التأثيرات المظهرية والمرضية النسجية لعقار الديكساميثازون على اجنة الفئران البيض

مدرس مساعد سندس محمد طيفور عبدالعزيز
الكلية التقنية / كركوك / قسم التحليلات المرضية

الملخص

تناولت هذه الدراسة تأثير عقار الديكساميثازون في إحداث التشوهات المظهرية والآفات النسجية في كبداجنة الفئران من نوع ***Mus musculus*** ومدى تأثيره في إحداث التشوهات الخلقية العيانية Morphological Malformation . استخدم في هذه الدراسة(30) فأراً حاملاً بمعدل وزن (25±2) غم قسمت الى مجموعتين مجموعة تم حقنها بالجرعة العلاجيةوبتركيز(0,002 ملغم/ 25غم) من عقار الديكساميثازون بين يوم واخر ومجموعة السيطرة المحقونة بالمحلول الفسلجي Nacl (0.9 %) حقنت الفئران الحوامل تحت الجلد في مرحلة تكوين الاعضاء Organogenesis للجنين من اليوم (10-18) من الحمل .اظهرت الأجنة التي كانت بعمر(18 يوماً) تأثراً كبيراً بالعقار اذ لوحظ حصول تشوهات تمثلت بصغرحجم واصفرار لون الاجنة مقارنة مع مجموعة السيطرة,ايضا لوحظ تشوه في الراس تمثلت بـ(انحناء القحف) ,اما في المنطقة الجذعية فلوحظ تقوس الجذع في الجرعة المعاملة , كذلك شمل التشوه الذنب المتمثل بالذنب المعقوف في المجاميع المحقونة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة . اما عند الفحص النسجي فلوحظ حصول العديد من الآفات النسجية نتيجة المعاملة في كبد الاجنة حيث لوحظ تنكس الخلايا مع وجود خلية بلعمية في اجنة الجرعة العلاجية المجرعة بين يوم وآخر فضلاً عن حصول التهاب في القنوات الصفراوية وتوسع الوريد المركزي مع احتقان الكبد مقارنة بمجاميع السيطرة .

الكلمات الدالة: عقار الديكساميثازون ،اجنة الفئران ،الكبد

Morphological and Histopathological effect of Dexamethasoe on the Embryo of white Mus musculus mice

Sundus M. Tayfur-Assistant lecturer-Msc.Histology
Medical Laboratory-Techniques Department-Technical College-Kirkuk.

Received 11 June 2013 ; Accepted 21 October 2013

Abstract

The present study was designed to demonstrate the Histopathological and congenital malformation effects caused by Dexamethasone drug in the liver of the Swiss mice Mus musculus. In this study (30) pregnant mice were used with weight ranged (25±2) gm , and were divided into two groups, the first group was injected once each two days ,compared to the control group , which was injected normal saline (0.9% NaCl) .The pregnant mice were injected intrapretonialy at organogenesis stage of embryonic development starting from the 10th to 18th day of pregnancy . The used dose was Therapeutic at concentrations of (0.002 mg/kg).

Significant decrease in size and yellowish in color was found in the embryos compared to the control, malformation of embryos was observed in the head, as Cranial flexure The abnormalities also included tail aquiline and cured tail at treated concentration.

Histological and congenital malformation in embryos of treated mothers included degenerated cells and the presence of macrophage in the treated group once each two days, Inflammation of bile ducts with central vein dilation with liver congestion at the treated doses compared to the control.

Key words: Dexamethasone, Mice Embryo ,Liver

المقدمة

الديكساميثازون من العقاقير المهمة التي شاع استعمالها في الطب البشري و البيطري ،وهي عبارة عن مجموعة من مواد ذات فعالية بيولوجية مصنعة من قشرة الكظر.

تفرز قشرة الكظر ثلاث مجاميع اساسية من الستيرويدات وهي:

1. القشرانيات السكرية 2. القشرانيات المعدنية. 3. هورمونات القشرة الجنسية

يعد عقار الديكساميثازون من العقاقير القشرانية السكرية المصنعة التي تشابه في مفعولها مفعول الهرمونات القشرانية السكرية التي تفرز من قبل الطبقة الحزمية لقشرة الغدة الكظرية (طيفور،2009) يعتبر الديكساميثازون من مضادات الألتهاب Anti-inflammatory الفعالة وكذلك يعتبر من العقاقير المهمة في

معالجة ورم النخاع المتعدد Multipl myeloma والأورام اللمفاوية وانواع اللوكيميا، باستخدامه في توليفة مشتركة مع عقاقير كيمياوية أخرى، كما تستخدم لمعالجة السرطان كعقارمساند ولعدة اغراض، مثل التقليل من نشوء تضخم أنسجة الدماغ اثناء تلقي المعالجات الأشعاعية للدماغ، او لتخفيف التفاعلات التحسسية تجاه بعض العقاقير الكيمياوية مثل عقار باكليتاكسيل Paclitaxel (طيفور،2009)، اضافة الى كونه احد العقاقير المهمة في معالجة الغثيان والتقيؤ الناتجين عن ادوية العلاج الكيمياوي مشتركا مع عقاقير اخرى مانعات الغثيان (Walker ,1997)، كما ان هذا العقار كبقية العقاقيرالاخرى، سجلت له تأثيرات جانبية عند استعمالها بجرعات متفاوتة تختلف شدتها باختلاف مقدار الجرعة و مدة المعالجة (الاسدي، 1986).

