

التشوهات العيانية والتغيرات النسجية في كبد الفئران الحوامل وأجنتها المعرضة لدخان الغراء Glue smoke

ريا غالب السلطان* حافظ ابراهيم السعدي** هاني مال الله حمودي الحمداني**

*قسم علوم الحياة/ كلية التربية للبنات/ جامعة الموصل

**فرع جراحة الفم والوجه والفكين/ كلية طب الأسنان/ جامعة الموصل

*** قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة الموصل

(أُستلم 16/ 5 / 2018 ؛ نُقبل 1/ 11 / 2018)

الملخص

أجريت الدراسة الحالية للتعرف على التغيرات المظهرية والتشويهية والافات النسجية لدخان الغراء في كبد الفئران الحوامل واجنتها عند تعريضها للتركيزات (1500, 2500, 3500) ملغم/ كغم من وزن الجسم ابتداءً من اليوم السابع الى اليوم الثامن عشر من الحمل. وأوضحت النتائج حدوث تغيرات سلوكية عند التركيزات 2500 و 3500 ملغم/ كغم تمثلت بالهيجان المستمر والحركات غير المنتظمة والنشاط المفرط لمدة نصف ساعة اعقبه انزواء وخمول وقلة تناولها للغذاء والماء لعدة ساعات. فضلا عن حدوث حالات بنسبة 15% عند الجرعة 2500 و 40% عند الجرعة 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم وهلاك الفئران بنسبة 13 و 20% على التوالي في حين بلغت نسبة الاجنة المشوهة 34% و 65% و 80% عند التركيزات 1500 و 2500 و 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم على التوالي. كما تمثلت بظهور اجنة متوقفة النمو ومنغولية، والقبلة السحائية الدماغية وتشوه الرأس بنهاية شبيهة بمنقار الطير، وتضخم الملامح الوجهية والانفية وجحوظ العينين او فقدانها وتشوهات صيوان الاذن والجلد والجذع والاطراف والذنب. وظهرت التغيرات المرضية العيانية في الفئران الحوامل احتقان الكبد وحصول النزف الدموي وتجمع المواد الشحمية بين الفصوص واكتساب الكبد مظهرا يشبه الجوزة. أما مجهريا فقد لوحظ نزف دموي وتتكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية وارتشاح بؤري للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية والقنوات الصفراوية في الباحات البابية. اما التغيرات النسجية في أجنة الامهات فقد تمثلت بالنزف واحتقان الاوعية الدموية وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية وتوسع الجيبانيات وتتكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية واضطراب ترتيب الخلايا الكبدية.

الكلمات الدالة: التغيرات النسجية، التشوهات، دخان الغراء، الكبد.

Cross Malformations and Histological Changes in Liver of Pregnant Mice and their Embryos Exposed to Glue Smoke

Rayya Gh. Al-Sultan* Hafidh I. Al-Sadi** Hani M. Al-Hmadani***

*Department of Biology/College of Education for Girls/ University of Mosul

**Department of Faciomaxillary Surgery/ College of Dentistry/ University of Mosul

***Department of Biology/College of Education for Pure Science/ University of Mosul

ABSTRACT

This study was carried out to investigate the pathological and teratogenic change and histological effects to glue sniffing on liver of pregnant mice and their embryos. Mice were exposed to concentration of Glue smoke including (1500, 2500 and 3500) mg/kg⁻¹ b.w., from the

7th to the 18th day of pregnancy . Concentration of 2500 and 3500 mg/kg⁻¹ b.w. were characterized by constant irritability, irregular movements and hyperactivity, for half an hour followed by sluggishness, sluggishness and little intake of food and water for several hours. As well as cases of 15% at the dose of 2500 and 40% at the dose 3500 mg/kg⁻¹ b.w. and the loss of mice and by 13 and 20%, respectively, while the proportion of embryos distorted 34% and 65% and 80% at the concentration of 1500 and 2500 and 3500 mg/kg⁻¹ b.w., respectively the emergence of embryonic and growth-free embryos, cerebral meningitis and head disfigurement with a bird-like end, swelling of facial and nasal features, graves of eye or eye loss, skin, trunk, limbs and tail abnormalities. Histopathological changes in pregnant mice were liver congestion hemorrhage, lipid aggregation between lobules and liver gain have a walnut-like appearance. Microscopic hemorrhagic bleeding, vacuolar degeneration, hepatic cell, and focal infiltration of inflammatory cells around blood vessels and bile ducts were observed in the portal area. The histopathological changes in maternal fetuses were hemorrhagic, blood vessel congestion, in filtration of inflammatory cells, expansion of sinusoids, vacuolar degeneration, coagulative necrosis of hepatic cells and arrhythmia of liver cells.

Keywords: Histological Changes, Malformations, Glue smoke, Liver

المقدمة

يشكل سوء استعمال المادة والدواء بشكل غير قانوني وشرعي مشكلة خطيرة تهدد المجتمعات البشرية، لاسيما سوء استعمال النشوق (Behnke and Smith, 2013 ; Fox *et al.*, 2013). وتكمن الخطورة في تأثيرات هذا الاستعمال على الجوانب الصحية والاجتماعية والاقتصادية والتعليمية والبيئية والقضائية، فضلا عن حدوث تغيرات مرضية في أعضاء الجسم وازدياد التعرض للأمراض الخمجية Infectious diseases (التهاب الكبد Hepatitis ومرض الايدز AIDS) واضطراب الحالة النفسية (الاكتئاب) وهبوط المناعة وتأثر الحمل وحدث التشوهات الخلقية Congenital malformations والموت (Fox *et al.*, 2013). ويلحظ على المستوى العالمي في سنة 1995 في الولايات المتحدة الأمريكية بأن 590000 من حالات موت البشر أي ربع كافة الوفيات في العام المذكور كانت بسبب تناول مادة واحدة على اقل تقدير من المواد التي تؤدي إلى الإدمان Addictive substances حيث كان قسم من هذه الوفيات 105000 بسبب الكحول و 446000 بسبب التبغ و 39000 بسبب أدوية الإدمان Addictive drugs، كما يؤدي سوء استعمال المادة إلى مرض 40 مليون من البشر كل عام وبخسارة مالية تقدر بـ 400 بليون دولار أمريكي سنويا (McGinnis and Foege, 1999).

إن سوء استعمال الأدوية والمواد يعد مخالفة قانونية تسعى مختلف دول العالم لمكافحتها بأشكال مختلفة حسب حجم المشكلة ونوعها ودرجة وعي المجتمع واقتصاد البلد، إلا أن معظم دول العالم قد أعلنت حربا على هذه الظاهرة المؤذية بل المدمرة وان هذه الحرب لازالت قائمة حتى وقتنا الحاضر. ولكون تجارة الأدوية والمواد غير القانونية مريحة بشكل هائل فقد أدى ذلك إلى ظهور أسواق غير قانونية Illicit markets وشبكات تهريب الدواء Drug trafficking وانتعاش التجارة الدولية International trade للأدوية والمواد المسببة للإدمان. وقدر بأن آلاف الكيلوغرامات من الأدوية غير القانونية تعبر يوميا الحدود الدولية حيث تمر من أيدي المهربين Traffickers إلى تجار الدواء Drug dealers والمدمنين (Jenner, 2011). تضم الأمثلة على الأدوية والمواد التي يساء استعمالها ومخدرات الأفيون Opioid narcotics مثل الهيروين Heroin، والمنومات المسكنة Sedative hypnotics مثل الكحول الايثيلي Ethanol والباربيتورات Barbiturates، والمنبهات -المحركة نفسيا Psychomotor-stimulants مثل الكوكايين Cocaine والامفيتامينات Amphetamines، والأدوية الشبيهة بالفينيسايكلدين Phencyclidine-like drugs مثل الكيتامين Ketamine (مخدر يستخدم في جراحة الحيوان)، و مواد التحشيش Cannabinoids مثل الحشيش Hashish والماركوانا Marijuana والمهلوسات Hallucinogens مثل LSD (Lysergic acid diethylamide). وعلى المستوى العالمي تضاعف استخدام معظم الأدوية غير القانونية Illegal drugs إلا أن زيادات

كبيرة قد حدثت في سوء استعمال الأدوية التي يصفها الأطباء أو تلك التي لا يصفها الأطباء، وكذا بالنسبة لاستنشاق Inhalation المنتجات المنزلية ذات السمية الكامنة مثل الاستنشاق المزمّن لأبخرة الأصباغ الرذاذية Spray paints وثنرات الأصباغ Paint thinners وبعض مواد الغراء Glues الحاوية على التلويّن Toluens (شم الغراء glue sniffing) (Kumar *et al.*, 2010). إن التنشق Sniffing أو الرشف Snorting يتضمن الاستنشاق المباشر للدخان Fumes، أو الاستنشاق بعد وضع المادة في كيس ورقي أو بلاستيكي (يسمى bagging)، أو الاستنشاق من خلال قطعة قماش أو خرقة توضع على الفم أو الأنف بعد غمسها بالمادة (يسمى huffing)، أو الاستنشاق عبر مزججه برذاذ معطرات الهواء (يسمى glading)، والتعبير الذي يتضمن الرش المباشر direct spraying للمنظفات الرذاذية بداخل الفم أو الأنف (يسمى dusting) (Lorenc, 2003; Williams and Storck, 2007). وعادة ما تكون هناك حاجة لإجراء استنشاقات عميقة عديدة لتحقيق التأثيرات الجذلية Euphoric effect. والامتصاص التنفسي، والدوبان في السائل يعني سرعة تأثير الدماغ (Brouette and Anton, 2001). ويفضل المتعاطين الطريقتين: وضع المادة داخل كيس واستنشاقها (bagging) وتبلييل قطعة قماش بالمادة والاستنشاق من خلالها (huffing) لأنها تمكن المتعاطين من الحصول على أعلى تركيز للنشوق (Lorenc, 2003; Williams and Storck, 2007).

