



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة كربلاء – كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

تأثير عقار الكاربامازيبين على عملية الغرس والتكوين الجنيني للدماغ في الأجنة وعلى مبايض الفأر الأبيض البالغ

اطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة

في علوم الحياة – علم الحيوان

من قبل

شيماء مالك ياسر المحمود

بإشراف

أ.د. نهلة عبد الرضا البكري

أ.د. أكرم يوسف ياسر

2015 م

1436 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِّنْ طِينٍ ❀ ثُمَّ
جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ❀ ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ
عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظَامًا
فَكَسَوْنَا الْعِظَامَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ فَتَبَارَكَ
اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ ❀

صدق الله العلي العظيم

سورة المؤمنون الآيات 12 , 13 , 14

الإهداء

إلى الفيء الذي أضحى في الجنان مسكنه أبي

إلى أمي التي طالما حوتني بحنانها ودفئها

إلى أستاذيَّ اللذين ألهماني العلم والمعرفة د. أكرم ود. نهلة

إلى أخوتي وأخواتي الذين لم يبخلو عليَّ بأي عون

إلى زوجي الذي كان سندي في عملي

إلى ولديَّ فاطمة و محمد

إلى كل من مد لي يد العون سخيا

شيماء

شكر و عرفان

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على اشرف خلقه سيد المرسلين محمد (صلى الله عليه واله) وعلى اله الطيبين الطاهرين وعلى صحبه المنتجبين .

اتشرف بتقديم شكري و عرفاني و امتناني الى استاذي المشرف أ. د. أكرم يوسف ياسر و استاذتي المشرفة أ. د. نهلة عبد الرضا البكري اللذين بذلا جهديهما في رفدي من علميهما لاجل إنجاز اطروحتي . اسأل الله العليم الحكيم ان يمدهما بالصحة والعمر المديد ليبقيا منهلا للعلم والمعرفة .

كما يسرني ان اتقدم بالشكر والعرفان الى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة و رئاسة قسم علوم الحياة .

كما اشكر كل من الدكتور قيس السماك و قصي الاسدي والدكتور مازن حامد والاستاذ حسين علي عبد اللطيف والدكتور كاظم المعموري والدكتور نصير مرزة والاستاذ احسان الطالقاني لما قدموه من تسهيلات لاجراء متطلبات البحث .

كما واتقدم بالشكر والعرفان لكل من ساهم بجهد او مشورة في انجاز هذه الاطروحة.

واخيرا اقدم شكري و عرفاني الى كافة تدريسي قسم علوم الحياة ولجميع الاهل والاقارب والاصدقاء .

وما توفيقي الا بالله العلي العظيم

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية الى معرفة تأثير عقار الكاربامازيبين على مرحلة الغرس لليومين (7 و9) من الحمل, وعلى تكوين ونمو الدماغ خلال مُدد الحمل المختلفة و التي تشمل الايام 7 و9 و 13 و 18 وبعد الولادة مباشرة , اصف الى ذلك كان احد اهداف الدراسة هو معرفة فيما اذا كان للعقار المذكور أية تأثيرات على التركيب النسجي للمبيض.

تعد مدة الحمل من المُدد الحرجة التي تتعرض فيها الام الحامل الى التأثيرات الخارجية , واشد ما تكون عليه هذه التأثيرات هي في المدة المسماة بالمدة الجنينية والتي تمتد في الانسان لغاية نهاية الاسبوع الثامن من الحمل. تؤثر العقاقير بصورة عامة على تكوين اجهزة جسم الجنين اذا ما احتاجت الام الى تناولها خلال مدة الحمل , ومن هذه العقاقير عقار الكاربامازيبين.

ان من اهم اجهزة الجسم التي تكون هدفاً لتأثيرات العقاقير هو الجهاز العصبي المركزي. ومن الممكن ان يكون للعقاقير المضادة للصرع تأثير سلبي على عملية غرس الكيس الارومي في بطانة الرحم .

شملت التجربة 219 فأراً أبيضاً (169 انثى حاملاً و 50 ذكراً) قسمت الى مجموعتين مجموعة المعاملة : شملت (104) انثى حاملاً جرعت عقار الكاربامازيبين تركيز 15ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الانبوب المعدى و مجموعة التحكم شملت (65) انثى حاملاً جرعت المحلول الملحي الفسيولوجي.

جمعت قطع الارحام الحوامل الحاوية على مناطق الغرس للايام 7 و 9 من الحمل وكذلك الاجنة للايام 13 و18 من الحمل اضافة الى المواليد بعد الولادة مباشرة مع مبايض الامهات الحوامل للايام 7 و9 و13 و18 من الحمل . وضعت العينات جميعها في محلول بوين لغرض التثبيت. مررت العينات حسب طريقة التقانة النسيجية لاجل الطمر في شمع البارافين. لونت المقاطع النسيجية المقطعة بسماكة 5-8 مايكرون بملوني الهيموتوكسلين والايوسين وملون الكومورى الثلاثية الألوان.

بينت المقاطع النسيجية لمكان الغرس في اليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما عليه صورة النسيج الساقطي في كلتا مجموعتي التحكم والمعاملة, مما يدل على عدم وجود تأثير للعقار على عملية تكوين النسيج الساقطي. تمت الاشارة الى عملية تكوين الانبوب العصبي (التعصبن) في اليومين السابع والتاسع من الحمل , كما تضمنت الدراسة تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم على دماغ اجنة الفأر الأبيض في عمري 13 و 18 يوماً من الحمل وبعد الولادة مباشرة فقد لوحظ تمايز واضح لنسيج جدار الدماغ اذ كانت الظهارة العصبية مكونة من

طبقة البطانة العصبية والطبقة الغشائية والطبقة الحافية. كانت خلايا البطانة العصبية لمجموعة المعاملة غير نشطة انقساميا كما ظهر تمزق واضح في الغشاء الداخلي الذي تستند عليه خلايا البطانة العصبية, اما الطبقة الغشائية فكانت خلاياها متباينة الشكل غير منتظمة الترتيب مع وجود حالات تنكس وتنخر وتجميع للخلايا محدثة فراغات في المنطقة , اما الطبقة الحافية فلوحظ تبعثر للخلايا فيها مع فقدان حالة التنظيم , اما في الدماغ المتوسط فقد ظهرت حالات من نقص التنسج في الطبقة الغشائية اضافة الى التنكس والتنخر وتجميع للخلايا , وظهور فراغات في الطبقة الحافية مع فقدان تنظيم خلاياها , اما الدماغ الخلفي فقد لوحظ بالاضافة الى الحالات السابقة الذكر في الدماغ الامامي والدماغ المتوسط اضمحلال في الخلايا وحدث نزف دموي خفيف وظهور حالة التفجي . كما ظهرت حالات لتحلل النواة ووجود خلايا منفصلة تمثل خلايا بلعمة .

وتضمنت الدراسة ايضا تأثير العقار على اوزان الاجنة إذ تبين عدم وجود فروقات دالة احصائيا .

اوضحت النتائج ان عقار الكاربامازيبين له تأثير على مبيض الفأرة الأم إذ ظهر ضرر في نسيج قشرة ولب المبيض .

ومن خلال نتائج البحث الحالي تبين عدم تعارض العقار المستخدم مع عملية الغرس. ولكن بالرغم من هذا النجاح في الغرس وتكوين النسيج الساقطى فإن عملية تكوين الدماغ اوضحت تغيرات سلبية نسجية واضحة .

List of Contents قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع
I	قائمة المحتويات
v	قائمة المختصرات
vii	الخلاصة
1	الفصل الاول المقدمة
3	الهدف من الدراسة
4	الفصل الثاني : استعراض المراجع
4	1-2 عملية الغرس وتكوين النسيج الساقطي
6	2-2 الكيس الارومي
7	3-2 الارومة الغذائية الخلوية
7	1-3-2 النسل الاندماجي
8	2-3-2 النسل الاجتياحي
9	4-2 التفاعل الساقطي
12	5-2 وظائف الساقط
13	2-6 تكوين الانبوب العصبي (التعصبين)
15	1-6-2 الدماغ
16	2-6-2 الحبل الشوكي
17	3-6-2 الخلايا العصبية
18	4-6-2 الخلايا الدبقية

19	7-2 المبيض
21	8-2 تكوين الجريبات
21	1-8-2 الجريبات الابتدائية
21	2-8-2 الجريبات الاولى
22	3-8-2 الجريبات الثانوية
22	4-8-2 الجريبات الناضجة او جريبات كراف
23	9-2 عقار الكاربامازيبين
23	1-9-2 الدوائية السريرية
24	2-9-2 الاسم الكيميائي والتجاري
24	3-9-2 الصيغة الكيميائية
25	4-9-2 الايض والالية
26	10-2 العقاقير المضادة للصرع والحمل
28	1-10-2 تأثير العقاقير المضادة للصرع على الغرس
28	2-10-2 تأثير العقاقير المضادة للصرع على الدماغ
31	3-10-2 تأثير العقاقير المضادة للصرع على المبيض
32	4-10-2 تأثير عقار الكاربامازيبين خلال الحمل
35	الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل
35	1-3 الاجهزة المستخدمة
36	2-3 حيوانات التجربة
36	3-3 التزاوج

36	4-3 العقار المستخدم
37	5-3 تصميم التجربة
38	6-3 التضحية بالحيوانات وجمع الاجنة
38	7-3 تحضير الشرائح المجهرية
44	8-7 الفحص والتصوير المجهرية
45	الفصل الرابع : النتائج
45	1-4 تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg على التفاعل الساقطي في الفأر
45	1-1-4 اليوم السابع من الحمل
49	2-1-4 اليوم التاسع من الحمل
51	2-4 تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg على دماغ جنين الفأر
51	1-2-4 اليوم السابع من الحمل
53	2-2-4 اليوم التاسع من الحمل
58	3-2-4 اليوم الثالث عشر من الحمل
72	4-2-4 اليوم الثامن عشر من الحمل
84	3-4 تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg على دماغ الفأر حديث الولادة
88	4-4 اوزان الاجنة
88	5-4 تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg على مبيض الفأر
92	الفصل الخامس : المناقشة
92	1-5 الغرس والتفاعل الساقطي
95	2-5 الدماغ

96	3-5 تأثير العقاقير على تكوين الدماغ
100	4-5 اوزان اجنة الفأر
101	5-5 مبيض الفأر
102	الاستنتاجات
103	التوصيات
104	المصادر

قائمة المختصرات List of Abbreviation

AG	Aggregation	تجمع الخلايا
AN	Antrum	الغار
ANP	Anterior Neuropore	الفتحة العصبية الامامية
CA	Cerebral aquaduct	المسلك المخي
CBZ	Carbamazepine	الكاربامازيبين
CL	Cellular layer	الطبقة الخلوية
D	Diencephalon	الدماغ البيني
DE	Degeneration	تنكس
De	Denderite	تشجرات
E	Embryo	جنين
EE	Embryonic Ectoderm	الاديم الظاهر الجنيني
EEE	Extra Embryonic Ectoderm	الاديم الظاهر خارج جنيني
EL	Epithelial Layer	الطبقة الظهارية
FB	Forebrain	الدماغ الامامي
HB	Hindbrain	الدماغ الخلفي
HE	Hemorrhage	نزف دموي
IM	Internal Membrane	الغشاء الداخلي
KL	Karyolysis	تحلل النواة
LLV	Left lateral ventricle	التجويف الجانبي الايسر
M	Mitosis	الانقسام الخيطي
MA	Macrophage	الخلية البلعمية
MB	Midbrain	الدماغ المتوسط
MD	Mesometrial decidual tissue	النسيج الساقطي المساريقي
ME	Mesencephalon	الدماغ المتوسط
MED	Medulla	اللب
MEL	Marginal Layer	الطبقة الحافية
MF	Mature follicle	جريب ناضج
ML	Mantle Layer	الطبقة الغطائية
MT	Metencephalon	الدماغ البعدي

MY	Myometrial	الطبقة العضلية
N	Necrosis	تنخر
NC	Neurocoele	التجويف العصبي
NE	Neuroepithelium	الظهارية العصبية
NF	Neural fold	الطية العصبية
NG	Neural groove	الاخدود العصبي
NT	Neural tube	الانبوب العصبي
NTG	Neural tube cavity	جوف الانبوب العصبي
PF	Primordial follicle	جريب اولي
PNP	Prospective neural plate	الصفحة العصبية المستقبلية
PRF	Primary follicle	جريب ابتدائي
RLV	Right lateral ventricle	التجويف الجانبي الايسر
S	Space	فراغ
Sc	Spinal cord	الحبل الشوكي
T(CH)	Telencephalon (cerebral hemisphere)	مقدم الدماغ (نصفي كرة المخ)
3 rd V	Third ventricle	البطين الثالث
V	Vaculation	التفجي

الفصل الأول

المقدمة

1- المقدمة Introduction

تتميز مدة الحمل بأنها من المدة الحرجة التي تتعرض فيها الام الحامل الى التأثيرات الخارجية , واشد ما تكون عليه هذه التأثيرات هي في المدة المسماة بالمدة الجنينية Embryonic period , والتي تمتد في الانسان من مرحلة البيضة المخصبة لغاية نهاية الاسبوع الثامن من الحمل . وخلال هذه الفترة تتكون الطبقات الجرثومية الثلاث وهي الاديم الظاهر Ectoderm و الاديم المتوسط Mesoderm والاديم الباطن Endoderm و كذلك خلايا العرف العصبي Neural Crest . ومن المعروف ان اجهزة الجسم المختلفة تنشأ من هذه الطبقات المذكورة اعلاه . وقد وجد في دراسات كثيرة ان معظم التشوهات الخلقية Congenital malformation تحدث خلال المدة الجنينية . لذا كان من المفروض ان تبتعد الأم الحامل عن كل ما يسبب الضرر للجنين , وهذه المسببات اوجزها علم الاجنة بما يسمى Teratogen وهي ذات انواع متعددة ومنها العقاقير التي تضطر الام الحامل الى تناولها .

تؤثر اغلب العقاقير على تكوين اجهزة جسم الجنين اذا ما احتاجت الام الى تناولها خلال مدة الحمل ويعتمد تأثيرها على المدة الجنينية للجنين ومنها العقاقير المستخدمة لعلاج حالات الصرع epilepsy , إذ يعد الصرع احد الاضطرابات العصبية Neurological disorders الشائعة, اذ يوجد حوالي 50 مليون شخص بالعالم مصاب بالصرع (Pennell et al ., 2009), وقد ذكر Samren & Lindhout,1997 بأن نسبة الإصابة تقدر بـ (1 - 0.6) % من عامة الناس . وتتضمن هذه النسبة 20% نساء في سن الانجاب (Legros et al ., 2003) وتقدر نسبة انتشار الصرع بين النساء الحوامل بـ (0.3 - 0.6) % (Nulman; Yerby , 1991) وان واحد من كل 250 مولود من ام مصابة بالصرع يتطلب العلاج بمضادات الصرع (AED) Antiepileptic Drugs (Lindhout et al ., 1992) .

تؤدي العقاقير المضادة للصرع AED التي تتناولها الأم خلال مدة الحمل إلى حدوث تشوهات خلقية Congenital Malformation وتشوهات نسيجية Histological Malformation في الجنين , ومن بين هذه العقاقير عقار الكاربامازيبين Carbamazepine (CBZ) , والذي يعد من العقاقير الشائعة التي توصف للحامل وتعد مؤثرة وآمنة أكثر من غيرها من العقاقير مثل الـ Valporic Acid (Shorvon ,1996) , ورغم هذا فإن الحوامل اللاتي يتناولن عقار CBZ خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل يزداد لديهن خطر اصابة الجنين

بعيوب الانبوب العصبي Neural Tube Defects وبنسبة (2.6) ضعف عما في الحوامل اللاتي لايتناولن عقاقير الصرع , لكن الخطر المطلق ما يزال اقل بحوالي 3% من ال Valporic Acid , وبصورة عامة فأن خطورة العلاج بعقاقير مضادات الصرع يظهر من الاسبوع الاول للحمل غالباً قبل ان تدرك المرأة كونها حاملاً (Rapcencu *et al.*, 2012) إذ إنه يؤثر على عملية الغرس Implantation والتي يحدث خلالها تفاعل بين خلايا الارومة الغذائية Trophoblast Cells وبطانة الرحم Endometrium .

ان من اهم اجهزة الجسم التي تتأثر او تكون هدفاً لتأثيرات العقاقير هو الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System (White *et al.*, 2000) وبالرغم من كفاءه هذه العقاقير في معالجة الأمراض التي تعاني منها الأم الحامل إلا انها تؤدي الى احداث تشوهات مختلفة في تكوين الجنين عند استعمالها خلال مدة الحمل , ومن اهم تلك التشوهات هي عيوب الانبوب العصبي Neural Tube Defects والتي تحدث نتيجة لفشل انغلاق الانبوب العصبي (Dudek & Fix, 1998) , إذ إن فشل انغلاق الانبوب العصبي من النهاية الذنبية ينتج عنه مايعرف بالشوكة المشقوقة Spina Bifida (Robert,1982; Kalien *et al.*, 1998) , وان فشل الانغلاق في النهاية القحفية ينتج عنه انعدام الدماغ (Garabedian & Fraster,1993).

كما تلعب العقاقير المضادة للصرع دورا مهما في منع حدوث عملية الغرس (Cansu *et al.*, 2010; Gurgen *et al.*, 2012) , وقد تؤثر على هورمونات الجهاز التكاثري Reproductive endocrine (Mikkonen *et al.*, 2004; Xiaotian *et al.*, 2013) , وتغير مستوياتها (Tamura *et al.*, 2001) حيث ان (CBZ) اذا اعطي بجرع عالية سيؤثر على حجم المبايض Ovaries ويحصل اختزال في عدد الجريبات المبيضية Follicles و Oocyte وتتسكس في الخلايا الجريبية Follicle cells (AL-Ghamdi *et al.*, 2012).

الهدف من الدراسة Aims of this study

تهدف الدراسة الحالية إلى :

- معرفة تأثير عقار الكاربامازيبين على مرحلة مهمة من مراحل الحمل وهي مرحلة الغرس ومايصاحبها من تطورات والتي يحصل خلالها البدايات الاولى لنجاح الحمل وإتمامه .
- معرفة تأثير العقار في تكوين الدماغ ونموه خلال مدد الحمل المختلفة و التي تشمل الايام 7 , 9 , 13 , 18 من الحمل , وبعد الولادة مباشرة .
- معرفة تأثير العقار على اوزان الاجنة .
- معرفة فيما اذا كان للعقار المذكور أية تأثيرات على التركيب النسجي للمبيض .

الفصل الثاني

استعراض

المراجع

2- استعراض المراجع Review of Literature

1-2 عملية الغرس وتكوين النسيج الساقطي Implantation and Decidulation

الغرس هو عملية تفاعل فسلجي بين الكيس الارومي Blastocyst وبطانة الرحم Endometrium وتشتمل على تغيرات في بطانة الرحم تختلف حسب نوع التسخيد Placentation , وتتميز هذه التغيرات في بداية الامر بزيادة نفاذية الاوعية الدموية للرحم في مناطق الغرس (Harris, 2009).

يقسم الكيس الارومي الى جزئين : الكتلة الخلوية الداخلية Inner Cell Mass التي تكون الجنين و تتموضع في جهة واحدة من الكيس الارومي , والارومة الغذائية Trophoblast وهي طبقة خلوية منفردة تتصل بالخلايا الظهارية للرحم , وتكون في المستقبل جزء من الجانب الجنيني للسخذ , ويدعى الجوف الموجود في الكيس الارومي بالجوف الارومي Blastocoel (Sadler , 2012).

هناك اختلاف بين الحيوانات المختلفة بالنسبة الى العلاقة بين الكيس الارومي وبطانة الرحم , ففي بعض الحيوانات كالارانب و الكلاب وابن مقرض Ferret فإن الكيس الارومي يزداد حجمه بشكل ملحوظ قبل الغرس ثم يتصل بمساحة كبيرة على بطانة قاع الرحم وهذا يدعى بالغرس المركزي Central Implantation (Enders & Schlafke ; Holst & Phemisler ,1971) وفي انواع اخرى كالفئران والجرذان يبقى الكيس الارومي صغير ويتجه الى الجهة المضادة للمساريق Antimesometrial من تجويف الرحم إذ يحفز الخلايا السدوية لتجويف الرحم Endometrial Stromal Cells لتكوين النسيج الساقطي Decidual Tissue ويدعى هذا النوع من الغرس بالغرس اللامركزي Eccentric Implantation (Carter *et al.*, 2006) وفي انواع اخرى من الحيوانات كخنزير غينيا وفي الانسان ايضا يبقى الكيس الارومي صغير ويتجه الى الجهة المضادة للمساريق من تجويف الرحم إذ يخترق بطانة الرحم ليتموضع في النسيج الضام تحت

الظهارية ويسمى هذا النوع من الغرس بالغرس الخلالي (Interstitial Implantation) Dey *et al.*, 2004). كما وتكون الكتلة الخلوية الداخلية في الفئران والجرذان بعيدة عنظهارية الرحم وتكون في الانسان بإتجاهظهارية الرحم (Harris *et al.*, 2009).

يمتد الكيس الارومي في بعض الحيوانات قبل الغرس عندها تتصل الطبقة الغذائية في مناطق مفصالية متوزعة في بطانة الرحم تسمى اللحيمات الرحمية Uterine Caruncles كما في المجترات Ruminants ولا توجد مثل تلك اللحيمات في الحصان والخنزير ويسمى هذا النوع من الغرس بالغرس الظاهري Superficial Implantation .

تحدث التغيرات في السدى عند حدوث التفاعل الساقطي تحت تأثير هورمون البروجسترون Progesteron اولا وهورمون الاستروجين (المودق) Estrogen ثانيا (Sposito & Santos , 2011), تتمثل هذه التغيرات بتحول خلايا السدى Stromal Cells الى خلايا ساقطة يسبقها زيادة في نفاذية الاوعية الدموية الموجودة في السدى وتخزب السدى Oedema (Wooding & Burton, 2008 ; Fazleabas , 2007). يتميز نسيج السدى قبل الغرس بوجود خلايا تشبه الارومات الليفية Fibroblasts المغزلية واتساع الفراغ بين الخلايا وبوجود حزم من الالياف التي تكون في معظمها الياف غراوية Collagen Fibers (Lopata *et al.* , 2002).

ان عملية غرس الكيس الارومي Blastocyst تحدث من خلال سلسلة معقدة من الاحداث والتي تتطلب تزامناً في تكوين الجنين واستقبال الرحم, إذ يتم اتصال الجنين Conceptus بالرحم وتحول الطبقة الداخلية للرحم (بطانة الرحم) Endometrium الى الساقط Deciduas واخيراً تكوين السخد Placenta (Kennedy, 1997), وتعد عملية الغرس من الامور المهمة في حياة الجنين والخطوة المركزية التي تؤسس لتكوين المشيمة placentation والحمل Pregnancy Embryonic development (Deb *et al.* , 2006), إذ تكون حاسمة لمستقبل التكوين الجنيني (Bai *et al.* , 2013). تبدأ عملية الغرس في الانسان في نهاية الاسبوع الاول من الحمل أي حوالي من اليوم 6 - 7 مع ان معظم الحمل الناجح في النساء يكون غرس الجنين من 8 - 10 أيام بعد الاباضة Ovulation , كما تزداد نسبة فقدان الحمل مع الغرس المتأخر (Wilcox *et al.* , 1999), تستمر عملية الغرس خلال الاسبوع الثاني من الحمل , أي ان هجرة الكيس الارومي الى

بطانة الرحم تكتمل في اليوم 9 من الحمل , وتكون المواقع الطبيعية للغرس في بطانة الرحم على طول جدار جسم الرحم الامامي Anterior و الخلفي Posterior (Sadler , 2012) .

وتحدث عملية الغرس من تفاعل خلايا الارومة الغذائية Trophoblast cells مع بطانة الرحم Endometrium وتعتمد على هورمون الاستروجين Estrogen وهورمون البروجسترون Progesterone بالاضافة الى التغيرات الشكلية والبايوكيمياوية والتي تكون نافخة للحياة evoked داخل جدار الرحم بوساطة اشارات من الجنين والارومة الغذائية (Salamonsen et al., 2003) .

تقدر نسبة الأجنة التي تفقد قبل وقت الغرس أو خلاله بين (30 – 70)% بدون ادراك المرأة كونها حاملاً وقد يكون ذلك نتيجة عيوب وراثية Genetic defects في الجنين (Cooke, 1988) .

2-2 الكيس الارومي Blastocyst

عندما تدخل التويئة Morula التجويف الرحمي Uterine cavity تبدأ السوائل بالنفاذ من خلال المنطقة الشفافة Zona pellucida داخل الفراغات بين الخلايا لكتلة الخلايا الداخلية Inner Cells Mass , ثم تندمج الفراغات بين الخلايا لتكون الجوف الارومي Blastocoele , وفي هذا الوقت يعرف الجنين بالكيس الارومي Blastocyst عندها يطلق على كتلة الخلايا الداخلية Inner Cell Mass بالارومة الجنينية Embryoblast والتي تقع على قطب واحد, اما كتلة الخلايا الخارجية Outer Cells Mass فيطلق عليها بالارومة الغذائية Trophoblast وتكون مسطحة وتشكل الجدار الظهاري للكيس الارومي, بعدها تختفي المنطقة الشفافة Zona Pellucida ليبدأ الجنين بالغرس , وفي اليوم الثالث من التكوين ينطمر الكيس الارومي جزئياً في سدى البطانة الرحمية Endometrial stroma , تتمايز الارومة الغذائية في المنطقة فوق الارومة الجنينية الى طبقتين هما : طبقة داخلية ذات خلايا احادية النوى يطلق عليها الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblast و طبقة خارجية متعددة النوى بدون حواجز متميزة يطلق عليها الارومة الغذائية المدمج خلوية Syncytiotrophoblast او المدمج الخلوي Syncytium (Sadler , 2012) .

3-2-3-2 الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblast

الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblast وهي الطبقة الداخلية للارومة الغذائية Trophoblastic , وتعد الارومة الغذائية الخلوية الجذعية للارومة الغذائية Stem Cell لأن الطبقة التي تحيط الكيس الارومي تبقى بينما الخلايا البنوية Daughter cells تتضاعف وتتمايز, وهي تلعب دورا مهما في عملية الغرس , هناك نسلان Lineage من خلايا الارومة الغذائية الخلوية هما النسل الاندماجي Fusion وهو ينتج الارومة الغذائية المدمج خلوية Syncytiotrophoblast , والنسل الاجتياحي Invasive وينتج الارومة الغذائية الخلوية البينية Interstitial Cytotrophoblast Cell (Handwerger, ; Morrish et al.,1998) . (2010)

1-3-2-2 النسل الاندماجي Fusion Lineage

تتكون الارومة الغذائية المدمج خلوية Syncytiotrophoblas من اندماج اثنتين او اكثر من الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblast ويعد هذا المسلك مهم لان الارومة الغذائية المدمج خلوية تلعب دوراً مهماً في التبادل الغازي بين الام والجنين , وكذلك لها دور في تبادل المغذيات Nutrient , ومهمة مناعياً Immunological , وايضاً Metabolic. تتمايز الخلايا الجذعية للارومة الغذائية الخلوية الى زغيبات الارومة الغذائية الخلوية Villous Cytotrophoblast التي تشكل الزغيب المشيمي الاولي Primary Chorionic villi الذي يندمج الى زغيبات الارومة الغذائية المدمج خلوية Syncytio Trphoblast Villous, و ان تشكيل او تكوين الارومة الغذائية المدمج خلوية من الارومة الغذائية الخلوية يمثل الخطوة النهائية للتمايز من الخلايا الارومية الغذائية Trophoblastic Cells (Bischof & Irminger, 2005).

يمكن ان تحفز عملية الدمج الخلوي Syncytialization لخلايا الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblastic Cells خارجياً In vitro من خلال اشارات جزيئية متعددة تتضمن عامل النمو البشري Growth Factor والهورمونات القشرية السكرية Glucocorticoids ومحرض

المناسل المشيمي البشري البشري Epidermal Human Chorionic Gonadotropin
(Yang , 2003 ; Dakour ,1999 ; Cronier , 1998) .

2-3-2 النسل الاجتياحي Invasive lineage

يكون النسل الاجتياحي ضرورياً في الغرس وتكوين السخد Placenta, إذ تتمايز الخلايا الجذعية الارومية الغذائية Cytotrophoblastic Stem Cells الى الارومة الغذائية الخلوية البينية interstitial Cytotrophoblast والتي بدورها تتمايز الى الارومة الغذائية الخلوية الداخلية الوعائية Endovascular Cytotrophoblast أو تكون مدمجاً خلويًا Syncytium , و ان الوظيفة الاولى للأرومة الغذائية الخلوية البينية هي تثبيت الجنين في انسجة رحم الأم إذ تقوم الخلايا باجتياح كامل لبطانة الرحم Endometrium لتصل الى ثلث الطبقة العضلية للرحم Myometrium (Bischof & Irminger, 2005) .

تفرز الارومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblast الانزيم الحال للبروتينات Proteolytic لغرض تحليل المادة بين خلايا بطانة الرحم كي تسمح لبروزات اشبه بالاصبع من الارومة الغذائية النفاذ خلالها , تقوم بعدها ببروزات الارومة الغذائية الخلوية و الارومة الغذائية المدمج خلوية بسحب الجنين داخل بطانة الرحم حتى تتم تغطيته بصورة تامة بظهارية البطانة الرحمية (Schoenwolf, 2009) .

4-2 التفاعل الساقطي Decidual Reaction

تتبدل بطانة الرحم Endometrium خلال الحمل بواسطة الهرمونات الاستيرودية للأم مثل هورمون الاستروجين وهورمون البروجستيرون استجابة لغرس الجنين ويعاد تسميتها الى الساقط Decidua وتدعى هذه العملية بالتفاعل الساقطي Decidual Reaction او Decidualization . (Sophea et al ., 2010) . ولاجل حدوث الغرس يجب ان تتغير بطانة الرحم الى الساقط Decidua , كما ويحتوي النسيج الساقطي لرحم الانسان على العديد من انواع الخلايا مثل خلايا السدى Stromal cells (Salamonsen et al., 2003) , والارومة الليفية Fibroblast , والخلايا البلعمية Macrophages (Jikihara et al ., 1995) .

يحدث التفاعل الساقطي في موقع الغرس (Deb et al. , 2006) ويتضمن تغيرات خلوية ثم ينتشر التفاعل خلال الرحم وليس في عنق الرحم , كما يتضمن التفاعل الساقطي زيادة في الوظائف الافرازية لبطانة الرحم في منطقة الغرس (Kruger & Botha, 2008) . كما ان التفاعل الساقطي يوجد عندما يكون الحمل داخل الرحم او خارج الرحم Ectopic (William & Clyde , 2006).

إن مصطلح التفاعل الساقطي Decidualization (Bazer et al., 2011) لا يستخدم فقط في التعبير عن استجابة بطانة الرحم لهورمون البروجستيرون وانما يستخدم ليصف أي تغيير يحدث بسببه , وتلك التغيرات تشمل تضاعف الخلايا الحمضة Eosinophilic حول الشريينات Arterioles بعد الاباضة فأن تأثير هورمون البروجستيرون على بطانة الرحم يمثل زيادة افراز الغدد الظهارية , ويحفز تجمع الكلايكوجين Glycogen في هيولي خلايا السدى Stromal Cell , و زيادة في عدد الاوعية الدموية الموجودة في السدى والتي تمثل (الشريينات الحلزونية Coiled arterioles) والخزب Odema (Psychoyos ,1984).

خلال التفاعل الساقطي يحول فرط التنسج Hyperplasia والتضخم Hypertrophy خلايا السدى لبطانة الرحم من خلايا شبه مغزلية صغيرة small spindle – like الى خلايا شبه ظهارية متعددة الزوايا كبيرة Enlarged polygonal epithelial – like مع اتصال قوي لخلية – خلية (Afonso et al., 1997; Salamonsen et al., 1995). أي تمايز الارومات الليفية في السدى

ذات الشكل المغزلي stromal fibroblasts spindle – shape الى خلايا ساقطية افرازية
ممثلة Plump secretory decidual cells وهي التي تصنع القالب الخارج خلوي حول الخلية
Pericellular Extracellular Matrix الغنية بالـ Fibronectin والـ Laminin
(King; 2000), وهي مشابهة للخلايا الظهارية (Oliver *et al.*, 1999). تتضاعف خلال مدة
الحمل الطبيعي خلايا السدى الرحمي Stromal Cells وبعدها تتمايز الى خلايا ساقطية
Decidual Cells, إذ يكبر الساقط Decidua مع كبر الجنين, وتتميز خلايا النسيج الساقطي
بوجود نوى بولبية Polyploid Nuclei وكلايوجين ودهون في هيوليها (Deb *et al.*, 2006).
ويتمايز الهيولي لهذه الخلايا وذلك بأمتلائه بالعضيات المنتجة, تفرز الخلايا الساقطية Decidual
Cells مواد مثل البرولاكتين Prolactin (Maslar *et al.*, 1986; Tessier *et al.*,
2006) و عامل النمو شبيه الانسولين المرتبط بالبروتين 1 Insulin – like growth factor
binding protein 1 (IGFBP1) (Bell, 1991; Kim *et al.*, 1999; Brosens;
2002) *et al.*, والتي على الأرجح تكبح اجتياح الارومة الغذائية (Bell, 1979; Irwin &
Gludice, 1998) بالاضافة الى العديد من عوامل Paracrine والـ Endocrine
(Salamonsen, 2002; Brar *et al.*, 2001; Popovici *et al.*, 2000).

تتم السيطرة على غرس الارومة الغذائية في البطانة الرحمية عن طريق
الكيموكاينيز Chemokines والسايوتوكاينيز Cytokines إذ يكون الكيموكاينيز مسؤولاً عن
هجرة خلايا الدم البيض Leukocyte الى الساقط وتسبب نوع من حالة الحساسية (Pijnenborg,
2002). يوجد في جدار الرحم عدة انواع من خلايا الدم البيض مثل الخلايا للمفاوية T
Lymphocytes, والقليل من الخلايا للمفاوية B Lymphocytes, والخلايا
البلعمية Macrophages والخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer (NK) cells, التي تزداد بعد
الاباضة (Cooper *et al.*, 2001), يطلق على الخلايا للمفاوية الكبيرة CD5^{bright} في الفئران
بالخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية uterine NK cells او (uNK cells) اما في الانسان فتدعى
بالخلايا القاتلة الطبيعية الساقطية (decidual NK cells NK) cells, يقل عدد الخلايا القاتلة
الطبيعية الساقطية NK cells decidual في النصف الثاني من الحمل ويختفي عند الولادة
(Parham, 2004). ان تحفيز خلايا uNK يكون هورمونياً ويكون غير معتمد على وجود الجنين

المغرس (Ordi *et al.*, 2006), كما ان وجود خلايا (NK) يعتمد على هورمون البروجستيرون (Loke & King, 1995), وعلى النقيض من ذلك ظهر حديثاً بأن الهورمونات القشرية السكرية Glucorticoids يخفض عدد الخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية (Quenby & Farquharson, 2006), وتوجد علاقة بين تجمعات الخلايا البيضاء غير الاعتيادية Unusual Leukocyte Population والخلية القاتلة الطبيعية الرحمية و بداية التفاعل الساقطي إذ تكون الخلية القاتلة الطبيعية ذات اتصال مع خلايا السدى Stromal cells (King, 2000).

كما يوجد في التفاعل الساقطي لسدى الرحم البروتين المكون لشكل العظم Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) وهو بروتين اولي غير فعال ينقسم بواسطة انزيم Proprotein Convertase 6 (PC6) لينتج الشكل الفعال وان حذف بروتين (BMP2) او انزيم (PC6) يثبط التفاعل الساقطي وبالتالي يؤدي الى فشل الغرس (Sophea *et al.*, 2010).

يحدث التعبير الجيني Gene expression لخلايا السدى بواسطة اشارات Paracrine محررة من الارومة الغاذية (Hess *et al.*, 2007) إذ تصبح هذه الخلايا مدورة وتتشابه في تركيبها مع الارومات الليفية العضلية Myofibroblasts والخلايا الظهارية (Oliver *et al.*, 1999).

ان العوامل المفرزة من الحويصلات المنوية Seminal vesicles وغدة البروستات Prostate gland تتفاعل مع الخلايا الظهارية في عنق الرحم, إذ تقوم بتحفيز الخلايا البلعمية Macrophages, والخلايا الحبيبية Granulocytes, والخلايا الشجرية Dendritic cells, حيث تهئ البطانة الرحمية Endometrial لغرس الجنين, يسهم عامل نمو الورم - B Prostaglandins(PG₅) Tumor Growth Factor-B (TGF-B), والبروستاكلاندين (Bokoch, 1995).
الموجود في السائل المنوي في انتاج الساييتوكينات Cytokine التي تلعب دوراً مهماً في الغرس, نتيجة لذلك فإن الكيس الارومي يتصل ببطانة الرحم (Saito, 2001) اضافة لذلك فإن الكيموكاينيز Chemokines يتفاعل مع مستقبلات G protein-coupled والتي تحفز التعبير التركيبي في integrins التي تلصق الكيس الارومي بساقطة بطانة الرحم (Bokoch, 1995).

من المعروف إن الجنين يختلف عن خلايا الأم ويجب ان يرفض كطفيلي من قبل الجهاز المناعي للأم اذا لم يفرز عوامل الخمد المناعي Immunosuppressive agents ومن هذه العوامل : العامل المنشط للصفائح Platelet - activating factor ومحرض المناسل المشيمي البشري Human chorionic gonadotropin وعامل الحمل المبكر Early pregnancy factor وعامل الخمد المناعي Immunosoppressive factor وبروستاكلاندين Interleukin - 6 و Prostaglandin(E2) والعامل المثبط لابيضاض الدم Leukemia inhibitory factor (Marwood *et al.* , 2009).

5-2 وظائف الساقط Decidua

للساقط وظائف مهمة تتمثل بالآتي :

- 1- السيطرة على الالتهاب Inflammation (Mikhailov, 2003) .
- 2- نمو الارومة الغذائية Trophoblast وامتدادها داخل الرحم (Mikhailov, 2003).
- 3- يشارك الساقط في تبادل المغذيات والغازات والفضلات مع الحمل.اذ ان النسيج الساقطي له دور مهم في تغذية الجنين بسبب تراكم الكلايكوجين Glycogen فيها (Cross & Mickelson , 2006 ; Jones *et al.* , 2007) اذ تدعى هذه التغذية بالتغذية النسجية Histotrophic Nutrition والتي يقابلها عند تكوين الاوعية الدموية السخدية الرحمية ما يدعى بالتغذية الدموية Haematotrophic Nutrition (Wooding & Burton , 2008).
- 4- يحمي الحمل من الجهاز المناعي للأم (Scott *et al.*, 2000) .

6-2 تكوين الأنبوب العصبي (التعصب) Neural tube formation (Neurulation)

إن عملية التعصب Neurulation هي سلسلة من الأحداث الجنينية التي عن طريقها يتكون الأنبوب العصبي Neural tube (Fleming *et al.*, 1997) الذي يتميز إلى الدماغ Brain والحبل الشوكي Spinal cord ليشكل الجهاز العصبي المركزي Central nervous system (CNS) الذي يعد جزءا من الجهاز العصبي (Purvess & Lichman, 1985) ويطلق على تكوين الجهاز العصبي Neurogenesis وهي من العمليات المبكرة في تكوين أجهزة جسم أجنة الفقرات وتنقسم إلى ثلاث مراحل رئيسية وهي مرحلة الحث العصبي Neural induction ويحدث عن طريق قوة تكسب خلايا الأديم الظاهر Ectoderm تخصصا عندها يدعى الأديم الظاهر العصبي Neural Ectoderm ، ومرحلة التموضع Regionalization في التنظيم الأمامي الخلفي والوسطي الجانبي للجهاز العصبي المستقبلي Prospective nervous system، ومرحلة تحول الصفيحة العصبية Neural plate إلى طيتين عصبيتين Neural folds والتحامهما وتكوين الأنبوب العصبي Neural tube (Al-Bakri, 1995).

