

## تأثير عقار منع الحمل Oral contraceptives في القدرات التكاثرية لذكور الفئران المختبرية البيضاء *Mus musculus L.*

م.د. علي مانع حسين

جامعة ذي قار – كلية التربية للعلوم الصرفة – قسم علوم الحياة

### الخلاصة:

صممت الدراسة الحالية لبحث تأثير عقار منع الحمل Oral contraceptives في القدرات التكاثرية لذكور الفئران المختبرية التي قسمت عشوائيا الى ثلاثة مجاميع ، جرعت المجموعة الاولى بـ 0.1 مل من المحلول الفسيولوجي (مجموعة السيطرة) وجرعت المجموعة الثانية بـ 0.1 مل من معلق عقار منع الحمل بتركيز 0.5 ملغم لمدة 15 يوم فيما جرعت المجموعة الثالثة بـ 0.1 مل من معلق عقار منع الحمل بتركيز 0.5 ملغم لمدة 30 يوم .

نتائج الدراسة الحالية اشارت الى انخفاض غير معنوي في وزن الجسم في المجموعتين الثانية والثالثة وانخفاضا معنويا في النسبة الوزنية للخصية واعداد الحيامن وتركيز التستوستيرون ونسبة الاخصاب في المجموعة الثالثة مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم وجود فرقا معنويا بين المجموعة الثانية ومجموعة السيطرة عند مستوى الاحتمال  $P \leq 0.05$  .

كما اظهرت النتائج ان تجريع ذكور الفئران بالعقار قد سبب ارتفاعا معنويا في نسبة تشوهات الحيامن في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تظهر النتائج فرقا معنويا بين المجموعة الثانية ومجموعة السيطرة  $P \leq 0.05$  .

من جانب اخر اوضحت نتائج الدراسة انخفاض معنويا في اعداد خلايا سليفات الحيامن وخلايا الحيامن الابتدائية في المجموعة الثالثة مقارنة مع مجموعة السيطرة وانخفاضا معنويا في اعداد طلائع الحيامن في المجموعتين الثالثة والثانية مقارنة مع مجموعة السيطرة  $P \leq 0.05$ .

### المقدمة Introduction

(molino & Monreal,2010) وهذه الجلطات او الخثرات يمكن ان تسبب الوفاة جراء تسببها بالسكتة القلبية (Kemmeren *et al.*,2002) ، وتسبب ايضا زيادة في الافرازات المهبلية وانخفاض في التدفق الحيضي وارتفاع ضغط الدم والغثيان والتقيؤ وزيادة مستوى الكوليسترول وضعف حركة المرارة وبالتالي زيادة نسبة حصول حصى المرارة وزيادة نسبة الاصابة بالامراض القلبية الوعائية خصوصا بين النساء المدخنات او استعمال تلك العقاقير لفترة زمنية طويلة ( Glasier , 2005 ; Baillargeon, 2010).

تعتمد الية عمل عقاقير منع الحمل الثنائية الهرمون على منع عملية الاباضة Ovulation من خلال تثبيط الادوار الهرمونية اللازمة لحصول تلك العملية اذ تعمل على تثبيط افراز مغذيات المناسل FSH – LH اللذان يفرزان من الغدة النخامية Pituitary gland تحت تحفيز الهرمون المحفز لمغذيات المناسل Gonadotropin releasing hormone (Gn-Rh) المفرز من غدة تحت المهاد Hypothalamus وتثبيط هذين الهرمونين يسبب توقف عملية نمو وتطور الجريبات المبيضة في المبيض ويمنع عملية الاباضة (Levin & Hammes ,2011; Speroff & Darney,2011) اذ يعمل البروجستيرون من خلال الية التغذية الراجعة السلبية Negative feedback mechanism على تثبيط افراز الهرمون المحرر لمغذيات المناسل Gn-Rh وبالتالي توقف افراز follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني Luteinizing hormone (LH) من الفص الامامي للغدة النخامية وتوقف افراز هذين الهرمونين يسبب توقف تطور الجريبات المبيضة follicle ovarian باتجاه تكون الجريبات الناضجة وتوقف عملية الاباضة Ovulation (Nelson & Cwiak,2011; Levin & Hammes,2011) وللبروجسترون في تركيبه عقاقير منع الحمل آليات اخرى في منع الحمل منها منع الحيامن من اختراق عنق الرحم ومنع وصوله الى قناة البيض من خلال زيادة لزوجة السوائل الرحمية وسوائل عنق الرحم واعاقة حركة الحيامن في قناة البيض وكذلك اعاقة عملية نقل البيضة في قناة البيض من خلال تهدئة حركة القناة وكذلك فان ضهور بطانة الرحم يسبب منع عملية غرس البيضة

تستخدم حوالي 100 مليون امراة معقد الهرمونات Combined hormone كعقار يمنع الحمل عند النساء في انحاء العالم باستثناء الهند والصين والتي تمتاز بنسب متدنية في هذا الجانب (Blackburn *et al.*,2000) ولقد ازداد الاقبال على استخدام حبوب منع الحمل الفموية بعد عام 1979 في العديد من دول العالم خصوصا بعد اكتشاف دورها في تقليل نسب الاصابة بسرطان المبايض (Burkman *et al.*,2004).

