

التشوهات المظهرية والآفات النسجية لبعض أجزاء الجهاز العصبي

المركزي المحدثه بعقار البايرزين اميد Pyrazinamide

في جنين الفار الأبيض *Mus musculus*

ريا غالب سعد الله *

قسم علوم الحياة / كلية التربية بنات

جامعة الموصل

هاني مال الله حمودي

قسم علوم الحياة / كلية التربية

جامعة الموصل

القبول

٢٠٠٨ / ٠٩ / ١٠

الاستلام

٢٠٠٨ / ٠٦ / ١١

ABSTRACT

The present study aimed to investigate the effects of pyrazinamide drug to induce morphological and histological defects during the embryonic development in some division of central nervous system of Swiss albino mice *Mus musculus* at the level of light microscope. The pregnant females ingested of pyrazinamide orally as ascending concentrations 1000, 1500, 2000, 2500, 3000mg/kg body weight daily, which started at the 7th day of pregnancy until delivery of neonate. The result revealed at 1000and 1500mg/kg no morphological and histological malformation. At 2000mg/kg no morphological malformations were observed, while histological degeneration and necrosis in the gray matter of spinal cord appears. The ratio of malformes embryos at 2500mg/kg were 22%represented by hypodactylia of left hind limb, swelling trunk, ophthalmoptosis, bleeding in head region and some embryos were miniatures. The histological injuries as vaculation of mantle layer in metencephalon, disturbances in size and shape of spinal cord as well as necrosis and vaculation in telencephalon and ventricle diencephalons laterally. At 3000mg/kg of pyrazinamide the malformed embryos. were 33%.The morphological defects were Apex loss of cranium which leads to brain emergence, eye and ear displacement, embryo mongolism, dactylosymphysis, external brain and caudal reduction. Histopathologically many injures appeared as exencephaly, vaculation and necrosis of epindymal and mantle layer of brain are noted. The spinal cord appears for the first time as in fundibular, and lacks the central canal with other malformation, generally sever and wide damages appeared in the CNS in contrast with the control group.

• البحث مستل من رسالة ماجستير للباحث الثاني بإشراف الباحث الأول.

الخلاصة

تناولت الدراسة الحالية تأثير عقار الباييرزين اميد Pyrazinamide في إحداث التشوهات المظهرية والانسجية أثناء عملية الإنماء الجنيني لبعض أجزاء الجهاز العصبي المركزي في أجنة الفار الأبيض السويسري باستخدام المجهر الضوئي. حيث جرعت الإناث الحوامل فمويا بتركيز تصاعدي من عقار الباييرزين اميد (١٠٠٠ . ١٥٠٠ . ٢٠٠٠ . ٢٥٠٠ . ٣٠٠٠) ملغم /كغم من وزن الجسم ابتداء من اليوم السابع من الحمل وحتى الولادة. أوضحت النتائج عدم ظهور أية تشوهات مظهرية وانسجية عند التجريب بالعقار في تركيزي (١٠٠٠ . ١٥٠٠) ملغم / كغم. وفي تركيز ٢٠٠٠ ملغم / كغم لم تظهر تشوهات مظهرية أما نسجيا فقد ظهرت حالات تتخر وتنكس في المادة السنجابية للحبل الشوكي. أما عند تركيز ٢٥٠٠ ملغم /كغم بلغت الأجنة المشوهة مظهريا ٢٢% تمثلت بقصر الأطراف مع تشوه القدم اليسرى واحتوائها على إصبعين فقط، انتفاخ الذراع، جحوظ العينين، نزف في منطقة الرأس وصغر حجم الجنين. أما نسجيا ظهرت حالات تفجي في الطبقة الغشائية للظهارة العصبية في الدماغ الأبعدي، عدم انتظام نصفي كرة المخ، اختلاف في حجم وشكل الحبل الشوكي وظهور حالات تفجي وتتخر في المادتين السنجابية والبيضاء، نزف وتفجي في الدماغ الأنتهائي، وظهور تجويف الدماغ البيئي جانبي الموقع بشكل غير منتظم. أما في تركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم فقد بلغت الأجنة المشوهة مظهريا ٣٣% تمثلت بفقدان الجزء العلوي من الجمجمة وخروج الدماغ، انحراف العين وصيوان الأذن عن موقعيهما، صغر حجم الجنين وظهوره بشكل منغولي، قصر الأطراف وعدم تمايز أصابعهما، ثقب في الجهة الخلفية، واختزال الذنب. أما التغيرات المرضية النسجية فتمثلت بالدماغ الخارجي، حالات تفجي وتتخر في الطبقتين البطانية والغشائية لجدار الدماغ، تمايز الحبل الشوكي لأول مرة بشكل قمع وانعدام قناته المركزية وتشوهها، وحالات تفجي وتتخر وانكماش في المادتين السنجابية والبيضاء، وظهور أضرار واسعة في الجهاز العصبي المركزي مقارنة مع المجموعة الضابطة.

