

## دراسة تأثير عقار أدرياميسين على الحويصلات الناضجة والبويضات 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

Anastaweeh83@gmail.com

*المستخلص:* يُعدُّ عقار أدرياميسين (Adriamycin) أحد أكثر العقاقير المضادة للسرطان استخدامًا في علاج الكثير من الأورام السرطانية، وتأتي أهميته من تأثيره السميّ (cytotoxic) على الخلايا المتسرطنة، إلا أن هذا التأثير يتجاوز تلك الخلايا ليلامس 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 الطمثية، والوصول إلى سن اليأس في وقت مبكر، وعدم حدوث الحمل، فقد تم دراسة التغيرات البنيوية النسيجية للحويصلات الناضجة (حويصلات غراف (Graafian follicles)، وتغيرات البنية الخلوية للخلية البيضية عند الفئران البيضاء، المحقونة بجرعة مفردة من عقار أدرياميسين (Adriamycin) داخل التجويف البريتواني، وقد تم ربط نتائج هذه الدراسة بدراسة ميدانية إحصائية هرمونية على النساء المتعاطيات لهذا العقار.

ونتيجة هذه الدراسة بيّنت أن سبب حدوث الاضطرابات في النشاط التناسلي عند هؤلاء النسوة، يعود إلى تغيّر في بنية الخلايا

الحيصلية للحوصلات الناضجة، واختفاء الأجسام الصفراء، وبالتالي غياب الهرمونات الجنسية المبيضية (البروجسترون والأستروجين) المسؤولة عن تنظيم الدورة الطمثية، وعن تهيئة الرحم لحدوث الحمل.

### المقدمة

أجريت العديد من الدراسات التي تبين أهمية عقار أدرياميسين (Adriamycin) كعقار مضاد للسرطان، وذي سمية خلوية قليلة، وقد تم استخدامه في المعالجة الكيميائية للأورام السرطانية المختلفة<sup>[1,2]</sup>، حيث يعدُّ 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<sup>[3]</sup>، فهو يمتلك تأثيرًا قويًا مضادًا لسرطان الدم (antileukemic action) وقد كان أول عقار كيميائي يُحدث تعافيًا لفترة طويلة، كما أنه يحدث ما يمكن وصفه تعافيًا تامًا (complete recovery) في بعض أنواع اللوكيميا الحادة (Acute leukemia) والتي كانت إلى وقت اكتشاف مركبات الأنثراسيكلينات مميتة<sup>[4]</sup>.

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

كما ينتمي عقار أدرياميسين إلى مركبات الأنثراسيكلينات (Anthracyclines) التي تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام (antitumor antibiotics)، إلا أنه وبصورة إجمالية يصنف من المجموعة الثالثة التي تعمل على قتل الخلايا التكاثرية مفضلة إياها على الخلايا المتواجدة في طور الراحة، لذلك صُنفت من ضمن العقاقير ذات السمية الخلوية (Cytotoxic) حتى أثناء تطبيق الجرعات

وتم عزل الأدرياميسين (دكسوروبيسين) من قبل العالم أركامون

(Arecamone) سنة 1969م من فطر (*Streptomyces peucetius* var *caesius*)<sup>[8,51]</sup>

جدول ١: مدى قدرة عقار أدرياميسين على إحداث التعافي والمدة الزمنية اللازمة لحدوث

التعافي في بعض أنواع الأمراض السرطانات عند الإنسان<sup>[5]</sup>

#### ADRIAMYCIN ANTITUMOUR ACTIVITY

	Tumour Type	Response Rate (%)	Median Duration (month)	First line Chemotherapy
Established Activity	Breast	35	3-6	√
	Ovary	38	3-6	?
	Lung	30	3	?
	Sarcoma	30	4	√
	Wilms'	66	4	√
	Bladder	28	4-6	?
	Neuroblastoma	41	4	√
	Hodgkin's	36	4-6	?
	Non-Hodgkin's Lymphoma	40	4-6	√
	Acute Leukaemia	35	3	?
	Hepatoma	32	4-6	√
Thyroid	30	6-10	√	
Some Response	Stomach	30	2-4	√?
	Cervix	32	2-6	?
	Head & Neck	19	2-4	
	Testicle	20	3-6	
	Myeloma	33	3	
	Endometrial	36	4-6	√?
Unresponsive	Colorectal			
	Pancreas			
	Renal			
	Melanoma Brain			

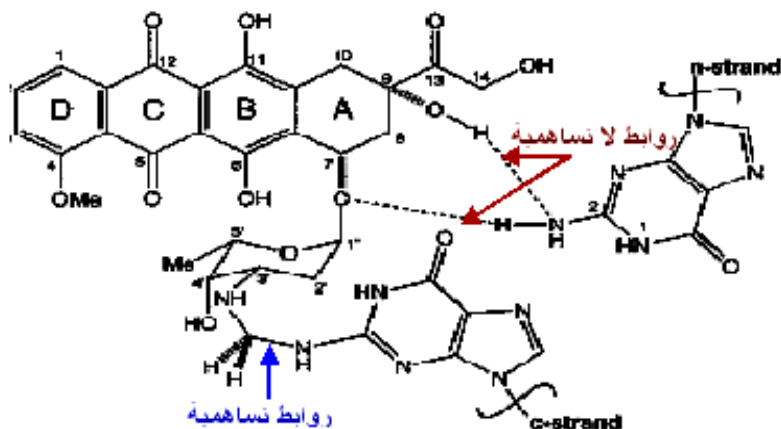
كما ينتمي عقار أدرياميسين إلى مركبات الأنتراسكلينيات (Anthracyclines) التي

تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام (antitumor antibiotics)، إلا

أنه وبصورة 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 المثلى<sup>[7,6]</sup>. وتم عزل الأدرياميسين (دكسوروبيسين) من قبل العالم أركامون (Arecamone) سنة 1969م من فطر (*Streptomyces peucetius* var *caesius*)<sup>[8,5]</sup>

ثم تم لاحقاً تحديد التركيب الكيميائي له، فتمثلت صيغته الكيميائية على النحو التالي:  $[C_{27}H_{29}NO_{11} * HCl]$  ووزنه الجزيئي [M.W-579.99]، و شكله الفراغي الذي يتألف من أربع حلقات سداسية مرتبطة بواسطة حلقة جليكوسيدية (glycosidic band) بسكر أميني (amine sugar) يسمى الداينوسامين<sup>[9]</sup>.

أما آلية التأثير السمي لهذا العقار على الخلايا لم تحدد بشكل دقيق، إلا أن أغلب الدراسات<sup>[12,11,10]</sup> قد ذكرت أن آليته تكمن في ارتباطه مع الحمض النووي DNA وبشكل غير متخصص مع الأزواج والقواعد النيتروجينية المتلاصقة لشريطي الـ (DNA) من خلال تشكيل روابط تساهمية (covalent) (رابطة متيالية methylene linkage) بين N3 والجزئ الغوانيني - (C-strand guanine C) وغير تساهمية (noncovalent bonding) بين القواعد النيتروجينية (رابطة بين N2 n-strang) والعقار مشكلة رابطة من مشتقات الفورمالدهيد) مما يتسبب في تدمير جزيئات الـ (DNA) والـ (RNA)، وحذف عدد كبير من الجينات.



شكل ١: يوضح كيفية ارتباط عقار أدرياميسين مع DNA بروابط تساهمية ولا تساهمية

وثمة دراسات أخرى<sup>[15,14,13,11]</sup> أكدت آلية تأثير العقار على الحمض النووي (DNA) من خلال تثبيط إنزيم (Topoisomerase II) الذي يلعب دوراً أساسياً في عملية تضاعف الحمض النووي (DNA) من خلال إحداث شق في كلا سلسلتي الحمض النووي (DNA) في مناطق السكر الريبوز الخماسي منقوص الأوكسجين والفسفات، وتسمى هذه الرابطة (Di-Phospho ester فوسفواستر الثنائية) والتي تشكل العمود الفقري للـ (DNA)، وبعد التضاعف يعمل هذا الإنزيم على إعادة لحم الشقوق بين خيطي الـ (DNA).