تكون عقاقير منع الحمل الهرمونية Hormonal Contraceptives على نوعين هما ثنائية الهرمون والتي تحتوي على كل من الاستروجين وهو عادة Ethinyl estradiol والبروجستيرون وهو واحد من عدة انواع يرتبط مع الاستروجين ليكون معقدا هرمونيا Combined hormone اذ قد يكون البروجستيرون من نوع Norethynodrel or Levonorgestrel or Norethiterone or Gestoden and Norgestimate او desogestral (Hammond *et al.*,2001) ، اما النوع الثاني وهو احادي الهرمون والذي يتكون من البروجستيرون فقط وهي في الحالتين تعمل على منع الحمل من خلال تثبيط عملية الاباضة (Ketting, 1988). ان المعقد الهرموني للاستروجين والبروجستيرون يستخدم لثلاثة اسابيع من كل شهر (Van vliet *et al.*,2006) وتختلف طريقة اعطائه فقد يكون فمويا او عن طريق الحقن او الرقعة الجلدية transdermal patch الا ان الانواع غير الفموية الاعطاء اقل شيوعا بالاستعمال من غيرها.

كما ان الهرمونات الداخلة في تركيب عقاقير منع الحمل تستخدم في علاج العديد من الامراض النسائية مثل Polycystic ovary syndrome و Endometriosis adenomyosis وفقر الدم الناتج من نزف الدورة الشهرية. (Bandera,2005;Huber & Walch,2006) (Vo & Carney,2007) وساعدت في شفاء الالتهابات الحاصلة في منطقة حوض الرحم وعنقه (Huber *et al.*,2008).

يسبب استعمال عقاقير منع الحمل في بعض الحالات حصول خثرات دموية في الجهاز الدموي الوعائي وخاصة في الاوردة الرئوية-Blanco

## Experimental 1-2-2- حيوانات التجربة animals

استعملت في الدراسة الحالية ذكور الفئران المختبرية البيض *Mus musculus L.* سلالة Balb/C / بوزن 22-23 غرام التي تم تربيتها في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة في كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ذي قار وقد قسمت ذكور الفئران الى ثلاثة مجاميع تتكون كل منها من 8 فئران :

1- المجموعة الاولى ( مجموعة السيطرة) جرعت ب0.1 مل من المحلول الفسيولوجي.

2- المجموعة الثانية جرعت ب0.1 مل من معلق عقار منع الحمل Oral contraceptives (المجهز من شركة Schering AG الالمانية وهو عقار ثنائي الهرمون اذ يحتوي على

البروجستيرون (Levonorgestrol) والاستروجين ((Ethinylestradiol))، بتركيز 0.5 ملغم لمدة 15 يوم.

3- المجموعة الثالثة جرعت ب0.1 مل من معلق عقار منع الحمل Oral contraceptives بتركيز 0.5 ملغم لمدة 30 يوم.

## 2-2-2- تحديد وزن الجسم والنسبة الوزنية للخصية

بعد انتهاء مدة التجريع ( حسب مدة كل مجموعة) وزنت الحيوانات وتم مقارنة الوزن احصائيا بين المجاميع الثلاثة وحساب النسبة الوزنية للخصية من خلال المعادلة :

وزن

الخصية gm

النسبة الوزنية للخصية =

$100 \times \frac{\text{وزن الخصية}}{\text{وزن الجسم}}$

وزن الجسم

gm

## 3-2-2- تحديد نسبة الاخصاب

وانباتها في جدران الرحم ( Nelson & Cwiak,2011)

بسبب الاستخدام الخاطيء من قبل بعض الشباب (الذكور) لعقاقير منع الحمل لاجل الحصول على بشرة جميلة طرية وناعمة وقوام رشيق فقد صممت الدراسة الحالية لبحث تأثير عقار Oral contraceptives في بعض القدرات التكاثرية لذكور الفئران المختبرية البيضاء .