ان عملية تكوين الأنبوب العصبي تتضمن تغيرات عديدة أولها تكوين النسيج الظهاري العصبي Neuroepithelium وحدث استطالة في خلايا هذا النسيج وتحولها من خلايا مكعبة الشكل Cuboidal shaped إلى خلايا دورقية الشكل Flask shaped لتكوين الصفيحة العصبية Neural plate ثم ارتفاع جانبي الصفيحة العصبية لتكوين الطيتين العصبيتين Neural folds والتحامهما وتكوين الأنبوب العصبي ، في غالبية الفقرات يكون الأنبوب العصبي مفتوحا من الجهة الأمامية بالفتحة العصبية الأمامية Anterior neuropore ومفتوحا من الجهة الخلفية بالفتحة العصبية الخلفية Posterior neuropore وتنغلق هاتين الفتحتين بتقدم التكوين الجنيني عندها يطلق على الأنبوب العصبي بالانبوب العصبي المغلق (Sadler Closed neural tube) (2012) . ثم يحدث تخصص في الأنبوب العصبي الى حويصلة الدماغ Brain vesicle والحبل الشوكي Spinal cord ، ان عملية تكوين حويصلة الدماغ تعد الصفة الأساسية في تكوين

الفقریات لذا اهتم بها العديد من الباحثين وعلى أجنة فقریات عديدة كالبرمائيات Amphibians والزواحف Reptila والطيور Birds واللبنائن Mammles (Marti , et ; Balinsky , 1981) . (Humran , 2002 ; Al-Bakri , 1995 ; al ., 1990)

لقد اشارت الدراسات الى ان الانتشاء في الصفيحة العصبية يحدث بسبب التغيرات في شكل الخلايا الناجم من النمو والتكاثر المتمركز للخلايا فيها وان هذا الانتشاء يؤدي الى ظهور الطيتين العصبيتين (Jacobson & Tam , 1982) , و للانسجة حول الصفيحة العصبية دور في دفع جانبي الصفيحة الى الاعلى (Jacobson & Gordon , 1976) ، وان تقلص الجزء القمي لخلايا الصفيحة العصبية يعود الى وجود حزم دائرية للخويطات الدقيقة Microfilment في هذا الجزء من الخلايا وان هذا التقلص يحول الصفيحة العصبية الى انبوب , كما ان للنيبيات الدقيقة Microtubules دوراً في تغير طول خلايا الصفيحة العصبية و اكسابها الشكل العمودي (Karfunkel , 1974) وتدعى الحركة المكونة للشكل Morphogenetic movement بالتوسع المتقارب Convergent extension , ان تكوين الانبوب العصبي بهذه الطريقة يدعى عملية التعصبن الاولية Primary neurulation وهي تحدث في جميع الفقریات عدا الاسماك . (Al-Bakri , 1995)

توجد عملية تعصبن ثانوية Secondary neurulation تحدث في منطقة البرعم الذنبي Tail bud , يشمل البرعم الذنبي على تجمعات الخلايا الجذعية Stem (Catala et al., 1996) Cell , التي تمثل بقايا الخط البدائي Primitive Streak المتراجع , وان الخلايا اللحمية المتوسطة Mesenchymal Cells الموجودة في الجزء الظهري من البرعم الذنبي والذي يمثل تركيباً يدعى الجؤجؤ Kell تعاني من التكاثر Condensation لتشكيل تركيباً يدعى قضيب Rod صلب يعاني التحول الى انبوب يمثل الانبوب العصبي الثانوي Secondary Neural Tube وتجويفه يكون مستمراً مع تجويف الانبوب العصبي الاولي , ويمثل الجزء الاسفل من الحبل الشوكي والمتضمن معظم المنطقة العجزية Sacral وكل المنطقة العصبية في اجنة الطيور واللبنائن Schoenwolf (Copp et al ., 2003 ; , 1984) . تحدث عملية التعصبن الثانوية في اجنة الاسماك من خلال تتخن الاديم الظاهر العصبي للجزء الظهري للجنين والذي يمثل الصفيحة العصبية التي تتحول الى تركيب صلب يدعى الجؤجؤ العصبي الذي يتحول الى القضيب العصبي ثم الانبوب العصبي

(Al-Bakri , 1995 ; Balinsky , 1981) , لقد اشار Sadler , 2012 الى ان تنظيم تكوين الجهاز العصبي المركزي يعود الى دور الجينات الخاصة المسؤولة عن تكوين الدماغ والحبل الشوكي والتي تمثل Homeobox gene وهي واحدة من الجينات داخل تسلسل DNA وهي تشفر Homeodomain وتؤثر في التقسيم الجسمي Bodily segmentation وتمايز الخلايا Cell differentiation خلال التكوين الجنيني , ولهذه الجينات دورٌ مهمٌ في تمايز مناطق الدماغ Brain regions من خلال مجاميع الهوكس جين Hox gene وهي مجموعة متعلقة بالجينات التي تسيطر على مستوى جسم الجنين على طول المحور الامامي الخلفي Anterior – Posterior axis والتحديد لكل قطعة من الجسم في الأعضاء , خصوصا خلال التكوين الجنيني المبكر.

1-6-2 الدماغ The Brain

بعد ان تعلق كل من الفتحتان العصبية الامامية والخلفية تظهر في النهاية الرأسية ثلاث توسعات تعرف بالحوصلات الدماغية الابتدائية Primary Brain Vesicles وهي الدماغ الامامي Prosencephalon والدماغ الوسطي Mesencephalon والدماغ المعيني او الخلفي Rhombencephalon , ويتكون في نفس الوقت انحناءان هما الانحناء العنقي Cervical Flexure ويقع عند نقطة اتصال الدماغ الخلفي مع الحبل الشوكي والانحناء الراسي Cephalic Flexure ويقع في منطقة الدماغ الوسطي (Sadler , 2012) .

يتألف الدماغ الامامي في جميع الفقريات (Kent & ; Balinsky ,1981; Patten,1971)

(Carr, 2001) من :

1- الدماغ الانتهائي Telencephalon الذي يتكون من جزء وسطي وجيبين خارجيين جانبيين

هما نصفي كرة المخ البدائي Primitive Cerebral Hemispheres .

2- الدماغ البيني Diencephalon الذي يتميز بالنمو الخارجي للحوصلات البصرية .

ينفصل الدماغ الوسطي عن الدماغ الخلفي بأخدود عميق يدعى برزخ الدماغ المعيني

. Rhombencephalic Isthmus

يتألف الدماغ المعيني من جزئين هما :

- 1- الدماغ البعدي Metencephalon الذي يكون فيما بعد الجسد Pons والمخيخ Cerebellum
- 2- الدماغ النخاعي Myelencephalon .

يعرف الحد الفاصل بين هذين الجزئين بالانحناء الجسري Pontine Flexure .

يستمر تجويف الحبل الشوكي الذي يعرف بالقناة المركزية Central Canal مع تجويف الحوصلات الدماغية , يعرف تجويفا نصفي كرة المخ بالبطينين الجانبيين Lateral Ventricles الأول 1st و الثاني 2nd, ويدعى تجويف الدماغ البيني بالبطين الثالث 3rd Ventricles , بينما يعرف تجويف الدماغ المعيني بالبطين الرابع 4th Ventricles , يتصل البطين الثالث مع البطين الرابع من خلال تجويف الدماغ الوسطي الذي يصبح ضيقا ويعرف بقناة سيلفيوس Aqueduct of Sylvius , ويتصل البطينان الجانبيان مع البطين الثالث من خلال ثقب مونرو بين البطينين Foramen of Monro (Sadler,2012) .

لقد رسمت الخارطة المصيرية للدماغ في فقرات مختلفة وقد اوضح (Woo & Fraser , 1995) الى ان مجال منطقة الدماغ Brain field يظهر في مرحلة المعيدة Gastrulation ويمتد الى نصف عمق الادمة الارومية Blastoderm ويتمركز في الخط الوسطي الظهري وبسبب تقارب الخلايا يبدأ المجال بالانحسار وان اجزاء الدماغ تكون متداخلة المجال في البداية ويتقدم نمو المعيدة تترتب المجالات بالشكل الذي يظهر خلاله النظام الاساسي للأنبوب العصبي , وفي نهاية مرحلة المعيدة تنتظم محاور الاديم الظاهر العصبي فتتميز مولدات الدماغ الامامي , ومولدات الدماغ الوسطي ومولدات الدماغ الخلفي .

2-6-2 الحبل الشوكي Spinal Cord

يتألف جدار الأنبوب العصبي المنغلق حديثا من خلايا عصبية ظهارية Neuroepithelial وتكون هذه الخلايا نسيجا ظهاريا متعدد الطبقات كاذبا Pseudostratified Epithelium وتتصل الخلايا العصبية الظهارية مع بعضها بواسطة معقدات اتصال Junctional Complexes عند تجويف الأنبوب , وتنقسم هذه الخلايا بسرعة في اثناء مرحلة الاخدود العصبي Neural groove

وبعد انغلاق الانبواب العصبي مؤدية الى تكوين المزيد من الخلايا العصبية الظهرية Neuroepithelial Cells وتدعى الخلايا العصبية الظهرية بمجموعها باسم الطبقة العصبية الظهرية او الظهارة العصبية Neuroepithelium , عند انغلاق الانبواب العصبي تبدأ الخلايا الظهرية بتكوين نوع اخر من الخلايا يتميز باحتوائه على نوى دائرية كبيرة ونويات وتمثل هذه الخلايا الارومات العصبية Neuroblast التي تكون طوقا حول الطبقة العصبية الظهرية تدعى بالطبقة الغطائية Mantle Layer التي تمثل الطبقة الداخلية للحبل الشوكي والتي تكون مستقبلا المادة السنجابية Gray Matter , و تحتوي الطبقة الخارجية من الحبل الشوكي على الياف عصبية تبرز من الارومات العصبية الموجودة في الطبقة الغطائية وتعرف بالطبقة الحافية Marginal Layer وتكون هذه الطبقة بيضاء اللون نتيجة لتكوين الغلاف النخاعي للالياف العصبية لذلك تدعى بالمادة البيضاء White Matter للحبل الشوكي (Sadler , 2012) .

نتيجة للاضافة المستمرة للارومات العصبية الى الطبقة الغطائية يحدث تثخن بطني واخر ظهري في الانبواب العصبي وتمثل التثخانات البطنية الصفائح القاعدية Basal Plates التي تحتوي على خلايا القرن البطني الحركية Ventral Motor Horn Cells وتكون التثخانات المناطق الحركية للحبل الشوكي ، اما التثخانات الظهرية المتمثلة بالصفائح الجناحية Alar Plates فانها تكون المناطق الحسية Sensory area , يشكل الاخدود الطولي الذي يعرف بالاخدود المحدد Sulcus Limitans الحد الفاصل بين المنطقتين , تدعى الاجزاء الوسطية الظهرية بالصفائح السقفية Roof Plates , اما الاجزاء الوسطية البطنية فتدعى بالصفائح القاعية Floor Plates , ان هذه الصفائح لا تحتوي على ارومات عصبية وتعمل بشكل اساس كمر للالياف العصبية للعبور من جانب الى اخر , كما يوجد قرن وسطي صغير يقع بين القرن البطني الحركي Ventral motor horn والقرن الظهري الحسي Dorsal Sensory horn يحتوي القرن الوسطي على الخلايا العصبية التي تعود للجهاز العصبي الذاتي (Carlson, 1996) .

3-6-2 الخلايا العصبية Nerve Cells

يؤدي انقسام الخلايا العصبية الظهرية الى تكوين الارومات العصبية Neuroblasts تحتوي الارومات العصبية في البداية على بروز مركزي يمتد الى التجويف يعرف بالزائدة الشجرية

المؤقتة Transient Dendrite التي تختفي بعد انتقالها الى الطبقة الغشائية وتصبح الارومات العصبية مستديرة ولا قطبية Apolar بشكل مؤقت , ومع تقدم التمايز يظهر بروزان هيولياني جديان على الجانبين المتضادين من جسم الخلية مكونة بذلك الارومة العصبية ثنائية القطب Bipolar Neuroblast , وعندما يزداد عدد البروزات الشجيرية تعرف الخلية عندئذ بالارومة العصبية متعددة الاقطاب Multipolar Neuroblast وهذه الاخيرة تصبح مع تقدم التكوين خلية عصبية بالغة أو عصبونة Neuron , تفقد الارومات العصبية حال تكوينها قابليتها للانقسام , (Sadler , 2012) .

4-6-2 الخلايا الدبقية Glial Cells

تنشأ أغلب الخلايا الساندة البدائية المعروفة بالارومات الدبقية Glioblasts من الخلايا العصبية الظهارية بعد توقف تكوين الارومات العصبية , تتميز الارومات الدبقية في الطبقة الغشائية لتكون الخلايا النجمية البروتوبلازمية Protoplasmic Astrocytes والخلايا النجمية الليفية FibrillarAstrocytes , كما تنشأ الخلايا الدبقية الشجرية قليلة الزوائد Oligodendroglial Cells من الارومات الدبقية إذ يوجد هذا النوع من الخلايا بشكل رئيسي في الطبقة الحافية ، إذ تكوّن هذه الخلايا الغمد النخاعي حول المحاور الصاعدة والنازلة في الطبقة الحافية , ويوجد نوع آخر من الخلايا الساندة يعرف بالخلايا الدبقية الصغيرة Microglial Cells ويكون هذا النوع من الخلايا بلعميا Phagocytic وينشأ من الاديم المتوسط المحيط بالانبوب العصبي , عندما تتوقف الخلايا الظهارية العصبية عن تكوين الارومات العصبية والارومات الدبقية فانها تتميز في النهاية الى خلايا البطانة العصبية Ependymal Cells المبطنة للقناة المركزية للحبل الشوكي (Sadler , 2012) .

7-2 المبيض Ovary

يصنف المبيض على انه غدة مزدوجة كونها تقوم بالافراز الخارجي Exocrine والافراز الداخلي Endocrine على حد سواء , اي ان له وظيفتين مهمتين في التكاثر الانثوي وهما: تكوين الامشاج الانثوية Female Gametes (الخلايا البيضية Oocytes او البويض Eggs) , وتصنيع وافراز الهرمونات الستيرويدية (Ross & Pawlna , 2006) .

يمثل المبيض زوجاً من التراكيب تقع في اعلى التجويف الحوضي مقابل الجهة الخلفية لجدار الحوض وقرب الرحم , وتكون لوزية الشكل (Junqueira & Carneiro , 2005) , بيضاء او مصفرة اللون و يتراوح طول المبيض الناضج من 2.5-5سم , وسمكه من 1.5-3 سم , وعرضه 0.7-1.5سم , اما وزنه فيتراوح بين 3-8 غرام (Sokol , 2011), تتصل المبايض بالرحم Uterus وجدار الحوض Pelvic Wall بواسطة الاربطة الساندة Supportive ligaments (Jones & Lopes , 2006) .

نسيجياً يكون المبيض عبارة عن تركيب معقد جدا سطحه الخارجي External Surface مغطى بغلاف نحيف من الانسجة يطلق عليه السطح الظهاري Surface Epithelium أو الظهارة الجرثومية Germinal Epithelium والتي تكون خلاياها حرشفية - مكعبة بسيطة Simple Squamous - Cubodial , وسميت هذه الطبقة بالظهارة الجرثومية لان الخلايا الجرثومية Germ cell الانثوية تشتق منها , يوجد اسفل هذه الطبقة نسيج ضام كثيف Dense Connective Tissue يدعى بالغلالة البيضاء Tunica Albuginea والتي تكون مسؤولة عن اللون الابيض للمبيض (Junqueira & Carneiro , 2005) .

يتكون المبيض من القشرة Cortex والمنطقة القشرية Cortical region واللب Medulla و المنطقة اللبية Medullary region , تتألف القشرة من شبكة من نسيج ضام تدعى السدى Stroma او الخلايا البينية Interstitial cells كما تحتوي على الجريبات المبيضية Ovarian Follicles وتكون هذه الجريبات في مراحل مختلفة من التكوين , يطلق على الخلايا الجرثومية الاولية Primordial germ cell اسم سليفات البويض Oogonia والتي تتكون في الاديم الباطن لكيس المح Yolk sac endoderm بعد الشهر الاول من الحمل في جنين الانسان ثم تعاني سليفات

اليبوض بضعة انقسامات خيطية Mitotic Divissions خلال الاسبوع السادس من الحمل ثم تهاجر الى الجرف الجرثومي Germinal Ridge و تستمر الانقسامات الخيطية حتى قرب نهاية الشهر الخامس من الحمل , وفي ذلك الوقت يكون كل مبيض حاوياً على ما يقارب 5-7 ملايين سليفة بيضة , حوالي 1 مليون من تلك السليفات يصبح محاطا بالخلايا الجريبية Follicular cells ويبقى حيا لحين وقت الولادة , اما السليفات الباقية فتكون غير محاطة بالخلايا الجريبية وبهذا فانها سوف تعاني من الضمور Atresia أي انها تتحلل وتموت , تدخل السليفات مرحلة الطور التمهيدي Prophase stage للانقسام الاختزالي الاول meiosis I وعندئذ تعرف بالخلايا البيضية الاولى Primary Oocytes بعدها يتوقف الانقسام الاختزالي في دور diplotene بواسطة عوامل Paracrine Factors مثل meiosis – preventing substance والتي تنتج من قبل الخلايا الجريبية , تبقى الخلايا البيضية الاولى في ذلك الدور حتى قبل الاباضة Ovulation, وعندما تقدر الاباضة استجابة لتدفق هورمون Luteinizing Hormone (LH) وبواسطة المادة المحفزة للانقسام الاختزالي Meiosis – Inducing Substance لتكتمل انقسامها الاختزالي الاول فإن بذلك تتكون الخلية البيضية الثانوية Secondary Oocyte والجسم القطبي الاول First Polar Body , من 1 مليون سليفة بيضة باقية على قيد الحياة فإن 600,000 بيضة منها تصبح فاشلة Atretic , تمتلك المرأة الشابة حوالي 300,000-400,000 جريبة عند أول دورة حيضية Menarche وبما ان الاباضة سوف تحدث كل 28 يوم ولمدة 30-40 سنة وان كل شهر تتحرر خلية بيضية واحدة فإن حوالي 450 خلية بيضية تتحرر خلال المدة التكاثرية Reproductive Period (Sadler , 2012; Ross & Pawlina, 2006).

اما اللب فيطلق على المنطقة المركزية للمبيض , وتتألف من الارومات الليفية Fibroblasts المطمورة في شبكة غنية بالغروان Collagen والحاوية على ألياف مطاطة Plastic Fibers , كما يحوي اللب على أوعية دموية كبيرة Large Blood Vessels , وأوعية لمفاوية Lymph vessels , وألياف عصبية Nerve Fibers , كما يحوي على الغدة البينية Interstitial gland التي تفرز الاستروجينات Estrogens وكذلك يحوي على خلايا النقيير Hilus cells التي تقوم بافراز الاندروجينات Androgens (Gartner & Hiatt , 2007 ; Carlson , 1996).

8-2 تكوين الجريبات Follicles development

1-8-2 الجريبات الابتدائية Primordial Follicles

تتألف الجريبة الابتدائية من خلية البيضة الاولية Primary Oocyte التي تكون محاطة بطبقة مفردة من الخلايا المسطحة Flattened والتي يصل عددها الى حوالي 15 خلية تدعى الخلايا الجريبية أو الخلايا الحبيبية Granulosa Cells والتي تكون الغشاء الحبيبي Membrane Granulosa تقع الجريبات الابتدائية في محيط قشرة المبيض ويصل قطرها الى حوالي 50 مايكرومتر (Jones & Lopes , 2006) .

تبقى الخلية البيضية الاولية في طور التمهيدي Prophase للانقسام الاختزالي الاول , وتكون كروية الشكل يصل قطرها 25 مايكرومتر تقريبا . وتكون نواتها مركزية وحاوية على نوية واحدة , تتفصل الخلايا الجريبية عن النسيج الضام للسدى بواسطة الصفيحة القاعدية Basal Lamina (Gartner & Hiatt , 2007) .

2-8-2 الجريبات الاولية Primary Follicles

تنمو الجريبات الابتدائية الى جريبات اولية Primary Follicles يمكن تمييزها نتيجة للتغيرات في الخلية البيضية الاولية والخلايا الجريبية ونسيج السدى المحيط بها (Gartner & Hiatt , 2007) . يصل قطر الجريبة الاولية الى 100 مايكرومتر , في الوقت الذي تنمو به الجريبة فإن الخلية البيضية تزداد في الحجم قليلا بالاضافة الى نمو الطبقة الحبيبية Granulosa Layer , و ماتزال الطبقة الحبيبية عبارة عن طبقة مفردة من الخلايا الذي يصبح شكلها مكعبا بدلا من الشكل المسطح , وتبدأ خلايا السدى Stromal Cells بالانتظام حول الجريبة الاولية لتكون الغلافين الداخلي Theca Interna ويتكون معظمه من طبقة خلوية وعائية Vascolarized Cellular Layer , و الخارجي Theca Externa الذي يتكون معظمه من نسيج ضام ليفي Fibrous Connective tissue (Jones & Lopes , 2006) .

خلال هذه المرحلة تظهر المنطقة الشفافة Zona Pellucida والتي تفصل الخلية البيضية Oocyte عن الخلايا الجريبية المحيطة بها , تتكون المنطقة الشفافة من ثلاثة انواع من البروتينات

السكرية Glycoproteins وهي ZP1 و ZP2 و ZP3 , والتي تفرز من قبل الخلية البيضية (Cartener & Hiatt , 2007) .

3-8-2 الجريبات الثانوية Secondary Follicles

تكون الجريبات الثانوية مشابهة للحويصلات الاولية عدا انها تحوي على السائل الحويصلي Liquor Follicle , تنقسم الخلايا الجريبية وتتكاثر نتيجة للـ Activin المنتج من قبل الخلية البيضية الاولية إذ إنّ التكاثر يكون اسرع من جانب واحد من البيضة , لذلك تصبح الجريبة بيضوية الشكل تقريبا , والبيضة لامركزية الموقع , ثم تظهر فسخ صغيرة غير منتظمة ملأى بالسائل الجريبي إذ إنّ الزيادة في كمية السائل تؤدي الى زيادة اضافية في حجم الجريبة , تندمج هذه الفسخ الملأى بالسائل مكونة تجويفا واحدا يدعى الغار Antrum , تزاح الخلية البيضية المحاطة بمجموعة من الخلايا الجريبية الى جانب واحد مكونة ركائفاً غير مركزي يعرف بالركام المبيضي Cumulus Oophorus والذي تكون خلاياه القريبة جدا من الخلية البيضية مرتبة شعاعيا مكونة ما يعرف بالتاج المشع Corona Radiata لكنها تنفصل عن الخلية البيضية بالمنطقة الشفافة فقط (Gartner & Hiatt , 2007) .

4-8-2 الجريبات الناضجة او جريبات كراف Mature or Graafian Follicles

تعرف جريبات كراف بالجريبات الناضجة Mature Follicles ايضا , يستمر تضاعف الخلايا الحبيبية وتستمر في تكوين السائل الجريبي وبالتالي تتكون جريبة كراف والتي يصل قطرها الى 2.5 سم وقت الاباضة Ovulation , تشغل جريبة كراف الناضجة السمك الكلي لقشرة المبيض وتتبعج في اللب , كما تنفتح على السطح الحر للمبيض وعند هذه النقطة والتي تدعى بالنذبة Stigma يصبح الغلاف الابيض والغلاف الجريبي رقيقاً جدا , ثم يحاط الغار الكبير المملوء بالسائل بالغشاء الحبيبي الذي يتألف من عدة طبقات , وعندما يحين وقت النضج الجريبي تظهر فسخ غير منتظمة صغيرة ملأى بالسائل تقع بين خلايا الركام المبيضي , وبذلك يضعف الاتصال بين البيضة والغشاء الحبيبي (Gartner & Hiatt 2007) .

9-2 عقار الكاربامازيبين (CBZ) Carbamazepine

1-9-2 الدوائية السريرية Clinical pharmacology

يعد عقار الكاربامازيبين (CBZ) Carbamazepine من اكثر العقاقير المضادة للصرع استعمالاً في الطب السريري , وذا كفاءة جيدة في معالجة الصرع Epilepsy ونوبة seizure (Trevor *et al.* , 2008 ; Ornoy, 2006; Hiremath *et al.*, 2005) Tonic - clonic , ويعد العقار الاول في معالجة معظم اشكال الصرع (Bertilsson & Tomson, 1986) , ومعالجة الم العصب المثلث التوائم Trigeminal neuralgia والم العصب Neuropathic (Sindrup & Jensen, 1999) (nerve) pain والاضطراب ثنائي القطب bipolar disorder وتوترية العضل العصبية Neuromyotonia والفصام Schizophrenia . (Albani *et al.*, 1995)

اكتشف عقار (CBZ) عن طريق الكيميائي Walter Schindler في Basel Switzerland في عام 1953 . في عام 1960 صنع Schindler العقار قبل ان تكتشف خواص مضادات الصرع , اما في عام 1962 استخدم كعقار لمعالجة الم العصب المثلث التوائم Trigeminal neuralgia . واستخدم كمضاد للأختلاج Anticonvulsant في عام 1965 في المملكة المتحدة و في الولايات المتحدة , واستخدم في 1974 كعلاج للصرع Epilepsy و Neuropathic pain و Manic episodes of bipolar disorders , وفي عام 1970 استخدم في علاج الاضطراب ثنائي القطب Bipolar disorder وفي عام 1974 صدق عليه من قبل ادارة الغذاء والدواء (Food and drug administration (FAD) (Okuma & Kishimoto, 1998) .

2-9-2 الأسم الكيميائي والتجاري

ان الاسم الكيميائي لعقار الكاربامازيبين

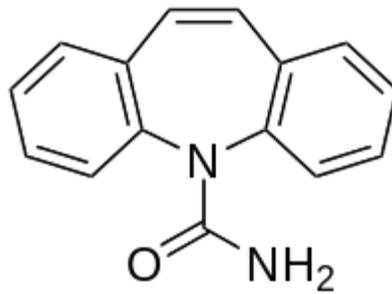
5-H- dibenz [b,f] azepine-5- carboxamide

اما الاسم التجاري له فهو Equetro , carbamazepine , Mazepine , Carbatrol , Tegretol , Tegretal , CBZ , Atretol , Carbazine , Tegretol , (Kalant *et al.*, 2007) وغيرها .

3-9-2 الصيغة الكيميائية

ان الصيغة الكيميائية لعقار الكاربامازيبين هي $C_{15}H_{12}N_2O$ وهو مسحوق ابيض الى off – white , متعادل ذائب في الكحول والاسيتون والدهون, ونتيجة لقابلية ذوبانه العالية في الدهون فإنه يدخل الدماغ بسرعة (Howland & Mycek , 2006) , وزنه الجزيئي 236.269 غرام/مول عمر النصف له 35 Half-life ساعة (12-17) ساعة (من بداية العلاج) الى (10-12) ساعة (بعد العلاج المطول) (Kalant *et al.*, 2007) .

اما التركيب الكيميائي لعقار الكاربامازيبين واعتمادا على (Kalant *et al.*, 2007) فهو



4-9-2 الايض والالية Metabolic and Mechanism

يتداخل عقار الكاربامازيبين مع السيالات العصبية Nerve impulses في الدماغ و المسؤولة عن الصرع والالم , وبما انه متعادل كيميائياً وهو ذائب في الدهون فهذا يمكنه من المرور بسهولة خلال حاجز دم - الدماغ (blood – brain barrier) وبقية الاغشية في الجسم . (Afshar *et al.*, 2011) .

اظهر عقار الـ (CBZ) خصائص مضادة للأختلاج في الجرذان والفئران مع الحث الكهربائي والكيميائي للصرع , يظهر نشاطه من خلال تقليل الاستجابات المشبكية Synaptic responses المتعددة و blocking the post – titanic potentiation , إذ يخفض بصورة كبيرة الالم المحث بواسطة تنبيه العصب تحت الحجاج Infraorbital nerve في الجرذان , كما و يخفض الوسع المهادي Thalamic potential والبصلي bulbar والمنعكسات المشبكية , ويؤثر ايضا على فولتية قنوات الصوديوم voltage –dependent sodium channel في الخلايا (Costa *et al.* , 2013 ; Howland & Mycek , 2006) .

يرتبط حوالي 75% من الكاربامازيبين مع بروتينات البلازما , وان درجة ارتباطه بالبروتين تختلف قليلاً بأختلاف الانواع , وهو يتأيض في الكبد (Bertilsson & Liver) بواسطة عملية الاكسدة Oxidation قبل ان يطرح في الادرار إذ إنّ الايض الرئيسي للعقار هو Carbamazepine – 10,11-epoxide , وان حوالي 1% فقط من الجرعة المعطاة تطرح بشكل غير متأيض (Ambrosio *et al.*, 2002) .

أشارت بعض الدراسات الى زيادة ايض عقار (CBZ) خلال مدّة الحمل , إذ يعبر هذا العقار الى المشيمة ويصل الى الجنين خلال المدّة الجنينية ويزول بسرعة بعد الولادة Bertisson & (Tomson, 1986) .

10-2 العقاقير المضادة للصرع والحمل Antiepileptic Drugs (AED) and pregnancy

قسمت مدّة الحمل في الانسان الى ثلاثة فصول يتكون كل فصل من ثلاثة اشهر , (Siyad)
(2010) وكالاتي :

1 – مدّة الأشهر الثلاثة الأولى: The first trimester:

تعد هذه المرحلة مرحلة حرجة غالباً من التكوين , تظهر خلالها بداءات أعضاء Rudiment
organs الأجهزة الرئيسية في جسم الجنين

2 - مدّة الأشهر الثلاثة الثانية: The second trimester:

تتميز بقرب اكتمال تكوين الاعضاء وهي مرحلة Organogenesis

3- مدّة الأشهر الثلاثة الثالثة: The Third trimester:

تتميز بمدّة سريعة من نمو الجنين , خلال المراحل المبكرة من هذه المدّة فان معظم اعضاء الاجهزة
تبدأ بأداء وظائفها بصورة تامة .

لكل مدّة من المدد أعلاه تأثير مختلف للعقاقير ويعتمد على المدّة الحرجة لكل مرحلة
(Sadler , 2012) .

إن عدد النساء اللاتي يتناولن العقاقير خلال مدّة الحمل غير معروف لكن تقرير U . S .
بأن حوالي 45% من النساء ربما يستعملن على الاقل عقاراً واحداً والعديد منهن يستخدمن اكثر من
عقار (Schardiein, 1985) . إن العقاقير المضادة للصرع (AEDs) تعد من بين الاسباب
الشائعة لحدوث التشوهات الجنينية والتي تتضمن عيوب الانبوب العصبي Neural tube
defects , وعيوب القلب الخلقية (Diav-citrin *et al.*, 2008) Heart Defect Congenital
والشقوق الفموية الوجهية (Orofacial clefts) (Strickler ; Speidel & Meador, 1972)
; Zahn, 1998; Buehler *et al.*, 1990; Jones *et al.*, 1989; *et al.*, 1985
(Ikonomidou & Turski , 2009 ; Meador *et al.*, 2006 ; Holmes *et al.*, 2001).

و تسبب أيضا زيادة في معدل التشوهات الخلقية اكثر بمرتين او ثلاث مرات من الطبيعي (Tomson & Battisno, 2008; Matalon *et al.*, 2002; Lindhout *et al.*, 1984) مثل تشوهات القناة البولية Urinary tract (Artama *et al.*; Matalon *et al.*, 2002), (2006b) والتشوهات الهيكلية وهذا يحدث في حوالي 6% من النساء الحوامل المصابات بالصرع (Szabo, 2006) , وتأخر النمو (Baile & Lewenthal, 1984) واضطرابات السلوك (Nicolai Behavioural disorders , وفقدان القدرة على التعلم Learning disabilities (Nicolai *et al.*, 2008) وبالخاص عند استعمال عقار Valporic acid او استعمال اكثر من نوع من العقاقير المضادة للصرع معاً خلال مدة الحمل إذ إنّ تعدد العقاقير يؤدي الى زيادة خطر الاصابة بهذه التشوهات (Hill *et al.*, 2010; Harden & Sethi, 2008) , ويين Zahn, 1998 بأن التأثيرات الماسخة Teratogenic متعلقة بأستعمال Carbamazepine , Phenytoin , Valporate, Phentobarbital .

كما وان اغلب الدراسات تظهر زيادة خطر الشق الحنكي Cleft palate وتشوهات اخرى مع Lomortagine (Shor *et al.*, 2007; Holmes, *et al.*, 2006) والكاربامازيبين (Hernandes-Diaz *et al.*, 2012). ففي دراسة اجريت لتحديد الخطر الماسخ المتعلق بالعقارات المضادة للصرع (AED) , تم تحليل 983 ذرية offspring ولدوا في اليابان وايطاليا وكندا , ظهر بأن التشوهات الخلقية بلغت 3.1% في الذرية غير المعرضة للعقار مقابل 9.0% للذرية الذين كانت امهاتهم تتعاطى العقارات المضادة للصرع خلال مدة الحمل وكان حدوث اعلى التشوهات في الذرية المعرضة لعقار مفرد من العقارات المضاد للصرع كالاتي Primidone 14.3% ثم Valproate 11.1% ثم Pheanytoin 9.0% ثم Carbamazapin 5.7% ثم Phehobarbital 5.1% (Kaneto *et al.*, 1999) وفي دراسة اخرى اجريت على 80 امرأة حامل مصابة بالصرع استعملن العقارات المضادة لصرع ظهرت فيها نسبة التشوهات في الاطفال كالاتي Phenytoin ظهر 2 مشوهان من 14 طفلاً أي بنسبة 14.28% اما الـ Carbamazepine ظهرت 3 تشوهات من 46 امرأة بنسبة 6.52% اما Valporic acid فقد ظهر 2 تشوهات من 15 امرأة بنسبة 13.33% اما الـ Phenobarbital فقد ظهرت حالة تشوة واحدة من 5 حالات بنسبة 20% (Eroghlu *et al.*, 2008) . وهذا يعني ان العديد من الدراسات اثبتت أن العقاقير المضادة

للصرع تزيد خطر التشوهات الخلقية الرئيسية (Friiset *et al.*, 1993 ; Palmieri & Canger, ; 2002 ; Morrow *et al.*, 2006) عموماً لا يوجد عقار مضاد للصرع آمن وان كل خطر للأذى لا يمكن ازالته (Lander, 2008) .

2-10-1 تأثير العقاقير المضادة للصرع على الغرس

Effect of Antiepileptic Drugs on the Implantation

من الواضح ان للعقاقير المضادة للصرع تأثيراً على عملية الغرس ففي دراسة اجريت من قبل Cansu *et al.* , 2010 تبين ان تجريع مجموعة من اناث الجرذان بـ 300 ملغم / كغم / يوم من عقار Valproic acid و تجريع مجموعة اخرى من اناث الجرذان بـ 100 ملغم / كغم / يوم من عقار Oxcarbazepine ولمدة 90 يوم ادى الى حدوث حالة التنكس Degeneration وموت مبرمج Apoptosis في خلايا الرحم والمبيض بالاضافة الى ان عقار Valproic acid يعمل على منع حدوث عملية غرس الجنين في الرحم , كما ذكر Gurgun *et al.* , 2012 ان عقاري Valproic acid و Oxcarbazepine يلعبان دوراً مهماً في عملية غرس الجنين إذ انهما ربما يؤديان الى نهاية الحمل بالفشل .

2-10-2 تأثير العقاقير المضادة للصرع على الدماغ

Effect of Antiepileptic Drugs on the Brain

يُعدّ الدماغ Brain احد اجزاء الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System وله دور كبير في التأثير على وظيفة اجهزة الجسم الاخرى (Kent & Carr , 2001) , وعليه فإن الدماغ يتأثر وبسرعة بالعوامل المسببة لحدوث تشوهات الجهاز العصبي المركزي Malformation of the Central Nervous System ومن هذه العوامل : الاشعاع Radiation , العوامل الخامجة Infectious Agents كإصابة الأم الحامل بالحصبة الالمانية خلال المراحل المبكرة من الحمل , Other viral infections and Hyperthermia , العوامل الكيميائية Chemical Agents , الهورمونات Hormones , امراض الأم Maternal

Disease كالسكري Diabetes , نقص التغذية Nutritional Deficiencies , السمنة , السمنة Hypoxia , Obesity , المعادن الثقيلة Heavy metals كالزئبق العضوي , العقاقير Drugs (Sadler , 2012) , لقد حظي تأثير العقاقير في احداث تشوهات في الدماغ بجانب كثير من الدراسات منها دراسة (Humran , 2002) على الفأر الابيض *Mus musculus* إذ استخدم فالبروات الصوديوم Sodium valproate المستخدم في علاج حالات الصرع , عقار المبندازول Mebendazole المستخدم في علاج طفيليات الاسكارس والدودة دبوسية , عقار الميترونيدازول Metronidazole المستخدم في علاج حالات الاصابة بالانتاميبا و الجيارديا , عقار السبروفلوكساسين Ciprofloxacin المستخدم في علاج التهابات الجهازين التنفسي والبولي .

كما وجد بعض الباحثين عند تعرض الجنين للعقاقير المضادة للصرع (AED) هناك انخفاض معنوي في معدل محيط الرأس وبالأخص عند تناول عقاقير صرع متعددة Polytherapy (Almgren et al . , 2009) . كما وجد انخفاض في حجم المادة السنجابية Gray matter في منطقة النواة Lentiform المتضمنة كلا من الشاحب Pallidum و Patamen bilaterally وتحت المهاد Hypothalamus (Ikonomidou et al., 2007 ; Wilhelm et al , 2006) .

وللعقاقير المضادة للصرع تأثير على موت الخلايا المبرمج Apoptosis في الدماغ وهي العملية التي تحذف فيها الاعصاب غير الناجحة في الجهاز العصبي النامي وتميز كظاهرة منتظمة في نمو الدماغ , ان المركبات التي تستخدم كمسكنات Sedatives ومخدرات Anesthetics او مضادات للاختلاج Anticonvulsants في الطب تهيج تقدم موت الخلايا المبرمج apoptotic neurodegeneration خلال نمو الدماغ عندما تعطى للقوارض غير الناضجة Ikonomidou ; Jevetovic - ; Bittigau et al., 2002 2004 ; Todorovic et et al., 1999, 2000) (Ikonomidou , 2010 ; Olney et al , al., 2003) .

تتضمن المدّة الجنينية الحساسة للعقار لموت الخلايا المبرمج العصبي drug-induced neuroapoptosis الاسبوعين الاوليين بعد الولادة ويتزامن مع مدّة تكوين الدماغ (Ikonomidou & Turski, 2009) .

ان التأثيرات السامة على الاعصاب Neurotoxic للعقاقير المضادة للصرع جهازياً درست في مواليد القوارض واكدت بأن اغلب العقاقير المضادة للصرع تسبب موت الخلايا المبرمج العصبي A popotic neurodegeneration في نمو دماغ الجرذ (Bittigau *et al.*, 2002; Katz . Kim *et al.*, 2007; *et al.*, 2007) . و يعمل عقار Topiramate وهو احد العقاقير المضادة للصرع على اثاره التأثير السمي العصبي في دماغ مواليد الجرذ في جرعة 50 ملغم /كغم (Glier *et al.*, 2004) .

وان تعرض جنين الفأر لعقار Phenytoin وهو من العقاقير المضادة للاختلاج (Hatta *et al.* , 2013) يؤدي الى تلف المخيخ Cerebellum , وتأخر هجرة الخلايا الحبيبية Granule cell ويغير نمو خلايا بركنجي Purkinje cells (Yan *et al.*, 1995; Ohmori *et al.*, 1997,1999) , اما اذا أعطي عقار Phenytoin للأجنة حوالي الولادة Perinatal بجرع (10-35) ملغم / كغم فإنه يسبب نقصاً في وزن الدماغ (Hatta *et al.*, 1999; Vorhees *et al.*, 1990) .

ويعدّ عقار Phenobarbital من اقدم العقاقير المتوفرة المضادة للصرع إذ وجد أنه يؤثر في تكوين الدماغ (Bergman *et al.*, 1982; Roger - Fuchs; Fishman *et al.*, 1983; *et al.*, 1992) , ان تعرض الاجنة قبل الولادة Perinatal للعقار بجرعة (15-60) ملغم/ كغم يؤدي الى تقليل وزن الدماغ (Diaze & Schain, 1978) , وانخفاض اعداد خلايا بركنجي والخلايا الحبيبية في المخيخ cerebellum (Yanai *et al.*, 1989) اما عقار الـ Phenobarbital فقد وجد أن تناوله بجرع (20-70) ملغم / يسبب انخفاض وزن الدماغ للجنين في الجرذ وانخفاض عدد الخلايا العصبية Neuronal (File & Wilk, 1990; Picker *et al.*, 1985) .

وبالنسبة لعقار Oxazepam فقد ظهر (ان معاملة الجرذان الحوامل به في اواخر الحمل يسبب ضعف تكوين البديئات Somites (Bignami *et al.*, 1992) , ويؤدي التعرض الى جرعات من Valporic acid الى الرأس الصغير Microcephaly والى تشوهات مخيخية في القوارض (Ingram *et al.*,2000 ; Vorhees, 1987) .

3-10-2 تأثير العقاقير المضادة للصرع على المبيض Effect of Antiepileptic Drugs on the Ovary

ان للصرع والعقاقير المضادة له تداخلات معقدة , وأن معدل المواليد الذكور والاناث المصابين بالصرع قد انخفض وذلك نتيجة لانخفاض معدل الزواج , (Schupf & Ottman, 1994,1996; Isojarvi *et al.*, Artama *et al.* , 2004; Jalava&Sillanpaa,1997; 1994,1996) (2005;) , لكن معدل الولادة انخفض في الاشخاص المتزوجين المصابين بالصرع مقارنة مع عامة الناس (Schupf & Ottman,1994,1996; Dansky *et al.*, 1980) إذ ذكر (Isojarvi *et al.* ,2005) ان الخصوبة تنخفض عند الرجال والنساء المصابين بالصرع مقارنة مع عامة الناس , اضافة الى حصول اضطرابات في الغدة الصماء التكاثرية إذ إن الصرع يؤثر على الاباضة Ovulation ويزيد من هورمون البرولاكتن (Kilpatric & Obrien, 2004) وهذه الاضطرابات تكون بسبب الصرع نفسه او بسبب استعمال العقاقير المضادة للصرع (AEDs) (Mikkonen *et al.* ,2004; Isojarvi *et al.* , 1993 , 1990 ; Herzog *et al.* ,1986) وكذلك يسبب لدى النساء اضطرابات الحيض Menstrual disorder , وحالات المبايض متعددة الكيسيات Polycystic Ovaries وفرط الاندروجين Hyperandrogenism وعدم الاباضة Anovulatory وهذه جميعا تعمل على تقليل الخصوبة لدى النساء المصابات بالصرع (Artama ,2006a) .

ان استعمال العقاقير المضادة للصرع مثل Phenobarbital , Carbamazepine , phenytoin يمكن ان تزيد من تركيز الكلوبيولين المرتبط بهورمون الجنس في المصل Serum sex hormone – binding globuline وان زيادته تؤدي الى تقليل النشاط الحيوي لهورمون التستستيرون Testosteron والاستراديول estradiol (Verrotti *et al.* , 2011) .

