	* ٤٥.٨٣٠ ±١.٢٣٦	N.S ٥٠.٠٧١ ±١.٩٤٦	N.S ٥٣.٧٧١ ±١.٦٧٥	N.S ٥٨.٥٩٤ ±١.٠٨٦	* ٦٠.١٢٠ ±١.٣٤٠

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٣): معدل اوزان الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم. (n=٥)

وزن الجسم (غم) / $\overline{X} \pm SE$ المعاملات	الخصية	البربخ	الحويصلة المنوية	غدة الموثه	غدد امام العانة	الكلية	الغ الكظ
سيطرة	^{a} ١.١٤٣ ±٠.٠٣٦	^{a} ٠.٧٧٨ ±٠.٠٨٧	^{a} ٠.٥٧٥ ±٠.٠٥٤	^{a} ١.٢١٦ ±٠.١٧٦	^{a} ٠.٠٧٦ ±٠.٠٢٥	^{a} ٠.٨٩٥ ±٠.٠٢٤	٠.٠٦٣ ٠.٠٠٤
٨ ملغم/كغم/يوم	^{a} ١.١٨٤ ±٠.٠٤٦	^{b} ٠.٤٧٣ ±٠.٠٢٨	^{b} ٠.٣٢١ ±٠.٠٤٢	^{b} ٠.٣٧٦ ±٠.٠٢٣	^{ab} ٠.٠٥٢ ±٠.٠٠٥	^{a} ٠.٩٤٠ ±٠.٠٥٥	٠.٠٢٧ ٠.٠٠٨
١٢ ملغم/كغم/يوم	^{a} ١.٠٢٩ ±٠.٠٦١	^{b} ٠.٣٢٧ ±٠.٠١٥	^{b} ٠.٢٠٦ ±٠.٠٣٦	^{b} ٠.٤٩٥ ±٠.٠٦٧	^{b} ٠.٠٣٧ ±٠.٠٠٨	^{a} ٠.٧٨٣ ±٠.٠٦٦	٠.٠٣٥ ٠.٠٠٤
مستوى المعنوية	N.S	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠١	٠.٠٥	N.S	٠.٠٥

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٤): معدل وزن الاعضاء التناسلية وبعض الاعضاء الاخرى (غم) لذكور لجرذان المعاملة بعمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد. (n=٥)

معدل الاوزان (غم) $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	الخصية	البربخ	حويصلة منوية	غدة الموثه	غدة امام العانة	الكلية	الكظرية	الكبد	الط
سيطرة	٠.٤٦٥ ±٠.٠٥٤	٠.١٧٥ ±٠.٠١٥	٠.٠٢٨ ±٠.٠١١	٠.٠٨٧ ±٠.٠١٩	٠.٠٣٠ ±٠.٠٠٩	٠.٤٩٥ ±٠.٠١٣	٠.٠٤٣ ±٠.٠٠٩	٤.١٣٠ ±٠.١٧٢	٧ ٢٥
ملغم/كغم/يوم	* ٠.١٩٨ ±٠.٠٤٥	** ٠.٠٣٢ ±٠.٠٠٣	* ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠٠	* ٠.٠١٢ ±٠.٠١٢	* ٠.٠٠٢ ±٠.٠٠١	N.S ٠.٣٤١ ±٠.٠٣٦	* ٠.٠٠٨ ±٠.٠٠٤	* ٢.٢٥٨ ±٠.٢٧١	٧٦ ٦٤

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).

** مستوى المعنوية ($P<٠.٠١$).

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٥): معدل وزن الأعضاء التناسلية وبعض الأعضاء الأخرى (غم) لذكور الجرذان المولودة من أمهات مجرعة (١٢ ملغم/كغم/يوم)

عمر ٦٠ يوم. (n=٤)

