



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

التقييم النسجي لحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي الحار لنبات

السذب للمبيض في اناث الارانب البالغة والحوامل

رسالة

مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في علوم الحياة

تقدمت بها

هند أحمد اكوك

بكالوريوس علوم الحياة 2009

جامعة ديالى

بإشراف

أ.م.د. مثنى محمد إبراهيم

أ.م.د. ذكري عطا إبراهيم

2020 م

1441 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الرَّحْمَنُ (١) عَلَّمَ الْقُرْآنَ (٢) خَلَقَ
الْإِنْسَانَ (٣) عَلَّمَهُ الْبَيَانَ (٤) الشَّمْسُ
وَالْقَمَرُ بِحُسْبَانٍ (٥) وَالنَّجْمُ وَالشَّجَرُ
يَسْجُدَانِ ﴿

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمُ

سورة الرحمن/الايات (١-٦)

إقرار المشرف

أشهد أن أعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (التقييم النسجي لحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب للمبيض في أنثى الارانب البالغة والحوامل) التي قدمتها الطالبة (هند احمد اكوك) قد جرى تحت إشرافي في كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

التوقيع:	التوقيع:
إسم المشرف : د. مثنى محمد إبراهيم	إسم المشرف : د. ذكرى عطا إبراهيم
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد	المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى	العنوان: قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى
التاريخ : 2019/ 9 /	التاريخ : 2019/ 9 /

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع:

الأسم : د.عمار أحمد سلطان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

التاريخ : 2019/ 9 /

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن أعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (التقييم أنسجي لحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب للمبيض في أنثى الارانب البالغة والحوامل) التي قدمتها طالبة الماجستير (هند احمد اكوك) قسم علوم الحياة قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وأصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الإسم:

اللقب العلمي:

التاريخ : / / 2019

إقرار المقوم العلمي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (التقييم النسجي لحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب للمبيض في أنثى الارانب البالغة والحوامل) التي قدمتها طالبة الماجستير (هند احمد اكوك) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وأصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم:

اللقب العلمي:

التاريخ : / / 2019

إقرار لجنة المناقشة

نقر نحن رئيس واعضاء لجنة المناقشة بأننا اطلعنا على رسالة الماجستير الموسومة بـ
(التقييم النسجي لحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب للمبيض في
أناث الارانب البالغة والحوامل) المقدمة من قبل الطالبة (هند أحمد اكوك حكمان) وقد
ناقشناها في محتوياتها وفيما له علاقة بها ونعتقد انها جديرة بالقبول لنيل درجة الماجستير في
علوم الحياة / علم الحيوان بتقدير (امتياز).

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. اسيل كاظم الانباري

التاريخ: 2020/ /

عضواً

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. ايمان موسى خليل

التاريخ: 2020/ /

عضواً

التوقيع:

الاسم: أ.م. د.مثنى محمد ابراهيم

التاريخ: 2020/ /

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. ذكرى عطا ابراهيم

التاريخ: 2020/ /

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. اياد حميد ابراهيم

التاريخ: 2020/ /

رئيس اللجنة

صدقت الرسالة من قبل مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة _ جامعة ديالى.

أ.م.د. غالب ادريس عطية

عميد كلية التربية للعلوم الصرفة/وكالة

التاريخ: 2020 / / م

الإهداء

إلى من ملك القلوب بعفوه *** فإذا القلوب لدين أحمد تسلم

صلى الاله على الحبيب وكل من *** صلى على أغلى الأحبة يغنم

(سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم)

إلى من كان وجوده حياة و كانت أنفاسه رئةً ثالثةً لي وكانت دعواته نجاةً وشيب رأسه جنة
ف يارب ... لا تحرم أبي الجنة (اللهم أرحم أبي اللهم أجعل المسك ترابه والحرير
فراشه)

(والدي الحبيب رحمه الله)

إلى معني الحب والحنان الى من كان دعائها سر ناجحي وحنانها بلسم حياتي الى أغلى
الحياب (اللهم احفظ أمي واملاً قلبها رضا وسكينة)

(والدتي الحبيبة)

إلى أخي ورفيق دربي الى من تطلع لنجاحي وبمحبتته أزهرت أيامي اللهم احفظه ووفقه

(أخي العزيز)

إلى من بها أكبر وعليها اعتمد الى من بوجودها اكتسب قوة ومحبة اللهم احفظها ووفقها

(أختي العزيزة)

إلى توأم روحي ورفيقة دربي، الى صاحبة القلب الطيب الى من رافقتني منذ ان حملنا
حقائب صغيرة ومعك سرت الدرب خطوة بخطوة وما تزال ترافقني حتي الآن اللهم احفظها لي
ووفقها

(أختي الوردية المحبوبة)

الشكر والثناء

بسم الله الذي لا أرجو الا فضله ،ولا أخشى الا عدله ولا أعتمد الا قوله ، ولا امسك الا بحبله والصلاة والسلام على المبعوث بالرحمة محمد المصطفى عليه وعلى آله الهداة الميامين وعلى صحبه المنتجبين .

بعد أن وفقني الله سبحانه وتعالى وأعانني على أنجاز هذا الجهد المتواضع لا يسعني الا أن أقف بين يدي الله متضرعة شاكرة لنعمته متوجهة إليه بالشكر والحمد اعترافاً وطلباً للقبول أنه نعم المولى ونعم النصير .

أتوجه بالشكر والعرفان والاشادة بالجهد الذي بذلوه معي مُشرفي، الاستاذ المساعد الدكتورة ذكري عطا إبراهيم و الاستاذ المساعد الدكتور مثنى محمد إبراهيم قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى في اقتراح موضوع البحث واخراجه بالشكل الذي اصبح عليه، وما قدما لي من نصائح وتوجيهات خلال مدة اشرافهم ومتابعتهم المستمرة لي متمنية لهما دوام التوفيق والنجاح .

كذلك أوجه شكري وتقديري الى عمادة كلية التربية /جامعة ديالى والى الدكتور عمار أحمد سلطان رئيس قسم علوم الحياة على رعايته الابوية وتعاونه المخلص .

كما اشكرالاستاذة الدكتورة نغم ياسين على تعاونها وتوجيهاتها العلمية واتمنى لها التوفيق.

كما اشكر الدكتور عمار و الدكتور ياسين /كلية الطب البيطري /جامعة ديالى لتوضيحه كيفية عمل التشريح لحيوانات التجربة و لمساعدته في فحص حيوانات التجربة بجهاز السونار .

والتمس العذر ممن فاتني ذكره وشكره سائلة الله العلي القدير أن يجزيهم عني أفضل الجزاء.

وختاماً فهذا الجهد ابتغيت به مرضاة ربي وتوخيت فيه الدقة والامانة وأرجو الله تعالى ان يجعله ذخراً في العاجل وأجراً في الآجل أنه على ما يشاء قدير والحمد لله رب العالمين .

الخلاصة

نُفذت الدراسة في بيت حيواني / كلية الطب البيطري/ جامعة ديالى الحياة بهدف دراسة تراكيز مختلفة تأثير المستخلص الكحولي لنبات السذب *Ruta graveolens* L. وحبوب منع الحمل في التغيرات السلوكية لأنثى الارانب البالغة والحوامل، فضلا عن التغيرات الوزنية والشكلية والنسجية لمبايض الارانب. اجريت الدراسة على 22 انثى من الارانب البيضاء التي تراوحت اعمارها ما بين 5-10 اشهر وبأوزان تراوحت ما بين 700-1500 غم و (11) ذكرا لأغراض التزاوج فقط وقد قسمت الحيوانات الى 11 مجموعة احتوت كل مجموعة على ذكر واحد واثنين من الارانب البالغة التي جرعت مجموعة منها فمويًا بحبوب منع الحمل بتركيز 30مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم يوميًا ولمدة 28 يوماً في حين حقنت تحت الجلد المجاميع الاخرى بتركيز 5، 20، 40، 100، 250، 500، 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم يومياً ولمدة ذاتها من بمستخلص نبات السذب، وجرعت حيوانات معاملة السيطرة بالماء المقطر.

اعتمدت الجرعة نصف القاتلة (LD₅₀) للمستخلص الكحولي لنبات السذب والبالغة 2500 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم اعتماداً على نتائج الدراسات السابقة، وقد اظهر التحليل الكيميائي للمستخلص الكحولي لنبات السذب باستخدام جهاز GC-MS فصل تسعة مركبات فعالة، سجل فيها المركب 1H-xanthen الذي يعود الى مجموعة الكومارينات اعلى نسبة تواجد في المستخلص بلغت 44.00%، في حين تباينت نسب المركبات الاخرى لتسجل ادنى نسبة تواجد في المستخلص للمركب الفينولي 2-Propenoic acid والبالغة 0.23%.

واعتماداً على نتائج هذه التجربة درس تأثير حقن المستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40 ملغم.كغم⁻¹ من وزن الجسم وتجرع حبوب منع الحمل بتركيز 30 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم بدءاً

من اليوم الثاني للحمل ولمدة ذاتها، في التغيرات السلوكية فضلا عن التغيرات الوزنية والنسجية لمبايض الارانب الحوامل. وأشارت النتائج الى :

١- عانت الاناث المجرعة بحبوب منع الحمل من الانعزال والاكتئاب والخمول والتعب وحدوث تساقط في الفراء فيما بينهم وسجلت اوزان الارانب بعد انتهاء فترة التجربة، زيادة في وزن الجسم العام بمعدل (150.0) غم عن مجموعة السيطرة التي بلغت (5.35) وبلغ وزن المبيض بمعدل (0.10) غم عن مجموعة السيطرة التي بلغت (0.087). كما بينت نتائج الدراسة النسجية تغيرات مرضية في انسجة مبايض الارانب المجرعة بحبوب منع الحمل اذ شوهد حصول فرط تنسج الخلوي وانخفاض في ظهور خلايا الجريبات الاولى والثانوية الناضجة ولوحظ وجود العديد من الجريبات الرتيقية ، اما في المنطقة اللبية ف لوحظ حدوث تمزق وتخر وانسلاخ وتفكك خلايا السدى، وحصول تجمع خلايا الالتهابية وحدوث تنكسات دهنية وزجاجية ومائية فضلا عن حدوث تنخر ليفي واندماج خلوي.

٢- اظهرت نتائج حقن اناث الارانب تحت الجلد بتركيز 250-500-1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم من المستخلص الكحولي لنبات السذب انخفاض شديد في الوزن وانعدام الشهية للطعام وظهور علامات التعب والاجهاد والخمول ثم الوفاة في اليوم 5 من الحقن عند التركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم، واطهرت المقاطع النسجية ضumur الجريبات المبيضية باختلاف مراحلها وضمور الجسم الاصفر، وانفصال الخلية البيضية عن خلايا الحبيبية لجريبات كراف، في حين تمثلت التغيرات السلوكية لإناث الارانب المحقونة بتركيز 250-500 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم بظهور علامات التعب والاجهاد وانخفاض في شهيتها للغذاء . وأظهرت المقاطع النسجية انخفاضاً في سمك قشرة المبيضية وحدوث ضumur في عدد الجريبات الاولى والثانوية وجريبات كراف والجسم الاصفر، وظهور جريبات متكيسة

٣- لم يلاحظ على مجموعة الاناث المحقونة بتركيز 5، 20، 40، 100 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم اي من علامات التعب او الارهاق ولوحظ زيادة في الوزن العام للجسم لكل من تركيز 20-40-100 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم، ولم يختلف تركيز 5 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم معنويا عن مجموعة السيطرة، اما بالنسبة لأوزان المبايض فقد لوحظ زيادة في وزن المبايض للتركيزين 40، 100 مللتر.كغم^{-١} عن مجموعة السيطرة، ولم يختلف التركيزين 5، 20 مللتر.كغم^{-١} معنويا عن مجموعة السيطرة، واطهرت المقاطع النسجية لمبايض الارانب المحقونة بتركيز 100 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم انخفاض في عدد الجريبات الناضجة واعداد الاجسام الصفراء وظهور جريبات رتقية ومنتكسة ومنتخرة، وخلو الجريبات الناضجة من البويضة، ولم يلاحظ تغير في عدد الجريبات الاولى والثانوية، اما بالنسبة لتركيزي 20، 40 مللتر.كغم^{-١} فقد سببت في انخفاض ظهور الجريبات الناضجة وصغر حجم البويضة في جريبات كراف، وظهور تنكس زجاجي وظهور جريبات رتقية، مع المحافظة على عدد الجريبات الاولى والثانوية مشابهة لمجموعة السيطرة، في حين لم يلحظ اي تغيرات نسيجية في مجموعة الارانب المحقونة بتركيز 5 ملغم.كغم^{-١} من وزن الجسم عن معاملة السيطرة.

٤- اشارت نتائج تجربة تجريع الارانب الحوامل بتركيز 30 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم بحبوب منع الحمل الاجهاد ولم يحدث اجهاض ولا ولادة إذ توقفت الاجنة عن النمو في الاسبوع الاول من التجريع، واطهرت المقاطع النسجية انخفاض سمك الطبقة القشرية وضمور اعداد الجريبات الاولى والثانوية والاجسام الصفراء، وحدث تشوهات في شكل البويضة ، اما بالنسبة للحوامل المحقونة بتركيز 40 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم من المستخلص الكحولي لنبات السذب بدءاً من اليوم الثاني للحمل، ظهور علامات الانعزال وتساقط في الفراء ولم يحدث اجهاض ولا ولادة اذ توقفت الاجنة عن النمو في اليوم الخامس



من الحقن، وظهرت المقاطع النسجية انخفاض عدد الاجسام الصفراء وحدوث تحلل وتخر في خلاياه، وظهور توسع في الاوعية الدموية وحدوث تتخر واحتقان ونزف دموي،
٥- وعموماً لم يشاهد عند تشريح المجاميع البالغة المحقونة بتركيز 5-20-40-100-
250-500 مللتر.كغم^{-١} من وزن الجسم او الجرعة بحبوب منع الحمل اي حالة حمل كما
لم يلاحظ اقتراب بويضة ناضجة من الطبقة القشرية لتتم الاباضة.



قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
أ	الخلاصة (باللغة العربية)
هـ	المحتويات
ك	قائمة الأشكال
ن	قائمة الجداول
س	قائمة المختصرات والمصطلحات
الفصل الأول	
1	المقدمة
الفصل الثاني : أستعراض المراجع	
5	1-2 النباتات الطبية
7	2-2 نبات السذب Ruta graveolens L.
7	1-2-2 الوصف العام وتصنيف النبات
9	2-2-2 الأهمية الطبية والعلاجية لنبات السذاب Ruta graveolens L.
15	4-2-2 حبوب منع الحمل تركيبها وأنواعها (Contraception – pills)
16	5-2-2 الية عمل حبوب منع الحمل
17	6-2-2 تأثيرات الجانبية لحبوب منع الحمل Side effects to oral contraception
17	1-6-2-2 التأثيرات الإيجابية لحبوب منع الحمل



18	2-6-2-2 الآثار السلبية لحبوب منع الحمل
21	Reproductive System in Female Rabbit 7-2-2 الجهاز التناسلي الأنثوي
23	8-2-2 الهورمونات المبيضية (Ovaries hormones)
23	1-8-2-2 الإستروجين (Estrogen)
24	2-8-2-2 البروجسترون (Progesteron)
25	9-2-2 تنظيم الدورة التكاثرية في الإناث Regulation of the Female Reproductive cycle
الفصل الثالث :المواد وطرائق العمل	
28	1-3 الأجهزة والأدوات المستعملة
29	2-3 المواد الكيميائية المستعملة
30	3-3 الملونات المستعملة والمحاليل المثبتة
30	1-3-3 الملونات المستعملة
30	1-1-3-3 ملون الهيماتوكسولين هارس
30	2-1-3-3 ملون الأيوسين
31	2-3-3 المحاليل المثبتة
31	1-2-3-3 مثبت الفورمالين
31	2-2-3-3 ماير الالبومين
31	3-3-3 حبوب منع الحمل



32	4-3 طرائق العمل
32	1-4-3 مصدر نباتات السذب
32	2-4-3 تحضير المستخلص الكحولي الحار لنبات السذب
32	3-4-3 تحليل تشخيص وفصل المركبات الفعالة لمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب <i>Ruta graveolens</i> بواسطة جهاز GC-MS
34	4-4-3 تحضير الجرع المستخدمة في الدراسة للمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب وتحديد الجرعة الوسطية المميّنة (LD_{50})
35	5-4-3 تهيئة الحيوانات
35	6-4-3 مجاميع الحيوانات
35	1-6-4-3 مجاميع الحيوانات (البالغات)
36	2-6-4-3 مجاميع الحيوانات (الحوامل)
36	7-4-3 دراسة التغيرات السلوكية
36	8-4-3 التحليل الاحصائي statistical Analysis
37	9-4-3 تشريح الحيوانات ودراسة التغيرات المرضية العيانية Gross pathological changes study
37	10-4-3 تحضير المقاطع النسجية
37	1-10-4-3 التثبيت
37	2-10-4-3 الغسل
37	3-10-4-3 الإنكاز
38	4-10-4-3 الترويق



38	3-4-10-5 الإرتشاح (التشريب)
38	3-4-10-6 الطمر وعمل القوالب
38	3-4-10-7 التشذيب والتقطيع
38	3-4-10-8 التلوين
39	3-4-10-9 التحميل (الإرساء)
39	3-4-10-10 الفحص المجهرى
39	3-4-11 التصوير المجهرى
الفصل الرابع : النتائج	
40	4-1 تحليل وفصل المركبات الفعالة في المستخلص الكحولى لنبات السذب بإستخدام جهاز كروموتوغرافيا الغاز المدمج بمطياف الكتلة (GS-MS)
42	4-2 الدراسة الوزنية
42	4-2-1 قياس وزن جسم الأرانب
43	4-2-2 قياس وزن مبايض الارانب
44	4-3 التغيرات السلوكية
44	4-3-1 تأثير تجريع حبوب منع الحمل على الصفات السلوكية لأناث الارانب البالغة والحوامل
45	4-3-2 تأثير المستخلص الكحولى لأوراق نبات السذب بتركيز مختلفة على الصفات السلوكية
46	4-4 التغيرات العيانية المرضية
48	4-5 الوصف الشكلي والتركيب النسيجي للمبيض في مجموعة السيطرة

52	4-6 التغيرات النسيجية المرضية لمجموعة المعاملة بحبوب منع الحمل
52	4-6-1 التغيرات النسيجية المرضية لمجموعة اناث الارانب غير الحوامل
56	4-6-2 التغيرات النسيجية المرضية لمجموعة الحيوانات (الحوامل)
59	4-6-3 التغيرات النسيجية المرضية لمبيض اناث الارانب (غير حوامل) المعاملة بتركيز مختلفة للمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب
59	4-6-3-1 التغيرات المرضية النسيجية لمبيض الحيوانات المحقونة بمستخلص نبات السذب بتركيز 250 و 500 و 1000 ملغم.كغم ⁻¹
64	4-6-3-2 التغيرات المرضية النسيجية لمبيض الحيوانات المحقونة بمستخلص نبات السذب بتركيز 5، 20، 40، 100 ملغم.كغم ⁻¹
66	4-6-4 التغيرات النسيجية المرضية لمبيض اناث الارانب (الحوامل) المعاملة بتركيز 40 ملغم.كغم ⁻¹ للمستخلص الكحولي لنبات السذب
الفصل الخامس : المناقشة	
70	5-1 تحليل المركبات الفعالة لنبات السذب Ruta graveolense بتقنية (GC-MS)
73	5-2 التغيرات السلوكية
78	5-3 التغيرات الوزنية لمعاملة حبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي لنبات السذب
80	5-4 التغيرات النسيجية لمبايض الارانب المجرة بحبوب منع الحمل
90	5-5 التغيرات النسيجية لمبيض الارانب المحقونة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب
الإستنتاجات والتوصيات	



96	الإستنتاجات
98	التوصيات
99	المصادر العربية
102	المصادر الاجنبية



قائمة الاشكال

رقم الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
9	يوضح نبات السذب	(1)
21	الجهاز التناسلي للارنب	(2)
31	حبوب منع الحمل	(3)
45	جنين بعمر 4 أيام من الحمل+ منحنى GC-MS	(4)
45	توضح إنعزال الأرناب (الحامل) المجرعة بحبوب منع الحمل	(5)
47	توضح توقف نمو الأجنة للأرناب المجرعة بحبوب منع الحمل 30 مللتر. كغم ⁻¹	(6)
47	توضح تكوين الجلطة الدموية على القلب للأرناب المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 1000 مللتر. كغم ⁻¹ من وزن الجسم	(7)
48	توضح النزيف الدموي الداخلي للرحم في محاولة لإجهاض الأجنة في الأرناب المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 1000 مللتر. كغم ⁻¹ من وزن جسم	(8)
48	توضح توقف نمو الأجنة للأرناب المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 40 مللتر. كغم ⁻¹ من وزن جسم	(9)
49	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة 28 يوماً	(10-4)
50	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة 28 يوماً	(11-4)
51	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : جريبة كراف	(12-4)
52	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : المنطقة اللبية	(13-4)
53	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: فرط تنسج خلوي	(14-4)
54	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرناب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : جريبات منكيسة	(A15 -4)



54	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوما يوضح المقطع :أنكماش خلية بيضية	(B15-4)
54	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوما يوضح المقطع : جريبة رتقية	(A16-4)
54	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوما يوضح المقطع : تفكك الخلايا	(B16-4)
55	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوما يوضح المقطع : نزف دموي	(17-4)
56	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: تنكس زجاجي	(A18-4)
56	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : تنكس دهني	(B18-4)
57	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءا من اليوم الثاني للحمل بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ ولمدة 28 يوماً: ضمور جريبات اولية	(19-4)
57	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءا من اليوم الثاني للحمل بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ ولمدة 28 يوماً يوضح المقطع: خلية بيضية منفصلة	(20-4)
58	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءا من اليوم الثاني للحمل بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ ولمدة 28 يوماً:تنخر	(21-4)
59	مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل من اليوم الثاني والمجرعة بحبوب منع الحمل بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ ولمدة 28 يوماً يوضح المقطع: جريبة رتقية	(A22-4)
59	(مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءا من اليوم الثاني بتركيز 30 مللتر.كغم- ١ ولمدة 28 يوماً يوضح المقطع : وذمة	(B22-4)
60	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 1000 مللتر.كغم- ١ لمدة خمسة أيام :انخفاض عدد جريبات اولية	(A23-4)
60	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 1000 مللتر.كغم- ١ لمدة خمسة أيام يوضح المقطع: تحلل الخلايا الحبيبية	(B23 -4)
61	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 1000 مللتر.كغم- ١ لمدة خمسة أيام يوضح المقطع: جريبات ضامرة	(C23-4)
61	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 1000 مللتر.كغم- ١ لمدة خمسة أيام :احتقان دموي	(D23-4)



62	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 500 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً: انخفاض عدد الجريبات الأولية	(A24-4)
62	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 500 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: ارتشاح الخلايا الالتهابية	(B24-4)
62	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 500 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: الجسم الأصفر	(C24-4)
63	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 250 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: انخفاض عدد جريبات الأولية	(A25-4)
63	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 250 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : جريبات ضامرة	(B25-4)
63	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 250 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع: ارتشاح الخلايا الالتهابية	(C25-4)
64	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 100 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً: ارتفاع عدد الجريبات الأولية	(A26-4)
64	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 100 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً :تغلظ خلايا جريبية	(B26-4)
65	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40-20 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً :الجريبات الأولية	(A27-4)
65	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40-20 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : جريبات رتيبة	(B27-4)
65	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40-20 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : الجسم الأصفر	(C27-4)
66	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 5 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : الجريبات الأولية	(A28-4)
66	مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 5 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : جريبة كراف	(B28-4)
67	مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي بتركيز 40 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً ولم يجهز: الجريبات الأولية	(29- 4)



68	مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي بتركيز 40 مللتر.كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً ولم يجهض : نزيف دموي	(30-4)
69	مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي بتركيز 40 مللتر.كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً ولم يجهض:تتخرفي الجسم الاصفر	(A31-4)
69	مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي بتركيز 40 مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً ولم يجهض:تحطم النواة الخلية البيضية	(B31-4)
69	مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي بتركيز 40مللتر. كغم ⁻¹ لمدة 28 يوماً ولم يجهض يوضح المقطع : جريبات ناضجة متكسدة	(32-4)

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
28	الأدوات المستخدمة في الدراسة الحالية	(1)
29	المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة الحالية	(2)
33	ظروف الفصل الكروماتوغرافيا الغازي المدمج بمطياف الكتلة (GC-MS) للمستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب <i>Ruta graveolens</i>	(3)
36	تقسيم الأرناب الاناث البالغة المستعملة في هذه الدراسة	(4)
36	تقسيم الأرناب الحوامل المستعملة في هذه الدراسة	(5)
41	المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لنبات السذب باستخدام جهاز GC-MS	(6)
43	تأثير تجريع حبوب منع الحمل وحقن المستخلص الكحولي لنبات السذب في معدل الزيادة الوزنية لأنثى الأرناب	(7)
44	تأثير تجريع حبوب منع الحمل وحقن المستخلص الكحولي لنبات السذب في معدل الزيادة الوزنية لمبايض إناث الأرناب	(8)



قائمة المختصرات والمصطلحات

المختصر	المصطلح	المعنى
Rue	<i>Ruta graveolens</i>	نبات السذب
Cop	Combined oral contraceptive pill	حبوب منع الحمل الفموية
EE	Ethinylestradiol	هرمون الاثيل الاستروجين الصناعي
	Progesten	هرمون البروجسترون
	Pituitary Gland	الغدة النخامية
FsH	Follicle-stimulating hormone	هرمون المنبه للجريب
LH	Luteinizing hormone	هرمون اللوتيني
VLD	Very low-density	الدهون الثلاثية المنخفضة
	Triglyceride	ثلاثي الغليسريد
	Alkaloids	القلويدات
	Coumariens	الكومارينات
	Phenolic	الفينولات
	Tannins	الدباغيات
	Resines	الراتنجات
	Volatile oil	الزيوت الطيارة
	Flavonoids	الفلافونويدات
	Saponin	الصابونيات
H	Hemorrhage	النزيف الدموي
HYP	Hyperplasia	فرط التنسج
E	Edema	الوذمة
N	Necrosis	التنخر
	Aldose-reductase glucosidase	الانزيم المختزل للالدوز
	casticin	مادة الكاستسين الفلافونويدية

المختصر	المصطلح	المعنى
TNF WAY	Tumor necrosis factor way	عامل نخر الورم
	Norane- nudecanone	مركبات فعالة من الزيوت الطيارة
	Rutin- quercetin	الكوانسين والروتين
	Corticosterone	هرمون سترودي نباتي
	B2integrins	مستقبلات بروتينية
	Quinolone - acrisure	مركبات فعالة قلبية
	Glioblastoma multiforme	الورم الارومي الدقي
IP3Rs	Inositol triphosphate receptor	مستقبل بروتيني على غشاء خلية
RyRs	Ryanodine receptors	مستقبل لريانودين
E2	Estradiol	هرمون الاستروجين
T3	Triiodothyronine	هرمون ثلاثي يود الثايرونين
T4	Thyroxine	هرمون الثايروكسين
	Nortestosterone	مركب نورثيسترون
	Levonorgestrel	مركب ليفنورجسترون
	Gonadotrophin Releasing Hormone	هرمون المحفز للغدد التناسلية
	Uterine cavity	تجويف الرحم
	Blastocyst	الارومة
	Fallopian tube	قناة فالوب
Axis-Hpo	Hypothalamic-pituitary-ovarian axis	هرمون وطائي نخامي مبيضي
	Chorea	مرض الرقاص العصبي
MH	Malignant hypertension	ضغط الدم الخبيث
Bp	Blood pressure	ضغط الدم العادي
	Hypercoagulable state	حالة فرط تخثر الدم
DBP	Diastolic Blood pressure	ضغط الدم الانبساطي



المختصر	المصطلح	المعنى
RNFL	the retinal nerve fiber layer	الطبقة الليفية لشبكة العين
NL	Nasal-inferior	الطبقة الليفية لشبكة العين الخلفية
TL	Temporal-inferior	الطبقة الليفية لشبكة العين المؤقتة
	Ovaries	المبايض
	Oviducts	قناة البيض
	Uterus horns	قرن الرحم
	External genitalia	اعضاء تناسلية خارجية
	Right ovary- Left ovary	المبيض الايمن والايسر
	follicular fluid	سائل الجريبي
	uterine tube	انبوبي الرحم
	Ovarian bursa	كيس المبيض
	Cortex	القشرة
	Medulla	اللب
	Primordial Follicles	المبيضية الاولى
	Squamous cells	الخلايا الحرشفية
	Connective tissue	النسيج الضام
	Columnar cell	خلايا عمودية
	Cuboidal cell	خلايا مكعبة
	Granulosa cells	خلايا حبيبية
	secondary follicles	الجريبة الثانوية
	Antrum	الغار
	Stalk	عنق
	Graffian follicle	جريب كراف
	Muscle cell	خلايا عضلي



المختصر	المصطلح	المعنى
	Ovulation	الاباضة
	Corpus hemorrhagicum	الجسم النزفي
	Corpus luteum	الجسم الاصفر
	Corpus albicans	الجسم الابيض
	Estradiol	الاستراديول
	Estron	الاسترون
	Estriol	الاسترول
	Theca interna	الغلالة الداخلية
	varginal	المهبل
	Simple Cuboidal Epithelium	طبقة ظهارية مكعبة بسيطة
	Stratified Epithelium	طبقة ظهارية مطبقة
	puberty	البلوغ
	coitus	التزاوج
	Anterior pituitary gland	الغدة النخامية الامامية
	Estrous Cycle	الدورة الشبقية
	Proestrus phase	الطور قبل الشبقي
	Estrus phase	طور الشبق
	1-metestrus diestrus	الطور التالي للشبق
	2-diestrus	طور بعد الشبق
	Pulsatile release	الافراز النبضي
	Autocrine	تأثير هرموني ذاتي
	Endocrine	تأثير هرموني صمي
	Paracrine	تأثير هرموني جانبي
GC-MS	Gas chromatography – mass spectrometry	جهاز كروماتوغرافيا الغاز المدمج بمطياف



المختصر	المصطلح	المعنى
LD ₅₀	Half Lethal Dose	الجرعة النصف مميتة
	Germinal epithelium	خلايا ظهارية جرثومية
	Ovarian follicles	الجريبة المبيضية
TA	Tunica albuginea	الغلالة البيضاء
PF	primary follicle	جريبة ابتدائية
ZP	Zona pellucida	المنطقة الشفافة
CA	coronar adiata	التاج المشع
OC	Oophorus Cumulus	الركام المبيضة
TF	Theca folliculli	غلاف جريبي
TE	Theca externa	غلاف خارجي وداخلي
TI	Theca interna	غلاف داخلي
CF	cysts follicle	جريبة متكيسة
SH	Shrinkage	انكماش
K	Karyolysis	تحلل نووي
R	Rupture	تمزق
S	Sloughing	تفكك
AFC	Aggregation of inflammatory cell	تجمع خلايا التهابية
V	Vasodilation	أوعية دموية توسع
CO	Congestion	احتقان دموي
P	Pyknosis	خلايا السدى
FD	fatty degeneration	تنكس دهني
HD	hyaline degeneration	تنكس زجاجي
HYD	hydropic degeneration	تنكس مائي
FN	Fibrous Necrosis	تنخر ليفي



المختصر	المصطلح	المعنى
D	Detachment	انفصال
AM	Amyloid	بروتين الامايلاويد
HYO	Hyalinization oocyte	خلية بيضية مزججة
D	Desquamation	توسف
EFC	Effusion of inflammatory cell	ارتشاح خلايا التهابية
K	Karyorrhexis	نواة محطمة
	Abortion	الاجهاض
	Oxytocin Receptors	الهورمونات الاوكسيتوسين
PSH	Prostaglandin- Synthetase	انزيم بروتوكلاندين
ASTI	Acid-Stable Trypsin Inhibitor Enzyme	انزيم المثبط الكبدي
	Angiotensinogen- Aldosterone	هرمونات الاستروجين الصناعية
	Secelero neuro cell	خلايا عصبية افرازية
CNS	Central Nerves System	جهاز عصبي مركزي
	Serotonin	السيرتونين
	Dopamine	الدوبامين
	Glutamate	الغلوتامات
	Cortisol	الكورتيزول
	Thermo regulatory System	نظام تنظيم درجة حرارة الجسم
	Thrombosis	تجلط الدم
T	Testosterone	هورمون الشحمون الخصوي
	Apoptosis	موت خلوي
ROS	reactive oxygen species	أصناف الأوكسجين الفعالة
ERB•Era	Estrogen receptor	مستقبلات الاستروجين الفا وبيتا
	Prebloodcapillary Constrictor	العاصرة قبل شعيرات الدموية



المختصر	المصطلح	المعنى
	Vascular Filtration	الترشيح الوعائي
	Hydrostatic Pressure	الضغط الهيدروستاتيكي
	Transudates	الفسيلوجية
	Exudate	النضحة
V	Vaculation	تفجي
	Free fatty acids	احماض دهنية حرة
	protein denaturation	مسخ البروتين
	D-dopaminergic receptors	مستقبلات الدوبامين

الفصل الأول

المُقدِّمة

المُقدِّمة

إنَّ مفهوم إستخدام النباتات الطبية في العراق موغل بالقدم إذ يمتد لآلاف السنين، إذ بينت نقوش الألواح الطينية في حضارات بلاد وادي الرافدين المختلفة كالسومرية والبابلية والآشورية أهمية النباتات الطبية في معالجة الأمراض، وتطور استعمالها بمرور الأزمان إذ أُسِّيت أول صيدلية في العالم بالمفهوم الطبي في أواخر القرن الثامن الميلادي في بغداد عاصمة الدولة العباسية في الوقت الذي كانت تعاني فيه أوربا من إجتياح الأوبئة التي حصدت أرواح الملايين من سكانها. ويعد التداوي بالأعشاب المشهورة من الامور المشهورة في المجتمع العراقي والمتعارف عليها بين أبناءه، لتقتهم بفعالية هذه النباتات في علاج الأمراض (شيفالية و اندرية، 2013). وقد يعود استعمال تلك النباتات بكثرة إلى توفرها، فعاليتها، ثمنها، أثارها الجانبية المنخفضة مقارنة مع العقاقير الكيميائية الأخرى (Bradley و Odeyemi ، 2018)

اذ أثبتت تلك المواد الطبيعية كفاءتها في معالجة العديد من الأمراض والشفاء منها وبالأخص الأمراض المعدية (عزيز وغالي، 2017). لا يزال بإمكان النباتات الطبية أن تقدم الكثير، في معالجة مختلف الأمراض، البسيطة منها والخطيرة وعلى الرغم من التطور الهائل في مجال الطب والصيدلة، من خلال إستعمال النباتات الطبية والأعشاب المناسبة المتعارف عليها شعبياً ومحلياً (شيفاليه وآنديريه، 2013 و Taloubi وآخرون، 2013)، إذ لا يزال الطب الشعبي التقليدي قائم على العديد من المنتجات المستخلصة من أجزاء النباتات المختلفة (بذور، سيقان، أوراق، ثمار، أزهار).

تستخدم حوالي 100 مليون امرأة من مختلف أنحاء العالم حبوب منع الحمل الفموية المركبة (Combined oral contraceptive pill (COCP) كعقار هرموني كيميائي يمنع النساء من الحمل والتي تعد الطريقة الأكثر شيوعاً لتحديد النسل من قبل حوالي 80% من نساء الولايات المتحدة



الامريكية (Tabrizi وآخرون، 2016) بإستثناء نساء الهند والصين اللواتي تميزن باستعمال النباتات

الطبية بصورة أكثر من العقاقير مقارنة بالدول الاخرى (Kumar وآخرون، 2019).

تحتوي حبوب منع الحمل على كل من هورمون الإستروجين الذي يكون على هيئة

Ethinylestradiol والبروجستيرون (Progesten) (Soroush وآخرون، 2016)، إذ تعمل هذه

الهرمونات على منع الحمل عن طريق تثبيط الغدة النخامية (Pituitary Gland) والغدة تحت المهاد

(hypothalamus) التي تمنع إطلاق الهرمون المنبه للجريب (Follicle-stimulating hormone)

((FSH)) وهرمون اللوتين ((Luteinizing hormone (LH))). كما تلعب هذه الهرمونات دوراً رئيسياً

ومهما في تطور البويضة وإعداد بطانة الرحم لغرسها الجنين إذ يعمل هورمون البروجستيرون على

تزويد الرحم بمادة مخاطية تحيط بالبويضة مما تصبح أكثر صعوبة للحيوان المنوي للوصول للبويضة

وتخصيبها (Mallepell وآخرون، 2006 ; Al-Esmaial، 2013).

تؤثر العلاجات الكيميائية كحبوب منع الحمل وحقن البروجستيرون وغيرها من الأدوية سلبياً

على المدى القريب والبعيد على جسم المرأة وصحة الجنين، فقد أشار (Dzingirai و Mathenge

، 2018) أن هذه العقاقير تسبب تجلط الدم ،تخثر الوريد المساريقي ،انسداد الشريان ،اضطرابات

هضمية، فضلاً عن ارتباطها بأمراض إرتفاع ضغط الدم الإنبساطي ، أمراض القلب ، ضعف البصر

وإرتفاع في مستوى الكولسترول (Cholesterol) والدهون الثلاثية (Very low-density

lipoprotein (VLD) (Triglyceride) والهيموغلوبين (Mohammad وآخرون، 2013). وفي

إحتمالية تسببها بسرطان الثدي،إحتشاء الأمعاء ،خلل في عمل الكلية وفشلها الوظيفي (Soroush

وآخرون، 2016 و Rawla وآخرون، 2017). ومن جانب آخر أكدت العديد من الدراسات علاقة

عقاقير منع الحمل الهرمونية بأعراض مظهرية مختلفة أخرى اذ تسبب زيادة في وزن الجسم العام



وتساقط الشعر والعزلة والإصابة بالخمول والشعور بالتعب والإرهاق والعصبية المفرطة وغيرها من الأمراض النفسية الأخرى (Ramadhan وآخرون، 2018).

ومن الأعشاب الطبيعية التي أستخدمت لمنع الحمل، نبات السذب *Ruta graveolens* المعروف بإسم *Rue* وهو نبات معمر عشبي، ينتمي إلى عائلة Rutaceae التي تحتوي على حوالي 160 جنساً وأكثر من 1600 نوعاً، وهناك نوعان رئيسان مستخدمان في الطب التقليدي أهمها *Ruta graveolens* و *Ruta chalepensis* (Radotra وآخرون، 2018).

