

الخلاصة

اجريت هذه الدراسة للتعرف على التأثيرات المرضية العيانية والمجهريّة والتشويهيّة لنماذج من المواد المسكنة والمخدرة (الترامادول والكيثامين والباركيزول والغراء) وبجرع مختلفة لكل واحد منها في بعض اعضاء اناث الفئران الحوامل وأجنتها ابتداء من اليوم السابع الى اليوم الثامن عشر من الحمل. اوضحت نتائج الدراسة بان عقار الترامادول بتركيز (45 و60 و75 ملغم/كغم من وزن الجسم بداخل الوريد) ادى الى حدوث تغييرات سلوكية وإجهاض وتغيرات مرضية في الكبد والرئتين والدماغ والعيون لإنات الفئران الحوامل وتغيرات تشويهيّة ومرضيّة في اجنة هذه الفئران. وشملت التغيرات الخمول والسلوك العدواني وحدث الاجهاض بنسبة 10% و 45% (الجرعة 60 و75% ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي) وتمثلت التغيرات المرضية في الامهات الحوامل باحتقان الكبد ووجود نزيف فيه واكتسابه مظهرا يشبه الجوزة، ومجهريا احتقان ونزيف وتنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية وأظهرت الرئتين عيانيا الاحتقان وحدث النزيف، ومجهريا النفاخ الرئوي ونضحة مصلية وارتشاح للخلايا الالتهابية في غشاء الجنب وتثخن جدار الاوعية الدموية وتجمع نضحة التهابية في القصبية. اما الدماغ فقد اوضح باحات من التلف والاحتقان ومجهريا حدوث الخبز في قشرة المخ واحتقان الاوعية الدموية وتجمع الخلايا اللمفية حولها. وأظهرت العيون فرط تنسج الظهارة القرنية وتكاثر وعدم انتظام الارومة الليفية في الطبقة اللبادية وخبز هذه الطبقة وخبز سدى القرنية وتثخن غشاء ديسيمت وتفجي المحاور العصبية في العصب البصري وخبز بعض طبقات الشبكية. وكانت نسبة التشوهات العيانية 35% و47% و61% عند اعطاء الجرعة 45 و60 و75 ملغم/كغم من وزن الجسم من الترامادول، على التوالي. وشملت التشوهات ظهور القيلة السحائية الدماغية وضخامة الدماغ. اما التغيرات المرضية في اعضاء الاجنة فقد تضمنت احتقان الاوردة المركزية ووجود النزيف، وأظهرت الرئتين الاحتقان وتجمع الكريات الحمر في الاسناخ الرئوية والنسيج الخلالي وغياب التطور السوي للقصبية والحوصلات السنخية والاسناخ الرئوية. وأوضح الدماغ الاحتقان في قشرة المخ. وأظهرت العيون تلف العدسة وانفصال جزء عن المحفظة واحتقان الاوعية الدموية في كافة اجزاء العين.

شملت التغيرات السلوكية في اناث الفئران الحوامل التي تم اعطائها الكيثامين بجرع 30 و40 و50 ملغم/كغم من وزن الجسم الانزواء وظهور توجه عدواني تمثل بالهباج والشجار إلا ان نسبة الاجهاض كانت 13% و33% في الجرعتين 40 و50 ملغم/كغم من وزن الجسم مع موت بعض الفئران الحوامل عند اليوم السادس عشر من الحمل فضلا عن حالات الولادة المبكرة في اليومين السادس عشر والسابع عشر من الحمل. وظهرت على اعضاء الامهات الحوامل تغييرات مرضية

ضمت شحوب وتضرر الكبد وظهور ندب على سطح الكبد، ومجهريا اظهر الكبد احتقان الاوردة بين الفصيصات ونزيف وتتكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية. اما الرئتين فقد اوضحت تجمع مادة شحمية بين الفصوص وتضرر النسيج الرئوي وظهور ندب بيضاء على السطح واحتقان الفصوص وتجمع دموي في الفص الايسر. ومجهريا لوحظ احتقان الاوعية الدموية ونزف وتثخن الحواجز السنخية نتيجة لارتشاح خلايا التهابية ووجود نضحة مصلية في الاسناخ الرئوية والقصيبات الهوائية وتثخن الاوعية الدموية وارتشاح خلايا التهابية حولها. واطهر الدماغ وجود عقيدات دبقيه وخزب. وأوضحت العيون خزب الطبقة اللبادية للقرنية ونقص تنسج الارومة الليفية فيها وعدم انتظام بعض طبقات الشبكية لاسيما الطبقة النووية الداخلية وفرط تنسج الظهارة القرنية وتكاثر الارومة الليفية في الطبقة اللبادية للقرنية وكانت نسبة الاجنة المشوهة 35% و77% و89% عند اعطاء الجرع 30 و40 و50 ملغم/كغم من وزن الجسم من الكيتامين على التوالي. وشملت التشوهات ظهور الراس بشكل بيضوي مدبب شبيه بمنقار الطير وضمت التغيرات المرضية في اعضاء الاجنة حدوث اضطراب في ترتيب الخلايا الكبدية وتجمع الدم في الجيبانيات، واحتقان الاوعية الدموية في الرئتين واحتقان الاوعية الدموية وخزب الضفيرة المشيمية وتضرر العدسة والشبكية.