وزن الأعضاء (غم) $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	الخصية	البربخ	الحويصلة المنوية	غدة الموثه	غدة امام العانة	الكلية	الكظرية	الكبد	الط
ور مولدة من ات سيطرة	a ٠.٣٢٧ ±٠.٠٣٣	a ٠.١٢٥ ±٠.٠٠٨	a ٠.٠١٧ ±٠.٠٠٥	a٠.٠٢٧ ±٠.٠٠٦	a ٠.٠١٨ ±٠.٠٠٢	a ٠.٣٦٩ ±٠.٠٤٩	a ٠.٠١٦ ±٠.٠٠٢	a ٣.٠٩٧ ±٠.١٧٢	٤٠٧ ٠٢٨
ور مولدة ن أمهات جرعة من م ١٥ حتى الولادة	b ٠.٢٤٢ ±٠.٠١٤	٠.٠٥٥ b ±٠.٠٠٦	a ٠.٠١٦ ±٠.٠٠٧	a ٠.٠١٥ ±٠.٠٠٦	b ٠.٠١١ ±٠.٠٠٢	b ٠.٥٧١ ±٠.٠٠٦	a ٠.٠١٦ ±٠.٠٠٣	b ٥.١٣٣ ±٠.٢٨٨	٥٢١ ١٤٦
ور مولدة ن أمهات جرعة من م ١٠ حتى الولادة	b ٠.٢٢٥ ±٠.٠٢١	ab ٠.٠٧٢ ±٠.٠١٣	ab٠.٠١٣ ±٠.٠٠٢	b ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠٠	a b ٠.٠١٥ ±٠.٠٠١	b ٠.٥١٤ ±٠.٠١٥	a b ٠.٠٠٨ ±٠.٠٠٢	b ٥.٣٥٢ ±٠.٠٨٧	٥٤٨ ٠٢٤
ور مولدة ن أمهات جرعة من م ٥ حتى الولادة	c ٠.٠٩٤ ±٠.٠٠٧	b ٠.٠٣٠ ±٠.٠٠٥	b ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠٠	b ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠٠	b c ٠.٠٠٦ ±٠.٠٠٠٦	c ٠.٢٤١ ±٠.٠١٧	b ٠.٠٠٦ ±٠.٠٠١	c ٢.٢١٠ ±٠.١٨٣	٢٩٢ ٠٧٨
ستوى لمعنوية	٠.٠١	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	.S

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (٨): معدل الوزن المطلق لمكونات النبيب ناقل المني (غم) في ذكور الجرذان البالغة المحقونة الفلوتامايد تحت الجلد لمدة ٢١ يوم. (n=٥)

الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني / $\overline{X} \pm SE$ المعاملات	سليفة الخلايا النطفية	الخلايا النطفية الاولية	الخلايا النطفية الثانوية	الاروماتيز النطفية	خلية النطفة	مجموع اوزان الخلايا المكونة للنطف	خلايا سرتولي	الغشاء القاعدي	الفراغ المنوي	م
سيطرة	a ٠.١٠٣ ±٠.٠١٤	a ٠.٠٧٣ ±٠.٠٠٥	a ٠.٠٨٨ ±٠.٠١٢	a ٠.١٠٥ ±٠.٠١٩	a ٠.٢١٦ ±٠.٠٣١	a ٠.٥٨٥ ±٠.٠٢٤	a ٠.٢٥٥ ±٠.٠٢٥	a ٠.٠٤٦ ±٠.٠١١	a ٠.٠٣٠ ±٠.٠٠٧	
ملغم/كغم/يوم	b ٠.٠٥٠ ±٠.٠٠٦	b ٠.٠٤٨ ±٠.٠٠٧	b ٠.٠٣٨ ±٠.٠٠٦	a ٠.٠٨٢ ±٠.٠١١	b ٠.٠٨١ ±٠.٠٠٥	b ٠.٢٩٩ ±٠.٠٠٨	a ٠.٢٦٢ ±٠.٠١٣	a ٠.٠٤٢ ±٠.٠١٠	b ٠.٢٢٣ ±٠.٠١٦	
ملغم/كغم/يوم	b ٠.٠٦٠ ±٠.٠٠٦	ab ٠.٠٥٧ ±٠.٠٠٤	ab ٠.٠٦٠ ±٠.٠١٢	a ٠.٠٧٧ ±٠.٠١٨	b ٠.٠٧٣ ±٠.٠٢٧	b ٠.٣٢٧ ±٠.١٩٦	a ٠.٢٢٩ ±٠.٠٢٥	a ٠.٠٤٤ ±٠.٠٠٧	b ٠.١٨٦ ±٠.٠١٢	
ى المعنوية	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	N.S	٠.٠٥	٠.٠٥	N.S	N.S	٠.٠٥	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل $\pm$ الخطأ القياسي

جدول (٩): الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني والنسبة الوزنية بين مكونات النبيب ناقل المني الى النسيج البيني للجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد

تحت الجلد لمدة ٢١ يوم. (n=٥)