وتعزى الأهمية الطبية والعلاجية لنبات السذب *Ruta* إلى إمتلاكه العديد من المركبات الفعالة منها القلويدات (Alkaloids) والكومارينات (Coumariens) والفلافونيدات (flavonoids) والبروتيتات (phehols) والدباغيات (Tannins) والراتنجات (Resines) والكلايكوسيدات (Glycosides) والزيوت الطيارة (Volatile oils) ومن أهم المركبات الأساسية للنبات هي Rutin و Quercetin (Selvaraj وآخرون، 2014)، التي تعمل على تثبيط إفرازات هورمونات الغدة النخامية FSH و LH وغدة تحت المهاد مما يؤثر على نمو ونضج الحويصلات المبيضية وعن تكوين الجسم الأصفر (Nascimento و Orlanda ، 2015)، فضلاً عن تأثيره على عضلات الرحم الملساء مسبباً زيادة حركتها مما يمنع إنغراس الجنين (Nurminskaya و Beazley ، 2016)

لها من تأثيرات سلبية قليلة إذا ما قورنت بالتأثيرات السلبية للعقاقير المصنعة كيميائياً، ونظراً لإرتفاع نسبة استعمال حبوب منع الحمل وما يصاحبها من آثار جانبية سلبية متعددة، فقد صممت الدراسة الحالية لتهدف إلى:

١. دراسة التغيرات السلوكية والعيانية للأنثى الحوامل والبالغة المجرعة بحبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز مختلفة .



٢. تقييم تأثير حبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي لنبات السذب على التركيب النسيجي للمبيض في الأرانب الحوامل والبالغة بتركيزات مختلفة .
٣. إستخلاص وعزل وتشخيص المركبات الفعالة الموجودة في المستخلص الكحولي لنبات السذب.
٤. دراسة التغيرات الوزنية للجسم ولعضو المبيض للمجاميع التجريبية المجرعة بحبوب منع الحمل والمحقونة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب .

الفصلُ الثاني

إِسْتِعْرَاضُ الْمَرَاجِعِ

إستعراض المراجع

1-2 النباتات الطبية

نظراً لبروز العديد من الآثار الجانبية والأعراض السلبية للعقاقير والأدوية المصنعة من مواد كيميائية لذا فقد توجه إهتمام الباحثين في شتى المجالات للبحث عن بدائل أكثر أماناً وبنفس الكفاءة والفعالية لتلك الأدوية ومن هذه البدائل هي النباتات والأعشاب الطبية (الجنابي وآخرون، 2016).

تتمتع النباتات الطبية بالكثير من المميزات العلاجية وقد إستخدمها الإنسان منذ القدم في علاج أمراض متنوعة وبالأخص الأمراض المعدية لإحتوائها على العديد من المواد الفعالة بايولوجياً في مختلف أجزاء النبات منها الجذور والساق والأوراق والثمار والأزهار والبذور مثل القلويدات والكلايكوسيدات والزيوت الطيارة... الخ) ومن أشهر النباتات الطبية المستخدمة في هذا المجال هي الحلبة والنعناع والحبة السوداء واليانسون والشمر وكف مريم والبابونج والزنجبيل وغيرها (جمعة ، 2010 ؛ النيسانى وآخرون ، 2017).

ومن هنا أصبح للأعشاب الطبية مكانة متميزة لاسيما في المجال الزراعي لزراعتها وإنتاجها على مستوى تسويقي بكميات ونوعيات جيدة تحقق عائداً إقتصادية وكذلك دراستها وتطوير كفاءتها في الجانب الصيدلاني. لقد إعتد البشر على الطب التقليدي منذ القدم إما بسبب التقاليد المتوارثة أو لئاسهم من العلاجات الكيميائية غير النافعة أو المضرة في بعض الأحيان، حيث إستعملت النباتات والأعشاب الطبية للمحافظة على حيوية الإنسان وسلامة صحته من خلال عملها في تنبيه الجهاز المناعي ضد الميكروبات المرضية (Gupta، 2014).

فقد لاحظ الباحثون Kim وآخرون (2015) أن نبات الحلبة *Trigonella foenum-graecum*

له قدرة عالية للحد من ايض العظام التي تصيب العظام والغضاريف لكونها غنية بالعديد من المركبات الفعالة منها البروتينات والكاربوهيدرات والفيتامينات والدهون والمعادن وغيرها من المركبات، فضلاً عن إستخدامها كعلاج لمرض السكري، كما يؤدي تناولها إلى تثبيط الهرمونات الستيرويدية لإمتلاكها مركبات

مثل الفلافونويدات flavonoids والصابونيات saponin التي تؤثر على نشاط الغدة النخامية hypothalamus وبدورها تزيد نشاط الهرمونات الإستروجينية (النيساني وآخرون، 2017).

ومن جانب آخر أن المستخلص المائي لنبات الحلبة *T. foenum –graecum L.* أحدث تغيرات سلبية على أنسجة كل من المبيض والرحم منها النزف Hemorrhage وفرط التنسج hyperplasia والوذمات Odema والتخر Necrosis ولم يلحظ أي تشوهات خلقية على الأجنة (عزيز وغالي، 2017).

وإستنتج الطائي وعبد الفتاح (2014) عند دراسة التأثير العلاجي لنبات الزنجبيل *Zingiber officinale* على الفئران المعاملة بإشعاعات الموجات الدقيقة، أن له دور وقائي لبعض هورمونات السخد في الفئران عند تجريعها الزنجبيل فموياً بتركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم.

في حين أدى تجريع إناث الأرانب بالمستخلص الكحولي للكمون *Cuminum cyminum L.* بتركيز 30 مللتر.كغم⁻¹ إلى زيادة إنتاج بروتين الألبومين (Albumin) في مصل الدم نتيجة أحتواء بذور الكمون على العديد من الأحماض الأمينية، وإمتلاك مركباتها خصائص مشابهة لهورمون الأنسولين الذي يلعب دوراً في تكوين البروتينات، بينما تخفيض الكلوكوز يعود إلى وجود الفلافونيات المسببة لبطئ عملية إمتصاص الكلوكوز في الأمعاء وأيضاً لإمتلاكها مركب الألديهيد الذي يعمل على تثبيط (Aldose-reductase glucosidase) وكلاهما يعملان على منع إرتفاع نسبة الأنسولين (النيساني وآخرون، 2017).

وأشار مطلق وآخرون (2018) عند إستخدامهم المستخلص المائي لنبات كف مريم *vitex agnus castus L.* لمعرفة تأثيره على مبايض الفئران البيض البالغة، أن هذا المستخلص النباتي قد حافظ على نشاط أنسجة المبايض وذلك من خلال إمتلاكها للفلافونيدات والتي منها (casticin) المسؤولة عن تحفيز الجينات المسؤولة عن تخليق هورمون الإستروجين في مصل الدم، كما يعمل كمادة مضادة للأكسدة من خلال إزالة الجذور الحرة الناتجة من التعرض للإجهاد التأكسدي، ولذلك تعمل على تحسين تدفق

الدم إلى الحويصلات المبيضة الناضجة من ثم يزيد من إفراز هورمون الإستروجين إذا ما أخذ بتركيز بين 50-100 مللتر.كغم⁻¹ فموياً.

وأوضحت دراسة (Shaher 2013) تأثير المستخلص المائي لعشبة النيم على أنسجة المبيض للفأر الأبيض إذ أدى إلى إزدياد عدد الجريبات الثانوية ونقص في أعداد الجريبات الناضجة وحدثت تليف في قشرة المبيض وورم حليمي لبطانة الرحم وزيادة في تراكيز هورموني الإستروجين والبروجسترون، وبذلك نستطيع إستخدامه للحد والسيطرة على تكاثر القوارض.

ويعد نبات السذب *Ruta graveolens* L. واحد من النباتات الطبية المستخدمة في هذا المجال حيث يستخدم كمادة طاردة للغازات (Antiseptic) ومطهر (carminative) ومضاد للتشنج (Antispasmodic) ومنبه (Trvitant) كما تتمثل فعاليته في علاج أنواع مختلفة من الأمراض منها الروماتيزم وداء النقرس ويعالج بعض مشاكل القلب منها الخفقان ويعمل على تخفيف الآم المعدة وطارده للديدان كما يعمل كذلك على إجهاض الأجنة في الرحم إذا ما تم تناوله بتركيز عالية فضلاً عن إستخدامه كمادة مائعة للحمل (Khoshkam و Asgarpanah ، 2012).

2-2 نبات السذب *Ruta graveolens* L.

1-2-2 الوصف العام وتصنيف النبات

ينتمي نبات السذب *Ruta graveolens* L. إلى عائلة السذبيات Rutaceaea، وله التصنيف

العلمي:

Kingdom: plantae.

Subkingdom: Tracheobionta – vascular plants

Super division: Spermatophyta – Seed plants

Class: Magnoliopsida – dicotyledons.

Subclass: Rosidae.

Order: Spindales

Family: Rutaceae – Rue family

Genus : *Ruta – graveolens L. (1989 ,Pronczuk)*

أخذت تسمية جنس *Ruta* من اللغة اليونانية *Rue* وتعني (Set free to) وقد ذكرت عدة تسميات شائعة لهذا النبات وبعده لغات منها في اللغة اللاتينية *torestria* = *rumani* والتي تعتبر كلمة مرادفة للمرارة وذلك بالأشارة إلى طعمه المر واللغة الانكليزية *Rue*، *Countrg mans treade*، *Herbggrass* أما اللغة الفرنسية فيسمى النبات فيها *Rueofficinale*، *Herbedgrace*، *Renfelide* في حين تسمى سذاب، سداب، فيجن، أو الذاب في اللغة العربية (ALbaraci وآخرون، 2010).

ومن المعروف أن عائلة السذب تتميز برائحتها العطرية القوية والنفادة نتيجة لإمتلاكها مركبات فعالة ومنها الزيوت الأساسية وبذلك حظيت بإنتباه العديد من الباحثين لدراسة خصائصها البيولوجية والكيميائية. ومن الأجناس التي تمتلك الزيوت الأساسية وبوفرة ضمن مركباتها هو نوع *Ruta graveolens L.* والمعروف بإسم *Rue* والذي يمتاز برائحته القوية (Nieoczym وآخرون، 2014).

يعد نبات السذب (شكل 1) من النباتات العشبية المعمرة دائم الخضرة، سيقانه متخشبة غزيرة النفرع يصل طوله إلى 50-100 سم، وأوراقه متبادلة مركبة ملساء لونها اخضر مائل إلى الزرقة، والأزهار ثنائية الجنس صفراء محمولة في نورات محدودة ذات شعبتين، ويمتاز النبات بوجود غدد تحتوي زيوت طيارة في أنسجته، وثمره النبات علبة تتكون من عدد من الكرابل المنفصلة من الأعلى (الأطرقجي وآخرون، 2019).



شكل (1) يوضح نبات السذب. *Ruta graveolens* L.

يتوزع النبات بصورة واسعة في جميع أنحاء المناطق المعتدلة والإستوائية في مناطق البحر الأبيض المتوسط والعديد من البلدان الآسيوية وفي أفريقيا وأمريكا الإستوائية وأستراليا وجنوب أفريقيا ويزرع اليوم في أغلب بلاد العالم وذلك لأهميته الإقتصادية الطبية (Gelagee وآخرون، 2017).

2-2-2 الأهمية الطبية والعلاجية لنبات السذاب *Ruta graveolens* L.

يعد أول من اكتشف الخصائص الطبية للنبات *Ruta graveolens* L. هو الباحث Turner عام 1562 وإضافة إلى النباتات الطبية (Orlanda و Nascimento ، 2015). تعتبر أوراق *Ruta* ذات أهمية بالغة لعلاج العديد من الأمراض لما تحتويه من مركبات أيض ثانوية هامة مثل الستيرويدات (Sterols) والفيورانوكومارينات (Furanocoumarins) والقلويدات (Alkaloids) والزيوت الطيارة (Volatile oils) والصابونيات (saponins) والفلافونيدات (Flvonoids) والأحماض الأمينية (Amino acids) والفينولات (phenols) (Aguila وآخرون، 2015).

أشارت دراسة Radotra وآخرون (2018) للمستخلص المائي والكحولي للأجزاء المختلفة من نبات السذب انه الأوراق تحتوي على العديد من المركبات الفعالة ومنها الفينولية والكلايكوسيدية والقلويدات والفلافونيدات والراتنجات والبروتنيات والدباغيات والتانينات في المستخلص المائي والكحولي لأجزاء النبات المختلفة.

فيما كشفت دراسة Khoshkam و Asgarpanah (2012) عن محتوى أجزاء نبات السذب من العناصر المعدنية أنه يحتوي على كميات كبيرة من عنصر البوتاسيوم والحديد والكالسيوم فضلاً عن إحتوائه على كميات قليلة جداً من العناصر الثقيلة كالكروم وعدم إحتوائه على عنصر الرصاص مما يجعله آمناً في إستعماله للعلاجات الطبية المتعددة.

ولنبات السذب العديد من الاستخدامات الطبية منها القضاء على البكتريا، فقد كشفت دراسة Loonat و Amabeoku (2014) أن للمستخلص الكحولي لنبات السذب القابلية على خفض درجة الحرارة بواسطة تثبيط مسار (TNF)way الناتج بفعل الأضرار المتسببة بواسطة بكتريا القولون *E.coli* حيث يعمل المركب (pentoxifylline) على عكس مسار (TNF)way في الأمعاء.

وخلال دراسة مقارنة بين المستخلص الكحولي لثمار نبات السذب *T.R.* وبين المضادات الحيوية التي تنتمي الى مجموعة Ciprofloxacin Chloramphenicol على أنواع بكتريات شملت *Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus* و *Klebsiella pneumoniae* و *Salmonella aureus* و *Escherichia coli* فقد أظهرت النتائج أن المستخلص الكحولي سجل نسبة تثبيطية ضد البكتريا أعلى من المضادات الحيوية نتيجة قابلية المركبات الفعالة كالقلويدات والفينولات و الكومارينات لأختراق جدار الخلية البكتيرية وبالتالي التأثير على السايكوبلازم وموت الخلية من خلال تأثيرها على تركيز الأحماض الأمينية وعلى الحامض النووي DNA (Al-Rejaie وآخرون، 2013).

كما كشفت دراسة Nascimento و Orlanda (2015) عن إمكانية إستخدام نبات السذب *Ruta graveolens* L. كمضاد للبكتريا لأحتوائه زيت الطيار على مركبات 2-norane بنسبة 39.17% ومركب 2-nudecanone بنسبة 47.21% التي أظهرت قدرة للقضاء على البكتريا الموجبة و السالبة لصبغة كرام منها بكتريا المكورات العنقودية الذهبية *Bacillus aureus* وأيضاً بكتريا

staphylococcus aureus من خلال التأثير على الجدار الخلوي وإذابته وإحداث أضرار في الساييتوبلازم وموت الخلية.

كما اشارت دراسة jafar (2008) إلى تأثير إستخدام نبات السذب في تجلط الدم، فقد أظهر مركب Rutin المعزول من المستخلص المائي لنبات السذب T.R. بحجم 100 مل بتركيز 1% من المستخلص قدرته على تقليل حجم الجلطة الدموية البشرية بعد إضافته داخل أنبوبة تحتوي جلطة دموية لخمس متبرعين بنسبة $(4,772 \pm 2,207)\%$ نتيجة فعالية المستخلص المائي ودوره الحيوي لأكسيد النتريك على الصفائح الدموية.

وأوضحت دراسة Pandey وآخرون (2016) أن المستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب القدرة على تحفيز المناعة الخلطية والخلوية بتركيز 50 و 100 و 200 مللتر. كغم⁻¹ من وزن جسم الأغنام إذا ما أخذت فموياً وذلك من خلال إلتصاق خلية الدم العدلة (Neutrophill) بألياف النايلون (nylon fibers) بسبب إنخفاض في مستويات الكورتيكوستيرون (Corticosterone) وزيادة مستويات glucocorticoids المؤثرة على نمط الدورة الدموية للخلايا المناعية والمؤثرة على تحفيز مادة B2 integrins للقيام بعملية البلعمة .

وإستخدم النبات أيضاً في القضاء على بعض الطفيليات فقد كشفت دراسة Gelayee وآخرون (2017) في البحث عن دواء فعال ضد طفيلي الملاريا، أن المواد الفعالة المعزولة من اوراق نبات السذاب إذا ما أخذت فموياً وبتركيز 100-200 مللتر. كغم⁻¹ من وزن أجسام الفئران البيض السويسرية فأنها تقضي على نشاط طفيلي الملاريا داخل الجسم وبالوقت ذاته تقضي على بيوض الطفيلي في الدم وتحافظ على ثبات وزن الفأرة نتيجة الفعالية البيولوجية للمواد الفعالة لنبات السذب ودورها المحفز لحساسية الكلوروكين (Chloroquin sensitive) المضادة لطفيلي الملاريا.

وكشفت دراسة AL-Rejaie وآخرون (2013) أن تجريع الفئران البيضاء الخاضعة للنظام الغذائي العالي للكوليسترول لمادة القلويد المعزولة من مركب Rutine بتركيز 10 مللتر.كغم⁻¹ لمدة 90 يوماً أدى إلى خفض نسبة الكوليسترول الكلي نتيجة زيادة نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة.

كما إتجهت بعض الدراسات نحو دراسة تأثير نبات السذب في معالجة الأورام السرطانية فقد اكدت دراسة Freyer وآخرون (2014) أن مركب الروتن (Rutin) المعزول من نبات السذب يمكن إستخدامه كعامل مضاد للأورام يُعزى ذلك إلى نشاطه السام للخلايا السرطانية ومضاد لتكاثر مجموعة من خطوط الخلايا السرطانية البشرية والحيوانية وتأخير تطور الورم في أي عضو من أعضاء الجسم وزيادة أوقات البقاء على قيد الحياة في الفأر.

كذلك كشفت دراسة حديثة لإستخدام المستخلص المائي لنبات *T.R.* في علاج ورم أرومي دبقي متعدد الأورام العصبية (Glioblastoma multiforme) شديدة العدوانية أنه إستحث الموت لخلايا الورم الأرومي الدبقي U138، C6، U87MG المستخدمة في الدراسة السريرية كما أنه يثبط مسارات نشاطها ضد الاكتئاب بالوقت الذي ساعدت على بقاء خلايا الجهاز العصبي المركزي سليمة (Gentile وآخرون، 2015).

أكدت دراسة Tarique وآخرون (2016) التأثير الوقائي لمستخلص المائي والكحولي لاوراق لنبات السذب ونشاطه المضاد لسرطان المعدة، كما يعمل على توفير الحماية ضد قرحة المعدة نتيجة عمل مركبات المستخلص الفعالة كعامل مضاد للأكسدة وللمحافظة على ثبات توازن الحمضي للمعدة (pH) أو الحموضة الكلية وتقليل إفراز المخاط الذي يعد العامل الأساسي المسبب لقرحة المعدة نتيجة تكوين جذور الأوكسجين الحرة إذا ما أخذت فمويّاً وبتركيز 400 مللتر.كغم⁻¹ من وزن جسم الفأرة.

وأوضحت دراسة Aguila وآخرون (2015) أن إستخدام المستخلص الكحولي والمائي لنبات السذب يعالج الربو المستحث في الفئران (Asthma Pathophysiology) حيث تعمل مركبات الكوارستين (quercetin) على تقليل التوتر في العضلات الملساء للقصبة الهوائية الناتجة من مركب carbaohol وعامل إزالة الإستقطاب KCl المستحثات بواسطة (Inositol triphosphate receptor IP3Rs-4,5,1) و (Ryanodine receptors RyRs) المسببات لداء الربو نتيجة عمل المركبات على منع تيارات البوتاسيوم من إزالة الإستقطاب وخفض تأثير المركب الكوليني إلى أقصى حد ، كما تعمل على مستقبلات الربو حيث تعمل في موقع مختلف أو موقع مقابل ضد المستقبلات المستحثة داخل نظام التأثير وعكسها.

وفي دراسة Loonat و Amabeoku (2014) يبين أن المركبات الكيميائية للمستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب المشتمة على الكلايكوسيد القلبي (Cardiac Glycosides) القلويدات (Alkaloids) والفلافونيدات (Flavonoids) والصابونيات (Saponins) والدباغيات (Tannins) والتربينات الثلاثية (Triterpene) والستيرويدات (Steroids) بإمكانها معالجة الوذمات والالتهابات والحروق وخفض درجة الحرارة وكمسكن للآلام نتيجة إمتلاكها حامض الخليك (Acetic acid) المشابهة لعمل Paracetamol .

أما عن الدور الذي يلعبه نبات السذب في وقاية النباتات من الحشرات الضارة فقد أشارت دراسة Karamat وآخرون (2012) إلى الدور الوقائي للفيورانوكومارينات (Furanocoumarins) ضد بلعمة الحشرات حيث تمتلك خلايا نسيج البشرة في ورقة نبات السذب مركبات quinate و p-coumaroyl التي تعمل على قطع المسار الحيوي لعمل الأنزيمات المفرزة من قبل الحشرات من خلال تحليل البروتين وبذلك تعمل على إنهاء عملية البلعمة. وأظهرت دراسة Sampaio وآخرون (2018) القابلية السمية المنخفضة لمادتي quinolone و acridone قلويدات المعزولة من نبات السذب التي يمكن إستخدامها في تطوير مبيدات من الأعشاب بدل المبيدات التجارية المستخدمة في مكافحة الحشرية.

وإستخدم مستخلص النبات كمادة مانعة للحمل كما أكدت دراسة (MPA، 1999) أن وجود

المركب الكيميائي 1H-Xanten-1-one,2,3,4,9-tetrahydro-9-(2-hydroxy-6-oxo-1-

cyclohexenyl) في المستخلص النباتي والتي منها السذب يسبب إجهاض الأجنة أو يعمل كمادة مانعة

للحمل، وذلك نتيجة تأثيره على هرمونات المبيض وعلى عضلات الرحم.

بالأضافة إلى إمكانية استخدام مادة الروتين (Rutin) المعزولة من المستخلص المائي من الاجزاء

الهوائية (الخضرية) لنبات السذب كمادة مانعة للحمل إذا ما تم تناوله بشكل أقراص وتركيز 500 مللتر

يوميًا. ويعزى السبب إلى التأثير المحفز وما يتبعه من تثبيط Rutin لهورمونات المفرزة من قبل الغدة

النخامية كما يسبب توتر العضلات الملساء في الرحم بتركيز 0.25 مللتر/مل حسبما توصل اليه (Salib

وآخرون، 2014).

بينت دراسة Nasirinezhad وآخرون (2009) تأثير المستخلص المائي للاجزاء

الهوائية (الخضرية) لنبات السذب على الفئران الحوامل من اليوم 3-5 من الحمل ومن اليوم 4-6 و 7-8 من

الحمل إذا ما أخذت فمويًا بتركيز 1000 مللتر/كغم من وزن الفارة الحامل فإنه لم يسبب إجهاض الأجنة

ولكن تم العثور على الأجنة ميتة عند مرحلة التجريع نتيجة التأثير التثبيطي للمستخلص على نشاط هورمون

الإستروجين المسؤول عن تهيئة الرحم لنمو الأجنة وبالتالي موتها.

كما أظهرت دراسة Forsatkara وآخرون (2018) أن الأسماك من نوع Zebrafish المضاف

إلى نظام تغذيتها خلاصة المستخلص الكحولي لنبات السذب قد أنتجت بيوض قليلة يقدر عددها بـ 672

بيضة في حين مجموعة السيطرة أنتجت 1242 بيضة، وأظهر الفحص أن معظم بيوض الأسماك المتغذية

بالنبات غير مخصبة كذلك تم تخفيض نسبة مستويات إستراديول 17ب (2E) وهورمون التستستيرون الذي

يعمل كذلك على خفض هورموني (T3) و (T4) في الأسماك المعالجة بنبات T.R. في البرازيل من

خلال تأثيرها على الغدد الصماء.

كما أظهر نبات السذاب نسبة أعلى لعلاج مرض السكري مقارنةً مع 45 نوعاً من النباتات الطبية المستخدمة لنفس الغرض، من خلال تحسين إفراز الأنسولين المحيطي فضلاً عن أنه يعزز إمتصاص الكلوكونز المحيطي، من خلال تأثيره الوسطي لمقاومة الأنسولين بالمقابل يعمل على تثبيط إمتصاص (glucose و cholesterol) من قبل الأمعاء، وبالتالي يخفف الإجهاد التأكسدي (Odeyemi و Bradley، 2018).

2-2-4 حبوب منع الحمل تركيبها وأنواعها (Contraception – pills)

حبوب منع الحمل الفموية هي الطريقة الأكثر شيوعاً في تحديد النسل. معظم حبوب منع الحمل المستخدمة اليوم هي مزيج من الإستروجين (ethinylestradiol) والبروجستيرون الصناعي وتأخذ يومياً عن طريق الفم حيث تثبط هذه الحبوب من خصوبة الإناث وتمت الموافقة عليها أول مرة عام 1960 في الولايات المتحدة حسب مذكره (Katzung و Trevor، 2015). بعد ما قام العلماء بعزل وتحديد تركيب الهرمونات الستيرويدية ووجدوا أنها تحتوي على نسبة عالية من (الإندروجين والبروجستيرون والإستروجين) بحيث تعمل على تثبيط عملية الإباضة (Van Heusden و Fauser، 2002 ; Thomas وآخرون، 2013).

وتسمى في الولايات المتحدة الأمريكية غالباً بأقراص تنظيم النسل (Birth Control Pills BCP) (Ochako وآخرون، 2018)، التي تتكون في الأساس من مزج نسب متعادلة من هورموني البروجستيرون (progesterone) والإستروجين (Estrogen) إذ تتألف من الأثيل إستراديول (Ethinylestradiol EE) ويطلق عليه أيضاً المسترانول (Mestranol) وهو أحد أنواع هورمون الإستروجين، ومركب (nortestosterone-19) المشتق من هورمون البروجستيرون (Sitruk-Ware و Nath، 2011).

وتقسم حبوب منع الحمل المركبة إلى نوعين رئيسيين هما :-

أولاً : أحادية الطور (Monophasic): هذا النوع هو الأكثر شيوعاً وإستعمالاً لإحتوائه على نسبة ثابتة من تركيز هورمون الإستروجين وهورمون البروجستيرون خلال فترة إستخدامها ويتم تناول الأقراص خلال مدة 21 يوماً ثم تترك الأقراص لمدة 7 أيام أو أحياناً يتم تناول الأقراص لمدة 22 يوم ثم تترك الأقراص لمدة 6 أيام (Duijkers وآخرون، 2010).

ثانياً : متعددة الطور (Multiphasic): هو النوع المحور لأقراص منع الحمل المركبة فهو أما أن يكون ثنائي الطور (Diphasic) أو ثلاثي الطور (Triphasic) بحيث تحتوي الجرعة على نسبة من تركيز لإحدى الهرمونات متغيرة للآخر والعكس صحيح وذلك بما يتلائم مع طبيعية التغيرات الهرمونية المفرزة والموجودة بصورة طبيعية خلال دورة المرأة (Goldstein وآخرون، 2010)، ومن أهم أنواعها أقراص منع الحمل المتعاقبة ويتكون هذا النوع من هورمون الإستروجين والبروجستيرون وتسمى متعاقبة لأنها تعطي الإستروجين في النصف الأول من الدورة ثم تليها تناول البروجستيرون خلال النصف الثاني من الدورة، كذلك يتم إعطاؤها بصورة مستمرة لمدة 28 يوماً دون إنقطاع (Al-Hamadani وآخرون، 2007).

ثالثاً : أقراص منع الحمل الحاوية على البروجستيرون فقط: ويعرف هذا النوع بـ (Minipill) الحبة الصغيرة كونه يتألف من هورمون البروجستيرون فقط و يتألف من مركبين هما نورثيسترون (Norethisteron) أو من ليفنورجسترو (Levonorgestrel) وكلاً منها يتكون من جرعة (1/10-1/2) من هورمون البروجستيرون المتواجد في حبوب منع الحمل. (Liang وآخرون، 2018)، وتمتاز هذه الحبوب بأنها الأكثر فعالية للمرضعات كونه لا يؤثر على كمية الحليب كما يعمل على تغيير الدالة الحامضية pH لعنق الرحم بذلك يثبط من وصول الحيوان المنوي إلى الرحم وحدوث الإخصاب (Foster وآخرون، 2011).

2-2-5 آلية عمل حبوب منع الحمل

هناك العديد من الآليات المقترحة لعمل حبوب منع الحمل، وهذه الآليات قد تعمل مجتمعة أو بشكل منفرد في منع حدوث عملية الإخصاب. فمن المعلوم أن هورمون FSH و LH يفرز من الفص

الأمامي للغدة النخامية (pituitary gland) ويحفزان المبيض على الإباضة. ومن المعلوم أن المبيض هو الذي يكون مسؤولاً عن إنتاج الهرمونات السيترودية (progesterone, estradiol) والتي تعمل مع حبوب منع الحمل التي تحتوي على البروجسترون والإستروجين اللذان عند زيادة تركيزهم في الدم يعملان على تثبيط إفراز هورمون المحفز للقند (GnRH) التي تفرز من غدة تحت المهاد (hypothalamus gland) وبذلك يقلل من إنتاج هورمون (LH) وهورمون (FSH) الضروريان لإحداث الإباضة (ovulation) وبذلك تمنع (ocp) من إحداث الإباضة (Baird وآخرون، 2015).

ويعمل هورمون البروجسترون على نجاح عملية التكاثر وله دور كبير في غرس الجنين كما يعمل بالإنحداد مع هورمون الإستروجين المحور على إحداث تغيرات في المواد المفرزة في عنق الرحم ويزيد سماكة القوام، مما يعرقل من دخول النطف إلى تجويف الرحم (uterine cavity) (Madendag وآخرون، 2017). كما أن البروجسترون يعمل على تغير سماكة بطانة الرحم مما يجعلها رقيقة ولا تدعم عملية تثبيت الجنين إذ تعاني بطانة الرحم من تغيرات بحيث تصبح رقيقة مما يجعلها غير مهيأة لغرس الأرومة (blastocyst). كما يعمل على خفض كفاءة قناة فالوب في نقل البويضة نتيجة لتأثيره في العضلة الملساء الموجودة في جدران قناة فالوب (Fallopian tube) بحيث تصبح رخوة (Mansour وآخرون، 2001)، كما تعمل على زيادة المادة المخاطية في عنق الرحم مما يعرقل من حركة النطف المنوية إلى تجويف الرحم بالتالي تمنع الإنغراس والإباضة في الوقت ذاته (سهيل، 2014).

2-2-6 تأثيرات الجانبية لحبوب منع الحمل Side effects to oral contraception

2-2-6-1 التأثيرات الإيجابية لحبوب منع الحمل

بعد تناول حبوب منع الحمل فمويًا وتحللها بواسطة أنزيمات المعدة تنتقل إلى الأمعاء (intestine) ومن ثم إلى الكبد (liver)، الذي يعتبر العضو الأول الذي يستقبل تأثير هذه الحبوب المصنعة. بعدها تمر

خلاله عدة تغيرات لتحرر بعد ذلك إلى الدم ومن ثم إلى جميع أنحاء الجسم (Briskin و O'Malley ، 2010) وبذلك يزداد تركيز هورموني البروجستيرون و الإستراديول في دم النساء اللواتي تتعاطى حبوب منع الحمل حتى بعد تركهن أخذ الأقراص ذلك نتيجة لتراكم الهرمونات الستيرويدية المصنعة (ocpcs) المخزنة في الجسم عند مقارنتها مع النساء التي لا تتعاطى حبوب منع الحمل، بالتالي تتشارك في الأداء الطبيعي للدورة الطمثية من جهة ومن ناحية أخرى تتعكس مع الأداء الإعتيادي للمحور الوطائي المبيض النخاعي (axis – Hpo) (محمد و كاظم، 2011).

وأوضح Deshenes وآخرون (2010) في دراسة قاما بها أن استعمال حبوب منع الحمل خلال فترة الطمث تقلل من الألم الشديد خاصة للنساء اللاتي يعانين من الآلام الشديدة. وفي دراسة أعدت من قبل Kumar وآخرون (2011) لبيان تأثير حبوب منع الحمل على مرض السرطان المنتشر بين النساء العاملات في كلية الملكية في بريطانيا بين عامين 1968 - 1969 لاحظت إنخفاض نسبة الإصابة بسرطان المبيض والرحم والقولون والمستقيم على عكس من حبوب منع الحمل التي يتناولونها اليوم والتي تزيد من نسبة الإصابة بالسرطانات السابق ذكرها والمرجح بسبب تغير في طبيعة الهرمونات. وأوضح (Al-juhaishi وآخرون، 2018) أن استخدام حبوب منع الحمل ولمدة طويلة من شأنه أن يوفر الحماية للنساء ضد بعض أنواع الأمراض السرطانية ومنها سرطان المبيض. كما أظهرت دراسة (Speroff و Darney، 2010) أن استخدام حبوب منع الحمل يوفر حماية ضد الإصابة بمرض فيروس العوز المناعي البشري (HIV) لمختلف النساء.

2-6-2-2 الآثار السلبية لحبوب منع الحمل

تمتلك الإستروجينات المصنعة قابلية للبقاء في الجسم لمدة طويلة وبالتالي فهي لا تؤثر على الجهاز التناسلي فحسب بل تؤثر سلباً على جميع أجهزة الجسم المختلفة، إذ تخزن في أنسجة البطانة الرحمية

وفي الأنسجة الدهنية وبتركيز أعلى من تركيز هورمون الإسترايول الطبيعي لمدة تتجاوز السنة (Panzer وآخرون، 2006).

في حين كشف Bergman وآخرون (2010) في دراستهما على فئة الفتيات المراهقات مع بدء إستخدامهن للـ (Ocp) عن حدوث زيادة في نسبة تعرضهن لمرض العصبي المعروف بـ chorea وهو مرض ذو تأثير عصبي سلبي يؤثر على الحالة النفسية والسلوكية للفتاة والذي يظهر تأثيره من عدة أسابيع إلى عدة سنوات كما أشارت الدراسة إلى أن له إرتباط بالإصابة بمرض المبيض المتعدد الكيسات مستقبلاً.

وأكد Aggarwai وآخرون (2013) إصابة النساء بإرتفاع ضغط الدم الخبيث (MH) نتيجة إستخدام جرعات عالية تتراوح بين 50-100 ملغم من حبوب منع الحمل الإستروجينية الفموية للنساء اللاتي لديهن ضغط دم العادي (Bp).

كما أكدت دراسة Li H وآخرون (2014) أن آثار حبوب منع الحمل تستمر لمدة قد تصل حتى أربعة أشهر بعد توقف العلاج من قبل المرأة وتتمثل بالصداع وإزدیاد في الوزن وإضطرابات نفسية وعدم إنتظام الدورة الشهرية.

وأظهرت نتائج دراسة Klaus و Cortés (2015) أن استخدام حبوب منع الحمل هو العامل الرئيسي المسبب في حالة (Hypercoagulable state) زيادة قابلية تخثر الدم مع أعتلال في الاوعية الدموية الدقيقة، مما يسبب خلال مرور الزمن إحتشاء الطحال.

وأظهرت نتائج بحث Teixeira وآخرون (2015) انخفاض القدرة الحركية والنشاط وإجراء التمارين الرياضية للنساء المستخدمات حبوب منع الحمل وخاصة خلال مراحل الطمث نتيجة لتأثير حبوب منع الحمل على الهورمونات المبيضية التي بدورها تؤثر أيضا على ضغط الدم الانبساطي (DBp) ويجعله مرتفعاً.

وبينت دراسة أجراها Soroush وآخرون (2016) أن زيادة مستويات الإستروجين يسبب إكتساب الوزن بصورة مفاجئة وسريعة، وهو أحد أهم العوامل المرتبطة بزيادة نسبة الإصابة بسرطان الثدي إذ يؤدي أخذ حبوب منع الحمل الفموية إلى زيادة نسبة هورمون الإستروجين بصورة مفاجئة وسريعة مما يزيد من نسبة الإصابة بسرطان الثدي إلى 52% بالمقارنة بالمسببات الأخرى لمرض سرطان الثدي.

وقد شاهد Shahnazi وآخرون (2016) إختلافات ذات دلالة إحصائية في تغيرات الحالة النفسية والمزاجية للنساء الإيرانيات اللاتي يتناولن حبوب منع الحمل حيث تسبب في زيادة المزاجية السلبية وانخفاض في المزاجية الايجابية خلال فترة الاربع شهور التجريبية.

كما يسبب إستخدام حبوب منع الحمل الإستروجينية في نمو وزيادة إلتصاق أنواع من مبيضات *Candida k.* الخلايا الظهارية المهبليّة كما تنتج العصيات اللبنية والمهبليّة (الكلوكوز) بعملية تحويل الكلايوجين إلى حمض اللاكتك الضروري لنمو المبيضات ومن ثم تعاني النساء من إرتفاع في نسبة الإصابة في فطر (Krusei-c) مما يؤدي مستقبلاً للإصابة بسرطان المرئ وسرطان الفم (Aminzadeh وآخرون، 2016).

