

دور جذور عشبة الجنسنغ في معالجة اضطراب الهرمونات الجنسية وحالات العقم التي يحدثها عقار Adriamycin عند إناث

الهامستر السوري

أنس طويلة، محمود قاسم، علي بصل *

قسم علم الحياة الحيوانية، كلية العلوم، جامعة حلب

الملخص

تُعدُّ المستحضرات الصيدلانية الطبيعية حالياً من المركبات التي يعتمد عليها في معالجة كثير من الأمراض تحت مسمى الطب البديل، وذلك لما تمتلكه من مكونات طبيعية ليس لها أعراض جانبية بل تُعالج الأعراض الجانبية الناتجة عن المواد الصيدلانية الكيميائية. من أهم تلك المستحضرات جذور نبات الجنسنغ، التي تُعتبر من أكثر العقاقير الشعبية انتشاراً في شرقي آسيا والتي أُعتمد في عام ١٩٩٠ ضمن قانون المتممات الغذائية، فهو يستخدم في معالجة حالات العقم المعتمد و معالجة الاضطرابات الهرمونية المرافقة لسن اليأس؛ ومن هنا جاءت أهمية هذه الدراسة لتبين إمكانية الاستفادة منه في معالجة التأثيرات السلبية لعقار أدرياميسين Adriamycin ، الذي يعتبر من أكثر العقاقير المضادة للسرطان استخداماً، وبصورة خاصة تأثيره على الجريبات الناضجة والأجسام الصفراء ذات التأثير الكبير في نشاط وفيزيولوجية المبيض وبالتالي حدوث اضطرابات طمثية وحالات عقم عند النساء المعالجات بهذا العقار؛ وقد بينت هذه الدراسة دور جذور عشبة الجنسنغ في المحافظة على مستويات قريبة من المستويات الطبيعية للهرمونات الجنسية، رغم سمية هذا العقار، وبالتالي زيادة أعداد أطور الإباضة، ورفع مستوى حالة الخصوبة بحدود 23.5% وتعويض النقص الذي حصل بسبب التأثير السمي للعقار على الخلايا الجريبية.

ورد البحث للمجلة بتاريخ ٢٣/١٠/٢٠١٣

قبل للنشر بتاريخ ١٥/١٢/٢٠١٣

أولاً . المقدمة:

تعتبر جذور عشبة الجنسنغ *Panax schinseng* ؛ محزوناً طبيعياً للمركبات الفعالة كأحماض الجنسينغ Triterpene Ginsenoside [1-3]، إذ يحتوي على أكثر من ثلاثين نوعاً من تلك الأحماض، وأكثرها شيوعاً Rb1,Rb2,Rc,Rd,Re,Rf,Rg1,Rg3,Rh1 [4,5]، إضافةً إلى غناها بمواد السابونين Saponin، إذ يوجد أكثر من 25 نوعاً منها [6] ، و بالجليكوسيدات الستيروئيدية [1,4]؛ ونظراً لمحتواها من تلك المركبات الهامة فقد تم اعتمادها ضمن قانون المتممات الغذائية DSHEA أو المكملات الغذائية في عام 1990، لتنضم للفيتامينات والمعادن والبروتينات، التي تستخدم للوقاية من الآثار الجانبية التي يحدثها العلاج بالمواد الحيوية أو الكيميائية المستخدمة في معالجة أنواع الأورام الخبيثة، وتحسين حالة المرء الجسدية والجنسية [4,7].

ومن فوائد هذه الجذور أيضاً زيادة حيوية الجسم وتنشيط فيزيولوجيته كتشيط إفراز بعض الهرمونات الحيوية [8] ومساعدة الجسم في مقاومة بعض الصعوبات التي يتعرض لها في سن اليأس، لذلك ينصح النساء الذين بلغن سن اليأس (انقطاع الطمث) بتناول عشبة الجنسنغ الكوري بغية تعويض هرمون الإستروجين وتنشيط الهرمونات الموجهة للقد gonadotropic activity التي ينخفض إفرازها عند النساء اللواتي بلغن سن اليأس [9,10]. كما له تأثير مشابه على مستقبلات الأندروجين والبروجسترون androgen receptor and progesterone receptor التي تنشط خلايا بطانة الرحم والمساهمة في التغلب على الآثار الجانبية لسن اليأس [6]، كما ينصح النساء اللواتي بلغن سن اليأس تناول عشبة الجنسنغ عوضاً عن الهرمونات البديلة التي كانت تعطى سابقاً للتخفيف من أعراض سن اليأس، كانقطاع الطمث و زيادة معدلات الإصابة بالسرطانات والسكتة الدماغية وأمراض

القلب والجلطات الدموية الوريدية واضطراب وأورام الكبد، لذا توصي الجمعية الكندية لأمراض النساء والتوليد باستبدال الهرمونات البديلة بالطب البديل واستخدام أعشاب طبيعية ومنها عشبة الجنسنغ [11,12]. ومن فوائد هذه العشبة دورها في تجديد الخلايا المولدة وبالتالي يمكن استخدامها كعلاج للعجز الجنسي والعقم [9,10].