إلا أن العقار يدخل نفسه في الحمض النووي (DNA) بعد أن قام إنزيم (Topoisomerase II) بفك الارتباط بين سلسلتي الحمض النووي (DNA)، فيتحرك العقار مع الحمض النووي DNA بالروابط التساهمية واللاتساهمية، مما يُحَيِّد مركب (topoisomerase II complex)-(DNA)، وبالتالي يتعذر على الإنزيم التعرف على الحمض النووي، نتيجة تغير في تركيبه الكيميائي، وبهذا لا يتمكن الإنزيم من إعادة لحم الشقوق بين خيطي الحمض النووي (DNA) فيبقيان دون

التحام مما يمنع اكتمال الانقسام الخلوي، الأمر الذي يتسبب في حدوث الموت المبرمج للخلية (apoptotic cell death).

والجدير بالذكر أن هذه العقاقير التي تستخدم في المعالجة الكيميائية للسرطان، لا يقتصر تأثيرها السمي على الخلايا المتسرطنة فقط، بل إن تأثيرها يلامس أيضاً الخلايا، والأنسجة الطبيعية، وعلى الأخص الأنسجة سريعة الانقسام كالخلايا التناسلية في الخصى والمبايض، 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 التناسلية للشخص المعالج بهذا العقار، وذلك من خلال تجربة الدواء في بادئ الأمر على حيوانات التجربة<sup>[17,16]</sup>. حيث أشارت بعض الدراسات<sup>[19,18]</sup> 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 يعكس على الدورة الطمثية عند الأنثى، وعلى عدد الحيوانات المنوية عند الذكر.

وعلى اعتبار أن المبيض من الغدد الصماء داخلية الإفراز، فهي تقوم بإفراز الهرمونات المبيضية (الاستروجين والبروجسترون) التي تساهم في حدوث الإباضة، وانغراس البويضة الملقحة، والتحكم في تنظيم الدورة الطمثية (Menstrual cycle). من خلال التنسيق مع هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية، وهرمونات الوطاء (Hypothalamus) بألية تسمى التغذية الراجعة<sup>[20,21]</sup> (Feed back mechanism) فكان لا بد لنا في هذا البحث من دراسة التغيرات النسيجية، والخلوية، على مستوى الخلايا، والحوصلات المفرزة للهرمونات المبيضية، وإسقاطها على الدراسة الميدانية.

## الهدف من البحث العلمي The Aim of Scientific Research

على الرغم من أن هذا العقار يستخدم على نطاق واسع في معالجة الأورام المختلفة، إلا أن الأبحاث التي درست تأثيراته الجانبية قليلة، وخاصة على أنسجة المبايض، حيث لم توضح هذه الدراسات السبب الرئيسي في حدوث الفشل المبيضي والاضطرابات الطمثية عند النساء المتعاطيات لهذا العقار بشكل دقيق، لذلك تهدف الدراسة إلى تكملة الدراسات السابقة، وذلك بإجراء دراسة ميدانية إحصائية، وهرمونية، لمعرفة التأثير السلبي الذي يحدثه عقار أدرياميسين على النشاط التناسلي عند النساء المتعاطيات لهذا العقار، ومقارنة وربط هذه النتائج مع التغيرات البنيوية النسيجية الخلوية للحويصلات الناضجة (حويصلات غراف Graafian follicles) والأجسام الصفراء، والتغيرات البنيوية الخلوية للخلية البيضية في حيوانات التجربة (الفئران البيضاء).

## مواد وطرق العمل Materials and Methods

### ١- الدراسة المخبرية

#### الحيوانات المستخدمة *Experimental Animals*

أجريت هذه الدراسة على الفئران البيضاء من سلالة Balb/c التي تم تزويجها خلال شهر كانون الأول/ديسمبر سنة ٢٠٠٨م، واستخلاف نسلها في مختبرات حيوانات التجربة والبحث العلمي في كلية العلوم بجامعة حلب، وبعد فترة الحمل (gestation) التي استمرت من ١٨ إلى ٢٠ يومًا وُضعت كل أنثى مع صغارها في قفص بلاستيكي مستقل لمدة شهر كامل ليتسنى للأم الاعتناء بصغارها وإرضاعهم حتى الفطام، ثم عُزلت الإناث عن الذكور لكيلا يحصل تزواج بينهما، وبعد أن

أصبح عمرها أربعة أشهر تم انتخاب ٧٢ أنثى، تراوحت أوزانها ما بين ٢٠ إلى ٢٤ جرام، وأطولها ما بين ٦ إلى ٨ سم، ثم أُخضِعَتْ هذه الإناث لظروف بيئة متماثلة، حيث تم وضعها بجوار قفص يحتوي على عدد من ذكور الفئران ليتسنى لها اشتمام رائحة الفورمونات الذكرية، والتي تُعدُّ بمثابة تحريض للإناث على الإباضة والنشاط الجنسي، كما وضعت بدرجة حرارة ٢٥°م، ودرجة رطوبة ٦٠ وفترة ضوئية متماثلة (٢ ساعة نهارًا/ ١٢ ساعة ليلاً، وهي الفترة المثلى للنشاط الجنسي)<sup>[22]</sup>، وتناولت غذاءها ذا القيمة الغذائية المتكاملة وبشكل حر.

قُسمتُ الإناث المدروسة إلى مجموعتين رئيسيتين:

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

مجموعة التجربة: قُسمت بقية الإناث إلى أربع مجموعات ثانوية، تألفت كل مجموعة من اثنتي عشرة أنثى من إناث الفئران البيضاء، حُقِنَتْ جميعها داخل التجويف البريتواني بجرعة مفردة واحدة من عقار أدرياميسين، تم الحصول عليه من صيدليات مستشفى الرعاية في جمعية مكافحة السرطان، وتحت الاسم التجاري (Doxorubicin) من شركة (Ebewe Pharma) الأسترالية المنشأ.

حُقِنَتْ 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 ما بين 0.17 - 0.25 ملي من تركيز 50mg/25ml، وذلك بدلالة الجرعة التي تُعطى للشخص



البالغ الطبيعي  $60-75\text{mg}/\text{m}^2$  كجرعة مفردة (أي تُعطى كل ١٥ إلى ٢١ يومًا)، حيث تُقدر كمية الجرعة اعتمادًا على الوزن أو على مساحة سطح الجسم<sup>[22,5]</sup>.

وقد تم حساب مساحة سطح جسم كل أنثى بعد حساب وزنها وطولها وباستخدام معادلة دوبوي (Dubois)<sup>[23]</sup>:

$$\text{مساحة سطح الجسم (م}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{الوزن (كجم)}^{(0.425)} \times \text{الطول (سم)}^{(0.725)}$$

### 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).

- حضرت المبايض للدراسة النسيجية وفق الطريقة الروتينية، وصبغت المقاطع النسيجية بصبغة الهيماتوكسلين وايزون H & E<sup>[24]</sup>.

(تم تحضير العينات في كل من مختبر النسيج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان بجامعة حلب ومختبر التشريح المرضي في مستشفى التوليد والأمراض النسائية بجامعة حلب).

## ٢- دراسة ميدانية هرمونية على المريضات اللاتي يتعاطين عقار الأدياميسين:

تمت هذه الإحصائية في محافظة حلب ابتداءً من شهر نيسان/إبريل وحتى نهاية شهر كانون الأول/ديسمبر من عام ٢٠٠٩م، حيث تم توزيع خمسمائة استبانة على النساء المتعاطيات لعقاري أدياميسين والأندوكسان في كل من مستشفى الجامعة - غرفة الجرعات، ومستشفى الكندي - قسم معالجة الأورام، ومستشفى الحميات (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 ٣٠% من مجمل النساء اللواتي بلغن سن اليأس مع الفتيات دون سن البلوغ.

وتم أخذ ١٨ عينة دموية من النساء المتعاطيات لهذا الدواء وهنَّ يمررن في فترة النشاط الجنسي (من عمر ١٥ - ٤٥ سنة) وبعد فصل المصل عن طريق التثقيب تم تحليل كل من الهرمونات المبيضية (البرجسترون P4، والاستراديول E2) ولتحديد نوع الطور الذي يمر به المبيض بشكل دقيق كان لابد من إجراء تحليل لهرمون (FSH) هرمون الحاث للجريبات، وذلك في مستشفى التوليد والأمراض النسائية بجامعة حلب، وعلى جهاز (Elecyc 2010) من شركة (Roche) الألمانية، الذي يعمل على مبدأ (Electrochemical luminescence) مبدأ الكيمياء الكهربية الومضائية، ذو حساسية 1\100 .

