

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية التربية / قسم علوم الحياة

البحث عن

تأثير التداخل بين عقار

الميتوتركسات وحبّة البركة في

تشوهات النطف في الفئران البيض

مقدم من قبل الطالب (مسلم مظهر محمد وسعد كزار) الى كلية
التربية قسم علوم الحياة في جامعة القادسية وهو جزء من
متطلبان نيل شهادة البكالوريوس

باشراف

د. اسيل رحيم مردان

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿ يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا أَطِيعُوا اللَّهَ وَأَطِيعُوا الرَّسُولَ وَأُولِي الْأَمْرِ مِنْكُمْ فَإِنْ تَنَازَعْتُمْ فِي شَيْءٍ فَرُدُّوهُ إِلَى اللَّهِ وَالرَّسُولِ إِنْ كُنْتُمْ تُؤْمِنُونَ بِاللَّهِ وَالْيَوْمِ الْآخِرِ ذَلِكَ خَيْرٌ وَأَحْسَنُ تَأْوِيلًا ﴾

((صدق الله العلي العظيم))

سورة النساء (الآية 59)

الاهداء

الى الباري عز وجل و سيدي ومولاي نبي الرحمة
(صلى الله عليه واله وسلم)
الى اهل بيت النبوة (عليه السلام) توسلي ومعتقدي
الى من عمل بكل طاقة كي لاحتاج شيئاً — ابي الغالي
الى من بنت فاعلى الله مقامها الى من زرعت فحصدت
طيبة ثمارها الى من سهرت وافنت سن عمرها الى اميالعزيزة الغالية
الى كل من علمني حرفا

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين وافضل الصلاة والسلام على سيد الخلق اجمعين
محمد وعلى اله الطيبين وصحابه المنتجبين .

اما بعد :

يسرني ان اتقدم بجزيل الشكر والوفاء وعرفانا بالجميل الى الاساتذة
الافاضل في قسم علوم الحياة وبالخصوص الدكتورة (اسيل رحيم مردان
(على ما بذلوه من جهد كبير وما قدموه من توجيهات علمية سديدة
اغنت الباحث وقومته فجزاهم الله عني خير الجزاء .

ومن الله التوفيق...

الخلاصة :

اجري البحث على 12 فار ذوات الأوزان المتقاربة باستخدام الميتوتركسات ومستخلص حبة البركة لملاحظة التغيرات الحاصلة في النطف. وقسمت الفئران إلى ثلاث مجاميع بواقع أربعة فئران للمجموعة الواحدة . جرعت المجموعة الأولى بعقار الميتوتركسات بتركيز 10ملغم/كغم والمجموعة الثانية جرعت بعقار الميتوتركسات وحبة البركة بتركيز 200ملغم/كغم . اما المجموعة الثالثة من الفئران فكانت مجموعة السيطرة والتي جرعت بالمحلول الفيسولوجي فقط وجرعت الفئران بالعقار مرة واحدة يوميا لمدة ثلاثون يوما .

اظهرت الحيوانات علامات سريرية مثل الخمول والاسهال واحمرار العينين والتهاب الذيل .دلت نتائج البحث على ان العلاج الطويل للميتوتركسات لا يخلو من التأثيرات الجانبية في النطف وقد تناسبت التأثيرات السلبية مع استخدام الميتوتركسات فقط دون استخدام مستخلص حبة البركة .