على النقيض من ذلك تبدي العلاجات الكيميائية المستخدمة في معالجة الأورام السرطانية سمية خلوية Cytotoxic، ليس فقط على الأنسجة الورمية بل أيضاً في الأنسجة الطبيعية وخاصة التي تتميز بسرعة انقساماتها الخلوية كالخصى والمبايض [13]. إن الآثار الجانبية للعقاقير الكيميائية على الأعضاء التناسلية قد تؤدي إلى تدمير هذه الأنسجة وإلى تبدل في شكل وتركيب الخلايا الجنسية أو تثبيط وظائفها [14]، وخاصة الهرمونية مما ينعكس سلباً الدورة الطمثية عند الأنثى [15]. وقد أوضحت دراسة Taweelh (٢٠١٠) [16] الميدانية والهرمونية على نفس العقار، حدوث انقطاع مؤقت للطمث وبمعدل 92.5% عند البدء في المعالجة الكيميائية بعقار Adriamycin، ثم حدوث اضطرابات في الدورة الطمثية أثناء فترة المعالجة عند أغلبية النساء المتعاطيات لهذا العقار، حيث تجاوزت نسبتتهن 86.41%. والأغلبية العظمى منهن عانين من تأخر في الدورة الطمثية في فترة العلاج وبلغت نسبتتهن 55.13%، بينما عانت أكثر من 23.08% منهن من خلل في موعد الدورة الطمثية، ودخول بعضهن 15.38% في مرحلة العقم (سن اليأس في مرحلة المبكر)، وحتى ارتفاع نسبة عدم حصول الحمل عند النساء المتزوجات (91%) واللاتي يخضعن للمعالجة بالعقار، إضافة إلى حصول بعض حالات الإجهاض العفوي عند النساء الحوامل. كما يلعب عقار Adriamycin دوراً كبيراً في حدوث طفرات وتبدلات في البنية النسيجية للمبيض وخاصة على مستوى الجريبات المبيضية والأجسام الصفراء من خلال التخلل والتنمؤ المبرمج Necrosis في الخلايا الجريبية، والخلايا البيضية، وبالتالي حدوث خلل في هذا التناغم والتنسيق بين الهرمونات الجنسية [17,18] كالهرمونات المبيضية (Progesterone Estrogens &) وهرمونات الفص الأمامي

للغدة النخامية (LH & FSH)، وكذلك هرمونات الوطاء (Gn-RH)، وفقاً لآليات التغذية الراجعة Progesterone Feed-back mechanism والتي تُساهم في حدوث الإباضة وحالات الحمل والتحكم في تنظيم الدورة الطمثية [19,20].

ثانياً . هدف البحث :

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد دور جذور عشبة الجنسنغ في درء اضطرابات الهرمونات الجنسية، ومعالجة حالات العقم التي تسببها التأثيرات المفطرة التي يُحدثها عقار Adriamycin على المبايض عند الهامستر السوري. كما تهدف أيضاً إلى محاولة زيادة معدلات الخصوبة لدى إناث الهامستر البالغة المحقونة بالعقار.

ثالثاً . مواد وطرائق البحث:

- تحضير معلق الجنسنغ، بسحق جذوره المجففة على شكل مسحوق ناعم (Powder)، ثم حل 20g من هذا المسحوق في الماء العادي واستكماله حتى اللتر ليصبح بتركيز 20g/L (20mg/ml)، بدلالة حساب كمية الجرعة على الوزن (200mg/kg/day). ولمدة لا تزيد على أربعة أسابيع [21-25].

- أُجريت هذه الدراسة على إناث الهامستر السوري في مختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي في كلية العلوم بجامعة حلب، حيث تم انتخاب 70 أنثى ناضجة في أوج بلوغها (بعمر ثلاثة إلى أربعة أشهر)، تراوحت أوزانها ما بين 85 إلى 110 gm، وأطوالها ما بين 12 Cm إلى 13 Cm. وضعت هذه الإناث في مجموعة من الأقفاص أخضعت جميعها لظروف بيئة متماثلة من حيث درجة الحرارة $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ، والفترة الضوئية المتماثلة، و تناولها للغذاء والماء بشكل حر، بجوار قفص فيه عدد من الذكور بغية التحريض، إضافةً إلى وضع الذكور داخل قفص الإناث قبل فصد الدم بيومين بغية تحريض الإناث على الإباضة والنشاط الجنسي، ولتجنب أي مؤثر خارجي يؤثر على المبيض (الجربيات الناضجة).

قسمتُ الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيتين:

مجموعة رئيسية أولى: حُقنت بعقار Adriamycin ولم تُجرع بجرعة وقائية (A)،

تتألف من 35 فرداً من إناث الهامستر السوري تم تقسيمها إلى مجموعتين:
 - مجموعة أولى: شاهد طبيعي مكونة من عشرة إناث، جُرعت عن طريق الفم بماء عادي خلال 15 يوماً، ثم حُقنت بمحلول فيزيولوجي (RingerLactate) داخل التجويف البيروتواني Intrapertoneal Injection؛ تم تزويج خمسة منها مع ذكور بالغة سليمة، وفصد الدم من بقية إناث المجموعة الشاهدة.

- مجموعة ثانية تتألف من خمسة وعشرين أنثى جرعت عن طريق الفم بماء عادي لمدة 15 يوماً ثم حُقنت بعقار Adriamycin كجرعة مفردة داخل التجويف البيروتواني، و قسمت إلى مجموعتين: مجموعة مكونة من خمس إناث تم تزويجها بعد الحقن مباشرة بذكور بالغة سليمة ومراقبة حالات الحمل والولادة؛ ومجموعة مكونة من 20 أنثى تم فصد الدم منها في أزمنة مختلفة.

مجموعة رئيسية ثانية: جرعت بالجنسغ ثم حُقنت بعقار Adriamycin (G+A):

تتألف من 35 أنثى تم توزيعها إلى مجموعتين:
 - مجموعة أولى شاهد على الجرعة الوقائية (الجنسغ): وهي عشرة من الإناث جُرعت عن طريق الفم بمعلق عشبة جزور الجنسغ الكوري لمدة 15 يوماً ثم حُقنت بعقار Adriamycin كجرعة مفردة داخل التجويف البيروتواني. تم تزويج خمسة منها مع ذكور بالغة، و فصد الدم من باقي أفراد الشاهد.

- مجموعة ثانية تتألف من خمسة وعشرين أنثى جرعت بمعلق عشبة جذور الجنسغ الكوري لمدة 15 يوماً، ثم حُقنت بعقار Adriamycin داخل التجويف البيروتواني. قسمت هذه الإناث إلى مجموعتين:

مجموعة تتألف من خمس إناث تم تزويجها بعد الحقن مباشرة بذكور بالغة ومراقبة حالات الحمل والولادة، و مجموعة مكونة من 20 أنثى تم فصد الدم منها في أزمنة مختلفة.

وقد تم حساب كمية جرعة الـ Adriamycin لكل أنثى، بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص البالغ الطبيعي $60-75\text{mg}/\text{m}^2$ كجرعة مفردة حيث تُقدر كمية الجرعة اعتماداً على الوزن أو على مساحة سطح الجسم [26,27].