مع الأخذ بعين الاعتبار عامل الوراثة في انقطاع الطمث بشكل مبكر، وعامل الفشل المبيضي المسبق قبل وبعد العلاج (ضمور المبيض)، كما استُبعدت من الدراسة كل من النساء اللاتي خضعن لمعالجة مسبقة لوقف الطمث، وذلك بأخذ حقنة تحت الجلد تسمى ديكاببتيل (Decapeptyl) أو زولادكس، واسمه العلمي (Triptorelin Acetate).

## النتائج

### أولاً: الدراسات النسيجية

يتألف الحويصل الناضج عند أفراد المجموعة الضابطة من غلاف حويصلي (theca folliculi) والذي ينقسم إلى قسمين متعاقبين: 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 بيضوية الشكل ذات إفراز غدي تمتلك قدرة إفرازية تفرز الاستروجينات (steroidogenic cell) الذي يساهم في تطوير الحويصلات، وتتخللها شبكة كثيفة من الشعيرات الدموية التي تتوزع على طول حدود الطبقة حيث تُقدّم الدم للحويصلات. تليها نحو الداخل طبقة من الخلايا الحويصلية (granulosa cells) مكعبية الشكل ذات نواة اسطوانية مركزية التوضع تستند الطبقة الأولى منها على الغشاء القاعدي (basement membrane)، ويوجد أيضاً بين مجموعات الخلايا الحويصلية تجويف يدعى التجويف الحويصلي (The antrum)، كما تُحيط بعض الخلايا الحويصلية بالخلية البيضية مشكلة ما يسمى بالركام البيضي (Cumulus oophorus)، أو الكليل المشع (Corona radiate)، ويفصل بين الركام البيضي والبويضة منطقة الشفافة (zona pellucida) تشغلها زغبات مجهرية تصل بين الخلايا الحويصلية والبويضة<sup>[25]</sup>.

أما بالنسبة إلى الخلية البيضية (oocyte) فتمتاز بحجمها الكبير، وبأنها ذات شكل كروي كما وتوجد النواة (nucleus) في مركز الخلية البيضية. شكل ٢. فور حدوث عملية الإباضة (ovulation) وتحت تأثير هرمون (luteinizing hormone) والذي يفرزه الفص الأمامي للغدة النخامية يحدث تصفّر في الحويصل (luteinization)، متحولاً إلى الجسم الأصفر (yellow body)، والذي يعتبر بمثابة غدة صماء ذات تركيب غدي ذي إفراز صميّ داخليّ، تظل نشيطةً لفترة محددة. ويقع الجسم الأصفر بالقرب من سطح المبيض تحت الطبقة الظهارية المنشئة، ويتكون الجسم الأصفر من نوعين من الخلايا:

#### • خلايا الليوتينية الحبيبية The Granulose Lutein Cells

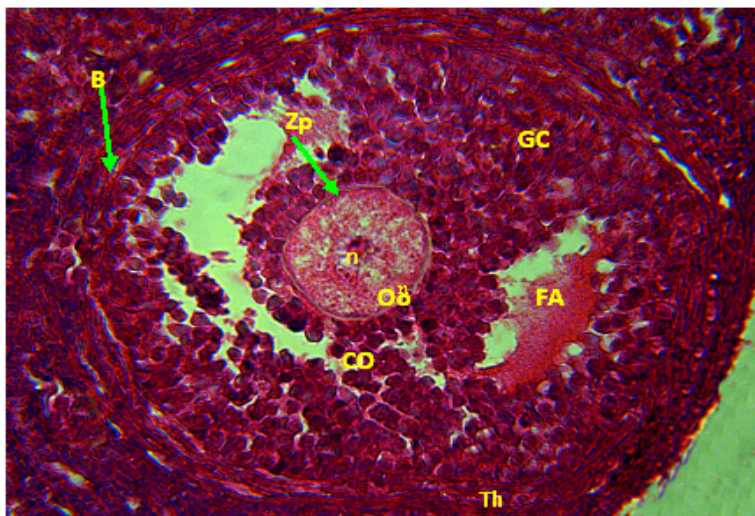
وهي خلايا كبيرة الحجم ومستديرة الشكل ممتلئة بالدهون ذات سيتوبلاسم محببة تعمل على إفراز هرمون البروجيستيرون (progesterone)، والذي يساهم في تهيئة الرحم لانغراس البويضة الملقحة.

#### • الخلايا الليوتينية الغلاف Theca Lutein Cells

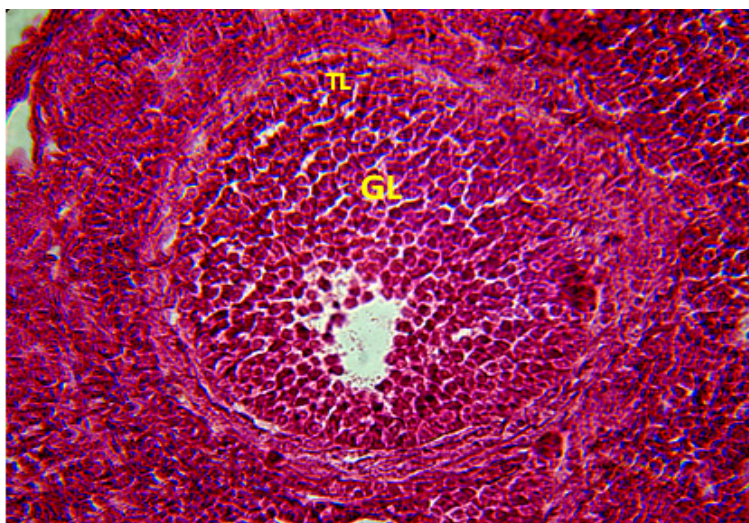
وهي خلايا الحويصل الداخلي، التي تتواجد في الطرف الخارجي مشكلة طرفاً خارجياً لخلايا الليوتين الحبيبية بعد امتلائها بالدهون، وهي أصغر حجماً من الخلايا السابقة، وأكثر قابلية للصبغ بصبغة الهيماتوكسلين.

كما يحتوي الجسم الأصفر على جلطة دموية ليفية في المنتصف محاطة

بخلايا الليوتينية الحبيبية الغنية بالدهون<sup>[26]</sup>. شكل ٣.



شكل ٢: قطاع يبين حويصل غراف ناضج (Graafian follicle GF) لمبيض في مجموعة الشاهدة (GC) خلايا حويصلية مكعبية الشكل، (Oo) البويضة، (n) النواة، (Th) غلاف الحويصلي، (Bm) الغشاء القاعدي، (ZP) المنطقة الشفافة، (CO) الركاب لبيبيضي.



شكل ٣: قطاع يبين الجسم الأصفر (CL) (Corpus luteum) (X600)

(TL) خلايا ليتوئينية غلافية، (GL) خلايا ليتوئينية.

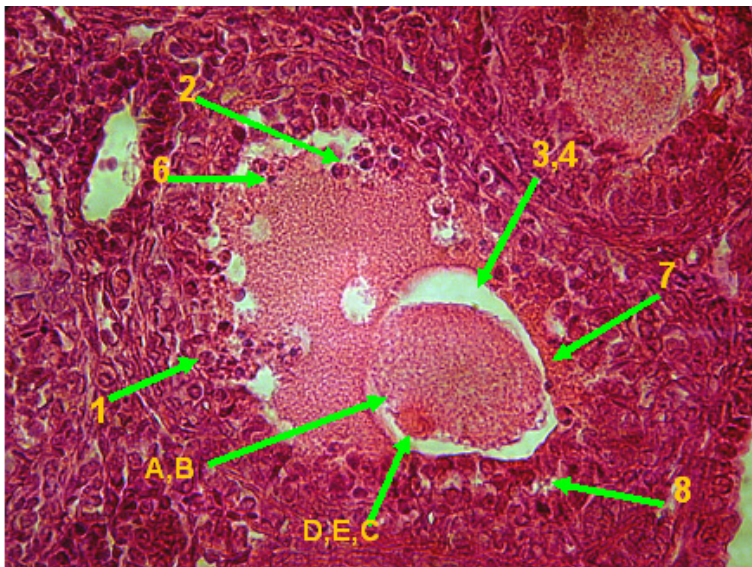
أما بالنسبة إلى دراسة النسيجية للحويصلات الناضجة في المجموعات المحقونة بعقار أدرياميسين (مجموعات التجربة) فقد أظهرت النتائج التالية:

أولاً: بعد مرور ثلاثة أيام على حقن عقار الأديرياميسين لوحظ أن حويصلات غراف (graafian follicles) كانت أكثر الحويصلات المبيضية تأثراً، 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 الصفراء.