المقدمة

تمثل عملية تكوين الأنبوب العصبي Neural tube والتي تعرف بعملية التعصبن Neurulation العملية الأولى في تكوين الأعضاء لان الجهاز العصبي المركزي يمثل العضو الأول وعملية تكوينه تتمثل في التحول الشكلي للخلايا (١). لقد ركزت عدد من الدراسات على الأنبوب العصبي في القوارض وبضمنها الفئران في مجالات بحثية متعددة (٢،٣،٤) ونظراً لوجود تشابه بين الفئران والإنسان في مجالات عدة وبضمنها الناحية التطورية الجنينية، فقد ركز الباحثون عليها في اتجاهات بحثية عدة (٥،٦) فضلاً عن استخدامها في البحوث البيولوجية والطبية ومن ضمنها الدراسات الدوائية (٧). يعد الجهاز العصبي المركزي central nervous

CNS system من أهم الأجهزة التي تكون هدفاً للتأثير من خلال عوامل متعددة، ومن ضمنها تأثير العقاقير (٨)، فضلاً عن دور هذه العقاقير في إحداث تشوهات جنينية مختلفة خلال عملية الإنماء الجنيني عند استعمالها خلال فترة الحمل Pregnancy، على الرغم من كفاءة هذه العقاقير في معالجة الأمراض التي تصيب الأم الحامل، ومن ضمنها العقاقير المضادة للتدرن الرئوي Anti tuberculosis drugs (9). وبما أن معظم الدراسات التي أجريت داخل القطر حول تأثير العقاقير في عملية تكوين الأنبوب العصبي للفأر الأبيض السويسري لم تشمل عقاقير التدرن الرئوي بشكل تفصيلي لذا جاء الهدف من الدراسة الحالية في إمكانية إحداث تشوهات جنينية خلال عملية الإنماء الجنيني للجهاز العصبي المركزي في الفأر الأبيض مظهرها ونسجيا خلال فترة الحمل قبل الولادة prenatal عند استخدام الجرعات العالية من عقار الباييرزين امايد.

مواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية على الفأر الأبيض السويسري *Mus musculus* ، معدل أوزانها ٢٠ غم، ذات صحة جيدة، تم اختيار حيوانات التجربة بعمر (١٠-١٢) أسبوع لكل الجنسين ووضعت تحت ظروف مختبرية موحدة (١٠) وضعت الإناث المهيأة للإخصاب مع الذكور وبنسبة ذكر واحد مع ثلاث إناث في كل قفص صغير، تم التأكد من حصول التزاوج بمشاهدة السدادة المهبلية Vaginal plug (١١) وعد يوم التزاوج هو اليوم الصفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل (١٢). استعمل في هذه الدراسة عقار الباييرزين امايد بشكل أقراص يحوي كل قرص منها على ٥٠٠ ملغم من المادة الفعالة (١٣). تم تصميم التجارب باستخدام (٩٠) أنثى فار حامل وزعت على ٦ مجاميع تجريبية شملت مجموعة السيطرة ١٥ أنثى فار حامل تم تجريعها بالماء المقطر و ٥ مجاميع تجريبية ١٥ أنثى فار حامل لكل مجموعة جرعت بالعقار عن طريق الفم بتركيز تصاعدي ١٠٠٠، ١٥٠٠، ٢٠٠٠، ٢٥٠٠، ٣٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم (١٤) وحددت الجرعة وفق معادلة نسبة الوزن ملتر/غم من وزن الجسم (١٥). تم تشريح إناث الفأر الحوامل في اليوم ١٨ من الحمل، حضرت الشرائح المجهرية اعتماداً على الطريقة التي ذكرها الباحث Humason (١٦). ثبتت الأجنة في محلول بوين وغسلت العينات بالكحول الايثيلي ٧٠% تمت عملية الانكاز باستخدام تراكيز تصاعدي من الكحول الايثيلي وروقت وطمرت في شمع البارافين النقي ذي درجة الانصهار (٥٤) م وصبت في قوالب حديدية وقطعت بسمك ٧ مايكروميتر، ولونت بملون الهيماتوكسيلين -يوسين المزدوج. حملت الشرائح بمادة الـ DPX وفحصت بالمجهر الضوئي المركب وصورت المقاطع النسجية باستعمال مجهر مركب مزود بالة تصوير.

النتائج

١: مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر (اليوم ١٨ من الحمل).

أ) الوصف العياني (المظهري) للجنين:

لوحظ من خلال الوصف المظهري ظهور الجنين بلون احمر فاتح، متخذاً شكلاً مشابهاً للحرف "C" بمعدل طول (17.3) ملم، ومعدل وزن (0.8) غم، وظهر الدماغ بشكل بصلي نتيجة لتوسع حويصلاته، وتمايز ملامح الوجه بشكل متطاول، ونمو صيوان الأذن وبروزه على جانبي الرأس، فضلاً عن وضوح العينين المقفلتين، والتفاف الذيل وبروزه إلى الأعلى بصورة مستقيمة، وتمايز الأطراف الأمامية والخلفية ووضوح الأصابع فيها (الشكل: 1)، وتمايز تجعدات الجلد ووضوح الأوعية الدموية التي تغطي الجنين ولاسيما في المنطقة الراسية.

ب) الوصف النسجي:

اظهر الفحص النسجي للمقاطع المتسلسلة إلى تمايز الدماغ الأنتهائي (مقدم الدماغ) Telencephalon، ووضوح البطينين الجانبيين الأول والثاني First and second lateral ventricles (I, II)، وتمايز الظهارة العصبية التي تؤلف جدار الدماغ إلى ثلاث طبقات هي: "البطانة العصبية Epidermal layer" تظهر بوصفها خلايا عمودية ذات انويه واضحة، تليها "الطبقة الغطائية Mantle layer" تظهر بوصفها خلايا كروية ذات انويه دائرية، وازدياد سمكها، ثم "الطبقة الحافية Marginal layer" والتي تمثل المادة البيضاء، فضلاً عن تمايز الدماغ البيني (سرير الدماغ) Diencephalon (الشكل: 2)، وتمايز الحبل الشوكي Spinal cord إلى الشكل الدائري وظهر قناة مركزية متطاوله، واتضح المادة السنجابية Gray matter بشكل يشبه الحرف "H" والمادة البيضاء White matter وتمايز القرون الظهرية Dorsal horns في المنطقة السنجابية من الجهة الظهرية، والقرون البطنية Ventral horns في الجهة البطنية للحبل الشوكي (الشكل: 3).

