



جمهورية العراق - وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم حياة

دراسة تأثير دواء **Levetiracetam** على عملية انغراس الاجنحة  
وعلى بعض انسجة الجرذان الحوامل واجنتها

رسالة مقدمة الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من  
متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة – علم الحيوان.

كُتبت بواسطة

علا عباس نواف الجبوري

بكالوريوس علوم حياة 2016 / جامعة كربلاء

بإشراف

م.د شيماء مالك ياسر المحمود

تشرين الأول / 2023 م

ربيع الأول / 1445 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿اللَّهُ يَعْلَمُ مَا تَحْمِلُ كُلُّ أُنْثَىٰ وَمَا تَغِيضُ

الْأَرْحَامُ وَمَا تَزْدَادُ وَكُلُّ شَيْءٍ عِنْدَهُ

بِمِقْدَارٍ ﴿٨﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الرعد : الآية (8)

### إقرار المشرف على الرسالة

أشهد أن اعداد هذه الرسالة الموسومة : ( دراسة تأثير دواء **Levetiracetam** على عملية انغراس الاجنة وعلى بعض انسجة الجرذان الحوامل واجنتها ) قد جرى تحت اشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان.

التوقيع: 

الاسم : م.د. شيماء مالك ياسر المحمود


المرتبة العلمية: مدرس

مكان العمل: كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء.

التاريخ : / / 2023

### توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة الى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع: 

الاسم : د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل : كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

## إقرار المقوم اللغوي

أشهد ان هذه الرسالة الموسومة (دراسة تأثير دواء **Levetiracetam** على عملية انغرس الاجنة وعلى بعض انسجة الجرذان الحوامل واجنتها ) 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 : د. مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية: استاذ

مكان العمل : جامعة كربلاء / كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: 2023/ /

## إقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة : (دراسة تأثير دواء Levetiracetam على عملية انغراس الاجنّة وعلى بعض انسجة الجرذان الحوامل واجنتها) المقدمة من قبل الطالبة (علا عباس نواف كاظم) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء، وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعلية نوصي بقبول الرسالة بتقدير ( امتياز ).

رئيس لجنة المناقشة

لتوقيع : 

لاسم : د. اشواق كاظم عبيد

مرتبة العلمية : استاذ

كان العمل : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

تاريخ : 2023/ /

عضو لجنة المناقشة

التوقيع : 

الاسم : د. سمير احمد عبد الرضا

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل : جامعة القادسية / كلية الطب البيطري

التاريخ : 2023/ /

عضو لجنة المناقشة

توقيع : 

اسم : د. علاء حسين مهدي

مرتبة العلمية : أستاذ مساعد

كان العمل : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

تاريخ : 2023/ /

المشرف

التوقيع : 

الاسم : د. شيماء مالك ياسر

المرتبة العلمية : مدرس

مكان العمل : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023/ /

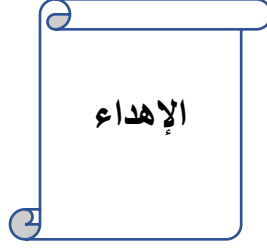
مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع : 

الاسم : د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

التاريخ : 2023/ 11 / 6



إلى حبيبي وسيدي ومولاي اله الكون رب العالمين الذي لا معبود الا هو سبحانه خالق الكون ...  
إلى حبيب قلوب العالمين ومن تعطرت الدنيا بوجوده، نبي الرحمة محمد صل الله عليه واله وسلم  
سيد المرسلين ...

إلى من علمتني الصبر والجد ... ومن استمدت منها قوتي واعتزازي بذاتي ... ومن علمتني معنى الإصرار  
وأن لا شيء مستحيل في الحياة مع قوة الايمان ... إلى من ساندتني بدعائها ... إلى من شاركتني بوقوفها  
معي في حياتي ومسيرتي الدراسية ... إلى إجمال امرأة في الوجود أمي الحبيبة.

إلى صاحب الوجه الطيب والافعال الحسنة ... إلى الذي لم يبخل علي بأي شيء طيلة حياتي ... إلى من  
سعى لأجل راحتني ونجاحي ... إلى أعظم وأعز رجل في الكون أبي الغالي.

إلى من هم الأقرب الي ... إلى من شاركوني حزن الام ... إلى سندي وعضيدي ومن وقف معي أخي  
وحيدي مرتضى ... وإلى اخواتي العزيزات اللاتي جعلهم الله عوناً لي هدى وفاطمة وزينب وزهراء.

إلى صاحبة القلب الحنون ... إلى السفينة التي سارت بي منذ البداية حتى وصولي إلى شاطئ النجاح والتي  
ساندتني طوال حياتي خالتي أم علي.

إلى رفيقة كفاحي والتي لم تبخل بوقت او جهد لمساعدتي وبوقوفها معي خلال مسيرتي ... صديقتي  
زهراء.

## الشكر والتقدير

بسم الله خير الأسماء ، بسم الله رب الأرض والسماء ، باسمه الذي عليه توكل في الشدة والرخاء ، الحمد لله كثيراً كما ينبغي لجلال وجهه وعظيم سلطانه، أقدم الشكر حتى يبلغ منتهاه ، على ما من ويمنُ به علي من نعماءٍ لا تحصى، ومن بعده الى خاتم الأنبياء وآله المعصومين الاتقياء، نور الله الكاشف والكشاف الذي به يعرف العلم ، يسرني من واجب الحب والاحترام وأنا ابغ هذه المرحلة بكل فخراً واعتزازاً ان أتقدم بجزيل الشكر والعرفان لأساتذتي الأجلاء، لكل من علمني حرفاً.