يمكن تلخيص ما لوحظ في هذه المجموعة من تبدلات في حويصلات غراف بما يلي: (شكل ٤).

- تفتت (karyorrhexis) النويات (pyknosis) أو النواة (١).
- تكاثف الكروماتين النووي (condensation of chromatin) بجوار غشاء الخلية (٢).
- اتساع المنطقة الشفافة (zona pellucid) (٣).
- اختفاء الخملات-جسيمات الوصل- التي تربط الخلايا الحويصلية والبويضة (٤).
- فقد الاتصال بين الخلايا الحويصلية (٥).
- انتشار الخلايا الحويصلية داخل التجويف الحويصلي (٦).
- تحلل خلايا الركاب البيضي (cumulus oophorus) في حويصلات غراف (٧).
- تحلل الغشاء الخلوي للبويضة وانكماشه (A).
- انكماش سيتوبلازم البويضة (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 سيتوبلازم البيضة (E).



شكل ٤: قطاع بين حويصل ناضج (Graafian follicle) لمبيض مُعالج

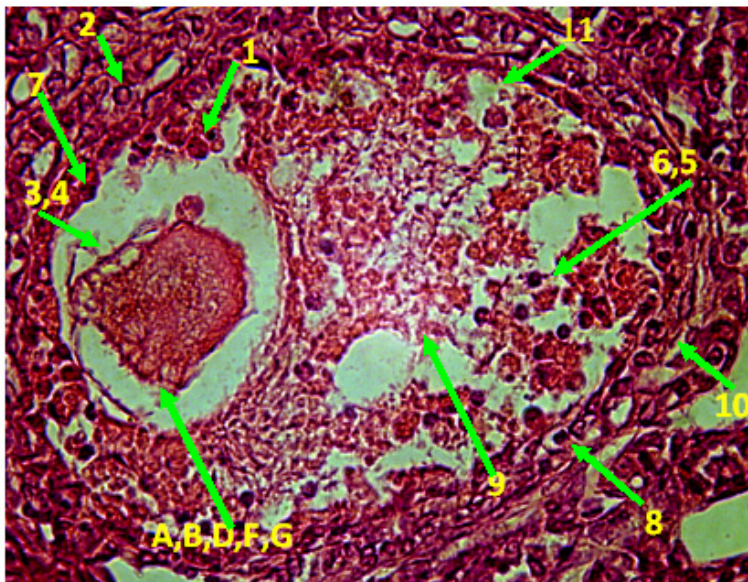
بعقار أدرياميسين بعد مرور ثلاثة أيام من الحقن (X600)

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

ومن التغيرات الملحوظة على حويصلات غراف في هذه المجموعة ما يلي:

- زيادة تفتت (karyorrhexis) النويّات (pyknosis) أو النواة (١).
- زيادة تكاثف الكروماتين النووي بجوار غشاء الخلية (٢).
- زيادة اتساع المنطقة الشفافة (٣).
- استمرار اختفاء الخملات التي تربط الخلايا الحويصلية والبويضة (٤).
- زيادة فقد الاتصال بين الخلايا الحويصلية (٥).
- استمرار انتشار الخلايا الحويصلية داخل تجويف الحويصلي (٦).
- اختفاء خلايا الركاب البيضي في حويصلات غراف بشكل تام (٧).
- انكماش الخلايا الحويصلية هيكلياً وسيتوبلازمياً (٨).
- زيادة شدة صبغ السيتوبلازم بصبغة الأيوزين (٩).
- زيادة الفراغ الذي يفصل بين الغشاء القاعدي والأنسجة المحيطة بالحويصل (١٠).
- التحلل في الخلايا الحويصلية شبه كامل مما جعل الغشاء القاعدي في مواجهة التجويف الحويصلي (١١).
- (A) زيادة تحلل الغشاء الخلوي للبويضة وانكماشه .
- (B) زيادة انكماش سيتوبلازم البويضة.
- (D) اختفاء النوية.
- (F) اختفاء النواة- (G) اضمحلال البويضة.





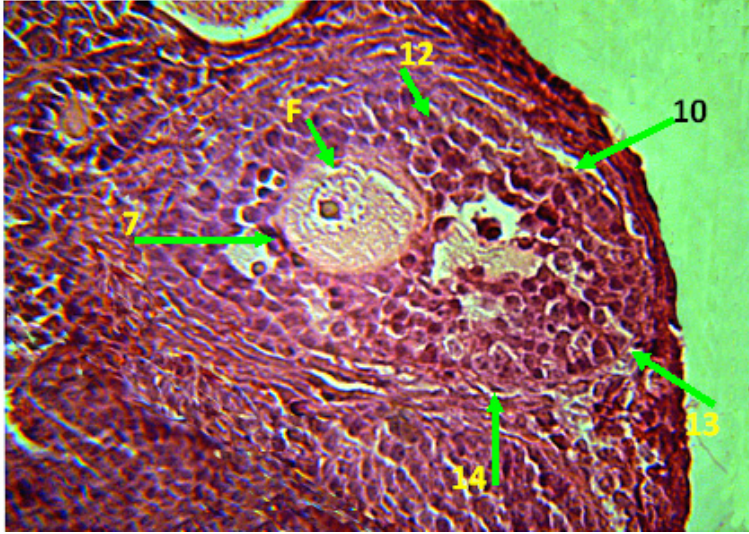
شكل ٥: قطاع يبين حويصل ناضج (graafian follicle) لمبيض مُعالج بعقار أدرياميسين بعد مرور خمسة أيام من الحقن (X600)

ثالثاً: بعد مرور عشرة أيام على حقن عقار أدرياميسين لوحظ استمرار التأثير الضار للعقار ولكن بدرجة أقل مقارنة بالمجموعات السابقة، حيث لوحظ وجود حويصلات غراف فنية وبأعداد قليلة أظهرت بعض التعافي وأبدت تراكيب قريبة من الشكل الطبيعي، مع بقاء استمرار اختفاء الأجسام الصفراء. شكل ٦.

ومن الدلائل التي تدل على حصول التعافي في حويصلات غراف في هذه المجموعة ما يلي:

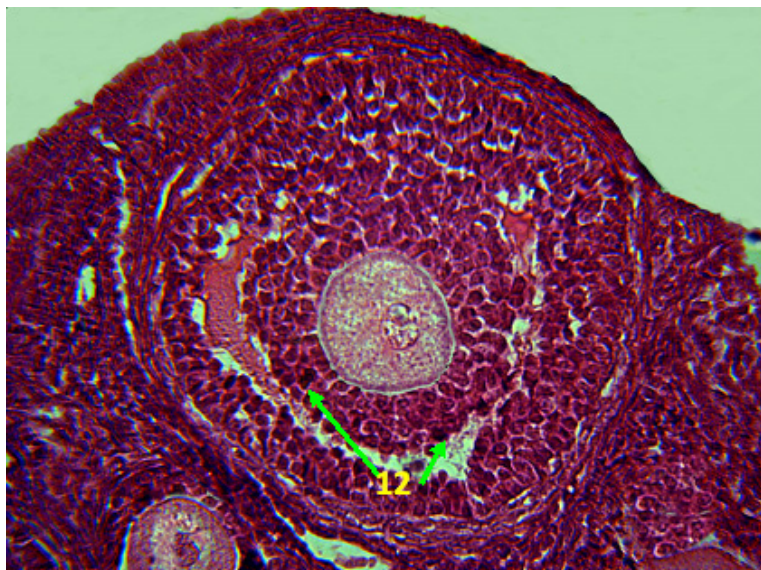
- ✓ تراجع اختفاء خلايا الركام البيضي في حويصلات غراف (٧).
- ✓ تكاثف الكروماتين النووي، نتيجة دخول الخلايا في مراحل الانقسام (١٢).
- ✓ عودة ظهور النواة، إلا أنها اتخذت مكاناً طرفياً بجوار غشاء الخلية البيضية (F).
- إلا أنه لوحظ استمرار وجود بعض التغيرات في أغلفة بعض حويصلات غراف أهمها:

- تزايد الفراغ الذي يفصل بين الغشاء القاعدي والأنسجة المحيطة (١٠).
- زيادة في تسمك الغشاء القاعدي (١٣).
- تليف وانضغاط أنوية وخلايا غلاف الحويصل حيث أصبحت ذات شكل مغزلي (١٤).