المقدمة

الميتوتركسات (Methotrexate)

هي مادة دوائية تعتبر من اهم العقاقير المضادة للاستقلاب (ANT- Metapolism) يستخدم في معالجة الأورام الخبيثة والصدفية والتهاب المفاصل ولها تأثير سلبي على جهاز الهضم تؤدي الى اضطرابات هضمية (1) (2) , وله تأثير سمي خلوي (Cyto toxic) في السلالة المنوية للخصية (3) (4) وهذه السمية الخلوية تؤدي الى طفرات في خلايا المنشأ (Germ cell) حيث تتدخل مادة الميتوتركسات في عمل حامض الفوليك (Folic acid) ويعزى هذا الى التماثل في البناء الجزيئي بين حامض الفوليك ومادة الميتوتركسات حيث تعتبر مادة الميتوتركسات من المضادات الفولات ويتمثل اثره الاستقلابي كمادة لحامض الفوليك على نحو يحدث فيه (الشكل المشوه) الذي له خلل في تركيبه (DNA) وبشكل خاص في الاسس الازونية البيورينية (Purine) والبيريميدينية (Pyrimidine) عند دخول اليوراسل (U) بدلا من الثايميدي (T) في جزيئة (DNA) فيحدث اذيات في (DNA) الخلايا من ضمنها خلايا المنشأ (6) (7) .

ان وجود سمية خلوية وانخفاض في عدد النطاف الناتجة عن توقف الانقسام الخلوي (المنصف والخيطي) الى حد ما وصولا الى مرحلة الاستموات الخلوي (Apoptosis) التي ترافقها ابيات في البنية النسيجية الخلوية (8) تؤدي الى ان الاثر الناتج عن استخدام الميتوتركسات في تكوين النطاف مشابه الى حد بعيد للاثر الناتج عن استخدام مواد هرمونية وادوية كيميائية وعوامل اشعاعية لمعالجة السرطان. الميتوتركسات له اثار سلبية على خصوبة وعملية انتاج النطاف وذلك لتأثيره المباشر في خلايا الامهات (منسلات منوية Spermatogonia) او خلايا المنشأ جيرف سيل او احداث اضطرابات في تكوين النطاف الامر الذي يؤدي الى نقصان عدد النطاف وحركتها نتيجة خلل وظيفي في الهرمونات الجنسية FSH, LH عبر المسلك المهادي - النخامي يبدأ بتأثير سئ على عمل خلايا سيرتولي وينتهي بسوء تغذية النطاف وتشكلها (9) .

الهدف من البحث هو معرفة التأثير المتداخل بين الميتوتركسات وحبّة البركة في اشكال النطف نسبة التشوهات في

النطف عند استخدام حبة البركة والعقار سوية فيذكور الفئران البالغة.

حبّة البركة

تعرف حبة البركة بأسماء أخرى منها: القرحة، الشونيز، شونياز، بالكالونجي الأسود، الكراوية السوداء.

الوصف النباتي

عشبة حولية ذات ارتفاع 30سم، لها ساق قائمة متفرعة وأوراق دقيقة عميقة الفصوص وأزهار زرقاء

إلى رمادية وقرون وبذور مسننة، موطنها الاصلى الجزيرة العربية والمشرق العربي والمغرب العربي وإيران والهند وباكستان، توجد في كثير من أنحاء آسيا ومنطقة حوض البحر الأبيض المتوسط.

الاستعمالات الطبية

تعتبر بذورها طاردة للآرياح ومنشطة ومدرة للبول. عجينة من البذور تشفي الجروح القاطعة ولدغات العقرب والأكزيما. والبذور مطهرة ومضادة للديدان المعوية ولاسيما لدى الأطفال ومدرة للطمث ومفيدة في الربو ومقوية لجهاز المناعة. وتوضع البذور بين طيات الملابس المخزونة كطاردة للعث. حبة البركة مفيدة في أمراض البروستاتا والقولون ومنشطة للأعصاب والجنس أو لعلاج السكري. والجزء المستخدم من هذا النبات هو بذورها السوداء حيث تجمع البذور عندما تتضج. تحتوي البذور على 40% من الزيت الثابت، واحد من الصابونينات (الميلانتين) وحوالي 1.4% من حبة البركة الأساسية. تحتوي حبة البركة على مادة Nigellone وهي أحد مضادات الأكسدة الطبيعية وكذلك الجلوتاثيون. تحتوي بذور حبة البركة على حمض الأريغينين.

