

## تأثیر سایمتیدین بر تعداد و درصد تحرک اسپرم و برگشت پذیر بودن اثر آن

دکتر مرجانه کازرونی - بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر گیتی دخت نیری کمان - بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز

### چکیده

در تحقیق حاضر اثر سایمتیدین بر حرکت و تعداد اسپرم و همچنین برگشت پذیر بودن اثر آن به روی ۸۰ رت (rat) نر مورد بررسی قرار گرفت. رت ها به هشت گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (گروه ۱)، گروه شاهد (گروه ۲) و پنج گروه آزمایشی که هر کدام سایمتیدین را برای مدت‌های یک هفته (گروه ۳)، دو هفته (گروه ۴)، چهار هفته (گروه ۵)، پنج هفته (گروه ۶) و هفت هفته (گروه ۷) به میزان  $100\text{ mg/kg}$  در روز دریافت کردند. رت های گروه هشت مدت پنج هفته سایمتیدین دریافت کردند و هفته ششم هیچ دارویی دریافت ننمودند نتایج نشان داد که تعداد اسپرم در گروه‌های آزمایشی، نسبت به کنترل و شاهد کاهش یافت و درصد اسپرم های متحرک در گروه‌های آزمایشی نسبت به کنترل کاهش پیدا کرد. در گروه هشت مشاهده شد که این تغییرات پس از قطع سایمتیدین برگشت پذیر می باشد. از نتایج این تحقیق چنین به نظر می رسد که تغییرات حاصله احتمالاً به علت اثر مستقیم سایمتیدین بر روی لوله های سمی فروس باشد.

واژه های کلیدی: رت، اسپرم، سایمتیدین، اسپرماتوژنز، تحرک اسپرم

آدرس مکاتبه: شیراز- ابتدای بلوار مطهری - مرکز تحقیقات باروری و ناباروری شیراز

## مقدمه

سایمتیدین آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  هیستامین است که در درمان زخم معده بکار می رود (۱ و ۲). علیرغم استفاده وسیع این دارو هنوز اثرات جانبی آن بر دستگاههای بدن تحت بررسی می باشد. در این سری از آزمایشات تعداد اسپرم در مردان ۱۸ تا ۵۰ ساله که به مدت ۶ هفته سایمتیدین مصرف کرده اند توسط وان تیل (سال ۱۹۸۷) مورد مطالعه قرار گرفت که تعداد اسپرمها به طور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد (۱۶). همچنین در افرادی که روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم سایمتیدین به مدت ۹ هفته دریافت کرده اند تعداد اسپرم به میزان ۴۳٪ کاهش یافته اما حجم مایع منی تفاوتی با قبل از مصرف دارو ندارد (۱۵).

کلود و همکارانش نیز در سال ۱۹۸۵ در مردان ۶۶ ساله ای که سایمتیدین مصرف می کردند و قبل از مصرف دارو از نظر اعمال جنسی نرمال بوده اند کاهش تعداد اسپرم، ناتوانی جنسی، بزرگ شدن پستان و کاهش میل جنسی را مشاهده کردند (۴). با توجه فوق، تأثیر سایمتیدین بر روی تعداد و انواع حرکت اسپرم تا کنون به خوبی مطالعه نشده است. در مطالعه اخیر، اثرات سایمتیدین بر روی حرکت و تعداد اسپرمها و همچنین برگشت پذیر بودن اثر سایمتیدین بر پارامترهای فوق به طور دقیق مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روشها

در این مطالعات از ۸۰ رت (*Rat*) نر بالغ نژاد چالرز ریور (رت از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز) به وزن ۲۸۵-۳۱۵ گرم استفاده شد رت ها به هشت گروه تقسیم شدند:

گروه کنترل ساده (گروه اول که سایمتیدین دریافت نکردند، گروه کنترل نرمال سالین (گروه دوم) که به مدت ۵ هفته روزانه ۱۰ میلی لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن

