Effect of cefixime drug on white rat fertility
تأثير عقار (Cefixime) على خصوبة الجرذ الأبيض

* الباحث أحمد سرحان كاظم / * أ.د. عبد الأمير عوده إسماعيل /*أ.م.د عايد حميد حسن
جامعة كربلاء – كلية التربية للعلوم الصرفة

بحث مستل من أطروحة دكتوراه

المستخلص

أجريت الدراسة للتعرف على تأثير عقار السيفكسيم على خصوبة الجرذ الأبيض، أجريت التجربة على 20 ذكر بواقع عشره جرذ لكل مجموعة المجموعة الأولى عدت عينة تحكم، المجموعة الثانية تم معاملتها بالعقار حيث جرعت بـ 9 ملغم من العقار لمدة 55 يوما لاكمال الدوره المنوية وبعد اليوم 60 تشرح الذكور لكلا المجموعتين التحكم والتجريبية تفحص ظاهريا وتوزن . حيث تبين حصول انخفاض معنوي في اعداد الحيامن الطبيعية للمجموعة التجريبية وكانت الفروقات دالة احصائيا عند مستوى دلالة ($P<0.05$)، كما لوحظ وجود انخفاض معنوي في فعالية الحيامن للمجموعة التجريبية عند مستوى دلالة ($P<0.01$) ، اضافة الى حصول احتقان شديد في الاوعية الدموية.

Abstract

The study was conducted to determine the effect of Cefixime on the fertility of the white rat. The experiment was performed on 20 males with 10 rats, for each group, the first group was a control sample. The second group was treated with the drug. It was injected with 9 mg of the drug for 55 days to complete the seminal cycle. Males for both control groups and treatment are ostensibly invoked and weighed. ($P <0.05$). There was also a significant decrease in the efficacy of the treatment group at ($P <0.01$). In addition, there was severe congestion Blood vessels.

Keywords: Natural ratio and non-natural of the sperms, The total number and effectiveness of the sperm, Histological study of the test.

المقدمة

يعد الحمل معقد أحيانا بسبب الإصابات التي تتطلب العلاج بالمضادات الحيوية. وعند النظر في استعمال المضادات الحيوية في الحمل يتطلب منا مراجعة التغيرات الفسيولوجية في الأم فضلا عن أجهزة الجنين الأخرى. تتميز مدّة الحمل بأنها من المُدد الحرجة التي تتعرض فيها الام الحامل الى التأثيرات الخارجية ، واشد ما تكون عليه هذه التأثيرات هي في المدة المسماة بالمدّة الجنينية Embryonic period ، والتي تمتد في الانسان من مرحلة البيضة المخصبة لغاية نهاية الاسبوع الثامن من الحمل .

خلال هذه الفترة تتكون الطبقات الجرثومية الثلاث وهي الاديم الظاهر Ectoderm و الاديم المتوسط Mesoderm والاديم الباطن Endoderm و كذلك خلايا العرف العصبي Neural Crest. ومن المعروف ان اجهزة الجسم المختلفة تنشأ من هذه الطبقات المذكورة اعلاه . وقد وجد في دراسات كثيرة ان معظم التشوهات الخلقية Congenital malformation تحدث خلال المدّة الجنينية . لذا كان من المفروض ان تبتعد الأم الحامل عن كل ما يسبب الضرر للجنين ، وهذه المسببات اوجزها علم الاجنة بما يسمى Teratogen وهي ذات انواع متعددة ومنها العقاقير التي تضطر الام الحامل الى تناولها [1].

إن استعمال العقاقير الطبية لمعالجة بعض الأمراض خاصة بالفترة المبكرة من الحمل كالعقاقير المستعملة لمعالجة أمراض المشعرات Trichomoniasis والبكتريا اللاهوائية تتسبب في إفشال عملية الغرس وبالتالي الحمل. كما ان المخاطر التي من الممكن إن تحدث للجنين تتلخص في تقارير تصدرها إدارة الغذاء والدواء (FDA)، وتقسم العقاقير إلى فئات على أساس بيانات السلامة المتراكمة من الدراسات الحيوانية والبشرية. فئة (A) تمثل الأدوية التي لا تشكل خطورة على الجنين، وتعد هذه الفئة غير متوفرة في الوقت الحالي . إما الفئة (B) هي آمنة نسبيا وتستعمل خلال فترة الحمل. اما بالنسبة الى فئة (C) يكون فيها مدى الخطورة على الجنين غير معروف، ويفترض أن تستعمل هذه العوامل عندما لا يكون هناك بديل أكثر أمانا، على الرغم من أن هناك بعض الأدلة التي تشير الى إن فئة (D) تشكل خطر على الجنين.وقد يكون من الضروري استعمال هذه الأدوية التي تهدد الحياة بسبب عدم إمكانية توفر الأدوية الأكثر أمانا، أو عند إثبات عدم فعاليتها. اما الأدوية المدرجة في الفئة (X) تسبب تشوهات في الحمل ، حيث أنها لا تستعمل للنساء الحوامل لان الخطر يفوق أي فائدة ممكنة. يعد عقار السيفكسيم مضاد حيوي قوي واسع الطيف . كما أكدت الدراسات ان له فعالية ممتازة عند الأطفال والكبار. ويصنف العقار بالمستوى الثالث بالنسبة للمضادات الحيوية من حيث الفعالية . كما إن العقار فعال ضد البكتيريا الهوائية السالبة والموجبة لصبغة كرام، حيث يعمل العقار مباشرة عن طريق تثبيط بناء جدار الخلية للمجموعة كبيرة الكائنات الدقيقة موجبة لصبغة الغرام منها بكتريا ,Streptococcus pneumoniae،