ويسرني ان أتقدم ببالغ شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وإلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة لأتاحها الفرصة لإكمال دراستي وشكري الخاص لرئيس قسم علوم الحياة الأستاذ الدكتور نصير مرزا حمزة والى الأستاذ المساعد الدكتور علاء حسين الصافي لمساعدتي في اتقان الجانب العملي بجهد حثيث ومد العون لي راجياً من المولى عزوجل ان يوفقهم ويحفظهم لما فيه الخير. وجزيل الشكر والامتنان إلى الأستاذ المساعد الدكتور يعرب مضر القزويني والأستاذ الدكتورة أشواق كاظم الطائي لما قدماه لي من النصح والتوجيه والإرشاد.

لا يسعني وأنا انهي بحثي إلا أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى استاذتي المشرفة الدكتورة شيما مالک ياسر المحمود لاقتراحها موضوع الرسالة ولأشرافها ومتابعتها العلمية طيلة مدة البحث فلها مني خالص التقدير والاحترام.

ولا انسى الجهود المبذولة والمساعدة القيمة التي أبداها لي الأستاذ علي حامد وزميلي الأستاذ ضرغام عادل، كما جاء في الحديث الشريف عن النبي ﷺ " من لم يشكر المخلوق لا يشكر الخالق " كما أتقدم بخالص الشكر والامتنان لزملائي وزميلاتي من طلبة الدراسات العليا لكل من قدم لي يد العون والتشجيع والنصيحة.



## Abstract الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية الكشف عن بعض التأثيرات المحتملة لدواء الليفيتراسيتام (Levetiracetam) بتركيزين (200,100) ملغم/كغم من وزن الجسم في عملية انغراس الاجنة والتغيرات النسجية في المبايض والكبد والكلية للجرذان الحوامل خلال اليوم السابع من الحمل، وأوزان وأطوال الجسم للأجنة ونسيج الكبد والكلية للجرذان الحوامل واجنتها في اليوم 18 من الحمل ، أجريت الدراسة الحالية من 10 تشرين الأول 2022 ولغاية 7 أيار 2023 في البيت الحيواني لكلية الصيدلة / جامعة كربلاء.

تضمنت الدراسة استخدام 52 من حيوانات الجرذان البيض وبواقع 10 جرد ذكرراً خصباً والتي تراوحت اعمارها اكثر من تسعة أسابيع وأوزانها بين (160-220) غم ، وقد استخدمت للتلقيح فقط، بينما كان عدد الاناث (42) جرذا تراوحت اعمارها بين (9 – 11) أسبوع وأوزانها بين (160 – 220) غم ، قسمت اناث الجرذان الحوامل الى ثلاث مجاميع رئيسية ضم كل منها (14) جرد حامل ، جرعت فمويا المجموعة الأولى بالمحلول الملحي الفسيولوجي (0.9 NaCl %) طيلة مدة الحمل وُعدت مجموعة سيطرة، بينما جرعت المجموعة الثانية بدواء الليفيتراسيتام (Lev) بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم ، في حين جرعت المجموعة الثالثة بدواء ليفيتراسيتام (Lev) بتركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم يوميا منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة.

قسمت كل مجموعة رئيسية بدورها الى مجموعتين فرعية ضمت كل منها (7) اناث حوامل، جرعت الجرذان الحوامل في جميع المجاميع من اليوم الأول من الحمل الى حين انتهاء التجربة بجرعة يومية مفردة فموياً. وتم التضحية بالمجموعة الفرعية الأولى من كل مجموعة رئيسية خلال اليوم السابع من الحمل في حين تم التضحية بالمجموعة الفرعية الثانية خلال اليوم (18) من الحمل .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية للمقاطع النسجية لقرني الرحم في مواقع الانغراس عدم وجود أي تأثيرات غير طبيعية او ضارة لعملية الانغراس للأجنة في المجموعتين المعاملتين بدواء الليفيتراسيتام وبالتركيزين (100 ، 200) ملغم/كغم خلال اليوم السابع من الحمل، إذ كان تكوين النسيج الساقطي طبيعياً فيهما مقارنة مع مجموعة السيطرة ولنفس مدة الحمل أي لغاية اليوم السابع.

أوضحت نتائج الدراسة النسجية للمبايض لإناث الجرذان الحوامل ولمدة (7) أيام عدم وجود أي تغيرات نسجية – مرضية فيهما في المجموعتين التي جرعت بدواء الليفيتراسيتام بالتركيزين (100 ، 200) ملغم/كغم عند مقارنتها مع التركيب النسجي للمبايض لمجموعة السيطرة ولمدة (7) أيام من الحمل ، في حين