نرمال سالین از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت کردند، گروه سوم به مدت یک هفته، گروه چهارم دو هفته، گروه پنجم سه هفته، گروه ششم چهار هفته و گروه هفتم به مدت پنج هفته سایمتیدین به میزان  $100 \text{ mg/kg}$  در روز دریافت نمودند. در گروه ۸ بعد از پنج هفته تزریق سایمتیدین، یک هفته دارو تزریق نشد و سپس آزمایشات به روی این گروه انجام گردید. جهت بررسی تعداد و تحرک اسپرمها در پایان آزمایش ابتدا رت ها توسط اتر بیهوش شدند و توسط کتتر مخصوصی به میزان ۲ میکرولیتر منی از آمپول وازدفران آنها کشیده شد و به سرعت در  $0.9/1$  میلی لیتر سرم فیزیولوژی رقیق گردید. ( $1/10$  میکرولیتر سرم فیزیولوژی از قبل در کتتر کشیده شده بود). سپس یک قطره از نمونه رقیق شده به روی لام مورد بررسی قرار گرفت و اسپرمها از نظر شکل ظاهری و درصد تحرک مشاهده گردیدند. برای بدست آوردن درصد تحرک ۱۰ میدان میکروسکوپ با بزرگنمایی ۱۰ روی لام بررسی گردید و سپس میانگین کل اسپرمهای متحرک در ۱۰ میدان میکروسکوپ بعنوان درصد تحرک بیان شد. اسپرمهای متحرک به سه دسته *Sluggish*، *Full* و *Low* تقسیم شدند که اسپرم با حرکت *Full* دارای حرکت سریع و رو به جلو، اسپرم با حرکت *Sluggish* دارای حرکت چرخشی و اسپرم با حرکت *Low* دارای حرکت ناچپز بودند. در بررسی شکل ظاهری نیز میانگین تعداد کل اسپرمهای غیر نرمال در ۱۰ میدان بررسی گردید. به منظور شمارش تعداد اسپرمها از لام نئوبار استفاده شد بدین منظور یک قطره از نمونه رقیق شده روی لام قرار داده شد و سپس در مربعهای مربوط به گلبول سفید شانزده خانه بطور دقیق شمارش شد و تعداد اسپرمها در هر مجرا بطور جداگانه مشخص گردید و سپس تعداد شمارش شده در عدد ۵۰۰۰ ضرب شد این عدد از تقسیم حجم نمونه گرفته شده ۲ میکرو لیتر برحجم رقیق شده

۱۰۰۰ میکرولیتر در فاکتور عمق (۱۰) بدست آمد. تا تعداد اسپرم در یک میلی لیتر بدست آید.

دارو) میزان کل حرکت کاهش یافت که با گروه ۶ (چهار هفته تزریق دارو) تفاوت معنی داری دارد (۰/۵) (p ≤ ۰/۱) همچنین گروه ۴ در سطح (p ≤ ۰/۱) با گروههای ۲ و ۳ نیز اختلاف معنی داری دارد.

### نتایج

تاثیر سایمتیدین بر تعداد و درصد تحرک اسپرم و همچنین برگشت پذیر بودن اثر دارو بررسی شد که نتایج بصورت زیر می باشد.

### اثر بر تعداد اسپرم

با توجه به جدول ۱ مشاهده گردید که در گروه ۳ (یک هفته تزریق سایمتیدین) تعداد اسپرم در نمونه گرفته شده از هر دو مجرای راست و چپ بطور معنی داری بیش از سایر گروهها است (p ≤ ۰/۰۵) و همچنین در طرف راست درگروه کنترل با گروههای ۲ و ۴ و ۵ و ۷ تفاوت معنی داری وجود دارد.