## 2- المواد وطرائق العمل methods

### 1-2-1- المواد Materials

### 1-1-2- المحاليل والصبغات Solutions and stains

استعملت في الدراسة الحالية المحاليل والصبغات التالية:

1- المحلول الفسيولوجي الفوسفاتي المنظم Phosphate buffered solution (PBS)

2- المحلول الفسيولوجي 0.9%NaCl

3- محلول هايمز Hayms solution

4- محلول تركي Turkey solution

5- صبغة الايوسين Eosin stain

6- صبغة الهيماتوكسلين Hematoxilin stain

### 2-1-2- الاجهزة المستخدمة The instruments employed

استعملت في الدراسة الاجهزة التالية

1- جهاز الطرد المركزي

Microcenterfuge

2- مجهر ضوئي photomicroscope

3- شريحة العد Haemocytometer

## 2-2- طرائق العمل : Methods

استعملت طريقة Humason (1972) في تحضير المقاطع النسجية للخصية واستعملت طريقة Klassen & Persaud (1978) في تعداد خلايا مراحل نشأة الحيامن.

### 3-2- التحليل الاحصائي Statistical analysis

استعمل برنامج الحاسوب Statistical package for the social Sciences (SPSS<sup>13</sup>) في تحليل النتائج احصائيا عند مستوى الاحتمال  $P \leq 0.05$ .

### 3- النتائج The results

#### 3-1- تأثير عقار Oral contraceptives في وزن الجسم والنسبة الوزنية للخصية.

يبين الجدول (1) نتائج دراسة تأثير عقار Oral contraceptives في وزن الجسم والنسبة المئوية لوزن الخصية وقد اوضحت النتائج عدم وجود فرق معنوي في وزن الجسم بين المجموع الثلاث وانخفاضا معنويا في النسبة المئوية لوزن الخصية في المجموعة الثالثة من ذكور الفئران المختبرية المعاملة بالعقار لمدة 30 يوم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة فيما لم يصل الفرق بين المجموعة الثانية ومجموعة السيطرة الى مستوى المعنوية وكذلك لم تظهر النتائج فرقا معنويا بين المجموعتين الثالثة والثانية عند مستوى الاحتمال  $P \leq 0.05$ .

جدول (1): تأثير Oral contraceptives عقار في وزن الجسم والنسبة الوزنية للخصية لذكور الفئران المختبرية.

المعايير	وزن الجسم (gm)	النسبة الوزنية للخصية (%)
المجموعة الاولى (مجموعة السيطرة)	24.312 a ±0.282	0.395 a ±0.006
المجموعة الثانية (المعاملة لمدة 15 يوم)	24 a ±0.251	0.386 a ±0.008
المجموعة الثالثة (المعاملة لمدة 30 يوم)	23.981 a ±0.245	0.323 b ±0.009

يوضح الجدول (2) نتائج تأثير عقار Oral contraceptives في اعداد الحيامن ونسبة التشوهات فيها وقد اظهرت النتائج انخفاضا معنويا في اعداد الحيامن وارتفاعا معنويا في نسبة التشوهات فيها في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة ولم يصل الفرق بين المجموعة

بعد انتهاء مدة الحقن زوجت ذكور الفئران المختبرية في المجاميع الثلاثة باناث سليمة ذات خبرة جنسية سابقة وبواقع اثنين من الاناث لكل ذكر وتركت لمدة 12 يوم بعدها عزلت الاناث الحوامل وحددت نسبة الاخصاب.

#### 4-2-2- تشريح الحيوانات

بعد انتهاء مدة التجريع شرحت ذكور الفئران المختبرية واخذت عينات الدم، البربخ الايمن والايسر، والخصية لغرض اجراء التجارب المختبرية عليها.

#### 5-2-2- تعداد الحيامن ونسبة التشوهات فيها

استخدمت طريقة Vega et al. (1988) في تعداد الحيامن (البربخ الايمن) وطريقة Wyrobek and Bruce (1975) في تحديد نسبة التشوهات (البربخ الايسر).

#### 6-2-2- قياس تركيز هرمون التستوستيرون

استعملت طريقة Kicklighter and Norman (1989) في تحديد تركيز هرمون التستوستيرون.

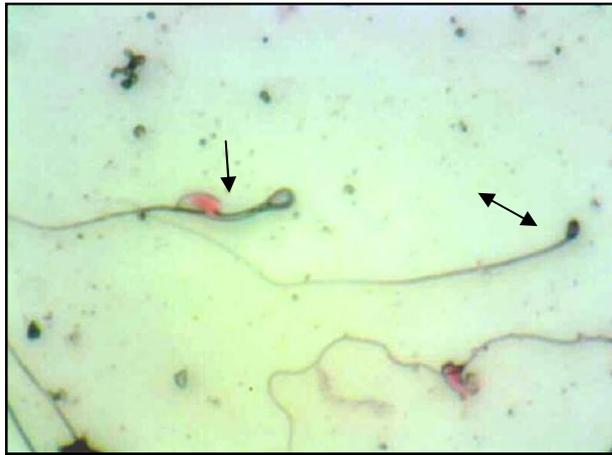
#### 7-2-2- تأثير العقار في عملية تكوين الحيامن Spermatogenesis

#### 3-2- تأثير عقار Oral contraceptives في اعداد الحيامن ونسبة التشوهات فيها .

الثانية ومجموعة السيطرة الى مستوى المعنوية وكذلك لم تظهر النتائج فرقا معنويا بين المجموعتين والثالثة والثانية عند مستوى الاحتمال  $P \leq 0.05$  (الصور 1 الى 8).