صُممت الدراسة الحالية لتحديد بعض ما يمكن ان تُحدثه الجرعات الزائدة لعقار الديكساميثازون من تأثيرات سلبية من الناحية المظهرية و النسجية على أعضاء الجنين من خلال ملاحظة التشوهات الجنينية المتكونة بعد حقن الفئران بالعقار.

المواد و طرق العمل

اجريت الدراسة الحالية في المدة الزمنية بين شهر تموز 2010 وحزيران 2011 على الإناث الحوامل للفئران السويسرية البيضاء سلالة*Balb/c Mus musculus* وشملت الخطوات الأتية:-

تهيئة الحيوانات :- اختيرت الحيوانات بعمر (9-12) اسبوع وبمعدل وزن (25±2) غرام وبصحة جيدة تم الحصول عليها من البيت الحيواني الخاص بقسم علوم الحياة في كلية العلوم/جامعة كركوك(فضلا عن اختيار غرفة في المنزل لضمان الرعاية التامة للحيوانات ومراقبتها باستمرار)، ووضعت في اقفاص بلاستيكية ذات أغطية معدنية مشبكة أبعادها (30×16×13) سم من أنتاج شركة London plastic /North Kent LTDL، وفرشت بنشارة الخشب مع العناية بنظافة الاقفاص وتعقيمها وضعت الحيوانات طوال مدة الدراسة تحت ظروف مختبرية موحدة من حيث التهوية ودرجة الحرارة التي كانت بحدود (26±2) مْ ودورة ضوئية Photoperiod (12) ساعة ضوء و(12) ساعة ظلام واعطيت العليقة الخاصة بتغذية الفئران بنسب ثابتة وتتكون من (حنطه 34%، شعير 20%، ذره 25%، بروتين حيواني 10%، حليب مجفف 10%، ملح طعام 1%)،تم طحن المواد وخلطها مع بعضها بصورةجيدة واضيف اليها الزيت والماء لتصبح عجينة متماسكة ، ووضعت في المكان المخصص للطعام في الاقفاص، واعطي الماء والغذاء بصورة مستمرة (Balducci& Roslind e*t a l* ., 2001).

عقار الديكساميثازون: أُستخدم المحلول المائي لعقار الديكساميثازون Dexamethasone (من إنتاج شركة iic القبرصية معبأ بعبوة زجاجية Ampule سعة 2 مل بتركيز (8 ملغم \ 2 مل) لمعالجة حيوانات التجربة بحقنها في التجويف الخلبي interaperitoneally باستعمال محاقن نبيذة،تم اختيار تراكيز الجرع المستخدمة من العقار الديكساميثازون نسبة الى الجرعة العلاجية 8 ملغم لكل 70 كغم (Thomson, 2003) والذي يساوي 0.002 ملغم لكل

25 غرام من وزن الحيوان. عزلت الإناث الحوامل التي امتلكت السدادة المهبلية (السدادة المهبلية مادة مطاطية تتكون طبيعيا بعد عملية التزاوج في المهبل دلالة على حدوث الاخصاب) باقفاص بلاستيكية منفصلة ، وتم كتابة تاريخ التزاوج على الأقفاص ، وعد يوم التزاوج هو اليوم الصفر من الحمل ، واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل(Demir,1998) أستخدمت (30) انثى فأر حامل، وتضمنت الدراسة تقسيم الحيوانات الى مجموعتين رئيسيتن،مجموعة تم حقنها بالتراكيز العلاجية بين يوم واخر، ابتداء من اليوم العاشر من الحمل و مجموعة السيطرة تم حقنها بالمحلول الفسلجيNormal Slain 0.9% ابتداء من اليوم العاشر من الحمل، وتم قتل المجموعتين في اليوم الثامن عشر من الحمل ، وذلك بوضع الأنثى الحامل في علبة زجاجية تحوي قطعة من القطن المبللة بالكلوروفورم وتكون محكمة الغلق وتترك لفترة قصيرة لحين توقف الفارة عن الحركة (Padmanahan *et al.*,1981).

دراسة التغيرات المظهرية للأجنة والأعضاء المستخرجة :

تم أجراء دراسة مقارنة لأهم التغيرات المظهرية الملاحظة والتي سيتم ذكرها لاحقاعلى شكل الأجنة واعضائها المستخرجة (الكبد) في المجموعة ومقارنتها بمجموعة السيطرة والتقطت صور فوتوغرافية للعينات المنتخبة بواسطة كاميرا رقمية.

تحضير المقاطع النسجية: حُضرت المقاطع النسيجية المجهرية اعتماداً على الطريقة المذكورة في (الحاج ، 1998) كما يلي:

التثبيت

Fixation

تم تثبيت الاعضاء (المستخرجة لمجاميع التجربة ومجموعة السيطرة) والاجنة بمثبت الفورمالين لمدة (24- 48) ساعة (Joao et al., 2006).