أن بذور الحبة السوداء تعطي كعلاج الصداع والنزلة الانفية وألم الأسنان والديدان المعوية، كما تعطي بكميات كبيرة كمدد للبول وللحوض على الحيض وزيادة درّ الحليب.

ورد في الحديث عن نبي الإسلام محمد أنه قال: إن هذه الحبة السوداء شفاء من كل داء إلا السام، قلت: وما السام؟ قال

الموت [20].

تشبه كثير من أعشاب التوابل الطهيّة، تفيد بذور حبة البركة الجهاز الهضمي وتلطّف ألم المعدة وتشنجاتها وتخفف الريح وانتفاخ البطن والمغص. كما أن البذور مطهرة.

وكانت حبة البركة تستعمل منذ القدم في تتبيل الفطائر لتعطيتها الطعم الشهي، كما تخلط مع العسل الأسود والسّمسم بعد سحقها حلاوة تؤخذ على الريق كمقوية ومنبهة وطاردة للبلغم ولمقاومة شدة البرد في الشتاء القارص وزيادة المناعة ضد نوبات البرد والربو.

الخصائص الطبية

الحبة السوداء والمالاريا: عرضت نتائج دراستان نشرتها المجلة الأمريكية للسموم والعاقير الطبية والمجلة الماليزية للعلوم الطبية لهذا العام 2007 نتائج دراستان قام بها باحث يمني من جامعة دمار اليمنية الدكتور (عبدالإله حسين أحمد الأضرعي) والبرفيسور (زين العابدين بن أبو حسن) من الجامعة الوطنية الماليزية عن فعالية الحبة السوداء ضد طفيل الملاريا حيث أظهرت النتائج المخبرية التي أجريت على الفئران فعالية قوية للحبة السوداء في إخماد المرض وعلاجه والوقاية منه والذي يوعد بأنها تحتوي على مواد فعالة قد يتم استخلاصها لتمثّل قفزة جديدة ضد مرض الملاريا(1.2).

الحبة السوداء والجراثيم: قام الدكتور (مرسي) من جامعة القاهرة بإجراء دراسة نشرت في مجلة Acta Microbiol PoI عام 2000 للتعرف على تأثير الحبه السوداء على الجراثيم..فقام بدراسة 16 نوعاً من الجراثيم سلبية لصبغة غرام، و(6) أنواع من الجراثيم الإيجابية لصبغة غرام. فقد أظهر استجابة بعض أنواع الجراثيم لخلاصة الحبة السوداء(20). الحبة السوداء.. والفطور: ومن باكستان، من جامعة آغاخان، ظهرت دراسة نشرت في شهر فبراير 2003 في مجلة Phytother Res فقد عالجت الفئران التي أحدثت عندها إصابة بفطور المبيضات البيض Candida Albicans بخلاصة الحبة السوداء. واطهر للباحثين حدوث تثبيط شديد لنمو فطور المبيضات البيض. ويقول الدكتور خان في ختام بحثه: إن نتائج هذه الدراسة تقول بفعالية زيت الحبة السوداء في علاج الفطور(21).

المواد وطرق العمل :

1- تهيئة الحيوانات

اجري البحث على ذكور الفئران البيضاء (White nice) حيث تم الحصول عليها من البيت الحيواني قسم علوم الحياة التابع لجامعة القادسية واجريت التجارب على 12 فئرا ذكر تتراوح اوزانها بين 22 – 25 غم حيث وضعت في اقفاص بلاستيكية مغطاة باغطية معدنية مشبكة. فرشت هذه الاقفاص بنشارة الخشب وتمت العناية بها ووضعت الحيوانات في جميع مراحل التجربة تحت ظروف مختبرية متشابهة من حيث الرطوبة والاضاءة ودرجة الحرارة واعطيت الماء والعليقة بشكل مستمر خلال مدة التجربة .

