

تقييم تأثير عقار ريتان A على بعض الأعضاء الداخلية والجلد في الفئران الحوامل البيض وأجنحتها *Mus musculus*

زينة ابراهيم خليل آل مدلل ، عزيز خالد حميد البياتي

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

شملت الدراسة الحالية تأثير الجرعات المختلفة من ريتان A بالشكلين : كريم ريتان A الموضعي ، وعقار ريتان A الفموي، وقد تضمنت الدراسة تأثير الكريم في إحداث الآفات النسجية لجلد المنطقة الظهرية، وتأثير العقار في إحداث التشوهات المظهرية والآفات النسجية في كبد و كلى الفئران الحوامل من نوع *Mus musculus* وأجنحتها ومدى تأثيره في إحداث التشوهات الخلقية العيانية وتأثيره في إحداث الآفات النسجية لكبد و كلى الأجنة. وقد أظهر الفحص النسجي لجلد الفئران المعاملة بكريم ريتان A العديد من الآفات النسجية تمثلت بتوسع طبقة البشرة والأدمة وحدوث تنخر نووي، أما الفحص النسجي لكبد و كلى الأناث الحوامل عولمت بعقار ريتان A الفموي تتمثل بتنخر دموي وارتشاح الخلايا المفاووية و تورم الخلايا الظهارية مع ظهور توسف ظاهرة النيبات الكلوية وانكماش الكبيبات الكلوية وتلف الكبيبات في مجاميع الجرعة المفرطة ومجاميع الجرعة المميطة.

المقدمة

الملائمة للولادة والارضاع ، وبعد 21 يوماً من الولادة والقطام [6] عزلت الذكور عن الاناث لحين البلوغ، وخضعت للعناية للحصول على الأناث بالأوزان والأعمار المطلوبة واختيرت أنث الفئران بعمر (12-16) أسبوعاً بمعدل وزن (25±2) غم، وقد وضعت الفئران في أقفاص بلاستيكية ذات أغطية معدنية مشبكة ابعادها 30×13×13سم وقد شملت دراسة الجلد تقسيم أنث الفئران الى ثلاث مجاميع الأولى كانت مجموعة السيطرة، والثانية المجموعة العلاجية بتركيز (0.4) ملغم/كغ ومثلت الثالثة المجموعة المفرطة بتركيز (0.8) ملغم/كغ ، أما دراسة الكبد والكلى فقد قسمت الحيوانات على 6 مجاميع شملت مجموعة السيطرة (6) أنثى فأر حامل والتي جرعت بالمحلول الفسلجي (NaCl 0.9) مل، ومجاميع تجريبية (أقل من العلاجية، العلاجية، المفرطة) وتضمنت (6) انثى فأر حامل لكل مجموعة، حيث تم تحديد الجرعة الفموية (0.5، 1، 2) ملغم/كغ على التوالي، وبتراكيز تصاعدي وفق معادلة نسبة الوزن مللتر/كغم من وزن الجسم [7] وقد جرعت بعقار ريتان A في اليوم السابع من الحمل بدء مرحلة تكوين الأعضاء [8] (Organogenesis) وبعد تشريح الفئران الحوامل تم استخراج الأعضاء المطلوبة لدراساتها وفحصت الأجنة مباشرة لدراساتها من الناحية المظهرية.

النتائج

مجموعة السيطرة Control group

أظهرت الدراسة الحالية أن الجلد يظهر بشكل واضح بثلاث مناطق هي البشرة والتي يبلغ سمكها 1 mm والأدمة والطبقة تحت الأدمية وتتغمر جريبات الشعر hair follicles، والغدد الدهنية Sebaceous glands والغدد العرقية sweat glands في الطبقة الأدمية كما في الصورة رقم (1) .

مجموعة الجرعة العلاجية Therapeutic dose

أظهر الفحص النسجي وجود ارتشاح الخلايا الأنتهابية Infiltration of inflammatory cells في اغلب المقاطع، بالإضافة الى حدوث

يُصنف العقار على أنه من فئة حمض الريتينويك Retenoic acid (RA)، والذي يعد الشكل الفعال والمستقلب النشط من فيتامين A [1] وينتمي RA إلى عائلة الريتينويدات Retinoids، والتي تعتبر مركبات طبيعية بالجسم تدخل في تنظيم العديد من العمليات الحيوية وعمليات النمو والانقسام بالخلايا، وهي من فئة الدهون المتعددة Polyisoprenoid lipids ، والريتينويدات تشمل ثلاث مجاميع أساسية وهي مصنفة كيميائياً إلى:

Retinaldehyde, Retinol, Retenoic Acid

ويتضمن حمض الريتينويك الشكلين Tretinoin All , Isoform trans Retenoic acid (ATRA)

Isotretinoin 13 – cis retenoic acid (13- cis RA) [2] إن كريم ريتان A الموضعي هو الأكثر شيوعاً كشكل من أشكال علاج حب الشباب أو ما يسمى بالعدّ Acne ويستخدم لحب الشباب ذي البثور القبيحة ، وكذلك في حالات متوسطة الشدة [3].