الغسل washing تم غسل العينات بماء حنفية جارية لمدة نصف ساعة لازالة المثبت الزائد من النسيج.

الانكاز Dehydration مررت العينات بسلسلة تصاعدية من الكحول الاثيلي (70-100%) وذلك لغرض سحب الماء من العينات لمدة ساعتين لكل تركيز و قد استخدم جهاز (Processing system) وهو جهاز يقوم بتمرير العينات بصورة ذاتية لكل ساعتين في كل تركيز.

الترويق The Clearing استخدم الزايلين لغرض الترويق وذلك لخاصيته في جعلها اكثر شفافية اذ يتم وضع العينات فيه لمدة (30-45 دقيقة)

التشرب The Infiltration وضعت العينات في مزيج من الزايلين و شمع البارافين (Paraplast & Paraffin) درجة انصهاره (56 م0) ونسبة 1:1 ووضع الخليط في فرن بدرجة حرارة (60 م^0) ولمدة (15) دقيقة بعدها تنقل العينات الى شمع منصهر لمدة نصف ساعة لكل مرة.

الطمر The embedding طمرت العينات بنوع الشمع نفسه وذلك بصب الشمع المنصهر و بهدوء في قالب حديدي على شكل (L) و تكتب المعلومات الخاصة بالعضو على ورقة صغيرة (مقدار الجرعة ، نوع العضو، اسم الصبغة المستخدمة) وتوضع بواسطة ملقط وتلصق على جوانب القالب الحديدي و تمرر ابرة ساخنة بالقرب من النموذج للتخلص من الفقاعات حول العينة ان وجدت ثم تترك لتبرد وتتصلب و بعدها تزال من القالب بعد التأكد من تصلبها باستخدام التبريد للقالب .

التشذيب و التقطيع The trimming and sectioning يتم التشذيب بواسطة سكين حاد وبعدها يوضع القالب على الحامل المثبت على المشراح الدوار(rotary microtome) وتقطع العينات بسمك (5) مايكروميتر وبعدها تنقل الى الحمام المائي الدافئ بدرجة حرارة (37-40 ْم) لغرض فرش النسيج، بعدها يرفع النسيج على شريحة زجاجية معلم عليها بقلم ماسي (نوع العضو) وذلك بعد مسحها بالالبومين وتوضع الشريحة على مسطح حراري درجة حرارته (40 ْم) وتترك لتجف لمدة 24-48 ساعة وبعدها تنقل الى اواني الصبغ التي تحوي على الزايلين مع تسخين الشريحة لفترة قصيرة على الصفيحة الساخنة قبل وضعها في الزايلول وتترك الشريحة فيه لمدة (1/2) ساعة وذلك لغرض ازالة الشمع او اثاره المتبقية من النسيج على نحو جيد ثم ترفع الشريحة من الزايلين وتبدأ عملية اعطاء الماء الى المقطع النسيجي وذلك بوضعها في التراكيز او المحاليل التالية:(100% كحول، 96% كحول، 90% كحول، 70% كحول، 50% كحول، 30% كحول) 1-2 دقيقة.

الصبغ The Staining استخدم ملون الهيماتوكسلين هارس و الايوسين (Haris Hematoxylin and Eosin, ولونت المقاطع النسيجية وكما ياتي :-

مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيزمن الكحول الاثيلي (100 -30 %) ولمدة (2) دقيقة لكل تركيز

1- لونت المقاطع بملون الهيماتوكسلين لمدة (3) دقائق وتم غسلها في ماء حنفية جارية لغرض تمييز اللون.
2- لونت المقاطع بمحلول الايوسين لمدة (15-30 ثا) وتم غسلها في اواني الصبغ الزجاجية (70%)كحول ولمدة (5) ثوان لغرض تمييز اللون. مررت الشرائح بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول (70-100%) لمدة (2) دقيقة لكل تركيز
3- وضعت الشرائح في اواني الصبغ الزجاجية فيها زايلين لمدة (5) دقائق للترويق .

الارساء The Mounting استخدم (D.P.X) لغرض الارساء وذلك لكونه اسرع جفافاً ثم تغطى المقاطع بغطاء زجاجي (Cover Slip) بعد وضع قطرة صغيرة من (D.P.X) بعدها تترك الشرائح على سطح ساخن (Hot plate) بدرجة حرارة (40 ْم) لغرض تسريع الجفاف وتحفظ بعدها في الصناديق الخاصة بها.

الفحص و التصوير المجهري للمقاطع النسيجية

Microscopic & Photographic Study of Histological sections

تم إجراء الفحص المجهري للمقاطع النسيجية المحضرة من العينات والمستخدمة للدراسة باستخدام المجهر الضوئي Light Olympus \ Japan وبعد تسجيل الملاحظات تم إختبار المقاطع النسيجية للتصوير بإستخدام كاميرا رقمية نوع (Sentivily Iso100Japan) (Sony-Ccyber-Shot) Model : Dsc W30 تُربط على الحاسوب مباشرةً واستخدمت طابعة ملونة نوع(Hp-DeskJet F380-Ching).

