مجلة جامعة حمص

سلسلة العلوم الطبية والصحية

مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 48 . العدد 6

1448 هـ - 2026 م

الأستاذ الدكتور طارق حسام الدين رئيس جامعة حمص **المدير المسؤول عن المجلة**

أ. د. وليد حمادة	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الإنسانية**
د.نعيمة عجيب	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية**

د.محمد فراس رمضان	عضو هيئة التحرير
د. مضر سعود	عضو هيئة التحرير
د. ممدوح عبارة	عضو هيئة التحرير
د. موفق تلاوي	عضو هيئة التحرير
د. طلال رزوق	عضو هيئة التحرير
د. أحمد الجاعور	عضو هيئة التحرير
د. الياس خلف	عضو هيئة التحرير
د. روعة الفقس	عضو هيئة التحرير
د. محمد الجاسم	عضو هيئة التحرير
د. خليل الحسن	عضو هيئة التحرير
د. هيثم حسن	عضو هيئة التحرير
د. أحمد حاج موسى	عضو هيئة التحرير

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة حمص

سورية . حمص . جامعة حمص . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : 2138071 31 963 ++

. موقع الإنترنت : www.homs-univ.edu.sy

. البريد الالكتروني : journal.homs-univ.edu.sy

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة حمص

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة) + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
- طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
- **اذا كان الباحث طالب دراسات عليا:**

يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقته على النشر في المجلة.

- **اذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:**

يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.

- **اذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :**

يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.

- **اذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :**

يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث ، وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.

- **يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):**

عنوان البحث . . ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).

1- مقدمة

2- هدف البحث

3- مواد وطرق البحث

4- النتائج ومناقشتها .

5- الاستنتاجات والتوصيات .

6- المراجع.

- **يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسـبة لكليات (الآداب – الاقتصـاد– التربية – الحقوق – السياحة – التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):**
- عنوان البحث . . ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).

1. مقدمة.
2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
3. أهداف البحث و أسئلته.
4. فرضيات البحث و حدوده.
5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
7. منهج البحث و إجراءاته.
8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
9. نتائج البحث.
10. مقترحات البحث إن وجدت.
11. قائمة المصادر والمراجع.

7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:

أ- قياس الورق 17.5×25 B5.

ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 – يمين 2.5- يسار 2.5 سم

ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8

ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20

ـ كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي ـ العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.

ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.

8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.

9- تقديم أي بحث للنشـر في المجلة يدل ضـمناً على عدم نشـره في أي مكان آخر، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.

10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة ـ الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة ـ سنة النشر ـ وتتبعها معترضة (–) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة ـ دار النشر وتتبعها فاصلة ـ الطبعة (ثانية . ثالثة) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة.

وفيما يلي مثال على ذلك:

–MAVRODEANUS, R1986– **Flame Spectroscopy**. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

ـــ بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة ـــ المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة ـــ أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة.

مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases **Clinical Psychiatry News** , Vol. 4. 20 – 60

ج. إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و التقيد بالبنود (أ و ب) ويكتب في نهاية المراجع العربية: (المراجع In Arabic)

رسوم النشر في مجلة جامعة حمص

1. **دفع رسم نشر (600) ل.س ستمئة ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.**
2. **دفع رسم نشر (2000) ل.س الفا ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .**
3. **دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .**
4. **دفع مبلغ (150) ل.س مئة وخمسون ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.**

المحتوى

اسم البحث	اسم الباحث	الصفحة
دراسة تأثير خلاصة المليسة على تقلصات الأمعاء المعزولة من الأرنب	د. وائل محمد عدنان الأغواني	26-11
التأثير المضاد الفطري لبخاخ زيت الزعتر الأساسي ضد سلالات فطرية معزولة سريريا و مقاومة على المضادات الفطرية: دراسة داخل جسم الكائن الحي	د. باسم بطاح	52-27
تأثير إضافة مسحوق الكزبرة على المؤشرات الإنتاجية عند فروج اللحم.	حسين الحج حمود	70-53
دراسة التأثيرات الوقائية المحتملة لإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب	د. اليسع رستناوي	87-71

دراسة تأثير خلاصة المليسة على تقلصات الأمعاء المعزولة من الأرنب

د. وائل محمد عدنان الأغواني
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
كلية الصيدلة، جامعة الاتحاد الخاصة
عضو هيئة تدريسية متفرغ وعميد الكلية
Dr. Wael Alaghawani
Assistant prof
Faculty of pharmacy
Ittihad Private University
Dean of Faculty

Wael.alghawani@ipu.edu.sy

الملخص:

خلفية وهدف البحث: دراسة التأثير الحال للتشنج للخلاصة الإيتانولية لأوراق نبات المليسة في ألياف الأمعاء المعزولة من الأرنب.

الطرائق: حضرت خلاصة كحولية /مائية (30/70) من أوراق المليسة. وقد استقصى تأثيرها على التقلصات المحدثة بكل من: المنبه الكولينرجي الكارباكول Carbachole، وكلور البوتاسيوم KCL (35 ميلي). كما تمت المقارنة مع تأثير حاصر قنوات الكالسيوم النيفيديبين Nifidipine في التقلصات الطبيعية المحدثة بـ KCL.

النتائج: استطاعت الخلاصة السابقة تثبيط التقلصات المحدثة بكل من الكارباكول وكلور البوتاسيوم (35 ميلي مول) للأمعاء وبشكل واضح ومعتمد على الجرعة، وتشابهت في تأثيرها جزئيا على التقلصات المحدثة بكلور البوتاسيوم مع النيفيديبين.

الاستنتاجات: تتمتع خلاصة المليسة بتأثير جلي في حل التشنجات المعوية، يعتمد جزئياً على كبح دخول أيونات الكالسيوم من خارج إلى داخل السيتوبلاسما، وأيضاً عبر حجب بيّن للمستقبلات المسكارينية M3. هذا التأثير بحاجة للمتابعة لكشف أدق لآلية التأثير.

الكلمات المفتاحية: أمعاء الأرنب، مضاد تشنج، المليسة، النيفيديبين، الكارباكول.

Study the Effects of Ethanolic Extract of *Melissa Officinalis L.* on Contraction of Isolated Ileum of Rabbit

Abstract

Background and Aim: to examine the spasmolytic activity of ethanolic extract of *Melissa officinalis L* in isolated ileum of rabbit.

Materials and Methods: Ethanolic/ water extract (30/ 70) of *Melissa* leaves was prepared. The effect of this extract was examined in vitro on ileum contractions induced by both Carbachol and KCL (35 Mm). The calcium channels blocker *Nifidepine* was used as references in KCL-induced contractions.

Results: the extract strongly inhibited both Carbachol and KCL-induced contractions in a concentration-dependent manner. These effects were partially similar to that of *Nifidepine*.

Conclusions: the extract has obvious relaxing effect on ileum contractions. This action largely relies partially on reducing calcium movements through cell membrane and also on blocking of M3 receptors. This profound effect needs more work to fully understand the mode of action.

Key Words: rabbit ileum, antispasmodic, *Melissa officinalis L*, Nifidipine, Carbachole.

مقدمة: ntroduction

ينتمي نبات المليسة *Melissa officinalis L.* للفصيلة الشفوية Lamiaceae، وهو نبات عطري ينتشر كثيراً في دول حوض المتوسط وآسيا الوسطى ومعروف لأغلب السكان المحليين، ويستخدم كثيراً في الطب الشعبي. وبسبب احتوائه على العديد من الزمر الكيميائية (1) فقد شكل محوراً لكثير من الدراسات التي تحرت تأثيراته الدوائية المتنوعة والمستمرة حتى الآن (2–5). وبسبب انتشاره الواسع فقد اطلقت عليه تسميات أخرى مثل بلسم الليمون lemon balm وبلسم النحل honey balm وغير ذلك، لكن تبقى التسمية الأكثر رواجا هي المليسة. وهو نبات عشبي يعيش على الأقل فترة ثلاث سنوات، يصل طوله حتى 100 سم ولا يقل عن 50 سم (6). وتكسوه أوبار زغابية وله رائحة الليمون ساقه منصبة تتفرع إلى حزم صلبة وأوراقه بيضوية الشكل ومسننة عموماً. أزهاره بيضوية صغيرة ذات لون أبيض مع نهايات بنفسجية، ويزهر النبات من الشهر الخامس حتى التاسع من كل عام، كما في الشكل رقم (1). وهو من أكثر الأعشاب نمواً خاصة عند أطراف الحقول.

الشكل 1: نبات المليسة

وتتميز المليسة بغناها بالمواد والزمر الفعالة ذات التأثيرات الفيزيولوجية المتعددة. وكشفت الدراسات عن امتلاك المليسة للفلافونوئيدات flavonoids والتيربينوئيدات terpenoids والحموض الفينولية

phenolic acids والتانينيات tannins والزيت الأساسي essential oil (7). وتعد المكونات الفعالة للنبات هي المركبات الطيارة (مثل geranial, neral)، التربينات (مثل oleanolic acid)، المركبات الفينولية (caffeic acid وغيره)، الفلافونوئيدات (quercetin و rhamnocitrin). ويعتبر الزيت الأساسي Essential oil المسؤول الأساسي عن معظم الفعالية العلاجية للمليسة.

ونبات المليسة من النباتات التي درست باستفاضة قديماً وحديثاً، وقد أظهرت فعاليات دوائية وعلاجية متعددة، سواء كان ذلك لخلاصتها أو للمواد المعزولة منها (8). وتعتبر الأوراق هي الجزء المستعمل والذي تحضر منه الخلاصات المتنوعة أو تستخلص منه المواد الفعالة (9، 10). فقد درست تأثيرها المهدئ والحال للقلق (11، 12) والمنظم للنوم (13، 14)، وعلى الوسائط الالتهابية المختلفة (15). ولها أيضاً تأثير على شحوم الدم (16). ودرست أيضاً فعاليتها كمضاد حيوي وفيروسي (17، 18).

الهدف من البحث: Aim of Study

دراسة تأثير الخلاصة الكحولية لنبات المليسة في تقلصات أمعاء الأرنب في الزجاج in vitro، وذلك للتقلصات المحرضة بالمنبهات الكولينيرجية وأملاح البوتاسيوم.

مواد البحث وطرائقه: Materials and Methods

جمع وتحضير النبات:

جمعت الأوراق خلال صيف عام 2024، ومن الأحواض الطبيعية التي يتواجد بها من في ريف دمشق. وجففت الأوراق بعد جمعها بالظلام، وبعد الجفاف التام سحقت الأوراق إلى مسحوق ناعم جرى الاحتفاظ به لحين تحضير الخلاصة.

تحضير الخلاصة (11):

تم استخلاص 100 غرام من مسحوق الأوراق بـ 1000 مل مذيب استخلاص يتكون من إيثانول وماء مقطر 70/ 30، وذلك حسب طريقة سوكسليه (extraction Soxhlet)، وجرى وضع المسحوق مع المذيب السابق في دورق استخلاص كتيم للضوء وترك السائل ليغلي بوجود مبرد صاعد بعد وضع حبابة سوكسليه التي تحوي العقار ويترك فترة لا تقل عن أربع ساعات اعتباراً من بدء الغليان. بعد مرور الفترة المذكورة تم تبخير الإيثانول بدرجة حرارة 60 مئوية وذلك في المبخر الدوار، ونقل ما تبقى من ماء حاوٍ للخلاصة إلى جهاز التجفيد، ليتم في النهاية الحصول على مسحوق الخلاصة الجاف.

حيوانات التجربة:

استخدمت أرانب ذكور بالغة أعمارها متقاربة ومن ذات الفصيلة، وتراوحت أوزانها بين 2.5– 3 كلغ. تركت هذه الحيوانات في شروط معيشية مناسبة وتناولت العلف الحيواني المتوازن غذائياً. بلغ عدد الأرانب الاجمالي المستخدمة 15 أرنب، وفي كل تجربة استخدم 12 مقطع من المستحضر المعوي القادم شرحه تنتمي لأرانب مختلفة، كما تم تكرار كل تجربة 3 مرات على الأقل.

تحضير مستحضر الأمعاء لإجراء التجارب:

تم منع الحيوانات من تناول الطعام قبل إجراء التجارب بفترة 24 ساعة مع حرية تناولها للماء. ثم تمت التضحية بها وفتح منطقة البطن وأخذ القطعة الأخيرة من نهاية الأمعاء الدقيقة (ilium) بطول 1– 1.5 سم وعلقت في محلول تايرود Tyrode ذي التركيب التالي المحسوب بالميلي مول (Mm):
NaCl 136.9, KCl 2.68,$CaCl_2$ 1.8, $MgCl_2$ 1.05, $NaHCO_3$ 11.9, NaH_2PO_4 0.42, glucose 5.55 ،

وعلقت هذه القطعة بين خطافين ووضعت في الحمام المائي الحاوي لمحلول تايرود ضبطت درجة الحرارة و PH المناسبتين (37°م،pH=7.4)، وجرى ضخ الأكسجين إلى داخل الحمام بشكل مستمر عبر فتحة خاصة. جرى تسجيل قياس الحركة التقلصية وتغيراتها يتم على الراسمة الورقية.
أخضعت المستحضرات المعوية بعد تعليقها في الحمام المائي إلى قوة شد سلبية Resting tension تعادل 0.5 غرام، واعتبرت الألياف مقبولة إذا أظهرت تقلصات تلقائية (spontaneous contraction) خلال فترة أقصاها 20 دقيقة من تعليقها.

الأدوات والمواد المستخدمة:

المواد الكيميائية والدوائية: استعملت المواد التالية: الكارباكول Carbachole، وحاصر قنوات الكالسيوم: النيفيديبين Nifidipine، كلور البوتاسيوم KCL.

التجهيزات:

- الجهاز الأساسي للعمل هو جهاز الأعضاء والأنسجة المعزولة Physiograph.
- حمام مائي مرافق للجهاز.
- أدوات التشريح الدقيقة: ملاقط ومقصات دقيقة.

خطة الدراسة Protocol:

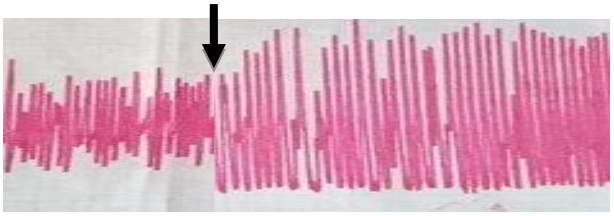
1. تأثير الخلاصة على التقلص الحاصل بالكارباكول:

بعد تعليق مستحضرات الأمعاء ضمن حجرة محلول تايرود (20 مل)، جرى الانتظار لمدة 30 دقيقة للتأكد من استقرار التقلصات التلقائية.

أضيف إلى مستحضرات الأمعاء مادة الكارباكول بعد حلها في محلول تايرود بمقدار 2 ميكرو مول (2μ M)، الشكل 2، وحال وصول التقلص إلى عتبته العظمى الثابتة plateau، ابتدأت إضافة الخلاصة بشكل متدرج وتراكمي cumulatively (جرعة إثر جرعة) إلى الحجرة، ومن ثم ملاحظة التغيرات الحاصلة على هذه التقلصات. تمت إضافة الخلاصة بعد إذابة 500 ملغ من مسحوقها الجاف في 5 ملم حجم من محلول تايرود السابق، وأضيف من هذا المحلول إلى الحمام المائي بواسطة المحقن الآلي. أضيف لمجموعة الحلقات الشاهدة سائل تايرود فقط بنفس الطريقة وبنفس الأحجام المضافة للمستحضرات المعالجة بالخلاصة.

2. تأثير خلاصة العطرة على التقلص الحاصل بتركيز مرتفع من أيونات البوتاسيوم (KCl):

عرضت مستحضرات الأمعاء لتركيز من كلور البوتاسيوم 35 ميلي مول. إن هذا التركيز المرتفع من شوارد البوتاسيوم يؤدي إلى زوال استقطاب depolarization في غشاء العضلات الملساء في جدار الأمعاء ويسبب فتح قنوات الكالسيوم وتدفق هذا الأخير إلى الداخل وتحريضه لتقلص عضلي مديد. عند بلوغ التقلصات المعوية أقصاها، جرت الإضافة المتدرجة للخلاصة لمجموعة واحدة؛ أما الأخرى، أضيف إليها حاصر الكالسيوم النيفيديبين بطريقة متدرجة.



الشكل رقم (2): تأثير الكارباكول المحدث لتقلصات الأمعاء المعزولة

النتائج والدراسة الإحصائية: Results and Statistical Study

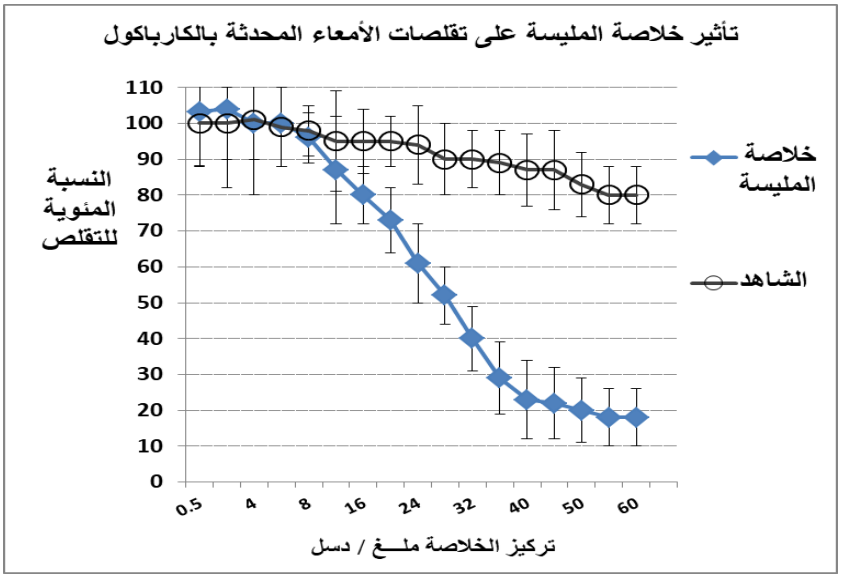
قدمت النتائج على شكل نسب مئوية للارتخاء المسبب بالخلاصة على الألياف المعوية سواء تلك التلقائية، المحرضة بالكارباكول وبالتركيز المرتفع من البوتاسيوم، أو بفعل النيفيديبين، وكان التعبير

عنها على الشكل التالي: الوسطي ± الخطأ المعياري للوسطي Mean ± Standard error of mean.

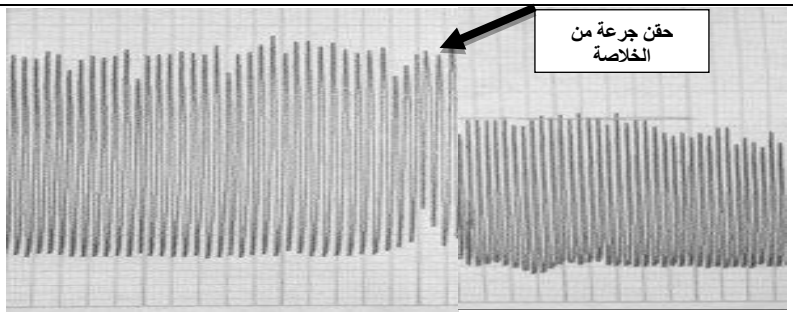
تم تطبيق اختبار ستيودنت (Student Test) للعينات صغيرة الحجم والمستقلة للمقارنة بين المجموعات المعالجة بالخلاصات النباتية والشاهدة. ويعتمد مستوى تقدير الأهمية الإحصائية P لتحديد وإقرار الفروقات المعتد بها ما بين المجموعات المختلفة عند مستوى مساوٍ أو أقل من 5% (P $\leq$ 0.05).

