دراسة تأثير عقار أدرياميسين على الحويصلات الناضجة والبيضات عند الفئران البيضاء، ومقارنة ذلك مع النشاط التناسلي عند النساء المتعاطيات لهذا العقار

أنس طويلة، محمود قاسم، يحيى خانجي
جامعة حلب- كلية العلوم- حلب- سوريا
Anastaweelh83@gmail.com

المستخلص: يُعدُ عقار أدرياميسين (Adriamycin) أحد أكثر العقاقير المضادة للسرطان استخدامًا في علاج الكثير من الأورام السرطانية، وتأتي أهميته من تأثيره السمي (cytotoxic) على الخلايا المتشرطة. إلا أن هذا التأثير يتجاوز تلك الخلايا لبلاسم الخلايا السليمة في مناطق سريعة التكاثر مثل الخلية البيضية وحويصلات الناضجة.

ولمعرفة التأثير السلبي لهذا العقار على النشاط التناسلي عند النساء المتعاطيات لهذا العقار من حيث الاضطرابات في الدورة الطmithية، والوصول إلى سن اليأس في وقت مبكر، وعدم حدوث الحمل، فقد تم دراسة التغييرات البيئية النسيجية للحويصلات الناضجة (حويصلات غراف ضراخ الخلايا بيضاء، الحويصلات المقربة بجراة مفردة) Graafian follicles، وتغييرات البنية الخلوية للخلايا البيضاء عند الفئران البيضاء المحذوفة بجرعة مرتفعة من عقار أدرياميسين (Adriamycin) داخل التجيف البرتيوني. وقد تم ربط نتائج هذه الدراسة بدراسة ميدانية إحصائية هرمونية على النساء المتعاطيات لهذا العقار.

ونتيجة هذه الدراسة بُينت أن سبب حدوث الاضطرابات في النشاط التناسلي عند هؤلاء النسوة يعود إلى تغيير في بنية الخلايا
المقدمة

(Adriamycin) أجريت العديد من الدراسات التي تبين أهميّة عقار أدرياميسين كعقار مضاد للسرطان، وهي سمة خلوية قليلة. وقد تم استخدامه في المعالجة الكيميائية للأورام السرطانية المختلفة[1,2], حيث يعدّ عقار أدرياميسين من أكثر فئات العقاقير المضادة للسرطان نجاحًا في علاج أنواع عديدة من السرطانات التي تصيب الإنسان باستثناء القليل منها التي لا تستجيب لهذا العقار[3]. فهمه وقد كان أول عقار (antileukemic action) يمتلك تأثيرًا قويًا مضادًا لسرطان الدم كيميائي يحدث تعافيًا لفترة طويلة، كما أنه يحدث ما يمكن وصفه تعافيًا تامًا (Acute leukemia) في بعض أنواع الكيمياء الحادة (complete recovery) والتي كانت إلى وقت اكتشاف مركبات الأنتزراسيلينكنت مميتة[4].

يتمتع الأدياميسين بتطبيقات علاجية كثيرة في علاج أنواع عديدة من السرطانات الحبيبية ومنها ما هو مبين في الجدول 1.

كما ينتمي عقار أدرياميسين إلى مركبات الأنتزراسكلينات (Anthracyclines) تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام (antitumor antibiotics), إلا أنه بصورة إجمالية يُصنف من المجموعة الثالثة التي تعمل على قتل الخلايا الكيميائية مفصصة إيقافًا على الخلايا المتواجدة في طور الراحة. لذلك صُنفت من ضمن العقاقير ذات السمية الخلوية (Cytotoxic) حتى أثناء تطبيق الجرعات المثلى[5,6].
دراسة تأثير عقار أديريامسين على الحوبيات الناضجة...

وتم عزل الأدريامسين (ديكسوربيسين) من قبل العالم أركامون

[8,9] (Streptomyces peucetius var caesius) (Arecamone)

جدول 1: مدى قدرة عقار أديريامسين على إحداث التعافي والمدة الزمنية اللازمة لحدوث

التعافي في بعض أنواع الأعماق السرطانات عند الإنسان[5]

<table>
<thead>
<tr>
<th>ADRIAMYCIN ANTITUMOUR ACTIVITY</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Tumour Type</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Established Activity</td>
</tr>
<tr>
<td>Breast</td>
</tr>
<tr>
<td>Ovary</td>
</tr>
<tr>
<td>Lung</td>
</tr>
<tr>
<td>Sarcoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Wilms'</td>
</tr>
<tr>
<td>Bladder</td>
</tr>
<tr>
<td>Neuroblastoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Hodgkin's</td>
</tr>
<tr>
<td>Non-Hodgkin's Lymphoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Acute Leukaemia</td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Thyroid</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Some Response</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stomach</td>
</tr>
<tr>
<td>Cervix</td>
</tr>
<tr>
<td>Head &amp; Neck</td>
</tr>
<tr>
<td>Testicle</td>
</tr>
<tr>
<td>Myeloma</td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrial</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Unresponsive</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Colorectal</td>
</tr>
<tr>
<td>Pancreas</td>
</tr>
<tr>
<td>Renal</td>
</tr>
<tr>
<td>Melanoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Brain</td>
</tr>
</tbody>
</table>
أنه وب بصورة إجمالية يصنف من المجموعة الثالثة التي تعمل على قتل الخلايا التكاثرية، مفضلة إياها على الخلايا الموجودة في طور الراحة، لذلك صُنفت من ضمن العقاقير ذات السمية الخلوية (cytotoxic) حتى أثناء تطبيق الجرعات المتلائمة. وتم عزل الأدرابيسين (دكسوروبيسين) من قبل العالم أركامون [8,5] \textit{(Streptomyces peucetius var caesius)} سنة 1969م من فطر (Areacamone)

ثم تم لاحقًا تحديد التركيب الكيميائي له، فتمثلت صيغته الكيميائية على النحو التالي: [C_{27}H_{29}NO_{11}*HCl، [M.W. W. 99.579] ووزن الجزيئي [99], وشكله الفراغي الذي يتكون من أربع حلقات سداسية مرتبطة بواسطة حزمة جليكوسيدية (amine sugar (glycosidic band)

أما آلية التأثير السمي لهذا العقار على الخلايا لم تحدد بشكل دقيق، إلا أن أغلب الدراسات [10] قد ذكرت أن آلية هكذا تكم في ارتباطه مع الحمض النووي DNA وبشكل غير متخصص مع الأزواج والقواعد النيتروجينية المتلائمة لشريطي (methylene (covalent) ( الرابطة متتالية (DNA)الـ من خلال تشكيك روابط تساهمية (C-strand guanine C- بين N3 والجزء الغوانيني- linkage) n-strang N2 بين القواعد النيتروجينية (رابطة بين) (noncovalent bonding) والعقار مشكلة رابطة من مشتقات الفورمالدهيد) مما يتسبب في تدمير جزيئات الـ (DNA) وال (RNA) وحذف عدد كبير من الجينات.
دراسة تأثير عقار أدياميسين على الحويصلات الناضجة...

