



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية التربية/قسم العلوم الحياة

بحث عن

**«تأثير التداخل بين المستخلص المائي للهيل والعقار سيكلو  
فوسفاميد في تشوهات النطف واوزان الخصى في الفئران  
البـيـضـة»**

بحث مقدم استكمالاً لمتطلبات الحصول

على درجة البكالوريوس في علوم الحياة

بأشـرفـة

الدكتورة:- أسيل رحيم

اعداد الطالبة

دنيا سعد جودي

2017 - 2018 هـ

1438-1439 هـ

**بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ**

**(( هو الذي خلقكم من تراب ثم من نطفة ثم من علقه ثم  
يخرجكم طفلا ثم لتبلغوا اشدكم ثم لتكونوا شيوخا ومنكم من  
يتوفى كم قبل وتبلغوا اجلا مسمى ولعلكم تعقلون ))**

**((غافر 67))**

**صدق الله العلي العظيم**

الاهـ \_\_\_\_\_ داء

الى امام زمانى وولى روى وحجة الله على الارض مولاى القائم

المنتـ \_\_\_\_\_ ظر (عج)

الى من اضاء طريقى وعلمنى فى الخلق رفعة وفى العلم منفعة وايماناً.....

أبـ \_\_\_\_\_ ي

الى العيون التى كانت نظراتها تزيل كل همى التى لم تنقطع بالدعاء لى

ليل نهار..... امـ \_\_\_\_\_ ي

الى من تركوا الاهالى والاموال والحياة لى يدافعوا عن وطنهم.....

الحشـ \_\_\_\_\_ د الشـ \_\_\_\_\_ عبى

الى الذين كبرت معهم اشقائى وشقيـ \_\_\_\_\_ قاتى

**شكر والتقدير :-**

**قبل ان نمضي نقدم اسمى ايات الشكر والامتنان والتقدير  
والمحبه الى اللذين حملوا اقدس رسالة في الحياة الى جميع  
اساتذتنا الافاضل واخص بالتقدير والشكر الدكتورة**

**(( اسيل رحيم ))**

## الخلاصة:

اجري البحث على 12 فأر ذا اعمار والاوزان المتقاربة باستخدام الهيل والعقار ال سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide لملاحظة التغيرات الحاصلة في النطف قسمت الفئران الى ثلاث مجاميع بواقع اربعة فئران للمجموعة واحدة . جرعت اربعة فئران بعقار cyclophosphamide بتركيز 5مغم/كغم من وزن الجسم وجرعت المجموعة الثانية بالعقار المستخلص بتركيز 5 مغم/كغم من وزن الجسم لحبة الهيل 200مغم/ كغم اما المجموعة الثالثة من الفئران فكانت مجموع السيطرة والتي جرعت بالمحلول الفسيولوجي فقط وجرعة الفئران مرة واحد يوميا ولمدة 30 يوما.

اظهرت الحيوانات علامات سريرية الخمول والاسهال و احمرار العينين و التهاب الذيل دلت النتائج ان العقار cyclophosphamide تأثرات سلبية على النطف تمثلت بزيادة نسبة اتشوهات رؤوس النطف كما ان اعطاء مستخلص الهيل مع العقار ادى الى نقص نسبة هذه التشوهات او تقليل التأثيرات الجانبية للعقار.

## المقدمة

### سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide :

هو داء سام للخلايا الذي ينتمي لمستحضرات الالكلة (Alkylating) التي طورت بالاساس ومازالت تستعمل اساسا لعلاج انواع السرطانات المختلفة مثلا: ورم نقي متعدد ليمفوما ,سرطان الدم , سرطان المبيض , ورم اورمي الشبكي وانواع اخرى {1}

ومن وظائفه سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide يتداخل مع عمليات انقسام الخلية ويقوم بتفتيت هيكلية الحمض النووي في كل مراحل دورة الحياة الخلية السرطانية بمايقف نموها ويتسبب بموتها

كما يستخدم كدواء كابيت لجهاز المناعة يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي وتصلب الجلد والذئبة الحمامية كما يقلل من عمل الجهاز المناعي الواقي للجسم ممايزيد من خطر اصابه المريض بالعدوى وخاصة عن طريق تناولها مع ادويه اخرى كابته للجهاز المناعي مثلا استعمال جرعات عالية من الستيرويد . (التسمية الدولية المشتركة Cyclophosphamide) ويعرف أيضا بسيتوفوسفان {2}و هو جزء من أدوية العلاج الكيميائي للسرطان ومن اثار الجانبية الشائعة Cyclophosphamide الغثيان وتقيو تساقط الشعر ظهور دم في البول تهيج المثانة انخفاض تعداد الفصائل الدموية هو اكبر خطر للإصابة بالتلوث. ويتم تناول دواء السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide عن طريق تسريب الوريدي اقراص ومحلول الذي يتم عن طريق الفم.

سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide يصنف ضمن الأدوية ذات التأثير المباشر على البنية الجزيئية للحمض النووي (دنا DNA) للخلايا السرطانية مما يمنع عملية مضاعفة الحمض النووي و تكاثر الخلايا السرطانية {3} هو شبيهه بنويوي لغاز القتال الشهير، غاز الخردل.

هو مصنف في قائمة منظمة الصحة العالمية النموجية للأدوية الأساسية، ضمن خانة الأدوية المضادة للأورام السامة للخلايا {4}

يتم تحديد الجرعة الدقيقة لكل مريض وفقا لمميزات المرض الخاص بكل مريض علاج عن طريق الفم – مرو واحدة يوميا او تسريب الوريدي – مرة واحدة لكل 4 اسابيع ويحدث تحسن في اعراض المرض خلال عدة اسابيع اما مدى فعالية 3- 12 ساعة ويوصي تناول الاقراص على معدة فارغة في فترة العلاج موصى بشرب كاس واحد ممتلى من السوائل كل ساعة. ويجب الحرص على شرب 8 كاسات ممتلى من السوائل على الاقل في اليوم

وفي حالة تناول جرعة زائدة من سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide يمكن ان تظهر اعراض مثل كبت زائد لنقي العظم والجهاز المناعة والذي يؤدي بدوره الى العدوى بالاضافة يمكن ان تظهر مشاكل قلبية ويجب التوجة للطب ويحذر من تناول دواء سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamid اثناء الحمل ثبتت الابحاث التي اجريت على الحيوانات ان الدواء قادر بالتسبب بعاهات جسديه عند الجنين موسى بعدم الحمل اثناء تناول الدواء وكذلك النساء الرضع في فتر الرضاعة لايمكن اخذ هذا الدواء سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide لانه ينتقل الى حليب الام ومن المحتمل ان يؤثر على الطفل ومن المفضل عدم تناولة او عدم الرضاع .

### الهيل :

الهيل :- نبات زكي الرائحة له مذاق قوي {6} وله العديد من استعمالاته في الطعام ويعد من اغلا انواع التوابل وكذلك يدخل في عمل القهوة الحساء فهو معالج قوي لامراض كثيرة وله فوائد عديدة

الاسم العلمي للهيل :- Elettaria cardamomum

ويطلق هذا الاسم على نوعين من النباتات في الفصيلة الزنجبيلية هما Elettaria Amomum, وللهيل عدة انواع الهيل الاخضر او الهيل الحقيقي او الهيل الاسود او الهيل سامي او بنغالي او الهيل ابيض او الاحمر وياخذ هذين النوعين شكل ثمار مثلثة في القطع العرضي حامل البذور لها بشكل حزمي مع غشاء خارجي رقيق وبور سوداء صغيرة.

فوائد الهيل العلاجية هناك دراسات علمية اظهرت فوائد عدة للهيل فهو يعتبر وقاية من امراض عديدة مثلا التهاب اللثة وتسوس الاسنان وحب الشباب وقشرة الشعر الراس {7} ويحارب الجراثيم والبكتيريا الجلدية والهيل عبارة عن اشجار كبيرة والجزء المفيد منها هو الاوراق لاحتوائها على زيوت السينيول ويحتوي بذور الهيل على زيوت طيارة المركب الرئيسي كذلك يساعد على اخراج البلغم من الشعب الهوائية وفتح للشهيه ويزيل الحصى الكلى ويمنع الضعف الجنسي . استعمال الهيل كغسول يومي يكافح الهيل البكتيريا جلديه لها دور كبير في حدوث حب الشباب فتلك البكتيريا تطلق عليها ( انزيمات ) ويؤثر في الاحماض الشحميه الموجودة في الجلد وبالتالي تؤدي الى حدوث التهابات جلديه وحب الشباب وهذا النوع من البكتيريا حساس على الغسولات الهيل يمكن ان تتراجع حاله وتخف الدمامل لهيل يعالج قشرة الشعر وجد للحبهان فوائد في مكافحة الفطريات التي تسبب قشر الراس او نخالية الراس يمكن تخفيف القشرة الراس بالغسولات الهيل {8} يوميا ويرى خبراء الاعشاب ان الهيل قد ينافس الادويه المضادة الالتهاب لانه يقوم بالمهمة من دون كسر التوازن الموجود بين الجراثيم المتعايشه مع الجلد الانسان والجسم بشكل عام .