امعقار Valporic acid فهو متعلق بحدوث اضطرابات في الغدة الصماء التكاثرية (Xiaotian *et al.* ,2013) , المتمثلة بزيادة التستستيرون في المصل و Androstenedione وزيادة تراكيز Dehydroepiandrosteron sulfate مع تغيرات في المبايض متعددة الكيسيات

(Verrotti *et al.*,2011 ; Isojarvi *et al.*,2005) وتلك الاضطرابات تكون شائعة خصوصا في النساء ذوات الوزن الزائد خلال المعالجة بعقار Valporic acid . ذكر (Rattya *et al.*,2001) ان التغيرات الهرمونية تحدث بعد شهر واحد من تناول عقار ال- Valporic acid إذ إنّ تناوله يؤدي الى زيادة هورمون (LH) Luteinzing hormone و Follicle stimulating hormone (FSH) في حين انه يخفض مستوى Dehydroepiandrosteron sulfate (DHEAS), كما انه يقلل مستوى هورمون (FSH) في الرجال المصابين بالصرع .

اظهرت بعض الدراسات ان المعالجة بعقار ال- Valporate و Oxacarbazepine لمدة طويلة يسبب موت الخلايا المبرمج Apoptosis وتلف Deterioration في الجريبات المبيضية خلال عملية تكوين الجريبات Folliculogenesis للجرذ (Cansu *et al.*,2008) . كما وجد انخفاض في عدد الجريبات المبيضية و زيادة في اعداد الاجسام الصفرة Corpus Luteum , ان انخفاض عدد الجريبات يؤدي الى ضعف في وظائف المبيض (Rolaki *et al* 2005) . وان زيادة اعداد الاجسام الصفرة يكون بسبب النضج غير الطبيعي للجريبات المبيضية (Cansu *et al.*, 2008) .

4-10-2 تأثير عقار الكاربامازيبين خلال الحمل Effect of Carbamazepine during Pregnancy

تم تصنيف عقار الكاربامازيبين (CBZ) من قبل U.S. Food and Drug Administration (FDA) المستعمل خلال مدة الحمل ضمن العقاقير المحتملة الخطر على الجنين عندما تتناوله الام خلال مدة الحمل ضمن الفئة D Pregnancy category وان الفئة D صنفت للعقاقير التي اظهرت وجود خطر على الجنين في دراسات على المرأة الحامل , يعطى هذا العقار للمرأة الحامل عندما تكون فائدته للأُم متوازنة مع احتمالية الخطر على المولود إذ إنّ الصرع غير المسيطر عليه يمكن ان يكون خطراً على المرأة الحامل والجنين .

ذكرت البيانات الوبائية Epidemiological data أنه ربما توجد علاقة بين استعمال الكاربامازيبين خلال الحمل والتشوهات الخلقية المتضمنة الشوكة المشقوقة Spina Bifida

(Holmes *et al.*, 2011) , كما ذكرت التقارير أنه توجد علاقة بين استعمال الكاربامازيبين والشذوذات الخلقية Congenital Anomalies , واضطرابات التكوين مثل العيب القحفي الوجهي Craniofacial , والتشوهات القلبية الوعائية Cardiovascular Malformation , والتشوهات الأخرى المتضمنة أجهزة الجسم المختلفة. ان الكاربامازيبين متعلق بأحداث تشوهات رئيسية Major Congenital Malformations (MCMS). (Etemad, ; Afshar *et al.*, 2010 ; 2008) (2012) .

ان خطر العقاقير المضادة للصرع خلال مدة الحمل بسبب تأثيرها الماسخ Teratogenic Effect وسميتها لحديثي الولادة Neonatal Toxicity (Iqbal *et al.*, 2001) .

في حين أكدت بعض الدراسات على وجود علاقة مباشرة بين استعمال عقار (CBZ) والتشوهات الفموية الوجهية; Orofacial Malformation (Azarbayjani & ; Van *et al.*, Matalon *et al.*, 2002 ; Wong *et al.* , 1999 ; Danielsson, 1998 Spina Bifida (Wide *et al.*, 2004 ; 2003) , وحدث عيوب الانبوب العصبي مثل الشوكة المشقوقة Bifida (Artama *et al.*, 2006; Holmes, 2002; Jones *et al.*, 1989) , كما ذكر Eadie , 2008 ان استخدام عقار الـ Carbamazepine اظهر بعض التأثيرات الماسخة لكن بتأثير اقل من عقار Valproate .

ان تعاطي عقار الـ (CBZ) للسيطرة على الصرع في الام الحامل ربما يؤدي الى اصابة الجنين بالشوكة المشقوقة Spina Bifida , وبصورة عامة فإن تأثير عقار (CBZ) يكون اقل من تأثير العقاقير المضادة للصرع الأخرى في احداث السمية للعصب المتطورة Developmentally Neurotoxic (Costa *et al.* , 2013).

وفي دراسات اخرى وجد ان النساء اللاتي يتعاطين عقار (CBZ) ينخفض لديهن مستوى هورمون Testosterone (T) كما تنخفض معدلات الاندروجينات الحرة مقارنة بمجموعة السيطرة , وانه متعلق بزيادة الكلوبولين المرتبط بهورمون الجنس في المصل – Serum sex hormone binding globuline (SHBG) (Lofgren *et al.* , 2006) كما يزداد هورمون البرولاكتين Prolactin (PRL) استجابة للهورمون المحرر للتايروتروبين Thyrotropin-

LH- releasing hormone , اما هورمون (LH) Luteinizing hormone فيزداد استجابة للـ LH- releasing hormone في النساء المصابات بالصرع واللاتي يتعاطين CBZ (Tamura et al.,2001).

اما في الدراسة التي قام بها (Al-Ghamdi et al., 2012) فقد اظهرت ان تعاطي عقار (CBZ) بجرع عالية يؤدي الى صغر حجم المبايض وتأخر في نموها واختزال عدد جريبات كراف Graafian follicle وحصل تنكس Degenerated في الخلايا الجريبية Follicular cells . كما ذكر (Tamura et al .,2001) ان عقار(CBZ) يسبب انخفاضاً معنوياً في وزن المبيض , اما فيما يخص الرحم فقد ذكر وجود زيادة معنوية في وزن الرحم مقارنة مع مجموعة التحكم .

الفصل الثالث
المواد وطرائق
العمل

3- المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1-3 الأجهزة المستخدمة Apparatus Used

استخدمت في الدراسة الحالية عدد من الأجهزة المبينة في الجدول التالي :

جدول (1-3) الأجهزة المستخدمة

المنشأ	الشركة	الجهاز	ت
الصين	Casio	Digital Camera كاميرا رقمية	1
اليابان	Olympus	Dissecting microscope مجهر تشريح	2
كوريا	Daihan-lab. Tech	Electric oven فرن كهربائي	3
امريكا	Chicago Surgical & Electrical co .	Electric water حمام مائي كهربائي	4
الهند	Lassco	Hot Plate مسطح ساخن	5
المانيا	Human scope	Light compound مجهر مركب ضوئي	6
ايطاليا	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Microtome for جهاز مقطع دوار	7
اليابان	MEIJI	Photo microscope مجهر تصوير	8
المانيا	Sartorius	Sensitive balance ميزان حساس	9

2-3- حيوانات التجربة Animal of The experiment

اجريت الدراسة الحالية على اجنة الفأر الابيض *Mus musculus* من الضرب Balb/c , اختيرت الفئران بعمر يتراوح بين (2.5-3) شهر كان معدل اوزانها (25)غم, وكانت بحالة صحية جيدة , تم الحصول عليها من دائرة الرقابة الصحية والدوائية في بغداد. وضعت الفئران في اقفاص بلاستيكية ذات اغطية معدنية مشبكة ابعادها 48 سم طولاً و 15 سم عرضاً و 7 سم ارتفاعاً . فرشت الاقفاص بنشارة الخشب التي تستبدل ثلاث مرات في الاسبوع , وقد روعي جانب العناية بنظافة الاقفاص واعطائها العليقة الخاصة والماء, وضعت الحيوانات تحت ظروف مختبرية ملائمة من حيث درجة الحرارة والتهوية والاضاءة (Khalifa et al., 1990).

3-3- التزاوج The Mating

وضعت ثلاث اناث ناضجة جنسيا مع ذكر واحد في كل قفص طوال ساعات الليل وتم التأكد من حصول التزاوج في صباح اليوم التالي من خلال ملاحظة وجود السدادة المهبلية Vaginal plug (Nau, 1992; Rugh, 1968) تتكون السدادة المهبلية من مزيج من افرازات الغدد الحوصلية vesicular glands والغدد المتجلطة Coagulatory glands للذكر إذ تظهر هذه المادة بعد 16-24 ساعة وتبقى حوالي 48 ساعة (Parkes, 1926) ان نسبة الاعتماد على هذه الطريقة للتأكد من حصول الحمل تتراوح من (80-90%) (Snell, 1941) بعدها عزلت الاناث التي امتلكت السدادة المهبلية وعُدّ اليوم الذي لوحظت فيه السدادة المهبلية هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الاول من الحمل (Waterman, 1976) .

4-3- العقار المستخدم Drug Used

استخدم في هذه الدراسة عقار Carbamazepine والمنتج في سويسرا من قبل شركة نوفارتس Novartis pharma AG, Basle, Switzer land والذي يستخدم كعلاج مضاد للصرع Antiepileptic, المادة الفعالة 5- carboxamide H-dibemzo [b,f] azepine, كل قرص

يحتوي على 200 ملغم . تكون الاقراص بيضاء مدورة ومسطحة كما هو الحال مع العقاقير الاخرى المضادة للصرع .

5-3 تصميم التجربة Experimental Design

تضمنت التجربة استخدام 219 فأر ابيض شملت (169 انثى حاملاً و 50 ذكراً) , قسمت الى مجموعتين :

اولاً: مجموعة التحكم : شملت (65) انثى حاملاً جرعت المحلول الملحي الفسيولوجي Normal Saline (NaCl % 0.9) وذلك عن طريق الفم بواسطة اداة تجريع خاصة .

ثانياً : مجموعة المعاملة : شملت (104) انثى حاملاً جرعت عقار الكاربامازيبين carbamazepine بتركيز 15 ملغم/ كغم من وزن الجسم بطريقة intragastric وذلك بأستخدام اداة تجريع خاصة (صورة 1-3) ابتداءً من اليوم الذي تظهر فيه السدادة المهبلية ولغاية اليوم (7 و 9 و 13 و 18) من الحمل والى يوم الولادة .



صورة (1-3) اداة تجريع الفئران

6-3 التضحية بالحيوانات وجمع الاجنة Animals Killing and collect of embryos

استعملت مادة الكلوروفورم المخدرة للتضحية بالإناث الحوامل من مجموعة التحكم ومجموعة المعاملة ابتداءً من اليوم السابع و التاسع والثالث عشر و الثامن عشر من الحمل, وضعت الفئران الحوامل بعد التخدير في طبق التشريح وعمل شق بمقص حاد في بطنها واستخرج قرنا الرحم الحاوي على الاجنة لغرض جمعها (Rugh, 1968) Collect of embryos , ثم ازيلت الاغشية الجنينية بواسطة ادوات الجراحة الدقيقة ومجهر التشريح Dissecting Microscope , وجمعت مواليد Newborn بعد الولادة مباشرة وغسلت مباشرة بالمحلول الفسيولوجي المتعادل Normal Saline بعد ان قيس وزنها .

وقد جمعت مبايض الأم الحامل في حالي التحكم والمعاملة وغسلت بالمحلول الفسيولوجي المتعادل .

7-3 تحضير الشرائح المجهرية Microscopic Slide preparation

حضرت الشرائح المجهرية وفقا لطريقة بانكروفت وستيفن (Bancroft & Steven, 1982) وكالاتي :

1-7-3 التثبيت Fixation

ثبتت الأجنة و المبايض بمثبت بوين Bouins Fixative وبقيت فيه لمدة (12-24) ساعة اعتماداً على الحجم .

حضر مثبت بوين وفق طريقة (Vacca, 1985) وكالاتي :

ت	المادة	الكمية
1	محلول حامض البكريك المشبع Saturated Aqueous picric acid solution	75 مل
2	فورمالين تركيز 40 % Formalin	25 مل
3	حامض الخليك الثلجي Glecial acetic acid	5 مل

2-7-3 Washing الغسل

غسلت العينات بعد انتهاء مدة التثبيت بكحول ايثيلي تركيزه (70%) ولعدة مرات للتخلص من بقايا المثبت وزوال اللون الاصفر .

3-7-3 Dehydration الإنكاز

مررت العينات بعد الغسل بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الايثيلي (70% , 80% , 90% , 100%) ولمدة ساعة ونصف لكل تركيز وذلك لغرض سحب الماء الموجود في العينات .

4-7-3 Clearing الترويق

استعمل الزايلين Xylene وعلى مرحلتين لغرض الترويق وذلك لخاصيته في جعل العينات اكثر شفافية ولمدة نصف ساعة لكل مرحلة .

5-7-3 Infiltration الارتشاح

وضعت العينات في مزيج من شمع البرافين درجة انصهاره 58°C - 60°C مع الزايلين نسبة (1:1) في فرن درجة حرارته 60°C ولمدة نصف ساعة , بعدها نقلت العينات الى شمع منصهر جديد وعلى مرحلتين ولمدة ساعة ونصف لكل مرحلة .

6-7-3 Embedding الأسجاء

تم اسجاء العينات بنفس نوع الشمع المستعمل في الارتشاح وذلك عن طريق صب الشمع المنصهر في قالب خاص بذلك , ثم نقلت العينات الى القالب بوساطة ملقط ومررت ابرة ساخنة بالقرب من النموذج لغرض ازالة الفقاعات الهوائية حول العينة , بعدها تركت القوالب لتتصلب .

7-7-3 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning

شدبت قوالب الشمع الحاوية على العينات بمشرط حاد وثبتت على حامل قوالب يثبت على جهاز المشراح الدوار Rotary microtome و قطعت العينات بسمك (5-8) مايكروميتر ثم نقلت المقاطع الى حمام مائي بدرجة 40°C لغرض تسطيح الأشرطة الشمعية الحاوية على مقاطع العينات , ووضعت الاشرطة على شرائح زجاجية تحتوي على مسحة من آح ماير's Albumen Mayer المحضر وفق طريقة (Kiernan, 1999) وكالاتي :

المادة	الكمية
البومين جاف Albumen dried	5غم
كلوريد الصوديوم Sodium chloride	0.5غم
ماء مقطر Distilled water	100مل
كليسرين glycerin	50مل
بلورات الثايمول Thymol	0.5غم

8-7-3 التلوين Staining

استعملت الملونات الاتية :

اولاً : ملون هيماتوكسولين هارس (Harri's Hematoxylin stain)

حضر ملون الهيماتوكسولين وفق طريقة بانكروفت وستيفن (Bancroft & Steven, 1982),

وكالاتي:

المادة	الكمية
مسحوق الهيماتوكسولين Haematoxylin crystal	2.5 غم
كحول ايثيلي مطلق 100% Alcohol Ethanol	25 مل
شبه البوتاسيوم AIK (SO ₄) ₂ 12H ₂ O أو شب الامونيا Potassium NH ₄ AI (SO ₄) ₂ 12H ₂ O Alum or Ammonium Alum	50 غم
ماء مقطر Distilled water	500 مل
او كسيد الزئبق الاحمر Mercuric oxide red	1.25 غم
حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

اذيب الهيماتوكسولين بالكحول المطلق ثم اضيف الى الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف اليه او كسيد الزئبق الاحمر, برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج في الماء البارد واضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

ثانياً: ملون الأيوسين Eosin stain

حضر ملون الأيوسين وفقاً لطريقة بانكروفت وستيفن (Bancroft & Stevens, 1982)

وكالاتي:

المادة	الكمية
مسحوق الأيوسين Alcoholic Eosin	1 غم
الكحول الايثيلي بتركيز 70% 70% Alcohol Ethanol	99 مل
حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	1 مل

اذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي .

التلوين باستعمال الهيماتوكسلين والايوسين

لونت المقاطع النسجية باتباع طريقة (Humason, 1979) وكما يلي:

- 1- ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة (5) دقائق لكل مرحلة .
- 2- مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيز من الكحول الايثيلي (100% , 100% , 90% , 80%) (70% , ولمدة دقيقتين لكل تركيز , ثم غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين ايضاً .
- 3- لونت المقاطع في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة (15) دقيقة . ثم غسلت بماء الحنفية Tap water لمدة (10) دقائق لغرض تمايز اللون والحصول على افضل زرقة.
- 4- لونت المقاطع بمحلول الايوسين الكحولي لمدة (3) دقائق .
- 5- مررت الشرائح بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الايثيلي (70% , 80% , 90% , 100% , 100%) لمدة دقيقتين لكل تركيز.
- 6- نقلت الشرائح الى الزايلين لغرض الترويق وعلى مرحلتين لمدة (5) دقائق لكل مرحلة .

ثالثاً : ملون الكوموري الثلاثي الألوان Gomori's One-Step Trichrome Stain

استعمل ملون كوموري لتلوين الياف العضلات الملساء و الالياف الكولاجينية إذ تظهر هذه الالياف بلون اخضر اما الياف العضلات الملساء والنواة والهيولي فتظهر بلون احمر , وحضر وفقاً لطريقة (Hansen, 2006) وكالاتي :

المادة	الكمية
Chromotrope 2R	0.6 gm
الاخضر الفاتح Light Green	0.3 gm
حامض الخليك الثلجي Glacial Acetic Acid	1.0 ml
Phosphotungstic Acid	0.8 gm
ماء مقطر Distilled Water	100 ml

اذيبت مكونات الملون بالترتيب بالماء المقطر, ثم اضيف إليها حامض الهيدروكلوريك HCl , بعدها ترك لمدة 24 ساعة بالثلاجة عند درجة 4°م قبل الاستخدام , لم يتم الترشيح قبل الاستعمال.

التلوين باستعمال ملون كوموري الثلاثي الالوان Gomori's One-Step Trichrome Stain

لونت المقاطع النسجية باتباع طريقة (Luna , 1968) وكالاتي :

- 1- ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة (5) دقائق لكل مرحلة .
- 2- مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيز من الكحول الايثيلي (100% , 90% , 80% , 70%) ولمدة دقيقتين لكل تركيز ثم غسلت بالماء المقطر.
- 3- وضعت الشرائح في محلول يون في الفرن بدرجة 56 °C لمدة ساعة .
- 4- غسلت الشرائح جيدا بالماء الجاري حتى اختفاء اللون الاصفر .
- 5- لونت الشرائح بالهيماتوكسولين لمدة 10 دقائق كصبغة مضادة .
- 6- غسلت الشرائح بالماء
- 7- لونت المقاطع بصبغة Trichrome لمدة 15 – 20 دقيقة .

- 8- وضعت الشرائح في 0.5% حامض الخليك لمدة دقيقتين .
- 9- غمست الشرائح بالماء المقطر .
- 10- مررت الشرائح بالكحول الايثيلي بتركيز 95% ثم 100% تغييرين .
- 11- روقت الشرائح بالزاييلين xylene الاول ثم الزاييلين الثاني .

9-7-3 الأرساء Mounting

حملت بأستعمال وسط الأرساء (D. P. X) (Destrine plastisizer xylene) , ثم غطيت المقاطع بغطاء زجاجي Cover slide , ثم تركت لتجف على صفيحة ساخنة Hot plate بدرجة (37 °C) .

8-3 الفحص والتصوير المجهرى Microscopic Study and Photography

استعمل مجهر التشريح Dissecting microscope لغرض دراسة النتائج التشريحية للأجنة و ذلك بأستعمال كاميرا نوع Digital .

اما المقاطع النسجية فقد درست باستعمال المجهر المركب Compound microscope وبقوى تكبير مختلفة وحددت المقاطع المنتخبة للأجنة في مجموعة التحكم ومجموعة المعاملة وللأعمار التالية (اليوم السابع والتاسع والثالث عشر و الثامن عشر) من الحمل , والمواليد بعد الولادة مباشرة , كذلك حددت المقاطع المنتخبة من المبيض في حالة التحكم والمعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم .

بعدها صورت المقاطع المنتخبة بمجهر تصوير مركب من نوع MEIJI مع كاميرا من نوع Canon وبقوى تكبير مختلفة 4x و 10x و 40x و 100x .

9-3 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

استخدم اختبار t لتحليل نتائج الدراسة (Zar , 1999) .

الفصل الرابع

النتائج

4- النتائج Results

أظهرت الدراسة الحالية جملة من النتائج الجديرة بالاهتمام وهي :

1-4- تأثير عقار كاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم على التفاعل الساقطي في الفأر

Effect of Carbamazepine 15 mg/kg on the decidual reaction

درس تأثير عقار كاربامازيبين على حدوث التفاعل الساقطي في الايام التالية :

7th day of gestation

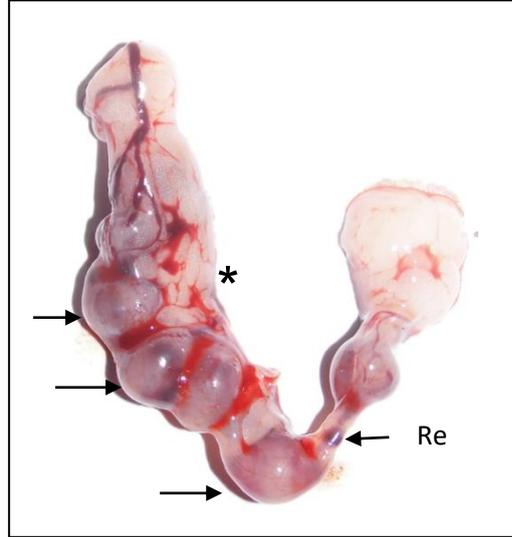
1-1-4 اليوم السابع من الحمل

حدد مكان الغرس Implantation للكيسة الاريمية Blastocyst والتي تمثل البدايات الاولى للجنين في الفئران لمجموعة التحكم لليوم السابع بوجود انتفاخات عقدية تشبه خرز المسبحة Beaded appearance على طول قرني الرحم Uterus , وكان عددها يتراوح ما بين (8-10) عقدة, وهي كانت تتجه نحو الجهة المضادة للمساريق Antimesometrial (صورة 1-4) .



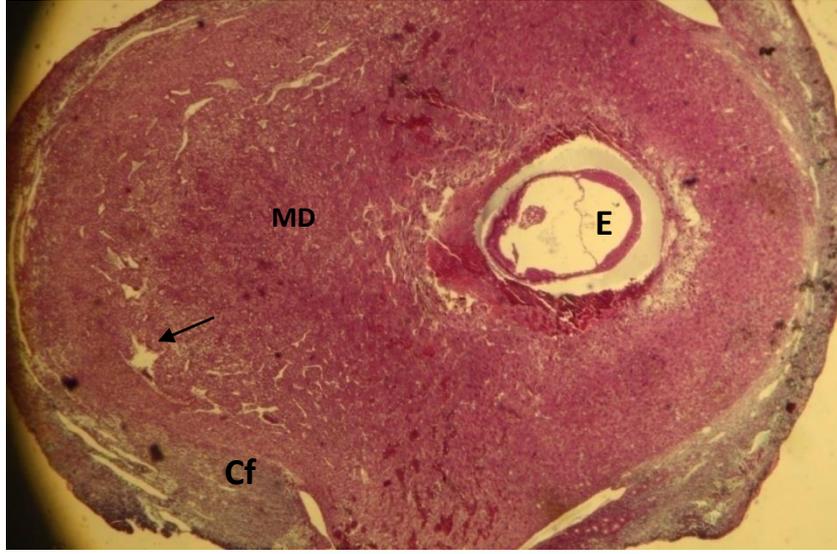
صورة 1-4 : رحم فأر مجموعة التحكم يوضح مكان غرس الاكياس الاريمية بعد 7 ايام من الحمل ، النجمة * تشير الى جهة المساريق من الرحم ، السهم ← يشير الى الاكياس الاريمية .

اما في الفئران المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم فقد لوحظت العقد الرحمية الى الجهة المضادة للمساريق ويتراوح عددها بين (7-9) عقدة وهو اقل مما لوحظ في مجموعة التحكم, حيث ظهرت حالات امتصاص Resorption لقسم من الاجنة (صورة 2-4).



صورة 2-4 : رحم فأر مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم يوضح مكان غرس الاكياس الاريمية بعد 9 ايام من الحمل ، النجمة * تشير الى جهة المساريق من الرحم ، السهم ← يشير الى الاكياس الاريمية ، امتصاص الاجنة Re.

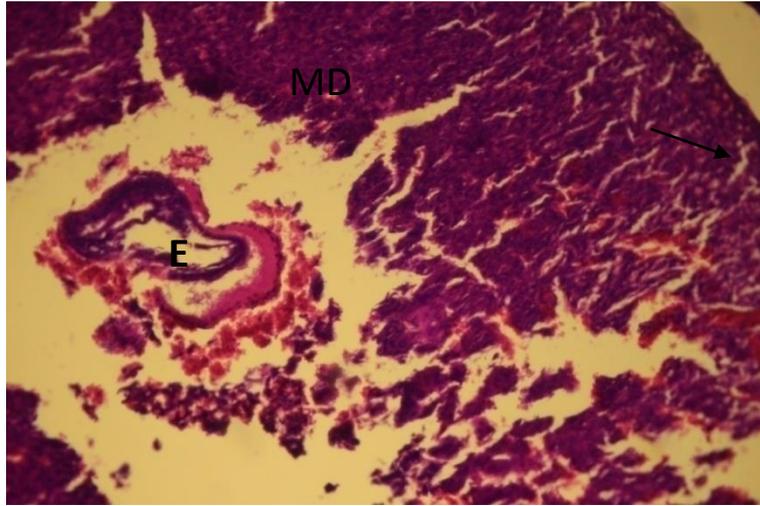
اظهرت المقاطع النسجية لمكان الغرس في اليوم السابع من الحمل في مجموعتي التحكم و المعاملة بعقار الكاربامازيبين (15ملغم / كغم) نتائج متشابهة لما عليه صورة النسيج الساقطي Decidual tissue في الحمل الطبيعي وكان ذلك متمثلا باختفاء خلايا السدى Stroma cells لبطانة الرحم Endometrium وفي معظمها خلايا مولدة للألياف fibroblast , وبأبتداء تكون النسيج الساقطي Decidual tissue في المنطقة المضادة للمساريق والذي هو في الاساس تحول لخلايا السدى Stroma cells لبطانة الرحم Endometrium . لقد ظهر النسيج الساقطي في هذه المنطقة على شكل خلايا كبيرة كثيرة العدد مكتنزة ومتراصة ونتيجة لذلك فقد انعدم وجود الاوعية الدموية Blood vessels فيها وخاصة في المنطقة القريبة من الكيسة الاريمية المغرسة , في حين كان وجود للأوعية الدموية على شكل جيوب دموية في النسيج الساقطي المساريقي (صورة 3-4, 4-4) .



صورة 3-4 : مقطع مستعرض من جنين فأر عمر 7 يوم من الحمل في مجموعة التحكم ، توضح الجنين (E) ، وهو محاط بالنسيج الساقطي (MD) ، الالياف الغراوية (Cf) ، السهم ← يشير الى الجيوب الدموية (ملون الكوموري الثلاثي الالوان ، 4X) .

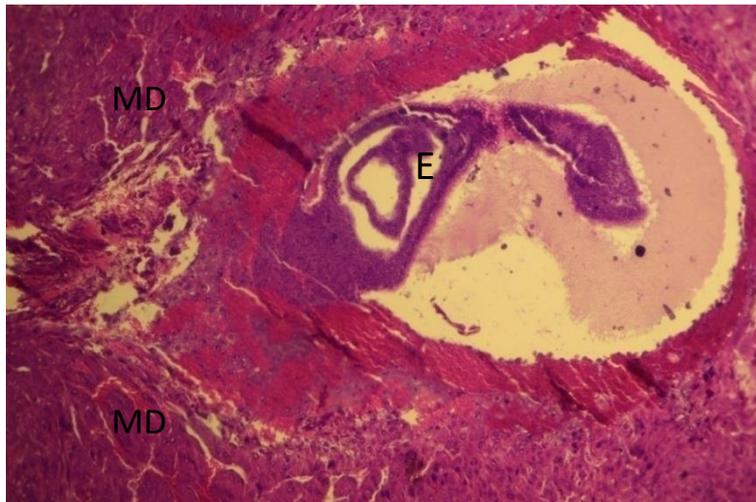


صورة 4-4 : مقطع مستعرض من جنين فأر عمر 7 يوم من الحمل في مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، يوضح وجود طبقة خلوية رقيقة (CL) بين الطبقة العضلية للرحم (MY) والنسيج الساقطي (MD) ، الالياف الغراوية (Cf) . ملون الكوموري الثلاثي الالوان ، 4X .



صورة (5-4) : مقطع مستعرض في جنين فأر عمر 7 من الحمل من مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15ملغم / كغم بين فيه الجنين (E) وهو محاط بالنسيج الساقطي (MD) , , السهم ← يشير الى الجيوب الدموية , (ملون (H & E) 40X) .

اضافة الى ذلك بينت المقاطع النسجية اختفاء الالياف الغراوية Collagen fibers في هذه المنطقة . أما النسيج الساقطي في المنطقة البعيدة عن الكيسة الاريمية فقد كانت فيه الخلايا اقل تراصا تاركة فسا بينية تحوى جيوب دموية والياف غراوية (صورة 4-5 , 4-6) .

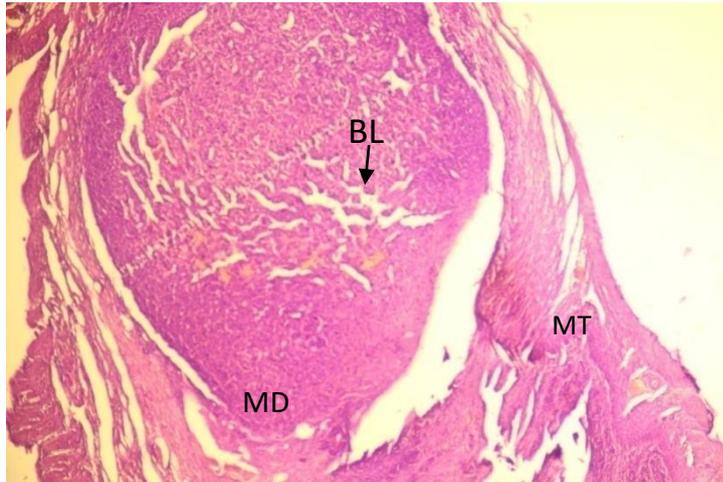


صورة (6-4) : مقطع مستعرض في جنين فأر عمر 7 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة , يتوضح فيه الجنين (E) وهو محاط بالنسيج الساقطي (MD) . (ملون (H & E) ، 40 X) .

9th days of Gestation

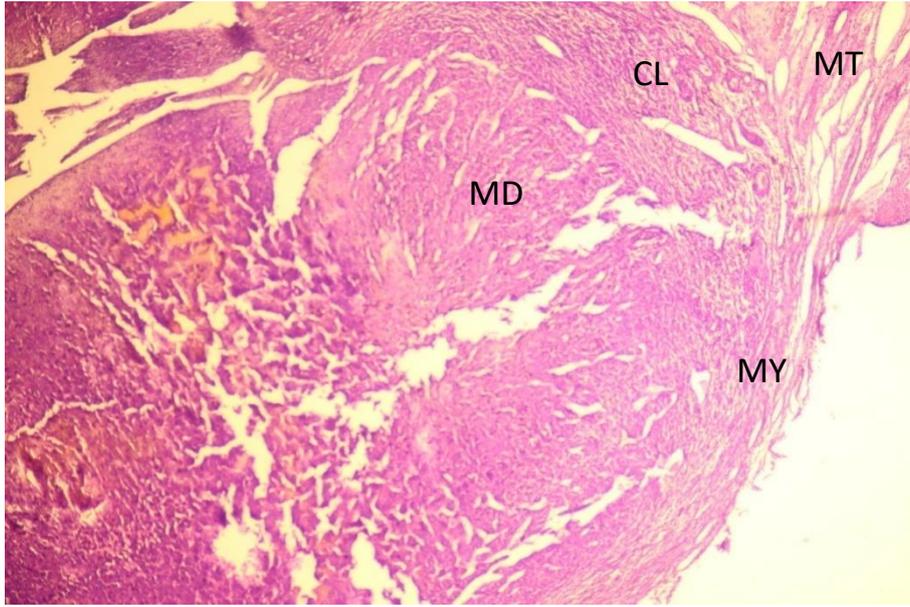
2-1-4 اليوم التاسع من الحمل

ظهر نمو النسيج الساقطي واضحا وخاصة فى المنطقة المساريقية من بطانة الرحم فى مجموعتي التحكم والمعاملة . كما تموضع النسيج الساقطي المساريقى Mesometrial decidual tissue فى المنطقة المحصورة ما بين الطبقة العضلية للرحم Myometrium من جهة مساريق الرحم وبين الجنين المغرس Implant Embryo من جهة اخرى إذ تشكل نتيجة لذلك مثلث نسجى اطلق عليه المثلث المساريقى الرحمى (المنطقة المساريقية الرحمية للنسيج الساقطي Mesometrial decidual وتتمثل قاعدته الطبقة العضلية للرحم أما رأس المثلث فهو نهاية مساريق الرحم. مثل هذا المثلث الطريق الذى تسلكه الاوعية الدموية Blood vessels المغذية للرحم .وقد لوحظ وفرة فى الاوعية الدموية فى هذه المنطقة والتي اخذت مسارا متعرجا ومتوازية مع بعضها (صورة 4- 7), وان مسار هذه الاوعية هو باتجاه الاوعية الدموية الكبيرة القادمة من المثلث المساريقى الرحم .



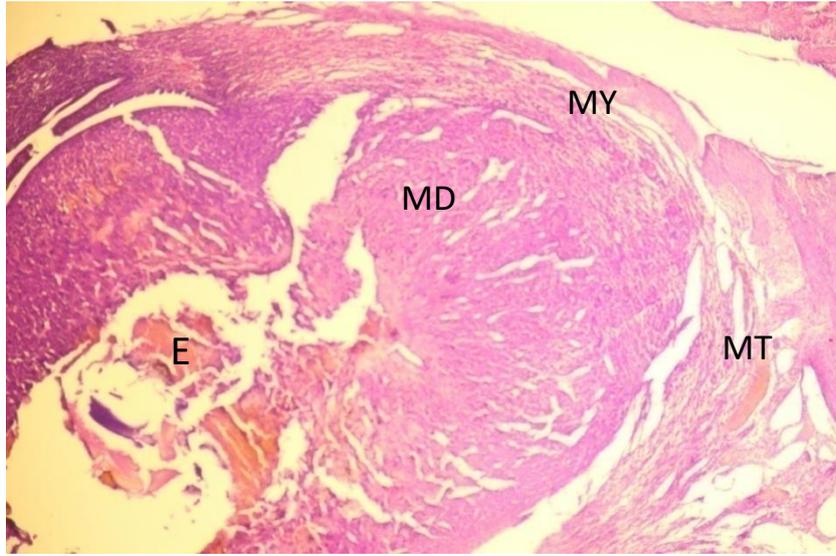
صورة 4-7 : مقطع مستعرض من جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة التحكم يبين فيه النسيج الساقطي المساريقى الرحمى (MD) والذى اصبح تركزه واضحا باتجاه المثلث المساريقى الرحمى (MT) , يوضح وفرة الفسح الدمويه (BL) فى النسيج الساقطي وكيف اخذت مسارا متعرجا وموازيا لبعضها البعض ، (ملون (H & E) ، (4 X) .

وتعدّ الاوعية الدموية للمثلث المساريقى الرحمى المصدر الاساس المجهز بالدم للرحم (صورة 4- 8) . ولم يلاحظ أي اختلاف في النتائج المتعلقة في اليوم التاسع من الحمل في مجموعتي التحكم والمعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم .



صورة 4-8 : مقطع مستعرض من رحم فأرة بعمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم /كغم ،يوضح النمو الواضح للنسيج الساقطي المساريقي الرحمي (MD) واتجاهها الى المثلث المساريقي الرحمي (MT) و كذلك طبقة خلوية رقيقة (CL) ما بين الطبقة العضلية للرحم (MY) والنسيج الساقطي . (ملون (H & E) ، (40X) .

كما لوحظ خلال اليومين (السابع والتاسع) وجود منطقة خلوية تقع ما بين النسيج الساقطي والطبقة العضلية للرحم . وقد ترتبت خلايا هذه المنطقة على شكل حلقة تحيط بخلايا النسيج الساقطي ,وكان تموضعها موازياً للطبقة العضلية للرحم (صورة 4-9) .



صورة 4-9 : مقطع مستعرض من رحم فأرة حامل في اليوم التاسع من الحمل يبين فيه الجنين (E) من مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم وكذلك النسيج الساقطى (MD) الذى يتجه بمعظمه نحو المثلث المساريقى الرحمى (MT)، يوضح وجود طبقة خلوية رقيقة (CL) ما بين الطبقة العضلية للرحم (MY) والنسيج الساقطى ، (ملون (H & E) ، 40X) .

2-4 تأثير عقار كاربامازيبين 15 ملغم / كغم على دماغ جنين الفأر Effect of Carbamazepine 15 mg/kg on the Brain of the mouse embryo

لقد تم التركيز في هذا الجانب من الدراسة الحالية على معرفة تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم على تكوين دماغ أجنة الفأر الأبيض في عمري 13 و 18 يوما من الحمل ، ولابد من الإشارة الى عملية تكوين الأنبوب العصبي (التعصبين Neurulation) والتي تبدأ قبل هذين العمرين وكالاتي :

7th day of Gestation

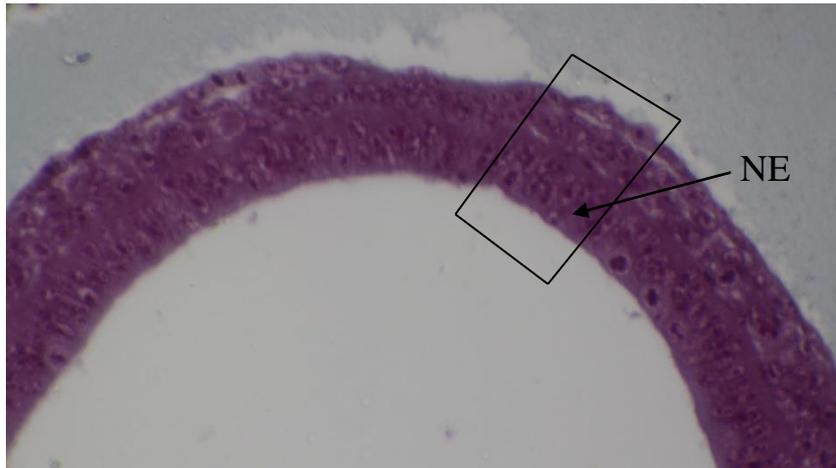
1-2-4- اليوم السابع من الحمل

لوحظ في هذا العمر تميز الاديم الظاهر Ectoderm الى منطقة خارجية تدعى الاديم الظاهر خارج جنيني Extra embryonic ectoderm ، ومنطقة داخلية تدعى الاديم الظاهر داخل جنيني Embryonic ectoderm يتميز جزء منه كتثخن يمثل بداءة الصفيحة العصبية Prospective neural plate يقع فوق المنطقة التي تمثل بداءة الحبل الظهرى

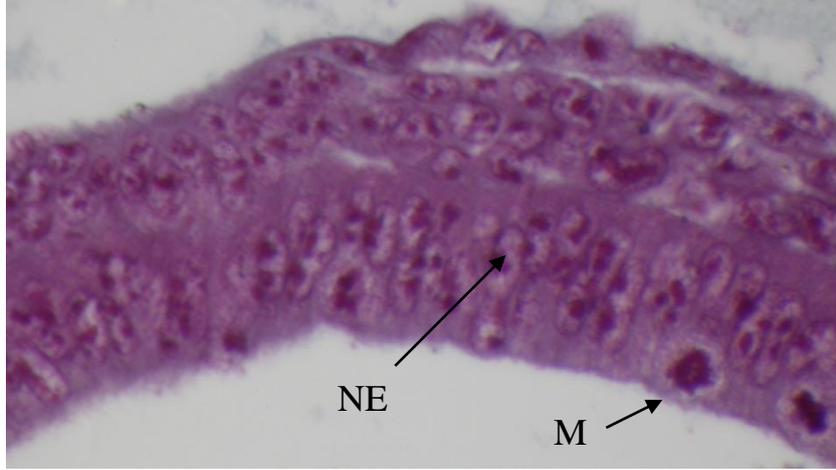
Prospective notochord (صورة 4 - 10) . ظهرت بداية الصفيحة العصبية كنسيج ظهارة عصبية Neuroepithelium نشطة انقساميا (صورة 4- 11 , 4- 12) , تتمايز الى نسيج ظهاري مطبق كاذب Pseudostratified epithelium وتتحول تدريجيا الى طيتين عصبيتين Neural folds بينهما اخدود عصبي Neural groove .



صورة 4-10 : مقطع مستعرض من جنين فأر عمر 7 يوم من الحمل من مجموعة التحكم ، يوضح الاديم الظاهر خارج جنيني EEE ، الاديم الظاهر الجنيني EE ، بداية الصفيحة العصبية PNP ، (ملون H & E ، 10X) .



صورة 4-11 : جزء مكبر للمستطيل في صورة 4-10 ، يتوضح فيه نسيج الظهارة العصبية NE ، (ملون H & E ، 40X) .



صورة 4-12 : جزء مكبر للمستطيل في صورة 4-11 ، يبين خلايا الظهارة العصبية NE نشطة انقساميا M , ملون (H & E) 100X .