الصيغة الكيميائية لل Cefixime هي C16H15N5O7S2.3H2O، الوزن الجزيئي 507,50 غرام / مول . يعد السيفكسيم من المضادات الحيوية واسعة الطيف ينتج من شركات عالمية مختلفة ، حيث اكدت الدراسات ان له فعالية ممتازه عند البالغين والاطفال [2]. وتعتبره بعض الكتب من المضادات الحيوية ذوات الصنف الاول [3] يعد فعال في علاج المسالك البولية UTI [4]. ياخذ السيفكسيم عن طريق الفم فقط ، حيث وجدت مستويات عالية من السيفكسيم في الجيوب الانفية والغشاء المخاطي ، سائل الاذن ، الصفراء ، المراره ، البول ، الانسجة الملتهبه ويوجد العقار بثلاث فئات 200,400,500 ملغم [5]. يعد السيفكسيم من الجيل الثالث للسيفالوسبورينات [6]. المضادات الحيوية واسعة الطيف لها قدرة عالية للقضاء على كلا من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والعنقوديات الذهبية مثال على البكتريا الموجبة لصبغة كرام والتي تسبب العديد من الامراض المعدية المختلفة للجلد والانسجة الرخوه والعظام والمفاصل وصمامات القلب وهي المسؤولة بشكل رئيسي عن الوفاة والعجز على مستوى العالم [7] اما الانواع السالبة لصبغة كرام فهي اشد ضراوة وفتكاً لانها تسبب عدة اصابات على مستوى الامعاء [8] ويعد السفيكسيم من المضادات النشطة والفعالة التي تؤخذ عن طريق الفم [9].

هدفت الدراسة الحالية الى معرفة :

1-تأثير عقار السيفكسيم على الحيامن من حيث العدد الكلي والفعالية إضافة الى النسبة الطبيعية والغير طبيعية لها
2-تأثير العقار على نسيج الخصية .

المواد وطرائق العمل

يتم تحضير20 ذكر جرذ وتقسم إلى مجوعتين بواقع 10 جرذ لكل مجموعة وبوزن(200غم).

المجموعة الأولى : تعد مجموعة التحكم .

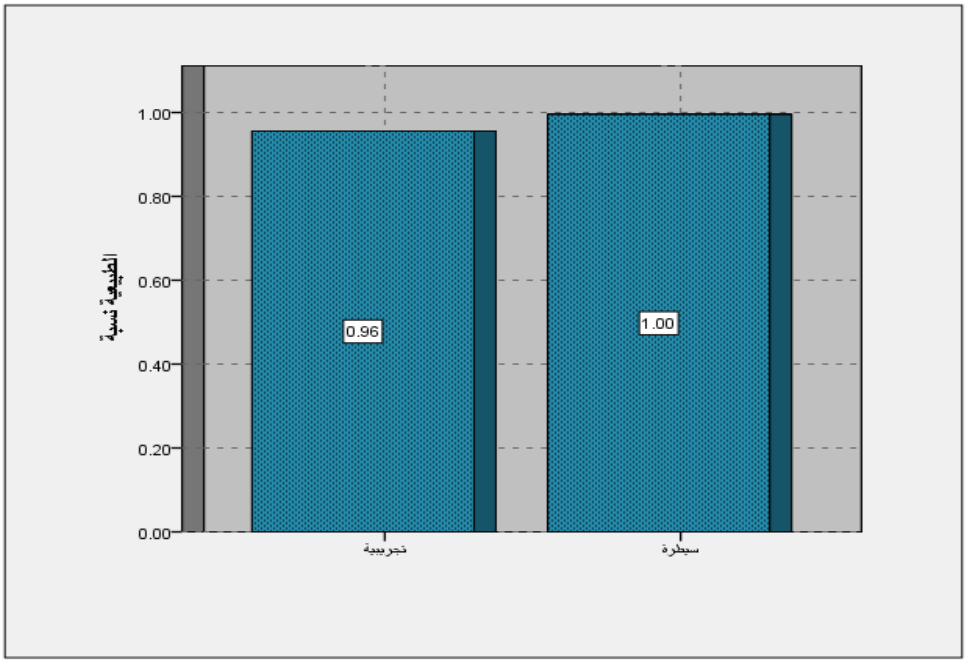
المجموعة الثانية : يتم تجريع ذكور الجرذ بالعقار بواقع (9 ملغم لكل 200 غم من وزن الجسم / 12 ساعة / يوم) ويتم ترك الحيوانات لمدة 55 يوما لإكمال الدورة المنوية.

بعد 60 يوما من اليوم الأول من التجريبية بالعقار ، يتم التضحية بكل من الذكور التجريبية ومجموعة التحكم ، وبعد ذلك يتم تشريح الخصية والحويصلات المنوية لكل جرذ، تفحص ظاهريا وتوزن ، ثم نجري تقييم للسائل المنوي بما في ذلك تركيز الحيوانات المنوية، من حيث الحركة وقدرتها على البقاء.