التأثير على التقلص الحاصل بالكارباكول (Carbachol):

سببت الخلاصة نفسها ارتخاءً ملحوظاً ومعتمداً على الجرعة لتقلصات الأمعاء المحدثة بالكارباكول، الشكلان 3 و 4 .



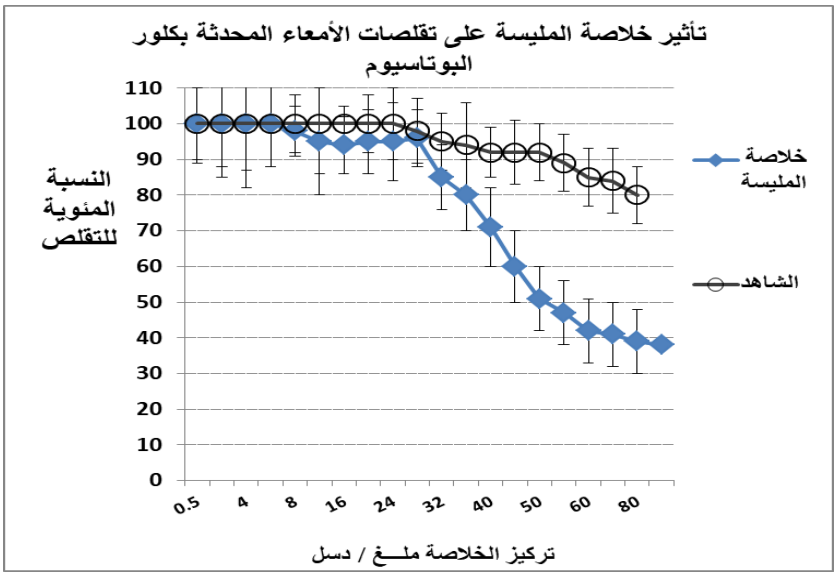
الشكل رقم (3): تأثير خلاصة المليسة على تقلصات الأمعاء المحدثة بالكارباكول



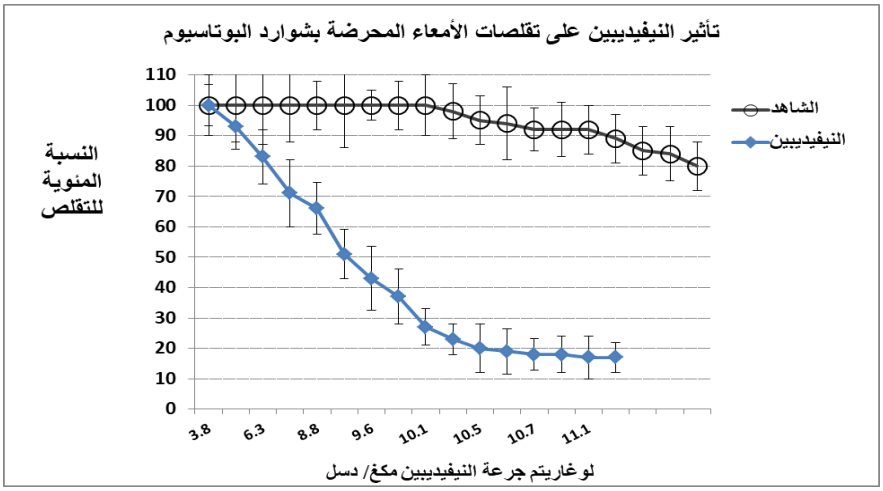
الشكل رقم (4): التسجيل الورقي للتأثير المرخي للمليسة لتقلصات الأمعاء المحدثة بالكارباكول

تأثير الخلاصة على التقلص الحاصل بكلور البوتاسيوم KCL:

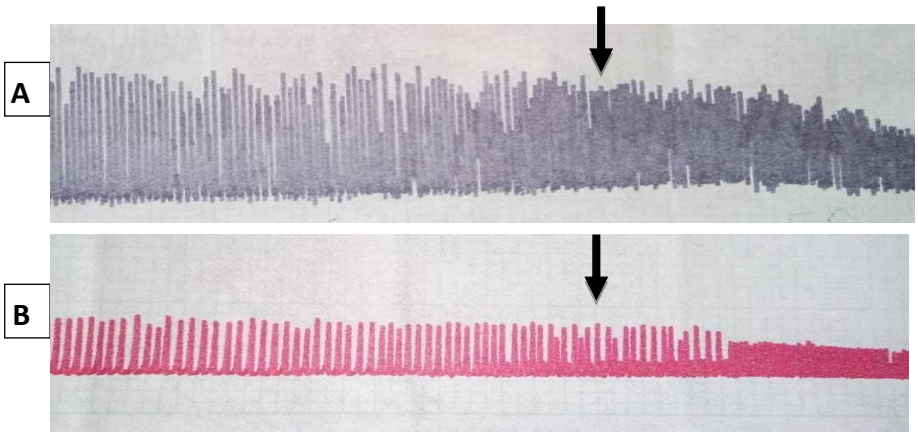
أحدثت الخلاصة ارتخاء واضحاً في تقلصات الألياف العضلية للأمعاء المحرضة بتركيز مرتفع من أيونات البوتاسيوم (35 ميلي مول). وكان ذلك الأثر الإرخائي أقوى من حالة التقلصات المحدثة بالكارباكول، إذ انخفضت تقلصات الأمعاء بشكل ملحوظ، الشكلان 5 و 7. أما النيفيديبين استطاع أيضاً تثبيط التقلصات وبشكل كامل، الشكلان 6 و 7.



الشكل رقم (5): تأثير خلاصة المليسة على التقلص الحاصل بواسطة كلور البوتاسيوم



الشكل رقم (6): تأثير النيفيديبين على تقلصات الأمعاء المحرضة بشوارد البوتاسيوم



الشكل رقم (7): تسجيل تأثير كل من خلاصة المليسة (A) والنيفيديبين (B) على تقلصات ألياف الأمعاء المحدثة بـ KCL. الأسهم تشير إلى حقن الخلاصة أو النيفيديبين.

المناقشة: Discussion

أماطت خلاصة المليسة اللثام عن فعالية مرخية واضحة لها في الألياف المعوية المتقلصة بنوعين من المنبهات: الكولينرجية وشوارد البوتاسيوم.

يتم تنظيم التقلصات الذاتية spontaneous contraction للأمعاء عبر الحدثية الفيزيولوجية المتتابعة لزوال الاستقطاب depolarization وإعادة الاستقطاب repolarization، والتي تتحرض بدخول أيونات الكالسيوم Ca^{+2} إلى السيتوبلاسما عبر قنواتها الغشائية ومن مختزناتها داخل الخلية (19، 20)، ويلي التقلص طور الارتخاء بزوال أيونات الكالسيوم من السيتوبلاسما.

تحدث المنبهات الكولينيرجية تقلصاً واضحاً لألياف العضلات الملساء المعوية. وهذا التأثير متواسط له من خلال المستقبلات المسكارينية M3 (21، 22)، وإثر ذلك تتنشط المراسيل الخليوية الثانوية inositol trisphosphate (IP_3) و diacylglycerol، وتحرر الكالسيوم من الحويصلات داخل الخلية (23). وحسب ما أظهرت النتائج، ثبطت الخلاصة تقلص الألياف الملساء الناتج عن تفعيل المستقبلات المسكارينية السابقة؛ وذلك يدل على فعالية مركبات الخلاصة في حجب المستقبلات، أو قدرة على لجم الإشارات الخليوية اللاحقة. ويشير الباحثون في نفس المجال غالبا أنه حينما تبدي الخلاصة النباتية قدرة على حل تقلصات الألياف الملساء المعوية والمحرضة بالمنبهات الكولينيرجية، فهذا مؤشر هام على خصائص حاجبة للمستقبلات المسكارينية (24، 25، 26).

واستكمالاً لتأكيد القدرة التثبيطية للخلاصة، جرى تحري تأثير الخلاصة على التقلص المحرض بتركيز مرتفع من أيونات البوتاسيوم (كلور البوتاسيوم KCL بتركيز 35 ميلي مول). وهي خطوة أساسية في التحري عن الأثر المرخي للخلاصة المفحوصة. إذ أن التقلص الناتج بعد تعريض الألياف لتركيز مرتفع من البوتاسيوم ينشأ من خلال دخول الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم الخارجية (27، 28). وحسبما أظهرت النتائج، أبدت الخلاصة قدرة إرخائية معتبرة، دون أن تتلاشى نهائياً تلك التقلصات. بينما لوحظ أن نفس التقلصات المحرضة كبحت تماماً مع حاصر قنوات الكالسيوم النيفيديبين. ودلالة ذلك حكماً قدرة جزئية لمكونات المليسة على كبح تيار أيونات الكالسيوم المتجه من خارج إلى داخل الخلية عبر قنواته الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج، بطريقة مشابهة جزئياً لعمل حاصرات الكالسيوم، وتلك الخطوة وتفسيرها كثيراً ما يعتمد عليها الباحثون في تحري الأثر المرخي للخلاصات النباتية على الأمعاء المعزولة (29، 30).

ففي دراسة واسعة أجراها Muqeet Wahid عام 2023 توصل إلى أن خلاصته المفحوصة لها القدرة الإرخائية عبر الفعل على قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج، واعتبره الأساس في الفعل المضاد للتشنج وذلك بعد تحريض تقلصاتها بكلور البوتاسيوم (31).

الاستنتاجات: Conclusions والمقترحات Recommendation

أظهرت خلاصة المليسة قدرة بينة في كبح التقلصات الحاصلة لكل من التنبيه الكولينيرجي عبر حجب جزئي للمستقبلات المسكارينية، وعبر تأثير على قنوات الكالسيوم الغشائية للألياف العضلية الملساء والتي تتفعل حين تعريضها لزوال الاستقطاب بتركيز مرتفع من أيونات البوتاسيوم.

وعليه فإن هناك ضرورة لمتابعة العمل على هذا النبات ودراسة تأثيره على أنماط أخرى من العضلات الملساء (خاصة القصبية)، والتعمق أكثر في آلية تأثيره.

كما يمكن الاستفادة من الدراسة الحالية والتوسع أكثر في دراسات لاحقة لبيان فائدة الإضافة إلى الخلطة العلفية للأرانب وتحديد نسبة تلك الإضافة.

المراجع: References

1– Stini E, Tsimogiannis D, Oreopoulou V. The Valorisation of *Melissa officinalis* Distillation By-Products for the Production of Polyphenol-Rich Formulations. Molecules. 2024 Jan 11;29(2):377.

2– Alsahafi T, Bouback T, Albeshri A, Alnhhas S, Ali M, Moatasim Y, Kutkat O, Gaballah M, Alfasi F, Mater EH, Al-Sarraj F, Badierah R, Alotibi IA, Almulaiky YQ. Antiviral potential of Melissa officinalis extracts against influenza and emerging coronaviruses. Sci Rep. 2025 Apr 9;15(1):12118.

3- Taherianrad F, Dehghan H, Abbasabadi N, Padash A, Tehrani HJ, Tat M, Dayani A, Salimi A. Melissa officinalis extract nanoemulsion, Caffeic acid and Quercetin as a novel inducer for investigating neural differentiation of human Wharton's jelly mesenchymal stem cells. Tissue Cell. 2025 Mar 7;95:102815.

4- Ehsani Z, Salehifar E, Habibi E, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Tabrizi N, Zaboli E, Omrani-Nava V, Shekarriz R. Effect of *Melissa officinalis* on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Randomized Trial. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2024 Apr 1;18(2):165-173.

5- Pasyar N, Aghababaei M, Rambod M, Zarshenas MM. The effectiveness of Melissa officinalis L. essential oil inhalation on anxiety and symptom burden of hemodialysis patients: a randomized trial study. BMC Complement Med Ther. 2025 Mar 13;25(1):103.

6- Mokhtarzadeh, S.; Demirci, B.; Goger, G.; Khawar, K.M.; Kirimer, N. Characterization of volatile components in Melissa officinalis L. under in vitro conditions. J. Essent. Oil Res. 2017, 29, 299–303.

7- Zarei, A.; Ashtiyani, S.C.; Taheri, S.; Rasekh, F. Comparison between effects of different doses of Melissa officinalis and atorvastatin on the activity of liver enzymes in hypercholesterolemia rats. Avicenna J. Phytomed. 2014, 4, 15–23.

8- Petrisor G, Motelica L, Craciun LN, Oprea OC, Ficai D, Ficai A. *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems-A Review. Int J Mol Sci. 2022 Mar 25;23(7):3591.

9- Fatemi F, Zamany M, Farahmand S, Dini S. Phytochemical and Toxicological Analyses of Herbal Mixtures Containing *Hypericum perforatum* and *Melissa officinalis*. Turk J Pharm Sci. 2024 Sep 2;21(4):340-347.

10- Kara M, Sahin S, Rabbani F, Oztas E, Hasbal-Celikok G, Kanımdan E, Kocyigit A, Kanwal A, Wade U, Yakunina A, Di Pierro F, Khan A. An *in vitro* analysis of an innovative standardized phospholipid carrier-based *Melissa officinalis* L. extract as a potential neuromodulator for emotional distress and related conditions. Front Mol Biosci. 2024 Mar 13;11:1359177.

11- Mathews IM, Eastwood J, Lamport DJ, Cozannet RL, Fanca-Berthon P, Williams CM. Clinical Efficacy and Tolerability of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) in Psychological Well-Being: A Review. Nutrients. 2024 Oct 18;16(20):3545.

12- Kim JG, Park J, Baek S, Won S, Cho J. Effects of *Melissa officinalis* Extracts on Obesity and Anxiety. Clin Nutr Res. 2025 Jan 31;14(1):65-77.

13- Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Therapeutic potential of hypnotic herbal medicines: A comprehensive review. Phytother Res. 2024 Jun;38(6):3037-3059.

14- Di Pierro F, Sisti D, Rocchi M, Belli A, Bertuccioli A, Cazzaniga M, Palazzi CM, Tanda ML, Zerbinati N. Effects of *Melissa officinalis* Phytosome on Sleep Quality: Results of a Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Cross-Over Study. Nutrients. 2024 Dec 4;16(23):4199.

15- Choi JW, Choi SY, Yoo G, Park HY, Choi IW, Hur J. *Melissa officinalis* Regulates Lipopolysaccharide-Induced BV2 Microglial Activation via MAPK and Nrf2 Signaling. J Microbiol Biotechnol. 2024 Dec 28;34(12):2474-2483.

16- Shahsavari K, Shams Ardekani MR, Khanavi M, Jamialahmadi T, Iranshahi M, Hasanpour M. Effects of Melissa officinalis (lemon balm) consumption on serum lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Complement Med Ther. 2024 Apr 4;24(1):146.

17- Behzadi A, Imani S, Deravi N, Mohammad Taheri Z, Mohammadian F, Moraveji Z, Shavysi S, Mostafaloo M, Soleimani Hadidi F, Nanbakhsh S, Olangian-Tehrani S, Marabi MH, Behshood P, Poudineh M, Kheirandish A, Keylani K, Behfarnia P. Antiviral Potential of Melissa officinalis L.: A Literature Review. Nutr Metab Insights. 2023 Jan 12;16:11786388221146683.

18- Carvalho F, Coimbra AT, Silva L, Duarte AP, Ferreira S. Melissa officinalis essential oil as an antimicrobial agent against Listeria monocytogenes in watermelon juice. Food Microbiol. 2023 Feb;109:104105.

19- Gallego-Barceló P, Benítez-Álvarez D, Bagues A, Silván-Ros B, Montalbán-Rodríguez A, López-Gómez L, Vera G, Del Castillo MD, Uranga JA, Abalo R. Ex Vivo Study of Colon Health, Contractility and Innervation in Male and Female Rats after Regular Exposure to Instant Cascara Beverage. Foods. 2024 Aug 6;13(16):2474.

20- López-Tofiño Y, de Sosa F, Vera G, López-Gómez L, Herradón E, López-Miranda V, Nurgali K, Uranga JA, Abalo R. Effects of vincristine and

monosodium glutamate on gastrointestinal motility and visceral sensitivity. Neurogastroenterol Motil. 2024 Jan;36(1):e14704.

21- Igarashi-Hisayoshi Y, Ihara E, Bai X, Tanaka Y, Ogino H, Chinen T, Taguchi Y, Ogawa Y. Protective role of M3 muscarinic acetylcholine receptor in indomethacin-induced small intestinal injury. J Mol Med (Berl). 2024 Sep;102(9):1175-1186.

22- Layunta E, Forcén R, Grasa L. TLR2 and TLR4 Modulate Mouse Ileal Motility by the Interaction with Muscarinic and Nicotinic Receptors. Cells. 2022 May 30;11(11):1791.

23- RANG H.P, 2023. Rang & Dale's Pharmacology, 10th Edition, Elsevier, New york.

24- Hussain Shah SA, Aleem A. Investigations of plausible pharmacodynamics supporting the antispasmodic, bronchodilator, and antidiarrheal activities of Berberis lycium Royle. Via in silico, in vitro, and in vivo studies. J Ethnopharmacol. 2023 Apr 6;305:116115.

25- Aleem A, Janbaz KH. Dual mechanisms of anti-muscarinic and Ca^{++} antagonistic activities to validate the folkloric uses of Cyperus niveus Retz. as antispasmodic and antidiarrheal. J Ethnopharmacol. 2018 Mar 1;213:138-148.

26- Amrani O, Karim A, Marghich M, Beyi L, Bouknana S, Aziz M. Antispasmodic and antidiarrheal effects of Juniperus oxycedrus L. on the jejunum in rodents. J Smooth Muscle Res. 2024;60:10-22.

27- Duangjai A, Rawangkan A, Yosboonruang A, Ontawong A, Saokaew S, Goh BH, Suganuma M, Phisalprapa P. Antispasmodic Activity of Light-Roasted Coffee Extract and Its Potential Use in Gastrointestinal Motility Disorders. Foods. 2024 Jul 23;13(15):2307.

28- Wahid M, Saqib F, Akhtar S, Ali A, Wilairatana P, Mubarak MS. Possible Mechanisms Underlying the Antispasmodic, Bronchodilator, and Antidiarrheal Activities of Polarity-Based Extracts of *Cucumis sativus* L. Seeds in In Silico, In Vitro, and In Vivo Studies. Pharmaceuticals (Basel). 2022 May 23;15(5):641.

29- Duangjai A, Parseatsook K, Sajjapong W, Saokaew S. Assessment of *Polygonum odoratum* Lour. Leaf Extract on Rat's Ileum Contraction and the Mechanisms Involved. J Med Food. 2020 Nov;23(11):1169-1175.

30- Cerantola S, Faggin S, Annaloro G, Mainente F, Filippini R, Savarino EV, Piovan A, Zoccatelli G, Giron MC. Influence of *Tilia tomentosa* Moench Extract on Mouse Small Intestine Neuromuscular Contractility. Nutrients. 2021 Oct 4;13(10):3505.