اوضحت الدراسات ان الهيل يعتبر اقدم المنتجات النباتية التي استخدمت كعلاج العديد من الامراض ودلت على ذلك مدونات الطب اليوناني ال قديم وهناك العديد من الوصفات الشعبية التي تنصح باستخدام الهيل للعلاج المضطرابات والعدد من الاجهزة واعضاء الجسم ويوصف انه مفيد في منع تكوين الروائح الغير محببه فيه والقضاء علة التهابات الفم يمكن استخدامه في حالات نزلات البرد، والسعال، والتهاب الشعب الهوائية، والتهاب الفم والحلق، وفيما يلي سيتم ذكر عدة فوائد صحية أخرى للهيل(9)(10)

كذلك تنظيف الفم من مكروبات ويفيد في تخفيف اعراض الجهاز البولي البروستاتا وحرقة البول وايضا لرفع المزاج وازالة الاكتئاب. اشارت بعض الدراسات الحديثة الى ان استخدامات الهيل مع الشاي الأخضر يقي من الذبحات القلبية والسكتات الدماغية كما ان المركبات الموجودة في الهيل والشاي الاخضر يمكن ان تخفف نسبة الكرستول بالدم وعند تناوله بكميات كبيرة تسبب زيادة في حموضة المعدة وحدوث بعض التخريش بالغشيه المخاطيه

### اضرار الهيل

حموضة في المعدة وقرحة في المعدة في حالة سوء الخزن وتقلصات في القولون (11) وحالات ارباك في المعدة في حالة الشبع وفي حالة الجوع ولاينصح بشرب القهوة المضاف اليها الهيل وضعف الشهية وتعكير المزاج وانقباض الصدر عندما يتناوله شخص يعني من الحساسية ويولد العصبية ويشد الاعصاب وعدم القدرة على الاتزان يسبب الاغمامه على العين لدى بعض كبار السن شحوب الجلد وتغير في لون البشرة ويؤثر على المخ كالزهايمر وغيرها من المشكلات .

### الهيل بين الحقيقي والمزيف

اشجار الهيل المصنفة ضمن فصليه الزنجبيل تعتبر من النباتات المعمرة التي قد يصل طولها ال3.7 متر ويوجد منها اكثر من 150 نوعا الان الهيل الاخضر هو الحقيقي الذي اشارت اليه المصادر التاريخيه منذ ازمة الاغريق دون الانواع البنية او السوداء وحتى البيضاء منه وتدعى الهيل المزيف وتنتج ثمار بيضاوية ثلاثية الاسطح وتحتوي على ما بين 15 الى 20 بذرة سوداء تتميز برائحة قوية زكية وتقريبا فان 10 حبوب كامله من الهيل توازي كميته ملعقه شاي ونصف الملعقة من المطحون وتعتبر من اغلى البهارات ثمنا بعد الزعفران والفانيليا

الهند هي المنتج العالمي الاول له وتعتبر الدوله العربية على المستورد له بحصة حوالي 60% من كميته الانتاج العالمي الشرق .



## طرائق العمل:

ان العقار المستخدم في البحث هما السكلوفوسفاميد والهيل واستخدم هذين العقار بتركيز 200ملغم/كغم من وزن الجسم لكل منهما . واعطى بمعدل جرعة واحدة باليوم حيث تعطى الجرعة من الساعة العاشرة صباحا ويتم جرعت عن طريق الفم باستخدام محقنة طبية خاصة ويتم جرعة 0.1 مل من محلول الهيل والسكلوفوسفاميد لاثني عشر فار 0.1 مل من محلول السكلوفوسفاميد والهيل ويتم مراقبة الفئران يوميا لملاحظة علامات التسمم حيث لاحظنا الاسهال المائي وتغيرات العيون ( احمرار العيون ) وسرعة تدوير الراس والرقبة وكثرة تحريك الفكوك والتهاب ليذيل.

