



جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة تأثير عقار الفلوكستين Fluoxetine على عملية انغراس الكيس الارومي
وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل

رسالة مقدّمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة
الماجستير في علوم الحياة - علم الحيوان.

كتبت بواسطة:

مصطفى نعيم عبد الواحد الزبيدي

بكالوريوس علوم الحياة 2010 / جامعة القادسية

باشراف

أ.م.د علاء حسين الصافي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ هُوَ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ تُرَابٍ ثُمَّ مِنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ مِنْ عَلَقَةٍ ثُمَّ

يُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِيَبْلُغُوا أَشُدَّكُمْ ثُمَّ لَتَكُونُوا شُيُوخًا

وَمِنْكُمْ مَنْ يَتُوفَىٰ مِنْ قَبْلُ وَلِيَبْلُغُوا أَجَلًا مُّسَمًّىٰ وَلَعَلَّكُمْ

تَعْقِلُونَ ﴿

صدق الله العلي العظيم

سورة غافر/ الآية (67)

الإهداء

إلى الذين أكملت دراستي بجوارهم وألوذ بقربهم كلما ضاق بي صدري...
الإمام الحسين واخيه أبي الفضل العباس عليهما السلام .
إلى من شرفني بحمل أسمه أبي الغالي أرف إليك الإهداء حباً ورفعة
وكرامة.

إلى صاحبة الحبل السري الذي لازال أثره باقياً فيّ حتى الآن ذات الصدر
الحنون الذي كان لي ظلاً بارداً في هجير الحياة أُمي الحنونة .
إلى مصدر فخري واعتزازي أخواني و أخواتي وأبنائهم وبناتهم الذين أشدد
بهم أزرني .

إلى من كانت ظلي حين يلفحني التعب زوجتي المخلصة .
إلى فلذات كبدي وبذرات فؤادي وأمل الغد بناتي العزيزات ..بروج...
شمس... زهراء.

اهديهم ثمرة ما زرعت

مصطفى

الشكر و العرفان

وَقَالَ رَبِّ اَوْزِعْنِي اَنْ اَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي اَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَاَنْ اَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَاَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي

عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ (19)

أسجدُ لله حمداً وشكراً وتعظيماً الذي هداني ويسر لي أمري ومنحني العزم والصبر وحبب لي دراستي وأعانني على إنجاز هذا العمل العلمي المتواضع... .
وما توفيقى إلاَّ بالله العلي العظيم الذي علم بالقلم علم الإنسان ما لم يعلم.
ثم انه لا يسعني إلاَّ أنَّ أشيد بالفضل وأقر بالمعروف لكل من أسهم في انجاز هذه الدراسة وأخص بالذكر....

أستاذي الفاضل ومشرفي الأستاذ المساعد الدكتور علاء حسين مهدي الصافي على ما خصني به من التوجيه والتصويب... وما علمني من فيض إنسانيته وخلقه الرفيع و مستواه الراقى .
كما أرى من الاقرار بالمعروف ورد الجميل أن أتقدم بوافر الشكر والتقدير الى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئيس قسم علوم الحياة وأساتذتها في كلية التربية للعلوم الصرفة حفظهم الله ووفقهم لكل خير .

كما لا يفوتني أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان الى أخي وزميلي ورفيق دربي الاستاذ علي جبار عبدالله الذي كان لي سنداً حين تعطليني المصاعب ، كما اتقدم بالشكر الجزيل الى الاخ العزيز علي سعدي فليح لما قدمه لي من معدات واستشارات مختبرية ،وكذلك ابن أخي ونبض قلبي عباس علاء نعيم الذي كان لي عوناً طوال فترة التجربة.

كما اشكر كل من مد لي يد العون من قريب أو بعيد ولو بدعاء بظهر الغيب ،بورك فيهم جميعاً وجزاهم الله عني الجزاء الاوفى .. والله المسؤول أن ينفع بهذا العمل على قدر العناء فيه وان يجعله خالصاً لوجهه الكريم أنه على ذلك لقادر.

مصطفى

إقرار المشرف على الرسالة

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة: (دراسة تأثير عقار الفلوكستين Fluoxetine على عملية انغراس الكيس الارومي وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل) قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان (الانسجة والاجنة).

التوقيع: 

الاسم : د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

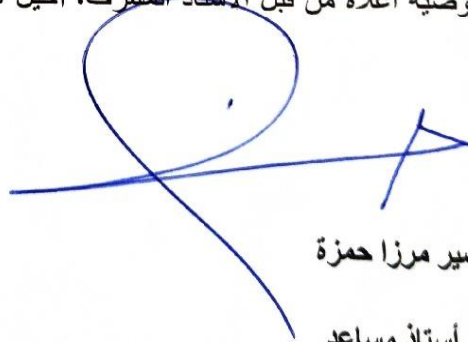
العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2022

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أُحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها

وبيان الرأي فيها .

التوقيع: 

الاسم : ا.م.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2022

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة تأثير عقار الفلوكستين fluoxetine على عملية انغراس الكيس الأرومي وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.



التوقيع:

الاسم: سليمان صباح محمد

المرتبة العلمية: م.م


الكلية والجامعة: كلية التربية للعلوم الإثنية - جامعة كربلاء

التاريخ: 2022 / /

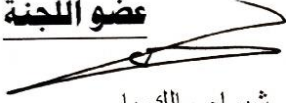
إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن رئيس وأعضاء لجنة المناقشة، قد اطلعنا على الرسالة الموسومة (دراسة تأثير عقار الفلوكستين Fluoxetine على عملية انغراس الكيس الارومي وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل) والمقدمة من قبل الطالب (مصطفى نعيم عبد الواحد الزبيدي) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا أنها جديرة بالقبول بتقدير (امتياز) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان (الانسجة والاجنة).


رئيس اللجنة

التوقيع: 
الاسم: د. جبار عبادي محمد
المرتبة العلمية: أستاذ
مكان العمل: جامعة الكوفة / كلية التربية للبنات
التاريخ: 2022 / /

عضو اللجنة

التوقيع: 
الاسم: د. شيماء مالك ياسر
المرتبة العلمية: مدرس
مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة
التاريخ: 2022 / 8 / 3

عضو اللجنة


التوقيع: 
الاسم: د. حسين عباس سلمان
المرتبة العلمية: أستاذ
مكان العمل: جامعة القادسية/ كلية التربية
التاريخ: 2022 / 8 / 3

عضواً ومشرفاً

التوقيع: 
الاسم: د. علاء حسين مهدي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعداً
مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة
التاريخ: 2022 / /

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع: 
الاسم: د. حميدة عياد سلمان الفتلاوي
المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان: جامعة كربلاء - كلية التربية للعلوم الصرفة
التاريخ: 2022 / 8 / 21

العنوان : جامعة كربلاء - كلية التربية العلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

الخلاصة

المرأة الحامل قد تعاني من اكتئاب لذلك يوصى لها غالبًا باستعمال العقاقير المضادة للاكتئاب ويعد الفلوكستين أحد مضادات الاكتئاب من فئة مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية ، هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير عقار الفلوكستين Fluoxetine على عملية انغراس الكيس الارومي والشكل الخارجي للاجنة بنهاية الحمل وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل.

أُجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة في كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء للفترة من 10 تشرين الاول 2021 ولغاية 22 أيار 2022 ، تم استخدام 42 من حيوانات الجرذان البيض ، منها عشرة ذكور للتلقيح فقط أما الإناث وعددها 32 جرذاً، قُسمت عشوائياً على أربع مجاميع تضم كل مجموعة ثمانية اناث، عُدت المجموعة الأولى مجموعة السيطرة حيث حققت بالمحلول الملحي الفسيولوجي 0.9% داخل البريتون طيلة مدة الحمل ، أمّا المجموعة الثانية حققت بعقار الفلوكستين Fluoxetine بتركيز 2 ملغم/ كغم من وزن الجسم مرة واحدة باليوم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة والمجموعة الثالثة حققت بعقار الفلوكستين Fluoxetine بتركيز 4.1 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة ، أمّا المجموعة الرابعة ، حققت بعقار الفلوكستين Fluoxetine بتركيز 6.2 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة.

قُسمت كل مجموعة على مجموعتين فرعية ضمّت كل منها اربع إناث حوامل تم التضحية بالمجموعة الأولى عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل والمجموعة الثانية في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير العقار على الاجنة وتم سحب الدم من الاناث الحوامل في يوم التضحية.

جُمعت عينات الدم من المجاميع الإناث الحوامل في الأيام 7 و18 من مدة الحمل لمتابعة معايير الدم الكيموحيوية والتي اشتملت على دراسة تركيز هرمون البروجسترون والاستروجين وتركيز أنزيم ناقل أمين الأنين ALT وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم ناقلة أمين الاسباراتات AST ، وقد حصلنا على النتائج الآتية :

من خلال الدراسة الحالية أظهرت نتائج المقاطع الملونة بملون هيماتوكسولين -الايوسين المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمعاملة لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي وفيما يتعلق بتكوين النسيج الساقطي، إذ يتكون النسيج الساقطي بعد عملية الغرس أثناء مرحلة التعليق تتحول خلايا النسيج الضام على شكل مغزل والتي تقع تحت الظهارة المجاورة للأجنة إلى خلايا متعددة الأوجه ومكتظة. تم تمييز أربع مناطق في النسيج الساقطي حيث تمثلت

المنطقة الأولى بمنطقة النسيج الساقطي الابتدائي والثانية منطقة النسيج الساقطي الثانوي والمنطقة غير المتميزة والرابعة تتمثل بمنطقة الانغراس.

تسبب عقار Fluoxetine في ظهور عدد من التشوهات العيانية لدى اجنة الجرذان بعمر 18 يوم من الحمل المعاملة بالفلوكستين بالجرعة 4.1 و6.2 ملغم/كغم متمثلة بقصر الأطراف الأمامية وفتحة أنف أصغر ونزيف في الرأس والذيل ملتوي وكذلك الأطراف الأمامية القصيرة وموت الأجنة في الرحم. كما تسبب عقار Fluoxetine في حصول انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) في متوسط أوزان إناث الجرذان الحوامل المعاملة بالجرع 4.1 و6.2 ملغم/كغم وعدد مواليدها وانخفاض معدل أوزان أجنة الجرذان الحوامل المعاملة بالجرع 2 و4.1 و6.2 ملغم/كغم عند الولادة.

انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز هرمون البروجيستيرون لمجاميع الإناث الجرذان الحوامل المعاملة بالجرعة 4.1 و6.2 ملغم/كغم، وأيضاً انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز هرمون الاستروجين للمجاميع الإناث الجرذان الحوامل المعاملة بالجرعة 6.2 ملغم/كغم. كما تسبب في ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) لتركيز إنزيم الناقل أمين الاسباراتات AST وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP للمجاميع المعاملة بالجرع 2 و4.1 و6.2 ملغم/كغم في حين تسببت جرعة 6.2 ملغم/كغم في ارتفاع إنزيم الناقل أمين ألانين ALT.

مما تقدم نستنتج أن عقار Fluoxetine تسبب في حدوث العديد من التشوهات العيانية لدى اجنة الجرذان بعمر 18 يوماً من الحمل وكذلك أسهم بحصول العديد من التغيرات في المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان البيض الحوامل.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
III	قائمة المحتويات
VI	قائمة الجداول
VII	قائمة الأشكال والصور
IX	قائمة المختصرات
2-1	1-الفصل الأول: المقدمة Introduction
1	1.1. المقدمة
2	2.1. اهدف الدراسة
20-3	2 -الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature Review
3	1.2 تمهيد
3	2.2 الارومة الغذائية Trophoblast
5	3.2 الكيسة الارومي Blastocyst
7	4.2 النسيج الساقطي Decidual Tissue
9	5.2 الانغراس Implantation
13	7.2 عقار الفلوكستين (FLX) Fluoxetine
19	7.2 تأثيرات العقار على الحوامل Effects of the drug on pregnant
33-21	3-الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل Materials and Methods
21	1.3.1 المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device
21	1.1.3.1 الأجهزة المستعملة Used devices

22	2.1.3. الأدوات المستعملة Used tools
22	3.1.3 المواد الكيميائية المستعملة Chemicals Materials Used
23	2.3 طرائق العمل Methods
23	1.2.3 حيوانات التجربة Experimental Animals
23	2.2.3 التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of pregnancy
23	3.2.3 العقار المستعمل
24	4.2.3 تصميم التجربة Design Experience
26	5.2.3 التضحية بالحيوانات وجمع الأجنة Animals and collection of embryos Killing
26	6.2.3 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples
26	7.2.3 التحضيرات النسجية Histological preparations
29	8.2.3 قياس المعايير الكيموحيوية Biochemical tests
29	1.8.2.3 قياس انزيم ناقلة امين الاسباراتات Aspartate aminotransferase
30	2.8.2.3 قياس أنزيم ناقلة امين ألانين Alanine aminotransferase
30	3.8.2.3 قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase
31	4.8.2.3 قياس تركيز هرمون البروجستيرون Measurment of Progesterone Level
32	4.8.2.3 قياس تركيز هرمون الاستروجين Measurment of Estrogen Level
33	9.2.3 التحليل الاحصائي Statistical analysis
56-34	4- الفصل الرابع: النتائج والمناقشة Results and Discussion
34	1.4 تأثير عقار الفلوكستين على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض بتركيز (2)، 4.1 ، 6.2) ملغم/ كغم في اليوم السابع من الحمل.

38	2.4 التشوهات التي تسبب بها عقار الفلوكستين
38	1.2.4 مجموعة السيطرة
39	2.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 2 ملغم /كغم
39	3.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم /كغم
40	4.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم /كغم
44	3.4 تأثير عقار الفلوكستين على أوزان الامهات اثناء الحمل
46	4.4 تأثير عقار الفلوكستين على عدد اجنة الجرذان الحوامل
47	5.4 تأثير عقار الفلوكستين على معدل أوزان اجنة الجرذان الحوامل
48	6.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز هرمون البروجيسترون Progesterone
49	7.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز هرمون الاستروجين Estrogen
51	8.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST
53	9.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT
55	10.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP
58-57	الاستنتاجات والتوصيات
57	الاستنتاجات
58	التوصيات
90-59	المصادر
I-III	الخلاصة باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
21	يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ.	الجدول (1-3)
22	الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	الجدول (2-3)
22	المادة الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	الجدول (3-3)
44	تأثير عقار الفلوكستين على معدل اوزان اناث الجرذان الحوامل(غم) خلال (18,7) يوم من للحمل	الجدول (1-4)
46	تأثير عقار الفلوكستين على عدد اجنة الجرذان الحوامل.	الجدول (2-4)
47	تأثير عقار الفلوكستين على معدل أوزان الأجنة الجرذان الحوامل (غم) خلال الحمل (18) يوم	الجدول (3-4)
48	تأثير عقار الفلوكستين في مستوى هرمون البروجيستيرون Progesterone(pg/ml) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتين (18,7) يوم.	الجدول (4-4)
50	تأثير عقار الفلوكستين في مستوى هرمون الاستروجين Estrogen(pg/ml) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتين (18,7) يوم.	الجدول (5-4)
52	تأثير عقار الفلوكستين في مستوى الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST (IU/L) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (18,7) يوم.	الجدول (6-4)
54	تأثير عقار الفلوكستين في مستوى الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT (IU/L) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (18,7) يوم.	الجدول (7-4)
55	تأثير عقار الفلوكستين في مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (1 IU/L) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (18,7) يوم.	الجدول (8-4)

قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
4	رسم تخطيطي للزغابات المشيمية البشرية في الثلث الأول من الحمل تظهر المجموعات الرئيسية الثلاثة الرئيسية للأرومة الغذائية. (a) تظهر الأرومة الغذائية الزائدة وهي تغزو الساقط وإعادة تشكيل الشريان الحلزوني للأم (b) مخطط يوضح مسار تمايز الأرومة الغذائية المشتقة من الأديم الظاهر.	الشكل (1-2)
6	مكونات الكيس الأريمي (1) كتلة الخلايا الداخلية (ICM)، (2) تجويف الأريمة (3) والأديم الظاهر (TE).	الشكل (2-2)
8	التمثيل الزمني لتكوين النسيج الساقطي	الشكل (3-2)
14	التركيب الكيميائي للفلوكستين	الشكل (3-2)
15	يوضح تخطيط مسار التمثيل الغذائي للفلوكستين	الشكل (4-2)
25	مخطط تصميم التجربة	الشكل (1-3)
34	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل في مجموعة السيطرة توضح توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متميزة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون 4 X - H&E)	الصورة (1-4)
35	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 2 ملغم/ كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متميزة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 4 X)	الصورة (2-4)
53	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم/ كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (UZ) منطقة غير متميزة، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون 4 X - H&E).	الصورة (3-4)

36	مقطع مستعرض لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس ، (UZ) منطقة غير متمايضة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 4 X)	الصورة (4-4)
38	منظر جانبي لجنين الجرذ لمجموعة السيطرة في اليوم الثامن عشر من الحمل ويلاحظ فيها: العين (EY) ، المنخر (N)، الذيل (T)، الأطراف الأمامية (FLP)، الأطراف الخلفية (PS)	الصورة (5-4)
39	منظر جانبي لمجموعة من اجنة الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 2 ملغم /كغم ويلاحظ فيها العين (EY) ، المنخر (N)، الذيل (T)، الأطراف الأمامية (FLP)، الأطراف الخلفية (PS)	الصورة (6-4)
40	(A) منظر جانبي و (B) منظر امامي لجنين الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم / كغم . (HH)نزف تحت الجلد في الرأس، (HC) انحناء الرأس (SLF) قصر في الأطراف الأمامية، (CT) التواء الذيل و(C) منظر لرحم جرذ حامل يوضح فيه موت الأجنة	الصورة (7-4)
41	(A) منظر جانبي لمجموعة من الأجنة و(B) منظر من الخلف لجنين الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم . (HH) نزف تحت الجلد في الرأس ، (SB) نزيف تحت الجلد ، (CT) التواء الذيل، (AEL) الجفون الغائبة، (WS) الجلد المتجدد	الصورة (8-4) (A-B)
42	(C) و (D) منظر جانبي لجنين جرذ في اليوم الثامن عشر لاناث جرذ حوامل معاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم . يظهر في قصر الأجنة وكذلك (HH) نزيف تحت الجلد في الرأس، (CT) التواء الذيل ، (AEL) الجفون الغائبة، (WS) الجلد المتجدد	الصورة (8-4) (C-D)
42	ادمصاص الأجنة في قرن الرحم لجنين جرذ في اليوم السابع من الحمل لأناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم كما مؤشر بالاسهم .	الصورة (8-4) (E)

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AEL	Absent yelids
ALP	Alanine Transaminase
ALT	Alkaline Phosphatase
AST	Aspartate Transaminase
Cox	Cyclooxygenase
CT	Convolutd Tail
DPX	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetate
ER α	Estrogen receptor alpha
ER β	Estrogen receptor beta
EY	Eye
FDA	Food and Drug Administration
FLP	Fore Limb Plate
FLX	Fluoxetine
HC	Head Curves
HCL	Hippocampal complex
HH	Head Haemomage
HPC	Hydrochloric acid
HT-5	Hydroxytryptamine-5
ICM	Inner Cell Mass
IGFBP-1	Insulin-like growth factor-binding protein-1
IL-11	Interleukin-11
IP	Intraperitoneal

IZ	Implantation zone
LDH	Lactate dehydrogenase
LIF	Leukemia inhibitory factor
N	Nostril
NFLU	Norfluoxetine
PDZ	Primary decidual zone
PFC	Prefrontal cortex
PGE2	Prostaglandin E2
PR-A	Progesterone receptor A
PR-B	Progesterone receptor B
PRL	Prolactin
PS	Posterior Sides
SB	Skin Bleeding
SDZ	Secondary decidual zone
SERT	Serotonin transporter
SLF	Short Limn Fore
SSRIs	Selective serotonin reuptake inhibitors
T	Tail
TE	Trophectoderm
UZ	Undifferentiated zone
WS	Wrinkled Skin
ZP	Zona pellucida

A decorative black and white floral border surrounds the text. It features intricate scrollwork, leaves, and small flower motifs at the corners and midpoints of the sides.

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1.1 المقدمة Introduction

يعد الحمل من المراحل الحساسة لدى النساء كونه يخضع لتغيرات فسيولوجية ويرتبط ايضا بادوارهن الاجتماعية الجديدة كأم ، وبسبب هذه التغيرات المرتبطة بالحمل فإن العديد من النساء تكون أكثر عرضة للإصابة بالاضطرابات العقلية والنفسية وخاصة الاكتئاب خلال فترة ما قبل الولادة أو ما بعدها والذي عد مصدر قلق شائع للصحة على مستوى العالم (Osborne and Monk,2013 ; Howard *et al.*,2014). قدر انتشار الاكتئاب أثناء الحمل بما يتراوح بين (6.5% -26.7%) تختلف هذه المعدلات من بلد إلى اخر (Okagbue *et al.*,2019).

تشير الدلائل إلى أنه إذا لم يتم علاج الاكتئاب أثناء الحمل وتشخيصه مبكراً فقد يكون له عواقب أكثر خطورة على الأم والطفل (Falah-Hassani *et al.*,2016)، إذ تم تحديد عدد من الآثار السلبية قصيرة وطويلة الأمد لأطفال النساء اللاتي كنَّ يعانين من اكتئاب أثناء الحمل (Lefkovic *et al.*,2017; Gentile *et al.*,2014). وتشمل هذه الآثار زيادة مخاطر انخفاض الوزن عند الولادة وتأخر النمو لدى الجنين والولادة قبل الأوان (Accortt *et al.*,2015; Staneva *et al.*,2015)، وعلى المدى الطويل فإن الاكتئاب الأمومي لديه القدرة على تغيير التطور السلوكي العصبي للأطفال حيث ارتبط الاكتئاب أثناء الحمل بمشاكل الانتباه والمشاكل العاطفية لدى الأطفال بعمر 4 سنوات (Van Batenburg-Eddes *et al.*,2013)، زيادة القلق لدى الأطفال بعمر 6 سنوات (Davis and Sandman,2012)، قلة الاستيعاب لدى الأطفال بعمر 12 عاماً (Agnafors *et al.*,2013) وزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب خلال فترة المراهقة أو البلوغ (Plant *et al.*,2016).

عندما تعاني المرأة الحامل من اكتئاب متوسط إلى شديد يوصى غالباً باستعمال العقاقير المضادة للاكتئاب، ويعد الفلوكستين احد مضاد الاكتئاب من فئة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) هي أكثر فئة موصوفة من مضادات الاكتئاب أثناء الحمل، إذ تمت الموافقة عليها في عام 1987 من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) and Drug Administration وتم إدخالها في علاج الاكتئاب في بداية عام 1988 واستعمل في علاج العديد من الاضطرابات منها اضطراب ما قبل الحيض واضطرابات القلق واضطرابات الاكل وكذلك سرعة القذف لدى الرجال ولكن ان الاستعمال الأكثر انتشاراً للفلوكستين هو لعلاج الاكتئاب بما في ذلك اكتئاب الأطفال (Phillips *et al.*,2009)، ان علاجات استرداد السيروتونين الانتقائية تثبط بشكل أساسي ناقل السيروتونين (SERT) serotonin transporter المسؤول عن إعادة امتصاص (HT-5) (hydroxytryptamine-5) وتصفية السيروتونين في المحطات قبل المشبكية ولا تؤثر على المواد الكيميائية الأخرى للدماغ مما يؤدي إلى زيادة مستويات السيروتونين خارج الخلية وإشارات هرمون

السيروتونين لفترات طويلة كما تعبر مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية المشيمة وتم العثور عليها في حليب الثدي البشري مما يعرض كل من الأم والطفل لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (Heikkinen *et al.*,2003; Noorlander *et al.*,2008).

يعد السيروتونين منظم مهم للمزاج خلال مرحلة البلوغ يعمل السيروتونين كعامل تغذوي عصبي يعدل عمليات النمو العصبي الهامة أثناء نمو الدماغ المبكر (Gaspar *et al.*,2003;Sodhi and Sanders-Bush,2004)، وبالتالي فإن التغيرات في مستويات السيروتونين أثناء النمو العصبي لا تخلو من المخاطر بالنسبة للطفل ومن هذه المخاطر زيادة السلوكيات الداخلية والقلق لدى الأطفال بعمر 3 و 6 سنوات (Hanley *et al.*,2015)، زيادة خطر الإصابة باضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (Clements *et al.*,2015)، كما أدى استعمال مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أثناء الحمل بشكل متكرر بزيادة خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد (Andalib *et al.*,2017) ، في حين لم تجد دراسات أخرى هذا الرابط أو اقترحت أن هذا الخطر المتزايد هو بسبب الاكتئاب نفسه بدلاً من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (Brown *et al.*,2017;Yamamoto-Sasaki *et al.*,2019)، وقد درس تأثير عقار الفلوكستين خلال فترة غرس الكيس الأرومي Blastocyst التي تحدث في المراحل الأولى من الحمل والتي تعد عملية تفاعل نسجي فسلجي له أهمية كبرى في إنجاح الحمل وان فشل الغرس يحدث بسبب عدم اتصالها وانغراسها في بطانة الرحم وأن 20 % من حالات فشل الحمل تحدث بسببها (Sharkey and Smith, 2003;Afshor *et al.*, 2012)، إذ تبدأ عملية انغراس الكيس الأرومي في معظم القوارض ومنها الجرذان في نهاية اليوم الخامس (Whitley and Cartwright, 2010). لذلك يجب على الأمهات الحوامل الابتعاد عن أي شيء من شأنه أن يضر بالجنين لأسباب متنوعة بما في ذلك الأدوية التي تضطر الأم الحامل إلى تناولها (المحمود،2015).

2.1 اهداف الدراسة Aim of study

- تهدف الدراسة الحالية إلى معرفة تأثيرات عقار الفلوكستين في :
- مرحلة غرس الكيس الأرومي في اليوم السابع من الحمل .
 - التغيرات المظهرية لاجنة الجرذان بعمر 18 يوم من الحمل.
 - مستويات هرموني البروجيستيرون و الاستروجين في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
 - مستويات الأنزيمات الناقل لمجموعة الأمين AST و ALT وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم الجرذان الحوامل .



الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literature Review

1.2 تمهيد

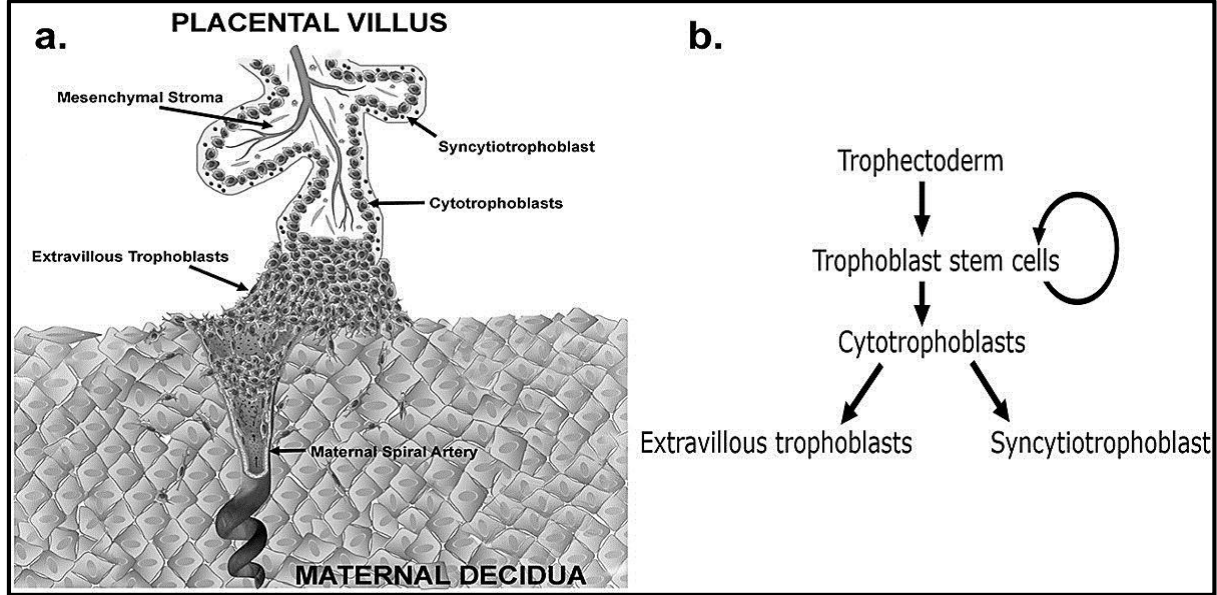
تبدأ الحيوانات حياتها كبيضة مخصبة ، إذ تنتج هذه الخلية خلايا جديدة لتشكل بنى معقدة بطريقة منظمة ومضبوطة ليتم تكوين كائن جديد بثقة ونجاح (sadler,2012). يبدأ تطور الكائن الحي منذ حدوث الاخصاب Fertilization وأن الاخصاب هو العملية التي يتم فيها اتحاد الحيوان المنوي الذكري Sperm مع خلية البيضة الإنثوية Oocyst لتكوين فرد جديد، إذ يتبع تخصيب البويضة في المنطقة الامبولية Ampulla لقناتي فالوب لتكوين بيضة مخصبة Zygote متبوعاً بتنشيط المكونات اللازمة للتطور الجنيني المبكر (Anthony and Enders,2010;Georgadaki *et al.*,2016).ومن خلال ذلك تبين أن عملية التطور الجنيني هي اساس الشكل النهائي للبالغين وهذه العملية لا تكون فقط جنين صغير مشكل حديثاً بل هي عملية معقدة ناتجة عن العديد من التغيرات الشكلية والتركيبية، إذ يبدأ الجنين كخلية واحدة وهي بيضة مخصبة zygote وهذه الخلية تعاني من العديد من الانقسامات دون نمو زائد لتشكل التويطة التي تتألف من 16 خلية (Coward and Wells,2013)، وتترتب خلايا التويطة في مجموعتين الأولى تسمى الكتلة الخلوية الداخلية Inner cell mass وتتميز هذه المجموعة بان خلاياها مركزية الموقع والتي سوف تشكل منها الأنسجة الجنينية وتسمى Embryblast، والمجموعة الأخرى تسمى الكتلة الخلوية الخارجية Outer cell mass وهي خلايا تحيط بالمجموعة الاولى وتنقسم سريعاً والتي سوف تشكل الارومة الغذائية Trophoblast (Sadler,2012).