طرق العمل المخبرية:

- I. تم فصد الدم من العضلة القلبية مباشرةً وفق فترات زمنية محددة، ووضعه في أنابيب خاصة تحتوي على مانع تخثر (Heparin):
الزمن الأول(I): بعد مرور ثلاثة أيام على الحقن.
الزمن الثاني(II): بعد مرور خمسة أيام على الحقن.
الزمن الثالث(III): بعد مرور عشرة أيام على الحقن.
الزمن الرابع(IV): بعد مرور خمسة عشر يوماً على الحقن.
- II. تم تنقيط الدم، وأخذ المصل وتحليل الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Progesterone & Estradol بجهاز آلي لتحليل الهرمونات Roche Cobas e 411 وهو من الجيل الرابع 4th Generation ، يعمل بألية المقاييسات المناعية بالتألق الكهربائي الكيميائي (ECL) Electro Chemiluminescence
- III. تمت مراقبة إناث الهامستر التي تم تزويجها في المجموعة الشاهدة الطبيعية حيث لوحظ أن المعدل الوسطي لمدة الحمل عند الهامستر السوري في فصل التكاثر تصل إلى 18 يوماً كحد وسطي، و يتراوح عدد المواليد بين 8 إلى 10 مولوداً .
- IV. تم حساب زمن الإباضة أو زمن تعافي المبيض من التأثير المطفر للمبيض من خلال عدد الأيام التي مضت اعتباراً من تاريخ التزاوج حتى قبل يوم من تاريخ الولادة منقوصاً منها مدة الحمل (18 يوم) .

النتائج والمناقشة:

A. المجموعة الرئيسية المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A):

1-A دراسة التغيرات واضطرابات الهرمونات الجنسية:

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المحقونة بالعقار دون جرعة وقائية (A)، و مقارنتها مع المجموعة الشاهدة جدول رقم (2) ، ومع المجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) جدول رقم (1) وذلك بغية تحديد أطوار المبيض

بشكل دقيق؛ تم ملاحظة وجود حالات اضطرابات هرمونية، أدت بعضها إلى سن اليأس المبكر (العقم الجنسي) بنسبة وصلت (2 / 5)، وذلك بعد ثلاثة أيام من حقن العقار أي في الزمن الأول (A-I)؛ وتزداد هذه النسبة لتصل (4 / 5) بعد خمسة أيام من الحقن أي في الزمن الثاني (A-II)؛ ثم تتراجع هذه النسبة لتصل إلى معدل (2 / 5) في الزمن الثالث (A-III)، ومعدل (1 / 5) في المجموعة الثانوية الرابعة (A-IV) وذلك بسبب التخلص بشكل جزئي من العقار (أي أن تأثيره الماطر مازال مستمراً) عن طريق استقلابه وطرحه في البول والبراز [26]؛ و هذا ما توضحه النتائج من خلو جميع أفراد هذه المجموعة من أطوار الإباضة أو الطور اللوتينية ماعدا ظهور حالة واحدة لطور ليتوئيني في الزمن الرابع (A-IV). أما باقي الأطوار فهي أطوار بدائية (أطوار جريبية)؛ علماً أن سبب هذه الاضطراب الهرمونية الجنسية هو الخلل في البنية النسيجية للمبيض وهذا ما تم التوصل إليه في دراسة العقار على المستوى النسيجي في مقالة سابقة نشرت عام ٢٠١٠ [١٨].

وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراستنا السابقة [16,17] التي أجريت على نساء متعاطيات لعقار Adriamycin، حيث لوحظ وجود حالات انقطاع طمث مؤقت في بداية تعاطي العقار بنسبة 92.5%، ثم تلاه اضطرابات طمثية في أثناء فترة العلاج وصلت إلى 86.41%، و 15.38% وصلن إلى سن يأس مبكر، نتيجة اضطرابات الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol).

كما تتفق مع دراسات عديدة حول تأثير عقار Adriamycin على مستوى الهرمونات الأنثوية، منها دراسة الباحث Samaan وزملائه [28]، التي أوضحت اضطرابات في مستويات الهرمونات عند نساء خضعن للعلاج الكيميائي المكون من مجموعة عقاقير شملت Cyclophosphamide, 5-fluorouracil, Adriamycin و BCG، وتتفق مع نتائج Shamberger وزملائه [29] بوجود اضطراب في الدورة الشهرية وانقطاع الطمث المؤقت عند نساء خضعن لعلاج كيميائي شمل عقار الأدياميسين والسيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide والميثوتركسات Methotrexate .

جدول رقم (1) يوضح النسب المعيارية للهرمونات الجنسية لكل طور من الأطوار

جدول النسب الهرمونية عند الإثت الطبيعية				
هرمون الإستراديول (Estradiol II)	هرمون البروجسترون (Progesterone II)	الهرمون الليوتيني (Luteinizing hormone)	هرمون الحث الجريبي (Follicle-stimulating hormone)	الطور
E 2	Pro	LH	F.S.H	
12.5 – 166 Pg/ml	0.6 – 4.7 nmol/ml	2.4 – 12.6 mIU/ml	3.5 – 12.5 mIU/ml	الطور الجريبي (Follicular phase)
85.8 – 498 Pg/ml	2.4–9.4 nmol/ml	14.0 – 95.6 mIU/ml	4.7 – 21.5 mIU/ml	طور الإباضة (Ovulation)
43.8 – 211 Pg/ml	5.3 – 86 nmol/ml	1.0 – 11.4 mIU/ml	1.7 – 7.7 mIU/ml	طور الليوتيني (Luteal phase)
<5.00 – 45.7 Pg/ml	0.3 – 2.5 nmol/ml	7.7 – 58.5 mIU/ml	25.8 – 134.8 mIU/ml	سن اليأس (postmenopause)

جدول رقم (2) يوضح نتائج التحليل الهرمونات الجنسية عند 'ثا' هامستر محقونة بالعقار دون جرعة وقائية