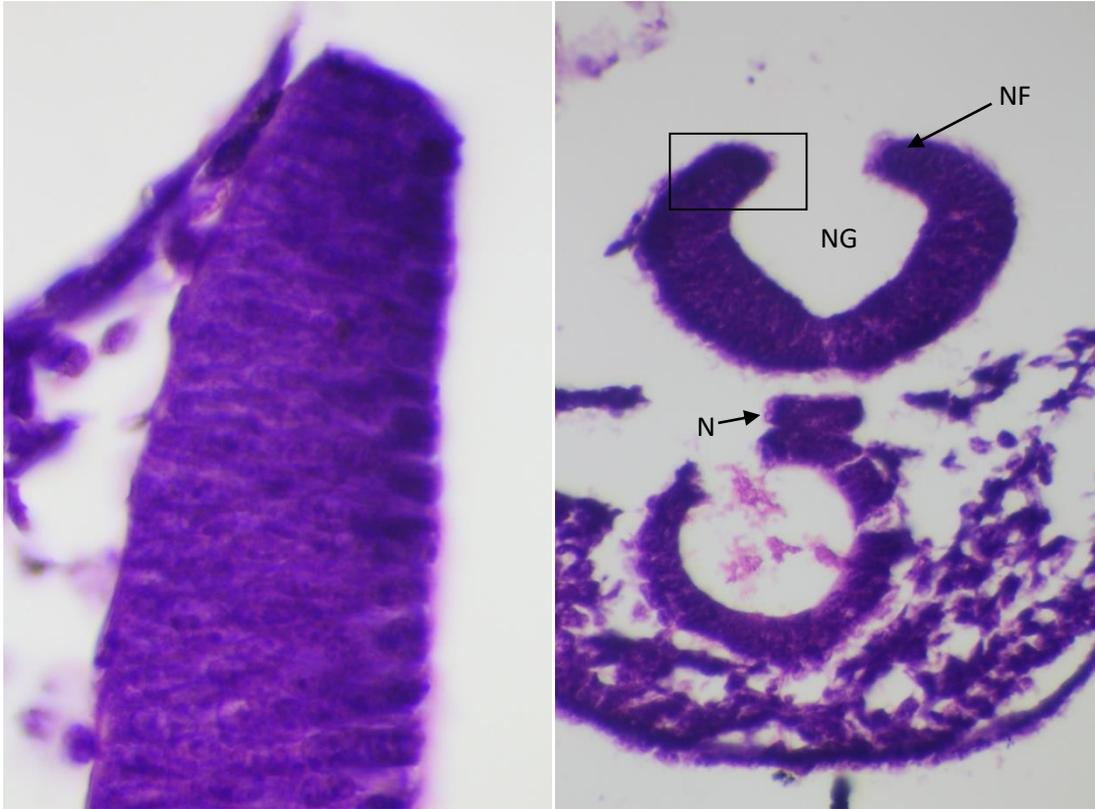
9th day of Gestation

2-2-4 اليوم التاسع من الحمل

لوحظ في هذا العمر مراحل تكوين الانبوب العصبي وذلك لان التحام الطيتين العصبيتين Neural fold fused يكون تدريجيا .

ففي منطقة معينة من الجنين نلاحظ اقتراب الطيتين العصبيتين تمهيدا لالتحامهما مع ملاحظة نسيجهما الذي لازال ظهارة عصبية مؤلفة من نسيج ظهاري مطبق كاذب (صورة 4-13 و

4-14) .

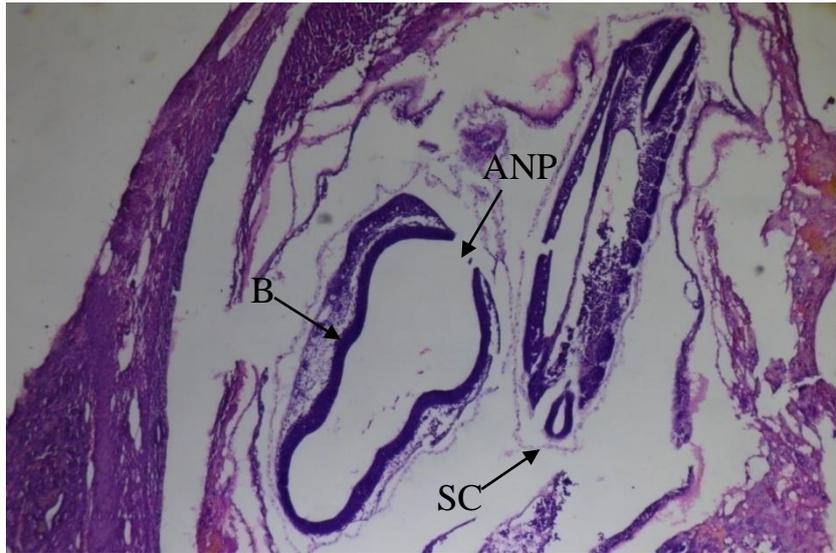


صورة 4-13 : مقطع مستعرض من جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة، يوضح الطية العصبية NF والاختود العصبي NG و الحبل الظهري N . (ملون
صورة 4-14: الجزء المربع من صورة 4-13 يوضح نسيج الظهارة العصبية NE ، 100X
(H & E) ، 40X) .

ولوحظ في اجزاء اخرى من الجنين التحام الطيتين العصبيتين وتكوين الأنبوب العصبي Neural tube خاصة في المنطقتين القحفية والجذعية Cranial and Trunk region , ويتضح ايضا الانغلاق التدريجي للفتحتين العصبيتين الامامية والخلفية للأنبوب العصبي Anterior and Posterior neuropores (صورة 4-16 و 4-15) .



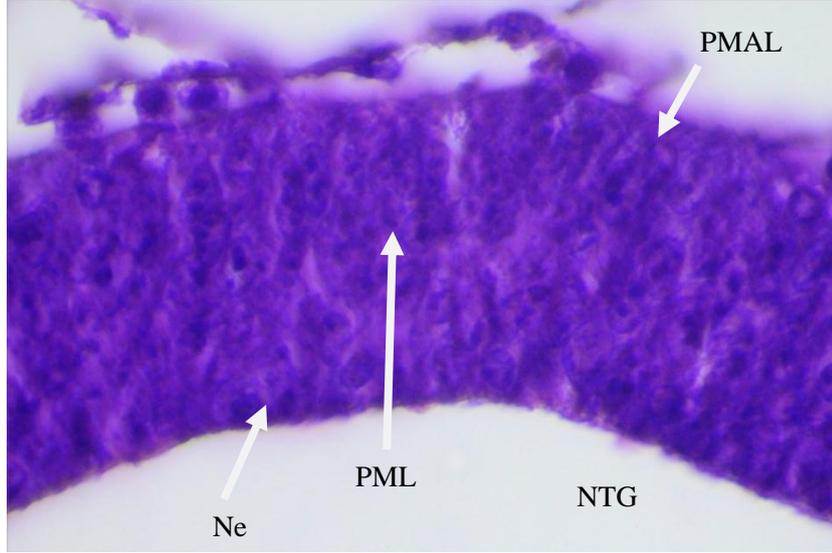
صورة 4-15 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة ، يوضح التهام الطيتين العصبيتين (السهم) ، (ملون (H & E) ، (4X)).



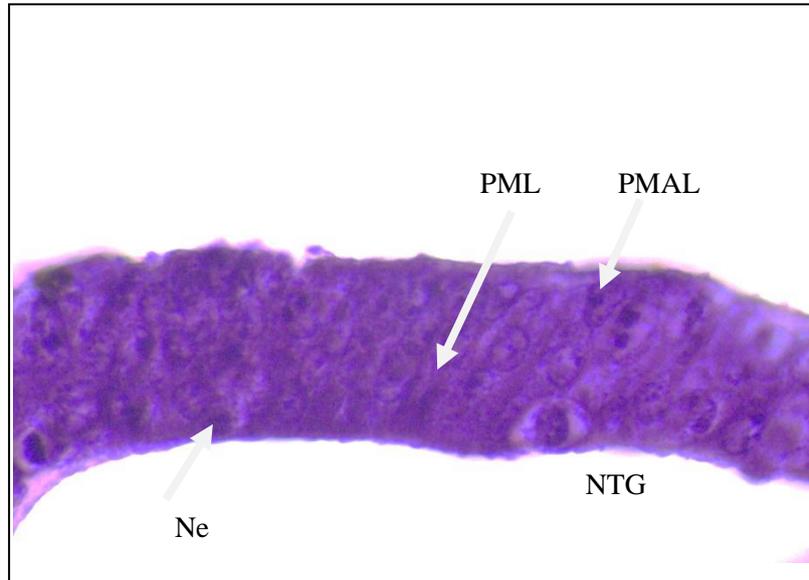
صورة 4-16 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة ، يبين الفتحة العصبية الامامية ANP و الدماغ B و الحبل الشوكي Sc ، (ملون (H & E) ، (4X)).

وبالنسبة للتركيب النسيجي لجدار الأنبوب العصبي Neural tube wall فإنه حال تكونه مكون من ظهارة عصبية من نسيج ظهاري مطبق كاذب Pseudostratified epithelium , ثم يتميز الى عدة طبقات خلوية , خلايا الظهارة العصبية الواقعة قرب تجويف الأنبوب العصبي Neural tube cavity والذي يدعى القناة العصبية Neural canal تكون نشطة انقساميا , تليها خلايا كروية الشكل ذات نوى كروية الشكل تقريبا تشكل بداءة الطبقة الغشائية

Primordium mantle layer, تليها منطقة محيطية لا تدخلها نوى الخلايا مستقبلا تمثل بداية الطبقة الحافية Primordium marginal layer (صورة 4- 17, 4- 18).

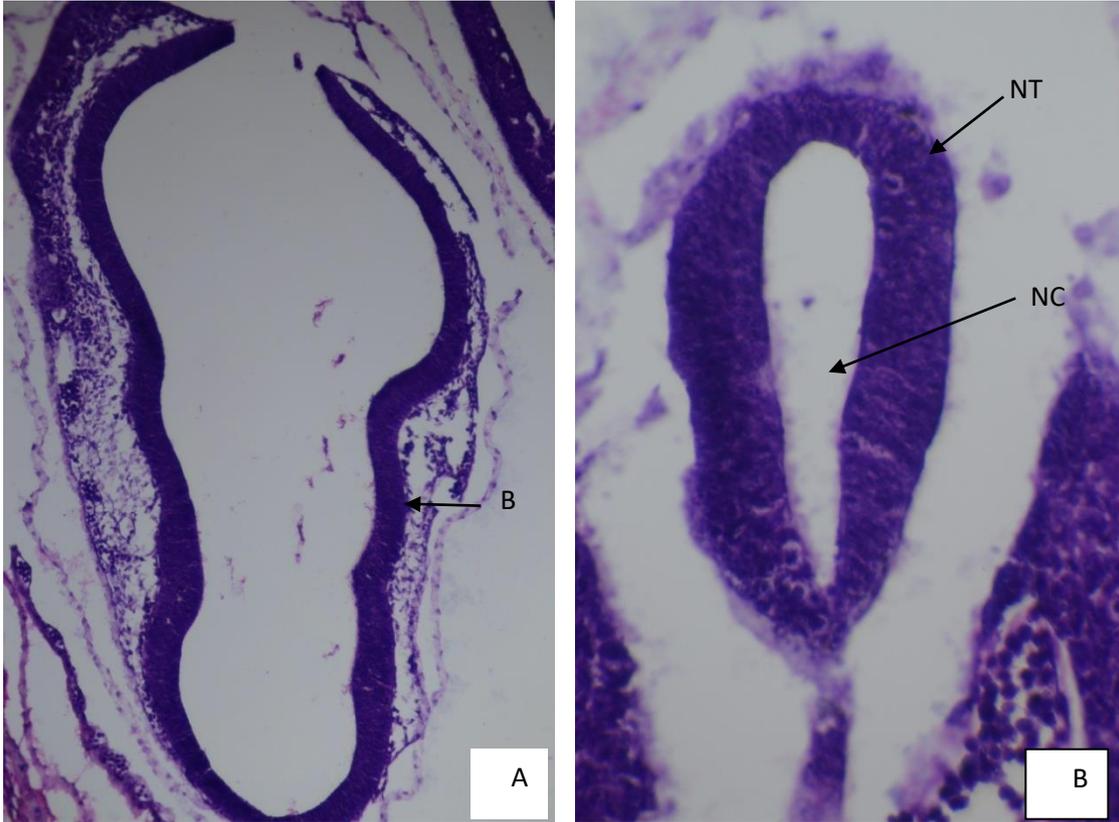


صورة 4- 17 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة يمر خلال المنطقة الامامية للأنبوب العصبي ، يبين خلايا الظهارة العصبية Ne النشطة انقساميا, بداية الطبقة الغطائية PML ، بداية الطبقة الحافية PMAL ، تجويف الأنبوب العصبي NTG ، (ملون H & E ، 100X).



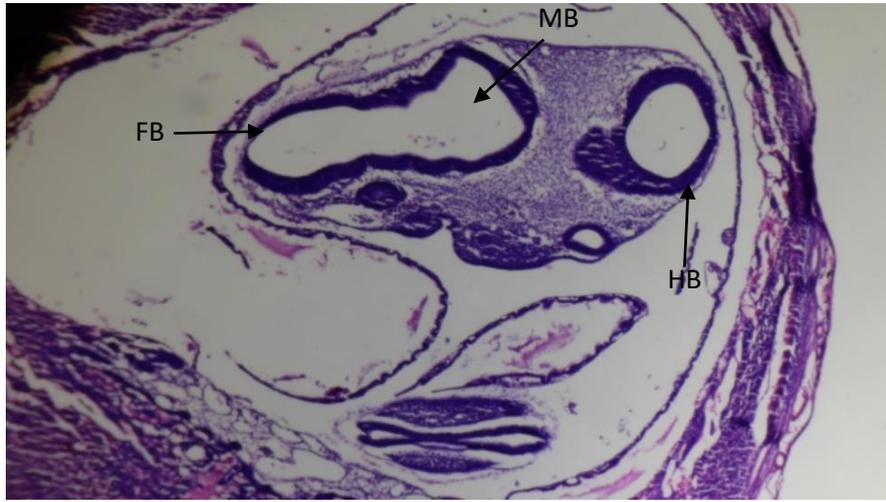
صورة 4- 18 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة يمر خلال المنطقة الجذعية للأنبوب العصبي ، يوضح خلايا الظهارة العصبية Ne و بداية المنطقة الغطائية PML و بداية الطبقة الحافية PMAL و تجويف الأنبوب العصبي NTG ، (ملون H & E ، 100X).

بعد تكوين الانبوب العصبي Neural tube , فإن مقدمته تمثل حوصلة الدماغ Brain vesicle , والمنطقة الجذعية والخلفية من الانبوب العصبي فإنها سوف تتمايز مستقبلا الى الحبل الشوكي Spinal cord (صورة 4- 19) .



صورة 4-19 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة ملون H & E . A - يمر خلال منطقة الدماغ B-10 X , B - يمر خلال الانبوب العصبي NT ، التجويف العصبي NC ، 40X .

وبالنسبة الى حوصلة الدماغ فإن جزئها الامامي يمثل حوصلة الدماغ الامامي Fore brain ويدعى الدماغ المقدم Prosencephalon وتجويفه يدعى تجويف الدماغ المقدم Prosocoel , يليه الدماغ المتوسط Mid brain ويدعى Mesencephalon وتجويفه تجويف الدماغ المتوسط Mesocoel , اما الجزء الخلفي لحوصلة الدماغ فيمثل الدماغ الخلفي Hind brain ويدعى الدماغ المؤخر Rhombencephalon وتجويفه يدعى تجويف الدماغ المؤخر Rhombocoel ويتصل تجويف الدماغ المؤخر مع تجويف الجزء المتبقي من الانبوب العصبي والذي يدعى التجويف العصبي Neurocoel (صورة 4- 19 , 4- 20) .



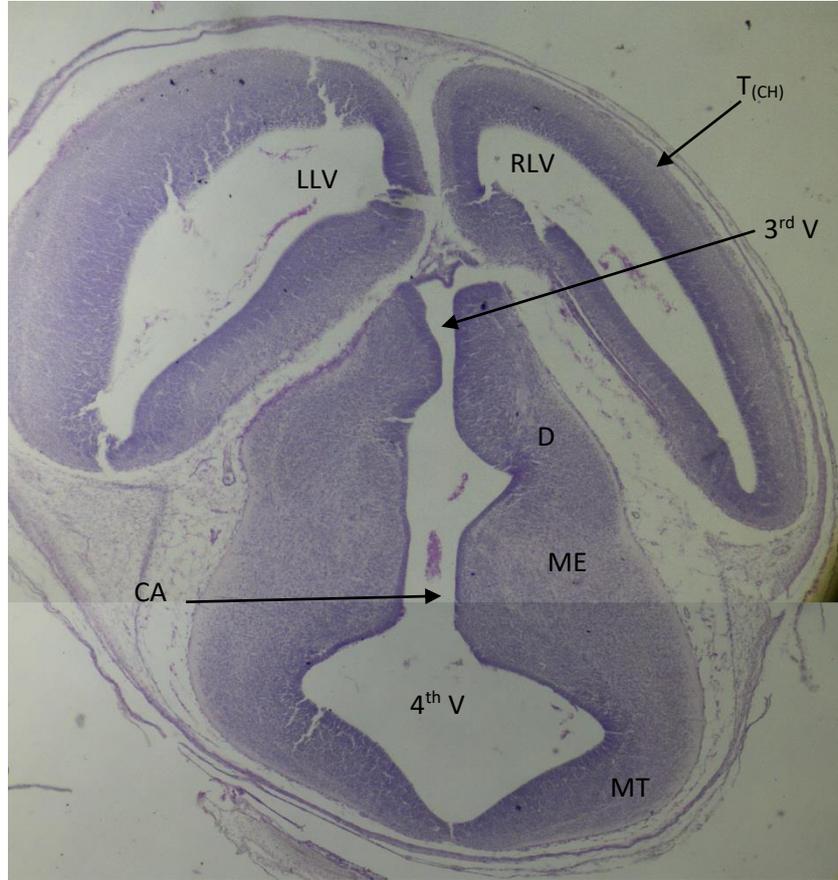
صورة 4-20 : مقطع طولي في جنين فأر عمر 9 يوم من الحمل من مجموعة التحكم ، لاحظ الدماغ الامامي FB . الدماغ المتوسط MB ، الدماغ الخلفي HB (ملون (H & E) ، (4X) .

13th day of Gestation

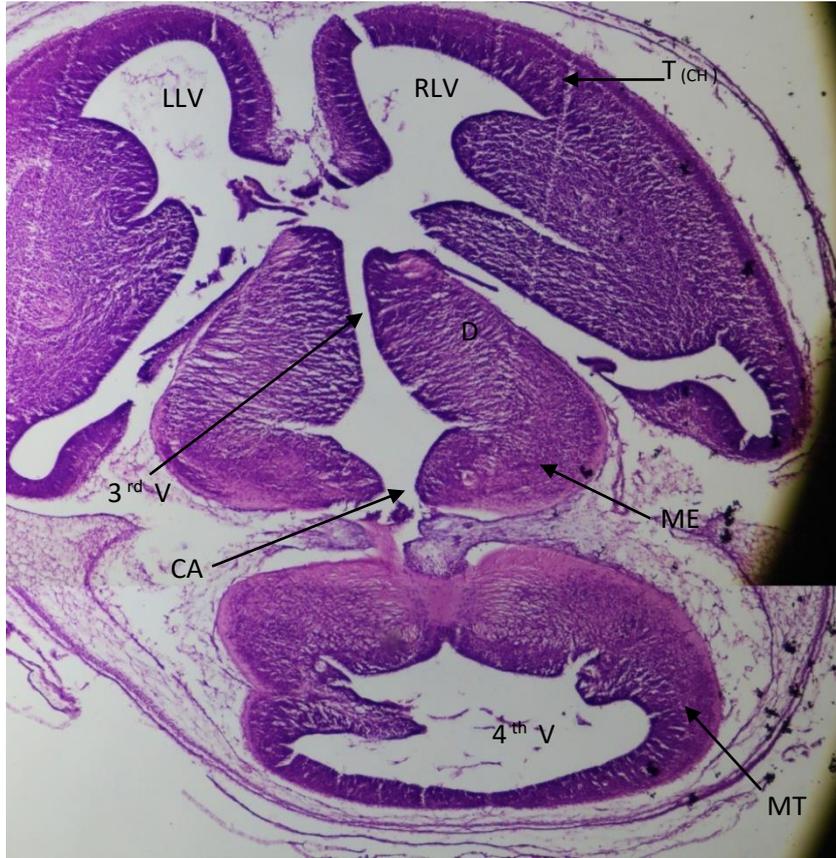
3-2-3 اليوم الثالث عشر من الحمل

بتقدم عمر الجنين يكون الدماغ مؤلفا من خمس حويصلات , حيث يتميز الدماغ الامامي الى مقدم الدماغ Telencephalon والدماغ البيني Diencephalon , والدماغ المتوسط Mesencephalon , والدماغ الخلفي الذي يتميز الى الدماغ البعدي Metencephalon المتصل بالدماغ المتوسط والدماغ النخاعي Myelencephalon المتصل بالحبل الشوكي . يبرز من مقدم الدماغ بروزين جانبيين يمثلان نصفي كرة المخ Cerebral hemispheres ويدعى تجويفهما البطينين الجانبيين Lateral ventricles وهما البطين الأول 1st ventricle او التجويف الجانبي الايمن Right lateral ventricles , البطين الثاني 2nd ventricle او التجويف الجانبي الايسر Left lateral ventricles اما تجويف الدماغ البيني فيدعى البطين الثالث 3rd ventricle , ويدعى تجويف الدماغين البعدي والنخاعيني بالبطين الرابع 4th ventricle , ويمثل تجويف الدماغ المتوسط المسلك المخي Cerebral aqueduct الذي يربط بين تجويف الدماغ البيني والدماغ البعدي (صورة 4-21) .

لقد اعتمد دماغ جنين عمر 13 يوم حمل المعامل بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم في معرفة ضرر العقار على تكوين الدماغ , وقد لوحظ ظهور حويصلات الدماغ الخمس كما في حالة التحكم (صورة 4-22) .



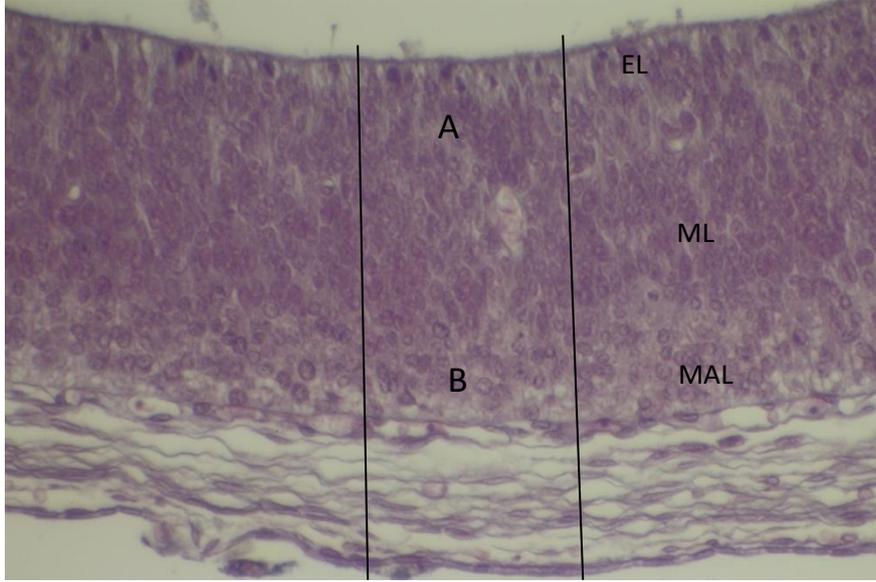
صورة 4- 21 : مقطع مستعرض في جنين فأر عمر 13 يوم من الحمل ، من مجموعة التحكم ، يبين مقدم الدماغ (نصفي كرة المخ) T(CH) ، التجويف الجانبي الايمن RLV ، التجويف الجانبي الايسر LLV ، الدماغ البيني D ، تجويف البطين الثالث 3rd v ، الدماغ المتوسط ME ، تجويف الدماغ الوسطي (المسال المخي) CA ، الدماغ البعدي MT ، تجويف البطين الرابع 4th v (ملون H & E) ، 4X .



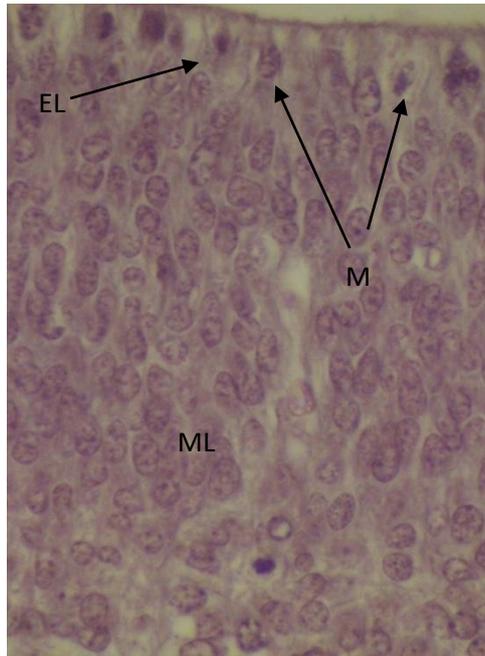
صورة 4-22 : مقطع مستعرض في جنين فأر عمر 13 يوم من الحمل ، من المجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، لاحظ ، مقدم الدماغ (نصفي كرة المخ) $T_{(CH)}$ ، التجويف الجانبي اليمين RLV ، التجويف الجانبي الايسر LLV ، الدماغ البيني D ، تجويف البطين الثالث $3^{rd} V$ ، الدماغ المتوسط ME ، ، تجويف الدماغ الوسطي (المسال المخي) CA ، الدماغ البعدي MT ، تجويف البطين الرابع $4^{th} v$ (ملون (H & E) ، (4X).

ولابد من الاشارة الى تركيب جدار الدماغ Brain wall في حالة التحكم , إذ لوحظ تمايز واضح لنسيجه المتمثل بالظهارة العصبية فالخلايا المولدة قرب تجويف الدماغ تكون نشطة انقساميا وتترتب حول التجويف مكونة طبقة البطانة العصبية Ependymal layer , اما الخلايا المتكونة من انقسامات الخلايا المولدة فتنجمع مشكلة طبقة تدعى الطبقة الغطائية Mantle layer , تليها منطقة محيطية تدعى الطبقة الحافية Marginal layer ولا تدخل في هذه المنطقة نوى الطبقة الغطائية , تمثل الطبقة الغطائية المادة السنجابية المستقبلية Prospective gray matter , وتمثل المنطقة الحافية المادة البيضاء المستقبلية Prospective white matter . وتكون معظم خلايا البطانة العصبية كروية الشكل Spherical cells تقريبا وبحالة نشطة انقساميا , اما الطبقة الغطائية فتكون معظم خلاياها كروية الشكل ذات نوى مركزية الموقع

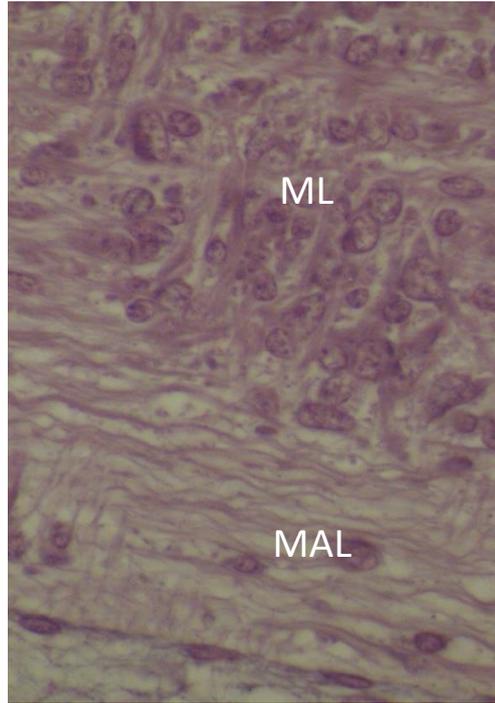
وكروية الشكل ايضا اما خلايا الطبقة الحافية فتكون متداخلة مع الجزء السفلي من الطبقة
الغطائية , وتكون كروية الشكل متباعدة , ومن الجدير بالذكر وضوح حالة من التنظيم
Organized في الخلايا المكونة للطبقات اعلاه (صورة 4- 23 , 4- 24) .



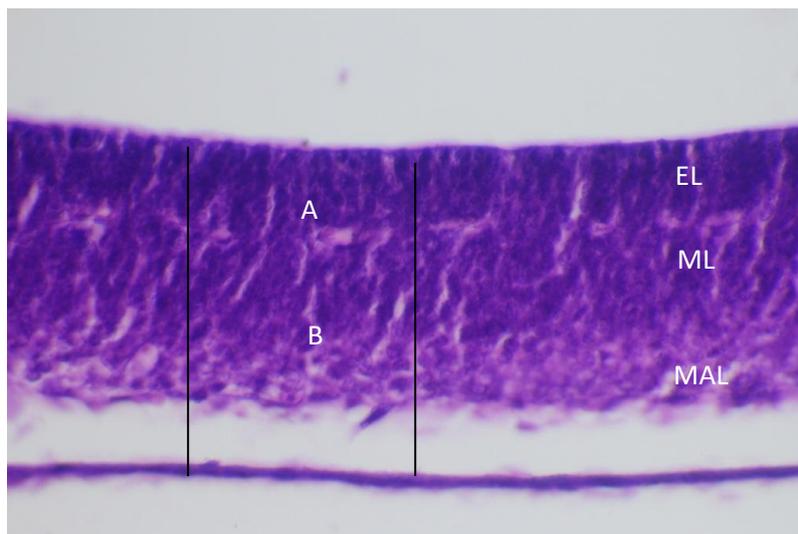
صورة 4- 23 : مقطع طولي في الدماغ الامامي لجنين فأر عمر 13 يوم من الحمل ، من مجموعة التحكم
يوضح ، طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة الغطائية ML ، الطبقة الحافية MAL (ملون (H & E)
، 40X .



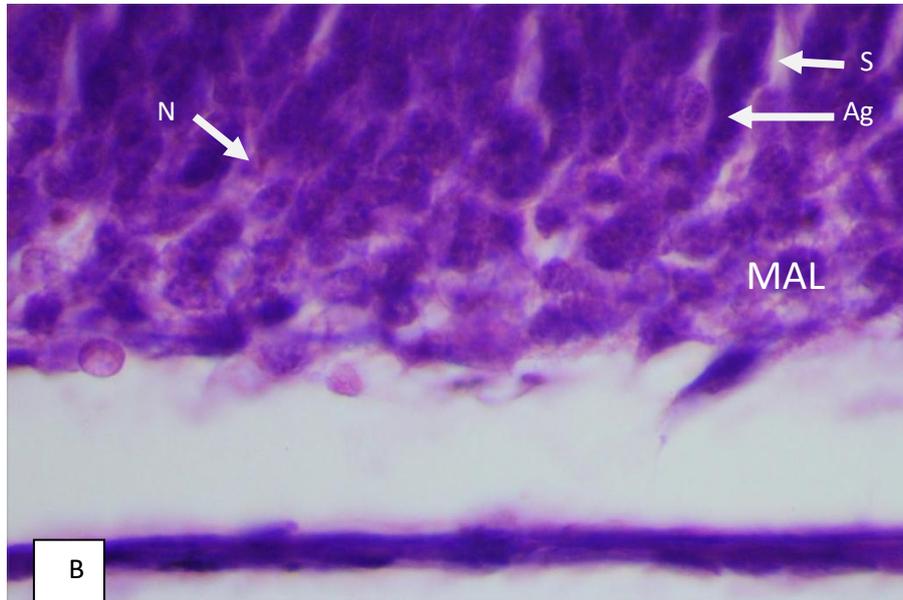
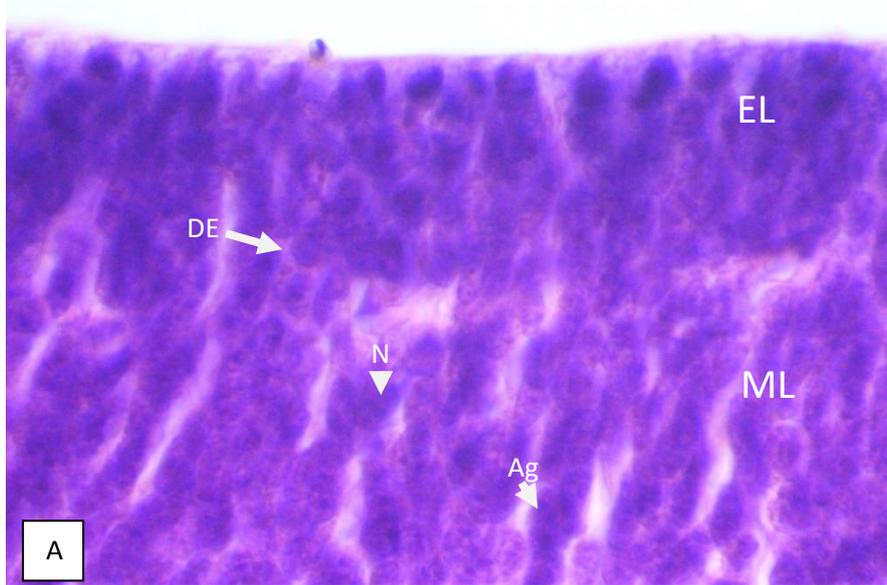
صورة 4- 24 : A- الجزء A من صورة 23 ويمثل طبقة البطانة العصبية EL والطبقة الغطائية ML ، يبين
الخلايا النشطة انقساميا M في طبقة البطانة العصبية ، (ملون (H & E) (100X) .



B- الجزء B من صورة 23 يمثل الطبقة الغشائية ML، والطبقة الحافية MAL، (H&E) 100X.
اما بالنسبة لجدار الدماغ الامامي في حالة المعاملة بالعقار فقد لوحظ انه يتكون من طبقات الجدار الثلاثة (البطانة العصبية و الغشائية و الحافية) مع اضرار نسجية فيه متمثلة بعدم انتظام ترتيب الخلايا و تنكس Degeneration وتخرس Necrosis وتجمع للخلايا Aggregation وانتشار الفراغات Spaces بينهما (صورة 4-25 و 4-26).



صورة 4-25 : مقطع طولي في الدماغ الامامي لجنين فأر عمره 13 يوم من الحمل ، من المجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، يوضح الضرر في طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة الغطائية ML ، الطبقة الحافية MAL ، (ملون (H & E) ، (40X).

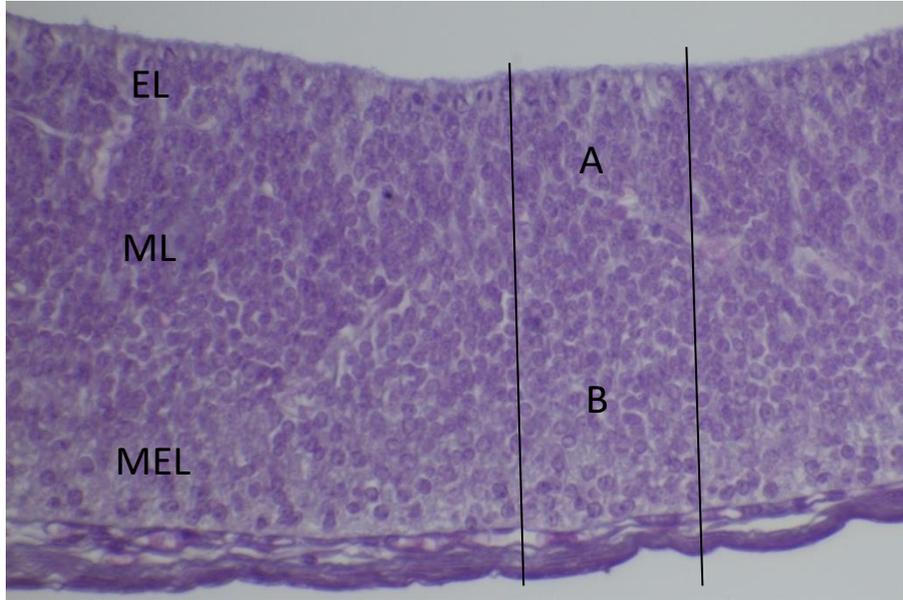


صورة 4-26 : الجزء A-A من صورة 25 ويمثل طبقة البطانة العصبية EL والطبقة الغطائية ML ، (ملون (100X (H&E)

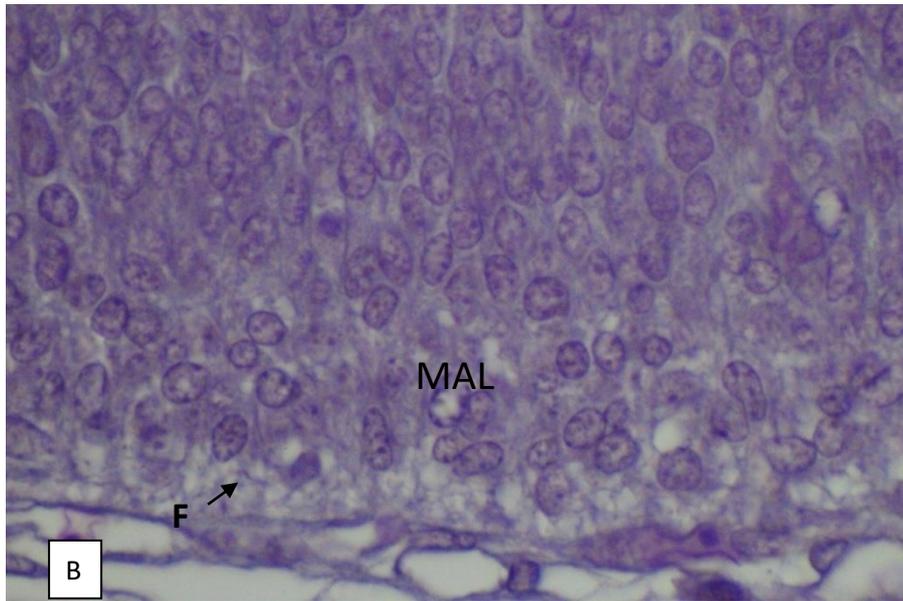
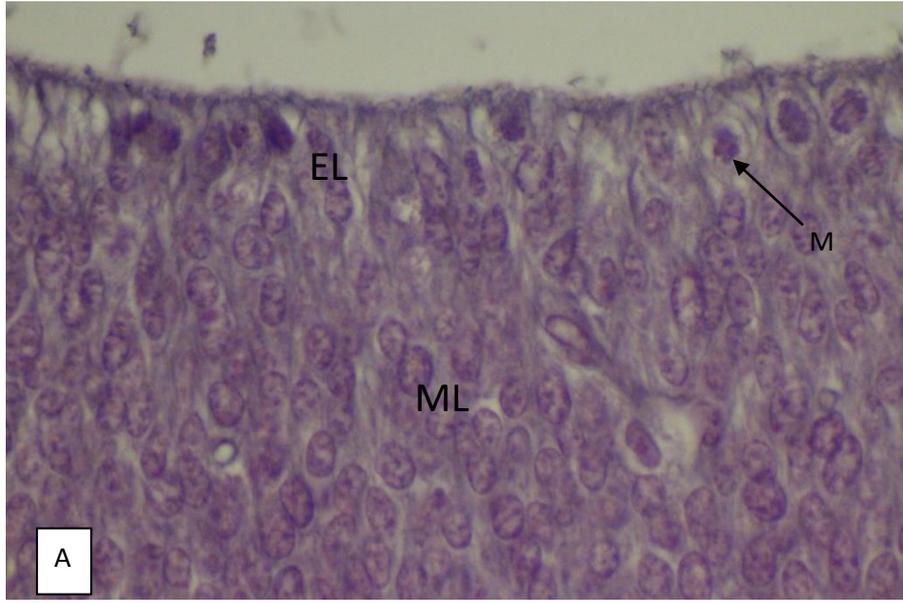
B-الجزء B من صورة 25 ويمثل الطبقة الغطائية ML و الطبقة الحافية MAL ، (ملون
(100X(H&E)).

يتوضح في A و B الخلايا غير منتظمة الترتيب ، تنكس DE ، تنخر Necrosis ، تجمع الخلايا AG ،
الفراغات S .

اما بالنسبة لجدار الدماغ المتوسط في حالة التحكم فهو مكون من ثلاث طبقات ايضا (
البطانية و الغطائية و الحافية) ولا يختلف تركيبه النسجي عن جدار الدماغ الامامي في حالة
التحكم مع ظهور خفيف للالياف العصبية في الطبقة الغطائية (صورة 4- 27 , 4- 28) .