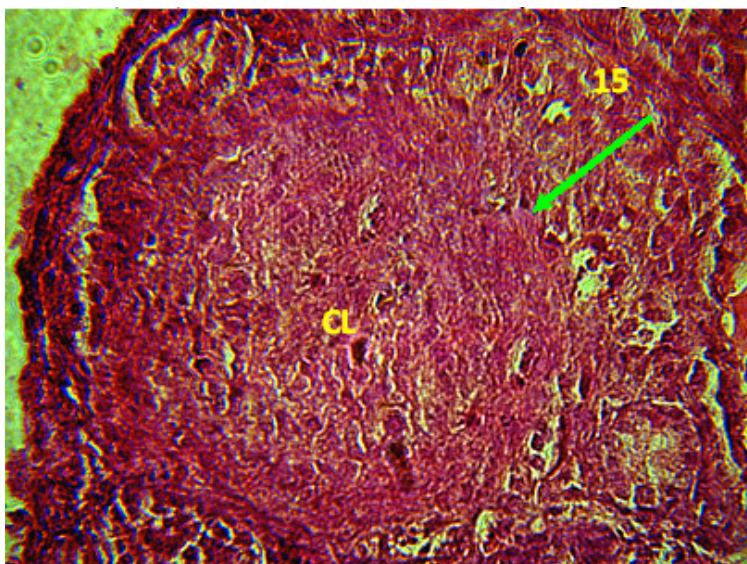


شكل ٦: قطاع يبين حويصل ناضج (Graafian follicle) فتي لمبيض مُعالج بعقار أدرياميسين بعد مرور عشرة أيام من الحقن (X600)

رابعاً: بعد مرور خمسة عشر يوماً على حقن عقار الأديرياميسين لوحظ انحسار التأثيرات الضارة التي ألحقها العقار بتراكيب حويصلات غراف، إذ ارتفع عدد الحويصلات الناضجة الطبيعية وخاصة الحويصلات الناضجة الفتية مع بقاء أعدادها دون المستوى الطبيعي واحتفاظها ببعض التغيرات مثل تليف وانضغاط أنوية وخلايا الغلاف الحويصلي حيث أصبحت ذات شكل مغزلي، وزيادة تكاثف 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 (٧، ٨).



شكل ٧: قطاع يبين حويصل ناضج فتي لمبيض مُعالج بعقار أدرياميسين بعد 15 عشر يومًا من الحقن (12) تكاثف الكروماتين النووي.



شكل ٨: قطاع يوضح جسم أصفر CL في مبيض مُعالج بعقار أدرياميسين بعد مرور 15 يومًا من الحقن (15) شبه اختفاء الغلاف الحويصلي.

وبصورة عامة تتلخص التأثيرات الجانبية لهذا العقار في الحويصلات الناضجة بالنقاط التالية:

أولاً: تموت وتخرب الخلايا الحويصلية (granulosa cells): حيث شوهدت عدة تغيرات وتبدلات مرضية على هذه الخلايا مثل: تغلط الأنوية (pyknosis)، وتفتتها إلى أجزاء صغيرة جداً (karyorrhexis)، وتكثف مادة الكروماتين النووي (condensation of chromatin)، وتجمعه حول الغشاء الخلوي للخلية، وزيادة شدة صبغ السيتوبلازم نتيجة اختفاء النواة والنوية في بعض خلايا الحويصلية، كما شوهد تباعد الخلايا الحويصلية عن بعضها، وفقدان الاتصال فيما بينها مما دعاها إلى الانتشار داخل التجويف الحويصلي (the antrum)، مع تحلل الخلايا الحويصلية وانكماشها هيكلياً وسيتوبلازمياً، كما شوهد فقدان الزغبات المجهرية بين الخلايا الحويصلية والبويضة، مما استدعى إلى اتساع المنطقة الشفافة (zona pellucid)، واندفاع أنوية الخلايا الحويصلية في المنطقة الشفافة، وتمثلت قمة التغيرات في اليوم الثالث والخامس من بعد بدء الحقن.

ثانياً: أدى العقار أيضاً إلى تموت وتحلل البويضات (oocytes): حيث ظهرت عليها علامات تدل على ذلك، منها: فقد أنويتها لمركزيتها وتموضعها بجوار الغشاء الخلوي للبويضة، وتحلل أغشيتها الخلوية و انكماشها، وتحلل أغشيتها النووية واختفائها في بعض المراحل، وتكاثف الكروماتين النووي في مراحل أخرى، و انكماش سيتوبلازم الخلية البويضية، حتى وصل التحلل إلى اختفاء البويضة بالكامل في بعض حويصلات غراف، وتمثلت قمة التغير في اليوم الخامس من بعد بدء الحقن.

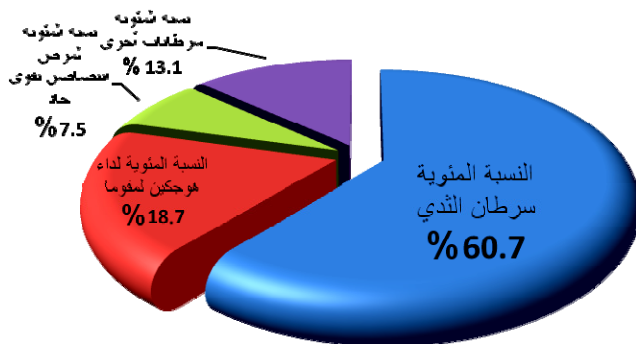
ثالثاً: تخرب الغلاف الحويصلي (theca folliculi) : ومن هذه الظواهر ما يلي: تليف وانضغاط أنوية وخلايا الغلاف الحويصلي حيث أصبحت ذات شكل مغزلي ابتداءً من اليوم العاشر إلى اليوم الخامس عشر مع شبه اختفائه كلياً أو جزئياً في

بعض الحويصلات, كما لاحظنا زيادة في سمك الغشاء القاعدي (Basement membrane) وانتثائه.

### ثانيًا: الدراسة الميدانية *The Realistic Study*

أظهرت الدراسة الميدانية النقاط التالية:

أولاً: أغلب السرطانات المعالجة بعقار أدرياميسين عند النساء اللواتي خضعن لهذه الدراسة كانت الأغلبية العظمى لدى النساء المصابات بسرطان الثدي, ويليه سرطان هودجكين لمفوما وسرطان ابيضاض النقوي الحاد (اللوكيميا الحاد).



مخطط ١: يوضح النسب المئوية للأورام المعالجة بعقار أدرياميسين عند النساء في محافظة حلب.

ثانياً: حصول حالات وفاة أثناء المعالجة بعقار أدرياميسين:

حيث توفي ٠,٦% من بعد أخذ أول جرعة من عقار أدرياميسين, وربما يرجع السبب في ذلك إلى سمية العقار, وتأثيره على وظائف الكبد أو القلب أو الكلى, ولذلك يُفضل فحص, وظائف الكبد, والقلب, والكلى, قبل تعاطي أي جرعة من عقار أدرياميسين.

