Study of Cytogenetic Effects of Cimetidine Drug in White mice (*Mus musculus*)

T.G. Mohamed
Applied Sciences Dept., University of Technology, Baghdad.
A.A. Mohamed
Applied Sciences Dept., University of Technology, Baghdad.

Received on 19/5/2016 & Accepted on 29/9/2016

ABSTRACT
This study aimed to detect the cytogenetic effects of Cimetidine drug, which used in the treatment of gastric ulceration, reflux oesophagitis through the tests (mitotic index of Somatic cells in bone marrow and spleen, frequency of micronuclei, chromosomal aberrations in bone marrow cells and sperm head abnormalities. By choosing three doses (0.8,1.6 ,3.2)mg/kg B.W on lab. mice *Mus musculus*.
The results showed that the drug made the following changes:
1. Induced inhibition of cellular division in Somatic cells Bone marrow and Spleen.
2. Increased in frequency of micronuclei.
3. Increased significantly spontaneous frequency of chromosomal aberration in bone marrow.
4. Has the ability to induce head sperm abnormalities as compared with controls.
In conclusion, the Cimetidine has cytogenetic effects (mutagenic potential against carcinogens).

التأثيرات الوراثية الخلوية لعقار السيميتيدين (Cimetidine) في الفئران البيضاء المختبرية *Mus musculus*

الملخص
هدفت الدراسة الكشف عن التأثيرات الوراثية الخلوية لعقار السيميتيدين Cimetidine والذي يستخدم بشكل واسع في علاج قرحة المعدة وارتجاع المريء وعسر الهضم وذلك من خلال اختبار (معامل الانقسام الخلوي للخلايا الجسمية لكل من خلايا نقي العظم والطحال، وتشكيل النوى الصغيرة والاختلالات الكروموسومي والتشوهات في رؤوس النطف). لقد اختبرت ثلاثة تراكيز كجرع (0.8 و1.6 و3.2) ملغم/كغم من وزن الجسم للفئران المختبرية .
لقد اظهرت النتائج ما يلي:
1.حصول تثبيط معنوي في انقسام الخلايا الجسمية لكل من نقي العظم والطحال.
2.زيادة في تكرار تشكيل النوى الصغيرة.
3.زيادة جوهرية في تكرار التغيرات الكروموسومية لخلايا نقي العظم.
4.للعقار القابلية على استحثاث التشوهات في رؤوس النطف مقارنة بالعينات القياسية.
من ثم الاستنتاج بأن لعقار السيميتيدين تأثيرات وراثية خلوية (طفرات جينية كامنة ضد المسرطنات)

1.المقدمة

عقار السيميتيدين Cimetidine يعتبر من الأدوية التي تعالج الكثير من أمراض الجهاز الهضمي مثل قرحة المعدة، ارتجاع المريء وعسر الهضم. يعمل على تثبيط افراز الحمض المعدي ويعمل على التئام التقرحات المعدية والمعوية، يعطى عادة عبر الممر الوعائي الدموي في الاضطرابات المعدية المعوية الحادة واحياناً عن طريق الفم.
اكتشف العقار عام 1976 ويعد من العقاقير التي استخدمت بشكل واسع حيث اشارت الاحصائيات الى ان أكثر من 15 مليون شخص تمت معالجتهم بهذا العقار[1].
بالرغم من كون ان هذا العقار يعتمد في علاج الحالات المرضية الا انه يسبب عدد من التأثيرات الجانبية (Side effects) في الجهاز العصبي المركزي وخاصة بالنسبة للأشخاص الذين تمت معالجتهم بالجرع المرتفعة ولفترات طويلة المدى ومن هذه التأثيرات حدوث صداع (Headach)، دوخه (Dizziness)، نعاساً (Somnolence)، تشوشاً ذهنياً (Mental confusion)، قلقاً (Anxiety)، اهتياجاً (Agitation)، هلوسة (Hallucination) وذهاناً (Psychosis)[2]. تزداد التأثيرات عند الاشخاص المصابين بأمراض الكلى والكبد وذلك لقدرة السيميتيدين على عبور حواجز الدم في الدماغ Barrier blood-Brain [3]. اما بالنسبة للتأثير الجانبي للسيميتيدين عند الرجال فيتعلق بظهور حالة تثدي الرجل (Gynecomastia) والعجز الجنسي (Sexual Impotence) ويعود ذلك الى كون السيميتيدين ذا خاصيه مضاده للاندروجينات (Antiandrogenic) [4].
ولعقار السيميتيدين تأثير في النساء اذ ثبت امكانية افرازه مع الحليب[5]. وان الاستخدام الطويل للسيميتيدين وبجرع عالية يظهر اورام في الغدد اللبنية في الجرذان[6]

2412-0758/University of Technology-Iraq, Baghdad, Iraq
This is an open access article under the CC BY 4.0 license http://creativecommons.org/licenses/by/4.