بينت المقاطع النسجية لأكباد وكلى الإناث الجرذان الحوامل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام وبالتركيزين (100 ، 200) ملغم/كغم تأثيرات مرضية في نسيج الكبد خلال مدتي الحمل (7 ، 18) أيام والتي تمثلت بتوسع Expansion الوريد المركزي وتحطم جداره مع وجود احتقان فيه وتوسع في الجيبانيات، وتنخر Necrosis وتنكس مائي Degeneration الخلايا الكبدية وارتشاح الخلايا الالتهابية Inflammatory cells، وعدم انتظام الخلايا الكبدية ، في حين عانت كلى الجرذان الحوامل من ضمور الكبيبية ، وتوسع فسحة بومان، وحدث ارتشاح الخلايا الالتهابية ، وتحطم في نسيج الكلية ، وتنكس في خلايا النبيبات البولية ، وتحطم جدار محفظة بومان، مع تنخر وتحطم الخلايا في النبيبات البولية وحدث انسلاخ في دران النبيبات البولية وحدث نزف دموي واحتقان في النسيج البولي مقارنة مع نسيج الكبد والكلى للجرذان الحوامل في مجموعة السيطرة ولنفس مدتي الحمل (7 ، 18) يوم على التوالي. كما أبدت أكباد وكلى الاجنة للجرذان الحوامل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام وبتركيزين مختلفين (100 ، 200) ملغم/كغم تغيرات نسجية سلبية سببها العقار خلال مرحلة الحمل (18) يوم مثل ضمور Atrophy في الكبيبية وعدم انتظام محفظة بومان وتوسعها، وتحطم وتنخر Necrosis جدران النبيبات البولية (الدانية والقاصية)، وحدث احتقان في الكبيبية، مع وجود تنكس في النسيج، بينما ظهر كبد الاجنة نزف دموي في النسيج، وتوسع واحتقان Congestion الوريد المركزي، مع عدم انتظام خلايا الكبد، وتوسع Expansion في الجيبانيات، مقارنة مع التركيب النسجي لهذه الأعضاء في الاجنة لإناث الجرذان الحوامل لمجموعة السيطرة وخلال (18) يوم من الحمل.

سجلت نتائج التحليل الاحصائي انخفاضاً معنوياً ( $P > 0.05$ ) في أوزان وأطوال جسم الاجنة لإناث الجرذان الحوامل في المجموعتين التي تمت معاملتها بدواء الليفيتراسيتام وبتركيزين (100 ، 200) ملغم/كغم خلال (18) يوم للحمل مقارنة مع مجموعة السيطرة وخلال (18) يوم من الحمل، كما اشارت النتائج الى وجود فروق معنوية ( $P > 0.05$ ) في أوزان الاجنة بين المجموعتين المعاملتين بالدواء لكل من التركيزين 100 ملغم/كغم و 200 ملغم/كغم عند المقارنة فيما بينهما.

نستنتج من الدراسة الحالية ان لدواء الليفيتراسيتام (LEV) وبالجرعتين 100 و 200 ملغم/كغم تأثيرات ضارة في بعض المعايير الجنينية والنسجية لبعض الأعضاء خلال مدتي الحمل (18,7) يوم على التوالي.

## قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
III	قائمة المحتويات
V	قائمة الأشكال والجداول
V	قائمة الصور
IX	قائمة المختصرات
2-1	<b>الفصل الأول / المقدمة (Introduction)</b>
1	1.1. المقدمة
2	2.1. الهدف من الدراسة
3-26	<b>الفصل الثاني / استعراض المراجع (Literature Review)</b>
3	1.2. الصرع Epilepsy
4	2.2. دواء Levetiracetam (LEV)
6	3.2. آلية عمل دواء الليفيتراسيتام
7	4.2. ايض دواء الليفيتراسيتام
7	5.2. الامتصاص والطرح
8	6.2. الاثار الجانبية
8	7.2. الصرع والحمل
9	8.2. الكيسة الاريمية Blastocyst
10	9.2. الانغراس Implantation
14	10.2. تكوين النسيج الساقطي
17	11.2. التكوين الجنيني للكبد
18	12.2. التكوين الجنيني للكلى
20	13.2. التراكيب النسجية للأعضاء المدروسة
20	1.13.2. الرحم Uterus
22	2.13.2. المبايض Ovary
23	3.13.2. الكبد Liver
24	4.13.2. الكليتان Kidney
37-27	<b>الفصل الثالث / المواد وطرائق العمل (Materials and Methods)</b>
27	1.3. المواد والأجهزة المستعملة Material and Device
27	1.1.3. الأجهزة المستعملة Used devices
28	2.1.3. الأدوات المستعملة Used tools
28	3.1.3. المواد الكيميائية المستخدمة Chemical Materials Used