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول العديد من التشوهات العيانية والنسجية في الاجنة المعاملة بالعقار، منها صغرحجم ونقصان في وزن الاجنة المعاملة بالعقار واصفرارلون الجلد وتجعده الواضحة عيانيا شكل (2،1) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ويعزى انخفاض وزن أجنة المجموعة المعاملة الى انه قد حصل تلف كبيرفي المشيمة مسبباً تقليل تبادل المواد الغذائية بين الام والجنين وبالتالي يقلل من عملية بناء البروتين ويسبب انخفاض الوزن وهذا يتفق مع ما اكدت (Siddiqui *et al*,2013) خلال الدراسة التي اجرتها على اناث الجرذان الحوامل الى ولادة اجنة ذات اوزان منخفضة عند معاملتها بعقار الديكساميثازون بتركيز 4mg/kg ، اضافة الى ما اشار (Leoni *et al*,2013) الى ان تراكم الكلايكوجين في مشيمة الفئران المعاملة بعقار dexamethasone 15 cH ابتدا من اليوم الثاني عشر من الحمل كان سببا في الحصول على اجنة ذات اوزان منخفضة مقارنة مع مجموعة السيطرة .وشملت التشوهات منطقة الراس، تمثلت بتشوه الانف وقصرها، وانحناء الوجه الى الامام بسبب انحناء العنق وتحدبها مع انحناء القحف وتقوس الجذع بشكل بارز بحيث يبدو الجنين مطويا كالكرة شكل (2،3) ويفسر التشوه في الرأس حصول خلل في الجهاز العصبي ويتفق هذا مع ما ذكره (Leoni *et al*,2013) الى ان تعاطي عقار الديكساميثازون خلال الحمل يؤثر على تكوين نقاط التشابكات العصبية في الجهاز العصبي المركزي ، وهذا يتفق مع ما ذكره (Willmut *et al*., 1990) ان حصول خلل في جزء من الجهاز العصبي يؤدي الى خلل في جزء اخر، اذ ان معظم حالات الخلل في الجهاز العصبي تنشأ نتيجة للانغلاق غير الطبيعي للطيات العصبية وتسمى بحالات خلل الانبوب العصبي Neural tube defect (الحمود ويوسف، 2005) أي أن تعاطي العقار من قبل الامهات خلال مدة تكوين الاعضاء يسبب خللاً في انغلاق الطيات بشكل غير منتظم وبالتالي يسبب التشوه في الانبوب العصبي

لوحظ ومن خلال النتائج وجود تشوهات في الجذع في اغلب المجاميع تمثلت التشوهات ,تقوس الجذع حيث كانت بعض الاجنة تبدو كالكره نتيجة التقوس الحاد , كذلك حصل انحراف في العمود الفقري مع وجود انتفاخ في المنطقة الجذعية الظهرية وظهور الشوكة المشقوقة عند الجرع العالية التركيز.تتفق هذه النتائج مع ما لاحظه حمودي(2005) كما ذكر سابقاً في الوزن إذ لاحظ تشوه الجذع بحصول انحراف في المنطقة الظهرية لاجنة الفئران من امهات معاملة بتركيز

50 ملغم/غم لعقارالباراسيتامول . وتتفق ايضاً مع ما لاحظه (Burdan, 2003) عند تجريع الفئران الحوامل بمزيج من عقارالباراسيتامول والكافئين بتركيز 350.0 ملغم/كغم من الباراسيتامول مع 70.0 ملغم/كغم من الكافئيين وجد اجنة ذات مظهر خارجي مشوه و حصول تشوهات هيكلية . وتتفق مع ما توصل اليه السلطان(2005) عند تجريع الفئران الحوامل بعقار البايرزين امايد والريفامبيسين خلال الحمل حيث لاحظ حصول تشوه في الجذع متمثلاً بجذع منتفخ Swelling Trunk لمجموعة البايرزين امايد وتقوس الجذع لمجموعة الريفامبيسين .

فسر عبد المجيد(1999) سبب ظهور الانتفاخ في المنطقة الظهرية بحصول تشوهات نادرة في الحبل الشوكي تسمى القيلة السحائية Meningoen Cephalo Cell (السحايا الدماغية) نتيجة حدوث تشوه في الفقرات مما يؤدي الى انتفاخ الحبل الشوكي على السطح الظهري المغطى بالجلد.

سجلت تشوهات في منطقة الذنب تمثلت بانعقاف الذنب Aquiline اضافة الى حدوث احتقان في القدم الايسر وجزء من نهاية الذنب شكل (4). تتفق هذه النتائج مع ما لاحظه حمودي (2005) إذ لاحظ حصول التفاف زائد للذنب باتجاه الجهة البطنية في اجنة الفئران من امهات مجرعات بالباراسيتامول بتركيز 50 ملغم/غم وتتفق ايضاً مع ما توصل إليه السلطان(2005) عند تجريع الفئران الحوامل بعقار البايرزين امايد بتركيز 3000 ملغم/غم حيث سبب في ظهور ذنب قصير معقوف في اجنتها. وتتفق مع علي (2006) في وجود ذنب طويل معقوف النهايتين في الاجنة عند تجريع الفئران الحوامل بجرع عالية من فيتامين D_3 فسر (Martins Green, 1988) التفاف الذنب وذلك بسبب الاخترال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبي.