المعاملات / الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني $\overline{X} \pm SE$	خلايا لايدك	الفراغات البينية	الخلايا العضلانية	الاوعية الدموية	مجموع أوزان مكونات النسيج البيني	النسبة الوزنية بين مكونات النبيب ناقل المني الى اوزان مكونات النسيج البيني
سيطرة	^{a} ٠.١٥٠ ±٠.٠٣٤	^{a}٠.٠٤٧ ±٠.٠٠٨	^{a} ٠.٠٢٣ ±٠.٠٠١	^{a}٠.٠٠٤ ±٠.٠٠١	^{a} ٠.٢٢٤ ^{a}±٠.٠٣٩	^{a} ٤.٠٨٩ ±١.٠٦١
٨ ملغم/كغم/يوم	^{a}٠.١٣٨ ±٠.٠٢٤ ٦	^{c} ٠.١٩٣ ±٠.٠٢٣	^{b} ٠.٠١٧ ±٠.٠٠٠٦	^{a} ٠.٠٠٧ ±٠.٠٠٢	^{b} ٠.٣٥٥ ±٠.٠١١	^{a} ٢.٣٢٦ ±٠.١١٠
١٢ ملغم/كغم/يوم	^{a} ٠.١٠٦ ±٠.٠١٩	^{b} ٠.١٠٩ ±٠.٠٢٧	^{ab} ٠.٠١٩ ±٠.٠٠١	^{a} ٠.٠٠٣ ±٠.٠٠١	^{a} ٠.٢٣٧ ±٠.٠٤٦	^{a} ٣.٣١٦ ±٠.٩٠٨
مستوى المعنوية	N.S	٠.٠٥	٠.٠٥	N.S	٠.٠٥	N.S

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١٠): الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني في الجرذان الذكور عمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد. (n=٥)

ن المطلق) لمكونات النبيب اقل المني $\overline{X} \pm SE$ عاملات	سليفة الخلايا النطفية	الخلايا النطفية الاولية	الخلايا النطفية الثانوية	الاروماتت النطفية	خلية النطفة	مجموع اوزان الخلايا المكونة للنطف	خلايا سرتولي	الغشاء القاعدي	الفراغ المنوي	م او م ال ا
يطرة	٠.٠٣١ ±٠.٠٠٣	٠.٠٢٧ ±٠.٠٠٢	٠.٠٢٤ ±٠.٠٠٢	٠.٠٤٠ ±٠.٠٠٤	٠.٠٤٤ ±٠.٠٠٢ bv	٠.١٦٦ ±٠.٠٠٣	٠.٠٩٧ ±٠.٠٠٥	٠.٠١٨ ±٠.٠٠٢	٠.٠٥١ ±٠.٠٠٥	٣ ٠
لغم/كغم/يوم	٠.٠١٠ ±٠.٠٠٥ *	٠.٠٠٨ ±٠.٠٠١ *	٠.٠٠٦ ±٠.٠٠٢ *	٠.٠٠٠٣ ±٠.٠٠١ **	٠.٠٠١ ±٠.٠٠١ **	٠.٠٠٢٨ ±٠.٠٠٦ **	٠.٠٤٥ ±٠.٠٠٥ *	٠.٠٠٦ ±٠.٠٠١ *	٠.٠٠٧٤ ±٠.٠٠١ N.S	١ ٠

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

** مستوى المعنوية ($P<0.01$).

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١١): معدل الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني للجرذان الذكور عمر ٣٠-٦٠ يوم المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد. (n=٥)

الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	خلايا لايدك	الفراغات البينية	الخلايا العضلانية	الاوعية الدموية	مجموع اوزان مكونات النسيج البيني	النسبة الوزنية بين مكونات النبيب ناقل المني الى اوزان مكونات النسيج البيني
سيطرة	٠.٠٦١ ±٠.٠٠٩	٠.٠٥٩ ±٠.٠٠٤	٠.٠٠٦ ±٠.٠٠٠٥	٠.٠٠٢ ±٠.٠٠٠٥	٠.١٢٨ ±٠.٠٠٥	٢.٥٩٣ ±٠.١٤٧ :١
١٢ ملغم/كغم/يوم	* ٠.٠١٨ ±٠.٠٠٤	* ٠.٠٢١ ±٠.٠٠٣	* ٠.٠٠٢ ±٠.٠٠٠٤	N.S ٠.٠٠١ ±٠.٠٠٠٣	* ٠.٠٤٢ ±٠.٠٠٣	N.S ٣.٦١٩ ±٠.٢١٩ :١

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١٢): الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني لذكور الجرذان (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد

خلال مدد الحمل ١٢ ملغم/كغم/يوم. (n=٤)