29	2.3. طرائق العمل Methods
29	1.2.3. حيوانات التجربة Animals of the experiment
30	2.2.3. التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of pregnancy
31	3.2.3. الدواء المستعمل Drug Used
31	4.2.3. تصميم التجربة Design Experience
33	5.2.3. التضحية بالحيوانات وجمع الاجنة
33	6.2.3. التحضيرات النسجية Histological preparations
33	1.6.2.3. تثبيت العينات Sample Fixation
33	2.6.2.3. الانكاز Dehydration
34	3.6.2.3. الترويق Clearing
34	4.6.2.3. التشريب Infiltration
34	5.6.2.3. الطمر Embedding
34	6.6.2.3. التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning
35	7.6.2.3. التلوين Staining
37	8.6.2.3. التحميل Mounting
37	9.6.2.3. الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography
37	10.6.2.3. التحليل الاحصائي Statistical analysis
<b>38-68</b>	<b>الفصل الرابع / النتائج والمناقشة Results and Discussion</b>
38	1.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام Levetiracetam بالتركيزين (100،200) ملغم/كغم في عملية انغراس الاجنة لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 7 من الحمل.
43	2.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام في مبيض انثى الجرذ الأبيض بتركيزين (200،100) ملغم / كغم في اليوم 7 من الحمل.
47	3.4 دراسة تأثير دواء الليفيتيراسيتام بالتركيزين (100،200) ملغم /كغم في اطوال واوزان جسم الاجنة في اليوم 18 من الحمل.
49	4.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام بالتركيزين (100،200) ملغم/كغم في كبد الاجنة لأنثى الجرذان الحوامل بتركيز في اليوم 18 من الحمل.
52	5.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام بالتركيزين (100،200) ملغم/كغم في كلى الجنين لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 18 من الحمل.
56	6.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام بالتركيزين (100،200) ملغم /كغم في نسيج الكبد لأنثى الجرذان الحوامل في 7 و 18 من الحمل.
64	7.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام بالتركيزين (100،200) ملغم ،كغم في نسيج الكلية لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 7 و 18 من الحمل.
<b>69-70</b>	<b>الاستنتاجات والتوصيات</b>
69	الاستنتاجات
70	التوصيات
<b>71-91</b>	<b>المصادر</b>
71	المصادر العربية
72	المصادر الأجنبية
<b>I-III</b>	<b>الخلاصة باللغة الإنكليزية</b>

## قائمة الاشكال والجدول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل والجدول
5	شكل يبين التركيب الكيميائي لعقار الليفيتراسيتام	1-2
10	شكل يبين مكونات الكيسة الاريمية (1) الكتلة الداخلية الخلوية (ICM) (2) تجويف الكيسة الاريمية(3) الاديم الظاهر.	2-2
18	شكل يبين التمثيل الزمني لتكوين النسيج الساقطي.	3-2
32	شكل مخطط تصميم التجربة	1-3
27	جدول يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ.	1-3
28	جدول يوضح الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	2-3
28	جدول يوضح المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	3-3
47	جدول يوضح تأثير دواء الليفيتراسيتام في معدل اطوال واوزان الاجنة في اليوم الثامن عشر من الحمل.	1-4

## قائمة الصور

رقم الصفحة	العنوان	رقم الصورة
29	صورة تبين اقفاص التربية	1-3
30	صورة تبين الحيامن في المسحة المهبلية	2-3
33	صورة توضح قرني الرحم والاجنة	3-3
35	صورة جهاز المايكروتوم وعملية التقطيع النسجي	4-3
38	صورة تبين مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل من مجموعة السيطرة (H&E 40x).	1-4

39	صورة تبين مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 40X).	2-4
40	صورة تبين مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 40X).	3-4
40	صورة تبين مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 40X).	4-4
44	صورة توضح مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 40X).	5-4
45	صورة توضح مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 100X).	6-4
45	صورة توضح مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&X 100X).	7-4
49	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد الجنين لإناث الجرد حامل في اليوم الثامن عشر من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 100X).	8-4
50	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد جنين انثى جرد حامل في اليوم الثامن عشر من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H & E 100X).	9-4
50	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد جنين انثى جرد حامل في اليوم الثامن عشر من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 100X).	10-4
52	صورة توضح مقطع مستعرض لكلية الجنين لإناث الجرد الأبيض في اليوم الثامن عشر من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 200X).	11-4
53	صورة توضح مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرد حامل في اليوم الثامن عشر من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H & E 200X).	12-4
54	صورة توضح مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرد حامل في اليوم الثامن عشر من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (E&H 200X).	13-4
54	صورة توضح مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرد حامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 400X).	14-4
57	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرد الحامل في اليوم 7 من الحمل في مجموعة السيطرة (H & E 100X).	15-4
58	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرد الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم/كغم (H&E 100X).	16-4
58	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرد الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 200X).	17-4

59	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 200X).	18-4
60	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 100X) .	19-4
61	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 100X).	20-4
61	صورة توضح مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 200X).	21-4
64	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 100X) .	22-4
65	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 100X).	23-4
65	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H & E 100X).	24-4
66	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل في مجموعة السيطرة (H&E 100X).	25-4
67	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم (H&E 200X).	26-4
67	صورة توضح مقطع مستعرض لكلىة اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم (H&E 200X).	27-4

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AMS	Anti mesometrial Zone
AED	Antiepilepsy drugs
COX	Cyclooxygenase
CTB	Cytotrophoblast
ECM	extracellular matrix
FSH	Follicle stimulating hormone
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HA	Hepatic artery
HSCs	Hepatic Stellate cells
IZ	Implantation Zone
ICM	Inner cell mass
IGFBP-1	Insulin-like growth factor-binding protein-1
IL-11	Interleukin 11
IL-6	Interleukin 6
ILAE	International League Against Epilepsy
LIF	Leukemia inhibitory factor
LEV	Levetiracetam
LESC	Liver Endothelial Sinusoidal Cells
LH	Luteinizing hormone
OCM	Outer cell mass
PV	Portal vein
PDZ	Primary Decidual Zone
PRL	Prolactin
SDZ	Secondary Decidual Zone



SHBG	Sex hormone binding globin (SHBG)
SDC	Small decidual cells
STB	Syncytiotrophoblast
SV2A	Synaptic vesicle glycoprotein 2 A
TNF	Tumor necrosis factor
UZ	Undifferentiated Zone
UNK	uterine natural killers
ZP	Zona Pellucida