كما بينت دراسة Madendag وآخرون (2017) التي أجريت على 24 امرأة في متوسط العمر، يتمتعن بصحة جيدة أنه خلال فترة إستخدامهن للحبوب أصبحن يعانين من تراجع في النظر أقل، نتيجة التغيرات في الطبقة الليفية لشبكة العين الخلفية (RNFL) (the Retinal Nerve Fiber Layer) والأنفية السفلية (NL) (Nasal-inferior) (TL) والمؤقتة (Temporal-inferior) أصبحت أقل حجماً والبقعة أعمق وقل سمك مشيمة العين Choroid of eye عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

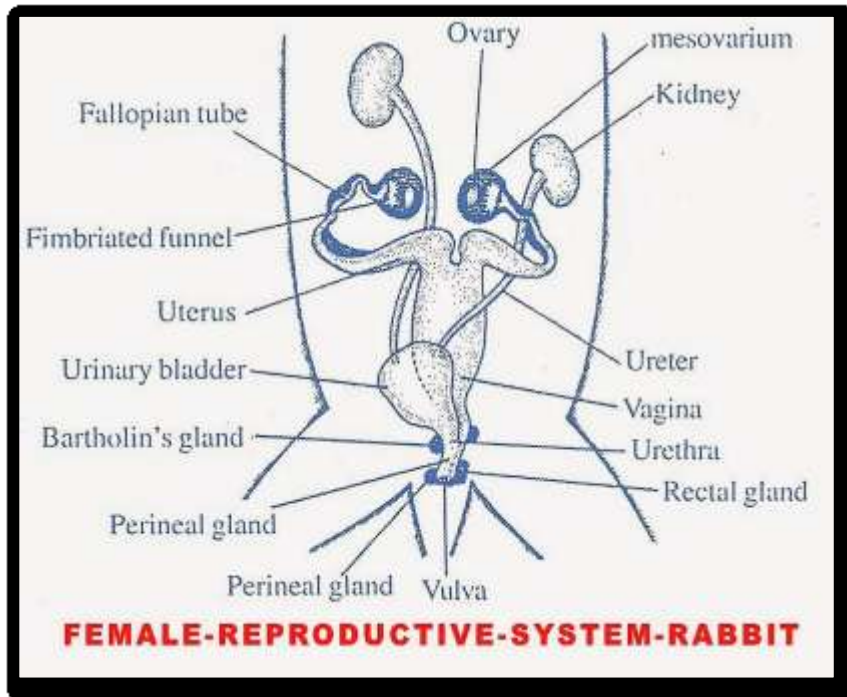
وأشارت نتائج دراسة أجرتها deMedeiros وآخرون (2018) على النساء السويديات البدينات والمستخدمات حبوب منع الحمل واللاتي يعانين من القيء والإسهال وعلى المدى الطويل أن هذه الأمراض

تشدد أكثر بعد إجراء جراحة للبدانة عند الإستمرار بأخذ حبوب منع الحمل الفموية وأظهرت الدراسة أن لهذا إرتباط مباشر بظهور أكياس على المبايض.

7-2-2 الجهاز التناسلي الأنثوي Reproductive System in Female Rabbit

يتألف الجهاز التناسلي الأنثوي في الأرانب الشكل (2) من المبيضان (Ovaries) وقناتا البيض (Oviducts) وقرني الرحم وجسمه (Uterus horns and body) وعنق الرحم (Cervix) والمهبل (Vagina) والأعضاء التناسلية الخارجية (External genitalia) (Bergman وآخرون، 2010) .

يتكون الجهاز التناسلي الأنثوي من مبيضين هما المبيض الأيمن (Right ovary) والمبيض الأيسر (Left ovary) ويتميز المبيض بشكله البيضوي (Oval ovary) ويكون موقعه أسفل التجويف البطني من الناحية الخلفية للكلية (AL-Murshidi، 2015).



الشكل (2) (الجهاز التناسلي للارنب (مطلق وآخرون، 2018)

ويرتبط المبيضين بقناتي البيض وتسمى أنبوبي الرحم (uterine tube) ويحاط كل مبيض بنسيج مرن على شكل كيس مصلي شفاف ويسمى بالكيس المبيضي (Ovarian bursa) وتتم عملية إخصاب البويض داخل قناتي الرحم وذلك خلال مرور الحيوانات المنوية من الرحم إلى قناتي الرحم وعند إخصابها يحاط الكيس المبيضي بنسيج دهني يسمى الجسم الدهني (Abbas، 2012 ؛ Ahmed وآخرون، 2012).

يتألف المبيض من طبقتين طبقة خارجية تعرف بالقشرة (cortex) وأخرى داخلية تمثل اللب (Medulla) والقشرة هي طبقة رقيقة بيضاء اللون تحتوي على الجريبات المبيضية وتكون بدرجات متفاوتة من النضج أما اللب فيضم الأوعية الدموية والاعصاب (غالي وجوان، 2014). ويوجد في منطقة القشرة آلاف الجريبات المبيضية الأولية (Primordial Follicles) التي يتراوح طولها بين 0.25 - 1 مايكرومتر ويمكن تمييز درجة نضج الجريبات المبيضية من خلال تركيبها حيث تسمى جريبة أولية (Primary Follicle) إذا كانت تتكون من خلية بيضة غير ناضجة محاطة بطبقة واحدة من الخلايا الحشوية (Squamous cells) والتي تقع ضمن النسيج الضام (connective tissue)، أما الجريبة الابتدائية فإنها تتكون من خلية البيضة محاطة بطبقتين من الخلايا عمودية (columnar) أو مكعبة (cuboidal) وحبيبية (Granulosa cells). بينما الجريبة الثانوية (secondary follicles) فإنها تحتوي على تجويف أو عدة تجاويف مملوءة بالسائل الجريبي (follicular fluid) يظهر بين الخلايا الحبيبية وقد تلتحم هذه التجاويف مكونة تجويف كبير يسمى الغار (antrum) وعندما تكون خلية البيضة الناضجة معلقة إلى جانب الجريب بواسطة عنق (stalk) من الخلايا الحبيبية ويكون أغلب التجويف ممتلأ بالسائل فإنها تعرف جريب كراف (Graffian follicle) أو الجريبة الناضجة والتي تتألف أنسجتها من ألياف ضامة وعصبية وأوعية دموية ولمفوية وخلايا عضلية (Muscle cell) وهذه تتفجر قرب سطح المبيض لتنتقل منها البويضة بعملية الإباضة (Ovulation) (الشيباني، 2011 ؛ غالي، 2013).

ويمتلئ الفراغ الناتج من الإباضة بالدم واللف ويتكون الجسم النزفي (Corpus hemorrhagicum) الذي يتحول في بضعة أيام إلى كتلة من الخلايا تحوي صبغة صفراء مكونة الجسم الأصفر (corpus luteum) ويستمر هذا الجسم طوال فترة الحمل وإذا لم يحدث الحمل فإنه يضمحل مخلفاً ندبة على سطح المبيض تدعى الجسم الأبيض (Corpus albicans) (Williams و Erickson ، 2012).

2-2-8 الهرمونات المبيضية (Ovaries hormones)

يفرز المبيضان الهرمونات المسؤولة عن تنظيم النشاط الجنسي وظهور الصفات الأنثوية ويعتبر الإستروجين والبروجسترون أهم هذه الهرمونات وبالتالي تسمى بالهرمونات الإسترويدية الجنسية في الأنثى ويتم تصنيع الهرمونات الإسترويدية الأنثوية في المبيض اذ يعد الكوليسترول المصدر الأساسي لها كما هو الحال في هرمونات القشرة الكظرية والتستسترون (Warnakulasuriya، 2018).

بالرغم من الاختلاف الملحوظ في تركيب كل من الإستروجين والبروجسترون وتباين وظيفتهما إلا أنهما يلعبان في الإناث دوراً هاماً متكاملًا ومتوازياً في تنظيم النشاط الجنسي مع ملاحظة وجود مراحل تسود وظيفة إحداها على الآخر، لذا فإن احدهما ضروري ولو بتراكيز منخفضة لإتمام وظيفة الثاني، فعلى سبيل المثال نجد أن دور الإستروجين يسود خلال المرحلة التي تتكون فيها الحوصلات المبيضية مع وجود تركيز منخفض لهرمون البروجسترون والعكس خلال مرحلة الجسم الأصفر يسود هرمون البروجسترون مع وجود تركيزات منخفضة للإستروجين (Krogh، 2013).

2-2-8-1 الإستروجين (Estrogen)

وهو أحد الهرمونات الستيرويدية الخالية من السلسلة الجانبية والمفرزة من قبل المبيض وتشمل كلاً من الإستراديول (Estradiol) والإسترون (Estron) والإستريول (Estriol) ومن أهم الإستروجينات الموجودة

التي تقوم بدور حيوي في الأنثى هي الإستراديول-17 (وهو الأكثر شيوعاً والأكثر حيوية) ثم يأتي الإسترون بدرجة أقل وحيوية أضعف مع العلم بالامكان تحول احدهما إلى الآخر حيويًا (Herrea وآخرون، 2017). أما مركب الإسترون فيكون غير قابل للتحويل ويكون ذو فعالية ضعيفة والذي ينتج من أكسدة كل من (estron و estradiol) (Suvana وآخرون، 2019).

يتم تصنيع الإستراديول بشكل أساسي بخلايا "الغلاية الداخلية" (Theca interna) للحوصلة المبيضة تحت أثر الهرمونات النخامية المحفزة لنشاط المناسل وبالرغم من وجود أنزيمات بخلايا granulosa يستطيع أيضاً تصنيع هذا الهرمون إلا أن دورها بسيط وغير حيوي. ينطلق هرمون الإستروجين في الدم خلال المرحلة الحويصلية ويصل أعلى تركيزاً له عند الإقتراب من تكوين الحوصلة الناضجة ويكون إفرازه بدرجة أقل خلال مرحلة الجسم الأصفر، وتختلف مستوياته خلال فترة الدورة الشبقية وقبل عملية الإباضة يلعب الإستروجين دور مهم وكبير في تنظيم الدورة الشبقية والحيضية (Kumar و Sait ، 2011 ؛ Mounira، 2015).

كما يقوم بعدة وظائف أخرى منها أنه يعمل على زيادة حجم الرحم (Uterus) والمبيض (Ovary) والمهبل (Varginal) عند البلوغ ويكون هو المسؤول عن إبراز الصفات الجنسية الثانوية للإناث كذلك يعمل على زيادة حجم الأعضاء التناسلية الخارجية (Aserian و Geary، 2013) وأيضاً يكون مسؤولاً عن نمو بطانة الرحم وتهيئة لعملية إنغراس الجنين فضلاً عن تغيير شكل الطبقة الظهيرة للمهبل فيحولها من طبقة ذات الشكل الظهارية المكعبة البسيطة (Simple Cuboidal Epithelium) إلى الطبقة الظهارية المطبقة (Stratified Epithelium) (غالي، 2013) فضلاً عن أنه يعمل على دعم بناء غطاء قوية من خلال المحافظة على ثبات مستوى الكالسيوم في الدم وزيادة كمية الدهون والتي تتراكم في أنسجة تحت جلدية للأرداف والثديين والفخذين (يوسف وآخرون، 2017).

2-8-2-2 البروجستيرون (Progestron)

وهو أحد هورمون الستيرويدية الذي يكون ذو سلسلة جانبية ويفرز في الإناث البالغات من قبل الجسم الأصفر خلال النصف الأخير من الدورة المبيضية ينتج البروجسترون من قبل المشيمة بعد مرور 8 أسابيع من الحمل (Al-Asmakh، 2007) ويستمر إفرازه في الأنثى من مرحلة البلوغ إلى مرحلة اليأس، ويعمل بالتزامن مع هورمون الإستروجين على تنظيم الدورة الحياتية.

ويطلق عليه أحيانا بهورمون الحمل لما له من أهمية بالغة في تهيئة بطانة الرحم لأجل عملية إنغراس الجنين ونموه ونضجه (Fazio وآخرون، 2016) وللهورمون وظائف أخرى منها أنه يعمل على تنشيط الغدة الرحمية وزيادة التدفق الدموي للرحم بالإضافة إلى تقليل إنقباض العضلة الملساء للرحم خلال مدة الحمل مما يهيئ الرحم ويجعله مستعداً لغرض إنغراس الجنين وإستقباله (Hamdiken وآخرون، 2018) وبالتالي يساعد على تثبيت الجنين في الرحم كما يعمل على تعزيز نمو الغدد اللبنية وذلك بواسطة تحفيزه لتكاثر الخلايا النسيجية وزيادة حجمها خلال فترة الحمل وبذلك تصبح ذات طابع إفرازي (Macias و Hinck، 2012).

2-2-9 تنظيم الدورة التكاثرية في الإناث Reproductive Regulation of the

Female cycle

تعد الغدة تحت المهاد هي المسؤولة عن تنسيق جميع فعاليات الدورة التكاثرية في الإناث من خلال أشارات تختلف في مادتها الكيميائية وكميتها وترددات إفرازها من خلال نمط متذبذب من التغذية الإسترجاعية السالبة والموجبة للعوامل الستيرويدية المبيضية وهرمونات الغدة النخامية وتحت المهاد، هذه الدورة الهرمونية تسمح بالتطور الفسيولوجي لحصول البلوغ (Puberty) والتزاوج (Coitus) والحمل (Pregnancy) لدى إناث اللبائن وفي حالة عدم حصول الإحداث السابقة الذكر يعاد تتابع الدورة الهرمونية من جديد (Dante وآخرون، 2013).

يفرز المبيض في مرحلة الطفولة كميات قليلة من هرمون الإستروجين تؤثر بدورها عن طريق التغذية الإسترجاعية السالبة على الغدة تحت المهاد فلا تفرز إلا كميات ضئيلة من الهرمونات المحررة لمحرض القند GnRH وبذلك لا تفرز النخامية الأمامية (anterior pituitary gland) كميات ذات تأثير من محرضات القند LH و FHS وعند إقتراب سن البلوغ تصبح الغدة تحت المهاد أقل إستجابة لهرمون الإستروجين فتبدأ بإفراز كميات متزايدة من الهرمونات المحررة القند GnRH يتبع ذلك إفراز كميات متزايدة من الهرمون اللوتيني LH والهرمون محرض الجريب FSH من النخامية الأمامية اللذين يسببان نضج الجريبات المبيضية (Alonso-castro وآخرون، 2018).

تسمى الدورة التكاثرية في إناث الجرذان بالدورة الشبقية (Estrous Cycle) وهي تتمثل بأربعة أطوار هي الطور قبل الشبقي (Proestrus phase) و طور الشبق (Estrus phase) والطور التالي للشبق (1-metestrus diestrus) والطور الرابع هو طور بعد الشبق (2-diestrus) (Weisberg وآخرون، 2015).

يترافق البلوغ في إناث الجرذان مع ظهور الفتحة المهبلية وظهور طور ما قبل الشبق (Thakor و Patel ، 2014).

تبدأ الدورة الشبقية المنتظمة بعد أسبوع من ظهور الفتحة المهبلية وإن إفراز الهرمونات المحررة لمحرضات القند هي عوامل أساسية لبدء البلوغ حالما يبدأ الإفراز النبضي (Pulsatile release) للهرمونات المحررة من تحت المهاد ليرتفع مستوى محرضات القند أقل وهذا بدوره يحث البلوغ. وقد يكون مستوى محرضات القند مرتفعاً إلى حد ما في مصل الدم خلال بداية البلوغ على رغم من غياب الإفراز النبضي للهرمون المحرضات القند وقد يرجع سبب هذا الإرتفاع النسبي إلى التحفيز من خلال بعض العوامل التي تساعد خلايا الغدة النخامية المنتجة لمحرضات القند لتكون جاهزة للتحفيز بهرمونات (GnRH) (Polis وآخرون، 2018).

إن مستوى الهرمونات المحررة لمحرضات القند خلال الدورة الشبقية للحيوان تلعب دوراً في إنتاج الهرمونات من الغدة النخامية الأمامية إذ أن إرتفاع مستوى الهرمونات المحررة لمحرضات القند يزيد تحفيز الهرمون اللوتيني أكثر من الهرمون محفز الجريب بينما التركيز الواطئ من الهرمونات المحررة لمحرضات القند يدعم تخليق وإفراز الهرمون محرض الجريب وفي نفس الوقت لا يزيد تركيز الهرمون اللوتيني (Rawla وآخرون، 2017).

وعلى الرغم من أن الهرمونات المحررة لمحرضات القند ضرورية لتحرير هرموني LH و FHS إلا أن هناك عوامل أخرى بجانب الهرمونات المحررة لمحرضات القند تعتبر ضرورية لتخليق وإفراز الهرمون محرض الجريب (Sakamoto وآخرون، 2012)، إذ تشير الدراسات إلى أن الهرمونات المحررة لمحرضات القند لها دور أساسي في السيطرة على إفراز الهرمونات التكاثرية حيث ترتبط مع مستقبلات تظهر على سطوح الخلايا المنتجة لمحرضات القند في الغدة النخامية وأن تنشيط تلك المستقبلات تؤدي إلى زيادة تخليق وتحرير محرضات القند والتي بدورها تسيطر على نشأة الجريبات والإباضة وتخليق الإسترويدات في إناث اللبائن (Abbas، 2012).

كما أشار Al-Asmakh (2007) أن الهرمونات المحررة لمحرضات القند في الرئيسيات تنتجها خلايا عصبية توجد في الجزء القاعدي الوسطي لتحت المهاد (Mediat-basal hypothalamus) وبشكل رئيسي خلال النواة القوسية حيث وجدت الدراسات ان استئصال النواة القوسية جراحيا في القرود يسبب قصور الغدد التناسلية.

وأشارت دراسة Shi و Chen (2016) إلى إن الهرمونات المحررة لمحرضات القند تكون تحت التأثير المثبط لإفراز البروجستيرون (Progesterone) من خلايا الجسم الأصفر للأبقار خارج الجسم، إذ يظهر التأثير المثبط للهرمونات المحررة لمحرضات القند في تخليق الستيرويدات -side-Colesterol chain cleavage و β -hydroxysteroid dehydrogen (Del Rio وآخرون، 2018)، ففي المناسل

لبعض أنواع القوارض يلاحظ كبح مستقبلات الهرمون اللوتيني والهرمون محرض الجريب من خلال الأنزيمات التي تتوسط مسارات تخليق الهرمونات الاسترويدية ومنها البروتين المنظم لتخليق السترويدات كذلك تشير دراسات التفاعل المناعية (Immunoreactive) في التجويف الطلائي لقناة البيض في الجرذان ان أنزيمات GnRH تساعد في إستمرار الحمل من خلال تأثيره الذاتي (Autocrine) او الصمي (Endocrine) أو الجواري (Paracrine) في قناة البيض أثناء مرحلة ما بعد الغرس (Stickel وآخرون، 2019).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل

1-3 الأجهزة والادوات المستعملة Equipments and Tools Used

استعملت في الدراسة الحالية الأجهزة والأدوات المدرجة في الجدول (1).

الجدول (1) الأدوات المستعملة في الدراسة الحالية

ت	الأجهزة و الادوات	الشركة المصنعة	المنشأ
1	مطحنة كهربائية	Electric Grinder	U.S.A
2	جهاز السوكسلت	Soxhlet Extractor	Germany
3	جهاز المشرّاح الدوار	Rotary microtome	Germany
4	حمام مائي	Water Bath	Germany
5	ثلاجة	Refrigerator	Turkey
6	كاميرا رقمية	Digital camera	Japan
7	صفحة ساخنة	Hot plate	England
8	مجهر ضوئي	Light Microscope	Germany
9	أقفاص بلاستيكية	Plastic Cages	U.S.A
10	ميزان حساس	Sensitive balance	Germany
11	مجهر تشريح	Dissecting Microscope	Japan
12	المبخر الدوار	Rotary Evaporator	U.S.A
13	فرن كهربائي	Electrical Furnace	Germany
14	جهاز كروماتوفيا الغاز المدمج بمطياف الكتلة	Gas chromatography-mass spectrometry GC-Mass	Japan

2-3 المواد الكيميائية المستعملة Chemical Materials used

يوضح الجدول (2) المواد الكيميائية المستعملة في هذه الدراسة .

الجدول (2) يوضح المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة الحالية

ت	المواد الكيميائية	الشركة المصنعة	المنشأ
1	أوكسيد الزئبق	Mercuric Oxide	BDH England
2	كندا بلسم	Canada Balsam	Schuchardt Manchen Germany
3	أيوسين	Eosin Y	BDH England
4	حامض الخليك الثلجي	Glacial Acetic Acid	BDH England
5	حامض البكريك المائي	Aqueous Picric Acid	BDH England
6	زايلين	Xylene	SDFCL India
7	حامض الكبريتيك المركز	Concentrated Sulfuric Acid	Scharlab Spain
8	شمع البارافين	Paraffin Wax	Wollen weber Germany
9	شب البوتاسيوم	Potassium Alum	BDH England
10	كحول أثيلي (95%)	Ethyl Alcohol	Pangea Lebanon
11	فورمالين (37-40%)	Formaldehyde	طبي محلي Iraq
12	كلوروفوم	Chloroform	SDFCL India
13	كحول أثيلي مطلق	Absolute Ethyl Alcohol	Scharlab Spain
14	يوديد البوتاسيوم	Potassium Iodide	BDH England
15	مسحوق الهيموتوكسلين	Hematoxylin Crystals	BDH England
16	غاز الهيليوم	He gas	He 99.999 U.S.A

3-3 الملونات المستعملة والمحاليل المثبتة Stains and Fix Solutions Used

1-3-3 الملونات المستعملة Stains Used

1-1-3-3 ملون الهيماتوكسولين هارس (Harris's hematoxylin stain (H))

تم تحضير هذه الصبغة وفقاً للطريقة الموصوفة في الحاج (2010)، حضر مسحوق الهيماتوكسولين 2.0 غم بإذابته في الكحول 25 مل وبتركيز 70%، مزج المحلول مع محلول الشب المحضر بإذابة 50 غم من الشب في 500 مل من الماء المقطر وباستخدام التسخين المعتدل عند درجة حرارة 50 م° ترك المزيج ليغلي لمدة دقيقة واحدة مع إستمرار التحريك ثم أضيف له مادة أوكسيد الزئبق 1.25 غم بشكل تدريجي وببطيء إلى أن يصبح لون المحلول إرجواني غامقاً، رفع المزيج عن المصدر الحراري ويرد مباشرة بوضعه في حمام ماء بارد. بعدها أضيف له 4 مل من حامض الخليك الثلجي لكل 100 مل من المحلول المحضر لغرض زيادة شدة التلوين، رشح الملون باستخدام ورق ترشيح قبل الإستعمال، أُستعملت هذه الصبغة لتوضيح التركيب النسيجي للمقاطع المستخدمة في الدراسة لاسيما عند إستخدام ملون الأيوسين، ويعمل الملون على تلوين مكونات الخلية والانسجة ذات الطبيعة الحامضية.

2-1-3-3 ملون الأيوسين (Eosin stain (E))

حضرت هذه الصبغة وفقاً للطريقة الموصوفة في الحاج (2010) والتي تضمنت إذابة الأيوسين 1 غم في محلول الكحول الأيثيلي 99 مل وبتركيز 70% ثم أضيف إليه 0.2 مل من حامض الخليك الثلجي، رشح الملون باستخدام ورق الترشيح قبل الاستعمال، استخدمت الصبغة لغرض تصبيغ مكونات الخلية والانسجة ذات الطبيعة القاعدية.

2-3-3 Fix solutions المحاليل المثبتة

1-2-3-3 10% Formalin Fixation مثبت الفورمالين

حضر مثبت الفورمالين مختبرياً حسب طريقة (Suvana وآخرون، 2019) من أذابة مكونات المثبت وهي 10 مل فورمالين (37-40%) مذابة في 90 مل ماء مقطر، مضافاً له 0.9 غم فورمالديهايد.

2-2-3-3 2-2-3-3 مایر الالبومين Mayer's albumin :

تم تحضيره حسب الطريقة الموصوفة من قبل (عزيز و غالي، 2017) والتي تتلخص بتحضير 50 مل من مح البيض Egg white مضافاً له 50 مل من الكليسرین Glycerol مع إضافة 1 غم من مادة سالسيلات الصوديوم Sodium salicylate.

3-3-3 3-3-3 حبوب منع الحمل Contraceptive

تم استعمال أقراص منع الحمل microgynon 30 والشركة المصنعة للحبوب (Schering AG) المتعاقبة أحادية الطور الموضحة في الشكل (3) لأنها الأكثر شيوعاً واستعمالاً والتي تم الحصول عليها من مذكر الأدوية العامة التابع لوزارة الصحة العراقية وهي عبارة عن حبوب بيضاء صغيرة لها القابلية على الذوبان في الماء، والتي يحتوي كل قرص منها على 0.03 ميكروغرام من ايثنيل استراديول و 0.15 ميكروغرام من ليفونورجستريل فضلاً عن 32.97 ملغم لكتوز مونوهيدرات (Lactose monohydrate) و 10.371 ملغم سكروز (scourose).



شكل (3) حبوب منع الحمل (المستعملة بالدراسة)

3-4 طرائق العمل

3-4-1 مصدر نباتات السذب

تم الحصول على نبات السذب لنوع T.R. المستعمل في الدراسة الحالية من مشتل مديرية زراعة ديالى نقلت النباتات الى البيت البلاستيكي لكلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى وتم متابعة كافة الخدمات الزراعية للنباتات، وقد صنف النبات من قبل معشب ابن الهيثم/ جامعة بغداد جمعت أوراق النباتات المكتملة النمو السليمة وغسلت بصورة جيدة بماء معقم لإزالة الغبار والأوساخ والأتربة العالقة بها، ثم تركت لتجف في درجة الحرارة الغرفة مع تقليلها باستمرار. بعد ذلك طحنت بمطحنة يدوية وحفظ المسحوق النباتي المجفف في عبوات محكمة الإغلاق في درجة حرارة الغرفة لحين إستعماله.

3-4-2 تحضير المستخلص الكحولي الحار لنبات السذب

Preparation of *Ruta graveolens* Hot Alcoholic Extract

أستعمل جهاز الاستخلاص المستمر continuous Soxhlet Apparatus باتباع الطريقة التي ذكرها AL-Daody (1998) اذ نقعت عينات الاوراق المطحونة في جهاز السكسوليت لمدة 24 ساعة وباستعمال مذيب الكحول المثيلي 70% (60 م) وبمقدار 250 مل أي بنسبة 10 غم/100 مل وبعد إكمال العملية التي إستغرقت (10) ساعات ولحين إختفاء لون المذيب الاخضر في ال Batch، بعدها ركز المحاليل إلى مرحلة الجفاف تحت الضغط المخلخل باستعمال جهاز المبخر الدوار حفظ النبات في أنابيب معقمة محكمة الغلق لحين استعمالها في التجارب اللاحقة فضلا عن إجراء عملية الفصل والتشخيص .

3-4-3 تحليل تشخيص وفصل المركبات الفعالة لمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب

Ruta graveolens بواسطة جهاز GC-MS

تم تحليل المستخلص الكحولي لنبات السذب وفصل مركباته الفعالة باستعمال (جهاز كروماتوغرافيا الغاز المدمج بمطياف الكتلة) Gas Chromatography – Mass Spectrometry

(GC-MS) علماً أن القياسات اجريت في وزارة العلوم والتكنولوجيا - دائرة البيئة والمياه (مركز البحوث البيئية) باعتماد وظروف الفصل جدول (3) وبالإعتماد على طريقة التحليل المتبعة من قبل (Abdul-Jalil، 2014) إذ أستعمل جهاز GC-MS من نوع Shimadzu 2010 wp plus .

جدول (3): ظروف الفصل الكروماتوغرافيا الغازي المدمج بمطياف الكتلة (GC-MS) للمستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب *Ruta graveolens* L.

ت	مفردات ظروف الفصل	مواصفات ظروف الفصل
1	درجة حرارة العمود الابتدائي	100°م
2	درجة حرارة العمود النهائي	280°م
3	معدل ارتفاع درجة الحرارة	10°م/دقيقة
4	درجة حرارة كاشف التأين Ion source EL	200°م
5	معدل جريان غاز الهليوم الحامل Carrier Gas	10سم ³ /دقيقة
6	ابعاد العمود: الطول × القطر الداخلي D..I	25ملم × 0.20 ملم
7	مكونات العمود	25%: %phenyl 5 Dimethyl polysiloxane
8	حجم الحقن	2 مل
9	نوع الكاشف	Ion source EL

شخصت المركبات الفعالة المفصولة في المستخلص الكحولي بمقارنتها بالمركبات القياسية الموجودة في برنامج مكتبة المركبات NIST mass spectral search program NIST/EPA/NIH mass spectral library for the NIST08.LIB and 2008/ 2.0f version المدمج مع الجهاز. وتم حساب النسبة المئوية للمركبات من تطبيق القانون التالي :

$$\text{النسبة المئوية للمركب} = 100 \times \frac{T}{S}$$

حيث أن T : تمثل مساحة المنحني للمركب المعزول من العينة المختبرية

S: تمثل مساحة الكلية.

3-4-4 تحضير الجرعة المستعملة في الدراسة للمستخلص الكحولي الحار لنبات السذب وتحديد الجرعة الوسطية المميتة (LD₅₀)

حضرت الجرعة الفعالة لإنات الأرانب وذلك بالإعتماد على الجرعة القاتلة لنصف عدد الحيوانات (LD₅₀) لمستخلص نبات السذب في الجرذان والتي تبلغ أكثر من 4000 مللتر .كغم⁻¹ من وزن الجسم (Ratheesh وآخرون، 2011)، وبالنسبة للأرانب تبلغ النسبة 5000 مللتر .كغم⁻¹ من وزن الجسم (Ratheesh و Helen، 2013). وبالإعتماد على الجرعة نصف القاتلة تم إختيار عدة تراكيز اختبارية للوصول إلى التركيز الآمن للاستخدام sub-lethal concentration) وهي : (5 و 20 و 40 و 100 و 250 و 500 و 1000) مللتر.كغم⁻¹، ثم خضعت الأرانب للمراقبة بشكل مستمر طوال فترة إجراء التجربة حيث لوحظ أن سلوك الحيوانات في المجاميع التجريبية المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ .

و بالاعتماد على نتائج التجارب السابقة تم اختيار تراكيز أمنة وهي : 5 و 20 و 40 و 100 مللتر.كغم⁻¹ والتي حضرت من المستخلص الكحولي المحضر على أساس وزن الأرانب المستخدمة في البحث والتي تراوحت بين 700-1500 غم . تم حقن أرنب التجربة بالجرعة المطلوبة من المستخلص الكحولي لنبات السذب تحت الجلد كل يوم ولمدة 28 يوماً لكل تركيز وتم حساب التراكيز الفعالة للمستخلص الكحولي المحقونة للأرانب والمستخدم في التجربة بالاعتماد على المعادلة التالية (حبة وآخرون ، 2011):

$$\frac{x}{D} = \frac{W_{rabbit}}{1000}$$

حيث أن x : كمية المستخلص الواجب حقنها للأرانب لكل من التراكيز في التجربة مقاسة بوحدة (غم)
 D : التركيز المحدد من المستخلص النباتي وهو 5، 20، 40، 100، 250، 500، 1000 (مللتر.كغم⁻¹)

W_{rabbit} : وزن الأرانب المستخدمة في الدراسة والذي تراوح بين 700-1500 (غم) .

3-4-5 تهيئة الحيوانات Preparation of Animals

جمعت 22 من أنثى الأرانب البيضاء 1 ذكر من معهد أبحاث الأجنة وعلاج العقم / جامعة النهرين وتراوحت أوزانها بين 700-1500 غم وأعمارها ما بين 5-10 أشهر وتمت أقلمتها وتربيتها في البيت الحيواني التابع لكلية الطب البيطري / جامعة ديالى لمدة شهر قبل إجراء التجارب حيث وضعت في أقفاص بلاستيكية ذات أرضية معدنية فرشت بنشارة الخشب وتم تعقيم وتنظيف الأقفاص خلال فترة التجربة، زودت بالماء والعليقة المناسبة لها والتي كانت تتألف من الخبز المجفف والخضراوات والشعير ووفرت لها الظروف البيئية المناسبة من درجة الحرارة والتهوية. قسمت الحيوانات إلى مجاميع بصورة عشوائية وعُلمت الأرانب بألوان مختلفة للتمييز بينها حيث كل لون يشير إلى تركيز من التراكيز المحقونة أو الجرعة.

3-4-6 مجاميع الحيوانات Animals Groups

3-4-6-1 مجاميع الحيوانات (البالغات)

تم تقسيم الأرانب الأنثى البالغة المستعملة في هذه الدراسة بصورة عشوائية إلى 9 مجاميع تضم كل مجموعة (2) أنثى مع ذكر بالغ إذ جرعت الاناث بحبوب منع الحمل، وحقنت بالمستخلص الكحولي لنبات السذب ولمدة 28 يوماً الجدول (4) يوضح معاملات التجربة.

الجدول (4) تقسيم الارانب الاناث البالغة المستعملة في هذه الدراسة.

رقم المجموعة	نوع المعاملة
المجموعة الاولى	لم تعامل أي معاملة (مجموعة السيطرة)
المجموعة الثانية	جرعت فمويًا بحبوب منع الحمل المذابة في الماء بتركيز 30 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة الثالثة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 5 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة الرابعة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 20 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة الخامسة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة السادسة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 100 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة السابعة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 250 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة الثامنة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 500 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة التاسعة	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 100 مللتر.كغم ⁻¹

3-4-6-2 مجاميع الحيوانات (الحوامل)

تم تقسيم الأرانب المستعملة في هذه الدراسة بصورة عشوائية الى 2 مجموعتين تضم كل مجموعة (2) أرانب حوامل كما في الجدول (5)، حيث أعتمد تركيز 40 مللتر.كغم⁻¹ من المستخلص الكحولي لنبات السذب على أساس نتائج تجربة الأنثا البالغة ولمدة 28 يوماً بدءاً من اليوم الثاني للحمل .

الجدول (5) تقسيم الارانب الحوامل المستعملة في هذه الدراسة.

رقم المجموعة	نوع المعاملة
المجموعة الاولى	جرعت فمويا بحبوب منع الحمل المذابة في الماء بتركيز 30 مللتر.كغم ⁻¹
المجموعة الثانية	حقنت تحت الجلد بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40 مللتر.كغم ⁻¹

3-4-7 دراسة التغيرات السلوكية Behavioral Changes Study

تم وضع جميع حيوانات التجربة (الأرانب) تحت المراقبة والمتابعة اليومية وطيلة مدة الدراسة البالغة 28 يوماً. وسجلت العديد من الملاحظات المرتبطة بحالة الأرانب بعد إجراء التجريع والحقن وذلك من خلال متابعة وملاحظة التغيرات السلوكية على الحيوانات مثل نشاط الحيوان والشهية والنوم والحالة المزاجية ولون وكثافة الفراء فضلاً عن التغيرات في الوزن .

3-4-8 التحليل الاحصائي Statistical Analysis

حللت نتائج بيانات التجارب لحبوب منع الحمل ولمجاميع مستخلص نبات السذب وبالتركيز 5 و 20 و 40 و 100 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم وبتركيز 30 مللتر.كغم⁻¹ لحبوب منع الحمل وللمدة ذاتها 28 يوم كتجربة بسيطة باستعمال التصميم العشوائي الكامل (CRD) وبعدد تكرارات (2) لكل معاملة، حيث تم استعمال برنامج (SPSS) وقورنت المتوسطات وباستعمال إختبار دنكن متعدد الحدود (Duncans) (Selvaraj وآخرون، 2014) .

9-4-3 تشريح الحيوانات و دراسة التغيرات المرضية العيانية Gross Pathological changes Study

بعد إنتهاء فترة التجربة تم تشريح الحيوانات عن طريق تخديرها بكمية قليلة من مادة الكلورفورم قبل ذبحها على الطريقة الإسلامية . بعد ذلك شرحت الأرنب واستؤصل العضو المراد دراسته وهو المبيض من جسم الأرنب لغرض دراسته وتسجيل التغيرات والملاحظات العيانية والمظهرية عليها من حيث الشكل والحجم والوزن واللون.

10-4-3 تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections

حضرت الشرائح المجهرية وفق طريقة (Chong وآخرون، 2012) لغرض دراسة التغيرات النسيجية الحاصلة في المبايض وحسب الخطوات التالية :

1-10-4-3 التثبيت Fixation : تم تثبيت عينات المبايض فقرة (3-4-10) في محلول

الفورمالين بتركيز 10% لمدة 48 ساعة

2-10-4-3 الغسل Washing : وضعت العينات المثبتة بمحلول الفورمالين تحت ماء حنفية

ولمدة 30 دقيقة ثم نقلت الى محلول الكحول الايثيلي بتركيز 70% ولمدة 8 ساعات.

3-10-4-3 الإنكاز Dehydration : مررت العينات بسلسلة من التراكيز التصاعدية لكحول

الإيثانول لسحب الماء من الانسجة ابتداءً من تركيز 70% و80% و90% و100% و100% لمدة ساعة واحدة لكل تركيز.

4-10-4-3 الترويق Clearing : وضعت العينات في محلول الزايلين (Xylene) لمدة ربع

ساعة على فترتين لنفس المدة لغرض سحب الكحول ولجعل العينة أكثر شفافية .

5-10-4-3 الإرتشاح (التشريب) Infiltration : بعد فترة الترويق وضعت العينة اولاً بخليط من

محلول الزايلين وشمع البرافين Paraffin Wax المنصهر بدرجة 58 °م وبنسبة 1:1 في فرن حراري ذو درجة 60 °م ولمدة 15 دقيقة. تلى ذلك نقل العينات مرتين الى شمع البرافين لوحده والمنصهر في

الفرن الحراري بدرجة حرارة 58 م° ولمدة ساعة في كل مرة وذلك لضمان إرتشاح العينة بشكل تام بالشمع.

3-4-10-6 الطمر وعمل القوالب Embedding and Making Blocks : صب الشمع المنصهر المستخدم في مرحلة الإرتشاح في قوالب خاصة أُعدت لصب الشمع بعد طمر العينة المحضرة بالخطوات السابقة فيها ومررت أبرة ساخنة Hot Needle حول العينة لسحب الفقاعات الهوائية من القالب بعدها تركت لحين تصلب الشمع وحفظه في مكان بارد لحين تقطيع العينة .

3-4-10-7 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning : بعد تصلب العينة وفصلها من القالب تم تشذيب قوالب الشمع الحاوية على العينات بواسطة مشرط حاد لإزالة الشمع الزائد منها ثم ثبتت على قاعدة جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome وقطعت العينات بشكل متسلسل Serial sections وبسمك 5 مايكرومتر لمقاطع مستعرضة من المبيض الأنثوي ثم تم وضع الأشرطة المتضمنة على المقاطع النسجية على شرائح زجاجية نظيفة بعد إضافة بعض قطرات من الماء المقطر Distilled water على الشريحة الزجاجية ووضعت على صفيحة ساخنة Hot plate ليتم وضع العينة بدرجة الحرارة 37 م° في فرن حراري وتركها لمدة 24 ساعة قبل التلوين.

3-4-10-8 التلوين Staining : اعتمدت طريقة (Suvana وآخرون، 2019) لتلوين شرائح العينات ملون الهيماتوكسلين-ايوسين وكالاتي:

- ١- وضعت العينات في محلول الزايلين لإزالة شمع البرافين ولمدة 10 دقيقة وتكرار مرتان للمدة ذاتها.
- ٢- أستخدمت سلسلة من التراكيز التنازلية للكحول الأيثلي ابتداءً من 100% و 90% و 80% و 70% ولمدة دقيقتين لكل تركيز.
- ٣- صبغت العينات بملون الهيماتوكسلين-هارس لمدة 5 دقائق ثم غسلت العينات من الصبغة الزائدة تحت ماء الحنفية الجاري لمدة 5 دقائق.
- ٤- أستعمل ملون الأيوسين لتلوين المقاطع المحضرة لمدة 3 ثوان لتصبغ الساييتوبلازم .
- ٥- مررت المقاطع بسلسلة من التراكيز التصاعدية للكحول الايثلي 70% و 80% و 90% و 100% لمدة دقيقتان لكل تركيز لغرض تجفيفها .