31-Wahid M, Saqib F, Akhtar S, Ali A, Tallei TE, Simal-Gandara J. Mechanistic insights of Cucumis melo L. seeds for gastrointestinal muscle spasms through calcium signaling pathway-related gene regulation networks in WGCNA and in vitro, in vivo studies. Comput Biol Med. 2023 Mar;155:106596.

التأثير المضاد الفطري لبخاخ زيت الزعتر الأساسي ضد سلالات فطرية معزولة سريريا و مقاومة على المضادات الفطرية: دراسة داخل جسم الكائن الحي

المؤلف : د. باسم بطاح*

الملخص

يعد استعمال الزيوت الأساسية في معالجة الأخماج الفطرية تحدياً. بذلت العديد من الجهود لجعل هذا التطبيق أكثر فعالية. تعد الأشكال الموضعية حاليا" من أكثر أشكال الزيوت الأساسية تطبيقا. استُخلص الزيت الأساسي من أوراق الزعتر البري الجافة بطريقة الجرف ببخار الماء وتم تحضير بخاخ قابل للتطبيق الموضعي بتركيز 0.5%. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية بخاخ زيت الزعتر الأساسي ضد جروح مخموجة بسلالات فطرية معزولة سريرياً مقاومة على أكثر من مضاد فطري (الفلوكونازول Fluconzole والأمفوتريسين ب Amphotericin B وهي فطريات المُبْيَضَّةُ البيضاء *candida albicans* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *Aspergillus fumigatus*). تم تطبيق بخاخ زيت الزعتر الأساسي على الجرذان بعد إحداث جروح مخموجة بفطر الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء و بفطر المُبْيَضَّةُ البيضاء. أظهرت النتائج تحسناً واضحا في شفاء الجروح المخموجة والمعالجة ببخاخ زيت الزعتر الأساسي ابتداءً من اليوم الثالث لتطبيق المعالجة ولوحظ الشفاء التام بعد9 أيام من المعالجة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة التي تحول فيها الإنتان إلى شكل مزمن. أثبتت الدراسة بأن بخاخ زيت الزعتر المحضر أظهر فعالية ملحوظة في معالجة والتئام الجروح المخموجة بفطور الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء وبفطور المُبْيَضَّةُ البيضاء.

الكلمات المفتاحية:

بخاخ زيت الزعتر، مضاد فطري، زيت أساسي، سلالات فطرية مقاومة.

* قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة انطاكية السورية الخاصة

basem.battah.sc@hotmail.com

Anti-fungal activity of *Thymus syriacus* essential oil spray against resistant fungal strain clinically isolated: *in vivo* study

Author: Dr. Basem Battah*

Abstract:

Using of essential oil in treating of fungal infection is challenging. There is a lot of efforts to make this application more effective. Recently, topical formulations considered as the most used formulations. Essential oil was extracted from dried *Thymus syriacus* leaf by steam distillation method. A topical spray was prepared at 0.5% concentration. The aim of these study is to evaluate the efficacy of *Thymus syriacus* spray against wound created on the rats and infected with multi drug resistant fungal strainws (*Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*), resistant against fluconazole and amphotericin B. against wound infected with *Aspergillus fumigatus* . The spray was applied on the wound created on the rats and infected fungal strains (*Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. The obtained results demonstrated a significant improvement in the healing process of the infected wound and treated with *Thymus syriacus* spray starting from the Third day of treatment application and we observed a complete healing after 9 days of treatment respect to the control group which exhibit a chronic infection. Our results demonstrated that *Thymus syriacus* essential oil spray confirmed efficacy in treating infected wound with *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*.

Key words: Thymus essential oil spray، antifungal, essential oil, resistant fungal strains.

* Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Antioch Syrian Private University.

basem.battah.sc@hotmail.com

1. المقدمة introduction:

تصدرت الفطريات الممرضة في السنوات الأخيرة مراتب متقدمة محلياً في الانتشار والقدرة على إحداث العدوى الإنتانية في الفئات العمرية المختلفة، ويزيد خطورتها كعوامل ممرضة امتلاكها لمقاومة شبه تامة تجاه طيف واسع من المضادات الفطرية المستعملة في التغطية العلاجية في المستشفيات السورية (1)، مما دفع الأبحاث المحلية بالتوجه إلى دراسة تشخيصية وتفصيلية عن أكثر الأجناس الفطرية انتشاراً محلياً، وتبين أن جنسي المبيضات *Candida* sp. والرشاشيات *Aspergillus* sp. أتيا في المراتب الأولى وأنهما مسؤولان عن طيف واسع من الإنتانات الفطرية المحلية (إنتان المجاري البولية– التناسلية – إنتان الدم– إنتان السحايا– الإنتان الرئوي – داء السدادة الأذنية). حيث صنفت منظمة الصحة العالمية WHO هذين الجنسين من الفطريات بالاعتماد على فوعتها و مقاومتها على المضادات الفطرية، و تم التحذير من هذين الجنسين المبيضات *Candida* sp. والرشاشيات *Aspergillus* sp. ، نظراً لمعدلات الوفيات العالية و حالات المقاومة التي تسببها و خاصة بالمشافي. وكان الأمر اللافت والأكثر خطورة في السنوات الأخيرة هو مساهمة هذين الجنسين ولاسيما جنس المبيضات في العدوى الإنتانية المكتسبة من البيئة المحيطة في المراكز الصحية المحلية (المشافي)، ومقاومته التامة للعلاج المشفوي المطبق لعلاج العدوى المكتسبة مثل الفلوكونازول fluconazole و الأمفوترسين ب Amphotericin B. حيث تبدي هاتين السلالتين الفطريتين مقاومة تجاه معظم المضادات الفطرية المستعملة سابقاً(2). نظراً لعدم فَعَّالِيَّة معظم المضادات الفطرية المستعملة حالياً مثل (الفلوكونازول fluconazole، الأمفوتريسين ب Amphotericin B ، الأزول azoles والإيكينوكانديس ehinocandins) بأشكالها الموضعية و الجهازية تجاه السلالات الفطرية متعددة المقاومة و بشكل خاص جنسي المبيضات *Candida* sp. والرشاشيات *Aspergillus* sp. (20،21). وانطلاقاً من خطورة ما سبق على المستقبل الصحي في المجتمع المحلي، كان لابد من البحث عن بدائل للمضادات الفطرية عديمة أو قليلة الفعالية على السلالات الفطرية المقاومة، تكون ذات مصادر أكثر تنوعاً وأماناً،

وتقاطعاً مع غنى الغطاء النباتي السوري بالنباتات الطبية والتوجه العالمي نحو المركبات الطبيعية كبدائل دوائية مستقبلية لاسيما في إطار مواجهة المقاومة الجرثومية والفطرية(3,4) . تم انتقاء واحد من النباتات المنتشرة في البيئة السورية وذلك بالاعتماد على المجتمع المحلي بما يعرف بالطب الشعبي دون معرفة دقيقة وعميقة بالمواد الفعالة المسؤولة عن هذه الفعالية في العلاج أو آلية عمل المواد الفعالة فيها، نذكر هنا بشكل خاص الزيوت النباتية المختلفة واسعة الاستعمال حتى اليوم في الجوانب التجميلية والطبية التقليدية ومنها زيت الزعتر السوري البري من النوع *Thymus syriacus*.

يستعمل نبات الزعتر السوري *Thymus syriacus* البري المنتشر في أغلب المحافظات السورية وخاصة في المناطق الشمالية الغربية والساحلية والجنوبية الغربية في الطب الشعبي إذ تبين أن له نتائج إيجابية كبيرة في علاج السعال وأمراض الجهاز التنفسي بالإضافة إلى بعض حالات اضطرابات الجهاز الهضمي (5). بينما لا توجد أي دراسة بحثية هدفت إلى التأكد بشكل علمي مُمنهج من الفوائد الصحية لهذا الزيت، فضلاً على أنه لا توجد أي دراسة هدفت للاستفادة من هذه الفوائد عن طريق تحضير تركيبة من هذا الزيت مناسبة للإيتاء الموضعي للاستفادة من خواصه المضادة للفطريات.

وقد توصلنا في هذا البحث إلى التأكيد على أهمية التنوع النباتي الكبير في البيئة السورية في التوصل إلى مركبات جديدة ذات فعالية حيوية تجاه الفطريات المقاومة للعلاجات التقليدية، الأمر الذي قد يساهم بشكل كبير في تخطي أكبر تحديات القطاع الطبي العالمي وعلى رأسها الانتشار السريع والواسع للسلالات الفطرية المقاومة لمعظم الصادات الفطرية شائعة الاستعمال في العلاج. على الرغم من هذا الاعتماد الكبير في العلاج التقليدي أو المساعد لتعزيز الاستجابة المناعية في مواجهة الجسم للعدوى الجرثومية أو الفطرية على الزعتر السوري البري، إلا أن البحث العلمي الهادف إلى سبر جوانب الاستخدام العلاجي لزيته العطري أو إلى تحري مخزونه الكيميائي من المواد ذات الفعالية الحيوية لا يزال نادراً وغير مسبوق. ومن المعروف أن معظم الاستخدامات الطبية لنوع *Thymus syriacus* مرتبطة بالزيت العطري الذي يحتوي على مواد كيميائية مختلفة النوعية والتركيز بحسب المنطقة التي ينمو أو يستزرع فيها.

2.هدف البحثAim of the research : تقييم فعالية بخاخ محضر من زيت الزعتر الأساسي داخل جسم الكائن الحي*In Vivo* ضد الفطور الممرضة ومتعددة المقاومة على المضادات الفطرية، الرشاشية الدخناء *Aspergillus fumigatus* و المُبْيَضَّةُ البَيضاء *Candida albicans* .

3. مواد وطرائق البحث Materials and methods of the research:

3 .1 جمع العينات النباتية:

جُمعت العينات النباتية للزعتر البري من فلورا سورية طبيعية، وذلك من مناطق مختلفة من ريف مدينة دمشق، حيث تم الجمع خلال شهر أيار في مرحلة الأزهار.**3 .2 استخلاص الزيوت الأساسية:**

تم استخدام الأجزاء الجافة (الأوراق) ، تم تجفيف الأوراق في الظل لمدة أسبوع عند درجة حرارة 25C°. تم استخلاص الزيت العطري باستخدام طريقة التقطير بالبخار حتى يتم فصل الزيت. تم فصل باقي خليط الخواص من الزيت والماء بواسطة الكلوروفورم، ثم تم تبخير الكلوروفورم باستخدام جهاز المبخر الدوار وتم جمع الزيت العطري. ومن ثم تسجيل نسبة المردود الزيتي من مجمل الوزن الجاف للجزء النباتي المستخدم(6)، الجدول (2).

3 .3 تحضير تركيبة على شكل بخاخ من زيت الزعر السوري الأساسي:

تم تحضير بخاخ موضعي من زيت الزعر السوري الأساسي و ذلك عن طريق حل 5 .0% من زيت الزعتر الأساسي بماء مقطر مزال الشوارد معقم عن طريق مزج 5% من الكحول الإيتيلي 96% مع الزيت بدرجة حرارة 25C°، و ذلك للحصول على مزيج متجانس قابل للتطبيق.

3 .4 التأثير المضاد الفطري لتركيبة الزيت الأساسي:

3 .4. 1 جمع العينات الفطرية و تأكيد الأنواع الفطرية المعزولة:

تم جمع العينات من مستشفى الأطفال الجامعي بمدينة دمشق خلال الفترة الزمنية الممتدة خلال الأشهر (شباط – أيار) من عام 2025، من عينات إنتانية مختلفة (دموية – بولية). حيث تم الاعتماد في الدراسة على نتائج زروعات المخبر الجرثومي في ذات المستشفى. تم تأكيد الأنواع الفطرية المعزولة بالاعتماد على مجموعة من الزروعات على الأوساط النوعية (سابورو آغار، آغار الدم) وتحديدها على المستوى الجزيئي باستعمال PCR و ذلك باستعمال مشرعات (primers) عامة لكل من سلالات المبيضة البيضاء و الرشاشية الدخناء (7)، وتحدد صفات المستعمرات النامية وخواصها و صفاتها الشكلية على وسط صلب فتظهر المبيضة البيضاء على شكل مستعمرات كريمية بيضاء ناعمة. بينما الرشاشية الدخناء فتظهر على شكل مستعمرات بيضاء تتحول إلى اللون الرمادي مع الوقت ، ومن ثم تحديد الصفات المجهرية بعد التلوين بملون غرام حيث تتميز فطور المبيضة البيضاء بخلايا بيضوية الشكل كبيرة أبعادها 4–2 ميكرون تظهر بلون أزرق إيجابية الغرام. كما تظهر فطور الرشاشية الدخناء على شكل خيوط مع وجود تفرعات بزاوية 45 درجة و هي إيجابية الغرام.

4.3 .2 اختبار التحسس الفطري:

تم إنماء فطر الرشاشية الدخناء على وسط سابورو السائل و الحضن 24 ساعة بدرجة حرارة $37\ C^{\circ}$. تمت دراسة مدى استجابة الرشاشية الدخناء و المُبْيَضَّةُ البَيضاء للمضادات الفطرية (Amphotericin B, Fluconazole) بطريقة أقراص كيربي باور حيث تم فرش العينات الفطرية المأخوذ من المعلق الفطري السابق بتركيز ($2x10^7$ CFU/ml) على وسط موللر هنتون الصلب المعدل (المضاف له زرقة الميتيلين و الغلوكوز) و استعمال أقراص عيارية للمضادات الفطرية الأمفوتريسين ب Amphotericin B و الفلوكونازول fluconazole و الحضن لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة $37\ C^{\circ}$.

3. 4 . 3 تقييم الفعالية المضادة للفطور لزيت الزعتر السوري الأساسي على وسط صلب :

تم تحديد الفعالية المضادة للزيت العطري على وسط صلب باعتماد طريقة الآبار. حيث تم صب وسط مولر–هينتون أجار المضاف له غلوكوز وصباغ زرقة المتيلين (BiomerieuxFrance) في طبق بتري معقم (9 سم) وتركه حتى التصلب والتأكد من عقامة الأوساط بالحضن لفترة 24 ساعة و من ثم تم نشر المستحلب الفطري العائد لنوعي المبيضات البيض *Candida albicans* (*C.albicans*) و الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *Aspergillus fumigatu* (*A. fumigatus*) على الوسط ، وبعد مرور 15 دقيقة تم صنع آبار بقطر 6 مم باستعمال أداة حفر الآبار المعقمة مسبقاً ومن ثم ملؤها بـ 20 ميكرولتر من الزيت بتراكيز متدرجة من (100، 50، 25، ،510%). و من ثم تم الحفاظ على الأطباق في درجة حرارة 25C° لحوالي 2 ساعة لضمان انتشار الزيت ضمن الوسط ثم حضن الأطباق عند 37 C° لمدة 24 سا. وبذات الطريقة السابقة تم إجراء اختبار التحسس للعزلات الفطرية سابقة الذكر.

3. 4. 4 تقييم الفعالية المضادة للفطور على وسط سائل وتحديد التركيز المثبط الأدنى Minimum inhibitory concentration (MIC):

تم تقييم الفعالية النوعية المضادة للفطور ضد كل من السلالتين الفطريتين التابعتين إلى النوعين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* على وسط مرق سابورو ديكستروز السائل. حيث تم تحضير سلسلة من التراكيز المتدرجة للزيت (100، 50، 25، 12.5 ، 6.25 ، 3.125، 1.56 و 0 ميكروليتر / مل). تم تحديد التركيز المثبط الأدنى بعد 24 ساعة من الحضن بدرجة حرارة 37 C° . باستعمال مقايسة alalmar blue (8). و كان التركيز المثبط الأدنى تجاه كل من السلالتين الفطريتين المدروستين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albicans* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* هو (1.5 ميكروليتر \ مل). و في دراسة أخرى أجريت لتقييم فعالية زيت الزعتر العطري على مجموعة من السلالات الفطرية غير المقاومة ، كان التركيز المثبط الأدنى MIC (0.031 ملغ \ مل) ضد سلالة *Candida albicans* و (0.016 ملغ / مل) ضد سلالة *Aspergillus fumigatus* ، حيث من الملاحظ أن هذه التراكيز أقل من التراكيز التي حصلنا عليها في الدراسة، و من الممكن أن يعزى ذلك إلى فوعة السلالات المدروسة و مقاومتها على المضادات الفطرية. كما أظهرت دراسة أخرى

على زيت الزعتر العطري فعالية ضد فطور أخرى مثل الرَّشَّاشِيَّةُ السَّوداء Aspergillus niger ولرَّشَّاشِيَّةُ الصَّفْراء *Aspergillus flavus* (15) يعود التأثير المضاد الفطري في زيت الزعتر العطري إلى المكونين الفعالين الرئيسيين التيمول و الكارفاكرول (16,18). تعود آلية التأثير المضادة للفطور للزيوت العطرية إلى قدرة مكونات الزيوت العطرية هذه على تحطيم الجدر البلاسمية للخلايا ، و هذا يزيد من نفوذية الجدار و يخرب البروتينات الغشائية، يثبط عملية التنفس، يؤدي إلى تبدلات في عملية نقل الحديد، و يحرض تَسَرُّب الشوراد و المكونات الخلوية الأخرى (17,19) .

3. 5 الزرع الخلوي :

تم زرع الخلايا من نوع PNT1a (خلايا بروستاتة بشرية) في وسط RPMI (Sigma–Aldrich®, Saint Louis, MO, USA) مزود بمصل بقري جنيني fetal bine serum بنسبة 10% (FBS, sigma)، و 1% غلوتامين بالإضافة إلى 2% بينسيلن \ ستريبتومايسين و من ثم الحضن بدرجة حرارة 37C و نسبة 5% CO2 و رطوبة مضبوطة. تم نزع الخلايا إنزيمياً باستخدام (0.25% تريبسين|EDTA) (13) .

3. 6 اختبار العيوشية الخلوية باستخدام مقايسة MTT:

تم إجراء اختبار العيوشية الخلوية باستعمال مقايسة MTT لتقييم تأثيرات زيت العطري للزعتر السوري *Thymus syriacus* essential oil على خلايا مشتقة من البروستات طبيعية normal prostate cells (PNT1a)،(14) تم زرع الخلايا بتعداد 5000 خلية \ البئر على صفائح 96 بئر تحوي 100 ميكروليتر من وسط RPMI، و تم تركها لتلتصق لمد 24 ساعة. تم عد الخلايا باستخدام عدادة الخلايا من نوع (luna II ، Biosystem, Atlanta, GA, USA) . تم تعريض الخلايا إلى تراكيز مختلفة من زيت الزعتر الأساسي الممدد بوسط الزرع 0.5% توين 80. تراوحت التمديدات من 16% إلى 0.004% والتي تم تقييمها بثلاث تكرارات. تم الحضن لمدة 24 ساعة ومن ثم إضافة كاشف

MTT بتركيز (5mg/ml) لكل بئر لمدة 24 ساعة. ومن ثم تم قياس الامتصاصية بطول موجة 570nm باستخدام قارئ Synergy HTX . تم احتساب العيوشية كنسبة للمجموعة الشاهدة غير المعالجة مع عتبة عيوشية 50% مشيرة إلى السمية.