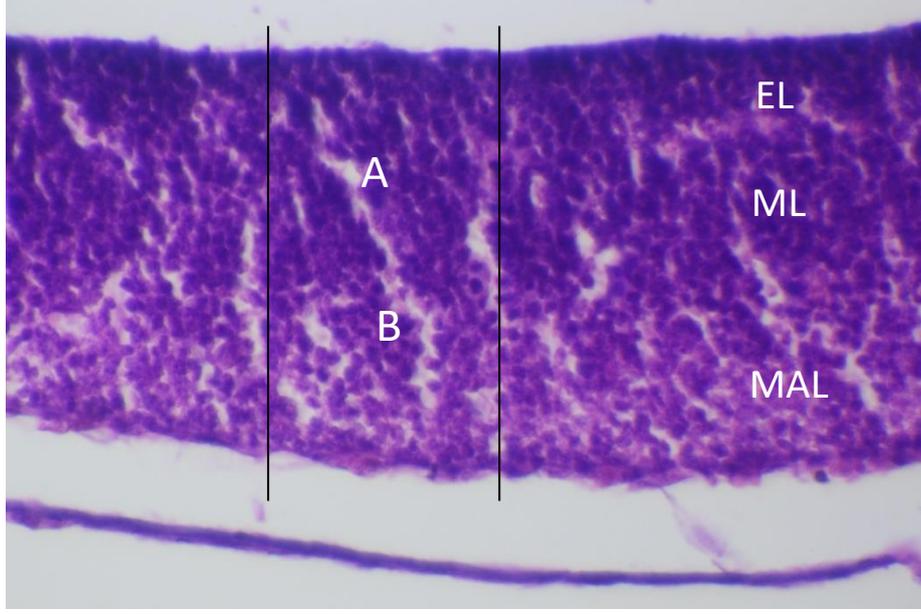
صورة 4- 27 : مقطع طولي في الدماغ الواسطي لجنين فأر عمر 13 يوم من الحمل ، من مجموعة التحكم
يوضح ، طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة الغطائية ML ، الطبقة الحافية MAL ، (ملون (H & E) ،
(40X).



صورة 4-28 : A- الجزء A من صورة 27 ويمثل طبقة البطانة العصبية EL والطبقة الغشائية ML ، يتوضح فيها الخلايا النشطة انقساميا M ، (ملون (H&E) 100X).

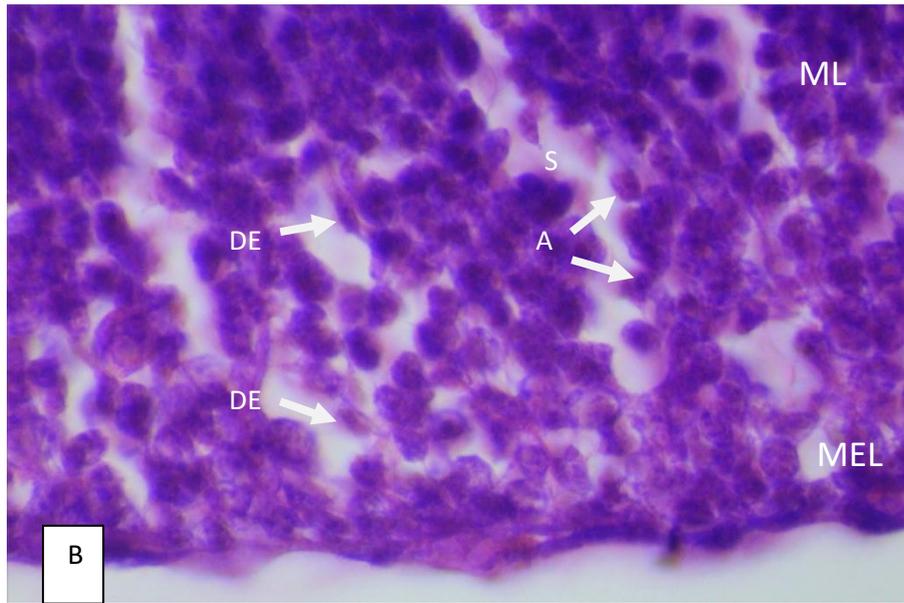
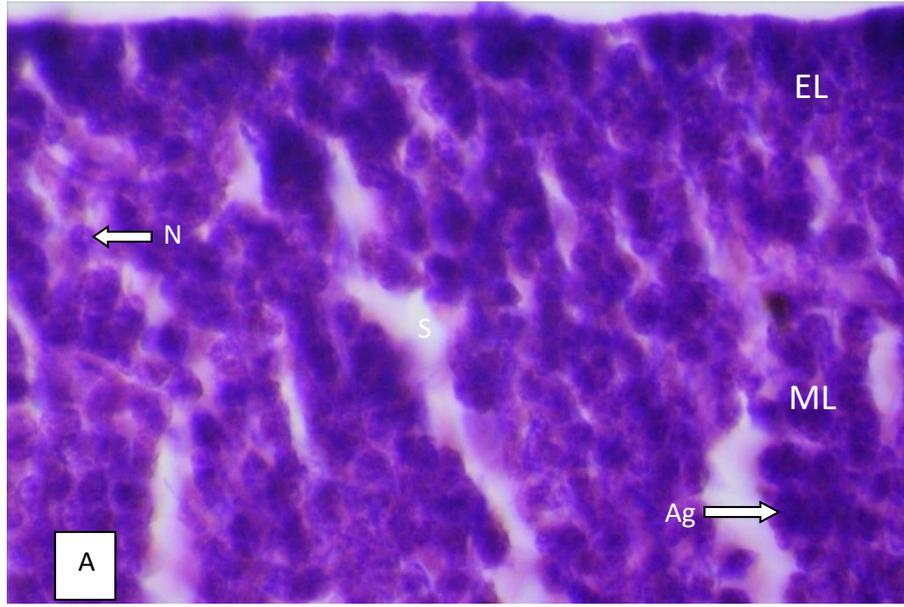
B- الجزء B من صورة 27 . ويمثل الطبقة الغشائية والطبقة الحافية ، توضح الالياف (F) ، (ملون (H&E) 100X).

اما بالنسبة لجدار الدماغ المتوسط في حالة الفئران المعاملة بالعقار فهو يتكون من نفس طبقات جدار الدماغ في مجموعة التحكم مع وجود اضرار نسجية فيه (صورة 4- 29) .



صورة 4- 29 : مقطع طولي في الدماغ الواسطي لجنين فأر عمر 13 يوم من الحمل ، من المجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، يوضح الضرر في طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة الغشائية ML ، الطبقة الحافية MAL ، (ملون H & E) ، 40X .

إذ لوحظ في الطبقة الغشائية تنكس و تنخر و تجمع للخلايا, مع ظهور الفراغات واضحة في الطبقة الحافية , وفقدان واضح لحالة التنظيم في الخلايا (صورة 4- 30) .

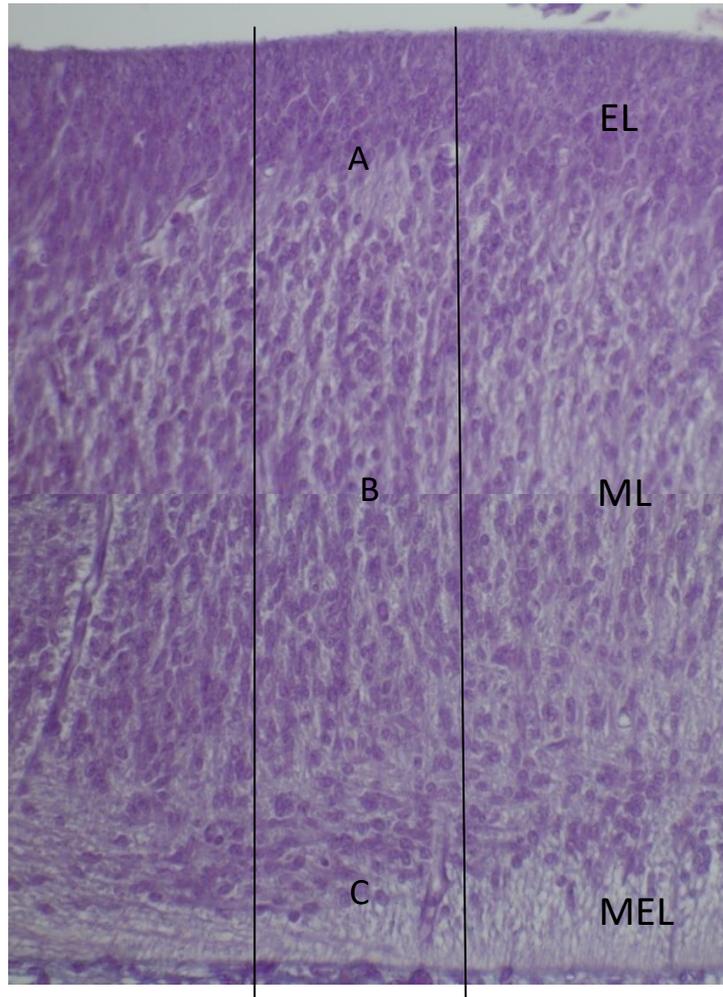


صورة 4-30 : A- الجزء A من صورة 29 يمثل طبقة البطانة العصبية EL والطبقة الغطائية ML، (ملون (100X (H&E) .

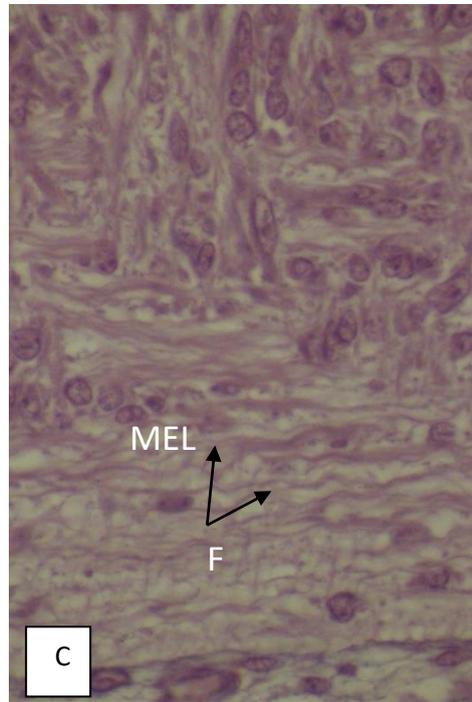
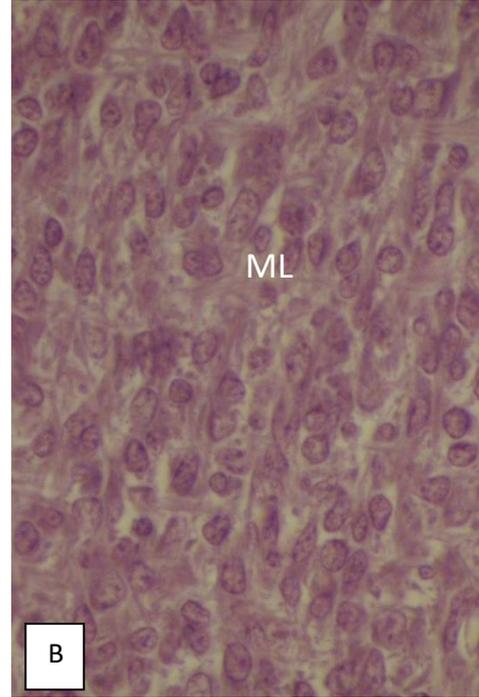
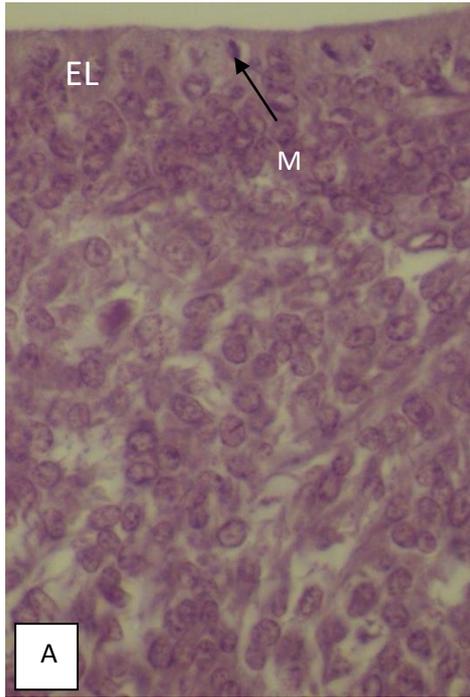
B-الجزء B من صورة 29 ويمثل الطبقة الغطائية ML والطبقة الحافية MEL ، (ملون (100X (H&E).

يتبين في المقطعين A و B التنكس DE ، التنخر N ضمور الخلايا A ، تجمع الخلايا Ag.

اما بالنسبة الى جدار الدماغ الخلفي في حالة التحكم فهو لا يختلف عن جدار الدماغين الامامي والمتوسط ومتكون من ثلاث طبقات ايضا (البطانية و الغشائية و الحافية) مع وضوح اكثر لترتيب الخلايا في الطبقات بصورة منظمة , وتمايز للالياف في الطبقة الحافية (صورة 4 - 31 و 4 - 32) .



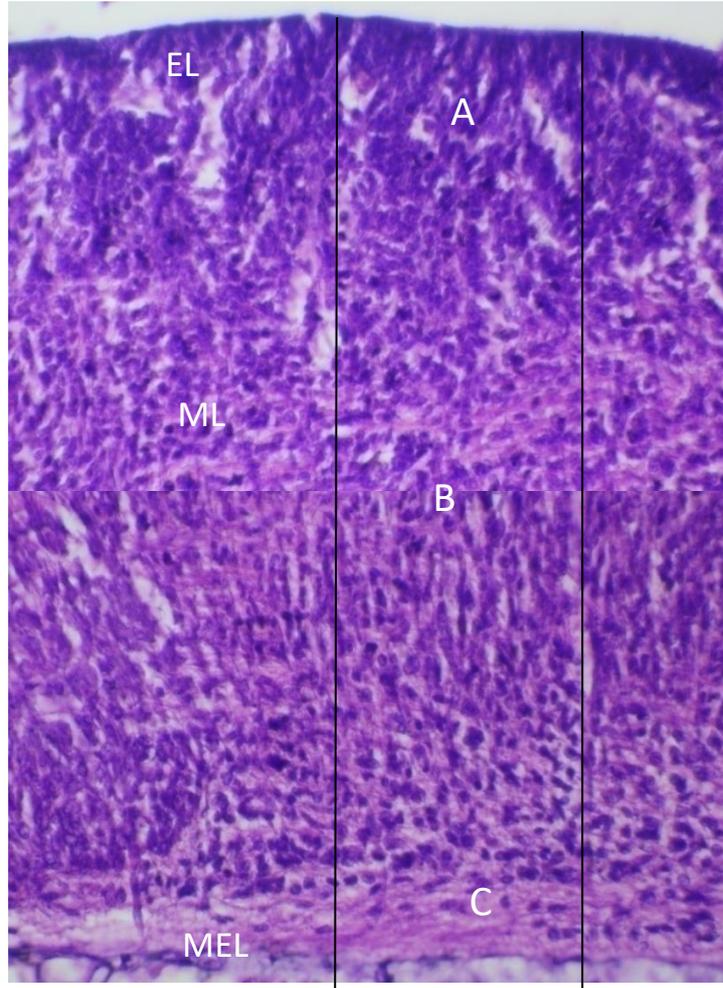
صورة 4 - 31 : مقطع طولي في الدماغ الخلفي لجنين فأر عمر 13 يوم من الحمل من مجموعة التحكم ، يبين طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة الغشائية ML ، الطبقة الحافية MAL ، ملون (H & E) ،
. 40X



صورة 4-32 : الجزء A من صورة 4-31 ويمثل طبقة البطانة العصبية EL والطبقة الغطائية ML ، يوضح الخلايا النشطة انقساميا M ، (ملون (H&E) 100X) .

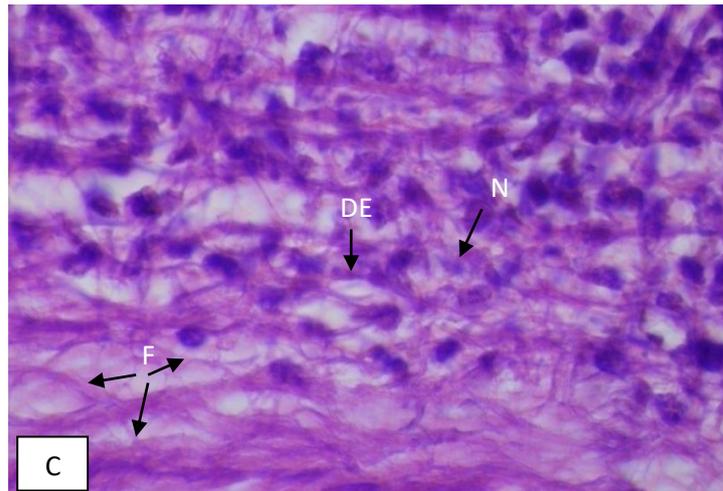
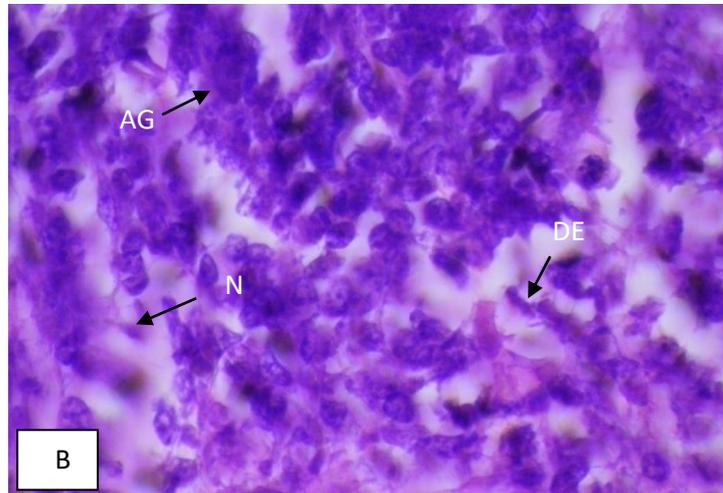
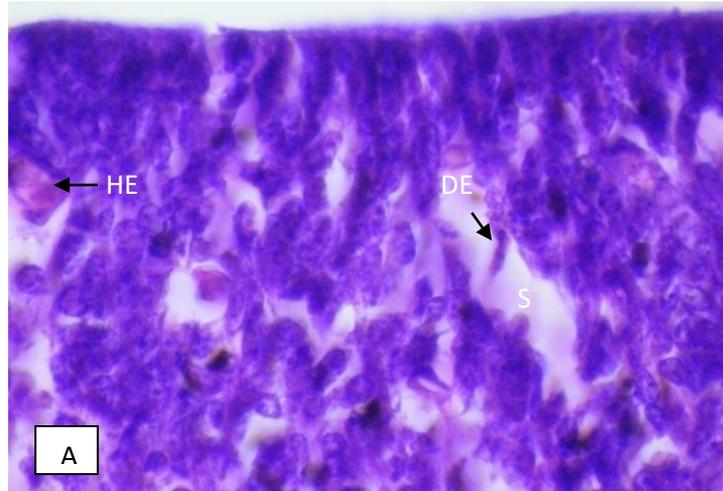
الجزء B من صورة 4-31 ويمثل الطبقة الغطائية ML ، يوضح تنظيم الخلايا ، (ملون (H&E) 100X) .

الجزء C من صورة 4-31 ويمثل الطبقة الحافية MEL ، يوضح الالياف (F) ، (ملون (H&E) 100X) .
اما بالنسبة لجدار الدماغ الخلفي في حالة المعاملة بالعقار فهو يتكون من نفس طبقات جدار
الدماغ الخلفي في مجموعة التحكم (البطانة العصبية و الغطائية و الحافية) , مع وجود اضرار
نسجية واضحة في جداره (صورة 4-33) .



صورة 4-33 : مقطع طولي في الدماغ الخلفي لجنين فأر عمر 13 يوم من الحمل من مجموعة الفئران المعاملة
بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم , يبين الضرر في طبقة البطانة العصبية EL ، الطبقة
الغطائية ML ، الطبقة الحافية MEL ، (ملون (H & E) ، 40X) .

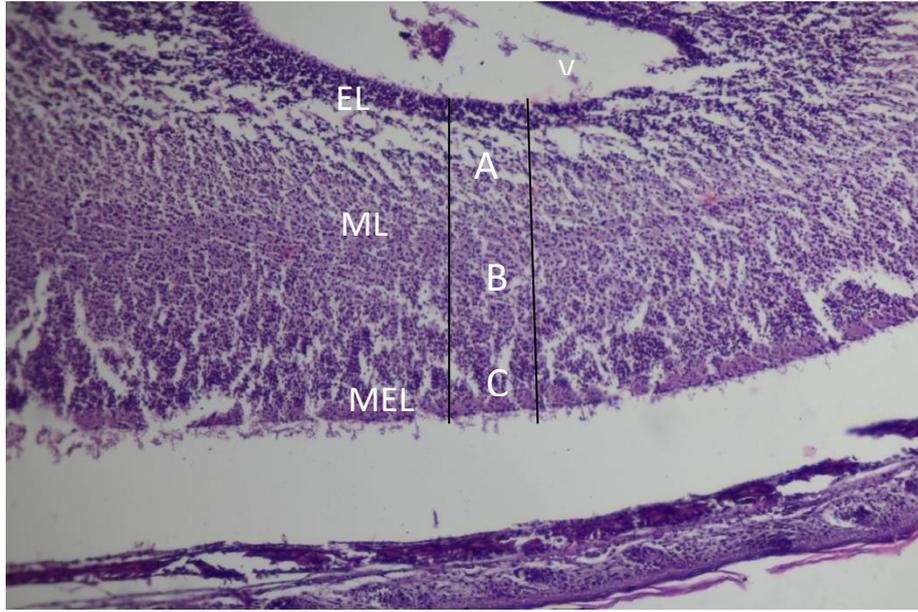
وبالإضافة الى حالات التنكس والتنخر وتجمع الخلايا , وفقدان تنظيمها فقد لوحظ حدوث
نزف دموي Hemorrhage خفيف (صورة 4-34) .



صورة 4- 34 : الجزء A من 4- 33 ويمثل طبقة البطانة العصبية EL ، والطبقة الغشائية ML ، (ملون (H&E) 100X) .
الجزء B من صورة 4- 33 ويمثل الطبقة الغشائية ML ، 100X . الجزء C من صورة 4- 33 ويمثل الطبقة الحافية MEL .
(ملون (H&E) 100X) . يتوضح في A ، B ، C ، ، التنكس DE و ظهور الفراغات S و التخرن و تجمع الخلايا
AG و نزف دموي HE والالياف F .

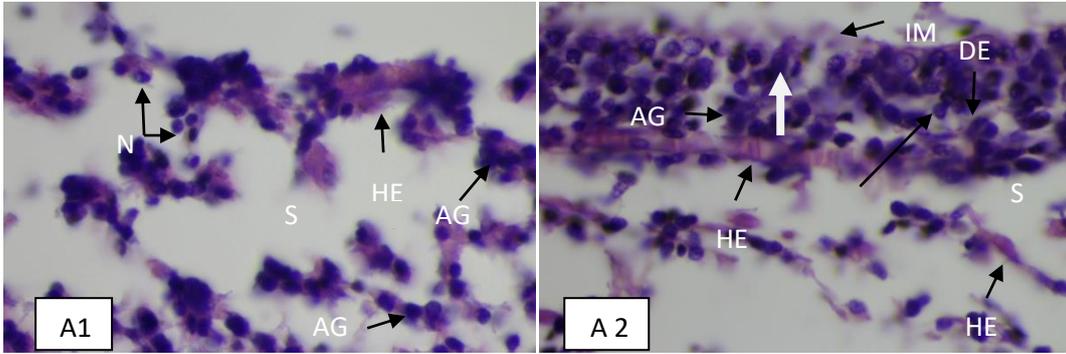
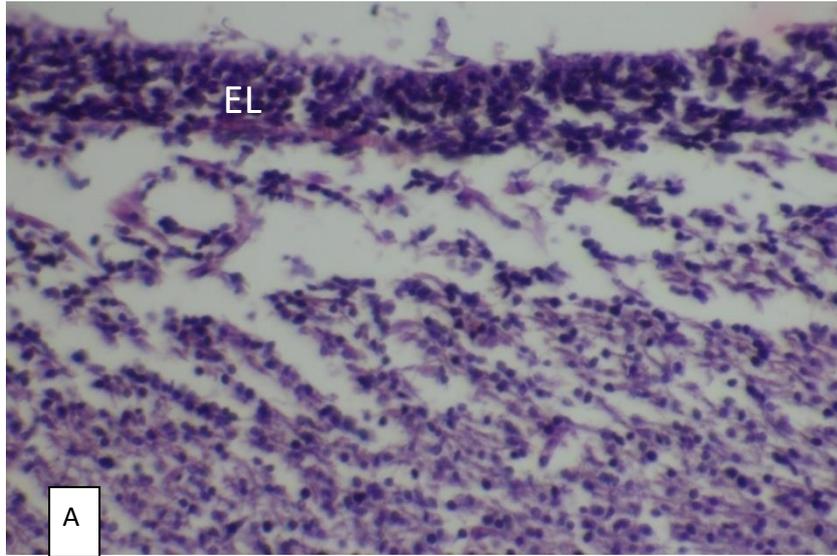
4-2-3 اليوم الثامن عشر من الحمل 18th day of Gestation

لا يختلف جدار دماغ جنين فأر عمر 18 يوما حمل في فئران التحكم نسيجيا عنه في حالة التحكم للعمر السابق ولكن معاملة الجنين بعقار كاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ادت الى تأثيرات اكثر وضوحا على جدار الدماغ من العمر السابق إذ اوضح الفحص النسجي لجدار الدماغ الامامي (صورة 4-35)

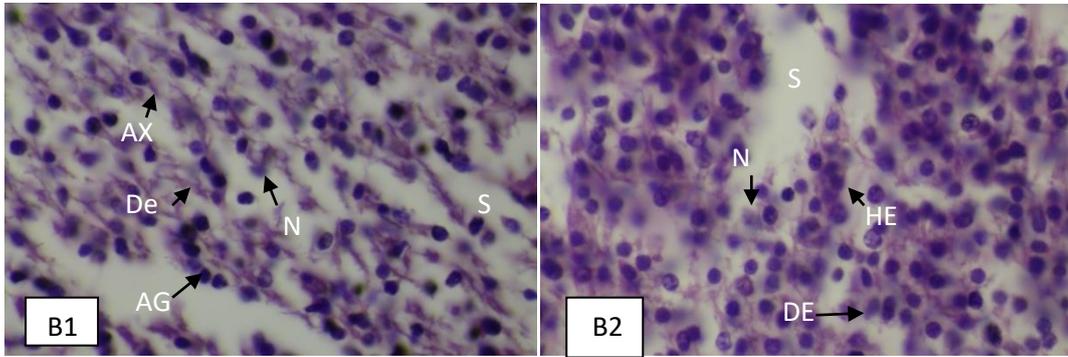
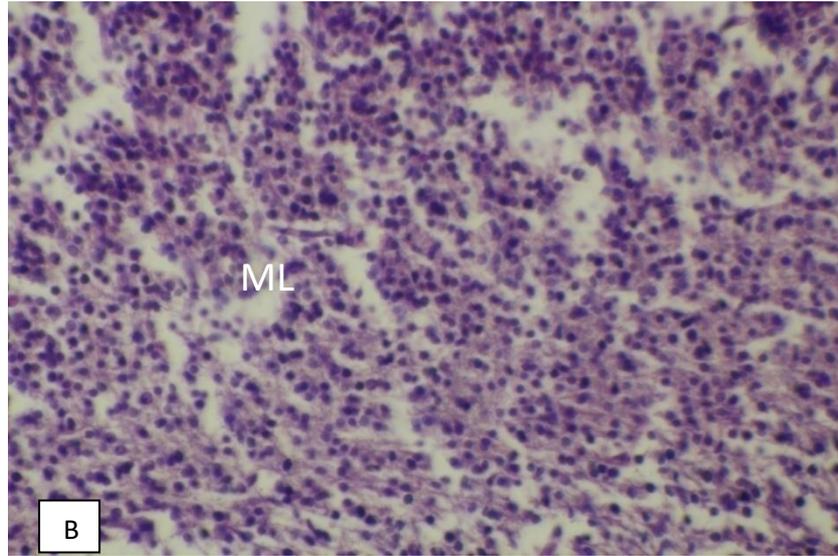


صورة 4-35 : مقطع طولي للدماغ الامامي في جنين فأر عمر 18 يوم من الحمل معامل بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، يوضح الضرر في نسيج جدار الدماغ و البطين V و البطانة العصبية EL و الطبقة الغشائية ML و الطبقة الحافية MEL ، (ملون (H & E) ، (10X) .

تمزق واضح في الغشاء الداخلي Internal membrane الذي تستند عليه خلايا البطانة العصبية Ependymal cells ، مع تبعثر خلاياها وعدم انتظامها كصف مميز وتبعثر الخلايا الواقعة تحت البطانة العصبية وتجمع قسم منها بشكل مجاميع صغيرة من الخلايا و اصطفاها بشكل اشربة صغيرة ، مع ظهور تنخر Necrosis ، ووجود احتقان دموي واضح بين الفراغات التي ظهرت بسبب التنخر الذي حدث في الخلايا ، والاضرار النسجية الاخرى التي ذكرت سابقا (صورة 4-36) .



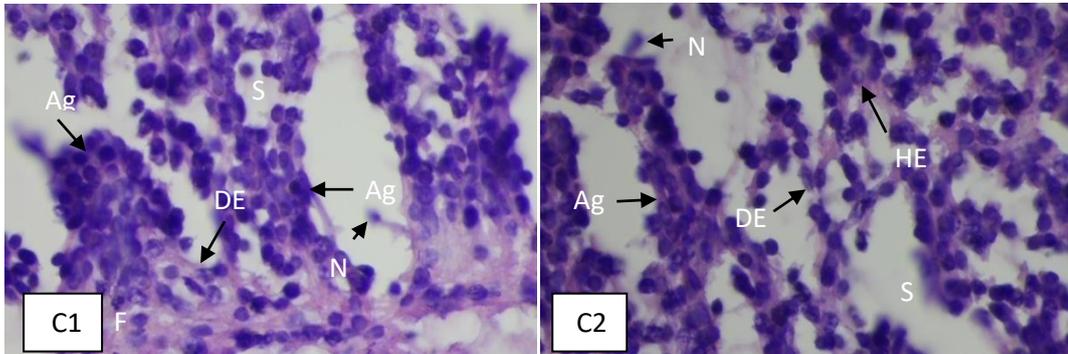
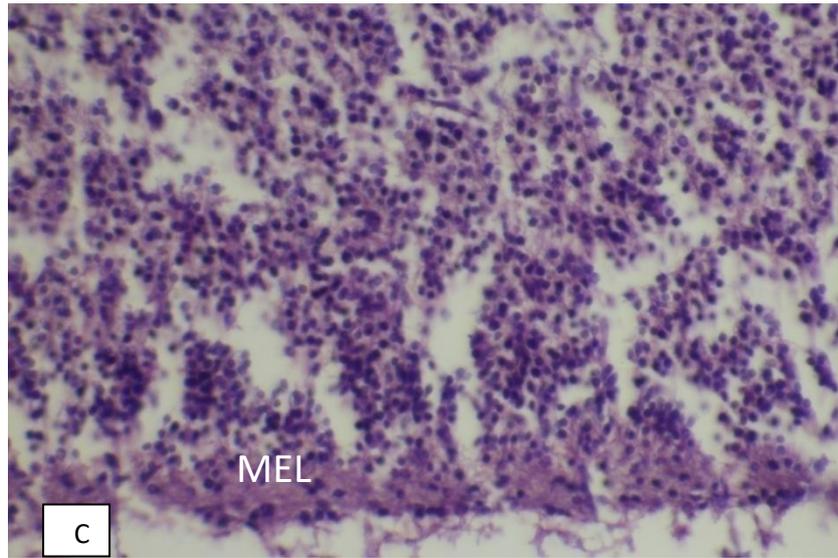
صورة 4-36 : الجزء A يمر خلال طبقة البطانة العصبية EL ، 40X . A1-، (ملون (H&E) 100X) .
A2-100X، (ملون (H&E) 100X) . يوضح تمزق الغشاء الداخلي IM و تبعثر خلايا البطانة العصبية
السهم المؤشر ← و تجمع الخلايا AG و وجود الفراغات S و الاحتقان الدموي HE و التخر N
والتنكس DE.
مما أثر على اتجاه المحوار Axon والتشجرات Dendrites للخلايا العصبية التي ظهرت
بصورة متفرقة وغير منتظمة في ترتيبها في المنطقة الغشائية (صورة 4-37) .



صورة 4- 37 : الجزء B من صورة 4- 35 يمر خلال الطبقة الغشائية ML ، 40X . B1- (ملون (H&E)
100X B2- (ملون (H&E) 100X .

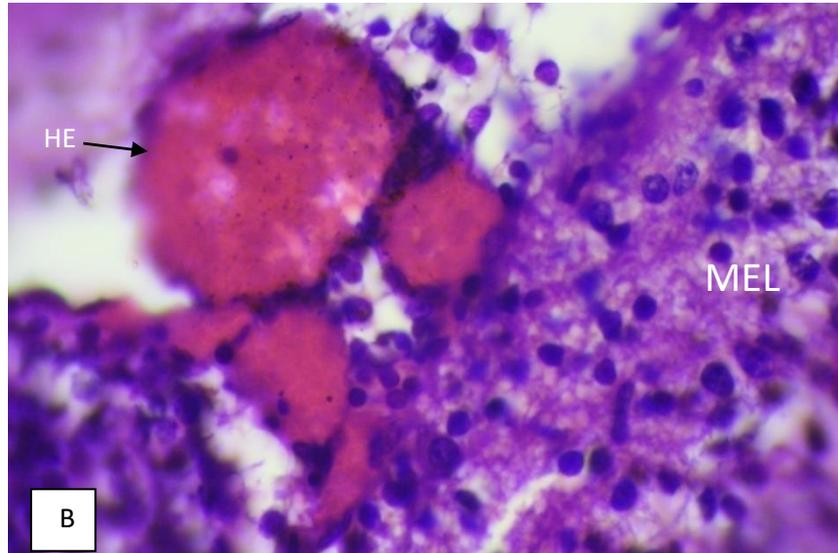
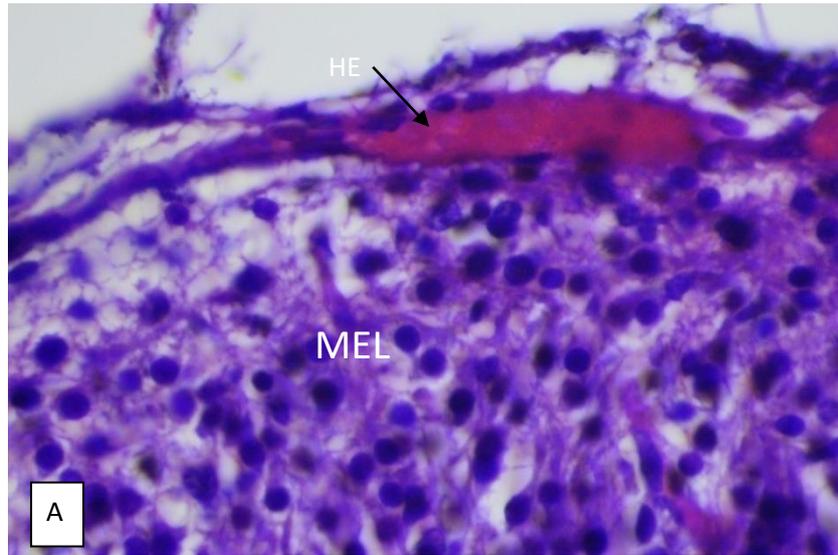
يلاحظ فيها تجمع الخلايا AG و وجود الفراغات S و الاحتقان الدموي HE و التنخر N و المحوار AX
والتشجرات De و التنكس DE .

أما في نهاية المنطقة الغشائية من جدار الدماغ الامامي فلو حظ تجمع الخلايا العصبية بأشكال
مختلفة منها شريطية وكتلية أو وجودها بصورة مبعثرة مع وجود واضح للفراغات وتداخلها مع
المنطقة الحافية (صورة 4- 38) .



صورة 4-38 : الجزء C من 4-35 يمر خلال نهاية الطبقة الغشائية ML والطبقة الحافية MEL ، 40X ،
C1- (ملون (H&E) 100X) -C2 (ملون (H&E) 100X) ، يبين تجمع الخلايا Ag ووجود الفراغات S ،
الاحتقان الدموي HE و التخرن N و الالياف F .

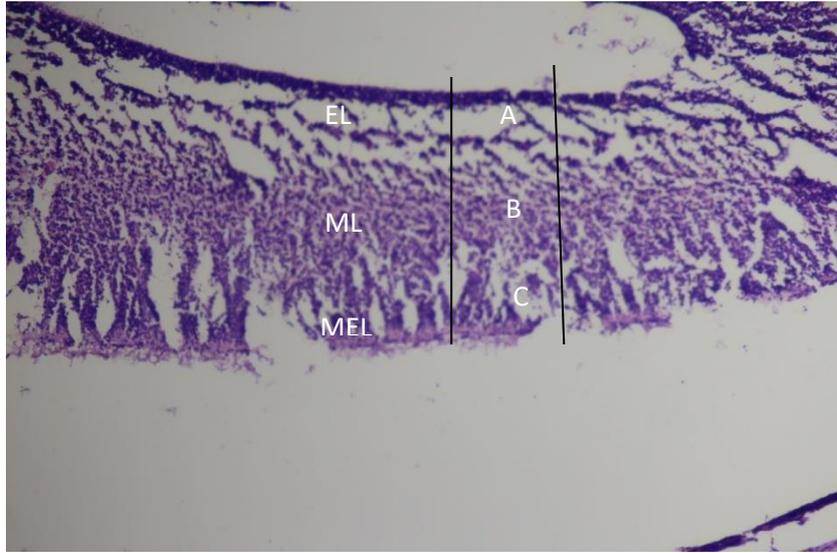
كما لوحظ احتقان دموي واضح في الطبقتين الغشائية والحافية وفي المنطقة المحيطة بالطبقة
الحافية لجدار الدماغ الامامي مع ظهور تفجي Vaculation في الطبقة الحافية (صورة 4-39).
(.



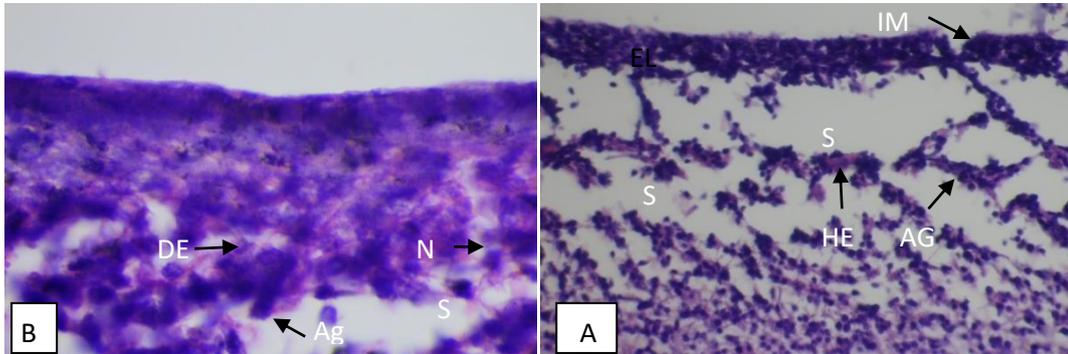
صورة 4-39 : مقطع طولي للطبقة الحافية في جدار الدماغ الامامي في جنين فأر عمر 18 يوم من الحمل
معامل بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، يوضح الاحتقان الدموي HE ملون (H & E)

. 100X-B ، 100X-A .

اما بالنسبة للدماغ المتوسط في جنين فأر عمر 18 يوماً حملاً والمعامل بالعقار فقد بدا الضرر أكثر نوعاً ما (صورة 4-40) مع زيادة في تنخر جدار الدماغ في الطبقتين الغشائية والحافية ، إضافة الى عدم انتظام الخلايا وتبعثرها ، ووجود الخلايا الميتة ، ووضوح الاحتقان الدموي ، ووجود مساحات من الفراغات بين تجمعات الخلايا العصبية ، وظهور التفجى بين خلايا الطبقات وخصوصاً الطبقة الحافية (صورة 4-41) .

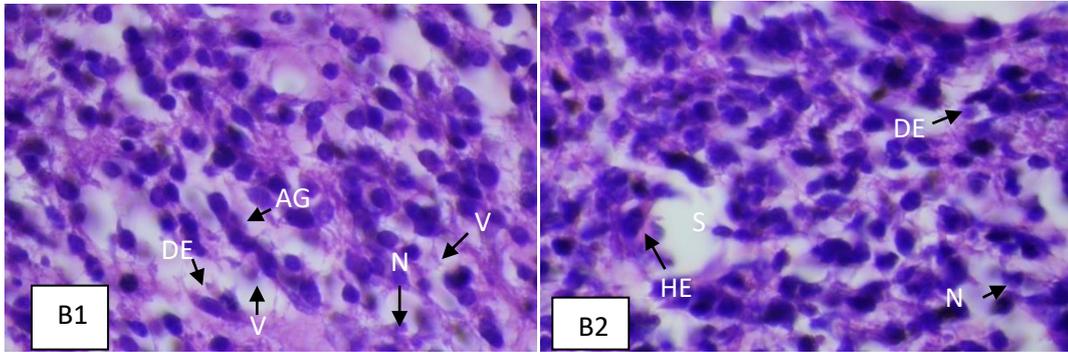
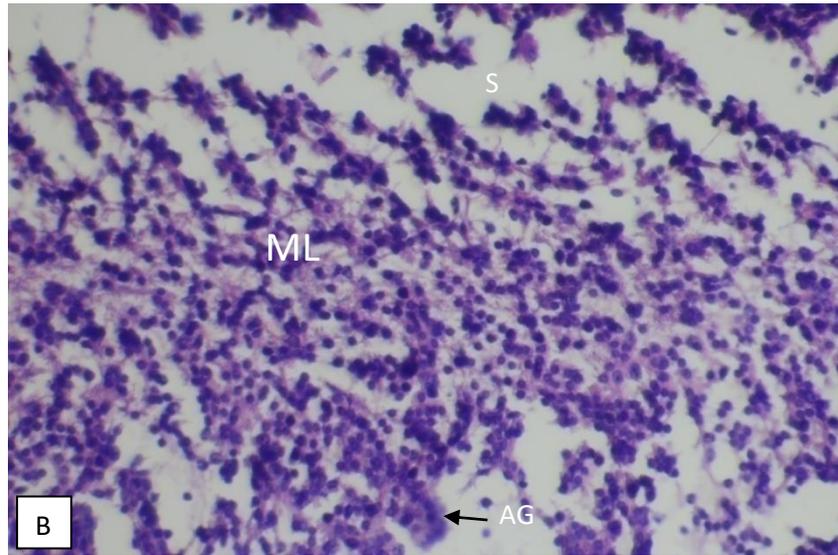


صورة 4-40 : مقطع طولي للدماغ الوسطي في جنين فأر عمر 18 يوم من الحمل معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg ، يوضح الضرر في نسيج جدار الدماغ ، البطانة العصبية EL ، الطبقة الغشائية ML ، الطبقة الحافية MEL ، ملون (H & E) ، 40X .