كذلك ذكر (Colin and Otto, 2003) أن أي خلل في تكوين الذنب يعود الى عيب في تشكيل برعم الذنب بسبب نقص في وظيفة جين معين . بالاضافة الى ما ذكره الباحثون (Copp *et al*., 1994) ان تأخر انغلاق الفتحة العصبية الخلفية هي السبب الرئيسي الذي يؤدي الى التواء الذنب وانعقافه وهذا التأخر يسبب إجهاداً في البرعم الذنبي Caudal bud بسبب عدم الموازنة ما بين تكوين الانبوب العصبي والتراكيب غير العصبية، هذه العمليات تكون شديدة في منطقة الانتقال ما بين تكوين الانبوب العصبي بواسطة غلق الطيات العصبية وتكوين الحبل النخاعي الذي يحدث عند المستوى الذنبي. وبما أن الفتحة العصبية تنغلق خلال (9.5-10) يوم من الحمل في الفئران (Rice and Barone,2000) اي خلال المدة التي اعطي فيها عقار الباراسيتامول للامهات فهذا يدل على أن العقار سبب تأخراً في انغلاقها بسبب تاثيره في تكوين ونمو الاجنة وبالتالي التشوه.

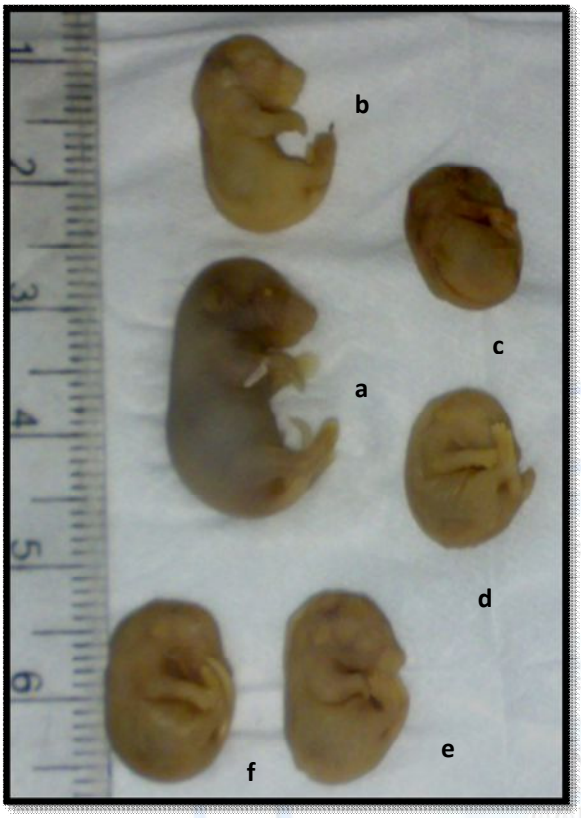
التغيرات النسجية في كبد الاجنة المعاملة بالعقار:

يوضح الشكل (5) كبـد جنين طبيعي غير معامل بعمر(18 يوم) مكون من الوريد المركزي Central Veinالمحاط بالخلايا الكبدية Hepatocytes وتكون غير مرتبة بعد بشكل صفائح .

أظهر الفحص النسجي في أجنة الجرعة المعاملة حصول بعض الآفات النسجية حيث وضحت الاشكال (6-7-8) كبد جنين المجموعة المعاملة بالعقار بين يوم وآخر حصل فيه تنخر Necrosis وتنكس Degeneration في بعض الخلايا مع وجود خلايا بلعمية متعملقة Macrophage مقارنة مع مجموعة السيطرة . اذ يكون معدل تكاثر خلايا الاجنة اسرع من البالغين لذا فان تعطيل سرعة تضاعف الخلايا بشكل مؤكد في قسم منها بسبب التأثيرعلى الجينات ربما يؤدي الى حصول خلل في نسب الخلايا في المولود الجديد ولذلك فان مساحات مختلفة من الجنين تتكاثر بسرع واوقات مختلفة خلال عملية التعضي Organogenesis , سبب آخر هو أن تبديل البناء الحيوي Biosynthesis او تغييره تقود الى تشوهات تركيبية ووظيفية لان التبديلات في انتاج الـ DNA وبناء البروتين يقود الى انحراف وتغيرفي العناصر البنائية والتنظيمية للاعضاء وهذا يمكن ان يمنع عملية تمايز النسيج بشكل صحيح مسبباً خللاً في التكون Dysgenesis وهذا مايسبب ظهور الآفات النسجية في الاجنة (Francis, 1994).