تضمنت التغيرات السلوكية التي احدثها اعطاء الباركيوزول وبتراكيكز (250 و350 و450 ملغم/كغم من وزن الجسم) الانزواء وحدوث حالات النزف المهلي وموت بعض الفئران. وبلغت نسبة الاجهاض 8% و10% و55%. ولوحظ حدوث موت بعض الفئران عند اليومين السادس عشر والسابع عشر من الحمل عند الجرع العالية. وأظهرت الامهات الحوامل شحوب الكبد ونزف دموي وندب بيضاء اللون على بعض الفصوص (الجرعة 250 ملغم/كغم من وزن الجسم) واحتقان شديد ونزف دموي في الفصوص الكبدية وتجمع المواد الشحمية بين الفصوص. ومجهريا لوحظ احتقان الاوعية الدموية بين الفصيصات وتوسع الجيبانيات وتتكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية واحتقان الاوردة المركزية وارتشاح بؤري للخلايا الالتهابية حول الاوعية الدموية. وأوضحت الرئتين الشحوب وحدوث النزف وندب بيضاء على السطح ومجهريا لوحظ النفاخ الرئوي وفرط تنسج النسيج اللمفي المرتبط بالقصبات ونزف وارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الخلائي وتجمع نضحة مصلية في الاسناخ وتضخم الالياف العضلية الملساء في جدار الاوعية الدموية، واطهر المخ ازدياد سمك الطبقة الحبيبية على حساب المادة البيضاء وخزب الدماغ وتغجي الخلايا العصبية ووجود عقيدات دبقيه ونخر خلايا بركنجي. اما العيون فقد اوضحت خزب الطبقة اللبادية للقرنية وخزب وتهتك الضفيرة الداخلية وتثخن وخزب الطبقة النووية الداخلية للشبكية، وخزب النسيج العصبي وتغجي الخلايا العصبية في العصب البصري. وكانت نسبة الاجنة المشوهة 48% و63% و89% عند الجرع 250 و350 و450

ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي. وضمت التشوهات القليلة السحائية الدماغية واللدماغية والقيلة النخاعينية وشق الحنك الكامل واعوجاج العمود الفقري. اما التغيرات المرضية في اجنة الامهات التي تم اعطائها الجرعة المختلفة من الباركيوزول فقد شملت نخر الخلايا الكبدية وتوسع الجيبانيات، واحتقان الاوعية الدموية ونزف وخزب في النسيج الخلالي للرئتين ووجود نضحة مصلية في القصبات والقصيبيات وتثخن الحواجز السنخية. واطهر الدماغ خزب النسيج العصبي واحتقان الاوعية الدموية واحتقان الاوعية الدموية في اغشية الدماغ. وأوضحت مقاطع العيون اتساع الكاس البصري وتهتك العدسة وخزب وانفصال طبقة الالياف العصبية للشبكية.