٦- روقت المقاطع بالزايلين (Xylene) مرتين ولمدة دقيقتان لكل مرحلة .

3-10-4-9 التحميل (الإرساء) Mounting : أستخدم وسط كندا بلسم (Canada balsam)

لإرساء المقاطع النسجية ثم غطيت المقاطع بغطاء زجاجي Cover slide مع التأكد من عدم وجود فقاعات هوائية ثم وضعت المقاطع على صفيحة ساخنة لتجف بدرجة حرارة 37 °م .

3-10-4-10 الفحص المجهرى Microscope examination : أستخدم المجهر الضوئي

Light Microscope بقوى مختلفة بما يتناسب مع متطلبات الدراسة الحالية لدراسة التركيب النسجي للمبايض .

3-10-4-11 التصوير المجهرى Microscope photography : أستخدم المجهر الضوئي

المجهز بكاميرا نوع Sony لتصوير الشرائح المجهرية المختارة ويقوى تكبير مختلفة (100X,40X,10X,4X) وبكاميرا الهاتف المحمول وبما يتلائم مع متطلبات الدراسة الحالية في مختبر الحيوان التابع لكلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى.

الفصل الرابع

النتائج

النتائج

4-1 تحليل وفصل المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لنبات السذب باستخدام

جهاز كروماتوغرافيا الغاز المدمج بمطياف الكتلة (GC-MS)

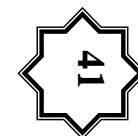
يظهر الجدول (6) نتائج تحليل عينة المستخلص الكحولي لنبات السذب Rue باستخدام جهاز

GC-MS والذي يسير منحني الكروماتوغرافي له (شكل 4) احتواءه على (9) مركبات فعالة اعتماداً على زمن الاحتباس لكل مركب، فقد سجل المركب (1H-Xanthen) الأعلى تركيزاً إذ بلغ 44.00% بزمن احتباسه 23.465 دقيقة والذي يعود الى مجموعة مركبات الكومارينات، تلاه من حيث التركيز مركب 5,8- Dimethyl الذي بلغ تركيزه 26.59% وبزمن احتباسه قدره 28.054 دقيقة الذي يعود الى مركبات الفلافونويدات، تلاه مركب 2- Hexanone في المرتبة الثالثة من حيث التركيز والذي بلغ 8.68% وبزمن 11.179 دقيقة الذي يعود الى مركبات الفلويديات، وتدرجت بقية المركبات لبلغ مركب 8,11,14- Eicosatrienoic acid تركيز 6.54% وبزمن احتباس 21.901 دقيقة الذي يعد من مركبات البروتينات، تلاه مركب 7H-Furo[3,2- الذي بلغ تركيزه 5.80% وبزمن 22.972 دقيقة الذي يعود الى مركبات الفيورانوكوينولائيز، ثم مركب Palmitic acid والذي بلغ تركيزه 5.03% وبزمن 19.603 دقيقة والذي يعد من الاحماض الدهنية الغير المشبعة، وبلغ تركيز المركب 4- H-Pyran 1.76% وبزمن احتباس 10.141 دقيقة الذي يعود الى المركبات الكلايكوسيدات، وبلغ تركيز المركب 1.33% Ethanol وبزمن احتباس 9.928 دقيقة الذي يعد من مركبات الدباغيات، وسجل المركب 2-Propenoic acid اقل تركيز بلغ 0.23% وبزمن 26.806 دقيقة الذي يعود الى مركبات

الفينولات.

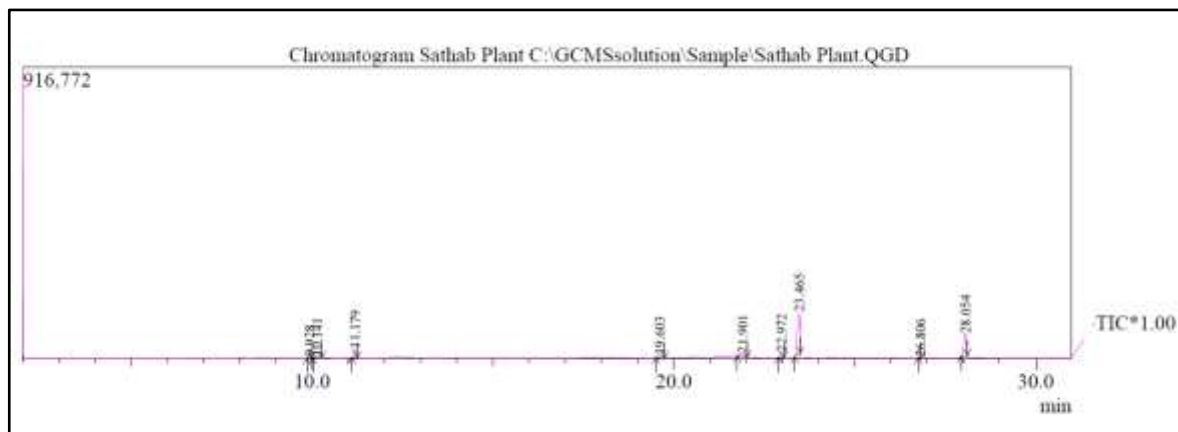
الجدول (6) المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لنبات السذاب باستخدام جهاز GC-MS

Peak No.	Name of Component	% concentration	Area	R. Time
1	Ethanol, 1-(methylenecyclopropyl)-	1.33	17336	9.928
2	4H-Pyran-4-one,2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-3,5-Dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one	1.76	22906	10.141
3	2-Hexanone, 4-methyl- Methyl 2-methylbutyl ketone 4-Methyl-2-hexanone	8.68	113023	11.179
4	n-Hexadecanoic acid Hexadecanoic acid n-Hexadecoic acid Palmitic acid Pentadecanecarboxylic acid 1-Pentadecanecarbo	5.03	65467	19.603
5	8,11,14-Eicosatrienoic acid, methyl ester, (Z,Z,Z)- Methyl di-homo-gamma-linolenate Methyl eicosa-8,11,14-trienoate Methyl	6.54	85229	21.901
6	7H-Furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one, 4-methoxy- Bergaptan Bergapten Bergaptene Heraclin Majudin 5-Methoxypsora	5.80	75593	22.972
7	1H-Xanthen-1-one,2,3,4,9-tetrahydro-9-(2-hydroxy-6-oxo-1-cyclohexenyl)-	44.00	572676	23.465
8	2-Propenoic acid, 2-methyl- Cctyl ester Octyl methacrylate n-Octyl methacrylate Methacrylic acid, octyl ester Octyl 2-methy	0.23	3022	26.806
9	5,8-Dimethyl-1,4,6,7-tetrahydronaphthalene-1,4-dicarboxylic acid, 1,4-dimethyl ester	26.59	346034	28.054



Results

الفصل الرابع : النتائج



شكل (4) المنحنى الكروماتوغرافي لتحليل GC-MS للمستخلص الكحولي لنبات السذب

2-4 الدراسة الوزنية Weight Study

1-2-4 قياس وزن جسم الأرناب

تشير نتائج جدول (7) أن المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب *Ruta-graveolens*

بتركيز 100،40 مللتر.كغم⁻¹ فضلا عن معاملة حبوب منع الحمل أدت الى حدوث زيادة معنوية في

معدل اوزان الجسم اذ بلغت معدل الزيادة في الوزن قيم 150.0، 290.0، 100.0 غم وعلى التوالي

بينما سجلت المعاملة بالمستخلص الكحولي بتركيز 20 مللتر . كغم⁻¹ قيمة بلغت 27.1 غم بالمقارنة

بمجموعة السيطرة الى معدل الزيادة في وزن الارانب 5.35 غم والتي لم تختلف معنويا عن معدل

الزيادة، في الوزن للارانب المعاملة بتركيز 5 مللتر.كغم⁻¹ من مستخلص اوراق السذب الكحولي والتي

سجلت فيه قيمة بلغت 9.7 غم.

الجدول (7) تأثير تجريع حبوب منع الحمل وحقن المستخلص الكحولي لنبات السذب في معدل الزيادة الوزنية
لأناث الأرانب

ت	المعاملات	المعدل الزيادة وزن الارانب(غم)
1	مجموعة السيطرة	5.35 C
2	مجموعة مستخلص كحولي تركيز 100 مللتر.كغم ⁻¹	290.00 A
3	مجموعة مستخلص كحولي تركيز 40 مللتر.كغم ⁻¹	100.00 A
4	مجموعة مستخلص كحولي تركيز 20 مللتر.كغم ⁻¹	27.10 B
5	مجموعة مستخلص كحولي تركيز 5 مللتر.كغم ⁻¹	9.70 C
6	مجموعة حبوب منع الحمل تركيز 30 مللتر.كغم ⁻¹	150 A

4-2-2 قياس وزن مبايض الارانب

تشير نتائج التحليل الاحصائي لبيانات اوزان المبايض جدول (8) إن أعلى القيم لهذه الصفة قد سجلت في مبايض الارانب المعاملة بحبوب منع الحمل والبالغة 0.10 غم والتي لم تختلف معنويا في قيم معدل اوزان المبايض للأرانب المعاملة بتركيز 100 مللتر.كغم⁻¹ من المستخلص الكحولي لنبات السذب والبالغة 0.09. ولم تختلف قيم معدل اوزان المبايض للأرانب المعاملة بتركيز 5 و 20 و 40 مللتر. كغم⁻¹ معنويا اذ بلغت 0.083 ، 0.085 ، 0.080 غم بالمقارنة مع معاملة السيطرة والتي سجلت 0.087 غم.

الجدول (8) تأثير تجريع حبوب منع الحمل وحقق المستخلص الكحولي لنبات السذب في معدل الزيادة الوزنية لمبايض إناث الأرانب

ت	المعاملات	معدل الزيادة في وزن المبايض (غم)
1	مجموعة السيطرة	0.087 C
2	مجموعة مستخلص نباتي تركيز 100 مللتر.كغم-١	0.090 AB
3	مجموعة مستخلص نباتي تركيز 40 مللتر.كغم-١	0.080 C
4	مجموعة مستخلص نباتي تركيز 20 مللتر.كغم-١	0.085 C
5	مجموعة مستخلص نباتي تركيز 5 مللتر.كغم-١	0.083 C
6	مجموعة حبوب منع الحمل تركيز 30 مللتر.كغم-١	0.10 A

Behaviors Changes

3-4 التغيرات السلوكية

وضعت مجموعة السيطرة للمراقبة بشكل مستمر خلال فترة إجراء التجربة حيث لوحظ أن سلوك الأرانب كان سلوكاً طبيعياً مقارنة بالمجاميع الأخرى وكذلك الحال بالنسبة لإستهلاكها العليقة وشرب الماء.

1-3-4 تأثير تجريع حبوب منع الحمل على الصفات السلوكية لأنثى الارانب البالغة

والحوامل

أظهرت الدراسة الحالية تأثير حبوب منع الحمل على التغيرات المظهرية والسلوكية لأنثى الأرانب المجرعة بحبوب منع الحمل إذ عانت الحيوانات المجرعة من اليوم الخامس من تساقط الفراء بكميات قليلة وبصورة تدريجية بدءاً من شعيرات قليلة إلى كتل صغيرة ومن جميع أجزاء الجسم وكذلك حصول تغير في سلوكها إذ أصبحت عدوانية وعصبية وبدا واضحاً التنافس بين أفراد المجموعة على مكان النوم والطعام، أما البعض الآخر فقد عانى من إنعزال في أحد جوانب القفص وكذلك لوحظ عليها إرتفاع درجة الحرارة الجسم من الأسبوع الثاني والثالث من التجريع وفي الأسبوع الأخير شوهد عليها كثرة النوم وصعوبة في التنفس حيث أصبح تجريعها أكثر صعوبة.

وفيما يخص أناث الأرانب الحوامل المشخصة بجهاز السونر صورة (4) والمجرعة بحبوب منع الحمل من اليوم الثاني للحمل فقد لوحظ عليها تساقط في الفراء من اليوم الأول للتجريع كذلك ظهرت عليها علامات الخمول والتعب وإزدادت شهيتها بصورة مفرطة للغذاء كذلك لوحظ عليها صعوبة التنفس في أغلب الأوقات فضلاً عن ذلك لم تعاني الأرانب من سلوك عدواني بل إنعزالي في معظم الأوقات، أما بالنسبة لأناث الارانب الحوامل المجرعة بحبوب منع الحمل بتركيز 30 ملغم . كغم-١ فقد لوحظ انعزالها عن بقية الارانب وظهور علامات الخمول والتعب عليها وتساقط بالفراء ولم يحدث ولادة ولا اجهاض كما موضح في صورة (5).



شكل (5) توضح إنعزال الأرانب (الحامل) المجرعة بحبوب منع الحمل



شكل (4) جنين بعمر 4 أيام من الحمل

4-3-2 تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب بتراكيز مختلفة على الصفات

السلوكية لأناث الارانب البالغة والحوامل

لوحظ أنّ سلوك الحيوانات في المجاميع التجريبية المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز

1000 ملغم.كغم⁻¹ قد عانت تغيرات سلوكية متنوعة تمثلت بظهور علامات الإجهاد والتعب وقلة في

نشاطها وخمول مع زيادة في شرب الماء وإنخفاض الشهية لتناول العليقة ثم سرعان ما فقدت شهيتها للطعام بعدها ونفقت في اليوم الخامس من الحقن.

وأظهرت مجموعة الحيوانات المعاملة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 500 و 250 مللتر.كغم⁻¹، تغيرات سلوكية فقد لوحظ عليها علامات التعب والإرهاق والخمول وانخفاض شهيتها تدريجياً خلال فترة التجربة ولكن بنسبة أقل من الحيوانات المعاملة بتركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹.

وعليه تم اختيار تراكيز آمنة اختبارية على الحيوانات المعاملة بالمستخلص الكحولي فقد حقنت بتراكيز 5 و 20 و 40 و 100 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الأرانب وقد لوحظ عليها ثبات الوزن في الأسابيع الثلاثة الأخيرة من فترة التجربة ولم يلاحظ تساقط في فراء الجسم وكذلك لم يظهر أي سلوك عصبي أو عدواني للحيوانات التجربة ولم تعاني من إنغزال كما حدث مع حيوانات التجربة المعاملة بحبوب منع الحمل.

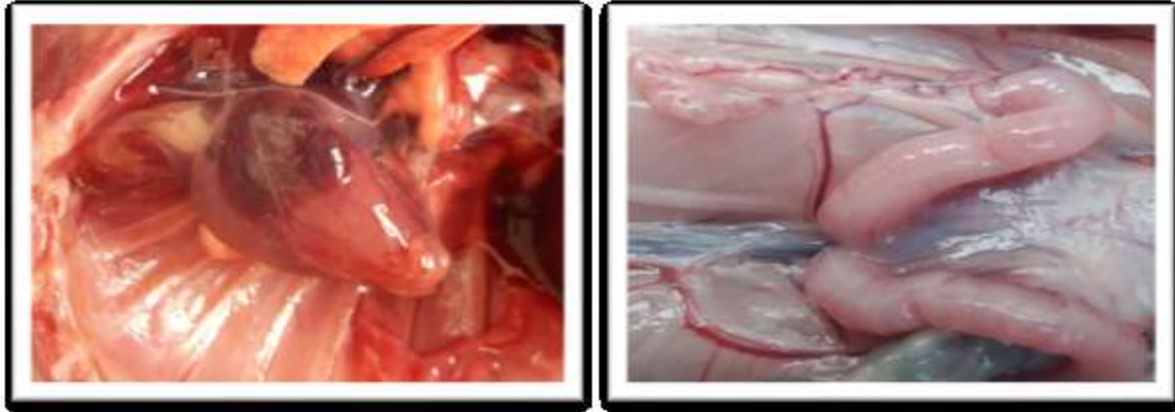
وفيما يخص حيوانات التجربة الحوامل فقد لوحظ تساقط في فراء الجسم بكميات قليلة في الأيام الأولى من الحقن بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 40 مللتر.كغم⁻¹، وسجلت زيادة وزنية تقدر بـ 15 غم وبعد إنتهاء فترة التجربة لم يحدث ولادة ولا اجهاض

4-4 التغيرات العيانية المرضية Pathological Cross Changes

بيّنت نتائج الدراسة الحالية أن حبوب منع الحمل تسبب جملة من التغيرات العيانية على الحيوانات المعاملة به عند مقارنتها بحيوانات مجموعة السيطرة. بداية لوحظ تجمع كتل دهنية في أنحاء الجسم المختلفة وإحتقان الأوعية الدموية المغذية للمبيض أمّا بالنسبة للإناث الحوامل المجرعة لوحظ توقف نمو الأجنة خلال فترة التجربة كما هو موضح في الصورة (6) من الأسبوع الثاني للتجريب.

ومما يشار إليه أيضاً أن حيوانات المجاميع التجريبية المحقونة بالمستخلص الكحولي بتركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم قد عانت من تغيرات عيانية تمثلت بتكون جلطة دموية على القلب كما في الصورة (7). أمّا بالنسبة للحوامل المحقونة بتركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم شوهد حصول نزيف دموي داخلي للرحم في محاولة لإجهاض الأجنة وكما موضح في الصورة (8).

بعد إنتهاء فترة التجربة وقتل الحيوانات المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز 5 و 20 و 40 و 100 مللتر.كغم⁻¹ من وزن جسم لم يلاحظ وجود أي تغيرات في أعضاء الجسم أو تكوّن أضرار بالنسبة لأعضاء الدراسة ، كما لم يؤشر حصول تغيرات في أعضاء الأنثى الحوامل المعاملة بتركيز 40 مللتر.كغم⁻¹ ، لكن لوحظ توقف نمو الأجنة عن النمو خلال اليوم الثالث من الحقن بالمستخلص وكما موضح في الصورة (9).



الصورة (6) توضح توقف نمو الأجنة للأرانب الصورة (7) توضح تكوين الجلطة الدموية على القلب للأرانب المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 1000 ملغم.كغم⁻¹ من وزن الجسم

المجرعة بحبوب منع الحمل 30 ملغم.كغم⁻¹



الصورة (8) توضح النزيف الدموي الداخلي الصورة (9) توضح توقف نمو الأجنة للأرانب للرحم في محاولة لإجهاض الأجنة في الأرانب المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز 40 المحقونة بالمستخلص الكحولي عند تركيز ملغم.كغم⁻¹ من وزن جسم 1000 ملغم.كغم⁻¹ من وزن جسم

4-5 الوصف الشكليائي والتركيب النسيجي للمبيض في مجموعة السيطرة

Morphological description and histological structure of ovary in control group

أظهرت نتائج الدراسة النسيجية أن مبايض الأرانب في مجموعة السيطرة تكون ذو شكل بيضي كما بيّنت المقاطع أن المبيض يتألف من منطقة خارجية تدعى القشرة (Cortex) ومنطقة داخلية تدعى اللب (Medulla) وتحاط القشرة بخلايا ظهارية جرثومية مهدبة (Germinal epithelium) وتظهر فيها الجريبة المبيضية (Ovarian follicles) كما مبين في الشكل (4-10).



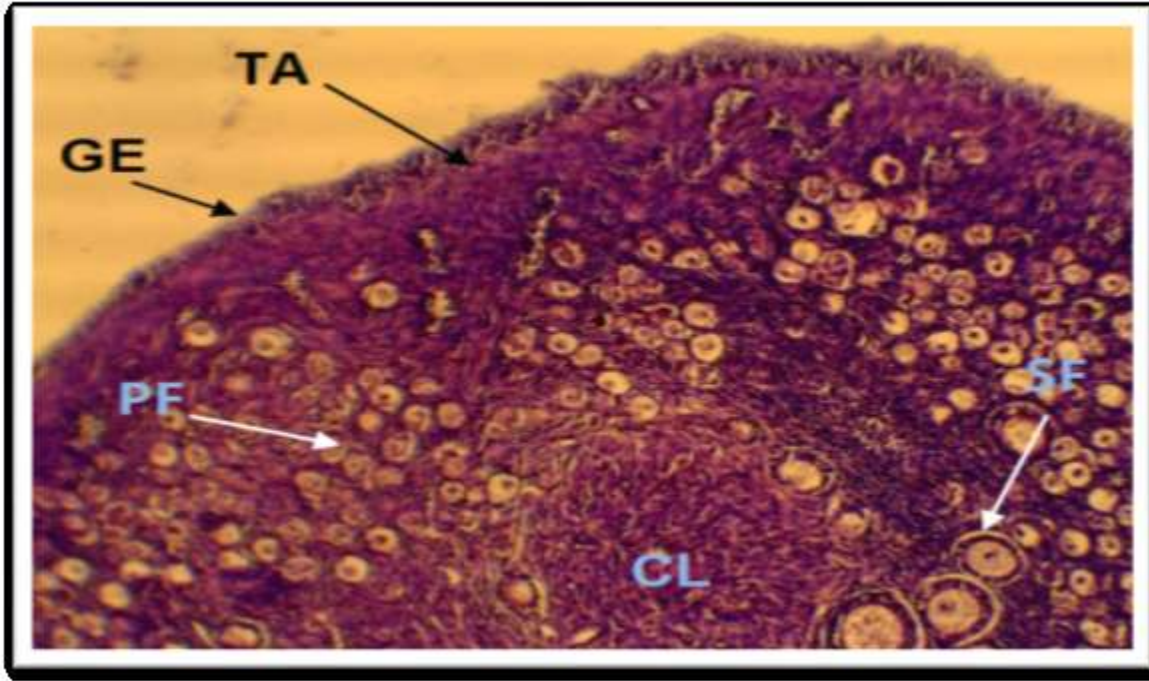
شكل (4-10) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة 28 يوماً يوضح المقطع : طبقة القشرة (C) والطبقة اللبية (M) ، الخلايا الظهارية الجرثومية (GE) ، جريبة كراف (GF)، ملون (H&E ، 4X)

من جانب آخر يوضح الشكل (4-11) طبقة الغلالة البيضاء (Tunica albuginea)

الواقعة أسفل الخلايا الجرثومية وتضم القشرة مراحل نمو مختلفة من جريبات مبيضية منها أولية

(Oocyte) وإبتدائية (Primary follicle) وثانوية (Secondary follicle) وجريبة كراف

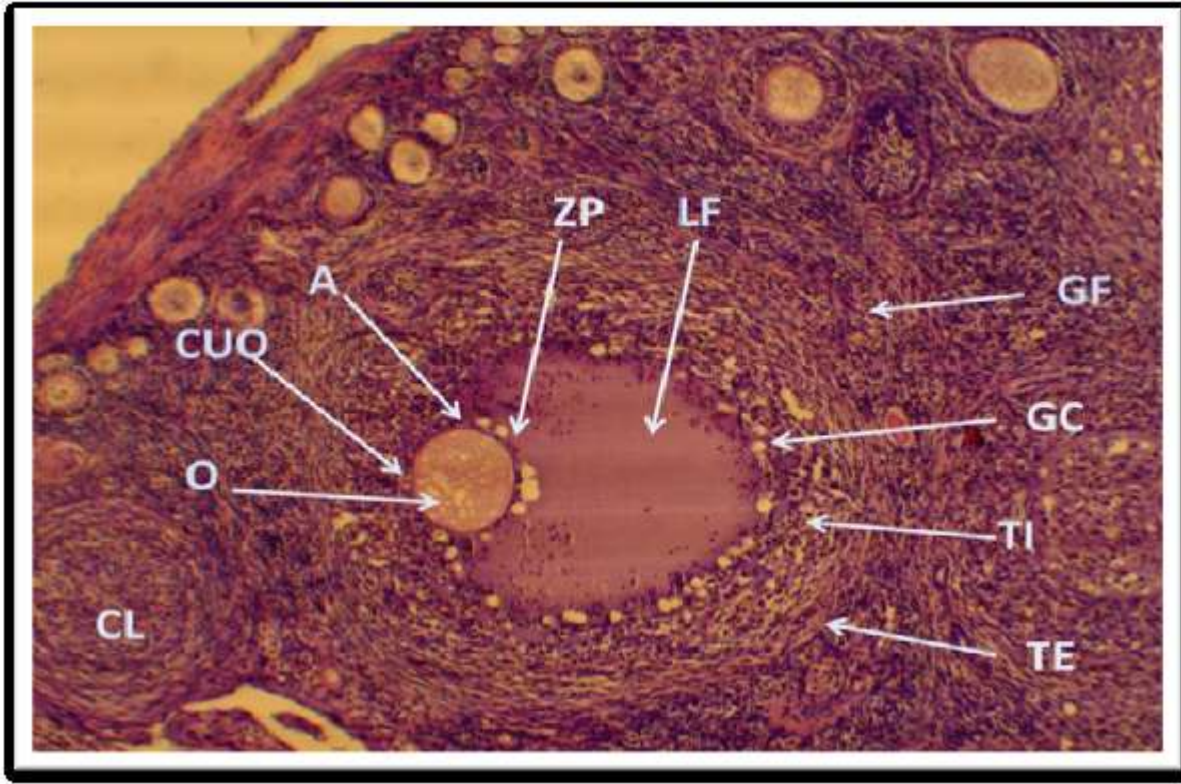
(Graafian follicle) وكما لوحظ وجود عدد من الأجسام الصفراء (Corpus luteum).



شكل (4-11) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر لمدة ٢٨ يوماً يوضح المقطع : الغلالة البيضاء (TA) ، جريبات أولية (PF) ، جريبات ثانوية (SF) ، الجسم الأصفر (CL) ، الخلايا الظهارية الجرثومية (GE) (H&E ، 10 x)

أما الشكل (4-12) فقد أظهر الجريبة الناضجة والتي تدعى بحويصلة كراف (Graffian)

(follicle) الموجودة في القشرة وتكون محاطة بغلاف يسمى المنطقة الشفافة (Zona pellucida) وتغلف البيضة أيضاً بطبقة أخرى تعرف بالتاج المشع (Corona radiata) تتخذ خلية البيضة موقعاً جانبياً في أحد جوانب الجريبة حيث تقع داخل كتلة من الخلايا الحبيبية تعرف بالركام المبيضي (Cumulus Oophorus) والتي تكون محاطة بتجويف يعرف بالغار (Antrum) ويكون مملوء بسائل يدعى السائل الجريبي (Liquor Folliculi) وتحاط طبقة من الخلايا الحبيبية بتجويف ومن ثم تحاط الجريبة بغلاف خارجي يتكون من أنسجة ضامة يدعى غلاف جريبي (Theca folliculi) ويتألف من غلاف خارجي يعرف (Theca externa) وداخلي (Theca interna).

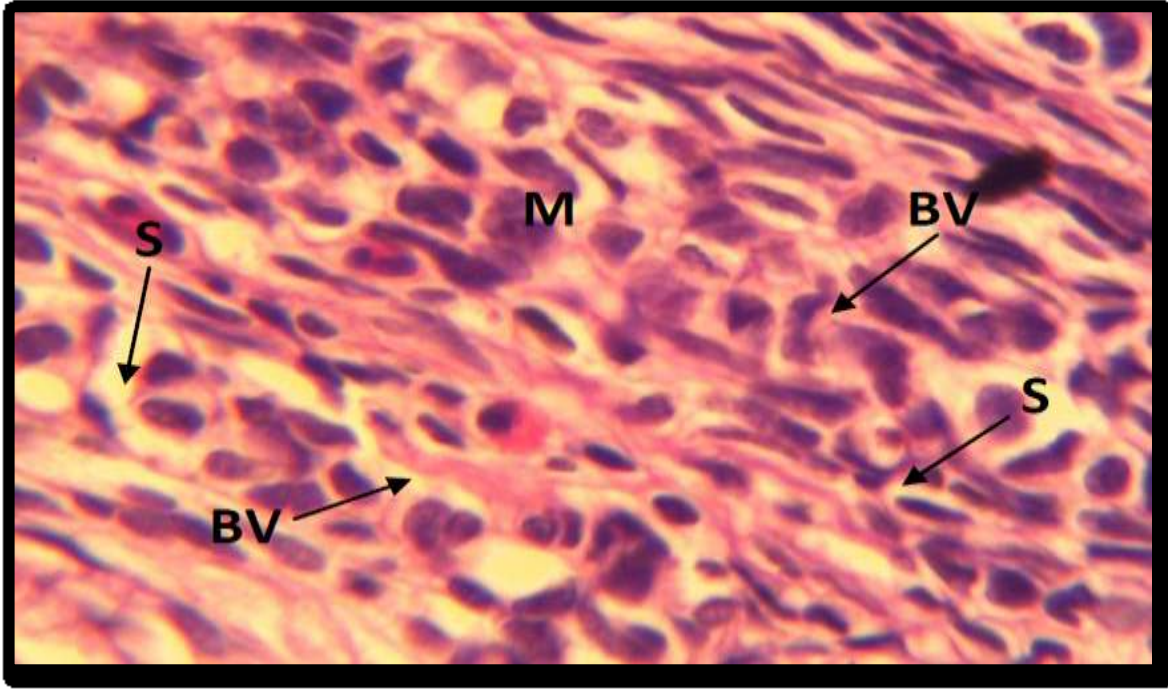


شكل (4-12) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب لمجموعة السيطرة يوضح المقطع : جريبة كراف (GF) ، المنطقة الشفافة (ZP) ، الخلايا الحبيبية (GC) ، السائل الجريبي (LF) ، التاج المشع (A) ، الركام المبيضي (CUO) ، غلاف جريبي (TF) ، غلاف خارجي (TE) ، غلاف داخلي (TI) ، الجسم الأصفر (CL) ، خلية الببيضة (O) (H&E ، 40 x) .

كما يظهر المقطع النسيجي المنطقة اللبّية (Medulla) غنية بالأوعية الدموية (Blood)

(Vessels) ومؤلفة من ألياف عضلية ملساء في خلايا السدى المبيض (Stroma) كما في

الشكل (4-13).

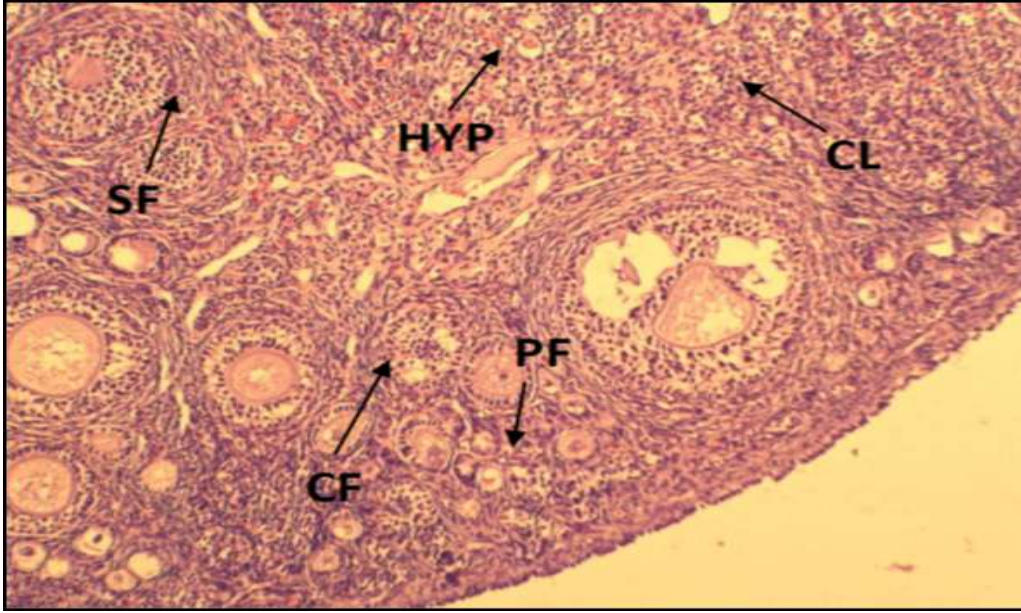


شكل (4-13) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب لمجموعة السيطرة يوضح المقطع : المنطقة الليبية (M) ،
الأوعية الدموية (BV) ، خلايا السدى (S) (H&E ، 100 x) .

4-6 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة المعاملة بحبوب منع الحمل

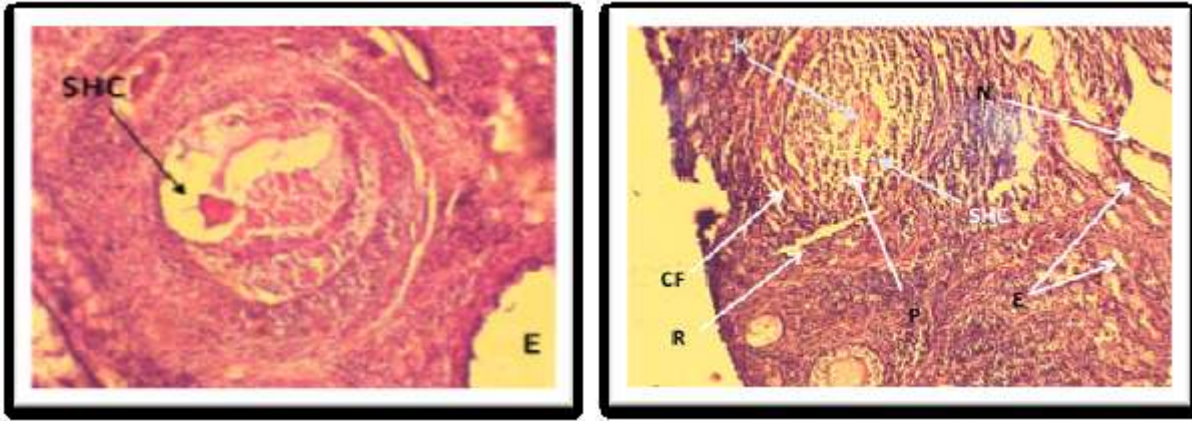
4-6-1 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة اناث الارانب غير الحوامل

بيّنت نتائج الدراسة الحالية وجود العديد من التغيرات النسجية المرضية في أنسجة مبايض الأرانب المجرعة بعقار حبوب منع الحمل عند تركيز 30 مللتر.كغم⁻¹، وشوهت التغيرات في منطقتي القشرة واللب حيث شملت التغيرات المرضية للطبقة القشرية حصول فرط تنسج (hyperplasia) في خلايا المبيض كما لوحظ إنخفاض في عدد الخلايا الأولية البيضية (Oocyte) والثانوية (secondary follicle) بالمقابل تكونت جريبات رتقية (Atresia follicle) مقارنة بإناث مجموعة السيطرة وكما مبين في الشكل (4-14).



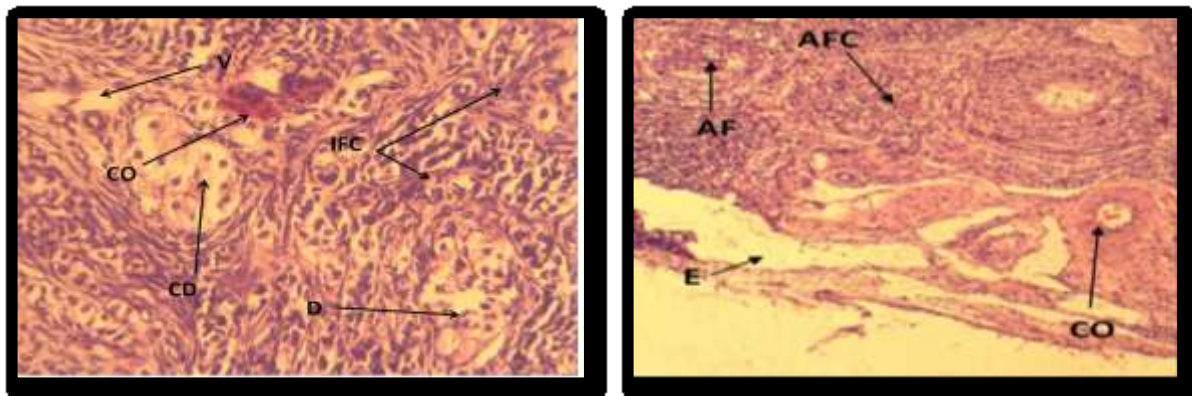
شكل (4-14) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار COCP يوضح المقطع: فرط تنسج خلوي (HYP)، جريبات أولية (PF)، جريبة ثانوية (SF)، جسم أصفر (CL)، جريبات رقيقة (AF)، جريبة ناضجة (GF) . (40 x ، H&E) .

بيّنت المقاطع النسجية أيضاً تكون جريبات متكيسة (Cysts follicle) وإنكماش (Shrinkage) وتحلل (Karyolysis) للخلية البويضية لجريبة كراف (Grafflan follicle) كذلك لوحظ تنخن وتغلظ في انوية الخلايا الحبيبية المغلفة للجريبات (Hypertrophy) وحصول تمزق في منطقة القشرة و تنخر وتكون وذمة في متن المبيض وكما موضح في الشكل (4-15 A و B).