ونظرا لقلّة الدراسات الشاملة المرضية والعيانية والمجهريّة والتجريبية بشأن التآثيرات الضارة لدخان الغراء وسوء الاستنشاق للمواد المخدرة صممت الدراسة الحالية التعرف على التغيرات النسجية المرضية في كبد الفئران الحوامل واجنتها، والتشوهات المظهرية للجنة، فضلا عن التغيرات السلوكية وحالات الاجهاض عند التعرض التجريبي لدخان الغراء في الفئران الحوامل.

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية على إناث الفئران البيض السويسرية الحوامل *Mus musculus* بعمر 9-12 أسبوعا لكلا الجنسين، وكان معدل أوزانها (2±23)غم، وكانت بصحة جيدة، ووضعت الفئران خلال مدة الدراسة تحت ظروف مختبرية موحدة من حيث التهوية ودرجة الحرارة (2±24)°م، ومصدر ضوئي Photoperiod لمدة 12 ساعة ضوء و12 ساعة ظلاما (المعموري، 2001)، ووضعت الإناث المهيأة للإخصاب مع الذكور بمعدل ذكر واحد لكل ثلاث إناث في كل قفص، وتم التأكد من حصول الإخصاب بملاحظة السدادة المهبلية vaginal plug في صباح اليوم التالي، واعتبر يوم التزاوج هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول منه (Biernacki *et al.*, 2000). واستخدم لاصق UHU انتجته شركة UHU Australia Pty.Ltd، Smithfield, Australia وتم تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (LD₅₀) للغراء وكانت 5000 ملغم/كغم من وزن الجسم (The Last Glue Inc, 2014). وتم تصميم التجارب باستخدام 20 أنثى فأرا حاملا وزعت على أربع مجاميع متساوية شملت مجموعة السيطرة ولم يتم تعرضها لدخان الغراء وثلاث مجموعات تجريبية عرضت لأبخرة احتراق الغراء يوميا ولمرة واحدة لمدة (4-6) دقائق من اليوم السابع من الحمل حتى اليوم الثامن عشر من الحمل وحسب الجدول الآتي:

عدد الفئران	عدد أيام التجريب	التركيز ملغم/كغم	المجموعات	فترة التجريب
5	11	هواء طلق	السيطرة (1)	تجريب عن طريق الاستنشاق من اليوم السابع إلى اليوم الثامن عشر من الحمل
5	11	1500	تجريبية (2)	
5	11	2500	تجريبية (3)	
5	11	3500	تجريبية (4)	

وتم تبخير الفئران بالغازات الناتجة من حرق الغراء داخل حوض زجاجي أبعاده 50X25X25 سم وبعد انتهاء التعرض نقلت الحيوانات إلى بيت الحيوانات. وشرحت الاناث الحوامل في اليوم الثامن عشر من الحمل وإجراء الفحص العياني للجنة، إذ ثبتت اللجنة في محلول بوين، وحضرت المقاطع النسجية اعتمادا على الطريقة التي ذكرها (Luna, 1968) غسلت العينات المثبتة

بالكحول الايثيلي 70% وتمت عملية الانكاز باستخدام تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي وورقت وطمرت في شمع البارافين النقي وكانت درجة انصهاره 54°م وصبت في قوالب حديدية وقطعت النماذج بسمك 7 مايكرون ولونت بملون الهيماتوكسيلين-ايوسين (Bancroft and Steven, 1982). وحملت الشرائح بمادة الـ D.P.X. وفحصت المقاطع النسجية بالمجهر المركب الضوئي وصورت باستخدام مجهر مركب مزود بكاميرا رقمية نوع Olympus OM-Japan.

النتائج والمناقشة

أولاً: التغييرات السلوكية في المجموعات التجريبية المعرضة لدخان الغراء

Behavioral Changes in the experimental groups that exposed to Glue smoke

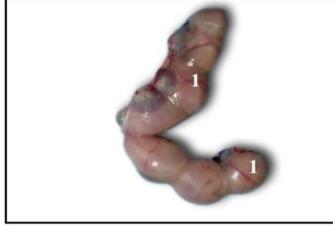
اشارت نتائج الدراسة عند تعريض الفئران الحوامل لدخان الغراء بتركيز 1500 ملغم/ كغم من وزن إلى عدم ظهور أية أعراض سلوكية وكانت الفئران بحالة حركة طبيعية داخل قفص التربية وتناولها للطعام والماء كان بصورة طبيعية أيضاً، أما عند التركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم فظهرت أعراض سلوكية تمثلت بالهيجان وحالات من نشاط متزايد تمثل بالحركة السريعة في زوايا القفص ثم عودتها إلى نشاطها الطبيعي في ممارسة الفعاليات الحياتية، وعند التركيز 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم لوحظ ظهور نشاط غير طبيعي لمدة أكثر من نصف ساعة بعد التجريب أعقبه انزواء جماعي وخمول عام وفقدان الشهية للطعام وشرب الماء لعدة ساعات. وقد اعتمدت هذه التغييرات على جرعة التعرض ولم تسجل أية حالة موت ضمن الفئران المعرضة. ولغرض المقارنة فقد تم تسجيل متلازمة الموت المفاجئ المرتبط بالاستنشاق Sudden sniffing death syndrome بعد التعرض الشديد لدخان الغراء في البشر وتم ايعاز ذلك الى اللانظمية القلبية Cardiac arrhythmia (Baydala, 2010). وسوء الاستعمال المزمن Chronic abuse للنشوقات له تأثيرات عصبية وعصبية نفسية تنشأ من النخاعين Myelin وأغشية العصابات بسبب المواد الكيميائية ذات الالفة للشحم Lipidophilic chemicals (Meadows and Verghese, 1996). في هذه الحالات تبرز الاعراض والعلامات، الاستثارية Irritability والرعدة Tremor والرنح ataxia والرأرأة Nystagmus والتلعثم في الكلام Slurred speech ونقصان حدة البصر Visual acuity والصمم (Brouette and Anton, 2011).

Abortion and Uterine Horns

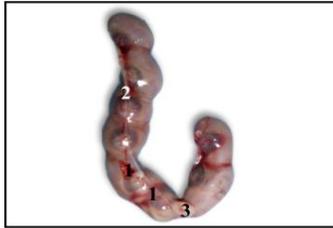
ثانياً: الإجهاض والقرون الرحمية

اوضحت النتائج ان نسبة الإجهاض في المجموعة التجريبية المعاملة بالغراء بتركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم كانت 15% ونسب حالات موت الفئران الحوامل 20%، أما عند تركيز 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم وكانت نسبة الإجهاض 40% وحالات موت الفئران الحوامل كانت بنسبة 13% في اليومين السادس عشر والسابع عشر من الحمل هذه النتائج تتفق مع ما ذكر في النشريات العلمية من ان التعرض المهني لبعض المذيبات التي يساء استعمالها لاسيما التولوين و Trichloroethane يؤدي الى ازدياد حدوث الاجهاض التلقائي وتشوهات الاجنة. فضلا عن ازدياد خطر الاجهاض التلقائي عند العاملين في مجال الرعاية الصحية المعرضين الى اوكسيد النيتروجين Nitrous oxide (Jones and Balster, 1998). وبالنسبة لموت بعض الفئران الحوامل فيمكن ايعازه الى المواد الضارة التي يحتويها دخان الغراء والتي بدورها ايضا تعبر حاجز السخد وتصل الى دم الجنين مسببة اضرار مثل الولادة المبكرة ومشاكل تنفسية وزيادة خطر الخمج Infection. أما بالنسبة للقرون الرحمية فقد أظهرت النتائج بعض التشوهات في القرون الرحمية عند المجموعة التجريبية المعرضة لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم تمثلت بعدم انتظام توزيع الاجنة وظهور احتقان شديد (الصورة 1). وعند التركيز 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم لوحظ ازدياد حالات النزف والاحتقان الدموي داخل القرون الرحمية وتجمع جزئي للمواد الشحمية بين قرني الرحم (الصورة 2). بينما أظهرت المجموعة التجريبية المعرضة لدخان بالغراء تركيز 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم عدم انتظام توزيع الأجنة وأجنة ممتصة في احد قرني الرحم ان ظهور اجنة ممتصة دليل على حدوث الاجهاض

الجزئي وهذا يتفق مع ما أشار إليه جبر (2009) من حصول الاجهاض الجزئي في المجاميع المجرعة بالباراسيتامول وكذلك مشابه لما اشار اليه البرواري (2013) من وظهور أجنة ممتصة في احد قرني الرحم وتجمع كثيف للمواد الشحمية وازدياد النزف الدموي داخل القرون عند حقن الفئران بعقار الكلافوران تركيز 5000 ملغم/ كغم من وزن الجسم. وازدياد حالات النزف والاحتقان الدموي داخل القرون الرحمية وتجمع جزئي للمواد الشحمية بين قرني الرحم وهذه التأثيرات تظهر الآثار الجانبية الضارة للمواد المستخدمة وخاصة عند الجرعات العالية منها، وهذه النتائج تشابه ما اشار اليه طيفور (2009) من ظهور اجنة ممتصة وعدم مساوات في توزيع الاجنة داخل القرون الرحمية عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الديكساميثازون.



