

تأثيرات الايثامبيوتول المرضية لبعض أجزاء الجهاز العصبي المركزي في أجنة الفأر

ريا غالب سعد الله

قسم علوم الحياة، كلية التربية للبنات، جامعة الموصل، الموصل، العراق
Email: rayya1977@yahoo.com

الخلاصة

تناولت الدراسة الحالية تأثير عقار Ethambutol في التكوين الجنيني المظهري والتركيب النسجي لبعض أجزاء الجهاز العصبي المركزي في الفأر الأبيض السويسري باستخدام المجهر الضوئي. جرعت الإناث الحوامل فمويا بالعقار بتركيز تصاعدي ١٠، ١٥ و ٢٥ ملغم/كغم من وزن الجسم ابتداء من اليوم السابع للحمل وحتى اليوم ١٨ من الحمل. أوضحت النتائج عدم ظهور أية تشوهات مظهرية ونسجية عند التجريب بالعقار في تركيز ١٠ ملغم/كغم في حين اظهر التركيز ١٥ ملغم/كغم تشوهات مظهرية بنسبة (١٤٪) تمثلت مظهريا بانتفاخ الجذع، تقوب في المنطقة البطنية للجنين. أما نسجيا فقد حصل نخر في الجزء الأمامي من العدسة وتخلخل في الألياف العدسية في بقية أجزائها كما ظهر نخر في الدماغ الأمامي مع تجمع لحبيبات ميلانية في احد فصيصات الدماغ الأمامي مع تخثر في الأوعية الدموية. أما عند التركيز ٢٥ ملغم/كغم بلغت الأجنة المشوهة مظهريا نسبة (٢٠٪) تمثلت مظهريا بانخفاض أوزان الأجنة ونزف دموي مع تشوه في القدم اليسرى. أما نسجيا ظهر تلف في العدسة وخرب وانغماد في جزئها الأمامي مع انفصال طبقة الخلايا العقدية كما ظهرت الشبكية المزدوجة مع تلف مكونات العدسة وحصول تفجي ونخر في بعض مكونات الدماغ الأمامي وحصول نخر في الدماغ الوسطي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

Pathological effects of ethambutol on some parts of the central nervous system of mouse embryos

R. K. Saadalla

Department of Biology, College of Education, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

The present study carried out to investigate at the level of light microscope. The pregnant females was ingested with ethambutol orally at 10, 15, 25 mg/kg body weight daily, which started at the 7th day of pregnancy until 18th day of pregnancy. The result revealed that at 10mg/kg no morphological and histological malformations. While the concentration 15 mg/kg appeared morphological malformations with ratio 14% which morphologically represented by swelling trunk, pores in ventral region of embryos. histologically there were necrosis in the anterior part of lens, rarefaction in the fibers of lens in other parts, necrosis in arch encephalon with accumulation of melanin granules in one lobules of archencephalon and coagulation in the vessels. At 25 mg/kg, the ratio of deformed embryos was 20% which morphologically represented by decrease their weight, bleeding and malformations in the left foot. Histopathologically there were injuries in the lens such as, edema and invagination in its anterior part with separation the ganglion cells of retina, a duplicated retina appeared. necrosis, vacuolation occurred in the some components of arch encephalon, and necrosis in the mesencephalon in contrast with control group.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

المقدمة

(١٥،١٦) وحددت الجرعة وفق معادلة نسبة الوزن ملتر /غم من وزن الجسم (١٧). تم تشريح إناث الفأر الحوامل في اليوم ١٨ من الحمل، حضرت الشرائح المهجرية اعتمادا على الطريقة التي ذكرها الباحث (١٨) ثبتت الأجنة في محلول بوين وغسلت العينات بالكحول الايثيلي ٧٠٪ تمت عملية الانكاز باستخدام تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي وروقت وطمرت في شمع البرافين النقي ذي درجة الانصهار ٥٤°م وصبت في قوالب حديدية وقطعت بسمك ٧ مايكروميتر، ولونت بملون الهيماتوكسلين-ايوسين المزدوج. حملت الشرائح بمادة الـ DPX وفحصت بالمجهر الضوئي المركب وصورت المقاطع النسجية باستعمال مجهر مركب مزود بآلة تصوير.

النتائج

مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر (اليوم ١٨ من الحمل)

اظهر الوصف المظهري لجنين الفأر الأبيض معدل طول الجنين (١٧،٥) ملم ومعدل وزن (٠،٨) غم. بلون احمر فاتح بشكل مشابه للحرف C. وتمايز حويصلات الدماغ فضلا عن اتضاح ملامح الوجه بشكل متطاول، ونمو صيوان الأذن وبروزه على جانبي الرأس مع العينين المقفلتين. والتفاف الذيل وبروزه نحو الأعلى بصورة مستقيمة. وتمايز الأطراف الأمامية والخلفية ووضوح الأصابع فيها الشكل (١).



الشكل ١: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ شكل الجنين واتضاح الدماغ وحويصلاته. 1 X.

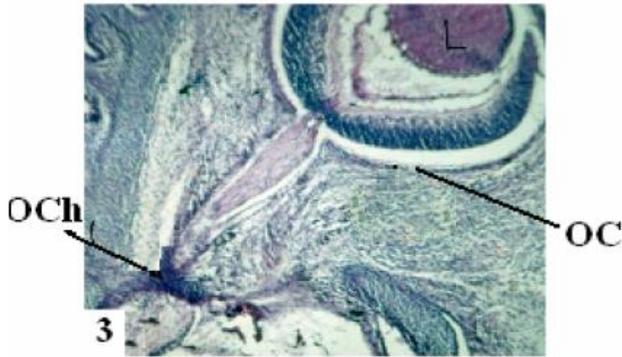
اظهر الفحص النسجي لجنين الفأر الأبيض للمقاطع المتسلسلة إلى تمايز مقدم الدماغ الأنتهائي Telencephalon وبداية اتضاح البطينين الجانبيين الأول والثاني First and second lateral ventricles (I,II) وتمايز الظهارة العصبية التي تؤلف جدار