٢: المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 1000 ملغم /كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل).

أوضحت النتائج عدم ظهور أجنة مشوهة، من خلال تشابه الملامح العامة للجنين مع مجموعة السيطرة من الناحيتين المظهرية (الشكل: 4) والنسجية (الشكلين: 5، 6).

٣- المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 1000 ملغم /كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل).

أوضحت النتائج عدم ظهور أجنة مشوهة للفأر الأبيض السويسري من خلال تشابه الصفات المظهرية للأجنة عما هو عليه في مجموعة السيطرة (الشكل: ٧)، وتشابه الفحص النسجي للأجنة عند هذا التركيز مع مجموعة السيطرة (الشكلين: ٨، ٩).

٤- المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ٢٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل).

أوضحت النتائج عند هذا التركيز عدم ظهور أية أجنة مشوهة مظهرها (الشكل: ١٠). في حين اظهر الفحص النسجي بعض الأضرار المرضية النسجية في الحبل ألشوكي تمثلت بحالات التنخر والتتكس والتفجي في منطقة المادة السنجابية، وعدم انتظام حافة القناة العصبية المركزية مقارنة مع السيطرة (الشكل: ١١).

٥- المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل).

أوضحت النتائج ظهور أجنة مشوهة مظهرها بنسبة (٢٢%) بمعدل طول (١٧) ملم، ومعدل وزن (٠.٦٠) غم، ومن ابرز التشوهات المظهرية قصر الأطراف Micromelia وتشوه الأطراف الخلفية Abnormal hind limbs من خلال ظهور الطرف الأيسر مشوها بشكل قصير ومنتفخ يحمل إصبعين مشوهين، الجذع المنتفخ Swelling trunk، جحوظ العين Exophthalmia، نزف دموي في المنطقة الراسية وصغر حجم الجنين مقارنة بمجموعة السيطرة (الشكلين: ١٣، ١٢). في حين اظهر الفحص النسجي لهذا التركيز عدم انتظام جدار نصفي كرة المخ (الشكل: ١٤)، كما يلحظ ظهور حالات تفجي في الطبقة الغشائية للظهارة العصبية لجدار الدماغ ألبعدي (الشكل: ١٥). كما أظهرت النتائج أضرار نسجية في الحبل ألشوكي واختلافه في الحجم والشكل وظهور حالات تفجي وتنخر وعدم انتظام المادتين السنجابية والبيضاء وتداخلها (الشكل: ١٦) فضلاً عن ظهور حالات التفجي والنزف الدموي Hemorrhage في الظهارة العصبية لجدار الدماغ الأنتهائي (الشكل: ١٧). كما يلحظ ظهور الدماغ البيني بشكل غير منتظم و حالات تفجي في المنطقة الحافية للظهارة العصبية، في حين ظهر تجويف الدماغ على جانبي الموقع (الشكل: ١٨).

٦- المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل).

أوضحت النتائج ظهور أجنة مشوهة بنسبة (٣٣%) بمعدل طول (١٦) ملم، ومعدل وزن (٠.٦٢) غم، ومن ابرز التشوهات المظهرية ظهور الجنين بشكل منغولي من خلال كبر المنطقة الراسية قياسا إلى مناطق الجسم المختلفة، قصر الأطراف الأمامية والخلفية وعدم تمايز أصابعهما وظهور ذنب قصير معقوف نحو الجهة البطنية، فضلاً عن فقدان الجزء العلوي من الجمجمة وبروز الدماغ نحو الخارج وعدم تمايز ملامح الوجه كالقلم والأنف، وانحراف العين وصيوان الأذن عن موقعهما الطبيعي مقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكلين: ١٩،٢٠). على حين اظهر الفحص النسجي حدوث أضرار واسعة في الظهارة العصبية ولاسيما في المنطقتين البطنية والغطائية لجدار الدماغ أالانتهايي تمثلت بالتخر ونقص التنسج والتنكس (الشكل: ٢١). أما الحبل أأشوكي فقد ظهر ولأول مرة بشكل غير منتظم يشبه القمع مستدق من الجهة الخلفية وعريض من الجهة الأمامية، كما يلحظ انعدام القناة المركزية العصبية وتشوهها، وظهور حالات التفجي والتخر في منطقة المادة السنجابية وتغير شكل خلاياها إلى أشكال غير منتظمة وتنكس بعضها، وظهور حالات انكماش Shrinkage في منطقة المادة البيضاء مقارنة مع السيطرة (الشكل: ٢٢). كما يلحظ ظهور تشوه في الدماغ من خلال عدم تكون الجزء العلوي من الجمجمة وبروز الدماغ إلى السطح الخارجي للرأس وبصورة غير منتظمة ممتدا فوق إحدى العينين ومغطى بغشاء رقيق، فضلاً عن ظهور حيز مفتوح أمام الجبهة بشكل مشابه لحالة الدماغ الخارجي Exencephaly. كما يلحظ ظهور حالات التفجي والتخر والتنكس في الطبقة الغطائية لجدار الدماغ (الشكلين: ٢٣،٢٤).