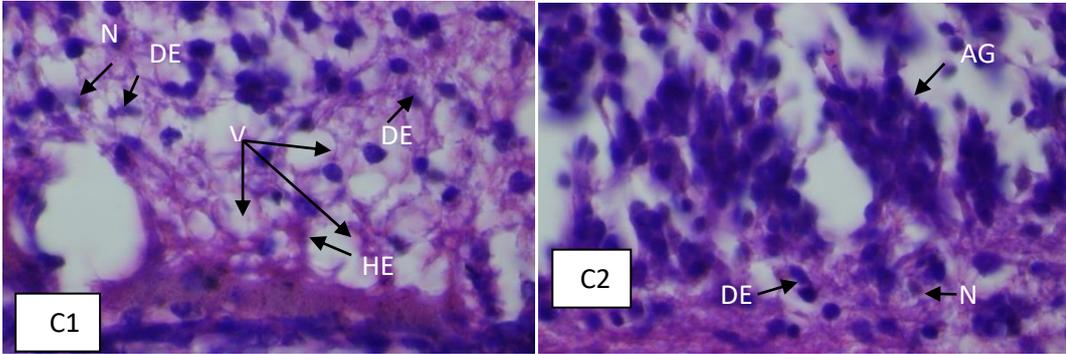
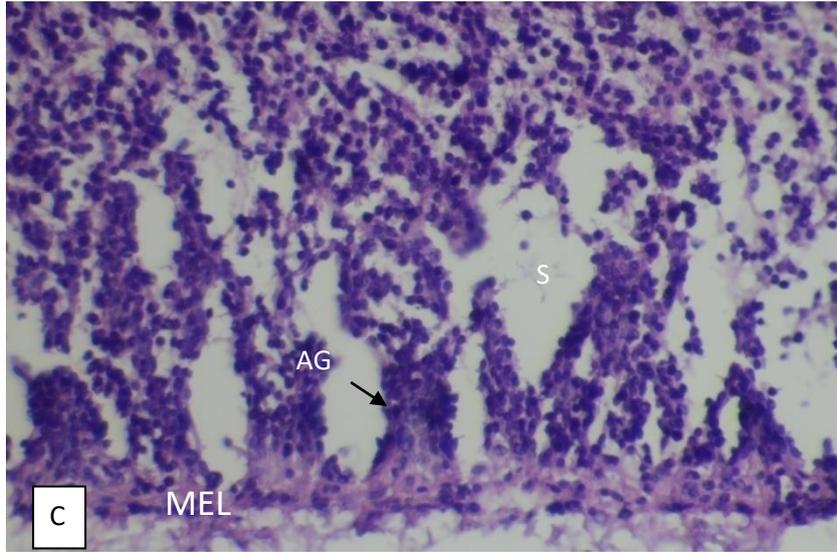
صورة 4-41 : الجزء A من صورة 4-40 يمر خلال طبقة البطانة العصبية EL ، 40X ، 100X-B ، يوضح تمزق الغشاء الداخلي IM و تجمع الخلايا AG و الاحتقان الدموي HE و وجود الفراغات S و التنخر N و التنكس DE .

وفي المنطقة الغشائية لجدار الدماغ المتوسط لوحظ تأثير واضح على ترتيب الخلايا وامتداد محاورها و تشجراتها باتجاهات مختلفة و التنكس في النسيج و التنخر و ظهور الفراغات و تجمع الخلايا , و الاحتقان الدموي و التفجى (صورة 4-42) .



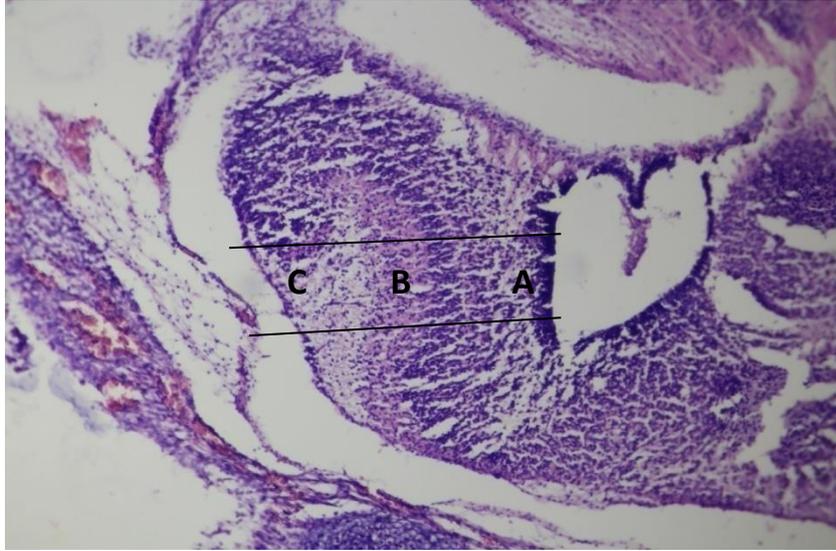
صورة 4- 42 : الجزء B من صورة 4- 40 يمر خلال الطبقة الغشائية ML،، (ملون (H&E) 40X)
100X -B2 100X -B1 يوضح تجمع الخلايا AG و الاحتقان الدموي HE و وجود الفراغات S
و التنخر N و التنكس DE و التفجي V .

وظهرت الخلايا في اسفل الطبقة الغشائية متداخلة مع الطبقة الحافية لجدار الدماغ المتوسط
ومرتبة بشكل كتل عمودية تفصلها مساحات نجمت من الاضرار التي حلت بالخلايا وموتها , مع
وضوح التفجي في المنطقة الحافية (صورة 4- 43) .



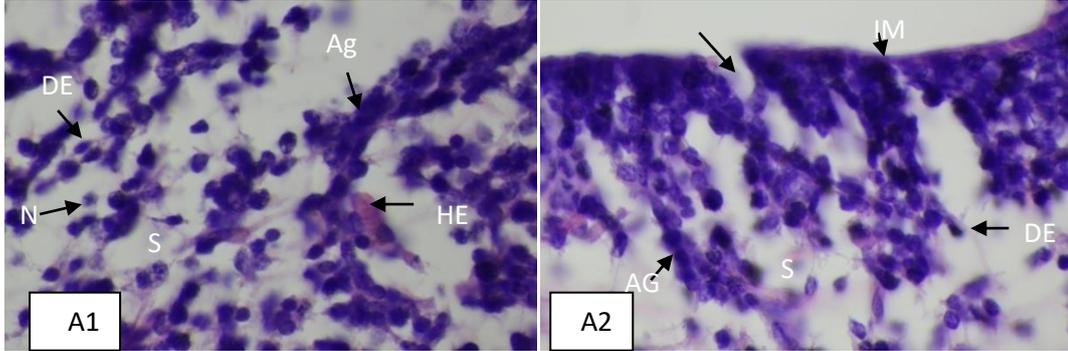
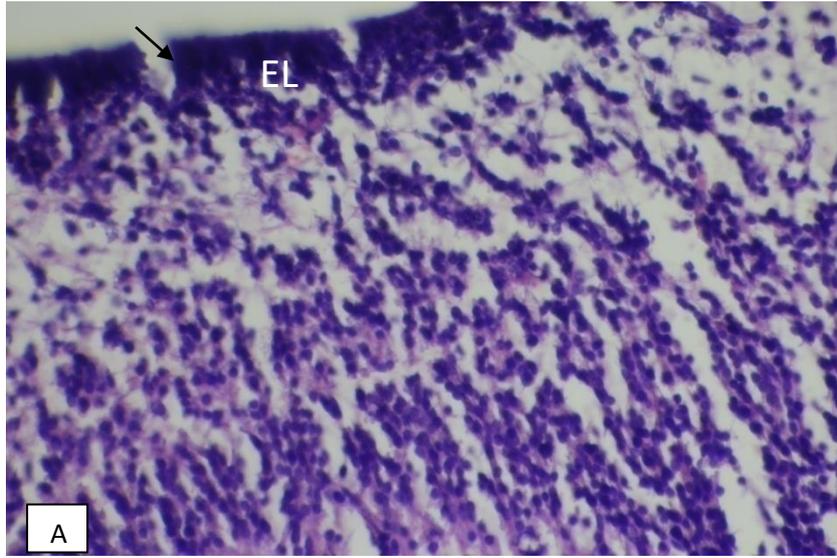
صورة 4- 43: الجزء C من صورة 4- 41 يمر خلال الطبقة الحافية MEL ، (ملون (H&E) (40X) .
100X-C1 100X-C2 يوضح تجمع الخلايا AG و وجود الفراغات S و التخر N و التنكس DE و
التفجي V و الاحتقان الدموي HE .

وفيما يتعلق بجدار الدماغ الخلفي لجنين فأر عمر 18 يوما من الحمل والمعامل بالعقار فقد
كان الضرر واضحا في نسيجه (صورة 4- 44) .



صورة 4-44 : مقطع طولي للدماغ الخلفي في جنين فأر عمر 18 يوم من الحمل معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم /كغم ، يبين الضرر في نسيج جدار الدماغ ، البطانة العصبية EL ، الطبقة الغشائية ML ، الطبقة الحافية MEL ، ملون (H & E) 10X .

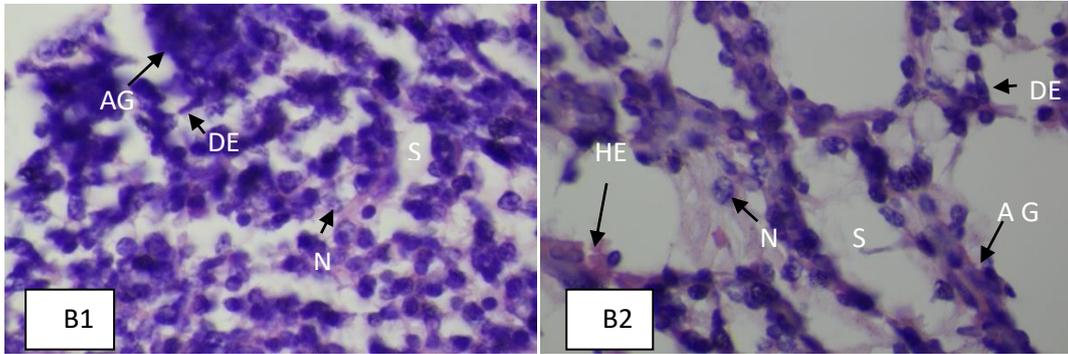
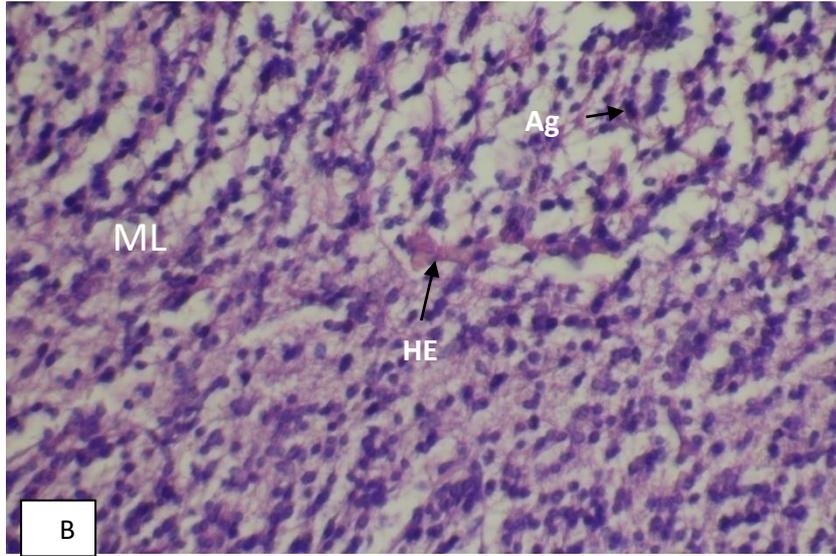
بالرغم من ان الضرر في نسيج جدار الدماغ الخلفي لا يختلف كثيرا عنه في نسيج الدماغين الامامي والمتوسط لهذا العمر ، الا انه وجد حدوث تمزق كثير في الغشاء القاعدي الذي تستند عليه البطانة العصبية ، مع ظهور فراغات واضحة بين خلايا تحت البطانة العصبية وفقدانها الترتيب وتوزيعها بشكل مجاميع صغيرة أو انتشارها فرادى (صورة 4-45) .



صورة 4- 45 : الجزء A من صورة 4-44 يمر خلال طبقة البطانة العصبية ، (ملون (H&E) 40X) .

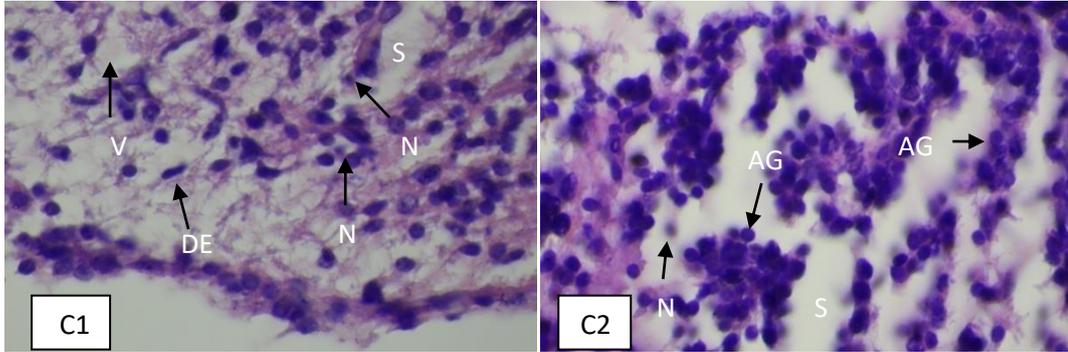
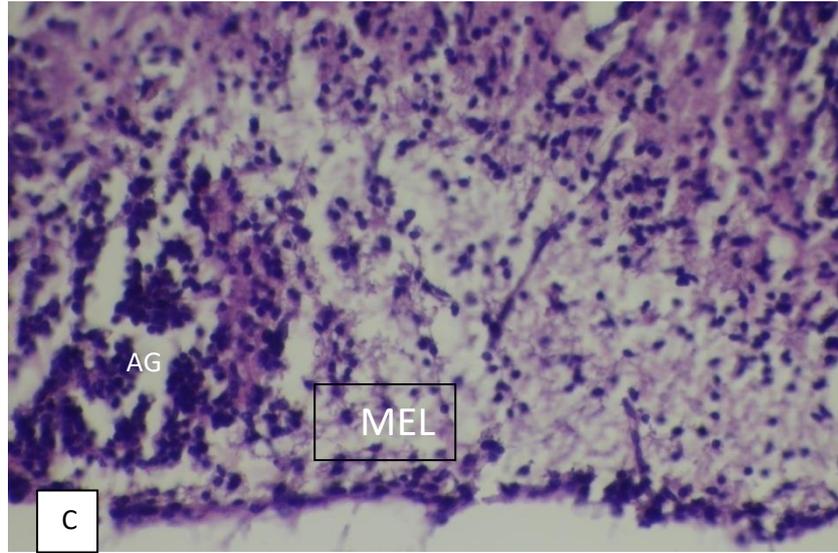
100X-A1 ، 100X-A2 يتوضح فيه تمزق الغشاء الداخلي IM السهم ← و تجمع الخلايا AG والتكس DE و التنخرN والاحتقان الدموي HE ، الفراغات S .

ويمكن ملاحظة ترتيب الخلايا العصبية على شكل تجمعات صغيرة مرتبة بصورة شبكية , مع الاحتقان الدموي المتزايد في المنطقة الغشائية لجدار الدماغ الخلفي (صورة 4- 46) .



صورة 4- 46 : الجزء B من صورة 4- 44 يمر خلال الطبقة الغطائية ML، ملون (H&E) (40X) .
100X-B2 100X-B1 , يوضح تجمع الخلايا AG و التنكس DE و التنخر N و الفراغات S.

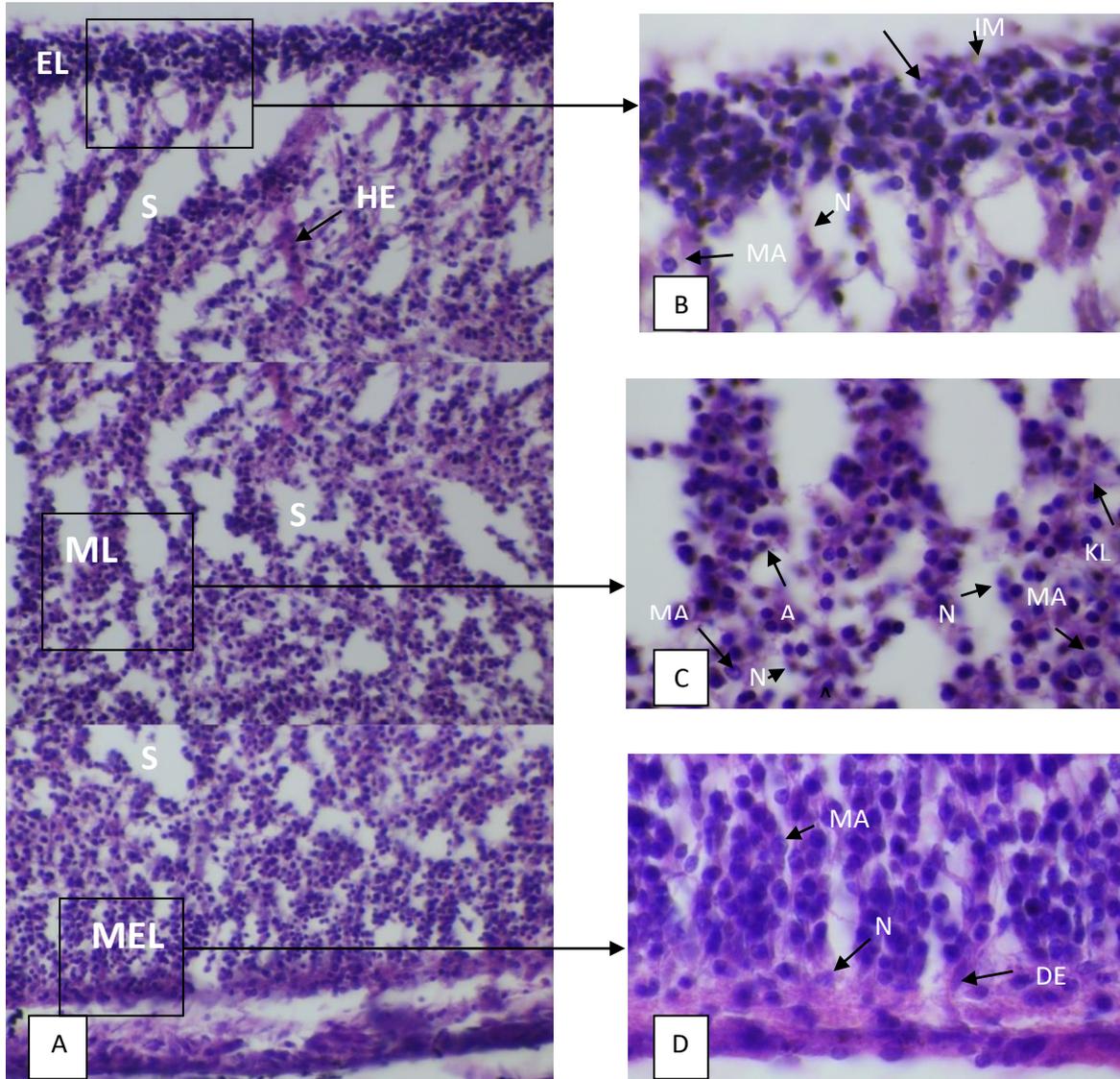
ولوحظ تجمع عدد من الخلايا العصبية في المنطقة الحافية المتداخلة مع المنطقة الغطائية و
والاحتقان الدموي , واثرا العقار على شكل الخلايا إذ لوحظ تغير واضح في شكل كثير من الخلايا
العصبية وتحولها الى خلايا مغزلية الشكل تقريبا مع وجود احتقان دموي واسع (صورة 4- 47)



صورة 4- 47 : الجزء C من صورة 4- 44 يمر خلال الطبقة الحافية MEL ، (ملون (H&E) (40X) .
صورة 4- 100X-D ، 100X-E ، يتوضح فيه تجمع الخلايا AG و التنكس DE و التخرن N و الفراغات S والتفجي
.V

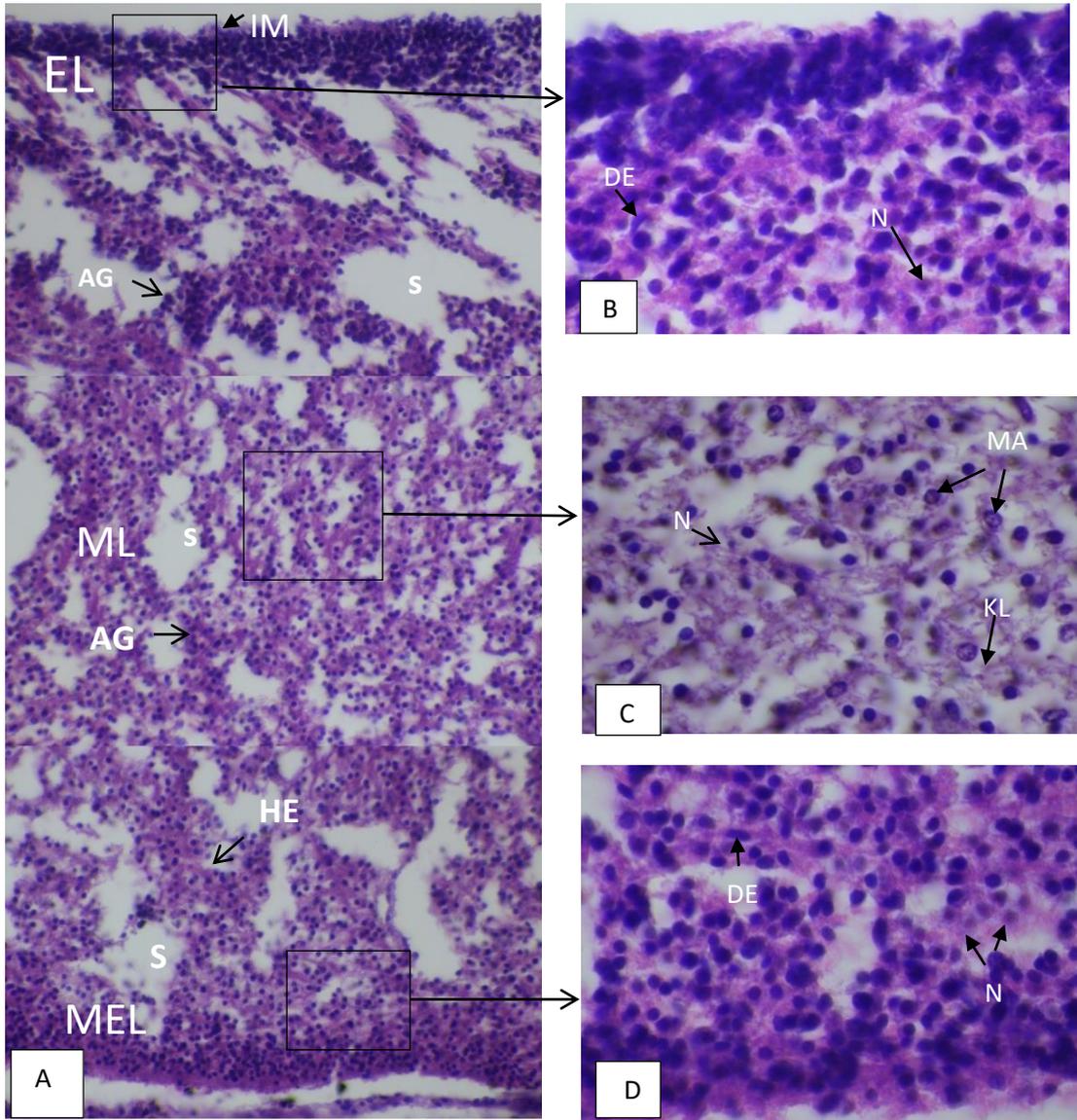
Effect of Carbamazepine 15 mg/kg on the Brain of the newborn mouse

لقد كان تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم اشد وضوحا على دماغ الفأر حديث الولادة , وهو لا يقل ضررا عما وجد في جنين عمر 18 يوما حملا , وقد شمل الضرر اجزاء الدماغ الثلاثة (الامامي والمتوسط والخلفي) , ابتداءً من خلايا البطانة العصبية فقد لوحظ تمزق واضح للغشاء القاعدي , وعدم انتظام خلايا البطانة العصبية كصف واحد من الخلايا , وكذلك لوحظ تبعثر شديد لخلايا الطبقة الغشائية وانتشار الفراغات الواسعة بينها , ووجود تجمعات متباينة الاشكال من خلاياها , مع وجود حالات التنكس والتخثر , ووضوح حالات لتحلل النواة Karyolysis , ووجود خلايا منفصلة Detached تمثل خلايا بلعمة Macrophages , ولوحظت زيادة في الاحتقان الدموي , اضافة الى ذلك وجد تفجى يكثر في الجزء القاصي Distal part (نهاية الطبقة الحافية) من جدار الدماغ (صورة 4-48 و 49-4 و 4-50) .

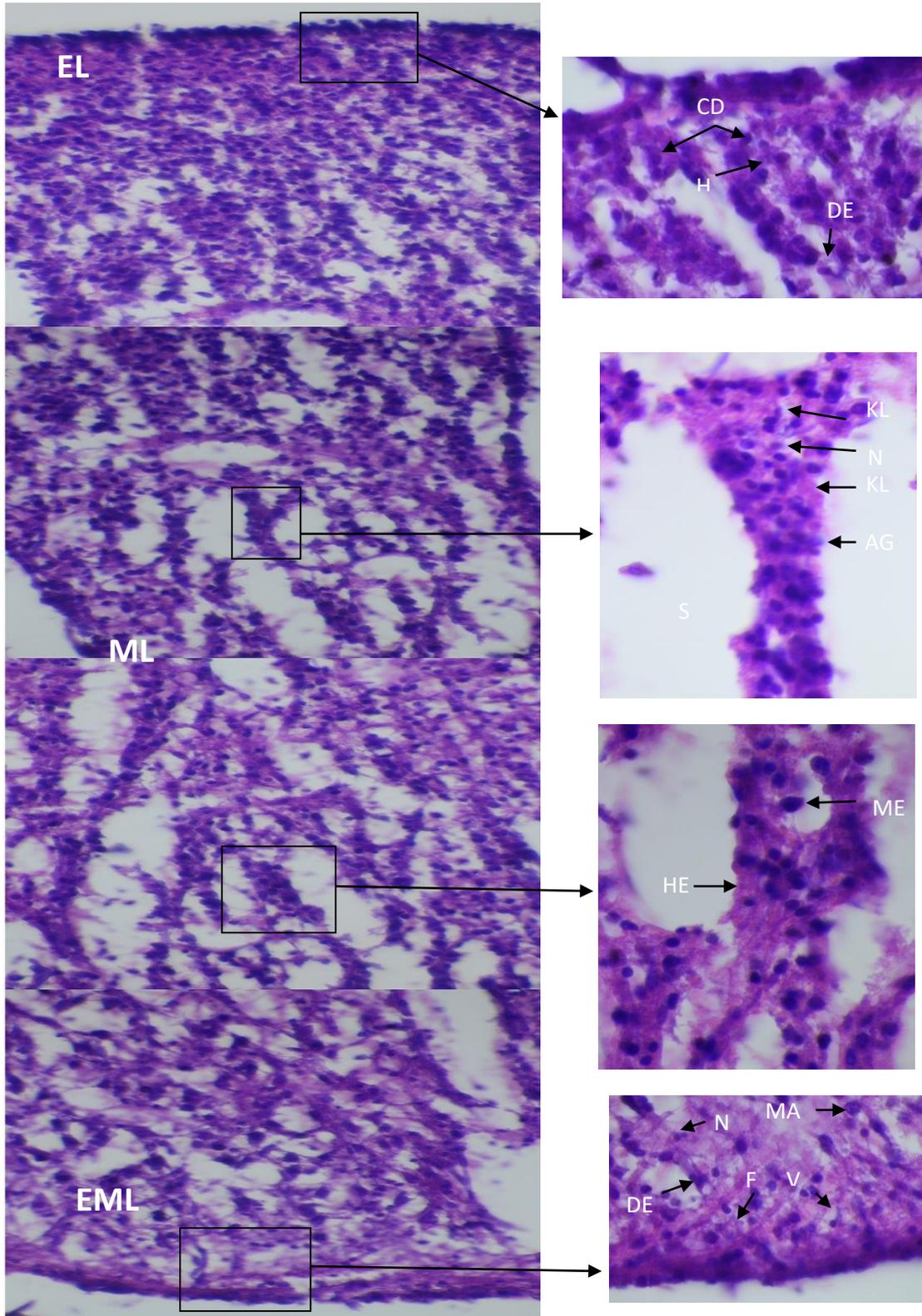


صورة 4- 48 : مقطع طولي للدماغ الامامي في فأر حديث الولادة معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم - A (ملون (H&E) (40X) ، 100X-B ، 100X-C ، 100X-D لاحظ تمزق الغشاء

الداخلي IM وتبعثر خلايا البطانة العصبية السهم ← و التنخر N ، التنكس DE و خلايا بلعمية MA و فراغات S والاحتقان الدموي HE و تحلل النواة KL .



صورة 4- 49 : مقطع طولي للدماغ الوسطي في فأر حديث الولادة معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ، A - (ملون (H&E) (40X) ، 100X-B ، 100X-C ، 100X-D ، يبين تمزق الغشاء الداخلي ← IM ، الاحتقان الدموي HE ، خلايا بلعمية ME ، فراغات S ، تجمع الخلايا AG و التنخر N و التنكس DE و تحلل النواة KL .



صورة 4- 50 : مقطع طولي للدماغ الخلفي في فأر حديث الولادة معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم ، A- (ملون (H&E) (0X4) ، 100X-B ، 100X-C ، 100X-D . يوضح تمزق الغشاء الداخلي IM السهم ← و تجمع الخلايا AG و التنخرN ، التنكس DE و تحلل النواة KL و خلايا بلعميةME وفراغات S والاحتقان الدموي HE و التفجي V.

4-4 اوزان الأجنة Weight of Embryo

بينت نتائج التحليل الاحصائي (جدول 4- 1) في الدراسة الحالية للأجنة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم خلال مدة الحمل والتي تم قياس اوزانها من عمر (13 و 18) يوما ومقارنتها مع اوزان اجنة مجموعة التحكم ولفس الاعمار بأنه لا توجد فروقات دالة احصائية بالرغم من وجود انخفاض في متوسط اوزان مجموعة المعاملة مقارنة مع مجموعة التحكم . كان معدل اوزان الاجنة المجموعة المعاملة ذات عمر 13 يوما حملا (0.13 ± 0.06) غم مقارنة مع معدل اوزان اجنة مجموعة التحكم ولفس العمر (0.19 ± 0.03) غم . اما معدل اوزان الاجنة المجموعة بالعقار ذات عمر 18 يوما حملا (0.98 ± 0.31) غم مقارنة مع معدل اوزان اجنة مجموعة التحكم ولفس العمر (1.11 ± 0.17) غم .

جدول (4- 1) معدل اوزان الاجنة مجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم ومجموعة التحكم مقاسة بالغم .

عمر الجنين باليوم	الوزن غم Mean \pm SD	
	معاملة	تحكم
13	0.13 ± 0.06	0.19 ± 0.03
18	0.98 ± 0.31	1.11 ± 0.17

110= n

5-4 تأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم على مبيض الفأر

Effect of Carbamazepine 15 mg/kg on the mouse ovary

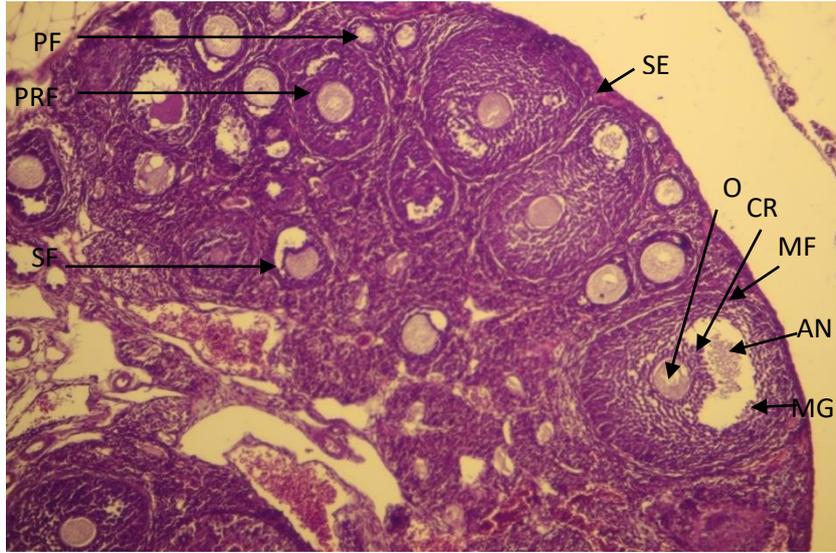
ظهر مبيض الفأر في حالة التحكم مكونا من منطقة القشرة Cortex الخارجية الموقع والتي تحتوي على الجريبات المبيضية Ovarian follicles وفي مراحل نمو مختلفة كالجريبات الاولية Primordial follicles , والجريبات الابتدائية Primary follicles , والجريبات الثانوية Secondary follicles , والجريبات الناضجة Mature follicles أو

جريبات كراف Graafian follicles التي يظهر فيها الغار Antrum والتاج المشع Corona radiate والغشاء الحبيبي Granulosa membrane والخلية البيضية Oocyte , توجد الجريبات في النسيج الاساسي للمبيض ويدعى سدى المبيض Ovarian stroma الذي يتكون من شبكة من الياف النسيج الضام والخلايا المولدة للالياف Fibroblast , اما بالنسبة للسطح الحر لطبقة القشرة فيدعى بالظهارة السطحية Surface epithelium التي تكون بشكل طبقة من الخلايا المكعبة الشكل Cuboidal cells , يوجد تحتها مباشرة طبقة من نسيج ضام كثيف Dense connective tissue .

اما المنطقة الداخلية فتدعى اللب Medulla الذي يتكون من نسيج ضام ليفي مطاط مفكك Loose fibroelastic connective tissue يحتوي على عدد من الاوعية الدموية (صورة 4-51 , 4-52) .



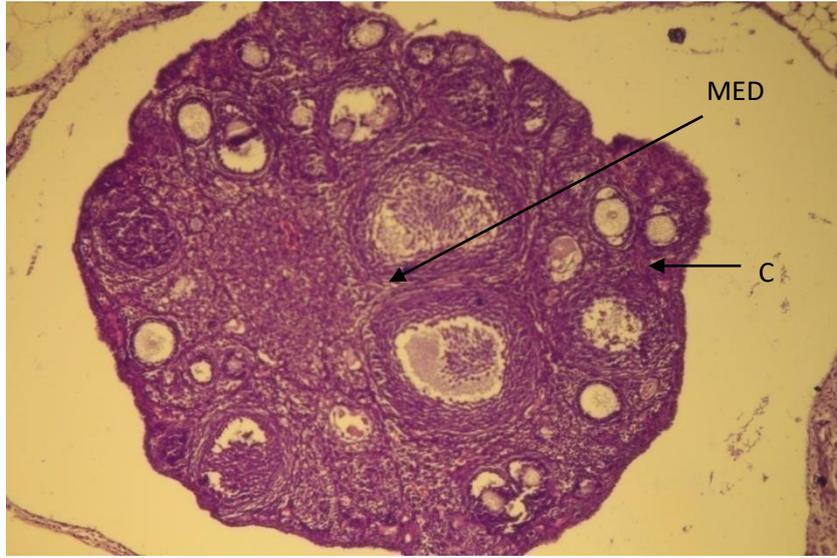
صورة 4-51 : مقطع عرضي في مبيض الفأر لمجموعة التحكم يوضح فيه القشرة C و اللب MED و المسراق المبيضي Ms , (ملون (H & E) - (4X) .



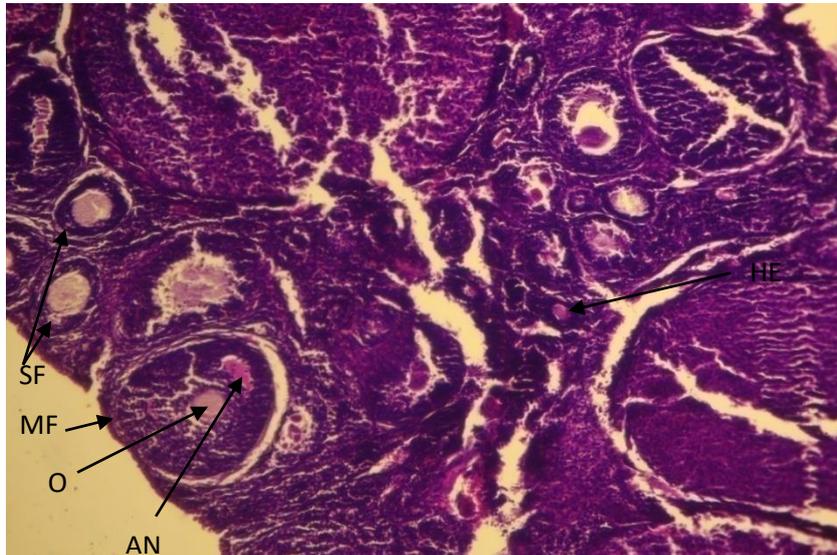
صورة 4-52- جزء مكبر من المقطع 4-51 لمجموعة التحكم , يبين الظهارة السطحية SE و جريب اولي PF و جريب ابتدائي PRF و جريب ثانوي SF و جريب ناضج MF و خلية بيضية O و الغار AN و التاج المشع CR و الغشاء الحبيبي MG . ملون (H & E) - 10 X .

اما بالنسبة لتأثير عقار الكاربامازيبين على مبيض الفأر فلو حظ حدوث ضرر في نسيج قشرة المبيض ولبه متمثلا بحدوث تحطم في الظهارة السطحية وتتكس Degeneration وتخر Necrosis واحتقان دموي مع حدوث تفكك في نسيج المبيض يخلف وجود فراغات فيه .

اما بالنسبة لجريبات المبيض فتبدو اقل عددا منها في مجموعة التحكم وحدث ضرر في الجريبات الاولية والابتدائية والثانوية والناضجة التي ظهر فيها صغر الغار وحدث تحطم في طبقة التاج المشع (صورة 4-53 , 4-54) .



صورة 4- 53- مقطع عرضي في مبيض الفأر معاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم / كغم , يوضح القشرة C و اللب MED . (ملون (H & E) , (4X) .



صورة 4- 54- جزء مكبر من المقطع 4- 53- لفأر معاملة , يوضح الاحتقان الدموي HE و جريب ثانوي SF و جريب ناضج MF و خلية بيضية O و الغار AN. (ملون (H & E) - (10 X) .

الفصل الخامس

المناقشة

5- المناقشة Discussion

بينت الدراسة الحالية جملة من النتائج حول عملية الغرس والتعصبين وتأثير عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/ كغم عليهما في أجنة ومواليد الفأر الابيض *Mus musculus* , اضافة الى تأثيره على مبيض الفأر الحامل وكما يلي :

5-1- الغرس والتفاعل الساقطي Implantation and Decidual reaction

كان من الواضح ومن خلال نتائج البحث الحالي عدم تعارض العقار المستخدم مع عملية الغرس التي حدثت في اليوم التاسع من الحمل والتي تعدّ من العمليات الاساسية في انجاح الحمل في مراحله الاولى وهذا ما توصل اليه عدد من الباحثين خلال تعريف الحمل الناجح في الحالة الطبيعية وخلال مراحله المختلفة ومنها مرحلة الغرس وما بعدها (Jones et al ., 2001 ; Heirngton et al ., 2009) إذ إنّ عملية الغرس في الفئران كانت قد بدأت خلال اليوم الخامس من الحمل (Das et al.,1994) , يعقب اتصال الكيسة الاريمية Blastocyst واحدة من العمليات المهمة لانجاح الحمل الا وهى عملية تكوين النسيج الساقطي Decidual tissue (Wang,et al., 2004 ; Parr, et al.,1986) والتي تميزت بزيادة عدد خلايا السدى الرحمى Decidual cells واكتنازها وتمايز الهيولي الخاص بها واعقب ذلك تراص هذه الخلايا ,وتتفق الدراسة الحالية مع مع ما ذكر في اعلاه في مجموعتي التحكم والمعاملة . ان زيادة اعداد خلايا السدى الرحمي هو نتيجة التأثيرات الهرمونية التي اثرت على الخلايا الاصلية وهى الخلايا المولدة للالياف الموجودة فى بطانة الرحم و تمايز هيوليها (Kleinfeld et al ., 1976) ,ان تمايز هذه الخلايا هو نتيجة لاكتساب الهيولي لعضيات هيولية منتجة للبروتين مثل الشبكة الاندوبلازمية الخشنة Rough endoplasmic reticulum وجهاز كولجى Golgi apperats والمقدرات Mitochondria حيث ان الخلايا الساقطية تكون خلال الحمل مسؤولة عن انتاج كثير من المواد مثل الدهون Lipids و الكلايوجين Glycogen (Schoenwolf et al ., 2009 ; Enders & Schlafke , 1967) والتي تعتبر مهمة فى ديمومة واستمرار الحمل (Sara et al., 2012) .