توصيف الحالة	E.S (Pg/ml)	Pro (nmol/ml)	L.H (mIU/m)	F.S.H (mIU/m)	رقم العينة	المجموعة الثانوية	المجموعة الرئيسية
طور الإباضة	259.90	3.04	67.56	14.89	1	الشاهد الطبيعي	المجموعة المحقونة بعقار Adriamycin دون جرعة وقائية (A)
طور الإباضة	258.70	5.84	45.78	13.65	2		
طور الإباضة	423.50	7.09	54.65	15.67	3		
طور الليوتيني	156.00	22.42	2.01	1.08	4		
طور الليوتيني	169.90	14.65	2.32	2.60	5		
طور الليوتيني	67.10	59.69	1.09	2.90	1	الزمن الأول (A-I)	
اضراب مبيض بدني	13.65	1.29	53.01	21.98	2		
بين يأس ميكر	5.00	1.18	47.98	26.89	3		
طور الليوتيني	68.73	22.63	2.03	3.05	4		
طور الليوتيني	55.11	12.72	8.40	2.99	5		
بين يأس ميكر	5.57	1.49	41.54	50.07	1	الزمن الثاني (A-II)	
طور الجريبات	122.6	1.38	11.87	4.75	2		
اضراب مبيض بدني	15.37	1.35	43.89	23.67	3		
اضراب مبيض بدني	11.64	0.86	51.01	24.06	4		
بين يأس ميكر	6.33	0.38	57.09	46.06	5		
طور الجريبات	163.5	4.20	9.35	3.47	1	الزمن الثالث (A-III)	
اضراب مبيض بدني	13.72	1.32	58.98	25.00	2		
اضراب مبيض بدني	14.32	2.06	53.60	25.04	3		
طور الجريبات	24.81	3.84	4.94	3.56	4		
طور الجريبات	30.41	4.02	3.20	3.78	5		
طور الجريبات	45.24	2.39	1.57	1.50	1	الزمن الرابع (A-IV)	
اضراب مبيض بدني	16.01	2.90	43.78	22.142	2		
طور الليوتيني	168.07	13.87	3.67	3.89	3		
طور الجريبات	152.30	4.86	1.07	2.98	4		
طور الجريبات	50.01	0.56	2.41	4.02	5		

A-2 دراسة معدلات الخصوبة:

نلاحظ من الجدول رقم (3) أنه لم تحدث في المجموعة الرئيسية المحقونة بعقار Adriamycin بدون جرعة وقائية والتي تم تزويجها بعد يوم واحد من حقنها بالعقار أي حالات ولادة خلال فترة التجربة، وهذا ما يتفق مع دراسة الباحث Borovskaya [30] عند تطبيق عقار الأنتراسيكلينات على إناث الجرذان ، فقد منعا حدوث أية حالة حمل بالنسبة للإناث اللواتي تزوجن بعد يوم واحد من تعاطي العقار، وقد يعود السبب في ذلك إلى التأثير السمي على الجريبات المبيضية الناضجة والتي تمتاز بنشاط انقسامي عالٍ، و إلى ارتفاع نسبة الطفرات المميتة في الخلايا الجنسية الأنثوية، وهذا ما أوضحتها الدراسة النسيجية في مقالة قيد النشر في مجلة البحوث العلمية في جامعة حلب، وربما ناتج عن اضطرابات مبيضية، أدت إلى الوصول إلى سن يأس مبكر (أي حالات عقم) كما أوضحتها الدراسة الهرمونية.

إلا أنه قد حدثت حالة ولادة واحدة بعد 18 يوماً من حقن العقار (أي خارج فترة التجربة)، وكان عدد الأجنة اثنان أي أن عدد الجريبات الناضجة كان اثنان وهذا يدل على انخفاض عدد الجريبات الناضجة عن معدلها الطبيعي الذي يتراوح بين 8 إلى 10 جريبات ناضجة أي حدث انخفاض بمعدل 79%، وهو ربما ناتج عن تأخر تشكل جريبات ناضجة كاملة قابلة لإنتاج بويضة صالحة للإلقاح، وهذا يتقارب مع نتائج الباحث Shima [31] حول خصوبة الفئران التي زواجها بعد خمسة أسابيع من حقنها بعقار أدرياميسين وبجرعات مختلفة ، تناقص نسبة الخصوبة (61%-39%) عن المعدل الطبيعي وذلك بما يتناسب طردياً مع كمية الجرعة المعطاة، وزيادة عدد الفئران العقيمة، تتفق أيضاً مع نتائج الباحث Andreeva وزملائه [32] حول انخفاض عدد البويضات الناضجة عند الجرذان بعد حقنها بالأدرياميسين، وهذا ما يتفق مع دراستنا الميدانية السابقة Taweelh (٢٠١٠) [16,17]، التي أجريت على نساء متعاطيات لعقار Adriamycin، حيث لوحظ انخفاض معدل الخصوبة بمقدار 91% علماً أنهم قد أنجبوا أطفالاً قبل التداوي بالعقار، وحدثت حالات إجهاض عفوي عند النساء اللواتي حملن أثناء تعاطي العقار. وهذا يدل على حدوث اضطرابات

هرمونات جنسية تتحكم في الإباضة ونضج الجريبات والحمل. كما تم ملاحظة أن الأمهات الهامستر التي ولدت أكلت صغارها بعد يومين من الولادة رغم تواجد الغذاء والماء بشكل كافي، والظروف المثالية، وعادة يلاحظ هذا السلوك الذي تتخذه إناث الهامستر عند الإحساس بالخطر أو حالة نقص الغذاء وهاتان الحالتان منفيتان بدلالة المجموعة الشاهد الطبيعية التي تم تزويجها في نفس الظروف والزمن ولم تحدث حالات مماثلة، أو قد يفسر ذلك بوجود تشوهات خلقية أدت إلى نفوقها و أكل الأم لصغارها، وخاصة تم مشاهدة عدة أجنة مزرقة اللون. وخلاصة القول ارتفاع نسبة نفوق الأجنة إلى 100%، وهذا ما يتفق مع دراسات أخرى [30-32] حول انخفاض معدل الأجنة الناجية في الإناث الفئران المعاملة بالعقار بشكل ملحوظ عند تزويجها مع ذكور سليمة ناتجة عن وجود تشوهات خلقية في الأجنة.