وهذا يتفق مع (Siddiqui *et al*,2013) مع ما لاحظته في كبد اجنة لامهات معاملة بالديكساميثازون اذ لوحظ عند الفحص النسجي ارتشاح للخلايا اللمفاوية حول الاوردة المركزية وبعض قنوات الصفراء Cholanchities ، تنخر في جدران الاوعية وتوسع البعض منها مع وجود خلايا متنكسة.تتفق هذه النتائج ايضا مع لاحظه حمودي(2005) عند تجريع الفئران الحوامل بعقار الباراسيتامول من اليوم (7) من الحمل الى الولادة بتركيز (25 , 50) ملغم/كغم لاحظ حصول تنخر في كبد الاجنة بشكل اوضح بتركيز 50 ملغم / كغم. تتفق ايضاً مع ما ذكره (Defendi and Tucker, 1994) الى أن الباراسيتامول يمكن أن يعبر من خلال المشيمة الى الجنين ويسبب تنخرالخلايا الكبدية للجنين.تتفق ايضا مع لاحظته قادر(2003) عند تجريع الفئران الحوامل بالباراكوت حيث لاحظ حصول التهاب في القنوات الصفراوية Cholanhitis في كبد اجنتها مع تجمع خلايا الدم وخلل في تكون الكبد Dysgenesis of the liver . وتتفق ايضاًمع ما لاحظته علي(2006) عند تجريع الفئران الحوامل بفيتامين D_3 خلال مدة تكون الاعضاء حيث وجد حصول ارتشاح للخلايا اللمفاوية في كبد الاجنة وخصوصا حول الاوعية الدموية والقنوات الصفراوية مع تنخر جدرانها بشكل واضح .

يحدث التنخر نتيجة تفاعل المركب السام الناتج عن الايض مؤدياً الى موت الخلايا وتنخرها كما ذكر سابقاً في الكبد . وعلل الخطيب وجماعته (1989) توسع الاوعية الدموية وذلك بسبب التأثير المباشر للهستامين المنطلق من جدار الوعاء الدموي ونتيجة لهذا التوسع يحدث احتقان وعائي وارتفاع الضغط ضمن الاوعية ونتيجة لهذا تزداد النفوذية الوعائية لازدياد الفواصل ما بين الخلايا البطانية .

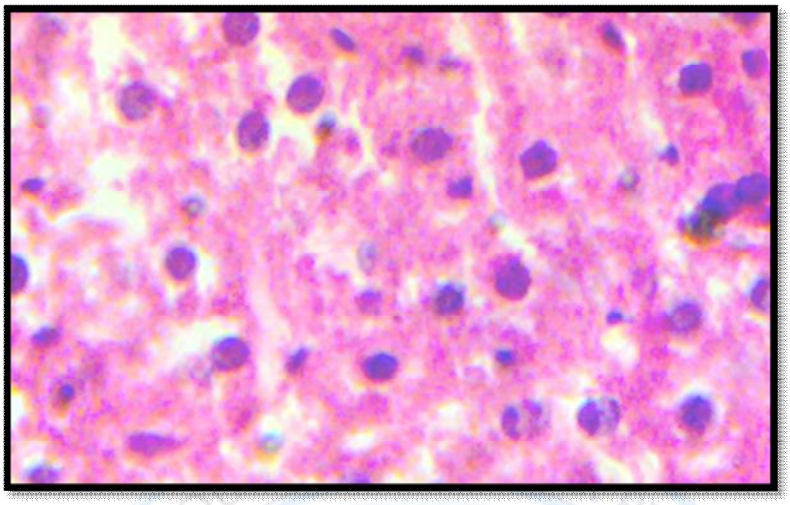


شكل (1) يوضح صغر حجم مع اصفرار لون الاجنة (a) سيطرة،(b ,c,d,e,f)مجموعة المعاملة

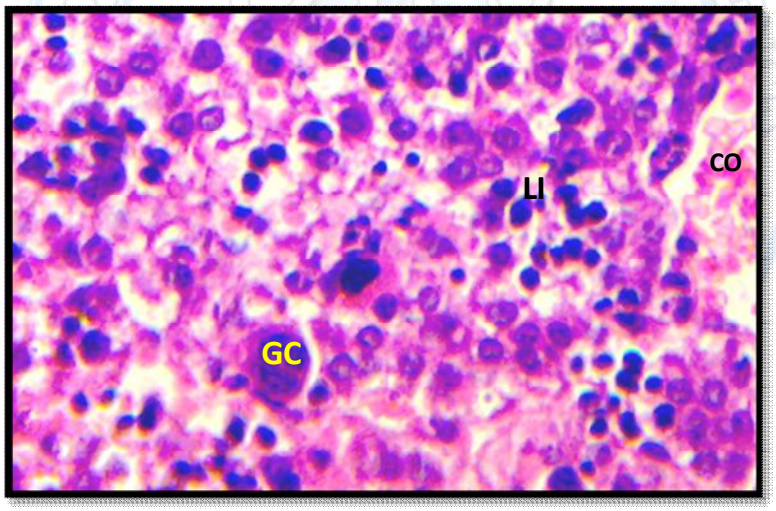
شكل (2) انعقاف الذنب وصغر حجم الجنين(b) مقارنة مع السيطرة (a)

شكل(4)احتقان في رجل وذنب الجنين المجموعة المعاملة .