3. 7 اختبار الفعالية المضادة للفطريات داخل جسم الكائن الحي:

3 .7 .1 حيوان التجربة: تم العمل على 12 جرذ مقسمة على مجموعتين، وتم استعمال 3 جرذان ذكور لكل مجموعة تجربة شاهدة و معالج مخموجة بأحد الفطرين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albicans* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* . المجموعة الشاهدة (المخموجة غير المعالجة) و المجموعة المعالجة (المخموجة والمعالجة) . و ذلك باتباع المبادئ الموضحة بالمملكة المتحدة على حيوانات التجربة (الإجراءات العلمية)، قانون 1986 و الدلائل الإرشادية المرتبطة من الاتحاد الأوروبي من أجل العمل على حيوانات التجربة (2010/63/EU).

3.7. 2 إحداث العدوى الفطرية الجلدية:

تم إجراء تجربة على الجرذان كنماذج حيوانية، إذ أجريت جروح تجريبية على ظهر الجرذان بقطر 1 cm وقسمت بعدها الحيوانات على عدة مجموعات: مجموعة شاهدة اخمجت فيها الجروح بالسلالة الفطرية المدروسة من نوع المُبْيَضَّةُ البَيضاء وتركت دون أي علاج، توازيها مجموعة مماثلة تمت معالجتها بالزيت العطري للزعتر السوري بشكل بخاخ محضر بتركيبة تحوي التركيز غير السام (0.5%) من الزيت والذي أفرزنه نتائج التجربة السابقة، ومجموعة شاهدة اخمجت فيها الجروح بالسلالة الفطرية المدروسة من نوع الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء وتركت دون أي علاج، توازيها مجموعة مماثلة تمت معالجتها بالزيت العطري للزعتر السوري بنفس الطريقة المذكورة آنفاً. تمت متابعة الحيوانات في جميع المجموعات يومياً وتسجيل الملاحظات العيانية ، حيث تم التقاط الصور للجروح في المجموعات الشاهدة و

المجموعات المعالجة. ومن ثم إجراء المقاطع النسيجة لمنطقة الجرح بهدف تتبع مراحل الشفاء وذلك بعد مرور3 و 9 أيام من بدء التجربة.

3 .7 .3 اخذ العينات النسيجية وتحضيرها:

أُخذت العينات النسيجية حسب الفترات الزمنية سابقة الذكر وتم أخذ العينة الشاهدة مع العينة المعالجة في كل مرة وحُفظت العينات بالفورومول ليتم دراستها نسيجياً فيما بعد. تم تثبيت أنسجة الجلد المستأصلة من مناطق الجرح في 10٪ فورمول، ومن ثم معالجة الأنسجة بالبارافين وتقطيعها بسماكة 5 ميكرون باستخدام microtome ثم صبغها باستخدام طريقة الأيوزين – الهيماتوكسيلين Eosin. Hematoxylin – method تم فحص الشرائح المحضرة تحت المجهر الضوئي ثم تم إجراء صورة للجرح لكل مجموعة باستخدام الكاميرا الرقمية المرفقة بالمجهر في الأيام 3 و 9.

4. النتائج و المناقشة

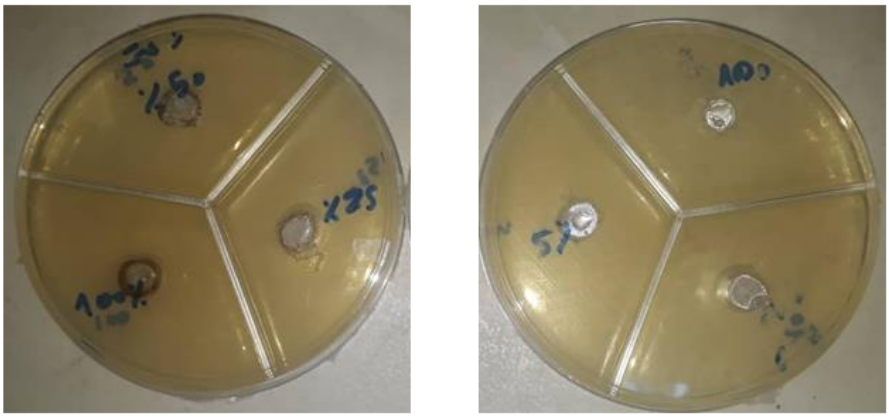
4. 1 فعالية البخاخ المضادة للفطور خارج جسم الكائن الحي:

أوضحت نتائج الدراسة المخبرية التطبيقية لزيت الزعتر السوري الأساسي فعالية قوية تجاه سلالتين من أشد السلالات الفطرية مقاومة تجاه المضادات الفطرية المطبقة للعلاج والمسببة لطيف واسع من الإنباتات المشفوية المكتسبة من البيئة المحيطة محلياً، حيث أعطت نتائج أقطار هالات التثبيط في حال المُبْيَضَّةُ البَيضاء وبتراكيز تراوحت بين (100،5%) فعالية تثبيط كاملة بدون أي نمو فطري. و كانت الفعالية تجاه الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *Aspergillus fumigatus* كبيرة وذلك بالاعتماد على أقطار هالات التثبيط التي تراوحت بين (80–30mm) عند تراكيز تراوحت بين (100،5%) وبالمقاطعة مع نتائج اختبارات التحسس نجد أن كل من المبيضات والرشاشيات أبدت مقاومة شبه تامة

تجاه المضادين الفطرين شائعي الاستعمال في علاج العدوى الإنتانية الفطرية (Fluconazole, Amphotericin B)، الجدول (3و4) الشكل (1و 2و 3).

الجدول 3: يوضح الجدول أقطار هالات التثبيط للبخاخ المركب عند التطبيق على وسط صلب ضد كل السلالتين الفطريتين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus*

Fungal strain	100%	50%	25%	10%	5%
Candida albicans	0mm	0mm	0mm	0mm	0mm
Aspergillus fumigatus	80mm	80mm	60mm	35mm	30mm

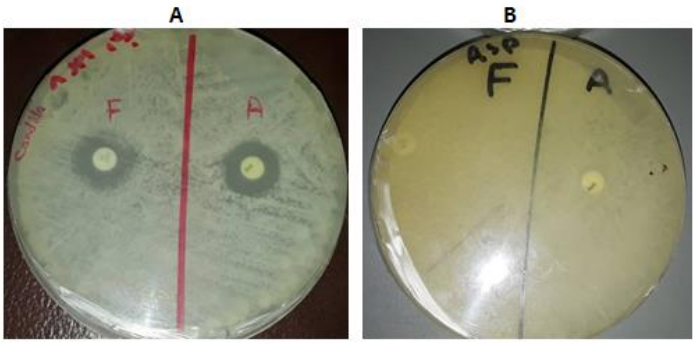


الشكل 1: يوضح الشكل نتائج اختبار فعالية زيت الزعتر العطري بتراكيز مختلفة (5-10-25-50-100%) على وسط صلب تجاه سلالة المبيضة البيضاء الفطرية المعزولة سريريا.

الشكل 2: يوضح الشكل نتائج اختبار فعالية زيت الزعتر العطري بتراكيز مختلفة (25-50-100%) على وسط صلب تجاه سلالة الرشاشية الدخناء الفطرية المعزولة سريريا.

الجدول 4: يوضح الجدول أقطار هالات التثبيط لكل من المضادات الفطرية fluconazole و Amphotericin B عند التطبيق على وسط صلب ضد كل من السلالتين الفطريتين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus*

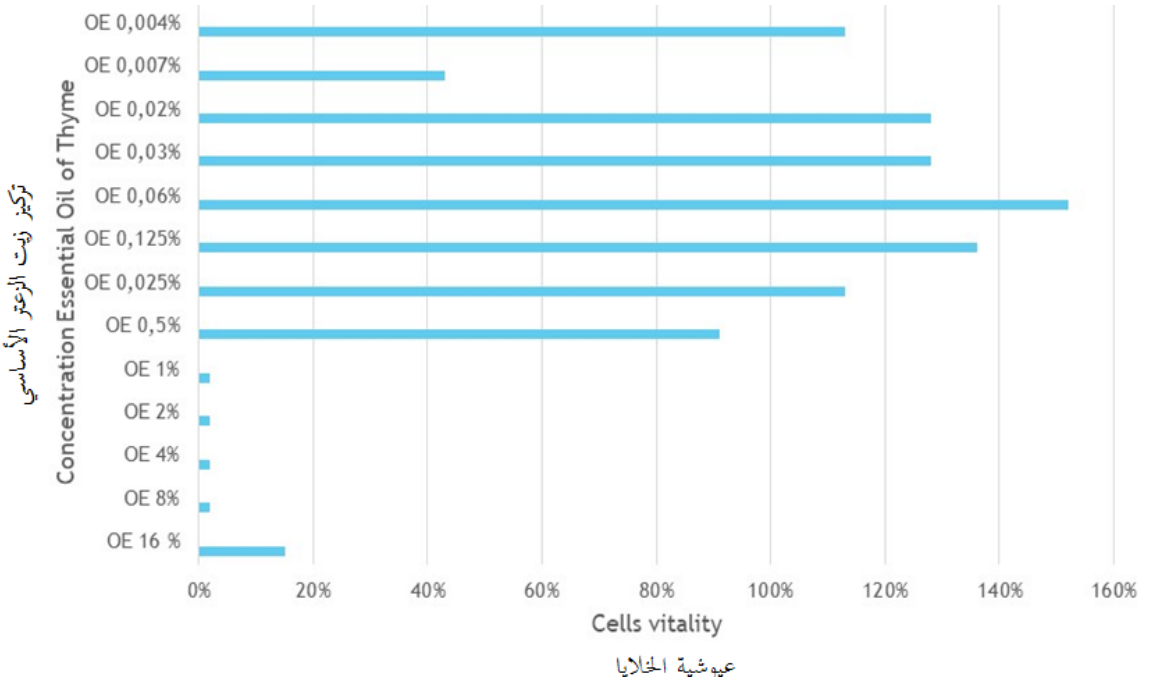
Fungal strain	Fluconazole	Amphotericin B
Candida albicans	15mm	10mm
Aspergillus fumigatus	0mm	10mm



الشكل 3: يوضح الشكل أقطار هالات التثبيط لكل من المضادات الفطرية fluconazole و Amphotericin B عند التطبيق على وسط صلب ضد كل من السلالتين الفطريتين: (A) المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* و (B) الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* .

2.4. السمية الخلوية لزيت الزعتر الأساسي :

تم إجراء اختبار العيوشية الخلوية باستعمال مقايسة MTT لتقييم تأثيرات زيت العطري للزعتر السوري *Thymus syriacus* essential oil على خلايا مشتقة من البروستات طبيعية normal prostate cells (PNT1a)، حيث أظهرت النتائج بأن عيوشية الخلايا ليست مثلى عند التعرض لتراكيز عالية (من 1 – 16%) من زيت الزعتر الأساسي. وتزداد العيوشية الخلوي بانخفاض تركيز الزيت الأساسي. (الشكل 4). تم حساب العيوشية الخلوية بالاعتماد على المعادلة التالية :([OD [570 nmالعينة المدروسة [OD [570 nm)/الشاهد السلبي) = R;R x 100= عيوشية الخلايا % .

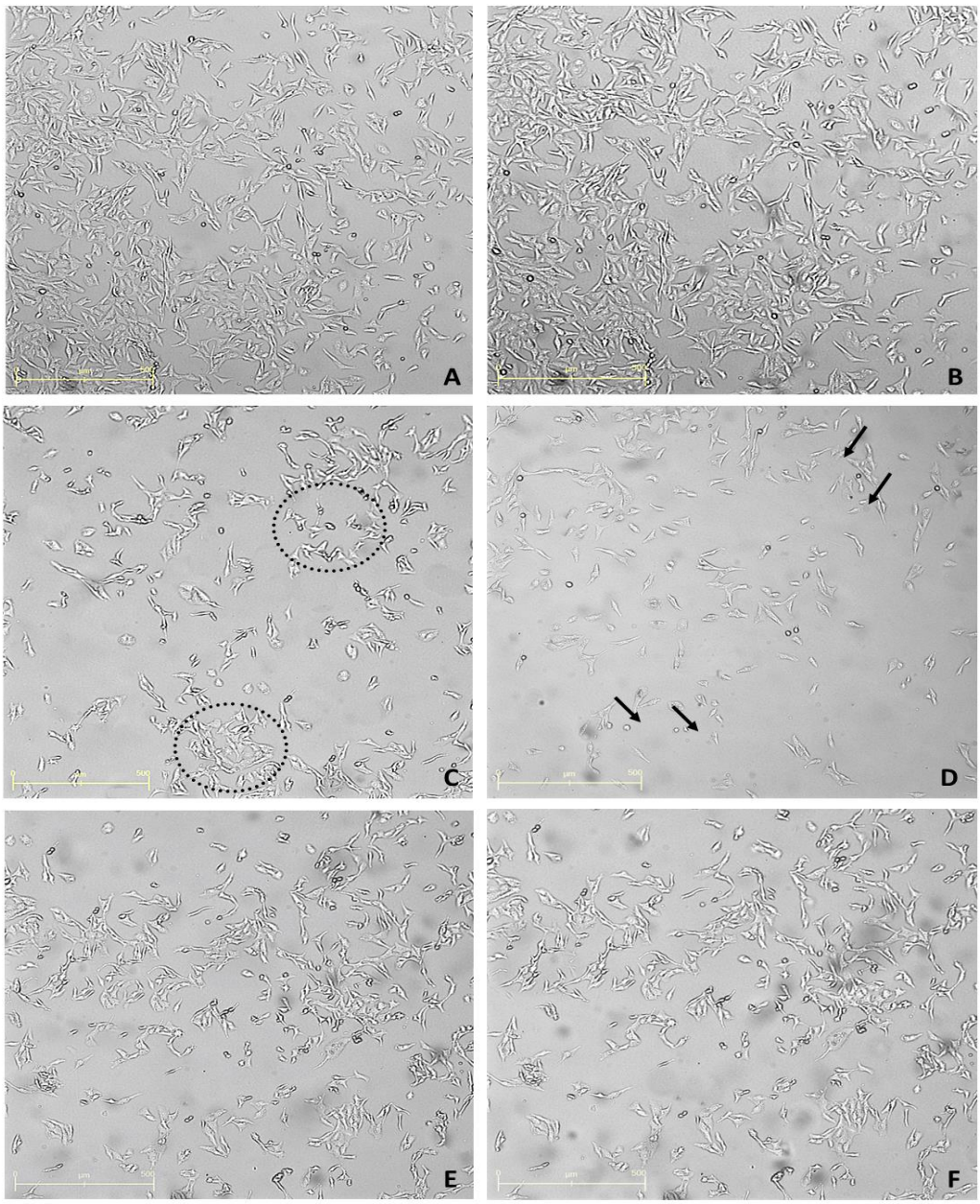


الشكل (4) : يوضح الشكل ملخص عن اختبار العيوشية MTT لزيت الزعتر الأساسي عل خلايا من نوع PNTa1. تراوحت تراكيز زيت الزعتر الأساسي المدروسة (6%, 8%, 4%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,062%, 0,031%, 0,015%, 0,007%, 0.004%). عيوشية الخلايا cell vitality: نسبة العيوشية percentage of viability. الاختلافات في الأعداد واضحة بين الجرعة العظمى والجرعة الدنيا عند المعالجة بالزيت الأساسي.

4. 3 إظهار الخلايا باستعمال المجهر المقلوب (juli –stage):

أخذت صور للخلايا باستعمال المجهر المقلوب، juli stage، و ذلك لدعم البيانات المأخوذة من اختبار العيوشية المعتمد على مقايسة MTT. يتميز هذا المجهر بأنه مجهز بكميرا تسمح بتتبع الخلايا مع الزمن. تم أخذ الصور عند الزمن 0 (قبل البدء بالمعالجة) وبعد 30 دقيقة من بدء المعالجة وذلك لثلاث

مجموعات: المجموعة الشاهدة أي خلايا غير معالجة بالزيت (الشكل. 5 A – B)، المجموعة الثانية ، تمت معالجة خلاياها بتركيز 16 % من الزيت الأساسي (الشكل. 5 C – D)، والمجموعة الثالثة تمت معالجة خلاياها بتركيز 0.06% من الزيت الأساسي (الشكل. 5 E – F). تظهر صور المجموعة الشاهدة (الشكل. 5 A – B) أنه لا توجد تبدلات عند الزمنين المدروسين. على العكس، تم تسجيل انخفاض في عدد الخلايا، كما لوحظ باختبار العيوشية عند المعالجة بتركيز 16 % من الزيت الأساسي. بمقارنة الصور C و D في الشكل رقم 2، عند الزمن 0 و30 دقيقة من المعالجة لوحظ نقص في عدد الخلايا، تشير الدوائر المنقطة في الشكل 2 C إلى مساحات عالية الاقتران من الخلايا والتي تنقص مع التعرض للمعالجة (الشكل 5 D). وبشكل متوافق مع نتائج مقايسة MTT لم تلاحظ أي اختلافات ما بين الزمن صفر والزمن النهائي عند المعالجة بزيت الزعتر الأساسي عند التركيز 0.06% (الشكل)5 (10, 12)



الشكل (5): يمثل صوراً للخلايا من نوع PNT1a عند الزمن 0 و30 دقيقة بعد المعالجة بالزيت الأساسي. A: المجموعة الشاهدة عند الزمن 0، B: المجموعة الشاهدة بعد 30 دقيقة، C: المجموعة

المعالجة بأعلى تركيز من زيت الزعتر الأساسي (16%) عند الزمن 0 ،D: المجموعة المعالجة بأعلى تركيز من زيت الزعتر الأساسي (16%) بعد 30 دقيقة، E: المعالجة بأعلى تركيز من زيت الزعتر الأساسي المتوافق مع أعلى نسبة عيوشية (0.06%) حسب اختبار MTT عند الزمن 0، F : الخلايا المعالجة بأعلى تركيز من زيت الزعتر الأساسي المتوافق مع أعلى نسبة عيوشية (0.06%) حسب اختبار MTT بعد 30 دقيقة. المقياس المدرج يعادل:500 مكرومتر (500µm) في الصور A,B,C,D

5. الفعالية المضادة للفطور لبخاخ زيت الزعتر الأساسي داخل جسم الكائن الحي In Vivo:

5. 1 تقييم عملية الشفاء بعد 3 أيام من بدء التجربة:

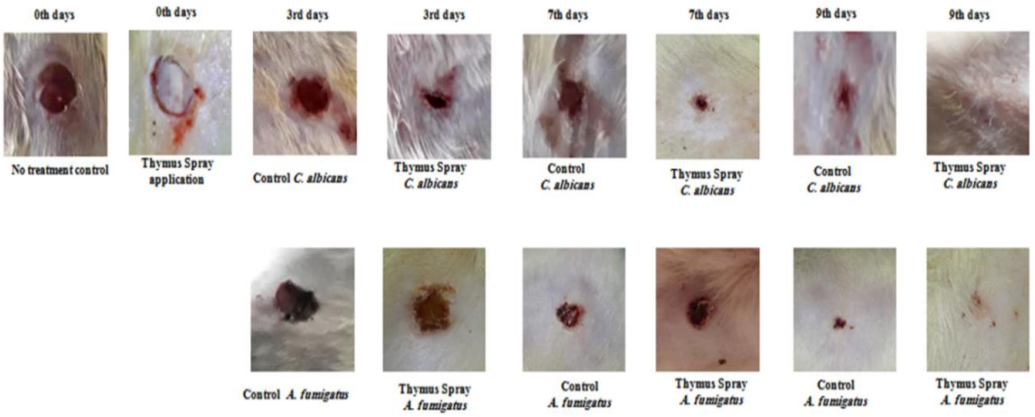
تبين بعد مرور 3 أيام من بدء العدوى اختلافاً بين مظهر جروح الحيوانات التي تمت إصابتها تجريباً بالمُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* وبين تلك التي أصيبت بالرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* والتي تمت معالجتها جميعاً بتركيبة الزيت الأساسي، بالمقارنة مع المجموعات الشاهدة غير المعالجة. تمثل هذا الاختلاف في تقلص مساحة الالتهاب الحاد لدى الحيوانات التي اخمجت جروحها بالرشاشية أو بالمبيضات حيث كان لتطبيق هذه التركيبة من البخاخ أثر واضح إيجابي في تقلص مساحة الجرح والرجوع النزفي للجرح في المجموعات المعالجة بالمقارنة مع المجموعات الشاهدة غير المعالجة. (الشكل 6).