المناقشة

أوضحت الصفات المظهرية لمجموعة السيطرة في الأجنة بعمر (١٨) يوم حمل ظهور الجنين بشكل الحرف "C" لوجود الانحناءات الثلاث (القحفية والعنقية والذيلية)، وتمايز الأطراف الأمامية والخلفية، والعينين المقفلتين. وهذه الملاحظات تتفق مع ما أشار إليه الباحث Rug (١٧) على حين اظهر الفحص النسجي تمايز الظهارة العصبية لجدار الدماغ إلى ثلاث طبقات (البطنية، الغطائية، الحافية)، واتضح حويصلات الدماغ، وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه الباحثون Parker، Pratt، Theiler (١٨، ١٩، ٢٠). كما يلحظ تمايز الحبل أأشوكي إلى الشكل الدائري ذي القناة المركزية وتمايز القرون الظهرية والبطنية في المنطقة السنجابية، وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه الباحثان Bohme،Bodemer (٢١، ٢٢).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية عند معاملة الفار الأبيض الحامل بعقار البايرزين امايد بتركيز ١٠٠٠، ١٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم إلى عدم ظهور أجنة مشوهة مظهرياً و نسيجياً مما يشير إلى أن عقار البايرزين امايد عند هذا التركيز ليس له تأثير على عملية تكوين

الجهاز العصبي المركزي في جنين الفار الأبيض خلال فترة الحمل، ربما يعزى هذا إلى التركيز الواطئ للعقار، وهذه النتائج تتفق مع ما لحظه الباحث Hunter و Warren (٧). أما عند التركيز ٢٠٠٠ ملغم / كغم لم يظهر أجنة مشوهة مظهرياً على حين اظهر الفحص النسجي بعض الأضرار المرضية النسجية في الحبل الشوكي، كحالات التفجى والتخر والتكس، وعدم انتظام القناة المركزية، وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه الباحثان Bothamley، حمران (٢٣)، (٤). كما أظهرت الدراسة تأثير العقار بتركيز ٢٥٠٠ ملغم/ كغم إلى ظهور أجنة مشوهة بنسبة ٢٢% امتازت مظهرياً بتشوهات واضحة تمثلت بقصر الأطراف وتشوه الأطراف الخلفية واصابها، وربما يعود السبب إلى تأثير العقار على نمو الغضروف في الفتران ومن ثم يؤدي إلى قصر في عظام الأطراف وتشوهاها، وهذا مشابه لما أشار إليه الباحثون Deluca وجماعته (٢٤) في مواليد الجرذان، الحياي (٢٥) في مواليد الفتران البيض. فضلاً عن إن صغر حجم الأجنة وانخفاض أوزانها، جاء مشابها لما لحظه الباحثان Hunter و Warren (٧) في أجنة الفار الأبيض المعاملة بعقار الباييرزين امايد بتركيز مختلفة. كما يلحظ ظهور الجذع المنفتح وجحوظ العين، وتتفق هذه النتائج مع ما وصفه الباحث Gilbert (٢٦) في جحوظ العينين عند تناول المرأة الحامل فيتامين A بتركيز (10.000 IU) في مرحلة مبكرة من الحمل. وكذلك ظهور نزف دموي في المنطقة الراسية مشابهة لما لحظه الباحث حمران (٤) عند المعاملة بعقار فالبروات الصوديوم.

كما أظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية في حالة هذه التشوهات تمثلت بعدم انتظام جدار نصفي كرة المخ وهذه النتيجة تتفق مع ما جاء به الباحثون EL-Sayed وجماعته (٢٧) نتيجة لتناول مضادات الصرع، وظهور حالات تفجى في الطبقة الغشائية للظهارة العصبية لجدار الدماغ الأبعدي، وكذلك في المنطقة الحافية في الدماغ البيني، وتجويف جانبي الموقع، وهذه الملاحظات تتفق مع ما لحظه الباحث Budavari (٢٨) في الجرذان، والباحث حمران (٤) في الفتران عند المعاملة بعقار المبندازول. Mebendazole فضلاً عن ظهور تغيرات نسجية في الحبل الشوكي واختلافه في الحجم والشكل، وتمايز حالات تفجى وتخر فيه، وضرر واسع في جدار القناة المركزية كان مشابها لما لحظه الباحث Thomson (١٣) من حدوث أضرار نسجية في الدماغ والحبل الشوكي عند المعاملة بعقار الباييرزين امايد. كما اظهر الفحص النسجي ظهور حالات تفجى ونزف دموي في الظهارة العصبية لجدار الدماغ الأنتهائي، وربما يعزى ذلك إلى تثبيط عقار الباييرزين امايد لتكتل الصفائح الدموية، وهذا مشابه لما لحظه الباحثان Symon و Aussen (٢٩) عند المعاملة بمضادات الصرع. كما أظهرت الدراسة زيادة بنسبة الأجنة المشوهة إلى ٣٣% عند زيادة تركيز عقار الباييرزين امايد إلى ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الفار الأبيض الحامل، تمثلت مظهرياً بظهور جنين منغولي مشوه امتاز بأكبر منطقة الرأس، وعدم تمايز ملامح الوجه الرئيسية، وقصر الأطراف الأمامية والخلفية، وهذه