2.2 الارومة الغذائية Trophoblast

وهي عبارة عن طبقة خلوية سوف تتصل بالخلايا الطلائية للرحم وفي المستقبل ستكون جزءاً من المشيمة Placenta (Sadler,2012). ويتم تكوين الخلايا الغذائية قبل انغراس الكيس الارومي Blastocyst في البطانة الرحمية Endometrium إن الوظيفة الأساسية للأرومة الغذائية Trophoblast هي مساعدة الجنين على الانغراس (Enders,2005)، إذ ذكر (salamonsen *et al.* (2003) أن *al* تفاعل خلايا الارومة الغذائية مع بطانة الرحم يؤدي إلى حدوث الانغراس الذي يعتمد على نوعين من الهرمونات الاستروجين Estrogen و البروجسترون Progesterone وان غرس الكيس الارومي هي الخطوة الأساسية في تكاثر الثدييات يوجد ثلاثة أنواع من الارومة الغذائية هي الأرومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblasts والأرومة الغذائية الزائدة Extravillous Trophoblasts والأرومة الغذائية (الدمج الخلوي) Syncytiotrophoblast (Okae *et al.*,2018) وكما موضح في الشكل (1-2).

وبعد اكتمال الانغراس توجد وظيفة أخرى للخلايا الغذائية حيث سوف تكون المصدر الرئيس الذي يغذي المشيمة بالدم المحمل بالعناصر الغذائية الأساسية لنمو الجنين من خلال قيام هذه الخلايا بشق طريق

باتجاه بطانة الرحم بطريقة اشبه بعملية الغزو المنظمة وبشكل موجتين من الخلايا المهاجرة، إذ تعرف الموجة الاولى بالارومة الغذائية الخلالية Interstitial gastoblasts والتي تهاجر إلى الطبقة الداخلية العضلية للرحم (Moser *et al.*, 2010; Windsperger *et al.*, 2017).



الشكل (1-2) رسم تخطيطي للزغابات المشيمية البشرية في الثلث الأول من الحمل تظهر المجموعات الرئيسية الثلاثة للأرومة الغذائية، (a) تظهر الأرومة الغذائية الزائدة وهي تغزو النسيج الساقطي وإعادة تشكيل الشريان الحلزوني للأم (b) مخطط يوضح مسار تمايز الأرومة الغذائية المشتقة من الأديم الظاهر (Gamage *et al.*, 2018).

أما الموجة الثانية وتعرف بالارومة الغذائية الدموية Hemoblastosis التي تهاجر باتجاه أحد الشرايين الحلزونية التي تغذي المشيمة Placenta (Cross and Mickelson, 2006). وان السبب الرئيسي الذي جعل الخلايا تهاجر باتجاه الشرايين الحلزونية هو توفير الاوكسجين في الدم الشرياني (Huppertz *et al.*, 2009) كما هو مبين في الشكل (1-2)، والسبب الآخر هو ان الصفائح الدموية تقوم بارسال اشارات تجعل الخلايا الغذائية تنجذب نحو الشريان الحلزوني (Asnton *et al.*, 2005)، وعندما تصل الخلايا الغذائية إلى تقوم بإفراز مواد تساعد على تحلل الطبقة البطانية للشريان وتعرف هذه العملية بالموت المبرمج Apoptosis (Burton, 2007)، وبالتالي سوف يكون الشريان الحلزوني ذو صفات تختلف عن صفاته السابقة التي كان يمتلكها قبل الحمل والتي تجعل الشريان له القابلية على ضخ كميات كبيرة من الدم خلاله دون أن يحدث ارتفاع ضغط الدم (Harris, 2010)، وكذلك تحافظ الارومة الغذائية Trophoblast على انتاج الهرمونات في بداية الحمل، مثل هرمون البروجسترون progesterone الذي يلعب دوراً في تحفيز الرحم والحصول على حمل ناجح والحفاظ عليه من خلال تنظيم وتحفيز وظائف الرحم الضرورية للنمو الجنيني (Dunn *et al.*, 2003; Speer and Bazer, 2004).

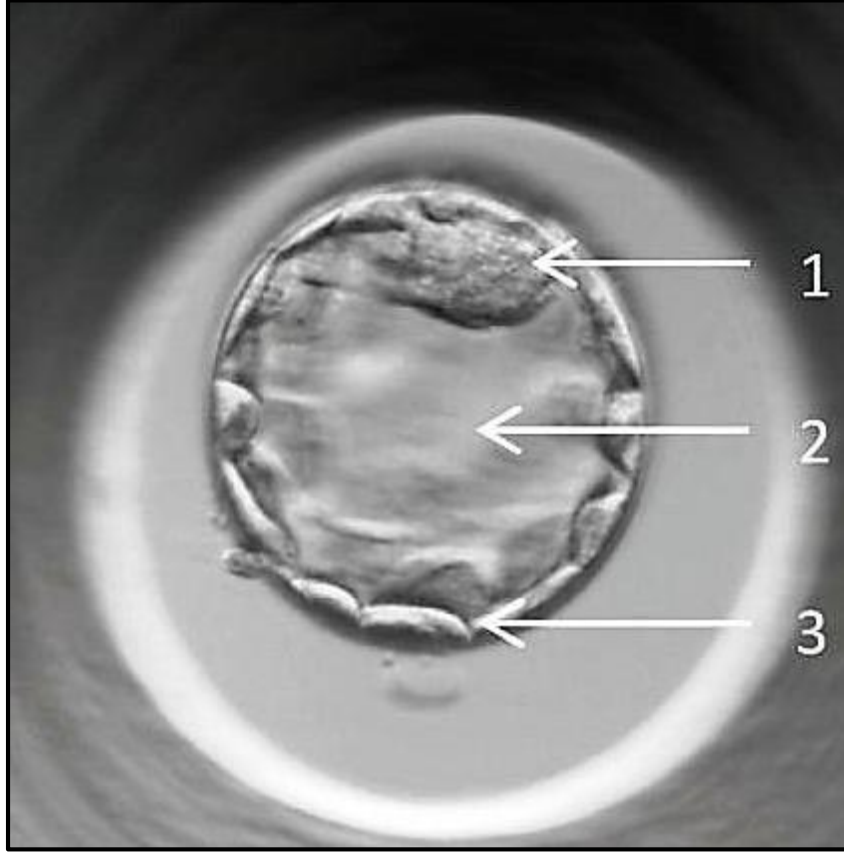
3.2 الكيس الارومي Blastocyst

هنالك حاجة إلى اتصال قوي بين الجنين ورحم الأم لزرع الكيس الارومي Blastocyst هذه العملية تتكون من تفاعل خلايا الأرومة الغذائية وبطانة الرحم (Okae *et al.*,2018)، وتحدث في فتره زمنية محددة تسمى نافذة الانغراس Implantation Window ويعتمد هذا التفاعل في البداية على وجود هرمون البروجسترون Progesterone والاستروجين Estrogen إذ تحدث تغيرات كيموحيوية داخل الرحم عن طريق اشارات من الجنين وغزو الأرومة الغذائية Trophoblast.

يتكون الكيس الارومي من نوعين من الخلايا: الكتلة الخلوية الداخلية (ICM) Inner Cell Mass التي تتطور منها أنسجة الجنين والكتلة الخلوية الخارجية (OCM) Outer cell mass التي سينشك منها الأديم الظاهر (TE) Trophectoderm (الذي سيشكل في الغالب أنسجة خارج جنينية Extraembryonic مثل المشيمة) وأن هذا التمايز المورفولوجي يمثل قابلية تطور الكيس الارومي عن طريق اشارات من الجنين وغزو الأرومة الغذائية (Gardner and Harvey,2015;Tanada *et al.*,2018) كما في الشكل (2-2).

إن وجود تراكم السوائل بين الخلايا في مرحلة التويطة Morula هي المرحلة التي تحدد التطور الجنيني نتيجة الانقسامات الخلوية إذ سيشكل السائل المتراكم الجوف الارومي بشكل تدريجي والذي يحدث عادة في اليوم الرابع أو في بداية اليوم الخامس من مرحلة الجنين والتي تشير إلى تطور الأجنة الجديدة المعروفة باسم مرحلة الكيس الارومي وتؤدي زيادة حجم السائل وعدد الخلايا في الكيس الارومي إلى زيادة حجم تجويف الكيس الارومي مع استنفاد المنطقة الشفافة (ZP) Zona Pellucida (De Munck *et al.*,2012). يمكن أن يختلف عدد الخلايا التي يتكون منها الكيس الارومي بشكل كبير وكما هو موضح في دراسة Hardarson *et al.*,(2003) فقد تتراوح بين (24 - 322) خلية وهو ما ينعكس غالباً في شكل الكيس الارومي ومن الجدير بالذكر ان المنطقة الشفافة تمنع التصاق خلايا الأرومة الغذائية على الرحم خلال رحلة البيضة المخصبة من منطقة الامبولية Ampulla في قناة البيض إلى تجويف الرحم وبعدها يمكن للجنين أن يحصل على الغذاء من خلال افرازات الغدد الرحمية ، ومع تكوين الكيس الارومي يتطلب الحاجة الماسة إلى التغذية الإضافية وهذا لا يمكن تحقيقه الا من خلال التصاقها ببطانة الرحم والانغراس فيه وفقدان المنطقة الشفافة والتي لها وظيفة مهمة تمنع الحمل خارج الرحم لينغرس الجنين في الموقع المناسب ومن الممكن عند تلاقي انسجة الأم وانسجة الجنين ان تحدث استجابة مناعية Immunological response لكن المنطقة الشفافة تعمل بمثابة الحاجز الذي يفصل الأم عن

الجنين وتعد خاملة ولا تؤدي أي فعل مناعي لجهاز الأم المناعي (Kadasne,2011; Pijnenborg,2006).



الشكل (2-2) مكونات الكيس الارومي (1) الكتلة الداخلية الخلوية (ICM) ، (2) تجويف الكيس الارومي (3) والأديم الظاهر (Lubis and Halim,2018).

بعد وصول الكيس الارومي إلى الرحم يبقى مدة تتراوح بين يومين إلى ثلاثة أيام قبل عملية الانغراس يتم الحصول على الغذاء من افرازات بطانة الرحم التي تسمى بالحليب الرحمي Uterine milk (Guyton and Hall, 2016) ، في اليوم السادس بعد التخصيب يفرز الرحم انزيم يسمى البروتيز Protease الذي يقوم بإذابة المنطقة الشفافة المحيطة بالكيس الارومي وبمجرد ان يتخلص الكيس الارومي من المنطقة الشفافة يلتصق طرف الكيس الارومي القريب من كتلة الخلايا الداخلية Embryoblast ويتعلق بجدار الرحم (Jones and Lopez , 2014). وبهذا فإن اتصال الكيس الارومي وانغراسه في بطانة الرحم يؤسس بداية تكوين النسيج الساقطي الذي يحيطه من جميع جوانبه وبالتالي تكوين المشيمة (kennedy,1997).

4.2 النسيج الساقطي Decidual tissue

هو النسيج المتكون من عملية تحول البطانة الرحمية الطبيعية اثناء الحمل إلى بطانة رحمية متخصصة ،لتوفر المكان الملائم للجنين اثناء الحمل (Miyakoshi *et al.*,1998). أن أصل كلمة الساقط هي كلمة لاتيني تتكون من (المقطع de بمعنى أسفل والمقطع Cadere وتعني يسقط) وسميت بهذا الاسم لسقوط الغشاء الساقطي من الرحم بعد الولادة (Pritchard *et al.*, 1985)، يبدأ تكوين النسيج الساقطي في الاغلب قبل التخصيب وعندما لا يحصل حمل يمكن التخلص من هذه الأنسجة، ففي الانسان يتكون النسيج الساقطي عندما يصل الكيس الارومي إلى تجويف الرحم أما في القوارض يتشكل في الموقع المضاد للمساريقي الرحمي Anti-Mesometrium (Parr *et al.*,1986)،تشكل خلايا النسيج الساقط مناطق تفصل بين الخلايا الغذائية وعضلة الرحم في اكلات الحشرات Insectivores ، الخفافيش Bats والقوارض Rodents (Fonseca *et al.*,2012) .

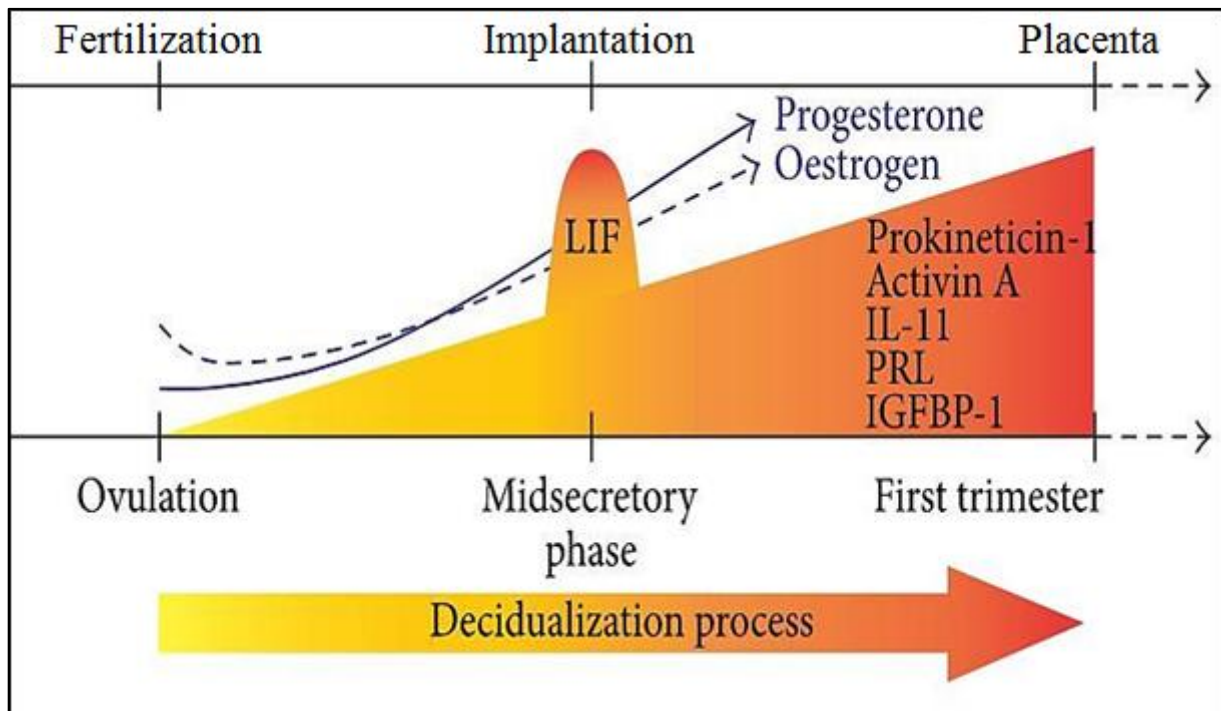
عثر على النسيج الساقطي بشكل متميز في الحيوانات التي لديها مشيمة دموية ويتم تعريفها على انها جزء من البطانة الرحمية التي تم ازالتها عند الولادة (Lala *et al.*,1983)، ويعمل النسيج الساقطي على زيادة افرازات البطانة الرحمية في موقع الانغراس (Kruger and Botha,2008)، ومن خلال ذلك يتضح انه اثناء الحمل يحدث تغير شكلي وكيميائي محدد يسمى تفاعل الساقط في الخلايا النسيجية للرحم وأن إزالة هذه القشرة من بطانة الرحم هي عملية اساسية للغرس الجنيني وتشكيل المشيمة والحفاظ على الحمل (Kim *et al.*,2007).

1.4.2 تكوين النسيج الساقطي Formation of decidual tissue

يتكون النسيج الساقطي خلال المرحلة الإفرازية للدورة الشهرية نتيجة لارتفاع مستويات هرمونات المبيض - الإستروجين والبروجسترون من الغشاء المخاطي للرحم(بطانة الرحم) حيث يتم فيها تحويل ظهارة بطانة الرحم والأوعية الدموية والسدى إلى نسيج متخصص يتكون من الغدد والخلايا المناعية والأوعية الليمفاوية والخلايا السدوية الساقطة، يكتسب النسيج الساقطي وظائف محددة تتعلق بالتعرف على الجنين واختياره وقبوله (Gellersen and Brosens ,2014; Schumacher *et al.*,2014) ، هذا التغيير الأساسي الحاصل هو بواسطة هرمونات المبيض الذي يشمل تضخم الخلايا السدوية Stromal cells في بطانة الرحم مما يؤدي إلى الزيادة في سمكها عن الوضع الطبيعي وبالنتيجة تكوين النسيج الساقطي ، كما يوضح الشكل (2-3) التمثيل الزمني لعملية التبويض تبدأ بعد مرحلة الإباضة من الدورة الشهرية وتتقدم خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل تزداد مستويات هرمون البروجسترون والإستروجين حتى نهاية الحمل ، بينما تزداد عوامل التساقط المتمثلة بـ (prokineticin-1, activin A

Interleukin 11 (IL-11), Prolactin (PRL), and Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) في الثلث الأول من الحمل حتى التكوين الكامل للمشيمة أما Leukemia inhibitory factor (LIF) هو عامل تكوين النسيج الساقطي يبلغ ذروته في الانغراس (Vinketova *et al.*, 2016).

يعد تكوين النسيج الساقطي في الإنسان شامل لجميع انحاء سدى الرحم Uterine stroma (Schiebler and Kaufmann, 1981) ، ويصنف النسيج الساقطي إلى ثلاثة أنواع مختلفة في رحم الإنسان اثناء الحمل بالنسبة إلى نمو الجنين : منطقة النسيج الساقطي التي تقع تحت موقع الانغراس مباشرةً والتي تشكل الساقط القاعدي Decidual basalis أمّا المنطقة التي تغطي الكيس الارومي وتفصلها عن جوف الرحم تدعى الساقط المحفظي Decidual capsularis وما يتبقى من الرحم فيمثل الساقط الجداري Decidual parietalis ، وأن كل من النسيج الساقطي القاعدي والمحفظي يمكن أن تغزوها خلايا الارومة الغذائية والزغابات المشيمية للكيس الارومي ، لكن فقط الساقط القاعدي يدعم تشكيل المشيمة القرصية Discoid placenta في منتصف وأواخر الحمل بينما بقية الأنسجة تعاني الضمور والانحلال في وقت لاحق من الحمل (Pritchard *et al.*, 1985).



شكل (2-3) التمثيل الزمني لتكوين النسيج الساقطي (Vinketova *et al.*, 2016)

2.4.2 وظائف النسيج الساقطي

هنالك العديد من الوظائف البيولوجية لخلايا النسيج الساقطي وهي كالآتي:-

- 1- دور غذائي للجنين حيث أن النسيج الساقط يلعب دوراً مهماً في تغذية الجنين نتيجة لتجمع الكلايكوجين من الغدد الرحمية فيه ويطلق على هذا النوع من التغذية بالتغذية النسيجية Histotrophic Nutrition والتي تتوقف عند تكوين دم المشيمة الرحمي (Yoshinaga,2018).
 - 2- مكافحة الالتهابات من خلال افراز Prostaglandins والذي عبارة عن مواد دهنية مشابهة للمهرمونات في عملها كرسول كيميائية، يتم إنتاجها في مواقع تلف الأنسجة أو العدوى التي تشارك في التعامل مع الإصابة و المرض (Mikhailov,2003).
 - 3- الحفاظ على الحمل عن طريق حماية خلايا أنسجة الأم من الغزو المدمر لخلايا الأرومة الغاذية للمشيمة الناتج من الرفض المناعي من قبل الأم (Xiong et al.,2010;Fu et al.,2013).
 - 4- يزود الكيس الأرومي بالأوكسجين ويخلصه من الفضلات الناتجة عن استهلاك الأوكسجين و اضرار بروتينات الخلية وغيرها (Thannickal and Fanburg,2000).
- من خلال ذلك تبين أنه من أجل حدوث الانغراس يجب أن تتحول بطانة الرحم إلى النسيج الساقط وتتكون هذه العملية من تعديل خلايا بطانة الرحم والغدد والاعوية الرحمية بالإضافة الي مجموعة الخلايا المناعية الرحمية في البشر (Wheeler et al.,2018).

5.2 الانغراس Implantation

وهو عملية التفاعل الفسيولوجي بين الكيس الأريمي Blastocyst وبطانة الرحم Endometrium التي تنطوي على تغيرات في بطانة الرحم والتي تختلف بحسب نوع المشيمة Placenta ومن أبرز هذه التغيرات في البداية زيادة نفاذية الأوعية الدموية الرحمية في مناطق الغرس (Harris et al.,2009).

يعتمد الغرس الناجح على الاتزان بين مرحلة نمو الجنين نفسه والسلسلة المعقدة من الأحداث الجزئية الخلوية التي تحدث في الرحم (Ochoa-Bernal and Fazleabas,2020).وتبدأ عملية الغرس بعد ستة إلى سبعة أيام بعد الاخصاب (Vigano et al.,2003)، يتكون الانغراس من ثلاث مراحل هي :

1- الانضمام Apposition

يدخل الجنين إلى تجويف الرحم على شكل كرة تسمى التوتية Morula ثم يتكون الكيس الأرومي من 24 إلى 322 خلية قبل الانغراس، إذ يبدأ الانغراس بفقدان المنطقة الشفافة بعد حوالي (1-3) أيام من الدخول إلى تجويف الرحم استعدادًا للالتصاق وعادة ما يكون موقع الانغراس في رحم الإنسان في الجدار العلوي والخلفي في المستوى الأوسط، وتمثل عملية الانغراس كنوع من الالتهابات، إذ فيها يتم زيادة نفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم بشكل ملحوظ في موقع التعلق بوساطة البروستاجلاندين Prostaglandins المشتق من انزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase (Cox). إذ يزداد البروستاجلاندين E2 (PGE2) في البطانة الظهائية للرحم والسدى في كل من الفئران والبشر وهذا يشير إلى دوره في الارتباط ونفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم (Ramathal *et al.*,2010; Su and Nicola,2007; Su and Fazleabas,2015).

2- الالتصاق Adhesion

في بداية مرحلة الالتصاق يتم التوسط لعملية الالتصاق الخلوي للكيس الأرومي والخلايا الظهارية للرحم عن طريق جزيئات التصاق الخلية مثل Integrins و Cadherins و Selectins و Immunoglobulins (McEwan *et al.*,2009)، يتم التعبير عن جزيئات التصاق الخلية على سطح خلايا الأرومة الغاذية وتتفاعل هذه الجزيئات مع الروابط التي يتم انشائها خارج الخلية من النسيج الساقطي (Lyall,2007)، وكذلك توجد جزيئات التصاق مختلفة للجنين المغروس منها Mucin 1, Cell Surface Associated MUC-1 والذي يلعب دورا في هذه المرحلة من خلال منع الكيس الأرومي من الارتباط بمنطقة ذات فرص ضعيفة للزرع ويزداد تواجدها قبل الانغراس مباشرة لمنع الجنين من الالتصاق في المكان الخاطئ (Achache and Revel,2006;Nejatbakhsh *et al.*,2012).

كما أن العديد من السيتوكينات ضرورية أثناء عملية الالتصاق من خلال جذب الكيس الأرومي إلى موقع الانغراس ومن بين هذه السيتوكينات الأكثر صلة بالانغراس هو Leukemia inhibitory factor (LIF) الذي له دور مهم أثناء الانغراس ويصل إلى المستويات القصوى خلال المرحلة الإفرازية المتوسطة والتي تكون خلالها بطانة الرحم تحت تأثير هرمون البروجسترون (Aghajanova *et al.*,2003;Kimber,2005)، وقد بينت الدراسات السريرية أن نقص LIF قد يسبب العقم لدى النساء مما يدل على أهميته أثناء الانغراس (Paiva *et al.*,2009).

3- عملية الغزو او الاختراق Invasion/Penetration

يعد الغزو المرحلة الأخيرة من مراحل الإنغراس وفي هذه المرحلة تخترق خلايا الأرومة الغذائية من الكيس الارومي ظهارة بطانة الرحم لتغزو سدى بطانة الرحم بهدف الوصول إلى الأوعية الدموية للأم (Carson et al.,2000)، تبدأ خلايا الأرومة الغذائية في تطوير طيات رفيعة تسمى الاقدام الغازية Invadopodia التي تنمو بين الخلايا الظهارية البطانية المجاورة وهي مخصصة لتحلل الغشاء القاعدي مما يسمح لخلايا الأرومة الغذائية بالانتشار في سدى بطانة الرحم (Bischof and Campana,1996). تتكاثر خلايا الأرومة الغذائية وتتمايز إلى أرومة غاذية خلوية داخلية وأرومة غاذية خلوية خارجية تغزو الأرومة الغذائية الخلوية الظهارة ، وهو ما يسمى التخليق Syncytialization (Fitzgerald et al.,2008).

تسمح عملية الانغراس لخلايا الأرومة الغذائية الجنينية بالغزو والهجرة إلى النسيج الساقط للأم، وفي هذا الوقت تكون الأرومة الغذائية في موقع الزرع كتلاً من الأرومة الغذائية الخلوية التي تدمر جدار الشرايين الحلزونية للأم ، وتحولها من الأوعية العضلية إلى أكياس جيبية رخوة مبطننة بأرومة غاذية داخلية ، والهدف من الغزو هو إعادة بناء الشرايين الحلزونية للأم ، والتي ستحافظ على تدفق دم مرتفع بين الجنين والأم ، واستبدال الأوعية الصغيرة عالية المقاومة بأوعية كبيرة منخفضة المقاومة، يحدد مدى غزو الأرومة الغذائية كفاءة المشيمة لاحقاً وصلاحيه الجنين في أواخر الحمل، تؤدي أوجه القصور في غزو الأرومة الغذائية إلى نتائج حمل سلبية مثل تقييد النمو داخل الرحم وتسمم الحمل (Hunkapiller et al.,2011; Foulk,2012; Kim ,S and Kim ,J,2017)

1.5.2 انواع الانغراس Implantation Types

هنالك انواع مختلفة من الانغراس وهي كالآتي:-

1- الانغراس المركزي Central implantation

في هذا النوع يمتد الكيس الارومي بشكل كبير قبل ملامسة بطانة الرحم فتكون المساحة الملامسة لبطانة الرحم كبيرة ويتسبب ذلك بانغراس مركزي ويوجد هذا النوع في الارانب Rabbits والكلاب Dogs والنمس Ferrents (Bazer et al.,2010).

2- الانغراس مبتعد عن المركز (اللامركزي) Eccentric implantation

يكون الكيس الارومي في هذا النوع صغير وغير ممتد وينغرس داخل ظهارية الرحم مكونة غرفة أو جيب انغراس من البطانة الرحمية بعيداً عن الجوف الرحمي ويكون ارتباط محكم بأنسجة الأم ويعرف

هذا النوع بالانغراس اللامركزي ويوجد هذا النوع في الفئران Mice والجرذان (Carter *et al.*, 2006).