يعد الجهاز العصبي المركزي (Central nervous system) من أهم الأجهزة الحيوية في جسم الحيوانات ومنها اللبائن التي تكون هدفا لتأثير عوامل متعددة ومن ضمنها تأثير العقاقير (١) حيث تظهر دلالات تكوين الجهاز العصبي في مراحل مبكرة من عمر الجنين من الأديم الظاهر Ectoderm وبعد تكوين الصفيحة العصبية تظهر أولى تلك الدلالات، إذ يتكون منها كل أجزاء الجهاز العصبي المركزي (٢،٣). لقد اهتم علماء الأجنة كثيرا بدراسة التشوهات الخلقية ومسبباتها وأدى ذلك إلى انتشار فرع مهم من العلوم الطبيعية الحيوية وهو علم المسوخ التشوهات الخلقية (مبحث المسخيات Teratology) (٤) ولقد ركزت عدد من الدراسات على الأنبوب العصبي في القوارض وبضمنها الفئران في مجالات بحثية متعددة (٥-٧) ونظرا لوجود تشابه بين الفئران والإنسان في مجالات عدة وبضمنها الناحية التطورية الجنينية، فقد ركز الباحثون عليها في اتجاهات بحثية عدة (٨،٩) فضلا عن استخدامها في البحوث البيولوجية والطبية ومن ضمنها الدراسات الدوائية وعلى الرغم من كفاءة هذه العقاقير في معالجة الأمراض التي تصيب المرأة الحامل ومن ضمنها العقاقير المضادة للتدرن الرئوي Anti tuberculosis drugs والتي تعطى للمرأة الحامل المصابة بداء السل (١٠).

لذا جاء الهدف من الدراسة الحالية التي تسهم في إضافة معرفة جديدة للعلاج بالحقل الطبي لعقاقير التدرن الرئوي ومنها عقار Ethambutol والتي يتزامن إعطائها مع خطر محتمل على الجنين مظهرها ونسجيا خلال فترة الحمل Pregnancy عند استخدام الجرعات العالية من العقار.

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية على الفأر الأبيض السويسري Mus musculus. معدل أوزانها ٢٠غم، ذات صحة جيدة، تم اختيار حيوانات التجربة بعمر (١٠-١٢) أسبوع لكلا الجنسين ووضعت تحت ظروف مختبرية موحدة (١١) ووضعت الإناث المهياة للإخصاب مع الذكور وبنسبة ذكر واحد مع ثلاث إناث في كل قفص صغير، تم التأكيد من حصول التزاوج بمشاهدة السداة المهبلية (Vaginal plug) (١٢) وعد يوم التزاوج هو اليوم الصفرة من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل (١٣). استعمل في هذه الدراسة عقار Ethambutol بشكل أقراص يحوي كل قرص منها على (٤٠٠) ملغم من المادة الفعالة (١٤،١٥). تم تصميم التجارب باستخدام ٦٠ أنثى فأر حامل ووزعت على أربع مجاميع تجريبية شملت مجموعة السيطرة ١٥ أنثى فأر حامل تم تجريعها بالماء المقطر و ٣ مجاميع تجريبية ١٥ أنثى فأر حامل جرعت بالعقار عن طريق الفم بتراكيز تصاعديّة ١٠، ١٥ و ٢٥ ملغم/كغم من وزن الجسم



الشكل ٣: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ تمايز الكوب البصري (OC) وعدسة العين (L) واتضح التصالب البصري (OCh). ملون الهيماتوكسيلين-ايوسين. ٦٠X.

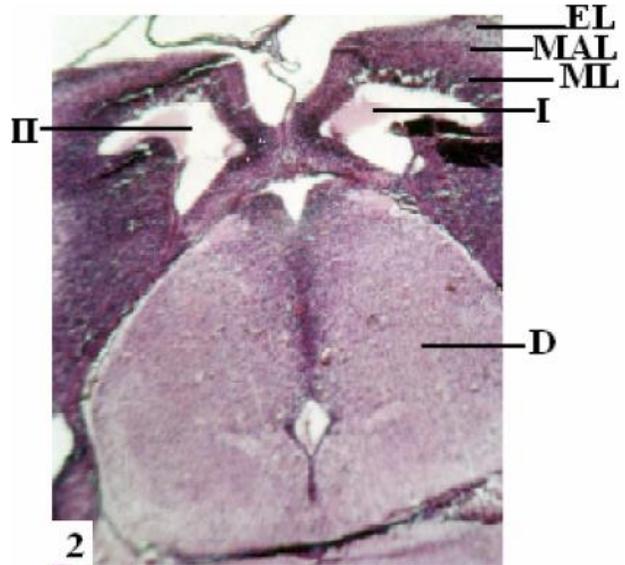


الشكل ٤: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار الايثامبوتول (Eth)Ethambutole بتركيز ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الملامح العامة للجنين مع مجموعة السيطرة. ١X.

المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ١٥ ملغم /كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل)

أوضحت نتائج الدراسة الحالية عند استخدام هذا التركيز إلى ظهور أجنة مشوهة مظهر يابنسبة (١٤٪) بمعدل طول (١٧) ملم ومعدل وزن (٠,٦٠) غم ومن ابرز التشوهات المظهرية الجذع المنتفخ Swelling trunk وجحوظ العينين، ونزف دموي Hemorrhage في منطقة الرأس وتقوب في المنطقة البطنية للجنين. الشكلين (٦، ٧).

الدماغ الى ثلاث طبقات هي البطانة العصبية Ependymal layer تليها الطبقة الغشائية Mantal layer ثم الطبقة الحافية Marginal layer والتي تمثل المادة البيضاء. فضلا عن اتضح الدماغ البيني (سرير الدماغ (Diencephalon) الشكل (٢).



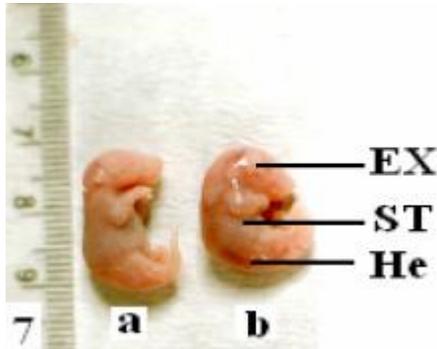
الشكل ٢: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في راس جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ تمايز البطين الجانبي للدماغ الأنتهائي First and second lateral ventricles (I , II) واتضح الظهارة العصبية لجدار الدماغ إلى ثلاث طبقات البشرة (EL) Epidermal layer، الجبة (Mantle layer (ML)، الحافية (MAL)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

فضلا عن وضوح الكوب البصري وعدسة العين الكروية الشكل داخل الكوب البصري، وظهور العصب البصري الذي يتصل بالعين اليمنى متجها إلى النصف الأيسر من الدماغ، يتقاطع مع العصب الذي يتصل بالعين اليسرى متجها إلى النصف الأيمن من الدماغ ليكون ما يعرف باسم التصالب البصري Optic chiasma. الشكل (٣).

