

التغيرات المظهرية والنسجية في كبد ورثة الفئران وأجنتها المجرعة بعقار الباركيذول Parkizol

حافظ ابراهيم السعدي¹، هاني مال الله حمودي الحمداني²، ربا غالب السلطان²¹ فرع جراحة الفم والوجه والفكين، كلية طب الأسنان جامعة الموصل، الموصل، العراق² قسم علوم الحياة، كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة الموصل، الموصل، العراق

الملخص

كشفت النتائج عن التأثيرات المرضية العيانية والمجهريّة والتشويهيّة للجرع المختلفة من عقار الباركيذول في كبد ورثة اناث الفئران الحوامل وأجنتها ابتداء من اليوم السابع الى اليوم الثامن عشر من الحمل. وتجدت التغيرات السلوكية التي احدثتها الجرعة 250 و350 و450 ملغم/كغم من وزن الجسم علامات الخمول والانزواء وضعف تناول الطعام وشرب الماء ومن ثم الانقطاع الجزئي عن تناولهما فضلا عن حدوث النزف المهلي وموت بعضها. وسجلت ظاهرة الاجهاض النسب 8% و10% و55% عند الجرعة 250 و350 و450 ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي. كما سجلت حالات موت بعض الفئران الحوامل عند اليومين السادس عشر والسابع عشر من الحمل عند اعطائهما عقار الباركيذول بجرعة 450 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيذول. وأظهرت الفحوصات اصابة الامهات الحوامل بشحوب الكبد ونزف دموي وظهور ندب بيضاء اللون على بعض الفصوص واحتقان شديد وانزفة دموية في الفصوص الكبدية مع تراكم المواد الشحمية بين الفصوص. وسجلت الفحوصات المجهريّة احتقان الاوعية الدموية بين الفصيصات وتوسع الجيبانيات وتنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية واحتقان الاوردة المركزية وارتشاح بؤري للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية. اكتسبت الرنتنين الشحوب وحدثت الانزفة والندب البيضاء على سطوحها. وفي الجرعة العالية لوحظ شدة احتقان الفصوص. مع تطور النفاخ الرئوي وفرط تنسج النسيج اللمفي المرتبط بالفصبات وانزفة وارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي وشوهد تجمع نضحة مصلية في الاسناخ وتضخم الالياف العضلية الملساء في جدار الاوعية الدموية. ووصلت نسبة الاجنة المشوهة 48% و63% و89% عند الجرعة 250 و350 و450 ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي. وشملت تشوه الراس والقيلة السحائية الدماغية واللاماغية والقيلة النخاعية وتشوه العيون وشق الحنك الكامل وكبر جم صيوان الاذن وتشوه الجذع والاطراف والذنب واعوجاج العمود الفقري. بينما شملت التغيرات المرضية في الاجنة التي اعطيت مختلف جرع الباركيذول غياب انتظام الخلايا الكبدية وتنكسها ونخرها وحصول توسع الجيبانيات، واحتقان الاوعية الدموية وانزفة وخزب في النسيج الخلالي للرنتنين ووجود نضحة مصلية في القصبات والقصببات وتثخن الحواجز السنخية. وتعزز هذه النتائج التأثيرات المتوقعة المرضية والتشويهيّة للباركيذول في كبد ورثة الفئران الحوامل وأجنتها.

المقدمة

الفوائد المتوخاه اقل من المخاطر [6] وفي دراسة موسعة شملت 2323 حالة تعاطي للعقار خلال الفصل الاول من الحمل وجد بان الادوية ذات العلاقة مع الاتروبيين قد ترتبط مع تشوهات جنينية، وان عدد من هذه التشوهات كانت بسبب التعرض لعقار الباركيذول [7]. ونظرا لمحدودية الدراسات التجريبية حول التأثيرات المرضية العيانية والمجهريّة لسوء استعمال الادوية والمواد المخدرة اجريت الدراسة الحالية للتعرف على الآفات النسجية المرضية المحدثه بعقار الباركيذول في كبد ورثة الفئران الحوامل واجنتها، فضلا عن وصف التأثيرات التشويهيّة للجنة والتغيرات السلوكية وحالات الاجهاض التي يمكن ان يحدثها الباركيذول في الفار الحامل.

المواد وطرائق العمل

اجريت الدراسة الحالية على اناث الفئران البيض السويسرية الحوامل *Mus musculus* بعمر 9-12 اسبوعا لكلا الجنسين، معدل أوزانها (23±2) غم، وبصحة جيدة، وضعت الفئران طول مدة الدراسة في بيت الحيوانات في كلية طب الاسنان جامعة الموصل تحت ظروف مختبرية موحدة من حيث التهوية ودرجة الحرارة (24±2) م، ودورة ضوئية Photoperiod 12 ساعة ضوء و12 ساعة ظلام [8]، وضعت الإناث المهية للإخصاب مع الذكور وبمعدل ذكر واحد مع ثلاثة إناث في كل قفص، وتم التأكد من حصول الإخصاب بملاحظة

الباركيذول عقار مشتق من الفينوثايزين phenothiazine ويستخدم مبدئيا باعتباره مضاد لعسر الحركة لمعالجة متلازمة Parkinsonism وأيضا في السيطرة على التفاعلات الشديدة ضد بعض الأدوية مثل [1]reserpine، وللدواء مواصفات الإنعاش أو الجدل ويتم تناوله عن طريق التدخين والنفخ والبلع أو عن طريق إذابته تحت اللسان، وتزداد فعالية العقار عند حقنه [2]، وللدواء تأثيرات جانبية طفيفة مثل جفاف الفم وضبابية البصر أو العشو والدوام dizziness والغثيان الطفيف والعصبية. وسجل الباحثون [3] حدوث إدمان الدواء في ذكور الجرذان وذلك من خلال إعطائها العقار بجرعة 0.2 ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين يوميا ولمدة عشرة أيام عن طريق الفم. من المعروف ان عقار الباركيذول يحصر النبضات الصادرة blocks efferent impulses في التراكيب ذات الأعصاب اللاودية مثل العضلات الملساء (الفعالية حالة الشنج spasmodic activity) والغدد اللعابية والعيون (توسع البؤبؤ). وبالجرع الأعلى تكون هناك مساهمة للتثبيط المركزي المباشر للمراكز الحركية المخية وفي حالة الجرعة العالية جدا يلاحظ حدوث سمية مركزية شبيهة بتلك التي تلاحظ عند إعطاء جرعة مفرطة من الاتروبيين ويتحد العقار مع المستقبل المسكريني M1 [4] ويحتمل أيضا مع مستقبل الدوبامين [5]. ولا ينصح باستخدام الباركيذول اثناء الحمل فقط في حالات الضرورة القصوى وعندما تكون

أما عند تركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم فكانت نسب الإجهاض 10% وعدم وجود حالات موت للأمهات الحوامل. أما عند تركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم فكانت نسبة الإجهاض 55% وحالات موت للفئران الحوامل في اليومين السادس عشر والسابع عشر من الحمل ونسبة 40%.

أما بالنسبة للقرون الرحمية فقد لوحظ حدوث تغيرات عند المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم شملت عدم انتظام توزيع الأجنة وتضخمها داخل القرن الرحمي، وجنين ممتص دلالة على حدوث الإجهاض الجزئي واجنة متوقفة عن النمو وتجمع للمواد الشحمية أما عند المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ نحافة أحد القرون الرحمية والنزف الدموي في القرون الرحمية، وظهور أجنة ممسوخة واجنة ممتصة ومتوقفة عن النمو وعدم تساوي أحجام الأجنة وانتظامها داخل القرون الرحمية وتجمع جزئي للمواد الشحمية (الصورة:1).



صورة (1). القرون الرحمية لأنثى الفأر الحامل المجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ النزف الدموي (1) ظهور أجنة ممسوخة (2) أجنة ممتصة (3) أجنة متوقفة عن النمو (4) تجمع جزئي للمواد الشحمية (5).