5. 2 تقييم عملية الشفاء بعد 9 أيام من تطبيق المعالجة:

لوحظ بعد 9 أيام من التطبيق الموضعي للعلاج تراجع واضح في الالتهاب و شفاء للجروح المخموجة بكلا الفطرين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* . في حين في العينات الشاهد يوجد تليف في النسيج (الشكل 7) تحت البشرة كبداية شفاء، وبالمقارنة مع المجموعات العلاجية نجد أن تطبيق العلاج كان دون وجود عقابيل ندبية أو تليفية وبالتالي نلاحظ أن تطبيق هذه التركيبة من زيت الزعتر البري السوري الأساسي على شكل بخاخ ساهم في شفاء الجلد بصور فعالة

بدون تشكل طبقة ليفية مكان الإصابة ويلاحظ هذا المسلك في علاج الإنتان الجلدي لدى كلا الفطرين

.



الشكل 6 : يوضح الشكل صور عيانية تتابع حادثة شفاء الجروع المخموجة بالسلالتين الفطريتين المدروستين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* قبل وبعد تطبيق العلاج المتمثل بالتركيبة المحضرة بشكل بخاخ عند النقاط الزمنية التالية 3,7,9 أيام.

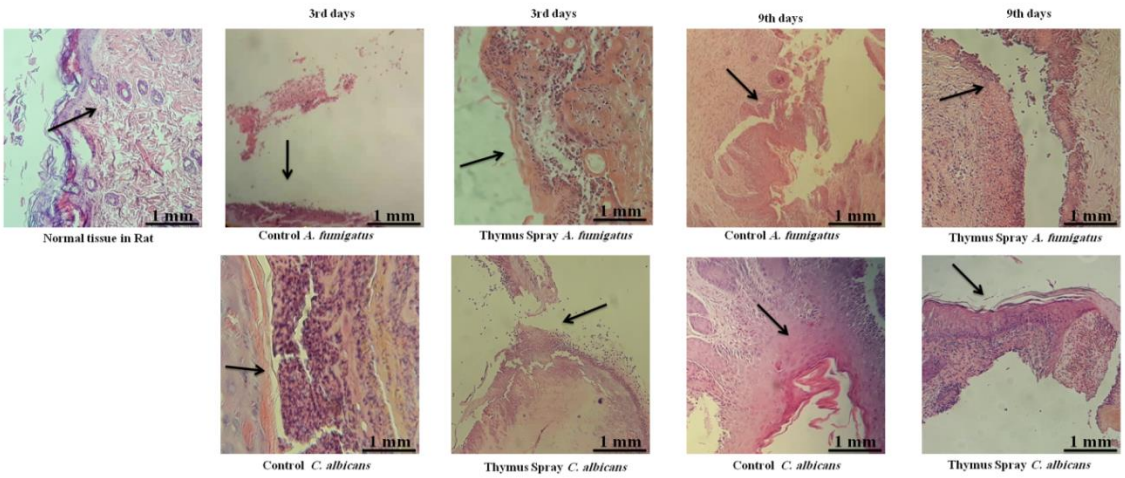
6. نتائج الدراسة النسيجية

6. 1 الارتباط بين النتائج النسيجية (الشكل 7) و المراقبة العيانية (الشكل 6) لتطور العدوى والشفاء:

بإسقاط الدراسة النسيجية على المتابعة العيانية للإصابة وبتسجيل الملاحظات، يتضح التقاطع الكبير في النتائج. بداية يبدو الفرق واضحاً في العدوى الناتجة عن المبيضات وبالعودة إلى مراجع الإنتانات الجلدية نلاحظ أن أعراض الإصابة بالمُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* قد تطابقت لدينا بحدوث تضرر

بالجلد مع لون أحمر وظهور بثرات صغيرة على حواف الجرح لدى مجموعة الحيوانات الشاهدة، في حين تتجلى الإصابة الفطرية الجلدية بالرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* بحدوث قاعدة التهابية حمراء غامقة مع وجود ندبة سوداء غامقة. بعد تطبيق المعالجة على كلا المجموعتين المخموجتين بنوعين مختلفين من الفطور نجد بعد 3 أيام؛ أصبح الجرح أصغر من حيث القطر والحواف تشكلت عليها طبقة متليفة سميكة وعلى سطح الجرح أيضاً وهذا يؤكد التشخيص النسيجي بتراجع وإحاطة مكان الالتهاب الناتج عن المبيضات. كما يلاحظ أن قطر الإصابة أصبح أصغر من قطر الشاهد ولكن الفارق الوحيد هو عدم ظهور الندبة السوداء الناتجة عن تكاثر الخيوط الفطرية للرشاشية الدخناء مكان الإصابة وهذا يؤكد الدراسة النسيجية بتراجع الالتهاب الحاد في هذه العينة.

أكدت الملاحظات العيانية بعد9 أيام مع الاستمرار بتطبيق العلاج خلال هذه الفترة؛ بقاء ندبة صغيرة في مكان الإصابة وزوال أعراض الإصابة الجلدية ويتضح الشفاء بشكله التام لدى المبيضات والرشاشيات. بالمقارنة مع الشاهد حيث لوحظ بأن الشفاء ليس تام مع بقاء أعراض إنتانية خفيفة(احمرار وتورم مع وجود ندبة ليفية قاسية غير منتظمة في مكان الإصابة الفطرية)، تم خلال هذه الفترة مراقبة الجروح وتوثيقها بعد7 أيام عيانياً لمتابعة الشفاء مقارنة مع الشاهد وخلالها نجد بدأ التراجع الكبير لقطر مساحة الالتهاب والأعراض الالتهابية بالتطبيق العلاجي. وبالعودة إلى النتائج النسيجية التي أكدت الملاحظات العيانية من خلال تراجع الالتهاب الحاد والشفاء دون تشكل ندبة ليفية في الطبقات تحت البشرة نتيجة العلاج المستمر خلال فترة الالتهاب بزيت الزعتر والذي تم ملاحظته بشفاء المنطقة المصابة تماماً وعودة الجلد إلى الشكل الطبيعي مقارنة مع الشاهد (9) (الشكل 6) و (الشكل 7).



الشكل 7: يوضح صور الدراسة النسيجية لخزعات مأخوذة من الجروح المخموجة بالسلالتين الفطريتين المدروستين المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* قبل وبعد تطبيق العلاج (البخاخ المحضر). المقياس المدر يعادل 1mm (1 ملم) .

7. المناقشة:

بينت نتائج اختبار هذه التركيبة من زيت الزعتر الأساسي على شكل بخاخ كطريقة لإيتاء الزيت الأساسي فعالية يعتد بها مضادة للفطور المقاومة على المضادات الفطرية. وقد أثبت عند تطبيق هذه التركيبة داخل جسم الكائن الحي على الجروح المخموجة تجريبياً بسلالات فطرية مقاومة للصادات الفطرية والمعزولة سريرياً والتابعة للنوع المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* وللنوع الرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus*، فعالية قوية مضادة للفطور وحسنت بشكل ملحوظ من سرعة وكيفية التئام الجروح، والتي تم إثباتها أيضا على المستوى النسيجي. تم استعمال تراكيز آمنة من حيث السمية الخلوي من زيت الزعتر الأساسي داخل هذه التركيبة وذلك لضمان أمان استعمال هذه التركيبة موضعياً. و أخيراً، يمكن القول بأن هذه التركيبة من زيت الزعتر الأساسي أثبت فعالية ممتازة مضادة للفطور وعند تطبيقها داخل

جسم الكائن الحي قضت على الفطور وحسنت من التئام الجروح. ومن الممكن لهذه التركيبة أن تكون بديل لمعالجة العديد من حالات الجروح والإنتانات الجلدية المخموجة بهذه الفطور الممرضة والمقاومة على المضادات الفطرية التقليدية التي تستعمل عادة في مثل هذه الحالات.

8. الاستنتاجات والتوصيات:

تعد الإنتانات الجلدية الفطرية وخاصة المعندة منها على المضادات الفطرية من الإنتانات صعبة المعالجة. مع تزايد عدد حالات المقاومة على المضادات الحيوية بات من الضرورة البحث عن علاجات بديلة للقضاء على هذه الإنتانات. تم اختراع تركيبة من زيت الزعتر الأساسي على شكل بخاخ. أثبتت نتائج دراسة تأثير هذه التركيبة المضادة للفطور على سلالتين فطريتين: المُبْيَضَّةُ البَيضاء *C. albican* والرَّشَّاشِيَّةُ الدَّخْناء *A. fumigatus* والمعروفة بتسببها للإنتانات الجلدية، كما أثبتت النتائج فعالية هذه التركيبة داخل جسم الكائن الحي *in vivo*، عند تطبيقها على الجرذان المخموجة بهذه السلالات الفطرية، وذلك من خلال مساهمتها في التئام الجروح كما أكدت الدراسة النسيجية هذه النتائج، حيث بدأت الاستجابة للعلاج بالظهور بدءاً من اليوم الثالث وتم الوصول إلى الشفاء التام بعد 9 أيام من المعالجة وذلك بعكس المجموعة الشاهدة التي أظهرت شفاء غير تام مع بقاء أعراض إنتانية خفيفة.

9. المراجع References :

1. جهاد قزح ، أسباب الوفيات والعوامل المؤثرة بها عند حديثي الولادة في شعبة العناية بالوليد والخديج في مشفى الأطفال جامعة دمشق، مجلة جامعة دمشق المجلد السادس عشر.العدد الثاني (2000).

2. ألاء رمضان؛ محمد طاهر إسماعيل؛ شادي سكرية؛ دراسة تقانة Nested PCR في الكشف عن الرشاشية الدخناء في عينات قشع مخموجة تجريبياً. مجلة جامعة دمشق للعلوم الأساسية –المجلد رقم (29)– العدد الثاني – 2013، 28\5\2012 .

3. Knobloch K, Pauli A, Iberl B, Weigand H, Weis N (2011). Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oil Components, Journal of Essential Oil Research. *J. Eesential Oil Res*. 1: 119–128. [CrossRef]

4. Angane M, Swift S, Huang K, Butts C.A, Quek S.Y (2022). Essential Oils and Their Major Components: An Updated Review on Antimicrobial Activities, Mechanism of Action and Their Potential Application in the Food Industry. *Foods*. 11: 464–477. [CrossRef]

5. Al–Mariri A. et al (2013). Antibacterial Activity of Thymus Syriacus BoissEssential Oil and Its Components against Some Syrian Gram–Negative Bacteria Isolates, Department of Molecular Biology and Biotechnology, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria;Department of Chemistry, Atomic Energy Commission, Damascus, Syria, *J Med Sci Supplement June.* 20 (38): 35–55.

6. Battah B, Shbibe L, Rajab A, Soukkarieh S (2022). Evaluation the antibacterial and anti-biofilm formation of R. officinalis essential oil against MDR clinically isolated bacteria. *International journal of pharmaceutical research*.3(4): 65-83.

7. Carvalho A, Costa-De-Oliveira S, Martins M.L, Pina-Vaz C, Rodrigues A.G, Ludovico P (2007). Multiplex PCR identification of eight clinically relevant Candida species. *Med. Mycol.* 45:619–627.

8. Battah B, Chemi G, Butini S, Campiani G, Brogi S, Delogu G and Gemma S (2019). A Repurposing Approach for Uncovering the Anti-Tubercular Activity of FDA-Approved Drugs with Potential Multi-Targeting Profiles. *Molecule*. 24(23): 45-65.

9. Battah B, Shbibe L, Ahmad O, Soukkarieh C, Al Okla S, Chianese T, Rosati L, Vora L K, Zhao L, Marrazzo A, Ferrari M, Li L, Donnelly R, Zanetti S, Mazzarello V and Donadu M (2023). Juniperus oxycedrus L. ssp. Essential Oil Microneedles: A Promising Antimicrobial and Wound Healing Activity. *Pharmaceutical*. 17(40): 44-67.

10. Gurtner G.C, Werner S, Barrandon Y, Longaker M.T (2008). Wound repair and regeneration.453:314–321. [CrossRef] [PubMed]

11. Brem H, Tomic-Canic M (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J. Clin. Investig*. 117: 1219-1222.

12. Forte M, Di Lorenzo M, Iachetta G, Mita D.G, Laforgia V, De Falco M (2019). Nonylphenol acts on prostate adenocarcinoma cells via estrogen molecular pathways. *Ecotoxicol. Environ.*180:412-419.

13. Abd Kakhar U, Maria Bu, Sriwidodo S, Nasrul W (2020). Film-Forming Sprays for Topical Drug Delivery. *Drug design, development and therapy*. 5(7): 24-35.

14. Mileo A, Chianese T, Fasciolo G, Venditti P, Capaldo A, Rosati L, De Falco M (2023). Effects of Dibutylphthalate and Steroid Hormone Mixture on Human Prostate Cells. *int.j.ml.sci*. 24:34-41.

15. Zayzafoon G, Odeh A, Allaf A.W (2012). Determination of essential oil composition by GC-MS and integral antioxidant capacity using photochemiluminescence assay of two Thymus leaves: *Thymus syriacus* and *Thymus cilicicus* from different Syrian locations. *Herba Pol.* 58:70-84.

16. Tümen G, Kirimer N, Baser K (1995). Composition of the essential oil of Thymus species growing in Turkey. *Chem.Nat.comp*.31:31-47.

17. Mohammed Z, Akhtar M.S, Said S, Weli A.M, Al-Sabahi J.N, Al-Riyami, Q, AlAbri A.A (2016). Composition of Essential Oil of Thymus Vulgaris grown in *Oman. J. Esse.Oil Bear. Plants*.19:475-47

18. Fernanda S, Sara M. C, Virgínia M. S, Deila M. S, Nelson L, Luís B (2011). Evaluation of antifungal activity of essential oils against potentially mycotoxigenic Aspergillus fl avus and Aspergillus parasiticus. *Brazilian journl of pharmacology*.22(5):1002-1010.

19. Harshini J, Aditi R, Sahasrakshi S, Swethavarshini G, Abarna S, Harshavarthini V, Sudha R and Anand A (2026). Essential oils as nature-engineered antifungals: a comprehensive review of pharmacological mechanisms, drug synergism, and advanced formulation strategies. *Frontiers in pharmacology*.17(17): 66-87.

20. Gurajala S, Challapilla M (2026). A quiet but growing threat: Global perspectives on antifungal resistance and future therapeutic approaches. *Indian J Pharmacol*. 58(1):35-45.

21. Nour F, Sadri Z and Roy K (2026). Editorial: Insight into healthcare-associated fungal infections. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 16 (4):43-84.

تأثير إضافة مسحوق الكزبرة على المؤشرات الإنتاجية عند فروج اللحم

اعداد : حسين الحج حمود

ملخص البحث

هدفت هذه التجربة إلى دراسة تأثير إضافة مسحوق الكزبرة على الحالة الصحية والإنتاجية لفروج اللحم حيث تم تنفيذ التجربة في ريف محافظة حلب في الفترة الواقعة ما بين 2025/12/1 و2026/1/11، تمّ إجراء البحث على 90 صوص من سلالة (ROSS 308) ذات أوزان متجانسة وبعمر يوم واحد وغير مجنسة، أُضيف مسحوق الكزبرة بتركيزين مختلفين مع العلف وتمّ تقييم تأثير هذه الإضافة على المؤشرات الإنتاجية (معامل التحويل العلفي والوزن الحي) عند فروج اللحم. وُزعت الصيصان بالتساوي عشوائياً إلى ثلاث مجموعات بواقع 30 صوص لكل مجموعة، أُعطيت المجموعة الأولى (الشاهد) خلطة علفية بدون إضافات. المجموعة الثانية تجريبية أُضيف مسحوق الكزبرة 0.6% للخلطة العلفية. المجموعة الثالثة تجريبية أُضيف مسحوق الكزبرة 0.8% للخلطة العلفية. استمرت التجربة لمدة 42 يوم وقدم العلف والماء بشكل حر.

أظهرت نتائج الدراسة تَحسُّن في معامل التحويل العلفي عند المجموعة الثانية والثالثة عند مقارنتهما مع مجموعة الشاهد. وأظهرت النتائج زيادة في الوزن الحي عند المجموعة الثانية والثالثة عند مقارنتهما مع مجموعة الشاهد، وخلصت الدراسة إلى أن إضافة مسحوق الكزبرة بنسبة (0.6–0.8%) على التوالي أدت إلى تَحسُّن في المؤشرات الإنتاجية المدروسة عند فروج اللحم.

الكلمات المفتاحية: الكزبرة ـ معامل التحويل العلفي ـ الوزن الحي ـ فروج اللحم.

Effect of coriander powder on Production Performances in Broiler

Abstract

This experiment aimed to study the effect of adding coriander powder on the health and productivity of broiler chickens. The experiment was carried out in the countryside of Aleppo Governorate in the winter during the period between 1/12/2025 and 11/2026. The research was conducted on 90 chicks of the breed (ROSS 308) of uniform weight, one day old, and unsexed. Coriander powder was added at two different concentrations to the feed, and the effect of this addition on productive indicators (feed conversion factor and live weight) of broilers was evaluated. The chicks were distributed equally at random into three groups, 30 chicks per group. The first group (the control) was given a feed mixture without additives. The second experimental group added 0.6% coriander powder to the feed mixture. The third experimental group added 0.8% coriander powder to the feed mixture. The experiment lasted for 42 days, and feed and water were provided freely.

The results of the study showed an improvement in the feed conversion factor in the second and third groups when compared with the control group. The results showed an increase in the live weight of the second and third groups when compared with the control group. The study concluded that adding

coriander powder at a rate of (0.6-0.8%), respectively, led to an improvement in the studied productivity indicators of broiler chickens.

Keywords: Coriander– Feed Conversion Ratio – Broiler Chickens.