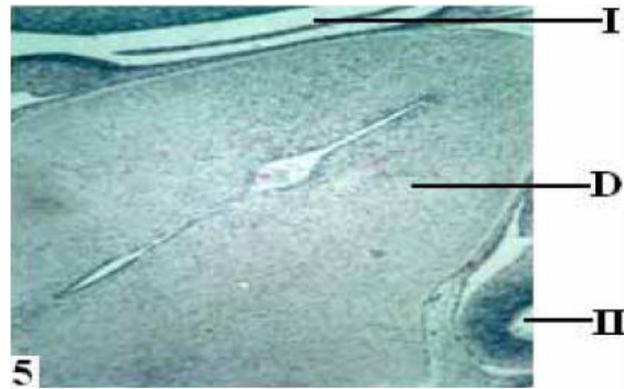
المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ١٠ ملغم /كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل)

أظهرت النتائج عدم ظهور أجنة مشوهة مظهرها من خلال تشابه الصفات المظهرية لما هو عليه في مجموعة السيطرة الشكل (٤). وكذلك تشابه الفحص النسجي للجهاز العصبي عند هذا التركيز مع السيطرة الشكل (٥).

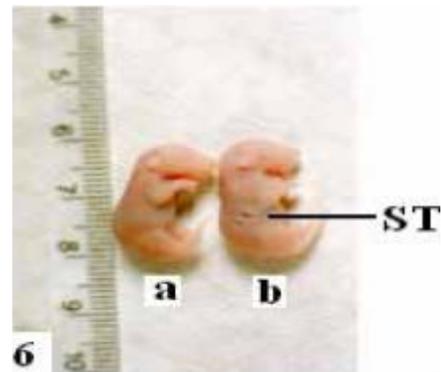
منطقة القزحية على جانبي العدسة وتخلخل في طبقات الشبكية في بعض المناطق منها الشكل (١٠).



الشكل ٧: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معامل بعقار (Eth) بتركيز ١٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ جاحظة (EX) Exophthalmia، عيون جاحظة (ST)، نزف دموي (He) Hemorrhage في المنطقة البطنية و الرأسية. ١X.



الشكل ٥: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الأمامية معامل بعقار (Eth) بتركيز ١٠ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الفحص النسجي مع مجموعة السيطرة من خلال اتضاح البطينين الجانبيين للدماغ الأنتهائي (I,II)، وتمايز الـ(D)، ملون الهيما توكسلين -ايوسين. ٣٢X.



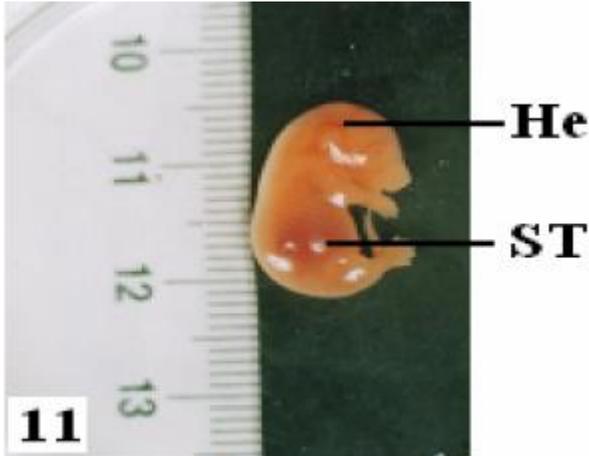
الشكل ٦: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معامل بعقار (Eth) بتركيز ١٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ تشابه الفحص النسجي مع مجموعة السيطرة من خلال اتضاح البطينين الجانبيين للدماغ الأنتهائي (I,II)، وتمايز الـ(D)، ملون الهيما توكسلين -ايوسين. ٣٢X.



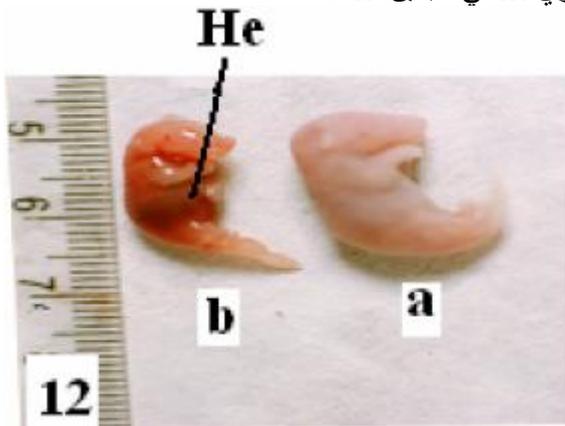
الشكل ٨: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض رأس في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل يمر بالمنطقة الأمامية معامل بعقار (Eth) بتركيز ١٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات التخر Necrosis (N) في الدماغ الأمامي مع تجمع لحبيبات ميلانية (M) في احد فصيصات الدماغ الأمامي مع احتقان في الأوعية الدموية (C). ملون الهيما توكسلين -ايوسين. 32X.

في حين اظهر الفحص النسجي حالات تنخر في الدماغ الأمامي مع تجمع لحبيبات ميلانية في احد فصيصات الدماغ الأمامي مع احتقان في الأوعية الدموية الشكل (٨). وظهور تكثف ونخر في الدماغ الأمامي الشكل (٩). كما أظهرت النتائج حصول أذى في بعض المكونات التركيبية للعين إذ ظهر نخر في الجزء الأمامي من العدسة وتخلخل في الألياف العدسية في بقية أجزائها كما ظهر خرب في

المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز ٢٥ ملغم /كغم من وزن الجسم (اليوم ١٨ من الحمل)
أوضحت نتائج الدراسة الحالية إلى ظهور مواليد مشوهة مظهرها بنسبة (٢٠٪) بمعدل طول (١٥) ملم ومعدل وزن (٠,٥٥) غم ومن ابرز التشوهات المظهرية انخفاض اوزان الاجنة وصغر حجم الاجنة ونزف دموي واحتقان في الجنين مع تشوه في القدم اليسرى وقصر الأطراف Micromelia. الأشكال (١١-١٣).