2- المحاليل المستخدمة (Solutions)

(أ) محلول دارى الفوسفات (Phosphate puffered saline) اذيبب المكونات ادناه في 500مل من الماء المقطر ثم اكمل الحجم الى 100 مل .

1- 20.0 غم من الكلوريد البوتاسيوم KCL

2- 8.00 غم من كلوريد الصوديوم NaCL

3- 1.15 غم من فوسفات الصوديوم احادية الهيدروجين NA_2HPO_4

4- 0.20 غم فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين KH_2PO_4

وثبت الرقم الهيدروجيني PH عند 7.2 وعقم بالمؤصدة وحفظ في الثلاجة بدرجة 4 مؤوي .

(ب) صبغة الايوسين Eosin stain

حضر المحلول باذابة 1 غم من صبغة الايوسين الصفراء Eosin yellowisn في 100 مل من الماء

المقتر Wyrobek&bruce, 1975

طرائق العمل :

ان العقار المستخدم في البحث هو الميتوتركسات والمستخلص المستخدم هو حبة البركة واعطي الميتوتركسات بمعدل جرعة واحدة في اليوم في الساعة العاشرة صباحا بتركيز 10ملغم /كغم. ام المجموعة الثانية فجرعت بعقار الميتوتركسات بتركيز 10ملغم/كغم مع حبة البركة بتركيز 200ملغم / كغم. المجموعة الاخيرة استخدمت كسيطرة. وتم مراقبة الفئران يوميا لملاحظة علامات التسمم حيث لاحظنا الاسهال المائي وتغيرات العيون (احمرار العيون) وسرعة تدوير الراس والرقبة وكثير تحريك الفكوك والتهاب الذيل . وقسمت ذكور الفئران الى ثلاثة مجاميع :

- 1- اربعة فئران جرعت بعقار الميتوتركسات بتركيز 10ملغم/كغم مرة في اليوم وعلى مدى 30يوم .
- 2- اربعة فئران جرعت بعقار الميتوتركسات بتركيز 10ملغم/كغم وحبة البركة بتركيز 200ملغم/كغم مرة في اليوم وعلى مدى 30 يوم .
- 3- رافقت هذه المجاميع اربعة فئران سيطرة جرعت بالمحلول الفسيولوجي Buhffer seline .

فحص تشوهات رؤوس النطف Spermhead abnormality assay

- شرحت الفئران واستخرجت النطف من البربخ (Epididynis) وباستخدام طريقة Wyrobek & bruce, 1975 .
- 1- قطع البربخ ووضع في طبق بتري حاوي على 5 مل من المحلول الفسيولوجي وباستخدام شفرة حادة ولقط دقيق وتم تقطيع البربخ الى اجزاء صغيرة جدا ووضع المحلول الحاوي على تلك الاجزاء في انبوبة اختبار نظيفة .
 - 2- حضرت شرائح زجاجية نظيفة وفرشت قطرة من المحلول في الانبوبة على الشريحة الزجاجية ثم تركت الشرائح على صفيحة ساخنة (50M) لتجف .
 - 3- صبغت الشرائح الزجاجية الجافة بصبغة الايوسين . 1% لمدة 1-3 دقيقة وبعدها ازيلت الصبغة الزائدة لغسل الشرائح بالماء المقطر .

4- تم فحص 100 نطفة لكل سلايد ومقارنتها مع الشكل الطبيعي لراس نطفة الفار.

جدول رقم(1): تأثير المعاملات على تشوهات رؤوس النطف

| المعاملات | عدد الفئران | النسبة المئوية لتشوهات رؤوس النطف (المعدل + الخطأ القياسي) |
|------------------------------|-------------|--|
| Control | 4 | 3.12±1.16 |
| Methotrexate | 4 | 15.32 ± 1.26 |
| Methotrexate + حبة البركة | 4 | 4.38 ± 1.31 |

Control: مجموعة السيطرة جرعت بالمحلول الفسيولوجي خلال مدة التجربة.