الفصل الأول

المقدمة

**Introduction**

## المقدمة Introduction

تعد مرحلة الحمل من المراحل الحرجة في الحياة والتي يمكن أن تتعرض فيها الإناث الحوامل إلى العديد من التأثيرات الخارجية، وتكمن الصعوبة لهذه التأثيرات خلال المدة التي تدعى بالمدة الجنينية Embryonic Period، إذ أن خلال هذه المدة تتشكل الطبقات الجرثومية الثلاث وهي والتي تنشأ منها مختلف أجهزة جسم الجنين، وهي الأديم الظاهر Ectoderm والأديم المتوسط Mesoderm والأديم الباطن Endoderm، إذ أشارت بعض الدراسات أن معظم التشوهات الخلقية Congenital malformation تحدث خلال المدة الجنينية، لذلك فمن المهم لأم الحامل الابتعاد عن المواد الكيميائية مثل العقاقير التي يتم تناولها أثناء مدة الحمل لأنها تعد مصدر قلق على حياة الجنين (المحمود، 2015).

ومن هذه الأدوية هي الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs (AEDs) والتي يتم استخدامها للسيطرة على النوبات التي تحدث للأفراد المصابين بالصرع، إذ يتطلب العلاج فترة طويلة أو استخدام مدى الحياة، وتعمل هذه الأدوية وفق آلية مميزة تشمل التحكم بالنقل العصبي أو تعديل القنوات الأيونية ذات الجهد الكهربائي (الصوديوم والكالسيوم) (Kumar et al., 2023).

إن تناول الأم الحامل للأدوية المضادة للصرع (AEDs) خلال مدة الحمل له تأثير كبير في التكوين الجنيني لأن هذه العقاقير تتسبب بحدوث تشوهات خلقية Congenital Malformation وتشوهات نسجية Histological Malformation على الرغم من أن غالبية المواليد الذين يولدون لنساء مصابات بالصرع يكونون طبيعيين لكن هم أكثر عرضة للإصابة بالتشوهات (Arfman et al., 2020).

كانت الأدوية من الجيل الأول هي المستخدمة في السابق بشكل كبير لكن بسبب مخاطرها المتزايدة يفضل استخدام الأدوية الحديثة أو أدوية الجيل الثاني وذلك لقلّة الآثار الجانبية مثل دواء الفيلبامات Felbamate، التوبيراميت Topiramate، والكابابنتين Gapapentin، والليفيتراسيتام Levetiracetam (Perucca et al., 2020 a). دواء الليفيتراسيتام (LEV) هو دواء مضاد للصرع من أدوية الجيل الثاني ويعد ذو تحمل أفضل وكفاءة مقارنة بمضادات الصرع الأخرى، تمت الموافقة على استعمال دواء الليفيتراسيتام في كل من الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي وفي الوقت الحالي يعد دواء الليفيتراسيتام هو دواء واسع النطاق يستخدم من أجل السيطرة على النوبات (Kosmider et al., 2023).

في عام 1999 وافقت إدارة الغذاء والدواء على استخدام الليفيتراسيتام كعامل مساعد لعلاج النوبات البؤرية Focal Seizures ونوبات الرمع العضلي Myoclonic Seizures والنوبات المعممة

Generalized Seizures وتمت الموافقة على استخدام تركيبة العقار في الوريد في عام 2006 كعلاج مضاد للاختلاج، ويتميز دواء الليفيتراسيتام (LEV) عن مضادات الصرع الأخرى نظراً لآليته الجديدة والرئيسية والتي تتم عن طريق التفاعل مع بروتين الحويصلة المشبكية (SV2A) Synaptic vesicle glycoprotein 2 A، إن هذا الدواء له نشاطاً مضاداً يحتوي على مضادات للبكتريا Antibacterial ومضاداً للالتهابات Antiinflammatory ومضاداً للاكسدة Antioxidant وكذلك له تأثيراً واقعياً للاعصاب (Contreras-Garcia *et al.*, 2022).

يتم امتصاص الدواء بسرعة مع توافر بيولوجي عن طريق الفم بنسبة 100%، والمسار الايضي الرئيسي هو التحلل المائي الانزيمي، والذي لا يعتمد في الاستقلاب على انزيمات السيتوكروم P450 في الكبد، يحدث التخلص من العقار عن طريق الكلى ويتم تمثيل (66%) من الجرعة المعطاة، وان آلية طرح الدواء تتم بالترشيح الكبيبي ويعاد امتصاصه في الأنابيب الكلوية ( ; Tharavichitkun *et al.*, 2022). تعد عملية غرس الكيسة الأريمية Implantation of Blastocyst ذات اهمية كبيرة في انجاح الحمل، وهي عملية تفاعل نسجي وفسلجي تحدث في الايام الاولى من الحمل، ويحصل اتصال الكيسة الاريمية وانغراسها في بطانة الرحم Endometrium، وفشل الغرس بسبب مايقارب 20% من حالات فشل الحمل، في معظم القوارض تبدأ عملية الغرس في بداية اليوم الخامس ويكون اكتمالها في اليوم التاسع (الصافي ، 2018). لذلك وجب ع الأمهات الابتعاد عن تناول الادوية التي تضر بالجنين الا في حالات الاضطرار (المحمود، 2015).