شكل (3) يوضح اصفرار لون وتجعد جلد الجنين

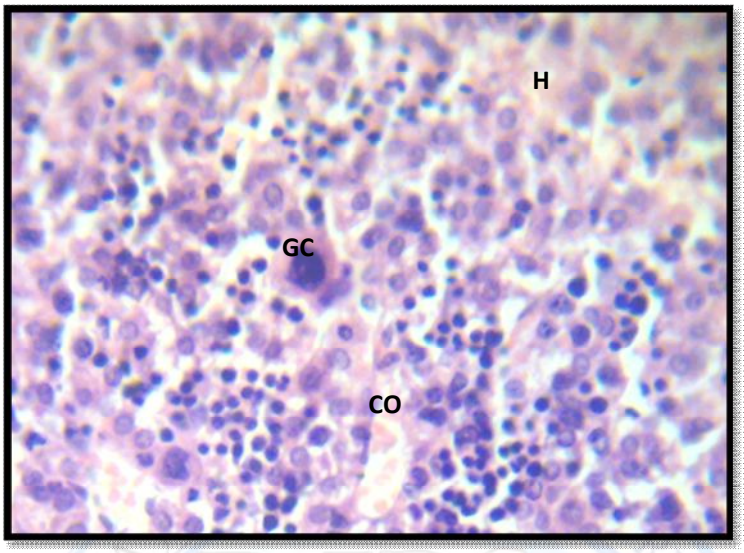


الشكل (5) كبد جنين فأر أبيض طبيعي غير معامل يوضح الوريد المركزي CV المحاط بالخلايا الكبدية HC. الصبغة 400X,H&E:

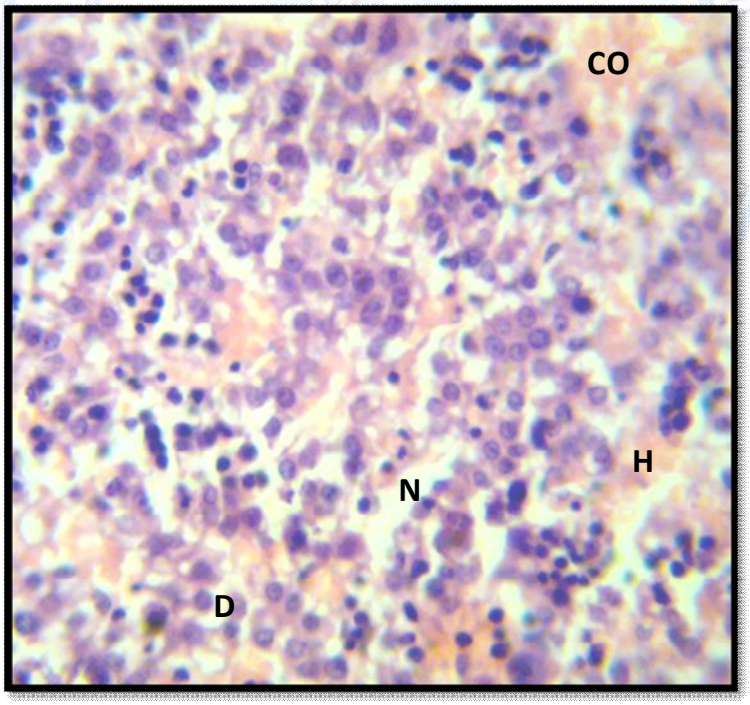


الشكل(6) مقطع نسجي للكبد يوضح انتشار الخلايا اللمفية والخلايا البلعمية الكبيرة Giant cell،مع احتقان بعض اجزاء النسيج الصبغة :400X,H&E

LI:Lymphocytes Infiltrate	CO:Congestion	GC:Giant Cell



الشكل(7) مقطع نسجي للكبد يوضح انتشار الخلايا اللمفية والخلايا البلعمية الكبيرة Giant cell،مع احتقان بعض اجزاء النسيج وحدوث نزف ضمن النسيج الصبغة : H&E X100



الشكل(8) مقطع نسجي للكبد يوضح انتشار الخلايا اللمفية والخلايا البلعمية الكبيرة Giant cell،مع احتقان بعض اجزاء النسيج مع نخر وتلف ونزف في النسيج الصبغة :100X,H&E