گروه	تعداد اسپرمها در مجرای راست	تعداد اسپرمها در مجرای چپ
۱	۸۲۵۰۰۰ ± ۳۰۰۶۰۰ <sup>b</sup>	۶۰۶۰۰۰ ± ۲۰۵۲۵۰ <sup>c</sup>
۲	۶۱۵۰۰۰ ± ۴۴۴۹۰۰ <sup>A</sup>	۶۷۷۵۰۰ ± ۲۴۲۶۰۰ <sup>c</sup>
۳	۱۲۵۵۰۰۰ ± ۴۹۸۰۰۰ <sup>B</sup>	۱۰۴۰۰۰۰ ± ۴۴۴۰۰۰ <sup>C</sup>
۴	۴۹۲۱۵۰ ± ۳۰۲۳۰۰ <sup>b,a</sup>	۴۶۳۳۵۰ ± ۳۰۳۷۵۰ <sup>c</sup>
۵	۴۶۰۰۰۰ ± ۲۹۷۴۰۰ <sup>b,a</sup>	۵۲۸۳۵۰ ± ۳۲۸۲۰۵ <sup>c</sup>
۶	۵۳۰۴۰۰ ± ۲۶۳۲۰۰ <sup>b</sup>	۶۵۸۸۵۰ ± ۲۲۶۷۵۰ <sup>c</sup>
۷	۶۲۶۲۵۰ ± ۲۵۲۵۵۰ <sup>b,a</sup>	۵۷۲۵۰۰ ± ۱۵۵۷۵۰ <sup>c</sup>
۸	۶۰۱۰۰۰ ± ۲۳۳۹۰۰ <sup>b</sup>	۶۴۹۰۰۰ ± ۲۰۲۱۰۰ <sup>c</sup>

اثر بر حرکت اسپرم و مقایسه آن در مجرای وازدفران راست و چپ

الف- اثر بر کل تحرک: همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است در طرف راست میزان تحرک اسپرم در گروههای ۲ و ۳ زیاد شده است و در گروه ۴ کاهش یافته است که نسبت به گروههای ۲ و ۳ و ۸ معنی دار می باشد (p ≤ ۰/۰۵) سپس افزایش تدریجی در گروههای ۵ و ۶ مشاهده میگردد و مجدداً در گروه ۷ کاملاً کاهش یافته و این کاهش با گروههای ۱ و ۲ و ۳ و ۸ معنی دار میباشد (p ≤ ۰/۰۵) گروههای آزمایش و کنترل در سطح (p ≤ ۰/۰۵) نیز بررسی شدند که در این سطح تعداد اسپرم در گروه ۵ با گروههای ۲ و ۳ تفاوت معنی داری نشان میدهد. با توجه به جدول ۲ در طرف چپ حرکت در گروههای آزمایشی نسبت به کنترل نرمال سالین کاهش داشته است. در گروه ۴ ( دو هفته تزریق

جدول ۱- میانگین ± انحراف معیار تعداد اسپرم در یک میلی لیتر از نمونه تهیه شده از مجرای وازدفران طرف راست و چپ می باشد. حروف کوچک همنام باحروف بزرگ همنام اختلاف معنی دار نشان میدهند (p ≤ ۰/۰۵).  
\* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین راست و چپ در سطح (p ≤ ۰/۰۵) می باشد.

ب- اثر بر حرکت Full: با توجه به نتایج حاصل (جدول ۲) در طرف راست تعداد اسپرمهای دارای حرکت Full در گروه کنترل ساده و گروههای آزمایش نسبت به گروه کنترل نرمال سالین کاهش معنی داری داشته است (p ≤ ۰/۰۵) اما هیچ کدام از گروهها با گروه کنترل ساده اختلاف معنی داری نداشتند. همچنین با توجه به جدول می توان مشاهده کرد که کلیه نمونه های تهیه شده در گروه ۷ فاقد اسپرم با حرکت Full می باشد اگر

Archive of SID

به کنترل ساده و کنترل نرمال سالین افزایش داشته است (جدول ۲). این افزایش در گروه‌های ۳ و ۴ و ۷ و ۸ با گروه‌های ۲ و ۵ معنی دار بوده است و در گروه ۱ با گروه‌های ۴ و ۷ و ۸ اختلاف معنی دار مشاهده میشود ( $p \leq 0.05$ ).