3- الانغراس البيني Implantation interstitials

خلال هذا النوع يخترق الكيس الارومي الظهرية الرحمية وينغرس في النسيج الضام تحت الظهرية يكون نتيجة الانغراس الفسحة يتم اغلاقها بواسطة جلطة دموية تنشأ من خلايا بطانة الرحم فوق الكيس الارومي وتعزلها تماماً عن تجويف الرحم وينمو الجنين في جدران الرحم، بينما في بعض الثدييات يكون تكوين الجنين في تجويف الرحم وليس داخل جدران الرحم ويوجد هذا النوع في الإنسان وبعض انواع القروذ (Yoshinaga, 2018).

2.5.2 تأثير هرمون الاستروجين والبروجسترون على عملية الانغراس

يعد كل من هرمون الاستروجين والبروجسترون مهماً في عملية الانغراس كونهما يعملان على إعادة التشكيل لهيكلية ووظيفة الرحم من خلال ارتباطهما بمستقبلاتهما النووية، إذ يوجد شكلين من مستقبلات البروجسترون (PR-A و PR-B)، وكذلك الإستروجين ($ER\alpha$ و $ER\beta$)، إذ بينت دراسة Mulac-Jericevic *et al.*, (2000) و Lydon *et al.*, (1995) لنماذج الفئران المعدلة وراثياً أدوار هذه المستقبلات أثناء انغراس الجنين وأشاروا إلى أن مستقبل PR-A ضروري للانغراس لأن الفئران التي تفتقر لهذا المستقبل تكون عقيمة، في حين أن الفئران التي تفتقر فقط إلى PR-B تتمتع بخصوبة طبيعية بينما يعتبر مستقبل $ER\alpha$ الوسيط الأساسي لعمل الإستروجين (Lee *et al.*, 2012)، وأن للبروجسترون دور محوري في عملية الانغراس كونه يعمل على دعم نمو الجنين من خلال تحديد التغيرات الخلوية في بطانة الرحم والبروتين المفرز ويعمل على تكوين الخلايا الظهرية من خلال تنظيم التصاق الخلية الخلوية وتكوين نتوءات ناعمة على طول السطح القمي (Greening *et al.*, 2016).

تخضع المرحلة التكاثرية (الجريبية) لتأثير ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين بسبب نمو جريب المبيض مما يؤدي إلى تكاثر الظهارة والسدى وبطانة الأوعية الدموية للتسبب في تجديد بطانة الرحم (Cha *et al.*, 2012)، وقد لوحظ ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين قبل مرحلة الانضمام (على الرغم من أن الإستروجين يمكن أن يحفز تقبل الرحم، إذ تظل نافذة الانغراس مفتوحة لفترة طويلة عند مستويات هرمون الاستروجين المنخفضة ولكنها تغلق بسرعة عند مستويات أعلى في الفأر (Ma *et al.*, 2003)، يتحسن تقبل الرحم عندما تنخفض مستويات هرمون الاستروجين خلال فترة ما قبل الزرع في المرضى الذين يخضعون للإخصاب في المختبر ونقل الأجنة (Simón *et al.*, 1998).

6.2 عقار الفلوكستين (FLX)

1.6.2 الشكل والاسم التجاري لعقار الفلوكستين Fluoxetine

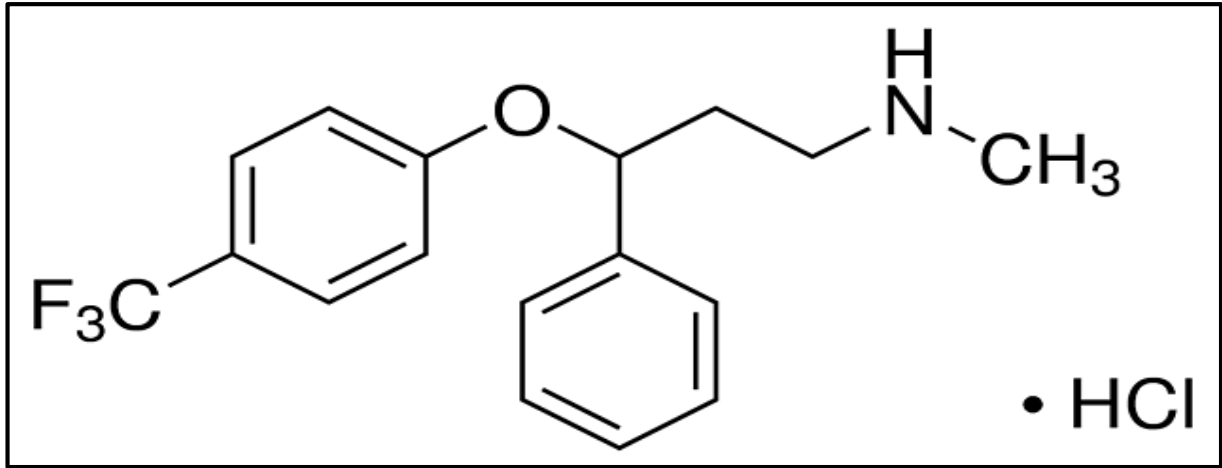
الاسم العلمي: Fluoxetine (Lewis,2010)

الاسماء التجارية: Prozac, Sarafem, Rapiflux, Selfemra, Fontex, Fludac Flutine, Lovany, Zactan (Wenthur *et al.*,2013;Jeong *et al.*,2021).

في عام 1965 تم افتراض فرضية مونوامينرجيك Monoaminergic للاكتئاب ، والتي تشير إلى وجود خلل وظيفي في هرمون النورادرينجيك Noradrenergic والسيروتونين في الاكتئاب ونتيجة لذلك ركزت بعض شركات الأدوية أبحاثها على أدوية جديدة تستهدف على وجه التحديد امتصاص (5-هيدروكسي تريبتامين HT-5) 5-hydroxytryptamine (Perez-Caballero *et al.*,2014)، وبسبب ذلك تم تصنيع الفلوكستين لأول مرة في عام 1971 من قبل شركة Eli Lilly and Company ، وتم الكشف عنه في عام 1974 باسم LY110140 ، وهو مضاد للاكتئاب من فئة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs تمت الموافقة عليها في عام 1987 من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) Food and Drug Administration وتم إدخالها في علاج الاكتئاب في بداية عام 1988 يُعتبر عقارًا شائعاً في العلاج الحديث للاكتئاب الشديد (بما في ذلك اكتئاب الأطفال) ، واضطرابات القلق والحالات النفسية الأخرى (Gao *et al.*,2017; Sohel *et al.*,2017; Barakat *et al.*,2018).

2.6.2 التركيب الكيميائي لعقار الفلوكستين (FLX)

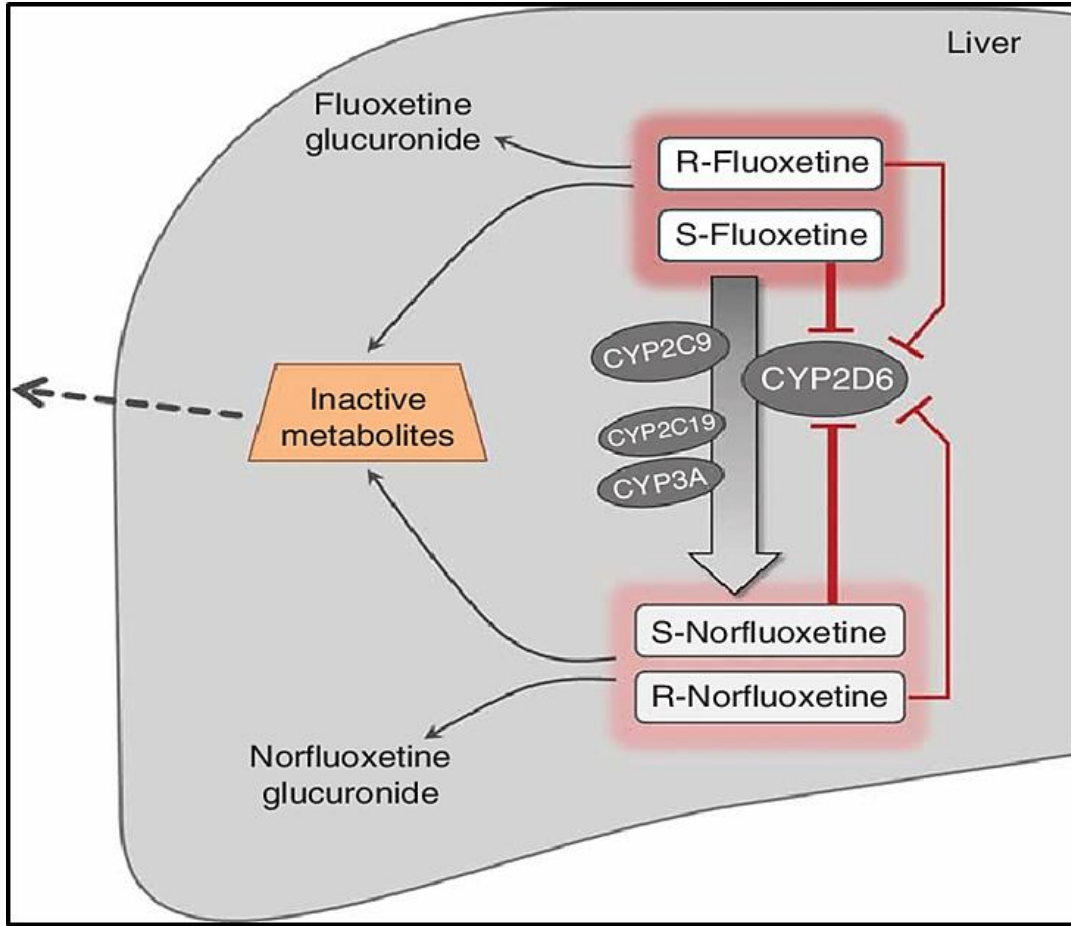
هو دواء مؤثر عقلياً للإعطاء عن طريق الفم ، إذ يوصف على نطاق واسع في علاج الامراض النفسية ، صيغته التركيبية: N-methyl-3-phenyl-3-[(α,α,α -trifluoro-p-tolyloxy)] هيدروكلوريد بروبيل أمين وكما هي موضحة في الشكل (2-3) وله صيغته جزيئية $C_{17}H_{18}F_3NO$ حمض الهيدروكلوريك HCL ، والوزن الجزيئي له 345.8، أمّا خصائصه الفيزيائية هو مادة صلبة بلورية بيضاء ودرجة الانصهار له تتراوح بين 157.5 إلى 158.7 م° ، قابل لذوبان في الماء في حين غير قابل للذوبان في الهكسان ، أسيتات الإيثيل والبنزين، والرقم الهيدروجيني له 4.35 (محلول مائي مشبع) (Eli Lilly and Company,2006; Redshaw *et al.*,2008; Wenthur *et al.*,2013).



شكل (2-3) التركيب الكيميائي للفلوكستين (Laghari and Khuhawar,2020)

3.6.2 الخصائص الحركية للدواء

يمتص الفلوكستين جيداً من خلال الجهاز الهضمي بعد تناوله عن طريق الفم بسبب عملية التمثيل الغذائي الكبدي ويكون التوافر البيولوجي عن طريق الفم >90% بعد 6 إلى 8 ساعات يصل تركيزه في البلازما إلى ذروته ، حوالي 94% منه يرتبط بقوة ببروتين البلازما (Perez-Caballero *et al.*,2014; Soltantabar *et al.*,2020). لا يتأثر التوافر البيولوجي للفلوكستين بوجود الطعام. كما تم اكتشاف فعالية العقار في الجهاز العصبي المركزي من خلال اختبارات مخطط كهربائية الدماغ حيث أن أقصى فعالية حدثت بين 8 و10 ساعات بعد الجرعة (Oraby *et al.*,2021). يتوزع العقار على نطاق واسع في أنسجة الجسم وأقصى تركيز له في الرئة والكبد (Ntp-cerhr,2004;Deshmukh and Mohite.,2012). بينما يطرح العقار مع الإدرار حوالي 60-80% منه في حين يطرح في البراز 10-15% منه ، وأقل من 10% يبقى دون تغيير (Ali *et al.*,2016). يتم تحويل الفلوكستين بشكل استقلابي إلى نورفلوكستين ومستقلبات أخرى عن طريق إزالة الميثيل ، وهو أيضاً مانع امتصاص السيروتونين كما في الشكل (2-4)، الفلوكستين والنورفلوكستين لهما عمر نصفي طويل اذ يكون العمر النصفي للفلوكستين من 2 إلى 4 أيام بعد الجرعة الواحدة أمّا مستقبله النشط نورفلوكستين له عمر نصف من 7 إلى 9 أيام (Cao *et al.*,2019). يمكن اعتبار نصف العمر الطويل هذا ميزة للفلوكستين لأنه يتجنب تحريض متلازمة الانسحاب(الهديان) Withdrawal عندما يكون من الضروري إيقاف الدواء أو تغييره (Wong *et al.*,2005;Perez-Caballero *et al.*,2014).



شكل (4-2) يوضح تخطيط مسار التمثيل الغذائي للفلوكستين (Perez-Caballero *et al.*, 2014).

4.6.2 آلية عمل الفلوكستين (FLX)

عقار الفلوكستين (FLX) هو دواء الخط الأول لعلاج الاكتئاب الذي ينتشر حوالي من 6.5 إلى 21% في مختلف أنحاء العالم، يصنف FLX على أنه مثبط انتقائي لاسترداد السيروتونين (SSRI) Selective serotonin reuptake inhibitors ، ويتم تفسير تأثيره المضاد للاكتئاب من خلال قدرته على إزالة حساسية مستقبلات السيروتونين A1 الجسدية في الدماغ، المستقبل الرئيس لـ FLX هو Norfluoxetine (NFLU) (Kessler and Bromet, 2013; Da Silva *et al.*, 2018).

تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية من مضادات الاكتئاب ذات الفعالية العالية والقدرة على التحمل (Dupuy *et al.*, 2011). لهذا السبب يتم وصف الفلوكستين (FLX) على نطاق واسع في الكثير من البلدان كون آلية عمل العقار هي في الغالب على الناقل العصبي السيروتونين ، إذ يمنع فلوكستين إعادة امتصاص السيروتونين (HT-5) بالتالي استمراره لفترة أطول عند إطلاقه مما يؤدي إلى زيادة تركيزات الناقل العصبي في الشق المشبكي بالمقابل يؤدي إلى نشاط عصبي أكبر بعد المشبكي مع الحد الأدنى من التأثيرات على امتصاص النورأبينفرين والدوبامين بجرعات علاجية (Magni *et*

(al.,2013;Ahmadi and Salmaniha,2014). إنَّ علاجات استرداد السيروتونين الانتقائية تثبط بشكل أساسي ناقل السيروتونين (SERT) المسؤول عن إعادة امتصاص HT-5 وتصفية السيروتونين في المحطات قبل المشبكية ولا تؤثر على المواد الكيميائية الأخرى للدماغ، نتيجة لذلك يزيد تركيز HT-5 في الشق المشبكي بالإضافة إلى توفره لربط المستقبلات مما يزيد انتقال السيروتونين العصبي بين مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية والناقل السيروتونين (SERT) (Wong et al.,2005;Cao et al.,2017).

كما أشارت دراسة Lazarevic et al.,(2019) إلى طريقة عمل العقار تتكون من منع ناقل السيروتونين (SERT) مما يؤدي ارتباط مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية على SERT إلى تراكم السيروتونين في الشق المشبكي وما بعدها من اتساع أكبر لمستقبلات السيروتونين (HTR-5). يرتبط تعزيز نشاط HTR-5 بتغيرات المرونة العصبية التي تؤدي إلى تنظيم البروتينات المشبكية والعمود الفقري الشجيري اللاحق تم اقتراح هذه التعديلات المشبكية لتشمل تخليق de novo المعزز وإطلاق عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF) في قشرة الفص الجبهي (PFC) prefrontal cortex وhippocampal complex (HPC).

5.6.2 الاستعمالات العلاجية للفلوكتستين (FLX)

تشمل الأمراض التي يمكن علاجها بالفلوكتستين ما يلي:

1- الاكتئاب Depression

الاكتئاب هو اضطراب عقلي شائع على الصعيد العالمي، إذ يعاني واحد من كل ستة أفراد (16٪) من الاكتئاب في وقت ما من حياتهم، ويعد أحد أهم أسباب الإعاقة في العالم والذي تم تصنيفه كمساهم رئيس في العبء العالمي الإجمالي للمرض (Ferrari et al.,2013;Lemoult et al.,2013). تمت الموافقة على استعمال الفلوكتستين على وجه التحديد في اكتئاب الشيخوخة في أكتوبر 1999 ، ولكن في فبراير 2001 ، وافقت إدارة الغذاء والدواء على استعمال الفلوكتستين لعلاج الاكتئاب، في يناير 2003 وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استعمال فلوكتستين للأطفال في حالات الاكتئاب (Sohel et al.,2020; Almeida et al.,2017; al.) ، وأظهرت الدراسات (Rowse,2010 ;Kim and Boylan) (al.,2016; Jakubovski et al.,2016) ، فعالية الفلوكتستين في اضطراب الاكتئاب الشديد لدى الأطفال والمراهقين، كما يعد الفلوكتستين من مضادات الاكتئاب الوحيدة المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الاكتئاب لدى الأطفال والمراهقين الذين تزيد أعمارهم عن ثماني سنوات (Selph and McDonagh,2019).

2- الاضطراب ما قبل الحيض Premenstrual Disorder

الاضطراب ما قبل الحيض هي مجموعة من الأعراض الجسدية والنفسية منها المزاج المتقلب والتعب والاكتئاب وما يقرب 5 ٪ من النساء لديهن مزاج وأعراض جسدية خلال المرحلة المتأخرة من كل دورة تقريباً، ويعد الفلوكستين من الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات المستخدم لعلاج هذه الاضطرابات (Nemat-Shahi *et al.*,2020) ، كما يؤكد برتوكول المجلة البريطانية لأطباء التوليد وأمراض النساء على استعمال الفلوكستين في علاج الاضطراب ما قبل الحيض بجرعة 20 ملغ / يوم ابتداءً من 14 يومًا قبل الحيض وخلال أول يوم من الحيض (Marjoribanks *et al.*,2013;Green *et al.*,2017).

3- اضطرابات القلق Anxiety Disorders

تم استعمال الفلوكستين لعلاج اضطرابات القلق الرئيسية بما في ذلك اضطراب ما بعد الصدمة Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) ، واضطراب الوسواس القهري (OCD) Obsessive-Compulsive Disorder ، واضطراب القلق الاجتماعي ، واضطراب القلق العام Generalized Anxiety Disorder (GAD) ، واضطراب الهلع (Locher *et al.*,2017; Barakat *et al.*,2018). تعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) علاجًا من الدرجة الأولى لاضطراب ما بعد الصدمة ويمكن أن تفيد عددًا من الأعراض بما في ذلك الأفكار المقلقة واليقظة المفرطة (Edinoff *et al.*,2021). الجرعة الموصى بها في اضطراب ما بعد الصدمة هي 20-40 ملغ / يوم (De Battista,2009). يستعمل الفلوكستين لعلاج الوسواس القهري بجرعة 20-60 ملغ / يوم (المراهقين والأطفال ذوي الوزن المرتفع ، من 7-17 سنة: 10 ملغ / يوم وقد يزيد إلى 20 ملغ / يوم) (Bandelow *et al.*,2008;Mohyadini *et al.*,2021).

4- اضطرابات الأكل Eating Disorders

ساهمت دراسة Goldstein *et al.*,(1995) و Fbncsg (1992) عن الفلوكستين إلى أنه الدواء الأكثر استعمالاً في علاج النهام العصابي، بالمقابل كان لهذه الدراستين أهمية كبيرة في اتخاذ قرار من قبل إدارة الغذاء والدواء بالموافقة على الفلوكستين لعلاج النهام العصابي وكان أول دواء يتم اعتماده لهذه الحالة ، والجرعة الموصى بها في اضطرابات الأكل كانت 60 ملغ / يوم (Crow,2019). من المحتمل أن يكون الشره المرضي العصبي وفقدان الشهية العصبي من الاضطرابات المدمرة، غالبًا ما يكون فقدان الشهية مزمنًا وقد يكون قاتلاً في 10٪ أو أكثر من الحالات (Potter and Hollister, 2007)

5- سرعة القذف Premature Ejaculation

تعد سرعة القذف من المشاكل الجنسية الشائعة التي تؤثر على حوالي 20-30% من الرجال، وكما تشير البيانات إلى أن الرجال الذين يعانون من سرعة القذف لديهم مستويات عالية من القلق الجنسي والحساسية المتغيرة الموروثة لمستقبلات HT-5 المركزية، وإن التعديل الدوائي باستعمال مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية تؤخر النشوة الجنسية لدى بعض المرضى ويوفر للمرضى احتمالية كبيرة لتحقيق تحكم محسن في القذف في غضون أيام قليلة من بدء العلاج ، ولهذا السبب تستعمل لعلاج سرعة القذف (Katzung, 2014; Jenkins *et al.*,2019;Raveendran and Agarwal,2021).

7.6.2 الآثار الجانبية للعقار (FLX)

أن التأثير الضار للفلوكستين يعتمد في الغالب على الجرعة ، ويظهر في ما يصل إلى 75 ٪ من المرضى الذين يتناولون جرعات عادية (Kauffman *et al.*,2009)، من الاهتمامات الرئيسية للاستعمال المزمّن لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية دفعت الكثير من المرضى إلى التوقف عن العلاج وتشمل الآثار الجانبية النعاس ، والغثيان ، وجفاف الفم ، والأرق ، والإسهال ، والعصبية ، والإثارة أو الأرق ، والدوخة ، والمشاكل الجنسية ، مثل انخفاض الرغبة الجنسية وضعف الانتصاب ، والصداع ، وعدم وضوح الرؤية (Riediger *et al.*,2017).

من بين الدراسات التي اشارت إلى الآثار الجانبية للعقار دراسة (Atkinson *et al.*,2007) التي تناولت فعالية مضادات الاكتئاب في آلام الظهر المزمنة تكونت من 121 مريضاً يعانون من آلام الظهر المزمنة دون اكتئاب شديد وجد ان الآثار الضارة للفلوكستين في (53٪) من المرضى و(14٪) في مجموعة الدواء الوهمي وانسحب 38 مريض بسبب الآثار الجانبية .كما بينت دراسة Fountoulakis *et al.*,(2007) لحالة مريضة اكتئابية تبلغ من العمر 28 عامًا ظهرت عليها كدمات بعد استعمال الفلوكستين وتم اختفائها بعد أربعة اسابيع من استبدال العلاج وتعتبر من الآثار الجانبية غير المكتشفة مع عواقب غير معروفة على المدى الطويل.

اشارت دراسة (Mendhe *et al.*,2017) إلى تأثير مضادات الاكتئاب على الوظائف الحركية لدى مرضى الاكتئاب الذاتي وتكونت الدراسة من 95 مريضاً مصاباً باكتئاب تم تشخيصه، تم وصف علاج المرضى إما Desvenlafaxine (50 ملغم) أو الفلوكستين (40 ملغم) أو sertraline (50 ملغم)، لوحظ تحسن كبير في الوظائف النفسية الحركية لدى المرضى الذين عولجوا بـ sertraline ، بينما

لم يظهر المرضى المعالجون بـ *desvenlafaxine* أي تغيير مهم في أي من الاختبارات. بينما المرضى الذين عولجوا بالفلوكستين أظهروا تدهورًا في جميع الاختبارات النفسية الحركية.

كما أوضحت دراسة حديثة (Balci *et al.*, 2019) مقارنة بين فعالية علاج الباروكستين والفلوكستين والدابوكستين في المرضى ذوي الحالة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة الذين يعانون من سرعة القذف مدى الحياة أشار إلى حدوث الخلل الوظيفي الجنسي في 6.3% من مجموعة الباروكستين ، و 8.5% من مجموعة فلوكستين و 1.7% من مجموعة دابوكستين. وكانت الآثار الجانبية هي (الغثيان ، الإسهال ، الصداع ، الدوخة) أقل شيوعًا في مجموعة دابوكستين مقارنة بمجموعتي الباروكستين والفلوكستين ، بالمقابل توقف ثمانية مرضى في مجموعة الباروكستين و 9 مرضى في مجموعة فلوكستين عن العلاج بسبب الآثار الجانبية.

7.2 تأثيرات العقار على الحوامل *Effects of the drug on pregnant*

يعد الاكتئاب أحد أكثر المضاعفات الطبية شيوعًا أثناء الحمل وفترة ما بعد الولادة حيث وتصل نسبته إلى 25% من النساء الحوامل يعانين من أعراض الاكتئاب أو الاكتئاب في البلدان النامية مقارنة بـ 7-15% في البلدان المتقدمة (Zegeye *et al.*, 2015; Committee on Obstetric Practice, 2015). والاكئاب غير المعالج أثناء الحمل له آثار سلبية على نتائج الأم والرضيع ، مثل زيادة خطر الإجهاض التلقائي ، والخداج ، وانخفاض الوزن عند الولادة ، وقصر فترة الحمل، وتأخر النمو (Davalos *et al.*, 2012; Walsh *et al.*, 2019; Graham *et al.*, 2020). يوصى بشكل عام بمثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) لعلاج اكتئاب ما قبل الولادة حيث تستعمل على نطاق واسع (Kalra *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 2007).


كما اشارت دراسة (Momen *et al.*, 2018) إلى أن استعمال مضادات الاكتئاب أثناء الحمل لم يكن مرتبطًا بشكل كبير بسرطان الأطفال ولا بسرطان الدم أو أورام الجهاز العصبي بشكل خاص، يعد الفلوكستين أكثر مضادات الاكتئاب شيوعًا، إذ تمت دراسة الفلوكستين في التسعينيات ، وكان يعد علاجًا آمنًا للنساء الحوامل المصابات بالاكتئاب (Chambers *et al.*, 1996; McElhatton *et al.*, 1996).

على الرغم من ذلك بدأت البيانات تشير إلى وجود ارتباطات إيجابية بين الفلوكستين والعيوب الخلقية ، وقد اشار (Nordeng *et al.*, 2012) إلى وجود آليات بيولوجية محتملة للفترة الجنينية من 16-19 يومًا إلى الأسبوع السابع من الحمل هي الفترة الأكثر عرضة للتشوه بواسطة الفلوكستين (Gentile, 2015). وبالتالي فإن فترة التعرض هي الثلث الأول من الحمل، وهناك مجموعة متزايدة من الدراسات التي تركز على الارتباط بين استخدام الأم للفلوكستين والتشوهات عند الرضع (Gao *et*

(Furu *et al.*,2015;Nembhard *et al.*,2017;al.,2018) وفي ديسمبر 2005 حذرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) من أن استعمال المثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل قد يزيد من خطر حدوث تشوهات في القلب.

كما اشارت نتائج دراسة (Riggin *et al.*,2013) إلى أن استعمال الفلوكستين خلال الأشهر الثلاثة الأولى كان مرتبطاً بخطر التشوهات القلبية الجنينية وبينت دراسة (Vuong *et al.*,2021) أن علاج الأم باستعمال الفلوكستين FLX يؤدي إلى تغييرات في دماغ الجنين أثناء منتصف الحمل ، بما في ذلك الزيادات في التعبير عن الجينات ذات الصلة بالتنظيم المشبكي والإشارات العصبية والنقصان في التعبير عن الجينات المتعلقة بتكرار الحمض النووي والانقسام.

بالمقابل اشار عدد من الدراسات (Hayes *et al.*,2017;Sujan *et al.*,2020;Van der Veere *et al.*,2012) إلى استخدام الحوامل لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية وارتباطها بعدد من النتائج بعد الولادة منها الولادة المبكرة ، وانخفاض الوزن عند الولادة ، وصغر محيط الرأس وضعف التكيف الجنين بعد الولادة .

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring stylized flowers and leaves, framing the central text.