Methotrexate: المعاملة الاولى جرعت بالعقار بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم.

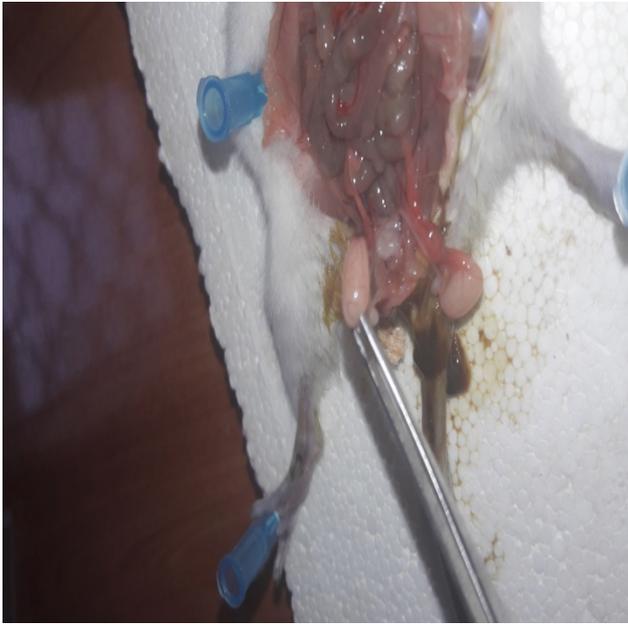
Methotrexate+حبة البركة: المعاملة الثانية جرعت بالعقار بتركيز 10 ملغم/كغم من وزن الجسم و 200 ملغم/كغم

من وزن الجسم لحبة البركة.

النتائج :

النسبة المئوية للنظف المشوهة :

يوضح الجدول (1) ان المعالجة بالميتوتركسات ادبت الى ارتفاع معنوي في النسبة المئوية للنظف المشوهة مقارنة بمجموعة السيطرة التي قيمتها (3.12 ± 1.16) وكانت قيمتها لمجموعة الميتوتركسات (15.3 ± 1.26) حيث كانت الفروق معنوية بين المجموعتين بينما اظهرت المعاملة بمستخلص حبة البركة والميتوتركسات الى وجود انخفاض بالنسبة المئوية للنظف المشوهة واوضح التحليل الاحصائي عدم وجود فروق معنوية لهذه المجموعة التي قيمتها (4.38 ± 1.31) مع مجموعة السيطرة التي قيمتها 3.12 ± 1.16) مما يدل على ان استخدام مستخلص حبة البركة مع الميتوتركسات يقلل م النسب المئوية للنظف المشوهة التي يسببها الميتوتركسات .



ان التجريع المتكرر للميتوتركسات دليلا معبرا عن خطورة هذه المادة على حياة الكائن الحي. عند استعمال جرعات عالية من عقار الميتوتركسات لم تظهر علامات الموت على الفئران عند بداية التجريع بالعقار بتركيز 10 ملغم / كغم على المجموعة الاولى من الفئران ذات العدد 4. ولكن عند الاستمرار في عمليات التجريع بدأت علامات على الفئران في الاسبوع الثاني منها حمول احرار العيون اسهال التهاب الذيل فكلما استمرت عمليات التجربة المتتالية مع الزمن كلما تزايد اعداد الحيوانات الميتة. والخلاصة من هذه الدراسة ان موت الفئران كان عند استخدام عقار الميتوتركسات وحده بتركيز 0.1 ملغم حيث بدأت هذه الفئران بالموت . وفي التجربة الثانية التي بدأت على المجموعة الثانية من الفئران ذات العدد 4 تم فيها استخدام عقار الميتوتركسات بتركيز (10 ملغم / كغم) مع مستخلص حبة البركة بتركيز (200 ملغم / كغم) يوميا وعلى مدى اربعة اسابيع.