النتيجة تتفق مع ما أشار إليه الباحثون Jana وجماعته (٣٠) بولادة أجنة صغيرة الحجم غير مكتملة النمو نتيجة المعاملة بعقار البايرزين امايد، فضلاً عن ظهور ذنب قصير معقوف، وتقب في المنطقة الخلفية للجنين سببتها المعاملة بالعقار مشابهة لما لحظه الباحث حمران (٤) في أجنة الفار الأبيض عند المعاملة بعقار فالبروات الصوديوم، كما يلحظ صغر حجم الأجنة وانخفاض أوزانها وعدم تناسق مناطق الجسم المختلفة، وقصر الأطراف الأمامية والخلفية وظهور تقوس في المنطقة الجذعية الظهرية، وهذه الملاحظات مشابهة لما أشار إليه الباحثان Hunter و Warren (٧) عند المعاملة بعقار البايرزين امايد بتراكيز مختلفة، فضلاً عن ضمور الذنب مشابهاً لما لحظه الباحثان Kessel و Gruss (٣١) في الفئران الحوامل نتيجة تأثير Retinoic acid وفقدان الجزء العلوي من الجمجمة وظهور تشوهات في المنطقة القحفية والوجهية وعدم تمايز ملامح الوجه الرئيسية وانحراف العين والأذن عن موقعهما، وهذه الملاحظات تتفق مع ما أشار إليه الباحثون EL-Sayed وجماعته (٢٧)، كما أظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية تمثلت بظهور حالات التفجى والتخر والتنكس، ونقص التنسج في الظهارة العصبية وخاصة في المنطقتين البطانية والغطائية لجدار الدماغ الأنتهائي فضلاً عن أضرار نسجية مرضية في منطقة الدماغ الوسطي والخلفي، وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه الباحث WHO (٣٢) في إحداث أضرار واسعة في الجهاز العصبي المركزي للأجنة المولودة من أمهات استخدمن العقار لمدة ستة اشهر خلال فترة الحمل. كما اظهر الفحص النسجي عند هذا التركيز ظهور الدماغ الخارجي وربما يعزى السبب إلى اختراق العقار معظم أنسجة الجسم مسبباً تشوهات نسجية ولاسيما في الجهاز العصبي المركزي لأجنة الفار كما لحظه الباحث Thomson (٣٣). كما ظهر الحبل الشوكي ولأول مرة بشكل يشبه القمع مستدق من الجهة الخلفية ومتوسع من الجهة الأمامية وانعدام القناة المركزية ، وهذا لم يرد ذكره في دراسات الباحثين، وربما يعود السبب إلى الجرعات العالية من العقار والتي تعطى خلال فترات حرجة من الحمل التي تستطيع إرباك نمو الحبل الشوكي وهذا يتفق مع ما أشار إليه الباحث Hosein (٣٤) في عدم إعطاء النساء الحوامل عقار Efavirenz لتسببه بشلل الحبل الشوكي والدماغ الخارجي والحنك المشقوق في القرده. لذلك جاءت تحذيرات بعض الهيئات الطبية للنساء الحوامل المصابين بالتدرن الرئوي لضرورة مراجعة الطبيب الأخصائي لتحديد جرعات عقار البايرزين امايد كي لا يحدث تناوله خطراً محتملاً على الجنين Bordow وجماعته (٣٥).

(الشكل: ١) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ شكل الجنين واتضح الدماغ وحوصلاته (الأسهم). ١X

(الشكل: ٢) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ تمايز البطين الجانبي للدماغ الأنتهائي First and (I , II) second lateral ventricles واتضح الظهارة العصبية لجدار الدماغ إلى ثلاث طبقات البشرة (EL) Epidermal layer، الجبة (Mantle layer)، الحافية (MAL) Marginal layer، وتمايز سرير الدماغ (D) Diencephalon ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. 55X

(الشكل: 3) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ الحبل الشوكي (SC) Spinal cord والقناة العصبية (NC) Neural canal، واتضح المادة السنجابية (GM) Gray matter و المادة البيضاء (WM) White matter، وتمايز Dorsal horns (DH) و (VH) Ventral horns. ملون الهيماتوكسلين -ايوسين ٦٠X

(الشكل: 4) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل مع عامل بعقار البايرزين امايد (Pyr) Pyrazinamide بتركيز ١٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الملامح العامة للجنين مع مجموعة السيطرة. ١X

(الشكل: 5) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الأمامية مع عامل بعقار (Pyr) بتركيز ١٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الفحص النسيجي مع مجموعة السيطرة من خلال اتضح البطينين الجانبيين للدماغ الأنتهائي (I,II)، وتمايز الـ(D)، واتضح طبقات الظهارة العصبية لجدار الدماغ (EL)، (MAL)، (ML) ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٣٢X

(الشكل: 6) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الخلفية مع عامل بعقار (Pyr) بتركيز ١٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. تشابه التركيب النسيجي للدماغ النخاعيني (My) Myelencephalon والـ(SC) مع السيطرة ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 7) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ١٥٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الملامح العامة للجنين مع مجموعة السيطرة. ١X