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3. المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device

1.1.3. الأجهزة المستعملة Used devices

الجدول (1-3) يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ

ت	الأجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
1	جهاز الاليزا ELISA	BioTek	USA
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus Christ	Germany
3	جهاز المشراح الدوار Rotory Microtome	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Italy
4	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Apple 203	Japan
5	حمام مائي Water Bath	Chicago Surgical and Electrical co.	USA
6	صفيحة ساخنة Hot Plate	Lassco	India
7	فرن Oven	Daihan-lab. Tech	Korea
8	كاميرا رقمية Digita Camera	Canon	Japan
9	مجهر ذو كاميرا Compound Microscope	MEIJI	Japan
10	مجهر مركب ضوئي Compound Light Microscope	Human scope	Germany
11	ميزان Balance	Sartorius	Germany

2.1.3. الأدوات المستعملة Used tools

الجدول (2-3) الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

المنشأ Origin	الشركة Company	المواد Materials	ت
Jordan	Gold star	انابيب بلاستيكية خالية من EDTA	1
Pakistan	S.I.E.	اواني تلوين زجاجية	2
England	Volac	زجاجيات مختلفة	3
Pakistan	S.I.E.	سيت تشريح	4
China	China MHECO	شرائح زجاجية واغطيتها	5
S.A.R.	Medical ject	محاقن نبيذة	6
Belgium	Turck 0.33mm Zelpa	ورق ترشيح	7
Canada	Bio Basic	ماصة دقيقة Micropipette	

3.1.3. المواد الكيميائية المستعملة Chemicals Materials Used

الجدول (3-3) المادة الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

المنشأ Origin	الشركة Company	المواد Materials	ت
India	Himedia Lab. Put. Ltd	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene DPX	1
Spain	Scharlau	Ethanol % 96 ايتانول	2
Spain	Scharlau	Xylene زايلين	3
Italy	Histo-Line Lab,OWax	Paraffin Wax شمع البارافين	4
United Kingdom	Randox	AST Kit عدة فحص انزيم	5
United Kingdom	Randox	ALT Kit عدة فحص انزيم	6
France	BIOMERIEUX	ALP Kit عدة فحص انزيم	7
USA	Monobind Inc.	عدة فحص هرمون الاستروجين	8
USA	Monobind Inc.	عدة فحص هرمون البروجسترون	9
Iraq	Iraqi co.	فورمالديهايد 38-40%	10
Spain	Scharlau	كحول ايثيلي مطلق	11
Spain	Scharlau	كلوروفورم Chloroform	12
England	BDH	ملونات هيماتوكسيلين وايوسين Hemotoxyline and Eosin	13

2.3. طرائق العمل Methods

1.2.3. حيوانات التجربة Animals of the experiment

استعمل في هذه التجربة حيوانات الجرذان البيض وعددها (42) جرذاً، منها عشر ذكور للتلقيح فقط أما الإناث فكان عددها (32) بالغة تم جلبها من كلية الصيدلة - جامعة كربلاء بأعمار أكثر من (9) أسابيع وأوزان (160) غم وأكثر لكلا الجنسين، تم وضع الذكور والإناث في أقفاص منفصلة ومراقبتها لمدة اسبوعين قبل البدء بالتجربة للتأقلم والتأكد من حسن سلامتها الصحية وكونها غير حوامل. فُرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب ووضعت الحيوانات تحت ظروف ملائمة من حيث درجة الحرارة والتهوية والإضاءة، وقد زودت الحيوانات بالماء والعليقة الخاصة *Adlibilum* التي يتم شراؤها من الأسواق المحلية (Khalifa et al., 1990).

2.2.3. التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of pregnancy

تم الحصول على التزاوج من خلال وضع اثنين من الإناث الناضجة جنسياً مع ذكر واحد في كل قفص طوال ساعات الليل وإلى صباح اليوم التالي ويتم التأكد من حصول التزاوج من خلال الفحص العياني وملاحظة وجود السداة المهبليّة (Nau, 1992). إذ تتكون هذه السداة المهبليّة من مزيج من إفرازات الغدد الحوصليّة *Vesicular glands* والغدد المتجلطة *Coagulatory glands* للذكر وتظهر هذه المادة بعد (16-24) ساعة وتبقى حوالي (48) ساعة، وإنّ نسبة الاعتماد على هذه الطريقة للتأكد من حصول الحمل تتراوح من (80-90%)، وبعدها تم عزل الإناث التي امتلكت السداة المهبليّة ويعدّ اليوم الذي لوحظت فيه هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل (Waterman, 1976)، أو أخذ مسحات مهبليّة للكشف عن وجود النطف الذكريّة إذ عد وجودها في المسحة علامة على حصول الحمل (Eveline et al., 2002). تم تعليم الأنثى التي أعطت نتيجة موجبة في المسحة المهبليّة ووضعها في قفص لوحدها مزودة بالماء والعلف لغرض إجراء التجارب اللاحقة عليها.

3.2.3. العقار المستعمل

تم استعمال عقار الفلوكستين *Fluoxetine* في هذه الدراسة المنتج من قبل شركة *Eli Lilly and Company* في امريكا كل عبوة أحتوت على عشرة كبسولات وكل كبسولة أحتوت على 20 ملغم لمعاملة حيوانات التجربة عن طريق حقنها داخل البريتون (*Intraperitoneal (IP)*) باستعمال المحاقن الطبية النبيذة، إذ تناولت الدراسة تأثير جرعات مختلفة من عقار الفلوكستين بالتركيز (2, 4, 1, 2, 6) ملغم/كغم من وزن الجسم كجرع علاجية وجرعة ضعف العلاجية وحسب المعادلة التالية :

- ❖ الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم فلوكستين) = جرعة الحيوان (ملغم / كغم) / 6.2 .
 - ❖ جرعة الحيوان (ملغم / كغم) = الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم) × 6.2 .
 - ❖ جرعة هي 20 ملغم / 60 كغم = 0,33 ملغم/ كغم .
 - ❖ جرعة الحيوان (ملغم / كغم) = 6.2 × 0,33 = 2 ملغم / كغم .
- (Shin et al.,2010; Rajasekaran and Nayak, 2014).

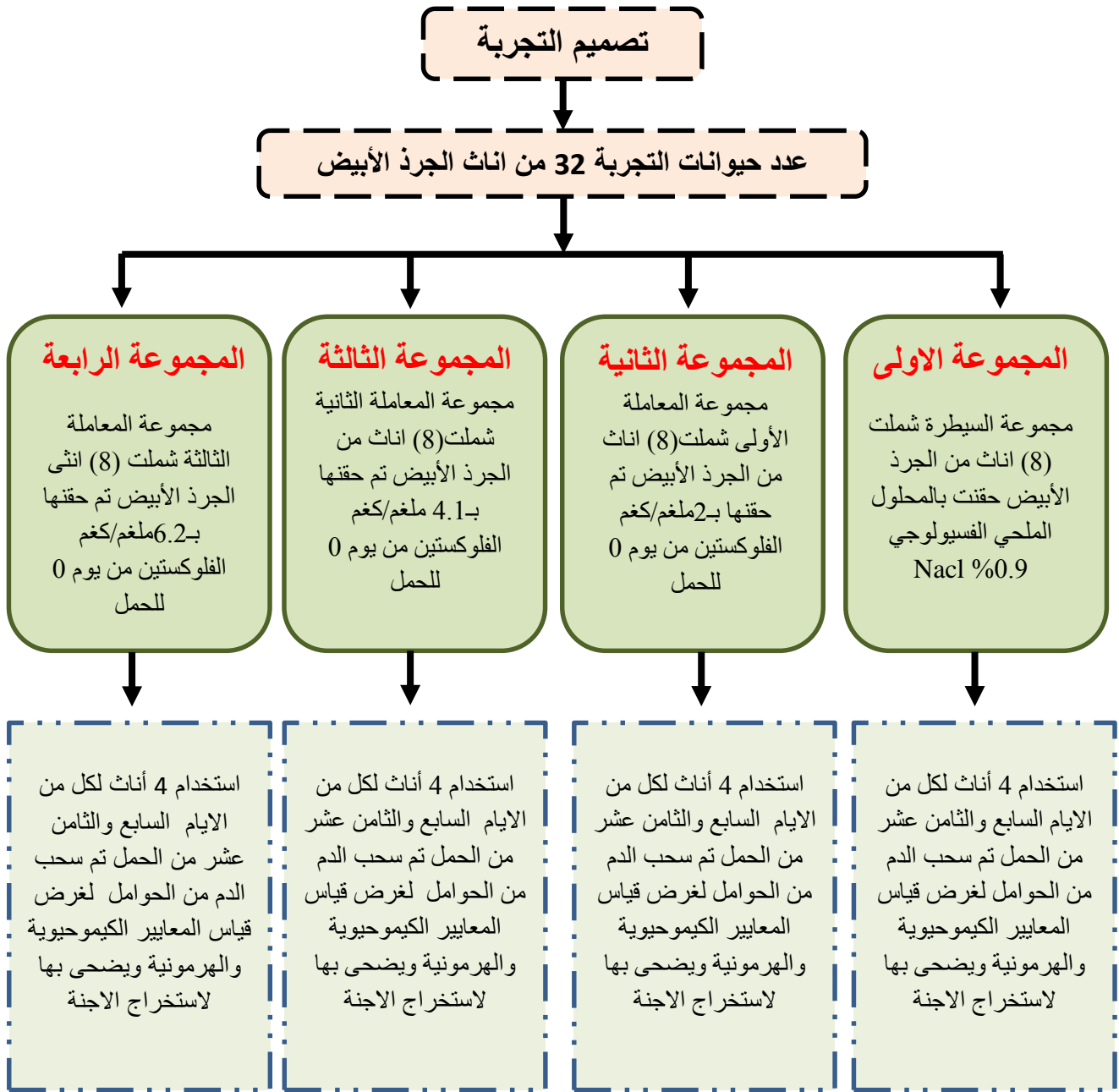
4.2.3. تصميم التجربة Design Experience

تضمنت التجربة استخدام 32 من أنثى الجرذ الأبيض التي قُسمت إلى أربع مجاميع وكالاتي :-
أولاً: مجموعة السيطرة: شملت (8) من أنثى الجرذان الحوامل حققت بالمحلول الملحي الفسيولوجي (Normal Saline (Nacl % 0.9 وذلك عن طريق الحقن داخل البريتون Intrapertoneal (IP) منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة وقد قسمت هذه المجموعة إلى 4 إناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 4 إناث في يوم 18 من الحمل سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.

ثانياً : مجموعة المعاملة الأولى : شملت (8) من إناث الجرذان الحوامل حققت بعقار الفلوكستين fluoxetine بتركيز 2 ملغم/ كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة. وقسمت هذه المجموعة إلى 4 إناث تم التضحية بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 4 إناث في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير العقار على الاجنة سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.

ثالثاً : مجموعة المعاملة الثانية : شملت (8) من أنثى الجرذان الحوامل حققت بعقار الفلوكستين fluoxetine بتركيز 4.1 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة ، وقسمت هذه المجموعة إلى 4 إناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 4 إناث في يوم 18 من الحمل تم سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.

رابعاً : مجموعة المعاملة الثالثة : شملت (8) من أنثى الجرذان الحوامل حققت بعقار الفلوكستين fluoxetine بتركيز 6.2 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة، وقسمت هذه المجموعة إلى 4 إناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 4 إناث في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير العقار على الاجنة كما تم سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.



شكل (1-3) مخطط تصميم التجربة

5.2.3 التضحية بالحيوانات وجمع الأجنة Animals Killing and collection of embryos

استعملت مادة الكلوروفورم المخدرة عند التضحية بالإناث الحوامل من مجموعة التحكم ومجموعات المعاملة الثلاث ، وضعت الجرذان الحوامل بعد التخدير في طبق التشريح وعمل شق طولي بمقص حاد في بطنها لاستخراج قرني الرحم الحاوي على الأجنة لغرض جمعها ثم ازيلت الأغشية الجنينية بواسطة أدوات التشريح.

تم سحب الدم في اليومين (7-18) من الحمل لقياس معايير الدم الكيموحيوية في الاناث اثناء الحمل والتي شملت: أنزيم ناقلة امين ألانين ALT وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم ناقلة امين الاسباراتات AST وهرموني البروجسترون والاستروجين.

6.2.3 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples

تم منع الطعام عن الجرذان الإناث الحوامل لمدة 12 ساعة بعدها تم تخدير الحيوانات باستعمال مادة الكلوروفورم وجمعت عينات الدم وبواقع 5 مل لكل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب، سحبت نماذج الدم من الحيوانات باستعمال محاقن طبية نبيذه ذات سعة (5 مل). بعد سحب الدم وضع في أنابيب بلاستيكية خالية من مانع التخثر (EDTA) بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل وفصل فيما بعد في جهاز الطرد المركزي بسرعة 4000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقيقة ، وتم فصل المصل الخالي من كريات الدم الحمر بواسطة الماصة الدقيقة Micropipette وقسم المصل في عدة أنابيب نظيفة ومعقمة وحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة (-20 م°) في الثلجة لغرض إجراء اختبارات عليه.

7.2.3 التحضيرات النسجية Histological preprations

تم حفظ عينات الارحام الحاوية على الأجنة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز 10% (فورمالين 38% 100مل في 900 مل ماء حنفية) وبعد 48 ساعة استخرجت من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالماء اعتماداً على الطريقة (Suvarna et al.,(2013).

1.7.2.3 الانكاز والترويق Dehydration and Clearing

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة خمس دقائق.

2.7.2.3 الارتشاح Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج إلى أواني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م° المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م° وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية الارتشاح

الكامل للنماذج بالشمع نقلت بعدها إلى قناني زجاجية أخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن ايضاً لمدة ساعتين ثم نقلت مرة أخرى إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين ايضاً.

3.7.2.3 الطمر Embedding

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب حديدية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

4.7.2.3 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning

تم استعمال جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك 5مايكرومتر، ثم حملت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد أن وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م°.

5.7.2.3 التلوين Staining

استعملت الملونات التالية لتلوين المقاطع النسجية:

1.5.7.2.3- ملون هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin

ملون قاعدي عام استعمل لتلوين النواة بلون ازرق غامق Dark blue ، مكوناته هي :

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسيلين	2.5 غم
2	كحول اثيلي مطلق	25 مل
3	شرب البوتاسيوم $\text{AIK}(\text{SO}_4)2.12\text{H}_2\text{O}$ او شرب الامونيا $\text{NH}_4\text{AI}(\text{SO}_4)2.12\text{H}_2\text{O}$	50 غم
4	ماء مقطر دافئ	500 مل
5	أوكسيد الزئبق الأحمر Red mercuric oxide	1.25 غم
6	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتماداً على (Suvarna et al., 2013):

اذيب الهيماتوكسيلين بالكحول المطلق ثم اضيف إليه الشرب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف إليه أوكسيد الزئبق الأحمر ، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

2.5.7.2.3 ملون الايوسين الكحولي Eosin stain

حضر الملون بحسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna *et al.*, 2013):

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الايوسين	1 غم
2	كحول ايثيلي بتركيز 70%	99 مل
3	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	1 مل

أذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي. لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسولين ايوسين واعتمادا على Suvarna *et al.* (2013) وكما يلي:

- 1- وضعت المقاطع النسجية داخل فرن بدرجة 60 م° لمدة خمس دقائق ثم ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً (100%، 100%، 90%، 80%، 70%) لمدة خمس دقائق لكل تركيز .
- 2- وضعت المقاطع النسجية في ملون الهيماتوكسولين هارس ولمدة خمس دقائق .
- 3- غسلت بالماء الجاري لمدة عشرة دقائق.
- 4- لونت بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.
- 5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.
- 6- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمدة ثلاث دقائق .

3. 7.2. 6. الارساء Mounting

بعد اكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال Dibutylphthalate Polystyrene Xylene (DPX) لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لتكون جاهزة للفحص (Suvarna *et al.*, 2013).

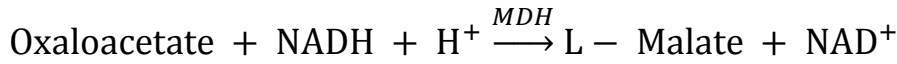
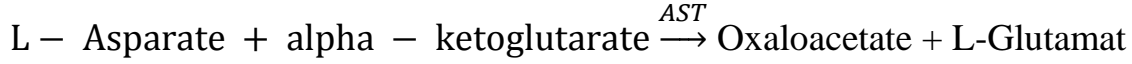
3. 7.2. 7. الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

تم تصوير المقاطع النسجية باستعمال مجهر ضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا مجهر Digital Camera نوع Canon عالية الدقة.

8.2.3 قياس المعايير الكيموحيوية Biochemical tests

1.8.2.3 قياس انزيم ناقلة امين الاسباراتات Aspartate aminotransferase

تم قياس مستوى فعالية إنزيم AST في مصل دم الجرذان باستخدام طريقة (Thefeld, 1976; Clin, 1974) وعلى أساس التفاعلين الآتيين :



AST: Aspartate aminotransferase

MDH : Malate dehydrogenase.

أولاً: تحضير الكواشف

- 1- الكاشف الاول (R1) يتكون من Tris Buffer 88mmol/L و L- الأسبارتات 260mmol/L و نازعة هيدروجين اللاكتات LDH 1500 U/L ومالات ديهيدروجينيز (Malate dehydrogenase) 900U/L.
- 2- الكاشف الثاني (R2) يتكون من ألفا- كيتوجلوتارات 12mmol/L و NADH 0.24mmol/L
- 3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند $8C^0 - 2$.

ثانياً: طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف العمل 1000 μL و العينة 100 μL .
- 2- مزج وحضن في درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة دقيقة واحدة .
- 3- ويتم قياس التغيير في الامتصاصية لكل دقيقة (OD / دقيقة) خلال 3 دقائق.

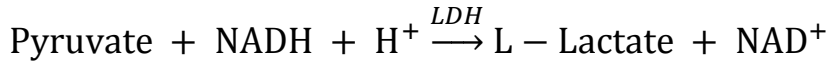
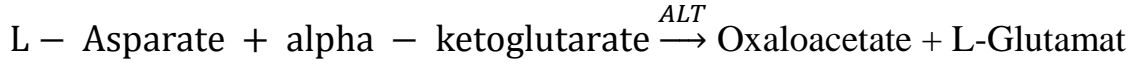
ثالثاً: الحسابات

تم حساب فعالية انزيم ناقلة امين الاسباراتات في العينة وفق المعادلة الآتي :

$$\text{SGOT activity (U/L)} = (\text{OD/min}) \times 1745$$

2.8.2.3 قياس أنزيم ناقلة امين ألانين Alanine aminotransferase

تم قياس مستوى فعالية إنزيم ALT في مصل دم الجرذان باستخدام طريقة (Thefeld *et al.*, 1974; Clin, 1976) وعلى أساس التفاعلين الآتيين :



ALT – Alanine aminotranferase

LDH - Lactate dehydrogenase

أولاً: تحضير الكاشف

- 1- الكاشف الاول (R1) يتكون من Tris Buffer 110mmol/L و L- ألانين 600mmol/L ونازعة هيدروجين اللاكتات LDH 1500 U/L
- 2- الكاشف الثاني (R2) يتكون من ألفا- كيتوجلوتارات 16mmol/L و NADH 0.24mmol/L
- 3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند $8C^0 - 2$.

ثانياً: طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف العمل 1000 μL و العينة 100 μL .
- 2- تمزج ويحضن لمدة 1 عند درجة مئوية 37.
- 3- ويتم قراءة التغيير في الامتصاصية كل 20 ثانية خلال 1 دقيقة .

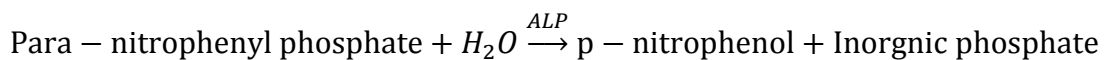
ثالثاً: الحسابات

تم حساب فعالية انزيم ناقلة امين ألانين في العينة وفق المعادلة الآتي :

$$\text{SGPT activity (U/L)} = (\text{OD/min}) \times 1745$$

3.8.2.3 قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase

تم تقدير مستوى إنزيم ALP بحسب طريقة (Schlebusch *et al.*, 1974) التحديد لـ ALP وفقاً للتفاعل التالي:



أولاً: تحضير الكواشف

- 1- الكاشف الاول (R1) يتكون من عازلة ديثنولامين (Diethanolamine Buffer) (125mmol/L) و كلوريد المغنيسيوم (0.625mmol/L)
- 2- الكاشف الثاني (R2) يتكون فوسفات نيتروفينيل (P-Nitrophenyl phosphate) (50mmol/L)
- 3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند $8C^0 - 2$.

ثانياً: طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف العمل $1000 \mu L$ و العينة $20 \mu L$.
- 2- مزج وحضن في درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة دقيقة واحدة.
- 3- ويتم قياس التغيير في الامتصاصية لكل دقيقة (OD / دقيقة) خلال 3 دقائق.

ثالثاً: الحسابات

تم حساب فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق المعادلة الآتي :

$$ALP \text{ Activity (U/L)} = (OD / \text{min.}) \times 2750$$

4.8.2.3 قياس تركيز هرمون البروجستيرون Measurement of Progesterone Level

تم قياس تركيز هرمون البروجستيرون وفقاً لطريقة (Aufreder ، 1976) باستعمال عدة العمل المجهزة من شركة Monobind حسب والتي تتكون من :

- 1- الصفيحة (96 wells) microtiter plate.
- 2- المحلول القياسي (7 vials) وبالتراكيز (0 ، 0.3 ، 2.0 ، 5.0,15,30,60) .
- 3- Estradiol Biotin Reagent .
- 4- انزيم الاقتران Enzyme Conjugate.
- 5- Substrate Solution.
- 6- محلول ايقاف التفاعل Stop Solution.
- 7- محلول الغسل Wash Solution .

أولاً: طريقة العمل

- 1- يضاف 25 مايكروليتر من كل تركيز من المحلول القياسي للحفر السبعة الاولى من الصفيحة ،بالإضافة إلى اضافة 25 مايكروليتر من عينات المصل قيد الدراسة إلى الحفر المتبقية .

- 2- يضاف 50 مايكروليتر Estradiol Enzyme Reagent إلى جميع الحفر .
- 3- تحرك الصفيحة بشكل دائري 20-30 ثانية .
- 4- يضاف 50 مايكروليتر من Estradiol Biotin Reagent إلى جميع الحفر .
- 5- تحرك الصفيحة بشكل دائري 20-30 ثانية .
- 6- تغطى وتحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 60 دقيقة .
- 7- تغسل الصفيحة بمحلول الغسل 2-3 مرات ب 350 مايكروليتر .
- 8- يضاف 100 مايكروليتر من Substrate Solution إلى جميع الحفر .
- 9- تحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة .
- 10- يوقف التفاعل الانزيمي باضافة 50 مايكروليتر من محلول الايقاف Stop Solution إلى كل حفرة ويحرك 15-20 ثانية.
- 11- تقرأ الامتصاصية بجهاز Microtiter well reader عند الطول الموجي 450 نانوميتر .
- 12- ترسم العلاقة بين تراكيز المحلول القياسي على المحور السيني وقيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي وهذه العلاقة تمثل المنحنى القياسي .

ثانياً: الحسابات

تم حساب تركيز هرمون البروجسترون في العينات من خلال قياس الكثافة الضوئية لكل عينة ثم ايجاد قيمة التراكيز المقابلة OD .

4.8.2.3 قياس تركيز هرمون الاستروجين Measurement of Estrogen Level

تم قياس تركيز هرمون الاستروجين حسب عدة الاختبار الجاهزة من نوع (Monobind Inc.)

(Lake Forest, CA 92630, USA).

اولاً: طريقة العمل

- 1- يوجد عدد من الصفيحات المايكروسكوبية في الحامل الحاوي على الحفر.
- 2- تم اضافة (25 μ l) من العينة والمحلول القياسي في الحفر .
- 3- تم اضافة (50 μ l) من كاشف (Estradiol Biotin).
- 4- رجت الصفيحات الرقيقة بلطف وتم تغطيتها لمدة تتراوح بين 20 -30 ثانية.
- 5- بعدها تركت الصفيحات لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .
- 6- تم اضافة (50 μ l) من كاشف (Estradiol Biotin) لكل حفرة ثم رجت الصفيحات الرقيقة بلطف وتم تغطيتها لمدة 30 ثانية ثم حضنت لمدة 90 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

7- تم غسل المحتويات في كل حفرة بواسطة صفيحة يدوية وشطفت الحفر ثلاث مرات بمحلول الغسل (350 1µ) لكل حفرة.

8- تم اضافة (100 1µ) من محلول المادة الاساس لكل حفرة.

9- تركت الصفيحات لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.

10- تم ايقاف التفاعل الانزيمي في كل الحفر بإضافة (50 1µ) من المحلول المخصص لإيقاف التفاعل.

ثانياً: الحسابات

تم حساب تركيز هرمون الاستروجين في العينات من خلال قياس الكثافة الضوئية لكل عينة تحت طول موجي 4 nm بعد 30 دقيقة من اضافة المحلول المخصص لإيقاف التفاعل.

9.2.3 التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم اجراء جميع الاختبارات الاحصائية باستعمال تحليل التباين للتجربة وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير عقار الفلوكستين Fluoxetine في اناث الجرذان الحوامل في المعايير الكيموحيوية واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل (L.S.D.) Revised Least Significant Differences تحت مستوى معنوية ($P < 0.05$) (الساهوكي ووهيب، 1990).



الفصل الرابع

النتائج و المناقشة

Results and Discussion

1.4 تأثير عقار الفلوكستين على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض بتركيز (2,4.1,2) ملغم/كغم في اليوم السابع من الحمل

أظهرت نتائج التقطيع النسيجي المأخوذة من موقع الانغراس لإناث الجرذان الحوامل لمجموعة السيطرة والملونة بملون الهيماتوكسلين - الايوسين لليوم السابع من الحمل ان الحمل طبيعي واكتمال تكوين النسيج الساقطي، إذ يتكون النسيج الساقطي بعد عملية الغرس أثناء مرحلة التعليق تتحول خلايا النسيج الضام التي تكون مغزلية الشكل والتي تقع تحت الظهارة المجاورة للأجنة إلى خلايا متعددة الواجهة ومكتظة.

ويمكن توضيح هذه المناطق في الصورة (4-1) حيث تكون المنطقة الأولى متمثلة بمنطقة النسيج الساقطي الابتدائي (PDZ) Primary Decidual Zone وهي عبارة عن خلايا نسيج ساقطي تكون مكتنزة، ومضغوطة بأحكام وهي تحيط بالكيس الارومي، وبطانة الرحم كما لم يلاحظ وجود وعاء دموي بين خلايا هذه المنطقة، ثانياً منطقة النسيج الساقطي الثانوي (SDZ) Secondary Decidual Zone تقع هذه المنطقة ما بين النسيج الساقطي الابتدائي، والمنطقة غير المتميزة Undifferentiated zone (UZ)، وتتميز هذه المنطقة بوجود الأوعية الدموية، والفسح البينية. ثالثاً منطقة الانغراس (IZ) Implantation zone تكون هذه المنطقة صغيرة محيطة بالجنين، وملاصقة له من جهة بطانة الرحم. رابعاً المنطقة الغير المتميزة (UZ) Undifferentiated zone تكون خلايا هذه المنطقة صغيرة الحجم، وموقعها بين منطقة النسيج الساقطي الثانوي والطبقة العضلية للرحم.



الصورة (4-1): مقطع مستعرض لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل في مجموعة السيطرة توضح توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متميزة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).

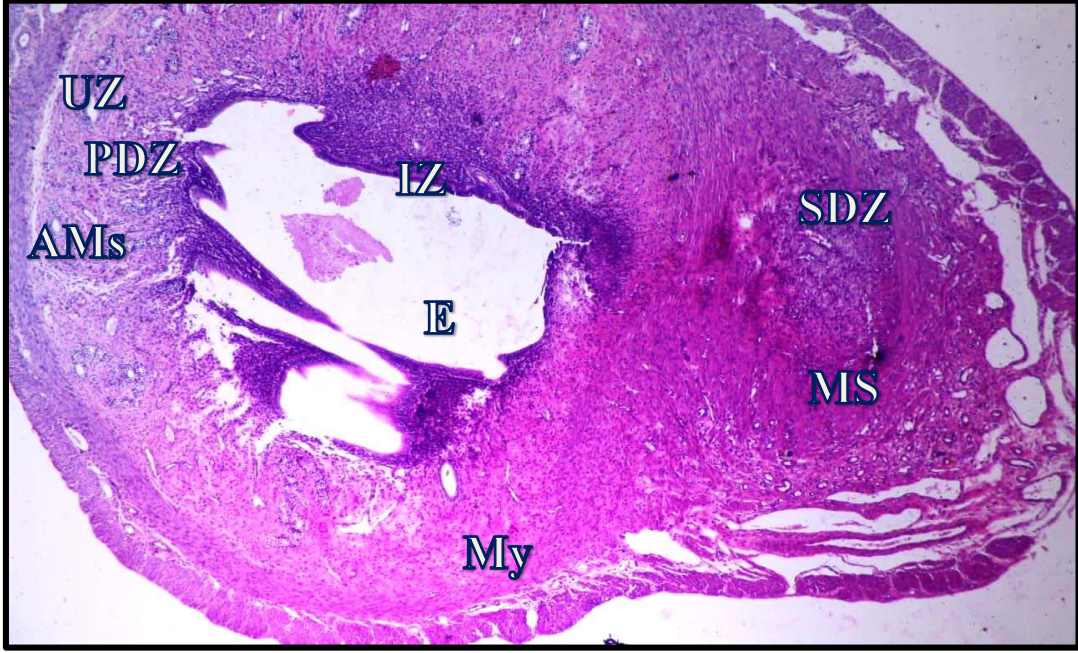
كما اظهرت نتائج المجاميع المعاملة بعقار الفلوكستين وبتركيز (2,4,1,6.2) ملغم/ كغم تكوين طبيعي للنسيج الساقطي مقارنة مع مجموعة السيطرة (الصورة 1-4). إذ تبين خلايا سدى Stromal cells ببطانة الرحم Endometrium عانت تعديلات لتتحول إلى نسيج ساقطي، والتي تعد مؤشراً مهماً على نجاح الانغراس في الجزء المضاد للمساريق الرحمي Antimesometrial، كما يمكن تحديد المناطق الأربع الرئيسية للنسيج الساقطي موضح في الصور (2-4)،(3-4)،(4-4). على التوالي.