اوضحت الدراسات حول التأثير التراكمي لمادة الميتو تركسات التي طبقت على الفئران البيض ظهور هذا التأثير خلال الاسبوع الثاني من عملية التجريع حيث بدأت الفئران بتاثير عقار الميتوتركسات بانخفاض في وزن الجسم (مقارنة بين حيوانات السيطرة) واحداث سمية خلوية في اجهزة الجسم الاخرى تطل خلايا الكبد والرئة (11) . حيث عقار الميتوتركسات يولد ضغطا تاكسدي يولد السمية (Genotoxicity) في امعاء الفار تكون على شكل التهابات وتبدلات نسيجية و (صلا الى مرحلة لموت الخلوي (poptosisA) حيث تحسن اثار هذه السمية بتناول (lipaic acid) (12) .

تبدا الخصى بالتناقص في وزنها تدريجيا خلال عمليات التجريع التجريبية فكلما زادت اعداد مرات الحقن بجرعة (10) يوميا من عقار الميتوتركسات . ويفسر هذا النقص الحاصل في اوزان الخصى بزيادة اثار الميتوتركسات على تشكيل النطف والنقص في اعدادها وذلك من خلال الاثار السمية للمادة وتأثيرها المعاكس لحامض الفوليك (folic acid) فالنقص الحاصل في وزن الخصى يتماشى مع النقص الحاصل في اعداد النطف ويلاحظ اثر سمية الميتوتركسات في الخلايا المشكلة للنطاف وهذه السمية يمكن قياسها بالتبدلات التي تحدث في الخصية حيث يرافق النقصان في وزن الخصى الى الانخفاض في تكوين النطاف اثر بعض الشذوذات التي تحدث في لخلايا المنوية الاولية primary spermatocytes حيث يؤدي الى نقصان في اعداد لنطاف وذلك بعد الاسبوع الثاني من بدا المعالجة حيث يظهر تشوه كبير في شكل النطاف بعد الاسبوع الثالث من بدا المعالجة (13) حيث تبدا الخصية بالتناقص في اعداد نطفها بعد

الاسبوع الاول من عملية التجريع بنفس العقار بتركيز (10) حيث تتناقص اعدادها كلما زادت الجرعة التراكمية حيث يحصل النقص الحاصل في عدد النطاف الى الحد الاعظم بعد الحقن بعقار الميتوتركسات بعد الاسبوع الثاني وتقود خلايا السلالة المنوية الى الموت او التوقف عن الانقسام اي توقف تشكل النطاف ويحدث نتيجة المعالجة المديدة بالعقار وانخفاض كمي وكيفي في النطاف بعد 12-14 يوما من الحقن (17).

يتم البدء بظهور البراء recovery في التجربة من المراحل الاخيرة من الحقن قد يكون بسبب تكيف الحيوان مع المادة الدوائية . يتضح هذا الشفاء عند التوقف عن الحقن التراكمي لمادة الميتوتركسات ويبدأ بالظهور اكثر بعد شهرين من هذا التوقف . ويتسبب هذا الشفاء بعودة الخصى الى وزنها الطبيعي بعد ان اخذ وزنها بالتناقص تدريجيا عند الاستمرار في عدد مرات الحقن بعقار الميتوتركسات بتركيز 10 ملغ / كغم مقارنة مع السيطرة . وقد وجد ايضا ان معالجة سرطان الخصية Testicular cancer يمكن ان يوقف الانتاج في النطف مؤدي الى احداث تخريب كيفي وكمي في النطف تكون حصيلته العقم متشوه النطف وتخريب DNA (15) وقد يزداد وزن الخصى عند الفئران المحقونه عن وزن الخصى لدى حيوانات السيطرة ويرجع السبب في ذلك بزيادة عمر الحيوان بعد اربعة اشهر من بدء التجربة . كما اشار بعض الباحثين ان المعالجة بعقار الميتوتركسات يمكن ان يسبب خلل في تكوين او تشكل النطاف Spermatogenesis Gwhpfi لصاحبه نقصان في وزن الخصية ووزن الجسم كما يلاحظ نقص في قطر الانبوب المنوي مع تثخن في الضهارة المنشئة لجدار الانبوب كذلك يؤثر هذا العقار في هرمون التسترون لدى الفار ولكن عند معالجة الفار بمستخلص حبة البركة بعد استخدام عقار الميتوتركسات قد يكسب الحيوان الشفاء بعد 14-28 يوما من بدء العلاج ويحدث الميتوتركسات عقما مؤقت لدى الانسان ثم يتمثل بالبراء بعد مدة قد تطول او تقصر ويتاح هذا الامر الى متابعة معالجة هرمونية تاتي بعد الاستخدام المستمر للعقار وفق ما يتطلبه الوضع الصحي للشخص (14) .