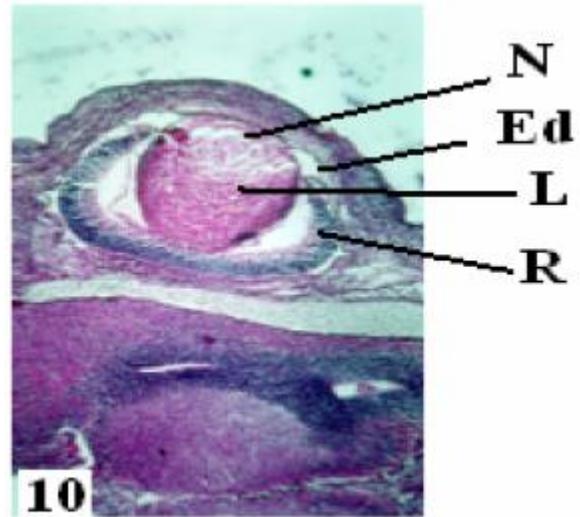
الشكل ١١: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ الجذع المنتفخ ST ، والنزف الدموي He في الجنين. ١X.



الشكل ١٢: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم/كغم من وزن الجسم. a. جنين سيطرة b. جنين مشوه. لاحظ صغر حجم الجنين والنزف الدموي He الحاد في مختلف اجزائه. ١X.

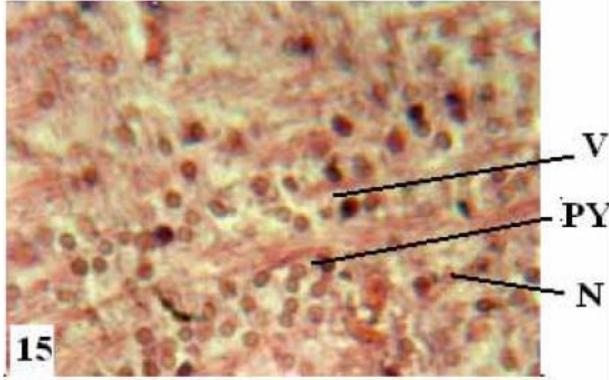


الشكل ٩: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ١٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ التكتف Pyknosis (PY) والتنخر (N) في الدماغ الامامي. ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٦٠X.

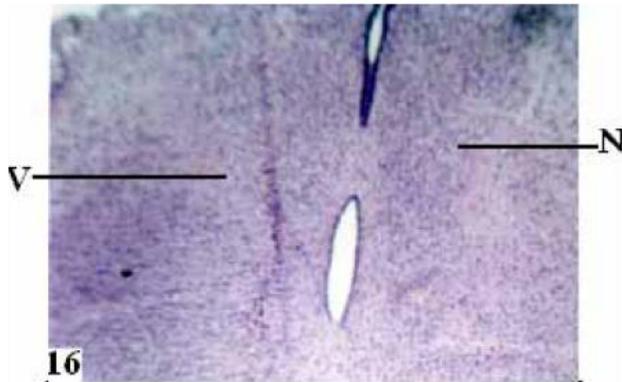


الشكل ١٠: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ١٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ التنخر (N) في الجزء الامامي من العدسة وتخلخل الالياف العدسية وطبقات الشبكية والخزب (Ed) الموجود في منطقة القرنية. ملون الهيماتوكسلين -ايوسين. ٦٠X.

وحصول تفجّي ونخر في بعض مكونات الدماغ الأمامي مع تكثف Pyknosis في بعض برورات الخلايا العصبية الشكل (١٥). وحصول نخر في الدماغ الوسطي الشكل (١٦). كما ظهر تلف في عدسة العين وخزب مع تكثف الخلايا الظهارية للمحفظة الشكل (١٧).

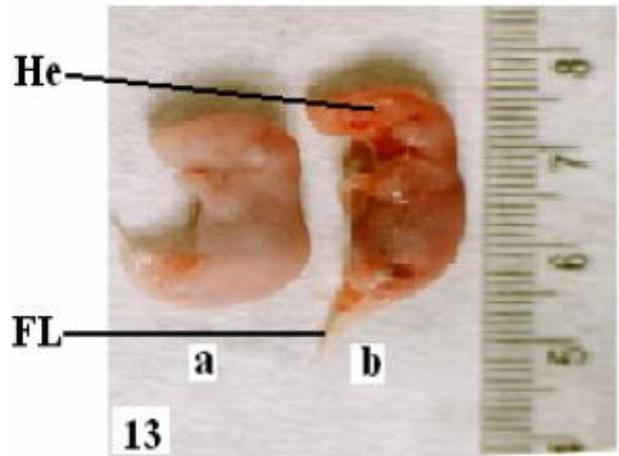


الشكل ١٥: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في رأس جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم يمر في الدماغ الوسطي لاحظ التخر (N) والتفجّي (V) والتكثف (PY). ملون الهيماتوكسيلين - ايويسين. ٦٠X.



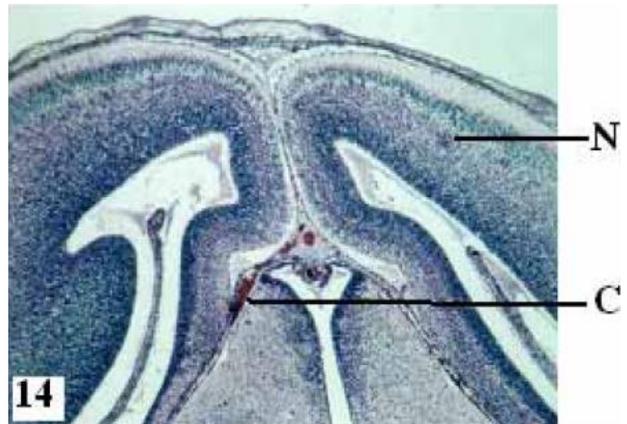
الشكل ١٦: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ التخر (N) والتفجّي (V) في نسيج الدماغ الوسطي. ملون الهيماتوكسيلين - ايويسين. ٦٠X.