الصورة (2-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 2 ملغم/ كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متميزة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).



الصورة (3-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم/ كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (UZ) منطقة غير متميزة، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).



الصورة (4-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم/كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متمايضة، (E) الجنين، (MS) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق للرحم (My) الغلالة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).

بينت نتائج التقطيع النسجي للدراسة الحالية عدم تأثير عقار الفلوكستين بالتركيز (2, 4, 6.2) ملغم/كغم على عملية الانغراس في مراحلها الأولى وتحديدًا في اليوم السابع وتتوافق هذه النتائج مع ما توصل إليه كل من Riggin *et al.*, (2013) و Chambers *et al.*, (1996) الذين اشاروا إلى أن النساء اللواتي يتم علاجهن بالفلوكستين خلال الأشهر الثلاثة الأولى ليس لديهن خطر متزايد من فقدان الحمل التلقائي أو تشوهات جنينية كبيرة. أي أنّ عقار الفلوكستين لم يتعارض مع عملية الغرس التي ظهرت في اليوم السابع من الحمل والتي تعدّ أحد العمليات الأساسية في نجاح الحمل بالأخص في مراحلها الأولى وهذا ما اشار اليه الباحثين Cha *et al.*, (2012) و Herington and Bany (2009) وان الحمل الناجح يتكون من تنسيق ثلاثة عمليات مترابطة معا وهي تكوين الجنين وتشكيل المشيمة وتكوين النسيج الساقطي من انسجة الام، التي لوحظت في هذه الدراسة كان تكاثر Proliferation وتماييز Differentiation خلايا بطانة الرحم لتكوين الخلايا الساقطية في كل من مجموعة جردان السيطرة والمجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين، وقد ثبت انه في وقت مبكر من الحمل يتم تشكيل النسيج الساقطي الذي يعد من العلامات البارزة في الحمل خاصة في الحيوانات التي لها سخذ (مشيمة) من النوع المشيمي الدموي Haemochorial placenta، إذ اشارت الدراسات إلى إنّ أي نجاح لعملية الغرس وتطور الجنين يرتبط ارتباطا مباشرا مع تكوين النسيج الساقطي الذي يحدث من خلال تمايز شكلي ووظيفي في

بطانة الرحم وهذا بالمقابل يؤدي إلى تقبل الرحم لغرس الجنين فيه (Das, 2010; Ramathal *et al*) (2010; Sroga *et al.*, 2012).

و عند مقارنة التقطيع النسيجي لنتائج الدراسة للمجاميع المعاملة بعقار الفلوكستين في اليوم السابع من الحمل المثلثة بالصورة (2-4 و 3-4 و 4-4) مع المتغيرات في النسيج الساقطي للفترة نفسها في مجموعة السيطرة (1-4) تبين لنا بصورة واضحة الخطوات والمراحل التي يلعب النسيج الساقطي وادواره المهمة فيها كما هو الحال في الحمل الطبيعي للجرذان (Wooding and Burton, 2008). كما بينت نتائج الدراسة الحالية تميز المقاطع النسيجية العرضية لارحام الجرذان في اليوم السابع من الحمل بأزدياد اعداد خلايا السدى Stromal cells ببطانة الرحم Endometrium التي عانت من تغييرات شكلية ووظيفية لتتحول إلى نسيج ساقطي، بالإضافة إلى حدوث تضيق في تجويف الرحم مع انعدام وجود حزم الالياف الغراوية خارج الخلايا ، كما تميزت خلايا النسيج الساقطي بضيق الفسح الموجودة بينها والتصاق الخلايا وتكدسها بعضها مع البعض 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 الغرس الحديث والطبقة العضلية للرحم (Welsh and Enders, 1991; Wooding and Burton, 2008; Oreshkova *et al.*, 2012; Owusu-Akyaw *et al.*, 2019).

في حين ان منطقة النسيج الساقطي الثانوي (SDZ) وكما موضح في الصور (2-4)(3-4)(4-4) تتميز بوجود الكثير من الأوعية الدموية في هذه المنطقة وايضا توجد فسح بينية ما بين الخلايا الساقطية والأوعية الدموية الذي تعمل على زيادة ورود المواد الغذائية عبرها مما يساعد الجنين في التطور والنمو وانتقاله باتجاه المنطقة المساريقية من بطانة الرحم والتي سيكتمل فيها تكوين النسيج الساقطي المساريقي الرحمي الذي تكثر فيه الأوعية والجيوب الدموية وامتدادها مع الأوعية الدموية الاكبر في المثلث المساريقي الرحمي (Kelly *et al* ., 2001; Afshar *et al* ., 2012).

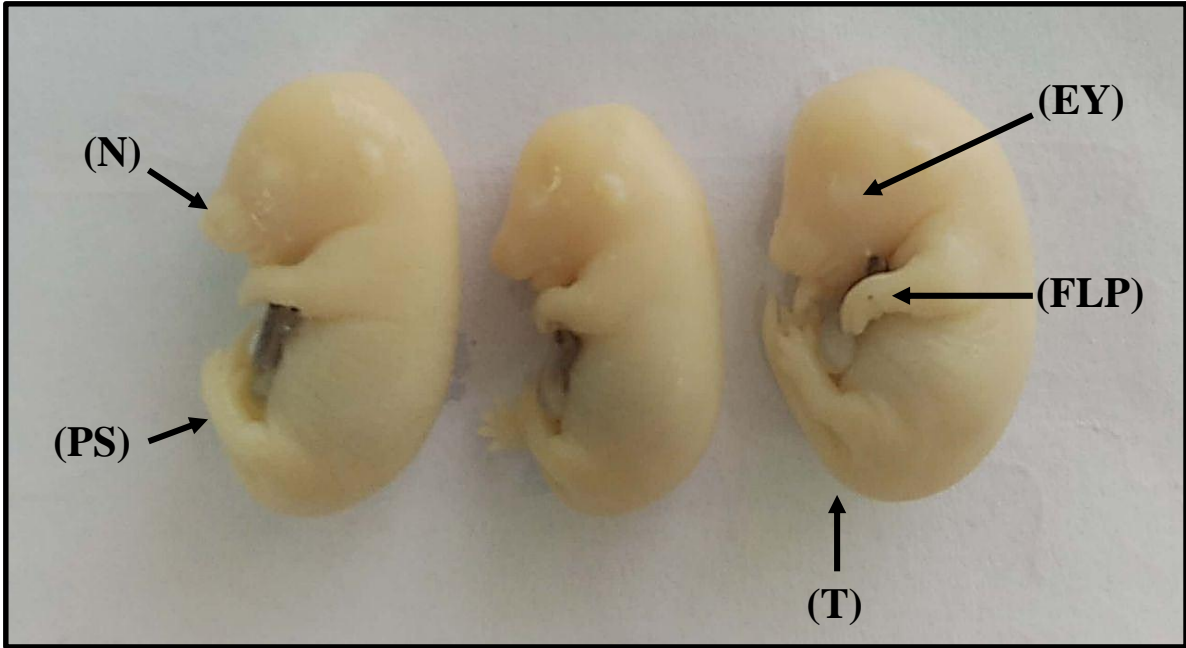
حيث يكون المثلث للمساريقي الرحمي قريبة إلى مصادر امدادات الدم والتغذية من جانب الأم والتي تأتي عبر الشرايين الرحمية وتفرعات الشرايين الحلزونية لذلك تكون لها أهمية في مدة الانغراس (Achache and Revel , 2006)، ومن المخطط لهذه العملية ظهور النسيج الساقطي الذي يبدأ عادة مع النمو السليم والتكوين لبطانة الرحم من خلال انغراس الكيس الأرومي (Sroga *et al.*, 2012).

وإنَّ الموازنة المهمة بين هرموني الحمل (البروجسترون والاستروجين) اللذان يعملان على الزيادة في عدد خلايا الارومات الليفية في بطانة الرحم والتي تتمايز شكليا ووظيفيا لتكون جاهزة لانغراس الكيس الارومي (Michael and Papageorghiou , 2008).

2.4 تأثير عقار الفلوكستين على اجنة الجرذان البيض بعمر 18 يوم من الحمل.

1.2.4 مجموعة السيطرة

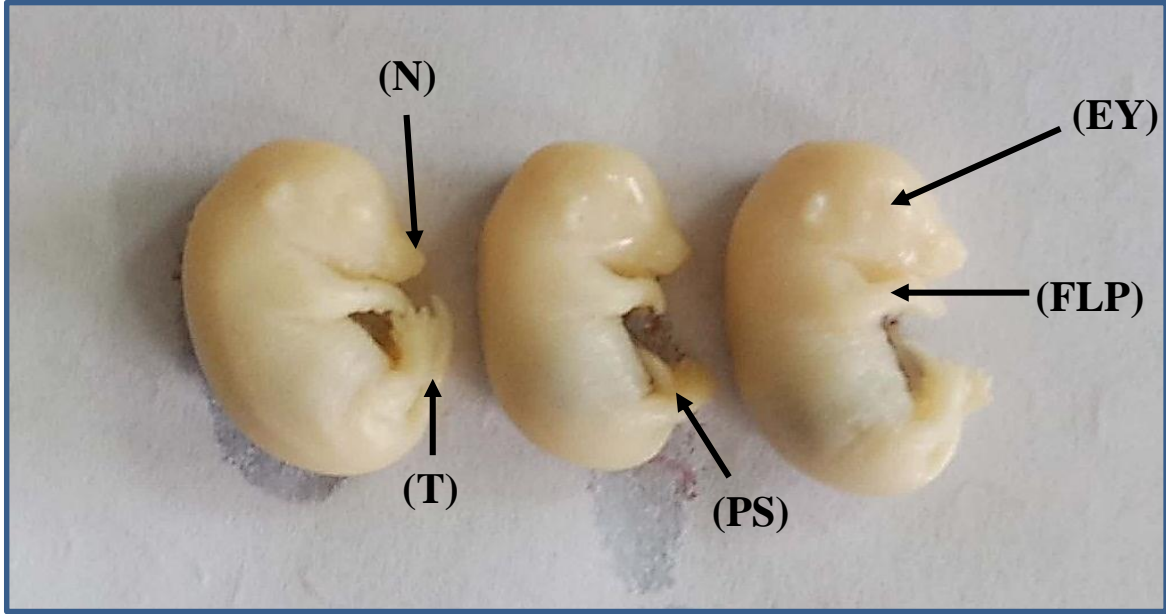
في اليوم الثامن عشر من الحمل يظهر شكل جنين الجرذ بوضوح ويتحرك بنشاط داخل الرحم ، وكذلك تبرز أطرافه الأمامية والخلفية ، أصابع اليدين والقدمين متوازيتين ، ويكون جسم الجنيني مستقيم إذ يتراوح طول الأجنة من 20 إلى 21 ملم وبمتوسط وزن يتراوح بين (1-1.1) غم، وتكون الجفون سميكة واندمجت على العينين وبروز غطاء الاذن ، ويظهر جلد الجنين سميكًا إذ لم تعد الأوردة تحت الجلد مرئية كما في (الصورة 4-5).



الصورة (4-5): منظر جانبي لجنين الجرذ لمجموعة السيطرة في اليوم الثامن عشر من الحمل ويلاحظ فيها: العين (EY) ، المنخر (N) ، الذيل (T) ، الأطراف الأمامية (FLP) ، الأطراف الخلفية (PS).

2.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 2 ملغم /كغم.

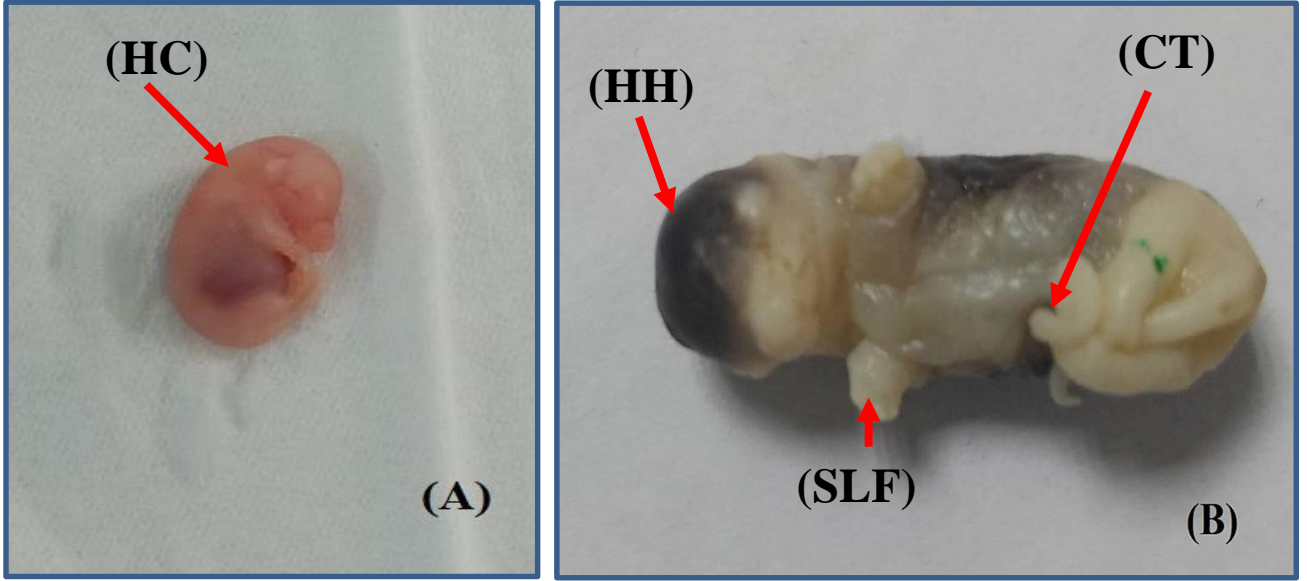
توضح الصورة (4-6) أنَّ الأجنة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 2 ملغم /كغم لم تظهر أي تأثير على الشكل الخارجي للأجنة حيث تظهر نموها بصورة طبيعية مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصورة (4-5).



الصورة (4-6): منظر جانبي لمجموعة من اجنة الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 2 ملغم /كغم ويلاحظ فيها العين (EY) ، المنخر (N) ، الذيل (T) ، الأطراف الأمامية (FLP) ، الأطراف الخلفية (PS).

3.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم /كغم

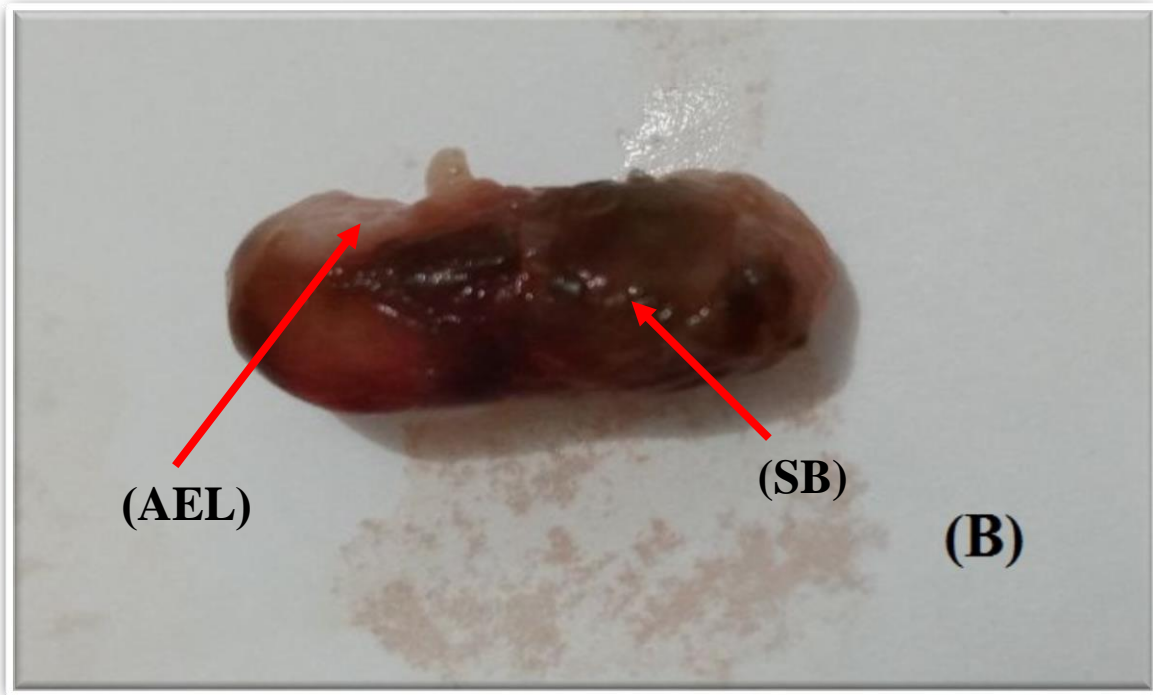
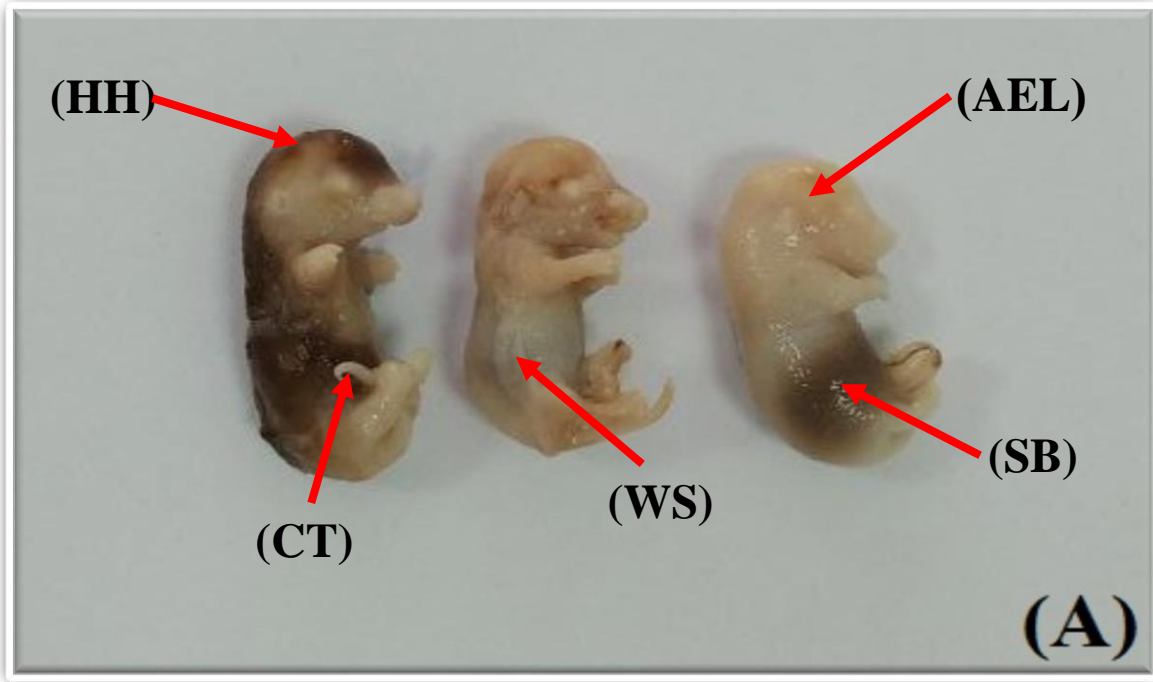
تبين الصورة (4-7) أن متوسط طول الأجنة 20 ملم ، وكانت هناك عدد من التشوهات الحاصلة لدى الأجنة منها موضحة في الصورة (4-7 A) والتي تمثلت بقصر الأطراف الأمامية ، وفتحة أنف أقصر ، ونزيف في الرأس ، كذلك الحال في الصورة (4-7 B) حيث توضح بها النزيف في الرأس والتواء الذيل ، كذلك الأطراف الأمامية قصيره ، بينما الصورة (4-7 C) توضح فيها الرحم حيث يحتوي على عدد من الأجنة نتيجة معاملتها بعقار الفلوكستين تسبب في موت الأجنة .



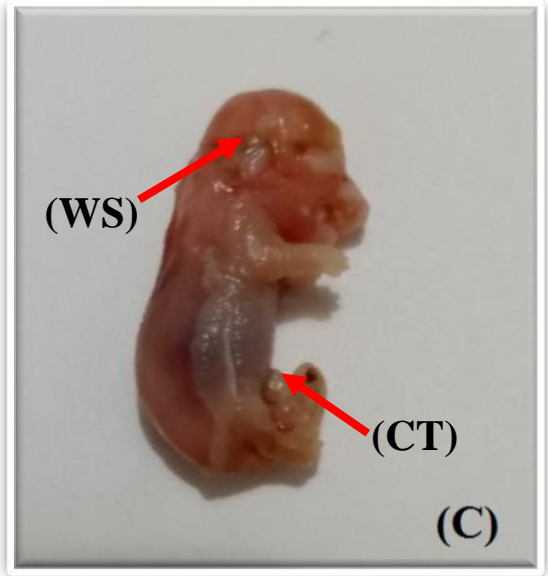
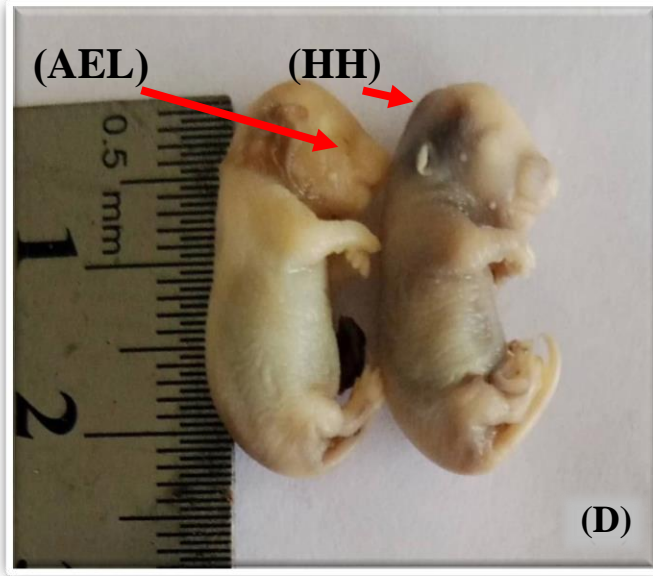
الصورة (7-4) : (A) منظر جانبي و (B) منظر امامي لجنين الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 4.1 ملغم / كغم. (HH) نزف تحت الجلد في الرأس، (HC) انحناء الرأس (SLF) قصر في الأطراف الأمامية، (CT) التواء الذيل و (C) منظر لرحم جرد حامل يوضح فيه موت الأجنة.

4.2.4 المجموعة المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم

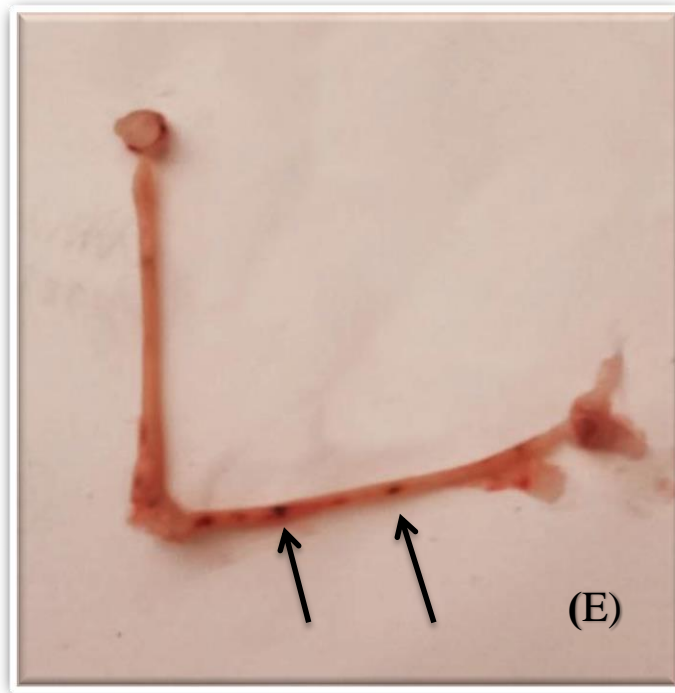
بينت الصورة (8-4) هناك عدد من التشوهات الحاصلة لدى الأجنة منها وكما هي موضحة في الصورة (A 8-4) والمتمثلة بقصر الأطراف الأمامية وفتحة أنف أقصر أو معدمة والجفون الغائبة، كذلك الحال في الصور (B 8-4) و (C-D 8-4) حيث توضح تورم في الجزء العلوي من الرأس وفتحة الأنف القصيرة وانحناء الرأس نحو الصدر كذلك نزيف في الرأس والجسم والجلد المتجدد والذيل ملتوي كما تظهر الصورة (E 8-4) حدوث ادمصاص للأجنة في اليوم السابع من الحمل.



الصورة (8-4): (A) منظر جانبي لمجموعة من الأجنة و (B) منظر من الخلف لجنين الجرذان في اليوم الثامن عشر من الحمل والمعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم. (HH) نزع تحت الجلد في الرأس ، (SB) نزع تحت الجلد ، (CT) التواء الذيل ، (AEL) الجفون الغائبة ، (WS) الجلد المتجدد.



الصورة (8-4): (C) و (D) منظر جانبي لجنين جرذ في اليوم الثامن عشر لاناث جرذ حوامل معاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم . يظهر في قصر الأجنة وكذلك (HH) نزيف تحت الجلد في الرأس، (CT) التواء الذيل ، (AEL) الجفون الغائبة، (WS) الجلد المتجمع.



الصورة (E 8-4) ادمصاص الأجنة في قرن الرحم لجنين جرذ في اليوم السابع من الحمل لأناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم / كغم كما مؤشر بالاسهم .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث العديد من التغيرات والنشوهات المظهرية في الأجنة والتي عولمت الاناث الحوامل فيها بالجرع (4.1 و 6.2 ملغم / كغم) من الفلوكستين وتشمل تورم في الجزء العلوي من الرأس وفتحة الأنف القصيرة وانحناء الرأس نحو الصدر بسبب انحناء الرقبة كذلك تناقص حجم ووزن الأجنة قصر الأطراف التواء الذيل وتجعد الجلد إذ يأتي سبب انخفاض الوزن من الضرر الكبير الذي يحدث للأجنة في المشيمة والذي لوحظ في الدراسة الحالية. كذلك ظهور الورم الدموي تحت الجلد ناتج عن تشوهات الأوعية الدموية، واتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة (Ali et al., 2002) الذين بينوا أنّ عقار الفلوكستين تسبب في العديد من التشوهات لدى الأجنة منها تناقص في الحجم وإفرازات وتشوهات هيكلية قد يعزى سبب ذلك إلى سمية الفلوكستين الناتجة عن تراكم العقار في أعضاء معينة منها حاجز المشيمة وطبقة بطانة الرحم وكذلك ضعف المشيمة. كذلك تتوافق مع دراسة Roshdy and Shoman (2004) ودراسة (Hanaa and Salwa (2013) اللذان عملوا على أدوية أخرى مضادة للاكتئاب مثل سيبرالكس (Cipralex) وفالدوكسان (Valdoxan) وأشاروا إلى ان اعطاء العلاج المضادة للاكتئاب خلال مدة الحمل من اليوم السادس وحتى اليوم التاسع عشر ادى إلى زيادة التشوهات الهيكلية ونسب الأجنة الميتة وان هذا التأثير يزداد بزيادة جرعة العقار قد تكون هذه التشوهات الهيكلية ناجمة عن ارتشاف النسيج العظمي أثناء التطور الجنيني (El Ghareeb et al., 2018).

كما كشفت النتائج الحالية عن تشوهات في اجنة الجرذان المعاملة بالعقار الفلوكستين إذ تكون هذه التشوهات الهيكلية شديدة في الجرذان المعاملة بجرع عالية من العقار المتمثلة بالجرعة 6.2 ملغم / كلغم ، إذ تعمل هذه الجرعة العالية إلى انخفاض تدفق الدم في الرحم الذي يزيد الخطر على الأجنة، كما تؤدي هذه التغير إلى تناقص تبادل المواد الغذائية بين الأم والأجنة وبالتالي تقليل عملية بناء البروتين مما يتسبب في النهاية إلى تقليل وزن وحجم الأجنة بمرور الوقت ،وقد اوضح دراسة Canchola-Martinez et al., (1997) أن بعض العقاقير المؤثرة على العقل تثبط نظام كالسيوم-كالمودولين (-inhibitcalcium-calmodulin-system) في الجرذان كإجراء منهجي لهذه الأدوية المؤثرة على العقل، مسبب انعدام قدرة المشيمة على الربط بين الدورة الدموية للأم والجنين كذلك تعمل كحاجز لحماية الجنين من المواد الغريبة في دم الأم وقد تسبب هذا الامر في ظهور هذه التشوهات (Omer et al., 2014).