جدول (2): تأثير عقار Oral contraceptives في عدد الحيامن ونسبة التشوهات لذكور الفئران المختبرية .

المعايير	عدد الحيامن $\times 10^4$	نسبة تشوهات الحيامن (%)
المجموعة الاولى (مجموعة السيطرة)	818.125 a $\pm 17.163$	11.875 a $\pm 0.953$
المجموعة الثانية (المعاملة لمدة 15 يوم)	807.5 a $\pm 24.20$	14.625 a $\pm 1.43$
المجموعة الثالثة (المعاملة لمدة 30 يوم)	449.375 b $\pm 27.130$	25.750 b $\pm 2.388$



صورة (2): حيوانان منويان من المجموعة الثالثة  $400\times$  مختزل الرأس

واخر منطبق القطعة الوسطية



صورة (1): حيوان منوي من مجموعة السيطرة (400x)



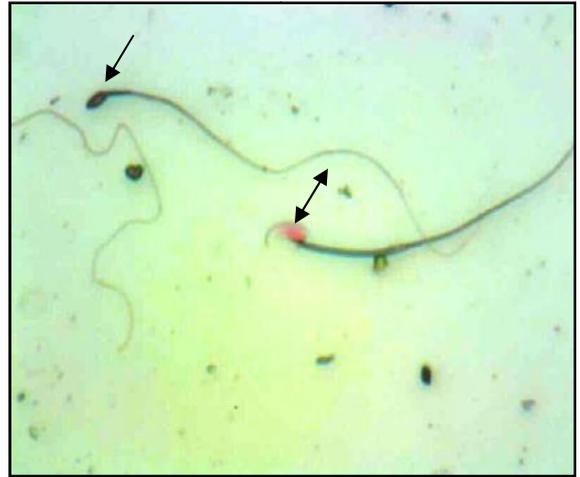
صورة (4): حيوان منوي من المجموعة الثالثة  $400\times$  صولجاني الرأس



صور (3): حيوانان منويان من المجموعة الثالثة (400)

مشوها الرأس (رأس غير منتظم)

واخر طبيعي



صورة (6): حيوان منوي من المجموعة الثالثة قزمي ( بحجم صغير)

صورة (5): حيوانان منويان من المجموعة الثالثة (400x)

مسطح الرأس / واخر طبيعي



صورة (8): حيوان منوي من المجموعة الثالثة (400x)

صورة (7): حيوان منوي من المجموعة الثالثة (400x)

ملتحف القطعة الوسطية

منحني من القطعة الوسطية

### 3-3- تأثير عقار Oral contraceptives في نسبة الاخصاب ومستوى هرمون الشحمون الخصوي .

النتائج فرقا معنويا بين المجموعة الثانية ومجموعة السيطرة عند مستوى الاحتمال  $P \leq 0.05$  وكما موضح في الجدول (3).

اوضحت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً في نسبة اخصاب الذكور وتركيز هرمون الشحمون الخصوي في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة الثانية ولم تظهر

جدول(3):تأثير عقار Oral contraceptives في نسبة الاخصاب ومستوى هرمون الشحمون الخصوي لذكور الفئران المختبرية.

هرمون الشحمون الخصوي	نسبة الاخصاب (%)	المعايير المجاميع
5.881 a ±0.332	100 a	المجموعة الاولى (مجموعة السيطرة)
5.477 a ±0.465	87.5 a	المجموعة الثانية (المعاملة لمدة 15 يوم)
3.576 b ±0.258	62.5 b	المجموعة الثالثة (المعاملة لمدة 30 يوم)