ثالثاً: التغيرات المرضية العيانية في أعضاء الفئران الحوامل

Gross Pathological changes in organs of pregnant mice

1: الكبد: أوضحت نتائج الدراسة حدوث افات عيانية لكبد المجموعات التجريبية مقارنة بمجموعة السيطرة (الصورة:2) ففي المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ شحوب فصوص الكبد وظهور نزف دموي وندب بيضاء اللون white scars على بعض الفصوص وشحوب حواف الكبد. أما عند المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ ظهور احتقان شديد في فصوص الكبد وظهور الفصوص بلون احمر قاتم بسبب ازدياد النزف الدموي وتجمع دموي haematoma في الفص الوسطي للكبد وظهور ندب حمراء اللون. وفي المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ ظهور احتقان شديد في فصوص الكبد، وتجمع المواد الشحمية فوق نسيج الكبد وازدياد ظهور الندب الحمراء القاتمة اللون فوق فصوص الكبد وتآكل النسيج الكبدي (الصورة:3).

السدادة المهبلية vaginal plug في صباح اليوم التالي، واعتبر يوم التزاوج هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول منه [9]. استخدمت حبوب الباركيزول ذات تركيز 5 ملغم من إنتاج شركة الحكمة HIKMA الاردنية تم تحديد الجرعة المميطة الوسطية (LD₅₀) للباركيزول وكانت 300-410 ملغم/كغم من وزن الجسم [10]. تم تصميم التجارب باستخدام 20 أنثى فار حامل وزعت إلى أربعة مجاميع متساوية وشملت مجموعة السيطرة جرعت فمويا بالماء المقطر وثلاث مجموعات تجريبية جرعت فمويا بالمحلول المائي للباركيزول يومياً ولمرة واحدة من اليوم السابع الى اليوم الثامن عشر من الحمل وحسب التراكيز المستخدمة في الجدول الاتي:

فترة التجربة	المجموعات	التركيز لغم/كغم	عدد أيام التجريب	عدد الفئران
تجريب عن طريق الفم من	السيطرة	ماء مقطر	11	5
	تجريبية (1)	250	11	5
اليوم السابع إلى اليوم الثامن عشر من الحمل	تجريبية (2)	350	11	5
	تجريبية (3)	450	11	5

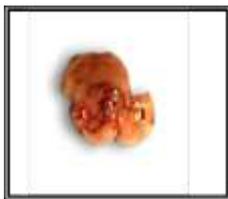
شرحت اناث الفار الحامل في اليوم الثامن عشر من الحمل وثبتت الاجنة في محلول بوين وحضرت المقاطع النسجية اعتمادا على الطريقة التي ذكرها [11] وغسلت العينات بالكحول الايثيلي 70% تمت عملية الانكاز باستخدام تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي وروقت وطمرت في شمع البارافين النقي ذي درجة الانصهار 54°م وصبت في قوالب حديدية وقطعت بسمك 7مايكرومتر ولوننت بملون الهيماتوكسيلين-ايوسين [12]. حملت الشرائح بمادة ال D.P.X فحصت المقاطع النسجية بالمجهر المركب الضوئي وصورت باستخدام مجهر مركب مزود بكاميرا رقمية نوع Olympus OM-Japan.

النتائج

اولاً: التغيرات السلوكية: بينت نتائج الدراسة عند تجريب الفئران الحوامل بالباركيزول إلى ظهور أعراض سلوكية غير طبيعية فعند تركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم تمثلت العلامات السلوكية بخمول لفترات قصيرة وبعدها تستعيد الفئران نشاطها الطبيعي، أما عند التركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم فقد عانت الفئران من فترات استرخاء طويلة على نشارة الخشب، فضلاً عن الانطواء وقلة تناول الطعام والماء لمدة عدة ساعات، وعند تركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم ازدادت الأعراض حدة تمثلت بنشاط مفرط غير طبيعي أعقبها هدوء وانزواء وقلة شديدة في ممارسة الفعاليات الحياتية وانقطاع جزئي عن تناول الطعام والشراب مما تسبب بموت بعض الفئران وظهور حالات نزف مهبل في اليوم 16 من الحمل في البعض الآخر وتسبب بحالات الهلاك أيضاً.

ثانياً: الإجهاض والقرون الرحمية: Abortion and Uterine

Horns: أظهرت نتائج الدراسة الحالية ظهور حالات إجهاض ونسبة 8% في المجموعة التجريبية المعاملة بالباركيزول بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم وعدم ظهور حالات موت للأمهات الحوامل



صورة (5). رئة انثى فأر حامل مجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ شحوب الرئة (1) تجمع للمواد القيقحية على سطح الرئة (2) محاطة بنزف دموي (3)



صورة (6). رئة انثى فأر حامل مجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تجمع للمواد الشحمية (1) احتقان فصوص الرئة (2) ندب بيضاء على سطح الرئة (3).

رابعا: وصف تشوهات الأجنة

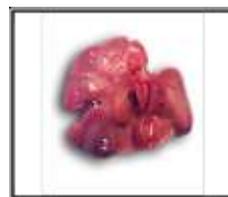
أظهرت نتائج الدراسة عند التجريب بالباركيزول بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم خلال فترة الحمل الى ان نسبة الأجنة المشوهة 48% ومعدل أوزانها (0.96) غم ومعدل أطوالها (18.23) ملم مقارنة بمجموعة السيطرة (0.99) غم و (19.83) ملم على التوالي (الصورة:7). تمثلت التشوهات باستطالة الأجنة واحتقانها، وتشوه الرأس بنسبة 20% وظهوره بشكل بيضوي وتضخم الأنف وتشوه المعالم الوجهية، وشق الحنك الكامل واحتقانه وكبر صيوان الأذن وتشوه العيون بنسبة 20% وتمثلت بفقدان العيون وانغمادها، وتشوه الجذع بنسبة 24% وتمثلت باستقامة الجذع واحتقانه الشديد واعوجاج العمود الفقري من المنطقة الخلفية باتجاه الرأس، وتشوه الأطراف بنسبة 22% وتمثلت بقصر الأطراف الأمامية وانتفاخها واعوجاج أمشاط الأطراف الخلفية وتلاصق أصابعها وتشوه الذنب بنسبة 18% وتمثل بظهور ذنب قصير جدا بشكل أفقي (الصورتان: 8 و 9).



صورة (7). منظر جانبي لجنين الفأر الابيض بعمر (18 يوم حمل) لمجموعة السيطرة حققت امه بالماء المقطر

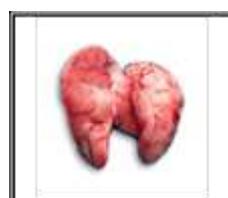


صورة (2). كبد انثى فأر حامل لمجموعة السيطرة تظهر فصوصه بصورة سليمة



صورة (3). كبد انثى فأر حامل مجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تجمع المواد الشحمية فوق نسيج الكبد (1) ظهور ندب حمراء فوق فصوص الكبد (2) تأكل النسيج الكبدي (3).

2 : الرئتين: أظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول آفات عيانية في الرئة للمجاميع التجريبية المعاملة بالمواد المستخدمة قيد الدراسة مقارنة بمجموعة السيطرة (الصورة:4). ففي المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ شحوب فصوص الرئة واصفرارها وعلامات نزف دموي وعدم انتظام الفصوص. أما عند المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ ضمور في فصوص الرئة وشحوبها وتجمع قيقحي في احد الفصوص وندب بيضاء على سطح الفصوص. اما بالنسبة للمجموعة التجريبية المجرعة بالباركيزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ الاحتقان الشديد في فصوص الرئة وظهورها بلون اسود قائم مع حدوث ضرر في النسيج الرئوي. فضلا عن ظهور تقيق واسع وتآكل في فصوص الرئة وشحوبها. وكذلك شحوب الرئة وتجمع المواد القيقحية على سطح الرئة محاطة بنزف دموي. وتجمع كثيف للمواد الشحمية واحتقان الفصوص وندب بيضاء على سطح الفصوص (الصورتان: 5 و 6).