شكل 1: يوضح كيفية ارتباط عقار أدياميسين مع DNA بروابط تساهمية ولا تساهمية

وتمت دراسات أخرى [1,2,3,4] أكدت آلية تأثير العقار على الحمض النووي (DNA) من خلال تثبيط إنزيم (Topoisomerasa II) في عملية تنفس الحمض النووي (DNA) من خلال إحداث شق في كلا سلسلتي الحمض النووي (DNA) في مناطق السكر الريبوز الخماسي منقوص الأوكسجين والفسفاتين والتي تسمى هذه الرابطة Di-Phospho ester. وتتشكل الرابطة منخفضة (DNA) التي تعد التناسف يحمل هذا الإنزيم على إعادة Lhm الشقوق بين خيميائي DNA.

لا أن العقار يدخل نفسه في الحمض النووي (DNA) بعد أن قام إنزيم (DNA), يتعدد (Topoisomerase II) بالروابط التساهمية واللاتساحمية، مما يُحَيّد العقار مع الحمض النووي. وبالرغم من ذلك يتعذر على الإنزيم (DNA)-(topoisomerase II complex) التعرف على الحمض النووي، نتيجة تغير في تركيب الكيميائي، وبهذا لا يتمكن الإنزيم من إعادة Lhm الشقوق بين خيميائي الحمض النووي (DNA).
التحام مما يمنع اكتمال الانقسام الخلوي، الأمر الذي يتسبب في حدوث الموت (apoptotic cell death).

والجدير بالذكر أن هذه العقاقير التي تستخدم في المعالجة الكيميائية للسرطان، لا يقتصر تأثيرها السميّ على الخلايا المتسرطنة فقط بل إن تأثيرها بلامس أيضاً الخلايا، والأنشطة الطبيعية، وعلى الأخص الأنسجة سريعة الانقسام كخلايا التناسلية في الخصى والمبيض، فهما من أهم مناطق الجسم التي يتم وضعها في عين الاعتبار عند إنتاج أي نوع من العقاقير المعالجة للخلايا السرطانية. وعلى الطبيب المختص أن يكون على دراية تامة بالاحتمالات المتوقعة نتيجة استخدام عقار معين، ليحدد السعة، والقدرة التناسالية للشخص المعالج بهذا العقار، وذلك من خلال تجربة الدواء في بادئ الأمر على حيوانات التجربة.[17,16] حيث أشارت بعض الدراسات[19,18] أن التأثيرات العكسية للعقاقير الكيميائية على الأعضاء التناسلية قد تؤدي إلى تدمير هذه الأنسجة، وإلى تبدل في شكل، وتركيب، الخلايا الجنسية، أو تثبيط وظائفها، وخاصة الهرمونية مما ينعكس على الدورة الطمثية عند الأنثى، وعلى عدد الحيوانات المنوية عند الذكر.

وعلى اعتبار أن المبيض من الغدد الصماء داخلية الإفراغ، فهي تقوم بإفراز الهرمونات المبيضية (الإستروجين والبروجسترون) التي تساهم في حدوث الإباضة، وإنغراص البروجستة الملفحة، والمتحكم في تنظيم الدورة الطمثية من خلال التنسيق مع هرمونات الفص الأمامي للغدة (Menstrual cycle) النخامية، وهرمونات الوطاء (Hypothalamus) بآلية تسمى التغذية الراجعة (Feed back mechanism) فكان لابد لنا في هذا البحث من دراسة التغييرات النسيجية، والخلوية، على مستوى الخلايا، والحويصلات المفرزة للهرمونات المبيضية، وإسقاطها على الدراسة الميدانية.
The Aim of Scientific Research

The aim of this research is to investigate the effects of organ transplantation on the quality of life of patients with different organ failures. This research is conducted on patients of both genders and all ages, and the results suggest that the transplantation of organs is a viable and effective method for improving the quality of life of patients with organ failure.

Materials and Methods

1. Experimental Animals

The experimental animals used in this study were Balb/c mice. The study was performed during a period of 18 to 20 days of gestation, and the results showed a significant improvement in the quality of life of the mice. The effectiveness of the transplantation procedure was evaluated by monitoring the weight gain and survival rate of the mice.

2. Statistical Analysis

The data were analyzed using ANOVA and Tukey's post-hoc test. The results showed a significant difference in the weight gain and survival rate of the mice between the transplant and control groups.

3. Conclusion

The results of this study suggest that organ transplantation is a viable and effective method for improving the quality of life of patients with organ failure. Further research is needed to investigate the long-term effects of organ transplantation and to determine the optimal transplantation procedure.
أصبح عمرها أربعة أشهر تم انتخاب ١٧٢ أنثى، تراوحت أوزنها ما بين ٢٠ إلى ٤٤ جرام، وأطوالها ما بين ٦ إلى ٨ سم، ثم أخضعت هذه الإناث لظروف بيئة مماثلة، حيث تم وضعها بجوار فص يتكون على عدد من ذكور الفئران ليتسنى لها استئمام رائحة الفورمونات الذكرية، والتي تُعد بمثابة تحريض للإناث على الإباضة والنشاط الجنسي، كما وضعت بدرجة حرارة ٢٥ م، ودرجة رطوبة وفترة ضوئية مماثلة (١٢ ساعة نهارًا/ ١٢ ساعة ليلاً، وهي الفترة المثلى للنشاط الجنسي)، وتتابعت غذاءها ذا القيمة الغذائية المتكاملاً وبشكل حر.

فُسُمت الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيين:

المجموعة الضابطة: تتكون من أربع وعشرين أنثى من إناث الفئران البيضاء، تم حقنها بمحلول الفسيولوجي للكرات رينجر (Ringer Lactate) داخل التجفيف (intraperitoneal injection). (تم أخذ ست من إناث الفئران كشاهد لكل مجموعة ثانوية تم حقنها بالعقار).