جدول رقم (3) يوضح حالات الحمل والولادة عند أنثى هامستر محقونة بالعقار دون جرعة وقائية

ملاحظات	زمن القربي الذي تم عفي البيض بعد حقن العقار	زمن القربي التي حدث بها الإباضة بعد التزاوج	عدد الأولاد	تاريخ الولادة	يوم التزاوج	الجموعه الرئيسية نوع
لم ينقص عدد الأولاد	-	قبل التزاوج بيومين	9	11/5/2013	25/4/2013	لشاهد الطبيعي (N)
لم ينقص عدد الأولاد	-	قبل التزاوج بيومين	10	11/5/2013	25/4/2013	
لم ينقص عدد الأولاد	-	قبل التزاوج بيوم	10	12/5/2013	25/4/2013	
تم أكل اثنين من الصغار بعد الولادة وبقي 6	-	بعد التزاوج بيوم	8	14/5/2013	25/4/2013	
لم ينقص عدد الأولاد	-	بعد التزاوج بيومين	10	15/5/2013	25/4/2013	
						المجموعة
						المحقونة
						بعقار
						Adriamycin
						يون جرعة
						وقائية
						(A)

ومن الملاحظ أن هناك توافق بين الدراسة الهرمونية ومعدل الخصوبة وهو خلو الدراسة الهرمونية من أي طور إباضة (أي لا يوجد جريبات ناضجة كاملة)، وهذا ما تم ملاحظته بانعدام معدل الخصوبة في فترة التجربة، وما حدث من حالة

حمل واحدة كانت بعد نهاية التجربة أي بعد مرور ١٨ يوماً من زمن الحقن، و هذا يؤكد انخفاض نسبة الخصوبة حتى بعد نهاية التجربة.

B. المجموعة الرئيسية المجرعة بجذور عشبة الجنسنغ كالجربة الوقائية والمحقونة

بعقار (G+A) Adriamycin:

1-B دراسة التغيرات واضطرابات الهرمونات الجنسية

من خلال التحاليل الهرمونية التي أجريت على المجموعة الرئيسية المجرعة بالجرعة الوقائية الجنسنغ والمحقونة بالبعقار (G+A) جدول رقم (4)، ومقارنتها مع مجموعة المحقونة بالبعقار دون جرعة وقائية (A) جدول رقم (2)، و مع الأخذ بعين الاعتبار المجموعة الشاهدة والمجال المعياري لكل طور من أطوار المبيض ولكل من الهرمونات الجنسية (F.S.H & LH & Estradiol & Progesterone) بغية تحديد أطوار المبيض بشكل دقيق جدول رقم (1) ؛ لوحظ أنه لا يوجد أي حالات اضطراب في الهرمونات، بل وجود نشاط هرموني يوحى بوجود أطوار الإباضة بمعدل (5 / 2) في الزمن الأول (G+A-I)، وبمعدل (5 / 2) أيضاً في الزمن الثالث (G+A-III)، وتزداد بمعدل (3 / 2) في الزمن الرابع (G+A-IV) علماً أن هناك تقارب في التخرب النسيجي بين المجموعتين الرئيسيتين (A) و (G-A)، وهذا ما توضحه الدراسة على المستوى النسيجي والتي سوف يتم نشر مقال بذلك. ويمكن تفسير ذلك إلى مقدرة الجنسنغ بما فيها من عناصر فعالة على تحفيز اصطناع هذه الهرمونات رغم التخرب النسيجي في بنية الجريبات المنتجة لهذه الهرمونات، إذ أن عشبة جذور الجنسنغ تحتوي في تركيبها على saponine & glycosides والذي يلعب هذا المعقد (من 3-OH إلى 17-OH) على تحفيز هرمونات المطلقة لموجهة للفتد GnRH (وهو هرمونات تُفرز من الوطاء تُؤثر على الغدة النخامية) مما يؤدي إلى تحفيز بشكل غير اعتيادي طريق تحريض الفص الأمامي للغدة النخامية corticotropin والتي تنتج الهرمون الحاث للجريبات F.S.H والهرمون الليوتوني أو ما يسمى هرمون الإباضة L.H والذي بدوره يرتبط بالمستقبلات الاستروجينية بيتا في الغشاء البلاسمي في الخلايا الجريبية، مما يحث على تحفيز

المورثة لتشكيل mRNA ومن ثم تكوين هرمون الاستروجين ومنها الاستراديول، كما ويمكن للجنسغ أن يرتبط بمستقبل الهرمون فينشطه بدلاً من المعقد الحقيقي فيسعى إلى تنشيط جزيئات الاستروجينات أو المشابهة لها بالإضافة إلى تنشيط هرمون البروجسترون [33] وسبب ذلك وجود Rb1 [9] ، إضافة إلى وجود تشابه بين ginsenosides الجنسينوسيدات في بنية المعقد مع هرمون للإستروجين بنظائره المختلفة oestrogens (والاستريول الاستراديول [34]).

تتفق هذه النتائج مع دراسة أجريت (2001) [35] حول عودة تركيز هرمون oestrogenic لوضعه الطبيعي لامرأة بعد أن تم إعطائها الجنسغ بعد أن كان تركيزه متدنياً نتيجة بتر فوق الغمد الرحمي supravaginal واستئصال الرحم .ovariectomy

ومن الملاحظ أيضاً أن هناك فرط نشاط في هرموني F.S.H& LH، إذ نجد أن قيمتها تجاوزت الحد الأعلى في الطور التي تمثله بعد 20 يوماً من تناولها للجنسغ، وهذا يؤكد ما تم تفسيره سابقاً أن الجنسغ قام بتحفيز موجات القند بشكل غير اعتيادي رغم خلل التنسيق بين الهرمونات المبيضية وهرمونات الغدة النخامية نتيجة التأثير المطفر الذي أحدثه العقار على التراكيب المنتجة للهرمونات المبيضية، وهذا التحفيز الغير اعتيادي قام بتعويض النقص هذه الهرمونات مما قد يوحي لنا أن المبيض في وضعه الطبيعي رغم عدم وجود جريبات ناضجة بالأصل وهذا ما سوف نوضحه في دراسة معدلات الخصوبة، وهذا ما تؤكدته دراسة جامعة ألبنوي (2009) [36] على إناث الفئران السليمة (غير محقونة بأي مادة) مفادها أن الجنسغ قام بنشيط الغدة النخامية وزاد من إفراز هرمونات موجات القند (Gn-RH)، وزادت من طول وحيوية الدورة الشهرية .