ان تراص خلايا النسيج الساقطي هو لاكتساب الغشاء الخلوى Celluar membrane لخلاياه لانواع من الترابط الخلوى (Jones et al ., 2007; Parr & Parr ,1986) والذى يساعد كما ذكر الباحثون الاخرون على عدم نفاذية النسيج الساقطي , وهذا سوف يمنع اية مواد

ضارة قادمة من الام من الوصول الى الجنين (Singh & Aplin, 2009) اضافة الى تموضع النسيج الساقطي كسد بوجه الاندفاع الزائد للجنين وخلاياه الغذائية Trophoblasts والتي عادة ما تهجر من الجنين الى نسيج الام ولكن ضمن نظام وعدد محسوب كما اشار الى ذلك كلا من (Osol & Mandala ,2009; Pijnenborg *et al.*, 2010) الذين اوضحوا ايضا أن الخلايا الغذائية وهجرتها تلعب دورا مهما كأحد العوامل المهمة في نجاح الحمل وديمومته.

اظهرت الدراسة الحالية ايضا تميز المقاطع العرضية لارحام الفئران في اليوم السابع والثامن والتاسع من الحمل بزيادة اعداد خلايا السدى Stroma cells وتحولها الى خلايا ساقطية Decidual cells بالاضافة الى حدوث تضيق في تجويف الرحم مع انعدام وجود حزم الالياف الغراوية Collagen fibers تقريبا خارج الخلايا , كما تميزت خلايا النسيج الساقطي بضيق الفسح الموجودة بينها والتصاق الخلايا وتكدسها بعضها حول بعضها الاخر, كما ظهر النسيج الساقطي في كلا منطقتي الرحم المساريقية الرحمية والمضادة للمساريقية الرحمية ولكنها تتواجد بشكل اغزر في المنطقة المساريقية الرحمية للنسيج الساقطي Mesometrial decidual zone التي تتمثل بأنها تشغل حيزا مثلثا في بطانة الرحم يقع ما بين الجنين المغرس Implant embryo كقطب حديث والطبقة العضلية للرحم Myometrium كقطب اخر , وهذا يتوافق مع ما جاء به (Wooding & Burton ,2008 ; Welsh & Enders, 1991) اذ ذكروا ان منطقة النسيج الساقطي الابتدائي تخلو من الاوعية الدموية وان خلايا النسيج الساقطي تبدو مرتبطة مع بعضها بشدة وتكون خالية من الالياف الغراوية , إذ ان منطقة النسيج الساقطي الابتدائي تبدأ في المنطقة المضادة للمساريق من بطانة الرحم وهذا يتوافق مع ما ذكره Whitley & Cartwright , 2010 عن عملية الغرس في القوارض .

اما بالنسبة لمنطقة النسيج الساقطي الثانوي فقد ذكر (Kelly *et al.* , 2001) كثرة وجود الاوعية الدموية في منطقة النسيج الساقطي الثانوي وكذلك وجود فسح بينية ما بين الخلايا الساقطية وان الاوعية الدموية بدورها تؤدي الى زيادة في ورود المواد الغذائية عبرها وان هذا الترتيب سيساعد الجنين على تطوره ونموه وانتقاله باتجاه المنطقة المساريقية من بطانة الرحم والتي سيكتمل فيها تكوين النسيج الساقطي المساريقي الرحمي , و الذي يتميز بكثرة الاوعية والجيوب الدموية وامتدادها مع الاوعية الدموية الاكبر في المثلث المساريقي الرحمي وهذا يتوافق مع ما ذكره (Afshar *et al.* , 2012 ; Enders *et al.* , 2001) .

لقد كان للألياف الغراوية وجود واضح خلال اليوم التاسع من الحمل وخاصة في ما بين خلايا النسيج الساقطي للمنطقة المساريقية من بطانة الرحم إذ تكثر هنالك الجيوب الدموية بين خلايا النسيج الساقطي، وان اختفاء الألياف الغراوية في اليوم السابع في منطقة النسيج الساقطي الابتدائية وظهورها مجددا في منطقة النسيج الساقطي الثانوية وكثرتها الملحوظة في النسيج الساقطي في اليوم التاسع حول الأوعية الدموية يشير إشارة واضحة إلى الدور الذي تلعبه الألياف الغراوية في إعطاء الدعم النسيجي للنسيج الساقطي وللأوعية الدموية في أماكن تواجدها وهذا موافق للنتائج التي توصل إليها الباحثون (Sati et al., 2008) من أن زيادة كبيرة تحصل في كمية الألياف الغراوية في الرحم للأم الحامل تصل إلى نسبة 500% مقارنة برحم الأم غير الحامل .

وكذلك توجد قلة في عدد الخلايا البلعمية Macrophages لسدى المنطقة المضادة للمساريق الرحمي خلال تكوين النسيج الساقطي مما يقلل من احتمالية التهام اللييفات الغراوية (O'Sher et al., 1983), وان قلة الخلايا البلعمية في منطقة النسيج الساقطي له أهمية كبيرة في إبراز دور الألياف الغراوية للحفاظ على التغيرات الوظيفية الطبيعية المهمة والاساسية في الشرايين اللولبية التي تحمل دم الام الى منطقة السخد والتي تلعب دورا مهما في إنجاح الحمل كما اشار الى ذلك الباحثون (Harris et al. 2006) .

توضح من خلال الدراسة الحالية بأن بعض الاناث المعاملات بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم ظهر لديهن بعض حالات الامتصاص Resorption في الاجنة , كما ظهر في حالات اخرى تضخم للرحم مع خلوه من الاجنة . وهذا يؤكد ما توصل اليه (Jones et al., 1989; Afshar, 2011; Matalon et al., 2002 Diav-Citrin et al., 2001) ; إذ بينوا وجود فرق معنوي في امتصاص الجنين Fetal Resorption في المجاميع المعطاة 30 ملغم/كغم في اليوم و 60 ملغم/كغم في اليوم من العقار مقارنة مع مجموعة التحكم .

كما ذكر Vorhees et al., 1990 ان التأثير الماسخ للكاربامازيبين تمت دراسته في الجرذان التي جرعت 400 و 600 ملغم/كغم ابتداء من اليوم السابع الى اليوم الثامن عشر للحمل إذ اظهرت الجرعة 600 ملغم/كغم زيادة معنوية في امتصاص الاجنة وانخفاضا في وزن الجنين الحي. اما الجرعة 400 ملغم/كغم لم تظهر أي زيادة معنوية في امتصاص الاجنة واطهرت انخفاضا في وزن الاجنة .

2-5 الدماغ Brain

يعدّ الدماغ احد الاجزاء الرئيسية للجهاز العصبي المركزي Central nervous system وهو مبكر في التكوين الجنيني لذا فقد اهتم العديد من الباحثين بتكوينه إذ جمع (, Gordan 1985) معظم الدراسات المتعلقة بهذا الموضوع تحت مسمى نظريات التعصبن Neurulation . theories

وبظهور الحبل الظهري Notochord وتحت تأثيره الحاث Inductive influence يتنخن الاديم الظاهر الجنيني Embryonic Ectoderm الواقع فوقه مكونا الصفيحة العصبية Neural plate وتمثل خلاياها الاديم الظاهر العصبي Neural ectoderm ويدعى نسيجها بالظهارة العصبية Neuroepithelium ، إن ظهور الصفيحة العصبية يمثل الخطوة الاولى في عملية التعصبن neurulation (وهي عملية تكوين الانبوب العصبي) (, Rugh , 1968 ، Balinsky 1981 ، ، Wolpert , 1999 ، Sadler , 2012) ، وهذا يتفق مع ما جاءت به الدراسة الحالية على الفأر الابيض إذ ظهرت الصفيحة العصبية خلال اليوم السابع من الحمل كتنخن من الاديم الظاهر الجنيني وظهرت الظهارة العصبية مكونة من نسيج ظهاري مطبق كاذب Pseudostratified epithelium , كما أشارت النتيجة الحالية الى التحام الطيتين العصبيتين neural folds التي تمثل الحافات الجانبية للصفيحة العصبية وأن المنطقة الوسطية المنخفضة بين الطيتان العصبيتان تمثل الاخدود العصبي Neural groove يحدث الالتحام Fusion في الخط الوسطي للمنطقة Cranial region ويستمر الالتحام في الاتجاهين القحفي والذيلي تدريجيا ولا تزال الفتحتان العصبيتان الامامية والخلفية Anterior and Posterior neuropore غير مغلقتين ثم تنغلق الفتحتان بعد انتهاء التحام الطيتين العصبيتين وتكوين الانبوب العصبي Neural Tube الذي ظهر في جنين فأر عمر 9 أيام من الحمل وهذا يتفق مع (Rugh , 1968) , في حين أشار Sadler , 2012 الى أن الانبوب العصبي يلتحم في عمر 25 يوم من الحمل من خلال دراسته على جنين الانسان أي ان الفتحة العصبية الامامية تنغلق في اليوم 25 من الحمل اما الفتحة العصبية الخلفية فتتغلق في اليوم 27 من الحمل .

ان عملية تكوين الانبوب العصبي عن طريق التحام الطيتين العصبيتين تدعى عملية التعصبن الاولى Primary neurulation التي تحدث في جميع الفقريات عدا الاسماك التي يتكون فيها

الانبوب العصبي عن طريق عملية التعصبن الثانوية Secondary neurulation (Al-Bakri , 1995 , و Kent & Carr , 2001) .

لقد عزت الدراسات حول التحام الطيتين العصبيتين الى آليات مختلفة متعلقة بالمستوى الجزيئي للخلية إذ اعتقد (Lee *et al.* , 1976) حدوث عملية تماس في مواد تقع على اسطح الخلايا الموجودة في نهايات الطيتين العصبيتين وهذا التماس يساهم في التقاء الطيتان العصبيتان والتحامهما . وعليه فإن سطوح الخلايا تلعب دورا مهما في التحام الظهارة العصبية Neuroepithelium خلال عملية التعصبن إذ لوحظ ترسب مواد جزيئية كبيرة في مناطق الالتحام قبل عملية الالتحام وقتها بعد عملية الالتحام (Newgreen *et al.* ; Copp *et al.*, 1982) (Sapunar *et al.* , 2001 ; Hall , 2000 ; *al* , 1997).

وأشار Waterman , 1976 الى ان حدوث التداخل بين الطيات العصبية وسطوحها لها اثر كبير في عملية التحامها .

كما اوضحت النتيجة الحالية تمايز مقدمة الانبوب العصبي الى الدماغ Brain الذي يتميز ايضا الى حويصلاته الثلاثة (الدماغ المقدم Prosencephalon و الدماغ المتوسط Mesencephalon و الدماغ المؤخر Rhombencephalon) ، ثم يتميز الى حويصلاته الخمس (الدماغ الانتهائي Telencephalon و الدماغ البيني Diencephalon و الدماغ المتوسط Mesencephalon و الدماغ البعدي Metencephalon و الدماغ النخاعي Myelencephalon) وهذا يتفق مع ما اشار اليه العديد من الباحثين (Rugh , 1964 ; Kent & Carr , 2001 ; Patten , 1971) . إذ إن تمايز حويصلات الدماغ في الفقرات

العليا يكون بصورة متدرجة وان الانتقال من منطقة النخاع المستطيل Medulla oblongata الى منطقة الحبل الشوكي Spinal cord تكون تدريجية (Balinesky , 1981) .

3-5-تأثير العقاقير على تكوين الدماغ Effect of drugs on the brain development

للجهاز العصبي المركزي central nervous system دور مهم في توجيه وعمل اجهزة الجسم الاخرى ، وهو حساس جدا خلال مدة تكوينه الجنيني اذا ما تعرض لمسببات حدوث التشوهات الخلقية Congenital malformations (Congenital anomalies) ،

(الخلل الولادي birth defects) وهذه تطلق على وصف التكوين غير الطبيعي (المشوه) لأجزاء جسم المولود ومن ضمنها اجزاء الجهاز العصبي , وجميع هذه التشوهات تدرس ضمن علم المسوخ Teratology ، ويعد الخلل الولادي سببا رئيسيا في وفيات الصغار ، وصنف كسبب رئيسي خامس للوفيات قبل سن 65 سنة (Sadler , 2012) .

توجد عدة انواع من التشوهات والتي تصيب اجهزة الجسم المختلفة منها تشوهات الجهاز الهيكلي Skeletal system malformation مثل خلل الاطراف Limb defects والذي تكون احد اسبابه هو تناول الام الحامل عقار Thalidomide وهو عقار يستخدم كحبوب نوم Sleeping pill وكمضاد للغثيان Antinauseant وهذا العقار يؤدي اما الى غياب الاطراف او حدوث تشوهات جسيمة فيها (Humran, 2002) .

تدعى التشوهات التي تصيب الجهاز العصبي المركزي بتشوهات الجهاز العصبي المركزي Malformation of the central nervous system والتي تشمل تشوهات الدماغ وتدعى ايضا التشوهات القحفية Cranial deformities وتشوهات الحبل الشوكي Spinal cord defect ، إن احد اهم مسبباتها هو تناول الام الحامل العقاقير Drugs وإن معظم هذه التشوهات تكون شكليانية Morphological Malformation متعلقة بالدماغ مثل انعدام الدماغ Anencephaly ، صغر الدماغ Microcephaly ، كبر الدماغ Macrocephaly ، استسقاء الدماغ Hydrocephaly ، البروز المخي Exencephaly (Warkany & Kalter, 1961 ; Sadler, 2012 ; Nau , 1992; Paulson et al ., 1985;) .

لقد اوضحت الدراسة الحالية ان تجريع الفأر الحامل بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 mg/kg يؤثر على نسيج الانبوب العصبي مسببا له عيوب نسجية Histological defects وقد اشار العديد من الباحثين الى عيوب الانبوب العصبي جراء التعرض الى عقاقير مختلفة منها (Piersma et al , 1998) .

لقد بين O' Day , 2004 ان المدّة الاولى من الحمل (الاشهر الاولى في الانسان والاسبوع الاول في الفأر) تتغير الخلايا وتتبع برنامجا خاصا في التكوين والنمو لذا تتأثر بأي عامل خارجي وينسحب ذلك على احداث تشوهات ، كما أشار Johnson , 2011 الى ان تعرض الام الحامل الى عقار الكاربامازيبين في الانسان يؤدي الى اصابة الجنين بعيوب الانبوب العصبي Neural tube defect ، ويؤثر ايضا على الجهاز العصبي للوليد لأنه يتداخل مع ايض الفولات Folate Metabolism ، وقد بين Pennell , 2002 ان العقاقير المضادة

للصرع متعلقة بنقص الفولات Folate ، وان الفائدة من حامض الفوليك Folic Acid هو لتخفيف خطر عيوب الانبواب العصبي ، وأشار الى ذلك ايضا (Erdincler *et al* , 2006) مبينا ان التشوهات الحاصلة جراء ذلك تؤثر على التكوين الجنيني ، في حين أكد (Maňâkovâ & Hubičkova , 2011) ان خطر الاصابة بعيوب الانبواب العصبي تحدث بعد التعرض لعقاري Carbamazepine وال Valproate وذلك نتيجة لحدوث النقص في الفولات Folate .

وأوضح Coop *et al* , 1982 ان التشوهات التي تحدث في تكوين الانبواب العصبي منها تأخر انغلاق الصفيحة العصبية الخلفية في أجنة الفئران تؤدي الى حدوث التواء في الذنب , لأن هذا التأخر يؤدي الى عمليات اجهاد على البرعم الذنبي وذلك لعدم الموازنة بين تكوين الانبواب العصبي والتراكيب غير العصبية ، إذ ان هذه العمليات الاجهادية تكون شديدة في منطقة الانتقال ما بين عملية التعصبين الاولية والثانوية , و تحدث الثانوية عند المستوى الذنبي ، في حين اوضح (Martin – Green , 1988) ان التواء الذنب يكون بسبب مورثات الطفرة في الفأر وهي تحدث مشتركة مع عيوب الانبواب العصبي وذلك نتيجة الاختزال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبي الذي يسلط اجهادا ميكانيكيا على الجنين مؤديا الى انحناء بطني لمحور الجسم وتأخر انغلاق الفتحة العصبية الخلفية .

لقد بين Szabo , 2006 ان تعرض الجنين الى العقاقير المضادة للصرع يؤدي الى احداث تشوهات في الدماغ والحبل الشوكي واعضاء اخرى مختلفة من جسم الجنين قد تؤدي الى موته معتمده في ذلك على تركيز الجرعة المعطاة , وان تشوهات الانبواب العصبي تعتمد على تركيز جرع العقار فمثلا عند تجريب الفأر الحامل بعقار الكاربامازيبين تركيز 60 ملغم/كغم ظهر في الاجنة حالات البروزالمخي Exencephaly ولم تظهر عند استخدام العقار بتركيز 30 ملغم/كغم.

لوحظ في النتيجة الحالية ان استخدام عقار الكاربامازيبين تركيز 15ملغم/كغم سبب حدوث اضرار على المستوى النسجي للدماغ ودرس الضرر في جنين الفأر عمر 13 يوم و18 يوم من الحمل اضافة الى دماغ الفأر حديث الولادة . تمثلت الاضرار بتأثر خلايا البطانة العصبية Ependymal وعدم انتظامها كطبقة وتمزق الغشاء القاعدي مع فقدان الحالة النشطة لخلايا البطانة العصبية اضافة الى موت العديد من خلاياها ، كما وجدت في خلايا الطبقة الغشائية حالات التتكس Degeneration والتتخر Necrosis والتفجي Vaculation والاحتقان الدموي

Hemorrhage وظهور خلايا بلعمية Macrophages نتيجة لإرتشاح خلايا دموية ، وتحلل النواة Karyolysis اضافة الى تبعثر الخلايا وفقدانها الترتيب وظهورها بشكل تجمعات متباينة الاشكال مسببة حدوث فراغات واسعة بينها وهذه الاضرار التي وجدت تتفق مع الابحاث التي اجريت ولها علاقة بهذا الشأن فقد ذكر Schoenwolf & Powers , 1987 ان معظم الخلايا الظهارية العصبية في جنين الدجاج المعامل بالعقار تكون متفرقة ويتأثر مظهرها الخارجي وترابطها . ان تعرض الخلايا العصبية للعقار يؤثر على هيكلية وشكل الخلايا ويترك اثرا له دور كبير في التكوين والنمو اللاحق للمراحل المتقدمة من تكوين الدماغ (Al-Bakri , 1995) .

أما Paulson *et al* , 1985 فقد اشار الى حدوث اضرار نسجية في دماغ نسيج الفأر من جراء معاملة الفأر الحامل بأحد العقاقير المضادة للصرع المتمثل بعقار الصوديوم فالبورات Sodium Valporate وتمثلت التغيرات بحدوث تنكس وتنخر للخلايا الموجودة بالدماغ البيني Diencephalon ، وأشار الى ذلك ايضا (Humran , 2002) اضافة الى الاضرار التي ذكرت حدوث انكماش في طبقة البطانة العصبية وعدم انتظام خلايا الطبقة الغشائية وذلك عند تجريع الفأر الحامل بعقار صوديوم فالبورات تركيز 400 ملغم/كغم .

كما أشار Nau , 1992 الى ظهور حالات تنكس وتنخر في الخلايا العصبية للدماغ عند استخدام عقار Valporic acid وبتراكيز مختلفة . في حين اوضح Yerby , 1994 ان المعاملة بالعقاقير المضادة للصرع تؤدي الى حدوث تغيرات مرضية ونسجية في مناطق مختلفة من الدماغ .

كما بين كلا من Battigau *et al* ., 2002 ان العقاقير المضادة للصرع تهيج موت الخلايا العصبية المبرمج Apoptotic Neurodegeneration وذلك خلال تكوين الدماغ عند اعطائها للقوارض وأشاروا الى ان فلسجة موت الخلايا تفسر على انها العملية التي تحذف فيها الخلايا العصبية غير الناضجة عن طريق موت الخلايا المبرمج خلال تكوين الجهاز العصبي المركزي وهي ظاهرة منتظمة الحدوث خلال تكوين الدماغ .

وقد بين Kim *et al* , 2007 ان عقار الكاربامازيبين هو اقل العقاقير المضادة للصرع في الحث على الموت المبرمج للخلايا اثناء التكوين العصبي Neurodevelopment ولا توجد زيادة معنوية في موت الخلايا في الدماغ المتكون بعد اعطاء الفئران عقار الكاربامازيبين بجرع 25 ملغم/كغم و 50 ملغم/كغم ، وتظهر زيادة معنوية عندما تجرع الجرذان بـ 100 ملغم/كغم منه.

وحول هذا الموضوع ايضا اشار Ohmori *et al* , 1999; Yan *et al* , 1995 الى ان التعرض لعقار Phenyton وهو احد العقاقير المضادة للصرع يؤدي الى حدوث تحطم مخيخي يتميز بموت الخلايا المبرمج وتأخر هجرة الخلايا الحبيبية Granule cells ، وتغير في تكوين خلايا بركنجي Purkinji cells , في حين اشار File & Wilk , 1990 الى ان عقار Phenobabital يؤدي الى انخفاض في عدد الخلايا العصبية الذي يعد سببا في انخفاض وزن الدماغ ، وان التعرض له في المولود حديث الولادة يؤدي الى حدوث اختزال في خلايا بركنجي والخلايا الحبيبية في المخيخ .

4-5 أوزان أجنة الفأر Weight of Mouse Embryo

بينت نتيجة الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية احصائية في اوزان الاجنة بين المجموعة التجريبية ومجموعة التحكم بالرغم من وجود انخفاض في متوسط اوزان الاجنة ذات عمر 13 يوما من الحمل المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم والذي بلغ (0.13+0.06) غم مقارنة مع مجموعة التحكم إذ بلغ (0.19 +_ 0.03) غم وكذلك الاجنة بعمر 18 يوم من الحمل المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم إذ بلغ (0.98 +_ 0.31) غم مقارنة مع مجموعة التحكم إذ بلغ (1.11 +_ 0.17) غم. جاءت هذه النتيجة متوافقة مع ماتوصل اليه الباحثون (Wide *et al* ., 2000) عند استخدامهم عقار الكاربامازيبين اذ ذكروا ان استخدام الام الحامل عقار الكاربامازيبين لم يظهر انخفاضا في اوزان الاجنة.

وكانت هذه النتيجة مخالفة لما اشار اليه Afshar *et al*., 2010 عند استخدامهم عقار الكاربامازيبين تركيز 30 ملغم/كغم و 60 ملغم/كغم إذ حدث انخفاض في معدل اوزان الاجنة المعاملة مقارنة مع مجموعة التحكم .

كما بينت الدراسات ان تناول الأم عقار benzodiazepine خلال مدة الحمل يؤدي الى انخفاض وزن المواليد (Laegreid *et al* ., 1992 ; Iqbal *et al* ., 2002) . في حين ذكر Vorhees *et al* ., 1990 ان الجرعة 200 ملغم/كغم من عقار الكاربامازيبين لم تظهر أي انخفاض في وزن الاجنة .

5-5 مبيض الفأر Mouse ovary

أظهرت الدراسة الحالية وجود ضررا في نسيج قشرة مبيض المجموعة المعاملة بعقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم ولبّه إذ ظهر تحطم في الظهارة السطحية وتتكس وتنخر واحتقان دموي مع حدوث تفكك في نسيج المبيض أدى الى ظهور فراغات فيه , كما حدث ضرر في الجريبات الأولية والابتدائية والثانوية والناضجة تمثل تمثل في صغر الغار وحدث تحطم في طبقة التاج المشع , بالإضافة الى قلة عدد الجريبات , اتفقت النتيجة الحالية مع ما ذكره Ghamdi *et al.*, 2012 في أن تعرض الجرذان لعقار الكاربامازيبين يؤدي الى ظهور حالة التتكس في الخلايا الجريبية Follicular Cells كما لوحظ الموت المبرمج للخلايا الجريبية وظهر انخفاض في عدد جريبات كراف Graafian Follicles . كما ذكر Cansu *et al.*, 2008 أن تعرض الجرذان الى العقاقير المضادة للصرع مثل Oxacarbezepine و Valporate قبل سن البلوغ الى سن البلوغ يؤدي الى موت الخلايا المبرمج وتلف الجريبات المبيضية . وبين Verrotti *et al.*, 2011 أن العقاقير المضادة للصرع ومنها Valporic acid تكون من احد الاسباب المؤدية لحدوث مرض تكيس المبايض Polycystic ovarian disease .

خالفت هذه الدراسة ماتوصل اليه Mohammad *et al.*, 2009 من أن التركيب النسجي للمبيض المعامل بعقار الكاربامازيبين لم تظهر أي اختلاف عن التركيب النسجي للمبيض في حالة التحكم كما انه لم يظهر أي فرق معنوي بين عدد الجريبات المبيضية بين المجموعة التجريبية ومجموعة التحكم , كما ذكر أن عقار الكاربامازيبين ليس له تأثير معنوي على مستوى هورمون التيسسترون T والهورمون المحفز للحويصلات FSH وهورمون LH . كما ذكر Christensen *et al.*, 2004 أن ليس لعقار الكاربامازيبين تأثير على الخصوبة Fertility .

الإستنتاجات

و

التوصيات

الاستنتاجات Conclusions

- 1- لم يؤثر عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم على عملية الغرس والذي يعدّ من العمليات المهمة في انجاح الحمل في مراحله الاولى .
- 2- لوحظ في اليوم السابع من الحمل تمايز الاديم الظاهر الى منطقة خارجية تدعى الاديم الظاهر خارج جنيني ومنطقة داخلية تدعى الاديم الظاهر داخل جنيني اذ يتمايز جزء منه كتتخن يمثل بداءة الصفيحة العصبية
- 3- لوحظ في اليوم التاسع من الحمل اقتراب الطيتين العصبيتين تمهيدا لالتحامهما كما لوحظ في اجزاء اخرى من الجنين التحام الطيتين العصبيتين وتكوين الانبوب العصبي في المنطقة القحفية والجزعية , بعدها يتمايز الانبوب العصبي الى الدماغ والحبل الشوكي.
- 4- ادى استخدام عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم في جنين عمر 13 يوما من الحمل الى التأثير سلبا في التركيب النسجي لطبقات الدماغ وتزداد شدة كلما تقدم الجنين بالعمر وعند حديث الولادة .
- 5- لم يؤثر عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم على اوزان الاجنة.
- 6- ادى استخدام عقار الكاربامازيبين تركيز 15 ملغم/كغم الى حدوث ضرر في نسيج قشرة المبيض ولّبه واثّر على عملية نمو وتطور الجريبات .

التوصيات Recommendations

- 1- اجراء دراسات مختلفة حول تأثير عقار الكاربامازيبين على التكوين الجنيني لبقية اعضاء الجسم المختلفة .
- 2- اجراء دراسات على مستوى المجهر الالكتروني للتعرف على الاضرار النسجية الحاصلة من جراء استخدام عقار الكاربامازيبين على التكوين الجنيني لكافة اعضاء الجسم .
- 3- اجراء دراسات على انواع اخرى من العقاقير وتتبع تأثيرها على عملية التكوين الجنيني للجهاز العصبي .
- 4- اجراء دراسات على انواع اخرى من العقاقير وملاحظة تأثيرها على عملية الغرس .

المصادر

References

- Afshar** , M. ; Moallem , S. A.; Baharara , J.; Takjo , T. and Golalipour , M.J. (2011) . Effect of vitamine B6 on the Developmental Toxicity of Carbamazepine in Mice. Iranian Journal of Basic Medical Sciences . 14 (2) : 99-106 .
- Afshar** , M. ; Moallem , S. A . ; Houshang , M. A. ; Shiravi , A . ; Majid , J. S. and Jafar G. M. (2010) . Teratogenic effects of Carbamazepine on eye development in pregnant mice . Cutan. Ocul. Toxicol . 29 (1) : 10-15 .
- Afshar**, Y.; Jeong, J.W.; Roquerio, D.; Dehayo, F.; Lydon.J.; Radnor, R.; Miele, L. and Fazeleabas, A. (2012). Notchi mediate uterine stromal differentiation and is critical for complete decidualization in the mouse. J. FASEB (Federation of Am. Soci.) Exp. Biol. 26: 292-294.
- Afonso** , S.; Romagnano , L. and Babiarz , B. (1997) . The expression and function of cystatin C and cathepsin B and cathepsin L during mouse embryo implantation and placentation. Development. 124:3415–3425.
- Al- Bakri** , N.A.(1995) . Astudy on Neurulation in Teleostean fish embryo . Ph . D. Thesis , Baghdad University .
- Albani** , F. ; Riva , R. and Baruzzi , A . (1995) . Carbamazepine Clinical Pharmacology : a review . Pharmacopsychiat . 28:235-244.
- Al- Ghamdi** , F.A.; Abd-Elmagid, B.F. and Harasani , A. (2012). 16/37 Side effect of Carbamazepine (Tegretol) Drug on the development

of ovary of the Albino Rat . Egyptian Journal of Biomedical Sciences. Issue 2011. 37.

Almgren , M. ; Kalen , B. and Lavebratt , C . (2009). Population – based study of antiepileptic drug exposure in uteri-Influence on head circumference in newborns . Elsevier . Seizure . 18(10) : 672-675 .

Ambrosio , A. F. ; Soares_Da_ Silva , P. ; Carvalho , C. M. and Carvalho, A. P. (2002) Mechanisms of Action of Carbamazepine and its Derivatives , Oxcarbazepine , BIA 2-093 , and BIA 2-624 . Neurochemicals Research , 27 (1-2):121-130 .

Artama , M.; Isojarvi , J.; Raitanen , J. and Auvinen , A. (2004) . Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. Am. J Epidemiol .159: 1057-1063 .

Artama , M.; Isojarvi, J.I. T. and Auvinen ,A. (2006a) . Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy – a population – based cohort study in Finland. Human Reproduction . 21 (9) : 2290- 2295 .

Artama, M.; Ritvanen , A.; Gissler , M.; Isojärvi ,J. and Auvinen, A.(2006b) . Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy--a population-based cohort study in Finland. Int J Epidemiol . 35: 280- 287.

Azarbayjani , F. and Danielsson , B. R. (1998) . Pharmacologically induced embryonic dysrhythmia and episodes of hypoxia followed by reoxygenation: a common teratogenic mechanism for the antiepileptic drugs. Teratology . 57: 117-126 .

Bai , Z. K. ; Tian , C. ; Cao , Y. K. and Luo , J. L. (2013) .Histochemical study of early Embryo Implantation in mice . Advanced Materials Research . 641-642 : 769-772.

-
- Baile** ,Y. and Lewenthal, H. (1984) . Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol . 18: 211-216 .
- Balinsky** , B.I. (1981). An introduction to embryology . Fifth edition . Holt- Saunders , Japan , Ltd. Pp. 768 .
- Bancroft** , J.D. and Steven , A. (1982) . Theory and practice of histological technique . Second edition .Churchill Livingstone , London . xiv- 662 .
- Bazer** , F. W. ; Wul ,G. ; Spencer , T. E. ; Johnson , G. A.; Burghardt , R. C. and Bayless , K.. (2011) . Novel Pathways For implantation and establishment and maintenance Of Pregnancy mammals . MHR : Basic Science Of reprod . Medicine . (17) 4 : 135 - 152 .
- Bell** , S.C. (1979) . Immunochemical identity of ‘decidualization-associated protein’ and acute-phase macroglobulin in the pregnant rat. J. Reprod . Immunol. 1:193–206.
- Bell** ,S.C. (1991) . The insulin-like growth factor binding proteins-the endometrium and decidua. Ann N Y Acad . Sci. 622:120–137.
- Bergman** , A. ; Feigenbaum , J.J. ;Yanai , J. ; (1982) . Neuronal losses in mice following both Prenatal and neonatal exposure to phenobarbital . Acta . Anat. 114 : 185-192 .
- Bertilsson** , L. and Tomson , T . (1986) . Clinical pharmacokinetics and pharmacological effect of Carbamazepine - 10 , 11 epoxide . An update . Clinical Pharmacokinetics . 11 (3) : 177 - 98 .
- Bignami** , G.; Alleva, E.; Chiarotti, F.and Laviola, G. (1992) . Selective

- changes in mouse behavioural development after prenatal benzodiazepine exposure: a progress report. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 16: 587- 604 .
- Bischof** , P. and Irminger , I . (2005) . The Human Cytotrophoblastic Cell , amononuclear chameleon . *International Journal of Blochemistry and Cell Biology* . 37(1) : 1-16 .
- Bittgau**, P. ; Sifringer, M. ; Genz, K ; Reith, E . ; Pospischil, D. ; Govindarajalu, S. ; Dzierko, M. and Pesditschek, S. (2002). Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in The developing brain . *Proc Natl . AcadSc : USA* . 99 : 15084-15094 .
- Bokoch** , G . M . (1995) . Chemoattractant signaling and leukocyte activation . *Blood* . 86 : 1649 - 1660 .
- Brar** , A.K.; Handwerger , S. ; Kessler ,C.A.and Aronow ,B.J. (2001) . Gene induction and categorical reprogramming during in vitro human endometrial fibroblast decidualization. *Physiol Genomics*. 7:135–148.
- Brosens** , J .J .; Pijnenborg , R. and Brosens I.A. (2002) : The myometrial junctionalzone spiral arteries in normal and abnormal eregnancies : areview of The literature . *Am J. Ob . Stet Gynecol* . 187 :1416 – 1423.
- Buehler** , B.A. ; Delimont , D. ; Van Waes , M. ; Finnell , B.H. (1990) .Prenatal Prediction of risk of the fetal hydantion . Syndrome . *N.Engle . J.Med*. 322 : 1567-1572 .
- Cansu**, A.; Erdogan , D. ; Serdaroglu , A. Take , G. ; Coskun , Z.K. and Gurgun S.G. (2010) . Histologic and morphologic effect of

- Valporate and Oxcarbazepine on rat uterine and ovarian cells .
Epilepsia . 51 (1) : 98-107 .
- Cansu**, A.; Giray, S.G.; Serdaroglu , A. Eerdogan , D. ; Coskun , Z. K. ;
Korucuoglu , U. and Biri , A.A.(2008) . Effect of chronic
treatment with Valporate and Oxcarbazepine on ovarian
folliculogenesis in rats. *Epilepsia*. 49 (7) : 1192- 1201.
- Carlson** , B.M. (1996) . Patten's foundations of embryology . sixth
edition McGraw – Hill , Inc. New York . pp. xix + 752 .
- Carter**, A.M. ; Enders, A.C.; Jones, C.J.P.; Mess , A. ; Pfarrer, C.;
Pijnenborg, R. and Soma, H. (2006). Comparative placentation and
animal models: patterns of trophoblast invasion - A workshop
report. *Trophoblast research Placenta*. Suppl 1, 27:30-33.
- Catala** , M. ; Teillet , M.A. ; De Robertis , E.M. and LeDouarin , M.L.
(1996) . A spinal cord fate map in the avian embryo: while
regressing, Hensen's node lays down the notochord and floor plate
thus joining the spinal cord lateral walls. *Development*. 122:2599–
2610.
- Christensen**, H.D.; Rayburn, W.F.; Parker, K.M.; Gonzales, C.L. and
Gold, K.P. (2004). Chronic prenatal exposure to carbamazepine
and perinatal outcome of C3H/HE mice. *American Journal of
Obstetrics and Gynecology*. 190 (1) : 259- 263.
- Cooke** , I.D. (1988) . Failure of implantation and its relevance to
Subfertility .*J. Reprod . Fertil* suppl . 36 : 155-159 .
- Coop** , A. J. ; Seller, M.J. and Polani, P.E. (1982) . Neural tube
development in mutant and normal mouse embryos : the timing of
posterior neuropore closure in vivo and in vitro. *J. Embryol Exp
Morphol.* 69 : 151- 167 .

-
- Coop**, A. J. (1985) . Relationship between timing of posterior neuropore closure and development of spinal neural tube defects in mutant (curly tail) and normal mouse embryos in culture . J. Embryol. Exp. Morphol. 88 : 39- 54 .
- Coop** , A. J. ; Greene , N. D.E. and Murdoch , J. N. (2003) . The genetic basis of mammalian neurulation . Nature Reviews . 4 :784-793 .
- Cooper**, M.A. ; Fehninger ,T.A . ; Turner ,S.C . ; Chen, K.S . ;Ghaheer ,B.A . ; Ghayur ,T. ; Carson ,W.E. and Caligiuri, M.A. (2001). Human natural killer cells : Unique innate immuno - regulatory role for the CD56 (bright) subset . Blood . 97 : 3146 – 3151.
- Costa** , L.G.;Aschner, M.; Vitalone, A.;Syversen , T. and Soldin ,O. P. (2013). Developmental Neuropathy of Environmental Agents. Annu Rev pharmacol Toxicol . 44: 87-110.
- Cronier** , L. ; Alsat , E. ; Herve , J.C. ; Deleze , J. , and Malassine , A. (1998) . Dexamethasone Stimulates gap Junctional Communication , peptide hormone production and differentiation of Human term trophoblast . Trophobl . Res . 11 : 35-49 .
- Cross**, J.C. and Mickelson, L. (2006). Nutritional influences on implantation and placental development. Nut. Rev. 64: 72–91.
- Dakour** , J. ; Li , H. ; Chen , H. and Morrish , D.W. (1999) .EGF Promotes development of a differentiated trophoblast Phenotypehaving C-myc and jun B proto – oncogene activation . Placenta ; 20(1):119-126.
- Dansky** , L.V.; Andermann , E. and Andermann , F. (1980) . Marriage and fertility in epileptic patients. Epilepsia .21: 261- 271 .

- Das** ,S. K. ; Wang , X. N. ; Paria , B. C.; Damm , D.; Abraham , J. A.; Klagsbrun , M.; Andrews , G. K. and Dey , S.K. (1994) . Hepain-binding EGF- like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition : a possible ligand for interaction with blastocyst EGF receptor in implantation .Development .120: 1071- 1083 .
- Deb** , K. ; Reese , J. and Paria , B. C. (2006) . Methodologies to study Implantation in mice . Methods in Molecular Medicine . 121: 9-34 .
- Dey** , S.K.; Lim, H.; Dos, S.K.; Reese, J.; Poria, B.C.; Daikoku, T. and Wang, H. (2004). Molecular causes to implantation. Endocrinol. Rev.25: 341-373.
- Diav-Citrin** ,O.; Shechtman , S.; Arnon , J. and Ornoy, A. (2001). Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. Neurology . 57: 321-324.
- Diav-Citrin** ,O.; Shechtman , S.; Bar- Oz , B.;Cantrell, D.; Arnon , J. and Ornoy, A. (2008) . Pregnancy Outcome after in utero exposure to valproate evidence of dose relationship in teratogenic effect . Drugs . 22: 325 – 334 .
- Diaze** , J. and Schain , R.J. (1978) . Phenobarbital : effect of long term Administration on behavior and brain of artificially reared rats . Science . 199: 90-91 .
- Dudek** , R. W. and Fix J. D. (1998) . Embryology , second edition . Lippincott Williams & Wilkins . pp. 79-104 .
- Eadie** , M.J. (2008) . Antiepileptic drugs as human teratogens . Expert Opin Drug Saf . 7 (2) : 195-209 .

EL-Badri , A.L. ; Jalili , M. ; Khayat, M.H. ; Mahasseni , M. ; Sabah , H. ; Soliman , M.A. and AL-Jewary , A.A. (1978) . The Unified medical dictionary / English – Arabic . Second edition . Iraqi Academy Press, Baghdad .

Enders, A.C. and Schlafke, S. (1967). A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. *Am. J. Anat.* 120: 185-226.

Enders, A.C. and Schlafke, S. (1972). Implantation in the ferret: epithelial penetration. *Am. J. Anat.* 133:291 – 315.

Enders, A.C.; Blankenship, T.N.; Fazleabas, A.T. and Jones, C.J. (2001). Structure of anchoring villi and the trophoblastic shell in the human, baboon and macaque placenta. *Placenta.* 22: 284- 303 .

Erdinçler , P. ; Dalgic , A. ; Cepni , I. ; Erkan , S. ; Kafadar, A. ; Tasyurekli , M . (2006) . The effect of high dose Progesterone on neural tube development in early chick embryos . *Neurology India* . 54(2) : 178-181 .

Eroglu , E. ; Gkcil , Z. ; Bek , S. ; Ulas , U . H. and Odabasi , Z . (2008) . Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs . *Acta. Neural Belg* . 108 , 53 - 57.

Etemad , L. , Moshir . M. and Moallem , S. A .(2012). Epilepsy drugs and effects on fetal dental development : Potential mechanisms. *Journal of Research in Medical Sciences.* 17: 876-881.

Fazleabas, A.T. (2007). Physiology and pathology of implantation in the human and nonhuman primate. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25: 405–409.

File , S.E. and Wilks , L.J. (1990) . Changes in seizure threshold and aggression during chronic treatment with three anticonvulsant

and ondruug withdrawal. Psychopharmacology (Berl.) . 100 :237-242.

Fishman , R.H.B. ; Ornoy , A. and Yanai , J. (1983). Ultrastructural evidence of long-lasting cerebellar degeneration after early exposure to phenobarbital in mice . Exp . Neurol . 97 : 212 -220 .