أما عقار ريتان A الفموي فإنه يُستخدم في علاج الحالات الشديدة من مرض (العدّ العُقدي المتكيس، الإلتهابيّ الشديد المُشوّه، بالإضافة إلى النوع المؤدي لحدوث الندبات) في بشرة الوجه والتي لم تستجيب للعلاجات الموضعية [4].

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية على الفأر الأبيض السويسري وقد شملت 76 فأر حامل تم الحصول عليها من المركز الطبي للرقابة والبحوث العلمية / بغداد، وكانت الفئران بصحة جيدة ونقلت الى موقع العمل في غرفة ذات ظروف مختبرية موحدة من حيث التهوية ودرجة الحرارة التي كانت بحدود (25) م° والدورة الضوئية 12 photo period ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام ، وزعت الفئران إلى مجاميع لأغراض التكاثر ووضعت بواقع اثنتين أنث مع ذكر واحد في كل قفص، وبعد التأكد من حصول الحمل بملاحظة السداة المهبليّة Vginal Plug واعتبر اليوم الذي حصل فيه الاخصاب صفر من الحمل والذي بعده هو اول يوم للحمل، عزلت الأناث الحوامل في أقفاص لتوفير الظروف

مراحل تحلل مختلفة للأنوية، وقد ظهرت في هذه المجموعة حالات من التوسف Desquamation للوريد المركزي والتي يُستدل عنها من انفصال خلايا البطانة الاندوثيلية عن الغشاء المحيط بالوريد، الصورة (7).

الجرعة المميتة Lethal dose يميز هذه المجموعة هو الأحتقان المنتشر حيث أظهرت الأوعية تلاًفاً واضحاً تمثل بتحطم في الجدار، وظهر اللون النفطي greenish نتيجة امتزاج الدم مع المادة الصفراء (ترسبات الهيماتودين) بالإضافة الى تلف الخلايا الكبدية وانويتها، الصورة (8).

تأثير العقار على الكلية Effect of drug on Kidney

مجموعة السيطرة توضّح كلى مجموعة السيطرة الكبيبات البولية Glomerulus والنبيبات الملتنوية الدانية proximal convolute Tubule ، والنبيبات القاصية distal convoluted tubule ، الصورة (9).

الجرعة العلاجية Therapeutic dose انكماش في اللمة الكبيبية Glomerular Tuft مع حدوث التوسع في محفظة بومان، وهناك انتفاخ Swelling في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات القريبة والبعيدة بحيث تؤدي إلى ضيق تجويف النبيبات، وكذلك تضخم أنوية Auxes of Nucleus، الصورة (10).

الجرعة المفرطة hyper dose ضموراً في أغلبية الكبيبات وحدث نزف واحتقان فيها، وفي بعض الأماكن تمزق محفظة بومان، وكذلك تمزق جدار النبيبات البولية، وفي أماكن أخرى هناك نزف ضمن عموم الكلية أي بين النبيبات البولية، وأيضاً حدوث انتفاخ خلايا النبيبات مؤدية إلى ضيق في تجويف النبيب، وإنّ قسماً من خلايا النبيبات البولية حدث فيها التوسف Desquamation وهناك مناطق حدث بها احتقان، الصورة (11).

الجرعة المميتة الوسطية LD dose ضموراً في الكبيبة وحدث نزف شديد داخل الكبيبة، انتشار النزف والأحتقان في عموم نسيج الكلية وحدث التحلل لكريات الدم الحمر وكبر حجم خلايا النبيبات البولية مؤدية إلى انسداد قسم من تجويف النبيبات، وأكثر الخلايا في مراحل مختلفة من التحلل Degenerate ، الصورة (12).

الجرعة المميتة Lethal dose الكبيبات ممزقة في أغلب المناطق وأظهرت الخلايا إحتقانات في أغلب مناطقها مع عدم انتظام محفظة بومان. وحدث انسداد غالبية النبيبات البولية وظهر حالات النخر الساييتوبلازمي، تحلل الأنوية لخلايا النبيبات بالإضافة إلى زيادة حالات التوسف، إنّ النخر الساييتوبلازمي قد أدى إلى اندماج بعض تجاويف النبيبات الكلوية وظهرت كتجويف واحد كبير، الصورة (13).