قسمت الذكور الفئران ثلاثة مجاميع

1- اربعة فئران جرعت بالعقار السكلوفوسفاميد بتركيز 5ملغم/كغم مرة في اليوم وعلى مدى 30 يوم

2- اربعة فئران جرعت السكلوفوسفاميد بتركيز 5ملغم/كغم والهيل بتركيز 200ملغم/كغم مرة في اليوم وعلى مدى 30 يوم

3- رافقت هذه المجاميع اربعة فئران سيطرة جرعت بالمحلول الفسيولوجي buffer seline

## فحص تشوهات رؤوس النطف Sperm head abnormality assay

شرحت الفئران واستخرجت النطف من البربخ (Epididymis) وباستخدام طريقة

(Wyrobek&bruce,1975) وبحسب الخطوات الآتية :-

1- قطع البربخ ووضع في طبق بتري حاوي علي (5ملم) من المحلول الفسيولوجي وباستخدام شفرة حادة وملقط دقيق وتم تقطيع البربخ الي اجزاء صغيرة جدا ووضع المحلول الحاوي علي تلك الاجزاء في انبوبة اختبار نظيفة

2- حضرت شرائح زجاجية نظيفة وفرشت قطرة من المحلول في الانبوبة علي الشريح الزجاجية, ثم تركت الشريح علي صفيحة ساخنة (50م) لتجف

3- صبغت الشريح الزجاجية الجافة بصبغة الايوسين (Eosin %1) لمدة (1-3 دقيقة) وبعدها ازيلت الصبغة الزائدة بغسل الشرائح بالماء المقطر .

4- تم فحص 100 نطفة لكل سلايد ومقارنتها مع الشكل الطبيعي لراس نطفة الفار كما تم حساب وزن الخصي (testis)

## النتائج

### 1- النسبة المئوية للنظف المشوهة :-

يوضح الجدول رقم (1) ان عقار السكلوفو سفاميد ادى الى ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في النسبة المئوية للنظف المشوهة مقارنة بمجموعة السيطرة التي قيمتها  $3.12 + 1.16$  وكانت قيمتها لمجموعة السكلوفو سفاميد  $12.12 + 1.32$  حيث كانت الفروق معنوية بين المجموعين بينما اظهرت المعاملة بالهيل والسكلوفوسفاميد انخفاض في النسبة المئوية للنظف المشوهة حيث بلغ  $5.38$  اوضح التحليل الاحصائي عدم وجود فروق معنوية ( $P < 0.05$ ) لهذه المجموعة التي قيمتها ( $5.38 + 1.56$ ) مع مجموعة السيطرة التي قيمتها ( $3.12 + 1.16$ ) مما يدل على ان استخدام الهيل والسكلوفوسفاميد قلل من النسبة المئوية للنظف المشوهة التي سببها العقار السكلوفو سفاميد .

جدول رقم (1) تأثير المعاملات على تشوهات رؤوس النظف

المعاملات	عدد الفئران	النسبة المئوية لتشوهات رؤوس النظف ( المعدل + _ الخطأ القياسي)
CONTROL	4	$3.12 + 1.16$
Cyclophosphamide	4	$12.12 + 1.32$
+Cyclophosphamide الهيل	4	$5.38 + 1.56$

CONTROL: مجموعة السيطرة جرعت بالمحلول الفسيولوجي خلال مدة التجربة

Cyclophosphamide: المعاملة الاولى جرعت Cyclophosphamide بتركيز 5 ملغم/كغم من وزن الجسم

+ Cyclophosphamide الهيل : المعاملة الثانية جرعت Cyclophosphamide بتركيز 5 ملغم/كغم من وزن الجسم ومستخلص الهيل بتركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم.

## المناقشة

عند مقارنة هذه النتائج مع السيطر الموجية نلاحظ بوضوح التأثيرات السمية الوراثية في الخلايا والجنسية للمطر العقار cyclophosphamide من خلال قدرته على خفض معامل الانقسام الخلوي لخلايا وزياد نسبة التشوهات رؤوس النطف وهذا مايتفق مع التوصلت الية دراسات كل من {13} كما ادى هذا العقار cyclophosphamide الى حدوث انخفاض معنوي في وزن الجسم . ان هذا التأثير ناتجة عن امتلاك متأيضات هذا العقار فعالية واحداث تأثيرات مختلفة للمادة الوراثية(DNA) فهو يعد عامل الكلة (Alkalyting ajent) بينما يمتلك المتأيض (Acrolein) فعالية تثبيط انقسام الخلايا .