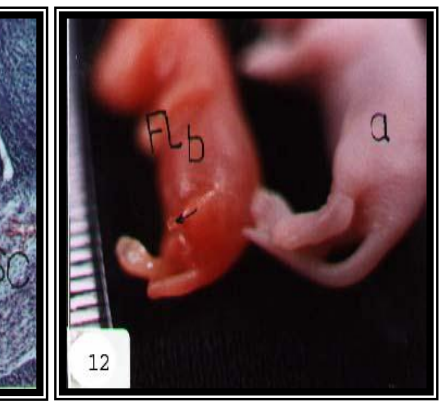
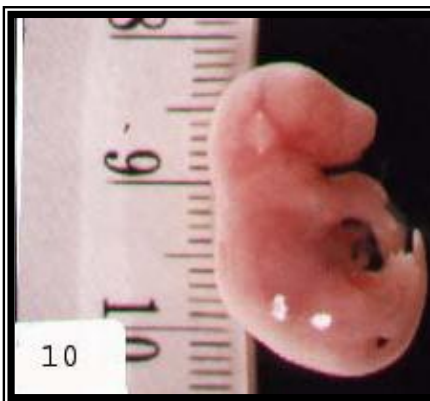
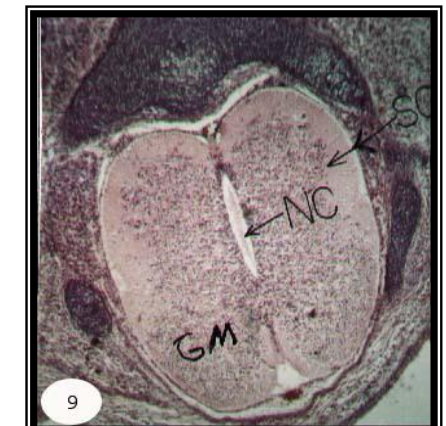
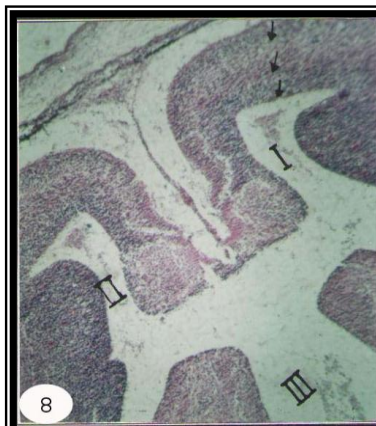
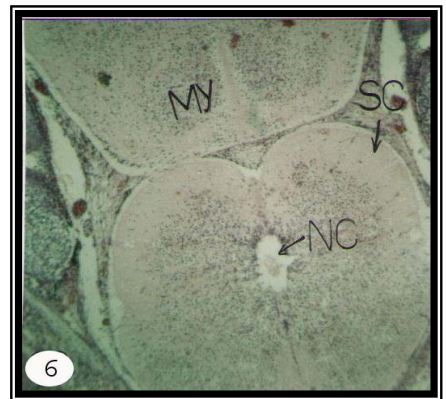
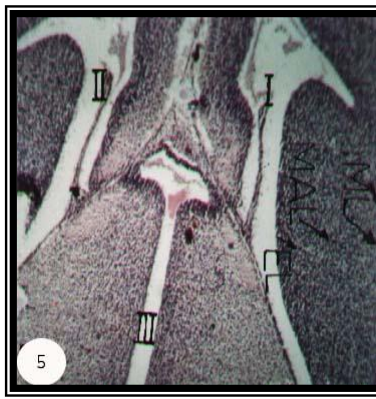
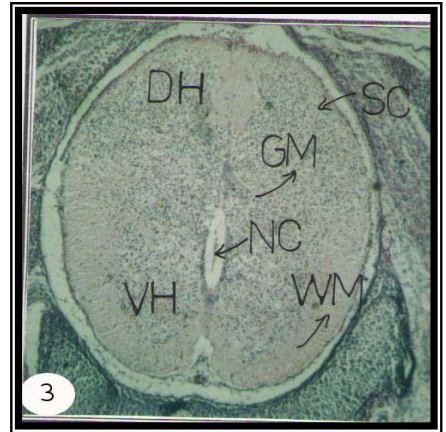
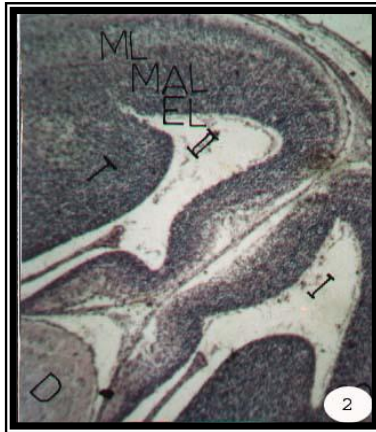
(الشكل: 8) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الأمامية معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ١٥٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه التركيب النسجي مع السيطرة من خلال اتضاح (T) Telencephalon وتجاويفه، وتمايز طبقات الظهارة العصبية لجدار الدماغ (EL) و (MAL) و (ML) ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. 32X

(الشكل: 9) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الخلفية معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ١٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه التركيب النسجي لـ (SC) مع السيطرة ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 10) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ الملامح العامة للجنين مشابهة لما هو عليه السيطرة. ١X

(الشكل: 11) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالحبل الشوكي معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. يوضح حالات (N) Necrosis، (De) Degeneration، و (V) Vaculation في المادة (GM) وعدم انتظام حافة قناة (NC) Neural canal (السهم) ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٨٥X

(الشكل: 12) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم.
a. جنين سيطرة
b. جنين مشوه لاحظ قصر (FL) Forelimb ونشوه الطرف الخلفي الأيسر يحمل اصبعين مشوهين (السهم). ١X



(الشكل: 13) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم.

a. جنين سيطرة b. جنين مشوه لاحظ الجذع المنتفخ Swelling trunic (ST)، عيون جاحظة Exophthalmia (EX)، نزف دموي Hemorrhage (He) في المنطقة الرأسية. ١X

(الشكل: 14) صورة فوتوغرافية لمقطع مما سي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم يمر في المنطقة الأمامية. لاحظ ازدياد سمك جدار نصفي كرة المخ (الأسهم) ملون الهيماتوكسلين-ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 15) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات (V) في الـ (MAL) لجدار الدماغ البعدي Metencephalon (M) ملون الهيماتوكسلين-ايوسين. ٢٦٦X

(الشكل: 16) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم يمر بالـ (SC). لاحظ حالات (V) والـ (N) في الـ (GM) و (WM)، وحدوث ضرر في جدار (NC) ملون الهيماتوكسلين-ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 17) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات (V) و (He) في الدماغ ألتنهائي (T) ملون الهيماتوكسلين-ايوسين. ٢٦٦X

(الشكل: 18) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٢٥٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ عدم انتظام شكل الـ (D) وظهور حالات (V) في منطقة (ML) للظهارة العصبية فضلاً عن ظهور تجويف الدماغ بموقع جانبي (السهم) ملون الهيماتوكسلين-ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 19) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاميل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم.

a. جنين سيطرة b. جنين مشوه لاحظ عدم تناسق الجنين وكبر المنطقة الراسية وعدم تمايز الاذنين والعينين وقصر الأطراف الأمامية والخلفية والذنب.