صورة (4). رئة انثى فأر حامل من مجموعة السيطرة يلحظ ظهور الفصوص بصورة طبيعية



صورة (11). منظر جانبي لجنين فأر منغولي فأر منغولي من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يبين صغر حجمه واعوجاج الأطراف الخلفية(1)



صورة (12). منظر امامي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ضخامة الدماغ وظهور الرأس بشكل مستدير وتقوس قبو الجمجمة(1) تشوه المعالم الوجهية وتمايز الأنف بشكل مستدق(2) اعوجاج الأطراف الخلفية(3).

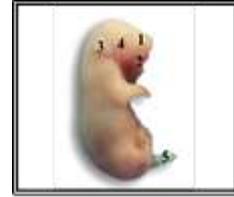


صورة (13). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يبين احتقان المنطقة الخلفية وظهورها بلون اسود قاتم(1) ذنب رفيع قصير محتقن(2).

أما عند المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيوزل بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم فقد أظهرت النتائج إن نسبة الأجنة المشوهة 89% ومعدل أوزانها (0.82)غم ومعدل أطوالها (18.61)ملم مقارنة بمجموعة السيطرة (0.98)غم، (19.64)ملم على التوالي، وتمثلت التشوهات بظهور أجنة ممسوخة فاقدة للأطراف الأمامية والخلفية، فضلا عن أجنة مشوهة وظهور الجلد بشكل مجعد وليونته Dermatalaxia وتهله Dermatocoele دلالة على تشوه الجهاز الهيكلي(الصورة:14). وتشوه الرأس بنسبة 70% وتمثل بظهور القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم كيسي(الصورة:15)، وظهور ثقب في الجمجمة دلالة على حدوث اللادماغية (فقدان الدماغ) Anencephalon (الصورة:16). وانحناء الرأس نحو الأسفل نتيجة لانحناء القحف وتحذب منطقة الدماغ الخلفي وظهوره بشكل مستدق وكبر صيوان الأذن وتشوه المعالم الوجهية. وتشوه العيون بنسبة 48% وتمثلت بفقدان العيون وجحوظ العينان، وتشوه الجذع بنسبة 72% وتمثل بظهور القيلة النخاعية Myelocel في المنطقة الخلفية الظهرية، واستقامة المنطقة الجذعية الظهرية احتقانها وتقوس شديد في المنطقة الجذعية. وتشوه الأطراف بنسبة 62% وتمثلت بقصر الأطراف الأمامية واعوجاجها نحو الأعلى، واعوجاج أمشاط الأطراف



صورة (8). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ استنطالته(1) احتقانه(2)استقامة الجذع واحتقانه(الاسهم)



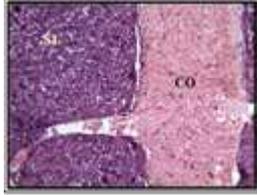
صورة (9). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ظهور الرأس بشكل بيضوي وتضخم الأنف(1) تشوه المعالم الوجهية وظهور شق الحنك الكامل واحتقانه(2) كبر صيوان الأذن(3) فقدان العيون(4) ذنب قصير جدا بشكل أفقي(5).

أما عند التجريع بالباركيوزل بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم فقد أظهرت النتائج الى إن نسبة تشوه الأجنة 63% ومعدل أوزانها (1.34)غم ومعدل أطوالها (21.04)ملم مقارنة بمجموعة السيطرة (0.93)غم، (19.71)ملم على التوالي، وتمثلت التشوهات بظهور أجنة متضخمة وأجنة بصورة مكورة وأجنة صغيرة منغولية وتشوه الرأس بنسبة 40% وتمثل بضخامة الدماغ وظهور الرأس بشكل مستدير، وتقوس قبو الجمجمة وتشوه المعالم الوجهية، وتمايز الأنف بشكل مستدق، وتشوه العيون بنسبة 36% وتمثل بجحوظ العينان. وتشوه الجذع بنسبة 36% بتقوس شديد في المنطقة الجذعية الظهرية وليونة الجلد وتهله واحتقان المنطقة الخلفية للجنين وظهورها بلون اسود قاتم دلالة على النزف الشديد. وتشوه الأطراف بنسبة 30% وتمثلت بقصر وانتفاخ الأطراف الأمامية، واعوجاج الأطراف الخلفية. وتشوه الذنب بنسبة 32% وتمثل بذنب سميك قصير ملتوي. وذنب رفيع قصير محتقن (الصور: 10، 11، 12، 13).

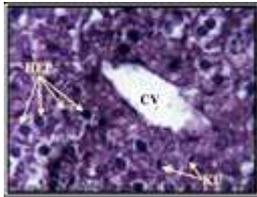


صورة (10). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزل بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تكوره وجحوظ العينان(1) تقوس شديد في المنطقة الجذعية الظهرية(2) ليونة الجلد وتهله(3) قصر وانتفاخ الأطراف الأمامية(4)

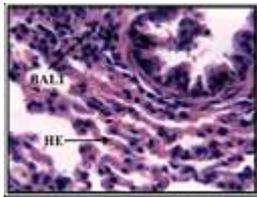
السيطرة(الصورة:19).وفي الرئتين لوحظ النفاخ الرئوي وفرط تنسج النسيج اللمفي المرتبط بالقصبة bronchial associated lymphoid tissue(BALT) وانزفة في النسيج الخلالي وارتشاح بؤري كثيف لخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي(الصورتان:20،21).مقارنة بمجموعة السيطرة (الصورة: 22).



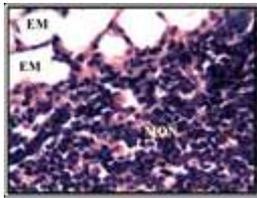
صورة (18). مقطع لكبد انثى فأر حامل مجرعة بالباركيوزول 250ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ احتقان (CO) الاوعية الدموية بين الفصيصات وتوسع الجيبانيات(SI). (ملون H&E، تكبير 100X)



صورة (19). مقطع في كبد انثى فأر حامل لمجموعة السيطرة يلحظ متن الكبد مكون من خلايا متعددة الاضلاع(HEP) ذات انوية كروية ومركزية وتنتظم هذه الخلايا حول الوريد المركزي (CV) بشكل شعاعي. فضلا عن عدد قليل من خلايا كوفر(KU). (ملون H&E، تكبير 400X)



صورة (20). مقطع لرئة انثى فأر حامل مجرعة بالباركيوزول 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ فرط تنسج النسيج اللمفي المرتبط بالقصبة (BALT) وانزفة (HE) في النسيج الخلالي. (ملون H&E، تكبير 400X)



صورة (21). مقطع لرئة انثى فأر حامل مجرعة بالباركيوزول 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ارتشاح بؤري كثيف للخلايا الالتهابية (MON) في المتن الرئوي ووجود النفاخ الرئوي (EM). (ملون H&E، تكبير 400X).

الخلفية وانفراج أصابعها. وتشوه الذنب بنسبة 62% وتمثل بذنب قصير سميك معقوف النهاية Aquiline tail. وذنب قصير جدا مستقيم. وذنب سميك ملتو ذو نهاية مدببة (الصورة:17).