كما اشارت الدراسة إلى حدوث ادمصاص للأجنة في الجرذان المعاملة بعقار الفلوكستين بتركيز 6.2 ملغم/ كغم في اليوم السابع من الحمل نظرًا لأنه لم يكن لأي من الجرعات الأخرى من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية أي تأثير على زرع الجنين فقد يكون ادمصاص الأجنة في المجموعة التي تتلقى جرعة عالية من الفلوكستين في الدراسة الحالية مرتبطاً بالتأثير السام للفلوكستين والتي بدورها تزيد من إنتاج أنواع الأكسجين الحر والتي تدمر الميتوكوندريا الخلوية والبروتينات والدهون والأحماض النووية مما يتسبب في ادمصاص الأجنة (Steinberg et al., 2014)، كما أشارت دراسة

Almeida *et al.*,(2016) على البشر على تأثير مثبتات استرداد السيروتونين الانتقائية على زرع الأجنة وفقدان الحمل المبكر وكذلك الحال في النماذج الحيوانية كما في دراسة (Cabrera *et al.*,(2020) ودراسة (Bauer *et al.*,(2010) .

3.4 تأثير عقار الفلوكستين على أوزان اناث الجرذان الحوامل.

اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في متوسط أوزان اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 2 ملغم /كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في متوسط أوزان اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 4.1 و6.2 ملغم /كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين يبين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) بين الجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم / كغم بالمقارنة مع بعضها، كما يظهر الجدول (1-4) وجود فرق معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في متوسط أوزان اناث الجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوياً ($P < 0.05$) في اليوم الثامن عشر مقارنة مع اليوم السابع من الحمل.

الجدول (1-4): تأثير عقار الفلوكستين على معدل اوزان اناث الجرذان الحوامل(غم) خلال (18و7) يوم من للحمل

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
208.4 ± 0.88 a	206.6 ± 4.01	207.6 ± 6.56	208.4 ± 2.11	211.2 ± 2.90	اليوم السابع من الحمل
247.0 ± 3.63 b	238.6 ± 3.98	243.0 ± 2.34	249.0 ± 2.14	257.4 ± 5.75	اليوم 18 من الحمل
	222.6 ± 10.11 B	225.3 ± 11.19 B	228.7 ± 12.83 AB	234.3 ± 14.60 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية عمودياً عند مستوى احتمال ($P > 0.05$).
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).

في الحمل الطبيعي تحصل زياده تدريجية في اوزان الحوامل بسبب زيادة حجم الجنين ونمو الانسجة وسوائل الام واضطرابات الهرمونات اثناء الحمل ،كما ان زيادة الوزن اثناء الحمل يعد من المؤشرات الهامة لتغذية الأم اثناء الحمل هو أيضاً مقياس جيد لتغذية الجنين داخل الرحم (Hector and

(Hebden,2013; Tela *et al.*,2019). ومع ذلك فإن وزن اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 4.1 و6.2 ملغم /كغم من وزن الجسم أقل من مجموعة السيطرة وتتفق نتائج هذه الدراسة مع دراسة Barwarei,(2020) و Ali *et al.*,(2002) الذين اشاروا إلى إنَّ هنالك انخفاض تدريجي في الوزن للأمهات اثناء الحمل بسبب أن العقار يؤثر على نمو الجنين داخل الرحم ،كون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRI) تزيد من محتوى السيروتونين الحر (في البلازما) عن طريق تثبيط امتصاص الصفائح الدموية للسيروتونين وبالتالي فإن زيادة إشارات السيروتونين تزيد بشكل انتقائي من مقاومة الأوعية الدموية في الرحم مما يؤدي إلى انخفاض التروية الوعائية الرحمية التي تسبب خلل وظيفي أو قصور في المشيمة سيؤدي نقص التغذية المهدد إلى تثبيط النمو (Malhotra *et al.*,2019; Ranzi *et al.*,2019). كما تم ايجاد نتائج مماثلة في دراسات أخرى على القوارض (Bairy *et al.*,2008; Van den Hove *et al.*,2007). كما اتفقت مع دراسة (Vorhees *et al.*,1994) الذين اشاروا إلى أنَّ الفئران التي تعرضت قبل الولادة للفلوكستين تكون أقل وزناً مقارنة بالفئران في مجموعة السيطرة. كذلك اوضحت دراسة Bodnar *et al.*,(2006) ان عقار الفلوكستين تسبب بفقدان الوزن لدى النساء الحوامل بسبب فقدان الشهية وانخفاض تناول الطعام ، ويعد فقدان الوزن أحد الآثار الجانبية المعروفة للفلوكستين (Michelson *et al.*, 1999). ويعزى السبب إلى ان الفلوكستين له تأثيرات على الخلايا العصبية والبيبتيد العصبي Y (NPY) Neuropeptide Y في منطقة ما تحت المهاد التي تكون مسؤولة عن منع أو تحفز السيروتونين ، وأن تثبيط أو تقليل إطلاق البيبتيد العصبي Y يؤثر على تحفيز الشهية في الجسم (Dryden *et al.*, 1994).

ولكن نتائج هذه الدراسة اختلفت مع نتائج دراسة Stanford and Patton (1993) اللذان ذكرا أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية لم تؤثر على الوزن في الجرذان الحوامل، كما اظهرت نتائج مماثلة في دراسات اخرى على القوارض (Boulle *et al.*,2016) و Nicole *et al.*,(2015) ودراسة على الأغنام Morrison *et al.*,(2001) على الرغم من نتائج هذه الدراسات إلى انها استعملت جرعة منخفضة من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية التي غالباً لم تسبب انخفاض في الوزن ومن المحتمل أن تتأثر نتائج الوزن عند الولادة بأنواع مختلفة من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية والجرعات ومدة التعرض وأنواع الحيوانات.

4.4 تأثير عقار الفلوكستين على عدد اجنة الجرذان الحوامل.

يبين الجدول (2-4) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في متوسط اعداد الاجنة للجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 2 و 6.2 ملغم /كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين انخفاض متوسط عدد الاجنة العائدة إلى الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 4.1 ملغم /كغم من وزن الجسم لكن لم يصل إلى مستوى المعنوية ($P > 0.05$) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين يبين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) بين الجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم /كغم بالمقارنة مع بعضها.

جدول (2-4): تأثير عقار الفلوكستين على عدد اجنة الجرذان الحوامل في يوم 18.

المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
5.4 B ± 1.12	7.4 AB ± 0.67	6.2 B ± 0.58	9.0 A ± 0.70	عدد الاجنة ± الخطأ القياسي

المتوسط ± الخطأ القياسي
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P > 0.05$).

اوضحت نتائج الدراسة إنَّ عقار الفلوكستين تسبب في خفض عدد الاجنة للجرذان الحوامل واتفقت هذه النتائج مع كل من دراسة (Butkevich *et al.*, 2019) ودراسة (Ösz *et al.*, 2014) ودراسة (Olivier *et al.*, 2011) حيث اوضحوا ان عمليات زرع الاجنة للمجاميع المعاملة بعقار الفلوكستين أقل مقارنة بمجموعة السيطرة يعزى السبب إلى أنَّ الفلوكستين له تأثيرات على نمو الجنين وهذا ما اشارت اليه نتائجننا من خلال انخفاض وزن الاجنة ، من ناحية أخرى قد يكون تسبب الفلوكستين في تغير بعض مسارات التمثيل الغذائي ويزيد من مستويات الإجهاد التأكسدي والذي بدوره يسبب تكوين الجذور الحرة المدمرة وهذه الجزيئات تعمل على تدمير هيكل ووظيفة الخلايا (Allen, 2004)، كما اتفقت النتائج مع دراسة (Kim *et al.*, 2012) الذين بينوا أن التعرض قصير الأمد لأجنة الفئران المكونة من خليتين إلى الفلوكستين أدى إلى انخفاض في تكوين الكيس الأرومي مما يتسبب في زيادة عدد الاجنة الميتة ، ويمكن أن تتسبب الجرعة العالية من الفلوكستين في فشل الانغراس وموت الاجنة من خلال آليات متعددة بما في ذلك: مثل تحفيز فقدان وزن الأم الذي يمكن أن يغير وظيفة المبيض ويعطل بيئة الغدد الصماء اللازمة لزرع الجنين، او تعديل مباشر أو غير مباشر لإشارات الإستروجين مع ما يترتب على ذلك من اضطراب

في تقبل الرحم وانخفاض التروية الوعائية الرحمية مما يعطل إعادة تشكيل الأوعية الدموية في الرحم (Domingues *et al.*,2022).

5.4 تأثير عقار الفلوكستين على معدل أوزان اجنة الجرذان الحوامل.

يشير الجدول (3-4) إلى وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل أوزان اجنة الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم /كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) بالجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم /كغم بالمقارنة مع بعضها.

الجدول (3-4): تأثير عقار الفلوكستين على معدل أوزان الأجنة الجرذان الحوامل (غم) خلال الحمل (18) يوم

المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
1.14 ± 0.01 B	1.12 ± 0.01 B	1.13 ± 0.02 B	1.35 ± 0.03 A	معدل أوزان الأجنة ± الخطأ القياسي

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P > 0.05$).

لقد اتت نتائج هذه الدراسة متفقة مع دراسة (Butkevich and Mikhailenko,2019) ودراسة Chambers *et al.*,(1996) الذين اشاروا إلى أنّ هنالك انخفاض في معدل اوزان الأجنة للجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين مقارنة مع مجموعة السيطرة ،وقد يعزى السبب في ذلك إلى تأثير الفلوكستين على الناقل العصبي السيروتونين (HT-5) hydroxytryptamine-5 الذي يلعب دوراً رئيسياً في مراحل النمو (تكاثر الخلايا ، والهجرة ، والتمايز ، والتشكل) ، وكذلك تنظيم نمو الأنسجة العصبية بالإضافة إلى التدخل في تطوير الأنظمة الأخرى وأن اي تأثيرات على الناقل العصبي السيروتونين HT-5 تساهم في تغييرات طويلة الأمد في الحالات الفسيولوجية والشكلية خلال المدة الحرجة من النمو (Carolan-Olah *et al.*,2015; Frazer *et al.*2015;Visco *et al.*2020). حيث أن الفلوكستين يعبر حاجز المشيمة ويتفاعل مع ناقل HT-5 على الغشاء قبل المشبكي للخلايا العصبية في دماغ الجنين ، مما يغير توازن التركيز خارج الخلية لـ HT-5 ويمكنه تعديل نمو الدماغ لأن HT-5 هو المنظم الرئيس لعمليات النمو المبكرة في الجهاز العصبي المركزي، بالمقابل تعمل على تغيير وزن الأجنة لان العقار يعمل على زيادة مستوى HT-5 للجرذان الحوامل مما يؤدي إلى تقليل حالة تدفق الدم في الرحم ، وبالتالي يقلل من إمداد الرحم بالأوكسجين والمغذيات الذي يتسبب بفقدان وزن الأجنة (Kiryanova *et al.*,2013;Brummelte *et al.*,2017;Gemmel *et al.*,2017).

6.4 تأثير عقار الفلوكستين على تركيز هرمون البروجيستيرون Progesterone في مصل دم الجرذان البيض الحوامل.

يوضح الجدول (4-4) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في تركيز هرمون البروجيستيرون لمجاميع الإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 2 ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة (Control)، بينما يوضح الجدول نفسه حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز هرمون البروجيستيرون لإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 4.1 ملغم/كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وأشار الجدول أيضاً إلى وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز هرمون البروجيستيرون لإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 6.2 ملغم/كغم من وزن الجسم ومقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين بين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي بالجرعة 4.1 ملغم/كغم بالمقارنة مع الجرعة 6.2 ملغم/كغم. كما بين الجدول (4-4) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) لمدة الحمل في تركيز هرمون البروجيستيرون لمصل دم إناث الجرذان الحوامل في اليوم الثامن عشر بالمقارنة مع اليوم السابع من الحمل.

الجدول (4-4): تأثير عقار الفلوكستين في مستوى هرمون البروجيستيرون (Progesterone) (pg/ml) في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتين (7, 18) يوم.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم/كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم/كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم/كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
50.819 ±1.89	44.768 ±4.91	51.064 ±1.76	53.682 ±2.74	53.762 ±1.55	اليوم السابع من الحمل
54.200 ±3.76	45.708 ±2.46	49.046 ±1.01	57.776 ±4.18	64.272 ±3.03	اليوم 18 من الحمل
	45.238 ±0.29 C	50.055 ±0.64 BC	55.729 ±1.29 AB	59.017 ±2.24 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).

لقد بينت هذه الدراسة بأنها متفقة مع دراسة كل من Achary and Rohini, (2021) و Uphouse و Rehavi et al., (2000) و et al., (2006) الذين أشاروا أن عقار الفلوكستين يمر عبر حاجز المشيمة والحاجز الدموي الدماغى وبالتالي يزيد من تعرض الجنين له وكذلك الام مما يتسبب في خفض تركيز

هرمون البروجسترون ويعزى السبب في ذلك أنّ الفلوكستين قد تسبب في انخفاض معدل إطلاق هرمون Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) الذي يؤثر على إفرازات الغدة النخامية مما تسبب في نقصان إفراز FSH الذي يؤثر على تكوين الجسم الاصفر الذي بدوره يقلل من إفراز هرمون البروجسترون في الرحم (Ebrahimian et al.,2014) ، كما اشارت دراسة (Lingis et al.,2012) عن وجود علاقة عكسية كبيرة بين هرمون البروجسترون وعقار الفلوكستين. وقد تعزى الاختلافات في هرمون البروجسترون إلى الخلل الهرموني للمبايض او قد تكون التأثيرات الهرمونية للفلوكستين ناتجة عن تعديلات وظيفية في نظام أحادي الأمين لان استعمال الفلوكستين من قبل الحوامل لمعالجة الاكتئاب يؤدي إلى زيادة توافر 5-HT (hydroxytryptamine-5) في الأجنة وان هذه المستقبلات HT-5 تنظم إفراز أحادي الأمين (Barbosa et al.,2019).

كما اشارت الدراسة الحالية أنّ لمدة الحمل تأثير غير معنوي على تركيز هرمون البروجسترون في مصل دم الجرذان الحوامل والسبب في ذلك أنّ هرمون البروجسترون في بداية الحمل يكون منخفض ويزداد خطياً مع عمر الحمل من 5 إلى 13 أسبوعاً في الانسان، ويعد من الهرمونات المهمة أثناء انغراس الجنين من خلال تغيرات إفرازية في بطانة الرحم بالمقابل يحافظ على النسيج الساقطي ، ويعدل الاستجابة المناعية للأم لمنع رفض الجنين كما يعزز هدوء الرحم ويثبط تقلصاته (Czyzyk et al.,2017;Ku et al.,2018).

7.4 تأثير عقار الفلوكستين في مستوى هرمون الاستروجين (Estrogen) في مصل دم الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (7و18) يوم .

بين جدول (4-5) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في تركيز هرمون الاستروجين للمجاميع الاناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعات 2 و 4.1 ملغم /كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجاميع السيطرة، بالمقابل اوضح الجدول نفسه حدوث انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز هرمون الاستروجين لمصل دم اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 6.1 ملغم /كغم من وزن الجسم عند مقارنتها مع مجاميع السيطرة.

كما اظهر جدول (4-5) وجود تأثير معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في تركيز هرمون الاستروجين في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في اليوم الثامن عشر مقارنة مع اليوم السابع من الحمل.

الجدول (4-5): تأثير عقار الفلوكستين في مستوى هرمون الاستروجين (pg/ml) Estrogen في مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتين (7 و18) يوم.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
26.64 ±1.88 a	20.42 ±0.86	28.96 ±1.19	27.75 ±0.82	29.41 ±1.04	اليوم السابع من الحمل
32.16 ±2.08 b	25.81 ±1.54	31.69 ±1.80	34.77 ±1.38	36.39 ±1.06	اليوم 18 من الحمل
	23.12 ±1.70 B	30.32 ±0.86 A	31.26 ±2.21 A	32.90 ±2.20 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية عمودياً عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P > 0.05$).

أوضحت نتائج هذه الدراسة أنها متفقة مع دراسة (Thibeault *et al.*, 2017) إذا أشار أن الفلوكستين والنورفلوكستين يعطل تنظيم تخليق الأستروجين في الأرومة الغاذية ، ويوضح أن التفاعل المعقد بين فلوكستين ونورفلوكستين مع إنتاج الأستروجين المشيمي يتضمن آليات تعتمد على مستقبلات HT-5.

وكذلك تتفق النتائج مع دراسة (Taylor *et al.*, 2004) الذي بين أن التعرض المتزامن للفلوكستين يثبط مستويات هرمون الاستروجين في الدورة الدموية وأشار إلى ان الالية المحتملة لهذا السبب كون مثبط انتقائي لاسترداد السيروتونين لها تأثير على إنزيمات سيتوكروم بي 450 Cytochrome P450 في الكبد المسؤولة عن العديد من العوامل الداخلية والخارجية منها تخليق هرمون الاستروجين من خلال تحويل الأندروجينات androgens إلى هرمون الاستروجين ، وان عقار الفلوكستين قد عدل نشاط إنزيمات السيتوكروم P450. كما يعزى السبب أيضاً إلى ان إفراز هرمون الغدة النخامية يتم التحكم فيه عن طريق الخلايا العصبية تحت المهاد ، وكثير منها يتم التزويد العصبي بواسطة هرمون السيروتونين (HT-5) النهايات العصبية التي تنشأ في نوى Raphe لتشكيل شبكي الدماغ المتوسط. وأن عقار

الفلوكستين من خلال العمل في إعادة امتصاص HT-5 والمستقبلات يمكن أن يعدل المشابك العصبية مع الخلايا العصبية تحت المهاد التي تنتج تأثيرات غير مباشرة على التحكم الهرموني (Müller et al., 2012).

كما أوضح (Pawluski et al., 2014) أنّ مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية تدخل في تخليق هرمون الاستروجين في الدماغ والغدد التناسلية مما تتسبب بتأثيراتها على النمو الجنيني. كما اشارت الدراسة أنّ لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز هرمون الأستروجين في مصل دم الجرذان الحوامل وانفتحت هذه النتائج مع دراسة (Buse et al., 2013) حيث تزداد مستويات هرمون الاستروجين بشكل ملحوظ خلال مدة الحمل وتصل إلى أعلى مستوياتها في الثلث الثالث من الحمل يتم إنتاجها بواسطة الأرومة الغذائية للمشيمة. تؤدي الزيادة في هرمون الاستروجين أثناء الحمل إلى تمكين الرحم والمشيمة من تحسين الأوعية الدموية ونقل العناصر الغذائية ودعم نمو الجنين (Vetvik et al., 2017).

بالإضافة إلى تنظيم التكيف القلبي الوعائي مثل زيادة تدفق الدم أثناء الحمل اما نقص هرمون الاستروجين يؤثر على وظيفة الخلايا البطانية التي تعد الميزة الرئيسية لتسمم الحمل (Borsook et al., 2014).

8.4 تأثير عقار الفلوكستين على مستوى الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST في مصل دم الجرذان البيض الحوامل.

اوضح الجدول (4-6) أنّ معاملة إناث الجرذان الحوامل بعقار الفلوكستين بالجرع (2, 4.1, 6.2) ملغم /كغم من وزن الجسم أدّى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في تركيز الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، بالمقابل بين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) بالجرعة 4.1 ملغم /كغم بالمقارنة مع الجرعة 6.2 ملغم /كغم. بينما اظهر جدول (4-6) وجود تأثير معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في اليوم الثامن عشر مقارنة مع اليوم السابع من الحمل.

الجدول (4-6) : تأثير عقار الفلوكستين في مستوى الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين (AST IU/L) في
مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (7,18) يوم.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
116.7 ± 2.23 a	131.2 ± 4.56	129.4 ± 5.84	122.6 ± 3.62	83.8 ± 2.95	اليوم السابع من الحمل
122.6 ± 6.72 b	139.6 ± 2.73	129.2 ± 4.02	116.6 ± 3.72	105.0 ± 3.30	اليوم 18 من الحمل
	135.4 ± 2.65 C	129.3 ± 0.06 C	119.6 ± 1.89 B	94.4 ± 6.70 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية عموديا عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).

أظهرت نتائج الدراسة ان معاملة الجرذان الحوامل بعقار الفلوكستين تسبب في ارتفاع الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST ولقد جاءت هذه النتائج متفقة مع دراسة (Yilmaz et al., 2016) و Zlatković et al., (2014) ويعزى سبب ذلك إلى التلف الناتج عن العقار في الكبد عن طريق الإجهاد التأكسدي وخلل في وظيفة الميتوكوندريا التي أدت إلى ارتفاع معدلات هذا الإنزيم في مجرى الدم ، ولقد اثبت Souza et al., (1994) أن الفلوكستين يغير استقلاب الطاقة في ميتوكوندريا الكبد ويسبب تأثيرات سامة محتملة عند تناوله بجرعات عالية. كما تحقق (Inkielewicz et al., 2011) من التأثيرات المرتبطة بجرعات الفلوكستين على انزيمات الكبد من خلال إعطاء (8 و 24 ملغم/كغم) من العقار وأشار ان الجرعات تسبب بزيادة انزيمات الكبد بشكل ملحوظ.

بالمقابل خالفت هذه الدراسة دراسة (Bataneh and Daradka 2007) إذ بين الباحثان ان عقار الفلوكستين لم يتسبب في تغييرات في انزيمات الكبد على الجرذان الحوامل ، كما خالفت دراسة

Hussein *et al.*, (2019) التي عوملت الجرذان (الذكور والاناث) بواسطة حقن عقار الفلوكستين بتركيز (5-10 ملغم/كغم) مما تسبب في انخفاض انزيمات الكبد وبالأخص إنزيم AST . كما اشارت الدراسة ان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST في مصل دم الجرذان الحوامل واتفقت هذه الدراسة مع نتائج دراسة Westbrook *et al.* (2016) و Edelstam *et al.*, 2001 اللذين اشاروا إلى ان مستويات تركيز AST تزداد في الثلث الثالث من الحمل بشكل طفيف او معتدل ولم نجد أي تفسير واضح لهذه الزيادة الطفيفة التي قد تكون بسبب افرازات المشيمة . كما وجدت دراسة أخرى Järnfelt-Samsioe *et al.*, (1986) زيادة كبيرة في مستويات إنزيم AST بين الثلث الأول والثالث من الحمل، كذلك اشارت دراسة Guntupalli and Steingrub (2005) إلى زيادة في تركيز AST أثناء المخاض (الولادة) والتي قد تكون ناجمة عن تقلصات عضلات الرحم.

9.4 تأثير عقار الفلوكستين على مستوى الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT في مصل دم الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (7و18) يوم.

اظهر الجدول (4-7) عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في تركيز الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT للمجاميع الاناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعتين 2 و 4.1 ملغم /كغم من وزن الجسم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما كان هنالك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في تركيز الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT في مصل دم اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرعة 6.2 ملغم /كغم من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة ،في حين بين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي بالجرعة 4.1 ملغم /كغم بالمقارنة مع الجرعة 6.2 ملغم /كغم. كما اظهر جدول (4-7) وجود تأثير معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في تركيز الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) في اليوم الثامن عشر بالمقارنة مع اليوم السابع من الحمل.

الجدول (4-7) : تأثير عقار الفلوكستين في مستور الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT (IU/L) في
مصل دم إناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (7,18) يوم.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
42.55 ± 1.96 a	45.2 ± 5.82	46.2 ± 1.76	40.6 ± 1.21	38.2 ± 1.39	اليوم السابع من الحمل
48.65 ± 2.79 b	55.8 ± 3.20	50.4 ± 4.34	47.6 ± 3.48	40.8 ± 1.04	اليوم 18 من الحمل
	50.5 ± 3.35 B	48.3 ± 1.32 AB	44.1 ± 2.21 A	39.5 ± 0.82 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية عموديا عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقيا عند مستوى احتمال ($P < 0.05$).

بينت نتائج الدراسة أنَّ معاملة الجرذان الحوامل بعقار الفلوكستين تسبب في ارتفاع الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT وبالأخص الجرعة 6.2 ملغم /كغم على الرغم من الموافقة على سلامته فقد ارتبط استعمال جرعات عالية من الفلوكستين بالعديد من الآثار الضارة بما في ذلك الأرق والقلق والغثيان والقيء والإسهال واضطرابات التوازن والاضطرابات ثنائية القطب وكذلك فشل الكبد والكلية (Brambilla et al., 2005)، وجاءت نتائج هذه الدراسة متوافقة مع نتائج دراسة (Elgebaly et al., 2018) الذي أظهر زيادة في تركيز ALT في الفئران التي يسببها الفلوكستين، كما تتوافق دراستنا مع دراسة (Özden et al., 2005) الذي اشاروا إلى حدوث نخر ونقص تروية مستحثة بالفلوكستين في كبد الفئران عند تناولها بجرعات مختلفة ، ويعزى السبب في ذلك إلى الإجهاد التأكسدي الذي يسببه العقار او يحتمل أن يكونا الفلوكستين ومستقبله نورفلوكستين سامين في الجرعات العالية ويحدثان تأثيرات عديدة على استقلاب الطاقة في ميتوكوندريا كبد الفئران. كما اشارت دراسة (Elgebaly et al., 2018) انه يمكن أن تؤدي زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) بواسطة الفلوكستين إلى تلف الجزيئات الكبيرة الخلوية مثل البروتينات والحمض النووي والدهون التي تنتج بيروكسيد الدهون ، إذ ان العقار يعبر أثناء الحمل إلى المشيمة ويوزع داخل الجنين خلال فترات تكوين الأعضاء وما بعد تكوين الأعضاء (Pohland et al., 1989) ، لذلك يتسبب اعطاء العقار اثناء الحمل إلى حصول تلف الكبد في الام والجنين ، كما اشارت النتائج إلى وجود تأثير معنوي لمدة الحمل في تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين

ALT في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان ارتفاعاً معنوياً في اليوم الثامن عشر واتفقت هذه النتائج مع دراسة كل من Tran *et al.* (2016) ودراسة (2009) Salman إذ اوضحوا ان تراكيز ALT ترتفع في المصل في أواخر الحمل وبالأخص في الثلث الثالث من الحمل ويعزى ذلك إلى بناء الانزيم وتحريره في الدورة الدموية من قبل المشيمة لأن المشيمة تحتوي على تراكيز عالية من هذا الأنزيم الذي بعد الولادة ينخفض تركيزه ويصل إلى القيم الطبيعية في غضون أسبوعين (Jamjute *et al.*,2009;Gohel *et al.*,2013).

10.4 تأثير عقار الفلوكستين على مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (18,7) يوم.

اوضح جدول (4-8) ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بعقار الفلوكستين بالجرعات (2,4,1,6.2) ملغم /كغم من وزن الجسم أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. كما بين الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) لمدة الحمل في تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP لمصل دم اناث الجرذان الحوامل في اليوم الثامن عشر بالمقارنة مع اليوم السابع من الحمل .

الجدول (4-8): تأثير عقار الفلوكستين في مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (1 IU/L) في مصل دم اناث الجرذان البيض الحوامل خلال مرحلتي الحمل (18,7) يوم.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الفلوكستين 6.2 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 4.1 ملغم /كغم	المعاملة بعقار الفلوكستين 2 ملغم /كغم	مجموعة السيطرة Control	المجاميع المدة
231.8 ±16.12	255.6 ±10.76	262.0 ± 10.78	227.0 ± 13.58	182.8 ± 13.26	اليوم السابع من الحمل
240.2 ±13.77	270.2 ± 7.18	254.2 ± 10.91	238.0 ± 13.54	198.4 ± 13.26	اليوم 18 من الحمل
	262.9 ± 4.61 D	258.1 ± 2.46 C	232.5 ±3.47 B	190.6 ± 4.39 A	متوسط المجاميع

المتوسط ± الخطأ القياسي

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية أفقياً عند مستوى احتمال ($P > 0.05$).