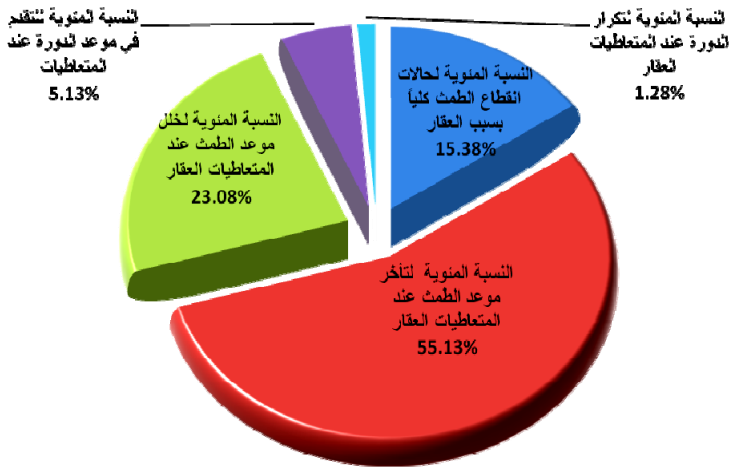
ثالثاً: انقطاع الدورة الطمثية عند أكثر من ٩٢,٥% من النساء المتعاطيات لهذا العقار عند البدء بالمعالجة بعقار أدرياميسين.

رابعاً: حدوث اضطرابات في الدورة الطمثية في فترة المعالجة عند أغلبية النساء المتعاطيات العقار وكانت نسبتهن تجاوزت ٨٦%.



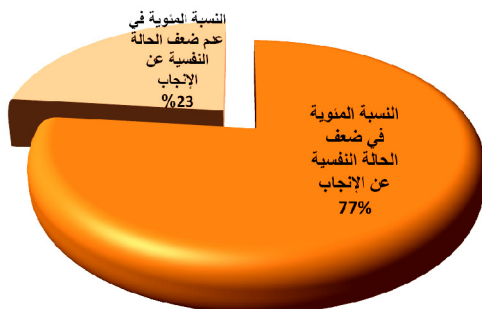
مخطط ٢: يوضح انعكاس عقار أدرياميسين على الدورة الطمثية في فترة المعالجة.

خامساً: تم تحديد نوع الاضطرابات في الدورة الطمثية، إذ كانت الأغلبية العظمى من النساء المتعاطيات العقار يُعانين من تأخر في الدورة الطمثية في فترة العلاج إذ تجاوزت نسبتهن ٥٥%، وأكثر من ٢٣% منهن يُعانين من خلل في موعد الدورة الطمثية، وأكثر من ١٥% وصلن إلى سن اليأس في مرحلة متقدمة من العمر.



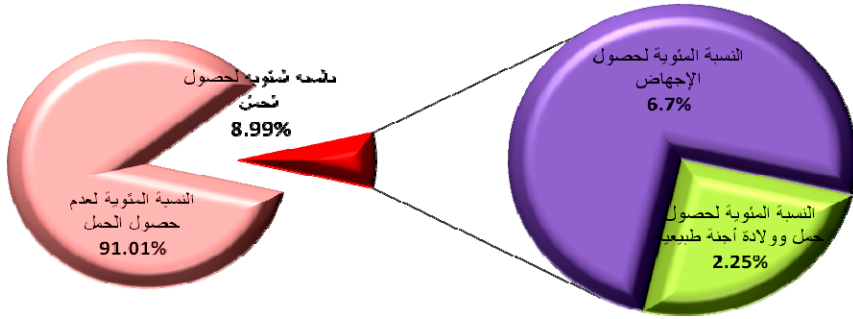
مخطط ٣: يوضح النسب المئوية لحالات اضطرابات الدورة الطمثية عند النساء .

سادساً: عزوف ٧٧% من النساء المتزوجات والمتعاطيات لهذا العقار عن الحمل وضعف قدرتهنَّ على الإنجاب من ناحية نفسية، وذلك لخشيتهن من حصول تشوهات خَلْفِيَّة لدى الجنين، فضلاً عن آلام الإجهاض التي تعترينهم بسبب الأثر السمي للعقار.



مخطط ٤: 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 ٩١%. ثامناً: إجهاض معظم النساء اللواتي حملن مع استمرارهن في تعاطي هذا العقار، أما اللاتي أنجبن وولدن أولاداً طبيعيين فقد كان سببه توقف تعاطيهن للعقار لمدة تجاوزت السنتين، وقد فشلن في الإنجاب بعد عودتهن للمعالجة بالعقار، وهذا يدل على رجوع سمية العقار.



مخطط ٥: يوضح تفصيل النسب المئوية لحدوث حالات الحمل وعدم حدوثها عند النساء.

### ثالثاً: الدراسة الهرمونية *The Hormones Study*

هناك علاقة بين التركيب النسيجي للمبيض، والدورة الطمثية والهرمونات المبيضية، وتظهر هذه العلاقة من خلال سيطرة التراكيب النسيجية للمبيض (الحوصلات المبيضية والأجسام الصفراء)، على الدورة المبيضية وذلك من خلال ما تنتجه هذه التراكيب من الهرمونات المبيضية (البروجسترون والإستراديول)، مما يؤثر على الدورة الطمثية<sup>[20]</sup>، لذلك كان لابد من إجراء تحاليل هرمونية لتوثيق الدراسة الميدانية والنسجية.

جدول ٢: يوضح مستوى كل هرمون في جميع أطوار الدورة المبيضية.

هرمون الحاث الجريبي F.S.H	هرمون البروجسترون (Progesterone)	هرمون الإستراديول (Eestradiol)	النسب الهرمونية عند النساء
3.5 – 12.5	0.2 – 1.5	12.5 – 166	الطور الجريبي (Follicular phase)
4.7 – 21.5	0.8 – 3.0	85.8 – 498	طور الإباضة (Ovulation)
1.7 – 7.7	1.7 – 27.0	43.8 – 211	طور الليتوتيني (Luteal phase)
25.8 – 134.8	0.1 – 0.8	<5.00 – 45.7	سن يأس ميكرو (postmenopause)



أظهرت الدراسة الهرمونية النتائج التالية:

تؤكد الدراسة الهرمونية حدوث انقطاع للطمث، ووصول أغلب النساء المتعاطيات 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 للتأثير السمي للعقار، دون حدوث أي خلل هرموني أو طمئي.

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

جدول ٣: يعكس النسب الهرمونية عند النساء المتعاطيات لعقار أدرياميسين في فترة تعاطي العقار.

رقم العينة	هرمون الإستراديول (Estradiol)	هرمون البروجسترون (Progesterone)	هرمون الجريبي F.S.H	الحالة الطمثية حسب مستوى الهرمونات
1	31.6	0.36	62	انقطاع
2	12.9	0.19	67.9	انقطاع
3	11.7	0.39	34.8	انقطاع
4	16.3	0.3	48.8	انقطاع
5	16.9	0.28	26.5	انقطاع
6	16.6	0.34	46.7	انقطاع
7	17.6	0.38	27.3	انقطاع
8	28.1	0.54	76.1	انقطاع
9	23.1	0.1	98.2	انقطاع
10	20.7	0.65	88.1	انقطاع
11	20.1	0.38	45.9	انقطاع
12	76.3	2.36	12.9	اضطراب

اضطراب	11.9	22.67	88.9	13
اضطراب	25.7	0.97	256	14
اضطراب	12.3	1.53	169	15
اضطراب	35.1	1.3	164.3	16
نظامي	6.1	0.46	25.9	17
نظامي	5.70	0.9	86.5	18

### المناقشة

أثبتت الدراسة النسيجية التي أجريت على مبايض الفئران البيضاء المحقونة بجرعة مفردة بعقار أدرياميسين تأثر الحويصلات الناضجة (graafian follicle) بشكل كبير بالعقار، وبالتالي تأثر وجود الأجسام الصفراء المتشكلة 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 تسممية قوية من بداية حقن عقار أدرياميسين على الأنسجة ذات النشاط الانقسامي مثل أنسجة المبايض حيث ومن المعلوم أن الأنسجة الطبيعية السريعة التكاثر هي أكثر المناطق عرضة للتأثر السمي مقارنة مع الأنسجة الأخرى، بعد ذلك بدأ الجسم يُقاوم هذا التسمم، وينتخلص من الآثار السمية عن طريق طرح العقار ونواتجه الاستقلابية خارج الجسم (طريق البول والبراز والعصارة الصفراوية)<sup>[5]</sup>، وبشكل تدريجي مما أدى إلى ظهور نوع من التعافي بدءاً من اليوم العاشر من زمن بدء الحقن (المجموعة الثالثة)، إلا أن العقار قد سبب في هذه الفترة تغيراً في بنية الحويصلات الناضجة حتى وصل التخرب إلى انحلال الحويصلات بشكل كامل، ولعل سبب هذا التحلل الذي أصاب حويصلات غراف يعود إلى ثلاثة أسباب رئيسية وهي: تموت وتخرب الخلايا الحويصلية، وتحلل البييضات في الحويصلات الناضجة، وتخرب الغلاف الحويصلي.