جدول رقم (4) يوضح نتائج التحليل الهرمونات الجنسية عند إناث هامستر محقونة بالعقار بعد تجريعها بالجنسغ

المجموعة الرئيسية	المجموعة الثانوية	رقم العينة	F.S.H (mIU/m)	L.H (mIU/m)	Pro (nmol/ml)	E.S (Pg/ml)	توصيف الحالة
المجموعة الرئيسية (G-I) المجموعة الفرعية بالجرعة الوقائية (جذور عشبية نبات الجنسغ) والمحقونة بعقار Adriamycin	شاهد جنور عشبة الجنسغ	1	19.08	90.45	9.50	498.6	طور الإباضة
		2	6.50	9.70	23.10	208.8	طور الليوثيني
		3	6.78	8.97	21.09	210.3	طور الليوثيني
		4	17.87	70.65	9.34	150.4	طور الإباضة
		5	22.01	85.76	6.81	465.5	طور الإباضة
	الزمن الأول (G-A-I)	1	6.67	10.70	12.6	93.5	طور الليوثيني
		2	15.98	89.02	5.31	129.5	طور الإباضة
		3	7.60	10.67	9.18	97.4	طور الليوثيني
		4	21.76	90.78	2.85	102.7	طور الإباضة
		5	12.41	11.76	2.01	18.53	طور الجريبات
	الزمن الثاني (G-A-II)	1	7.08	10.65	5.05	50.50	طور الليوثيني
		2	7.45	11.13	8.69	53.10	طور الليوثيني
		3	12.97	11.98	1.22	23.33	طور الجريبات
		4	7.72	11.18	5.39	48.20	طور الليوثيني
		5	12.51	12.06	0.90	33.49	طور الجريبات
	الزمن الثالث (G-A-III)	1	12.51	12.45	2.51	70.00	طور الجريبات
		2	16.42↑	11.60↑	12.96	95.70	طور الليوثيني
		3	12.50	12.76	1.69	58.20	طور الجريبات
		4	26.56↑	10.67	7.67	71.27	طور الليوثيني
		5	65.80↑	95.87↑	5.60	100.20	طور الإباضة
الزمن الرابع (G-A-IV)	1	86.87↑	86.87↑	6.53	251.04	طور الإباضة	
	2	100.45↑	96.01↑	5.11	234.73	طور الإباضة	
	3	98.56↑	13.98↑	23.20	150.09	طور الليوثيني	
	4	-	-	-	-	وفاة	
	5	-	-	-	-	وفاة	

(يشير السهم ↑ إلى ارتفاع الهرمون عن المعدل الطبيعي في الطور الذي يُمثله)

2-B دراسة معدل الخصوبة:

نلاحظ في المجموعة الرئيسية الجرعة بالجرعة الوقائية بجذور عشبه الجنسغ والمحقونة بالعقار (G+A) حدثت حالات ولادة في فترة التجربة أي بعد 15 من حقن العقار (في الزمن الرابع)، وكذلك بعد 19 يوم من الحقن (بعد الانتهاء من

التجربة)، أدى إلى ارتفاع طفيف في معدل الخصوبة مقارنة بالمجموعة (A) غير مجرعة بالجرعة الوقائية، وتراوح معدل انخفاض الخصوبة بين 55.5% إلى 79%، أي أن الجنسغ قد رفع معدل الخصوبة بحوالي 23.5%، وربما ناتج عن قيام الجنسغ بتنظيم الجريبات السليمة وتحريضها نحو الإباضة نتيجة التحفيز غير الاعتيادي للغدة النخامية وخاصة هرمون الإباضة أو ما يُسمى هرمون الملوتن LH الذي يتجاوز مجاله بعد ٢٠ يوم من استمرار التجريع وهذا ما أشارت إليه دراسة للباحث Sok Cheon Pak (2009) [37] أن نبات الجنسغ الكوري الأحمر يقوم بتنظيم تشكل الجريبات والإباضة في مبايض الجرذان، وذلك من خلال الأثر الذي يحدثه الجنسغ على الغدة النخامية pituitary في المبيض.

إلا أن هذا التحسن في معدل الخصوبة يعتبر متقارب مع المجموعة السابقة (A) أي أن الجنسغ لم يحمي الجريبات الناضجة من الأثر المطفر الذي سببه العقار، وهذا يدل على أن الجرعة الوقائية غير كافية لحماية المبيض من التأثير المطفر للعقار. (وهذا ما يتفق مع الدراسة النسيجية التي سوف يتم نشرها)، كما أنه لا يتفق بشكل كامل مع دراسة Jung وزملائه (2011) [38] حول تأثير جذور الجنسغ في معالجة العقم الذي أحدثه الباحث عن طريق حقن الجرذان بـ EV (وهو عبارة عن استراديول مذاب بزيت السمسم لحصول على جرذان عقيمة) إذ لاحظ الباحث انخفاض ملحوظ في عدد الجريبات العقيمة وتقدم الجريبات الطبيعية؛ وهذا يختلف مع ما توصلنا إليه بأن تطور الجريبات الناضجة الطبيعية كان ضعيفاً وهذا ما توضحه الدراسة النسيجية في ذلك الخصوص والتي سوف يتم نشر مقال بهذا الخصوص، وقد يكون أن تأثير عقار أدرياميسين له امتداد أكبر وتأثير مطفر غير المادة EV التي تم استخدامها من قبل الباحث.