لوحظ في الفئران الحوامل التي تم تعريضها لدخان الغراء تركيز 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم حدوث تغيرات سلوكية شملت الهيجان والحركات السريعة والنشاط المفرط، وعند الجرعة 2500 ملغم/كغم من وزن الجسم اوضحت الفئران نشاط غير طبيعي لمدة نصف ساعة ثم اعقب ذلك خمول وانزواء الحيوانات وكانت نسبة الاجهاض 15% و 40% عند التعرض للتركيزين 2500 و 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي مع حدوث نسبة هلاك قدرها 13% و 20% للتركيزين 2500 و 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي. وأظهرت الفئران الحوامل تغيرات مرضية تمثلت بشحوب بعض فصوص الكبد واحتقان البعض الاخر وظهور ندب بيضاء على سطح الفصوص وحدث نزف عند الجرعة العالية من دخان الغراء. مجهريا، لوحظ احتقان الاوعية الدموية بين الفصيبيات وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية بالقرب من الاوعية الدموية وتنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية. اما الرئتين فقد اظهرت احتقان الفص الايسر وشحوب الفص الايمن وتضرر النسيج الرئوي، وعند الجرعة العالية لوحظ احتقان شديد للرئتين واكتسابها لون احمر داكن. مجهريا لوحظ احتقان الاوعية الدموية وتجمع للخلايا الالتهابية حولها وفرط تنسج النسيج اللمفي المرتبط بالقصبات وتثخن القصيبيات وانخماص الاسناخ الرئوية. وأوضح الدماغ خزب النسيج العصبي وتنكس فجوي ونخر بعض الخلايا العصبية في قشرة المخ. وأظهرت العيون خزب الطبقة اللبائية للقرنية وتحذب الجزء الامامي من القرنية وخزب الطبقة الضفيرية الخارجية للشبكية. وكانت نسبة الاجنة المشوهة 34% و 65% و 80% عند التراكيز 1500 و 2500 و 3500 ملغم/كغم من وزن الجسم، على التوالي. وضمت التشوهات في الاجنة المنغولية والأجنة متوقفة النمو وتشوه الراس (القيلة السحائية الدماغية ورأس ذو نهاية شبيهة بمنقار الطير). وشملت التغيرات المرضية في الاجنة احتقان الاوعية الدموية ونزف وتوسع الجيبانيات وتنكس فجوي ونخر تجلطي للخلايا الكبدية، واحتقان الاوعية الدموية ونزف في الحواجز السنخية والاسناخ الرئوية، وخزب قشرة المخ وخزب اغشية الدماغ. وأظهرت العيون تأخر تطور اغلب اجزاء العين وانكماش وتلف العدسة وخزب الطبقة الضفيرية الخارجية للشبكية.

Abstract

This study was carried out to investigate the pathological and teratogenic effects of variable doses of tramadol, ketamine, parkizol and glue sniffing on liver, lung, brain and eyes of pregnant mice and their embryos. The drugs and the glue sniffing were administered on the 7th day of pregnancy onward till the 18th pregnancy day. Tramadol in doses of 45, 60 and 75 mg/kg⁻¹b.w.given intravenously once daily induced behavioral, abortive and pathological changes in pregnant mice and teratogenic and pathological changes in their fetuses. In pregnant mice, the behavioral changes included drowsiness, decreased food and water intake (45 and 60 mg/kg⁻¹ b.w.) and aggressive behavior (75 mg/kg⁻¹ b.w.). Abortion occurred in 10% of the mice following the dose 60 mg/kg⁻¹ b.w. and in 45% of the mice with death of some mice following the dose 75 mg/kg⁻¹ b.w. Pathological changes included hepatotoxic changes (congestion, hemorrhages, vacuolar degeneration, coagulative necrosis, and inflammation), congestion, edema and inflammation of the lung, neurotoxic changes, and ophthalmic changes. Following the administration of doses of 45, 60 and 75 mg/kg⁻¹ b.w., the percentages of malformations were 35%, 47% and 61%, respectively. The malformations included head deformities (cephalonia, brain vault deformity, and cephalomegaly with circular head which appeared as bird head), aberrations of the vertebral column, and malformations of the limbs and tail. Organs of the embryos showed congestion of the central veins, hemorrhages, and expansion of the hepatic sinusoids, congestion and hemorrhages of the lungs, congestion and hypercellularity of the cerebral cortex, and ophthalmic lesions.

In mice that were administered various doses of ketamine, behavioral changes were noted and included drowsiness, sluggish movement, and decreased food and water intake. An aggressive behavior appeared following the 50 mg/kg⁻¹ b.w. dose. The percentages of abortion were 13% and 33% following the doses 30 and 40 mg/kg⁻¹ b.w., respectively. Death of some of the pregnant mice and premature delivery occurred at the 16th and 17th days of pregnancy following these doses. Pathological lesions were observed in organs of the pregnant mice and

included hepatotoxic changes (congestion, hemorrhages, vacuolar degeneration, coagulative necrosis and inflammation); pulmonary congestion, edema, and pneumonia; hypercellularity, edema and gliosis of the cerebral cortex; and ophthalmic changes. Abortions occurred and their percentages were 35%, 77% and 89% following the doses 30, 40 and 50 mg/kg⁻¹ b.w., respectively. Malformations were seen as head deformities (Cephalonia, brain vault deformity, and cephalomegaly with circular head which appeared as bird head), eye and ear displacements, and deformities of the limbs and tail. In organs of the fetuses, the following changes were noted: haphazard arrangement of hepatocytes, congestion of the hepatic sinusoids, and poor growth and development of the bile ducts, portal arteries and portal veins; congestion of the lungs, hypercellularity of the cerebral cortex; and ophthalmic changes.