وفي مؤخرة العدسة تكثفت كل مكوناتها وظهر فيها خلايا صباغية كثيفة وانغماد في جزئها الأمامي مع انفصال طبقة الخلايا العقدية للشبكية في احد أجزائها كما ظهر في نموذج آخر شبكية مزدوجة مع تلف مكونات العدسة وحصول خزب فيها مع تكثف Pyknosis الخلايا الظهارية للمحفظة الشكل (١٨). كما

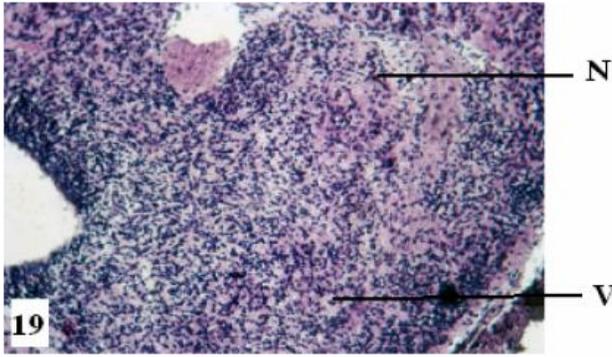


الشكل ١٣: صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. a. جنين سيطرة b. جنين مشوه لاحظ قصر Forelimb (FL) وتشوه الطرف الخلفي الأيسر يحمل اصبعين مشوهين كما يلاحظ النزف دموي (He) Hemorrhage. ١X.

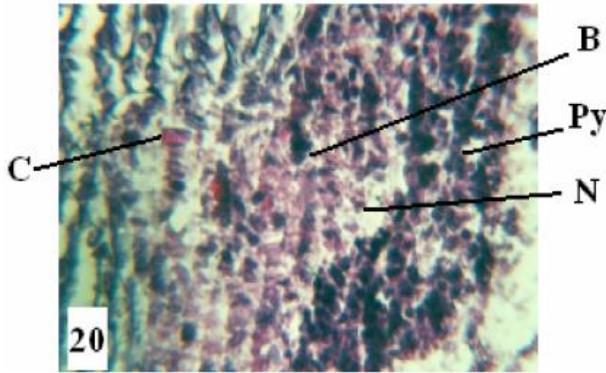
في حين اظهر الفحص النسيجي إضرارا كبيرة تمثلت بحصول احتقان في الاوعية الدموية لاغلفة الدماغ مع نخر في قشرة الدماغ الشكل (١٤).



الشكل ١٤: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في رأس جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم يمر في الدماغ الأمامي لاحظ التخر (N) والاحتقان (C). ملون الهيماتوكسيلين - ايويسين. ٢٦٦X.



الشكل ١٩: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في رأس جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ الاحتقان في الاوعية الدموية لاغلفة الدماغ مع تنخر (N) وتفجج (V) في قشرة الدماغ. ملون الهيماتوكسيلين-ايوسين. ٦٠X.

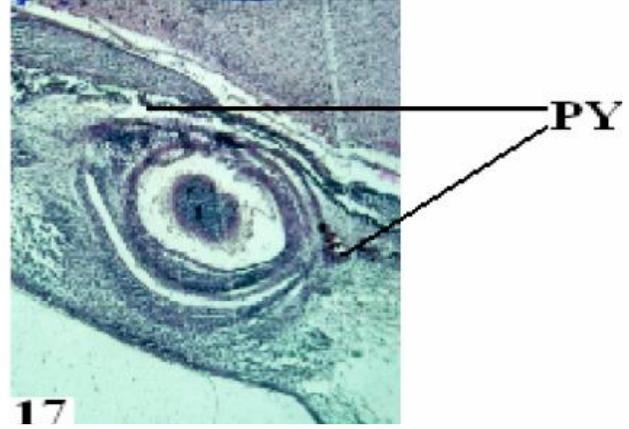


الشكل ٢٠: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في رأس جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ النزف (B) والتخثر (C) مع التنخر (N) و التكتف (PY) في النسيج المحيط بالعين. ملون الهيماتوكسيلين-ايوسين. ٦٠X.

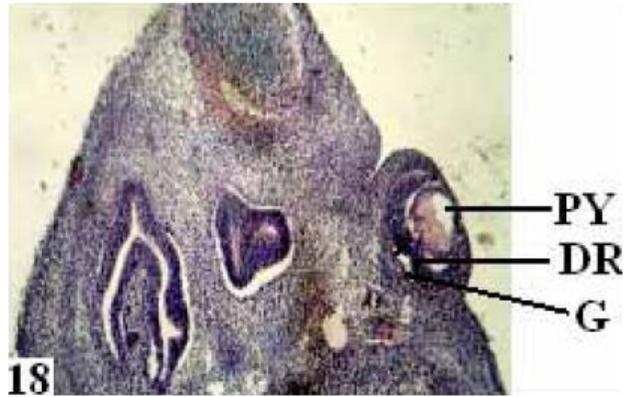
المناقشة

في الدراسة الحالية اختبرت الأيام من ٦-٧ من الحمل لأنها تتضمن كل من عملية التمايز Diffrentiation في اليوم 6 وتكوين غشاء السلي Amination في اليوم 7 إضافة إلى أنها تعد مرحلة ما قبل البديئات Somites وتتكون الصفيحة العصبية Neural plate في اليوم السابع والنصف (١٩). إذن هذه الفترة تعد مهمة جدا وهي فترة حرجة حقيقية لأنها تسبق عملية تكوين الأعضاء مباشرة. استخدمت هذه الفترة من قبل العالم (٢٠) في دراسته تأثير فرط فيتامين D₂ على أجنة الفئران المخبرية وأظهرت النتائج تشوهات عديدة في الأجنة في الوجه والهيك العظمي.

حصل نخر وتفجج في النسيج المحيط بالعين الشكل (١٩). وكذلك حصول نزف وتخر مع نخر وتكتف في النسيج المحيط بالعين الشكل (٢٠).



الشكل ١٧: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ التلف في العدسة والخزب والتكتف (PY) في الخلايا الظهارية. ملون الهيماتوكسيلين-ايوسين. ٦٠X.



الشكل ١٨: صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (١٨) يوم حمل معاملة بعقار (Eth) بتركيز ٢٥ ملغم / كغم من وزن الجسم. لاحظ تكتف مكونات العدسة وانغماد جزئها الامامي وازدواج الشبكية. ملون الهيماتوكسيلين-ايوسين. ٦٠X.