توسع بطبقة البشرة expansion of epidermis في أغلب المقاطع، وإنّ الطبقة المتقرنة قد تلفت في اغلب المناطق أو قد تكون سقطت، بالإضافة إلى وضوح حدوث تثخن طبقة الأدمة expansion of dermis عن الحالة الطبيعية، الصورة رقم (2).

مجموعة الجرعة المفرطة Over dose زيادة سمك طبقة البشرة بالإضافة الى وجود حالات من النخر والتحلل للخلايا البشرية، أما الأدمة فقد عانت من التسمك expansion of dermis، وهناك أيضاً تلف في الخلايا والألياف الأدمية بالإضافة إلى كبر حجم الغدد الدهنية وتوسع الأوعية vasodilatation، أما جريبات الشعر فتكون غير منتظمة ولا يوجد الترتيب الحلقي المنتظم لخلايا جريبات الشعر وحدث التوسف لخلايا الغدد الزهمية، الصورة رقم (3).

تأثير العقار على الكبد: Effect of drug on liver

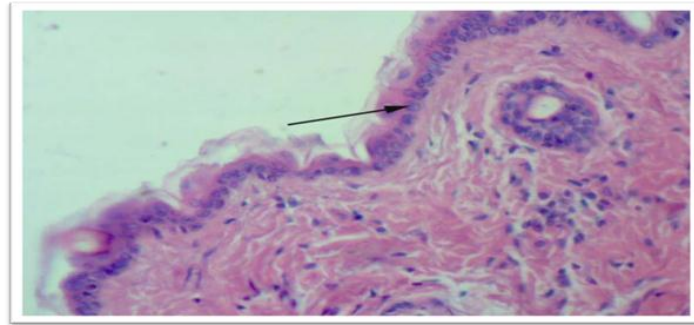
مجموعة السيطرة Control group من خلال نتائج الدراسة الحالية وجد أنّ نسيج الكبد لفئران مجموعة السيطرة متكون من أوردة مركزية Central Vein محاط بالخلايا الكبدية Hepatocytes المرتبة شعاعياً بانتظام وتقع بين الصفائح الخلوية الكبدية hepatic laminae الأوعية الدموية التي تدعى بالجيبانيات الكبدية hepatic sinusoids ، الصورة (4).

الجرعة العلاجية Therapeutic dose أظهر الفحص النسيجي أنّ ترتيب الخلايا الكبدية غير منتظم أما الجيبانيات فإنّها غير منسقة في الترتيب نحو الوريد المركزي، بسبب انتفاخ بعض الخلايا وضمور الأخرى والخلايا الكبدية تظهر فيها اختلافات كثيرة منها التحلل والتخثر لإن الأنوية في بعض مراحل التحلل تبدو صغيرة وأكثر كثافة حيث لا يمكن تمييز المادة الكروماتينية، الصورة (5).

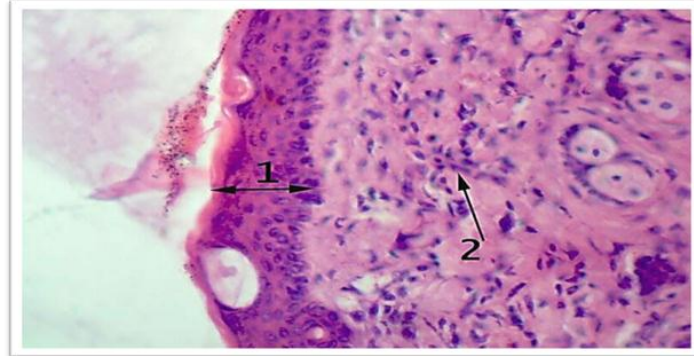
الجرعة المفرطة hyper dose الصفائح الكبدية غير مرتبة شعاعياً، وفي اغلب الخلايا حدوث الموت المبرمج بشكل واضح وهناك حالات من النزف الدموي Haemorrhage في نسيج الكبد، بالإضافة إلى حدوث زيادة عدد الانوية المتحللة Karyolysis عن المجاميع السابقة.

وكذلك وجود عدد من الخلايا المتكسدة Degeneration hepatocytes مع ملاحظة أنّ البعض منها تكون كثيرة الانتفاخ ذات انوية متضخمة والبعض منتكس فجوياً Vaculated Degeneration كذلك حصل تخثر في قسم من الخلايا بنوعيه البؤري والمنتشر Focal and Diffuse Necrosis ، الصورة (6).