ان المعالجات الكيميائية Radiation Therapy للرجال المصابين بسرطان الخصية Testicular Cancer مؤدية الى انخفاض كبير في اعداد النطاف مؤدية الى فقدان كلي للنطف مع مرور الوقت (عقم كامل) وتختلف مدة الشفاء بين حالة عقم اني او دائم ففي حالة العقم الانبي يحتاج الشفاء الى عدة اشهر وقد تكون سنة . اما في حالة العقم الدائم فيحتاج الشفاء الى عدة سنوات (19)(20) ويرى اخرون ان معالجة الرجال المصابين بسرطان الخصية المعتمد كليا على المعالجات الكيميائية يمكن ان يحصل لديهم شفاء وتشكل لديهم النطاف اما في المعالجات الاشعاعية فان الرجال المصابون يفقدون النطاف بشكل دائم (21) والمعالجات الكيميائية تؤثر في عمل الغدد الخصبوية فضلا عن خلايا سيرتولي محدث عقم

بنسبة 30-50 عند الرجال المعالجين (22). وتوصل باحث اخر (14) ان الشفاء بتاثير المعالجة بعقار الميتوتركسات يحدث بعد (6-12) شهر كما يرى ان المعالجات كيميائية بعشرون عقار كيميائي يؤثر في خصوبة الرجال ويختلف زمن الشفاء من العقم من عقار الى اخر فبعضها يحتاج الى سنة وبعضها الى عدة سنوات كما يرى بعض الباحثين استخدام بعض الهرمونات مثل الاستروجين والاندرجين لان هذه الهرمونات ان تحقق نجاحا واحتمال ان يعيد الامل بالشفاء والخصوبة كما يرى بعض الباحثين امكانية تخفيف السمية عن الخلايا المشكلة للنطف باعطاء المريض جرعات من حامض الفوليك اسد لمنع تشوه النطفوتقليل تاثير الميتوتركسات في العقم (5)