اظهرت نتائج الدراسة أنّ عقار الفلوكستين تسبب في ارتفاع إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP. إذ يعد إنزيم الفوسفاتيز القاعدي مؤشر للقناة الصفراوية واي تغيير فيه يتسبب تلف الكبد الصفراوي أو

الركود الصفراوي وتتوافق نتائجنا مع دراسة Bindu,(2021) التي بينت زيادة في تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي للإناث المعالجة بعقار الفلوكستين وبالجرع 10-20 ملغم/كغم من وزن الجسم كما بين ان العقار تسبب في تلف الأعضاء الحيوية مثل الكبد والكلى والمبيض، كما اشارت دراسة Bindu1 and Rohini,(2020) أن اعطاء إناث الجرذان عقار الفلوكستين يؤدي إلى تأثيرات على إنزيمات الكبد وهرمونات المبيض ، وقد يعزى السبب في ذلك كون عقار الفلوكستين يتم توزيعه في جميع أنحاء الجسم مع وجود مستويات أعلى في الكبد مما تسبب في حدوث اجهاد تأكسدي الذي بدور عمل على زيادة تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في الدم ، لكن خالفت نتائج هذه الدراسة Nurudeen and Yakubu, (2020) اللذان اشار إلى ان عقار الفلوكستين تسبب في تخفيض إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في المبايض والرحم .

كما اشارت النتائج إلى عدم وجود تأثير معنوي لمدة الحمل في تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث يفرز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP الموجود في المشيمة في الثلثين الثاني والثالث من خلال خلايا الارومة الغازية المدمجية Syncytiotrophoblasts ، ويعد لهذا الأنزيم دورا مهما في انقسام الخلية كما انه مسؤول عن النقل الفعال للفوسفات ونقل كلوبيولين IgG من الأم إلى الجنين ، ويساعد على امتصاص المواد الغذائية ، ويعد هذا أمر مهم لنمو وتكوين الجنين، تزداد فعالية هذا الأنزيم في المشيمة خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل، وفي النساء الحوامل يمكن أن يرتبط نقصان فعالية هذا الأنزيم في المصل بتأخير تكوين الجنين في الرحم وتمزق الغشاء المبكر والولادة المبكرة (Mangal et al., 2005). كما انه يشارك في تعبئة الكربوهيدرات ومستقلبات الدهون لاستخدامها بواسطة البويضات (Hamidabady et al.,2006).

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring stylized flowers and leaves, framing the central text.

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and
recommendations**

الاستنتاجات:

في ضوء نتائج الدراسة الحالية تم استنتاج ما يأتي :

- 1- عدم وجود تأثير ملحوظ في الجرعة المستعملة لعقار الفلوكستين خلال الثلث الاول من الحمل حيث تكون النسيج الساقطي والذي يعتبر وجوده واحدا من اهم العوامل لنجاح عملية غرس الكيس الارومي.
- 2- سبب العقار تاثيرات مختلفة لدى اجنة الجرذان المعاملة بالفلوكستين بالجرع 4.1 و 6.2 ملغم /كغم متمثلة بقصر الأطراف الأمامية و فتحة أنف أصغر ونزيف في الرأس والتواء الذيل وكذلك موت بعض الاجنة في الرحم.
- 3- اثر العقار في متوسط أوزان إناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 4.1 و 6.2 ملغم /كغم وعدد اجنتها وانخفاض معدل أوزان اجنة الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الفلوكستين بالجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم /كغم.
- 4- اثرت المعاملة بعقار الفلوكستين بالتراكيز المختلفة على مستويات هرمون البروجيستيرون والاستروجين مسببه انخفاض تراكيزها خاص في الجرع العالية منها.
- 5- ان معاملة اناث الجرذان الحوامل بعقار الفلوكستين أدى إلى ارتفاع تركيز إنزيم الناقل لمجموعة الأمين AST و إنزيم الفوسفاتيز القاعديALP بالجرع 2 و 4.1 و 6.2 ملغم /كغم في حين تسببت الجرعة 6.2 ملغم /كغم في ارتفاع إنزيم الناقل لمجموعة الأمين ALT.
- 6- وإنَّ الجرعة 6.2 ملغم /كغم من العقار كانت اكثر تأثيراً من ناحية التشوهات الاجنة والتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم .

التوصيات:

- 1- يفضل تجنب استعمال العقار اثناء الحمل الا في الحالات القصوى .

- 2- دراسة تأثير العقار على نسيج الدماغ في الامهات الحوامل والأجنة في مراحل عمرية مختلفة .
- 3- دراسة تأثير عقار الفلوكستين على الجانب المناعي لإناث الجرذان الحوامل.
- 4- اجراء المزيد من الدراسات حول تأثير هذا العقار بأستخدام معايير نسجيه وكيموحيوية اخرى .
- 5- دراسة تأثير عقار الفلوكستين على بعض اعضاء الجسم كالكبد والكليتان وإناث الجرذان الحوامل والأجنة خلال مراحل الحمل .
- 6- دراسة تأثير عقار الفلوكستين على الجرذان ذات الاعمار الصغيرة .

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring stylized flowers and leaves, framing the central text.

المصادر

References

المصادر العربية

الساهاوكي ، مدحت وكريمة محمد وهيب . 1990 . تطبيقات في التصميم وتحليل التجارب. دار الحكمة للطباعة والنشر . جامعة الموصل. العراق .

المحمود ، شيماء مالك ياسر (2015). تأثير عقار الكاربامازيبين على عملية الغرس والتكوين الجنيني للدماغ في الأجنة وعلى مبايض الفأر الأبيض البالغ . اطروحة دكتوراه ،كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة كربلاء – العراق.

المصادر الاجنبية

Accortt, E. E., Cheadle, A. C., & Dunkel Schetter, C. (2015). Prenatal depression and adverse birth outcomes: an updated systematic review. *Maternal and child health journal*, 19(6): 1306-1337.

Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update*, 12(6): 731-746.

Achary, B., & Rohini, S. (2021). Electron micrograph studies on the effects of fluoxetine in depression-induced adult female rat ovaries. *Indian Journal of Science and Technology*, 14(5): 406-414.

Afshar, Y.; Stanculescu, A.; Miele, L. and Fazleabas, A. T. (2007). The role of chorionic gonadotropin and Notch1 in implantation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24: 296-302.

Afshor, 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.

Aghajanova, L., Stavreus-Evers, A., Nikas, Y., Hovatta, O., & Landgren, B. M. (2003). Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertility and sterility*, 79: 808-814.

- Agnafors, S., Comasco, E., Bladh, M., Sydsjö, G., DeKeyser, L., Orelund, L., & Svedin, C. G. (2013). Effect of gene, environment and maternal depressive symptoms on pre-adolescence behavior problems—a longitudinal study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 7(1): 1-9.
- Ahmadi, R., & Salmaniha, M. (2014). Investigation of chemical properties in fullerene derivatives of fluoxetine drug: A DFT study. *International Journal of New Chemistry*, 1(4): 151-159.
- Ali EA, Adawy AM, El-Shahat MF, Amin AS. (2016). Simple spectrophotometric methods for determination of fluoxetine and clomipramine hydrochlorides in dosage forms and in some post-mortem biological fluids samples. *Egypt J Forensic Sci*. 6(4):370–80.
- Ali, M. O., Deen, S. E., El Menshawy, O. M., & Bakry, S. A. (2002). Fluoxetine Hcl Induced Intrauterine Foetal Growth Retardation And Skeletal Malformation In Pregnant Mice. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 6(1): 63-79.
- Allen, J. N. (2004). Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clinics in chest medicine*, 25(1), 77-88.
- Almeida, I. B., Gomes, I. A., Shanmugam, S., de Moura, T. R., Magalhães, L. S., de Aquino, L. A. G., ... & Santos, M. R. V. (2020). Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 131: 155100.
- Almeida, N. D., Basso, O., Abrahamowicz, M., Gagnon, R., & Tamblyn, R. (2016). Risk of miscarriage in women receiving antidepressants in early pregnancy, correcting for induced abortions. *Epidemiology*, 27(4): 538-546.
- Andalib, S., Emamhadi, M. R., Yousefzadeh-Chabok, S., Shakouri, S. K., Høilund-Carlsen, P. F., Vafae, M. S., & Michel, T. M. (2017). Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: a meta-analysis and systematic review. *European Psychiatry*, 45: 161-166.

- Anthony, M.C. and Enders, A.C. (2010). Placentation in mammals once grouped as insectivores. *Inter. J. Dev. Biol.* 54:483-93.
- Atkinson, J. H., Slater, M. A., Capparelli, E. V., Wallace, M. S., Zisook, S., Abramson, I., ... & Garfin, S. R. (2007). Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 27(2): 135-142.
- Aufrere MB, Benson H. (1976). Progesterone an overview and recent advances., 65:783-800.
- Bairy, K. L., Madhyastha, S., Ashok, K. P., Bairy, I., & Malini, S. (2007). Developmental and behavioral consequences of prenatal fluoxetine. *Pharmacology*, 79(1): 1-11.
- Balci, M., Atan, A., Senel, C., Guzel, O., Aslan, Y., Lokman, U., ... & Bilgin, O. (2019). Comparison of the treatment efficacies of paroxetine, fluoxetine and dapoxetine in low socioeconomic status patients with lifelong premature ejaculation. *Central European journal of urology*, 72(2): 185.
- Bandelow, B., Zohar, J., Kasper, S., & Möller, H. J. (2008). World federation of societiebiological psychiatry (WFSBP)guidelines for the pharmacological treatment of anxiety obsessive –compulsive and post-traumatic stress disorders .first revision. *World J Biol Psychiatry*,9(4):248-312.
- Barakat, A., Hamdy, M. M., & Elbadr, M. M. (2018). Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: A literature overview. *European journal of pharmacology*, 829: 12-25.
- Barbosa, M. A., Veríssimo, L. F., Gerardin, D. C., Pelosi, G. G., Ceravolo, G. S., & Moreira, E. G. (2019). Maternal exposure to fluoxetine during gestation and lactation does not alter plasma concentrations of testosterone, oestrogen or corticosterone in peripubertal offspring. *Reproduction, Fertility and Development*, 31(5): 1002-1008.

- Barwarei, B. (2020). Histopathological effect of fluoxetine drug on the brain of pregnant mice and their embryos. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 34(1): 71-76.
- Bataineh, H. N., & Daradka, T. (2007). Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. *Neuroendocrinology letters*, 28(3): 321-325.
- Bauer, S., Monk, C., Ansorge, M., Gyamfi, C., & Myers, M. (2010). Impact of antenatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on pregnancy outcomes in mice. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(4):1-4.
- Bindu, A. (2021). Biochemical Effects of fluoxetine on the vital organs of depression induced female rat. *Uttar Pradesh journal of zoology*, 134–143.
- Bindu1. A., & Rohini . S.,(2020). Evaluation of the Effects of Antidepressant Fluoxetine on the Ovaries of Depression Induced Adult Female Rats. *Aegaeum Journal*. 8(9): 1689-1696.
- Bischof, P., & Campana, A. (1996). A model for implantation of the human blastocyst and early placentation. *Human reproduction update*, 2(3): 262-270.
- Bodnar, L. M., Sunder, K. R., & Wisner, K. L. (2006). Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: deceleration of weight gain because of depression or drug?. *American Journal of Psychiatry*, 163(6): 986-991.
- Borsook, D., Erpelding, N., Lebel, A., Linnman, C., Veggeberg, R., Grant, P. E., ... & Burstein, R. (2014). Sex and the migraine brain. *Neurobiology of disease*, 68: 200-214.
- Boulle, F., Pawluski, J. L., Homberg, J. R., Machiels, B., Kroeze, Y., Kumar, N., ... & van den Hove, D. L. (2016). Developmental fluoxetine exposure increases behavioral despair and alters epigenetic regulation of the hippocampal BDNF gene in adult female offspring. *Hormones and behavior*, 80:47-57.

- Brambilla, P., Cipriani, A., Hotopf, M., & Barbui, C. (2005). Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry*, 38(02): 69-77.
- Brown, H. K., Hussain-Shamsy, N., Lunskey, Y., Dennis, C. L. E., & Vigod, S. N. (2017). The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(1): 817.
- Brummelte, S., Mc Glanaghy, E., Bonnin, A., & Oberlander, T. F. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, 342: 212-231.
- Buse, D. C., Loder, E. W., Gorman, J. A., Stewart, W. F., Reed, M. L., Fanning, K. M., ... & Lipton, R. B. (2013). Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(8): 1278-1299.
- Butkevich, I. P., & Mikhailenko, V. A. (2019). Prenatal Effects of Fluoxetine on Adaptive Behavior and the Cognitive Domain in Male Rats During the Prepubertal Period of Development. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 49(3): 341-346 .
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A., & Barr, G. A. (2019). Differences between the prenatal effects of fluoxetine or buspirone alone or in combination on pain and affective behaviors in prenatally stressed male and female rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13: 125.
- Cabrera, R. M., Linda Lin, Y., Law, E., Kim, J., & Wlodarczyk, B. J. (2020). The teratogenic effects of sertraline in mice. *Birth Defects Research*, 112(13): 1014-1024.

- Canchola-Martinez, E., Vergara-Onofre, M., Rodriguez-Medina, M. A., & Mercado-Sanchez, G. (1997). Inhibitors of calcium-calmodulin system and hypothalamic sex differentiation in rats. Biochemical parameters. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico*, 65: 508-514.
- Cao, B., Zhu, J., Zuckerman, H., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., & McIntyre, R. S. (2019). Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92: 109-117.
- Cao, H., Liu, X., An, Y., Zhou, G., Liu, Y., Xu, M., & Wang, B. (2017). Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Scientific Reports*, 7(1): 1-12.
- Carolan-Olah, M., Duarte-Gardea, M., & Lechuga, J. (2015). A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *Journal of clinical nursing*, 24(23-24): 3716-3729.
- Carson, D. D., Bagchi, I., Dey, S. K., Enders, A. C., Fazleabas, A. T., Lessey, B. A., & Yoshinaga, K. (2000). Embryo implantation. *Developmental biology*, 223(2): 217-237.
- Cha, J. ; Sun, X and Dey, S.K. (2012) Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy . *Nature. Med.* 18:1754–1767.
- Chambers, C. D., Johnson, K. A., Dick, L. M., Felix, R. J., & Jones, K. L. (1996). Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New England Journal of Medicine*, 335(14):1010-1015.
- Clements, C. C., Castro, V. M., Blumenthal, S. R., Rosenfield, H. R., Murphy, S. N., Fava, M., ... & Perlis, R. H. (2015). Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Molecular psychiatry*, 20(6):727-734.
- Clin. (1976).*Chem, Acta.* 70, 19-42.

- Committee on Obstetric Practice. (2015). The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstetrics and gynecology*, 125(5):1268-1271.
- Coward, K. and Wells, D.(2013).*Textbook of Clinical Embryology* . Cambridge University Press. Cambridge, UK.
- Crow, S. J. (2019). Pharmacologic treatment of eating disorders. *Psychiatric Clinics*, 42(2):253-262.
- Czyzyk, A., Podfigurna, A., Genazzani, A. R., & Meczekalski, B. (2017). The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecological Endocrinology*, 33(6):421-424.
- Da Silva, A. C. C., Raasch, J. R., Vargas, T. G., Peteffi, G. P., Hahn, R. Z., Antunes, M. V., ... Linden, R. (2018). Simultaneous determination of fluoxetine and norfluoxetine in dried blood spots using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*, 52:85–93.
- Das, S.K.(2010). Regional Development of Uterine Decidualization: Molecular Signaling by Hoxa-10. *Mol. Reprod. Dev.* 77(5): 387–396.
- Davalos, D. B., Yadon, C. A., & Tregellas, H. C. (2012). Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. *Archives of women's mental health*, 15(1): 1-14.
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2012). Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8): 1224-1233.
- De Battista C.(2009). Antidepressant agents in Basic and Clinical pharmacology .11th ed. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Mc Graw Hill Medical. Boston.USA:509-526.
- De Munck, N., Verheyen, G., Stoop, D., Van Landuyt, L., & Van De Velde, H. (2012). Survival and post-warming in vitro competence of human oocytes

- after high-security closed system vitrification. *Human Reproduction*, 27: 72-72.
- Deshmukh, M. T., & Mohite, S. K. (2018). Formulation and Pharmacodynamic Evaluation of Fluoxetine HCl Mucoadhesive Microsphere. *Journal of Current Pharma Research*, 8(3), 2458-2471.
- Domingues, R. R., Fricke, H. P., Sheftel, C. M., Bell, A. M., Sartori, L. C., Manuel, R. S., ... & Hernandez, L. L. (2022). Effect of Low and High Doses of Two Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Pregnancy Outcomes and Neonatal Mortality. *Toxics*, 10(1): 11.
- Dryden, S., Frankish, H. M., Wang, Q., Pickavance, L., & Williams, G. (1996). The serotonergic agent fluoxetine reduces neuropeptide Y levels and neuropeptide Y secretion in the hypothalamus of lean and obese rats. *Neuroscience*, 72(2):557-566.
- Dupuy, J. M., Ostacher, M. J., Huffman, J., Perlis, R. H., & Nierenberg, A. A. (2011). A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(10):1417-1431.
- Ebrahimian, A., Hemayatkhah-Jahromi, V., & Forouzanfar, M. (2014). Effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in adult female rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 17(6).
- Edelstam, G., Lowbeer, C., Kral, G., Gustafsson, S. A., & Venge, P. (2001). New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 61(8):583-591.
- Edinoff, A. N., Fort, J. M., Woo, J. J., Causey, C. D., Burroughs, C. R., Cornett, E. M., ... & Kaye, A. D. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clozapine: Clinically Relevant Interactions and Considerations. *Neurology International*, 13(3): 445-463.

- El Ghareeb, A. E. W., Abd El Rahman, H. A., & Gamal, A. (2018). Embryo Toxicity of Antidepressant Drug (Trazodone HCl) on Albino Rat Fetuses. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(1): 358-371.
- Elgebaly, H. A., Mosa, N. M., Allach, M., El-Massry, K. F., El-Ghorab, A. H., Al Hroob, A. M., & Mahmoud, A. M. (2018). Olive oil and leaf extract prevent fluoxetine-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98: 446-453.
- Eli Lilly and Company. 2006. Indianapolis, IN 46285, online article: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018936s76,20101s35,20974s8,21235s7,21520s12,21427s11lbl.pdf.
- Eveline, P.C.T.; Rijk, D.; Van Esch, E. and Flik, G. (2002). Pregnancy dating in the rat: placental morphology and maternal blood parameters. *Toxicol. Pathol.* 30: 271–282.
- Falah-Hassani, K., Shiri, R., & Dennis, C. L. (2016). Prevalence and risk factors for comorbid postpartum depressive symptomatology and anxiety. *Journal of affective disorders*, 198: 142-147.
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., ... & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*, 10(11): e1001547.
- Fitzgerald, J. S., Poehlmann, T. G., Schleussner, E., & Markert, U. R. (2008). Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Human reproduction update*, 14(4): 335-344.
- Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group (FBNCSG). (1992). Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo controlled, double-blind trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 139-147.

- Fonseca, B . M. ;Correia-da-Silva,G. and Teixeira, N.A. (2012). The rat as an animal model for fetoplacental development: a reappraisal of the post-implantation period. *Reproductive Bioogy*: 12 :97-117.
- Foulk, R. A. (2012). Implantation of the Human Embryo. *Advances in Embryo Transfer* : 194-204.
- Fountoulakis, K. N., Samolis, S., Iacovides, A., & St. Kaprinis, G. (2007). Ecchymoses as an adverse effect of fluoxetine treatment. *Psychiatry Research*, 152(1): 91–92.
- Frazer, S., Otomo, K., & Dayer, A. (2015). Early-life serotonin dysregulation affects the migration and positioning of cortical interneuron subtypes. *Translational psychiatry*, 5(9): e644-e644.
- Fu, B.; Li, X.; Sun, R.; Tong, X.; Ling, B. and Tian, Z. (2013). Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110 : 231–240.
- Furu, K., Kieler, H., Haglund, B., Engeland, A., Selmer, R., Stephansson, O., ... & Nørgaard, M. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *Bmj*:350.
- Gamage, T. K., Schierding, W., Hurley, D., Tsai, P., Ludgate, J. L., Bhoothpur, C., ... & James, J. L. (2018). The role of DNA methylation in human trophoblast differentiation. *Epigenetics*, 13(12): 1154-1173.
- Gao, S. Y., Wu, Q. J., Sun, C., Zhang, T. N., Shen, Z. Q., Liu, C. X., ... & Zhao, Y. H. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC medicine*, 16(1): 1-14 .
- Gao, S.-Y., Wu, Q.-J., Zhang, T.-N., Shen, Z.-Q., Liu, C.-X., Xu, X., ... Zhao, Y.-H. (2017). Fluoxetine and congenital malformations: a systematic

- review and meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(10): 2134–2147.
- Gardner, D. K., & Harvey, A. J. (2015). Blastocyst metabolism. *Reproduction, Fertility and Development*, 27(4): 638-654.
- Gaspar, P., Cases, O., & Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(12): 1002-1012.
- Gellersen, B. and Brosens, J.J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 35:851–905.
- Gellersen, B., & Brosens, J. J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine reviews*, 35(6): 851-905.
- Gemmel, M., Bögi, E., Ragan, C., Hazlett, M., Dubovicky, M., van den Hove, D. L., ... & Pawluski, J. L. (2018). Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor medication (SSRI) effects on social behaviors, neurodevelopment and the epigenome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85: 102-116.
- Gentile, S. (2015). Early pregnancy exposure to selective serotonin reuptake inhibitors, risks of major structural malformations, and hypothesized teratogenic mechanisms. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(10):1585-1597.
- Gentile, S. (2017). Untreated depression during pregnancy: Short-and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*, 342:154-166.
- Georgadaki, K., Khoury, N., Spandidos, D. A., & Zoumpourlis, V. (2016). The molecular basis of fertilization. *International journal of molecular medicine*, 38(4):979-986.
- Gohel, M. G., Joshi, A. G., Anand, J. S., Makadia, J. S., & Kamariya, C. P. (2013). Evaluation of changes in liver function test in first, second and third trimester of normal pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2(4):616-621.

- Goldstein, D. J., Wilson, M. G., Thompson, V. L., Potvin, J. H., & Rampey Jr, A. H. (1995). Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. *The British journal of psychiatry*, 166(5):660-666.
- Graham, R. M., Jiang, L., McCorkle, G., Bellando, B. J., Sorensen, S. T., Glasier, C. M., ... & Ou, X. (2020). Maternal anxiety and depression during late pregnancy and newborn brain white matter development. *American Journal of Neuroradiology*, 41(10):1908-1915.
- Green, L. J., O'Brien, P. M. S., Panay, N., & Craig, M. (2017). on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG*, 124: 73-105.
- Greening, D. W., Nguyen, H. P., Evans, J., Simpson, R. J., & Salamonsen, L. A. (2016). Modulating the endometrial epithelial proteome and secretome in preparation for pregnancy: the role of ovarian steroid and pregnancy hormones. *Journal of proteomics*, 144: 99-112.
- Guntupalli, S. R., & Steingrub, J. (2005). Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Critical care medicine*, 33(10): S332-S339.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2016). *Text book of Medical Physiology*. 13th ed.. Saunders co. Elsevier, U.S.A.921-938.
- Hamidabady GH, Salehnia M, Batahi Z. (2006).A comparative study of mouse ovarian alkaline phosphatase activity in normal and pseudopregnancies. *Yakhteh Med J*, 8(1):53-59
- Hanaa MR, Salwa MK.(2013).Cytogenetic and Embryotoxic Effects of Valdoxan (Agomelatine) on Female Mice and Their Embryos. *World Journal of Medical Sciences*,(9):136-141.
- Hanley, G. E., Brain, U., & Oberlander, T. F. (2015). Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior. *Pediatric research*, 78(2): 174-180.

- Hardarson, T., Caisander, G., Sjögren, A., Hanson, C., Hamberger, L., & Lundin, K. (2003). A morphological and chromosomal study of blastocysts developing from morphologically suboptimal human pre-embryos compared with control blastocysts. *Human reproduction*, 18(2):399-407.
- Harris, L. K., Jones, C. J. P., & Aplin, J. D. (2009). Adhesion molecules in human trophoblast—a review. II. Extravillous trophoblast. *Placenta*, 30(4): 299-304.
- Hayes, R. M., Wu, P., Shelton, R. C., Cooper, W. O., Dupont, W. D., Mitchel, E., & Hartert, T. V. (2012). Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(1): 1-9.
- Hector, D., & Hebden, L. (2013). Prevention of excessive gestational weight gain: an evidence review to inform policy and practice.
- Heikkinen, T., Ekblad, U., Palo, P., & Laine, K. (2003). Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 73(4): 330-337.
- Herington, J. L., & Bany, B. M. (2009). Do molecular signals from the conceptus influence endometrium decidualization in rodents?. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 312(8):797-816.
- Howard, L. M., Molyneaux, E., Dennis, C. L., Rochat, T., Stein, A., & Milgrom, J. (2014). Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet*, 384(9956): 1775-1788.
- Hunkapiller, N. M., Gasperowicz, M., Kapidzic, M., Plaks, V., Maltepe, E., Kitajewski, J., ... & Fisher, S. J. (2011). A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Development*, 138(14): 2987-2998.
- Hussein, A. M., Faris, S. A., & Madloul, Z. S. (2019). Effect of sertraline and fluoxetine on some biochemical parameters and histological changes in

- male and female laboratory rats *Rattus norvegicus*. *Journal of Education for Pure Science*, 9(2):1-20.
- Inkielewicz-Stêpniak, I. (2011). Impact of fluoxetine on liver damage in rats. *Pharmacol Reports* 63: 441–447.
- Jakubovski, E., Varigonda, A. L., Freemantle, N., Taylor, M. J., & Bloch, M. H. (2016). Systematic review and meta-analysis: dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 173(2):174-183.
- Jamjute, P., Ahmad, A., Ghosh, T., & Banfield, P. (2009). Liver function test and pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22(3): 274-283.
- Järnfelt-Samsioe, A., Eriksson, B., Waldenström, J., & Samsioe, G. (1986). Serum bile acids, gamma-glutamyltransferase and routine liver function tests in emetic and nonemetic pregnancies. *Gynecologic and obstetric investigation*, 21(4):169-176.
- Jenkins, L. C., Gonzalez, J., Tal, R., Guhring, P., Parker, M., & Mulhall, J. P. (2019). Compliance with fluoxetine use in men with primary premature ejaculation. *The journal of sexual medicine*, 16(12):1895-1899.
- Jeong, H., Chae, Y., Lee, S., Kang, W., Yun, H., & Shin, K. (2021). Prediction of fluoxetine and norfluoxetine pharmacokinetic profiles using physiologically based pharmacokinetic modeling. *The Journal of Clinical Pharmacology*. doi:10.1002/jcph.1927.
- Jones, R.E. and Lopez, K.H.(2006) .*Human Reproductive Biology* .4th ed., Elsevier.
- Kadasne, D.K.(2011). *Kadasne's Textbook of Embryology*. Jaypee Brothers Medical Publishers,1st ed.,New Dalhi, India.
- Katzung, B.Ga.T., Anthony, J., 2014. *Basic and Clinical Pharmacology*, 13th ed. McGrawHill Medical, San Francisco, USA.

- Kauffman, J. M. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drugs: More risks than benefits. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 14(1):7-12.
- Kelly, R.W.; King, A.E. and Critchley, H.O. (2001). Cytokine control in human endometrium. *Rep.* 121:3-19.
- Kennedy, T.G. (1997). *Physiology of Implantation*. 10th World Congress on In Vitro Fertilization And Assisted Reproduction, Canada.
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, 34: 119-138.
- 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.
- 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 .
- Kim, C. W., Choe, C., Kim, E. J., Lee, J. I., Yoon, S. Y., Cho, Y. W., ... & Kang, D. (2012). Dual effects of fluoxetine on mouse early embryonic development. *Toxicology and applied pharmacology*, 265(1):61-72.
- Kim, S. M., & Kim, J. S. (2017). A review of mechanisms of implantation. *Development & reproduction*, 21(4):351.
- Kim, S., & Boylan, K. (2016). Effectiveness of antidepressant medications for symptoms of irritability and disruptive behaviors in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(8): 694-704.
- Kimber, S. J. (2005). Leukaemia inhibitory factor in implantation and uterine biology. *Reproduction*, 130(2):131-145.

- Kiryanova, V., McAllister, B. B., & Dyck, R. H. (2013). Long-term outcomes of developmental exposure to fluoxetine: a review of the animal literature. *Developmental neuroscience*, 35(6):437-449.
- Kruger , T.F. and Botha , M. H. (2008) . *Clinical Gynecology* . Juta. Academic , third edition: 67.
- Ku, C. W., Allen Jr, J. C., Lek, S. M., Chia, M. L., Tan, N. S., & Tan, T. C. (2018). Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1):1-6.
- Laghari, S., & Khuhawar, M. Y. (2020). Colorimetric detection of fluoxetine using citrate-capped silver nanoparticles. *SN Applied Sciences*, 2(4).
- Lala, P.; Chatterjee, G.; Hasrouni, L.S.; Kearns, M.; Montgomery, B. and Colavicenzo, V. (1983). Immunobiology of the fetomaternal interface. *Immunological Reviews* 75: 87–116.
- Lazarevic, V., Mantas, I., Flais, I., & Svenningsson, P. (2019). Fluoxetine suppresses glutamate-and GABA-mediated neurotransmission by altering SNARE complex. *International journal of molecular sciences*, 20(17): 4247.
- Lee, H. R., Kim, T. H., & Choi, K. C. (2012). Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory animal research*, 28(2):71.
- Lefkovich, E., Baji, I., & Rigó, J. (2014). Impact of maternal depression on pregnancies and on early attachment. *Infant mental health journal*, 35(4): 354-365.
- Lemoult J, Castonguay LG, Joormann J.(2013). *Psychopathology From Science to Clinical Practice*: 17.
- Lewis, S. (2010). The enigma of Prozac resolved. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11):731–731.