الوزن المطلق (غم) لمكونات النبيب ناقل المني / المعاملات $\overline{X} \pm$	سلفية الخلايا النطفية	الخلايا النطفية الاولية	الخلايا النطفية الثانوية	الاروماتات النطفية	خلية النطفة	مجموع اوزان الخلايا المكونة للنطف	خلايا سرتولي	الغشاء القاعدي	الفراغ المنوي	مج اوز مكو ن النبي ناق الم
انات مولودة من هات سيطرة	a ٠.٠١٤ ±٠.٠٠١	a ٠.٠١٥ ±٠.٠٠٣	a ٠.٠٢٠ ±٠.٠٠٢	a ٠.٠٢٤ ±٠.٠٠٣	a ٠.٠١٦ ±٠.٠٠٢	a ٠.٠٨٩ ±٠.٠٠٩	a ٠.٠٩٣ ±٠.٠١٠	a ٠.٠١٤ ±٠.٠٠٠٥	a ٠.٠٤٨ ±٠.٠٠١	٢٤٤ ٠١٩
انات مولودة من امهات ملة ١٥ حتى الولادة	a b ٠.٠١١ ±٠.٠٠٠٥	b ٠.٠٠٧ ±٠.٠٠٠٣	b ٠.٠١٠ ±٠.٠٠٠٥	b ٠.٠٠٧ ±٠.٠٠١	b ٠.٠٠ ±٠.٠٠	b ٠.٠٣٥ ±٠.٠٠١	b ٠.٠٥٨ ±٠.٠٠٣	a b ٠.٠١٠ ±٠.٠٠١	a b ٠.٠٥٦ ±٠.٠٠٤	١٥٩ ٠٠٦
انات مولودة من امهات ملة ١٠ حتى الولادة	a b ٠.٠٠٩ ±٠.٠٠١	b ٠.٠٠٩ ±٠.٠٠٠٨	b ٠.٠١١ ±٠.٠٠٢	b ٠.٠٠٤ ±٠.٠٠٠٦	b ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠	b ٠.٠٣٣ ±٠.٠٠٤	b ٠.٠٥٧ ±٠.٠٠٣	b c ٠.٠٠٧ ±٠.٠٠١	a b ٠.٠٦٧ ±٠.٠١٣	١٦٣ ٠١٧
انات مولودة من امهات املة ٥ حتى الولادة	b ٠.٠٠٥ ±٠.٠٠٠٥	b ٠.٠٠٤ ±٠.٠٠٠٥	c ٠.٠٠٤ ±٠.٠٠٠	b ٠.٠٠٢ ±٠.٠٠٠٥	b ٠.٠٠٠ ±٠.٠٠	c ٠.٠١٥ ±٠.٠٠٣	c ٠.٠٢٢ ±٠.٠٠٢	c ٠.٠٠٤ ±٠.٠٠	a c ٠.٠٢٧ ±٠.٠٠١	٠٦٨ ٠٠٤

مستوى المعنوية	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠١	٠.٠١	٠.٠١	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠١

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع.

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١٣): الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني لذكور الجرذان (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد

(١٢ ملغم/كغم/يوم). (n=٤)

الوزن المطلق (غم) لمكونات النسيج البيني $\overline{X} \pm SE$ / المعاملات	خلايا لايدك	الفراغات البينية	الخلايا العضلانية	الاوعية الدموية	مجموع اوزان مكونات النسيج البيني	النسبة الوزنية بين مكونات النبيب ناقل المني الى اوزان مكونات النسيج البي
حيوانات مولودة من امهات سيطرة	^{a} ٠.٠٤٠ ±٠.٠٠٦	^{ab} ٠.٠٢٩ ±٠.٠١٢	^{a} ٠.٠٠٨ ±٠.٠٠٠٨	^{a} ٠.٠٠٣ ±٠.٠٠٠	^{a} ٠.٠٨٠ ±٠.٠١٩	^{a} ٣.٠٥ ±٠.٤٨٧
حيوانات مولودة من امهات معاملة ١٥ حتى الولادة	^{b} ٠.٠٢٦ ±٠.٠٠٣	^{a} ٠.٠٤٦ ±٠.٠٠٢	^{ab} ٠.٠٠٧ ±٠.٠٠٠٣	^{a} ٠.٠٠٢ ±٠.٠٠٠٣	^{a} ٠.٠٨١ ±٠.٠٠٦	^{b} ١.٩٦٢ ±٠.٢٢٤
حيوانات مولودة من امهات معاملة ١٠ حتى الولادة	^{ab} ٠.٠٢٩ ±٠.٠٠٢	^{ab} ٠.٠٢٧ ±٠.٠١٢	^{b} ٠.٠٠٣ ±٠.٠٠٢	^{a} ٠.٠٠١ ±٠.٠٠٠	^{ab} ٠.٠٦٠ ±٠.٠١٧	^{ab} ٢.٧١٦ ±٠.٦٨٧

حيوانات مولودة من امهات معاملة ٥ حتى الولادة	^{c} ٠.٠٠٨ ±٠.٠٠١	^{b} ٠.٠١١ ±٠.٠٠٣	^{b} ٠.٠٠٤ ±٠.٠٠٠٣	^{a} ٠.٠٠١ ±٠.٠٠٠	^{b} ٠.٠٢٤ ±٠.٠٠٤	$^{a\,b}$ ٢.٨٣٣ ±٠.٦٣٧
مستوى المعنوية	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	N.S	٠.٠٥	٠.٠٥

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع .

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١٤): معدل قطر النبيب المنوي وسمك الطبقة الجرثومية ومعدل قطر تجويف النبيب ناقل المني ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة

الظهارية لذيل البربخ (مايكروميتر) لذكور الجرذان البالغة المحقونة بالفلوتامايد تحت الجلد ٢١ يوم. (n=٥)

معدل القطر (مايكروميتر) $\overline{X} \pm SE$ / لمعاملات	معدل قطر النبيب ناقل المني	معدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني	معدل قطر تجويف النبيب ناقل المني	معدل قطر ذيل البربخ	سمك الطبقة الظهارية لذيل البربخ
سيطرة	^{a}١٣.٤٥٩ ±٠.٢٥٥	^{a}٣.٦٧١ ±٠١٨٦	^{ab}٥.٧٩٠ ±٠.٢٧١	^{a}١٢.٢٥٢ ±٠.٥٢٢	^{a}٠.٩٠٥ ±٠.١٠١

٨ ملغم/كغم/يوم	^{b}١٠.٨٤٣ ±٠.٢٦٤	^{c}٢.٥٦٦ ±٠.١٣٥	^{b}٤.٩٥٠ ±٠.٢٨٠	^{b}٨.٢٠٩ ±٠.٦٨٧	^{a}٠.٧٤٢ ±٠.١٠٥
١٢ ملغم/كغم/يوم	^{b}٩.٨٤٣ ±٠.٧٧٥	^{b}١.٤٠٣ ±٠.٢٢٩	^{a}٦.٧٩٠ ±٠.٠٥٢	^{b}٩.٣٠٣ ±٠.٢٩٧	^{a}٠.٧٧٥ ±٠.٢٥٤
مستوى المعنوية	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	٠.٠٥	N.S

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية بين المجاميع.

N.S غير معنوي

$\overline{X} \pm SE$ المعدل ± الخطأ القياسي

جدول (١٦): معدل قطر النبيب ناقل المني وسمك الطبقة الجرثومية والفراغ المنوي ومعدل قطر ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ (مايكروميتر) للحيوانات الذكور (عمر ٦٠ يوم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ملغم/كغم/ يوم. (n=٤)

قطر النبيب ناقل المني والبربخ / المعاملات	معدل قطر النبيب ناقل المني	معدل سمك الطبقة الجرثومية للنبيب ناقل المني	قطر الفراغ المنوي للنبيب ناقل المني	معدل قطر البربخ	معدل سمك الطبقة الظهارية للبربخ
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$
مستوى المعنوية	*	*	*	*	*
ذكور مولودة من امهات سيطرة زيت فقط	٦.٨٣٣ ^{a} ±٠.٢٤٨	٢.٣٥٠ ^{a} ±٠.١٠١	٢.٢٢٦ ^{a} ±٠.٣٣٣	٦.١٧٢ ^{a} ±٠.٦٢٢	١.٢٧٦ ^{a} ±٠.٤٥٤
ذكور مولودة من امهات معاملة من	٥.٤٩٧ ^{b} ±٠.٢٦٢	١.٣٩٥ ^{b} ±٠.١٣٩	١.٧٩٣ ^{ab} ±٠.٢٠٩	٤.٠٨٤ ^{b}	١.٠٥٩ ^{a} ±٠.٤٠٤

اليوم ١٥-الولادة				±٠.٢ ٨١	
ذكور مولودة من امهات معاملة من اليوم ١٠-الولادة	٥.٦١٨ b ±٠.١٠٩	١.٦٤٠ bc ±٠.٢٥٢	١.٦٠٢ ab ±٠.٢٤٩	٤.١١ ٣ b ±٠.٦٣ ٣	١.٠٣٦ a ±٠.١٢٣
ذكور مولودة من امهات معاملة من اليوم ٥-الولادة	٣.٨٢٧ c ±٠.٢٨١	٠.٨٨٥ bd ±٠.١٩٧	١.٤٠٢ b ±٠.٠٩٦	٢.٧٦ ٣ b ±٠.٢ ٤٣	٠.٨٦٠ b ±٠.٢١٢

الحروف المختلفة مختلفة معنوياً.

* مستوى المعنوية (p<٠.٠٥).