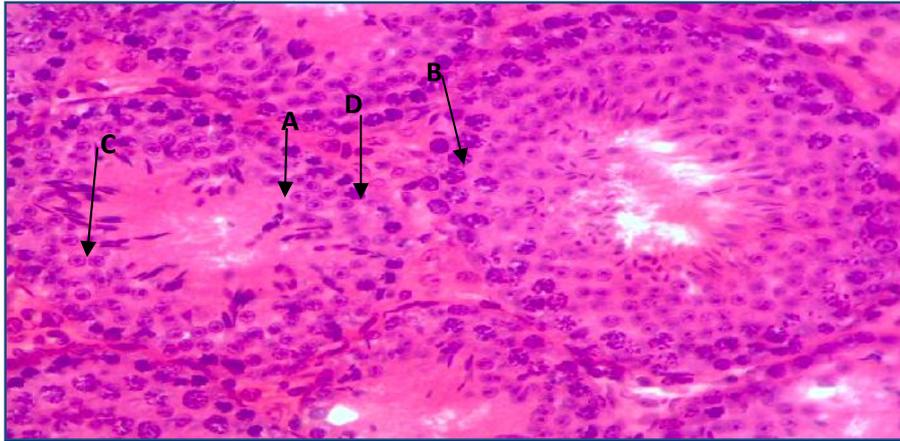
فرق معنوي بين المجموعة الثانية ومجموعة السيطرة ( $P \leq 0.05$ ) وانخفاضا معنويا في اعداد طلائع الحيامن المتطاولة في المجموعتين الثانية والثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة وانخفاضا معنويا في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع المجموعة الثانية ( $P \leq 0.05$ ) وكما موضح في الجدول ( 4 ) والصور (9،10،11).

### 3-4- تأثير عقار Oral contraceptives في عملية تكوين الحيامن Spermatogenesis .

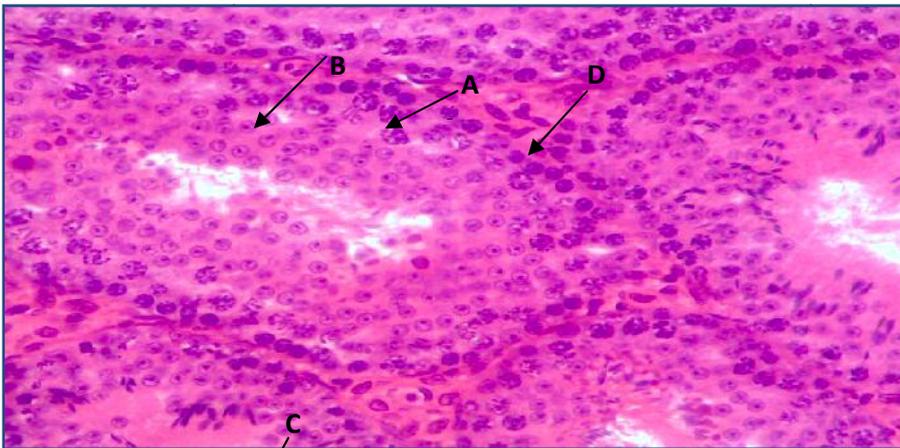
اوضحت نتائج الدراسة الحالية انخفاضا معنويا في اعداد خلايا سليفات الحيامن وخلايا الحيامن الابتدائية في المجموعة الثالثة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة الثانية وعدم وجود

جدول (4) :تأثير عقار Oral contraceptives في عملية تكوين الحيامن Spermatogenesis لذكور الفئران المختبرية.

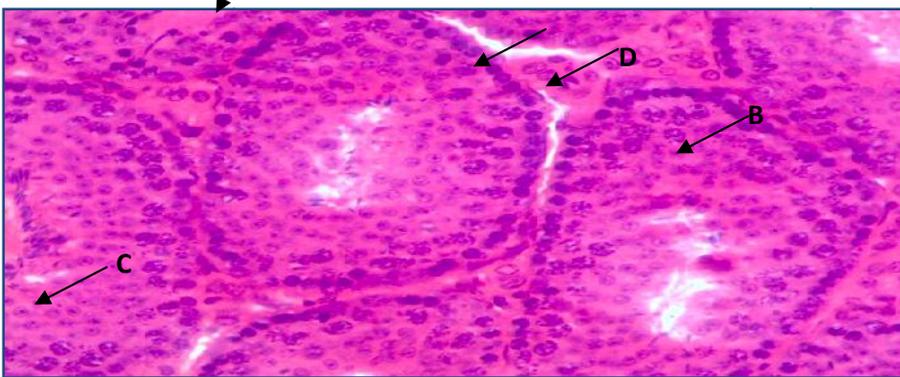
معدل عدد طلائع الحيامن المتطاولة	معدل عدد خلايا الحيامن الابتدائية	معدل عدد سليفات الحيامن	المعايير المجاميع
47.5 a ±2.163	44.125 a ±1.726	37.625 a ±1.59	المجموعة الاولى (مجموعة السيطرة)
40.525 b ±1.450	43 a ±1.38	41 a ±1.58	المجموعة الثانية (المعاملة لمدة 15 يوم)
29.225 c ±1.81	31.72 b ±1.16	30.625 b ±1.76	المجموعة الثالثة (المعاملة لمدة 30 يوم)