النتائج والمناقشة

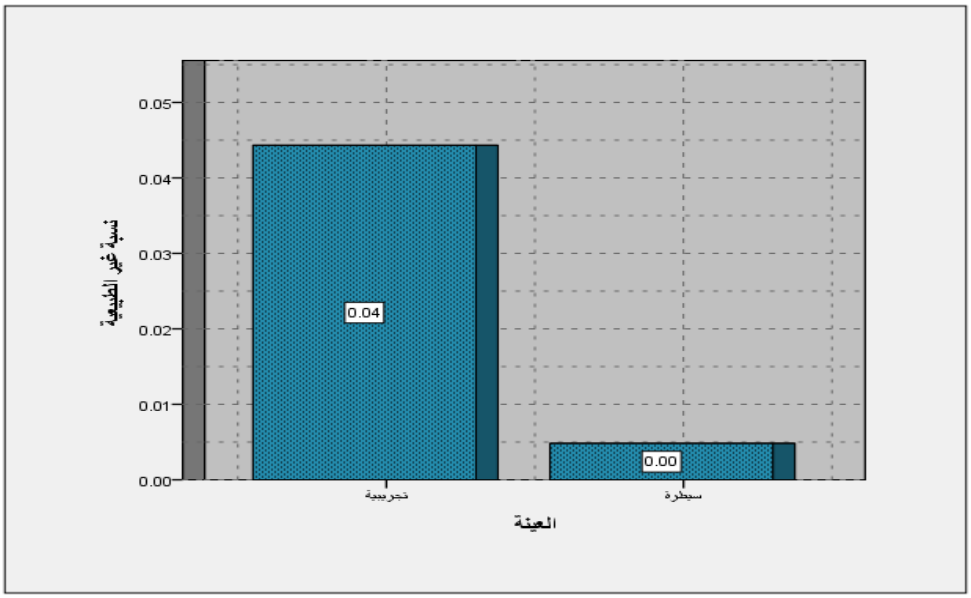
شكل (1) النسبة الطبيعية للحيامن لكل من مجموعة التحكم والمجموعة التجريبية .

لغرض المقارنة في نسبة الحيامن الطبيعية بين مجموعتي الدراسة التجريبية ومجموعة التحكم ، فقد استخدم الباحث اختبار T-test لعينتين مستقلتين ولقد لوحظ وجود انخفاض معنوي في إعداد الحيامن الطبيعية للمجموعة التجريبية وقد كانت الفروقات دالة عند مستوى دلاله ($P<0.05$) . لم يتم ملاحظة نسبة عالية للحيامن الغير طبيعية بل اغلبها ظهرت بشكلها الطبيعي اي عدم وجود تشوهات إلا بإعداد ضئيلة جدا .



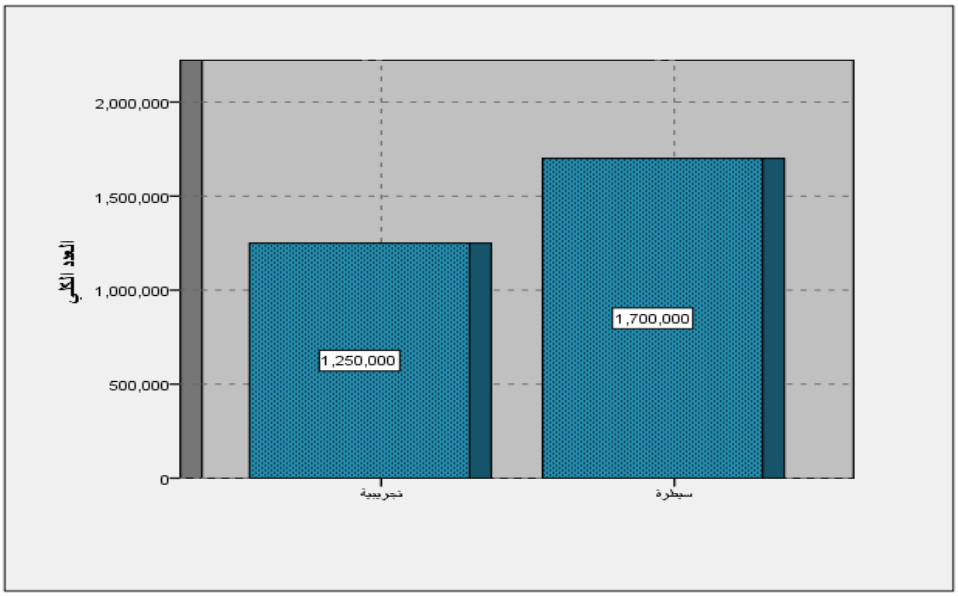
شكل (2) النسبة الغير طبيعية للحيامن لكل من مجموعة التحكم والمجموعة التجريبية.

قام الباحث بالمقارنة في نسب الحيامن الغير طبيعية بين المجموعة التجريبية ومجموعة التحكم وقد لوحظ وجود ارتفاع معنوي لصالح المجموعة التجريبية . وكانت الفروقات دالة احصائيا عند مستوى دلاله ($P < 0.05$). ومن المرجح ان يكون السبب هو حدوث دوالي في الخصية والتي تسبب نقص في تغذية الحيامن وقلة حركتها وموتها. ودعمت هذه النتائج من قبل [10] الذين وجدوا أن الفئران البالغة التي تتعرض للسيفالوسبورينات، تؤدي انخفاض كبير في تركيز الخلايا المنوية، الحيوانات المنوية الحية وارتفاع كبير في الحيوانات المنوية الشاذة.