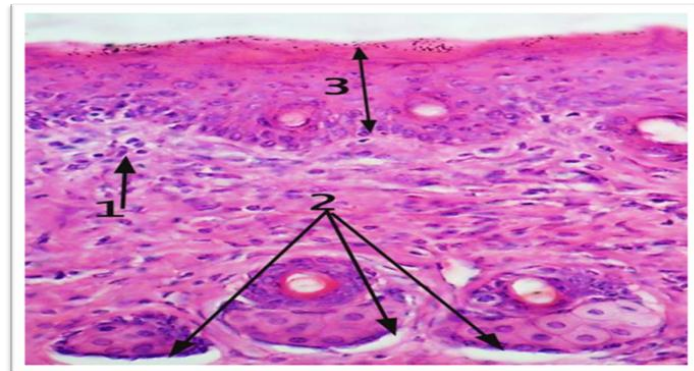
الجرعة الوسطية المميتة LD50 dose تميزت نتائج هذه المجموعة بوجود احتقان دموي في الوريد المركزي، وكذلك التحلل Hemolysis المصاحب للأحتقان مع كثافة انوية الخلايا الكبدية، والذي يدل على



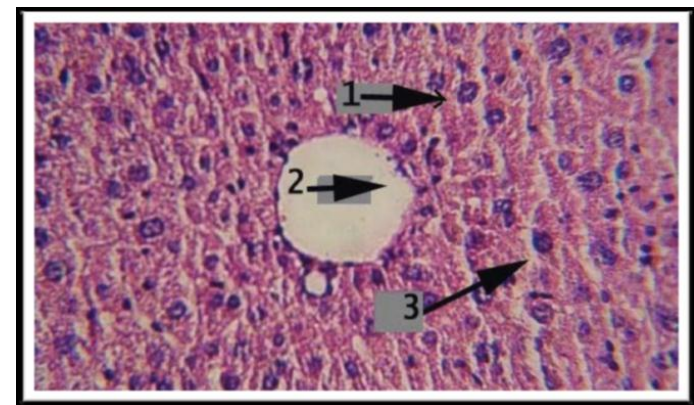
الصورة (1) مقطع لجلد رقيق لفأر مجموعة السيطرة يوضح سمك طبقة البشرة E (الصبغة 400X H&E)



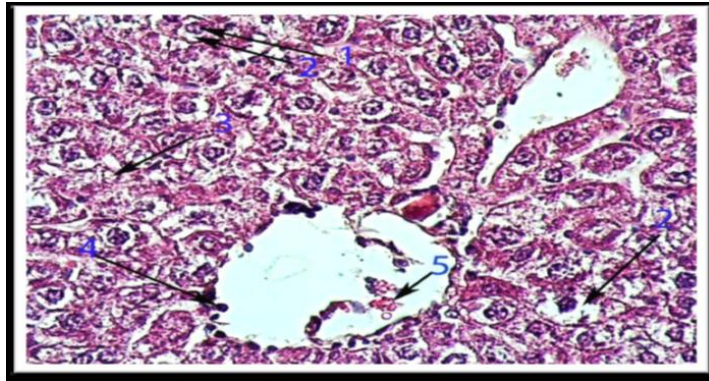
الصورة (2) مقطع لجلد رقيق لفأر مجموعة الجرعة العلاجية (0.4 ملغم/كغم يوضح (1) توسع طبقة البشرة , expansion of epidermis (2) انتشار الخلايا اللمفية L , (الصبغة 400X H&E)



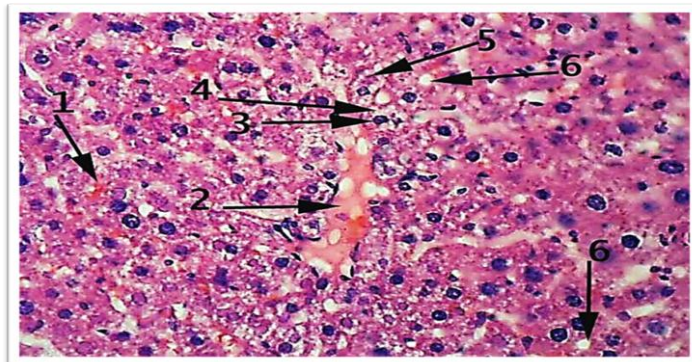
الصورة (3) مقطع لجلد مجموعة الجرعة المفرطة يوضح حدوث (1) طبقة ارتشاح الخلايا اللمفية (2), IL, التوسف لخلايا الغدد الزهمية Des, (3) توسع طبقة البشرة Expansion of epidermis , (الصبغة 400X H&E)