صورة (14). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تشوّه وظهور الجلد بشكل مجعد وليونته dermalaxia وتهلله dermatocoele دلالة على تشوّه الجهاز الهيكلي(1) فقدان العيون (2) تقوس شديد في المنطقة الجذعية(3) ذنب قصير سميك معقوف النهاية(4)



صورة (15). منظر امامي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ظهور القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم كيسسي(1) جحوظ العينان(2) ظهور القيلة النخاعينية myelocoele في المنطقة الخلفية الظهرية(3)

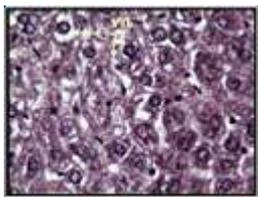


صورة (16). منظر خلفي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ظهور ثقب في الجمجمة دلالة على حدوث اللدماغية (فقدان الدماغ) anencephalon (1)

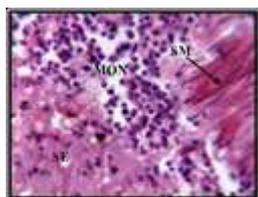


صورة (17). منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول بتركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ انحناء الرأس نحو الأسفل نتيجة لانحناء القحف وتحذب منطقة الدماغ الخلفي وظهوره بشكل مستدق(1) كبر صيوان الأذن(2) تشوّه المعالم الوجهية(3) فقدان العيون(4).

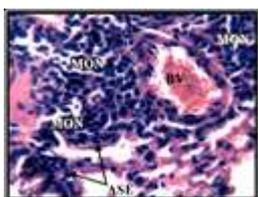
خامسا: التغيرات النسيجية المرضية في اعضاء الامهات الحوامل عند فحص اكياد اناث الفئران الحوامل المعطاة جرعة 250 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيوزول لوحظ احتقان الاوعية الدموية بين الفصيصات وتوسع الجيبانيات (الصورة:18). مقارنة بمجموعة



صورة (25). مقطع لكبد انثى فأر حامل جرعة بالباركيزول 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تنكس فجوي (VD) ونخر (N) الخلايا الكبدية. (ملون H&E، تكبير 400X).



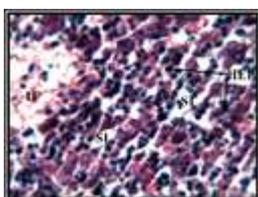
صورة (26). مقطع لرئة انثى فأر حامل جرعة بالباركيزول 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية (MON) وتجمع نضحة مصلية (SE) في النسيج الرئوي وتضخم الالياف العضلية الملساء (SM) في جدار الوعاء الدموي. (ملون H&E، تكبير 400X)



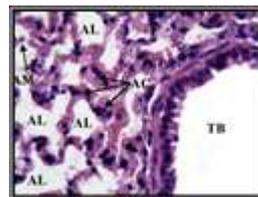
صورة (27). مقطع لرئة انثى فأر حامل جرعة بالباركيزول 450 ملغم/كغم من وزن الجسم ويلحظ تجمع كثيف للخلايا الالتهابية (MON) حول الوعاء الدموي (BV) وتنكس فجوي (VD) ونخر (N) الخلايا الكبدية بالقرب من الوعاء. (ملون H&E، تكبير 400X)

سادسا: الأفات المرضية المجهرية في اعضاء الاجنة

شملت التغيرات المرضية التي تمت ملاحظتها في اكبادة اجنة الفئران التي تم اعطاء امهاتها جرعة 250 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيزول عدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية نسبة الى الاوردة المركزية وتوسع الجيبانيات وباحات من الاحتشاء (الصور: 28). مقارنة بمجموعة السيطرة. (الصورة: 29).

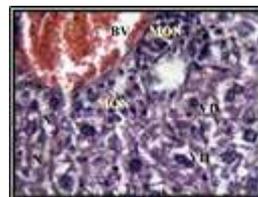


صورة (28). مقطع لكبد جنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيزول 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ عدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية (HEP) وتوسع الجيبانيات (SI) وباحة من الاحتشاء (IF). (ملون H&E، تكبير 400X)

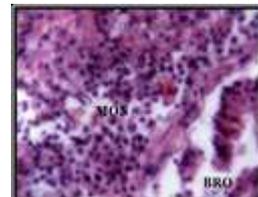


صورة (22). مقطع في رئة انثى فأر حامل لمجموعة السيطرة يلحظ قصبية نهائية (TB) والأسناخ المجاورة لها (AL). ويلحظ ايضا وجود الخلايا السنخية (AC) والبلععات الكبيرة السنخية (AM). (ملون H&E، تكبير X400)

اما اكبادة اناث الفئران الحوامل المعطاة جرعة 350 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيزول فقد اظهرت تنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية بالقرب من الاوعية الدموية واحتقان الاوردة المركزية وارتشاح يورتي للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية (الصورة: 23). مقارنة بمجموعة السيطرة. وأوضحت الرنتين ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية في النسيج الرئوي لاسيما بالقرب من القصبية الهوائية (الصور: 24).



صورة (23). مقطع لكبد انثى فأر حامل جرعة بالباركيزول 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية (MON) حول الوعاء الدموي (BV) وتنكس فجوي (VD) ونخر (N) الخلايا الكبدية بالقرب من الوعاء. (ملون H&E، تكبير 400X)



صورة (24). مقطع لرئة انثى فأر حامل جرعة بالباركيزول 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية (MON) في النسيج الرئوي لاسيما بالقرب من القصبية الهوائية (BRO). (ملون H&E، تكبير 400X)

اشار الفحص المجهرية لكبد اناث الفئران الحوامل التي تم اعطاؤها جرعة 450 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيزول تنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية (الصور: 25). وأظهرت الرنتين ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية Mono nuclear layer مصلية Serous exudates في النسيج الرئوي وتضخم الالياف العضلية الملساء في جدار الوعاء الدموي واحتقان الاوعية الدموية وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية وتنكس الحويصلات السنخية (الصور: 26، 27).

المناقشة

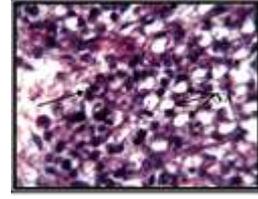
لوحظ في الدراسة الحالية حدوث تغيرات سلوكية عند اعطاء الباركيوزول الى الفئران الحوامل (250، 350 و 450 ملغم/كغم من وزن الجسم) منها الخمول والانعزال في احدى زوايا قفص التربية ونقص تناول الطعام والماء عند التركيز الواطئ والنشاط المفرط عند الجرعة العالية. هذه العلامات تشبه تلك التي تنجم عن التأثيرات الجانبية والتأثيرات الضارة للباركيوزول التي تعتمد على الجرعة المسجلة من قبل باحثين اخرين والتي سببها طبيعة الباركيوزول المضادة للكولين [13].

اشارت نتائج الدراسة الحالية حدوث الاجهاض في الفئران الحوامل بعد اعطاءها الباركيوزول وحدث موت بعض الفئران الحوامل عند التركيز 450 ملغم/كغم من وزن الجسم في اليومين 6 و 7 من الحمل. ان حدوث الاجهاض في الفئران الحوامل يسجل لأول مرة في الحيوانات المختبرية علما بأنه لم تتم دراسة الاستعمال الامين للباركيوزول خلال الحمل والرضاعة في البشر والحيوانات. اما بالنسبة لموت بعض الفئران الحوامل فقد يكون بسبب الانسمام بالتضاد الكولينني الفعّل الذي ينجب عن تناول الباركيوزول [13]. كما اشار [14] الى ان المواد المخدرة تسبب امراض سوء التغذية وفقر الدم التهاب الكبد ومرض نقص المناعة للاحمل، اما بالنسبة للجنين فتسبب في ايقاف نموه داخل الرحم، والولادة المبكرة، وموته داخل الرحم (stillbirth).

اما المجموعة التجريبية المجرعة بالباركيوزول تركيز 350 و 450 ملغم/كغم من وزن الجسم اظهرت عدم انتظام توزيع الأجنة وتضخمها داخل القرن الرحمي و جنين ممتص دلالة على حدوث الإجهاض الجزئي ونحافة احد القرون الرحمية والنزف الدموي في القرون الرحمية وأجنة مسوخة واجنة ممتصة ومثوقفة عن النمو وعدم تساوي أحجام الأجنة وانتظامها داخل القرون الرحمية وتجمع جزئي للمواد الشحمية. ان ظهور اجنة ممتصة دليل على حدوث الاجهاض الجزئي وهذا يتفق مع ما أشار اليه [15] عن حصول الاجهاض الجزئي في المجاميع المجرعة بالباراسيتامول.