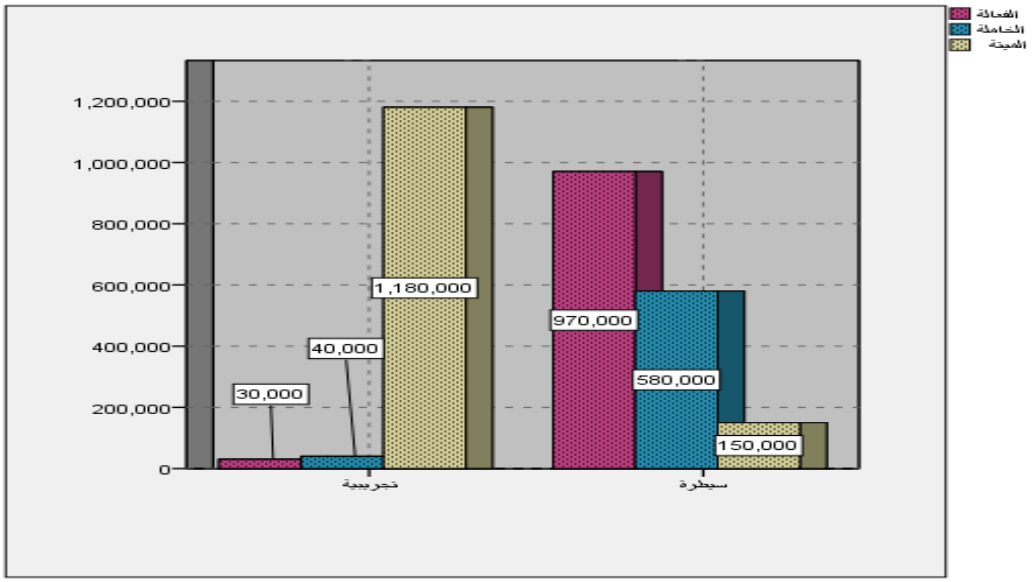
شكل (3) العدد الكلي للحيامن لكل من مجموعة التحكم والمجموعة التجريبية .

تم ملاحظة وجود انخفاض معنوي في العدد الكلي للحيامن بالنسبة لإفراد المجموعة التجريبية عند مقارنتها بمجموعة التحكم ، كما تم ملاحظة وجود انخفاض معنوي في إعداد الحيامن الفعالة مقارنة بالتجريبية . وكانت الفروقات دالة إحصائيا عند مستوى دلاله ($P < 0.01$) . من المرجح إن يعود سبب الانخفاض في إعداد الحيامن إلى إصابة الغدة النخامية، المتمركزه في الدماغ، وهي المسؤولة عن إنتاج الهرمونات التي من شأنها تحفيز الخلايا في الخصيتين لتحرير التستوستيرون. وهذه الخلايا بدورها، تنتج الحيوانات المنوية التي تنظم مستوى التحفيز للخصيتين. وارجع [11] ان أنخفاض الخصوبة في ذكور الفئران يعود الى اختزال في اعداد النطف، أضافةً الى التغيرات الحاصلة في الحويصلات المنوية، حيث تقوم تلك الحويصلات بافراز مواد مختلفة ضرورية لحركة النطف الطبيعية، والفركتوز احد هذه العوامل المهمة أذ يشارك في انتاج طاقة النطفة عن طريق الايض العام له. وربما يعزى سبب ألانخفاض في حركة وتركيز النطف في ذيل البربخ وكذلك أنخفاض الخصوبة في الذكور المعاملة إلى قلة افراز السائل المنوي من الحويصلات المنوية بشكل عام في تلك الحيوانات مما يؤدي الى قلة الخصوبة وأحتمالية العقم وجاءت النتائج متفقة مع ما توصل له، [12] الذي وجد أن عملية تكوين الحيوانات المنوية تتأثر عند المعاملة بالسيفوبيرازون ، وهذا يلاحظ بانخفاض في الحركة، والتركيز الحي للحيوانات المنوية .



شكل (4) العدد الكلي للحيامن الفعالة والخاملة والميتة لمجموعة التحكم والمجموعة التجريبية

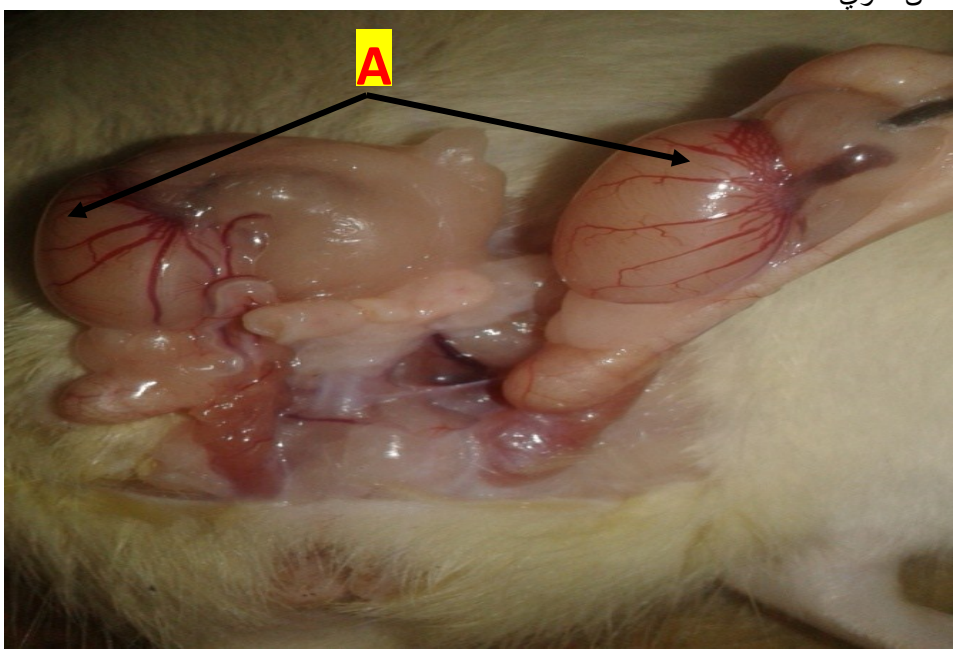
لوحظ حصول انخفاض معنوي في الحيامن الفعالة والخاملة لافراد المجموعة التجريبية عند مقارنتها بمجموعة التحكم عند مستوى دلاله ($P < 0.01$)، بينما تمت ملاحظة حصول زيادة معنوية للحيامن الميتة لافراد المجموعة التجريبية عند مقارنتها بمجموعة التحكم ، وذلك عند مستوى دلاله احصائية ($P < 0.01$) . في بعض الحالات، الأدوية قد تعطل الاتصال بين الغدة النخامية والخصيتين وتؤدي إلى بطيء التحفيز للخصيتين. وهذا يمكن أن يؤدي إلى خفض عدد الحيوانات المنوية ومستويات الهرمونات. ومن المرجح ان يكون التأثير بصوره مباشرة على الحيوانات المنوية. على سبيل المثال، الأدوية التي تستعمل عادة لعلاج ارتفاع ضغط الدم والمسماة خازنات قنوات الكالسيوم في بعض الدراسات لمنع قدرة الحيوانات المنوية على إخصاب البيضة. حيث أشار [13] إلى أن الاندروجينات تلعب دوراً مهماً في تحفيز افراز الفركتوز من الحويصلات المنوية، وانتاج الفركتوز يرتبط مباشرةً مع مستويات هرمون الشحمون الخصوي . يعمل هرمون الشحمون الخصوي على تطور سلييفات النطف وتمايز الخلايا النطفية وطلائع النطف من خلال عملية التنشيط النووي والعوامل المساعدة في تصنيع وتطور النطف في خلايا سرتولي في النبيبات ناقلة المني [14] ، كما يساهم هرمون الشحمون الخصوي في توليد مستقبلات FSH في خلايا سرتولي. وأيد هذه النتائج [15]، الذي ذكر ذلك بإن الانخفاض في أعداد الحيوانات المنوية وفعاليتها يحدث عادة نتيجة المعاملة بالسيفالوسبورينات .