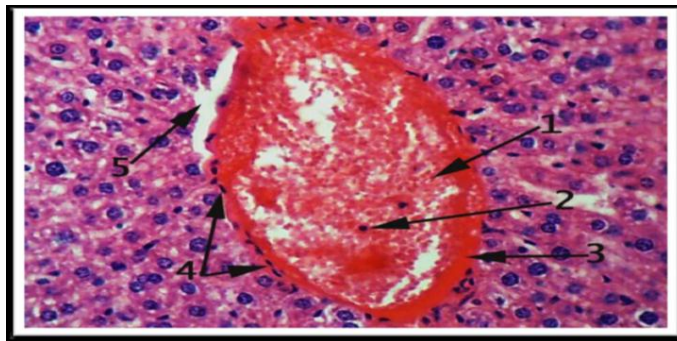
الصورة (4) كبد انثى فأر , مجموعة السيطرة , توضح (1) الوريد المركزي (2), CV, الخلايا الكبدية (3), HC, الجيبانبات S, (الصبغة 400X H&E)



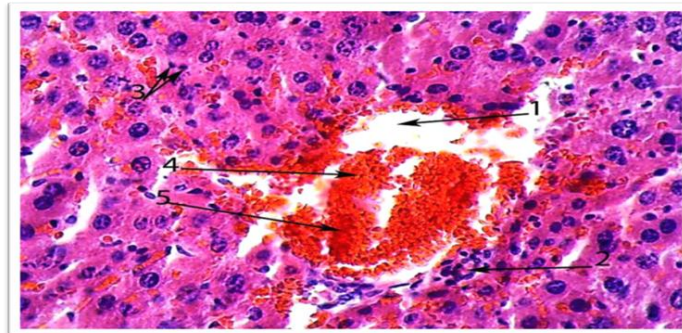
الصورة (5) كبد أنثى معاملة الجرعة العلاجية (1) نواة في مرحلة التحلل (2) تنخر (krr), (3) نواة (N), (4) ارتشاح الخلايا اللمفية (KL), (5) نرف جزني PH, (الصبغة: 400X, H&E)



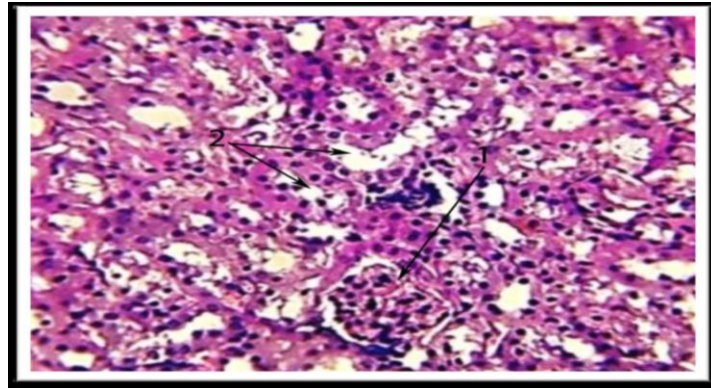
الصورة (6) كبد أنثى معاملة بالجرعة المفرطة توضح حدوث (1) نرف (2) H, (3) تحلل دموي (He), (4) نواة (D), (5) نخر سايتوبلازمي (N.C), (6) تحبب الساييتوبلازم (G), (7) التفجى لبعض الخلايا (V), (الصبغة: 400X, H&E)



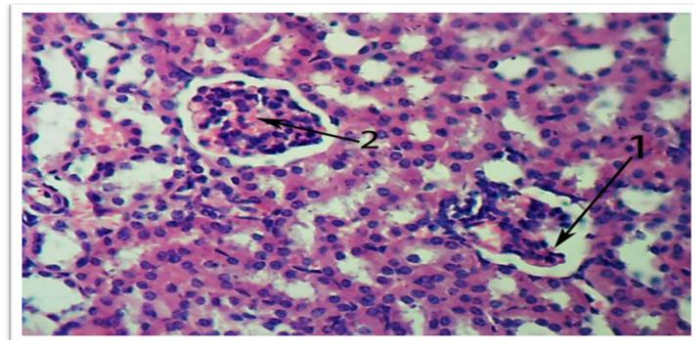
الصورة (7) كبد أنثى معاملة الجرعة المميطة الوسطية (1) احتقان دموي (2) Con, (3) خلية لمفية (L), (4) تحلل دموي (He), (5) ارتشاح الخلايا اللمفية (IL), (6) توسف لخلايا الوريد المركزي Des, (الصبغة: 400X, H&E)