الصورة 1: القرون الرحمية لأنثى الفأر الحامل المعرضة لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ ظهور احتقان شديد



الصورة 2: القرون الرحمية لانثى الفأر الحامل المعرضة لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ ظهور نزف دموي (1) الاحتقان الدموي (2) تجمع جزئي للمواد الشحمية (3) بين قرني الرحم

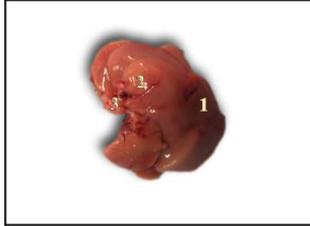
ثالثا: التغيرات المرضية العيانية في كبد الفئران الحوامل

Gross pathological changes in Liver of pregnant mice

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول تشوهات في كبد المجاميع التجريبية المعاملة بالمواد المستخدمة في الدراسة الحالية مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في (الصورة 3). ففي المجموعة التجريبية المعرضة لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم لوحظ عدم انتظام واحتقان فصوص الكبد وظهور ندب بيضاء فوق الفصوص وتجمع جزئي للمواد الشحمية كما في (الصورة 4). وعند تركيز 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم لوحظ ظهور نزف شديد في فصوص الكبد وظهورها بلون احمر مع تجمع للمواد الشحمية في نسيج الكبد وانتشار ندب حمراء كثيفة على سطح الكبد (الصورة 5). فضلا عن شحوب بعض الفصوص وتجمع المواد الشحمية وتآكل النسيج الكبدي (الصورة 6). وربما يعود سبب ظهور هذه التغيرات الى التأثير السمي للغازات المنبعثة من احتراق الغراء فضلا عن طول الفترة الزمنية للاستنشاق.



الصورة 3: كبد أنثى فأر حامل لمجموعة السيطرة تظهر فصوصه بصورة سليمة



الصورة 4: كبد أنثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ عدم انتظام واحتقان فصوص الكبد (1) ندب بيضاء على سطح الفصوص (2) تجمع جزئي للمواد الشحمية (3)



الصورة 5: كبد أنثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ نزف شديد في فصوص الكبد (1) تجمع للمواد الشحمية (2) تجمع ندب حمراء كثيفة على سطح الكبد (3).



الصورة 6: كبد أنثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ شحوب بعض فصوص الكبد (1) تجمع المواد الشحمية (2) تآكل النسيج الكبدي (3)

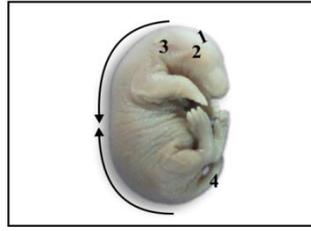
رابعاً: وصف تشوهات الأجنة المعرضة لدخان الغراء

أظهرت النتائج عند التعرض لدخان الغراء بتركيز 1500 ملغم/كغم من وزن الجسم خلال فترة الحمل، إن نسبة الأجنة المشوهة 34%، ومعدل أوزانها (1.43) غم ومعدل أطوالها (21.22) ملم مقارنة بمجموعة السيطرة (1.02) غم و(20.71) ملم على التوالي (الصورة 7).



الصورة 7: منظر جانبي لجنين الفأر الابيض بعمر (18 يوم حمل) لمجموعة السيطرة حقنت امه بالماء المقطر

وتمثلت التشوهات بظهور أجنة منغولية محتقنة وتشوه الرأس بنسبة 18% تمثل بظهور الرأس بشكل مستدق وانحناء للأسفل نتيجة لانحناء قبو الجمجمة، وتضخم الملامح الوجهية الأنفية وتتسجم هذه النتائج مع ما اشارت اليه البرواري (2013) في أجنة الفئران الحوامل المحقونة بعقار الكلافوران بتركيز 2000 ملغم/ كغم من وزن الجسم بظهور اجنة متضخمة ومتطولة وقد يكون سبب التضخم تجمع السوائل الجسمية وهذا مشابه لما ذكره Ormerod, (2001) او زيادة حجم سوائل الجسم طبقا لما ذكره (Jauniaux and Burton, 2007)، وتشوه صيوان الأذن، وتشوه العيون بنسبة 12% وتمثلت بفقدان وجحوظ العينين وحدثت نرف حولهما كما أشارت النتائج الى تشوه العيون ووجود نرف حولهما وهذا مشابه لما جاءت به النعيمي (2012) عند تجريع 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 الجرغ المستخدمة لكل المواد المستخدمة، فضلاً عن تغيير مواقع العينين وهذا مماثل لما اشار اليه (Stratmann 2011) و (Brambrink et al., 2012). من ان التخدير بالكيتامين يزيد من الموت المبرمج لخلايا العصبية وهذا التأثير يختلف باختلاف الجرعة ومدة الاعطاء وعمر الام وربما كان سبب هذا إرباك في تطور العين وبالتالي تشوهها خلال عملية الإنماء الجنيني (Medion et al., 2007). وتشوه الذرع بنسبة 12% تمثل بالتقوس الشديد وظهور الجنين بشكل مكور، واحتقان المنطقة الخلفية للجنين وظهورها بلون اسود قاتم دلالة على حدوث النزف الدموي، واحتقان البطن، و هذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه جبار (2009) حول تأثير عقار البايروكسيكام في الفئران الحوامل وظهور تقوس الذرع وانحراف العمود الفقري وانتفاخ المنطقة الظهرية للأجنة. كما ان هذه الملاحظات تتفق مع ما أشارت اليه السلطان (2005) عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الباييرازين امايد عند التركيزين 2500، 3000 ملغم/ كغم من وزن الجسم من ثقب المنطقة الجذعية وانتفاخها وازدادت حدة التشوهات الجذعية بضمور العمود الفقري، فضلاً عن اعوجاجه، كما اظهرت النتائج انتفاخا في المنطقة الظهرية البطنية قد يكون بسبب الجرغ المفرطة للمواد المخدرة ونواتجها الايضية التي تؤثر في عملية الانماء الجنيني وبناء البروتينات الضرورية (McKee et al., 2006) وتأثيرها المعوق لنمو الجهاز الهيكلي لأجنة الفأر خلال فترة الحمل (2001، AI-Enazy؛ المطيري، 2007). كما تمثل بظهور القيلة النخاعينية في المنطقة الخلفية الظهرية واعوجاج العمود الفقري من المنطقة الخلفية باتجاه الرأس هذه النتائج تتفق مع ما جاء به (Rebecca et al., 2009) من ان الكافيين سبب ظهور القيلة السحائية وربما يعود سبب ذلك الى عدم انغلاق الأنبوب العصبي وعدم التحام الانثناءات العصبية وحدث تشوه في الفقرات مما سبب انتفاخ الحبل الشوكي في السطح الظهري المعطى بالجلد (عبد المجيد، 1999). او قد يكون السبب الجرعة العالية للمواد المخدرة وعدم قدرة الانسجة الجسمية للأم والجنين على إزالة سمية هذه المواد والتي سببت تشوه المنطقة العجزية القطنية (Edler et al., 2012)، أو بسبب الجرعات العالية المستخدمة في الدراسة الحالية التي ادت الى عدم انغلاق الجزء الخلفي للأنبوب العصبي وحدث تشوه 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 (Gao and Yang, 1996) وهذا مشابه لما حصل في دراستنا الحالية. فضلاً عن تشوه الأطراف بنسبة 18% تمثلت بضخامة الأطراف الأمامية واستطالتها وانفراج أصابعها، وضخامة الأطراف الخلفية وتلاصق أصابعها. وتشوه الذنب بنسبة 18% وتمثل بظهور ذنب ملتو، وذنب رفيع قصير مدبب النهاية كما في (الصورة 8).



الصورة 8: منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 1500 ملغم/كغم من وزن الجسم يبين تقوس الجنين وظهوره بشكل مكور (السهم) الرأس بشكل مستدق وانحناءه للأسفل نتيجة لانحناء قبو الجمجمة (1) فقدان العينان (2) تشوه صيوان الأذن (3) ذنب ملتو (4).