** مستوى المعنوية (P<٠.٠١).

N.S غير معنوي

جدول (١٧): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٢١ يوم.

حيوانات المعاملة / المعاملات	سيطرة زيت فقط	حقن ١٢ملغم/كغ م/يوم	حقن ٨ملغم/كغم/ يوم	مستوى المعنوية
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	
معدل عدد الاجنة المولودة	١٠.٥٠ a ±١.٠٤٠	٢.٥ b ±١.٦٥٨	٣.٥ b ±١.٧٥٥	*

نسبة حدوث الحمل بعد الخلط				
اسبوع ١	%٧٥	-	-	
اسبوع ٢	%٢٥	٢٥٪	٥٠٪	
اسبوع ٣	-	٢٥٪	٢٥٪	
اسبوع ٤	-	-	-	
اسبوع ٥	-	-	-	
اسبوع ٦	-	-	-	
نسبة الخصوبة	١٠٠٪	٥٠٪	٧٥٪	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

جدول (١٨): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.

حيوانات المعاملة / **المعاملات**	حقن ١٢ملغم/كغم/يوم	تجريع ١٢ملغم/كغم/يوم	مستوى المعنوية
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	*

معدل عدد الاجنة المولودة	٢.٥ a ±١.٦٥٨	٧.٥ b ±١.١٩٠	
نسبة حدوث الحمل بعد الخلط			
اسبوع ١	-	-	
اسبوع ٢	٢٥٪	٥٠٪	
اسبوع ٣	٢٥٪	٢٥٪	
اسبوع ٤	-	٢٥٪	
اسبوع ٥	-	-	
اسبوع ٦	-	-	
نسبة الخصوبة	٥٠٪	١٠٠٪	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية (p<٠.٠٥).

جدول (١٩): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان البالغة المعاملة بالفلوتامايد ٨ ملغم/كغم/يوم.

حيوانات المعاملة / **المعاملات**	حقن ٨ ملغم/كغم/ يوم	تجريع ٨ ملغم/كغم/يوم	مستوى المعنوية

	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	
N.S	٥.٥ a ±٠.٦٤٥	٣.٥ a ±١.٧٥٥	معدل عدد الاجنة المولودة
وقت الحمل (اسبوع) بعد الخلط			
	-	-	اسبوع ١
	-	٥٠٪	اسبوع ٢
	٢٥٪	٢٥٪	اسبوع ٣
	٥٠٪	-	اسبوع ٤
	٢٥٪	-	اسبوع ٥
	-	-	اسبوع ٦
	١٠٠٪	٧٥٪	نسبة الخصوبة

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

N.S غير معنوي

جدول (٢٠): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم محقونة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم.

المعاملات / معدل الاجنة المولودة ووقت الحمل للاناث	سيطرة زيت فقط	حقن ١٢ملغم/كغم/ يوم	مستوى المعنوية
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	
معدل عدد الاجنة المولودة	٦.٠٠±٢.٠٤١ a	٠.٠٠±٠.٠ ٠ b	**
وقت الحمل (اسبوع)			
اسبوع ١	-	-	
اسبوع ٢	-	-	
اسبوع ٣	-	-	
اسبوع ٤	-	-	
اسبوع ٥	٥٠٪	-	
اسبوع ٦	٢٥٪	-	
نسبة الخصوبة	٧٥%	صفر%	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

** مستوى المعنوية (P<٠.٠١).

جدول (٢١): يبين معدل عدد الاجنة وتاريخ الحمل للاناث الموضوعة مع ذكور الجرذان بعمر ٣٠-٦٠ يوم معاملة بالفلوتامايد.

المعاملات / معدل الاجنة المولودة ووقت الحمل للاناث	حقن ١٢ملغم/ كغم/يوم	تجريع ١٢ملغم/كغ م/يوم	مستوى المعنوية
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	
معدل عدد الاجنة المولودة	٠.٠٠±٠.٠٠ a	٣.٥٠٠±٢.٠٦١ b	*
اسبوع ١	-	-	
اسبوع ٢	-	-	
اسبوع ٣	-	-	
اسبوع ٤	-	-	
اسبوع ٥	-	-	
اسبوع ٦	-	٥٠٪	
نسبة الخصوبة	صفر%	٥٠%	

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).

جدول (٢٢): معدل البعد بين فتحة المخرج والتناسل للذكور (ملم) المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم اثناء فترة الحمل.