لقد اوضح Pereira,1987 ان للعقار تأثير في اعضاء التوالد في الجرذان بعد معاملتها به واشارت الى وجود تغيرات في اوزان الخصى والحويصلات المنوية، بينما لم يتأثر وزن الوعاء الناقل [7]. وتوصل Winters الى ان تأثير السيميتيدين يعود الى دورة التنافسي للارتباط بمستقبلات الشحمون الخصوي ثنائي الهيدروجين وتثبيط عمله[4] .
وقد اوضح Gill,1991 في دراساته الى حدوث عدد من التشوهات في نطف البربخ شملت الذنب Tail والرأس Head [8].
كما توصل France الى تأثير السيميتيدين في الميكانيكية الخلوية للجهاز التوالدي في الجرذان وأشاروا الى ان خلايا Myoid Cells تعد هدفاً لفعل السيميتيدين في الخصى [9]. أوضحت الدراسة حدوث الموت الخلوي المبرمج Apoptosis لبعض خلايا Myoid. كما يعرف السيميتيدين كسم تناسلي Reproductive Toxicant للاعضاء التناسلية الملحقة وسم خصيوي [10] Testicular Toxicant. علماً بأن الية عمل السيميتيدين في هذا الموضوع غير معروفة [9].
وفي الوقت الحاضر، يستخدم العقار كمادة فعالة مضادة لمستقبلات H2-receptor antagonist وذلك لعلاج القرحات.

2.المواد وطرائق العمل

استخدمت الفئران البيضاء *Mus musculus* والتي تم الحصول عليها من البيت الحيواني / للمركز الوطني للرقابة الدوائية / بغداد , بعمر 10-12 اسبوع وبمعدل وزن 25 غم . استخدم في التجربة (55) فأراً قسمت الى 5 مجاميع: المجموعة الأولى (5 فئران) حقنت بالمحلول الملحي Normal saline استعملت كسيطرة سالبة والمجموعة الثانية (5 فئران) حقنت بـ 4 ملغم/كغم من Mitomycin-C- استعملت كسيطرة موجبة, المجموعة الثالثة (15 فأراً) حقنت تحت الغشاء البريتوني بـ 0.8 ملغم/كغم من وزن الجسم من العقار ولثلاث فترات خلال فترة التجربة في اليوم 7و21و35 من بدأ التجربة. المجموعة الرابعة (15 فأراً) حقنت تحت الغشاء البريتوني بـ 1.6 ملغم/كغم من وزن الجسم من العقار ولثلاث فترات خلال فترة التجربة في اليوم 7و21و35 من بدأ التجربة. المجموعة الخامسة (15 فأراً) حقنت تحت الغشاء البريتوني بـ 3.2 ملغم/كغم من وزن الجسم من العقار ولثلاث فترات خلال فترة التجربة في اليوم 7و21و35 من بدأ التجربة.
اعتمدت طريقة Allen,1977 وجماعتهُ لتحضير كروموسومات خلايا نقي العظم [11], ولغرض حساب مؤشر انقسام الخلايا الجسمية لنقي العظم والطحال اعتمدت معادلة Stick,1981 وSan [12]. في حين استخدمت طريقة Schmid,1976 [13] لحساب النسبة المئوية لأستحثاث تشكيل النوى الصغيرة، في حين اعتمدت طريقة Wyrobekو Brauce,1975 [14] لحساب التشوهات في رؤوس النطف.

3.النتائج والمناقشة

I. تأثير العقار في مؤشر انقسام خلايا نقي العظم.

يبين جدول (1) المتوسط لمؤشر انقسام Mitotic index خلايا نقي العظم للفئران المختبرية , وقد اختلفت العينة القياسية السالبة جوهرياً عن العينة القياسية الموجبة المعاملة بـ 4 ملغم/كغم من عقار المايتومايسين سي -Mitomycin-C وكان مستوى الاختلاف بينهما ($P\leq0.05$), وهذا التثبيط للانقسام الخلوي للعقار MMC المعروف كونه من المواد المطفرة والمسرطنة تعمل على ارتباط هذا العقار او متأيضاته مع جزيئة الدنا DNA وله القدرة على كسر اشرطة الدنا DNA وعمل Cross linking وبالتالي يؤدي الى اعاقة تضاعف المادة الوراثية التي تعتبر المنبه الأساس لدخول الخلية في عملية الانقسام [15]. كما يلاحظ حصول تثبيط لجميع الجرع (3.2,1.6,0.8) ملغم/كغم وللأيام 7 و21 و35 من المعاملة. ان مؤشر انقسام الخلايا لدى عينات الفئران المعاملة بعقار Cimetidine كما هو مقدر بمتوسط عدد الخلايا المنقسمة لخلايا نقي العظم هو اقل جوهرياً والاحتمالية ($P\leq0.01$) مما هو عليه الحال في العينة القياسية السالبة للجرع الثلاث والفترات الزمنية. هذه النتائج تتفق مع دراسة على عقار الريبافارين في الفئران البيض حيث يلاحظ انخفاض في معامل الانقسام بزيادة الجرع [16] هنالك عدة عوامل تعمل على تثبيط او تقليل معامل الانقسام بزيادة الجرعة مثل عدم تصنيع الـ DNA او RNA او خلل في ايصال الشفرة الى الخلية لتحفيزها على الانقسام.