توضح الصوره (1) الشكل الطبيعي لخصية الجرذ لعينة السيطرة حيث يلاحظ أوعية دموية خالية من الاحتقانات كما ان نسيج الخصية يخلو من النزف والالتهاب .

تبين الصور (2) إلى حصول احتقان دموي شديد في الأوعية الدموية للخصية للعينة المعاملة بالعقار إضافة الى تغير لون الخصية الى الون المصفر وزيادة في حجم البربخ . السبب في حدوث تلك الحالة هو ارتفاع ضغط الدم في الأوردة الدمويّة، فيؤدي ذلك إلى تراكم وتكدُّس الدم حول الخصية، وبذلك تؤثّر على الحيوانات المنوية من حيث العدد والحركة. قد يكون الاحتقان الدموي للخصية سبباً في بعض حالات العقم الذكوريّ، أو حتى تقليص حجم الخصيتين . والسبب الأرجح في التخثر او الاحتقان هو التخليق الضعيف لفيتامين K في الامعاء وجاءت النتائج مطابقة لما توصل اليه [16] الذي بين ان المعاملة بالسيفالوسبورينات تؤدي الى الاحتقان والتنخر في الكبد والكلى.

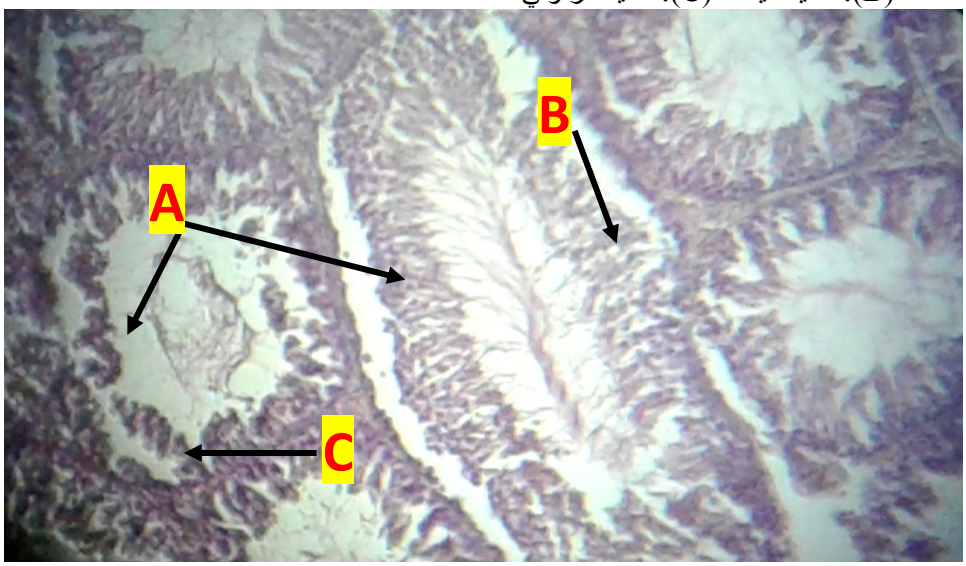
(A): احتقان دموي



أظهرت نتائج الفحوصات النسجية النسيج الخصية المعاملة بالعقار حدوث تغيرات نسجية-مرضية واضحة عند مقارنتها بمجموعة التحكم (غير المعاملة).