1 – المقدمة Introduction:

شهدت صناعة الدواجن تطوراً واضحاً في العقود الأخيرة، وازداد الطلب على منتجاتها لكونها واحدة من أهم مصادر البروتين الحيواني (Pourreza and Sadeghi, 2008)، وكان لإضافة الصادات الحيوية دوراً مهماً في ذلك التطور من خلال خفض نسبة الإصابة بالأمراض، وتحسين الكفاءة الإنتاجية، ولكن من جهة أخرى كان للاستخدام المكثف لهذه الصادات كمحفزات للنمو أثر سلبي في المنتجات الغذائية، وسلامة البيئة، نتيجة وجود ثمالات هذه الصادات في المنتجات الغذائية، وتشكل عترات بكتيرية مقاومة لها (Levy, 1997).

تعد البكتريا المقاومة للصادات الحيوية احياناً غير ممرضة للإنسان لكن الخوف من إمكانية انتقال جيناتها المقاومة إلى بكتريا أخرى ممرضة (Barton, 1998)، من ثم صعوبة معالجة الإصابات الناجمة عن هذه البكتريا عند البشر باستخدام مثل هذه الصادات (Mcdermott *et al.*, 2002). وبذلك أستخدمت الأعشاب الطبيعية، أو منتجات تحتوي على مستخلصاتها، أو زيوتها الأساسية، أو المواد الفعالة فيها بشكل عملي في تحسين النمو، والحفاظ على الصحة. (Aeamovie and Brooker, 2005)

2- الهدف من البحث The Objective of Research:

- ❖ دراسة تأثير اضافة مسحوق الكزبرة للخلطة العلفية وفائدة هذه الإضافة على المؤشرات الإنتاجية (معامل التحويل العلفي والوزن الحي).

3- أهمية البحث The Importance of Research:

بالنظر إلى ازدياد المقاومة الجرثومية للصادات الحيوية وبالإضافة إلى الآثار الجانبية لاستخدامها كان لابد من البحث عن بدائل آمنة ومن هذه البدائل استخدام المركبات النباتية والمنتجات الطبيعية منها نبات الكزبرة.

4-المواد وطرائق العمل Material and Methods :

4-1-حيوانات التجربة Experimental Animals:

تم تنفيذ التجربة في ريف محافظة حلب في الفترة الواقعة ما بين 2025/12/1 و2026/1/11، استمرت التجربة 42 يوم وقد تمت التربية بحظيرة نصف مفتوحة، وفق نظام التربية الأرضية، أُستخدم فيها 90 صوص من الهجين (Ross308) دون التمييز بين الذكور والإناث بعمر يوم واحد وبمعدل وزن 35 غ.

تمّ تأمين ظروف بيئية مناسبة لتربية الفروج من (ماء- علف- إضاءة- فرشة- تهوية- رطوبة) حتى نهاية التجربة.

4-2- تصميم التجربة Design the experiment :

قُسم جزء من المدجنة إلى ثلاثة مجموعات وُزعت الصيصان إلى المجموعات الثلاث بطريقة عشوائية بمعدل 30 صوص لكل مجموعة وبكثافة 10 طيور لكل متر مربع وفق التالي:

المجموعة الأولى G1: مجموعة شاهد تعطى علف فقط.

المجموعة الثانية تجريبية G2: تم اعطاء العلف مضاف مسحوق الكزبرة بجرعة 0.6%.

المجموعة الثالثة تجريبية G3: تم اعطاء العلف مضاف اليه مسحوق الكزبرة بجرعة 0.8%.

4-3- الخلطة العلفية وبرامج اللقاحات:

قُسمت الخلطة العلفية المقدمة للطيور إلى مرحلتين: المرحلة الأولى (من عمر يوم واحد وحتى 21 يوماً)، والمرحلة الثانية (من عمر 22 يوماً وحتى 42 يوماً)، وصنعت المرحلتين بشكل محبب، وجزء من المرحلة الأولى كان بشكل مفتت. حيث تمّ إضافة مسحوق الكزبرة (كما هو موضح في الجدولين التاليين) إلى الخلطة العلفية على حساب نخالة القمح.

الجدول (1): تركيب الخلطات العلفية في المرحلة الأولى.

المواد العلفية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة
ذرة صفراء	531	531	531
كسبة فول الصويا	410	410	410
نخالة قمح	8	2	0
زيت فول الصويا	10	10	10
فوسفات ثنائية الكالسيوم	18	18	18
حجر كلسي	13.5	13.5	13.5
لايسين حر	2	2	2

مثيونين حر	2	2	2
خلطة فيتامينات	1	1	1
خلطة معادن	1	1	1
كلوريد الكولين	1	1	1
ملح طعام	3	3	3
بيكربونات الصوديوم	2	2	2
مضاد كوكسيديا	0.5	0.5	0.5
مسحوق الكزبرة	-	6	8
المجموع	1000	1000	1000

الجدول (2): تركيب الخلطات العلفية في المرحلة الثانية.

المواد العلفية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة
ذرة صفراء	591	591	591
كسبة فول الصويا	355	355	355
نخالة قمح	8	2	0
زيت فول الصويا	10	10	10
فوسفات ثنائية الكالسيوم	16	16	16
حجر كلسي	12	12	12
لايسين حر	1.5	1.5	1.5
مثيونين حر	1	1	1
خلطة فيتامينات	1	1	1
خلطة معادن	1	1	1
كلوريد الكولين	1	1	1
ملح طعام	3	3	3
بيكربونات الصوديوم	2	2	2
مضاد كوكسيديا	0.5	0.5	0.5
مسحوق الكزبرة	-	6	8
المجموع	1000	1000	1000

***كل 1 كغ من العلف الجاهز يحتوي على الفيتامينات والمعادن بالكميات الآتية:** فيتامين A:10000 وحدة دولية، فيتامين D3: 2200 وحدة دولية، فيتامين E: 16.55 وحدة دولية، فيتامين B12: 6.6 ميكروغرام، فيتامين B2: 4.6 مغ، نياسين: 40 مغ، حمض البانتوثيك: 10 مغ، فيتامين K3: 1.5 مغ، حمض الفوليك: 0.9 مغ، فيتامين B1: 1.54 مغ، فيتامين B6: 2.67 مغ، بيوتين:0.08 مغ، SE:0.1 مغ، Mn:80 مغ ، Fe:40 مغ، Cu:10 مغ، I:1.05 مغ.

الجدول(3): القيم الغذائية للخلطات العلفية المستخدمة في التجربة.

المكونات	المرحلة الاولى	المرحلة الثانية
طاقة قابلة للتمثيل	2965.29	2885.63
بروتين خام	23.07	20.99
لايسين	1.28	1.12
ميثونين	0.51	0.40
ميثيونين+ سستين	0.83	0.70
ثريونين	0.77	0.71
كالسيوم	1.08	0.96
فوسفور كلي	0.57	0.54
فوسفور ممتص	0.37	0.34

صوديوم	0.22	0.16
كلور	0.28	0.19
حمض اللينولييك	1.41	1.47
ألياف	4.51	4.20

❖ **برامج اللقاحات:**

اليوم	نوعية اللقاح المقدم	طريقة الاعطاء
7	لقاح مشترك كلون مع برونشيت (H120)	عن طريق ماء الشرب
21	لقاح كلون	عن طريق ماء الشرب

الجدول (4): برنامج التحصين الوقائي المستخدم عند الطيور.

4-4- المؤشر الصحية المدروسة:

1. **معامل التحويل العلفي.**
2. **الوزن الحي.**

5-النتائج والمناقشة Results & Discussion:

5-1-معامل التحويل العلفي الأسبوعي التراكمي في مجموعات الدراسة:

نلاحظ من نتائج الجدول (5) والمخطط البياني (1) أن معامل التحويل العلفي خلال الأسبوع الأول والثاني كان متقارباً عند مجموعات الدراسة.

بينما كان أفضل معامل تحويل علفي مع نهاية الأسبوع الثالث عند صيصان المجموعة الثالثة التي تحوي خلطتها العلفية على مسحوق الكزبرة بنسبة(0.8%) وبلغ 1.50، وكان الأسوأ عند صيصان مجموعة الشاهد وبلغ 1.63، وكان أفضل معامل تحويل علفي أيضاً مع نهاية الأسبوع الرابع عند صيصان المجموعة الثالثة 1.50، وثمّ المجموعة الثانية التي تحوي خلطتها العلفية على مسحوق الكزبرة بنسبة(0.6%) وبلغ 1.54، وكان الأسوأ عند صيصان مجموعة الشاهد وبلغ 1.65، بينما كان أفضل معامل تحويل علفي مع نهاية الأسبوع الخامس عند طيور المجموعة الثالثة حيث بلغ 1.64، ومن وثمّ المجموعة الثانية حيث بلغ 1.69 وكان الأسوأ عند طيور مجموعة الشاهد وبلغ 1.76، وفي نهاية فترة التجربة وجد أن أفضل معامل تحويل علفي كان عند طيور المجموعة الثالثة التي تحوي خلطتها العلفية على مسحوق الكزبرة بنسبة (0.8%) وبلغ 1.72، تليها طيور المجموعة الثانية التي تحوي خلطتها العلفية على مسحوق الكزبرة بنسبة (0.6%) وبلغ1.73، بينما كانت طيور مجموعة الشاهد الأسوأ من حيث معامل التحويل العلفي بلغ 1.88. بالعودة الى دراسات التي أجريت على مسحوق الكزبرة نجد أن هذه الدراسة تتفق مع دراسة **(Rashid et al., 2014)** الذي وجد خلال دراسته التي أضاف فيها مسحوق الكزبرة بنسبة (0,5–1–1,5%) إلى الخلطة العلفية لفروج اللحم حسنت معنوياً من معامل التحويل العلفي وخاصة في المجموعة المضاف لها مسحوق الكزبرة بنسبة (1,5%)، واتفقت مع دراسة **(Abou-Elkhair et al., 2014)** التي اجراها على 200 صوص لحم، أضيف لخلطتها العلفية

مسحوق الكزبرة بنسبة (2%) حيث وجد أن هذه الإضافة حسنت من معامل التحويل العلفي عند الطيور، واختلفت أيضا مع دراسة (Khubeiz and Shirif, 2020) التي أجراها 240 صوص لحم، بدراسته التي أضاف إلى خلطاتها مسحوق الكزبرة بنسب (1,5–2,5–3,5%) حيث أظهرت النتائج أن هذه الإضافة لم تؤدي تحسن في معامل التجويل العلفي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد.

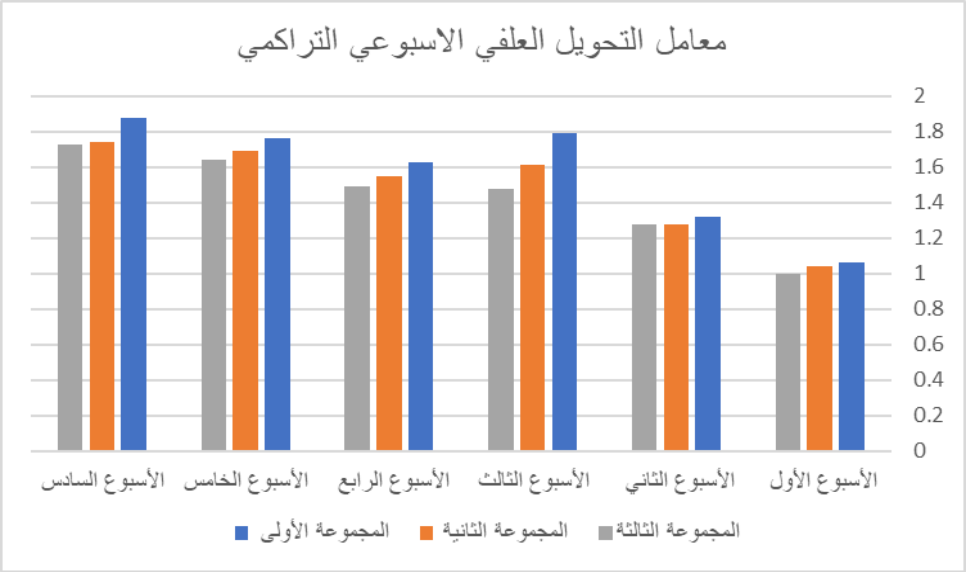
نستنتج من هذه الدراسة أن المواد الفعالة المؤثرة في هذه النباتات من أحماض عضوية طبيعة ومضادات اكسدة طبيعية كان لها دور في كبح نشاط الجراثيم غير النافعة في الأمعاء، وتحسن الدور الوظيفي للجهاز الهضمي خصوصاً (Mansoub, 2011)،

أن الإضافات العلفية الطبيعية تحسن من معامل التحويل العلفي من خلال دورها في تحسين وظائف الكبد(Przybilla and Weiss, 1998)، كما أنه ينسب الفضل في تحسين معامل التحويل العلفي أيضا إلى نبات الكزبرة لما تحتويه من مواد فعالة مثل مركب الليناليول من خلال دوره الذي يعزز الاستفادة من العلف وتحسن النمو (Cabuk et al., 2003)، كما أن زيت الكزبرة يعرف بأنه فاتح شهية ممتاز ويساعد في افراز الانزيمات والعصارة الهضمية في المعدة، وبالتالي يحفز الهضم والحركة التمعجية، كل هذه الوظائف تنعكس إيجاباً على معامل التحويل العلفي (Rajeshwari and Andallu, 2010).

الجدول (5): يبين قيم معامل التحويل العلفي الأسبوعي التراكمي.

معامل التحويل العلفي الاسبوعي التراكمي						
زمن أخذ العينة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعات	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي	المتوسط الحسابي
المجموعة الأولى	**1.05**	**1.33**	**1.63**	**1.65**	**1.76**	**1.88**
المجموعة الثانية	**1.04**	**1.28**	**1.50**	**1.54**	**1.69**	**1.73**
المجموعة الثالثة	**1.00**	**1.29**	**1.44**	**1.50**	**1.64**	**1.72**

المخطط (1): يوضح قيم معامل التحويل العلفي الأسبوعي التراكمي.



5-2-دراسة الزيادة في الوزن الحي الأسبوعي في مجموعات التجربة:

أظهرت النتائج كما هو موضح من الجدول (6) والمخطط البياني (2) في الأسبوع الأول والثاني عدم وجود فروق معنوية بين مجموعتي الدراسة الثانية والثالثة عند مقارنتها مع المجموعة الأولى (الشاهد). وفي الأسبوع الثالث نلاحظ ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) بالوزن الحي بالمجموعتين الثانية والثالثة وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد. وفي الأسبوع الرابع والخامس نلاحظ ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) بالوزن الحي بالمجموعة الثالثة وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد وعدم وجود فرق معنوي بالمجموعة الثانية وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد. أما بالنسبة للأسبوع السادس نلاحظ ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) بالوزن الحي بالمجموعتين الثانية والثالثة وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد. بالعودة

إلى الدراسات التي أجريت على مسحوق الكزبرة نجد أن هذه الدراسة تتفق مع دراسة (Rashid *et al.*, 2014) الذي وجد من خلال دراسته التي أضاف فيها مسحوق الكزبرة بنسبة (0,5–1–1,5%) إلى الخلطة العلفية لدجاج اللحم حسنت من الوزن وخاصة في المجموعة المضاف لها مسحوق الكزبرة بنسبة (1,5%)، واتفقت مع دراسة (Abou–Elkhair *et al.*, 2014) التي أجراها على 200 صوص لحم، أضيف لخلطتها العلفية مسحوق الكزبرة بنسبة (2%) حيث وجد أن هذه الإضافة حسنت من الوزن الحي عند الطيور، واختلفت أيضا مع دراسة (Khubeiz and Shirif, 2020) التي أجراها 240 صوص لحم، بدراسته التي أضاف إلى خلطتها العلفية مسحوق الكزبرة بنسب (1,5–2,5–3,5%) حيث أظهرت النتائج أن هذه الإضافة لم تؤدي إلى زيادة وزنية بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، واختلفت مع دراسة (Taha *et al.*, 2019) التي أجراها على دجاج اللحم، حيث أضاف مسحوق الكزبرة بنسبة (0,1–0,2–0,4%) حيث خلصت الدراسة إلى أن إضافة الكزبرة بهذه النسب لم تؤثر في الوزن الحي عند الطيور.

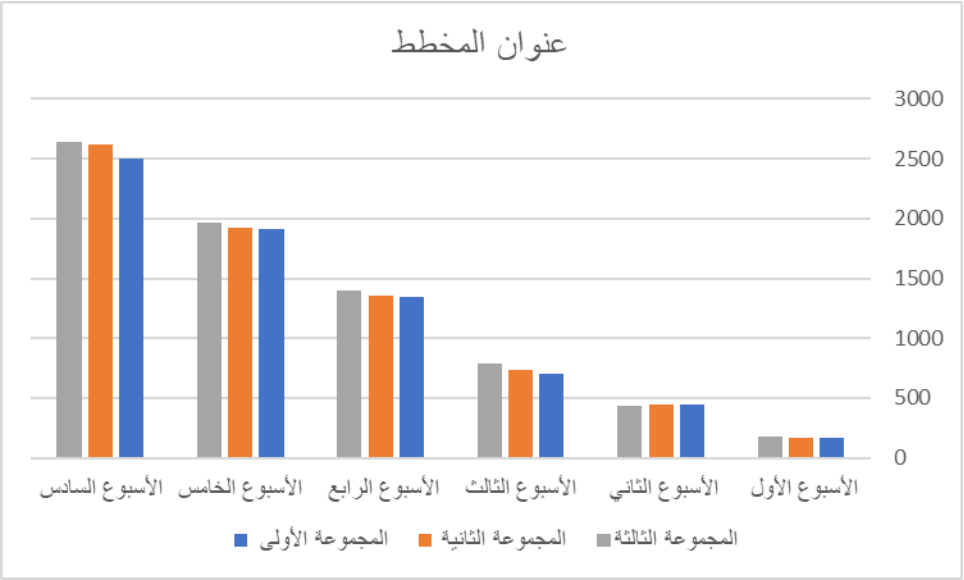
نستنتج من هذه الدراسة أن السبب الإيجابي لزيادة الوزن يعود إلى احتواء نبات الكزبرة على مواد فعالة، والتي تساهم بشكل أو بآخر في تحسين الاستفادة من العلف من خلال تحرير الطاقة والمكونات الغذائية الأخرى من المواد العلفية الداخلة في تركيب الخلطة العلفية بالشكل الأمثل، مما يساعد في زيادة وزن الطيور.

أشارت عديد من الدراسات لدور نبات الكزبرة في تحسن الوزن الحي فإنه يعزى إلى دور الزيت العطري (لينالول) الموجود في بذور الكزبرة حيث له وظيفة مضادة للميكروبات ضد أنواع مختلفة من الاحياء

الدقيقة المسببة للمرض وكذلك الفطريات، إن تثبيط الكائنات الحية الدقيقة المعوية الضارة التي يقوم بها الزيت العطري للكزبرة له دور إيجابي على صحة الدواجن وأدائها (Hosseinzadeh *et al.*, 2014).