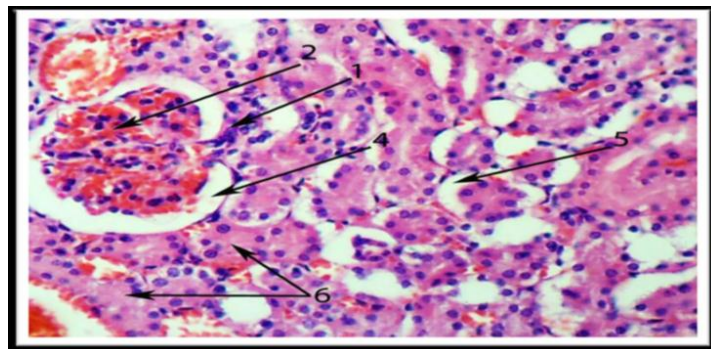
الصورة (8) كبد أنثى معاملة الجرعة المميطة (1) تلف جدار الوريد المركزي (2) DW, (3) قناة الصفراء, (4) ارتشاح الخلايا اللمفية (IL), (5) احتقان (CON), (6) ترسبات الهيماتودين Htd, (الصبغة: 400X, H&E)



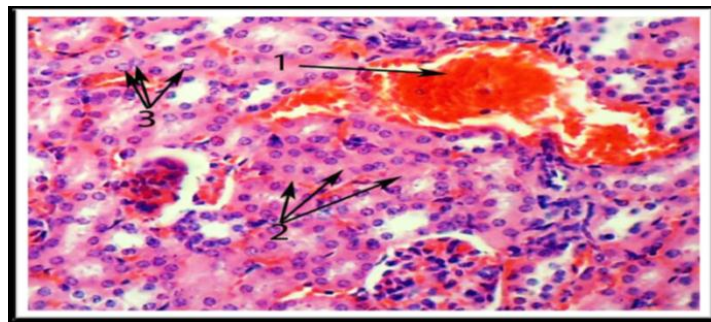
الصورة (9) كلية أنثى الفأر مجموعة السيطرة توضح (1) الكبيبة (2) (G), النبيبات الكلوية البولية UT, (الصبغة: H&E, 100X)



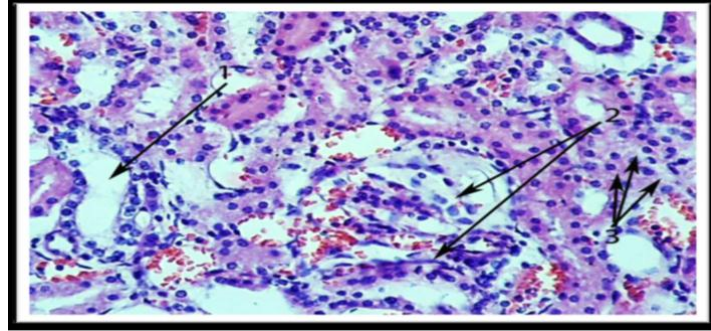
الصورة (10) كلية أنثى الفئران مجموعة الجرعة العلاجية توضح (1) تلف في جزء من اللمة الكبيبية DG مع حدوث (2) تحلل دموي He في اللمة الكبيبية, وارتشاح الخلايا اللمفية (الصبغة: H&E, 400X)



الصورة (11) كلية أنثى مجموعة الجرعة المفرطة توضح حدوث (1) ارتشاح الخلايا اللمفية (2) IL احتقان دموي (4) CON) توسف في اللمة الكبيبية (5) Des) توسف للنبيبات الكلوية (6) Des) تحلل الخلايا المكونة للنبيب الكلوي D (الصبغة: H&E, 400X)



الصورة (12) كلية أنثى مجموعة الجرعة المميطة الوسطية توضح حدوث (1) احتقان دموي (2) CON, تجويف النبيب الكلوي (3) L, ارتشاح الخلايا اللمفية IL (الصبغة: H&E, 400X)



الصورة (13) كلية أنثى مجموعة الجرعة المميتة توضح حدوث (1) نخر تجاويف النبيبات الكلوية (2, N) تمزق في اللمة الكبيبية (3, DG), تحلل خلايا النبيبات (الصبغة: H&E, 400X).