ه اثر بر تعداد اسپرم‌های غیر متحرک: با توجه به جدول ۲ در طرف راست تعداد اسپرم‌های بدون حرکت در گروه‌های ۴ و ۵ و ۶ و ۷ نسبت به گروه کنترل ساده و کنترل نرمال سالین افزایش داشته است. بطوریکه گروه ۲ با گروه‌های ۴ و ۵ و ۷ اختلاف معنی دار دارد و گروه ۱ با گروه ۷ تفاوت معنی دار دارد و گروه‌های ۳ و ۸ با گروه ۴ و گروه ۷ تفاوت معنی دار ندارند ( $p \leq 0.05$ ) بنابراین میتوان بیان کرد. که سایمتیدین بر حرکت اسپرم‌ها در طرف راست موثر بوده است و باعث کاهش کل تحرک در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه کنترل شده است همچنین تعداد اسپرم‌های دارای حرکت Full نیز بطور معنی دار در گروه‌های آزمایش کاهش داشته است و تعداد اسپرم‌های غیر متحرک افزایش نشان می دهد همچنین مشاهده می شود که (جدول ۲) در گروه ۸ (یک هفته بعد از قطع دارو) تمایل برگشت به حالت نرمال وجود دارد.

در طرف چپ تعداد اسپرم غیر متحرک تغییر مشخصی نسبت به گروه‌های کنترل در سطح  $p \leq 0.05$  نشان نمی دهد (جدول ۲) مقایسه در سطح  $p \leq 0.05$  نیز انجام شد که در این سطح گروه ۴ با گروه‌های دو و سه و شش اختلاف معنی دار را نشان میدهد (۲ و ۳ و ۶).

بطور کلی تعداد اسپرم متحرک و Full در طرف چپ در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه‌های کنترل کاهش داشته است اگر چه در تمام گروه‌ها کاهش معنی دار نبوده است (جدول ۲) در حرکت

چه حرکت Full در گروه ۷ از نظر آماری تفاوت معنی داری با گروه کنترل ساده و سایر گروه‌های آزمایش نشان نمی دهد. اما از نظر بیولوژی تفاوت مشخصی با سایر گروه‌ها دارد. در طرف چپ حرکت Full در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه کنترل نرمال سالین (گروه ۲) و یک هفته تزریق دارو (گروه ۳) کاهش داشته است. (جدول ۲) و این کاهش در گروه ۴ معنی دار می باشد ( $p \leq 0.05$ ) همچنین در سطح ( $p \leq 0.05$ ) (گروه‌های ۴ و ۷ با گروه‌های ۲ و ۳ و ۶ و گروه ۸ با گروه‌های ۲ و ۳ تفاوت معنی داری دارند.

### ج- اثر بر حرکت Sluggish: در طرف راست

درصد حرکت Sluggish در گروه‌های ۴ و ۵ و ۶ و ۷ نسبت به گروه کنترل ساده و کنترل نرمال سالین بطور معنی داری کاهش داشته است. همچنین میزان حرکت در گروه‌های ۴ و ۵ و ۶ نسبت به گروه ۳ (یک هفته تزریق) بطور معنی داری کمتر است (جدول ۲). همچنین حرکت Sluggish در گروه ۸ بطور معنی داری از گروه‌های ۴ و ۵ و ۶ و ۷ بیشتر شده است ( $p \leq 0.05$ ).

با توجه به جدول ۲ در طرف چپ درصد حرکت Sluggish در گروه چهار با دو هفته تزریق دارو بطور معنی داری از گروه کنترل نرمال سالین و گروه ۶ (چهار هفته تزریق) کمتر می باشد. در سایر گروه‌های آزمایش نیز کاهش حرکت Sluggish نسبت به کنترل نرمال سالین مشاهده میشود اگر چه این کاهش معنی دار نمی باشد ( $p \leq 0.05$ ). در سطح  $p \leq 0.05$  نیز محاسبه انجام شد که در گروه هشت با گروه ۶ اختلاف معنی داری مشاهده شد.