والذي وجد بان إعطاء جرعة عالية من فيتامين D للجرذان الحبلية تؤدي إلى ظهور أجنة ناقصة النمو. وتتفق أيضا مع (٣٦) والذي بين بان الأرانب التي تناولت جرعة عالية من فيتامين D ولدت أجنة ذات وزن منخفض مقارنة بالسيطرة بنسبة 24%.

وتتفق مع نتائج (٢٢) التي بينت بان فرط فيتامين A يؤدي إلى ولادة أجنة ذات وزن منخفض إذ سببت قصر في طول الجذع وطول الجنين بشكل عام في الفئران المختبرية.

ومن أسباب انخفاض وزن الأجنة وصغر حجمها بشكل أساسي هو إعاقة عملية تكوين العظام ونقص التركيب العظمي المتكامل كما أثبتته (٢٨) في دراسته التأثير السمي لفيتامين D على أجنة الجرذان وأكدته (٢٠) الذي وجد حصول تشوهات في الهيكل العظمي عند إعطاء جرعة عالية من فيتامين D₂ للفئران الحوامل.

ومن الأسباب الأخرى أيضا ما جاء به (٢٩) الذي لاحظ انخفاض معدل وزن الأجنة ونموها بعد إعطاء جرعة من Acetaldehyde إلى الأنثى الحامل حيث أدى إلى تكون رقعة أو غطاء ليفي صغير في المشيمة وهذا يقيد أو يحصر التبادل ما بين دم الأم والجنين وأوضح أيضا بان هذه المادة تقلل تركيب البروتين وبناءه في أجنة الفئران. وحيث أن استخدام تركيز عال من فيتامين D يؤدي إلى نقص في نمو المشيمة وحصول وذمة Oedema مشيمية بسبب ترسب كاربونات الكالسيوم في الخلايا وتغيير التركيب الطبيعي للمشيمة كما أوضح (٢٨) وهذا بالتأكيد يؤدي إلى تقليل عملية تبادل المواد بين دم الأم والجنين وبالتالي يقلل من عملية بناء البروتين في الأجنة ويقلل نموها و يؤدي بالتالي إلى انخفاض وزن وحجم الأجنة. ونزف دموي واحتقان في الجنين مع تشوه في القدم اليسرى وقصر الأطراف Micromelia وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه (٣٧) وكذلك تتفق مع (٢٠) في ان اغلب التشوهات تشمل الطرف بأكمله نتيجة تأثير فرط الفيتامين على عملية تكوين العظام. وهذه النتيجة لا تتفق مع ما ذكره (٣٨) في حالة نقص فيتامين D يحدث انتفاخ في منطقة العظام المشطية نتيجة لانحنائها بسبب النمو غير الطبيعي للعظم في العجول. وتتفق هذه النتيجة مع (٢٢) عند دراسة فرط فيتامين A وتأثيره على أجنة الفئران إذ كانت النتائج قصر الأطراف أو انعدام الأصابع أو اختزال عددها وتغيير شكلها الطبيعي. وربما يعود السبب على تأثير الايثامبيوتول خلايا الـ Mesoderm أو عملية تكوين وتكلس العظام Formation & Ossification. في حين اظهر الفحص النسجي عددا من الأضرار المرضية النسجية تمثلت بحصول تقجي ونخر في بعض مكونات الدماغ الأمامي وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه (٣٩،٤٠) فضلا عن ظهور تكثف في بعض بروتينات الخلايا العصبية. كذلك ظهر نخر في الدماغ الوسطي وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه الباحثان (٤١،٤٢) إلى حدوث تغيرات نسجية مرضية في مناطق مختلفة من الدماغ الوسطي عند معاملة أجنة الفار بعقار فالبروات الصوديوم

ويتفق مع (٢١،٢٢) اختارا اليوم السابع وهو جزء من هذه الفترة لدراسة تشوهات العين والدماغ في أجنة الفئران البيض نتيجة تأثير فرط فيتامين A عليها ولكن التشوهات كانت أكثر عددا ودرجة وهذا يعود إلى استخدامهما لفيتامين A والذي يكون أكثر فعالية في إحداث تشوهات مسخية للأجنة (٢٣).

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، والعيون المقفلتين. وهذه الملاحظات تتفق مع ما أشار إليه الباحث (١٩،٢٤) في حين اظهر الفحص النسجي تمايز الظهارة العصبية لجدار الدماغ إلى ثلاث طبقات (البيطانية، والغطانية، والحافية) واتضح حويصلات الدماغ كما يلحظ تمايز الكوب البصري وعدسة العين والعصب البصري وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه الباحثون (١٩،٢٥،٢٦) أوضحت نتائج الدراسة الحالية عدم ظهور أجنة مشوهة مظهرية ونسجيا عند تجريع إناث الفأر الأبيض الحامل فمويا بالعقار بتركيز ١٠ ملغم /كغم من وزن الجسم. مما يدل على إن العقار عند هذا التركيز ليس له تأثير على عملية الإنماء الجنيني للجهاز العصبي في الفأر وقد يعزى ذلك إلى التركيز الواطئ وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه (٢٧) بينما أظهرت الدراسة الى ظهور أجنة مشوهة مظهرية عند تركيز ١٥ ملغم /كغم من وزن الجسم بنسبة (١٤٪) ومن ابرز التشوهات الجذع المنتفخ وهذه النتائج تتفق مع (٢٢) إذ وجدت أن فيتامين A عالي التركيز يؤدي إلى ظهور أجنة ذات جذع قصير ووزن منخفض بنسبة 4.76% بتركيز 15000,10000 IU نتيجة التأثير على عملية تكوين العظام وهذه النسبة هي اقل بكثير من النسبة المستحصلة من هذه الدراسة وربما يعود السبب إلى استخدامها جرعات اوطأ.