*II.*تأثير العقار في مؤشر انقسام خلايا الطحال.

توضح النتائج في جدول (2) ان معاملة الفئران بالعقار MMC ادى الى انخفاض في معدل مؤشر الانقسام الخلوي لخلايا الطحال أذ بلغ (1.70)% مقارنة بالسيطرة السالب(5.0)% وكان مستوى الاختلاف بينهما جوهرياً والاحتمالية اقل من $P\leq0.01$, وذلك كون MMC من المواد المطفرة والمسرطنة المعروفة التي تعمل على اعاقة الانقسامات الخلوية, و عند معاملة الفئران بالعقار السيميتيدين اظهرت الجرعة الاولى 0.8 ملغم/كغم انخفاضاً معنوياً مقارنة بالسيطرة السالبة وكان مستوى الاختلاف $P\leq0.01$ للأيام (7 و21 و35) من المعاملة. في حين اظهرت الجرعتين (1.6و3.2) ملغم/كغم انخفاضاً معنوياً $P\leq0.05$ خلال الاسبوع الاول من المعاملة، ولم يصل مستوى الانخفاض في مؤشر انقسام الخلايا بعد الاسبوع الثالث والخامس الى مستوى الدلالة المعنوية، والتي قد تعود الى تنشيط أنظمة اصلاح الدنا DNA (DNA repair systems), او الى فعالية بعض الانزيمات في خلايا الكبد التي تعمل على ازالة التأثيرات السامة للمركبات الوسطية للعقار.

III. قابلية العقار على استحثاث النوى الصغيرة

لقد اعتمد اختبار النوى الصغيرة (Micronuclei) والتي هي عبارة عن قطع كروموسومية خالية من القطع المركزية (Centromers) لديها القدرة على التحام نهاياتها وتكوين تشكيلات كروية صغيرة تشبه النواة شكل (1).

يظهر جدول (3) المعدل والخطأ القياسي لمعدل تشكيل النوى الصغيرة لكل من فئران السيطرة السالبة والموجبة والفئران المعاملة بعقار السيميتيدين, اذ يلاحظ زيادة في معدل تشكيل النوى الصغيرة للعينة القياسية الموجبة, كما تشير النتائج الى وجود تأثير معنوي بمستوى ($P\leq0.05$) مقارنة بين العينتين, وذلك لقدرة عقار MMC على استحثاث كسور كروموسومية والتي تؤدي الى زيادة في معدل ظهور نوى صغيرة. كما يلاحظ زيادة ظهور النوى الصغيرة بزيادة الجرعة وهذه الحالة ربما تعود الى ان الجرع العالية تعمل على استحثاث اضرار كروموسومية اكثر، اما على مستوى الفترة الزمنية التي تستغرقها المعاملة بالعقار فقد اظهرت النتائج اعلى فترة استحثاث النوى هو في الاسبوع الخامس من المعاملة ولجميع الجرع وبمستوى معنوي $P\leq0.01$, مما يشير الى التأثير السمي الخلوي للتراكيز العالية وتأثير الفترة الزمنية الطويلة.

ان تشكيل النوى الصغيرة ناتج عن حالات غير طبيعية في فعالية الخلايا ناتجة عن عدم انقسام القطع المركزية Centromeres للكروموسومات او بسبب ضرر في الدنا DNA تؤدي الى عدم تشكيل خيوط المغزل[17] . أن هذه النتائج تتوافق مع دراسات اخرى للكشف عن التأثيرات السمية الخلوية والسميه الوراثية لعقار "Sustanon "100 في الخلايا الجنسية للفئران البيض حيث يلاحظ زيادة في تشكيل النوى الصغيرة بزيادة الجرعة [18].

IV. الأختلالات الكروموسومية

درست بعض حالات الأختلالات الكروموسومي Chromosomal aberrations لخلايا نقي العظم للفئران المعاملة بالعقار وغير المعاملة كل من (السيطرة السالبة والموجبة) والممثلة بكروموسوم حلقي Ring chromosome، كسر كروموسومي Chromosome break , كسر كروماتيدي Chromatide break، كروموسوم ثنائي المركز Di centric ، الثلم Gap chromosome و حالات الحذف Deletions شكل (2).

ان الأختلالات الكروموسومي يمكن ان يحصل ذاتياً Spontaneous والتي تكون ضمن كفاءة انظمة الاصلاح Repair systems للكائن الحي، ويمكن ان يستحث من خلال عوامل غير طبيعية في الخلية تؤثر على الصيغة التركيبية للكروموسوم او تؤثر على آلية الحركة اثناء الانقسامات الخلوية، ان زيادة معدل حصول الأختلالات الكروموسومي يعتبر مؤشر اذ يقترن بزيادة الطفرة Mutation الوراثية وظهور بعض الاورام والسرطانات.