الالتهامية والمعروفة ب Macrophage وقد يعود ذلك الى التهاب النسيج حول الوريد البابي الكبدي أو تضخم قناة الصفراء والتي تؤدي الى ركود صفراوي Cholestasis وهذا ناتج عن سمية العقار بالجرعات العالية الذي ادى الى عدم قدرة الكبد على ربط واستخراج الصفراء , ومن ثم إلى خلل في عمل قناة الصفراء [13] . ولكنه لا يتفق معه في حدوث التليف للكبد لأن العقار لم يؤدي الى حدوث تليف كبدي Liver fibrosis , يوجد انزيمي Aspartate Transaminase (AST) Alanine Transaminase (ALT) بكميات كبيرة في خلايا الكبد ويحترقان الى مجرى الدم بعد موت وتضرر الخلايا الكبدية ويعطيان مؤشراً حساساً لتضرر الكبد liver damage اذ يعكس ارتفاعهما شدة التخرر الحاصل في الكبد , [14] وقد اتفقت النتائج الحالية مع كل من [15] و [16] حول تأثير مادة الأيزوترتينولين على ارتفاع مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم الذي أدى إلى اضطراب في عمل الغدة الدرقية, والتي لها دور في أحداث تغيرات نسيجية للكبد تمثلت بحصول توسع قليل بالجيبانيات, واحتقان الجيبانيات حول الوريد المركزي بالدم , مع حدوث تخرر لخلايا الكبدية , فضلاً عن حدوث تنكس وانتفاخ الخلايا الكبدية.

تأثير العقار على الكلية Effect of drug on kidney :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية على كلية الفئران المعاملة بظهور آفات نسيجية تمثلت بوجود التورم الخلوي الحاد, حيث يعتبر ارتفاع الدهون Hyperlipidemia واحداً من أكثر السميات الحادة لنظام عمل الأيزوترتينولين وعلى الأرجح أن هذا كان سبباً لحدوث اضطراب آلية عمل المايوتوكونديريا المسؤولة عن توازن الضغط الازموزي , بسبب عدم التوفر الكافي من إنتاج الطاقة على شكل ATP الضرورية لعمل مضخة الصوديوم وبذلك يؤدي إلى حدوث تخلخل الضغط وتجمع السوائل في الخلايا وقد أشارت هذه الدراسة إلى حدوث انكماش في اللمة الكبيبية والذي قد يعزى الى سمية العقار ومستقلباته , والتي أدت إلى فرط الضغط وانخفاض جريان الدم في الكلية بسبب ضرر الأوعية الدموية الكلوية أو بسبب أدنى الأبيبيبات أو الأثنين معاً [17].

المناقشة

أظهرت المقاطع الشجعية لجلد المنطقة الظهريّة المعاملة بـ كبريتان A حدوث تغيرات نسيجية كانت الأكثر شيوعاً هو توسع البشرة والأدمة وتضخمها والذي بدا واضحاً بالفحص النسيجي , وقد يرجع تسمك الظهارة إلى زيادة في الخلايا الالتهابية , وأن ظهور حالة التوسف جاء متفقاً مع ما ذكره (Bhawan J., 1991) [9], بأنّ التعرض الطويل الأمد لتريتينولين يسبب التغييرات الأولية التي تمثلت بضعف ربط الميوسين للبشرة مع الطبقة المتقرنة, وهذا قد يكون سبباً في حصول التوسف وبالتالي انفصال الطبقة المتقرنة عن البشرة والذي يتفق مع نتائجنا المتحصل عليها, إذ بيّن [10] أنّ الريتينويدات الموضعية تعزّز الأتحلال الذاتي للتقرن من خلال فقدان تماسك البشرة عن طريق الدسوسومات Desmosomes , وقد كانت هناك زيادة كبيرة في سمك البشرة مع زيادة الأشكال الإنقسامية في الخلايا الكيراتينية keratinocytes مقارنة مع مجموعة السيطرة. وقد اتفق هذا مع ما أشار إليه [11] , حول تأثير الريتينويدات على سمك طبقات الجلد , وقد علل زيادة سمك البشرة في الجلد البشري بتطوي أساساً على طبقات الخلية القاعدية والشوكية . إنّ توسع البشرة expansion of epidermis , وتوسع الأدمة قد نتج عن فعالية الكبريتان الألقسامي والتكاثر .

تأثير العقار على الكبد Effect of drug on liver :

لوحظ زيادة شدة الآفات النسيجية عند كافة المجاميع بزيادة فترة التعرض والتي استمرت لـ 21 يوم وهذا يعني هنالك علاقة طردية بين شدة الآفات المرضية والمدة الزمنية التي يتعرض لها الجسم , لأن المجموعة العلاجية أظهرت تأثيراً نتيجة المعاملة بالعقار لأنها كانت اقل مما لوحظ في مجموعة الجرعة المفرطة وهذا يتفق مع ما أشار إليه (2004) Somchit, N., et al [12] عند استعماله الجرعة الواطئة من الاندوميثاسين بأنّ زيادة التأثير مرتبط مع زيادة الجرعة المعطاة. ومن الخلايا التي ظهرت بأنواع مختلفة من التحلل, ومنها كانت ميتة دلالة على حدوث موت الخلايا المبرمج, والذي يحدث بوجود الخلايا