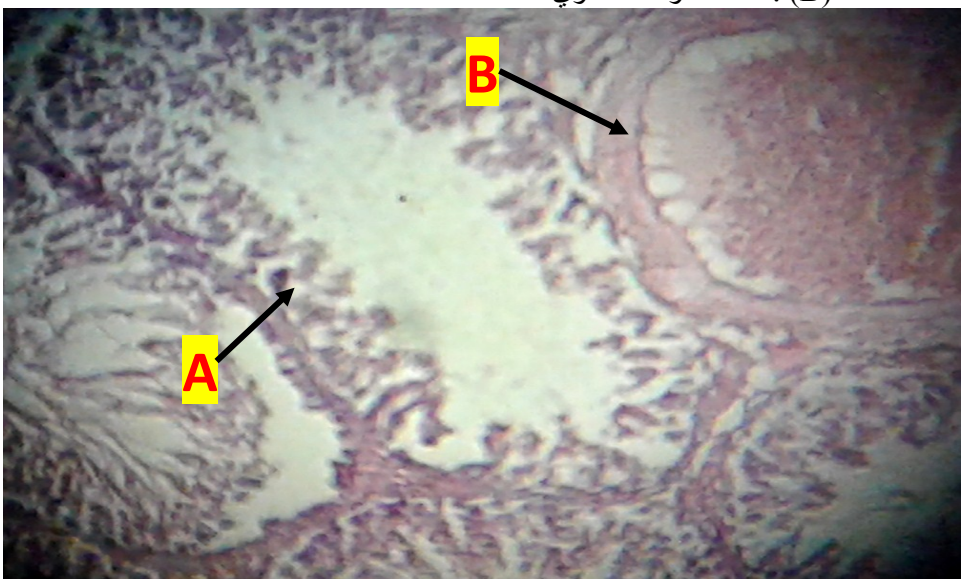
يتبين من خلال صوره (3) مواقع النطف وخلايا لايدك وخلايا سرتولي لخصية عينة التحكم وهي تتصف بإشكالها الطبيعية المعهودة.

(A) :مواقع النطف (B):خلايا لايدك (C):خلايا سرتولي



تظهر الصوره (4) تغيرات نسجية – مرضية واضحة لنسيج الخصية للحيوانات المعاملة بالسيفكسيم ،تتمثل تلك التغيرات بحصول احتقان في الوعاء الدموي اضافة الى اختفاء تدريجي للنطف . فيما يخص الاحتقان الدموي من المحتمل يعود السبب الى فعالية السفيكسيم المؤدية الى تراكم السوائل وتجمعها، وهي التي تحدث غالبا نتيجة لمشكلة في تصريف الدم الوريدي أو ارتفاع الضغط في الأوردة. إلا ان سبب انخفاض إعداد النطف فهي كثيرة منها الكولسترول الذي يعد احد الاسباب في خفض إعداد النطف حيث يعد الكوليسترول Cholesterol المركب الأساسي والبادئ في عملية تصنيع هرمون الشحمون الخصوي الذي يتم إنتاجه وتصنيعه في المايتوكوندريا Mitochondria أو في الشبكة الداخلية الملساء Smooth Endoplasmic Reticulum الموجودة في خلايا لايدك [17] ، وبذلك عندما يقل مستوى الكوليسترول يقل تصنيع هرمون الشحمون الخصوي Testosterone.

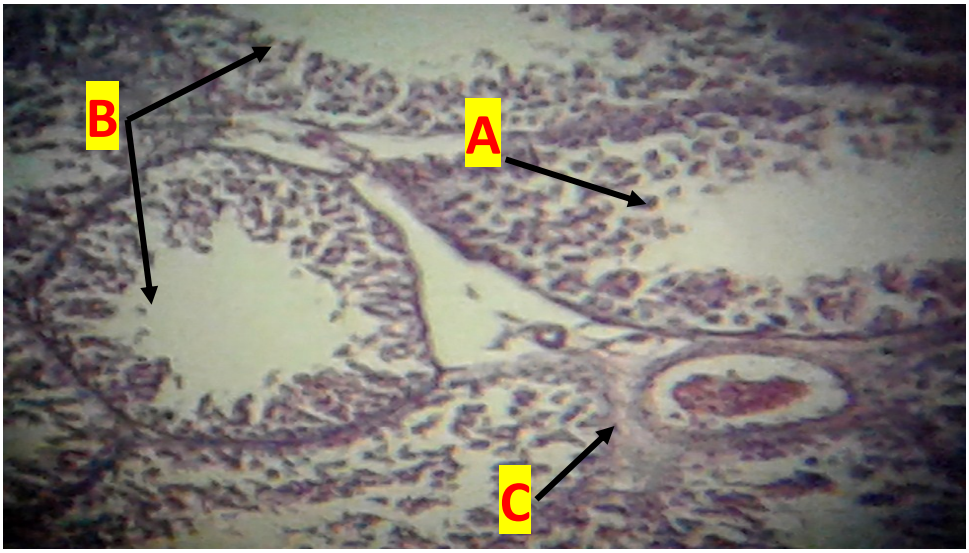
(A):اختفاء النطف (B) : احتقاء الوعاء الدموي



أظهرت الدراسة النسيجة لنسيج الخصية كذلك تغيرات نسجية –مرضية متمثلة باختفاء تام للنطف إضافة إلى حصول تنخر وتدمير لخلايا لايدك وخلايا سرتولي كذلك احتقان في الأوعية الدموية. كما موضح في صوره (5). وبالنظر للدور الكبير التي تنجزه الهرمونات لمعظم النشاط الفسلجي في الجسم اذ من المحتمل ان يكون سبب الانخفاض الكبير او اختفاء النطف يعود الى فعالية السيفكسيم المؤثر في عمل الغدة النخامية والتي بدورها تتحكم في اطلاق كل من هرمون LH وهرمون FSH، اذ يعد الهرمون اللوتيني LH ضروري لتطور الخصية، وتصنيع الهرمونات الذكرية ، وافرازها من خلال تحفيزه للخلايا الواقعة بين النبيبات ناقلة المني المسماة بخلايا لايدك [18] . لذا يسمى هذا الهرمون في الذكور هرمون محفز الخلايا البينية Interstitial