شكل (A15-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى : الأرنب المجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع : الانكماش الجريبات متكيسة (CF) وتحلل خلية بيضية (K)، انكماش انكماش خلية بيضية (SHC)، وذمة (E). H&E ، x 40
 خلية بيضية (SHC)، تنخر (N)، تمزق (R) في منطقة 40).
 القشرة، وذمة (E)، تغلظ انوية الخلايا الجريبية (P). H&E (40 x ،

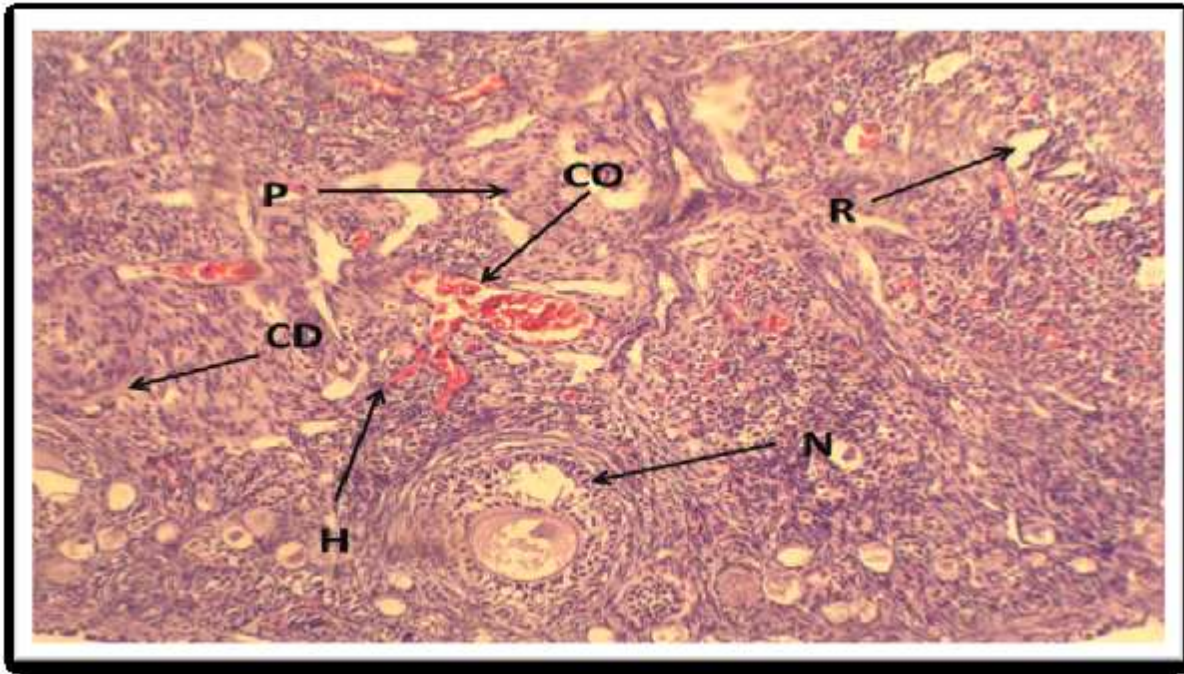
ومن ناحية اخرى تمثلت التغيرات النسيجية في المنطقة الليئة والقشرية بحدوث تمزق (Rupture) في الأنسجة الضامة وتكون وذمة مع حدوث موت خلوي وتفكك (Sloughing) للخلايا فضلاً عن وجود تجمع للخلايا التهابية (Aggregation of inflammatory Cell) وكذلك لوحظ تفجى بين الخلايا واحتقان للاوعية الدموية وايضا لوحظ وجود جريبات رتقية وحسبما مؤشر في الشكل (B,A 16-4).



شكل (A16-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى : الأرنب المجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع : المجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع: تفكك جريبة رتقية (AF)، وذمة (E)، احتقان وعائي (CO)، الخلايا (D)، تجمع الخلايا الالتهابية (AFC)، موت خلوي

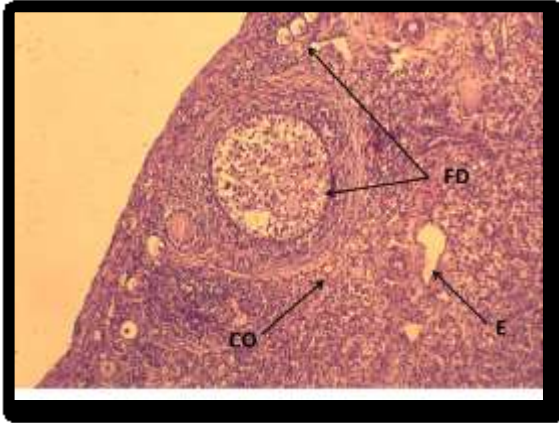
ارتشاح الخلايا الالتهابية (AFC). (H&E ، 40 x). (CD) ، تفجي (V) ، احتقان دموية (CO) (H&E ، 40 x) ،
(x).

أشارت المقاطع النسجية أيضا إلى حصول توسع للأوعية الدموية (vasodilation) مع حدوث نزف دموي (Hemorrhage) وإحتقان دموي (congestion) بصورة واضحة في منطقة القشرة كما لوحظ حصول تغلظ في أنوية خلايا السدى (pyknosis) و موت بعض خلايا (cell dead) حسب الشكل (4-17).

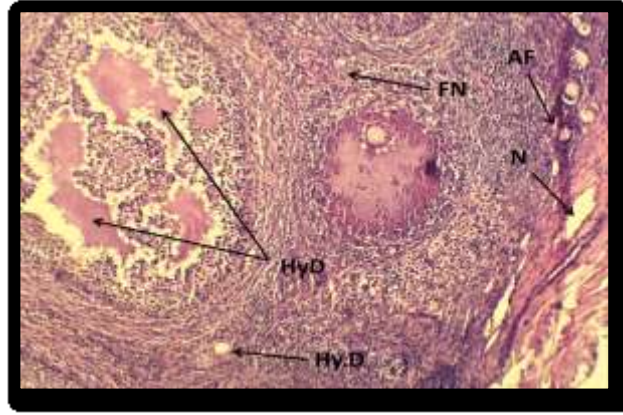


شكل (4-17) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب المجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع: نزف (H)، إحتقان (CO)، تغلظ (P)، موت خلوي (CD)، تمزق (R)، تنخر (N) (H&E ، 40 X).

من جانب آخر لوحظ حدوث تنكس دهني (Fatty degeneration) وتنكس زجاجي (Hyaline degeneration) وتنكس مائي (Hydropic degeneration) في الخلايا الجريبية للجريبات، بالإضافة إلى ذلك شوهد حصول تنخر ليفي (Fibrous Necrosis) وكما موضح في الشكل (4-18A,B).



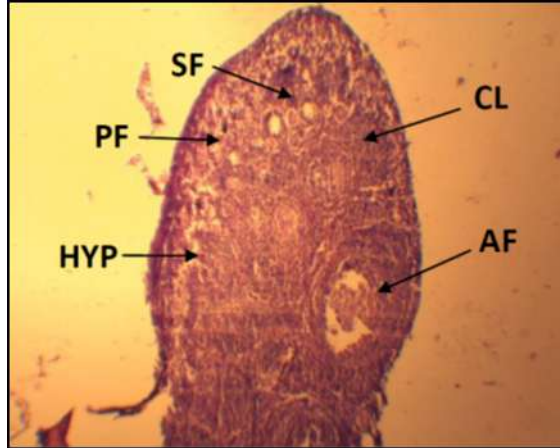
شكل (B18-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع: احتقان وعائي (CO)، تنكس دهني (FD)، وذمة (E). (10 x ، H&E).



شكل (A18-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الجرعة بعقار (COCP) يوضح المقطع: تنكس زجاجي (HYD)، تنكس مائي (HD)، تنخر (N)، تنخر ليفي (FN)، جريبة رتيقة (AF). (10 x ، H&E).

4-6-2 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة الحيوانات (الحوامل)

أثبتت نتائج الدراسة الحالية للمقاطع النسجية لمبايض مجموعة الحيوانات الحوامل والجرعة بحبوب منع الحمل من اليوم الثاني للحمل بتركيز 30 مللتر.كغم⁻¹ لمدة 28 يوماً حدوث تغيرات واضحة أهمها ضمور عدد الجريبات الأولية والثانوية Atrophy of primary and secondary follicles إلى درجة كبيرة وأيضاً لوحظ انخفاض في سمك الطبقة القشرية (Hypoplasia) بالإضافة إلى ذلك شوهد انخفاض واضح في عدد الأجسام الياض (Corpus luteum) وتكون جريبات رتيقة وكما مبين في الشكل (4-19) .



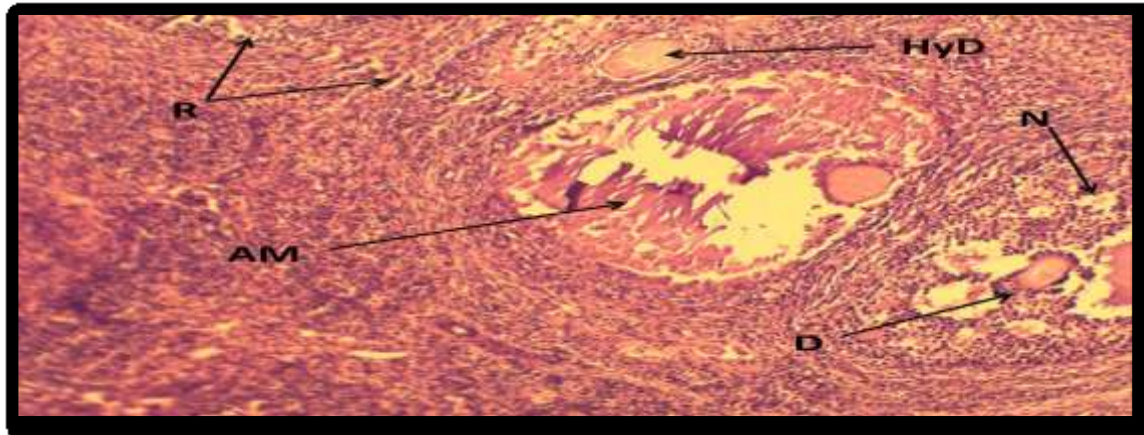
شكل (4-19) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل من اليوم الثاني

للحمل بتركيز 30 ملغم.كغم⁻¹ ولمدة 28 يوماً يوضح المقطع: ضمور جريبات أولية (PF)، جريبات ثانوية (SF)، نقص تنسج في القشرة (HyP)، الجسم الأصفر (CL)، جريبة رتيقة (AF). (4 x ، H&E).

من ناحية أخرى لوحظ حدوث انفصال (Detachment) خلية البويضات عن الخلايا الحبيبية

المحيطة بها فضلاً عن ترسيب بروتين الامايلاويد (Amyloid) في الحويصلات المبيضية كما لوحظ

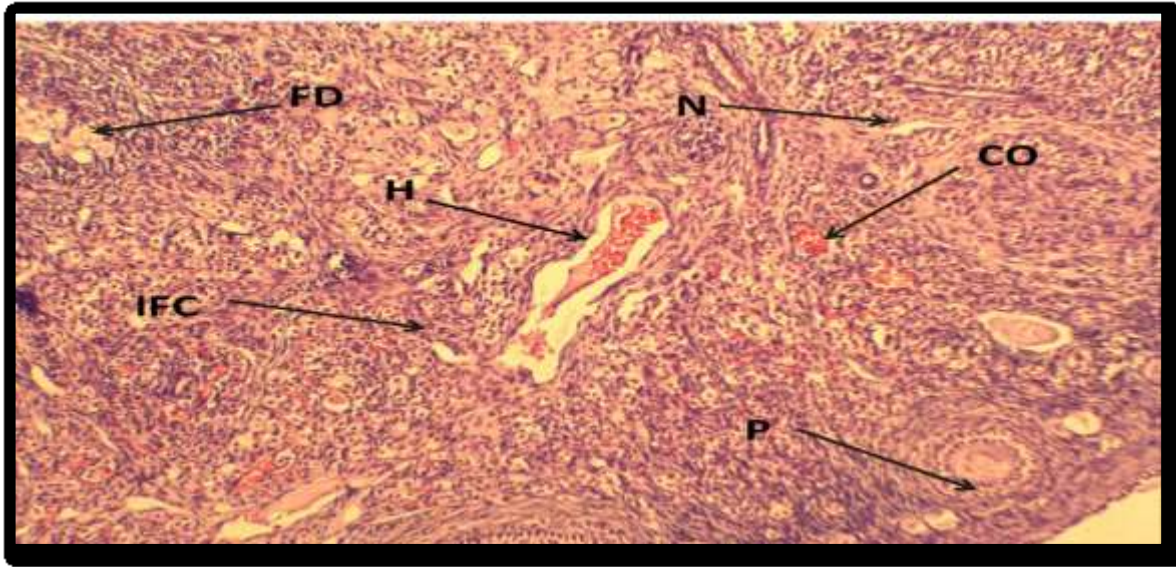
تتكس زجاجي في الجريبات المبيضية وتمزق وتنخر في متن المبيض كما في الشكل (4-20).



شكل (4-20) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءاً من اليوم الثاني للحمل

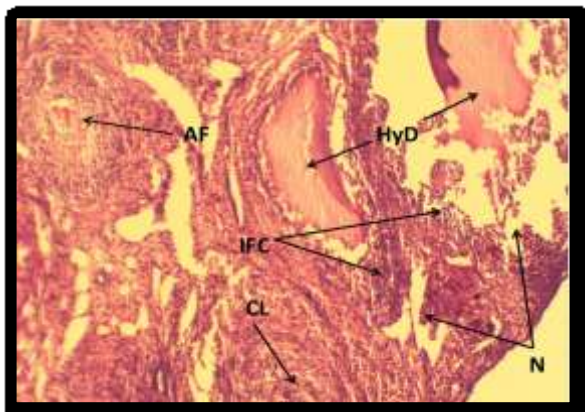
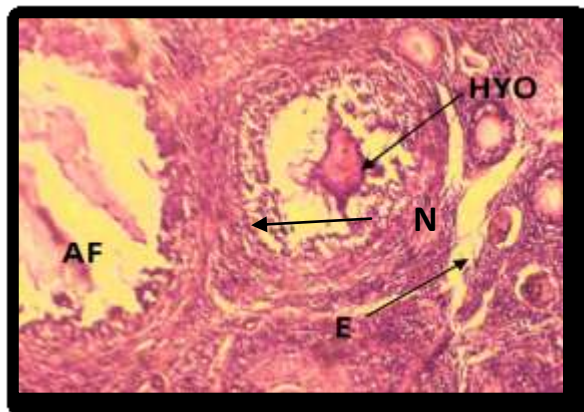
بتركيز 30 ملغم.كغم⁻¹ ولمدة 28 يوماً يوضح المقطع: خلية بويضات منفصلة (D) عن جريبات الناضجة، تنخر (N)، بروتين الامايلاويد (Am)، تتكس زجاجي (HYD)، تمزق في متن المبيض (R). (40 x ، H&E).

أظهرت الدراسة حدوث تنخر (Necrosis) في الخلايا الظهارية المكعبة للطبقة القشرية (Cortex) والطبقة الليئة (Medulla) وحصول تغلظ في نوى (Pyknosis) الخلايا الحبيبية للجريبات وتغلظ في أنوية خلايا السدى (Stroma) وحصول ارتشاح خلوي وتنكس دهني كذلك لوحظ حدوث إحتقان دموي (Congestion) ونزيف في الأوعية الدموية في متن المبيض كما مبين في الشكل (4-21).



شكل (4-21) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل والمجرعة بحبوب منع الحمل بدءا من اليوم الثاني للحمل يوضح المقطع: تنخر (N) في الخلايا، ارتشاح الخلايا الالتهابية (AFC)، تغلظ أنوية (P)، إحتقان دموي (CO)، نزيف دموي (H)، تنكس دهني (FD). (H&E ، 40 x).

أشار الشكل (B,A22-4) إلى وجود جريبات رتقية وظهور خلية بيضية مزججة (Hyalinization oocyte) في الجريبات الناضجة كما شوهدت تكون وذمة (odema) داخل الجريبات، بالإضافة إلى ملاحظة حدوث تنخر (Necrosis) وتمزق (Rapture) في الخلايا الحبيبية في الجريبات وكذلك لوحظ حصول تنكس وتنخر في خلايا الجسم الأصفر.



شكل (B22-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل من اليوم الثاني والمجرعة بحبوب منع الحمل اليوم الثاني يوضح المقطع : ، وذمة (E)، بيضية مزججة (HYO)، جريبة رقيقة (AF)، تنخر وتمزق في الخلايا الحبيبية في الجريبات الناضجة (N). (H&E، 40x).

شكل (A22-4) مقطع مستعرض في مبيض أنثى الأرنب الحامل من اليوم الثاني والمجرعة بحبوب منع الحمل يوضح المقطع: جريبة رقيقة (AF)، تنكس وتنخر الجسم الأصفر (CL)، تنخر (N) في الخلايا الظهارية في الطبقة القشرية. تنكس زجاجي (Hyd)، ارتساح خلايا التهابية (IFC) (H&E، 40x).

4-6-3 التغيرات النسجية المرضية لمبيض أنثى الأرانب (غير الحوامل) المعاملة

بتركيز مختلفة للمستخلص الكحولي لنبات السذب

4-6-3-1 التغيرات المرضية النسجية لمبيض الحيوانات المحقونة بمستخلص نبات

السذب بتركيز 250 و 500 و 1000 مللتر.كغم⁻¹

أوضحت نتائج الدراسة حدوث تغيرات نسية في مبايض الحيوانات المحقونة بالمستخلص

الميثانولي بتركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم لمدة 5 أيام على التوالي إذ سببت الجرعة 1000

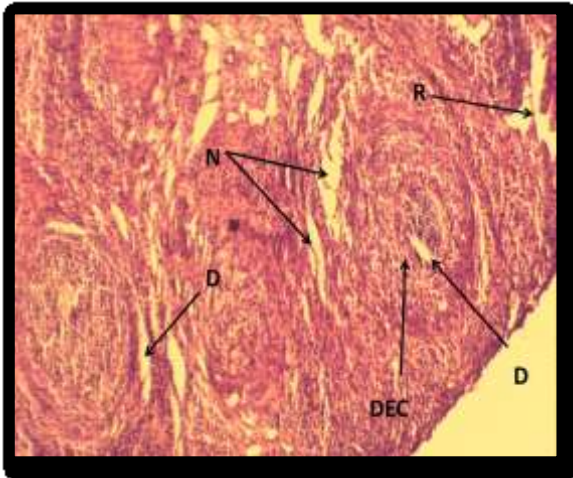
مللتر.كغم⁻¹ بحدوث إحتقان دموي (Congestion) في متن المبيض وحصول انخفاض حاد في

مخزون الجريبات الأولية (Primary follicle) والجريبات الثانوية (Secondary follicle) وإنخفاض

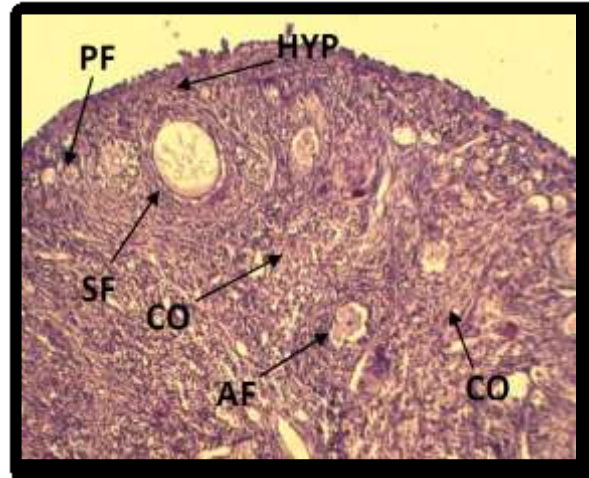
تطور الجريبات الناضجة وتكون جريبات رقيقة شكل (A 23-4).

كذلك لوحظ موت وانحلال بعض خلايا الحبيبية وضمورها وتفككها في الجريبات الناضجة والثانوية وإنفصال خلية البيضية عن الخلايا الجريبية وحصول توسف (desquamation) في خلايا الطبقة القشرية للمبيض كما لوحظ تنخر وتمزق في خلايا السدى ووجد عدد من الجريبات الضامرة بالإضافة الى حدوث نزيف دموي كذلك لوحظ وجود عدد قليل من الأجسام الصفراء و الجريبات الناضجة شكل (C,B23-4).

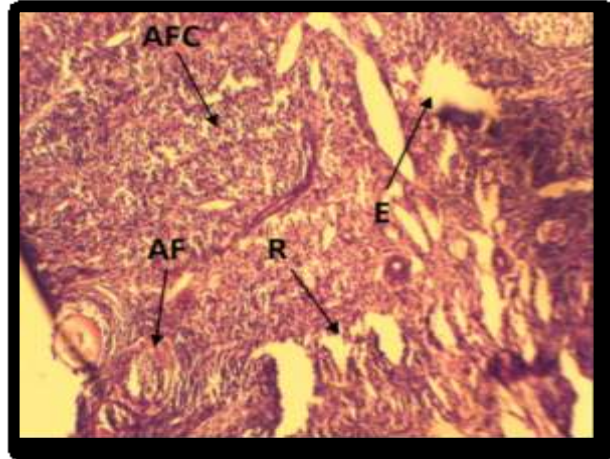
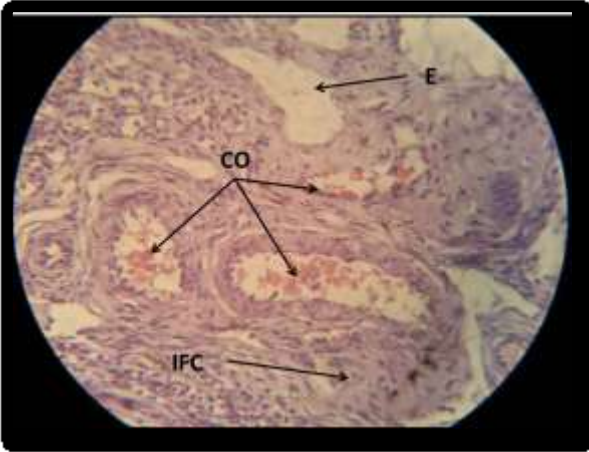
اما المنطقة اللبية فقد ظهر تفكك الخلايا وحصول احتقان وتوسع الاوعية الدموية وكذلك حصول ارتشاح في الخلايا الالتهابية (infiltration of inflammatory cell) شكل (D23-4).



شكل (B23-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: تحلل الخلايا الحبيبية (DEC)، انفصال (D)، خلية بيضية عن خلايا جريبية، توسف (D) غلاف داخلي عن غلاف خارجي للجريبة الناضجة، تنخر (N)، تمزق (R) في خلايا السدى. احتقان دموي (CO) وذمة (E) (40 x ، H&E).



شكل (A23-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: انخفاض عدد جريبات أولية (PF)، جريبات ثانوية (SF) نقص تنسج (HYP)، احتقان دموي (CO) جريبة رتيقة (AF). (H&E ، 40 x).



شكل (C23-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: جريبات ضامرة (AF)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (IFC)، تمزق (R) دموي (CO)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (IFC)، وذمة في خلايا السدى، وذمة (E)، جريبة رتقية (AF). (H&E). (E). (40 x ،

أما بالنسبة للتغيرات النسجية في مبيض الاناث المحقونة بتركيز 500 مللتر.كغم⁻¹ لمدة 28

يوماً على التوالي فقد تمثلت بحصول انخفاض حاد في مخزون الجريبات الأولية (Primary follicle)

والجريبات الثانوية (Secondary follicle) وتم تأشير انخفاض في سمك قشرة المبيض

(Hypoplasia)، وقلة عدد الأجسام الصفراء (Corpus luteum) وحصول تفكك وتخر في خلايا

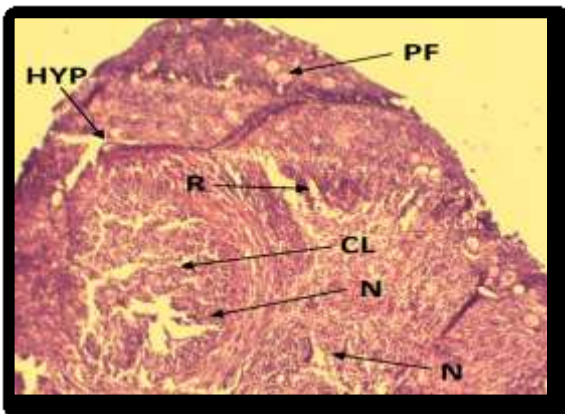
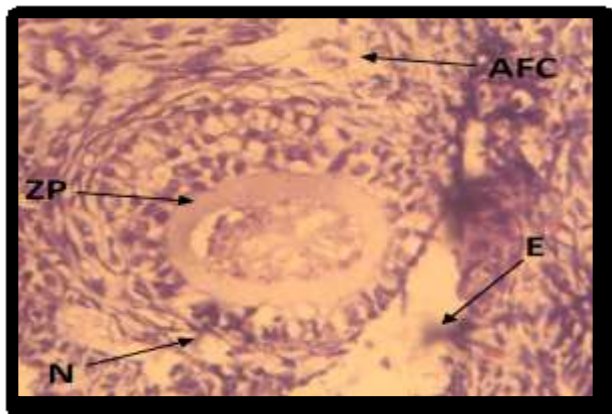
الجسم الاصفر وكذلك تم تسجيل حدوث تخر و تمزق في الخلايا الظهارية وارتشاح للخلايا الالتهابية

وتكون وذمة وحسبما موضح في الشكل (B,A24-4).

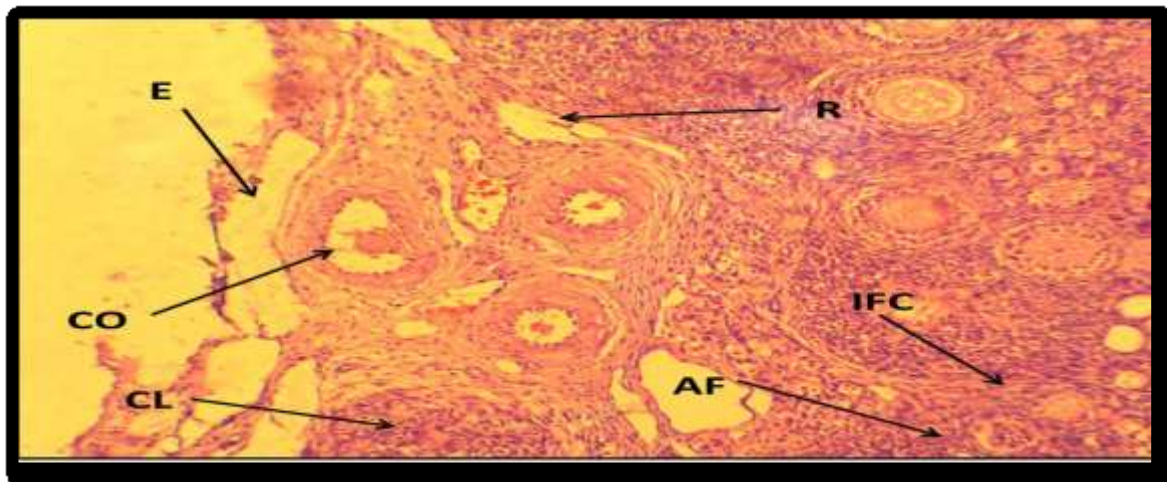
أما المنطقة اللبية فقد لوحظ حصول تخر وتفكك في الخلايا وكذلك حدوث احتقان دموي

(Congestion) في متن المبيض وشوهد وجود جريبات رتقية في المنطقة القشرية وحسبما موضح في

الشكل (C 24-4).



شكل (A24-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: انخفاض عدد الجريبات الأولية (PF)، نقص تنسج الجسم الأصفر (CL)، تنخر (N)، تمزق (R). **شكل (B24-4)** مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: ارتشاح الخلايا الالتهابية (IFC)، تنخر (N)، وذمة (E)، المنطقة الشفافة (ZP). (40 x ، H&E).



شكل (C24-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: الجسم الأصفر (CL)، إحتقان دموي (CO)، جريبات ضامرة (AF)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (IFC)، وذمة (E)، تمزق (R). (40 x ، H&E).

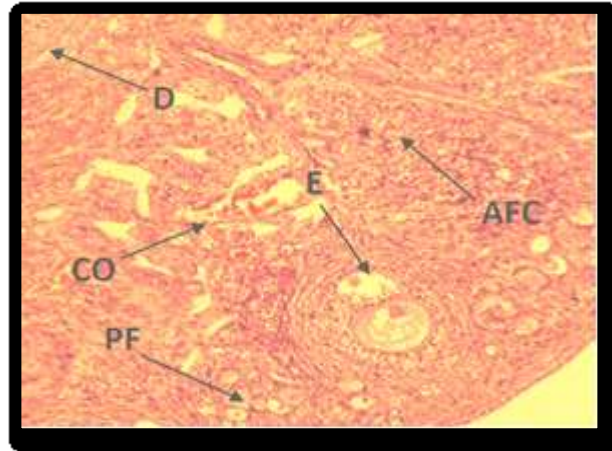
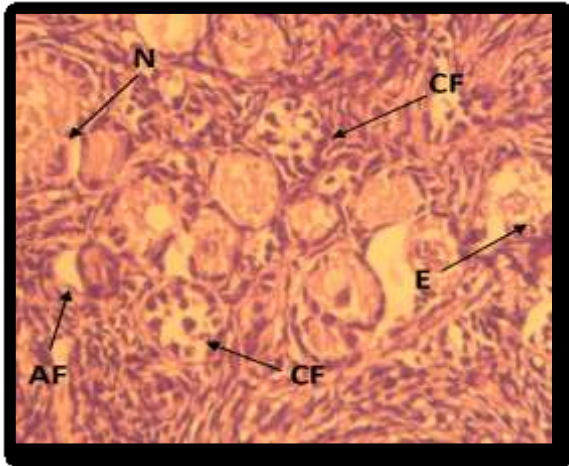
بيّنت نتائج المقاطع النسجية للمبيض الحيوانات المحقونة بتركيز 250 ملغم.كغم⁻¹ من وزن

الجسم ولمدة 28 يوماً، تناقص في أعداد الجريبات الأولى و الثانوية في قشرة المبيض ولكن بصورة

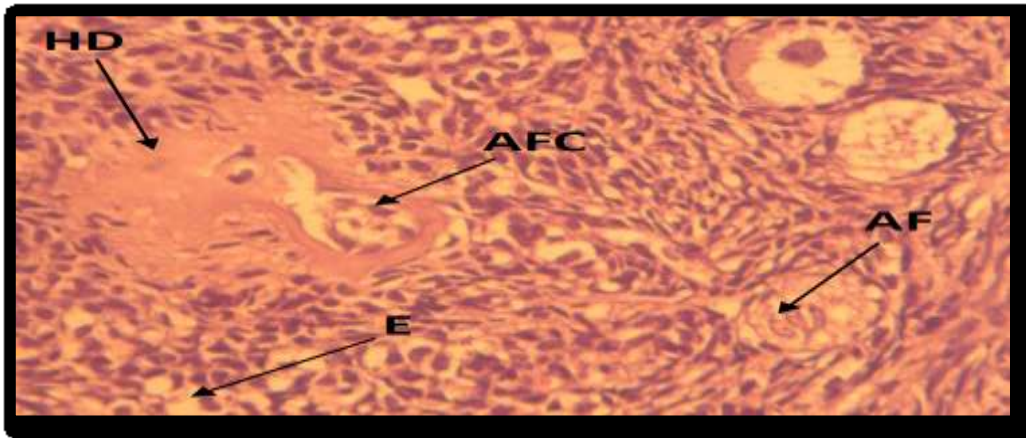
اقل مقارنة بالتراكيز السابقة بالإضافة إلى وجود توسف (Desquamation) في متن المبيض وإحتقان

دموي (Congestion) وأيضاً انخفاض حاد في عدد الجريبات الناضجة (كراف) مع وجود عدد قليل

من الأجسام الصفرة وارتشاح للخلايا الالتهابية وتتخر (Necrosis) وكذلك لوحظ جريبات متكيسة وضمور في الجريبات وظهور وذمة وتنكس زجاجي في متن المبيض كما في الشكل (4-25, B, C)



شكل (4-25) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات يوضح المقطع: جريبات الأولية (PF)، توسف (D)، إحتقان دموي (CO)، جريبات ضامرة (AF)، وذمة (E)، تتخر (N)، جريبات متكيسة (CF). (H&E، 40 x). شكل (4-25) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات يوضح المقطع: جريبات الأولية (PF)، توسف (D)، إحتقان دموي (CO)، جريبات ضامرة (AF)، وذمة (E)، تتخر (N)، جريبات متكيسة (CF). (H&E، 40 x).

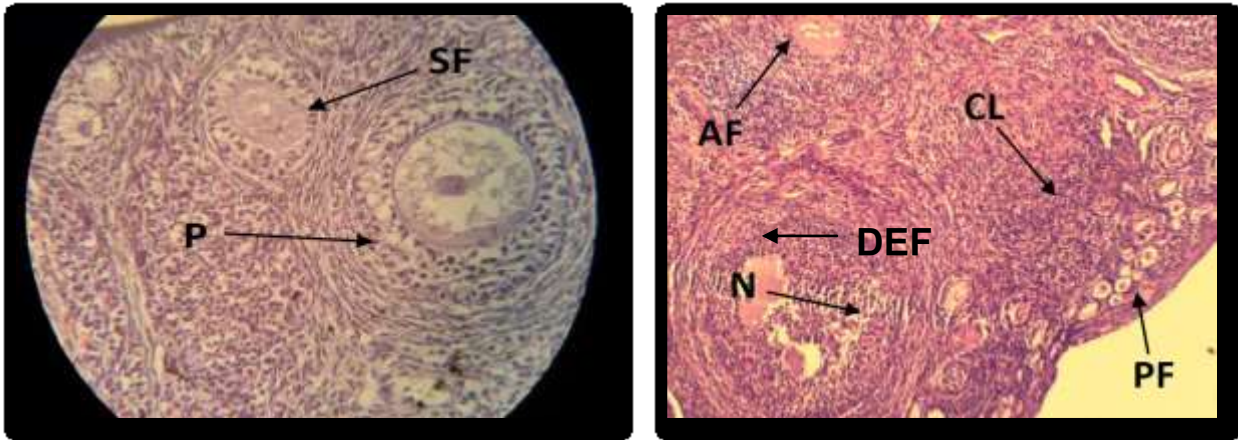


شكل (4-25) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع: ارتشاح الخلايا الالتهابية (IFC)، وذمة (E)، جريبات ضامرة (AF)، تنكس زجاجي (HD). (H&E، 100x).

4-6-3-2 التغيرات المرضية النسجية لمبيض الحيوانات المحقونة بمستخلص نبات

السذب بتركيز 5، 20، 40، 100 مللتر.كغم⁻¹

اظهرت المقاطع النسجية للمبايض المجموعة المعاملة بمستخلص نبات السذب بالجرعة 100 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم ولمدة 28 يوماً حصول تغيرات تمثلت بظهور عدد قليل من الجريبات الناضجة (Graffian follicle) كما كانت أعداد الأجسام الصفراء قليلة بالإضافة إلى ظهور جريبات رتقية وحدوث تغلظ في الخلايا الحبيبية للجريبات الثانوية والناضجة الخالية من الخلية البيضية فضلاً عن ملاحظة جريبة متتخرة (Necrotic follicle) بالإضافة الى ذلك لوحظ وجود جريبات اولية وثانوية بصورة اكثر من التراكيز السابقة كما في الشكل (4-A26, B).

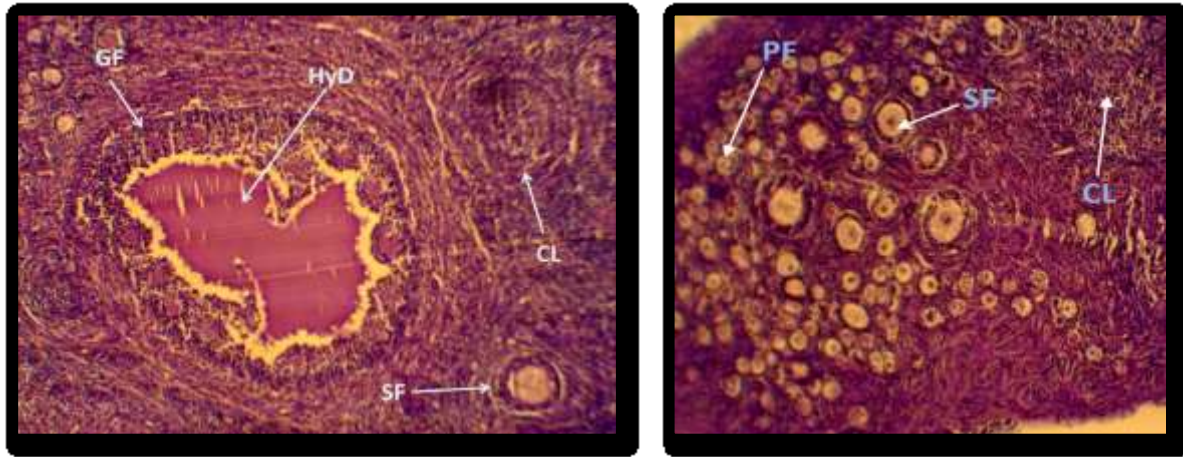


شكل (A26-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة شكل (B26-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع : بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع : ارتفاع عدد جريبات الأولية (PF) الجسم الاصفر خلايا جريبية (P) ،جريبات ثانوية (SF) ، جريبة رتقية (AF) تحلل خلية بيضية (DEF) (40 x ، H&E) . (40 x ، H&E)

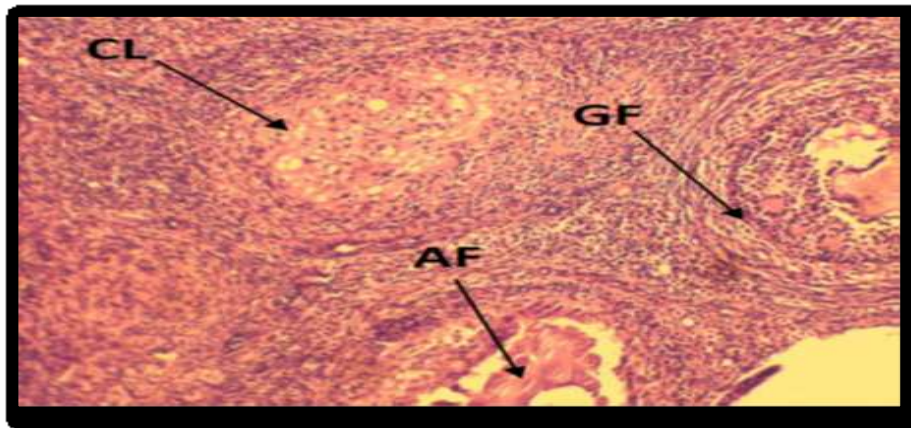
بينت المقاطع النسجية لمبايض الإناث المحقونة بالجرعة 20 و 40 مللتر.كغم⁻¹ من وزن

الجسم أن تأثير المستخلص تمثل بخفض عدد جريبات الناضجة وتكون جريبات ناضجة بدون

بويضات وظهور تنكس زجاجي داخل الحويصلات الناضجة مع المحافظة على مخزون القشرة من الجريبات الأولية والثانوية وبأعداد موازية لمجموعة السيطرة ولكن لوحظ تناقص لأعداد الأجسام الصفراء من المبيض وحصول تنخر وتنكس في خلايا الجسم الأصفر وأيضاً وجود جريبات رتقية ولكن بأعداد قليلة في الطبقة القشرية للمبيض كما موضح بشكل (C,B,A27-4)

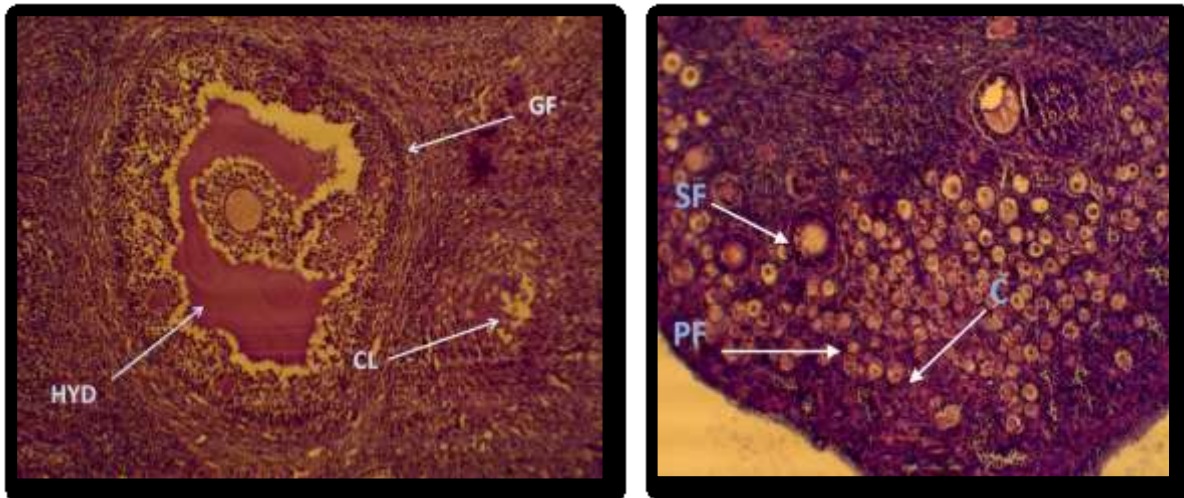


شكل (A27-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض شكل (B27-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع : جريبات المقطع : جريبات اولية (PF) والثانوية (SF) الجسم (CL) الصفراء (CL) (40 x , H&E) الجسم الأصفر (CL) (40 x , H&E)



شكل (C27-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع : الجسم الأصفر (CL) ، جريبات رتقية (AF) جريبات كراف (GF) (40 x , H&E)

في حين أن مجموعة الأرانب المحقونة بالمستخلص النباتي ذات تركيز 5 مللتر.كغم⁻¹ لم تسجل في مقاطعها أي تغيرات مرضية نسيجية على المبيض ، إذ إن سُمك قشرة المبيض وشكل وترتيب خلايا الظهارية المكعبة لم تختلف عن مجموعة السيطرة فضلاً عن وجود أعداد هائلة من الجريبات الأولية والثانوية والناضجة وترتيب خلايا الحبيبة حولها مع ظهور تنكس زجاجي داخل بعض الجريبات الناضجة . كذلك لم يحدث نزف وإحتقان دموي أو تفكك في متن المبيض وفي الطبقة القشرية كما في الشكل (B,A28-4).