وقد يكون سبب قصر الجذع هو تأخير أو إعاقة النمو نتيجة حصول ضرر أو أذى في المشيمة وقلة وصول المواد المغذية إلى الجنين وبذلك تؤثر على عملية بناء البروتين في الأجنة (٢٨،٢٩). وكذلك جحوظ العينين وهذا يتفق مع ملاحظته الباحثة (٣٠)، ونزف دموي وهذه النتائج تتفق مع ما أشار إليه الباحثان (٣١،٣٢). في حين اظهر الفحص النسجي حالات نخر في الدماغ الأمامي مع تجمع لحبيبات ميلامينية في احد فصيصات الدماغ الأمامي وهذا يتفق مع ما أشار إليه (٣٣) كما ظهر تكثف ونخر في الدماغ الأمامي وهذه النتيجة تتفق مع ما أشار إليه (٣٤) وظهر نخر في الجزء الأمامي من العدسة وتخلخل في الألياف العدسية في بقية أجزائها كما ظهر خرب في منطقة القرزية على جانبي العدسة وتخلخل في طبقات الشبكية وهذا يتفق مع ما أشار إليه (٦) عند استخدام جرعات عالية من المورفين في الفئران وهذه النتيجة تشابه مع ما أشار إليه (٣٥) كما اظهر الوصف المظهري للأجنة بعمر ١٨ يوم من الحمل بالمعاملة بعقار Ethambutol بتركيز ٢٥ ملغم /كغم من وزن الجسم أجنة مشوهة بنسبة (٢٠٪) امتازت بانخفاض أوزان الأجنة وصغر حجم الأجنة وتتفق هذه النتائج مع نتائج (٢٨)

- CNS in mice lacking the P75 Neurotrophin Receptor. J Neuroscience. 1999;19(10):4155-4168.
10. Hunter ES, Warren WK. NIEHS technical report on the reproductive, developmental and General Toxicity studies of Pyrazinamide. AIDS Therapeutics Toxicity Report Number. 1997;1:1-21.
 11. Balducci-Rslindo E, Silvrio K, Gorge M, Gonazaga H, Braz Dent J. 2001;12(2):115-119.
 12. Nau H. The valporic acid metabolite E-2-n-Propyl-2-Pentenoic acid dose not induce spina bifida in the mouse. Dev Pharmacol Ther. 1992; 19:196-204.
 13. Biernacki B, Wfodarczyk B, Minta M. Effect of sodium valproate on rat embryo development in vitro. Bull Vet Ints Pulaway. 2000;44: 201-205.
 14. Dura. Myambutol Ethambutole Hydrochloride Tablets 100mg and 400mg. 2003. [WWW.fda.gov/cder/for/loedel/2003/16320_sla57_myambutol.lbi.pdf](http://www.fda.gov/cder/for/loedel/2003/16320_sla57_myambutol.lbi.pdf)
 15. Patheon. Myambutol Ethambutol Hydrochloride Tablets USP. 2004.
 16. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazis S. Ethambutol dosage for treatment of children literature review and recommendations. INT, TUBERC LUWG DIS. 2006;1(12):1318-1335.
 17. Neubert D, Marker HJ, Kwasigroch TE. Methods in prenatal toxicology evaluation of embryotoxic effects in experimental animals. Geory Thieme Publishers Stuttgart. 1977;1-12.
 18. Humason GL. Animal tissue techniques. 4th ed. W.H. Freeman and Company, USA. 1979.p.569.
 19. Theiler K. The house mouse development and normal stages from fertilization to 4 weeks of age, Springer-verlag, Berlin. 1972.p.123. (Submitted by Abdul-Fattah, 2004).
 20. Zane CE. Assessment of hypervitaminosis D during the first trimester of pregnancy on the mouse embryo, Arzneim, Forsch (Drug Research). 1976;26(8). [Abstract] WWW.pubmed.gov.
 21. Ozeki H, Shirai S. Developmental eye a bnormalities in mouse fetus induced by retinoic acid, Jpn J Ophthalmol. 1998;42(3):162. (Submitted by Abdul-Fattah, 2004).
 ٢٢. الحيايي، جنان حسيب عبد الفتاح مصطفى. تأثير الجرعات العالية من فيتامين A على إحداث تشوهات خلقية وبعض التشوهات النسيجية في أجنة الفأر الأبيض السويسري (أطروحة دكتوراه). الموصل: جامعة الموصل، كلية العلوم. ٢٠٠٤.
 23. Smithells D. Vitamins in early pregnancy. Birt Med J. 1996; 313(7050):128.
 24. Rugh R. Vertebrate embryology. The dynamic of development. chapter6: The mouse. Harcourt, Brace and World, Inc. New York. 1964.p.237-303.
 25. Pratt NE, Depace DM. Anatomical sciences. Lippincott-Raven. 1999. p.238-268.
 26. Parker R. Adolescent brains are less motivated. 2004. <http://www.niaaa.nih.gov>
 27. Cole ST, Alzari PM. TB-A NEW Target, a New Drug. Perspectives Microbiology Vol. 2005;307:214-216.
 28. Tshibangu K. Effects of massive doses of Ergocalciferol plus Cholesterol on pregnant rats and their offspring, J Nutr. 1975;105 [Abstract].WWW.pubmed.gov.
 29. Padmanabhan R, Singh S, Speenathan R. Effect of maternal administration of acetaldehyde on fetal development in the rat, Ind J Pharmac. 2003;14(3):246-258.
 ٣٠. علي، إسراء هاشم. تأثير الجرعات العالية من فيتامين D3 Cholecalcifrol على إحداث التشوهات العيانية والنسجية في أنثى الفئران المهقاء *Mus musculus* الحوامل ونسلها (رسالة ماجستير). تكريت: جامعة تكريت. ٢٠٠٦.
 31. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Drug Safety. 2001;24(7):553-561.
 32. Snider DE, Layde PM, Johnson MW. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1980;122:65-79.
 33. Donald PR, Sellers SL. Streptomycin ototoxicity in the un born child SAfr medicine J. 1981;60:316-318.