أما عند التركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم فقد أشارت النتائج الى إن نسبة الأجنة المشوهة كانت 65% ومعدل أوزانها (0.94) غم ومعدل أطوالها (16.80) ملم مقارنة بمجموعة السيطرة (0.96) غم و(18.04) ملم على التوالي، وتمثلت التشوهات بظهور أجنة منغولية صغيرة مشوهة مزرقة الجلد وتشوه الرأس بنسبة 32% وتمثل باعوجاج الرأس وظهوره بشكل مستدير وتسطح قبو الجمجمة، وعدم اتضاح الملامح الوجهية الأنفية، وصيوان الأذن وتشوه العين بنسبة 24 % تمثلت بجحوظ العينين وهذه النتائج تتطابق مع ما اشار إليه Radojicic *et al.*, (2006) عند تعريض الفئران الحوامل لدخان السكائر، والنجار (2006) بسبب تأثير التدخين السلبي والكحول في الفئران الحوامل وقد يعود السبب إلى أن الابخرة السامة المنبعثة تسببت بحدوث نزف أدماع وكبر حجمه وتضخمه وهذا مطابق لما أشارت إليه جبر (2009) بتأثير عقار الاسبوتامينوفين في الفئران الحوامل وتمثلت هذه النتائج مع ما أشارت إليه سعدالله (2009) من بروز صيوان الأذن المتشوهة الشكل والموقع بسبب تأثير عقار الايثامبيوتول في أنثى الفأر الحامل، وكذلك مشابه لما اشارت اليه البجاري (2011) من ان تعريض اناث الفئران لدخان السكائر ثلاث ساعات يوميا ادى الى تضخم الملامح الوجهية الانفية. كما بينت 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 دراسات سابقة (Marx *et al.*, 2002; Brown *et al.*, 2004) وكذلك أظهرت النتائج كبر حجم الرأس 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 (Torshizi *et al.*, 2011) من ظهور ضرر في الدماغ بسبب تناول المواد المخدرة والمسكنة، وتطابقت مع ما أشار إليه (Maruff *et al.*, 1998) من ظهور اضرار في الجهاز العصبي المركزي منها انعدام الدماغ بسبب تأثير التلوثات على الجرذان، وربما يعود السبب إلى عيوب في انغلاق الأنبوب العصبي وتسببه بحدوث ثقب في قحف الجمجمة ومن ثم بروز الدماغ إلى الخارج وظهور ثقب في الجمجمة دلالة على اصابته بفقدان الدماغ. وهذا يتفق مع ما اشار اليه (Fazel and Jalali (2002) من حدوث تشوهات جنينية في الجهاز العصبي المركزي عند تعاطي المورفين طبقا لما اشارت اليه نتائج دراستنا الحالية.

وأظهرت النتائج تشوه الجذع بنسبة 20% تمثل باستقامة المنطقة الجذعية الظهرية وانتفاخ المنطقة الظهرية البطنية واحتقانها وتشوه الجلد وتجعده wrinkled skin وتهله dermatocoele وازرقاقه دلالة على تشوه الجهاز الهيكلي وتتفق هذه الملاحظات مع ما توصلت إليه النجار (2006) التي اوضحت ان تجعد الجلد وتشوه الجهاز الهيكلي بسبب تأثير الدخان السلبي في الفئران الحوامل وربما يعود السبب إلى تأثير العقار أو سموم الدخان في نمو وتمايز الجهاز الغطائي وإحداث تشوهات جلدية خلال عملية الإنماء الجنيني للفأر. كما تتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه (Oyedele and Kramer, 2008) عند تجريع الفئران بالكحول الايثيلي ربما يعزى السبب إلى حدوث تشوهات في مواقع الجينات التي بدورها تتسبب بتحطم آلية وعملية تكوين الخلايا والحاق الأذى والضرر في الأنسجة والأجهزة الجنينية، لاسيما الجهاز الغطائي (Streffer and Müller, 1996) وكذلك ظهور تشوهات تمثلت باستقامة المنطقة الجذعية الظهرية وحدث احتقان في المنطقة الظهرية للجنين، فضلا عن احتقان في المنطقة

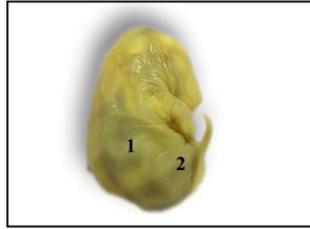
البطنية دلالة على حدوث النزف الدموي وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه (Fujmora *et al.*, 1965) من ظهور شق في التجويف البطني في مواليد الجرذان عند استخدام عقار Captopril بتركيز 200 ملغم/ كغم. وتشوه الأطراف بنسبة 24 % وتمثلت بقصر الأطراف الأمامية وانتفاخها واعوجاج أمشاطها واعوجاج أمشاط الأطراف الخلفية وتشوهها وهذا تتفق مع ما اشار اليه (Miller and Hyatt, 1992) بان الأدوية المخدرة تسبب تشوهات مختلفة للأطراف. كما يعود سبب انفراج الأصابع الى التفاعلات المتغيرة لكل من الاديم الظاهر والأديم المتوسط التي تنشأ منها الغضاريف المكونة لعظام الاطراف وحدث الموت الخلوي للأديم الظاهر بسبب تأثير العامل السام خلويا (Scott *et al.*, 1975)، وهذه الملاحظات تطابقت مع ما أشار إليه الباحثان (Hunter and Warren, 1997) من ان تجريع الفئران بعقار البايرازين امايد تركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم يسبب قصر الأطراف الأمامية والخلفية وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه الباحثان (Blekley and Scott, 1984) من قصر الأطراف الأمامية وتشوهها عند تجريع الفئران بالكمول الايثيلي بتركيز 25%. وبينت نتائج هذه الدراسة انتفاخ الأطراف الأمامية وحدث نزف فيها، وهذا مشابه لما اشار اليه (Dehkordi *et al.*, 2014) من ان عقار الترامادول بالجرعة العالية سبب التهاب الغضروف وفرط التنسج وضخامة الغشاء الزليلي كما سجلت نتائج الدراسة تضخم الأطراف الامامية والخلفية واعوجاج أمشاطها وهذا مشابه لما اشارت اليه النعمي (2012) 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 سبب ذلك الى غياب الموت الخلوي المبرمج بين الاغشية التي توجد بين الأصابع مما ينتج عنه التحام الأصابع في تلك الأجنة (Hurle and Granan, 1986) وقد يعزى السبب ايضا الى عدم حدوث الانتشار لخلايا الاديم المتوسط الموجودة بين صفائح اليد او القدم مما سبب التحام بعض الأصابع او التحام العظام (الحمود ويوسف، 2005). وربما بسبب انحراف التفاعلات الخلوية في المناطق المكونة للطرف وكذلك الموت الخلوي في المناطق المتعددة من الطرف، وتغيرات في سلوك الأديم المتوسط الطرفي، وكبح تشكل الغضاريف وتشوهها وبالتالي تشوه الأطراف والأصابع (Kochhar, 1977). وينسجم هذا التفسير مع ما اشار اليه (Wang *et al.*, 2005) من ان المعالجة بالكيامين تزيد من مسلك الموت المبرمج للخلايا. أما الذنب فبلغت نسبة تشوه 30% تمثل ذلك بظهور ذنب سميك معقوف النهاية وذنب رفيع ملتوي حلزوني مدبب النهاية (الصورة 9).



الصورة 9: منظر جانبي لأجنة فأر منغولية صغيرة مشوهة مزرقة الجلد من ام تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم

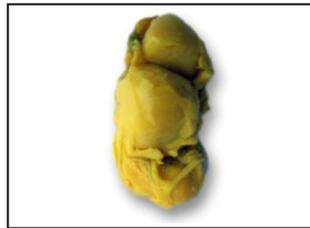
ان هذه النتائج تتفق مع ما توصل اليه (Bassi *et al.*, 1984) عند تعريض الجرذان لدخان السكائر، كما وبينت النتائج ظهور ذنب رفيع ملتوي محتقن دلالة على حدوث النزف فيه وربما يعود السبب الى عدم انغلاق الفتحة العصبية الخلفية للأنيوب العصبي، بالإضافة إلى تشوهات المنطقة الخلفية للعمود الفقري، الذي ادى الى ظهور الذنب الملتوي وهذا التشوه بسبب اجهاد بالبرعم الذنبي لعدم الموازنة ما بين تكوين الأنيوب العصبي والتراكيب العصبية (Copp *et al.*, 1994) وكذلك تتشابه مع نتائج حسين (2009) عند معاملة الجرذان البيض بتركيز عالية من فيتامين C ادت الى ظهور ذنب قصير معقوف النهاية. وربما يعود ذلك الى عيب في تشكيل خلايا الاديم المتوسط للبرعم الذنبي بسبب نقص في وظيفة جين معين (Collin and Otto, 2003)، وما ذكره الباحثون (Copp *et al.*, 1994)، إلى أن تأخر انغلاق الفتحة العصبية الخلفية قد يؤدي إلى التواء الذنب وانعقافه

ويتسبب في إجهاد البرعم الذنبي وعدم الموازنة بين تكوين الأنبوب العصبي والتراكيب غير العصبية. وربما يعزى سبب ذلك إلى اختزال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبي (Parrott, 1999). وأظهرت الدراسة الحالية ذنبا رفيعا ملتوي حلزوني مدبب النهاية وذنبا طويلا مدبب النهاية وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه جبر (2009) من ظهور ذناب، معقوف النهايتين، وذناب محتقن، وذناب طويل متضخم في أجنة الفأر من أمهات مجرعات بعقار الاسبيتامينوفين. وهذه الملاحظات تتطابق مع ما أشارت إليه السلطان (2005) من أن تجريع الفئران الحوامل بعقار الريفامبيسين تركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يسبب التواء الذناب مع ظهور ذناب قصير مستقيم مشوه عند التركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. وربما يعزى السبب إلى الاختزال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبي. وظهر ذناب سميك محتقن يصل إلى مستوى الأنف. (الصورة 10). كما بينت النتائج تشوهات الأطراف الخلفية واعوجاج أمشاطها واحتقانها وانفراج أصابعها من الوسط وهذا ما أشارت إليه السلطان (2005) بظهور تشوهات في الأطراف الأمامية والخلفية وأصابعهما عند التجريع بعقار الباييرزين إماميد عند التركيزين 2500 و 3000 ملغم/كغم من وزن الجسم.