كما اشارت النتائج الى حدوث تشوهات في القرون الرحمية تمثلت بعدم انتظام توزيع الأجنة داخل القرن الرحمي وازدياد حالات النزف والاحتقان الدموي وتجمع كثيف للمواد الشحمية وهذه التأثيرات تظهر الاثار الجانبية الضارة للمواد المستخدمة وخاصة عند الجرعات العالية منها وهذه النتائج تشابه ما اشارت اليه [16] بان تجريع الفئران الحوامل بعقار الديكساميثازون سبب بعدم تساوي توزيع الاجنة داخل القرون الرحمية فضلا عن ظهور اجنة ممتصة.

في الدراسة الحالية لوحظ عيانا بان اعطاء الباركيوزول للفئران الحوامل ادى الى ظهور تغيرات مرضية في الكبد تمثلت بشحوب الكبد مع ظهور باحات نزف وشحوب على سطحه. وعند زيادة الجرعة اصبح الكبد احمر قاتما نتيجة للاحتقان والنزف مع تجمع للدم في الفص الوسطي وعلى شكل كيس دموي. وعند اعلى جرعة من الباركيوزول اظهر الكبد احتقان شديد ووجود باحات شاحبة على سطحه مع تجمع

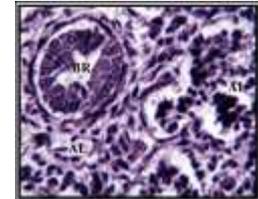


صورة (29). مقطع لكبد جنين فأر لمجموعة السيطرة يلاحظ عدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية وظهور فجوات (VA) مفردة كبيرة في هيولي هذه الخلايا وشدة اصطباج بعض الخلايا الكبدية (السهم). (ملون H&E، تكبير 400X)

اظهر الفحص النسيجي المرضي لرئة اجنة الفئران التي تم اعطاء امهاتها جرعة 350 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيوزول احتقان الاوعية الدموية وانزفة في الحويجزات السنخية والاسناخ الرئوية مع وجود نضحة مصلية في القصبات والقصبيات (الصور:30). مقارنة بمجموعة السيطرة. (الصورة:31).



صورة (30). مقطع لرئة جنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول 350 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ احتقان (CO) الاوعية الدموية وانزفة (HE) في الحواجز السنخية والاسناخ الرئوية مع وجود نضحة مصلية (SE) في القصبات والقصبيات. (ملون H&E، تكبير 100X)



صورة (31). مقطع مستعرض لرئة جنين فأر لمجموعة السيطرة يلاحظ تكون القصبات (BR) والاسناخ الرئوية (AL). (ملون H&E، تكبير 400X) اما عند الجرعة 450 ملغم/كغم من وزن الجسم من الباركيوزول اشار الفحص النسيجي المرضي الى حدوث احتقان الاوعية الدموية وخزب في النسيج الخلاصي للرئتين وتثخن الحويجزات السنخية وتضيق الاسناخ الرئوية (الصور:32).



صورة (32). مقطع لرئة جنين فأر من ام تم تجريعها بالباركيوزول 450 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ احتقان (CO) الاوعية الدموية وحدث الخزب (ED). (ملون H&E، تكبير 100X).

للأطراف الامامية والخلفية وظهور الجلد بشكل مجعد وليونته دلالة على تشوه الجهاز الهيكلية ربما يعود السبب الى ان الادوية المخدرة والمسكنة تؤثر على بناء البروتين في اللبائن وربما هذا ما اثر على البناء السوي للجنين [25]. وقد يكون بسبب تأثير المواد المخدرة على تطور الجهاز الهيكلية وهذا يتطابق مع ما اشار اليه [26] من ان المواد المخدرة تؤثر على الجهاز الهيكلية وتكوين العظام وصغر حجم الاجنة.

كما اسفرت نتائج الدراسة ظهور تشوهات عديدة في منطقة الراس لكافة المجاميع التجريبية المجرعة بالباركيزول تميزت بتضخم الدماغ وتمايز القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم كيسي او ورم محتقن فوق الجمجمة وتضخم الراس وبروز الأنف وتضخمه وبروز صيوان الأذن وتضخمه وهذا يتفق مع ما أشارت إليه [27] بظهور القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم كيسي في منطقة الدماغ الخلفي عند التجريب بشراب الكوكاكولا تركيز 4ملغم/كغم من وزن الجسم وقد يكون هذا بسبب خلل في نمو الجزء الوسطي للأنيوب العصبي مسببا بروز الدماغ من خلال فتحة في الجمجمة او بسبب قدرة المواد المخدرة او المسكنة او احد نواتج الايض التابعة لها الى عبور حاجز السخند [28]. كما وبينت نتائج الدراسة الحالية ظهور الراس بشكل بيضوي وتضخم الأنف وتشوه المعالم الوجهية، وشق الحنك الكامل واحتقانه وكبر صيوان الأذن، وهذه النتائج مشابهة لما اشارت اليه [29] وكذلك اظهرت النتائج كبر حجم الراس وتسطح المنطقة الخلفية للدماغ وظهور ثقب في الجمجمة دلالة على حدوث اللادماغية (فقدان الدماغ) او ظهور الدماغ الخارجي. كما تماثلت النتائج مع ما اشار اليه [30] من ظهور ضرر في الدماغ بسبب تناول المواد المخدرة والمسكنة، ربما يعود السبب إلى عيوب في انغلاق الأنيوب العصبي وتسببه بحدوث ثقب في قحف الجمجمة وبروز الدماغ إلى الخارج وظهور ثقب في الجمجمة دلالة على فقدان الدماغ. وهذا يتفق مع ما اشار اليه [31] من حدوث تشوهات جنينية في الجهاز العصبي المركزي عند تعاطي المورفين مطابقا لما اشارت اليه نتائج دراستنا الحالية.

سجلت نتائج الدراسة الحالية تشوهات متباينة في عيون الاجنة للمجاميع المجرعة بالباركيزول ومنها جحوظ العينين والتي تتفق مع ما أشارت إليه [32] من جحوظ عيون اجنة الفأر عند تجريب أمهاتها بعقار الريفاميسين بتركيز 250ملغم/كغم من وزن الجسم. كما اشارت النتائج الى تشوه العيون ووجود نزف حولهما وهذا مشابه لما جاءت به [27] عند تجريب اناث الفئران الحوامل المحلول المائي للشاي الاسود بتركيز 2000 ملغم/كغم من وزن الجسم بظهور احتقان حول العينين وأشار النتائج الى فقدان العينين وانغمادهما في معظم الجرعات المستخدمة، فضلاً عن تغير مواقع العيون وهذا مماثل لما ذكره [33] من ان استخدام الكيتامين يزيد من الموت المبرمج للخلايا العصبية وهذا التأثير يعتمد على الجرعة ومدة الاعطاء وعمر الام وكذلك يتفق مع ما أشار اليه [34] عند دراسة تأثير الباركيزول على 2323 حالة

للمواد الشحمية وتلف بعض اجزاء الفصوص الكبدية ربما يكون بسبب التأثيرات المزمنة للباركيزول وامتصاصه السريع في السبيل المعدي- المعوي [17]، وتسببه في حدوث تغيرات مرضية عيانية في الكبد.

مجهريا فقد كانت التغيرات المرضية على شكل احتقان الأوعية الدموية بين الفصيصات واحتقان الاوردة المركزية وتوسع الجيبانيات وتنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية وارتشاح للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية. هذه النتيجة تتسجم مع تلك المسجلة من قبل الباحثين [18] اللذان اشاروا الى ان الباركيزول يسبب نخر وتلف الخلايا الكبدية وحسب التركيز المستخدم.