لقد اظهرت النتائج القابلية العالية لعقار MMC على استحثاث الأختلالات الكروموسومي كونه من المواد القاعدية التي تعمل على تثبيط النمو ويؤدي الى استحثاث كسور كروموسومية وكروماتيدية والتي تؤدي الى استحثاث التبدلات الكروموسومية Sister chromatide exchanges وكذلك له القدرة على احداث تغيرات تركيبية وعددية Structural and numerical aberrations لخلايا نقي العظم في الفئران [19] وذلك من خلال قدرته او مركباته التأيضية على كسر اشرطة الدناDNA وعمل Cross-linking.

تشير نتائج المقارنة بين الفئران المعاملة بالعقار السيميتيدين وللتراكيز الثلاث (0.8 و1.6 و3.2) ملغم/كغم وللفترات (7 و 21و35) يوم من المعاملة وكما مبينه في الجداول (4) و(5) و(6). وباستخدام اختبار (t-test) الى وجود فرق معنوي عال بين الفئران غير المعاملة السيطرة السالبة والفئران المعاملة بالعقار بعد (7 و21 و35) يوم من المعاملة لجميع الجرع المستخدمة مما يشير الى التأثير السمي الخلوي Cytotoxic للعقار. قد يعمل العقار او مركباته الايضية على الارتباط بالمواقع الحساسة من الدنا DNA والالتصاق بها مما يؤدي الى حصول ضرر Damage او من خلال حث بعض الانزيمات لبعض العضيات الخلوية التي تؤثر سلبياً مما يؤدي الى حصول الخطأ الوراثي والطفرة، ومن هنا يمكن تصنيف هذا العقار ضمن المواد المطفرة Mutagencity وذلك لزيادة قابليته على استحثاث الأختلالات الكروموسومي [20].

ان هذه النتائج تدعم الدراسات الأخرى التي كشفت عن استحثاث بعض العقاقير لحدوث الأختلالات الكروموسومي, فعند معاملة ذكور الفئران البيض بعقار سيفوتاكسيم Cefotaxim اظهرت النتائج الى ان العقار تسبب في زيادة الأختلالات الكروموسومية بعد المعاملة بالجرعة 600 ملغم/كغم [21].

V .التشوهات في رؤوس النطف

درس تأثير عقار Cimetidine المستخدم لعلاج حالات قرحة المعدة بتراكيز (0.8 و1.6 و3.2) ملغم/كغم من وزن الجسم ولفترات (7 و21 و35) يوم من المعاملة لغرض معرفة قابلية العقار على استحثاث التشوهات في رؤوس النطف الممثلة تضخم الرأسHammer head , انحراف قمة كلاب الرأس Apical hook , فقدان كلاب الرأس Acrosome loss , معيوب الجسم الطرفيAcrosome defective , تشوهات أخرى Other abnormalities (شكل الرأس الشريطي Ribbon shap , الشكل الوتدي Pin shap , رأس يشبه المطرقة , رأس غير منتظم الشكل).

أ- خلال فترة الاسبوع من المعاملة بالعقار السيميتيدين والتي تمثل مرحلة تأثير العقار على النطف في لمرحلة الخلايا المنوية Spermatides. يظهر الجدول (7) معدل التشوهات الحاصلة بفعل الجرع الثلاث (0.8 و 1.6 و3.2) ملغم/كغم والتي تشير الى وجود اختلافات معنوية ($P\leq0.01$) بين الفئران غير المعاملة (السيطرة السالبة) والفئران المعاملة بعقار MMC والتي ترجع الى كون MMC مادة معروفة كمادة مطفرة ومسرطنة تعمل على تكوين جذور حرة Free redicals تؤثر على الدنا DNA.

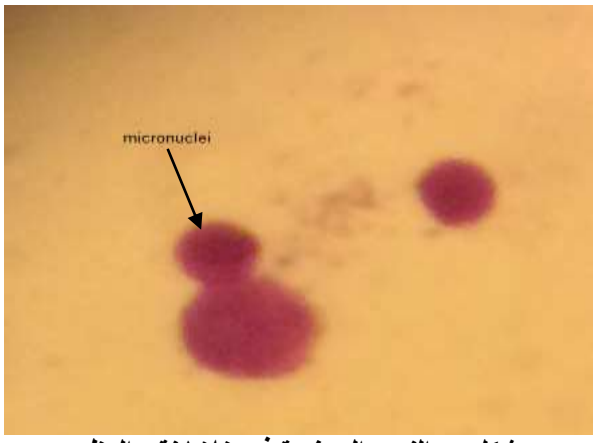
في حين يشير تحليل اختبار t-test الى وجود اختلاف معنوي $p\leq0.05$ عند المقارنة بين مجموع التشوهات الحاصلة للفئران المعاملة بالجرعة 0.8 ملغم/كغم مقارنة بالعينة القياسية السالبة، في حين اختلفت الجرعتين 1.6 و3.2 ملغم/كغم جوهرياً في معدل

التشوهات الحاصلة لرؤوس النطف خلال الاسبوع الاول من المعاملة مقارنة بالسيطرة السالبة وكان مستوى الاختلاف ($P\leq0.01$).