الصورة 10: منظر جانبي لجنين فأر من أم تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم إذ يلحظ تشوه الجلد وتجعده وتهدهله وازرقاقه دلالة على تشوه الجهاز الهيكلي (1) تشوه الأطراف الخلفية (2)

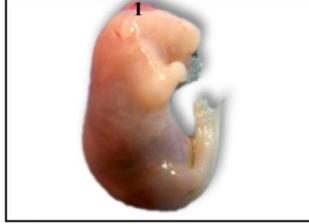
أما عند المجموعة التجريبية المعرضة لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم خلال فترة الحمل، فقد أظهرت النتائج إن نسبة الأجنة المشوهة كانت 80 % ومعدل أوزانها كان (0.89) غم، ومعدل أطوالها كانت (18.37) ملم قياسا بمجموعة السيطرة التي كانت بنسبة (1.26) غم، (19.47) ملم على التوالي، تمثلت التشوهات بأجنة منغولية صغيرة مشوهة مزرققة وتشوه كامل لبعض الأجنة وتوقفها عن النمو وأجنة ممسوخة مشوهة فاقدة للأطراف الأمامية والخلفية (الصورة 11).



الصورة 11: منظر جانبي لجنين فأر مشوه الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم ومتوقف عن النمو من أم تم تعريضها لدخان

وهذه النتائج تطابقت مع ما أشار إليه (Sanofi-aventis, 2010) من أن تجريع أمهات الارانب الحوامل بعقار الكلافوران سبب انخفاض اوزان الاجنة ربما اثر العقار في عمليات بناء وتركيب DNA وبالتالي تقليل بناء البروتينات محدثا اذى واضحا للخلايا الهيكلية وبالتالي صغر حجم الاجنة (Leyene and Carrington, 1985) او ربما يكون بسبب ذلك قدرة المواد المخدرة على الانتقال الى انسجة الجنين عبر المشيمة مسببة بانخفاض اوزان او هلاك الأجنة (Angelli et al., 1986). كما وتتفق النتائج مع ما ذكره (Haug et al., 2000) من أن تعريض الفئران للدخان اثر على حجم الاجنة او ربما يكون سبب صغر حجم الاجنة الى التأثير الضار لهذه المواد وابخرتها في الجهاز التنفسي والجهاز القلبي الوعائي وبالتالي انخفاض مستوى الاوكسجين

وتبادل المواد الغذائية بين المشيمة النامية والجنين (Drug Bank, 2005) (Marx *et al.*, 2002). وتشوه الرأس بنسبة 50% وتمثل بتمايز القيلة السحائية الدماغية encephalomeningocele بشكل ورم محتقن فوق الجمجمة (الصورة 12).



صورة 12: منظر جانبي لجنين فأر من أم تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم إذ يلحظ تمايز القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم محتقن فوق الجمجمة (1)

وهذا يتفق مع ما أشارت إليه النعيمي (2012) بظهور القيلة السحائية الدماغية بشكل ورم كيسي في منطقة الدماغ الخلفي عند التجريب بشراب الكوكاكولا تركيز 4 ملغم/ كغم من وزن الجسم وقد يكون هذا بسبب خلل في نمو الجزء الوسطي للأنبوب العصبي مسببا بروز الدماغ من خلال فتحة في الجمجمة أو بسبب قدرة المواد المخدرة أو المسكنة أو احدى نواتج الايض التابعة لها الى عبور حاجز السخد (Grond and Sablotzki, 2004) كما تتفق النتائج مع ما أشار اليه حمودي (2005) من تضخم الرأس وتضخم صيوان الأذن عند تجريب الفئران الحوامل بعقار الباراستيمول بتركيز 50 ملغم/ كغم من وزن الجسم. وتمايز رأس مستدق منحني نحو الأسفل ذي نهاية شبيهة بمنقار الطير ان النتائج اعلاه تطابقت مع ما أشار اليه آل فتحي (2005) من كبر حجم الرأس وظهوره بشكل يشبه رأس الطير عند تجريب الفئران الحوامل بعقار الدلتايزم بتركيز 300 ملغم/ كغم من وزن الجسم وتشوه العيون بنسبة 48% وهذه النتائج المتمثلة بجحوظ العينين تتفق مع ما أشار اليه Cook (2003) من ظهور جحوظ العين عند استخدام الكحول في أثناء الحمل وتتفق مع ما أشارت إليه السلطان (2005) من جحوظ عيون اجنة الفأر عند تجريب أمهاتها بعقار الريفامبسين بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم وكذلك تتفق مع الحياي (2004) من بروز العينين في أجنة الفئران الحوامل عند تناولها جرعات عالية من فيتامين A ومقدارها (10000IU) في المراحل المبكرة من الحمل. وقد يكون ذلك بسبب الجرعة العالية للمواد المتناولة والتي تكون ضارة للعيون وقد تم رصد التهاب الفص البصري عند استخدام جرعات عالية من عقار Ethambutol (Citron and Thomas, 1986). وتشوه الذرع بنسبة 52% وتمثل بتشوه المنطقة العجزية القطنية بظهور القيلة النخاعينية myelocoele على شكل ورم كيسي (الصورة 13).

فضلا عن تسطح المنطقة الخلفية للجنين وازرقاقها واستقامة وازرقاق المنطقة الجذعية وانتفاخ المنطقة البطنية الظهرية وتشوهها وتشوه الأطراف بنسبة 52% وتمثلت بفقدان الأطراف الأمامية والخلفية وتضخم الأطراف الأمامية واستطالتها واعوجاج الأطراف الخلفية وتضخم أمشاطها والذي قد يكون بسبب موت خلايا الاديم المتوسط التي تسبب بعيوب الاطراف ومنها ضمور الاطراف او بسبب غياب المنطقة الحافية القمية للأديم الظاهر (Poswillo, 1975) أو حدوث الموت الخلوي في المناطق المتعددة من الطرف فضلا عن تغيرات في سلوك الاديم المتوسط الطرفي وكذلك في كبح تشكل الغضاريف وتشوهها ومن ثم تشوه الاطراف والأصابع (Kochhar, 1977).



الصورة 13: منظر أمامي لجنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم يلحظ تشوه المنطقة العجزية القطنية بظهور القيلة النخاعينية بشكل ورم كيسوي(1) تضخم الأطراف الأمامية واستطالتها(2) اعوجاج الأطراف الخلفية وتضخم أمشاطها(3) وذنب سميك ملتوي(4)

في حين أشار (Moustafa and Ghanem, 2011) إلى أن ضمور الأصابع والأطراف قد يعود إلى الموت المبرمج للخلايا والذي بدوره يتسبب في حدوث تشوهات الأطراف وضمور بعضها أو ربما يعود إلى غياب المنطقة الحافية القمية للأديم الظاهر وهذا مشابه لما هو كائن في دراستنا الحالية. كما وإن فقدان الأطراف ينسجم مع ما اشار اليه (Santos *et al.*, 2009) بشأن ضمور الأطراف الأمامية والخلفية. يعود السبب في تشوه الأطراف في دراستنا ربما إلى تأثير المخدرات على نمو الغضاريف مما يؤدي إلى قصر في عظام الأطراف وتشوهها وهذا يتفق مع ما أشار إليه الباحثون (Deluca *et al.*, 2000) من تشوه الأطراف عند مواليد الجرذان، والحيالي (2004) في مواليد الفئران وجبر (2009) في مواليد الفئران. كما اظهرت النتائج اجنة ممسوخة فاقدة للأطراف الأمامية والخلفية وظهور الجلد بشكل مجعد وليونته دلالة على تشوه الجهاز الهيكلية ربما يعود السبب الى ان الادوية المخدرة والمسكنة تؤثر في بناء البروتين في اللبائن وربما هذا ما اثر على البناء السوي للجنين (McKee *et al.*, 2006) او في تقليل عمليات بناء البروتين التي اخر النمو في الاجنة فظهرت الاجنة صغيرة وممسوخة (Padmanbhan *et al.*, 2003). وربما يكون بسبب تأثير المواد المخدرة على تطور الجهاز الهيكلية وهذا يتطابق مع ما اشار اليه (Miller and Hyatt, 1992) من أن المواد المخدرة تؤثر على الجهاز الهيكلية وتكوين العظام وصغر حجم الاجنة.