د- اثر بر حرکت Low: با توجه به جدول ۲ در طرف راست مشاهده میشود که تفاوت معنی داری در میزان حرکت Low در گروه‌های آزمایش نسبت

**بحث**

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر سایمتیدین بر تعداد و درصد تحرک اسپرم و همچنین برگشت پذیر بودن این اثر می باشد. قابل ذکر است که در مورد تعداد و درصد تحرک اسپرم مطالعات کمی صورت گرفته است در این مطالعه با توجه به جدول ۱ میتوان گفت که تعداد اسپرم در هفته های ۲ و ۳ و ۴ مصرف دارو کاهش یافته و در هفته های ۵ و ۶ جبران این کاهش مشاهده می شود احتمالاً تغییر تعداد اسپرم و افزایش ناگهانی آن در گروه ۳ (یک هفته مصرف سایمتیدین) به علت تحریک ایجاد شده در اثر تزریق دارو می باشد و در گروه ۴ (دو هفته تزریق) کاهش شدیدی که دیده می شود می تواند به علت تمام و یا کم شدن ذخائر موجود باشد این کاهش به تدریج جبران شده است بطوری که در گروه های ۵ و ۶ تعداد کم شده اما نسبت به ۴ افزایش داشته است با توجه به مشاهدات فوق به نظر میرسد که سایمتیدین اثر مستقیم بر لوله های سمنی فرس گذاشته است که این نتیجه گیری با نظر وان تیل و همکارانش (سال ۱۹۷۹) موافق است آنها مشاهده کردند که با مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم سایمتیدین کاهش تعداد اسپرم حاصل میشود البته به نظر وان تیل مکانیسم دومی که برای اثر سایمتیدین وجود دارد این است که به عنوان آنتاگونیست گیرنده H<sub>2</sub> عمل کرده و در انتقال اسپرم یا روند انزال نارسائی بوجود می آورد (۱۵). طول مدت آزمایش در این گروه ۹ هفته بوده که از نظر زمانی معادل هفته های ۶ و ۷ در مطالعه حاضر می باشد که کاهش تعداد اسپرم وجود داشته است اما در گروه ۸ بعد از قطع دارو روند افزایشی در تعداد اسپرم دیده می شود که این مرحله در آزمایش وان تیل وجود نداشته است. در سال ۱۹۸۷ نیز وان تیل و همکارانش آزمایش فوق را با ۴۰۰ میلی گرم سایمتیدین به صورت روزانه و به مدت ۹ هفته در انسان بررسی کردند که مجدداً کاهش تعداد اسپرم دیده شد (۱۶). در مقایسه تعداد اسپرم در مجرای راست و چپ نیز

Sluggish کاهش معنی داری در گروه ۴ نسبت به گروه ۶ (چهار هفته تزریق دارو) و گروه کنترل نرمال سالیین مشاهده شد. همچنین تفاوت معنی داری بین گروه های ۸ و ۶ وجود دارد. در گروه های آزمایش حرکت Low نسبت به کنترل ساده و کنترل نرمال سالیین افزایش یافته و در گروه های ۵ و ۲ با گروه های ۳ و ۴ و ۷ و ۸ تفاوت معنی داری مشاهده شده و در گروه ۱ نیز با گروه ۴ و ۷ و ۸ اختلاف معنی دار است. و در مورد اسپرم های غیر متحرک نیز می توان گفت که در گروه ۴ (دو هفته تزریق دارو) تفاوت معنی داری با گروه های ۲ و ۳ و ۶ وجود دارد همچنین تمایل برگشت به حالت نرمال در گروه ۸ را میتوان مشاهده کرد.