وهذا ما أكدته الدراسات السابقة<sup>[28,27]</sup> أن أي تغيير أو تأثير سلبي على الخلايا الداعمة للبيضة كالخلايا الحويصلية، أو خلايا الغلاف الحويصلي قد يتسبب في إحداث تغيرات في نمو، ونضج، الحويصلات المبيضية، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى تحلل الحويصلات المبيضية، وجاءت دراسة أندريفا (andreeva) وزملائه<sup>[29]</sup> لتؤكد ما تقدم، وذلك بدراسة تأثير عقار أدرياميسين على الجهاز التناسلي الأنثوي، حيث لاحظوا بعد مرور شهر من تعاطي الجرعة المفردة انخفاضاً في عدد الحويصلات الناضجة وعدد البويضات الناضجة (mature oocytes) في مبايض الجرذان، كما وازدياد معدل موت البويضات المخصبة.

وفي الوقت نفسه أكدت الدراسة الميدانية، والهرمونية، وجود تغيرات طمثية عند النساء المتعاطيات لعقار أدرياميسين، إذ أظهرت الدراسة أن أكثر من ٩٢,٥% 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 المبيضية كهرمون البروجسترون الذي يُفرز بشكل أساسي من الجسم الأصفر، وهرمون الاستراديول التابع لمجموعة الإستروجين، الذي يُفرز من الحويصلات المبيضية، ولعلّ سبب هذا الاضطراب هو تخرب 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 الطمثية أثناء فترة المعالجة لأغلب النساء المتعاطيات للعقار؛ وهذا يتوافق مع الدراسات الهرمونية، والدراسات النسيجية من ناحية اضطرابات، وتأخر في نمو الحويصلات المبيضية، وعلى الأخص الحويصلات الناضجة منها، ومن ثم نمو الأجسام الصفراء مما يؤدي إلى اضطرابات في الهرمونات المبيضية (البروجسترون،

والاستراديول)، ويؤكد ذلك ارتفاع نسبة تأخر موعد الدورة الشهرية عند النساء في أثناء فترة المعالجة بالعقار؛ وكذلك حدوث خلل في موعد الدورة الشهرية، وهذا ينطبق مع ما لاحظناه في الدراسة النسيجية (المجموعة الثالثة) عن اضطرابات في نمو الحويصلات الناضجة التي ستتحول إلى أجسام صفراء بعد عملية الإباضة.

ولا يمكن تفسير ذلك إلا من خلال الأخذ بعين الاعتبار أهمية الحويصلات الناضجة، والأجسام الصفراء في تنظيم الدورة الشهرية، وتهيئة الرحم لحدوث الحمل؛ وذلك من خلال أطوار الدورة الطمثية والتي تتمثل بثلاثة أطوار تقوم الهرمونات المبيضية بتسويقها بعد إنتاج هذه الهرمونات من الحويصلات المبيضية، والأجسام الصفراء<sup>[31,30]</sup>، وتكتمل هذه العلاقة من خلال التناغم، والتنسيق مع الهرمونات المبيضية، وهرمونات أخرى كهرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية، وهرمونات الوطاء (Hypothalamus)، وذلك بآليات تسمى آلية التغذية الراجعة<sup>[32]</sup> (feedback mechanism).

إلا أن أي خلل يحدث في هذا التناغم والتنسيق مثل خلل في الحويصلات أو الأجسام الصفراء، يؤدي إلى خلل في هرمونات المبيضية مما يحدث اضطرابات في الدورة الطمثية، وحتى في انغراس الأجنة في الرحم، مؤدياً بذلك إلى حدوث الإجهاض العفوي نتيجة اختلال بآلية التغذية الراجعة<sup>[31,20]</sup>.

ومن هنا تَخُلُصُ الدراسة إلى أن استخدام عقار أدرياميسين قد أحدث خللاً في الهرمونات المبيضية (الاستروجين، البروجسترون)، وذلك من خلال حدوث فشل مبيضي ربما نتج عن تخريب وتحلل الحويصلات المبيضية، والأخص منها حويصلات غراف، والأجسام الصفراء، وهذا ما أوضحته الدراسة النسيجية على الفئران البيضاء، وقد يكون هذا الأخير هو السبب الرئيسي في حدوث اضطرابات

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 (Samaan) وزملائه<sup>[33]</sup> التي درست مستويات الاضطرابات الهرمونية (هرمون الحاث للحويصلات (FSH) وهرمون الإباضة (LH) وهرمون (Estradiol)) عند ١٣١ امرأة مصابة بسرطان الثدي (breast cancer) خضعت للعلاج الكيميائي المكون من مجموعة متنوعة من عقاقير شملت (Cyclophosphamide, Adriamycin BCG)، و(5-fluorouracil) وذلك بهدف معرفة سبب انقطاع الطمث لدى هؤلاء النسوة، وقد تم التوصل إلى أن سبب انقطاع الطمث هو حدوث فشل مبيضي أولي دون أن يحدد نوع الفشل المبيضي.

كما توصل شامبرجر (Shamberger) وزملائه<sup>[34]</sup> إلى حدوث النتيجة نفسها أن سبب وجود اضطراب في الدورة الشهرية، وانقطاع مؤقت للطمث عند خضوع النساء لعلاج كيميائي، شمل عقار الأدياميسين، والسيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide)، والميثوتريكسات (methotrexate)، مع أو بدون استخدام العلاج الإشعاعي، هو تأثير هرمونات المبيضية بالعلاج الكيميائي.

كما دلت الدراسة الميدانية أيضاً انخفاض نسبة حالات الحمل لدى النساء المتزوجات والولادات قبل تعاطيهن العقار، وهذا ما دلت عليه الدراسة النسيجية من حدوث تشوه، واضمحلال في البويضة، مما أفقد قدرتها التزاوجية، وحصول حالات إجهاض متعددة؛ ويعود سبب الإجهاض إلى تخرب في الخلايا الليثونينية في الأجسام الصفراء المسؤولة عن إنتاج هرمون البروجسترون، والذي يساهم

بتهيئة بطانة الرحم لاستقبال البويضة، والاستعداد لعملية الانغراس (implantation)؛ كذلك يُساهم في إنقاص التقلصات الرحمية مما يمنع حدوث الإجهاض العفوي، وإيقاف ظهور الدورة الطمثية<sup>[31,20]</sup>.

بينما استطاع قليل من النساء أن ينجبن أولادًا وبشكل طبيعي دون حدوث أية حالة إجهاض عفوي، وذلك بعد امتناعهن عن تعاطي عقار أدرياميسين لمدة زمنية تعادل سنتين، استطاع المبيض خلالها أن يعود لوضعه شبه الطبيعي، وهذا ما لاحظته الدراسة النسيجية تراجع التأثير السلبي للعقار على الحويصلات الناضجة، والخلية البيضية (التي تمثلت في المجموعة الرابعة) نتيجة استقلاب العقار، وطرحه خارج الجسم (طريق البول والبراز والعصارة الصفراوية) وبشكل تدريجي<sup>[5]</sup>، مما أدى إلى حدوث تعافٍ ملحوظ في الحويصلات المبيضية. لكن عودة حدوث الإجهاض عند نفس النسوة بعد رجوعهن إلى تعاطي العقار يؤكد ويثبتسمية هذا العقار ومدى تأثيره على الخصوبة.