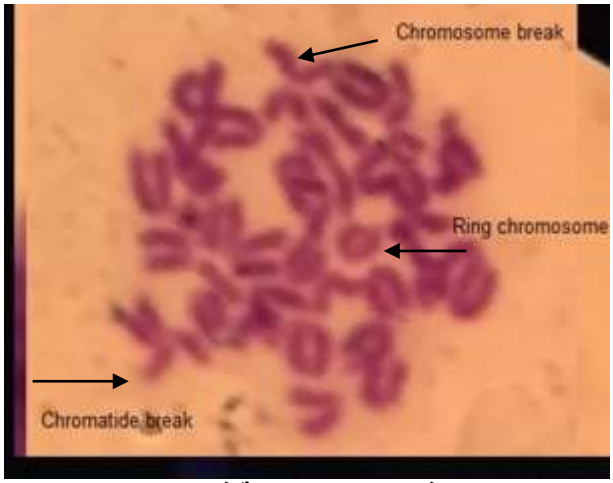
ان هذه المرحلة من تطور نمو النطف ونضجها تؤثر على الشكل الخارجي واستطالة النطف وتكوين النواة nuclei formation, والتي تؤثر عدد كبير من الجينات على العديد من الانزيمات لخلايا سيرتولي Sertoli cells واهمها انزيم Cycline cdk2 dependent kinase [22].من خلال الدراسات على خصوبة الانسان والتكرار العالي لمعدل التغيرات الكروموسومية وجد ان هنالك علاقة بين تكثف الكروموسوم chromosome condensation والشكل العام للنطف من خلال دراسة وتحليل الهيئة الكروموسومية للنطف والتي اشارت الى عدم وجود علاقة بين التغيرات الكروموسومية وخصوبة الرجل ولكن الاشكال غير الطبيعية وقلة النطف ترتبط مع زيادة التغيرات الكروموسومية في النطف [23].

ب- جدول (8) يبين متوسط الاشكال غير الطبيعية لرؤوس النطف بعد ثلاث اسابيع من المعاملة والتي تمثل فترة التأثير على مرحلة الخلايا الامية للنطف Spermatocytes , والتي تظهر عند المقارنة ما بين العينة القياسية السالبة والموجبة في اختبار t-test وجود فرق جوهري والاحتمالية ($P\leq0.01$). في حين اختلفت العينتين 0.8 و1.6 ملغم/كغم عند مقارنتها مع العينة القياسية السالبة معنوياً والاحتمالية اقل من 0.01 , اما الجرعة 3.2 ملغم/كغم فقد كان مستوى الاختلاف ($P\leq0.05$)

ت-جدول (9) يمثل نتائج الفترة ما بعد خمسة اسابيع من المعاملة والتي تمثل مرحلة التأثير على الخلايا النطفية Spermatogonia والتي تمثل مرحلة مهمة في عملية نضج النطف الطبيعية , ان عملية تكوين النطف تنجز خلال فترة (5) اسابيع [24]. لقد كان مستوى التشوهات الحاصلة تلقائياً Spontaneous في فئران السيطرة السالبة (7.1) في حين كان مستوى التشوهات الحاصلة في الفئران المعاملة بعقارMMC يساوي (25.4) وكان مستوى الاختلاف بين العينتين $P\leq0.01$, في حين يلاحظ ارتفاع قيم التشوهات الحاصلة في الفئران المعاملة بعقار السيميتيدين بزيادة الجرعة أذ كانت (32.7 , 39.2 ,41.82) للجرع (0.8 و 1.6و 3.2) ملغم/كغم على التوالي وقد اختلفت جميعها جوهرياً عند مقارنتها بالعينة القياسية السالبة والاحتمالية $P\leq0.01$. ومن هذه النتائج يلاحظ زيادة التشوهات بصورة طردية مع تركيز العقار كما يلاحظ مدى او قابلية السيميتيدين بتراكيزه الثلاث المعتمدة على استحثاث التشوهات لرؤوس النطف. ان الطفرة في الخلايا الجنسية قد تؤدي الى تطور السرطان Carcinogenicity [25]. تتفق هذه النتائج بوجود زيادة في معدل التشوهات لرؤوس النطف للفئران المعاملة بعقار Dexamethazone [26].



شكل 1: النوى الصغيرة في خلايا نقي العظم



شكل2: الانحرافات الكروموسومية في خلايا نقي العظم.

جدول 1: معامل الانقسام الخيطي للفئران المعاملة بجرع مختلفة من عقار السيميتيدين في خلايا نقي العظم

الحالة	يوم7 SE ± Mean	يوم21 SE ± Mean	يوم35 SE ± Mean
العينة القياسية السالبة	*0.77±7.80		
العينة القياسية الموجبة	0.78±3.25		
ملغم/كغم 0.8 الجرعة	**0.07±0.47	**0.04±3.63	*0.12±5.51
ملغم/كغم 1.6 الجرعة	**0.11±1.84	**0.27±2.70	**0.18±3.25
ملغم/كغم 3.2 الجرعة	**0.08±2.68	**0.13±2.10	**0.13±1.34

Mean=المتوسط, SE=الخطأ القياسي, *=P<0.05 , **=P<0.01

جدول 2:معامل الانقسام الخيطي للفئران المعاملة بجرع مختلفة من عقار السيميتيدين في خلايا الطحال