شكل (A28-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض شكل (B28-4) مقطع مستعرض لنسيج مبيض معاملة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح بالمستخلص الكحولي لنبات السذب يوضح المقطع : جريبة المقطع : الجريبات الأولية (PF) والثانوية (SF) ، كراف (GF) ، الجسم الأصفر (CL) تنكس زجاجي (HYD) القشرة (C) (40 x ، H&E)

4-6-4 التغيرات النسيجية المرضية لمبيض أنثى الأرانب (الحوامل) المعاملة بتركيز

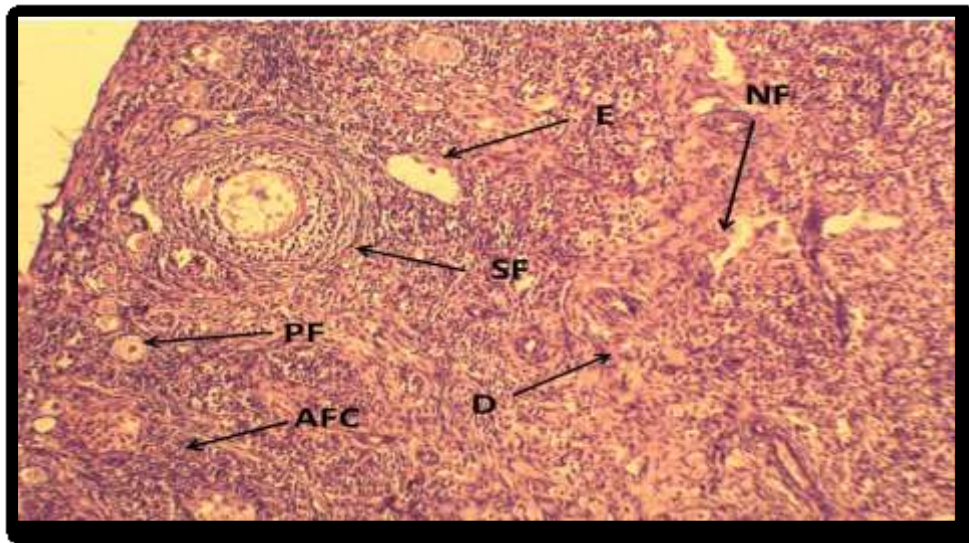
40 ملغم.كغم⁻¹ للمستخلص الكحولي لنبات السذب

أوضحت نتائج الدراسة الحالية أنّ مبايض مجموعة الحيوانات (الحوامل) المحقونة

بالمستخلص الكحولي لنبات السذب وبتركيز 40 مللتر. كغم⁻¹ من وزن الجسم ومن اليوم الثاني للحمل

ولمدة 28 يوماً على التوالي قد عانت من عدة تغيرات نسيجية تمثلت بالمحافظة على أعداد الجريبات الأولية والثانوية مقارنة بالتراكيز السابقة ولكن لم يلاحظ وجود جريبات ناضجة (Graffian follicle) مع ملاحظة وجود اعداد قليلة من الأجسام الصفراء . بالإضافة إلى ذلك تبين وجود تنخر ليفي (Fibrous Necrosis) وتجمع الخلايا الالتهابية وتكون وذمة وحصول تفكك في خلايا السدى كما في

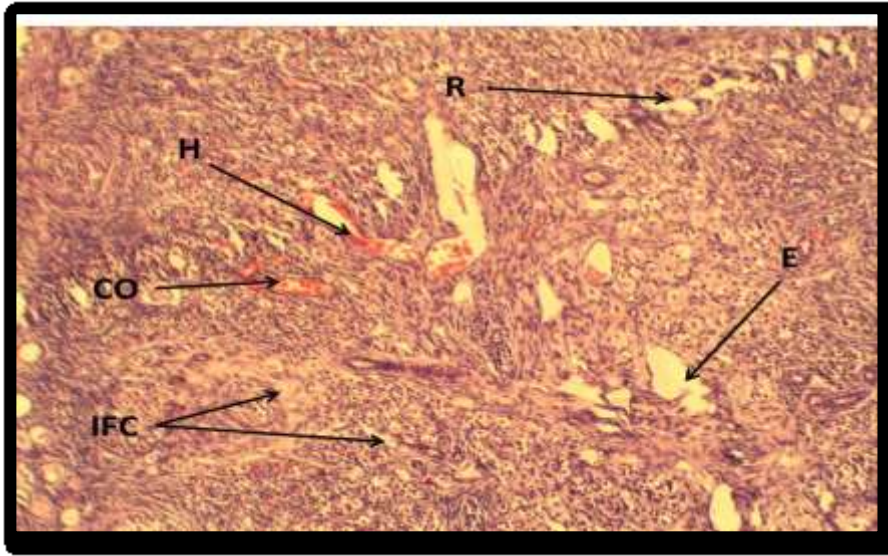
الشكل (4-29) .



الشكل (4-29) مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص ولم يجهض يوضح المقطع : الجريبات الأولية (PF) ، جريبات ثانوية (SF) ، تنخر ليفي (NF) ، تفكك خلايا السدى (D) ، تجمع الخلايا التهابية (AFC) وذمة (E) (H&E، 40 x)

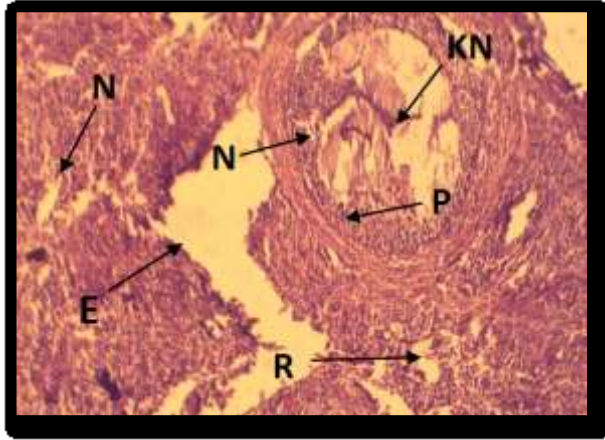
شوهد في المقطع النسيجي أيضاً حصول نزف (Hemorrhage) واحتقان دموي في متن المبيض ، فضلاً عن زيادة توسع الأوعية الدموية (Vasodilation) في المنطقة الليبية وحدوث تمزق في بعضها (Rupture in blood vessels) كما لوحظ وجود تجمع للخلايا الالتهابية كما في الشكل

(4-30)



الشكل (4-30) مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي ولم يجهض يوضح المقطع : نزف دموي (H) ، احتقان الاوعية الدموية (CO) ، تمزق (R) الخلايا، ارتشاح الخلايا التهابية (EFC)، وذمة (E) (H&E ، 40 x)

فضلاً عن ذلك تبيّن حدوث تحطم للنواة (Karyorrhexis) إذ تكون النواة مجزئة إلى قسمين في الجريبات المبيضية مع حصول تحلل لنواة الخلايا الصفراوية (Karyolysis) وفي بعضها يظهر خلية خالية من النواة كما لوحظ تغلط (pyknosis) في المادة النووية وتتخر في الجسم الأصفر وتتخر في خلايا الجريبة وتمزق كما في الشكل (4-31A,B).

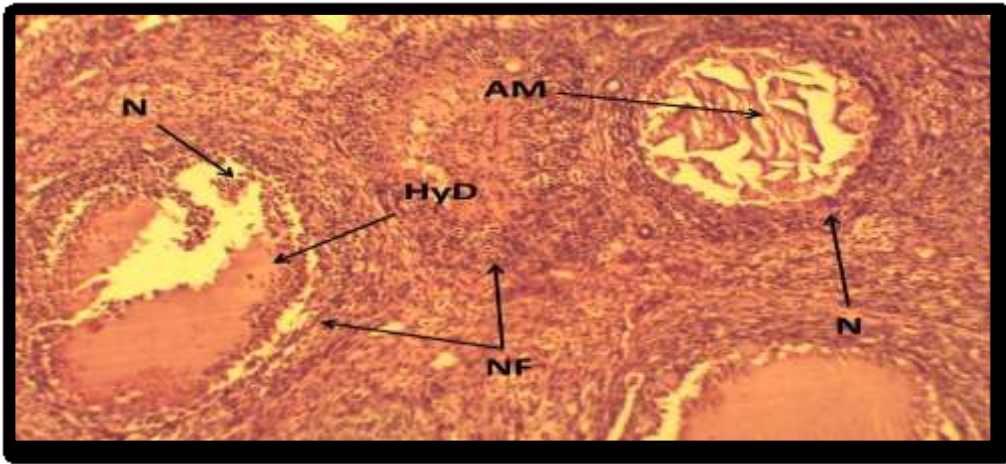


شكل (A31-4) مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي ولم يجهض يوضح المقطع : تمزق (R) في الجسم الأصفر ، تحلل النواة الخلايا الصفراوية (DC)، جريبة اولية (PF)، جريبة ثانوية (SF) تغلظ نواة خلايا جريبة (P) ، تنخر (N) في الخلايا الجريبة ، تمزق (R) في خلايا السدى وذمة (E) (40 x ، H&E)

كما كشفت الفحوصات المجهرية عن حدوث تنكس زجاجي في الجربيات الناضجة وحصول

تنخر (Necrosis) في خلاياها الحبيبية وكما لوحظ ترسيب بروتين الامايلويد في الحويصلات

المبيضية كما في الشكل (4-32) .



الشكل (32-4) مقطع مستعرض لمبيض حيوانات التجربة الحوامل المحقونة بالمستخلص النباتي ولم يجهض يوضح المقطع : جربيات ناضجة متنكسة (NF) ، تنخر (N) الخلايا الحبيبية للجريبة الناضجة ، بروتين الامايلويد (AM)، تنكس زجاجي (HYD) (40 x ، H&E) .

الفصل الخامس

المناقشة

المناقشة

5-1 تحليل المركبات الفعالة لنبات السذب *Ruta graveolens* بتقنية (GC-MS)

تظهر نتائج جدول (6) لفحص عينة المستخلص الكحولي لنبات السذب *Ruta graveolens* باستخدام جهاز (GC-MS) من أجل التعرف على طبيعة المركبات الفعالة في المستخلص وتحديد كمياتها عن طريق زمن الإحتجاز لكل مادة، شخص هذا الفحص تسعة مجاميع من المركبات الكيميائية تعود الى تسعة مجاميع من المركبات الفعالة تدرجت من الاعلى الى الادنى تركيزا تشمل الكومارينات (Coumarines) والفلافونيدات (Flavonoids) والقلويدات (Alkaloids) والبروتينات (Proteins) الفيورانوكوينولايبرز (Furanoquinolines) واحماض دهنية غير مشبعة (Unsaturated fatty acids) والكلايكوسيدات (Glycosides) دباغيات (tannins) والفينولات (Phenols) مقارنة مع دراسة (Asgarpanah و Khoshkam ، 2012 ؛ NCB، 2019). إذ تمتلك المواد الفعالة العديد من الخواص الطبية و العلاجية للعديد من الأمراض (Elaissi وآخرون، 2011).

من أهم المركبات الفعالة المفصولة من المستخلص النباتي لهذه الدراسة هما مركب الكومارينات ومركب الفلافونيد اللذان لهما دور مهم في تزويد الكائن الحي بالعديد من العناصر الغذائية الضرورية للمحافظة على الحيوية وللوقاية من الأمراض (Kappel وآخرون، 2013). ومن أهم المركبات الأساسية لمجموعة مركبات الفلافونويدات للمستخلص النباتي هما مركب الروتن (Rutin) والكوانستين (Quercetin) الذي أكسبه أهميتها الطبية والعلاجية لمختلف أنواع الأمراض الذي سبق ذكرها في الفقرة أعلاه (Ganeshpurkar و Saluja ، 2017) كما يعتبر

مركب الروتن ومركب الكوانسين من المواد الفعالة التي تسبب منع الحمل والإجهاض في الفئران والأرانب والقردة (Harat وآخرون، 2008 ؛ Gutierrez-Pajares وآخرون، 2003).

كما اتفقت هذه الدراسة مع ما أشار إليه (Asgarpanah و Khoshkam، 2012) من تداخل مركبات الفلافونويدات المستخلصة من نبات السذب مع وظيفة الجهاز التناسلي الأنثوي في الفئران إذ تؤثر على الأعضاء والهورمونات وذلك من خلال خفض مستويات الإستروجين وتؤثر أيضاً على إفرازات الهورمونات الجنسية بالإضافة إلى تغييرها من شكل المبيض ووزنه إذ تعمل كمادة مضادة للخصوبة وذلك من خلال تحفيز عضلات الرحم على الحركة السريعة وبأستمرار وزيادة عدد دورات الحيض كما تمنع من إنغراس البويضة المخصبة في الرحم وتخفض عدد الجريبات الابتدائية في المبيض، وبالتالي يعزى لمركبات الفلافونويدات والكومارينات وبالأخص مركب الكوانسين والروتين ومركب Xanthen خاصية التأثير السلبي على هورمونات المبيض والتسبب بمنع الحمل (Pandey وآخرون، 2016).

كما كشفت دراسة (Salib وآخرون، 2014) التأثير المثبط لمركبات الكوانسين والروتين ومركبات الكومارينات ومنها Xanthen على عمل الغدة النخامية (hypothalamus) (وهي الغدة المسؤولة عن إفراز هورموني FSH و LH لإفراز هورموني الإستروجين والبروجسترون المسؤولين عن نمو ونضج الجريبات المبيضية (Ovarian Follicle) وعن نمو الجسم الأصفر (Corpus Letum) مما يسبب انخفاض عدد الجريبات الأولية والثانوية وظهور زيادة في عدد الجريبات الرتيقة كما يسبب انخفاض إلى حد كبير الجريبات الناضجة (Graffian Follicle) في المبيض مما يخفض من معدل عملية التبويض.

بالإضافة إلى ما مضى تسبب التراكيز المرتفعة جداً من المستخلص الكحولي لنبات السذب الإجهاض (abortion) في الحيوانات من خلال تأثير مركبات الكومارينات على عضلات الرحم

الملساء مما يؤدي إلى زيادة توتر عضلات الرحم وزيادة حركتها من جهة ومن جهة أخرى يعمل المركب على خفض إفراز هرمون البروجسترون المسؤول على تثبيت الجنين في الرحم وبالتالي يؤدي إلى الإجهاض في مراحل مبكرة من الحمل (Nieoczym وآخرون، 2014).

جاءت هذه النتيجة متوافقة مع دراسة (Martinez-Perez وآخرون، 2017) التي أظهرت دور مركبات الفلافونويدات المعزولة من نبات السذب في عملية إجهاض الفار إذ تمتلك مركبات الفلافونيد وخاصة مادة الكوانسين فعالية هرمونية للتنافس مع الهرمونات الأوكسيتوسين (Oxytocin Receptors) المتمركزة على سطح أغشية خلايا العضلات الملساء الرحمية للإرتباط بمستقبلات هرمونية (Hormone Receptors) وذلك يفسر تأثير عضو الرحم بالتراكيز العالية من المستخلص الكحولي لنبات السذب كما ويؤثر مركب الصابونين في الفأر الحامل كونها مادة مجهزة ومضادة للغرس (Anti-implantation) من خلال قدرتها على تحفيز عضلات الرحم عبر تأثيرها في تحرير مواد ذات منشأ داخلي (Endogenous Substances) مثل الأوكسيتوسين.

ويعزى سبب توقف الأجنة عن النمو في مراحل مبكرة من الحمل لأناث الأرناب المحقونة بتركيز 40 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم كذلك عدم حدوث الحمل لأي من إناث التجربة إلى مركبات الفلافونيدات والمركبات الموجودة ضمن المستخلص النباتي وبالأخص مركبات 1H- 9 - tetrahydro - 9 - (2 - hydroxyl - 6 - oxo - 1 - ،4،3،2،Xanthen-1-1 cyclohexenyl) Matorras، 1999؛ MPA وآخرون، 2001؛ Irusta وآخرون، 2007).

5-2 التغيرات السلوكية

أظهرت الدراسة الحالية جملة من الملاحظات العيانية والمتعلقة بتأثير التجريع بحبوب منع الحمل (COCP) بتركيز 30 مللتر.كغم⁻¹ على التغيرات السلوكية للأنث البالغة حيث أدت

المعاملة بعقار حبوب منع الحمل إلى تساقط تدريجي في الشعر. ربما يرجع سبب ذلك إلى تأثير السلبي لحبوب منع الحمل على إفرازات الغدة الدرقية بحيث تقلل من تأييض هورمونات T4 للغدة الدرقية والتي بدورها تسبب خشونة الجلد وضعف بصيلات الفرو مما يسبب تساقط الفراء بشكل تدريجي (سهيل، 2016).

بينما أشارت دراسة كل من سهيل (2016) و Polis وآخرون (2018) إلى أن سبب التساقط يعزى إلى التأثير السلبي لحبوب منع الحمل (COCP) على وظائف الكبد حيث تسبب الهورمونات الستيرويدية الصناعية إنخفاضاً معنوياً في تركيز إنزيم Acid-Stable Trypsin Inhibitor Enzyme (ASTI) الكبدي والمسؤول عن إنتاج فيتامين B6 وبالتالي يؤدي إلى نقص في هورمون B6 المسؤول عن صحة الشعر ونعومته والمحافظة عليه وبذلك يؤدي إلى تساقط الفراء بصورة تدريجية.

ومن ضمن التغيرات السلوكية التي ظهرت هو السلوك العدواني لحيوانات التجربة . والذي ربما يعود إلى إرتفاع ضغط الدم وحصول زيادة في الوزن العام للجسم (Kim و Park ، 2013) حيث تسبب هرمونات حبوب منع الحمل وبالأخص هورمون الإستروجين زيادة في إفراز هورمونين هما Aldosterone و Angiotensinogen اللذان يسببان إرتفاع ضغط الدم من خلال تأثيرها على إحتباس السوائل (الأملاح) وزيادة تدفق الدم وتضييق الأوعية الدموية الشعرية (حسين، 2015). أو قد يعود السبب في ذلك ربما إلى التأثير السلبي لحبوب منع الحمل على هورمونات الجسم حيث يتسبب في حصول إضطرابات في إفرازات الغدة النخامية من خلال دور هورمون الإستروجين الصناعي في حدوث تغيرات في خصائص الخلايا العصبية الإفرازية (Secelero neuro cell و Sakamoto وآخرون، 2012).

وتوافقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج (Del-Rio وآخرون، 2018) حيث أُكدوا من خلال نتائجهم تأثير الهرمونات الستيرويدية الصناعية على الجهاز العصبي المركزي (Central Nerves System (CNS) إذ تؤثر الهرمونات الستيرويدية عن طريق المستقبلات الستيرويد على الناقلات العصبية المختلفة مثل (GABA) والسيروتونين (serotonin) والدوبامين (Dopamine) والغلوتامات (Glutamate) بعملها على زيادة تأثير الناقلات العصبية من خلال تدفق الكالسيوم وبالتالي يؤدي إلى زيادة استثارة الخلايا العصبية.

وأشار (Cortes و Klaus ، 2015) وبأن الهرمونات الصناعية تعمل على تثبيط الناقل (L) نوع (Ca^{+2}) المطلوبة لإحلال (GABA) في مرحلة ما قبل النهائي الشبكي وتعمل الهرمونات الإستروجينية على تعزيز تشابك النواقل العصبية مثل السيروتونين (Serotonin) من خلال تثبيط قناة type L (Ca^{+2}) المطلوبة لإحلال النواقل العصبية وبالتالي يعزز زيادة تشابك إنتقال الخلايا العصبية. أيضاً يعمل على منع تدهور السيروتونين (الذي يعمل على هدم النواقل العصبية أحادية الأمين) بذلك يزيد من هرمونات الإستروجين من مستويات مستقبلات السيروتونين بذلك تعمل الإستروجينات على تغيير الحالة المزاجية والعصبية لدى النساء وإن تخليق الدوبامين (الزيادة والإنخفاض) في مستوياته يعمل على تغيير حالة العصبية والمعرفية (Jacobs و D'Esposito، 2011، Herrera وآخرون، 2017).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن إناث الأرانب قد عانت من ظاهرة الخمول والتعب وانزواء الحيوانات في أحد جوانب القفص إذ يمكن أن يكون هذا الإنزواء ناتج عن إصابة الحيوانات بحالة من الإكتئاب سببها اعطاء حبوب منع الحمل وهذا يتفق مع ما أوضحه (Teixeira وآخرون، 2015) حيث أشار إلى وجود علاقة تربط بين الهرمونات حبوب منع الحمل والنشاط والخمول والتعب والحالة الفسلجية للكائن وربما يرجح سبب ظاهرة الإنعزال والاضطراب السلوكي لدى أناث

الأرانب المجرعة بهورمونات حبوب منع الحمل الصناعية إلى تأثير هورمونات حبوب منع الحمل على الجهاز العصبي المركزي (CNS) من جهة ومن جهة أخرى يؤثر على النواقل العصبية مثل (GABA والغلوتامات) وبما أن الهورمونات الجنسية تعمل عن طريق مستقبلات الستيرويد والهورمونات الجنسية لها أثر كبير في الحالة النفسية والعصبية للإناث لذا فإن التأثير السلبي لهورمونات حبوب منع الحمل الصناعية على الهورمونات الجنسية ومستقبلاتها تؤثر على مناطق في المخ التي تكون مسؤولة عن الحالة النفسية والإدراك والسلوك مما يؤدي إلى الإنعزال والإكتئاب (Goldstein وآخرون، 2010 ؛ Del-Rio وآخرون، 2018).

وربما يعزى سبب السلوك الإنفعالي والعدواني والإكتئاب لدى أنثى أرانب التجربة إلى دور هورمون الإستروجين في تنظيم هورمون السيروتونين بما في ذلك العمل على تعزيز تخليق السيروتونين ويمنع هدمه، لذا فالزيادة في تركيز هورمون الإستروجين تؤدي إلى زيادة هورمون السيروتونين ومستقبلاته في منطقة المخ في الفص الأمامي للدماغ المسؤول عن حالة العاطفية والإنفعالية والإدراك وهذا يؤثر على السلوك الطبيعي والإنفعالي مما ينتج عنه حالة العدوانية والإنفعالية (Deligiannidis وآخرون، 2013 ؛ Salman وآخرون، 2018).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية كذلك زيادة شهية الحيوانات لتناول الطعام وربما يرجع السبب في ذلك إلى استمرار اضطرابات الجهاز العصبي المركزي بسبب تناول حبوب منع الحمل ونتيجة لذلك فإنها تؤثر على الغدة الكظرية وبذلك يزداد إفراز هورمون الكورتيزول (Cortisol) المسؤول عن زيادة شهية الحيوانات لتناول الطعام خلال فترة التجربة (Klaus و Cortes ، 2015) بينما أشارت دراسة (Zethraeus وآخرون، 2016) إلى تأثير البروجستيرون في زيادة السيروتونين الذي يزيد من شهية تناول الطعام وأيضاً كشفت دراسة (De Leo وآخرون، 2016) أن حبوب منع الحمل تسبب حدوث تغيرات فسيولوجية حيث تؤدي زيادة تركيز الهورمونات المصنعة في

الجسم إلى حدوث إختلال ثانوي للغدة النخامية من حيث عدم تناسب حاجة الجسم الفعلية والإيعازات التي ترسل إليها من الغدة تحت المهاد.

من ناحية ثانية أوضحت نتائج الدراسة الحالية حدوث إرتفاع في درجة الحرارة الجسم لدى أناث الأرانب ربما يعود سببها إلى تأثير هورموني حبوب منع الحمل وهما الإستروجين والبروجسترون على نظام تنظيم درجة حرارة الجسم الطرفية (Thermo regulatory System) إذ تعمل الهورمونات الصناعية تضيق الأوعية الدموية وكذلك تؤثر على الغدد العرقية وتسبب خلل في نظام الغدة مؤدية بذلك إلى إرتفاع درجة حرارة الجسم (LiH وآخرون، 2014).

ومن الأعراض المصاحبة لتجريع حبوب منع الحمل صعوبة التنفس، وقد يعزى سبب ذلك إلى تأثير حبوب منع الحمل وبالأخص هورمون الإستروجين على العامل أو الجين المسبب لمرض الرقاص العصبي (Chorea) والمسبب لفرط إفراز الغدة الدرقية والتي تسبب زيادة في حجم الغدة بذلك يصعب البلع و التنفس أكثر صعوبة (Babu و Sharmila ، 2015) وتوافقت هذه النتيجة مع ما توصل إليه Kamanda و Mathenge (2017) من أن حبوب منع الحمل ذات علاقة بإنسداد الشرايين عن طريق تخثر الدم في الشرايين والأوردة في الرئتين للمنطقة الصدرية (Hyperplasia Nodular) مما يولد خلل في عمل الرئتين على طرح غاز ثاني أوكسيد الكربون CO_2 وإستنشاق غاز الأوكسجين O_2 مما يولد تضخم الرئتين ويولد ضيق في النفس أو صعوبة التنفس بالصورة الطبيعية.

بينت نتائج الدراسة ضعف الرؤية لدى الأرانب في الايام الاخيرة من التجريع، وقد يرجع السبب في ذلك إلى تأثير حبوب منع الحمل على العين حيث تؤثر هورمون الإستروجين على مستقبلات شبكية العين مما تسبب مضاعفات منها إلتهاب العصب البصري وإنسداد الأوعية الدموية في شبكية العين (Deschenes وآخرون، 2010 ؛ Madendag وآخرون، 2017)

وإتفقت هذه النتيجة أيضاً مع ما ذكر في (Fact sheet، 2018) من تأثير هورمون الستيرويد على العين، كما أظهرت دراسة (Giuffre وآخرون، 2017) إرتباط التقلبات الهرمونية الستيرويدية مع تغيرات في أنسجة العين.

أما فيما يخص نتائج تأثير التراكيز العالية لمستخلص نبات السذب فقد ظهرت تغيرات سلوكية متنوعة تمثلت بعلامات التعب والإجهاد ربما يعزى السبب إلى المركبات الفعالة للنبات حيث يسبب وجود مركب فيورانوكومارين (Furanocoumarin) وبالأخص مادة (Xanthan toxin) التي تمتلك سمية منخفضة، ولكن بسبب الحقن بتركيز مرتفعة 1000 مللتر.كغم⁻¹ سبب انخفاض في مستوى كريات الدم الحمراء وبالتالي يسبب فقر الدم الحاد وبذلك يؤدي إلى النحول ثم الضعف العام وبأستمرار الحقن بالنبات بالتركيز العالي يسبب تراكم المادة في الجسم ثم الموت المفاجئ (Martinez-pereza وآخرون، 2017).

ويعزى سبب أستقرار الحالة السلوكية لكل من تركيز (5 و 20 و 40 و 100) مللتر.كغم⁻¹ إلى ما أكدته دراسة (Tarique وآخرون، 2016) أن مركب الروتن يعتبر الفلافونويد الرئيسي للنبات السذب له دور في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية كما يعمل كمادة مضادة للأكسدة (Free-Radical Scavening) ومضاد للإلتهابات المعوية ومهدئ للأعصاب ويحمي الكبد وينظم إنزيماته فضلاً عن قدرته على علاج إلتهابات الكلية (Salah، 2018) كما يستعمل كمكمل غذائي في العديد من البلدان الاوربية.

3-5 التغيرات الوزنية لمعاملة حبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي لنبات السذب

أوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (7) تغيرات في أوزان الأرانب المجرعة فموياً بحبوب منع الحمل وبفارق معنوي عن مجموعة السيطرة ربما يعود السبب نتيجة تغير مؤشر كتلة جسم (BMT) حيث يفسر لزيادة الحاصلة نتيجة طبيعة الجسم ونوع الغذاء وكذلك زيادة تخليق

البروتينات وإعادة إمتصاص الأملاح والماء في الجسم (Ramadhan وآخرون، 2018). وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه كل من الباحثين (Shufelt و Merz ، 2009 ، sitruk-ware و Nath ، 2011) من أن الزيادة في تركيز هورموني الإستروجين الصناعي يؤدي إلى زيادة في تركيز هورمونين هما Angiotensinogen و Aldesteron و بزيادة تركيزهما يؤدي إلى إحتباس الماء والأملاح ومن ثم تضيق في الأوعية الدموية وكذلك زيادة في توسع شرايين الدم نتيجة لذلك بسبب إرتفاع في ضغط الدم، فقد أكد الباحثان (Park و Kim، 2013) من خلال دراستهما أن إرتفاع ضغط الدم الإنقباضي يتناسب طرديا مع الزيادة في وزن الجسم بذلك يزداد وزن الجسم وقد يعزى السبب الى ما استنتجه كل من (shufelt و Merz ، 2009 ، حسين، 2015) الذين أشاروا إلى أن إرتفاع ضغط الدم يعود إلى الفعاليات البايولوجية لهورموني حبوب منع الحمل الإستروجين والبروجستيرون من خلال تأثيرهما في تعبير نمط جريان الدم خلال الأوعية الدموية وحدوث ضغط الدم. وقد تؤثر حبوب منع الحمل على الكبد من خلال زيادة إنتاج مادة أو مركب الرنين (angio tensinogen) (renin) وحدوث (Arteriolar Fibrinoid) تجلط الدم (Thrombosis) مما يؤدي إلى إرتفاع ضغط الدم والسمنة (Dante وآخرون، 2013 ؛ Li وآخرون، 2018)

بينت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (8) أن حقن حيوانات التجربة بتركيز (5 و 20 و 40 و 100) مللتر .كلغم⁻¹ من المستخلص الكحولي لنبات السذب أدى إلى تغيرات وزنية مقارنة مع أرناب مجموعة السيطرة حيث أظهرت الأرناب المحقونة زيادة في وزن أجسام الحيوانات نتيجة لتأثير تركيز المادة الفعالة ومنها الأحماض الدهنية الغير مشبعة والبروتينات والفينولات وغيرها من المركبات المشخصة بدراستنا من المستخلص الكحولي لنبات السذب بتحليل GC-MS.

وهذا ما أكدته دراسة (Salah، 2018) إلى إمتلاك نبات السذب *T.R.* مواد ذات فعالية بيولوجية منها البروتينات والكلايكوسيدات والمستخدمة في عديد من بلدان العالم كمكمل غذائي وتؤدي الى زيادة في وزن الجسم، وتتفق هذه النتيجة مع ما استنتجه (Nascimento و Orlanda، 2015) ان مركبات الاحماض الدهنية الغير مشبعة تسبب زيادة وزنية بمقدار 1 غم في الاسبوع الواحد للجرذان وتتنخفض نسبة الزيادة الوزنية بأنخفاض تركيز المادة المحقونة، لذلك يتناسب تركيز المستخلص النباتي طرديا مع معدل الزيادة الوزنية بذلك تتدرج الزيادة الوزنية من أعلى تركيز LGGJV 100.كغم⁻¹ الى أقل تركيز 5 مللتر.كغم⁻¹.

بينما تختلف نتائج هذه الدراسة عن ما استنتجته Arthur وآخرون (2011) التي أوضحت أن الزيادة في تركيز المادة المحقونة تتناسب عكسيا مع اوزان أجسام الارانب حيث كلما ازداد تركيز المادة الفعالة كلما انخفض وزن الجسم، وتختلف نتائج الدراسات الواحدة عن الاخرى لأختلاف ظروف التجربة ونوع التغذية.

4-5 التغيرات النسجية لمبايض الأرانب المجرعة بحبوب منع الحمل

بينت نتائج الدراسة الحالية جملة من التغيرات المرضية نتيجة تأثير حبوب منع الحمل على التركيب النسجي لمبيض إناث الأرانب المحلية الحوامل وغير الحوامل منها حدوث فرط التنسج أو تليف في الطبقة القشرية والطبقة اللبية للمبيض مع إنخفاض عدد الأجسام الصفر مقارنةً بمجموعة السيطرة، و يمكن تفسير سبب التليف إلى الخلل أو الإضطراب الحاصل في نمو جريبات المبيض الذي يعود سببه إلى زيادة إفراز هورمون الشحمون الخصوي (T) (Testosterone) بنتيجة تأثير الهورمونات الستيرويدية المصنعة في حبوب منع الحمل المركبة وتأثيرها التنشيطي للإنزيمات المسؤولة عن إستقلاب هورمون (T) إلى هورمون (Estradiol (E2)) الإستراديول وبالتالي يسبب

منع التغذية الراجعة السلبية لهورمون الإستروجين ثم إستمرار إفراز هورمون T المبيض الذي يؤثر بدوره إلى حصول اضطرابات نمو الجريبات المبيضية داخل المبيض مما يولد فرط بنسج خلايا السدى (Stroma) للمبيض وقلة أعداد الأجسام الصفراء داخل المبيض (Mohammad وآخرون، 2013 ؛ Polis وآخرون، 2018). أو قد يعود السبب في ذلك إلى تأثير حبوب منع الحمل السلبية على كل من الغدة النخامية والوطاء حيث يقل إفراز هورمون FSH من الغدة وهو الهورمون المسؤول عن عملية نمو الجريبات مما يؤثر بصورة سلبية على حجم الجريبات وبذلك يعمل على زيادة سمك وتثخن الطبقة المغلفة للجريبات المتكيسة والجريبات الطبيعية (Williams وآخرون، 2012) أو قد يعود سبب فرط التنسج إلى زيادة في عملية الانقسام الخلوي والذي يتناسب طردياً مع حدوث الموت الخلوي للطبقة الحبيبية بسبب الإفراط في تخليق هورمونات الإندروجينية (De stefano وآخرون، 2011 ؛ Thakor و patel، 2014).

كما أشار Ahmed وآخرون (2012) إلى حدوث زيادة في سرعة تأثير إفراز الهورمونات الإندروجينية المبيضة والناجمة من التأثير السلبي لحبوب منع الحمل نتيجة لتسببه تنبيه مستقبلات الهورمونات الإندروجينية الموجودة على سطح خلايا المغلفة للجريبات المبيضية في الجرذ والإنسان والقرود، ويرافق هذه الزيادة في التأثير زيادة تكاثر خلايا مما يؤدي إلى فرط نسيج. كما أشارو غالي وخالد (2014) إلى أن قلة أعداد الجسم الأصفر في المبايض يعود إلى تأثير الهورمونات الاندروجينية المبيضية على هورمون البروجسترون الذي يؤدي إلى عدم تطور جريبات الأولية إلى ثانوية وثالثية بالتالي لا تحدث عملية الإباضة ومن ثم لا يتم تكوين الجسم الأصفر في مبيض الأرانب.

ومن التأثيرات السلبية لتجريع حبوب منع الحمل على التركيب النسيجي للمبيض ضمور الجريبات الأولية وظهور الجريبات الثانوية بدون خلية بيضية، ربما يعود السبب في ذلك إلى تأثير حبوب منع الحمل على الغدة النخامية الواقعة أسفل المخ (hypothalamus) وبالأخص هورمون البروجسترون الصناعي في إحداث خلل في إفرازات الغدة النخامية لهورمونات المحفزة للقند (GnRH) حيث تفرز هورمون FSH بكمية أقل من المعدل الطبيعي، كما يؤثر بصورة تثبيطية على إفراز FSHRNA وبالتالي يثبط مستقبلات الهورمون على سطح المبيض بواسطة تأثيره على البروتين المفرز من قبل الغدة النخامية (وهو الهورمون المسؤول والمحفز لتكوين الجريبات ونضوجها في المبيض) ومن ثم يؤثر على تكوين الخلية البيضية وعملية الانقسام ويثبط عملية النضج وتكوين الخلية البيضية ويقلل عدد الجريبات الأولية أو ضمورها في المبيض (Chen و Shi ، 2016).

تطابقت هذه النتيجة مع دراسة الباحثين Koyama وآخرون (2013) ونتيجة الباحثين Guida وآخرون (2011) من أن تأثير حبوب منع الحمل على الغدة النخامية في الجرذان البيض يؤثر على إفراز هورمون LH وهو الهورمون المسؤول عن نمو الجريبات في مراحلها المختلفة بالتالي يؤدي إلى نشوء جريبات ثانوية بدون بويضات.