- Lingis, M., Richards, E., Perrone, D., & Keller-Wood, M. (2012). Serotonergic effects on feeding, but not hypothalamus-pituitary-adrenal secretion, are altered in ovine pregnancy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 302(10):E1231-E1238.
- Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., Werner, C., Pine, D. S., Kirsch, I., ... & Kossowsky, J. (2017). Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(10):1011-1020.
- Lubis, H. P., & Halim, B. (2018). Human Blastocyst Formation and Development. *Embryology-Theory and Practice*:1-15.
- Lyall, F. (2006). Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 46(4):266-273.
- Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., Hughes, A. R., Montgomery, C. A., ... & O'Malley, B. W. (1995). Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes & development*, 9(18):2266-2278.
- Ma, W. G., Song, H., Das, S. K., Paria, B. C., & Dey, S. K. (2003). Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(5):2963-2968.
- Magni, LR. Purgato, M. Gastaldon, C. Papola, D. Furukawa, TA. Cipriani, A. Barbui, C.. (2013)Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *The Cochrane Database System Review*, 17(7): CD004185.
- Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Frontiers in endocrinology*:55.

- Mangal, A.; Shrivastava, P.; Gaur, U.; Jain, A.; Goyal, U. and Rath, G. (2005). Histochemical analysis of placental alkaline phosphatase in disorders complicating pregnancy. *J.Anat. Soc. India*, 54: 28-33.
- Marjoribanks, J, Brown, J, O'Brien, PM, Wyatt, K. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* ;(6):CD001396.
- McElhatton, P. R., Garbis, H. M., Eléfant, E., Vial, T., Bellemin, B., Mastroiacovo, P., ... & Dal Verme, S. (1996). The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reproductive toxicology*, 10(4):285-294.
- McEwan, M., Lins, R. J., Munro, S. K., Vincent, Z. L., Ponnampalam, A. P., & Mitchell, M. D. (2009). Cytokine regulation during the formation of the fetal–maternal interface: focus on cell–cell adhesion and remodelling of the extra-cellular matrix. *Cytokine & growth factor reviews*, 20(3):241-249.
- Mendhe, P. P., Shah, S. P., Desai, M. K., & Parikh, M. N. (2017). Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions. *Indian journal of psychological medicine*, 39(1):69-75.
- Michael, A. E. and Papageorghiou, A. T. (2008). Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy . *Human Reproduction Update*, 14(5) : 497–517.
- Michelson, D., Amsterdam, J. D., Quitkin, F. M., Reimherr, F. W., Rosenbaum, J. F., Zajecka, J., ... & Beasley Jr, C. M. (1999). Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *American Journal of Psychiatry*, 156(8):1170-1176.
- Mikhailov . V.M. (2003) . Life cycle of decidual cells . *Int . Rev . Cytol .* 227 : 1-63 .

- Miyakoshi, K.; Tanaka, M. and Gabionza, D.(1998). Decidualized ovarian endometriosis mimicking malignancy. *AJR Am J Roentgenol*, 171:1625–1626.
- Mohyadini, H., Bakhtiarpoor, S., Pasha, R., & Ehteshamzadeh, P. (2021). Comparison the Effectiveness of Cognitive Behavioral Group Therapy” and Drug Therapy (Fluoxetine) on Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Health Promotion Management*, 10(1);23-33.
- Momen, N. C., Munk-Olsen, T., Li, J., Ingstrup, K. G., Olsen, J., Bergink, V., & Liu, X. (2018). Antidepressant use during pregnancy and childhood cancer in the offspring. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 27(1):114-118.
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 17(8):469-482.
- Morrison, J. L., Chien, C., Gruber, N., Rurak, D., & Riggs, W. (2001). Fetal behavioural state changes following maternal fluoxetine infusion in sheep. *Developmental Brain Research*, 131(1-2): 47-56.
- Moser, G., Gauster, M., Orendi, K., Glasner, A., Theuerkauf, R., and Huppertz, B. (2010). Endoglandular trophoblast, an alternative route of trophoblast invasion? Analysis with novel confrontation co-culture models. *Hum. Reprod.* 25:1127–1136.
- Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R. A., DeMayo, F. J., Lydon, J. P., & Conneely, O. M. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*, 289(5485):1751-1754.
- Müller, J. C., Imazaki, P. H., Boareto, A. C., Lourenco, E. L., Golin, M., Vechi, M. F., ... & Dalsenter, P. R. (2012). In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine. *Reproductive toxicology*, 34(1):80-85.

- Nakamura, K., Motohashi, Y., Kikuchi, S., TANAKA, M., & NAKANO, S. (1998). Liver transferase activity in healthy Japanese employees aged 18-39 years. *Industrial health*, 36(3):218-222.
- 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 .
- Nejabatbakhsh, R., Kabir-Salmani, M., Dimitriadis, E., Hosseini, A., Taheripannah, R., Sadeghi, Y., ... & Iwashita, M. (2012). Subcellular localization of L-selectin ligand in the endometrium implies a novel function for pinopodes in endometrial receptivity. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1):1-9.
- Nemat-Shahi, M., Asadi, A., Nemat-Shahi, M., Soroosh, D., Mozari, S., Bahrami-Taghanaki, H., & Mehrpour, M. (2020). Comparison of Saffron versus Fluoxetine in Treatment of Women with Premenstrual Syndrome: A Randomized Clinical Trial Study. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(2).
- Nembhard, W. N., Tang, X., Hu, Z., MacLeod, S., Stowe, Z., & Webber, D. (2017). Maternal and infant genetic variants, maternal periconceptional use of selective serotonin reuptake inhibitors, and risk of congenital heart defects in offspring: population based study. *Bmj*:356.
- Nicola, C., Chirpac, A., Lala, P. K., & Chakraborty, C. (2008). Roles of Rho guanosine 5'-triphosphatase A, Rho kinases, and extracellular signal regulated kinase (1/2) in prostaglandin E2-mediated migration of first-trimester human extravillous trophoblast. *Endocrinology*, 149(3):1243-1251.
- Nicole, E., Barry, E. J., Pinelli, C., Wood, G. A., Hardy, D. B., Morrison, K. M., ... & Holloway, A. C. (2015). Antenatal exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine leads to postnatal metabolic and endocrine

- changes associated with type 2 diabetes in Wistar rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 285(1):32-40.
- Noorlander, C. W., Ververs, F. F., Nikkels, P. G., van Echteld, C. J., Visser, G. H., & Smidt, M. P. (2008). Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. *PloS one*, 3(7):1-7.
- Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:186-94.
- NTP-CERHR (2004). Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of fluoxetine, a center for the evaluation of risks to human reproductive, national toxicology program, US department of health and human services.
- Nurudeen, Q. O., & Yakubu, M. T. (2020). Aqueous Extract of *Phyllanthus amarus* Schum & Thonn Leaves Attenuated the Alterations in Fluoxetine-Induced Anti-Oestrogenic Activity in Female Wistar Rats, *Tropical Journal of Natural Product Research. Experimental animals*, 4(7):310-314.
- Ochoa-Bernal, M. A., & Fazleabas, A. T. (2020). Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *International journal of molecular sciences*, 21(6):1973.
- Okae, H., Toh, H., Sato, T., Hiura, H., Takahashi, S., Shirane, K., ... & Arima, T. (2018). Derivation of human trophoblast stem cells. *Cell stem cell*, 22(1):50-63.
- Okagbue, H. I., Adamu, P. I., Bishop, S. A., Oguntunde, P. E., Opanuga, A. A., & Akhmetshin, E. M. (2019). Systematic review of prevalence of antepartum depression during the trimesters of pregnancy. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(9): 1555–1560.

- Olivier, J. D., Valles, A., van Heesch, F., Afrasiab-Middelma, A., Roelofs, J. J., Jonkers, M., ... & Homberg, J. R. (2011). Fluoxetine administration to pregnant rats increases anxiety-related behavior in the offspring. *Psychopharmacology*, 217(3):419-432.
- Omer, H. A., Kutb, M. A., & Kaatabi, H. A. (2014). Histopathological changes in placenta of rat induced by levetricam. *Int J Neurorehabilitation*, 1(134): 2376-0281.
- Oraby, M., Ahmed, A. S., Abdel-Lateef, M. A., Mostafa, M. A. H., & Hassan, A. I. (2021). Employ FTIR spectroscopic method for determination of certain multiple sclerosis medications in plasma and pharmaceutical formulations. *Microchemical Journal*, 167:106329.
- Oreshkova, T., Dimitrov, R., & Mourdjeva, M. (2012). A cross-talk of decidual stromal cells, trophoblast, and immune cells: a prerequisite for the success of pregnancy. *American journal of reproductive immunology*, 68(5):366-373.
- Osborne, L. M., & Monk, C. (2013). Perinatal depression—the fourth inflammatory morbidity of pregnancy: theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10):1929-1952.
- Ösz, B. E., Vari, C. E., & Dogaru, M. (2014). Fluoxetine effect on gestation and fetal development. *Acta Marisiensis-Seria Medica*, 60(4);157-159.
- Owusu-Akyaw, A., Krishnamoorthy, K., Goldsmith, L. T., & Morelli, S. S. (2019). The role of mesenchymal–epithelial transition in endometrial function. *Human Reproduction Update*, 25(1):114-133.
- Özden, H., Bildirici, K., Üstüner, D., Üstüner, C., Cengiz, B. P., Tülay, A., & YILMAZ, V. (2005). Histopathologic examination of rat liver after experimental application of fluoxetine. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 11(1): 9-15.

- Paiva, P., Menkhorst, E., Salamonsen, L., & Dimitriadis, E. (2009). Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytokine & growth factor reviews*, 20(4):319-328.
- Parr, M.B.; Tung, H.N. and Parr, E.L. (1986). The Ultrastructure of the Rat Primary Decidual Zone. *Am.J. Anat.* 176:423-436.
- Pawluski, J. L., van Donkelaar, E., Abrams, Z., Houbart, V., Fillet, M., Steinbusch, H. W., & Charlier, T. D. (2014). Fluoxetine dose and administration method differentially affect hippocampal plasticity in adult female rats. *Neural plasticity*, 2014.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2014). Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(5):567–578.
- Phillips, M.R., Zhang, J., Shi, Q., Song, Z., Ding, Z., Pang, S., Li, X., Zhang, Y., Wang, Z., (2009). Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001–05: an epidemiological survey. *Lancet* 373:2041–2053.
- Pijnenborg, R.; Vercruyse, L. and Hanssens, M. (2006). The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Plac.* 27:939–958.
- Plant, D. T., Pawlby, S., Sharp, D., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2016). Prenatal maternal depression is associated with offspring inflammation at 25 years: a prospective longitudinal cohort study. *Translational psychiatry*, 6(11): 936-936.
- Pohland, R. C., Byrd, T. K., Hamilton, M., & Koons, J. R. (1989). Placental transfer and fetal distribution of fluoxetine in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 98(2):198-205.
- Potter WZ, & Hollister LE., (2007). Antidepressant agents in *Basic and Clinical pharmacology* .10th ed.Katzung BG,Masters SB,Trevor AJ,Mc Graw Hill Medical.Boston.USA.p475-489

- Pritchard, J.A.; MacDonald, P.C. and Gant, N.F. (1985). The placenta and fetal membranes. Williams obstetrics, 17th ed. Appleton & Lange, Norwalk: 97–117.
- Rajasekaran, U.B. and Nayak, U.S.(2014). How to choose drug dosage for human experiments based on drug dose used on animal experiments: A review. IJSS Case Reports & Reviews;1(3):31-32.
- Ramathal, C. Y., Bagchi, I. C., Taylor, R. N., & Bagchi, M. K. (2010). Endometrial decidualization: of mice and men. In Seminars in reproductive medicine . Thieme Medical Publishers .Vol. 28, No. 01: 017-026.
- Ranzil, S., Walker, D. W., Borg, A. J., Wallace, E. M., Ebeling, P. R., & Murthi, P. (2019). The relationship between the placental serotonin pathway and fetal growth restriction. Biochimie, 161: 80-87.
- Raveendran, A. V., & Agarwal, A. (2021). Premature ejaculation-current concepts in the management: A narrative review. International Journal of Reproductive BioMedicine, 19(1): 5.
- Reddy, K. V. R., & Mangale, S. S. (2003). Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function. Tissue and Cell, 35(4): 260-273.
- Redshaw, C. H., Wootton, V. G., & Rowland, S. J. (2008). Uptake of the pharmaceutical Fluoxetine Hydrochloride from growth medium by Brassicaceae. Phytochemistry, 69(13): 2510–2516.
- Rehavi, M., Attali, G., Gil-Ad, I., & Weizman, A. (2000). Suppression of serum gonadal steroids in rats by chronic treatment with dopamine and serotonin reuptake inhibitors. European neuropsychopharmacology, 10(3):145-150.
- Riediger, C., Schuster, T., Barlind, K., Maier, S., Weitz, J., & Siepmann, T. (2017). Adverse effects of antidepressants for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in neurology, 8:307.
- Riggin, L., Frankel, Z., Moretti, M., Pupco, A., & Koren, G. (2013). MOTHERISK ROUNDS: The Fetal Safety of Fluoxetine: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(4):362-369.
- Roshdy, H. M., & Shoman, T. M. (2004). Cytogenetic and developmental effects of antidepressant drug (Cipralext) on female mice and embryos. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 17(1):63-69.
- Rowse, A. J. (2010). Equal but opposite: acute anxiolytic versus chronic anxiogenic effects following adolescent fluoxetine use:14.
- Sadler, T.W.(2012) . *Langman's Medical Embryology* .12th ed., Lippincott Williams and Wilkins : 7-25.
- Sadler, T.W.(2016). *Langman's Medical Embryology* .14 th edition, Lippincott Williams and Wilkins : 10-35.
- 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.
- Salman, M. I. (2009). Changes in liver functions tests during pregnancy. *J. of al-anbar Univer. Pure Sci*, 3(1).
- Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (Eds.). (2017). *The American psychiatric association publishing textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Pub:558.
- Schiebler, T.H. and Kaufmann, P. (1981). Reifeplazenta, in *Die Plazenta des Menschen* (eds. V.Becker, T.H. Schiebler, F. Kubli), Thieme, New York.
- Schlebusch, H., Rick, W., Lang, H., & Knedel, M. (1974). Standards in the activities of clinically important enzymes. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 99(15):765-766.
- Schumacher, A., Costa, S. D., & Zenclussen, A. C. (2014). Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Frontiers in immunology*,5 :196.
- Selph, S., & McDonagh, M. S. (2019). Depression in children and adolescents: Evaluation and treatment. *American family physician*, 100(10): 609-617.

- Sharkey, A.M. and Smith, S.K. (2003). The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research. Clin. Obst. Gyn.* 17 :289–307.
- Shin, J.W. ; Seol, I.C. and Son, C.G. (2010). Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicine*;31(3):351-357.
- Simón, C., Velasco, J. J. G., Valbuena, D., Peinado, J. A., Moreno, C., Remohí, J., & Pellicer, A. (1998). Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertility and sterility*, 70(2):234-239.
- Sodhi, M. S., & Sanders-Bush, E. (2004). Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol*, 59(6):111-74.
- Sohel, A. J., Shutter, M. C., & Molla, M. (2017). Fluoxetine .StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) PMID: 29083803.
- Soltantabar Shahabedini, A., AlinezhadChamazketi, M., Yaghoubi Nezhad, A., & Riahi, A. (2020). Spectrophotometric Measurement of Fluoxetine in Drug Formulation after Cloud Point Extraction. *Chemical Methodologies*, 4(6):695-706.
- Souza, M. E. J., Polizello, A. C. M., Uyemura, S. A., Castro-Silva Jr, O., & Curti, C. (1994). Effect of fluoxetine on rat liver mitochondria. *Biochemical pharmacology*, 48(3):535-541.
- Souza, M. E. J., Polizello, A. C. M., Uyemura, S. A., Castro-Silva Jr, O., & Curti, C. (1994). Effect of fluoxetine on rat liver mitochondria. *Biochemical pharmacology*, 48(3): 535-541.
- Sroga, J.M.; Ma, X.; and Das, S. K. (2012). Developmental regulation of decidual cell polyploidy at the site of implantation. *Front Biosci (Schol Ed)*.; 4: 1475–1486.

- Staneva, A., Bogossian, F., Pritchard, M., & Wittkowski, A. (2015). The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and Birth*, 28(3):179-193.
- Stanford, M. S., & Patton, J. H. (1993). In utero exposure to fluoxetine HCl increases hematoma frequency at birth. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 45(4):959-962.
- Steinberg, W. M., Nauck, M. A., Zinman, B., Daniels, G. H., Bergenstal, R. M., Mann, J. F., ... & Buse, J. B. (2014). LEADER 3—lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. *Pancreas*, 43(8):1223.
- Su, R. W., & Fazleabas, A. T. (2015). Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals*: 189-213.
- Sujan, A. C., Rickert, M. E., Öberg, A. S., Quinn, P. D., Hernández-Díaz, S., Almqvist, C., ... & D'Onofrio, B. M. (2017). Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Jama*, 317(15):1553-1562.
- Suvarna ,S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. (2013) . Bancroft's Theory and practice of histological technique . Seven ed. Elsevier Limited., China . xiv- 604 .

- Tanada, M. S., Yoshida, I. H., Santos, M., Berton, C. Z., Souto, E., de Carvalho, W. P., ... & Barbosa, C. P. (2018). The impact of high progesterone levels on the day of HCG administration in assisted human reproduction treatments. *JBRA assisted reproduction*, 22(2):99.
- Taylor, G. T., Farr, S., Klinga, K., & Weiss, J. (2004). Chronic fluoxetine suppresses circulating estrogen and the enhanced spatial learning of estrogen-treated ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10): 1241-1249.
- Tela, F. G., Bezabih, A. M., & Adhanu, A. K. (2019). Effect of pregnancy weight gain on infant birth weight among mothers attending antenatal care from private clinics in Mekelle City, Northern Ethiopia: A facility based follow-up study. *PloS one*, 14(3):e0212424.
- Thannickal, V.J. and Fanburg, B.L.(2000). Reactive oxygen species in cell signaling . *American Journal of Physiology . Lung and cell molecular physiology*. 279: L1005– L1028.
- Thefeld, W.; Hoffmeister, H.; Busch, E.-W.; Koller, P.; Vollmar, J. (1974). Referenzwerte für die Bestimmungen der Transaminasen GOT und GPT sowie der alkalischen Phosphatase im Serum mit optimierten Standardmethoden. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 99(8): 343–351.
- Thibeault, A. A. H., Laurent, L., Duy, S. V., Sauvé, S., Caron, P., Guillemette, C., ... & Vaillancourt, C. (2017). Fluoxetine and its active metabolite

norfluoxetine disrupt estrogen synthesis in a co-culture model of the fetoplacental unit. *Molecular and cellular endocrinology*, 442:32-39.

Tran, T. T., Ahn, J., & Reau, N. S. (2016). ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 111(2):176-194.

Uphouse, L., Hensler, J. G., Sarkar, J., & Grossie, B. (2006). Fluoxetine disrupts food intake and estrous cyclicity in Fischer female rats. *Brain research*, 1072(1):79-90.

Van Batenburg-Eddes, T., Brion, M. J., Henrichs, J., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Verhulst, F. C., ... & Tiemeier, H. (2013). Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(5):591-600.

Van den Hove, D. L., Blanco, C. E., Scheepens, A., Desbonnet, L., Myint, A. M., Leonard, B. E., ... & Steinbusch, H. W. (2008). Prenatal maternal paroxetine treatment and neonatal mortality in the rat: a preliminary study. *Neonatology*, 93(1):52-55.

Van der Veere, C. N., de Vries, N. K. S., van Braeckel, K. N. J. A., & Bos, A. F. (2020). Intra-uterine exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), maternal psychopathology, and neurodevelopment at age 2.5years — Results from the prospective cohort SMOK study. *Early Human Development*, 147:105075.

- Velasquez, J. C., Goeden, N., & Bonnin, A. (2013). Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7:47.
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16:76-87.
- Vieira, M. L., Hamada, R. Y., Gonzaga, N. I., Bacchi, A. D., Barbieri, M., Moreira, E. G., ... & Gerardin, D. C. C. (2013). Could maternal exposure to the antidepressants fluoxetine and St. John's Wort induce long-term reproductive effects on male rats?. *Reproductive Toxicology*, 35:102-107.
- Viganò, P., Mangioni, S., Pompei, F., & Chiodo, I. (2003). Maternal-conceptus cross talk—a review. *Placenta*, 24: 56-61.
- Vinketova, K., Mourdjeva, M., & Oreshkova, T. (2016). Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *Journal of pregnancy*.
- Visco, D. B., Manhães-de-Castro, R., da Silva, M. M., Dantas-Alves, J. S., Costa-de-Santana, B. J., Braz, G. R. F., ... & Toscano, A. E. (2020). Early life fluoxetine treatment causes long-term lean phenotype in skeletal muscle of rats exposed to maternal lard-based high-fat diet. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131:110727.
- Vorhees, C. V., Acuff-Smith, K. D., Schilling, M. A., Fisher, J. E., Moran, M. S., & Buelke-Sam, J. (1994). A developmental neurotoxicity evaluation of

- the effects of prenatal exposure to fluoxetine in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 23(2):194-205.
- Vuong, H. E., Coley, E. J., Kazantsev, M., Cooke, M. E., Rendon, T. K., Paramo, J., & Hsiao, E. Y. (2021). Interactions between maternal fluoxetine exposure, the maternal gut microbiome and fetal neurodevelopment in mice. *Behavioural Brain Research*, 410:113353.
- Walsh, K., McCormack, C. A., Webster, R., Pinto, A., Lee, S., Feng, T., ... & Monk, C. (2019). Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(48):23996-24005.
- 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.O. 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: 215-231.
- Wenthur, C. J., Bennett, M. R., & Lindsley, C. W. (2013). Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(1):14–23 .
- Westbrook, R. H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *Journal of hepatology*, 64(4):933-945.

- Wheeler, K. C., Jena, M. K., Pradhan, B. S., Nayak, N., Das, S., Hsu, C. D., ... & Nayak, N. R. (2018). VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. *PLoS One*, 13(1):1-18.
- 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.
- Windsperger, K., Dekan, S., Pils, S., Golletz, C., Kunihs, V., Fiala, C., Kristiansen, G., Knoöfler, M., and Pollheimer, J. (2017). Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum. Reprod.* 32:1208–1217.
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature reviews Drug discovery*, 4(9):764-774.
- Wong, D. T., Perry, K. W., & Bymaster, F. P. (2005). The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature reviews Drug discovery*, 4(9):764-774.
- Wooding, F. B. P. and Burton, G. (2008). *Comparative Placentation: Structures, Functions and Evolution*. Springer :47-81.
- Xiong, H.; Zhou, C. and Qi, G. (2010). Proportional changes of CD4 + CD25 + Foxp3+ regulatory T cells in maternal peripheral blood during pregnancy and labor at term and preterm. *Clin Invest Med* 33:E422-428.

- Yamamoto-Sasaki, M., Yoshida, S., Takeuchi, M., Tanaka-Mizuno, S., Ogawa, Y., Furukawa, T. A., & Kawakami, K. (2019). Association between antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children: a retrospective cohort study based on Japanese claims data. *Maternal health, neonatology and perinatology*, 5(1):1-7.
- Yilmaz, A., Elbey, B., Yazgan, Ü. C., Dönder, A., Arslan, N., Arslan, S., ... & Aslanhan, H. (2016). Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on fluoxetine-induced hepatotoxicity: an experimental study. *BioMed research international*, 2016.
- Yoshinaga, K. (2018). A historical review of blastocyst implantation research. *Biology of reproduction*, 99(1):175-195.
- Zegeye, A., Alebel, A., Gebrie, A., Tesfaye, B., Belay, Y. A., Adane, F., & Abie, W. (2018). Prevalence and determinants of antenatal depression among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1):1-11.
- Zlatković, J., Todorović, N., Tomanović, N., Bošković, M., Djordjević, S., Lazarević-Pašti, T., ... & Filipović, D. (2014). Chronic administration of fluoxetine or clozapine induces oxidative stress in rat liver: a histopathological study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59:20-30.

Abstract

Pregnant women may suffer from depression, so it is often recommended for them to use antidepressant drugs. Fluoxetine is one of the antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor class. The current study aimed to know the effect of fluoxetine on the process of implantation of the blastocyst and the external shape of the embryos at the end of pregnancy and some biochemical parameters in the serum of pregnant rats.

This study was conducted in the animal house of the Department of Life Sciences at the College of Education for Pure Sciences - University of Karbala for the period from October 10, 2021 to May 22, 2022, 42 white rats were used, of which ten males were for inoculation only, while 32 females were divided randomly to four groups, each group included eight females, the first group was considered the control group, where it was injected with physiological saline solution 0.9% inside the peritoneum throughout pregnancy, while the second group was injected with fluoxetine at a concentration of 2 mg / kg of body weight once a day since the beginning of pregnancy To the end of the experiment, the third group was injected with Fluoxetine at a concentration of 4.1 mg/kg of body weight from the beginning of pregnancy to the end of the experiment, while the fourth group was injected with Fluoxetine at a concentration of 6.2 mg/kg of body weight from the beginning of pregnancy to the end of the experiment.

Each group was divided into two subgroups, each of which included four pregnant females. The first group was sacrificed at the implantation period to know the implantation sites on day 7 of pregnancy and the second group on day 18 of pregnancy to know the effect of the drug on the fetuses. Blood was drawn from pregnant females on the day of sacrifice.

Blood samples were collected from pregnant females on days 7 and 18 of pregnancy to follow up on biochemical blood parameters, which included studying the concentration of progesterone, estrogen, ALT, alkaline phosphatase, and AST. We obtained the following results:

Through the current study, the results of the sections colored with hematoxylin-eosin color taken from the implantation sites of female rats, the control group and the treatment group for the seventh day of pregnancy showed results similar to what is found in the normal pregnancy and with regard to the formation of the decidual tissue, as the decidual tissue is formed after the implantation process during the suspension stage, transforming cells into cells. The spindle-shaped connective tissue which lies beneath the epithelium adjacent to the embryos into multifaceted and densely packed cells. Four regions were distinguished in the decidual tissue, where the first region represented the primary decidual tissue, the second was the secondary decidual tissue, the undifferentiated region, and the fourth represented the implantation region.

Fluoxetine caused a number of gross malformations in fetuses of rats at the age of 18 days of gestation treated with fluoxetine at the dose of 4.1 and 6.2 mg/kg, which were represented by short forelimbs, smaller nostrils, bleeding in the head and tail, as well as short forelimbs and fetal death in utero.

Fluoxetine also caused a significant decrease ($P<0.05$) in the mean weights of pregnant female rats treated with doses of 4.1 and 6.2 mg/kg and the number of their offspring and a decrease in the average weights of fetuses of pregnant rats treated with doses 2, 4.1 and 6.2 mg/kg at Birth.

A significant decrease ($P<0.05$) in the concentration of progesterone hormone for groups of pregnant female rats treated with the dose 4.1 and 6.2 mg/kg, and also a significant decrease ($P<0.05$) in the concentration of estrogen hormone for groups of pregnant female rats treated with the dose of 6.2 mg/kg. It also caused a significant increase ($P<0.05$) in the concentration of aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) for groups treated with

doses 2, 4.1 and 6.2 mg/kg, while a dose of 6.2 mg/kg caused an increase in ALT .The Conclusions of the study that Fluoxetine caused many gross abnormalities in the fetuses of rats at the age of 18 days of gestation, as well as contributed to the occurrence of many changes in the biochemical parameters in the blood serum of pregnant white rats.

From the foregoing, we conclude that Fluoxetine caused many gross abnormalities in the fetuses of rats at the age of 18 days of gestation, as well as contributed to the occurrence of many changes in the biochemical parameters in the blood serum of pregnant white rats.



University of Karbala

College of Education for Pure Sciences

Department of Biology

**Study of the effect of fluoxetine on the process of implantation of
the blastocyst and some biochemical parameters in the blood
serum of pregnant white rats**

**A Thesis Submitted to the Council of College of Education for Pure Science
/ University of Karbala in partial fulfillment of the requirements for the
degree of master in Biology-Zoology**

Written By

Mustafa Naeem Abdulwhid Al zubaidi

Bachelor's degree in Biology 2010 /University of Al-Qadisiyah

Supervised By

Assistant Professor

Dr. Alaa hussein Al-Safy

2022.A.D.

1443 A.H.