الجدول (6) :يبين متوسط التغيرات في الوزن الحي الأسبوعي

الوزن الحي الأسبوعي						
زمن أخذ العينة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعات	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	166.52^{a}±15.88	446.22^{a}±49.41	697.32^{a}±87.28	1355.84^{a}±188.94	1917.52^{a}±221.62	**2500.58^{a}±257.14**
المجموعة الثانية	170.15^{a}±11.08	445.44^{a}±49.37	748.96^{b}±106.41	1376.64^{a}±102.53	1928.32^{a}±183.16	**2630.52^{b}±329.96**
المجموعة الثالثة	178.16^{a}±13.32	456.88^{a}±60.09	787.36^{b}±108.51	1401.20^{b}±161.80	1969.60^{b}±258.32	**2661.28^{b}±304.60**



المخطط (2):يوضح مخطط متوسطات التغيرات في الوزن الحي الأسبوعي في مجموعات التجربة

6-الاستنتاجات:

إضافة مسحوق الكزبرة حسنت من المؤشرات الإنتاجية (معامل التحويل العلفي والوزن الحي)، وكان هنالك تناسب طردي بين نسب الإضافة وتحسن الوزن الحي عند نهاية مرحلة التربية.

7- المقترحات والتوصيات:

- إضافة مسحوق الكزبرة بنسبة (0.6-0.8%) الى الخلطات العلفية المقدمة للفروج لما لها من آثار إيجابية على صحة الدواجن.
- إجراء دراسات أخرى لمعرفة دور هذه الإضافة على المؤشرات الدموية عند الدواجن.
- إجراء دراسات أخرى لمعرفة دور هذه الإضافة على المؤشرات المناعية عند الدواجن.

- دراسة تأثير إضافة ومسحوق الكزبرة على المؤشرات الإنتاجية عند الحيوانات المختلفة.

8- المراجع References:

المراجع الأجنبية:

1. **Abou-Elkhair, R., Ahmed, H. A., and Selim, S., (2014).** Effects of Black Pepper (Piper Nigrum), Turmeric Powder (Curcuma Longa) and Coriander Seeds (Coriandrum Sativum) and Their Combinations as Feed Additives on Growth Performance, Carcass Traits, Some Blood Parameters and Humoral Immune Response of Broiler Chickens. Asian Australas. J. Anim. Sci. Vol. 27, No. 6: 847-854.
2. **Aeamovie, T., and Brooker, J.D., (2005).** Biochemistry of plant secondary metabolites and their effects in animals Proc. Nutr. Soc., 64, 403 - 4012.
3. **Barton, D., (1998).** Does the use of antibiotic in animals affect human health? Austral Vet J.76(3):177-180.
4. **Cabuk, M., Alcicek, A., Bozkurt, M., and Imre**, **N., (2003).** Antimicrobial properties of the essential oils isolated from aromatic plants and using possibility as alternative feed additives," in Proceedings of the 11th National Animal Nutrition Congress, pp. 184–187, Konya, Turkey.
5. **Hosseinzadeh, H., Ahmad, A., Qotbi, A., Seidavi, A., Norris, D., and Brown, D., (2014).** Effects of Different Levels of Coriander (Coriandrum sativum) Seed Powder and Extract on Serum Biochemical Parameters, Microbiota, and Immunity in Broiler Chicks.
6. **Khubeiz, M.M., and Shirif, A.M., (2020).** Effect of coriander (Coriandrum sativum L.) seed powder as feed additives on performance and some blood parameters of broiler chickens. Open Veterinary Journal, Vol. 10(2): 198–205.
7. **Levy, W., Chadwick, I., and Goode, J., (1997).** Antibiotic resistance: an ecological imbalance.in: (eds). Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread: Chichester, Ciba Foundition Symposium, pp.1-14.59
8. **Mansoub, N.H., (2011)**. Comparative effects of using garlic as probiotic on performance and serum composition of broiler chickens. Annals of Biological Research 2: 486-490.

9. **Mcdermott, F., Zhao, S., Wagner, D., Simjee, S., Walker, R., and White, D., (2002).** The food safety perspective of antibiotic resistance. Anim Biotechnol .13:71-84.
10. **Pourreza, J., and Sadeghi, G., (2008).** Management of poultry production. Nasher Ardakan Press. Isfahan, Iran. pp: 412-12.
11. **Przybilla, P., and Weiss**, **J., (1998).** Pflanzliche Futterzusatzstoffe in der Schweinemast. Die Mastleistung naturlich verbessern," ¨ DGSMagazin, vol. 40, pp. 52–57.
12. **Rajeshwari, U., and Andallu, B.**, **(2010).** "Medicinal benefits of coriander (Coriandrum sativum L)," Spatula DD, vol. 1, no. 1, pp. 51–58.
13. **Rashid, M.M., Ahammad, M.U., Ali, M.S., Rana, M.S., Ali, M.Y., Sakib, N., (2014).** Effect of different levels of Dhania seed (Coriandrum sativum) on the performance of broiler. Bang. J. Anim. Sci. 43 (1): 38- 44.
14. **SPSS Inc, (2016).** SPSS for Windows, Base System User's Guide, Release 25. SPSS Inc., Chicago, USA.
15. **Taha, A.E., Hassan, S.S., Shewita, R.S., (2019).** Effects of supplementing broiler diets with coriander seed powder on growth performance, blood haematology, ileum microflora and economic efficiency. J Anim Physiol Anim Nutr; 00:1–10.

دراسة التأثيرات الوقائية المحتملة لإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب

د. اليسع رستناوي[1]

الملخص:

هدفت الدراسة إلى تقييم التأثيرات الوقائية المحتملة للإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب. قُسم 24 أرنباً أنثى بالغة عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن=6): (1) مجموعة شاهدة (CTRL)، و(2) مجموعة إيزوكسوبرين فقط: (ISX؛ 15 مغ/كغ، عن طريق الفم، لمدة 14 يوماً)، و(3) مجموعة مرضية: بروبيونات التستوستيرون (TST؛ 100 مغ/كغ، حقناً بالبريتوان، من اليوم 11 إلى 14)، و(4) مجموعة علاجية (ISX+TST): أعطيت إيزوكسوبرين (لمدة 14 يوماً) وبروبيونات التستوستيرون (من اليوم 11 إلى 14). بعد إحداث المتلازمة، تم تقييم مستويات هرمونات التستوستيرون، والإستراديول، والبروجسترون، والهرمون الملوتن (LH)، والهرمون المنبه للجريب (FSH) في مصل الدم. أدى إعطاء TST إلى ارتفاع جميع المؤشرات السابقة، مقارنةً بالمجموعة الشاهدة، مما يؤكد نجاح إحداث هذه المتلازمة. أدى العلاج المسبق بالإيزوكسوبرين إلى تخفيف هذه الاضطرابات الهرمونية، مع انخفاض ذو دلالة إحصائية في مستويات التستوستيرون (28%) والبروجسترون (48%) والهرمون اللوتيني (LH) (15%) والهرمون المنبه للجريب (FSH) (25%)، وتأثير مثبط خفيف على الإستراديول (8%). وعليه، يعاكس إيزوكسوبرين جزئياً الاضطرابات الهرمونية المرتبطة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.

الكلمات المفتاحية:

متلازمة المبيض متعدد الكيسات؛ إيزوكسوبرين؛ بروبيونات التستوستيرون؛ فرط الأندروجينية؛ موجهة الغدد التناسلية؛ نموذج الأرانب

1 مدرس، قسم الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا

Studying the Possible Protective Effects of Isoxsuprine against Testosterone propionate-induced PCOS in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi[1]

ABSTRACT:

This study aimed to evaluate the potential protective effects of isoxsuprine on testosterone propionate-induced polycystic ovary syndrome (PCOS) in rabbits. Twenty-four adult female rabbits were randomly divided into four groups (n=6): (1) a control group (CTRL), (2) an isoxsuprine-only group (ISX; 15 mg/kg, p.o., 14 days), (3) model group (TST; 100 mg/kg, i.p., from day 11 to 14), and (4) treatment group (ISX+TST): administered isoxoprine (for 14 days) and testosterone propionate (from day 11 to 14). After inducing the syndrome, serum levels of testosterone, estradiol, progesterone, luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) were determined. Administration of TST led to an increase in all the aforementioned parameters compared to CTRL, which confirm PCOS induction. Pretreatment with isoxsuprine alleviated these hormonal imbalances, with statistically significant decreases in testosterone (28%), progesterone (48%), luteinizing hormone (LH) (15%), and follicle-stimulating hormone (FSH) (25%) levels, with mild inhibitory effect on estradiol (8%). Thus, isoxsuprine partially reverses the hormonal imbalances associated with polycystic ovary syndrome.

KEYWORDS:

Polycystic ovary syndrome; Isoxsuprine; Testosterone propionate; Hyperandrogenism; Gonadotropins; Rabbit model.

1 Lecturer, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria

1. مقدمة

متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) هي اضطراب صماوي واستقلابي معقد، يتميز بشكل أساسي بثلاثيته السريرية المتمثلة في فرط الأندروجينية (Hyperandrogenism)، واضطراب التبويض (Ovulatory dysfunction)، وشكل المبيض متعدد الكيسات المميز. تصيب هذه المتلازمة ما يقارب 6% إلى 20% من النساء في سن الإنجاب. تظهر على المريضات أعراض تتراوح بين عدم انتظام الدورة الشهرية، والشعرانية، وحب الشباب، وصولاً إلى مضاعفات خطيرة كالعقم وارتفاع ضغط الدم المرتبط بالحمل [1،2]. من الناحية الكيميائية الحيوية، تتميز هذه الحالة بارتفاع مستمر في مستوى الأندروجينات في الدم، والذي غالباً ما يتفاقم بسبب زيادة نسبة الهرمون الملوتن (LH) إلى الهرمون المنبه للجريب (FSH) (LH/FSH) نتيجةً لفرط نشاط الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH [3].

تشير بعض المراجع لدور الجهاز العصبي الودي في حدوث المتلازمة، حيث تفسر جزئياً كخلل في الجهاز العصبي التلقائي [4]. تشير الأبحاث إلى أن مبيض الثدييات مُعصّب بكثافة بالألياف الودية التي تنظم نمو الجريبات وإنتاج الهرمونات الستيروئيدية [5]. ولدى النساء المصابات، هناك زيادة موثقة في نشاط العصب الودي، والذي يتناسب طردياً مع مستويات هرمون التستوستيرون والكوليسترول في الدم [4]. وبالتالي، فرط تنشيط مستقبلات بيتا الأدرينالية على الخلايا القرابية (Theca) للمبيض، حيث يزداد إنتاج الأندروجينات التي تساهم في تكوين الجريبات المتكيسة الضامرة [5].

للتحقق من هذه التفاعلات المعقدة، أصبح إعطاء بروبيونات التستوستيرون (Testosterone propionate) طريقة تجريبية مقبولة بشكل كبير لتحفيز نمط ظاهري شبيه بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات في نماذج حيوانية مختلفة [6]. تحاكي النماذج المحفزة بواسطة بروبيونات التسوستيرون الاضطرابات الهرمونية الأساسية للحالة البشرية، بما في ذلك فرط الأندروجينية، واضطراب

دورة الشبق، وتطور أكياس مبيضية متعددة [7]. يفيد استخدام الأرانب (Oryctolagus cuniculus) كنموذج حيواني في الملاحظة الدقيقة لشكل الجريبات والمؤشرات الاستقلابية مقارنةً بنماذج القوارض الأصغر حجماً [8].

يُعرف هيدروكلوريد إيزوكسوبرين، وهو ناهض لمستقبلات β_2 ومناهض لمستقبلات α_1 الأدرينالية، كموسع قوي للأوعية الدموية، ويستخدم لخصائصه المثبطة للتقلصات الرحمية لعلاج المخاض المبكر وعسر الطمث [9]. قد يكون الأساس المنطقي لاستخدامه في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات في قدرته على تعديل فرط نشاط الجهاز العصبي الودي وتوفير تأثير مثبط مستمر على محور الغدة النخامية–الوطاء–المبيض [11,10]. فمن خلال التأثير على مستقبلات β_2، يفترض أن يخفض الإيزوكسوبرين مستويات الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) عن طريق التأثير على الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) وربما تقليل اصطناع الأندروجين الموضعي في المبيض [5].

استناداً على الدراسة المرجعية السابقة، يهدف بحثنا إلى دراسة تأثيرات دواء إيزوكسوبرين على الخلل الهرموني المرافق لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب.

2. مواد البحث وطرائقه

1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 24 أرانب إناث من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 2–1.5 kg، وعمرها 5.5–6 أشهر وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية الخاصة.

وُضعت الأرانب في مجموعات (ستة أرانب في كل مجموعة) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر

عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85-23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

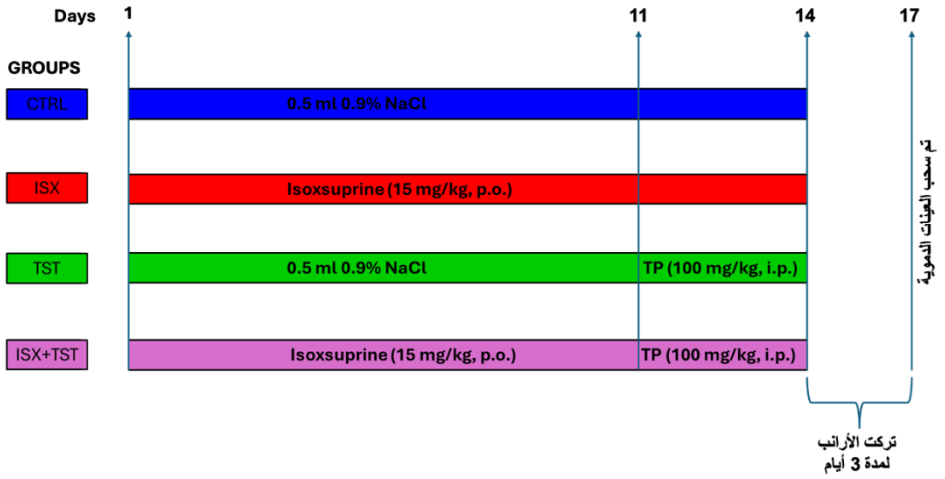
2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

تم شراء الأدوية (تستوستيرون بروبيونات® حقن، مستورد) و (إيزوكسوبرين® مضغوطات، محلي، شركة هيومن) واستُخدم المحلول الملحي (NaCl 0.9%) لإذابة الأدوية الصلبة. أعطي إيزوكسوبرين عن طريق الفم بينما أعطي تستوستيرون بروبيونات حقناً بالبريتوان.

3.2. تصميم التجربة والقياسات المجراة

قام مساعد فني، غير مشارك في التحليل، بتقسيم 24 أرانب إناث إلى 4 مجموعات (ن=6 لكل مجموعة)، بناءً على تحليل القدرة الإحصائية (القدرة = 0.8، مستوى الدلالة = 0.05) وكانت المجموعات كما يلي:

(1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): حيث تم إعطاء كل أرنب 0.5 مل من محلول كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق الفم لمدة 14 يوماً؛ (2) مجموعة إيزوكسوبرين (ISX): حيث تم إعطاء كل أرنب جرعة من إيزوكسوبرين (15 mg/kg، عن طريق الفم) لمدة 14 يوماً؛ (3) مجموعة بروبيونات التستوستيرون (TST): حيث تم إعطاء كل أرنب محلول كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق الفم. لمدة 10 أيام، تلتها جرعة من TST (100 mg/kg، بالبريتوان) يومياً لمدة 4 أيام (اليوم 11-14)؛ ومجموعة إيزوكسوبرين مع التستوستيرون (ISX + TST): حيث أُعطيت كل أرنب جرعة من إيزوكسوبرين (15 mg/kg، عن طريق الفم) لمدة 14 يوماً، تلتها جرعة من TST (100 mg/kg، بالبريتوان) يومياً لمدة 4 أيام (اليوم 11-14). بعد ذلك، تركت الحيوانات لمدة 3 أيام أخرى حتى إحداث المتلازمة. هذه المجموعات موضحة في **الشكل 1**.



الشكل (1): تصميم التجربة.

بعد ثلاثة أيام (اليوم 17)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية من القلب مباشرة (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر (د. محمد صادق علواني) في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الهرمونات التالية: التستوستيرون، الاستراديول، البروجستيرون، الهرمون الملوتن، والهرمون المنبه للجريب. بعد ذلك، تم الحصول على النتائج ومعالجتها إحصائياً.

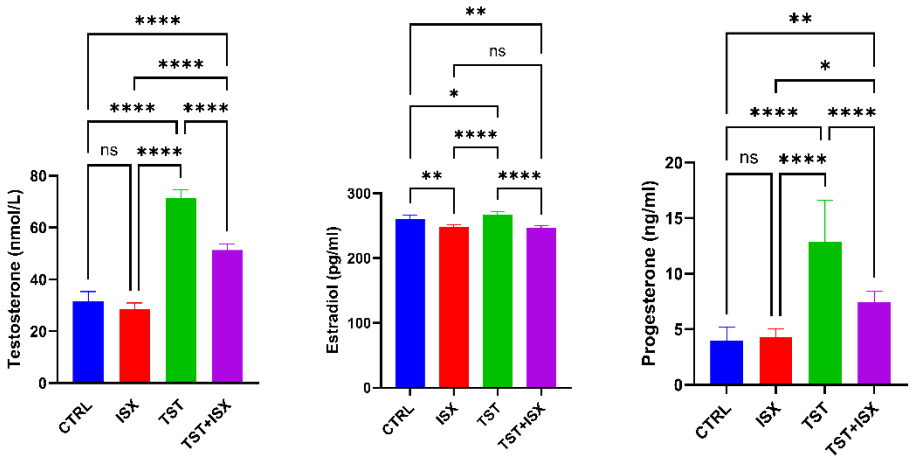
تم اعتماد طريقة تحريض المتلازمة وفقاً لعمل سابق أجرى نفس النموذج المرضي [12]، وكذلك تم اعتماد جرعة ايزوكسوبرين ومدة الاعطاء المذكورين أعلاه كما ورد في [13].

4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (one-way ANOVA) متبوعاً باختبار توكي (Tukey's test). أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج (SPSS® version 26). وكان مستوى الدلالة المعتمد: P = 0.05.

3. النتائج

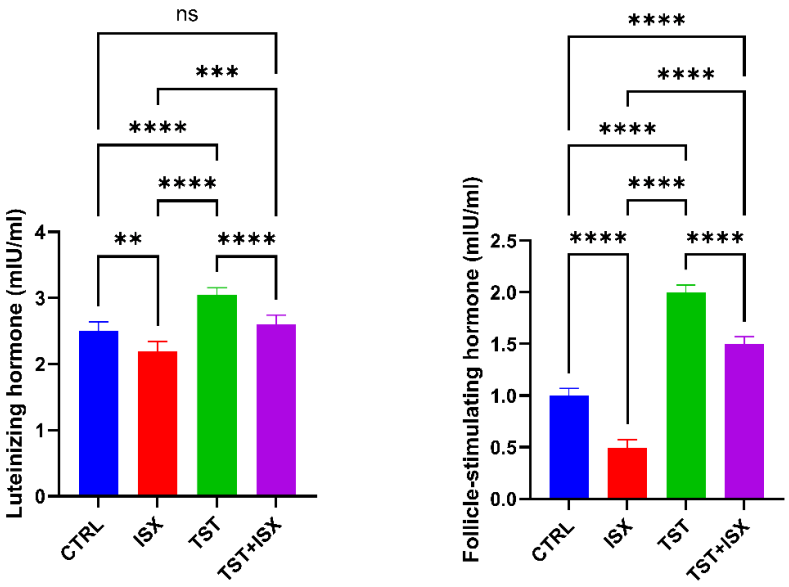
كما يتضح في **الشكلين (2) و (3)**، بعد حقن بروبيونات التستوستيرون (مجموعة TST) ارتفعت مستويات التستوستيرون، الاستراديول، البروجسترون، الهرمون الملوتن، الهرمون المنبه للجريب بشكل واضح مقارنةً بالمجموعة الشاهدة (CTRL)، حيث بلغت الزيادة حوالي 127%، 3%، 394%، 22% و100% تقريباً، على الترتيب. وبعد العلاج المسبق بإيزوكسوبرين (المجموعة العلاجية ISX+TST) انخفضت نسب الهرمونات بحوالي 28%، 8%،48%، 15%، 25%، مقارنة بالمجموعة المرضية (TST)، على الترتيب.