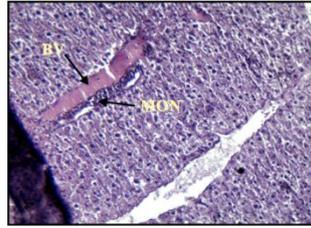
وتشوه الذنب بنسبة 42% وتمثل بفقدان الذنب وذنب رفيع مستقيم أفقي وذنب سميك ملتو (الصورة 14). وهذا ينسجم مع ما أشارت اليه البجاري (2011) من ان تعريض اناث الفئران الحوامل لدخان السكائر (مرة واحدة، مرتين) يوميا يسبب ظهور ذنب سميك معقوف، وهذا مماثل لما أشار إليه المطيري (2007) عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الجيستامبين من ظهور التواء الذنب وقصره وربما يعود السبب إلى عدم انغلاق الجزء الخلفي للأنبوب العصبي.



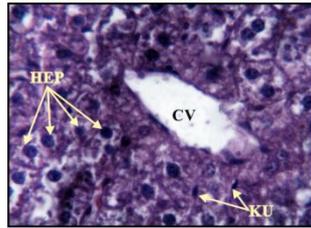
الصورة 14: منظر جانبي لجنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء بتركيز 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ استقامة وازرقاق المنطقة الجذعية (1) انتفاخ المنطقة البطنية الظهرية وتشوهاها (2)

خامسا: التغيرات النسجية المرضية في كبد الامهات الحوامل

اشار الفحص المجهرى لكبد اناث الفئران الحوامل التي تم تعريضها لجرعة 1500 ملغم/كغم من وزن الجسم من دخان الغراء الى احتقان الاوعية الدموية بين الفصيصات وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية احادية النواة بالقرب من هذه الاوعية (الصورة 15) مقارنة بمجموعة السيطرة (الصورة 16).

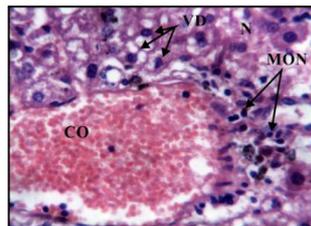


الصورة 15: مقطع مستعرض لكبد انثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء (1500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ تجمع كثيف للخلايا الالتهابية احادية النواة (MON) قرب الوعاء الدموي (BV) المحتقن في الباحة البابية. (ملون H&E، تكبير 100X).

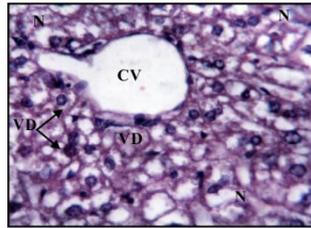


الصورة 16: مقطع مستعرض في كبد انثى فأر حامل لمجموعة السيطرة اذ يلحظ ان متن الكبد مكون من خلايا متعددة الاضلاع (HEP) ذات انويه كروية ومركزية وتنتظم هذه الخلايا حول الوريد المركزي (CV) بشكل شعاعي. ويلحظ أيضا وجود عدد قليل من خلايا كوبفر (KU). (ملون H&E، تكبير 400X).

اما عند التعريض لجرعة 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم من الغراء ينتج عنه احتقان الاوعية الدموية وبتكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية وارتشاح طفيف للخلايا الالتهابية بالقرب من الاوعية الدموية (الصورة 17 و 18) هذه التغيرات تشبه تلك سجلها الباحثين (Toros et al., 2013) للذان وجدا ان التعرض المزمن لاستنشاق المرققات في الجرذان ادى الى حدوث نخر بؤري والتهاب ورمي granuloma والتهاب بابي portal inflammation وهي تغيرات مميزة لالتهاب الكبد السمي toxic hepatitis. ويمكن ان تكون هذه التغيرات ناتجة عن الاجهاد التاكسدي الذي يسببه استنشاق الغراء (Martinez-Alfaro et al., 2011). كما أشار (NIOSH, 2000) إلى أن استخدام النشوقات في الجرذان ادى الى اضرار في الكبد والكلى على شكل نتخرات واسعة وكذلك يتفق مع ما جاءت به (عبد الفتاح و القطان، 2012).

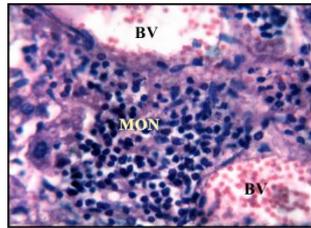


الصورة 17: مقطع مستعرض لكبد انثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء (2500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ احتقان الوعاء الدموي وارتشاح الخلايا الالتهابية احادية النواة (MON) وتنكس فجوي (VD) ونخر (N) الخلايا الكبدية. (ملون H&E، تكبير 400X)



الصورة 18: مقطع مستعرض لكبد انثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء (2500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ تنكس (VD) ونخر (N) الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (CV). (ملون H&E، تكبير 400X).

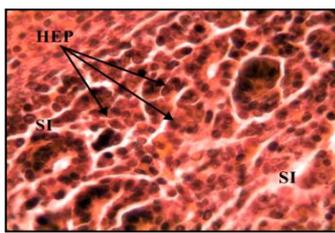
اما عند التعريض لجرعة 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم من الغراء فينتج عنه احتقان الاوعية الدموية وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية حولها (الصور 19) وهذا يتفق مع اشارت اليه القطان وآخرون (2008)



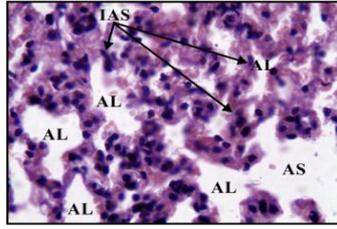
الصورة 19: مقطع مستعرض لكبد انثى فأر حامل معرضة لدخان الغراء (3500 ملغم/كغم من وزن الجسم اذ يلحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية (MON) حول الاوعية الدموية (BV) واحتقان هذه الاوعية. (ملون H&E، تكبير 400X).

سادسا: الآفات المرضية المجهرية في كبد الاجنة

أشار الفحص المجهرى لكبد اجنة الفئران التي تم تعريض امهاتها لجرعة 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم من دخان الغراء الى حدوث تغيرات مرضية شملت تغلط انويه الخلايا الكبدية واضطراب ترتيب هذه الخلايا وتوسع الجيبانيات (الصورة 20). مقارنة بمجموعة السيطرة (الصورة 21).

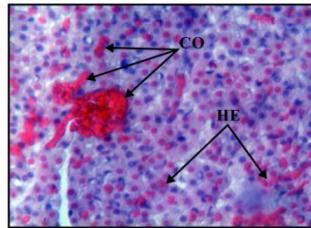


الصورة 20: مقطع مستعرض لكبد جنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء 2500 ملغم/ كغم من وزن الجسم اذ يلحظ غياب الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية (HEP) وتوسع الجيبانيات (SI). (ملون H&E، تكبير 400X).

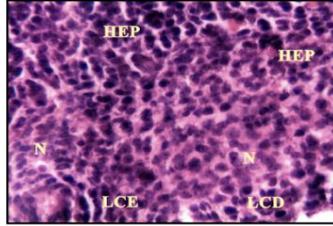


الصورة 21: مقطع مستعرض لكبد جنين فأر لمجموعة السيطرة اذ يلحظ عدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية وظهور فجوات (VA) مفردة كبيرة في هيولي هذه الخلايا وشدة اصطباغ بعض الخلايا الكبدية (السهم). (ملون H&E، تكبير 400X)

أما في أجنة الفئران التي تم تعريض امهاتها الى جرعة 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم من دخان الغراء فقد اظهر الفحص المجهرى للكبد احتقان الاوعية الدموية وحدث الانزفة في النسيج الكبدي ونخر بؤري للخلايا الكبدية (الصورتين 22 و 23). هذه النتيجة مشابهة لتلك التي سجلها الباحثون (Toros *et al.*, 2013) في الجرذان البالغة. وقد رصد الباحثون (Park *et al.*, 2003) التهاب الكبد السمي toxic hepatitis في شخص استنشاق الغراء لمدة ثلاث سنوات لغرض الحصول على الجذل euphoria. كما وجد الباحثون (Carabez *et al.*, 1998) ان تعريض الجرذان الى استنشاق الغراء لمدة 14 اسبوع سبب ترسبا هائلا للكلايوجين glycogen في الخلايا الكبدية وزيادة القطيرات الدهنية في هيولي هذه الخلايا وترسب مادة تشبه الغروان الليفي وتوسع معقدات كولجي Golgi complexes وزيادة في عدد الاجسام الحالة. ويمكن ان تعد التغيرات المرضية الموصوفة في الدراسة الحالية الاولى من نوعها وذلك لعدم وجود اية دراسة مماثلة في النشريات العلمية.