المصادر

- 1- Zouboulis CC, Orfanos CE. (2000). Retinoids. In: Millikan LE, editor. Drug therapy in dermatology. New York/Basel: Marcel Dekker; pp: 171–233.
- 2-Zhou, T.B. Drummen, G.P. and Qin, Y.H. (2012). The potential mechanism for the different expressions of gelatinases induced by all-trans retinoic acid in different cells. J. Recept. Signal. Transduct. Res. 32, 129–133.
- 3- Giagounidis AAN. 2000. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. Eur J Haematol 64:267-271.
- 4- Amichai B, Grunwald M. (2000). Isotretinoin in dermatology. J Dermatol. 11:219-40.
- 5- Mohammad, F.K.(2000). Laboratory Guide In Toxicology, 1st ed. College of Veterinary Medicine. University of Mosul-Iraq. pp: 1 – 4 .
- 6- Latteef R.H.,. The effects of ethyl alcohol on implantation and fecunding in mice, university of Tikrit , (2001), Tikrit, Iraq .
- 7- الحميدي, احمد راشد والدوخي, عثمان عبد الله والغندور, محمد حامد (1998) الاساسيات في عملي اجنة الفقاريات (الوصفي والتجريبي) النشر العلمي والمطابع جامعة الملك سعود المملكة العربية السعودية : ص 244 .
- 8-Bhawan J,. (1991). Short- and long-term histologic effects of topical tretinoin on photodamaged skin. Int J Dermatol; 37(4):286-92 .
- 9-Eichner R, Gendimenico GJ, Kahn M, Mallon JP, Capetola RJ and Mezick JA (1996): Effects of long-term retinoic acid treatment on epidermal differentiation in vivo: Specific modifications in the programme of terminal differentiation. Br. J. Dermatol. 135 (5): 687-695.
- 10-Varani J, Zeigler M, Dame MK, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ, Stoll SW and Elder JT (2001): Hepann-binding epidermal-growth-factor-like growth factor activation of keratinocyte ErbB receptors Mediates epidermal hyperplasia, a prominent side-effect of retinoid therapy. J. Invest. DermatoI. Dec, 117 (6): 1335-134.
- 11- Somchit, N.; Sanat, F.; Gan, E. H.; Shahrin, I. A. & Zuraini, A. Z. (2004). Liver injury induced by the non-steriodal anti inflammatory drugs mefenamic acid. Singapore Med. J. ,42 (11):530-532 .
- 12- Wang, L.; Potter, J.J.; Rennie-Tankersley, L.; Novitskiy, G.; Sipes, J.; Mezey, E. Effects of retinoic acid on the development of liver fibrosis produced by carbon tetrachloride in mice. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1772*, 66–71.
- 13- Part, D.S. and Kaplan, M.M. (2001). Evaluation of liver function in: Hassisson,s principles of internal Medicine. Branwald, E.; Fauci, A.S.; Kasper, D.L. 15th edition, McGraw Hill Co., USA., 1711-1715 ..
- 14- Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. (1989). A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol ; 21:681–6 .
- 15- Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J . (1993) . Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. Br J Dermatol.;129:704–7 .
- 16- McGavin, M.D. and Zachary, J.F. (2007) "Pathological Basis Veterinary Disease" Mosby, Inc., an Affiliate of Elsevier Inc., pp: 495-496.

Evaluation the effect of Retin - A on some internal organs and skin in pregnant white mice *Mus musculus* and embryos

Zeena Ibrahim Khalil Ibrahim Al-Medalal, Aziz Khalid Hamid Al Biaty
Department of Biology , College of Science , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

Abstract

The study included the effect of different doses of Ritan A, both in: cream Ritan A topical, and Ritan A drug oral forms. The study included the effect of cream in histopathological lesions of the skin dorsal region and the effect of the drug in causing distortions morphological and histopathological lesions in the liver and kidney of pregnant mice *Mus musculus* and their fetuses and the extent of its influence in the appearance of congenital malformations macroscopic and influence on the histopathological lesions of the liver and kidney of embryos . Histological examination of the skin of mice treated cream Ritan A showed number of histopathological lesions represented the expansion of the skin layer and the dermis and the occurrence of necrosis of nuclear, and the histological examination of the liver and kidney of pregnant females were treated with a drug Ritan A oral are necrosis and hemorrhage and infiltration of lymphocytes and swelling of the epithelial cells with appearance desquamation of renal tubule epithelium and contraction of renal glomeruli and damage to the glomeruli in the Overdose and lethal dose groups