The administration of various doses of parkizol induced behavioral changes in the form of drowsiness, sluggish movement, animals become isolated, and decreased food and water intake. Abortions occurred at the rate of 8%, 10% and 55% following the doses 250, 350 and 450 mg/kg⁻¹ b.w., respectively. Death of some of the pregnant mice occurred at the 16th and 17th day of pregnancy following the dose 450 mg/kg⁻¹ b.w. Lesions were seen in organs of the pregnant mice and included hepatotoxic changes (congestion, vacuolar degeneration and coagulative necrosis of hepatocytes, dilatation of sinusoids and inflammation); pulmonary changes (emphysema, edema, hyperplasia of bronchial associated lymphoid tissue, inflammation and hypertrophy of smooth muscles in the walls of blood vessels); neurotoxic changes (hypercellularity, gliosis, vacuolation of neurons, and necrosis of purkinje cells); and ophthalmic changes (edema of the retinal layers, damage of the inner plexiform layer of the retina, edema of substantia properia of the cornea, and vacuolation of nerve cells in the optic nerve). The percentages of abortion were 48%, 63% and 89% following the doses 250, 350 and 450 mg/kg⁻¹ b.w., respectively. Malformations were noted and included encephalocele, encephalomyelocele, anencephalia, displacements of the ears and eyes, cleft palate, aberrations of the vertebral column, shortening and thickening of the limbs, and defects of the tail. The lesions that were observed in organs of the fetus included haphazard arrangement of the hepatocytes,

vacuolar degeneration and coagulative necrosis of hepatocytes, dilation of the hepatic sinusoids; congestion, hemorrhage, edema and inflammation of the lungs; hypercellularity, congestion and edema of the cerebral cortex; and ophthalmic changes (dilatation of the optic cup, damage of the lens, concavity of the retina, and edema and separation of the optic nerve fiber layer of the retina).

In pregnant mice that were subjected to glue smoke (2000 mg/kg^{-1} b.w.), there was increased locomotor activity represented by fast movements and agitation. At the concentration 2500 mg/kg^{-1} b.w., the mice showed an abnormal activity which lasted for 30 minutes followed by fatigue, anorexia, and isolation of the animals at one corner of the cage. Abortion occurred at the rate 15% and 40% following the doses 2500 and 3500 mg/kg^{-1} b.w., respectively with the occurrence of 13% and 20% mortalities following the doses 2500 and 3500 mg/kg^{-1} b.w., respectively. Pregnant mice showed hepatotoxic changes (congestion, hemorrhages, vacuolar degeneration and coagulative necrosis of hepatocytes, and inflammation), pulmonary changes (congestion, atelectasis, inflammation and hyperplasia of the bronchial associated lymphoid tissue), neurotoxic changes (edema of nervous tissue and vacuolar degeneration and necrosis of neurons in the cerebral cortex), and ophthalmic changes (edema of substantia propria of the cornea and inner plexiform layer of the retina, and concavity of the anterior part of the cornea). Percentages of abortion were 34%, 65% and 80% at the concentrations 1500, 2500 and 3500 mg/kg^{-1} b.w., respectively. Malformations occurred and included mongolism, stunted growth, head defects (encephalomeningocele and circular head which appeared as bird head), displacements of the eyes and ears, skin wrinkling and flabness, skeletal deformities, and aberrations of the limbs and tail. Pathological lesions that were encountered in the fetuses included hepatotoxic lesions (congestion, hemorrhages, dilatation of the sinusoids and vacuolar degeneration and coagulative necrosis of the hepatocytes), pulmonary lesions (congestion and hemorrhages in alveoli and alveolar septae), hypercellularity of the cerebral cortex and edema of the meninges, and ophthalmic changes (delayed growth and development of many parts of the eye, damage of the lens, edema of the outer plexiform layers of the retina and duplication of the retina).

**University of Mosul
College of Science**



**Pathologic and Teratogenic changes
Resulting From Experimental
Administration of Some Analgesic and
Narcotic Substances in Mice and Their
Embryos**

Rayya Ghalib Al-Sultan

**Ph.D. Thesis
In
Biology / Zoology**

Supervised By

**Professor
Dr. Hafidh I. Al-Sadi**

**Assistant Professor
Dr. Hani Malallah Al-Hmadani**

2017 A.D.

1438 A.H.