المجموعة التجريبية: فُسُمت بقية الإناث إلى أربع مجموعات ثانوية، تتألف كل مجموعة من اثنتي عشرة أنثى من إناث الفئران البيضاء، حُفِّظَت جميعها داخل التجفيف البريتوني بجرعة مفردة واحدة من عقار أدرياميسين، تم الحصول عليه من صيدليات مستشفى الرعاية في جمعية مكافحة السرطان، وتحت الاسم التجاري (Ebewe Pharma) من شركة (Doxorubicin) الأسترالية المنشأ.

حُفِّظت جميع إناث الفئران بالعقار في شهر إبريل/ نيسان من عام ٢٠٠٩م، وهي بعمر أربعة أشهر، والذي يمثل منتصف فترة النشاط الجنسي عند الفئران البيضاء، بجرعة مفردة واحدة من عقار أدرياميسين، حيث بلغت الجرعة مابين 0.17 - 0.25 ملي من تركيز ٥٠mg/25ml وذلك بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص بحصة ٥٠mg/25ml.
دراسة تأثير عقار أديمايسين على الحيوانات المنكسة...

البالغ الطبيعي 75-60 كجرعة مفردة (أي تُعطى كل 15 إلى 21 يومًا)؛ حيث تُقدر كمية الجرعة اعتبارًا على الوزن أو على مساحة سطح الجسم. [22,5]

وقد تم حساب مساحة سطح الجسم كل آنئي بعد حساب وزنها وطولها وباستخدام معادلة دوبوي (Dubois): [23]

\[ \text{مساحة سطح الجسم} \left( \text{م}^2 \right) = \frac{\text{الوزن (كم)}}{(0.725 \times X^0.425)} \]

الدراسة النسيجية

- تم تشريح حيوانات التجربة (animal dissecting) في فترات زمنية مختلفة على النحو التالي:

المجموعة الأولى بعد مرور ثلاثة أيام على الحقن.

المجموعة الثانية بعد مرور خمسة أيام على الحقن.

المجموعة الثالثة بعد مرور عشرة أيام على الحقن.

المجموعة الرابعة بعد مرور خمسة عشر يومًا على الحقن.

(تم تشريح الحيوانات في مختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي في كلية العلوم بجامعة حلب).

- حُضرت المبايض للدراسة النسيجية وفق الطريقة الروتينية، وصبغت المقاطع النسيجية بصبغة الهيماتوكسيلين وإيوزين [24] H & E.

(تم تحضير العينات في كل من مختبر النسيج والتشريح المرضى في كلية طب الأسنان بجامعة حلب ومختبر التشريح المرضى في مستشفى التوليد والأمراض النسائية بجامعة حلب).
دراسة ميدانية هرمونية على المريضات اللائي يتعاطين عقار الأدريميسين:

تمت هذه الإحصائية في محافظة حلب ابتداءً من شهر نيسان/أبريل وحتى نهاية شهر كانون الأول/ديسمبر من عام 2009، حيث تم توزيع خمسمائة ابتداء على النساء المعاطيات لعقاري أديراميسين والأندوكسان في كل من مستشفى الجامعة - غرفة الجرعات، ومستشفى الكندي - قسم معالجة الأورام، ومستشفى الحميّات (زاهي أزرق). في مبنى الأورام، ومستشفى الرعاية لمكافحة السرطان، وكانت الدراسة على النساء اللواتي يمررن في فترة النشاط الجنسي (أي الفترة الممتدة من البلوغ إلى ما قبل انقطاع الطمث) وكانت نسبتهن لا تتجاوز 30% من مجمل النساء اللواتي بلغ سن اليأس مع الفتيات دون سن البلوغ.

وتم أخذ عينة دموية من النساء المعاطيات لهذا الدواء وهم يمررون في فترة النشاط الجنسي (من عمر 15 - 50 سنة) وبعد فصل المصل عن طريق التثبيل تم تحليل كل من الهرمونات المببضة (البرجسترون P4، واللاستريديل E2) وتحديده نوع الطور الذي يمر به المبيض بشكل دقيق كان لابد من إجراء تحليل لهرمون هرمون الحث للجريبات، وذلك في مستشفى التوليد والأمراض النسائية (FSH) بجامعة حلب، وعلى جهاز (Roche 2010 من شركة Elecyc) (FSH) مبدأ الكيميائية الكهربائية (Electrochemical luminescence) الوضائي، ذو حساسية 1011.

مع الأخذ بعين الاعتبار عامل الوئاثة في انقطاع الطمث بشكل مبكر، وعامل الفشل المببضة المسبق قبل وبعد العلاج (ضمور المببضة)، كما استبعدت من الدراسة كل من النساء اللائي خضعن لمعالجة مسبقة لوقف الطمث، وذلك بأخذ حقن تحت الجلد تسمى ديكابتيل (Decapeptyl) أو زولادكس، واسمه العلمي (Triptorelin Acetate).
النتائج

أولاً: الدراسات النسيجية

يتآلف الحويصل الناضج عند أفراد المجموعة الضابطة من غلاف حويصلي (theca folliculi) والذي ينقسم إلى قسمين متعايشين: القسم الأول: يدعى المحفظة الخارجية (theca externa)، وهي طبقة رقيقة من الخلايا مغزلية الشكل، ويمر من خلال هذه المحفظة الأوعية الدموية باتجاه المحفظة الداخلية. والقسم الثاني: يدعى المحفظة الداخلية (theca interna) وتتكون من خلايا ليفية (fibrocytes) كبيرة الحجم ببيوضية الشكل ذات إفراز غدي تمثل قدرة إفرازية تفرز الاستروجينات الذي يساهم في تطور الحويصلات، وتتخللها شبكة كثيفة من الشعيرات الدموية التي تتوزع على طول حدود الطبقة حيث تقدّم الدم للحويصلات. تليها نحو الداخل طبقة من الخلايا الحويصلية (granulosa cells) المكعبة الشكل ذات نواة اسطوانية مركزية التوضع تستند الطبقة الأولى منها على الغشاء الفاعلي (base ment membrane)، ويوجد أيضًا بين مجموعات الخلايا الحويصلية تجوف يدعى التجوف الحويصلي (The antrum)، كما تحتوي بعض الخلايا الحويصلية بالخلية البيضية مشكلة ما يسمى بالركام البيضي (Cumulus)، أو الكليل المشع (Corona radiate)، ويفصل بين الركام البيضي والبويضة منطقة الشفافية (zona pellucida) تشغّلها زغبات مجهرية تصل بين الخلايا الحويصلية والبويضة.⁵²
أما بالنسبة إلى الخلية البيضية (oocyte)، فتمتاز بحجمها الكبير، وبأنها ذات شكل كروي كما وتوجد النواة في مركز الخلية البيضية. شكل 2. فور حدوث عملية الإباضة (ovulation) وتتح تأثير هرمون (luteinizing hormone) والذى يفرزه الفص الأمامي للغدة النخامية يحدث تصفير في الحويصل متحولًا إلى الجسم الأصفر (yellow body)، والذي يعتبر بمثابة غدة صماء ذات تركيب غدي ذي إفراز صمي داخلي، تظل نشيطًا لفترة محددة. ويقع الجسم الأصفر بالقرب من سطح المبيض تحت الطبقة الظهارية المنشئة، ويتكون الجسم الأصفر من نوعين من الخلايا:

**The Granulose Lutein Cells** خلايا الليوتينينية الحبيبية

وهي خلايا كبيرة الحجم ومستديرة الشكل ممتلئة بالدهون ذات سيتوبلاسم محجية تعمل على إفراز هرمون البروجيسترون (progesterone)، والذي يساهم في تهيئة الرحم لانغراس البيضة الملقحة.

**Theca Lutein Cells** الخلايا الليوتينينية الغلاف

وهي خلايا الحويصل الداخلي، التي تتواجد في الطرف الخارجي مشكلة طرفًا خارجيًا لخلايا الليوتين الحبيبية بعد امتلائها بالدهون، وهي أصغر حجمًا من الخلايا السابقة، وأكثر قابلية للصبغ بصبغة الهيماتوكسليين. كما يحتوي الجسم الأصفر على حلقة دموية ليفية في المنتصف محاطة بخلايا الليوتينينية الحبيبية الغنية بالدهون[26]. شكل 3.
شكل 2: قطاع يبين حويصل غراف ناضج (Graafian follicle GF) في مجموعة لبيض في مجموعة الشاهدة (Th) خلايا حويصلية مكعبة الشكل، (نواة البويضة، (Oo) غلاف الحويصلي، (ZP) الغشاء القاعدي، (CO) المنطقة الشفيفة، (Bm) الركاب لبيض.

شكل 3: قطاع يبين الجسم الأصفر (Corpus luteum) CL خلايا ليوتينية غلافية، (GL) خلايا ليوتينية.
أما بالنسبة إلى دراسة النسيجية للحويصلات الناضجة في المجموعات المحقرة
بعقار أدرياميسين (مجموعات التجربة) فقد أظهرت النتائج التالية:
أولاً: بعد مرور ثلاثة أيام على حقن عقار الأدرياميسين لوحظ أن حويصلات غراف (graafian follicles) كانت أكثر الحويصلات المبيضية تأثيرًا، حيث تسبب العقار في اختفاء أغلب حويصلات غراف الطبيعية من المبيض، وأغلب الحويصلات التي شوهدت في المبيض خلال هذه الفترة، كانت عبارة عن حويصلات متحللة وذات تراكيب غير طبيعية. كما لوحظ اختفاء الأجسام الصفراة.
يمكن تلخيص ما لوحظ في هذه المجموعة من تبديلات في حويصلات غراف بما يلي: (شكل 4).
- تقفت النويات (pyknosis) أو النواة (1).
- تكاثف الكروماتين النووي (condensation of chromatin) (2).
- انسداد المنطقة الشفافة (zona pellucida) (3).
- اختفاء الخلايا-جسيمات الوصل- التي تربط الخلايا الحويصلية والبوبضة (4).
- فقد الاتصال بين الخلايا الحويصلية (5).
- انتشار الخلايا الحويصلية داخل التجويف الحويصلي (6).
- تحلل خلايا الركام البيضي (cumulus oophorous) في حويصلات غراف (7).
- تحلل الغشاء الخلوي للبوبضة وانكماشها (A).
- انكماش سيتويبلازم البوبضة (B).
- فقد نواة لموقعها المركزي، ووقوعها في الطرف بجوار الغشاء الخلوي (C).
- تحلل الكروماتين النووي للبيضة (D).

- تحلل الغشاء النووي لنواة البيضة وانتشار محتوياتها في سيتو بلازم البيضة (E).

شكل 4: قطاع بين حويصل ناضج (Graafian follicle)

بقرار أديلاميسين بعد مرور ثلاثة أيام من الحقن (X600)

ثانياً: بعد مرور خمسة أيام على حقن عقار الأديلاميسين ازداد تأثر الحويصلات الناضجة مقارنة بالمجموعة السابقة (المجموعة الأولى)، حيث اختلفت جميع حويصلات غراف (graafian follicles) الطبيعي بشكل كامل من المبيض، كما أن جميع حويصلات غراف التي شهدت في المبيض خلال هذه الفترة كانت عبارة عن حويصلات متحللة تحلاً شبه كامل، وذات تراكيب غير طبيعية، مع استمرار اختفاء الجسم الأصفر.

ومن التغيرات الملاحظة على حويصلات غراف في هذه المجموعة ما يلي:
زيادة تفكت النويات (pyknosis) (karyorrhexis) أو النواة (1).

زيادة تكاثف الكروماتين النووي بجوار غشاء الخلية (2).

زيادة اتساع المنطقة الشفافة (3).

استمرار اختفاء الخضلات التي تربط الخلايا الحويصلية والбуضية (4).

زيادة فقد الاتصال بين الخلايا الحويصلية (5).

استمرار انتشار الخلايا الحويصلية داخل تجويف الحويصلي (6).

اختفاء خلايا الركام البيضي في حويصلات غراف بشكل تام (7).

انكماش الخلايا الحويصلية هيكليًا وسيتوبلازميًا (8).

زيادة شدة صبغ السينتوبلازم بصبغة الأيوزين (9).

زيادة الفراغ الذي يفصل بين الغشاء الفاعلي والأنسجة المحيطة بالحويصل (10).

التحلل في الخلايا الحويصلية شبه كامل مما جعل الغشاء الفاعلي في مواجهة التجويف الحويصلي (11).

(A) زيادة تحلل الغشاء الخلوي للбуضية وانكماشة.

(B) زيادة انكماش سينتوبلازم البوعضة.

(C) اختفاء النوية.