صورة (9): مقطع عرضي في خصية ذكر من مجموعة السيطرة {200x(E&H)} يوضح المراحل المختلفة من عملية Spermatogenesis ووجود  
 طلائع الحيامن المتطاولة A - spermatogonia - B - Primary spermatocyte - C - Spermatid - D - Leydig



صورة (10): مقطع عرضي في خصية فأر من المجموعة الثانية {200x(E&H)} يوضح انخفاض تطور الخلايا المنوية واعداد طلائع الحيامن المتطاولة



صورة (11): مقطع عرضي في خصية فأر من المجموعة الثالثة {200x(E&H)} يوضح شبه توقف لعملية Spermatogenesis وعدم وجود طلائع  
 الحيامن المتطاولة

الراجعة السلبية ، وان التعرض للاستروجين يسبب تغيرات واضحة في افراز مغذيات المناسل في الذكور ويغير تنظيم محور النخامية – الخصية والتي تنعكس سلبا على عملية تكوين الحيامن لتكون النتيجة انخفاضاً في اعداد الحيامن وارتفاعاً في نسبة تشوهاتها بسبب انخفاض افراز التستوستيرون ، و اشار (Krishnamurty et al.2000) الى ان تثبيط افراز الهرمون المحفز للجريبات يؤدي الى انخفاض حجم ووزن الخصية وانخفاض اعداد الحيامن مقارنة بالعدد الطبيعي .

كما اوضح كل من Atanassova et al.(2001) و Mckinnel et al.(2001) و Ogawa et al.(1997) ان مستويات الاستروجين العالية تسبب تاثيرات سلبية على تطور وعمل الخصيتين وخاصة النبيبات المنوية موقع تكوين الحيامن وتسبب كذلك تغيرات نسيجية واضحة في البربخ وتكون النتيجة انخفاضاً في حجم الخصية وفقداناً للرغبة الجنسية الذكرية وضعفاً في السلوك الجنسي وانخفاضاً في اعداد الحيامن وقدرتها الحركية واضطراباً واضحاً في عملية تكوين الحيامن وينتج عن كل ماسبق انخفاضاً في نسبة الاخصاب والقدرات التكاثرية للذكور و اضاف له (Liza et al.2001) الى ان الاستروجين يسبب انخفاضاً في اعداد الحيامن وخلافاً في عملية تكوين الحيامن وتوقف تحول خلايا سليفات الحيامن الى حيوانات منوية ناضجة بسبب تثبيط افراز التستوستيرون والتي تعتمد عليها خصوبة الذكر بل ان التعرض لمستويات واطئة من الاستروجين يسبب مشاكل صحية واضحة في الجهاز التكاثري وخاصة التأثير على القنوات المنوية والبربخ لتكون النتيجة اضعاف خصوبة الذكر وتقليل فرص حصول الحمل .

وقد بين (Connolly & Resko 1989) ان السلوك الجنسي في الذكور يتحدد بواسطة التستوستيرون وان البروجستيرون يسبب تغيرات عكسية وسلبية على السلوك الجنسي الذكري من خلال اعاقه افراز التستوستيرون والتداخل مع مستقبلاته في الانسجة الهدف Target organs ، و اوضح (Diane et al.1994) ان الجرعة العلاجية من البروجستيرون تساهم في اضعاف قدرة التستوستيرون على الحفاظ على الصفات الجنسية الذكرية وتضعف رغبته وقابليته على الجماع وتزيد

#### 4- المناقشة Discussion

اوضحت نتائج الدراسة الحالية عدم حصول اختلافات معنوية في وزن الجسم بين المجاميع الثلاثة فيما بينت من جانب اخر حصول انخفاضاً في القدرات التكاثرية لذكور الفئران المعاملة بالعقار لمدة 30 يوماً تمثل بحصول انخفاضاً معنوياً في اعداد الحيامن وارتفاعاً في نسبة التشوهات فيها وتزامن ذلك مع انخفاضاً معنوياً في تركيز التستوستيرون ونسبة الخصوبة وعدد خلايا سليفات الحيامن وخلايا الحيامن الابتدائية وخلايا طلائع الحيامن المتطاولة وحجم الخصية لذكور الفئران المختبرية.