**و- مقایسه حرکت اسپرم در مجرای واژدفران راست و چپ :**

در گروه کنترل ساده کل تحرک، حرکت Sluggish و حرکت Low در طرف راست بطور معنی داری از طرف چپ بیشتر است (جدول ۲) و تعداد غیر متحرکها در طرف چپ بطور معنی داری از طرف راست بیشتر می باشد همچنین در گروه ۶ (چهار هفته تزریق دارو) حرکت Sluggish در طرف چپ نسبت به طرف راست افزایش معنی داری دارد و در گروه ۸ کل تحرک و حرکت Sluggish در طرف راست بطور معنی داری از طرف چپ بیشتر است و تعداد غیر متحرک های طرف چپ نسبت به طرف راست افزایش معنی داری دارد. تأثیر دارو در طرف راست در کلیه گروه های آزمایش مشخص تر از طرف چپ می باشد اگر چه این تفاوت در بعضی موارد معنی دار نیست. تأثیر دارو بصورت افزایش تعداد اسپرمهای غیر متحرک و کاهش انواع حرکات مشخص شده است.

اتصال بر روی گیرنده آندروژنها باعث می شود که بافت مورد نظر بیشتر تحت تأثیر استروژن پلازما قرار بگیرد (۱۴) که میتواند مکانیسم دیگری برای تأثیر سایمتیدین باشد. وان تیل و همکارانش نیز (۱۹۸۷) مشاهده کردند که مصرف سایمتیدین به مدت ۹ ماه و به میزان ۴۰۰ میلی گرم اثر ضد آندروژنیک ضعیفی به روی اپیدیم و وازدفران دارد (۱۶).

بنابراین میتوان نتیجه گرفت که مصرف سایمتیدین میتواند موجب تغییراتی در تعداد و حرکت اسپرم شود که با قطع مصرف سایمتیدین این پارامترها بحالت طبیعی بر می گردد.

### سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به خاطر تصویب طرح پژوهشی مربوط به این مقاله سپاسگزارم .

میتوان گفت که بطور کلی تعداد اسپرم در مجرای راست بیشتر از چپ است که این افزایش در گروههای کنترل ساده و ۴ معنی دار شده است. با توجه به کنترل نامتقارنی که در هیپوتالاموس وجود دارد و همچنین با توجه به راههای عصبی که بین هیپوتالاموس و بیضه و فعالیت نامتقارنی که بیضه راست و چپ دارند می توان احتمال داد که بیشتر بودن تعداد اسپرم در مجرای راست نیز بدلیل کنترل نامتقارن مغز بر عملکرد بیضه ها باشد) ۳و۵و۶و۷و۸و۹و۱۰و۱۱و۱۲و۱۳). همچنین تأثیر دارو و استرس در طرف راست مشخص تر از طرف چپ می باشد.

### اثر بر تحرک اسپرم

با توجه به جدول ۲ میتوان مشاهده کرد که در طرف راست درصد کل اسپرمهای متحرک در گروههای ۴و۵و۷ کاهش یافته و در گروه ۶ حالت جبرانی دیده میشود و درگروه ۸ حالت برگشت به نرمال مشاهده میگردد. در طرف چپ نیز این اثر مشابه است و بیشترین کاهش تحرک در گروه ۴ دیده میشود و در گروه ۸ مجدداً برگشت بحالت نرمال مشاهده می گردد. در مقایسه بین مجرای راست و چپ میتوان گفت که کلاً درصد اسپرمهای متحرک در طرف راست بیش از طرف چپ می باشد اگر چه در بعضی از گروهها معنی دار نیست. همانطور که در مورد تعداد اسپرم بیان شد با توجه به کنترل نامتقارنی که در هیپوتالاموس وجود دارد. و با توجه به راههای عصبی که بین هیپوتالاموس و بیضه و فعالیت نامتقارنی که بیضه راست و چپ دارند. بالاتر بودن درصد تحرک در مجرای راست نیز بدلیل کنترل نامتقارن مغز بر تنظیم عملکرد بیضه ها باشد. با توجه به نتایج این مطالعه میتوان مکانیسم احتمالی تأثیر سایمتیدین را همانطور که قبلاً بیان شد اثر مستقیم دارو بر لوله های سمی فروس و یا افزایش هورمونهای هیپوفیزی از جمله پرولاکتین دانست. در سال ۱۹۷۸ نیز استفان و همکارانش مشاهده کردند که سایمتیدین با