وهذا يتفق مع ما توصل إليه الباحثان بوروفسكيا وقويدبيرق<sup>[35]</sup> بأن عقاري الأنتراسيكلينات أدرياميسين والفارموروبيسين قد منعا 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 المبيضية الناضجة، والتي تمتاز بنشاط انقسامي عالٍ؛ كما أن الطفرات المميتة قد ارتفعت في الخلايا الجنسية الأنثوية، مما تسبب في رفع نسبة وفاة الأجنة في إناث الجرذان المعاملة بهذه العقاقير.

### الاستنتاجات

١- يجب لأخذ بعين الاعتبار أن سبب انقطاع الطمث أو حدوث الاضطرابات الطمثية عند تعاطي عقار أدرياميسين، لا يعود إلى سبب هرموني فقط، بل

ربما يعود أيضًا إلى حدوث فشل مبيضي ناتج عن تغير في بنية الأنسجة، والخلايا المفرزة لهذه الهرمونات (حويصلات غراف، والأجسام الصفراء).

٢- كما أن عدم حدوث الحمل، وحدث الإجهاض العفوي كان سببه اضمحلال البويضة، وانعدام الأجسام الصفراء التي تلعب دورًا محوريًا في انغراس البويضة الملقحة بواسطة إفرازها هرمون البروجسترون.

٣- تجنب حدوث الحمل في أثناء تعاطي عقار أدرياميسين، وكذلك بعد توقف تعاطيه بفترة كافية؛ ويفضل أن تكون سنتين من بعد الانتهاء من المعالجة، وذلك لمقدرة الجسم على مقاومة التأثير السمي للعقار، وطرحه إلى خارج الجسم لكي تستعيد المبايض حيويتها، ونشاطها التناسلي.

## المراجع

- [1] **Romanini, A., Febi, G., Danesi, R. and Del-Tacca, M.** (1985) Recenti acquisizioni farmacotossicologiche e cliniche sulla adriamicina (Recent pharmacotoxicologic and clinical findings on adriamycin). *Minerva. Med.* **76**(40): 1863-1876.
- [2] **Villani, P., Orsiere, T., Duffaud, F., Digue, L., Bouvenot, G. and Botta, A.** (1998) Genotoxic and clastogenic effects of doxorubicin, *Therapie.* **53**(4): 391-395.
- [3] **Weiss, R.B.** (1992) The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?, *Semin. Oncol.* **19**(6): 670-686.
- [4] **Sadron, G.A. and Gagliardi, D.L.** (1984) Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review, *Biochimie*, **(66)**: 333-352.
- [5] **Product Information Adriamycin** (2007) *Pfizer Australia Pty Ltd Version: pfpadrii10107*, Australia. p. 16.
- [6] **Craig, C. and Stitzel, R.** (1982) *Modern Pharmacology*, (1<sup>st</sup>ed) **Ch56** 745-789, <http://www.link.Sparinger.de/search.htm>.
- [7] **Neidle, S. and Waring, M. J.** (1983) *Molecular Aspects of Anticancer Drug Action*, Macmillan Press. London.
- [8] **Young, R., Ozols, R. and Myers, C.** (1981) The anthracycline antineoplastic drugs, *N. Engl. J. Med.* **305**(3): 139-159.

- [9] **Barker, G.** (1983) *Chemotherapy of Gynecological Malignancies*, Castle House Publications Ltd. London.
- [10] **Brenner, G.M.** (2000) *Pharmacology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, U.S.A.
- [11] **Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. and Fisher, B.D.** (2000) *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A.,.
- [12] **Stevn, M., Zeman, Don, Phillips, R. and Donald M.** (1998) Crothers Characterization of covalent Adriamycin-DNA adducts, *Biochemistry by the National Academy of Sciences from USA*, **95**: 11561-11565.
- [13] **Curreculum, C.,** Translated by Mendo, W., Kh. and Jonee, M. (2006) *Internal Medicine*, sciences kuds; English book (11ed) , Arabic book (1<sup>st</sup> ed), Syria.
- [14] **Binaschi, M., Capranico, G., Dal Bo, L. and Zunino, F.,** (1997) Relationship between lethal effects and topoisomerase II-mediated double-stranded DNA breaks produced by anthracyclines with different sequence specificity. *Molecular Pharmacol.* **51**:1053-1059.
- [15] **Rang, H.P., Dale, M.M. and Ritter, J.M.** (2001) *Pharmacology*, (4<sup>th</sup>ed). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- [16] **Rose, D. and Davis, T.** (1980) Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients, *Cancer-Res.* **40**(Nov): 4043-4047.
- [17] **Ahmed, N., Gupta, P. and Cicogrge, K.** (1989) Sub acute toxicity of cypermethrin in rats, *J. Environ. Biol.* **10**(3): 309-317.
- [18] **Bern, O., Hazan, B. and Nir, U.** (1997) Growth-dependent subnuclear localization of a 66 kDa phosphoprotein in FER protein over expressing cells, *FEBS Lett. Feb 10*; **403**(1): 45-50.
- [19] **Lowry, W.** (1970) Unwanted effects of cytotoxic drugs, *Bibliographic Citation: Prescriber's Journal*, **10** (Des): 132-134
- [20] **Hadidy, S.** (1995) *General & Clinical Physiology*, (1<sup>st</sup>ed), Daar Tllas, Damascus, **Ch2**, pp. 256.
- [21] **Baquiran, d. and Gallagher, J.** (1998) *Lippincott's Cancer Chemotherapy*, Handbook, Lippincott Philadelphia, Ch 1, 3-5, 191-192.
- [22] **Bronson, F.H. and Macmillan, B.** (1984) *Hormonal responses to primer Pheromones in Pheromones and Reproduction in Mammals* vandenbergh, J.G., ed New York: Academic Press,175-197.
- [23] **Al-Hzzaa, H.** (2007) *Anthropometric Measurements in Human* (1<sup>st</sup> ed) **Dr. MSYCAR A.,** The Nutrition Encyclopedia, Center Albhrian the search & Studies, 50-63.,.
- [24] **Al-Taiyb, N. and Jaread, B.** (1995) *Histochemistry Basics*, King Saud University, Saudi Arabia (1<sup>st</sup> ed), pp. 316.



- [25] **Al- Khateeb, M. and Abo Galoon, S.** (2000) *Science the Cell and Embryology*, Ch2. Aleppo University; 1<sup>st</sup> ed, Syria, pp. 153.
- [26] **Jobaan, R.** (2001) The Study of Histological Changes of Reproductive and Sex hormones Control at Ovulation by Female Rabbit, MSc Thesis. Aleppo University, Syria.
- [27] **Jones, R.E.** (1978) *The Vertebrate Ovary, Comparative Biology and Evolution*. New York: Plenum Press.
- [28] **Al-Fifi, M.** (2003) Histological and Histochemical Changes Induced By Doxorubicin in Rabbit Ovary. Jeddah, MSc Thesis, King Abdulaziz University.
- [29] **Andreeva, E., Borovskaia, T., Fommina, T. and Filippova, M.** (1992) Late effects of damaging action of doxorubicin on reproductive system and progeny of rats. *Antibiotiki Khimioterapiia*. **37**(5): 32-34.
- [30] **Guyton, A.C.** (1991) *Textbook of Medical Physiology*, W.B.Saunders Philadelphia Company. U.S.A.
- [31] **Gartner, L.P., Hiatt, J. and Strum, J.** (1994) *Histology Wilins & Wilins, Battimor*, Philadelphia Company, U.S.A.
- [32] **Murdoch, W., Austin, K. and Hansen, T.** (1996) Polyubiquitin up-regulation in corpora lutea of prostaglandin-treated ewes, *Endocrinology* **137**(10): 4526-4529.
- [33] **Samaan, N., deAsis, D., Buzdar, A. and Blumenschein, G.** (1978) Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Cancer*. **41**(6): 2084-2087.
- [34] **Shamberger, R., Sherins, R., Ziegler, J., Glatstein, E. and Rosenberg, S.** (1981) Effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on ovarian function in women undergoing treatment for soft tissue sarcoma. *J. Natl. Cancer. Inst.* **67**(6): 1213-1218,.
- [35] **Borovskaya, T. and Goi'dberg, E.** (2000) Effects of anthracyclines on reproductive function in rats, *Bulletin of Experim. Biol, and Med.* **130**(11): 572-530.

## **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 Tawele, 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.