(G) اختفاء النواة- اضمحلال البوعضة.
شکل 5: قطعی بین حوض‌های ناضج (graafian follicle) لمبيض محسوس باعث انعقادی عقاقیر آدریامبیس بعد
مرور خمسهٔ روزهای از آغاز (X600)

ثالثاً: بعد مرور عشرون روزهای از آغاز انعقادی عقاقیر آدریامبیس لوط حضره انعقادی عقاقیر
للعقار ولیکن درجهٔ کم‌تر مقایسه با پیشینه‌های مجموعه ساکت، لوط حضره حوض‌های
غرفته درآمده و درصدی پیشانی از انعقاد درصدی بیشتری از انعقاد
طبیعی، باقی به پایان انعقاد انعقاد درصدی شکل 6.2
ومن الدلائل التي تدل على حصول انعقاد في حوض‌های معادن غراف في هذه
المجموعة ما يلي:

✓ تراجع اختفاء خلايا الرکام البيضي في حوض‌های غراف (7).
✓ تکافث الكرومانتين النووي، نتيجة دخول الخلايا في مراحل الانقسام (16).
✓ عودة ظهور النواة، إلا أنها اتخذت مكانًا طرفیًا بجوار غشاء الخلية البيضية (F).
✓ إلا أنه لوحظ استمرار وجود بعض التغذیات في أغفلة بعض حوض‌های غراف مهمًا:
- تزايد الفراغ الذي يفصل بين الغشاء القاعدي والأنسجة المحيطة (10).

- زيادة في تسمك الغشاء القاعدي (13).

- نقص وانضغاط أنوية وخلايا غلاف الحويصل حيث أصبحت ذات شكل مغزلي (14).

شكل 6: قطاع بين حويصل ناضج (Graafian follicle) (في لمبيض مُعالج)

بعقار أديرياميسين بعد مرور عشرة أيام من الحقن (X600)

رابعاً: بعد مرور خمسة عشر يومًا على حقن عقار الأديرياميسين لوحظ انحسار التأثيرات الضارة التي أُلِحِّقَ بها العقار بتركم حويصلات غراف، إذ ارتفع عدد الحويصلات الناضجة الطبيعية وخاصة الحويصلات الناضجة الفتية مع بقاء أعدادها دون المستوى الطبيعي واحتفاظها ببعض التغيرات مثل تلف وانضغاط أنوية وخلايا الغلاف الحويصلي حيث أصبحت ذات شكل مغزلي، وزيادة تكافؤ الكروماتين النووي نتيجة دخول الخلايا في مراحل الانقسام وقلة عدد طبقات الخلايا الحويصلية في الحويصلات الناضجة، أما بالنسبة إلى الأجسام الصفراء فقد عادت للظهور مرة أخرى، شكلاً (7، 8).
شكل ٧: قطاع يبين حويصل ناضج فتى لمبيض معالج بعقار أديراميسين بعد ١٥ عش Bucket of the document has been extracted successfully.
وسورى عامة تتلخص التأثيرات الجانبية لهذا العقار في الحويصلات الناضجة

بالنقاط التالية:

أولاً: تمَوْت وتخرَب الخلايا الحويصلية (granulosa cells) حيث شوهدت عدة تغيّرات وتبديلات مرخصية على هذه الخلايا مثل: تغلط الأندية (pyknosis), وتفتقتها إلى أجزاء صغيرة جداً (karyorrhexis), وتكتشف مادّة الكروماتين النووي (condensation of chromatin), وتجمع حول الغشاء الخلوي للخلية. وزيادة شدة صبغ السيتوتوبلازم نتيجة اختفاء النواة والنووية في بعض خلايا الحويصلية. كما شوهد تباعد الخلايا الحويصلية عن بعضها، وفقدان الاتصال فيما بينها مما دعا إلى الانتشار داخل التغليف الحويصلي (the antrum) مع تحلل الخلايا الحويصلية وانكسارها هيكليا وسيتوبلازميًا. كما شوهد فقدان الزغيبات المجهرية بين الخلايا الحويصلية والبويضة، مما استدعى إلى اتساع المنطقة الشفافة واندفاع أندية الخلايا الحويصلية في المنطقة الشفافة، وتمتّعت قمة التغيّرات في اليوم الثالث والخامس من بعد بدء الحقن.

ثانيًا: أدى العقار أيضًا إلى تمَوْت وتحل البويضات (oocytes) حيث ظهرت عليها علامات تدل على ذلك، منها: فقد أنويتها ومركزيتها وتموضعها بجوار الغشاء الخلوي للبويضة، وتحلّت أغشيّتها الخلويّة وانكسارها، وتحلّت أغشيّتها النووية وانخفاضا في بعض المراحل، وتكافت الكروماتين النوويّ في مراحل أخرى، وانكسار سيتوبلازم الخلية البويضية حتّى وصل التحلل إلى اختفاء البويضة بالكامل في بعض حويصلات غراف، وتمتّعت قمة التغيّر في اليوم الخامس من بعد بدء الحقن.

ثالثًا: تخرّب الغلاف الحويصلي (theca folliculi) ومن هذه الظواهر ما يلي: تأليف وانضغاط أنوية وخلايا الغلاف الحويصلي حيث أصبحت ذات شكل مغزلي ابتداءً من اليوم العاشر إلى اليوم الخامس عشر مع شبه اختفاء كليًا أو جزئيًا في
دراسة تأثير عقار أديراميسين على الحويصلات الناضجة...

بعض الحويصلات، كما لاحظنا زيادة في سمك الغشاء القاعدي وانثنائه.

The Realistic Study
ثانياً: الدراسة الميدانية

أظهرت الدراسة الميدانية النتائج التالية:
أولاً: أغلب السرطانات المعالجة بعقار أديراميسين عند النساء اللواتي خضعن لهذه الدراسة كانت الأغلبية العظمى لدى النساء المصابات بسرطان الثدي، وليه سرطان هودجكين لمفوما وسرطان ابيضاض النقوي الحاد (اللوكيميا الحادة).

مخطط 1: يوضح النسب المئوية للأورام المعالجة بعقار أديراميسين عند النساء في محافظة حلب.

ثانياً: حصول حالات وفاة أثناء المعالجة بعقار أديراميسين:

حيث توفي 0.1% من بعد أخذ أول جرعة من عقار أديراميسين، وربما يرجع السبب في ذلك إلى سمية العقار، وتأثيره على وظائف الكبد أو القلب أو الكلي، ولذلك يفضل فحص، وظائف الكبد، والقلب، والكلي، قبل تعاطي أي جرعة من عقار أديراميسين.

ثالثاً: انقطاع الدورة الطمثية عند أكثر من 92.5% من النساء المتعاطيات لهذا العقار عند البدء بالمعالجة بعقار أديراميسين.
رابعاً: حدوث اضطرابات في الدورة الطمثية في فترة المعالجة عند أغلبية النساء المعاطيّات العقار وكانت نسبتهن تجاوزت 86%.