الشكل (2): دراسة تأثير إيزوكسوبرين (15 mg/kg) لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الهرمونات الجنسية المحيطية مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون (100 mg/kg) لمدة 4 أيام، عن طريق البريتوان).

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات التستوستيرون (يسار)، الاستراديول (وسط)، والبروجستيرون (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one–way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$، ** ذو دلالة

إحصائية عند P < 0.01، *** ذو دلالة إحصائية عند P < 0.001، و**** ذو دلالة إحصائية عند P < 0.0001.



الشكل (3): دراسة تأثير إيزوكسوبرين (15 mg/kg) لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الهرمونات الجنسية النخامية مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثة ببروبيونات التستوستيرون (100 mg/kg) لمدة 4 أيام، عن طريق البريتوان).

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات الهرمون الملوتن (يسار) والهرمون المنبه للجريب (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one-way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند P < 0.05، ** ذو دلالة إحصائية عند P < 0.01، *** ذو دلالة إحصائية عند P < 0.001، و**** ذو دلالة إحصائية عند P < 0.0001.

4. المناقشة

تُظهر نتائج هذه الدراسة أن المعالجة المسبقة بالإيزوكسوبرين تخفف بشكل جزئي من الاضطرابات الهرمونية الناجمة عن بروبيونات التستوستيرون في الأرانب، وينعكس هذا التحسن على محور الوطاء–الغدة النخامية–المبيض. وقد تأكد تحفيز متلازمة المبيض متعدد الكيسات في المجموعة المرضية (TST) من خلال ارتفاع مستويات التستوستيرون، والهرمون الملوتن (LH)، والهرمون المنبه للجريب (FSH) في الدم مقارنة بأرانب المجموعة الشاهدة. ويُشير الانخفاض الإحصائي في مستويات التستوستيرون (28%)، والبروجسترون (48%)، والهرمون اللوتيني (15%)، والهرمون المنبه للجريب (25%) بعد إعطاء الإيزوكسوبرين إلى أن منبهات (ناهضات) مستقبلات β الأدرينالية يمكنها إعادة ضبط نشاط الغدة النخامية المفرط بشكل فعال، وتعديل إنتاج الهرمونات الستيرويئدية في المبيض [14].

يتوافق الانخفاض الملحوظ بنسبة 15% في مستويات الهرمون الملوتن (LH) بعد العلاج بالإيزوكسوبرين بشكل كبير مع الدراسات التي تبحث في التأثيرات المثبطة لمستقبلات β على إفراز موجهة الغدد التناسلية GnRH. في نماذج الفئران مُستأصلة المبيض، أدت الحقن داخل البطين لمادة إيزوبروتيرينول، وهي ناهضة لمستقبلات بيتا، إلى انخفاض ملحوظ في تركيزات الهرمون الملوتن في البلازما، مما يشير إلى أن مستقبلات بيتا الأدرينالية يمكن أن تمارس تأثيراً مثبطاً مستمراً على إطلاق الهرمون الملوتن [14]. من المرجح أن هذه الآلية المركزية تتضمن تعديل الخلايا العصبية المنتجة للهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) في منطقة الوطاء. في متلازمة المبيض متعدد الكيسات، يعمل مولد نبضات هرمون GnRH بتردد مرتفع بشكل مرضي، مما يؤدي لزيادة إنتاج هرمون LH أكثر من FSH [15].

يعد انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون في الدم بنسبة 28% بعد تناول دواء إيزوكسوبرين نتيجةً بالغة الأهمية، حيث أن فرط الأندروجينية هو السمة التشخيصية والمرضية الرئيسية لمتلازمة تكيس المبايض [1]. يمكن أن يفسر هذا الانخفاض إما بالانخفاض المحتمل في هرمون LH، و/أو تأثير مباشر على الخلايا القرابية للمبيض. ويأتي ما يقارب 90% من النورأدرينالين في المبيض من الأعصاب الودية، الذي يرتبط بمستقبلات β2 الأدرينالية، مما يحفز إنتاج الأندروجينات [5]. وتكمن

المفارقة في أن التنشيط الودي الحاد يزيد من الأندروجينات، ولكن العلاج المزمن بناهضات β2، مثل تربوتالين terbutaline، قد يؤدي إلى فقدان حساسية المستقبلات أو انخفاض تنظيمها down– regulation، مما يقلل في النهاية من استجابة المبيض لفرط نشاط الجهاز العصبي الودي [16]. يدعم ذلك نماذج القوارض حيث تميزت متلازمة المبيض متعدد الكيسات الناتجة عن الستيروئيدات بزيادة أولية في التعبير عن المؤشرات الودية متبوعة بانخفاض تنظيم مستقبلات β2، مما يشير إلى أن التدخل الدوائي يمكن أن يعيد ديناميكيات المستقبلات إلى وضعها الطبيعي [17]. وقد استخدمت الدراسات المقارنة التي أجريت على نماذج الأرانب تاريخيًا مجموعة متنوعة من العوامل لمواجهة متلازمة تكيس المبايض الناتجة عن هرمون التستوستيرون. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أن استخدام النالوكسون، وهو مضاد للأفيونيات، سواءً بمفرده أو بالاشتراك مع اليوهيمبين، وهو مضاد لمستقبلات α2 الأدرينالية، يقلل من وزن الجسم ومستويات الأنسولين والهرمون الملوتن (LH) لدى الأرانب [18]. وهذا شبيه بالتأثيرات التي لوحظت مع إيزوكسوبرين في البحث الحالي.

ومع ذلك، فإن قدرة إيزوكسوبرين على خفض مستوى الهرمون المنبه للجريب (FSH) بنسبة 25% وهرمون البروجسترون بنسبة 48% معاً يستدعي تفسيراً إضافياً. ويعد انخفاض مستوى البروجسترون بنسبة 48% لافتاً للنظر بشكل خاص. فعند إعطاء أندروجين خارجي المنشأ، يزداد التعبير عن جينات StAR وP450scc وβ–HSD3 في الخلايا الحبيبية والقرابية للمبيض، مما يزيد من إنتاج البروجسترون. في نماذج متلازمة تكيس المبايض، غالباً ما يؤدي فرط الأندروجين إلى زيادة معدل نبضات هرمون GnRH ومستويات هرمون LH، مما يحفز إنتاج البروجسترون من الخلايا القرابية [19،20]. ومن الناحية العلاجية، قد تفسر قدرة الإيزوكسوبرين الخافضة لمستويات البروجسترون من خلال تعديل حالة فرط الأندروجين، وذلك من خلال تثبيط النشاط الودي المفرط، وتخفيف الاستجابة الستيروئيدية المفرطة للجريبات والمحفزة بالهرمون اللوتيني (LH) [216،]. ويمكن القول تشير قدرة إيزوكسوبرين على خفض مستوى البروجسترون في سياق متلازمة المبيض متعدد الكيسات إلى قدرته على عكس النشاط الستيروئيدي الجنسي المَرضي المرتفع بشكل عام.

ويشير التأثير التثبيطي الطفيف على الإستراديول (8%) الذي لوحظ في هذه الدراسة إلى أن إيزوكسوبرين لا يتداخل بشكل كبير مع عملية الأرومتة aromatization، والتي غالباً ما يكون بها خلل لدى مريضات هذه المتلازمة [3]. في العديد من أنماط متلازمة المبيض متعدد الكيسات، يوجد نقص نسبي في هرمون FSH، مما يمنع التحفيز الكافي لإنزيم الأروماتاز داخل الخلايا الحبيبية، مما يؤدي إلى فشل تحويل الأندروجينات إلى إستراديول [3]. في حين أن تحفيز إنتاج التستوستيرون غالباً ما يرفع مستوى الإستراديول من خلال التحويل المحيطي peripheral conversion، فإن خفض إيزوكسوبرين المُوجه للتستوستيرون وهرمون LH دون انخفاض كبير في مستوى الإستراديول يعتبر مفيداً من الناحية العلاجية [22]. يشير هذا إلى أن إيزوكسوبرين يساعد على تعديل (normalize) مسار إنتاج الستيروئيدات بدلاً من مجرد تثبيط جميع الأنشطة الهرمونية، حيث يمثل الأخير قيد (limitation) شائع لمشابهات GnRH بجرعات مرتفعة والتي تسبب الخصاء الطبي (castration) [23].

كما ينبغي وضع النتائج في سياق أوسع، كالمقارنة مع الميتفورمين، يعد الميتفورمين، وهو محسِّن لحساسية الأنسولين، دواءً مرجعياً لاستهدافه التظاهرات الاستقلابية للمتلازمة عن طريق تحسين حساسية الأنسولين وخفض مستوى الأنسولين في الدم، كما يقلل بدوره من إنتاج الأندروجين [24]. وبينما يُعد الميتفورمين فعالاً في تنظيم الاستقلاب، إلا أن تأثيره المباشر على اختلالات الغدد التناسلية في محور مبيض–الغدة النخامية–الوطاء غالباً ما يكون محدوداً مقارنةً بما لوحظ هنا مع الإيزوكسوبرين [25]. وبالمثل، وُجد أن المشاركة بين الميتفورمين والسبيرونولاكتون تقلل من مؤشر كتلة الجسم ومستوى التستوستيرون الكلي، ولكنها لا تحدث تأثيرات كبيرة على تركيزات الهرمون المنبه للجريب (FSH) أو الهرمون اللوتيني (LH)، في التحليلات التلوية السريرية [25].

وبالمحصلة، يمكن القول أن قدرة الإيزوكسوبرين على خفض مستويات الهرمون اللوتيني والهرمون المنبه للجريب بشكل ملحوظ تجعله علاجاً مساعداً محتملاً يمكنه معالجة الأسباب العصبية الصماوية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات التي قد لا تستهدفها محسِّنات حساسية الأنسولين.

5. الخاتمة والتوصيات

أثبتت الدراسة الحالية بنجاح أن المعالجة المسبقة بالإيزوكسوبرين تخفف بشكل ملحوظ من الاضطرابات الهرمونية الناجمة عن بروبيونات التستوستيرون في نموذج أرنب مصاب بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات. وعلى وجه التحديد، أدت المعالجة المسبقة إلى انخفاضات ذات دلالة إحصائية في مستويات التستوستيرون (28%)، والبروجسترون (48%)، والهرمون اللوتيني (15%)، والهرمون المنبه للجريب (25%) في الدم، إلى جانب انخفاض طفيف في الإستراديول (8%). تشير هذه النتائج إلى أن دواء إيزوكسوبرين يمتلك القدرة على عكس حالة فرط الأندروجينية واضطراب الغدد التناسلية جزئياً، وهي حالة مميزة لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، وذلك على الأرجح من خلال دوره المزدوج كمنظم لمحور الغدة النخامية–الوطاء–المبيض المركزي ومنظم للجهاز العصبي الودي المحيطي. وتقدم هذه النتائج دليلاً على أن ناهضات مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية قد تشكل مرشحات دوائية محتملة في تصحيح الاختلالات العصبية الصماوية التي تساهم في تطور المتلازمة [4].

وبناءً على هذه النتائج، نقدم التوصيات التالية للبحوث المستقبلية لزيادة التحقق من صحة هذه النتائج وتطبيقها على مجالات أوسع:

1– التقييم النسيجي المرضي: تعد الدراسة المجهرية الشاملة لنسيج المبيض ضرورية لتأكيد ما إذا كان التحسن الهرموني متوافقاً مع التعافي على المستوى المجهري. ينبغي أن تحدد البحوث المستقبلية عدد الجريبات البدئية primordial والأولية primary وجريبات غراف Graafian، بالإضافة إلى وجود الجسم الأصفر، لتأكيد استعادة الإباضة. بالإضافة للتركيز على طبقتي الخلايا القرابية والخلايا الحبيبية. والتي عادةً ما تكون متضخمة في الإصابة بالمتلازمة.

2– قياس مؤشرات الجهاز العصبي الودي: لتأكيد الآلية المقترحة المؤثرة للجهاز العصبي الودي، ينبغي أن تقيس الدراسات كثافة الألياف العصبية الأدرينالية وتركيز النورإبينفرين (NE) وعامل نمو الأعصاب (NGF) في نسيج المبيض والسائل الجريبي. سيوضح هذا ما إذا كان الإيزوكسوبرين يعاكس بفعالية فرط نشاط الجهاز العصبي الودي الملاحظ في النماذج المحدثة بالأندروجين.

3– التحاليل الاستقلابية: نظراً للارتباط الوثيق بين فرط الأندروجينية والخلل الاستقلابي في متلازمة المبيض متعدد الكيسات، ينبغي أن تقيم الدراسات المستقبلية مؤشرات مقاومة الأنسولين (مثل HOMA–

IR)، وسكر الدم الصيامي، وتحاليل الشحوم. سيحدد هذا ما إذا كان الإيزوكسوبرين يوفر فوائد استقلابية جهازية مماثلة للعلاجات المرخصة والمؤكدة مثل الميتفورمين.

4- دراسات جينية جزيئية: تحليل الإنزيمات الرئيسية التي تتوسط اصطناع الستيروئيدات، مثل P450scc، إنزيمات نازعة هيدروجين الهيدروكسيلاز (3β HSD) والأروماتاز (CYP19A1). قد يعطي صورة عن احتمال تأثير إيزوكسوبرين على مسار تصنيع الستيروئيدات داخل مبيض الأرنب.

من خلال دمج هذه التقييمات التشريحية والجزيئية، يمكن التوصل إلى فهم أكثر دقة لدور إيزوكسوبرين في العلاج المحتمل لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، مما قد يفسح المجال لاستراتيجيات علاجية جديدة تستهدف التفاعل بين الجهاز العصبي التلقائي والمبيض.

6. المراجع

[1] Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of assisted reproduction and genetics*, *39*(11), 2439-2473.

[2] Gilbert, E. W., Tay, C. T., Hiam, D. S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clinical endocrinology*, *89*(6), 683-699.

[3] Shukla, A., Rasquin, L.I, Anastasopoulou, C. Polycystic Ovarian Syndrome. [Updated 2025 Jul 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/

[4] Sverrisdottir, Y. B., Mogren, T., Kataoka, J., Janson, P. O., & Stener-Victorin, E. (2008). Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *294*(3), E576-E581.

[5] Yu, Y., Chen, T., Zheng, Z., Jia, F., Liao, Y., Ren, Y., ... & Liu, Y. (2024). The role of the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1295061.

[6] Morales-Ledesma, L., Díaz Ramos, J. A., & Trujillo Hernández, A. (2017). Polycystic ovary syndrome induced by exposure to testosterone propionate and effects of sympathectomy on the persistence of the syndrome. *Reproductive biology and endocrinology*, *15*(1), 50.

[7] Chaudhari, N. K., & Nampoothiri, L. P. (2017). Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, *29*(2), 71-77.

[8] Iwamoto, K., Mason, J. I., Manaligod, J., KY, F. P., Spies, H. G., & Pang, S. (2001). Steroidogenic enzyme gene expression in androgen induced polycystic ovaries in the rabbit. *Clinical Pediatric Endocrinology*, *10*(1), 17-28.

[9] Marzo, A., Zava, D., Coa, K., Dal Bo, L., Ismaili, S., Tavazzi, S., & Cantoni, V. (2009). Pharmacokinetics of isoxsuprine hydrochloride administered orally and intramuscularly to female healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, *59*(09), 455-460.

[10] Elliott, J., & Soydan, J. (1995). Characterisation of beta-adrenoceptors in equine digital veins: implications of the modes of vasodilatory action of isoxsuprine. *Equine Veterinary Journal*, *27*(S19), 101-107.

[11] Cardinali, D. P., Vacas, M. I., Ritta, M. N., & Gejman, P. V. (1985). Neurotransmitter-controlled steroid hormone receptors in the central nervous system. In *Selected Topics from Neurochemistry* (pp. 307-316). Pergamon.

[12] AbdulWahed, A. M. H., Al-obaidi, S. M. R., & Al-samarrai, A. M. H. (2018). Effect of hot aqueous extract of Rheum ribes roots on some hormonal and biochemical parameters in induced polycystic ovary syndrome in local female rabbits. EurAsian Journal of BioSciences, 12(2), 419-423.

[13] Neligan, P., Pang, C. Y., Nakatsuka, T., Lindsay, W. K., & Thomson, H. G. (1985). Pharmacologic action of isoxsuprine in cutaneous and myocutaneous flaps. Plastic and reconstructive surgery, 75(3), 363-372.

[14] Huang, X. Y., & McCann, S. M. (1983). Effect of β-adrenergic drugs on LH, FSH, and growth hormone (GH) secretion in conscious, ovariectomized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *174*(2), 244-248.

[15] Cochran, L., Nadolny, R., Garcia, K., Kluglein, K. A., Yagoda, A., Gandhi, P., ... & Costin, J. M. (2024). Available treatments and adjunctive therapies for polycystic ovarian syndrome (pcos) patients of reproductive age: a scoping review. *Cureus*, *16*(9), e70501.

[16] Astudillo-Guerrero, C., Paredes, A. H., Escobar, J., Fernandois, D., Barra, R., & Cruz, G. (2025). Metabolic control of ovarian function through the sympathetic nervous system: role of leptin. *Frontiers in Endocrinology*, *15*, 1484939.

[17] Barria, A., Leyton, V., Ojeda, S. R., & Lara, H. E. (1993). Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. *Endocrinology*, *133*(6), 2696-2703.

[18] Sajjad, S., Tobassum, S., Farooq, U., Malik, H., & Idris, M. (2016). Effects of naloxone and yohimbine in polycystic ovary syndrome: a rabbit model study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *46*(4), 1265-1270.

[19] Astapova, O., Minor, B. M., & Hammes, S. R. (2019). Physiological and pathological androgen actions in the ovary. *Endocrinology*, *160*(5), 1166-1174.

[20] Walters, K. A., Allan, C. M., & Handelsman, D. J. (2008). Androgen actions and the ovary. *Biology of reproduction*, *78*(3), 380-389.

[21] Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*, *7*(4), 219-231.

[22] Gurule, S., Sustaita-Monroe, J., Padmanabhan, V., & Cardoso, R. (2023). Developmental programming of the neuroendocrine axis by steroid hormones: Insights from the sheep model of PCOS. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1096187.

[23] Fontaine, E., & Fontbonne, A. (2011). Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reproduction in domestic animals*, *46*(2), 344-353.

[24] Unluhizarci, K., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2021). Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World journal of diabetes*, *12*(5), 616.

[25] Zeng, H., Zhang, Y., Huang, S., Wu, J., Ren, W., Zhou, L., ... & Ye, Y. (2023). Metformin combined with spironolactone vs. metformin alone in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1223768.