ومما يؤكد أن جذور الجنسغ غير كافية لوحدها في رفع معدلات الخصوبة هو استمرار أكل الأمهات لأجنتها في أوقات مختلفة (وكما ذكرنا سابقاً أن هذا سلوك غير اعتيادي ناتج عن تشوه في الأجنة قد أدى إلى نفوقها مما استدعى الأم لأكل صغارها) أي أن نسبة نفوق الأجنة ١٠٠%، أي أن الجنسغ لم يستطع التخلص من

الأثر التطفيري على البويضة التي أدت إلى إنتاج أجنة قد تكون مشوهة أدت إلى وفاتها.

جدول رقم (4) يوضح حالات الحمل والولادة عند أنثى هامستر مجرعة بالجنسغ محقونة بالعقار

المجموعة الرئيسية	تاريخ الميلاد	عدد الأولاد	الزمن القريب التي حدثت بها الإباضة بعد الزواج	الزمن القريب الذي تم تلقي المبيض به عن نظر	ملاحظات
المجموعة	25/4/2013	2	بعد الزواج 15 أيام	الزمن الرابع	كل لصغار جميعهم في أوقات مختلفة وبأوقات
المجموعة بالجرعة	25/4/2013	4	بعد الزواج 19 يوم	بعد الزمن الرابع	ساعة من عمر الجنين حتى عمر جنين 17 يوم
جزر الجنسغ	25/4/2013	-	لا يوجد	لم يحدث التعافي	
ولمحقونة بالعقار	25/4/2013	-	لا يوجد	لم يحدث التعافي	
(G+A)	25/4/2013	-	لا يوجد	لم يحدث التعافي	

ومن الملاحظ هناك عدم توافق كبير بين الدراسة الهرمونية ومعدل الخصوبة ففي الدراسة الهرمونية لا توجد اضطرابات هرمونية، ولم تُلاحظ أطوار سن يأس مبكر، إنما أطوار إباضة (أي يدل على وجود جريبات ناضجة كاملة سليمة)، وهذا ما لم تدل عليه الدراسة في معدل الخصوبة في فترة التجربة، سوى ارتفاع طفيف في معدل الخصوبة مقارنة بالمجموعة (A) وهذا يفسر على أن عشبة جزور الجنسغ قامت بتحفيز غير طبيعي في إنتاج الهرمونات المبيضية رغم تضائل الجريبات الناضجة أو انعدامها وذلك عن طريق تحفيز الغدة النخامية لهرموني (F.S.H & LH)، ومن هنا جاءت توصية هذه دراسة، وما أكدته الدراسات السابقة [6-12] حول تناول النساء للجنسغ وخاصة اللواتي وصلن لسن اليأس لتعويض الهرمونات المبيضية الناقصة ولتخفيف الإزعاجات التي تحصل لدى السيدات اللواتي وصلن لسن اليأس، بالرغم من خلو مبايضهم من الجريبات الناضجة استطاعت جزور الجنسغ من أن توهي لنا أن المبيض في الوضع الطبيعي من وجود جريبات ناضجة. مع أنه في الحقيقة خلاف ذلك

الاستنتاجات:

- على الرغم من التأثير الإيجابي لعقار Adriamycin على الخلايا المتسرطنة، إلا أن تأثيراته الجانبية على الخلايا السليمة وخاصة التكاثرية كالخلايا البيضية والجريبية ذات أهمية كبيرة، يجب أخذها بعين الاعتبار قبل البدء بالتداوي، ومن هذه الأعراض اضطرابات طمثية ناتجة عن خلل في الهرمونات الجنسية، إضافةً إلى انخفاض معدل الخصوبة بشكل مرتفع يصل إلى 79%، ونفوق أجنحتها بعد ولادتها.
- تكون قمة الاضطرابات الهرمونية في الزمن الثاني أي بعد ثلاثة أيام من حقن العقار، إلا أنها تتراجع بعد عشرة أيام من الحقن دون أن تصل إلى طور الإباضة نظراً لاستمرار التأثير المطفر للعقار.
- رغم نجاح عشبة جذور الجنسنغ في معالجة الاضطرابات الهرمونية التي يحدثها العقار، من خلال تحفيز غير طبيعي لهرمونات الغدة النخامية تجاه هرمونات المبيض، إلا أنه لم يستطع رفع معدلات الخصوبة بالسوية المطلوبة، لأنه لم يستطع الحفاظ على سلامة الجريبات الناضجة من التأثير المطفر للعقار، ولم يستطع من خفض نسبة نفوق الأجنة بعد ولادتها.

التوصيات:

- يمكن تناول نبات الجنسنغ قبل أخذ جرعة عقار Adriamycin لتعويض نقص هرمونات المبيض (هرمون الإسترايول، وهرمون البروجسترون)، و للحماية من الاضطرابات الهرمونية و الطمثية التي تظهر عند تعاطي المرأة للعقار، وبالتالي التخلص من الإزعاجات الحاصلة بسبب الوصول إلى سن اليأس .

مراجع

- 1- دهيمش أحمد صالح،، ١٩٩٧- مفردات النباتات الطبية وطرق المعالجة بها، الطبعة الأولى، دار البترا للنشر والتوزيع، دمشق - سوريا.
- 2-The Natural Medicines Comprehensive Database., 2007- **GINSENG, PANAX.** Pharmacists LETTER, Stockton
- 3-TIAN-MIN.; MAN HUA., YING .; LI-PING.; JIANG XIN.; MAN-MAN.; DING-DING.; WEN-JIA., 2008-**Inhibitory effect of**