ومشابه لما لحظه الباحث (٤٣) في حدوث أضرار في الدماغ نتيجة المعاملة بعقار Ethambutol. فضلا عن ظهور تلف في عدسة العين وخزب وهذه النتائج تشابه مع ما لاحظته (٤٤-٤٦) نتيجة تأثير الايثانول في أجنة الفأر بتركيز ٢٥٪ كما ظهر تكثف الخلايا الظهارية للمحفظة. أما في مؤخرة العدسة فقد تكثفت كل مكوناتها وظهر فيها خلايا صباغية كثيفة وانغماد في جزئها الأمامي مع انفصال طبقة الخلايا العقدية للشبكية في احد أجزائها كما ظهرت لنا شبكية مزدوجة وهذا مشابه لما لحظه (٣٧) عند استخدام عقار Refampicin بتركيز ٢٥٠ ملغم /كغم من وزن الجسم. وكذلك تتفق مع ما أشار إليه (٤٧،٤٨) من حدوث خلل في العين والتهاب في العصب البصري نتيجة استخدام الجرعات العالية من عقار ومطابقة لما لحظه (٢٢) في أجنة الفأر الأبيض الجرعة بفيتامين A بتركيز (1x15,000iu). وظهور تلف في مكونات العدسة وحصول خزب فيها مع تكثف الخلايا الظهارية للمحفظة وهذا يتفق مع ما أشار إليه (٤٩) كما حصل نخر وتفجج في النسيج المحيط بالعين وكذلك حصول نزف ونخر وتفجج في النسيج المحيط بالعين وكذلك حصول نزف ونخر وتكثف في النسيج المحيط بالعين وهذا مشابه لما أشار إليه (٥٠). مما تقدم أعلاه يتضح إن عقار Ethambutol تسبب في إحداث تشوهات جنينية مظهرية وافات نسجية في أجنة الفأر الأبيض اذ يعمل على إرباك الإنماء الجنيني مما يسبب حدوث هذه الافات والتشوهات النسجية في بعض أجزاء الجهاز العصبي المركزي (CNS) وقد يحدث ضررا كبيرا على الدماغ والعين للأجنة والمرأة الحامل لذا ننصح بالابتعاد عن تناول العقار خلال فترة الحمل إلا باستشارة الطبيب وفي الحالات الضرورية.

المصادر

1. White JC, Highland M, Kasier M, Clagett-Dame M. Vitamin A deficiency result in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo. Dev Biol. 2000;15,220(2):263-284.
2. Ono K, Bansal R, Payne J, Rutishauser U, Miller RH. Early development and dispersal of oligodendrocyte precursors in the embryonic chick spinal cord. Development. 1995;121:1743-1754.
3. Karfunkel P. The mechanisms of neural tube formation. Int Rev Cytol. 1974;38:245-272.
٤. التهام، عبد المجيد محمد. أسس علم الأجنة. السعودية: جامعة الملك سعود للنشر الاهلي والمطبعي. ١٩٩٩. ص ٤٥١.
5. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing Nervous system: Evidence from Humans and Animal models. Environ Health Perspect. 2000;108(suppl3):511-533.
6. Fazel A, Jalali M. Experimentally-induced exencephaly and spina bifida in mice. Original article. 2002. E.mail: fazelalireza@hotmail.com
٧. حمران، فؤاد قاسم احمد. تأثير بعض العقاقير على عملية التعصين واحداث تشوهات في جنين الفأر الأبيض السويسري *Mus musculus* (أطروحة دكتوراه). جامعة بغداد: كلية التربية (ابن الهيثم). ٢٠٠٢.
8. Fritsch B. Mice and Genes: Evolution of vertebrate Brain development. 1998;(52):4-5.
9. Walsh GS, Krol KM, Crutcher KA, Kawaja MD. Enhanced neurotrophin-Induced Axon Growth in myelinated portions of the

43. Badri M, Wood R. Use Anti tuberculosis drugs. 2003. <http://www.who.int/HIV-AIDS>
44. Webster WS, Walsh A, Lipson DA. Teratology. 1983;27(2):231-243.
٤٥. النجار، رعد احمد عباس. تأثير التدخين اللاإرادي والكحول على التكوين الجنيني والتركيب النسيجي للعين وإحداث تشوهات في جنين الفار الأبيض السويسري *Mus musculus* (رسالة ماجستير). الموصل: جامعة الموصل. ٢٠٠٦.
٤٦. حمودي، هاني مال الله. دراسة تأثير الاسبتيومينوفين (الباراسيتامول) في التكوين الجنيني للفار الابيض السويسري *Mus musculus*. مجلة التربية والعلم. ٢٠٠٥؛ ٧(١): ١٤٩-١٦٥.
47. Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from Ethambutol. Thorax. 1986;41:737-739.
48. Thomson M. Rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, USP DI (united states pharmacopeia. drug international). 2002a. www.uspdqi.org/pubs/.../rifampin-isoniazid-ethambutoland-pyrazinamid.pdf
49. Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukhejee J, Joseph K. Treatment of multidrug resistant tuberculosis during pregnancy. Clinical Infections Diseases (CID). 2003;(36):996-1003. E-Mail: shin@partners.org
50. Thomson M. Pyrazinamide (systemic). USP DI (united states pharmacopeia. drug international). 2002b. www.uspdqi.org/pubs/monographs/pyrazinamide.pdf
34. Burman WJ, Gold bery S, Johnson JL. Moxifloxacin versus Ethambutole in the First 2months of treatment for pulmonary Tuberculosis. 2006;174:331-338. WWW.atsojournals.org, E-mail:bburman@dhha.org
٣٥. حجاوي، غسان، المسيمسي، حياة حسين، الصوص، أديب عبد الفتاح، قاسم، رولا محمد جميل. علم الدواء. الأردن: عمان، مكتبة دار الثقافة للنشر والتوزيع. ١٩٩٦. ص ٥٥٦.
36. Calcijex. ABBOT, Laboratories 05B-105-H980-1 Master, North Chicago, IL 60064, USA. Printed in USA. 2004.
٣٧. السلطان، ريا غالب سعدالله. تأثير بعض ادوية التدنر الرئوي (الريفامبيسين Rifampicin والبايرزين امايد Pyrazinamide على الجهاز العصبي المركزي في الفار الابيض السويسري *Mus musculus*) (رسالة ماجستير) الموصل: جامعة الموصل. ٢٠٠٥.
٣٨. العطار، علي عبد الكريم. وقود الحياة. البصرة: جامعة البصرة، كلية الزراعة. الطبعة الأولى. ١٩٨٣. ص ٣٢٣-٣٩٩.
39. Becker HC, Diaz-Granados JL, RandallPharm CL. Bioch Behav. 1996;55(4):501-513.
40. Nunley KW. Exp Anim. 2001;9(3):49-65.
41. Paulson RB, Martha DDS, Hayes TG. Teratogenic effects of valproate in the CD-1 mouse fetus. Arch Neural. 1985;42:980-983.
42. Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis and epilepsy. Ped Neu Gent. 1994;12(4):749-771.