الحالة	يوم7 SE ± Mean	يوم21 SE ± Mean	يوم35 SE ± Mean
العينة القياسية السالبة	**0.55±5.0		
العينة القياسية الموجبة	0.14+1.70		
ملغم/كغم 0.8 الجرعة	**0.13±0.76	**0.09±1.37	**0.08±1.52
ملغم/كغم 1.6 الجرعة	*0.16±3.10	0.08±4.50	0.58±4.60
ملغم/كغم3.2 الجرعة	*0.13±3.50	0.44±4.90	0.53±4.16

Mean=المتوسط , SE=الخطأ القياسي , *=P<0.05 , **=P<0.01

جدول 3: النوى الصغيرة في نقي العظم للفئران المعاملة بجرع مختلفة من عقار السيميتيدين

الحالة	يوم7 SE ± Mean	يوم21 SE ± Mean	يوم35 SE ± Mean
العينة القياسية السالبة	*0.35±0.61		
العينة القياسية الموجبة	0.17±2.29		
ملغم/كغم0.8 الجرعة	*0.04±2.30	**0.14±2.95	**0.12±3.12
ملغم/كغم1.6 الجرعة	**0.09±2.50	**0.09±3.07	**0.09±3.54
ملغم/كغم3.2 الجرعة	**0.14±2.94	**0.13±3.35	**0.05±3.58

Mean=المتوسط, SE=الخطأ القياسي, *=P<0.05 , **=P<0.01

جدول 4: قابلية عقار السيميتيدين على استحثاث الزيغ الكروموسومي بعد الاسبوع الاول من المعاملة.

الحالة	كروموسوم حلقي	الثلم	كسر كرومو سومي	كسر كروماتيدي	ثنائية المركز	الحذف	مجموع التشوهات	مستوى الأحتمالية عند المقارنة باختبار t-test
	SE ± Mean	SE ± Mean	SE ± Mean	SE ± Mean	SE ± Mean	SE ± Mean	SE ± Mean	
العينة القياسية السالبة	0.02±0.28	0.01±0.14	0.03±0.51	0.04±1.11	0.04±1.13	0.05±0.47	0.03±3.64	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.14±1.15	0.17±0.79	0.08±0.71	0.09±1.81	0.11±2.50	0.23±3.09	0.13±10.05	
الجرعة 0.8 ملغم/كغم	0.04±1.64	0.03±0.20	0.21±1.68	0.01±1.53	0.04±1.78	0.01±0.25	0.05±7.08	P<0.01
الجرعة 1.6 ملغم/كغم	0.07±1.75	0.03±0.23	0.05±1.61	0.03±2.71	0.03±4.38	0.02±0.19	0.23±10.87	P<0.01
الجرعة 3.2 ملغم/كغم	0.16±1.59	0.07±0.70	0.04±0.27	0.08±0.45	0.10±1.71	0.28±2.67	0.12±7.39	P<0.01

جدول 5: قابلية عقار السيميتيدين على استحثاث الزيغ الكروموسومي بعد الاسبوع الثالث من المعاملة.

الحالة	كروموسوم حلقي SE ± Mean	الثلم SE ± Mean	كسر كروموسومي SE ± Mean	كسر كروماتيدي SE ± Mean	ثنائية المركز SE ± Mean	الحذف SE ± Mean	مجموع التشوهات SE ± Mean	مستوى الأحتمالية عند المقارنة باختبار t-test
العينة القياسية السالبة	0.02±0.28	0.01±0.14	0.03±0.51	0.04±1.11	0.04±1.13	0.05±0.47	0.03±3.64	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.14±1.15	0.17±0.79	0.08±0.71	0.09±1.81	0.11±2.50	0.23±3.09	0.13±10.05	
الجرعة 0.8 ملغم/كغم	0.04±1.81	0.03±0.26	0.02±0.18	0.02±1.58	0.02±2.08	0.01±0.28	0.03±6.19	P<0.01
الجرعة 1.6 ملغم/كغم	0.03±1.51	0.05±016	0.08±1.31	0.02±2.01	0.02±3.18	0.05±0.18	0.04±8.35	P<0.01
الجرعة 3.2 ملغم/كغم	0.06±2.27	0.06±0.75	0.03±0.24	0.04±0.81	0.09±2.32	0.09±3.15	0.06±9.54	P<0.01

جدول 6: قابلية عقار السيميتيدين على استحثاث الزيغ الكروموسومي بعد الاسبوع الخامس بعد المعاملة.