شملت التغيرات المرضية العيانية في رئات الفئران الحوامل المعطاة الباركيزول الشحوب وباحات من الاحتقان والنزف وندب بيضاء سطحية وتجمع مواد شحمية. وعند زيادة جرعة الباركيزول اظهرت الرئتين احتقان شديد وتلف النسيج الرئوي وتجمع مواد شحمية بين الفصوص الرئوية هذه النتيجة تتسجم مع تلك التي تم وصفها في النشريات العلمية من ان للباركيزول تأثير كبير على الجهاز التنفسي كالانخساف التنفسي [13].

مجهريا لوحظ النفاخ الرئوي وفرط تنسج BALT وانزفة وارتشاح للخلايا الالتهابية في النسيج الخلافي لاسيما بالقرب من القصبيات وتجمع نضحة مصالية في النسيج الرئوي وتضخم الالياف العضلية الملساء في جدران الاوعية الدموية وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية وتثخن الحويصلات السنخية هذه التغيرات المرضية تسجل لأول مرة في النشريات العلمية حيث لا توجد اية دراسة منشورة حول التأثير المرضي للباركيزول في الرئتين برغم ذلك تتفق هذه النتائج مع ما اشار اليه [18] من ان الباركيزول سبب هروب لكريات الدم الحمر خارج الاوعية الدموية وحالات من الاحتقان والنزف الدموي.

اوضحت نتائج الدراسة الحالية ظهور اجنة مشوهة الحجم وفي اكثر المجاميع المجرعة بالباركيزول ومنها تضخم الاجنة واستطالتها وكبر حجم الراس وهذه تتسجم مع ما اشارت اليه [19] في اجنة الفئران الحوامل المحقونة بعقار الكلافوران بتركيز 2000 ملغم/كغم من وزن الجسم بظهور اجنة متضخمة ومتطاولة. وقد يكون هذا بسبب تأثير الترامادول على ترتيب الطبقات القشرية في الدماغ وتنكس الخلايا العصبية وتوسع الاوعية الدموية وظهور خلايا الموت العصبي وتغلظ انوية بعض العصبونات [20] وازيادة حجم سوائل الجسم [21]. ان بعض النتائج اشارت الى صغر حجم الاجنة وازرقاقها واجنة منغولية محتقنة وهذه النتائج تطابقت مع ما أشار إليه [22] عند تجريب أمهات الارانب الحوامل بعقار الكلافوران سبب انخفاض اوزان الاجنة ربما اثر العقار على عمليات بناء وتركيب DNA وبالتالي تقليل بناء البروتينات محدثا اذى واضح للخلايا الهيكلية وبالتالي صغر حجم الاجنة [23] كما وتتفق الدراسة مع ما ذكره [24] ان الترامادول يعبر حاجز السخند ويتركز في دم الجنين وربما يسبب سوء امتصاص المواد الغذائية وبالتالي انخفاض الوزن. كما اظهرت النتائج اجنة ممسوخة فاقدة

أقدام الأجنة نتيجة تقوس أمشاطها. كما سجلت نتائج الدراسة تضخم الأطراف الأمامية والخلفية واعوجاج أمشاطها وهذا مشابه لما اشارت له [27] من ان الجرعات العالية للمشروبات الحاوية على الكافيين في أجنة الفار الحامل سببت اعوجاج أمشاط الأطراف الأمامية والخلفية وضمور بعض الأصابع وتلاصق البعض الآخر وانفراج الأصابع من الوسط كما وبينت النتائج تلاصق الأصابع والتحامها وربما يعود السبب الى غياب الموت الخلوي المبرمج بين الاغشية التي توجد بين الأصابع مما ينتج عنه التحام الأصابع في تلك الأجنة [42]. وقد يعزى سبب حدوث هذه التشوهات إلى جملة من الأسباب منها الجرعات المفرطة لعقار الباركيوزول [6] هذا التفسير ينسجم مع ما اشار اليه [43] من ان المعالجة بالكيتامين تؤثر على مسلك الموت المبرمج للخلايا. ومن النتائج التي ظهرت في الدراسة الحالية فقدان الأطراف الأمامية والخلفية والذي يكون بسبب موت خلايا الاديم المتوسط والتي تسبب بعيوب الاطراف ومنها ضمور الاطراف او بسبب غياب المنطقة الحافية القمية للأديم الظاهر [44]. كما وان فقدان الأطراف ينسجم مع ما اشار اليه [45] حول ضمور الأطراف الأمامية والخلفية. وربما يعود السبب في تشوه الأطراف في دراستنا إلى تأثير المخدرات على نمو الغضاريف مما يؤدي إلى قصر في عظام الأطراف وتشوهها وهذا يتفق مع ما أشار إليه الباحثون [46] في مواليد الفئران. سجلت النتائج تشوهات مختلفة في الذنب عند تجريع الفئران بالباركيوزول تمثلت بذنب رفيع معقوف النهاية، وفقدان الذنب. وقد يعزى السبب الى اختزال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبى [47]. وأظهرت الدراسة الحالية ذنب رفيع ملتوي حلزوني مدبب النهاية وذنب طويل مدبب النهاية وتتفق هذه النتائج مع ما اشار اليه [15] من ظهور ذنب معقوف، وذنب محتقن، وذنب طويل متضخم في أجنة الفأر من امهات مجرعات بعقار الاسيتامينوفين. قد يعزى السبب لاختزال معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبى وتتفق هذه النتائج مع ما أشارت إليه [19] عند تجريع الفئران بعقار كاربونات الكالسيوم بتركيز 3000 ملغم/كغم من وزن الجسم بظهور ذنب سميك محتقن يصل الى مستوى الانف. كما بينت النتائج ظهور ذنب قصير سميك معقوف النهاية وذنب قصير جدا مستقيم واقفي وذنب قصير ملتوي نحو الأسفل وبشكل منحنى، وذنب قصير مستقيم نحو الأسفل وهذا مماثل لما أشار [35] عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الجيستامين من ظهور التواء الذنب وقصره وربما يعود السبب إلى عدم انغلاق الجزء الخلفي للأنبوب العصبى.

اوضح الفحص المجهرى لمقاطع كبد اجنة الفئران الحوامل التي تم اعطائها الباركيوزول عدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية نسبة الى الاوردة المركزية وتوسع الجيبانيات ونخر الخلايا الكبدية واحتقان الاوعية الدموية. هذه التغيرات المرضية تشبه تلك التي سجلها الباحثان [48] حيث وجدوا بان اعطاء اناث الجرذان الحوامل من نوع Wistar albino الكحول بجرعتين (1 أو 5 غم/كغم في اليوم) ادى الى تعرض اكبدا الاجنة الى تنكس الخلايا الكبدية وزيادة عدد الخلايا

تعاطت العقار خلال الفصل الاول من الحمل first trimester حيث وجد بان الادوية ذات العلاقة مع الاتروبيين atropine قد زادت من التشوهات جنينية، وان عدد من هذه التشوهات كانت بسبب التعرض لعقار الباركيوزول.