Fleming , A. ; Gerrelli , D. ; Greene , N. D.E. and Copp, A. J. (1997) . Mechanisms of normal and abnormal neurulation : evidence from embryo culture studies . Int . J. Dev. Biol . 41:199-112 .

Friis ,M. L. ; Kristensen , O . ; Boos , J. ; Dalby , M . ; Deth , S . H . ; Grom , L. etal . (1993) . Out patients in Oxacarbezepine treatment . Acta Neurol Scand ; 87 : 224-7.

Garabedian , B. H. and Fraser , F. C. (1993) . Upper and lower neural tube defect : an alternate hypothesis . J. Med .Genet. 30 (10) : 849 - 851 .

Gartner, L.P. and Hiatt, J.L. (2007). Color textbook of histology. third international edition. W.B. Saunders and Elsevier, China. Pp. 463-486.

Glier , C. ; Dzierko , M. Bittigau , P. ; Jarosz , B. ; Korobowicz , E. and Ikonomidou , C. (2004) Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing brain . Exp. Neurol . 185 : 403-409 .

Gordon , R . (1985) . A review of theories of vertebrate neurulation and their relationship to the mechanics of neural tube birth defects . J. E. E. M. 89 : 227-255.

Gurgen , S.G. ; Erdogan , D. ; Coskun , Z.K. and Cansu , A. (2012) . The effect of valporic acid and oxcarbazepine on the distribution of adhesion molecules in embryo implantation . Toxicology .292 Issues 2-3 : 71-77 .

-
- Hall** , B.K. (2000) . A role for epithelial- mesenchymal interactions in tail growth / morphogenesis and chondrogenesis in embryonic mice . Cells Tissues- Organs . 166 (1) :6- 14 .
- Hansen**, L. (2006). Gomori rapid one step trichrome stain; origin: Am. J. Clin. Pathol. 1950, 20:661-63.
- Handwerger** , S. (2010) . New insights into The regulation of Human Cytotrophoblast cell differentiation .Molecular and cellular Endocrinology . 323 (1) : 94-104 .
- Harden** , C.L. and Sethi , N.K. (2008) . Epileptic disorder in Pregnancy: an overview. Curr. Opin. Obstet .Gynecol . 20(6): 557-562 .
- Harris**, L.K.; Keogh, R.J., Wareing, M.; Baker, P.N.; Cartwright, J.E.; Aplin, J.D. and Whitley, G.S.J. (2006). Invasive trophoblasts stimulate vascular smooth muscle cell apoptosis by a fas ligand-dependent mechanism. Am. J. Pathol. 169: 1863- 1874 .
- Harris**, L.K.; Jones, C.J. and Aplin, J.D. (2009). Adhesion molecules in human trophoblast—a review. II. Extravillous Trophoblast.Placenta.30:299–304.
- Hatta**, T.; Ohmori, H.; Murakami, T.; Takano, M.; Yamashita, K. and Yasuda, M. (1999) . Neurotoxic effects of phenytoin on postnatal mouse brain development following neonatal administration. Neurotoxicol. Teratol. 21: 21- 28 .
- Hatta** , T. ; Ohmori , H. ; Murakami , T ; Takano , M. Yamashita, K. and Yasuda , M. (2013) . Neurotoxic effects of phenytoin on Postnatal mouse brain development following neonatal administration .Elsevier . epilepsy research . Neurotoxicol Teratol . 21 : 21-28 .

-
- Herington** , J.F. ; Underwood , T. ; McConaha, M. and Bany , B. M. (2009) . Paracrine Signals from the Mouse Conceptus Are Not Required for the Normal Progression of Decidualization . *Endocrinology* . 150 (9) : 4404- 4413 .
- Hernandes – Diaz**, S.; Smith , C.R.; Shen, A. (2012) . Neurology : Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy . *American Academy of Neurology* . 1692 – 1699.
- Herzog** , A.G.; Seibel , M.M.; Schomer , D.L.; Vaitukaitis, J.L. and Geschwind , N. (1986) Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* . 43: 341- 346 .
- Hess**, A.P.; Hamilton, A.E.; Talbi, S.; Dosiou, C.; Nyegard, M.; Nayak, N.; Genbecev; Krtolica, O.; Mavrogianis, P.; Ferrer, K. and Kruessel, J. (2007) . Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *J. Biol. Rep.* 76: 102- 117.
- Hill** , D.S.; Wlodarczyk, B.J.; Palacios A.M., and Finnell , R.H.(2010) . Teratogenic effects of antiepileptic drugs . *Expert Rev Neurother* . 10 (6) : 943- 959 .
- Hiremath** , G.K.; Kotagal , P.; Bingaman ,W.; Hovinga , C.; Wyllie, E.; Morris ,H.; *et al.*,(2005) . Risk factors for carbamazepine elevation and toxicity following epilepsy surgery. *Seizure* . 14:312-317.
- Holmes** , L.B. ; Harvey , E.A. and Coull , B.A.. (2001) . The Teratogenicity of anticonvulsant drugs . *N.Engl . J. Med* . 344 :1132-8 .
- Holmes** , L.B. (2002) . The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet* . 39: 245-247 .

-
- Holmes** , L.B ; Wieszynski , D.F. and Baldwin , E.J. (2006) . Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy . Birth Def . Res. (Part A) : ClinMol. Teratol . 76: 318 .
- Holmes** , L.B. ; Mittendorf , R. ; Shen , A. ; Smith , C. R. and Hernandez - biaz , S .(2011) . Fetal Effects of Anticonvulsant poly therapies :Different Risks from Different Drug Combinations. Arch Neurol . 86(10) : 1275 - 1281 .
- Holst**, P.A. and Phemister R.D. (1971). The prenatal development of the dogs: pre-implantation events. Biol. Rep. 5:194 – 206.
- Howland**, R.D. and Mycek , M. J. (2006) .Pharmacology . Lippincott's Illustrated Reviews . Editors : Harvey, R.A. and Champe , P.C. Lippincott Williams & Wilkins . Third edition. Pp. 169 – 174 .
- Humason**, C.L. (1979). Animal tissue techniques . Fourth edition .W. H. Freeman Co. , San Francisco . xiii – 661 .
- Humran** , F.K. (2002) . The effect of some drugs in cause congenital malformation in the Neural tube formation of the mouse embryo . Ph . D. Thesis , Baghdad University .
- Ikonomidou** , C. ; Bosch , F. ; Miksa , M. ; Bittigau , P. Hörster , J. ;Dicranian , K. and Tenkova, T. (1999) . Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain .Science . 283 : 70-74 .
- Ikonomidou** , C. ; Bittigau , P. Ishimaru , M.J. ; Kock , C. ; Genz , K. ;Price , M.T. ; Stefovaska , V. ; Hörster, F. ; Tenkova , T. ; Dikranian, K. and Olney , J.w. (2000) . Ethanol induced apoptosis

neurodegeneration and fetal alcohol Syndrome . Science .
287:1056-1060 .

Ikonomidou , C. ; Scheer, J. ; Wilhelm , T. ; Juengling , F. ; Titze , K. ;
Stover, U. ; Lehmkuhl, U. ; Koch, S. and Kassubek, J. (2007).
Brain morphology alterations following prenatal exposure to
antiepileptic drugs. Eur. J. Ped. Neurol. 11: 297- 301 .

Ikonomidou , C. and Turski , L. . (2009) . Antiepileptic drugs and brain
development . Epilepsy Research . Elsevier .pp. 1- 12 .

Ikonomidou , C. (2010) . Prenatal Effect of Antiepileptic Drugs .
Epilepsy Curr. 10 (2) ; 42 -46 .

Ingram , J.L. ; Peckham , S.M. ; Tisdale , B. and Rodier , P.M. (2000)
.Prenatal exposure of rats to valporic acid reproduces The
cerebellar Anomalies associated with autism . Neurotoxicol .
Teratol . 22 :319-324 .

Iqbal , M. M. ; Sohhan, T. and Mahmud , S. Z . (2001) :The Effect of
lithium , Valporic Acid , and carbamazepine During pregnancy and
Lactation . Clinical toxicology . 39 (4) : 381 - 392 .

Iqbal , M. M. ; Sohhan, T. and Ryals , T. (2002) . Effect of commonly
used on the fetus , The neonate and the nursing infant. Psychiatric
services . 53 (1) : 39 – 49 .

Irwin , J.C. and Giudice , L.C. (1998) . IGFBP-1 binds to the placental
cytotrophoblast $\alpha\beta 1$ integrin and inhibits cytotrophoblast
invasion into decidualized endometrial stromal cell culture.
Growth Horm. IGF Res.8:21-31 .

-
- Isojärvi** , J.I.; Pakarinen ,A.J.; Ylipalosaari , P.J. and Myllylä , V.V . (1990) . Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol . 47: 670- 676 .
- Isojarvi** , J.I.; Laatikainen , T.J. ; Pakarinen , A.J.; Juntunen , K.T. and Myllyla ,V.V. (1993) Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N. Engl. J. Med. 329: 1383-1388.
- Isojarvi** , J. I.; Tauboll , E. and Herzog , A.G.(2005) . Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy . CNS Drugs. 19 (3) : 207 – 223.
- Jacobson** , A.G. and Gordon , R. (1976) . Changes in the shape of the developing vertebrate nervous system analyzed experimentally , mathematically and by computer simulation . J . Exp . Zool . 197 : 191-246 .
- Jacobson** , A.G. and Tam , P.L. (1982) . Cephalic neurulation in the mouse embryo analyzed by SEM and morphometry . Anat . Rec. 203 : 375 – 396 .
- Jalava** , M. and Sillanpää, M .(1997) . Reproductive activity and offspring health of young adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. Epilepsia . 38: 532- 540 .
- Jevetovic _ Todorovic** , V. ; Hartman , R.E. ; Lzumi , Y. ; Benshoff , N.D. ; Dikranian, K. and Zorumski , C.F. (2003) . Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration ,in the developing rat brain and persistent Learning deficits . J.Neuro Sci . 23: 876-882 .
- Jikihara** , H. ; Poisner , A.M. ; Hirsch , R. and Handwerger , S. (1995).Human Uterine decidual macrophages express renin . The

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism . 80(4) : 1273-1277 .

Johnson , H . (2011) . Use of carbamazepine in Pregnancy UK teratology information service . 10 : 44 .

Jones, C.J.; Enders A. C. and Fazleabas, A.T. (2001). Early implantation events in the baboon (*Papio anubis*) with special reference to the establishment of anchoring villi. J. Plac. 22: 440- 56 .

Jones, C.J.; Carter, A.M.; Aplin, J.D. and Enders, A.C. (2007). Glycosylation at the fetomaternal interface in hemomonochorial placentae from five widely separated species of mammal: is there evidence for convergent evolution? Cells, tiss. org. 185:269-84.

Jones, K. L. ; Lacro, R.V. ; Johnson, K.A. and Adams, J . (1989). Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy N Engl J Med . 320 : 1661 - 1666 .

Jones , R.E. and Lopez, K.H.(2006) .Human Reproductive Biology . third edition , Elsevier . Pp. 31- 49 .

Junqueira , L.C. and Carneiro , L.(2005) . Basic Histology text & atlas . 11 th edition, The Mc Graw-Hill companies. P.p. 435-450 .

Kalant , H. ; Grant , D.M. and Mitchell , J. (2007) . Principles of Medical Pharmacology . Seventh edition . Elsevier Canada . Pp.228 – 231 .

Kalein , B. ; Robert , E. and Harris , J. (1998) . Associated malformations in infants and with upper or lower neural tube defects . Teratology . 57 (2) : 56-63 .

-
- Kaneto** , S. ; Battino , D. ; Andermann , E. ; Wada , K. ; Kan , R. ; Takeda , A. ; Nakane , Y. ; Ogawa , Y. and Avanzini , G. (1999) . Congenital malformations duo to antiepileptic drugs . *Epilepsy Res.* 33(2-3) : 145-158 .
- Karfunkel** , P. (1974) . The mechanisms of neural tube formation, *Int. Rev. Cytol.* 38 : 245- 272 .
- Katz** , I. ; Kim, J. ; Gale, K.N. and Kondratyev, A.D. (2007) . Effects of lamotrigine alone and in combination with MK-801, phenobarbital, or phenytoin on cell death in the neonatal rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322: 494- 500 .
- Kelly**, R.W.; King, A.E. and Critchley, H.O. (2001). Cytokine control in human endometrium. *Rep.* 121:3-19.
- Kennedy** , T.C. (1997) . Physiology of Implantation 10th world Congress on IN VITRO Fertilization and Assisted Reproduction . Vancouver , Canada . P.729-735 .
- Kent** ,G.C. and Carr , R.K. (2001) . Comparative anatomy of the vertebrates. ninth edition , McGraw-Hill : 387- 428 .
- Kerr** , B.M. and Levy , R.H. (1989) . Carbamazepine , Carbamazepine epoxide . Cited by Levy , R. , Mattson , R. , Meldrum , B. , Penry , J.K. ; and Dreifuss , F.E. (eds) , antiepileptic drugs . Raven Press , Newyork . P.P . 505-520 .
- Khalifa** , S.A. ; Abo-Egla , M.H. and Gemmal , E.M. (1990) . Teratogenic effect of two antiprotozoal drugs on morphology and skeleton of rat embryos , *Proc . A. R. Egypt.* 19: 1-8 .
- Kiernan** , J. A. (1999) . Histological and histochemical methods . Third edition . Butterwarth Heineman , Oxford .

- Kilpatrick** ,C. and **Obrien** , T. (2004) . Women and epilepsy :
Reproductive life and epilepsy . *Neurology Asia* , 9 (suppl 1) : 37
– 38.
- Kim** , J.; **Jaffe** , R.C. and **Fazleabas** , A.T. (1999) . Insulin-like growth
factor binding protein-1 expression in baboon endometrial stromal
cells: regulation by filamentous actin and requirement for de novo
protein synthesis. *Endocrinology*. 140: 997–1004.
- Kim** , J. ; **Kondratyev** , A. and **Gale** , K . (2007) . antiepileptic drug –
induced Neural cell death in the Immature Brain : Effect of
Carbamazepine , Topiramate and levetiracetam as monotherapy
Versus polytherapy . *The Journal of Pharmacology and
experimenta therapeutics* 323 : 165-173 .
- King** , A . (2000) . Uterine leukocytes and decidualization . *Oxford
Journals Medicine . Human Reproduction update* . 6(1) : 28-36 .
- Kleinfeld** , R.G.;**Morrow** ,H.A. and **Defeo**, V.J. (1976) . Intercellular
Junctions between decidual cells in the growing deciduoma of the
pseudopregnant rat uterus . *Biology of reproduction* . 15: 593- 603.
- Kruger** , T.F. and **Botha** , M. H. (2008) . *Clinical Gynacology* . Juta.
Academic , third edition . pp. 67 .
- Laegreid** , L. ; **Hagberg** , G. and **Lundberg** , A. (1992) . The effect of
benzodiazepines on the fetus and the newborn . *Neuropediatrics* .
23 : 18 -23 .
- Lander** , C .M. (2008) . Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation .
*Australian Pregnancy Register for women on anti-epileptic
medication*. 31 : 70-72 .

- Lee** , H. R. G. ; Nagele, J. and Kalmus, G. W. (1976) . Further studies on neural tube defects caused by cancanvalin A in early chick embryos . *Experinethia* . 32 : 1050 – 1052.
- Legros**, B. ; Bottin, P.; De Borchgrave, V.; et al .(2003) . Therapeutic issues in women with epilepsy . *Acta Neurol. Belg.* 103 (3) : 135-139.
- Lindhout** , D.; Hoppener ,R.J. and Meinardi, H. (1984) . Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation of Carbamazepine . *Epilepsia* . 25: 77-83.
- Lindhout** , D. ; Omtizgt, J . and Cornel , M.(1992). Spectrum of neural tube defect in 34 infants perinatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 42: 111-118.
- Lofgren** , E. ; Tapanainen , J.S. ; Koivunen , R.; Pakarinen , A. and Isojarvi , J.I. (2006) . Effect of Carbamazepine and Oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy . *Epilepsia* 47 (9) : 1441 – 1446 .
- Loke** , Y. W. and King , A. (1995) . Human implantation : Cell biology and immunology . Cambridge university press , Cambridge , UK.
- Lopata**, A.; Bentin-Ley, U. and Enders, A. (2002). Pinopodes and implantation . *Rev. End. Meta. Dis.* 3:77-86.
- Luna** , L.G. (1968) . Manual of Histologic Staining Method s of the Armed Forces Institute of Pathology , Third edition McGraw – Hill Book , New York . vii – 258 .
- Manakova**, E. and Hubickova, L. (2011). Epilepsy and Anticonvulsant Therapy During Pregnancy, Novel Treatment of Epilepsy. Prof. Humberto Foyaca - Sibata (Ed.). pp. 186.

Marti , E. ; Batista , M. A. ; Bello , A.R. Lancha , A. and Dahl , D. (1990) . Early neuronal development in the spinal cord of a reptile assessed by neuro filament protein immunoreactivity . J. Anat . 173 : 119- 127 .

Martins- Green , M. (1988) . Origin of the dorsal surface of the neural tube by progressive delamination of epidermal ectoderm and neuroepithelium implications for neurulation and neural tube defect . Development . 103: 687- 706 .

Marwood, M. ; Visser,K.; Salamonsen,L.A. and Dimitriadis, E. (2009) .Interleukin-11 and leukemia inhibitory factor regulate the adhesion of endometrial epithelial cells: implications in fertility regulation. Endocrinology. 150(6);2915- 2923 .

Maslar , I.A.; Powers-Craddock , P. and Ansbacher , R. (1986) . Decidual prolactin production by organ cultures of human endometrium: effects of continuous and intermittent progesterone treatment. Biol Reprod. 34 : 741–750.

Matalon, S.; Schechtman, S.; Goldzweig ,G. and Ornoy, A. (2002) . The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. Reprod. Toxicol . 16: 9-17.

Meador , K.J. ; Baker , G.A , and Finnelli , R.H. (2006) . In utero antiepileptic drugs exposure . Fetal death and malformations . Neurology . 67 : 407-412 .

Mikhailov . V.M. (2003) . Life cycle of decidual cells . Int . Rev . Cytol . 227 : 1-63 .

Mikkonen ,K.; Vainionpää , L.K.; Pakarinen ,A.J.; Järvelä , I.Y.; Tapanainen , J.S. and Isojärvi J.I. (2004) . Long-term reproductive

endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* . 62: 445- 450 .

Mohammad, B. ; AL-Mosawi, N. ; AL-Terahi, A. and Hassan , E. (2009). Effect of Lamotrigine and Carbamazepine on selected reproductive hormones , Lipid profiles and Ovarian histology in female rats. *Endocrine Abstracts* . 20 : 639.

Morrish , D. ; Dakour , J. and Li , H. (1998) . Functional regulation of Human trophoblast differentiation . *Journal of reproductive immunology* . 39 (1-2) : 179- 195.

Morrow , J .; Russell , A . ; Guthrie, E . ; Parsons, L . ; Robertson, I. and Waddell , R.(2006) . Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*; 77(2): 193–198.

Nau , H. (1992) . The valproic acid metabolite E-2-n-Propyl -2-Pentenoic acid dose not induce spina bifida in the mouse . *Dev. Pharmacol . Ther.* 19 : 196- 204 .

Newgreen , D.F.; Kerr , R.S. ; Minichiello , J. and Warren , N. (1997). Changes in cell adhesion and extracellular matrix molecules in spontaneous neural tube defects in avian embryos. *Teratology* . 55(3) : 195- 207 .

Nicolai , J. ; Vles , J. S.H. and Aldenkamp , A. P. (2008) . Neurodevelopment delay in children exposed to antiepileptic drugs *in Utero*: A critical review directed at structural Study- bias . *Journal of the Neurological Sciences.* , 271 (1-2) : 1-14 .

Nulman , I. ; Laslo , D . and Koren , G . (1999) . Treatment of epilepsy in Pregnancy . *Drugs* . 57 (4) : 535-544 .

-
- O'Day** , D.H. (2004) . Human development , Critical periods in development . Univ. of Toronto . Lec.15 pp. 1- 10 .
- Ohomori** , H. ; Yamashita , K. ; Hatta , T. ; Yamasaki , S. ; Kawamura , M. and Hogashi , Y. (1997) . Effect of low – dose Phenytoin administered to newborn mice on developing cerebellum . Neurotoxicol . Teratol . , 19 : 205 – 211 .
- Ohomori** , H. ; Ogura , H. ; Yasuda , M. ; Nakamura , S. ; Hatta , T. and Kawano , K. (1999) . Developmental neurotoxicity of phenytoin on granule cells and Purkinje cells in mouse cerebellum . J. Neurochem . , 72 : 1497 – 1506 .
- Okuma** , T. and Kishimoto , A. (1998) . A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan . Psychiatry Clin. Neurosci. 52 (1) : 3-12 .
- Oliver** , C.; Montes , M. J. ; Galindo , J.A. ; Ruiz , C. and Olivares , E. G. (1999) . Human decidual stromal cells express , alpha- smooth muscle actin and show Ultrastructure similarities with myofibroblasts . Hum. Reprod. 14 : 1599-1605 .
- Olney** , J.W. ; Jevtovic – Todorovic , V. and Ikonomidou , C. (2004) . Do Pediatric drugs cause developing neurons to Commit Suicide ? Trends Pharmacol . Sci. , 25 : 135-139 .
- Ordi** , J. ; Casals , G. ; Ferrer , B. ; Creus , M. ; Guix , C. ; Patacin , A. ; Campo , E. and Balasch , J. (2006) . Uterine (CD56⁺) natural killer cells recruitment : association with decidual reaction rather than embryo Implantation . Am. J. Reprod. Immunol . 55: 369-377 .
- Ornoy** , A. (2006) . Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. Reprod Toxicol . 22: 214-226 .

- O'Sher**, J.D.; Kleinfeld, R.G. and Morrow, H.A. (1983). Ultrastructure of decidualization in the pseudo pregnant rat. *Am. J. Anat.* 166:271-298.
- Osol**, G. and Mandala, M. (2009). Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy . *Physiol. (Bethesda)* 24: 58–71.
- Palmieri** , C . ; Canger , R . (2002) .Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* . 16 : 755-64 .
- Parham** , P. (2004) . NK cells and trophoblasts : Partners in pregnancy *J. Expmed* , 200 : 951 - 955
- Parkes**, A.S. (1926). Observations on the oestrous cycle of the albino mouse. *Proc. Roy. Soc.* 100: 151-170.
- Parr**, M.B., Tung, H.N. and Parr, E.L. (1986), The ultra structure of the rat primary decidual zone. *Am. J. Anat.* 176: 423–436.
- Parr**, M.B. and Parr, E.L. (1986). Permeability of the primary decidual zone in the rat uterus: studies using fluorescent-labeled proteins and dextrans. *Biol. Rep.* 34:393–403.
- Patten** , B.M. (1971) . Early embryology of chick . Fifth edition . McGraw – Hill , Inc. pp. ix+ 284 .
- Paulson**, R.B. ; Martha, D.D.S. and Hayes, T.G. (1985) . Teratogenic effects of valproate in the CD-1 mouse fetus . *Arch. Neurol.* 42 : 980- 983 .
- Pennell** , M.D. (2002) . Pregnancy in woman with Epilepsy : Maternal and Fetal Outcomes . *Seminars in Neurology* . 22 : 3 .
- Pennell** , P.B. ; Klein , A.M. ; Browning , N. ; Baker . G.A. ; Clayton – Smith , J. (2009) . Differential effects of

antiepileptic drugs on neonatal Outcomes . Elsevier .
Epilepsy & Behavior . , 24 (4) : 449 – 456 .

Picker , M. ; Thomas , J. ; Koch , C. and Poling , A. (1985) . Effect of Phenytoin , Phenobarbital , and Valporic acid , alone and in Selected Combination , on Schedule – controlled behavior of rats . Pharmacol . Biochem . Behav . , 22 : 289 – 393.

Piersma , A. H. ; Verhoef , A. ; Opperhuizen , A. ; klaassen R. ; Enkeren , J. and Olling , M .(1998) . Embryotoxicity of cabamzepine in rat postimplantation embryo culture after in vitro exposure via three different routes . Reproductive Toxicology . 12 (2) : 161 - 168 .

Pijnenborg , R .(2002) . Implantation and immunology : maternal inflammatory and immune cellular responses to implantation and trophoblast invasion . Reprod Biomed on line . 4 (Suppl 3): 14 -17 .

Pijnenborg, R. and Vercruyssen, L. (2010). Animal models of deep trophoblast invasion. In: Placental bed disorders, 1st ed. R Pijnenborg, I Brosens, and R. Romero (eds.). Cambridge Uni. Press, Cambridge. 127-140.

Popovici , R.M. ; Kao L-C. ; Giudice ; L.C.(2000) . Discovery of new inducible genes in in vitro decidualized human endometrial stromal cells using microarray technology. Endocrinology. 141:3510–3513.

Psychoyos , A . (1984) . Vterine Sensitivity For blastocyst implantation . J. Biosci , 6 (2) : 7-10 .

Purves, D. and Lichtman , J.W. (1985) .Principles of Neural Development. Sinauer Assocs; Sunderland . First edition , PP.433

-
- Quenby** , S. and Farquharson , R. (2006) . Uterine natural killer cells implantation failure and recurrent miscarriage . *Reprod . Biomed Online* . 13 : 24-28 .
- Rapcencu** , A. E. ; Lindhout , D. and Bulk , S. (2012) . Frequently asked questions on epilepsy , Pregnancy and lactation : A EURAP_NL report . Elsevier . *Seizure* . , 21(8) : 606 – 609 .
- Rattya** , J. ; Pakarinen , A.J. ; Knip ,M. ; Repo-Outakoski , M.; Myllyla, V.V. AND Isojarvi ,J.I. (2001) . Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment : a 3- month study .*Neurology* . 57 (3) : 440- 444 .
- Robert** , E. (1982) . Valproic acid and spina bifida . *MMWR* , 31: 565-566 .
- Roger – Fuchs** , Y. ; Newman , M.E. ; Tromloka , D. ; Zabalke , E. and Yanai , J. (1992) . Hippocampal Cholinergic alterations and related behavioral deficits after early exposure to Phenobarbital . *Brain Res . Bull* . 29 : 1-6 .
- Rolaki** , A.; Drakakis, P.; Millingos, S.; Loutradis, D. and Makrigiannakis , A. (2005). Novel trends in follicular development, atresia and corpus luteum regression: a role for apoptosis. *Reprod Biomed Online* .11: 93–103.
- Ross** , M.H. and Pawlina , W. (2006) . *Histology atext and Atlas with correlated cell and molecular biology* . Fifth edition . Lippincott Williams & Wilkins . pp. ixvii + 906 .
- Rugh** , R. (1964) . *Vertebrate embryology , the dynamic s of development* . Harcourt , Brace & World , Inc. 237 – 303.
- Rugh** , R. (1968) . *The mouse , its reproduction and development*. Burgess Publishing Co.44-242 .

-
- Sadler, T.W.**(2012) . Langman's Medical Embryology .12th edition,
Lippincott Williams and Wilkins pp. 7-25 .
- Saito, S.** (2001) . Cytokine cross - talk between mother and the embryo
/ placenta . J . Reprod . Immunol . 2, 52 : 15 – 33.
- Salamonsen** , L.A. (1995) . Nagase H, Woolley DE. Matrix
metalloproteinases and their tissue inhibitors at the ovine
trophoblast-uterine interface. J. Reprod. Fertil. 49: 29–37.
- Salamonsen** , L.A. (1999) . Role of proteases in implantation. Rev
Reprod. 4: 11–22.
- Salamonsen** , L.A. and Nie ,G. (2002) Findlay JK. Newly identified
endometrial genes of importance for implantation. J. Reprod.
Immunol. 53:215–225.
- Salamonsen** , L.A. ; Dimitriadis , E. ; Jones , R.L. and Nie , G. (2003) .
Complex regulation of decidualization : a role for cytokines and
proteases – a review . placenta. 24 (supple A) : 76- 85 .
- Samren** , E. B . and Lidhout , D. (1997) . Major malformation associated
with maternal use of antiepileptic drugs . In : Epilepsy and
Pregnancy . Tomson , T. ; Gram , L. ; Sillanpaa , M . and
Johannessen, S. I. Peterfield, Wrightson . 43-61 .
- Sapunar** , D.; Vilovic , K. ; England ,M. and Saraga- Bablic , M. (2001) .
Morphological diversity of dying cells during regression of the
human tail . Ann. Anat. 183 (3) : 217-222 .
- Sara, S.M;** Pauline, Yi. and Laura, T.G. (2012). “Endometrial Stem Cells
and Reproduction,” J. Obs. Gyn. Inter., V. pp.5 .

-
- Sati**, L.; Y. Demir, A.; Sarikcioglu, L. and Demir, R. (2008). Arrangement of collagen fibers in human placental stem villi. *J. Acta. Histocho.* 110 : 371- 379 .
- Schardein** , J.L. (1985) . Current status of drugs as teratogens in man . *Prog. Clin. Biol. Res.* 163c : 181-190 .
- Schoenwolf** , G.C. (1984) . Histological and Ultrastructural Studies of secondary neurulation of mouse embryos. *Am . J. Anat.* 169 : 361- 374 .
- Schoenwolf** , G.C and Powers , M.(1987) : Shaping of the Chick Neuroepithelium during Primary and Secondary neurulation : Role of cell elongation . *Ana.Rec.* , 218:182-195 .
- Schoenwolf** , G.C. (2009) . *Larsen's Human Embryology* . fourth edition . Philadelphia , P.A. : Churchill Livingstone . P.P.53.
- Schupf** ,N. and Ottman , R. (1994). Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biological influences. *Epilepsia* . 35: 750- 756 .
- Schupf** , N. and Ottman , R. (1996) . Reproduction among individuals with idiopathic/ cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia* 37: 833- 840 .
- Scott**, M.A.; Liu, I.K.; Overstreet, J.W. and Enders, A.C. (2000). The structural morphology and epithelial association of spermatozoa at the uterotubal junction: a descriptive study of equine spermatozoa in situ using scanning electron microscopy. *J. Rep. Fer. Suppl.* :415-21.
- Shor** , S. ; Koren , G. and Nulman , I. (2007) . Teratogenicity of Lamotrigine . *Can. Fam. Phys.* , 53 : 1007-1009 .

-
- Shorvon** , S.D. (1996) . The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy . *Epilepsia* . , 28 : 64-70 .
- Sindrup** , S.H. and Jensen , T. S. (1999) . Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain : an update and effect related to mechanism of drug action . *Pain* 83: 389- 400 .
- Singh**, H. and Aplin, J.D. (2009). Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J. Anat.* 215: 3- 13.
- Siyed** , A . R .(2010) . Drug Usage in pregnancy . *Hygeia Journal for Drugs and Medicines* . 2 (2) : 1 - 15
- Snell**, G.D. (1941). *Biology of the laboratory mouse*. Blakiston, Philadelphia. pp: 497-498.
- Sokol** , E.R. (2011) . *Clinical Anatomy of the Uterus, Fallopian Tubes, and Ovaries* . Stanford , California , USA .
- Sopheha** , H. ; Sarah , P. ; Belinda , H. and Ying , L. (2010) . Posttranslational activation of bone morphogenetic Protein 2 is mediated by proprotein convertase 6 during decidualization for pregnancy establishment . *Endocrinology* . 151 (8) : 3909 - 3917.
- Speidel** , B.D. and Meador , S.R. (1972) . Maternal epilepsy and abnormalities of the fetuse and newborn . *Lancet* . , 308 : 839 – 843.
- Sposito** , D.R. and Santos , A.R.Jr. (2011) . Histochemical study of early embryo implantation in rats . *Int. J. Morphol.* 29 (1) : 187- 192.
- Strickler** , S.M. ; Dansky , L.V.; Miller , M.A.; Seni , M.H. ;Andermann, E.and Spielberg , S.P. (1985) . Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects . *Lancet* . 2: 746-749 .

- Szabo** , C. A . (2006) . Risk of Fetal death and Malformation Related to seizure medications. *Neurology* . , 67 : E6-E7 .
- Tamura** , K. ; Yatabe , y. ; Sakamoto , H. ; Hosokawa , M . ; Kobayashi , K. and Chiba , K. (2001). Effect of Carbamazepine on the first ovulation in gonadotropin - Primed immature female rats. *Br. J. pharmacol* . 134 (6): 1328 - 1334 .
- Tessier** ,C. ; Deb , S. ; Prigent-Tessier , A. ; Ferguson-Gottschall , S. ; Gibori , G.B. ; Shiu , R.P.C. and Gibori , G. (2000) . Estrogen receptors α and β in rat decidua cells: cell-specific expression and differential regulation by steroid hormones and prolactin. *Endocrinology*.141:3842-3851.
- Tomson** ,T. and Battino, D. (2008). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure* . 17: 166-171.
- Trevor** , A.J. ; Katzung , B.G. and Masters , S.B. (2008) . *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review* . Eight edition . International Edition . Pp. 200 – 207 .
- Vacca** , L. (1985) . *Laboratory manual of histochemistry* . Ravan press, New York . Pp. 328 .
- Van** , R. I.A .; Swinkels , D.W.; Blom , H.J.; Merkus , H.M. and Steegers-Theunissen , R.P. (2003) . Vitamin and homocysteine status of mothers and infants and the risk of nonsyndromic orofacial clefts. *Am. J. Obstet. Gynecol* . 189:1155-1160.
- Verrotti** , A.; D Egidio , C. ; Mohan , A.; Coppola , G. ; Parisi, P. and Chiarelli, F. (2011) . Antiepileptic drugs , Sex hormones, and PCOS . *Epilepsia* . 52 (2) : 199- 211.

- Vorhees** , C.V. ; (1987) . Behavioral Teratogenicity of Valporic acid : Selective effects on behavior after Prenatal exposure to rats . Psychopharmacology . , 92 : 173-179 .
- Vorhees** , C.V. ; Acuff , K.D. ; Weisenburger , W.P. and Minck , D.R. (1990) . Teratogenicity of Carbamazepine in rats. Teratology. 41 : 311-317 .
- Wang**, X.; Matsumoto, H.; Zhao, X.; Sanjoy, K.D. and Paria, B.C. (2004). Embryonic signals direct the formation of tight junctional permeability barrier in the decidualizing stroma during embryo implantation. J. Cell Sci. 117:53-62.
- Warkany** , J. and Kalter, H. (1961) . Congenital malformation . N. Engl.J. Med . 265 : 993 .
- Waterman** , R.E. (1976) . Topographical changes along the neural fold associated with neurulation in the hamster and mouse .Am. J.Anat. 146 : 151- 172 .
- Welsh**, A. and Enders, A.C. (1991). Chorioallantoic placenta formation in the rat: I Luminal epithelial cell death and the extracellular modifications in the mesometrial region of implantation chambers. Am.J.Anat. 192: 215-31 .
- White** , J. C. ; Highland , M. ; Kasier , M. and Clagett-Dame , M. (2000) . Vitamin A deficiency result in the dose – dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo . Dev. Biol. 15, 22o(2) : 263-284.
- Whitley**, G.S.J. and Cartwright, J.E. (2010). Cellular and Molecular Regulation of Spiral Artery Remodeling: Lessons from the Cardiovascular Field. Plac. 31: 465–474.

-
- Wide** , K.; Winbladh, B. , Tomson, T. ; Kallen, B .(2000). Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero : Observations Spanning 25 years . *Epilepsia* . 41 : 854 - 61 .
- Wide** , K. , Winbladh , B. and K ä llen , B. (2004) . Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero , with emphasis on Carbamazepine and Valporic acid anation – wide , Population – based register study . *Acta . Paediatr* . 93 : 147-176 .
- Wilcox** , A.J. ; Baird , D.D. and Weinberg , C.R. (1999) . Time of implantation of the Conceptus and loss of pregnancy . *N . Engl. J. Med* . , 340 (23) : 1796-1799 .
- Wilhelm** , T. ; Scheer, I. ; Juengling , F.; Titze , K.; Stover , B.; Lehmkuhl, U.; Koch, S.; Kassubek , J. and Ikonomidou , C. (2006) . Dcreased midbrain gry matter after prenatal exposure to antiepileptic drugs . *Neuropediatrics* . 37 : 47 .
- William** , E. B. and Clyde , A. H . (2006) . The Brant and Helms Solution : Fundamentals of Diagnostic Radiology. Third edition . P. 695 .
- Wolpert** , L. (1999) . Principles of development . *Corel Draw* . 254-275 .
- Wong** , W.Y. ; Eskes , T.K. ; Kuijpers-Jagtman , A.M. ; Spauwen , P.H.; Steegers ; E.A. ; Thomas , C.M. ; et al. (1999) . Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* . 60: 253-257 .
- Woo** , K. and Fraser , S.E. (1995) . Order coherence in the fate map of the zebra fish nervous system . *Dev.* , 121 : 2595- 2609 .

- Wooding**, P. and **Burton**, G. (2008). Comparative placentation . Structures, functions and evolution. Berlin, Springer-Verlag, pp. 320-365 .
- Xiaotian** , X. ; **Hengzhong** , Z.; **Yao**, X.; **Zhipan** , Z.; **Daoliang** , X. and **Yumei**, W. (2013) . Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function , sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy . Journal of clinical Neuroscience . 20 (11) : 1492- 1497 .
- Yan** , G.M. ; **Irwin** , R.P. ; **Liu** , S.Z. ; **Weller** , M. ; **Wood** , K.A. and **Paul** , S.M. (1995) . Diphenylhydantoin induces apoptotic cell death of Culture rat Cerebellar granule neurons . J. Pharmacol . Exp . Ther . 274 : 983-990 .
- Yanai** , J. ; **Fares** , F. ; **Gavish** , M. ; **Greenfeld** , Z. ; **Katz** , Y. and **Marcovici** , G. (1989) . Neural and behavioral alterations after early exposure to phenobarbital . Neurotoxicology . 10 : 543-554 .
- Yang** , M. ; **Lei** , Z.M. and **Rao** , Ch.V. (2003). The central role of Human chorionic Gonadotropine in the formation of Human Placental Syncytium . Endocrinology . 144: 1108 -1120.
- Yerby** , M.S. (1991) . Pregnancy and epilepsy . Epilepsia . 32 (6): 51-59.
- Yerby** , M.S. (1994) . Pregnancy , teratogenesis and epilepsy . Ped. Neu. Gent. 12(4) : 749-771.
- Zahn** , C.A. (1998) . Neurologic care of Pregnant women with epilepsy . Epilepsia . 39(suppl) . 26-31 .
- Zar** , J. H. (1999) . Biostatistical analysis . Fourth edition . Prentice-Hall , Inc. New Jersey . 283- 286 .

Summary

The aim of the present study was to elucidate the effect of the carbamazepine on the implantation (days 7 and 9) and development and growth of the brain during the days 7, 9, 13, and 18 of pregnancy. The mice brain in neonatal pups was also included. In addition to that the present study was intended to elucidate, whether the drug has an effect on the histological structure of the ovary.

The most critical period during pregnancy is the embryonic period, which lasts in human being till the end of 8th week. Some drugs have harmful effect on the progress of the pregnancy and development of many organs in the embryo. Among these drugs is carbamazepine. Central nervous system development is considered as one of the most developing systems to be affected by this drug. Antiepileptic drugs might also interfere with process of implantation of the blastocyst in the endometrium.

The present study was conducted on 219 albino mice (169 pregnant female and 50 male). The mice were divided into two groups control and treated groups. The treated group include 104 pregnant female which were given carbamazepine drug via intragastric tubing at a concentration of 15 mg/kg body weight. The control group include 65 pregnant female that received only physiological saline via the same route. The uteri containing the implantation sites at days 7 and 9 of pregnancy were collected, while the whole fetuses during the days 13 and 18 of pregnancy were collected. In addition to that the ovaries from the females on the allocated days were also collected. Heads of the recently delivered pups were also collected. The samples collected were put in Bouin's fluid for fixation to be processed for routine histological technique of paraffin embedding.

Paraffin sections of 5-8 μm thickness were cut to be stained with haematoxylin and eosin and Gomori's one step trichrome stains.

The results of the histological sections of the implanted site at days 7 and 9 of pregnancy of both the treated and control groups have demonstrated the differentiation of the endometrial stromal cells to be decidual cells.

Regarding the effect of carbamazepine on the developing brain of mice embryos, the results from treated group have showed that the neuroepithelium of brain tissue was consisting of ventricular zone, mantle zone and marginal zone. The cells of ventricular zone were inactive mitotically with disruption in their basilar membrane. In addition to that the cells of the mantle zone were irregularly arranged, while those of the marginal zone were disarrayed with areas of degeneration and necrosis and grouping of cells leading to the appearance of some spaces among the cells. In the marginal zone the cells were scattered and disorganized. In the area of the midbrain, the cells of the mantle zone were subjected to degeneration and necrosis. On the other hand, the hind brain was showing decrease in the size of the cells and slight bleeding. Scattered macrophages were also detected.

No significant effect of the drug on the weight of the fetuses were noticed.

The cortex and medulla of the ovaries were disorganized .

It was evident from the results that despite the success in the process of implantation and formation of the decidual tissue, the process of histogenesis in the brain was noticeably disrupted.

Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Karbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology



Effect of Carbamazepine drug on Implantation and Development of Brain and Ovary in Mouse

(Mus musculus)

A Thesis

**Submitted to the College of Education for Pure Sciences -
Kerbela University as a Partial Fulfillment for the
Requirements of the Degree Doctor of Philosophy of Science
in Biology (Zoology)**

By

Shaymaa Malik Yasir Al-Mahmood

Supervised by

Professor

Dr. Akram Yousif Yasir

Professor

Dr. Nahla Abdulredha Al-Bakri

2015 AC

1436 AH