### هدف الدراسة Aim of Study

تهدف الدراسة الحالية الى الكشف عن تأثير دواء الليفيتراسيتام بالجرع العلاجية (100، 200) ملغم/كغم في بعض المعايير الجنينية والنسجية خلال الحمل لمدة : اولاً □ اليوم (7) من الحمل والتي شملت :

1- عملية الانغراس للاجنة في قرني الرحم .

2- التركيب النسجي للمبايض والكبد والكلى لأنثى الجرذان الحوامل .

ثانياً □ اليوم (18) من الحمل والتي شملت :

1- قياس أوزان وأطول الجسم للاجنة .

2- دراسة التركيب النسجي للكبد والكلى لأنثى الجرذان الحوامل واجنتها .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

**Literature Review**

## 2- استعراض المراجع Literature Review

## 1-2 الصرع Epilepsy

الصرع هو مرض مزمن يصيب الدماغ ويتميز بالاستعداد الدائم أو المستمر لتوليد النوبات (Beghi, 2020) Seizures. والنوبات هي تغيرات مفاجئة في ديناميكيات الدماغ التي تؤدي إلى مزمنة غير طبيعية في شبكات الدماغ الممتدة وتتميز النوبات بضعف عابر في الإحساس والتفكير والتحكم في الحركة (Ihle et al., 2012). وتشكل النوبات العرض الأساسي للصرع (Perucca et al., 2020 b). قد يؤدي الصرع إلى الوفاة المبكرة ويوجد حالات تتميز بمدة نوبة تزيد عن 30 دقيقة أو نوبات تحدث متقاربة دون تعافي بينهما (WHO, 2019). ويؤثر الصرع على كلا الجنسين وجميع الأعمار إلا أن الإصابة به عند الرجال تكون أعلى مقارنة بالنساء وتميل إلى الذروة في كبار السن (Beghi, 2020).

يعاني ما يقارب من نصف المصابين بالصرع من حالات جسدية أو نفسية متزامنة، ترتبط الأمراض المصاحبة الجسدية والنفسية لدى الأشخاص المصابين بالصرع بنتائج صحية سيئة والأمراض المصاحبة النفسية هي الاكتئاب والقلق والاعاقة الذهنية هي الأكثر، في أنحاء العالم جميعها يعاني المصابون بالصرع من الاحراج والتمييز وغالبا ما تواجههم صعوبة خطيرة في التعليم والتوظيف والزواج والتكاثر، وان الصرع قابل للعلاج بنسبة 70% تقريبا وان نسبة الأشخاص الذين يستجيبون للأدوية المضادة لنوبات الصرع تقدر بـ 80% (WHO, 2019).

عزت الرابطة الدولية لمكافحة الصرع International League Against Epilepsy (ILAE) في عام 2010 أسباب الصرع الى انها مجهولة السبب أو ناتجة عن العدوى أو التمثيل الغذائي أو المناعة أو ناتجة وراثيا أو ناتجة عن طريق مجموعة من الصدمات المتنوعة التي تصيب الدماغ منها السكتة الدماغية Stroke، صدمات الرأس Head trauma، أورام الدماغ Brain tumours، تشوهات الدماغ القشرية Cortical brain malformations (Moshe'et al., 2015).

في عام 2017 قامت الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) بمراجعة تصنيف الصرع والذي تم تصنيفه على أنواع منها الصرع البؤري Focal epilepsy، الصرع المعمم Generalized epilepsy، الصرع البؤري والمعمم المشترك Combined focal and generalized epilepsy، والصرع غير المعروف Unknown epilepsy (Perucca et al., 2020).

## 2-2 دواء الليفيتراسيتام (LEV) Levetiracetam

يعد دواء Levetiracetam (LEV) هو أحد أحدث العقاقير المضادة للصرع وأكثرها استخداماً إذ ثبتت فعاليته في علاج أنواع متعددة من النوبات في كل من البالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن شهر واحد بالإضافة الى ذلك يمكن أن يكون مفيداً لعلاج النوبات الحادة، ويعتبر LEV هو العلاج الأول للمرضى المصابين بالصرع نظراً لتأثيره السريع وكما يتميز بالحد الأدنى من الآثار الجانبية ( Sourbron *et al.*, 2018).

دواء الليفيتراسيتام هو دواء مضاد للصرع من الجيل الثاني ويتم تسويقه في جميع انحاء العالم منذ عام 2000 ولقد وجد أنه جيد التحمل مع خصائص حركية دوائية تتضمن الحد الأدنى من الارتباط بالبروتين، كما وجد أن هذا العقار يمتص بسهولة بعد تناوله عن طريق الفم ، وقد تمت الموافقة على هذا الدواء من قبل إدارة الغذاء والدواء كعلاج مساعد في النوبات الجزئية عند البالغين والأطفال بعمر 4 سنوات وكبار السن المصابين بالصرع ، وكعلاج مساعد في علاج نوبات الرمع العضلي عند البالغين والمراهقين من 12 سنة فما فوق المصابين بالصرع الرمعي العضلي juvenile myoclonic epilepsy وفي حالات علاج النوبات الارتجاجية الأولية المعممة Primary generalized tonic clonic seizures والمصابين بالصرع المعمم مجهول السبب Idiopathic generalized epilepsy (Swaroop *et al.*, 2013).

تمت الموافقة على استعمال الدواء كأقراص في الهند عام 2005 كعلاج مساعد في علاج نوبات الصرع الجزئية عند البالغين المصابين بالصرع (Krishna *et al.*, 2011).