اسفرت النتائج حدوث تشوهات في الجذع في المجاميع التجريبية وتمثلت بتقوس شديد في المنطقة الجذعية الظهرية وانفتاحها وانعدام العنق وظهور الجنين بصورة مكورة هذه النتائج تتفق مع ما اشارت اليه [32] عند تجريع الفئران الحوامل بعقار البارازين اميد عند التركيزين 3000، 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم من ثقب المنطقة الجذعية وانفتاحها وازدادت حدة التشوهات الجذعية بضمور العمود الفقري، فضلاً عن اعوجاجه، كما اظهرت النتائج انفتاح في المنطقة الظهرية البطنية ربما بسبب الجرعة المفرطة للمواد المخدرة ونواتجها الايضية التي تؤثر على عملية الانماء الجنيني وبناء البروتينات الضرورية [25] وتأثيرها المعوق لنمو الجهاز الهيكلي لأجنة الفار خلال فترة الحمل [35]. كما تمثل بظهور القيلة النخاعية في المنطقة الخلفية الظهرية واعوجاج العمود الفقري من المنطقة الخلفية باتجاه الرأس قد يكون السبب الجرعة العالية للمواد المخدرة وعدم قدرة الانسجة الجسمية لألم والجنين على إزالة سمية هذه المواد والذي تسبب بتشوه المنطقة العجزية القطنية [36] حيث ان الكيتامين يحدث سمية عصبية في الحيوانات والبشر وان السمية تعتمد على الجرعة ومدة التعرض ومرحلة نمو الجهاز العصبي المركزي، أو بسبب الجرعات العالية المستخدمة في الدراسة الحالية التي ادت لعدم انغلاق الجزء الخلفي للأنبوب العصبى وحدث التشوه في الفقرات الذيلية وظهور ورم في المنطقة الخلفية وتسببها بحدوث تغيرات نسجية في العضيات الخلوية مسبباً خللاً في عملية التطور الجنيني وبالتالي ظهور التشوهات المظهرية للأجنة ومنها التشوهات الجذعية والبطنية [37] وهذا مشابه لما حصل في دراستنا الحالية. وكذلك تشوه الجلد وتجده وتهدله وازرقاقه دلالة على تشوه الجهاز الهيكلي عند استخدام تراكيز مختلفة من المواد المخدرة والمسكنة وتتفق هذه الملاحظات مع ما توصلت إليه [38] من تجدد الجلد وازرقاق لونه وازدياد سمكه عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الايثامبيوتول ربما يعود السبب إلى تأثير العقار في نمو وتمايز الجهاز العظائى وإحداث تشوهات جلدية خلال عملية الإنماء الجنيني للفأر.

كما سجلت نتائج الدراسة الحالية تشوهات متعددة في الاطراف تمثلت بقصر الأطراف الأمامية والخلفية واعوجاج أمشاطها وانفراج أصابعها وهذه الملاحظات تطابقت مع ما أشار [39] من قصر الأطراف الأمامية والخلفية وتلاصق أصابعها عند تجريع الفئران الحوامل بعقار السايكلوفوسفاميد وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه الباحثون [40] من قصر الأطراف الأمامية وتشوهها عند تجريع الفئران الحوامل بالكحول الايثيلي بتركيز 25%. وبينت نتائج هذه الدراسة انفتاح الأطراف الأمامية وحدث نزف فيها، وهذا مشابه لما ذكره [41] إلى ان الجرعة العالية من فيتامين D3 في الفئران الحوامل سببت انفتاح في

تعد الأولى من نوعها حيث لم تضم النشريات العلمية اية دراسة مرضية حول تأثير الباركيترول في الرئتين ربما يعود سبب ازدياد سمك الحواجز السنخية الى ارتشاح الخلايا الالتهابية وحيدة النواة والتليف نتيجة الالتهاب المزمن[49].

1. Al-Husaini, M. and Goode, E. Abuse of prescription drugs rises among stressed Iraqis soldiers. New York Times (2008).
2. British Pharmacopoeia, Her Majesty's Stationery Office, London, (1993). Vol.1, 1993:330.
3. Selman, S.M.; Abdul Latif, A.A. and Ali, H.H. Benzhexol causes conditioning place preference in male rats. Medical Journal of Babylon, (2014a). 11;(3):487-492.
4. Giachetti, A.; Giraldo, E.; Ladinsky, H. and Montagna, E. Binding and functional profiles of the selective M1 muscarinic receptor antagonists trihexyphenidyl and dicyclomine. Brit. J. Pharmacol. (1986). 119;(1):83-90.
5. Berke, J.D. and Hyman, S.E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. Neuron, (2000). 25;(3):515-532.
6. Drugs. Com, (2016)(www.drugs.com/pain-killer-addiction/pregnancy-parcezol-65488.html).
7. Briggs, G. G.; Freeman, R. K. and Yaffe, S. J. Drugs in Pregnancy and Lactation. 5th. ed., Baltimore, MD, Williams and Wilkins. (1998).
8. المعموري، رفاة هادي عبد اللطيف. تأثير الكحول على غرس الأجنة والخصوية في الفار. رسالة ماجستير، كلية الطب، جامعة تكريت، العراق (2001).
9. Biernacki, B.; Wofodarezyk, B. and Minta, M. Effect of sodium valproate on rat embryo development invitro. Bull. Vet. Interspulaway., (2000). 44:201-205.
10. Shaper, M. and Southgate, P.J. The pharmacology of ambenoxan (2-(3,6-dioxahexyl)-aminomethyl-1:4-benzodioxane), a centrally acting muscle relaxant; Br.J. Pharmacol.; (1970). 38:263-270.
11. Luna, L. G. Manual of histological staining methods of pathology. 3rd ed. Mc-Graw Hill Com., New York, (1968). PP:258-301.
12. Bancroft, J. D.; and Steven, A. Theory and Practice of histological techniques. 2nd ed. Churchill living stone, Edinburgh, London and New York: (1982). pp,501-513.
13. Drug Bank Ethopropazine. (2005). www.drugbank.ca/drugs/DB00392.
14. Narkowicz, S.; Plotka, J.; Polkowska, Z.; Biziuk, M. and Namiesnik, J. Prenatal exposure to substance of abuse: A Worldwide problem. Environment International (2013). 54:141-163.
15. جبر، فائزة ناصر طعمه. بعض التشوهات المظهرية والآفات النسجية المحدثة بعقار الباراسيتول (الاسيتامينوفين). في كبد ورحم

النواء megakaryocytes وزيادة بروتين tenascin والألياف الغراوية من النوع IV في الكبد.

أظهرت الرئتين احتقان الاوعية الدموية وانزفة في الحواجز السنخية والاسناخ مع وجود نضحة مصلية في القصبات والقصبيات وتشنج الحواجز السنخية وخزب في النسيج الخلافي. هذه النتيجة يمكن ان

المصادر

- الفئران البيض الحوامل، رسالة ماجستير، جامعة تكريت، العراق (2009).
16. طيفور، سندس محمد. التأثيرات المظهرية والنسجية لعقار الديكساميثازون على بعض أعضاء الجسم في إناث الفئران البيض Mus musculus الحوامل ونسلها، رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت، العراق (2009).
17. NIH U.S. National library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. Pubchem, Open Chemistry Data Base. Compound Summary for CID 3290. (2015a).
18. Moustafa, A.M. and Ghanem, A.E.A. Effect of acute trihexyphenidyl abuse on rat motor area of cerebral cortex: light and electron microscopic study. The Egyptian Journal of Histology, (2011). 34;(4):687-696.
19. البروراي، بيداء عبد العزيز محمد صالح. دراسة تأثير بعض العوامل الكيميائية والفيزيائية في احداث التشوهات العيانية والآفات النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران Mus musculus الحوامل ونسلها. اطروحة دكتوراه، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق (2013).
20. Khodeary, M. F.; Sharaf El-Din, A. I. and El Kholy, S. M. S. A histopathological and immunohistochemical study of adult rats brain after long term exposure to amadol (tramadol hydrochloride). Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol., (2010). 18:1-24.
21. Jauniaux, E. and Burton, G. J. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. Early Hum Dev, (2007). 83:699-706.
22. Sanofi-Aventis Canada Inc. St. Elzear Blvd West leval. Quebe H7/24A8. Claforan. (2010)
23. Leyene, C. I. and Carrington, M. J. The inhibition of protein lysine 6-oxidase by various lathyrogens: Evidence for two different mechanisms. Biochem, (1985). 232: 293-269.
24. WHO. Thirty-sixth meeting of the Expert Committee on Drug Dependence. Geneva: World Health Organization, 2014. <http://www.who.int/medicines/quality-safety136> thecdmeen index5. Html (accessed Feb1, 2015).
25. McKee, E. E.; Ferguson, M.; Bentley, A. T. and Marks, T. A. Inhibition of Mammalian Mitochondrial Protein Synthesis by Oxazolindiones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, June, (2006). P.2042-2049.