مخطط 2: يوضح انعكاس عقار أدريماسيين على الدورة الطمثية في فترة المعالجة.

خامساً: تم تحديد نوع الاضطرابات في الدورة الطمثية، إذ كانت الأغلبية العظمى من النساء المعاطيّات العقار يعاني من تكونات في الدورة الطمثية في فترة العلاج إذ تجاوزت نسبتهن 55% ، وأكثر من 33% منهن يعاني من خلل في موعد الدورة الطمثية، وأكثر من 15% وصلن إلى سن اليأس في مرحلة متقدمة من العمر.

مخطط 3: يوضح النسب المئوية لحالات اضطرابات الدورة الطمثية عند النساء.
دراسة تأثير عقار أديريبسين على الحوياصلات الناضجة...

سادساً: عزوف 77% من النساء المتزوجات والمتنازعات لهذا العقار عن الحمل وضعف قدرتهن على الإنجاب من ناحية نفسية، وذلك لخشيتهن من حصول تشوهات خلقيّة لدى الجنين، فضلاً عن آلام الإجهاض التي تعرضهن بسبب الأثر السمي للعقار.

مخطط 4: يوضح انعكاس الحالة النفسية عند النساء المتعاطيات العقار عن الإنجاب.

سابعاً: كما لوحظ ارتفاع نسبة عدم حدوث الحمل عند النساء المتزوجات واللاتي يخضعن للمعالجة بالعقار إلى أكثر من 91%.

ثامناً: إجهاض معظم النساء اللواتي حملن مع استمرارهن في تعاطي هذا العقار، أما اللاتي أنجبن وولدن أولاداً طبيعين فقد كان سببه توقف تعاطيهن للعقار لمدة تجاوزت السنتين، وقد فشلت في الإنجاب بعد عودتنه للمعالجة بالعقار، وهذا يدل على رجوع سمية العقار.
Chapter Five: The Hormones Study

Here is a chart that shows the relationship between the hormone production, the female cycle, and the menstrual cycle.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Hormone</th>
<th>Progesterone</th>
<th>Estriol</th>
<th>LH levels</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>F.S.H.</td>
<td>3.5 – 12.5</td>
<td>0.2 – 1.5</td>
<td>12.5 – 166</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4.7 – 21.5</td>
<td>0.8 – 3.0</td>
<td>85.8 – 498</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1.7 – 7.7</td>
<td>1.7 – 27.0</td>
<td>43.8 – 211</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25.8 – 134.8</td>
<td>0.1 – 0.8</td>
<td>&lt;5.00 – 45.7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Follicular phase (목부모기): LH levels rose sharply, and then decreased slowly during the follicular phase. The estrogen levels were low and increased gradually, up to a certain point. The progesterone levels were low and increased gradually during this period. The ovulation process usually occurred between the 13th and 17th days.

Estradiol (E2) levels remained steadily below 5 ng/mL throughout the follicular phase.

Ovulation phase (.ovulation): LH levels peaked before ovulation, leading to the release of a mature egg. The estrogen levels increased significantly, while the progesterone levels remained low. The ovulation process usually occurred between the 17th and 21st days.

Luteal phase (luteal phase): LH levels decreased sharply after ovulation, while the estrogen levels remained high. The progesterone levels increased significantly, reaching peak levels around the 20th day. The progesterone levels remained high until the start of the next cycle.

Postmenopause (postmenopause): LH levels remained low, while the estrogen levels decreased significantly. The progesterone levels were low and remained low throughout the postmenopause phase.
أظهرت الدراسة الهرمونية النتائج التالية:

تؤكد الدراسة الهرمونية حدوث انقطاع للطمث، ووصول أغلب النساء للمعانات في العقار إلى سن اليأس المبكر عند تعاطي العقار، بينما تسبب عند البعض الآخر حدوث اضطرابات هرمونية أدت إلى خلل في دورة الطمثية، مع مقاومة عند أقلية من النساء التأثير السمي للعقار، دون حدوث أي خلل هرموني أو طمثي.

ومن هذه النتائج نستدل على وجود خلل هرموني عند النساء المعاطيات لهذا العقار، ناتج عن خلل في التراكيب المنتجة لهذه الهرمونات، مؤديًا بذلك إلى انقطاع واضطراب في الدورة الطمثية.

جدول 3: يعكس النسب الهرمونية عند النساء المعاطيات لعقار أديمايسين في فترة تعاطي العقار.

<table>
<thead>
<tr>
<th>حالة الطمثية حسب مستوى الهرمونات</th>
<th>هرمون الج 수정ي F.S.H</th>
<th>هرمون البروجسترون (Progesterone)</th>
<th>هرمون الإستردول (Estradiol)</th>
<th>رقم العينة</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>62</td>
<td>0.36</td>
<td>31.6</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>67.9</td>
<td>0.19</td>
<td>12.9</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>34.8</td>
<td>0.39</td>
<td>11.7</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>48.8</td>
<td>0.3</td>
<td>16.3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>26.5</td>
<td>0.28</td>
<td>16.9</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>46.7</td>
<td>0.34</td>
<td>16.6</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>27.3</td>
<td>0.38</td>
<td>17.6</td>
<td>7</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>76.1</td>
<td>0.54</td>
<td>28.1</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>98.2</td>
<td>0.1</td>
<td>23.1</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>88.1</td>
<td>0.65</td>
<td>20.7</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>انقطاع</td>
<td>45.9</td>
<td>0.38</td>
<td>20.1</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>اضطراب</td>
<td>12.9</td>
<td>2.36</td>
<td>76.3</td>
<td>12</td>
</tr>
</tbody>
</table>
المناقشة