ومن العلامات المرضية الأخرى في نسيج المبيض لوحظ حدوث تشوه في شكل الخلية البيضية ويرجح السبب في ذلك ربما إلى تأثير مركب Levonorgestrel المشتق من حبوب منع الحمل المركبة في إطالة فترة الدورة الطمثية وإختلال في التعبير الجيني LHR و FSHR في المبيض (Chen و Shi ، 2016) وهذا يتوافق مع النتيجة التي توصل إليها وأكّدها الباحث (AL-Juhaishi وآخرون، 2018) من وجود آثار جانبية لمركب Levonorgestrel على الغدة تحت المهاد والغدة النخامية إذ يمنع بشكل غير مباشر إفراز هرمون FSH البروتين وتثبيط تعبير

مستقبلات الهرمونات المحفزة أو المنبهة للجريب على سطح المبيض والتي تكون مسؤولة عن نمو ونضج الجريبات المبيضية في مراحلها المختلفة وبالتالي يؤثر على الوظيفة الفسيولوجية للمبيض. او من خلال تأثيره على مستويات البروتين LHmRNA و FsHmRNA مما يؤدي إلى تكوين تشوه في شكل الخلية البيضية المتكونة بسبب الإضطراب في تعبير البروتين وتنشيط إفراز LHmRNA و FsHmRNA.

كما أظهرت نتائج الدراسة النسيجية لمبايض الأرانب المجرعة بحبوب منع الحمل ظهور تلف أو موت خلايا (Apoptosis) السدى وتخر (Necrosis) في المبيض فقد يرجع السبب إلى إرتفاع نسبة إنزيم GOT وإنخفاض نسبة إنزيم GPT في الكبد حيث تؤدي التغيرات الإنزيمية هذه الى تدمير خلايا الكبد التي هي المسؤولة عن إزالة السموم ونزوح السموم إلى الدم وبالتالي إرتفاع نسبتها (Sitruk-Ware و Nath ، 2011 ، Salman وآخرون، 2018) وقد يعود سبب الموت الخلوي لخلايا السدى في المبيض إلى الضرر الذي تسببه حبوب منع الحمل في المبيض وإلى إضطرابات في إنتاج الطاقة ATP نتيجة التأثير السلبي للهرمونات على الغدة الدرقية وبالأخص هورمون T4 مما يؤدي إلى إنخفاض الطاقة ATP وذلك لحدوث خلل في عملية الفسفرة التأكسدية مؤدياً إلى إختلال في التوازن الداخلي للخلايا مسبباً لدخول الماء وأيون الصوديوم (Na⁺) بكميات كبيرة مسبباً إنتفاخ الخلية وزيادة تركيز الهرمونات والذي يؤدي بدوره إلى إنتفاخ المايكوندريا (Mitochondria) وفقدان الأعراف وإنفصال الرايبوسومات من الشبكة الإندوبلازمية الخشنة المايكوندريا وحدوث تحطم للنوية وبقية العضيات السايكوبلازمية ومن ثم تتحرر الإنزيمات الحالة مسببة تحلل الخلايا وموتها (مسلم وآخرون، 2014).

كما جاءت هذه النتيجة مطابقة لما توصل إليه Shalish وآخرون (2015) المتعلقة بحدوث موت خلوي للخلايا الجريبية المغلفة للبويضة وذلك من تأثير حبوب منع الحمل المركبة من

هورموني الإستروجين mestranol أو ethinylestradiol والبروجستين بجرعة تعادل 0.3 ملغم أو أكثر إذ يتم تصنيفها على إنها عالية البروجستين مما يؤثر على إفراز الهرمونات الغدة النخامية مثل LH و FSH المسؤولة على إنتاج البويض ونمو الخلايا وتنشيط موت خلايا بالتالي تسبب حبوب منع الحمل الفموية بحدوث خلل في إفراز الهرمونات من قبل الغدة النخامية مما يمنع نمو جريب المبيض ويحدث خلل في نمو الخلايا الجريبية المغلفة للجريب وبالتالي يؤدي إلى موتها.

ولقد فسر الباحث Bell وآخرون (2011) حدوث التمزق والتفكك في الانسجة البينية لمبيض الجرذ إلى تأثير تراكم هورمون الإستراديول نتيجة زيادة تركيزه في الجسم بسبب الإستمرار بأخذه فمويًا تقوم خلايا المبيض بردود فعل مختلفة للتخلص من الإستروجين مؤدية إلى إستقلاب الهورمون مما ينتج عنه تفاعلات وسطية من خلال جذور الأوكسجين الحرة مسببةً بذلك إحداث ضرر في دهون الخلية وتركيب البروتينات وتخليقها مما يسبب ضرر في الحمض النووي مسببة التفكك والتمزق.

كما يسبب تجريع حبوب منع الحمل لإناث الأرانب إلى حدوث ضمور في الجريبات الثانوية أو ضمور الجريبات الناضجة بدون خلية بيضية ويرجع السبب في ذلك إلى تأثير حبوب منع الحمل في إطالة الفترة الزمنية للدورة الطمثية والتسبب بنزيف دموي وحدث إستنزاف للجريبات الناضجة مما يؤثر على عدد الخلايا البيضية في المبيض فقد أثبتت دراسة Hall وآخرون (2015) تأثير الإستخدام المتكرر لهورمونات Levonorgestrel و Mifepristone الذين يؤديان إلى تلف وظيفة المبيض ويتسببان بشكل مباشر بتخفيض إفراز MRNA والبروتين المعبر عن LHR و FSHR المسؤولين عن تطوير ونضج الجريبات البيضية، بشكل غير مباشر من خلال منع الغدة النخامية وغدة تحت المهاد من تكوين بروتين FSH مما يؤثر على وظيفة المبيض وينتج عنه تكوين جريبات ناضجة بدون بويضات أو ضمور في الجريبات الناضجة (Abbas وآخرون، 2013).

جاءت هذه النتيجة مطابقة لما توصل إليه Ramdhan وآخرون (2018) جراء تجريب حبوب منع الحمل لفترة 60 يوم لأناث الفئران مما يسبب تأثير تثبيطي لهورمونات المفرزة من قبل الغدة تحت المهاد (hypothalamus) فتؤثر على إفراز هورمون LH والتعبير البروتيني المسؤولان عن نضج الجريبات وعملية الإباضة بوقت قصير والذي يتطلب بروتين بتركيز عالية ولكن يسبب تأثير التثبيطي للهورمونات الصناعية على الغدة النخامية ينتج بذلك جريبات رقيقة أو جريبات بدون بيوض.

ولكن لم تتطابق هذه النتيجة مع ما توصل إليه Thomas وآخرون (2013) من تسبب حبوب منع الحمل وبالأخص هورمون البروجستيرون على الفئران، إذ تسبب في زيادة حجم الجريبات المبيضية حتى يصل حجمها إلى 25 ملم في الفار والجرذ.

ومن التغيرات النسيجية المرضية الملاحظة على مبيض الأرانب هو تلف البويضة أو تشوه شكل البويضة وربما يعود تفسير ذلك إلى الإجهاد التأكسدي الذي يتعرض له المبيض نتيجة تأثير حبوب منع الحمل المركبة على الجهاز التناسلي الأنثوي وبالأخص نسيج المبيض إذ يعمل على زيادة عملية الأكسدة (Oxidation) التي تعمل على إنتاج جذور حرة في مختلف أنسجة وأعضاء جسم الكائن الحي سواء في الإنسان أو الحيوان (جاسم وآخرون، 2014)، وبالتالي يؤدي إلى تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة (reactive oxygen species (ROS) وبتراكيز عالية في السائل المحيطي للجريب الثانوي والجريب الناضج مما يؤدي إلى تلف خلية البويضة داخل الجريبات المبيضية (Gupta وآخرون، 2008)، وقد وضع حبة وحمود (2011) أهمية الكوليستيرول (Cholesterol) وضروره في إنتاج وتكوين الهورمونات الستيرويدية وأن نقصه أو زيادة تركيزه عن الحد الطبيعي في الجسم يؤدي إلى إحداث اضطراب في التوازن بين الغدة النخامية والمبيض إذ يعود الخلل إلى تثبيط هورمونات المحفزة للقند GnRH والهورمون المحفز

لنمو الجريبات FSH والهورمون اللوتيني LH وبالتالي حصول اضطراب في عمل وتركيز الهورمونات والذي قد يؤدي إلى موت خلوي أو إحداث تشوهات في شكل البويضة وعليه فسر(جاسم وآخرون، 2014) تشوة شكل البويضة وموت الخلايا الجريبية وتكون تغلط في أنوية خلايا السدى للطبقة القشرية واللبية إلى حدوث إختلال في التوازن الهورموني وذلك نتيجة تداخل تأثير الهورمونات الصناعية لحبوب منع الحمل في المراكز المسؤولة عن إفراز وتكوين الهورمونات التكاثرية، كما أوضح (Polis وآخرون، 2018) التأثير السلبي لحبوب منع الحمل في الغدد الصم التكاثرية وفي شكل ووظيفة المبيض إذ يعمل على زيادة تركيز هورمون الشحمون الخصوي (T) (Testosterone) الذي يؤدي إلى زيادة تشوهات في شكل الخلية البيضية ويؤدي الإختلال الهورموني التكاثري وإلى موت أو انحلال الخلوي في نسيج المبيض وإحداث تغلط في أنوية خلايا السدى.

وقد أكد سهيل وآخرون (2014) بأن الجرعة المنخفضة من هورمون البروجستيرون تؤثر بصورة غير مباشرة على وظيفة الهورمونات المفرزة من قبل الغدة النخامية وبالتالي تثبيط من تطور الجريبات وقد تمنع عملية الإباضة (ovulation). هذا يعود إلى عدم قدرة خلايا نسيج المبيض للتكيف مع التغيرات الناتجة عن التأثير السلبي للهورمونات الصناعية فيحدث بذلك تغلط النوى (Pyknosis) في خلايا طبقة اللبية والقشرية للمبيض والذي يمثل طور من أطوار موت الخلية.

كما أظهرت نتائج الدراسة النسيجية حصول تنكس مائي (Hydropic Degeneration) في خلايا السدى لمبيض الحيوانات المجرعة بحبوب منع الحمل وقد يرجح تفسير ذلك إلى حصول تحطم في بيوت الطاقة المايتوكوندريا نتيجة التأثير السلبي لحبوب منع الحمل في عملية التحلل السكري (Glycolysis) ونتيجة لتحطم بيوت الطاقة وحصول إنخفاض في إنتاج أدينوسين ثلاثي

الفوسفات (ATP) مما يؤدي إلى خروج أيونات الصوديوم والكالسيوم والماء إلى خارج الخلية ودخول أيونات البوتاسيوم إلى داخلها يرافقها حدوث زيادة الضغط الأزموزي بين الخلايا مما يسمح بتدفق جزيئات الماء إلى داخل الخلية وهذا بدوره سيؤدي إلى تشكل فجوات في سايتوبلازم (Cytoplasmic Vacuolation) تمثل التتكدس المائي (حسين، 2015)

كما أظهرت نتائج الدراسة النسيجية حدوث فرط تنسج (hyperplasia) في الخلايا الظهارية للطبقة القشرية لمبيض الأرانب المجرعة بحبوب (COCP) وهذه النتيجة تتماشى مع ما أشار إليه (Sakamoto وآخرون، 2012) من أن تأثير هورمون الإستروجين الصناعي على مستقبلات الهورمون ذاته المتواجدة على سطح خلايا جريبات المبيض وخلايا الطحال والغدة الدرقية في الفأر والأرانب إذ يؤثر هورمون البروجستيرون الصناعي بصورة سلبية على مستقبلاته بنوعين الفا وبيتا (Era،Estrogen receptor ERB) حيث يعبر مستقبل الإستروجين نوع بيتا بصورة كبيرة في جميع خلايا المبيض منها Corpora Lutea و Theca Cell و Granulosa Cell وحتى على الخلايا الظهارية في قشرة المبيض ويسبب زيادة التعبير الجيني (ERb) في خلايا المبيض إلى حصول زيادة في إنقسام خلاياها وتكاثرها، وهذا ما أوضحه (Otto وآخرون، 2009) إذ يؤثر هورمون الإستروجين الصناعي سلبا على خلايا الجريبة الحبيبية بسبب زيادة في مستقبلاته وتعبيره بصورة مفرطة مما يسبب زيادة في انقسام خلايا تكاثرها مسببا فرط نسيجي في خلايا المبيض (OMalley و Briskin، 2010)، كما جاءت هذه النتيجة متطابقة مع دراسة Mir وآخرون (2018) عند تجربة حقن هورمون الإستروجين الصناعي لحيوان الهامستر وخلال فترة ٧ أشهر، وعند الفحص وجد أنّ الحيوان مصاب بسرطان الكلى ويعزا سبب ذلك إلى التأثير السلبي لهورمون الإستروجين على إنقسام الخلايا وتعزيز تكاثرها وإنتاج جذور الأوكسجين الحرة

نتيجة تحرر تفاعلات وسطية بسبب زيادة تراكم هورمون الإسترايول في الجسم إذ تستخدم خلية الجسم ردود فعل مختلفة للتخلص من الإستروجين.

ومن المسببات المرضية النسيجية إحتقان الأوعية الدموية في نسيج السدى الناتج عن الإستجابة الإلتهايبية التي أحدثتها حبوب منع الحمل وبالأخص هورمون البروجسترون وربما يكمن السبب للتأثير COCP السلبي والضغط الذي تسببه على جدران الأوعية الدموية المؤدية إلى توسع الأوعية الدموية في المنطقة اللبية والقشرية للمبيض وذلك نتيجة لإستجابة للضغط المسلط عليه وزيادة في سرعة جريان الدم مما يؤدي إلى توسع الشريان (Artriole) الناتج عن الإستشارة العصبية وبذلك يولد ضغط أكبر على العاصرة قبل شعيرات الدموية (Prebloodcapillary Constrictor) مما يسبب تراكم الدم في الشعيرات الدموية المنتشرة في المبيض ينتج عن ذلك زيادة في سرعة المجرى الدموي في الأوردة المتوسعة (Soroush وآخرون، 2016 ؛ Matyanga وDzingirai ، 2018).

كما أظهرت العينات النسيجية لمبايض الأرناب المجرعة بحبوب منع الحمل ظهور وذمة (Odema) والتي تمثل المرحلة الأولى لحدوث الإلتهاب إذ تزداد عملية الترشيح الوعائي (Vascular Filtration) ثم يليها حدوث توسع للشرايين (Arterioe) وحصول زيادة في سرعة وتدفق حجم الدم في الشرايين مما يؤدي إلى زيادة في الضغط الهيدروستاتيكي (Hydrostatic Pressure) داخل الأوعية الدموية مما ينتج عنه زيادة في حركة السوائل من داخل الأوعية الدموية الشعرية بإتجاه الأنسجة والتي تتمثل بالسوائل الفسيولوجية (Transudates) (Destefano وآخرون، 2011 ؛ Madendag وآخرون، 2017).

لذلك فعند زيادة ترشيح الأوعية الدموية فإنه بذلك يسمح بحدوث حركة السوائل الغنية بالبروتين إلى السدى أو الأنسجة البينية فيسمى السائل حينذاك بالنضحة (Exudate) لذا يتميز

سائل النضحة عن السائل الفسيولوجي يكون الأول مكون من سوائل التهابية غنية بالألكتروليت والماء والبروتين ويكون ذو كثافة نوعية عالية، أما السوائل الفسيولوجية فإنها مكونة من الألكتروليت والماء والبروتين ذو كثافة نوعية واطئة مما ينتج عنه حصول الضغط الهيدروستاتيكي في حين أن النضحة ينتج عنها زيادة في الترشيح الوعائي وعند إنتشاره إلى الفسح البينية والتي تحيط بالأوعية الدموية فإنه يسبب إنخفاض الضغط الأزموزي في داخل الأوعية وإرتفاع الضغط الأزموزي في السوائل البينية للمبيض ومما يؤدي إلى زيادة تدفق الأيونات والماء إلى الفسح أو الأنسجة المحيطة بالأوعية من الخارج وعند تراكم السائل في الأنسجة خارج الأوعية الدموية الوعائية في الأنسجة البينية ضمن المنطقة اللبية تسمى الوذمة (odema) (الربيعي والجنابي، 2014 ؛ Kumar وآخرون، 2019).

من جانب آخر تسببت حبوب منع الحمل المركبة بحالة نزيف دموي (Hemorrhage) بين خلايا السدى للطبقة اللبية في مبيض الأرانب المجرعة بالهورمونات الصناعية وقد يعزا هذا الى حصول تمزق (Rupture) في جدران الأوعية الدموية والمتمثلة بغشاء قاعدي (Basement membrane) مما تسبب خروج كريات الدم الحمر (RBC) وإنتشارها ضمن أنسجة الطبقة اللبية للمبيض للنسيج المتضرر (Klaus و Cortes ، 2015).

وقد يعود السبب الى الدور السلبي لهورمونات حبوب منع الحمل وبالأخص هورمون الإستراديول على وظائف المبيض مما يسبب تفكك خلايا السدى في الطبقة اللبية والقشرية للمبيض وذلك من خلال تأثير Estradiol على مستقبلات هورمون الإستروجين ويسبب تحليلها على بطانة المبيض أو الرحم حيث يؤثر تركيز levonorgestrel في نسيج بطانة الرحم والمبيض مما يؤدي إلى تدمير مستقبلات هورمون الإستروجين في بطانة ovary uterus ويحافظ في الوقت ذاته على حدوث إنخفاض في قطرات الدم أثناء الدورة الطمثية حتى يؤدي إلى إنقطاع الطمث، يرافق ذلك

إرتفاع في تركيز الهيوغلونين في الأوعية الدموية المغذية للمبيض مما يؤدي إلى حدوث احتقان دموي وعند إنقطاع الطمث نهائياً يسبب انفجار الأوعية الدموية الشعرية مما يؤدي إلى نزيف دموي في خلايا المبيض (Zethraeus وآخرون، 2016).

أوضحت نتائج الدراسة النسيجية حالة التتسك الدهني (Fatty degeneration) في نسيج السدى لمبيض أرانب المجرعة بحبوب منع الحمل الامر الذي قد يعزى الى حدوث خلل في أيض الأحماض الدهنية مع فشل في التوازن بين كمية دهون الخارجة والداخلية للخلايا نتيجة الضرر الناجم في الغشاء الخلوي بسبب التنخر الذي يؤدي إلى تراكم الدهون في تجويف الخلايا وحدث تفجي (Vaculated) للخلايا مكوناً عدداً من الفجوات الصغيرة سرعان ما تلتحم مع بعضها مكونة بذلك فجوة كبيرة وتحتل معظم سايتوبلازم الخلية دافعة النواة مركزية الموقع باتجاه محيط الخلية (AL-hamadani وآخرون، 2007 ؛ Kim و Park ، 2013). نتيجة لذلك يحدث تراكم للكليسيردات الثلاثية الغير طبيعية (Triglycerides) ثم تنتقل أحماض دهنية حرة (Free fatty acids) إلى الخلايا والتي سرعان ما تتحول إلى كليسيردات ثلاثية طبيعية بواسطة عملية الأسترة أو تتحول إلى كولسترول (cholesterol) أو دهون مفسفرة (Phospholipids) أو ربما تتأكسد إلى جسم كيتوني (ketone body) ثم تتكون بروتينات دهنية (lipoproteins) نتيجة إرتباط الكليسيردات بمعقد مع البروتينات (Apoprotein) لتصبح جاهزة للدخول إلى الجهاز الدموي منتجتاً بذلك تراكم مستمر للكليسيردات الثلاثية (Hall وآخرون، 2015).

كما بينت عينات من المقاطع النسيجية حدوث تتسك زجاجي (Degeneration Hyaline) في نسيج مبيض الأرانب غير الحوامل المجرعة بحبوب منع الحمل في طبقة حبيبية لجريبات كراف وظهور تتسك زجاجي ضمن المسافات البينية للسدى ويعزى سبب حدوث التتسك الزجاجي إلى ترسيب وتراكم المادة البروتينية في سايتوبلازم الخلية نتيجة انحلال الأحماض

الأمينية نتيجة الضرر الذي تسببه حبوب منع الحمل من تمزق وتتخر في بعض خلايا المبيض

Heusden (Fauser و van ، 2002 ؛ سهيل وآخرون ، 2014).

5-5 التغيرات النسجية لمبيض الأرناب المحقونة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب

بينت نتائج الدراسة الحالية تغيرات نسية في مبايض الأرناب المحقونة بتركيز 250 و 500

و 1000 مللتر .كغم⁻¹ من وزن الجسم من المستخلص الكحولي لنبات السذب *Ruta*

graveolens متمثلة بإنخفاض في تطور الجريبات المبيضة وظهور أعداد قليلة من الجريبات

الأولية في نسيج المبيض ويُعزى الإنخفاض في تطور الجريبات المبيضة إلى فعالية المستخلص

الكحولي لنبات السذب في التقليل من إفراز الهرمونات المحفزة للجريبات والهرمونات اللوتينية،

فقد أكد الشيباني (2011) في دراسته أن أوراق نبات السذب لها دور في تثبيط الغدة النخامية

مما يؤدي إلى إنخفاض أعداد الجريبات الأولية والثانوية والجريبات الناضجة . بينما أشارت دراسة

الباحثين Richardson وآخرون (2016) أن المستخلص الكحولي لنبات السذب قد يعمل على

إحداث تغير في الموازنة الهرمونية مما ينتج عنه زيادة في طول الفترة الزمنية لدورة ما قبل الشبق

نتيجة لحصول زيادة في مستوى هرمون الإستروجين (estrogen) مما يؤثر عكسياً على نمو

وتطور الجريبات على إختلاف مراحلها نتيجة التغذية الإسترجاعية السالبة.

أيضاً بينت نتائج الدراسة الحالية من خلال الفحص المجهرى لنسيج المبيض حدوث إحتقان

ونزيف دموي في نسيج السدى للطبقة اللبية للمبيض. يمكن أن يعود السبب في حدوث الإحتقان

والنزف الدموي إلى الدور الفعال لنبات السذب في زيادة إنبساط العضلة المحيطة للأوعية الدموية)

Ahmed و Tabassum ، 2011).

الامر الذي يؤدي إلى حدوث توسع في الأوعية الدموية المتحللة لنسيج المبيض وزيادة تدفق

الدم في النسيج البيني للمبيض وبزيادة تراكيز المستخلص الكحولي يزداد إنسياب الدم مما يؤدي

إلى زيادة الضغط على جدران الأوعية الدموية وهذا بدوره سيسبب إلى تمزقها وحصول نزيف دموي (Taloubi وآخرون، 2013) أو ربما يعود السبب إلى دور نبات السذب في خفض ضغط الدم الشرياني بواسطة التأثير كعامل وسطي بين نوعين من العوامل الخافضة للضغط إذ يعمل على إغلاق قنوات تدفق أيونات الكالسيوم (Ca^{+2}) من خلال تحفيز مستقبلات (receptors) الواقعة على سطح أغشية الخلايا الظهارية للأوعية الدموية أو تحفيز خلايا endothelium على إفراز أيونات أكسيد النتريك (NO_x) والتي بدورها تحفز إنزيمات (catalase، peroxidase، 2- Cyclooxygenase glutathiong) على توسع الأوعية الدموية ومن ثم يزداد تدفق الدم في الأوعية الدموية الموجودة في العضلات (Kacem وآخرون، 2014).

كما لوحظ في هذه الدراسة حدوث توسف وتخر في خلايا السدى وفي الجسم الأصفر والجريبات المبيضية . ربما يعود السبب إلى حدوث اضطراب في عملية تدفق الدم في الأوعية الدموية نتيجة الإحتقان وتوسع الأوعية الدموية والنزيف الدموي مما يولد إنعدام عنصر الأوكسجين ومادة الكلوكوز وبالتالي عدم قدرة الماييتوكونديريا على إنتاج الطاقة وحدث إستنزاف في مركب أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) الخلوي الذي يؤدي إلى فشل إنسياب أيونات الكالسيوم كمضخة إلى الغشاء الساييتوبلازمي ومن ثم دخول أيونات الكالسيوم بصورة حرة إلى الساييتوبلازم مما يؤدي إلى تثبيط عملية الفسفرة الهاضمة للدهون (Phospholipase) و ثم تحطيم الغشاء الخلوي مما يؤدي إلى التخر (Smith وآخرون، 2018 ؛ Salah، 2018).

بالإضافة إلى ذلك بينت نتائج هذه الدراسة حدوث زيادة الجريبات المتكيسة أو الجريبات الرنقية. وقد يرجع السبب في هذه الزيادة إلى تغير أو تبديل في وظيفة المبيض وذلك بعد تأثر الجهاز التناسلي الأنثوي بسموم المركبات الفعالة للنباتات منها القلويدات والصابونية والفينولية

والتانينات حيث تصبح مواد سامة فقط في حالة زيادة تركيز المادة الفعالة كما أشارت لذلك دراسة (Sampaio وآخرون، 2018).

كما يسبب حدوث الإحتقان والنزيف الدموي في المبيض إلى ضعف في التزود الدموي للجريبات المبيضية وبالتالي حصول نقص في كمية الأوكسجين والمواد المغذية وفشل عملية التخلص من غاز ثاني أوكسيد الكربون CO_2 مما يؤدي إلى تراكم الغاز CO_2 والسموم في الجريبات (مسلم، 2015).

إتفقت هذه النتيجة مع ما توصل إليه عزيز وغالي (2017) من أن تأثير نبات مستخلص المائي لأوراق نبات الحلبة على الفأر الأبيض حيث أثبتت أنه كلما إزداد تركيز المستخلص إزدادت التأثيرات السلبية على الأنسجة حيث تتناسب زيادة تركيز المستخلص طردياً مع زيادة الإحتقان والنزف الدموي للمبيض. أما حدوث التخر وتوسف في أجزاء من نسيج المبيض يؤدي إلى الموت الخلوي (Apoptosis) ضمن نسيج المبيض نتيجة إرتفاع الضغط الأوزموزي من ثم إنفجارها في الغشاء البلازمي (Babu و sharmila ، 2015) وجاءت هذه النتيجة متطابقة مع دراسة (جمعة، 2007) حيث أظهرت دراسته أن حدوث التوسف والتخر نتيجة التأثيرات السمية لبعض مركبات النباتات الطبية مما تسبب تلف أو موت الخلايا حيث تمتاز هذه المركبات بكونها إنتقائية في التسبب بعملية مسخ البروتين (protein denaturation) أو تسبب تحطم في الطبقة الدهنية للغشاء البلازمي أو تثبيط من عمل إنزيمات الخلايا.

كما لوحظ في الدراسة الحالية قلة وجود الجسم الأصفر (corpus letum) في نسيج المبيض للأرانب المحقونة لجميع التراكيز ماعدا تركيز 5 ملغم.كغم⁻¹ حيث يعزى السبب إلى إرتفاع مستويات هرمون البرولاكتين (Prolactien) الذي يسبب إرتفاع نسبته إلى عدم إنتظام الدورة

الطمثية وبالتالي تراجع في نمو الجسم الأصفر يرافقه إنخفاض تركيز هرمون LH و FSH (الطائي وعبد الفتاح، 2013 ؛ الشاهري وصالح، 2015).

وقد يكمن السبب في إنخفاض هورمون LH إلى إمتلاك نبات السذب لمركبات مضادة لمستقبلات الدوبامين (D-dopaminergic receptors) مما ينتج عنه إرتفاع مستويات هورمون البرولاكتين وبالتالي يعمل على تثبيط محور (تحت المهاد - نخامية) وينتج عنه فشل في عملية نضج ونمو الجريبات وعلى مدة الإباضة وبالتالي يؤثر على تكوين الجسم الأصفر في المبيض ويؤدي إلى قلة أعداد الأجسام الصفراء (الشيباني، 2011).

بينت دراسة عزيز وغالي (2017) أن المستخلص النباتي يؤثر على أوزان المبايض فيعمل على خفضها وخفض مستوى الهرمونات المحفزة للجريب. في حين أوضحت دراسة (Beazley و Nurminskaya ، 2016) تأثير التراكيز العالية على خفض أوزان المبايض وذلك نتيجة تأثيرها المثبط على الغدة النخامية وتحت المهاد وبذلك تعمل على تقليل إفرازات الهرمونات المحفزة للجريب.

أوضحت نتائج تحليل المستخلص الكحولي لنبات السذب بتقنية (GC-MS) إحتواء المستخلص على نسبة عالية من مركبات الفلافونويدات بنسبة 47.70% وهي مركبات ذات سمية عالية وبالأخص إذا ما أخذت بتركيز عالية لذلك يعزى سبب حدوث إحتقان ونزيف دموية وتترى في أنسجة مبايض الأرانب المحقونة بتركيز 250 و 500 و 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم ، حيث أشار (Goncalves وآخرون، 2013) إلى أن مركب الروتن (Rutin) إذا ما أخذ بتركيز عالية يؤدي إلى إحتقان دموي في الرحم لما لديه من قدرة عالية في توتر عضلات الرحم مما يؤدي إلى إجهاض المرأة الحامل (Ahmad وآخرون، 2017).

كما أُكِّدَت دراسة Kappel وآخرون (2013) أنه عند معاملة إناث الفئران بمركب الكوانسين (Quercetin) بتركيز 10 مللتر.كغم⁻¹ في اليوم الواحد والمعزول من نبات السذب وجد إنخفاض كبير في عدد جريبات الأولية والثانوية والتي قد تكون جريبات رتقية في المبيض مما ينتج عنه إستنزاف إحتياطي المبيض وفشل وظيفة المبيض ويسبب أيضاً انخفاض في نسبة الحمل لدى الفئران بنسبة 70% ويمكن تعليل ذلك بتأثير مركب الكوانسين الذي يثبط عمل الإنزيم الورااثي TG2 وهو الإنزيم المسؤول عن تثبيط عمل المبيض وإنقسام وتكاثر خلايا الببيضية المخصبة (شيفاليه وآندريه، 2013 ؛ El-Gerbed، 2013).

الفصل السادس

الإستنتاجات والتوصيات

1. الاستنتاجات: Conclusions

ادت المعاملة بعقار حبوب منع الحمل بتركيز (30)مللتر.كغم-¹من وزن الجسم والمستخلص الكحولي لنبات السذب بتركيز (5-20-40-100-250-500-1000) مللتر.كغم-¹ من وزن الجسم يوميا ولمدة 28 يوم على اناث الارانب البيضاء البالغة والحوامل الى احداث تغيرات سلوكية ووزنية ونسجية تمثلت بما يلي :

١. اظهر التحليل الكيميائي للمستخلص الكحولي لاوراق لنبات السذب احتوائه على العديد من المركبات الفعالة التي تعود الى مجاميع مركبات الكومارينات، الفلافونيدات، القلويدات، البروتينات، الفيورانوكوينولأينز، الاحماض الدهنية الغير المشبعة، الكلايكوسيدات، الفينولات.

٢. ادى استخدام حبوب منع الحمل الى احداث تغيرات سلوكية متعددة منها التعب والحمول وتساقط الفراء، بينما لم تعاني مجاميع المحقونة بالمستخلص الكحولي بتركيز (40-100-20-5) مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم اي من هذه السلوكيات الا في التراكيز العالية فقد عانت من حمول وتعب وانخفاض الشهية.

٣. اظهرت نتائج التحليل الاحصائية حدوث زيادة وزنية بالنسبة للجسم و لعضو المبيض لمجموعة المجرعة بحبوب منع الحمل بنسبة اعلى من معدل الزيادة الوزنية لمجموعة المحقونة بالمستخلص الكحولي لأوراق نبات السذب.

٤. لوحظ ظهور العديد من التغيرات النسيجية المرضية في المجاميع المجرعة بحبوب منع الحمل سواء للأرانب البالغة و الحوامل تمثلت بظهور تنخر، تنكس، احتقان، نزف دموي، وتفكك في انسجة السدى، وذمات، تمزق كما شوهد تغيرات نسيجية مرضية فقط في المجاميع المحقونة بتركيز (250-500-1000)مللتر.كغم-¹من وزن الجسم منها وذمة، جريبات متنخرة ومتنكسة، احتقان ونزيف دموي، تمزق في الخلايا الظهارية اما بالنسبة لمجاميع المحقونة بالتراكيز (20-40-100) مللتر .كغم-¹ من وزن الجسم فلوحظ ظهور تغيرات نسيجية متمثلة بضمور اعداد الجريبات الاولى والثانوية وتكون جريبات رتقية ولكن لم يلحظ حدوث تغيرات نسيجية مرضية .

٥. لم تعاني اي من المجاميع الحوامل المجرعة بحبوب منع الحمل والحوامل المحقونة بتركيز (40) ملغم.كغم⁻¹ من وزن الجسم من المستخلص النباتي من الاجهاض ولم تحدث ولادة

٦. تبين بعد انتهاء فترة التجربة ان جميع المجاميع المحقونة بالمستخلص الكحولي لنبات السذب لم يحدث فيها الحمل.
٧. سبب استخدام التراكيز العالية من مستخلص كحولي لنبات السذب وبالأخص تركيز 1000 مللتر.كغم⁻¹ من وزن الجسم الى وفاة في اليوم الخامس للحقن مما يدل على ان الجرعة النصف القاتلة المذكورة بالدراسات السابقة غير موافقة لهذه الدراسة

2. التوصيات: Recommendations

١. دراسة تأثير المركبات الفعالة لنبات السذب كلا على حدة لمعرفة تأثيراتها الحيوية والعلاجية
٢. عدم استعمال التراكيز العالية من نبات السذب وبالأخص فوق تركيز 500 ملغم.كغم⁻¹ من وزن الجسم.
٣. اجراء دراسة مناعية وخلوية لمعرفة تأثير حبوب منع الحمل على الدم والكلية والقلب
٤. اجراء دراسة لمعرفة تأثير حبوب منع الحمل والمستخلص الكحولي لنبات السذب على تركيز الهورمونات المحفزة للقند : هورمون FSH وهورمون LH
٥. اجراء دراسة للمستخلص الكحولي لنبات السذب على ذكور الارانب أو الفئران لمعرفة تأثير المستخلص على جهاز تناسلي الذكري
٦. دراسة تأثير المستخلص الكحولي لنبات السذب بالتراكيز الآمنة التي اشارت اليها الدراسة لمعرفة التغيرات النسجية عند الحقن لمدة طويلة .

المصادر

• المصادر العربية :

الأطرقجي، عمار عمر ؛ الداودي ، أياد جاجات ، الموصل ، مظفر أحمد (2019) . النباتات الطبية والعطرية (الطبعة الاولى) ، دار ابن الإيثر للطباعة والنشر، جامعة الموصل .

الجنابي ، منيف صعب احمد و الحميش ؛ موسى ، محمد جاسم و السامرائي و بسام ، ضياء جاسم (2016) . دراسة تأثير المستخلص المائي لنبات كف مريم (*Vitex agnus castus*) على هرمونات الجهاز التكاثري الأنثوي للأرانب البيض المعرضة للإجهاد التأكسدي . مجلة تكريت للعلوم الصرفة ، 21(9) : 43-51.

الحاج ، حميد أحمد (2010) . التحضيرات المجهرية الضوئية النظرية والتطبيق (الطبعة الاولى) ، دار الميسرة للنشر والتوزيع ، عمان - الاردن ، ص 17 - 137.

الربيعي ، وسن عبد المنعم طه و الجنابي ، منيف صعب أحمد (2014) . دراسة تأثير إستخدام عقاري البركنيل والكلوميفين ستريت ومستخلص الشاي الأخضر على بعض المتغيرات الهرمونية والنسجية في إناث الأرانب البيض المعرضة للإجهاد التأكسدي . مجلة تكريت للعلوم الصرفة ، 19 (6) : 7-17.

الشاهري ، نهلة جاسم و صالح ، رقية أحمد (2015) . دور نبات البروكلي (*Brassica oleracea*) في علاج متلازمة متعدد الأكياس المستحدث في الجرذ الأبيض *Rattus norvegicus* . مجلة ابن الهيثم للعلوم الصرفة والتطبيقية ، 28(3) : 286-301.

الشيباني ، شروق وسام عبيد (2011) . دراسة التغيرات التناسلية والفسلجية التي يسببها مستخلص بذور الجزر *Dacus carota* L. في الجرذان المختبرية البيض . رسالة ماجستير ، جامعة الكوفة ، كلية العلوم ، قسم علوم الحياة / علم الحيوان.

الطائي ، نور صبحي و جنان ، عبد الفتاح حسيب (2014) . الدور الوقائي للزنجبيل في الحد من تأثير الطعام المجهد بإشعاع الموجات الدقيقة على بعض هرمونات السخد في الفئران البيض الحوامل . مجلة علوم الرفادين، 25(2) : 13-25.

النيساني ، حارث إسماعيل لفته ؛ الجنابي ، عبد الخالق أحمد فرحان و عبد الرحمن مصطفى علي (2017) . تأثير المستخلص الكحولي لبذور نبات الحلبة والكمون في بعض الصفات الكيموحيوية للدم لدى إناث الأرانب المحلية . مجلة جامعة تكريت للعلوم الزراعية ، 17(3) : 147-156.

جاسم ، وفاء كاظم ؛ إسماعيل ، عبد الأمير عودة و آل طعمة فاضل جواد (2014) . التغيرات النسجية في إناث الجرذان البيض البالغة عند التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشئية . مجلة جامعة كربلاء العلمية ، 12(4) : 156-169.

جمعة ، حمد جنداري (2010) . تأثيرات ثمار السبحيح في خصوبة الجرذان والتركيب النسجي للجهاز التناسلي الأنثوي . مجلة تكريت للعلوم الصرفة ، 15(3) : 221-224.

حبه ، مختار خميس و حمود ، أحلام شاكر (2011) . تأثير كلوريد المنغنيز في نسجية المبايض في الفئران البيض . مجلة بغداد للعلوم ، 8(1) : 235-243.

حسين ، هيفاء جابر (2015) . دراسة تأثير حبوب منع الحمل الفموية المركبة على ضغط الدم وتركيز خضاب الدم في نساء محافظة النجف . مجلة جامعة كربلاء العلمية ، 13(4) : 44-49.

سهيل ، أسيل إبراهيم (2014) . تأثير اقراص منع الحمل في بعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية لدى عينة من النساء في بغداد. رسالة ماجستير ، جامعة بغداد ، كلية التربية للعلوم الصرفة(ابن الهيثم) ، قسم علوم الحياة / علم الحيوان / فسلجة.