الصورة 22: مقطع مستعرض لكبد جنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم اذ يلحظ احتقان (CO) الاوعية الدموية وحدث النزيف (HE) في المتن الكبدي. (ملون H&E، تكبير 400X).



الصورة 23: مقطع مستعرض لكبد جنين فأر من ام تم تعريضها لدخان الغراء 3500 ملغم/ كغم من وزن الجسم اذ يلحظ الترتيب غير المنتظم للخلايا الكبدية (LCE) ونخر (N) بعض هذه الخلايا. (ملون H&E، تكبير 400X).

المصادر العربية

- آل فتحي، محمد يونس (2005). تأثير الجرعات العالية من عقار Diltiazem في إحداث التشوهات الخلقية الظاهرية وبعض التشوهات القلبية النسجية لجنين الفأر الأبيض السويسري. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق.
- البجاري، روعة سعد عبد الله (2011). التشوهات الخلقية العيانية والآفات النسجية المرضية لبعض أعضاء الجسم المحدثة بالتدخين السلبي في إناث الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل ونسلها. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق.
- البرواري، بيداء عبد العزيز محمد صالح (2013). دراسة تأثير بعض العوامل الكيميائية والفيزيائية في إحداث التشوهات العيانية والآفات النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران *Mus musculus* الحوامل ونسلها. أطروحة دكتوراه، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق.
- جبار، علي خضير عباس (2009). تأثير عقار البايروكسيكام في إحداث آفات نسجية وبضع تغيرات كيموحيوية في بعض أعضاء الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل وتشوهات مظهرية لأجنحتها. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت، العراق.
- جبر، فائزة ناصر طعمه (2009). بعض التشوهات المظهرية والآفات النسجية المحدثة بعقار الباراسيتول (الاسيتامينوفين). في كبد ورحم الفئران البيض الحوامل، رسالة ماجستير، جامعة تكريت، العراق.
- حسين، راشد خميس (2009). التشوهات الظاهرية والآفات النسجية لبعض أعضاء الجسم المحدثة بالجرعات العالية لفيتامين C في الجرذان البيضاء *Rattus norvegicus* الحوامل وأجنحتها. رسالة ماجستير، جامعة تكريت، كلية التربية، العراق.
- الحمود، محمد حسن؛ يوسف، وليد حميد (2005). علم الأجنة الطبي (الجهاز القلبي الوعائي، الجهاز البولي التناسلي، الرأس، الإذن، العين، الجهاز العصبي المركزي). الأهلية للنشر والتوزيع عمان، الأردن. ص 109-308.
- حمودي، هاني مال الله (2005). دراسة تأثير الباراسيتامول (الاسيتامينوفين) في التكوين الجنيني للفأر الأبيض السويسري *Mus musculus*. مجلة التربية والعلم، 7(1)، 149-165.
- الحيالي، جنان حسيب عبد الفتاح (2004). تأثير الجرعات العالية من فيتامين A على إحداث التشوهات الخلقية الظاهرية وبعض التشوهات النسجية في جنين الفأر الأبيض السويسري *Mus musculus*. أطروحة دكتوراه، كلية العلوم، جامعة الموصل، العراق.

- سعدالله، ريا غالب (2009). تأثيرات الايثامبيوتول المرضية لبعض أجزاء الجهاز العصبي المركزي في أجنة الفار. المجلة العراقية للعلوم البيطرية. **23**، (393-402).
- السلطان، ريا غالب سعد الله (2005). تأثير بعض أدوية التدرن الرئوي الريفامبين Rifampicin والبايرزينايد Pyrazinamide على تكوين الجهاز العصبي المركزي وإحداث تشوهات في الفار الأبيض السويسري *Mus musculus*. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق.
- طيفور، سندس محمد (2009). التأثيرات المظهرية والنسجية لعقار الديكساميثازون على بعض أعضاء الجسم في إناث الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل ونسلها. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة تكريت، العراق.
- عبد الفتاح، جنان حسيب؛ القطان، منتهى محمود (2012). تأثير مسحوق الميرامية على الصورة الدموية والنسجية للكبد وعضلة القلب في ذكور الفئران البيض. مجلة علوم الراقدين. **23**، 1-14.
- عبد المجيد، التهامي محمد (1999). أسس علم الأجنة. جامعة الملك سعود للنشر الأهلي والمطبعي، السعودية، ص 451.
- القطان، منتهى؛ عبد الفتاح، جنان؛ الحديدي، عبير (2008). تأثير مسحوق رايزومات الزنجبيل على بعض الصفات الفسلجية والنسجية والكيموحيوية لذكور الأرانب البيض. مجلة علوم الراقدين. **19**(2)، 72-84.
- المطيري، خلدون بن حامد بن حفيظ (2007). التأثيرات السمية والتشويهية والوراثية والخلوية لعقار الجيستامين المضاد للسرطان على الفئران المختبرية. رسالة ماجستير، قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة الملك سعود، الرياض.
- النجار، رعد أحمد عباس (2006). تأثير التدخين اللاإرادي والكحول على التكوين الجنيني والتركييب النسجي للعين وإحداث تشوهات في جنين الفار الأبيض السويسري *Mus musculus*. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق.
- النعيمي، أروى إدريس محمد (2012). دراسة مقارنة لتأثير بعض المشروبات الحاوية على الكافيين في إحداث التشوهات العيانية النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل وأجنيتها. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة الموصل، العراق

المصادر الأجنبية

- Al-Enazy, K.M. (2001). The teratogenic, Toxic, Antifertility and cytogenetic effects of cyclophosphamide in SWR/ Mice. M. Sc. Thesis, King Saud University. 198 p.
- Angelli, G.; Del Farero, A.; Parise, P. (1986). Cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: is the N-methyltetrazol side chain the culprit antimicrob agents chemother., **29**, 1108-1109.
- Bancroft, J.D.; Steven, A.(1982). "Theory and Practice of Histological Techniques". 2nd ed. Churchill living stone, Edinburgh, London and New york. pp. 501-513.
- Bassi, J. A.; Rosso, P.; Moessinger, A.C.; Blanc, W.A.; James, L.S. (1984). Fetal growth retardation due to maternal tobacco smoke exposure in the rat. *Pedia. Res.*,**18**, 127-130.
- Baydala, L.(2010). Inhalant abuse. *Pediatr. Child Health*, **15**(7), 443-448.
- Behnke, M.; Smith, V.C. (2013). Prenatal substance abuse: Short-and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*, **131**(3), e100g- e1024.
- Biernacki, B.; Wofodarezyk.; B.; Minta, M. (2000). Effect of sodium valporate on rat embryo development invitro. *Bull. Vet. Intspulaway.*,**44**, 201-205.
- Blekley, P.M.; Scott- WJ.J.R. (1984). Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. *Toxical. Appl. Pharmacol.* **27**(2), 355-363.
- Brambrink, A.M.; Evers, A. S.; Avidan, M.S.; Farber, N. B.; Smith, D. J.; Martin, L. D.; Dissen, G. A.; Creeley, C. E.; Olney, J. W. (2012). Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal Rhesus macaque brain. *Anesthesiology*, **116**(2), 372-384.
- Brouette, T.; Anton, R. (2001). Clinical review of inhalants. *Am. J. Addict.*, **10**, 79-94.
- Brown, A.S.; Reid, A.D.; Leamen, L.; Cucevic, V.; Foster, F. S. (2004). Biological effects of high-frequency ultrasound exposure during mouse organogenesis. *Ultra. Med. Biol.*, **30**(9), 1223-1232.