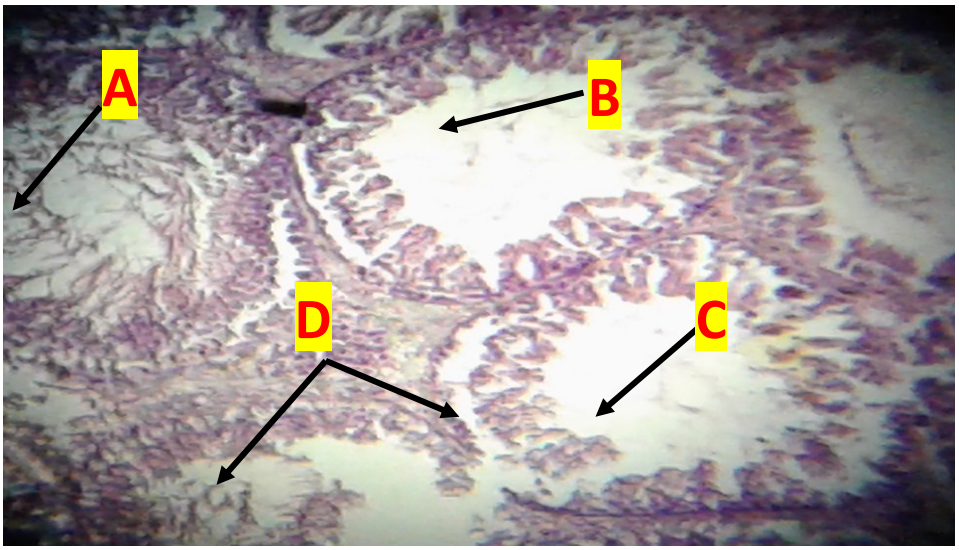
cell stimulating hormone (ICSH) (20)، الذي يحفز خلايا لأيدك لإفراز هرمون الشحمون الخصوي الأساسي في إظهار صفات الذكورة وكذلك إتمام عملية نشأة النطفة وإنضاج النطف. أما هرمون محفز الجريب FSH فأنه يعمل على تكاثر سليفات النطف Spermatogonia من خلال تأثيره على خلايا سرتولي والتي تطلق البروتين الرابط للأندروجين Angdrogen binding protien (ABP) والذي يسهل دخول هرمون الشحمون الخصوي الى الخلايا الجرثومية [19] . وجاءت النتائج متفقة مع ما توصل اليه الباحث [20] والذي بين فعالية السيفالوسبورينات في الانخفاض الكبير لتركيز الخلايا المنوية، وأكدت أيضا الأثر الجانبي المسجل من السيفالوسبورينات على خصوبة الذكور.

(A) :تنخر النسيج الظهاري (B):توقف تكوين النطف (C):احتقان الوعاء الدموي



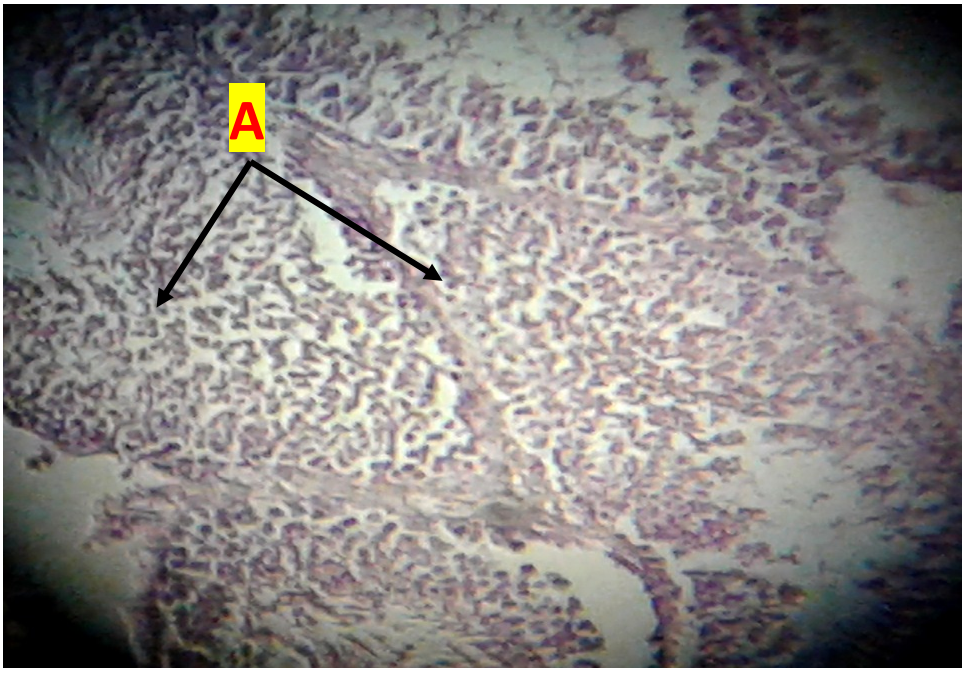
من خلال الصوره (6) يتضح اختفاء تدريجي للنطف وتنخر وتنكس النسيج الظهاري خلال الفحص النسيجي للخصية المعاملة بالعقار . واشارت الدراسات الحديثة الى ان السيفكسيم يثبط عملية تصنيع البروستاكلاندينات من خلال تأثيره المباشر في خفض استجابة هرمون الاندروجين لهرمون الكونادوتروبين المشيمي البشري وبالتالي يؤثر في وظيفة الخلايا الساندة (خلايا سرتولي (23). وقد ذكر [21] ،ان للسيفكسيم تأثيرا سلبيا في نسيج الخصية ، اذ يعمل على تغيير اشكال الخلايا الساندة (خلايا سرتولي) وتنكس اورمات النطف قبل نضجها ، كما يؤثر ايضا في وظيفة الخلايا البينية (خلايا ليديك) وهذا بدوره يؤثر على عملية تكوين النطف مسببا انخفاضا في اعدادها . كما ان اعطاء البروستاكلاندين E2 يمنع تأثير السيفكسيم الضار لخلايا سرتولي [22] . واشار [23] الى ان تناول السيفكسيم لفترات طويلة يسبب تنكسا في نسيج الخصية . وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة الحالية ، اذ لوحظ حدوث تنكس شديد في الخلايا الظهارية وخلايا سرتولي ، وانسداد تجويف البعض من الانيبيبات المنوية ، وخلو البعض الاخر من النطف . وهذا يفسر الزيادة الحاصلة في النسبة المئوية للنطف الميتة/الحية والتشوهات النطفية لدى المعاملة بالجرعة المنخفضة والعالية .