26. Miller, W.H. and Hyatt, M. C. Perinatal substance abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse*. (1992). 18:61-247.
27. النعيمي، أروى إدريس محمد. دراسة مقارنة لتأثير بعض المشروبات الحاوية على الكافيين في إحداث التشوهات العيانية النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل وأجنحتها، رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق (2012).
28. Grond, S. and Sablotzki, A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokin.*, (2004).43(13):879-923.
29. Brown, A. S.; Reid, A. D.; Leamen, L.; Cucevic, V. and Foster, F. S. Biological effects of high-frequency ultrasound exposure during mouse organogenesis. *Ultra. Med. Biol.*, (2004). 30(9):. 1223-1232.
30. Torshizi, M.; Saadatjoo, S. A. and Farabi, M. Prevalence of Narcotics Abuse and their Complications in Pregnant Women Referring to the Obstetric Department of Valiasr Hospital, Birjabd. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*, (2011). Vol. 9, No.3 Fall2011.
31. Fazel, A. and Jalali, M. Experimentally – induced exencephaly and spina bifida in mice. Original. Article. (2002).
[Email:fazelalireza@hotmail.com](mailto:fazelalireza@hotmail.com).
32. السلطان، ربا غالب سعد الله. تأثير بعض ادوية التدخين الرئوي الريفامبيسين Rifampicin والبايرزينايد Pyrazinamide على تكوين الجهاز العصبي المركزي واحداث تشوهات في الفأر الابيض السويسري *Musmusculus*. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق (2005).
33. Stratmann, G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesthesia and the Pediatric Brain*, (2011). 113(5): 1170-1179.
34. Briggs, G. G.; Freeman, R. K. and Yaffe, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins. (2005).
35. المطيري، خلدون بن حامد بن حفيظ. التأثيرات السمية والتشويهية والوراثية والخلوية لعقار الجيستامين المضاد للسرطان على الفئران المختبرية. رسالة ماجستير، قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة الملك سعود، الرياض (2007).
36. Edler, A.; Wejbora, M.; Bornemann-Cimenti, H.; Michaeli, K. and Sandner - Kiesling, A. The toxic effect of ketamine on the central nervous system-potential hazard or safe to use? *7AP2-7.Europ.J.Anaesth.* (2012). 29:108.
37. Gao, Y. and Yang, H. Effects of diagnostic ultrasound of early pregnancy. *Ch.J. OBS & Gyn.*, (1996).31(3):. 156-158.
38. سعدالله، ربا غالب. تأثيرات الايثامبيوتول المرضية لبعض اجزاء الجهاز العصبي المركزي في اجنة الفأر. المجلة العراقية للعلوم البيطرية، (2009) المجلد 23، (393-402)
39. السبعوي، رشا عزيز محمد احمد. التأثيرات النسجية المرضية المحدثة بعقار Cyclophosphamid في النسيج العصبي للفئران المهقأ *Mus musculus*. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة الموصل، العراق (2005).
40. Blekley, P. M. and Scott- WJ. J. R. Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1984). 27(2): 355-363.
41. علي، اسراء هاشم. تأثير الجرعات العالية من فيتامين (D3) (Cholecalciferol) على احداث التشوهات العيانية والنسجية في اناث الفئران المهقأ *Mus musculus* الحوامل ونسلها. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت، العراق (2006).
42. Hurler, J.M. and Granan, Y. Interdigital tissue chondrogenesis induced by surgical removal of the apical ectodermal ridge of the chick embryo leg bud in the stages preview to the onset of interdigital cells death. *Anat. Embryol*; (1986).176:393-399.
43. Wang, C.; Sadovoa, N.; Fu, X.; Schmued, L.; Scallet, A. and Hanig, J. The role of N-methyl-D-aspartate receptor in Ketamine- induced apoptosis in rat forebrain culture. *Neurosciences*, (2005). 132:967-977.
44. Poswillo, D. Haemorrhage in development of the face. *Birth Defects.*, 11: 61-67.
45. Santos, N. S.S.; Biscaro, M. D.D.; Santos, B. C.L. and Moraes, S.G. (2009). Congenital malformations in embryos of female mice exposed to alcohol and nicotinamid. *Einstein.*, (1975). 7(1Pt1): 7-52.
46. الحياي، جنان حسيب عبد الفتاح. تأثير الجرعات العالية من فيتامين A على احداث التشوهات الخلقية الظاهرية وبعض التشوهات النسجية في جنين الفأر الابيض السويسري *Mus musculus* اطروحة دكتوراه، كلية العلوم، جامعة الموصل، العراق (2004).
47. Hunter, E. S. and Warren, W. K. NIEHS technical report on the Reproductive, Developmental and General Toxicity studies of pyrazinamide. *AIDS Therapeutics Toxicity Report*. (1997). N. 1: 1-21.
48. Kockaya, E. A. and Akay, M. T. Histological changes in the liver of fetuses of alcohol-treated pregnant rats. *Cell Biochem. Funct.*, (2006). 24(3): 223-227.
49. الديوه جي، حذيفة سعيد، الدباغ، احمد، العقاد، محمد نذير، الموسوي، ضياء نوري. (كتاب ميورزفي في علم الامراض)، (مترجم)، الجزء الاول a والثاني b والثالث c، وزارة التعليم العالي والبحث العلمي، جامعة بغداد (1987)، ص 98-136، ج 1، ص 677، 712، 119، ج 2، ص 274، 279، 283، ج 3.

Morphological and Histological Changes in Liver and Lung of mice and Their Embryos Administred with Parkizol Drug

Hafidh Ibrahim Al-Sadi¹, Hani Malallah Hamodi Al-Hmadani², Rayya Ghalib Al-Sultan²

¹ Department of Faciomaxillary surgery college of dentistry University of Mosul , Mosul , Iraq

² Department of B1iology , Education College for Pure Science, University of Mosul, Mosul , Iraq

Abstract

Results expressed the pathological effects through visual microscopical and Histological examination of parkizol in liver and Lung of pregnant mice and their embryos were administered on the 7th day of pregnancy as till the 18th day of pregnancy. The administration of parkizol doses induced behavioral changes in the form of drowsiness, sluggish movement, mice become isolated, and were consumed less food and water. Abortions recorded 8%, 10% and 55% following the doses 250, 350 and 450 mg/kg b.w., respectively. Death of some pregnant mice occurred at the 16th and 17th day of pregnancy following the dose 450 mg/kg b.w.. Lesions seen on organs of pregnant mice and included hepatotoxic changes (congestion, vacuolar degeneration and coagulative necrosis of hepatocytes, dilatation of sinusoids). Also inflammation that covered pulmonary changes (emphysema, edema, hyperplasia of bronchial associated lymphoid tissue. Inflammation and hypertrophy of smooth muscles in the walls of blood vessels); The abortion percentages were 48%, 63% and 89% caused by the doses 250, 350 and 450 mg/kg b.w., respectively. Malformations were noted on encephalocele, encephalomyelocele, anencephalia, displacements of the ears and eyes, cleft palate, aberrations of the vertebral column, shortening and thickening of the limbs, and defects of the tail. The lesions were observed on organs of the fetus included haphazard arrangement of the hepatocytes, vacuolar degeneration and coagulative necrosis of hepatocytes, dilation of the hepatic sinusoids; congestion, hemorrhage, edema and inflammation of the lungs. These results supported the putative pathological effect of parkizol in liver and lung of pregnant mice and their embryos.