البعد بين فتحة المخرج و التناسل (ملم) / المعاملات	عمر ٣٠ يوم	عمر ٤٥ يوم	عمر ٦٠ يوم
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$
مستوى المعنوية	N.S	*	*
حيوانات مولودة من ام سيطرة زيت فقط	٥.٠٠±٠.١ ٤٤a	٧.٨٣٣±١. ٢٠١a	١٤.٣٣٣± ١.٤٥٢a
حيوانات مولودة من ام معاملة من اليوم ١٥ حتى الولادة	٤.٥٥±٠. ٣٠١a	٥.٦٦٦±٠. ٦٠٠b	١١.١٦٦± ١.١٦٦b
حيوانات مولودة من ام معاملة من اليوم ١٠ حتى الولادة	٤.٠٥±٠. ١٠٤a	٥.٦٦٦±١. ٠١٣b	٨.٥٠٠±٠. ٥٠٠c
حيوانات مولودة من ام معاملة من اليوم ٥ حتى الولادة	٤.٣٣٤±٠ .٤٤٢a	٥.٥٠٠±٠. ٨٦٦ b	٧.٣٣٣±٠. ٨٨١c

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<٠.٠٥$).

N.S غير معنوي

جدول (٢٣): مؤشر الاعضاء التناسلية الخارجية (AGI) (ملغم/كغم) للجرذان المولودة من امهات معاملة بالفلوتامايد ١٢ ملغم/كغم/يوم اثناء فترة الحمل. n=٤

البعد بين فتحة المخرج و التناسل (ملم) / المعاملات	عمر ٣٠ يوم	عمر ٤٥ يوم	عمر ٦٠ يوم
	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$	$\overline{X} \pm SE$
مستوى المعنوية	N.S	N.S	*
ذكور مولودة من ام سيطرة زيت فقط	١٤.٧٠٥± ٠.٤٢٤ a	١٦.٣١٩± ٢.٥٠٣ a	٢٠.١٨٧± ٢.٠٤٦ a
ذكور مولودة من ام معاملة من اليوم ١٥ حتى الولادة	١٤.٢١٨± ٠.٩٤١ a	١٣.١٧٨± ١.٣٩٧ a	١٨.٩٢٦± ١.٩٧٧ ab
ذكور مولودة من ام معاملة من اليوم ١٠ حتى الولادة	١٤.٤٦٧± ٠.٣٧١ a	١٤.٦٦٧± ٢.٥٣٤ a	١٤.٦٥٥± ٠.٨٦٢ b
ذكور مولودة من ام معاملة من اليوم ٥	١٦.٣٣٢± ١.٦٦٥ a	١٥.٢٧٧± ٢.٤٠٥ a	١٥.٩٣٨± ١.٩١٩ b

حتى الولادة			

الحروف المختلفة دلالة على المعنوية.

* مستوى المعنوية ($p<0.05$).

N.S غير معنوي

قائمة المختصرات العلمية

١٧-alpha hydroxylation	١٧-α OH
Anogential distance	AGD
Anogential Index	AGI
Anti- Mollarian Hormone	AMH
Butyl benzyl phthalate	BBP
Butyl Phthalate	BP
Casodox	Cas
Chlormadinone acetate	CmA
Cyproterone	C P
Cyproterone acetate	CPA
Di (٢ - ethyl) Phthalate	
Di(N-butyl) Phthalate	
Dibutyl phthalate	DBP
Dichlorodiphenyldichloroethylene	DDE
Diethyl stillboesterol	DES
Dihydrotestosterone	DHT
Ethinyl estradiol	EE
Finasteride	Fin
Flutamide	FLU
Flutamide-٢ hydroxy	FLU-٢ OH
Follicular stimulating Hormone	FSH

Gonadotrophin releasing hormone	Gn RH
Growth Hormone Releasing Hormone - RNA	GHRH- RNA
Insulin – Like growth factor I	IGF-I
Linuron	Lin
Luteinizing Hormone	LH
Mollarian inhibited substance	MIS
Phthalate Esters	PE
Sex- determining region Y chromosome	SRY
Sprinolactone	SPL
Vinclozolin	VZ

ملحق (١)

المحاليل والملونات Solutions & Stains

١-١: محلول الفورمالين ١٠%

تم تحضيره بأخذ (١٠ مل) من محلول الفورمالين تركيز ٤٠% واكمل الحجم الى ١٠٠ مل بالماء المقطر لنحصل على محلول الفورمالين تركيز ١٠%.

١-٢: محلول الفورمالين الملحي

تم بأضافة ١٠ مل من الفورمالين تركيز ٤٠% الى ٩٠ مل من محلول الملح الفسيولوجي.

١-٣: ملون الايوسين-النكروسين Eosin-Nigrosin

حضر هذا الملون بأذابة ١ غم من ملون الايوسين في ١٠٠ مل من محلول سترات الصوديوم ٣% واذابة ٥ غم من ملون النكروسين في ١٠٠ مل من سترات الصوديوم ٣% ثم مزج جزء من ملون الايوسين مع ٤ اجزاء من ملون النكروسين.