(A) :مواقع النطف (B):خلايا لايدك (C):خلايا سرتولي



أظهرت الدراسة النسجية الحالية حدوث تغيرات نسجية – مرضية تتلخص تلك التغيرات بحصول فرط نسيجي للظهارة النسجية المنوية. ومن الممكن إصابة الخصية بالسرطان كما موضح في صورة (7). اذ تفسر حالة الفرط النسجي في الخصية الى نقص هرمون التستوستيرون وزيادة تركيزه في الخصية، حيث يحدث تحطم كبير للخلايا المنتجة لهرمون التيستوستيرون كخلايا لايدك واستجابة الخصية لفرط التنسج من اجل تعويض النقص في التيستوستيرون وهي استجابة عكسية على نقص التيستوستيرون في الدم [24].

(A) :فرط تنسج للظهارة المنوية



المصادر

1. **Merck & Co., Inc.,(2006-2007):** Merck Research Laboratories.Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J.

2- Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Chemotherapy. 1998 Sep; 44 Suppl 1: 31–4.

3. Hedrick JA. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 Jan; 8(1): 15–21.

4 - Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Jan; 23(1): 4–9.

5- Barry AL: Antimicrobial agents for community-acquired respiratory tract infections. Infection 1995; 23(suppl 2):59–64.

6- New HC, Chick TW: Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. Chest 1993;104:1393–1399

7- Hannan A., Saleem S., Chaudhary S., Barkaat M., Arshad M.U. Anti Bacterial Activity of Nigella Sativa against Clinical Isolates Of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008; 20(3).

8- Hammerum A.M., Heuer O.E. Human Health Hazards from Antimicrobial-Resistant Escherichia coli of Animal Origin. Clin Infec Dis. 2009; 48: 916–21.

9- Rafal'skiĭ V.V., Divgan' E.V., Derevitskiĭ A.V. Cefixim: clinical pharmacology and role in therapy of urogenital infections. Urologiia. 2011; 2: 63-6.

10- Shaheen, H. M.; Sawsan, M. El-Shiekh; Alkelch, A. M. and Naima, A. Afify (2000): Studies on some side effects of cephalosporins: Studying the teratogenic effects of ceftiofur sodium. 1st Sc. Cong. for Provincial Laboraties, 56-68**.**

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

12 - Hayses, A. W. (1986): Principles and Methods of Toxicology. Raven Press., New York, 141-184.

13- Guyton J.E. A.C and Hall (2001): function of male (and the ‹Reproductive and hormonal pineal). Textbofok of Medical Physiology. Reproductive Toxicology, 5: 449- 458.

14- Alexander C.A Ison., **S**. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the UK: surveillance and management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011; 9(10): 867-76.

15- Uchida K, Matsubara T.(1991): Effect of flomoxef on blood coagulation and alcohol metabolism.Infection.;19 Suppl. 5:S284-95. Links.

16- Beamer . and Leiter E. (1983). Endocrinology in: Normative Biology W.; Wilson‹ P:218-‹ H. (eds). American College of Laboratory. New York. & Husbandry. Foster‹Immunology 224.

17- shaughnessy O' Baker P.J. (2001). Role of gonadotrophinsin regulating numbers of ، P.J. and ، Leydig and Sertoli cells during fetal and postnatal development in mice. Reproduction. 122: 227-234.

18- Holdcraft R.W. and Braun R. E. (2004): Androgen receptor function isrequired in sertoli cells for the terminal differentiation of haploid spermatids. Development، 131:459-46.

19- De-Gendt ،K.; Swinnen Saunders L Dewerchin M.; Devos1 A.; Tan، ، P. T.; Schoonjans P.; ، P.; Guillou، W.; Carmeliet، C. H.; Heyns، F.; J. V.; Lecureuit، N.; Claessens،Atanassova G. (2004). A sertoli – cell selective knockout of the ، R. M. and Verhoereu، F.; Sharpe،Guillou androgen receptor causes spermatogenesis arrest in meiosis. Arch.Androl 22(1):1-13.

20- Shnill, W. and Przybilla, B.(1985): "Side effect of drugs on male fertility" Zhautkr 60(13):1066-1069.

21- Conte, D., Falaschi, P., Proiethi, A., Durso, R., Citarella, F., Nordio, M., Romanelli, F., Maggi, R., Motta, M. and Isidori. A. (1999). Aspirin inhibits androgen response to chorionic gonadotropin in humans. Am. J. Physiol.

22- Biswas, N.M., Sanyal, S. and Parta, R.B. (1978). Antispermatogenic effect of aspirin and its prevention by prostaglandin E2. Andrologia., 10(2): 137-141.

23- Blasubramanian, A., Manimekalai, S. and Guna, A. and Romakinshnan, S. (1980). Short and long term effect of aspirin on testes of albino rats: a histochemical and biochemical study. Ind. Exp. Biol., 18(12): 1408-1410.

24- Donald, M.; McGavin, James, F.; Zochary, (2007). Pathological basis of veterinary disease., Fourth edition copy right by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.