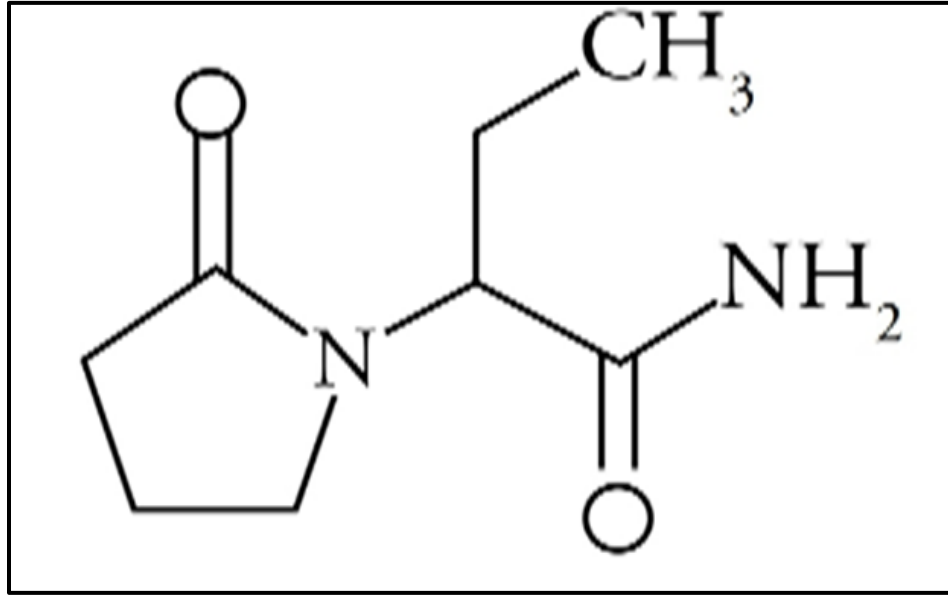
وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) Food and Drug Administration في عام 1999 على استخدام الدواء كعلاج مساعد لنوبات الصرع للأشخاص الذين يعانون من الصرع ، فضلاً عن ذلك ظهرت أدلة مهمة أن (LEV) له تأثيرات مضادة للصرع Anti-epileptogenic ومضادة للبكتريا Anti-ictogenic ومضادة للالتهابات Anti-inflammatory ومضادة للأكسدة Antioxidant ، وتم تصنيف العقار كدواء متعدد العناصر بخصائص مثيرة للاهتمام قادرة على تلبية بعض الضروريات في حالة الصرع وفي حالات أخرى (Contreras-García *et al.*, 2022).

أن دواء Lev قد يكون مفيداً في علاج الصرع الحساس للضوء Photo sensitive epilepsy ، وفي علاج الرمع العضلي بعد التهاب الدماغ الحاصل من نقص التأكسج Post-encephalic Post-hypoxic myoclonus ويكون مفيداً أيضاً للمرضى الذين يعانون من متلازمة لينوكس Gastou-Lennox-



(Krishna *et al.*, 2011) Gastaut syndrome. قد يساعد Levetiracetam في علاج المشكلات العقلية والعصبية الأخرى مثل متلازمة توريت Tourette syndrome والتوحد Autism واضطرابات القلق (Singh *et al.*, 2022) Anxiety disorders.

الاسم الكيميائي لدواء Levetiracetam هو  $\alpha$ -ethyl-Z-oxo-1-Pyrrolidine acetamide (S) وان هذا الدواء مشابه لدواء البيراسيتام Piracetam المنشط للذهن، وإن صيغة العقار الجزيئية هي (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>) ووزنه الجزيئي هو 170.21 كما انه يمتلك الصيغة الكيميائية المبينة في الشكل (1-2) (Krishna *et al.*, 2011). ويتم تسويق عقار (LEV) تجارياً تحت أسم (Keppra) (Kozłowski *et al.*, 2015).



الشكل (1-2) التركيب الكيميائي لدواء ليفيتراسيتام (Krishna *et al.*, 2011).

دواء الليفيتراسيتام هو عبارة عن مسحوق بلوري ذو لون أبيض الى أبيض مصفر ذو رائحة باهتة وطعم مر، وأن ض LEV واسع الطيف وذو كفاءة عالية ويمتلك قابلية عالية للذوبان في المحاليل المائية، ويتميز الدواء بخصائص حركية دوائية (فهو يكون ذو امتصاص سريع وكامل بعد تناوله عن طريق الفم ويكون ذو توافر حيوي جيد ويكون أيضا آمن وفعال وجيد التحمل) (Wang, 2020).

يصنف دواء (LEV) أنه قابل للذوبان في الماء بسهولة وأقل قابلية للذوبان في الكلوروفورم والميثانول والايثانول والأسيتونتريل وغير قابلة للذوبان في الهكسان (Kozlowski *et al.*, 2015). وقد زاد استخدام دواء LEV كعلاج أحادي للأطفال الصغار بشكل كبير خلال العقد الماضي نظراً لفعاليتها على كل من النوبات البؤرية والمعممة (Weijenberg, 2015). ويمتلك العقار خصائص مضادة للاكسدة وتحمي من الأجهاد التأكسدي (Meresh, 2019).