(الشكل: 20) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل
معامل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم.

a. جنين سيطرة b. جنين مشوه. لاحظ فقدان الجزء العلوي من الجمجمة و بروز

الدماغ (السهم) وانحراف العين Eye (Ey) وصيوان الإذن

Abnormal pinna (AU) عن موقعهما (الأسهم). ١X

(الشكل: 21) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل

معامل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات

(N) Hypoplasia (Hy)، (De) و (V) في جدار الدماغ أالنتهائي (T) ملون

الهيماتوكسلين -ايوسين. ٢٦٦X

(الشكل: 22) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل

معامل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ (SC) يشكل

قمع وانعدام (NC) وحالات (V) و (N) في الـ (GM) وحالات

الانكماش Shrinkage (S) في الـ (WM) ملون الهيماتوكسلين -ايوسين . ٧٧X

(الشكل: 23) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل

معامل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ الحيز

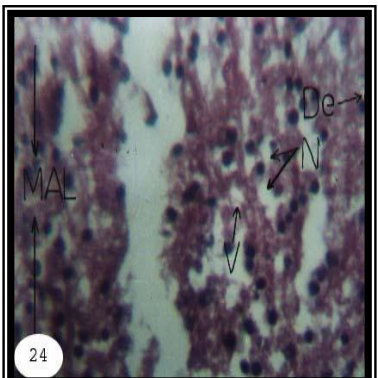
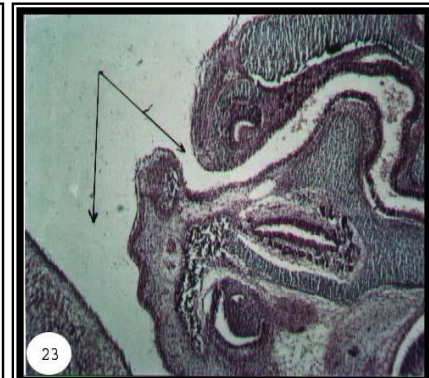
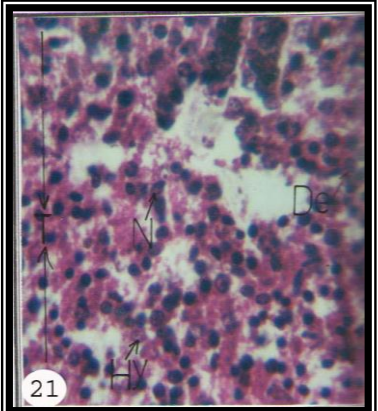
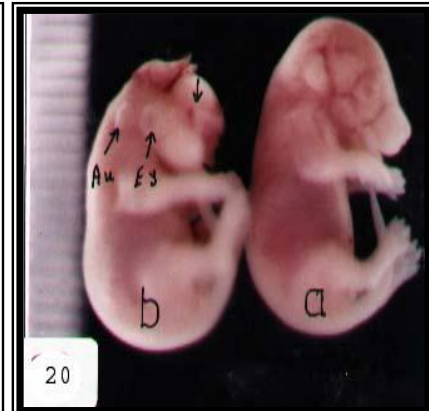
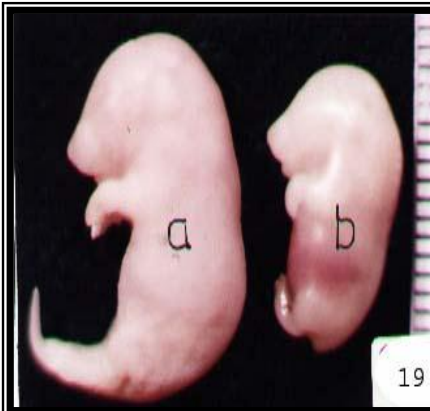
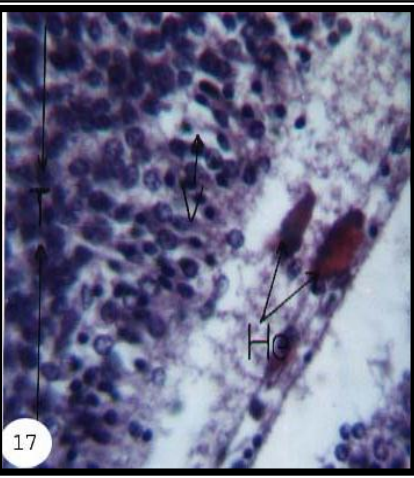
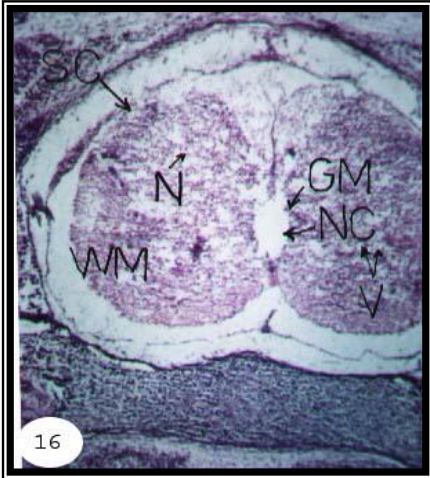
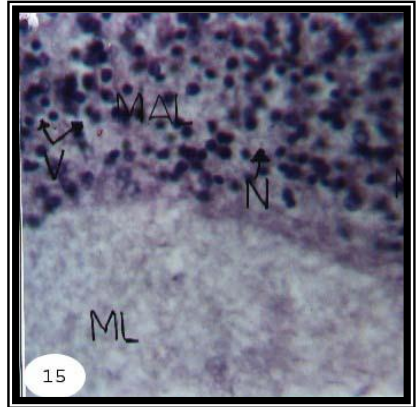
المفتوح أمام الجبهة (الأسهم) ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٦٠X