١-٤: ملون الهيماتوكسلين (هارس) Haematoxylin (Harris)

حضر هذا الملون حسب طريقة Luna (١٩٦٨) كما يلي:-

هيماتوكسلين ٥غم

كحول اثيلي مطلق ١٠٠% ٥٠ مل

شب البوتاسيوم ١٠٠ غم

ماء مقطر ١٠٠٠ مل

اوكسيد الزئبق ٥.٢ غم

تم اذابة مسحوق الهيماتوكسلين في الكحول واذابة الشب في الماء المقطر باستخدام مصدر حراري ثم تم المزج بعيداً عن الحرارة واعيد مرة اخرى الى المصدر الحراري واستمر المزج لمدة لاتقل عن دقيقة واحدة. ثم اضيفت مادة اوكسيد الزئبق ببطء واعيد الى المصدر الحراري لحين تكون لون ارجواني داكن، ثم برد المزيج فوراً في ماء بارد واضيف له ٢-٤ مل من حامض الخليك الثلجي Glacial Acetic acid لكل ١٠٠ مل من الملون ثم رشح المزيج ليصبح جاهز للاستخدام .

١-٤: ملون الايوسين Eosin stain

حضرت وفق طريقة Luna (١٩٦٨) كما يلي:-

ايوسين ١٠ غم

ماء مقطر ١٠٠ مل

١-٥: آح ماير Mayer's albumin

حضر بمزج ٥٠ مل من آح البيض مع ٥٠ مل من الكليسرول واضافة ١ غم من سليسلات الصوديوم .

ملحق رقم (٢)

تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections

١. بعد ان يتم غسل النسيج من الفورمالين بماء حار لمدة ٣-٤ ساعات يمرر النسيج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الايثانول بدأت ٧٠، ٨٠، ٩٠ و١٠٠% حيث كان الوقت في كل تركيز مدة ساعة عدا التركيز الاخير الذي كان فيه الوقت مدة نصف ساعة. بعد ذلك نقل النسيج الي محلول يحتوي ١ حجم زايلول-١ حجم ايثانول لمدة نصف ساعة ومن ثم زايلول نقي حتى يصبح النسيج ذو مظهر شفاف.
٢. تم وضع النسيج مدة ساعة ونصف في وعاء يحتوي شمع البارافين المنصهر بدرجة ٥٩-٦٠ م ثم ينقل الى وعاء يحتوي شمع برافين جديد ونقي لمدة ثلاث ساعات في عملية تسمى التشريب.
٣. يعين اتجاه النسيج المراد قطعه ثم يطمر النسيج في شمع البرافين بوضعه في قوالب خاصة بعد ذلك يقطع النسيج وتعمل الشرائح النسجية باستخدام المايكروتوم الدوار (Rotary Microtome) بسمك ١٠ مايكروميتر.
٤. يتم نقل الشرائح الى حمام مائي بدرجة حرارة ٤٠ م، تنقل بعد ذلك بوساطة فرشاة ناعمة الى الشريحة الزجاجية المغطاة بقطرة من مزيج الالبومين مع الثايمول كونه مضاداً حيوياً ثم توضع على صفيحة ساخنة (Hot Plate) لكي تجف من الماء بدرجة حرارة ٣٠ م.
٥. تم صبغ الشرائح بصبغة الايوسين-هيماتوكسلين كما يلي:-
أ- توضع الشرائح مدة (٣) دقائق في الزايلول ثم تنقل الى تراكيز تنازلية من الايثانول ١٠٠-٧٠% بمعدل (٣) دقائق في كل تركيز ثم تغسل بماء جاري.

ب- توضع الشرائح في صبغة الهيماتوكسلين مدة (١١) دقيقة وتغسل بالماء الجاري ثم توضع في محلول Acid Alcohol (٧٠٪ alcohol+٣٠٪HCl) مدة ١.٥ دقيقة ومن ثم تغسل بالماء الجاري.

ج- توضع في صبغة الايوسين ١% لمدة ٤-٥ دقائق وتوضع في الايثانول بتركيز ٨٠% مدة ٣٠ ثانية ثم بتركيز ٩٠% مدة ١.٥ دقيقة واخيراً بتركيز ١٠٠% مدة ٣٠ دقيقة.

د- تغسل بمحلول مكون من حجم واحد زايلول: حجم واحد ايثانول لمدة ١.٥ دقيقة وتنقل الى الزايلول وتبقى فيه حتى تصبح شفافة.