## References

- 1- Acosta A.A., Swanson R.J., Ackema S.B., Kruger T.F., Vanzyl J.A., Menkveld R., Human spermatozoa in Assisted Reproduction. WILLIAMS & WILKINS. 1990; PP: 74-75,
- 2- Apgar J., Zinc and reproduction ,Ann. Rev. Nutr, 1985; 5:43-68.
- 3- Bokalkin G.Y., Isibezoy V.V., Sjutkin E.A., Veselovea S.P., Novilov, I.D., Vribosheev D.G., Latralization of LHRH in the rat hypothalamus. Brain. Res. 1984; 296:361-364.
- 4- Claude K. Lardinois M.D. ,Ernest L. Mazzaferri, M.D; Cimetidine blocks testosterone synthesis . Arch intern med. 1985; 145: 920-922.
- 5- Cruz M.E., Moran J.C., Jaramilo C.P. and Dominguez R.; Effects of unilaterai lesion in the anterior hypothalamas on spontaneous ovulation inboth normal of the mispayed rats. Biology of Reprod. Supplement. 1988; 38: 189.
- 6- Gerendai I., Rotsytein W., Marchetti B., and Scapagnini V.; LHRH content changes in the mediobasal hypothalamus after unitateral ovariectomy. In A.Polleri and R. mackod. Neuroen do crinology: Biological and clinical Aspects. Proceeding of Sereno symposia Academic press, New York. 1974; 19: 97-102.
- 7- فریناز نصیری نژاد، بررسی هسته قدامی هیپوتالاموس درارتباط با کنترل نامتقارن آن برتنظیم عمل بیضه ها، مراکز سیر و گرسنگی و مرکز تنظیم درجه حرارت در موش صحرائی نر پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی انسانی، ۱۳۷۲.
- 8- فریناز نصیری نژاد- گیتی دخت نیری کمان و مسعود ستوده، چگونگی کنترل هیپوتالاموس بر تنظیم عمل بیضه ها ارائه و چاپ در هفتمین کنگره بین المللی پزشکی جغرافیائی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۱۳۷۳.
- 9- فریناز نصیری نژاد و گیتی دخت نیری کمان . برتری هسته قدامی راست هیپوتالاموس بر چپ در کنترل ترشح تستوسترون. دوازهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران ۱۳۷۴ .ص ۸۴.
- 10- Nance D.M., Bharganam. and mybit G.A.; Futher evidence for hypothalamic asymmetry in endocrine control of the ovary. Brain Res. Bull. 1984; 13: 651-655.
- 11- Nayeri Kaman G.D., Nasiri Nejad F.; The possibility of hypothalamic anterior function in asymmetric control of testicular Function. Novel foats in neuroen-docrinology. A Stellitic symposium of the third Congress of Faops. Nov 13-14 X lan, china. 1944; PP:33.
- 12- Nayeri Kaman GD. Kazerooni M, Kumar PVN. Effects of Cimetidine on reproductive system activity in male rat. 11 th International congress of Geographic medicine Shiraz, Iran. 1998; PP: 135.
- 13- Nayeri Kaman. Kazerooni M.Cimetidine and sperm. 14 th Iranian Congress of Physiology and Pharmacology. Congress Abstract. 1999; PP: 217.
- 14- Stephen J. Winters M.D., James L., Banks A.B., and D.Lynn loriaux M.D., Cimetidine is an antiandrogen in the rat. Gastroenterology. 1978; 76: 504.
- 15- Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Smith W.I. and paul G.; The New England Journal of Medicine . 1979; 300: 1012-1015.
- 16- Van Thiel D.H, Cavalier J.S., Heyla & Susen B.; An evaluation of the antiandrogen effects associated with H2 antagonist therapy.Scand Journal.Gastroenterol.Supplement. 1987; 22 (136): 24-28.