أثَّرت الدراسة النسيجية التي أجريت على مبابض الفئران البيضاء المحقونة بجرعة مفردة بعقار أديرباميسين تأثير الحويصلات الناضجة (graafian follicle) بشكل كبير بالعقار، وبالتالي تأثر وجود الأجسام الصفراء المتصلة من الحويصلات الناضجة بعد حدوث عملية الإباضة، حيث لوحظ أن قمة التغيرات كانت في اليوم الثالث والخامس من زمن بدء الحقن (المجموعة الأولى والثانية)، وهذا يدل على حدوث هجمة تسمية قوية من بداية حقن عقار أديرباميسين على الأنسجة ذات النشاط الانقسامي مثل أنسجة المبابض حيث ومن المعلوم أن الأنسجة الطبيعية السريعة التكاثر هي أكثر المناطق عرضة للتآثر السمي مقارنة مع الأنسجة الأخرى، بعد ذلك بدأ الجسم يقاوم هذا التسمم، ويتخلص من الآثار السمية عن طريق طرح العقار ونواتجه الاستقلابية خارج الجسم (طريق البول والبراز والعصارة الصفراءة)، ويشكل تدريجي مما أدى إلى ظهور نوع من التعافي بدءًا من اليوم العاشر من زمن بدء الحقن (المجموعة الثالثة)، إلا أن العقار قد سبب في هذه الفترة تغيّرًا في بنية الحويصلات الناضجة حتى وصل التخريب إلى انحلال الحويصلات بشكل كامل، ولعلّ سبب هذا التخلل الذي أصاب حويصلات غراف يعود إلى ثلاثة أسباب رئيسية وهي: تموت وتخبَّر الخلايا الحويصلية، وتحلل البيضات في الحويصلات الناضجة، وتخبَّر الغلاف الحويصلي.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>اضطراب</th>
<th>اضطراب</th>
<th>اضطراب</th>
<th>اضطراب</th>
<th>نظامي</th>
<th>نظامي</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>11.9</td>
<td>22.67</td>
<td>88.9</td>
<td>13</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25.7</td>
<td>0.97</td>
<td>256</td>
<td>14</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>12.3</td>
<td>1.53</td>
<td>169</td>
<td>15</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>35.1</td>
<td>1.3</td>
<td>164.3</td>
<td>16</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>نظامي</td>
<td>6.1</td>
<td>0.46</td>
<td>25.9</td>
<td>17</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>نظامي</td>
<td>5.70</td>
<td>0.9</td>
<td>86.5</td>
<td>18</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
دراسة تأثير عقار أدياميسين على الحويصلات الناضجة...

وهذا ما أكدته الدراسات السابقة[۲۷,۲۸] أن أي تغيير أو تأثير سلبي على الخلايا الداعمة للبيضة كالخلايا الحويصلية، أو خلايا الغلاف الحويصلي قد يتسبب في إحداث تغييرات في نمو ونضج الحويصلات المبوضية، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى تحلل الحويصلات المبوضية، وجاءت دراسة أندريفا (andreeva) لترنت ما تقدم، وذلك بدراسة تأثير عقار أدياميسين على الجهاز التناسلي الأنثوي، حيث لاحظوا بعد مرور شهر من تعاطي الجرعة المفردة انخفاضًا في عدد الحويصلات الناضجة وعدد البيضات المخصبة (mature oocytes) في مبايض الجرذان، كما وازداد معدل موت البيضات المخصبة.

وفي الوقت نفسه أكدت الدراسة الميدانية، والهرمونية، وجود تغييرات طفيفة عند النساء المتعاطيات لعقار أدياميسين، إذ أظهرت الدراسة أن أكثر من ۹۲٫۵٪ من النساء انقطع عندهن الطمث عند بداية تعاطي الجرعة، وهذا يتوافق مع ما حصلنا عليه من الدراسة الهرمونية التي أكدت وصول أغلب النساء المتعاطيات للعقار إلى سن اليأس المبكر، وذلك ناتج عن حصول اضطراب في مستوى الهرمونات المبوضية كهرمون البروجسترون الذي يُفرز بشكل أساسي من الجسم الأصفر، وهرمون الاسترداديول التابع لمجموعة الإستروجين، الذي يُفرز من الحويصلات المبوضية، ولعلّ سبب هذا الاضطراب هو تخريب وانحلال في الحويصلات الناضجة، وهذا ما أوضحته الدراسات النسيجية، وهو اختفاء الحويصلات الناضجة، والأجسام الصفراء الطبيعية في بداية التجربة (المجموعة الأولى والثانية)، كما وأظهرت الدراسة الميدانية حدوث اضطرابات في الدورة الطبيعية أثناء فترة المعالجة لأغلب النساء المتعاطيات للعقار؛ وهذا يتوقف مع الدراسات الهرمونية، والدراسات النسيجية من ناحية اضطرابات، وتأخير في نمو الحويصلات المبوضية، وعلى الأخص الحويصلات الناضجة منها، ومن ثمّ نمو الأجسام الصفراء مما يؤدي إلى اضطرابات في الهرمونات المبوضية (البروجسترون،
ولا يمكن تفسير ذلك إلا من خلال الأخذ بعين الاعتبار أهمية الحويصلات الناضجة، والأجسام الصفراء في تنظيم الدورة الشهرية، وتضييق الرحم لحدوث الحمل. وذلك من خلال أطوار الدورة الطموثية والتي تتمثل بثلاثة أطوار تقوم الهرمونات المحيضية بتثبيتها بعد إنتاج هذه الهرمونات من الحويصلات المحيضية، والأجسام الصفراء، وتكرار هذه العلاقة من خلال التناغم والتسلسل مع الهرمونات المحيضية، وهرمونات أخرى كهرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية، وهرمونات وظاءة (Hypothalamus)، وذلك بالياليات تسمى آلية التغذية الراجعة (feedback mechanism).

إلا أن أي خلل يحدث في هذا التناغم والتسلسل مثل خلل في الحويصلات أو الأجسام الصفراء، يؤدي إلى خلل في هرمونات المحيضية مما يحدث اضطرابات في الدورة الطموثية، وحتى في انغاسية الرحم، يؤدي بذلك إلى حدوث الإجهاض العفوي نتيجة اختلال باليالية التغذية الراجعة.[31,20]

ومن هنا تَتَخُّلَفُ الدراسة إلى أن استخدام عقار أدياميسين قد أحدث خللاً في الهرمونات المحيضية (الاستروجين، البروجسترون)، وذلك من خلال حدوت فشل محيضي ربما نتج عن تخريب وتخلل الحويصلات المحيضية، والأخص منها حويصلات غراف، والأجسام الصفراء، وهذا ما أوضحته الدراسة النسائية على الفئران البيضاء، وقد يكون هذا الأخير هو السبب الرئيسي في حدوث اضطرابات
دراسة تأثير عقار أدياميسين على الحوياضات الناضجة...

هرمونية أدت إلى حدوث اضطرابات في الدورة الطمثية عند النساء المتعاطيات لهذا العقار.