الحالة	**كروموسوم حلقي SE ± Mean**	**الثلم SE ± Mean**	**كسر كروموسومي SE ± Mean**	**كسر كروماتيدي SE ± Mean**	**ثنائية المركز SE ± Mean**	**الحذف SE ± Mean**	**مجموع التشوهات SE ± Mean**	**مستوى الأحتمالية عند المقارنة باختبار t-test**
العينة القياسية السالبة	0.02±0.28	0.01±0.14	0.03±0.51	0.04±1.11	0.04±1.13	0.05±0.47	0.03±3.64	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.14±1.15	0.17±0.79	0.08±0.71	0.09±1.81	0.11±2.50	0.23±3.09	0.13±10..05	
الجرعة 0.8 ملغم/كغم	0.01±1.96	0.01±0.32	0.01±0.22	0.02±1.75	0.19±1.99	0.01±0.29	0.04±6.53	P<0.01
الجرعة 1.6 ملغم/كغم	0.03±1.66	0.06±0.21	0.06±1.51	0.06±2.23	0.04±3.25	0.07±0.24	0.05±9.1	P<0.01
الجرعة 3.2 ملغم/كغم	0.15±2.73	0.13±0.69	0.02±0.16	0.15±2.53	0.21±4.65	0.06±0.91	0.12±11.67	P<0.01

جدول 7: تأثير عقار السيميتيدين في نطف الفئران بعد الاسبوع الاول من المعاملة.

الحالة	تضخم الرأس SE ± Mean	انحراف قمة كلاب الرأس SE ± Mean	فقدان كلاب الرأس SE ± Mean	معيوب الجسم الطرفي SE ± Mean	تشوهات أخرى SE ± Mean	مجموع التشوهات SE ± Mean	مستوى الأحتمالية عند المقارنة باختبار t-test
العينة القياسية السالبة	0.58±2.1	0.48±1.9	0.51±2.2	0.1±0.3	0.2±0.6	0.37±7.1	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.57±10.2	1.14±6.7	1.16±5.3	0.1±0.7	0.60±2.5	0.71±25.4	
الجرعة 0.8ملغم/كغم	0.49±1.0	0.3±2.0	0.66±1.7	0.49±1.7	0.38±2.8	0.46±9.2	P<0.05
الجرعة1.6 ملغم/كغم	0.90±7.8	0.67±4.9	1.53±5.4	1.05±5.0	1.35±6.6	1.10±29.7	P<0.01
الجرعة3.2ملغم/كغم	5.22±18.8	1.54±3.1	0.26±3.92	0.62±3.1	1.11±5.5	1.75±34.4	P<0.01

جدول8: تأثير عقار السيميتيدين في نطف الفئران بعد ثلاث اسابيع من المعاملة.

الحالة	تضخم الرأس SE ± Mean	انحراف قمة كلاب الرأس SE ± Mean	فقدان كلاب الرأس SE ± Mean	معيوب الجسم الطرفي SE ± Mean	تشوهات أخرى SE ± Mean	مجموع التشوهات SE ± Mean	مستوى الأحتمالية عند المقارنة باختبار t-test
العينة القياسية السالبة	0.58±2.1	0.48±1.9	0.51±2.2	0.1±0.3	0.2±0.6	0.4±7.1	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.57±10.2	1.14±6.7	1.16±5.3	0.1±0.7	0.60±2.5	0.71±25.4	
الجرعة 0.8ملغم/كغم	0.4±6.4	0.2±1.8	0.75±6.1	0.33±2.3	0.31±2.1	0.39±18.7	P<0.01
الجرعة1.6 ملغم/كغم	1.33±6.2	0.65±3.7	0.85±4.7	0.87±6.8	0.89±10.7	0.91±32.1	P<0.01
الجرعة3.2مل غم/كغم	3.02±7.2	0.74±8.2	4.67±14.3	0.42±2.6	0.49±2.7	1.86±34.0	P<0.05

جدول9: تاثير عقار السيميتيدين في نطف الفئران بعد خمسة اسابيع من المعاملة.

الحالة	تضخم الرأس SE ± Mean	انحراف قمة كلاب الرأس SE ± Mean	فقدان كلاب الرأس SE ± Mean	معيوب الجسم الطرفي SE ± Mean	تشوهات أخرى SE ± Mean	مجموع التشوهات SE ± Mean	مستوى الاختلاف p-value والمعاملة باختبار t-test
العينة القياسية السالبة	0.58±2.1	0.48±1.9	0.51±2.2	0.1±0.3	0.2±0.6	0.37±7.1	P<0.01
العينة القياسية الموجبة	0.57±10.2	1.14±6.7	1.16±5.3	0.1±0.7	0.60±2.5	0.71±25.4	
الجرعة0.8 ملغم/كغم	0.16+10.4	0.22±2.5	0.64±12.1	0.54±4.4	0.36±3.3	1.63±32.7	P<0.01
الجرعة1.6 ملغم/كغم	1.77±10.8	0.74±5.4	0.95±6.8	0.94±5.3	1.13±10.9	1.10±39.2	P<0.01
الجرعة3.2 ملغم/كغم	0.55±15.0	0.08±6.93	0.59±11.7	1.09±6.17	0.77±2.02	0.61±41.82	P<0.01

References

[1] Gledhill, T. (1983).Cimetidine 6 years later: a review. Can. J. Sur., 26:312-315.
[2] Omogia, S. (1995).The anesthesia drugs hundbook.2ed edition. Mosby, U.S.A. PP: 53-33.
[3] Goth, A. (1984).Medical pharmacology.11thedition.C.V.Mosby company, U. S. A.pp:208-225.