- Carabez, A.; Sandoval, F.; Palma, L. (1998). Ultra structural changes of tissues produced by inhalation of thinner in rats. *Microsc. Res. Tech.*, **40**, 56-62.
- Citron, K.M.; Thomas, G.O. (1986). Ocular toxicity from Ethambutal. *Thorax*. **41**, 737-739.
- Collin, J.H.; Otto, M.E. (2003). Identification of novel roles of the cytochrome P450 system in early embryogenesis; Effect on visulogenesis and retinoic acid homeostasis. *Amer. Soci. Microbe.*, **23**(17), 6103-6116.
- Cook, J.D. (2003). Biochemical markers of alcohol use in pregnant woman. *Clin. Biochem.*, **36**(1), 9-19.
- Copp, A.; Chein, I.; Hensor, J. (1994). Development bases sever neural tube defect in the loop-tail (LP) mutant mouse: use of microsatellite DNA markers to identify embryonic genotype. *Dev. Bio.*; **165**. 20-29.
- Dehkordi, R.A.F.; Bigham-Sadegh, A.; Vajdi, N. (2014). The effects of intra-articular tramadol administration on histopathological indices in rat knee joints. *Vet. Arhiv.*, **84**(6), 667-676.
- Deluca, F.; Uyeda, J.A.; Mericq, V.; Mancilla, E.E.; Yanoviski, J. A.; Barnes, K.M.; Zile, M.H.; Baron, J. (2000). Retinoic acid is potent regulator plate chondrogenesis. *Endocrinology*. **14**(1), 346-353.
- Drug Bank (2005). Ethopropazine. www.drugbank.ca/drugs/DB00392.
- Edler, A.; Wejbor, M.; Bornemann-Cimenti, H.; Michaeli, K.; Sandner-Kiesling, A. (2012). The toxic effect of ketamine on the central nervous system- potential hazard or safe to use? *7AP2-7. Europ. J. Anaesth.*, **29**, 108.
- Fazel, A.; Jalali, M. (2002). Experimentally- induced exencephaly and spina bifida in mice. *Original Article. Email: fazelalireza@hotmail.com* .
- Fox, T.P.; Oliver, G.; Ellis, S.M. (2013). The destructive capacity of drug abuse: an overview exploring the harmful potential of drug abuse both to the individual and to society- *ISRN Addiction*, Volume 2013 (2013), Article ID 450348, 6 pages (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/450348>).
- Fujimora, H.; Yamada, F.; Shibukawa, N. (1965). The effect of tuberculosis on the fetudian experimental production of congenital anomaly rat by ethionamide proc. *Cong. Anon. Res., JPN.*, **5**, 34-35
- Gao, Y.; Yang, H. (1996). Effects of diagnostic ultrasound of early pregnancy. *Ch. J. OBS and Gyn.*, **31**(3), 156-158.
- Grond, S.; Sablotzki, A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.*, **43**(13), 879-923.
- Haug, K.; Irgens, L.M.; Skjaerven, R.; Markestadt, T.; Baste, V.; Schreuder, P. (2000). Maternal smoking and birghweight: effect modification of period. Maternal age and paternal smoking. *Acta. obstet. Gynecol. second.*, **79**, 485-489.
- Hunter, E.S.; Warren, W.K. (1997). NIEHS technical report on the Reproductive, Developmental and General Toxicity studies of pyrazinamide. *AIDS Therapeutics Toxicity Report*. N. **1**, 1-21.
- Hurle, J.M.; Granan, Y. (1986). Inter digital 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.*, **176**, 393-399.
- Jauniaux, E.; Burton, G.J. (2007). Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum. Dev.*, **83**, 699-706.
- Jenner, M.S. (2011). International Drug trafficking: a global problem with a domestic solution. *Indiana J. Global Legal Studies*, **18**(2), 901-927.
- Jones, H.E.; Balster, R.L. (1998). Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, **25**(1), 153-167.
- Kochhar, D.M. (1977). "Abnormal Organogenesis in the Limbis". In: (J.G. Wilson; and F.C. Fraser; eds). "Handbook of Teratology". V. 2, pp. 453-479. Plenum crop, New York.

- Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N.; Aster, J. C. (2010). "Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease". 8th ed., Saunders/ Elsevier, Philadelphia, pp. 414-420.
- Leyene, C.I.; Carrington, M.J. (1985). The inhibition of proteinlysine 6-oxidase by various lathyrogens: Evidence for two different mechanisms. *Biochem*, **232**, 293-269.
- Lorenc, J.D. (2003). Inhalant abuse in the pediatric population: a persistent challenge. *Curr. Opin. Pediatr.*, **15**, 204-209.
- Luna, L.G. (1968). "Manual of Histological Staining Methods of Pathology". 3rd ed. Mc-Graw Hill Com., New York, pp.258-301.
- Martinez-Alfaro, M.; Alcaraz-Contreras, Y.; Carabez-Trejo, A.; Leo-Amador, G.E. (2011). Oxidative stress effeces of thinner inhalation. *Indian J. Occup. Environ. Med.*, **15**(3), 87-92.
- Maruff, P.; Bums, C.B.; Tyler, P.; Currie, B.J.; Currie, J. (1998). Neurological and cognitive abnormalities associated with chronic petrol sniffing. *Brain*. **121**, 1903-1917.
- Marx, J.A.; Hockberger, R.S.; Wall, R.M.; Adams, J. (2002). "Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice". 5th ed. St. Louis: CV Mosby, pp. 400-2396.
- McGinnis, J.M.; Foege, W.H. (1999). Mortality and morbidity attributable to use of addictive substances in the United States. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, **111**(2), 109-118.
- McKee, E.E.; Ferguson, M.; Bentley, A.T.; Marks, T.A. (2006). "Inhibition of Mammalin Mitochondrial Protein Synthesis by Oxazolidinones". *Antmicrobial Agents and Chemotherapy*, June, pp. 2042-2049.
- Meadows, R.; Verghese, A. (1996). Medical complications of glue sniffing. *South Med. J.*, **56**, 455-462.
- Medion, J.; Cojocarasu, O.; Banu, E.; Quendeville, A. C.; Halimi, P.; Odrad, S. (2007). Reversible encephalopathy syndrome secondary to sunitinib for metastatic cell carcinoma patient. *Tray. Oncal.*, **2**, 193-195.
- Miller, W.H.; Hyatt, M.C. (1992). Perinatal substance abuse. *Am. J. Drug. Alcohol Abuse*. **18**, 61-247.
- Moustafa, A.M.; Ghanem, A.E.A. (2011). Effect of acute trihexyphenidyl abuse on rat motor area of cerebral cortex: light and electron microscopic study. *The Egyptian J. Histology*, **34**(4), 687-696.
- NIOSH. The National institute for Occupational safety and helath. (2000). Hazard Control: Control of axposure to perchloroethylene in commercial Dry cleaning (Machine Deisgn). *Applied Occupational and Environmental Hygeine*. **15**(1),11-12.
- Ormerod, P. (2001). Tuberculosis in pregnancy and puerperium. *Thorax*. **56**, 494-499.
- Oyedele, O.O.; Kramer, B. (2008). Acute ethanol administration causes malformations but dose not effect cranial morphometry in neonatal mice. *Alcohol.*, **42**(1), 7-21.
- Padmanbhan, D.B.; Pitsavos, C.; Chrysohoou, C.; Kokkinos, P.; Toutouzas, P.; Stefanadis, C. (2003). The shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case control study. *J. Nutrition.*; **133**(10), 3228-32.
- Park, C.K.; Kwon, K.T.; Lee, D.S.; Jo, C.M.; Tak, W.Y.; Kweon, Y. O.; Kim, S.K.; Choi, Y.H. (2003). A case of toxic hepatitis induced by habitual glue sniffing. *Taehan Kan Hakhoe Chi.*, **9**(4), 332-336.
- Parrott, A.C. (1999). Does cigarette smoking cause stress? The American psychologist. *The Laryngoscope.*, **54**(10), 20-817.
- Poswillo, D. (1975). Haemorrhage in development of the face. *Birth Defects.*, **11**, 61-67.
- Radojicic, J.; Tanic, T.; Radojicic, A. (2006). Smoking in pregnancy—the risk factor for the development of lip and palate defts with fetus. *Medic. Biol.*, **13**, 44-48.
- Rebecca, J.; Schmidt.; Paul, A.R.; Trudy, L.B. (2009). Maternal caffeine consumption and Risk of neural tube defects. *Birth Defects Research (part A)*; **85**, 879-889.
- Sanofi-Aventis Canada Inc. (2010). St. Elzear Blrd West leval. Quebe H7/24A8. Claforan. www. Sanofi.com.

- Santos, N.S.S.; Biscaro, M.D.D.; Santos, B.C.L.; Moraes, S.G. (2009). Congenital malformations in embryos of female mice exposed to alcohol and nicotinamid. *Einstein.*, **7**(1Pt1), 7-52.
- Scott, W.J.; Ritter, E.J.; Wilson, J.G. (1975). Studies on induction of pentadactyly in rats with cytosine arabioside. *Dev. Biol.*, **45**, 103-111.
- Stratmann, G. (2011). Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesthesia and the Pediatric Brain*, **113**(5), 1170-1179.
- Streffer, C.H.; Müller, W. (1996). Malformation after radiation exposure of preimplantation stages. *Int. J. Der. Biol.*, **40**, 355-360.
- The Last Glue Inc. (2014). All the details –the last glue Retrieved from Internet: www.thelastglue.com/all-the-details.html.
- Toros, A.B.; Yasar, B.; Ozel, L.; Kilic, G. (2013). Histopathological changes in the rat liver exposed to chronic thinner inhalation. *Gelis Tarihi*, 10.06. 2013. *Kabul Tarihi*, 15.08. 2013.
- Torshizi, M.; Saadatjoo, S.A.; Farabi, M. (2011). Prevalence of narcotics abuse and their complications in pregnant women referring to the obstetric department of valiasr hospital. *Birjabd. J. Jahrom University of Medical Sci.*, **9**(3) Fall 2011.
- Wang, C.; Sadovoa, N.; Fu, X.; Schmued, L.; Scallet, A.; Hanig, J. (2005). The role of N-methyl-D-aspartate receptor in Ketamine- induced apoptosis in rat forebrain culture. *Neurosciences*, **132**, 967-977.
- Williams, J. F.; Storck, M. (2007). American academy of pediatrics committee on substance abuse. *Pediatrics*, **119**, 1009-1017.