ان انخفاض القدرات التكاثرية في الذكور قد يعود الى تاثير الاستروجين على محور تحت المهاد – النخامية – الخصية اذ يسبب تجريع عقار منع الحمل الحاوي على الاستروجين والبروجستيرون الى كبت افراز التستوستيرون وعوامل خلايا سرتولي من خلال كبت افراز الهرمون المحرر لمغذيات المناسل Gn-RH من تحت المهاد او كبت افراز الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني من الغدة النخامية بالية التغذية الراجعة السلبية الذي يعني بالحالتين فقدان العامل المحفز لخلايا ليديك وخلايا سرتولي على الافراز وبالتالي تثبيط وتوقف عملية تكوين الحيامن Spermatogenesis فقد اشار (Joachim et al.2007) و Joan et al.(2008) الى ان عملية انتاج الحيامن في الخصى تعتمد على التوازن في النظام الهرموني بين هرمونات تحت المهاد والنخامية والخصية من خلال محور Hypothalamus – pituitary – testis ، فيما بين (Handelsman et al. 2000) ان اعطاء الاستراديول Estradiol وهو صورة الاستروجين في عقاقير منع الحمل يسبب تثبيط عملية افراز الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني من خلال الية التغذية الراجعة السلبية والتي تحكم افراز هذه الهرمونات في كل من الذكور والاناث اذ يلعب الاستروجين نفس الدور الذي يلعبه التستوستيرون في كبت افراز هرمونات النخامية ، فيما اشار (Pelletier et al.1999) و Atanassova et al.(2000) الى ان الاستروجين يسبب تثبيط محور تحت المهاد – النخامية من خلال الية التغذية

القصيرة من خلال التأثير المباشر على الغدة النخامية والذي ظهر جليا من خلال انخفاض تركيز التستوستيرون في مصل ذكور الفئران الذي يفرز من خلايا ليديك تحت تحفيز LH المعاملة بالعقار الذي انعكس سلبيا على وزن الخصية ونسجها وعملية تكوين الحيامن من خلال انتاج حيامن بعدد اقل ونسبة اعلى من التشوهات و سبب هو الاخر انخفاض نسبة اخصاب الذكور من خلال انخفاض عدد الاناث الحوامل فكانت الحصيعة انخفاضا في القدرات التكاثرية للذكور الذي يشير الى ان التغييرات الجمالية الظاهرية التي يحصل عليها بعض الذكور جراء استعمال هذه العقاقير تؤدي الى خراب داخلي وخلا واضحا في الخصوبة وربما في جوانب فسلجية اخرى لم تشملها هذه الدراسة .

من عملية تأيض التستوستيرون في الكبد وان حقن 0.5 ملغم من البروجستيرون في ذكور الفئران سبب تأثيرا واضحا في السلوك الجنسي لتلك الحيوانات ، وفي نفس السياق اشار (2010). Singh *et al.* الى ان حقن البروجستيرون في الذكور يسبب تغييرات نسجية في البربخ وانخفاض اعداد طلائع الحيامن وخصوبة الذكور وانخفاض وزن الخصية

يتضح من دراسات الباحثين السابقين ونتائج هذه الدراسة ان الاستروجين والبروجستيرون المكونان الاساسيان لعقار منع الحمل Oral contraceptives قد سببا تثبيطا لافراز هرموني LH و FSH من الغدة النخامية سواء كان هذا التثبيط بعروته الطويلة من خلال تثبيط افراز Gn-Rh من غدة تحت المهاد Hypothalamus او بعروته

## References

-Atanassova , N .; Mckinnell , C. & Turner , K.(2001). Age cell and region specific immuno expression of estrogen receptors  $\alpha$  (but not estrogen receptors  $\beta$ ) during postnatal development of the epididymis and Vas deferens of the rat and disruption of this pattern by neonatal treatment with diethylstilbestrol .Endocrinology 142:874-886.

-Atanassova , N. ; Mckinnel,C. & walker , M.(1999).Permanent effects of neonatal estrogen exposure in rats on reproductive hormone levels , sertoli cell number and efficiency of spermatogenesis in adulthood . Endocri. 140-5364-5373.

-Baillargeon, J. (2005). Association between the Current Use of Low-Dose Oral Contraceptives and Cardiovascular Arterial Disease: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism* 90 (7): 3863–70.

- Bandera, CA (2005). "Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer". *J.Rep.Med* 50 (6): 399–406.

-Blackburn, R. ; cunkelman , J. & zlider , V. (2000). Oral contraceptives – An update (population Reports series A , no.9) university school of Public Health, pollution information program.

-Blanco-Molina, Á.& Monreal, M. (2010). Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 8 (2): 211–5.

- Burkman , R.: schlesselman , j. & zieman , M. (2004). Safety concerns and health benefits . associated with oral contraception . Am . j . obset . Gynecol ., 190 , 5-22 .

-Chenyu,C.;Guodong, G.& Weiquan, H.(2008). A study on co-

localization of FSH and its receptor in rat hippocampus . J Mol Hist. 39:49–55.

**-Connolly, p .; & Resko(1989).** Progesterin effects reproductive behavior and androgen receptors dynamic in male guine pig brain. Brain Res.305:312-316.

**- Diane,M.; Larry,j& David, C. (1994).** Progesterone and sexual behavior inmales .psychoneuroendocrinology 19(57).553-562.

**-Glasier, A. (2010).** Contraception. In Jameson, J. Larry; De Groot, Leslie J.. *Endocrin.*(6th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier. pp. 2417–2427.