[4] Winters, S.J; Banks, J.L. and Loriaux, D.L (1979).Cimetidine is an antiandogen in the rat. Gastroentrology, 79:504-504.
[5] Ellenhorn, M.J. and Barceloux, D.G. (1988). Medical toxicology. Elsevier, New York. PP: 434-437.
[6] Leslie, G.G.; Noakes, D.N.; Politt, F.D.; Roe, F.J.C. and Walker, T.F. (1981). A tow-year study with cimetidine in the rat: Assessment for chronic toxicity and carcinogenicity. Tosicol. Appl. Pharmacol., 61:119-137.
[7] Pereira, O.C.M. (1987).Some effects of cimetidine on the reproductive organs of rats. Gen. Pharmacol., 18:197-199.
[8] Gill, M. Sareen, M.L. and Sanyal, S.N. (1991). Effect of H2-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male antagonists, cimetidine and ranitidine on reproductive functions in male mice. Ind.J .Exp. BIOL. 29(10):900-906. (Abstract-online).
[9] France, L.R.; Leal, M.C.; Sasso-Cerri, E.; Vasconcelos, A.; Debeljuk, L. and Russell. L.D. (2000).Cimetidine (Tagamet) is a reproductive toxicanr in male rats effecting preitubular cells Biol.Reprod, 63:140-1412.
[10] Hamid, Q., Khan, M.Y., (2005). Study of the effects of cimetidine upon rat testis pak Armed forces Med. J. 55(2): 106-10.
[11] Allen, J.; Suler, C.F.; Mendes, R.W. and Latt, S.A. (1977). Asimplified technique for in vivo analysis of SCE using 5-Brdu tablets. Cytogenet. Cell Genet.18:231-237.
[12] Stich, H. and San, C. (1981).Topics environmental phsoilog and medicine in (Short-Term Test for Chemecal Carcinogen), Springer Veriag. New York P.187-199.
[13] Schmid, W. (1976). The cell micronucleus test for cytogenetic analysis in: Hollander, A. (ed.). Chemical muatagens principles and methods for their detection volume four. Plenum press, New York and London. pp. 31-53.
[14] Wyrobek, A. and Bruce, W. (1975). Chemical induction of sperm abnormalities in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 72: 4425 – 4429.
[15] Padmanabhan, S.; Tripathi, D.; Vikram, A.; Ramarao, P. and Jena, G (2009). Methotrexate induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice intervention of folic and folinic acid. Mutat Res. 673 (1):43-52.
[16] الدليمي, صفا صلاح. (2013). التأثيرات الوراثية الخلوية والتشوهات الخلقية لعقار الريبافارين في الفئران البيضاء.رسالة ماجستير- جامعة تكريت.ص 63-61.
[17] Takada, S.;Kelkar,A. and Theurkauf,W.(2003):Drosophila checkpoint kinase 2 couples assembly to genomicintegrity. cell, 113:87-99.
[18] الجنابي، عباس (2009). التأثيرا السمية الخلوية والسمية الوراثية لعقار "Sustanon"100 في الخلايا الجنسية الذكرية للفأر المختبري Mus musculus. المجلة العراقية للتقانات الحياتية. مجلد 8 (1):342-351.
[19] Nagla, Z.;Mahmoud,F. and Ayman,M.(2014):Cytogenetical and Molecular studies to evaluate the cytotoxic effects of MMC on male albino mice. Global J. pharmacology 8(4):532-541
[20] عبدالوهاب، أفنان اسماعيل ومحمد، عباس عبد الله وحسين، شلال مراد (2011): التاثير الوراثي الخلوي للمستخلص الكحولي الاثيلي لأوراق نبات المعدنوس في خلايا نقي العظم للفئران المختبرية.مجلة الهندسة والتكنولوجيا 29(1):1-10.
[21] صادق، وجدي (2011). تقدير السمية الوراثية للمضاد الحيوي سيفوتاكسيم في ذكور الفئران البيضاء.مجلة جامعة تكريت لعلوم الزراعة .مجلد 11(1):286-295.
[22] Suarez, S. (2008). Control of hyperactivation in sperm. Human Reprod. 15(9):985-991.
[23] Martin, R. and Rademarker, A. (1988). The relationship between Sperm chromosomal Abnormalities and Sperm Morphology in humans. Mutation. Research. 207 (3-4):159-164.
[24] Gotoh, H. (2010). Inherited Sperm Head Abnormalities in the B10.M Mouse Strain.Reprod.Fert. and Devel.22(7):1066-1073.
[25]Shu,X.;Zheng,Y.;Cai,H.;Gu,K.;Zheng,W. and Lu,W.(2009). Soy food intake and breast cancer survival, J. of American Medical Association. 302(22):2437-2443 .
[26] سلمان, صفا صلاح وعباس، عامر حسن ومحمد, عباس عبدالله (2016). التاثيرات الوراثية الخلوية لعقار Dexamethazone في نطف الفئران المختبرية. مجلة الهندسة والتكنولوجيا/الجامعة التكنولوجية " بحث مقبول للنشر".