- ginsenoside Rg3 on ovarian cancer metastasis .J: Chinese Medical 121(15):1394-1397**
- 4-GAEDDERT A., 2011- **Healing Immune Disorders Natural Defense- Building Solutions.** Chapter 2 , new book ,in press
- 5-HELI J.; ROY PHD., KALICKI RDB., 2009- **GINSENG,J Pennington Nutrition Series,** Division of Education from Pennington Biomedical Research Center, in Baton Rouge, Louisiana ,No 8, 2007 ,Oct
- 6-LEUNG L W.; TSAI WONG A., 2010- **Pharmacology of ginsenosides. J: Chinese Medicine 2010, 5:20**
- ٧- الجمال. بشار.، ٢٠١٠- إدارة الغذاء والدواء ودورها في تنظيم الدواء، مجلة الطب عمان - الأرين، ٦:١٢.
- ٨-حسين محمد.، ٢٠٠٩- الجديد في الطب البديل، الطبعة الأولى، مكتبة دار الكتاب العربي-دار الحافظ للكتاب، سوريا- حلب ١٧٢-١٧٤
- 9-Great Smokies Diagnostic Lab., 2004-**Menopause Profile.** Genova Diagnostics,e,ig.meno,031604 www.gsdl.com
- 10-Innovative testing for optimal health., 2008-**ENDOCRINE ASSESSMENTS.** Genova Diagnostics, e,ig,Rhythm,071608
- 11-DESAULNIERS J., 2011- **menopause,des. Gynecologist,** Centre hospitalier Fleury in Le college Québec. Canada
- 12-Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol., 2012- **Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness Review of Therapies, J. effect ivehealthcare,ahcq. April 3, 2012**
- 13-ROSE D.; DAVIS T., 1980- **Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients. Cancer-Res., 40(Nov), 4043-4047.**
- 14-AHMED N.; GUPTA P.; CICOGRGE K., 1989- **Sub acute toxicity or cypermethrin in rats. J. Environ Biol,10(3). 309-317.**
- 15-LOWRY W., 1970- **Unwanted effects of cytotoxic drugs Bibliographic citation. Prescriber's Journal, 10(Des), 132-134.**
- 16-TAWELH, A.; KASSEM, M.; KHANJI, Y ., 2010- **Study of the effect of Adriamycin on the Graffian follicles & Oocytes in Albino Mice and Compare it with Sexual activity in Women taking this Drug. J. King Abdul Aziz Bulletin "Science", 23(2)**
- ١٧-طويلة أنس.، ٢٠١٠- رسالة ماجستير دراسة التبدلات النسيجية المحدثة بعقار Adriamycin في مبايض الفئران البيضاء. كلية العلوم، جامعة حلب

- ١٨-قاسم محمود.; خانجي يحيى .; طويلة أنس .، ٢٠١٠- دراسة التغيرات الكمية والنسجية في مبايض الفئران البيضاء المحدثه بعقار أدرياميسين. مجلة البحوث بجامعة حلب سلسلة العلوم الأساسية عدد/69/ لعام 2010
- 19-DELLMANN H. D.; BROWN E. M., 1981- **Text book of Veterinary histology**. LEA & Febilger, Philadelphia, U.S.A
- 20-GUYTON A.C., 1991- **Textbook of Medical Physiology**. W.B. saunders. U.S.A
- 21-**Herbals Complementary and Alternative Medicines**. 27 (2) : 223 – 228
- 22- JEFFREY D., 2000- **PDR for Herbal Medicines**. Published by **medical Economics company**, Canada P.p (2) 346-349
- 23-MOSBY S., 2006- **book of herbs & natural supplements** third Edition, Linda skid more-Roth.
- 24-BASCH EM.; ULBRICHT CE., 2005- **NATURAL STANDARD HERB & SUPPLEMENT. HANDBOOK**. MOSBY, ST. LOUIS
- 25-ODY P., 1993- **The Complete Medicinal Herbal**. DK, London, .VESSY JA, Rechkemmer Natural a: Approches
- 26-**PRODUCT INFORMATION ADRIAMYCIN.**, 2007- *Pfizer Australia Pty Ltd Version: pfpadrii10107*, Australia. 160.
- 27-BAQUIRAN D.; GALLAGHER J., 1998- **Lippincott's cancer chemotherapy**. Handbook, Lippincott Philadelphia, Ch 1, 3-5, 191-192.
- 28-SAMAAN N.; DEASIS D.; BUZDAR A.; BLUMENSCHNEIN G., 1978- **Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy**. *Journal Cancer*.41(6): Pp 2084-2087.
- 29-SHAMBERGER R.; SHERINS R.; ZIEGLER J.; GLATSTEIN E.; ROSENBERG S., 1981- **Effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on ovarian function in women undergoing treatment for soft tissue sarcoma**. *Journal Natl, Cancer. Inst*. 67(6):Pp 1213-1218.
- 30- BOROVSKEYA T.; GOIDBERG E., 2000- **Effects of anthracyclines on reproductive function in rats**. Bulletin of Experim. Biol. and Med. **130**(11):Pp 572-530.
- 31-SHIMA Y., 1994- **Quantitative study on the effect of oncostatic toxicity on murine fertility**. *Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi*. **46**(7): Pp.589-596.
- 32-ANDREEVA E.; BOROVSKAIA T.; FOMMINA, T.; FILIPPOVA M., 1992- **Late effects of damaging action of doxorubicin on**

- reproductive system and progeny of rats.** *Antibiotiki i Khimioterapiia.* **37(5):** Pp 32-34.
- 33-LEE YJ.; JIN YR.; LIM WC.; JI SM.; CHOI S.; JANG S.; LEE SK., 2003- **A ginsenoside-Rh1 a component of ginseng saponin activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells.** *J Steroid Biochem Mol Biol*,84:463-468.
- 34-GAO QG.; CHEN WF.; XIE JX.; WONG MS., 2009- **Ginsenoside Rg1 protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in neuroblastoma SK-N-SH cells via IGF-I receptor and estrogen receptor pathways.** *J Neurochem*;(109):1338-1347.
- 35-CUNNINGHAM J.; SHARMAN VL.; HAWKES AP.; GOODWIN FJ.; MARSH FP., 2001- **Oestrogen-like effect of ginseng.** *J; BRITISH MEDICAL . 281 (25) OCTOBER 2005* Department of Nephrology, The London Hospital, London E1 IBB
- 36-PAK C S.; NAH S Y., 2009- **Effects Korean red ginseng Extract in estradiol ovary murine model .J;Arch Pharm Res, Vol 32,p 347-352**
- 37-JUNG H.; PARK H T.; TAK KIM T.; MOON J.; SUNG C.; SEUNG Y.; IK-HYUN C., 2011- **Therapeutic Effect of Korean Red Ginseng Extract on Infertility Caused by Polycystic Ovaries.** *J: Ginseng Res.* Vol. 35, No. 2, 250-255