وبهذا نتفق مع دراسات أخرى ذكرت أن سبب الاضطرابات الطمثية أو انقطاع الطمث، وعدم حدوث الحمل عند خضوع بعض النساء للمعالجة الكيميائية هو اضطرابات في مستوى الهرمونات، وهذا ما أكدته دراسة الباحث سامان وزملاؤه[33] التي درست مستويات الاضطرابات الهرمونية (هرمون الحاث للحوياضات (FSH وهرمون الإباضة (LH) وهرمون الإباضة) عند 131 إمرأة (Estradiol) لمصلحة بسرطان الثدي (breast cancer) مصنعة متنوعة من عقاقير شملت (Cyclophosphamide, Adriamycin BCG) مجموعة متنوعة من عقاقير شملت 5-fluorouracil) وذلك بهدف معرفة سبب انقطاع الطمث لدى هؤلاء النساء، وقد تم التوصل إلى أن سبب انقطاع الطمث هو حدوث فشل مبيضي أولي دون أن يحدد نوع الفشل المبيضي.

كما توصل شامبرجر (Shamberger) وزملاوء[34] إلى حدوث النتيجة نفسها أن سبب وجود اضطراب في الدورة الشهرية، وانقطاع مؤقت للطمث عند خضوع النساء لعلاج كيميائي، شمل عقاقير الأدياميسين، والسيكلوفوساميد (methotrexate)، والميثوتركساسات (cyclophosphamide) والعلاج الإشعاعي، هو تأثر هرمونات المبيضية بالعلاج الكيميائي.

كما دلت الدراسة الميدانية أيضًا انخفاض نسبة حالات الحمل لدى النساء المتزوجات والولودات قبل تعاطيهن العقار، وهذا ما دلت عليه الدراسة النسيجية من حدوث تشوه، واضمحال في البويضة، مما أفقد قدرتها التزاوجية، وحصول حالات إجهاض متسعة، ويعود سبب الإجهاض إلى تخرق في الخلايا الليثينة في الأجسام الصفراة المسؤولة عن إنتاج هرمون البروجسترون، والذي يساهم
بتهيئة بطاقة الرحم لاستقبال البويضة، والاستعداد لعملية الامتصاص (implantation)؛ كذلك يساهم في إنقاص التقلصات الرحمية مما يمنع حدوث الإجهاض العفوي، ويقاف ظهور الدورة الطمثية[20,21].

بينما استطاع قليل من النساء أن ينجبن أولاداً ويشكل طبيعي دون حدوث أية حالة إجهاض عفوي، وذلك بعد امتلاكهن عن تعاطي عقار أديريوميسين لمدة زمنية تعادل سنتين، استطاع المبيض خلالها أن يعود لوضعه شبه طبيعي، وهذا ما لاحظه دراسة النسيجية تراجع التأثير السلبي للبويضة على الحويصلات الناضجة، والخلية البيضية (التي تمثلت في المجموعة الرابعة) نتيجة استقلاب العقار، وطرحه خارج الجسم (طريق البول والبراز والعصارة الصفراوية) ويشكل تدريجي[5]، مما أدى إلى حدوث ملحوظ في الحويصلات البيضية. لكن عودة حدوث الإجهاض عند نفس النسبة بعد رجوعهن إلى تعاطي العقار يؤكد ويثبت سمية هذا العقار ومدى تأثيره على الخصوبة.

وهو يتفق مع ما توصل إليه الباحثان بوروفسكي وقويديرق[35] بأن عقاري الأنتراسيركلينات أديريوميسين والفارموريوميسين قد منع حدوث أية حالة حمل بالنسبة إلى إناث الجرذان التي تزوجت بعد يوم واحد من تعاطي العقار، ويعود السبب في ذلك إلى التأثير السمي على الحويصلات البيضية الناضجة، والتي تمتاز بنشاط انقسامي عالي؛ كما أن الطفرات المميزة قد ارتفعت في الخلايا الجنسية الأنثوية، مما تسبب في رفع نسبة وفاة الأجنة في إناث الجرذان المعاملة بهذه العقاقير.

الاستنتاجات

1- يجب أخذ بعين الاعتبار أن سبب انقطاع الطمث أو حدوث الاضطرابات الطمثية عند تعاطي عقار أديريوميسين، لا يعود إلى سبب هرموني فقط، بل
دراسة تأثير عقاقير أديرياميسين على الحويصلات الناضجة...

ريرا ما يعود أيضًا إلى حدوث فشل مباني ناتج عن تغيير في بنية الأنسجة، والخلايا المفرزة لهذه الهرمونات (حويصلات غراف، والأجسام الصفراء).

2- كما أن عدم حدوث الحمل، وحбоت الإجهاض العفوي كان سببه اضطراب في البويضة، وانعكاس الأجسام الصفراء التي تلعب دورًا محوريًا في انغراض البويضة المفقحة بواسطة إفرازها هرمون البروجسترون.

3- تجنبه حدوث الحمل في أثناء تعاطي عقاقير أديرياميسين، وكذلك بعد توقف تعاطيه بفترة كافيةً، ويفضل أن تكون سنتين من بعد الانتهاء من المعالجة، وذلك لمقدرة الجسم على مقاومة التأثير السمي للعقاقير، وطرحه إلى خارج الجسم لكي تستعيد المبايض حيويتها، ونشاطها التناسلي.

المراجع


Study of the Effect of Adriamycin on the Graffian Follicles & Oocytes in Albino Mice and Compared with the Sexual Activity in Women Taking this Drug

Anas Taweel, Mahmoud Kassem and Yahia Khanji

Faculty of Science, Aleppo University, Aleppo, Syria
Anastaweelh83@gmail.com

Abstract: Adriamycin is one of the most anti-cancer drugs used in treating many cancer tumors, and its importance comes from the cytotoxic effect on the cancer cells, but this effect goes beyond cells to affect the healthy cells in areas of rapid reproduction such as Granulose cells and Oocytes in Graffian follicles.

To know the negative effect of this drug on the reproductive activity in women taking this drug in terms of disturbances in the menstrual cycle, menopause at an early stage and the absence of pregnancy; we studied histological changes of the mature follicles (Graffian follicles) and changes in the cellular structure of oocytes in Albino Mice injected with a single dose of Adriamycin in the peritoneal cavity, then we linked the results of this study with a field hormonal statistical study on women taking this drug.

The result of this study pointed out that the cause of the disturbances in the sexual activity among those women may be due a change in the structure of the cells and disappearance of yellow bodies (Corpus luteum) and which results in absence of ovarian sexual hormones (progesterone and estrogen) responsible for regulating the menstrual cycle and preparing the uterus for pregnancy.