شيفالية ، أندرية (2013) . العلاج الطبيعي بالنباتات الطبية لمختلف الأمراض . ترجمة كمال هاشم حمود ، دار الرضوان ، حلب - سوريا.

- عزيز تارا آسو طاهر ، محمد عبد الهادي غالي (2017) . تأثير المستخلص المائي الحار لبذور وأوراق نبات الحلبة (*Trigonella foenum-graceum*) على التكوين الجنيني للفأر الأبيض السويسري . مجلة بغداد للعلوم ، 14(1) : 11-21 .
- غالي ، محمد عبد الهادي وخالد ، جوان (2014) . الأساسيات في علم الانسجة الحيوانية . دار الدكتور للعلوم الادارية والاقتصادية (الطبعة الاولى) ، بغداد - العراق
- غالي، محمد عبد الهادي (2013) . المرأة والجنين (الطبعة الاولى) ، دار الفراهيدي للنشر والتوزيع ، بغداد-العراق.
- محمد ، إنتصار رزاق و كاظم ، عبد الزهرة (2011) . دراسة التغيرات الهرمونية في مصل النساء اللاتي يعانين من حالة تأخر الحكمل بعد ترك حبوب منع الحمل الفموية في محافظة النجف . مجلة جامعة الكوفة لعلوم الحياة ، 3(1) : 1-15.
- مسلم ، رعد خالد موفق (2015) . تأثير المستخلص المائي الخام لنبات الزنجبيل (*Roscoe officinale Zingiber* على بعض الجوانب الدموية والتناسلية في الفئران الحوامل. رسالة ماجستير ، جامعة بغداد ، كلية العلوم للبنات ، قسم علوم الحياة / علم الحيوان.
- مطلق ، زيدان موفق ؛ جاسم ، بسام ضياء و السامرائي و ياسين ، يوسف شكوري (2018) . تأثير المستخلص المائي لنبات (*Vitex agnus castus*) على بعض وظائف وصفات مبايض إناث للأرانب البيض المعرضة للإجهاد التأكسدي . مجلة جامعة بابل / للعلوم الصرفة والتطبيقية والعلوم الهندسية ، 26(1) : 228-240.
- يوسف ، مي نافع دراسة ؛ احمد ، منيف صعب و مرتبط ، موسى محمود (2017) . التأثير العلاجي لمتلازمة التكيس المتعدد للمبايض على معيار كتلة الجسم ومرتسم دهون الدم لعينة من المريضات في مدينة تكريت . مجلة كلية مدينة العلم الجامعة ، 9(2).

● المصادر الأجنبية : References

- Abbas E. K. (2012). Effects of Testosterone Hormone on Structure of Uterus in Female Mice Balb/C. *Basrah journal of veterinary research*; 11(2).
- Abdul-Jalill, R. D. (2014). GC-MS analysis of *Calendula officinalis* and cytotoxic effects of its flower crude extract on human epidermoid larynx carcinoma (Hep-2). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(4):237-275.
- Aggarwal R. S., Mishra V. V. and Aggarwal S. V. (2013). Oral contraceptive pills: A risk factor for retinal vascular occlusion in *in - vitro* fertilization patients. *Journal of Human Reproductive Sciences*. Volume 6(1):79-82. Jan – Mar.
- Águila L., Ruedlinger J., Mansilla K., Ordenes J., Salvatici R., de Campos R. R. and Romero F. (2015). Relaxant effects of a hydroalcoholic extract of *Ruta graveolens* on isolated rat tracheal rings. *Biological Research*; 48(28):1-6.
- Ahmad M., Sahabjada, Akhtar J., Hussain A., Badaruddeen, Arshad M. and Mishra A. (2017). Development of a New Rutin Nanoemulsion and Its Application on Prostate Carcinoma Pc3 Cell Line. *EXCLI Journal*; 16):810-823. ISSN 1611-2156.
- Ahmed Y. A., Abd-Elhamied M. and M., Ali. G. K. M. (2012). Histological and Histomorphological Changes of the Rabbit Testis during Postnatal Development. *Research Journal of Veterinary Science*; 5(2):45-50. ISSN: 1819-1908.
- Al-Asmakh M. (2007). Reproductive functions of progesterone. *Middle East Fertility Society Journal*; 12(3):147-152.
- Albarici T. R., Vieira P. C., Fernandes J. B., da Silva M. F. d.-G. F. and Pirani J. R. (2010). Cumarinas e Alcaloides de *Rauia resinosa* (RUTACEAE). *Química Nova*; 33(10):2130-2134. (in Portuguese)

- AL-Daody, A. C. (1998). Chemical study on some Iraqi plant. Ph.D.Thesis, science collage, Mosul University. Iraqi.
- Al-Esmaial W. N. H. (2013). Histological and Biochemical Study on Effect of the Oral Contraceptive Pills In Experimental Male Mice. *AL-Taqani*; 26(3).
- Al-Hamdani R. Y., Al-Youzbaki W. B., Gazzi J. and Al-Jabbar A. A. (2007). Effect of Hormonal Contraceptives on Bone Profile. *Iraqi Journal of Community Medicine*; 20(4):470-475. October.
- Al-Juhaishi A. M. R., Al-Shehristani R. M. M. and Al-Obaidi Z. M. J. (2018). The Correlation of the Use of Oral Contraceptive Pills and the Risk of Ischemic Heart Disease in Perimenopausal Women. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*; 10(6):1464-1467.
- AL-Murshidi M. M. H. (2015). Histological study of ovaries of female golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences*. Volume 23(4):4141-4179.
- Alonso-Castro A. J., Ruiz-Padilla A. J., Ruiz-Noa Y., Alba-Betancourt C., Domínguez F., Ibarra-Reynoso L. D.- R., Maldonado-Miranda J. J., Carranza-Álvarez C., Blanco-Sandate C., Ramírez-Morales M. A., Zapata-Morales J. R., Deveze-Álvarez M. A., Mendoza-Macías C. L., Solorio-Alvarado C. R. and Rangel-Velázquez J. E. (2018). Self-medication practice in pregnant women from central Mexico. *Saudi Pharmaceutical Journal*; 26(6):886–890. September.
- Al-Rejaie S. S., Aleisa A. M., Sayed-Ahmed M. M., AL-Shabanah O. A., Abuohashish H. M., Ahmed M. M., Al-Hosaini K. A. and Hafez M. M. (2013). Protective effect of rutin on the antioxidant genes expression in hypercholestrolemic male Westar rat. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 13(136):1-9.
- Aminzadeh A., Sanat A. S. and Akhtar S. N. (2016). Frequency of Candidiasis and Colonization of Candida albicans in Relation to Oral Contraceptive Pills. *Iranian Red Crescent Medical Journal*; 18(10), Article Number: e38909. October.

- Arthur F. K. N., Woode E., Terlabi E. O. and Larbie C. (2011). Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona Muricata* (Linn.) aqueous extract in animals. *European Journal of Experimental Biology*; 1(4):115-124. ISSN: 2248 –9215.
- Arunkumar S. S. (2015). A Review on Synthetic Hetrocyclic Compounds in Agricultural and other Applications. *International Journal of PharmTech Research*; 8(8):170-179. ISSN: 0974-4304.
- Asarian L. and Geary N. (2013). Sex differences in the physiology of eating. *American journal of physiology, Regulatory, integrative and comparative physiology*; 305(11):1215–1267.
- Asgarpanah J. and Khoshkam R. (2012). Phytochemistry and pharmacological properties of *Ruta graveolens* L.. *Journal of Medicinal Plants Research*; 6(23):3942-3949. 21 June.
- Baird D.T., Cameron S., Evers J. L. H., Gemzell-Danielsson K., Glasier A., Moreau C., Trussell J., von Hertzen H., Crosignani P.G., La Vecchia C., Volpe A., Glasier A. and Crosignani P.G. (2015). Emergency contraception. Widely available and effective but disappointing as a public health intervention: a review. *Human Reproduction*; 30(4):751–760. 11 February.
- Beazley K. E. and Nurminskaya M. (2016). Effects of dietary quercetin on female fertility in mice: implication of transglutaminase 2. *Reproduction, Fertility and Development*; 28(7):974–981. June
- Bell, D. et al. (2011). Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature* 474 (7353):609–615. The Cancer Genome Atlas Research Network.
- Bergman Jorieke E. H., Bosman E. A., van Ravenswaaij-Arts C. M. A. and Steel K. P. (2010). Study of smell and reproductive organs in a mouse model for CHARGE syndrome. *European Journal of Human Genetics*; 18(2):171–177. February

- Briskin C. and O'Malley B. (2010). Hormone Action in the Mammary Gland. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*; 2(12), Article Number: a003178, 15 pages. December
- Chen Y. and Shi X. (2016). Repeated use of mifepristone and levonorgestrel and their effect on the ovarian function in mice. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*; 42(11):1519-1524
- Chong W. C., Wu R. and Tu Y. (2012). A Study on Tissue Processing. *International Journal of Innovative Interdisciplinary Research*; (3):37-44. ISSN 1839-9053
- Dante G., Vaccaro V. and Facchinetti F. (2013). Use of progestagens during early pregnancy. *Facts, views & visions in ObGyn*; 5(1):66-71.
- De Leo S., Lee S. Y. and Braverman L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*; 388(10047):906-918, AUGUST 27.
- De Stefano I., Zannoni G. F., Prisco M. G., Fagotti A., Tortorella L., Vizzielli G., Mencaglia L., Scambia G. and Gallo D. (2011). Cytoplasmic expression of estrogen receptor beta (ER β) predicts poor clinical outcome in advanced serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*; 122(3):573–579. September
- Del Río J. P., Alliende M. I., Molina N., Serrano F. G., Molina S. and Vigil P. (2018). Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Frontiers in Public Health*; 6. Article 141. 23 May.
- Deligiannidis K. M., Sikoglu E. M., Shaffer S. A., Frederick B., Svenson A. E., Kopoyan A., Kosma C. A., Rothschild A. J. and Moore C. M. (2013). GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: a preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*; 47(6):816-828, June
- deMedeiros S. F., deMedeiros M. A. S., Santos N. d.-S., Barbosa B. B. and Yamamoto M. M. W. (2018). Combined Oral Contraceptive Effects on Low-Grade Chronic Inflammatory Mediators in Women with Polycystic

- Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Inflammation*; Article ID 9591509, 13 pages.
- Deschênes M. C., Descovich D., Moreau M., Granger L., Kuchel G. A., Mikkola T. S., Fick G. H., Chemtob S., Vaucher E. and Lesk M. R. (2010). Postmenopausal Hormone Therapy Increases Retinal Blood Flow and Protects the Retinal Nerve Fiber Layer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 51(5):2587-2600. May
- Duijkers I. J. M., Klipping C., Grob P. and Korver T. (2010). Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*;15(5):314–325. October
- El-Gerbed Mohamed S. A. (2013). Histopathological and ultrastructural effects of methyl parathion on rat testis and protection by selenium. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 3(8):S53-S63.
- Fact Sheet (2018). Contraceptive Use in the United States. Guttmacher Institute, July. References are available in the HTML version: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/contraceptive-use-united-states>
- Fazio F., Saoca C., Piccione G., Kesbiç O. S. and Acar Ü. (2016). Comparative Study of Some Hematological and Biochemical Parameters of Italian and Turkish Farmed Rainbow Trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792). *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*; 16(3):715-721. ISSN: 1303-2712.
- Forsatkara M. N., HedayatiRadb M. and Luchiari A. C. (2018). “Not tonight zebrafish”: the effects of *Ruta graveolens* on reproduction. *Pharmaceutical Biology*; 56(1):60–66
- Foster D. G., Hulett D., Bradsberry M., Darney P., and Policar M. (2011). Number of Oral Contraceptive Pill Packages Dispensed and Subsequent Unintended Pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*;117(3), March.

- Freyer G., You B., Villet S., Tartas S., Fournel-Federico C., Trillet-Lenoir V., Hamizi S., Colomban O., Chavernoz N. and Falandry C. (2014). Open-label uncontrolled pilot study to evaluate complementary therapy with *Ruta graveolens* 9c in patients with advanced cancer. *Homeopathy*.103, 232e238: 232-238
- Ganeshpurkar A. and Saluja A. K. (2017). The Pharmacological Potential of Rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*; 25(2):149-164, February.
- Gelayee D. A., Abdelwuhab M. and Asrie A. B. (2017). In vivo antiplasmodial activity evaluation of the leaves of *Ruta chalepensis* L. (*Rutaceae*) against *Plasmodium berghei*. *Discovery Phytomedicine*; 4(1):1-7.
- Gentile M. T., Ciniglia C., Reccia M. G., Volpicelli F., Gatti M., Thellung S., Florio T., Melone M. A. and Colucci-D'Amato L. (2015). *Ruta graveolens* L. induces death of glioblastoma cells and neural progenitors, but not of neurons, via ERK 1/2 and AKT activation. *PLoS ONE*; 10(3), e0118864. March
- Giuffrè G., Di Rosa L., Fiorino F., Bubella D. M., and Lodato G. (2007). Variations in Central Corneal Thickness during the Menstrual Cycle in Women. *Cornea*; 26(2), February.
- Goldstein J. M., Jerram M., Abbs B., Whitfield-Gabrieli S. and Makris N. (2010). Sex Differences in Stress Response Circuitry Activation Dependent on Female Hormonal Cycle. *The Journal of Neuroscience*, January Journal of Neuroscience, 13 January; 30(2):431-438.
- Gonçalves C. F., Santos M. C., Ginabreda M. G., Fortunato R. S., Carvalho D. P. and Ferreira A. C. F. (2013). Flavonoid Rutin Increases Thyroid Iodide Uptake in Rats. *PLoS ONE*; 8(9), e73908. September
- Guida M., Marra M. L., Palatucci V., Pascale R., Visconti F. and Zullo F. (2011). Emergency Contraception: An Updated Review. *Translational Medicine @ UniSa*; 1(1):271–294. September – December. ISSN 2239-9747.

- Gupta A. (2014). Pharmaceutically Important Fenugreek. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*; 5(4):78-86. July – August
- Gutiérrez-Pajares J. L., Zúñiga L. and Pino J. (2003). *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reproductive Toxicology*; 17(6):667-672, November–December.
- Hall K. S., Steinberg J. R., Cwiak C. A., Allen R. H. and Marcus S. M. (2015). Contraception and Mental Health: A Commentary on the Evidence and Principles for Practice. 212(6), Pages 740–746, June
- Hamdiken M., Bouhalit S. and Kechrid Z. (2018). Effect of *Ruta chalepensis* on Zinc, Lipid Profile and Antioxidant Levels in the Blood and Tissue of Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats Fed Zinc-Deficient Diets. *Canadian Journal of Diabetes*; 42(4):356–364.
- Harat Z. N., Sadeghi M. R., Sadeghipour H. R., Kamalinejad M. and Eshraghian M. R. (2008). Immobilization effect of *Ruta graveolens* L. on human sperm: A new hope for male contraception. *Journal of Ethnopharmacology*; 115(1):36-41, 4 January
- Herrera A. Y., Hodis H. N., Mack W. J. and Mather M. (2017). Estradiol Therapy After Menopause Mitigates Effects of Stress on Cortisol and Working Memory. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 102(12):4457–4466, 1 December
- Irusta G., Murphy M. J., Perez W. D. and Hennebold J. D. (2007). Dynamic expression of epoxyeicosatrienoic acid synthesizing and metabolizing enzymes in the primate corpus luteum. *Molecular Human Reproduction*. Volume 13(8):541–548,
- Jacobs E. and D'Esposito M. (2011). Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *Journal of Neuroscience*; 31(14):5286-93 April 6.
- Jafar S. M. J. (2008). In Vitro Thrombolytic/Fibrinolytic Effects of Rue Aqueous Distilled Extract. *Journal of Al-Nahrain University*. 11(1):28-33, April, Science.

- Kacem M., Simon G., Leschiera R., Misery L., ElFeki A. and Nicolas Lebonvalle. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Ruta chalepensis* L. extracts on LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*. 51(2):128–141.
- Kamanda M. I. and Mathenge M. I. (2018). Simultaneous occurrence of five prothrombotic induced vaso-occlusive phenomena and focal nodular hyperplasia due to prolonged use of combined oral contraceptive pills. *The British Journal of Radiology Case Report*; 4(3), 20170070
- Kappel V. D., Zanatta L., Postal B. G. and Silva F. R. M. B. (2013). Rutin potentiates calcium uptake via voltage-dependent calcium channel 3 associated with stimulation of glucose uptake in skeletal muscle. *Archives of Biochemistry and Biophysics*; 532(2):55-60, 15 April
- Karamat F., Olry A., Doerper S., Vialart G., Ullmann P., Werck-Reichhart D., Bourgaud F. and Hehn A. (2012). CYP98A22, a phenolic ester 3'-hydroxylase specialized in the synthesis of chlorogenic acid, as a new tool for enhancing the furanocoumarin concentration in *Ruta graveolens*. *BMC Plant Biology*; 12(152):1-13.
- Katzung B. G. and Trevor A. J. (2015). Basic and Clinical Pharmacology. Thirteenth Edition, *McGraw-Hill Education*, ISBN: 978-0-07-182641-9
- Kim M. J., Park J.-H., Kwon D. Y., Yang H. J., Kim D. Sol., Kang S., Shin B. K., Moon N. R., Song B.-S., Kim J.-H. and Park S. (2015). The supplementation of Korean mistletoe water extracts reduces hot flushes, dyslipidemia, hepatic steatosis, and muscle loss in ovariectomized rats. *Experimental Biology and Medicine*; Volume 240(4):477-487.
- Klaus H. and Cortés M. E. (2015). Psychological, social, and spiritual effects of contraceptive steroid hormones. *The Linacre Quarterly*; 82(3):283–300
- Koyama A., Hagopian L. and Linden J. (2013). Emerging options for emergency contraception. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*; 7:23-35

- Krogh D. (2013). *Biology: A Guide to the Natural World*. Fifth Edition, Pearson. ISBN: 978-0321946768. 29 August
- Kumar P. and Sait S. F. (2011). Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *Journal of Human Reproductive Sciences*; 4(1), Jan-Apr
- Kumar Y., Kotwal N., Singh Y., Upreti V., Somani S. and Kumar K. V. S. H. (2019). A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 7:551-556
- Li H. W., Lo S. S. and Ho P. C. (2014). Emergency Contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*; 28(6):835-844. August
- Liang Y.-X., Liu L., Jin Z.-Y., Liang X.-H., Fu Y.-S., Gu X.-W. and Yang Z.-M. (2018). The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Scientific Reports*; 8. Article number: 712, 12 pages.
- Loonat F. and Amabeoku G. J. (2014). Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of the Leaf Methanol Extract of *Ruta Graveolens* L. (Rutaceae) in Mice and Rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*; 11(3):173-181.
- Macias H. and Hinck L. (2012). Mammary gland development. *Advanced Review*; 1, Issue4):533-557. July/August, Wiley Online Library
- Madendag Y., Acmaz G., Atas M., Sahin E., Tayyar A. T., Madendag I. Ç., Özdemir F. and Senol V. (2017). The Effect of Oral Contraceptive Pills on the Macula, the Retinal Nerve Fiber Layer, and Choroidal Thickness. *Medical Science Monitor*; 23):5657-5661. November 27.
- Mallepell S., Krust A., Chambon P. and Briskin C. (2006). Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland". *Proceedings of*

the National Academy of Sciences of the United States of America; 103(7):2196 -2201.

Mansour M. M., Machen M. R., Tarleton B. J., Wiley A. A., Wower J., Bartol F. F. and Goyal H. O. (2001). Expression and Molecular Characterization of Estrogen Receptor Alpha Messenger RNA in Male Reproductive Organs of Adult Goats. *Biology of Reproduction*; 64(5):1432–1438

Martínez-Pérez E. F., Hernández-Terán F. and Serrano-Gallardo L. B. (2017). In Vivo Effect of *Ruta Chalepensis* Extract on Hepatic Cytochrome 3A1 in Rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*; 14(4):62-68.

Matorras R., Ruiz J. I., Perteagudo L., Barbazan M. J., Diaz A., Valladolid A. and Sanjurjo P. (2001). Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*; 29(4):293-297

Matyanga C. M. J. and Dzingirai B. (2018). Clinical Pharmacology of Hormonal Emergency Contraceptive Pills. *International Journal of Reproductive Medicine*; Article ID 2785839, 5 pages.

Mir D., Ardabilgazar A., Afshariyamchlou S. and Sachmechi I. (2018). Malignant Hypertension in Association with Low Estrogen Dose Oral Contraceptives: Case Report and Review of Literature. *Cureus*; 10(7), Article Number: e2978. 13 July

Mohammad N. S., Nazli R., Khan M. A., Akhtar T., Ahmad J. and Zafar Z. (2013). Effect of Combined Oral Contraceptive Pills on Lipid Profile, Blood Pressure and Body Mass Index in Women of Child Bearing Age. *Khyber Medical University journal (KMUJ)*; 5(1):22-26

Mounira M. (2015). Evaluation of toxicity in mice and rats and antioxidant activities of *Ruta montana* L. extracts. Doctorate of Sciences Thesis, University of Ferhat Abbas Sétif, Faculty of Nature Science and Life, Department of Biology and Animal Physiology/ Animal Physiology, Algeria

- MPA_(Methacrylate_Producers_Association) (1999). Summaries of Methacrylate Toxicity Studies Conducted in Japan. *Ministry of Health and Welfare, Japan*; EPA Doc No. 88990000238; Fiche No. OTS0559766. 8 February
- Nasirinezhad F., Khoshnevis F. M., Parivar K. and Ami G. (2009). Antifertility effect of aqueous extract of arial part of *Ruta graveolens* on immature female Balb/C mice. *Physiology and Pharmacology*. 13(3):279-287
- Nicola S. M. (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*; 191(3):521–550. April
- Nieoczym D., Socała K., Raszewski G. and Wlaź P. (2014). Effect of quercetin and rutin in some acute seizure models in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 54:0-58, 3 October
- Ochako R., Okal J., Kimetu S., Askew I. and Temmerman M. (2018). Female sex workers experiences of using contraceptive methods: a qualitative study in Kenya. *BMC Women's Health*; 18(105):10 pages.
- Odeyemi S. and Bradley G. (2018). Medicinal Plants Used for the Traditional Management of Diabetes in the Eastern Cape, South Africa: Pharmacology and Toxicology. *Molecules*; 23(11). Article Number 2759, 19 pages
- Orlanda J. F. F. and Nascimento A. R. (2015). Chemical composition and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) volatile oils, from São Luís, Maranhão, Brazil. *South African Journal of Botany*; 99:103–106, July.
- Otto C., Fuchs I., Kauselmann G., Kern H., Zevnik B., Andreassen P., Schwarz G., Altmann H., Klewer M., Schoor M., Vonk R. and Fritzemeier K. H. (2009). GPR30 does not mediate estrogenic responses in reproductive organs in mice. *Biology of Reproduction*; 80(1):34–411, January
- Pandey P., Mehta A. and Hajra S. (2016). Evaluation Of The Immunomodulatory Activity Of The Alcoholic Extracts Of *Ruta*

- Graveolens* Leaves. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(11), 5 pages.
- Panzer C., Wise S., Fantini G., Kang D., Munarriz R., Guay A. and Goldstein I. (2006). Impact of Oral Contraceptives on Sex Hormone-Binding Globulin and Androgen Levels: A Retrospective Study in Women with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*; 3(1):104–113
- Park H. and Kim K. (2013). Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. *BMC Women's Health*; 13(39):7 pages
- Polis C. B., Hussain R. and Berry A. (2018). There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive induced menstrual bleeding changes. *Reproductive Health*; 15(114):1-17.
- Pronczuk, J. (1989). Rutaceae. www.ipcs.org.
- Radotra I., Gardiner S. and Barnes D. A. (2018). Phytophototoxic Injury at a Burns Unit: The Ungraceful After-Effects of the “Common Rue” Plant. *Journal of Burn Care & Research | Oxford Academic - Oxford Journals*; 39(6):1064-1066. 23 October
- Ramadhan R. C., Simonds E., Wilson C., Loukas M., Oskouian R. J. and Tubbs R. S. (2018). Complications of Subcutaneous Contraception: A Review. *Cureus*; 10(1), Article Number: e2132. 10 pages.
- Ratheesh M. and Helen A. (2013). Oral administration of alkaloid fraction from *Ruta graveolens* inhibits oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmaceutical Biology*, 51(12):1552-1558
- Ratheesh M., Shyni G. L., Sindhu G. and Helen A. (2011). Inhibitory effect of *Ruta graveolens* L. on oxidative damage, inflammation and aortic pathology in hypercholesteromic rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*; 63(3):285-290, March

- Rawla P., Raj J. P., Thandra K. C. and Bandaru S. S. (2017). Superior Mesenteric Vein Thrombosis in a Patient on Oral Contraceptive Pills. *Gastroenterology Research*; 10(6):380-382
- Richardson J. S. M., Sethi G., Lee G. S. and Abdul Malek S. N. (2016). Chalepin: isolated from *Ruta angustifolia* L. Pers induces mitochondrial mediated apoptosis in lung carcinoma cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 16(389):1-27.
- Sakamoto H., Takahashi H., Matsuda K.-I., Nishi M., Takanami K., Ogoshi M., Sakamoto T. and Kawata M. (2012). Rapid signaling of steroid hormones in the vertebrate nervous system. *Frontiers in Bioscience*; 17):996-1019, January 1, Article Number: 3970
- Salah B. A.-A. M. (2018). Histological Effects of Aqueous Extract of Saffron Flowers *Crocus sativus* on Ovaries and Oviduct of Females White Mice *Mus musculus*. *Tikrit Journal of Pure Science*; 23(2):1-8.
- Salib J. Y., El-Toumy S. A., Hassan E. M., Shafik N. H., Abdel-Latif S. M. and Brouard I. (2014). New quinoline alkaloid from *Ruta graveolens* aerial parts and evaluation of the antifertility activity. *Natural Product Research*; 28(17):1335-1342.
- Salman S. T., Hussein A. A. and Saadi R. K. (2018). Effect of Combined Oral Contraception on Coagulation Profiles in Women Attending Fertility Control Clinic in Baqubah City- Iraq. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*; 60(1):47-51.
- Sampaio O. M., Vieira L. C. C., Bellete B. S., King-Diaz B., Lotina-Hennsen B., da Silva M. F. d.- G. F. and Veiga T. A. M. (2018). Evaluation of Alkaloids Isolated from *Ruta graveolens* as Photosynthesis Inhibitors. *Molecules*; 23(10), Article Number 2693, 12 pages
- Selvaraj G., Kaliamurthi S., Thirungnasambandam R., Vivekanandan L. and Thangavel B. (2014). Anti-Nociceptive Effect in Mice of Thillai Flavonoid Rutin. *Biomedical and Environmental Sciences*; 27(4):295-299

- Shaher W. S. (2013). Some Histo-physiological Effects of Azadirachta excelsa (Jack) Leaf Extract on Reproductive Organs and Fertility of Female albino Mice (*Mus musculus*). *Rafidain journal of science*, 24(6):1-9.
- Shahnazi M., Khalili A. F., Kochaksaraei F. R., Jafarabadi M. A., Banoi K. G., Nahae J. and Payan S. B. (2014). A Comparison of Second and Third Generations Combined Oral Contraceptive Pills' Effect on Mood. *Iranian Red Crescent Medical Journal*; 16(8, Article Number: e13628. August
- Shalish W. K., Nada S. M. and Yahya A. I. (2015). Effect of Contraceptive Pills, Fungal Alkaloids and Wild Carrot Seeds Oil on Apoptosis in Albino Female Mice Lymphocytes. *Journal of Biotechnology Research Center*; 9(2):61-66
- Sharmila V. and Babu T. A. (2015). Oral contraceptive pills induced hemichorea in an adolescent female with polycystic ovarian disease. *Indian Journal of Pharmacology*; 47(2):232-234. April
- Sheldon C. A., Kwon Y. J., Liu G. T. and McCormack S. E. (2015). An integrated mechanism of pediatric pseudotumor cerebri syndrome: evidence of bioenergetic and hormonal regulation of cerebrospinal fluid dynamics. *Pediatric Research*; 77(2):282-289, February
- Shufelt C. L. and Merz C. N. B. (2009). Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*; 53(3):221-31. 20 January.
- Sitruk-Ware R. and Nath A. (2011). Metabolic effects of contraceptive steroids. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*; 12(2):63-75. Article: 63. June.
- Smith M. E., Percy K. and Ritz R. B. (2018). Acute Superior Mesenteric Venous Thrombosis in a Young Patient Without Risk Factors. *Emergency Medicine*; 50(10):199-202. October
- Sorosh A., Farshchian N., Komasi S., Izadi N., Amirifard N. and Shahmohammadi A. (2016). The Role of Oral Contraceptive Pills on

- Increased Risk of Breast Cancer in Iranian Populations: A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*; 21(4), December):294-301
- Speroff L. and Darney P. D. (2010). Clinical Guide for Contraception, Fifth edition, *Lippincott Williams & Wilkins (LWW), a Wolters Kluwer business Publisher*, 30 November. ISBN: 9781608316106.
- Stickel S., Wagels L., Wudarczyk O., Jaffee S., Habel U., Schneider F. and Chechko N. (2019). Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan - An fMRI review. *Journal of Affective Disorders*. 246:556–570.
- Suvarna S. K., Layton C. and Bancroft J. D. (2019). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th Edition. Elsevier Ltd. ISBN: 9780702068874
- Tabassum N. and Ahmad F (2011). Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacognosy Reviews*; 5(9):30-41. January-June
- Tabrizi A. D., Gharabaghi P. M., Hesari F. S., Sadeghi L., Zamanvandi S., Sarbakhsh P. and Ghojzadeh M. (2016). Impact and mechanistic role of oral contraceptive pills on the number and epithelial type of ovarian cortical inclusion cysts; a clinicopathology and immunohistochemical study. *Diagnostic Pathology*. 11:30. 6 pages.
- Taloubi L. M., Rhouda H., Belahcen A. Smires, N., Thimou A. and Mdaghri A. A. (2013). An Overview of Plants Causing Teratogenicity: Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*; 4(2):516-519.
- Tarique M., Siddiqui H. H., Khushtar M. and Rahman A. (2016). Protective effect of hydro-alcoholic extract of *Ruta graveolens* Linn. leaves on indomethacin and pylorus ligation-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*; 7(1):38-43.
- Teixeira A. L., Ramos P. S., Vianna L. C. and Ricardo D. R. (2015). Effects of Ovarian Hormones and Oral Contraceptive Pills on Cardiac Vagal Withdrawal at the Onset of Dynamic Exercise. *PLoS ONE*; 10(3), e 0119626. March.

- Thakor A. P. and Patel A. J. (2014). Normalizing of estrous cycle in polycystic ovary syndrome (PCOS) induced rats with *Tephrosia purpurea* (Linn.) Pers.. *Journal of Applied and Natural Science*; 6(1):197-201
- Thomas R. L., Halvorson L. M., Carr B. R., Doody K. M. and Doody K. J. (2013). Efficacy of Combined Contraceptive Vaginal Ring Versus Oral Contraceptive Pills in Achieving Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Suppression in Egg Donor In Vitro Fertilization Cycles. *Journal of Reproduction & Infertility*; 14(4):207-213.
- van Heusden A. M. and Fauser B. C. J. M. (2002). Residual ovarian activity during oral steroid contraception. *Human Reproduction Update*; 8(4):345–358, July.
- Warnakulasuriya S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*; 125(6):582–590, June
- Weisberg E., Merki-Feld G. S., McGeechana K. and Ian Fraser S. (2015). Randomized comparison of bleeding patterns in women using a combined contraceptive vaginal ring or a low-dose combined oral contraceptive on a menstrually signaled regimen. *Contraception*. 91(2):121–126
- Williams C. J., and Erickson G. F. (2012). Morphology and physiology of the ovary. In *Endocrinology of Female Reproduction* (R. Rebar, ed.). Accessed January 14, 2014, from Endotext website: <http://www.endotext.org/chapter/morphology-and-physiology-of-the-ovary>
- Zethraeus N., Dreber A., Ranehill E., Blomberg L., Labrie F., von Schoultz B., Johannesson M. and Hirschberg A. (2016). Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women-a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 101(11):4046-4053. 1 November.

Summary

The study was executed at the collage of Education for Pure Sciences / Department of biology with the aim of studying the effect of alcohol extract the plant of rue *Ruta graveolens* L. and contraceptive pills on behavioral changes of adult rabbits and pregnant , as well as the weight and histological changes of rabbit ovaries . The study was conducted on 22 female white rabbits aged between 5-10 months and weights ranging from 700 to 1500 g. The animals were divided into 9 groups. Each group contained one male and two female adult rabbits, a group of which was orally administered oral contraceptive pills. At a concentration of 30 mg. Kg-1 of body weight per day for 28 days while other groups were injected at a concentration of 5, 20, 40, 100, 250, 500, 1000 mg. Kg-1 of body weight per day for 28 days of the alcoholic extract of the rue plant, and animal was orally administered Comparison with distilled water

The semi-lethal Adopted dose (LD50) of the rue alcohol extract of 2500 mg. Kg⁻¹ body weight was depending on the results of previous studies. The chemical analysis of the alcoholic extract of the rue plant using GS-MS showed the separation of nine active compounds 1 1H-Xanthen-1-one, 2,3,4,9-tetrahydro-9- (2-hydroxy-6-oxo- 1-cyclohexeny) Which goes back to the coumarin group the highest presence in the extract was 44.0%, while the other compounds varied to the lowest concentration of phenolic compound 2-Propenoic acid, 2-methyl- Cetyl ester Octyl methacrylate n-Octyl methacrylate Methacrylic acid, octyl ester. Octyl 2-methy and extreme %0.23 .

. Depending on the results of this experiment, he studied the effect of injecting alcoholic extract of the rue plant at a concentration of 40 mg.

Summary

Kg^{-1} body weight and dosing pills at a concentration of 30 mg. Kg^{-1} starting from the second day of pregnancy and for the same duration, And histology of pregnant rabbit ovaries. The results indicated:

- 1- rabbits dosed with birth control pills suffered from isolation, depression, lethargy, fatigue and the occurrence of fur loss and nervous reactions among them After the end of the experiment, weights of rabbits recorded an increase in the overall body weight by (150.0) g compared to the control group which reached (5.35)g.. Ovaries at a rate of (0.10) g for the control group, which was (0.078). The histological study also showed satisfactory changes in the tissue of rabbit ovaries dosed with birth control pills, where hyperplasia was observed and a decrease in the number of mature primary and secondary follicle cells. Several histolytic follicles (Atresia follicle) , but in the medulla region was observed rupture and necrosis and dissolution and disaggregation of stroma cells, and the occurrence of inflammatory cells and the occurrence of degeneration (fatty and hyaline and hydropic) Not for the occurrence of necrosis of fibrous and cellular integration
- 2- The results of injection of female rabbits into the peritoneal cavity at a concentration of 250, 500, 1000 mg. Kg^{-1} of body weight from the extract of alcoholic extract of the plant rue reduced severely weight loss and anepithymia for food and the appearance of signs of tired , stress and lethargy and then death on the fifth day of injection at the concentration of 1000 mg. Kg^{-1} body weight ,Anatomy sections showed ovarian follicular atrophy with different stages and corpus luteum atrophy, egg cell separation from granule cells of Graffian follicles, While was represented Behavioral changes in female rabbits were injected at 250, 500 mg. Kg^{-1} body

Summary

weight showed signs of fatigue and lethargy and decreased appetite but less than rabbits injected at 1000 mg. Kg⁻¹ of body weight. Tissue sections showed a decrease in the thickness of the ovarian cortex, atrophy in the number of primary and secondary follicles, graffian follicles and corpus letum, the appearance of cystic follicles and the occurrence of blood congestion in the stroma cells, and the occurrence of desquamation among the coated layers of the follicular cells.

- 3- Injections of rabbits injected at a concentration of 5, 20, 40 and 100 mg. Kg⁻¹ were not observed for any signs of fatigue or tired and An increase in the overall body weight was observed for both the concentration of 20, 100, 40 mg. Kg⁻¹ of body weight The concentration of 5 mg. Kg⁻¹ body weight was not significantly different from the control group, while ovarian weights were observed to increase the weight of the ovaries to 40 and 100 mg. Kg⁻¹ from the control group. The concentrations of 20,5 mg. Kg⁻¹ were not significantly different from the control group , tissue sections showed of injected rabbit ovaries at a concentration of 100 mg. Kg⁻¹ body weight a decrease in Mature follicles and the preparation of corpus letum and the Atresia of follicular and degenerative follicles and necrosis, and the absence of mature follicles from the egg, and did not notice a change in the appearance of primary and secondary follicles, as for the concentration of 20, 40 mg. Kg⁻¹ They have reduced the number of mature follicles and the small size of the egg in graffian follicles The presence of hyaline degeneration Atresia follicle , while maintaining the number of primary and secondary follicles similar

Summary

to the control group, while no histological changes were observed in the group of rabbits injected at a concentration of 5 mg.

- 4- The results of the pregnant rabbit dosage test indicated a concentration of 30 mg. Kg⁻¹ body weight with birth control pills starting from the second day of pregnancy , the appearance of signs of fatigue and isolation and fall in the fur did not occur abortion or birth as the embryos stopped growing in the first week of the dose, The tissue sections showed a decrease in the thickness of the corpus letum, and the occurrence of abnormalities in the form of the egg and the , as for pregnant women injected at a concentration of 40 mg. Kg⁻¹ body weight. Of the extract Alcoholic plants of the rue plant starting from the second day of pregnancy, the emergence of signs of isolation and falling in the fur did not occur abortion or birth as embryos stopped growing on the fifth day of injection, tissue sections showed a decrease in the number of corpus letum and the occurrence of decomposition and necrosis in its cells, and the emergence of vasodilation blood vessels and the occurrence of Necrosis, congestion and Hemorrhage ,
- 5- Generally, when dissected mature groups injected at a concentration of 5, 20, 40, 100, 250, 500 mg. Kg⁻¹ of the body weight or dose of birth control pills did not see any pregnancy, and did not notice the approach of a mature egg from the cortical layer to be ovulated.

Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Diyala
College of Education for Pure Science
Department of Biology



**Histological Assessment for contraceptive pills
and the hot alcoholic structure of the plant Rue
for ovary in adult female rabbits and pregnant**

A thesis submitted to the
College of Education for pure Science as a Partial Fulfillment of
the Requirements for the Degree of
M.Sc.in Biology

By

Hind ahmed akook

B.Sc. Biology,2009

Diyala University

Supervised by

**Assist. Prof. Dr. Muthana
Mohammed Ibrahim**

**Assist. Prof. Dr. Thekra Atta
Ibrahim**

2020 A.D.

1441 A.H.