- 1-French, A. E., and Koren, G. (2003). Effect of Methotrexate on male
.Fertility
.Canadian Family physician, vol.49,issue 5, 577-578
- 2-Balk, R. A. (2011). Methotrexate-induced lung injury. Uptodate -
Marketing
.profesional. 19.1(ecappo6 vtd.com-84/137 200.56 FFCi D9C76-14
- 3-Padmanabhan, S., Tripathi, D. N., Vikram, A., Ramarao, P. and Jena, G. -
.B
.Cytotoxic and effects of methotrexate in germ cells of mice .(2008)
.Copyright © Elsevier B. V. All right reserved. Vol. 655, issue 1-2
- 4-Molloy, A. M. (2003). Folate bioavailability and health. Int. J. Vitam. -
Nutr
.Res. 72(1):46-52
- 5-Fitzakerley, J. (2011). Antineoplastic. A-Folic acid analogues: -5
,Methotrexate
/Pemertexed. Prevent DNA/ Antimetabolites Folic acid analogues
-Mechanism. Univ. of Minuesota Medical school.. Duluth/Las modified
.mar 11 4:28 PM
- 6-Padmanadbhan, S., Tripathi, D. N., Vikram, A., Ramarao, P. and Jena, G. -
.B
Methotrexate-induced cytotoxicity and Genotoxicity in germ cells .(2009)
of
mice: Intervention of folic acid. Mutation Research/ Genetic Toxicology
and
.Environmental Mutagenesis, vol. 673 issue 1,19 43-52
- 7-Threlkeld, D. S. ed. (1990). Antineoplastic, Antimetaboites. -
Methotrexate. In
Facts and comparisons Drug Information. St. Louis Mo. Facts and
.comparison .653-654
- 8-Hales, B. F. and Robaire, B. (2010). The male germ cell as a Target for-
.Toxicants Comprehensive chapter. 11.06,115-129
- 9-Magelssen, H., Brydoy, M., and Fossa, S. D. (2006). The effect of cancer -
and
cancer Treatments on male Reproductive Function physiology of male
.Fertility. Nat.Clin Pract. Urology ,3(6): 212-322
- 10-(Kushwaha, S., Tripathi, D. N., Vikram, A., Ramaro, P., Jene, G. B. (2010-
Repeated dose Oral toxicity test in mice: A practical Approach for test

-integration. Reulatory Toxicology and pharmacology. Vol. 58, issue 1,145
.154

-Dadhania, V. P., Tripathi, D. N., Vikram, A., Ramaro, P., Jene, G. B. (2010).-
11

Intervention of α -lipoic acid ameliorates methotrexate- induced oxidative
stress and genotoxicity: A study in rate intestine. Chemico-Biological
.interaction, vol. issue 1,5:85-97

-Choudhury, R.C., Ghosh, S. K., Palo, A. K. (2001). Potential transmission of
12

the cytogenetic toxic effects of Methotrexate in male germline cells of
swiss

.mice .Environmental Toxicology and pharmacology. Vol.10 ,issue, 3: 81-88

13 -Turek, P. (2011). Male Fertility preservation. Optimized website Design
by

.fertility. Marketing the Turek Cilnic. com

-DLDowney, A. (2008). Abc's of Male infertility. A rticlesbase. Free online
14

.article Directory comment : 0 Í View: 1, 349

مجلة جامعة دمشق للعلوم الأساسية المجلد (28) العدد الثاني 2012

85

-

.

Frend, A. E., Koren, G., Frepc, M. D. (2006). Effect of Methotrexate on male -
15--

fertility. Clinical challenge Motherisk update. The collage of Family

.physicians of Canada 2630 Skmark. Ave Mississange

.Tabriz Iran. 4(2):105-110

16-Howell, S. J. and Shalet, S. M. (2005). Spermatogenesis after cancer -
Treatment Damage and Recovery. J. of National cancer institute

.Monographs N^o34

Kanthrow, M. (2009). Cancer treatment and infertility. American Fertility-
17 -

. Association (AFA) WW.cancerpoint.com

18 -Shamberger, R. C., Sherins, R. J., Rosenberg, S. A. (1981). The effect of
postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on testicular

.function in men undergoing treatment for soft tissue, Sarcoma cancer

.Medline 47: 2368-2374

19-Efsthiou, E., and Logothetis, C. J. (2006). Review of late complication of .treatment and relapse in testicular cancer. Publm. gov. J. Natl. comp .canc. Netw 4(10): 1059-1076. Univ. Of texas ,U.S.A

20- الراوي: عائشة المحدث: الألباني - المصدر: صحيح ابنماجه - الصفحة أو الرقم: 2797

٨ فوائد حبة البركة

21- .حسان شمسي باشا. استشار يأمراض القلب. الهيئة العالمية للإعجاز العلم في القرآن والسنة - مكة المكرمة.