D:Degeneration ;	N:ecrosis ;	H:Hemorrhage ;	CO:Congestion

المصادر

1. الاسدي، جواد كاظم عراك (1986). وظيفة الدرقية وتركيز بعض عناصر مصل الدم في الاكباش المعالجة بالديكساميثازون (رسالة ماجستير)، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد.
2. الحاج ، حميد احمد (1998) . التحظيرات المجهرية الضوئية (التقانات النجهرية) ، الطبعة الاولى ، قسم العلوم الحياتية . الجامعة الاردنية ، مركز الكتب الاردني ، عمان . الاردن ، ص121-140 ، 149-186، 221، 232.
3. الخطيب ، عماد ابراهيم والخطيب ،هشام ابراهيم والعكايلة ،العبدعبد القادر والشاعر،عبد المجيد مصطفى(1989).علم الامراض(الباثولوجيا)،الاهلية للنشروالتوزيع ،عمان – الاردن:ص322-233 .
4. السلطان ، ريا غالب سعد الله(2005) .تأثيربعض أدوية التدرن الرئوي الريفامبيسين والبايزرين امايد على تكوين الجهاز العصبي المركزي وإحداث تشوهات في الفأر الابيض السويسريMus musculus . رسالة ماجستير ، كلية التربية ، جامعة الموصل – العراق .
5. الحمود ، محمد حسن ويوسف ، وليد حميد (2005) .علم الاجنة الطبي(الجهاز القلبي الوعائي،الجهاز البولي التناسلي،الرأس، الاذن ،العين،الجهاز العصبي المركزي).الاهلية للنشر والتوزيع .عمان- الاردن: ص 109-308 .
6. حمودي ، هاني مال الله .(2005).دراسة تأثير الاسيتامينوفين (الباراسيتامول) في التكوين الجنيني للفأر الأبيض السويسري Mus musculus .مجلة التربية والعلم – المجلد(7),العدد 1:149 - 165.
7. طيفور،سندس محمد. (2009).التأثيرات المظهرية والنسجية لعقار الديكساميثازون على بعض اعضاء الجسم في اناث الفئران البيض الحوامل.رسالة ماجستير، كلية العلوم ،جامعة تكريت-العراق
8. عبد المجيد ، التهامي محمد (1999) .اسس علم الاجنة . جامعة الملك سعود للنشر الاهلي والمطبعي , السعودية: ص451 .
9. علي، إسراء هاشم (2006). تأثير الجرعات العالية من فيتامين (Cholecalciferol) (D3) على احداث التشوهات العيانية والنسجية في إناث الفئران المهقاء (Mus muscul) الحوامل ونسلها (رسالة ماجستير)، كلية العلوم، جامعة تكريت.
10. قادر ، سهيلة وسمان (2003). دراسة نسيجية حول السمية الابوية للباراكوت في جنين الفئران البيضاء Mus musculus.رسالة ماجستير,كلية التربية, صلاح الدين – العراق.

المصادر الاجنبية

1. Balducci-Roslindo, E.; Silvirio, K.; Gorge, M. and Ganazaga, H. (2001). Effect of isotretior on tooth germ of palate development in mouse embryos. Braz. Dent. J., 12(2): 115 – 119.
2. Burdan, F. (2003). Intrauterine growth retardation and lack of teratogenic effects of prenatal exposure to the combination of paracetamol and caffeinein wistar rat. Toxicology (1): 51 – 58.
3. Collin, J.; Henderson and Otto, M.E. (2003). Identification of novel roles of the cytochromeP450 system in early embryogenesis : Effect on vasculogenesis and retinoic acid homeostasis, Amer. Socie. microbi .23 (17):6103-6116.
4. Copp, A.; Chein, I. and Henson, J. (1994) . Development bases severe neural tube defect in the loop – tail (LP) mutant mouse : Use of microsatellite DNA markers to identify embryonic genotype .Dev. Bio .165:pp:20-29.
5. Defendi, G.L. and Tucker, J.R. (1994). Toxicity, Acetaminophen. J, eMedicine, Toxicology, medscape.
6. Demir, N. and Demir, R. (1998). Neuronal eifferentiation in the cerebral cortex of the Ret : A Golgi-Cox study. Tr. J. Med. Sci. (28) : 481-490.
7. Francis, B. (1994). Toxic substances in the environment, John Wiley and Sons. Inc. PP. 214.
8. ❖ Joao L. , Solange, M. , Rosangela, Z. and Italmar, T. (2006). Toxoplasma gondii : Detection by mouse bioassay, histopathology, and polymerase chain reaction in tissues from experimentally infected pigs. Exp. Par. 113(4) : 267-271.
9. ❖Leoni V. Bonamin,[1,2,3] Cristiane Landi de Moraes,[2] Fernanda Sanches,[2] Thayná Neves Cardoso,[1] Cesar Sato,[1,3] Claudemir Duran Filho,[3] and Lucienne C. Martini[2] .(2013).Rats Born to Mothers Treated with Dexamethasone 15 cH Present Changes in Modulation of Inflammatory Process .J, PLoS One. 2013; 8(7): e69149..
10. Martins-Green, M.(1988). Origin of the dorsal surface of the neural tube by progressive delamination of epidermal ectoderm and neuro epithelium implication for neurulation and neural tube defect. J, Development, (103) pp: 687-706.

11. Padmanbhan, R.; Singh, S. and Speenathan, R. (2003). Effect of maternal administration of acetaldehyde on fetal development in the rat . J , Ind, Pharmac, 14 (3): 246- 258.
12. Padmanbhan, R.; Singh, G. and Singh, S. (1981). Malformations of the eye resulting from maternal hyper vitaminosis during gestation in the rats. Acuta Anta., 110(4): 291 – 298. 1970.
13. Rice, D. and Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system:Evidence from humans and animal models – Environ-Health.Perspect,108:511-533.
14. Siddiqui, A.; Qamar, A. and Naqvi,A.(2013).The protective Role of Magnesium sulphate on Steroid Induced Liver Damage in Albino Rats.J,Cell and Tissue Research
15. Thomson,G.,Bartlett,M.D.,and Alan W. Patin . (2003).Physicians Desk Reference (PDR) .57(50):1928-1970.
16. Walker,B.R.;Best,R.;Noon,J.P.;Watt,G.C.M.andWebb,D.J.(1997):Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men .j.clin.Endocr.Metab.82(12):4015-4019.
17. Willmut, I.; Archibal, A.L., Harris, S.; Mcclenaghan, M. and Simons (1990). Methods of gene transfer and their potential use to modify milk composition. *Theriogenology*, 33:113 – 123.