(الشكل: 24) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل

معامل بعقار (Pyr) بتركيز ٣٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات

(V)، (N) و (De) في الطبقة الغطائية (MAL) لجدار الدماغ ملون

الهيماتوكسلين -ايوسين. ٢٦٦X



المصادر

- 1) **Karfunkel, P.** Rev. Cytol., 38:245-272. (1974).
- 2) **Rice, D. and Barone, S.** Environ.Health.Perspect.108 (suppl3):511-533. (2000).
- 3) **Fazel, A and Jalali, M.** Original article.
E.mail: fazelalireza@hotmail.com (2002).
- 4) **حمران، فؤاد قاسم احمد أطروحة دكتوراه، كلية التربية (ابن الهيثم) / جامعة بغداد. (٢٠٠٢).**
- 5) **Fritsch, B:** Evolution of vertebrate Brain development. (52):4-5. (1998).
- 6) **Walsh, G. S.; Krol, K. M.; Crutcher, K. A. and Kawaja, M. D. J.** Neuroscience, 19 (10): 4155-4168. (1999).
- 7) **Hunter, E. S. and Warren, W. K.** AIDS Therapeutics Toxicity Report Number 1:1-21. (1997)
- 8) **White, J. C.; Highland, M. Kasier, M and Clagett-Dame, M.** Dev. Biol., 15, 220(2):263-284. (2000).
- 9) **Noordeen, S. K.** Bull. WHO. 69: 263-269. (1991).
- 10) **Balducci-Rslindo, E.; Silvrio, K., Gorge, M. and Gonazaga, H.** Braz. Dent. J., 12 (2), 115-119 (2001).
- 11) **Nau, H.** Dev. pharmacol. Ther., 19: 196 – 204. (1992).
- 12) **Biernacki, B.; Wfodarczyk, B. and Minta, M.** Bull. Vet-Ints. Pulaway, 44: 201-205 (2000).
- 13) **Thomson, M.** Drug international.
www.uspdqi.org/pubs/monographs/pyrazinamide.pdf (2002b).
- 14) **Hartigan, K.** Rifampicin.
www.inchem.org/documents/pims/pharm/rifam.htm (1990).
- 15) **Neubert, D.; Marker, H. J. and Kwasigroch, T.** Geory thieme publishers stuttgart.pp: 1-12..(1977).
- 16) **Humason, G. L.** Animal tissue techniqucs. 4th ed. W. H. Freeman and Company, U. S. A., pp: 569. (1979).
- 17) **Rugh, R.** Vertebrate embryology Brace and World, INC. New York. PP: 237-303. (1964).
- 18) **Theiler, K.** Berlin. PP:168 (1972).

- 19) **Pratt, N. E. and Depace, D. M.** Lippincott–Raven: 238-268. (1999).
- 20) **Parker, K.** <http://www.niaaa.nih.gov> (2004).
- 21) **Bodemer, C. W.** Modern embryology. The nervous system.3rd ed. Holt. Rinehart and winstar, Tornoto., PP: 232-248. (1970)
- 22) **Bohme, G. J.** Anat. 159: 37-47. (1988).
- 23) **Bothamley, G.** Drug safety 24(7):553-561 (2001).
- 24) **Deluca, F.; Uyeda, J. A.; Mericq, V.; Mancilla, E. E.; yanoviski, J. A.; Barnes, K. M.; Zile, M. H. and Baron, J.** Endocrinology. 141 (1): 346-353. (2000).
- ٢٥) الحيايى، جنان حسيب عبد الفتاح مصطفى أطروحة دكتوراه، كلية العلوم/جامعة الموصل. (٢٠٠٤).
- 26) **Gilbert, S. f.** Developmental biology.6th ed. Sinauer associates, Inc., Sunderland. PP: 827-835. (2000).
- 27) **EL-Sayed, M. G.; Kadri, A. E. and Mostafa, A. M.** East African Medical Journal, 60(6): 407-415. (1983).
- 28) **Budavari, S.** The merck index.11th ed. merck and Co. Inc., PP: 6077. (1989)
- 29) **Symon, D. and Russell, G.** Arch. Dis . Child. 58, PP: 235 (1983).
- 30) **Jana, N.; Vasishta, K. and Jindal, S. K.** Int.J. Gynecol. Obstet.; 44:119-124 (1994).
- 31) **Kessel, M. and Gruss, P.** Cell, 67: 89-104. (1991).
- 32) **WHO.** Treatment guidelines for apublic health approach. <http://www.who.int/medicines> (2003).
- 33) **Thomson, M.** USP DI (united states pharmacopeia. drug international www.uspdqi.org/pubs/.../rifampin-isoniazid-ethambutoland-pyrazinamid.pdf (2002a).
- 34) **Hosein, S** Efavirenz, Fact sheet, PP: 1-5 <http://www.catie.ca/pG-HAART-e.nsf> E-Mail : info@catie.ca . (2004).
- 35) **Bordow, R. A.; Ries, A. L. and Morris, T. A.** Manual of clinical problems in pulmonary medicin 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York. pp: 163 -168 (2001).