ان هذا التأثيرات على الخلايا المولدة للنطف وانتاج نطف مشوهة ناتج عن تأثير العقار على احداث طفرة في الجنين المشفر لشكل النطف مما يؤدي الى انتاج نطف مشوهة غير طبيعية او قد تنتج هذا التشوهات من خلال تأثير العقار على التفاعلات الانزيمية والهرمونية {14} اما بالنسبة لتأثير العقار على معدل وزن الجسم فمن خلال الجدول (1) يلاحظ العقار cyclophosphamide قد ادى الى حصول انخفاض معنوي في وزن الجسم وقد يعزى هذا الانخفاض الى تقليل معدل الايض العام وبناء البروتين وهذا يتفق مع بعض الدراسات التي اشارت الى ماتقوم به بعض المواد السامة وراثيا في تقليل وزن الجسم ولاعضاء التناسلية {15}

لقد اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (1) ان مستخلص الهيل ( 200ملغم / كغم) اظهر فعالية مضادة لتأثير العقار cyclophosphamide وهذه العفالية اختلفت باختلاف نوع المعاملة في اثناء تطبيق الاختبارات المستخدمة في الدراسة وفيما يتعلق باختبار معامل الانقسام فقد اظهر مستخلص الهيل وبالجرعة المثلى كفاءة واضحة في زيادة نسبة معامل الانقسام الخطي . وقد يرد السبب ذلك الى ان المركبات الفعالة في المستخلص تتحد مع العقار مكون معقدات تؤدي الى منع امتصاص من القناة الهضمية{16} او ان المستخلص قد عمل على منع تنشيط العقار من خلال التثبيط انزيمات cyt.450او انه عمل على منع التنشيط المجاميع الفعالة المحبة الالكترونات في العقار cyclophosphamide او انة يثبط عملية التنشيط المطفر{17} او قد يعود السبب الى احتواء المستخلص الهيل على مركبات فعالة او مجاميع محبة للنواة فتحيط بالمادة النووية وتمنع وصول الطفرات الوراثية اليها اي انها عملت كمادة غالقة وبالتالي ادت الى حماية المادة الوراثية{18}

## المراجع

1. معرف المصطلحات المرجعية بملف المخدرات الوطني:  
<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/NDFRT?p=classes&conceptid=N0000146452> — تاريخ الاطلاع: 13 ديسمبر 2016
2. National Cancer Dictionary: cyclophosphamide نسخة محفوظة 25 أبريل 2015 على موقع واي باك مشين.
3. Emiliano (2005). "Principles of oncologic pharmacotherapy". In Pazdur Lawrence D. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach (الطبعة 9th). صفحات 23–42. ISBN 978-1-891483-35-6.
4. WHO Model List of Essential Medicines, 18th list, avril 2013 نسخة محفوظة 03 يناير 2018 على موقع واي باك مشين.
5. Mabberley, D.J. the plant-book: A portable dictionary of the higher plants. Cambridge University Press 1996.
- \*يوسف بن عمر بن رسول الغساني توفي 694 هـ المعتمد في الادوية المنفردت
6. أبت Ravi Teja Tadimalla (2017-10-6), "24 Amazing Benefits Of Cardamom (Elaichi) For Skin, Hair, And Health" [www.stylecraze.com](http://www.stylecraze.com), Retrieved 2018-1-16. Edited
7. Nilankeeta Roy Chowdhury (2017-10-16), "15 Amazing Benefits Of Cardamom Oil For Skin, Hair And Health" [www.stylecraze.com](http://www.stylecraze.com), Retrieved 2018-1-16. Edited
8. sitaranikhil (2017-9-20), "14 Amazing Benefits Of Cardamom Tea For Skin, Hair And Health" [www.stylecraze.com](http://www.stylecraze.com), Retrieved 2018-1-16. Edited
9. "Find a Vitamin or Supplement CARDAMOM", [www.webmd.com](http://www.webmd.com), Retrieved 2018-1-16. Edited

- AMAZING HELATH BENEFITS OF CARDAMOM YOU NEED TO KNin 10" .10  
OW ABOUT", [www.beautyandtips.com](http://www.beautyandtips.com), Retrieved 2018-1-16. Edited  
Shruti Goenka (2017-9-18), "3 Cardamom Side Effects You Should Be .11  
[www.stylecraze.com](http://www.stylecraze.com), Retrieved 2018-1-16. Edited 'Aware Of'  
complication of teatment and relapse intesticular cance r. pubmed .12  
[.gov.j.NATI.COMP.canc.Netw](http://.gov.j.NATI.COMP.canc.Netw) 4(10):1059-1076.Unv .oftexas,U.S.A  
(.komae.,1997,1997, السعدي , السعدي ,2000, الربيعي).13  
(.Quninto et al ,1989).14  
(.Wang and Waller 1998 ).15  
(.Newall,etal,1996).16  
(.Zheng-MU ,et,al,1990).17  
(. ketterer ,1988) .18