**- Hammond , G. ; Rabe , T . & wonger , j. (2001).** Predinical profiles of progestin used in formulation of oral contraceptives therapy .j .Am.Obstet . Gynecol.,185 ; 4-31

**-Handelsman , D .; wishart , S . & Conway , A . (2000) .** Oestradiol enhances testosterone – induced suppression of human spermatogenesis . Hum . Reprod . 15:672-679

**- Huber, J.; Bentz, E. Ott, J.& Tempfer, C.(2008).** Non-contraceptive benefits of ora contraceptives. Expert Opinion on Pharmacotherapy **9** (13): 2317–25.

**- Huber, J. & Walch, K. (2006).** Treating acne with oral contraceptives: Use of lower doses". *Contraception* **73** (1): 23–29.

**Humason, G.L. (1972).** Animal tissue techniques. Freeman, W.H. (3<sup>th</sup> ed.) ,

San Francisco press. UAS.PP.641.

**-Joachim ,W. ; Jan-Bernd & Mars , C.(2007).**Mammalian spermatogenesis .Func. Develop.t Embryol.1(2):99-117.

**-Joan, C.; François, C.; Maria, J.; Elena, M.; Silke, H.: Gonzalo, M.& Francisco, P.(2008).** Molecular cloning of Senegalese sole (*Sol senegalensis*) follicle stimulating hormone and luteinizing hormonesubunits and expression pattern during spermatogenesis.General and comparative endocrinol. 156(3):470-481.

**-Kemmeren, J.; Tanis, B.; Van Den Bosch, M.; Bollen, E.; Helmerhorst, F.; Van Der Graaf, Y.; Rosendaal, F.& Algra, A. (2002).** Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Study: Oral Contraceptives and the Risk of Ischemic Stroke". *Stroke* **33** (5): 1202–0218.

**-Ketting , E . (1988).** The relative reliability of oral contraceptives ; findings of on epidemiological study contraception , 37 , 343- 348 .

**-Kicklighter, E.J. and Norman, R.J. (1989).**Clin. Chem. 43:654-660.

**-Klassen, R. & Persaud, T. (1978).**Influence of alcohol on the reproductive system of male rat . Int. J. Fertil. 23:176-184.

- **Krishnamurty, H.; danilovich, N.; Morales, C. & Sairm, M. (2000).** Qualitative and Quantitative decline phosphate by human placental microsomes during aromatization of androstenedione. *J. Biol. Chem.* 249:5364-5372.
- **Levin, E. & Hammes, S. (2011).** Estrogens and progestins. In Brunton; *pharmacological basis of therapeutics* (12th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. 1163–1194.
- **Liza, O.; Kirsten, M.; Robertson, E. & Evan, R. (2001).** Estrogen and spermatogenesis. *Endocrinol. Rev.* 22(3):289-318
- **Mckinnell, C.; atanassova ; N. & Williams K. (2001).** suppression of androgen action and the induction of gross abnormalities of the reproductive tract in male rats treated neonatally with diethylstilbestrol. *J. Androl* ,22:323-338.
- **Nelson, A. & Cwiak, C. (2011).** Combined oral contraceptives (COCs). *Contraceptive technology* (20th revised ed.). New York: Ardent Media. pp. 249–341
- **Ogawa, S.; Lubahn, D. & Korack, K. (1997).** Behavioral effects of estrogen gene disruption in male mice. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 94:147-1481.
- **Pelletier ; Labrie, C. & Labrie, F. (2000).** Localization of estrogen receptors  $\alpha$ , estrogen receptor  $\beta$  and androgen receptors in the rat reproductive organs. *J. Endocrinol.* 165: 539-370.
- **Sinph, A.; Pendey, S.; Zaidi, H. & Vinod, K. (2010).** A study of effect of progesterone on epididymis in albino Rats. *J. anat. Soc. India*, 59(2):197-200.
- **Speroff, L. & Philip, D. (2011).** "Oral contraception". A clinical guide for contraception (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 19–152.
- system of male rat. *Int. J. Fertil.* 23:176-184.
- **Van vliet, H.; Grimes, D.; Helmerhorst, F. & Schulz, F. (2006).** Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Review). *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, Art. No. CD0020.
- **Vega, S.; Guzman, P.; Garcia, I. & Espinosa, J. (1988).** Sperm shape abnormality and urine mutagenicity in mice treated with niclosamide. *Mutant Res* ; 204 :269-276.
- **Vo, C. & Carney, M. (2007).** Ovarian Cancer Hormonal and Environmental Risk Effect. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 34 (4): 687–700, viii.
- **Wyrobek, A. and Bruce, W. (1975).** Chemical induction of sperm abnormalities. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72: 4425-4429.