وقد أظهرت بعض الدراسات نتائج إيجابية لدواء LEV في الوقاية من الصداع النصفي (Yen *et al.*, 2021). وعند تقدير فعالية دواء LEV وقدرته على التحمل مقارنةً بآدوية الصرع الأخرى (الجابانتين ، اللاموتريجين ، Oxcarbazepine ، تياجابين ، Tiagabine ، التوبيراميت ، Topiramate ، الوزونيساميد Zonisamide ) ، وقد تبين أن دواء LEV أكثر فاعلية من حيث معدل الاستجابة من عقاري الجابانتين (Gabapentin) واللاموتريجين (Lamotrigine) وجيد التحمل ، وكان دواء LEV أقل بكثير من عقاري (Topiramate) و (Oxcarbazepine) ، وعند اعطاء دواء LEV بالحقن بجرعات عالية لها آثار مهمة في علاج حالات نوبات الصرع الطارئة (Krishna *et al.*, 2011).

## 2-3 آلية عمل دواء الليفيتراسيتام (LEV) Mechanism of action

تختلف آلية عمل دواء الليفيتراسيتام (LEV) عن آلية عمل أدوية الجيل الأول وعن الأدوية الأخرى المضادة للصرع من الجيل الثاني (AEDs) ، إذ أنه لا يعمل من خلال الطرق التقليدية الثلاثة : تعديل قنوات الصوديوم ، أو تعديل قنوات الكالسيوم بتفعيل الجهد المنخفض (Type-T) أو التيسير المباشر لحمض الاميني كما أمينوبوتيريك (Gamma-aminobutyric acid (GABA) (Swaroop *et al.*, 2013).

أذ كشفت الدراسات المختبرية أن دواء الليفيتراسيتام (LEV) لا يملك تقارب كبير لحمض الاميني كما أمينوبوتيريك (GABA) أو مستقبلات البنزوديازيبين Benzodiazepine ، ويفترض ان الدواء يعمل من خلال موقع ارتباط محدد في الدماغ وأن موقع الارتباط هو بروتين حويصلة التشابك Synaptic vesicle protein (SV2A) وأن بروتين (SV2A) هو بروتين غشائي متكامل موجود على حويصلات التشابك وبعض خلايا الغدد الصم العصبية (Krishna *et al.*, 2011).

وإن بروتين (SV2A) هو بروتين واسع الطيف مضاد للاختلاج ، وأن وظيفة بروتين (SV2A) ملزمة وتحمي من النوبات لكلا نموذجي نوبات الصرع الجزئية والمعممة ، وأن بروتين (SV2A) ينظم

اندماج حويصلة التشابك في الدماغ، ومع ذلك إن دواء (LEV) لا يرتبط بأغشية خارج الجهاز العصبي المركزي (CNS) (Kozłowski *et al.*, 2015). تعد آلية عمل دواء (LEV) مختلفة عن مضادات الصرع الأخرى، فهو يعمل على منع الصرع عن طريق منعه للنشاط المفرط للكهربائية في الدماغ، أي عن طريق استقرار النشاط الكهربائي في الدماغ (Lynch *et al.*, 2004).

## 4-2 أيض الدواء الليفيتراسيتام (LEV) Metabolism of drug

عملية التمثيل الغذائي لدواء (LEV) لا تعتمد على نظام السيتوكروم الكبدي (P450)، وإن المسار الأيضي الرئيسي هو التحلل المائي الأنزيمي لمجموعة الاسيتاميد (Contreras-garcia *et al.*, 2022). في الدم لانتاج مشتقات كربوكسيلية غير نشطة، ويؤدي غياب التمثيل الغذائي الكبدي والارتباط بالبروتين إخلى قلة التفاعلات الدوائية، كما أشارت بعض الدراسات إلى انخفاض في مستويات دواء (LEV) في المرضى الذين يتناولون ادوية مضادات الصرع المحفزة لأنزيم الهرمونات الجنسية المرتبطة بالجلوبيولين (SHBG) Sex hormone binding globin (Swaroop *et al.*, 2013).

## 5-2 الامتصاص وال طرح Absorption and Elimination

إن امتصاص دواء الليفيتراسيتام (LEV) يكون سريعاً وبشكل كامل بعد تناوله عن طريق الفم، ويصل ذروة تركيزه في البلازما بعد حوالي ساعة من تناوله، وإن التوافر البيولوجي لدواء (LEV) 96% ولا يؤثر الطعام على مدى التوافر البيولوجي للدواء، ووجوده مع الطعام قد يؤخر امتصاصه ولكن لا يؤثر على مدى الاستيعاب، وله ارتباط منخفض بالبروتين، ووقت ذروة تركيزه في البلازما لا يتأثر بالجرعة، وإن تركيز الذروة 2.4 ملغم/مل بعد الجرعات المتكررة لكل 1 ملغم/كغم، ويبلغ عمر النصف لدواء (LEV) في البلازما للبالغين عن طريق الفم حوالي (1±7) ساعة وهذا غير متأثر سواء بجرعة واحدة أو جرعة متعددة، وإن الطريق الرئيسي للتخلص من دواء (LEV) هو الإفراز الكلوي، إذ يتم اخراج حوالي 66% من الجرعة المعطاة دون تغيير في شكله، ويبلغ مجموع تخليص الجسم من الدواء حوالي (0.96 مل/دقيقة/كغم) والتصفية الكلوية له (0.6 مل/دقيقة/كغم)، وتتم آلية طرح الدواء بالترشيح الكبيبي وإعادة امتصاصه في الجزء النبيبي (Krishna *et al.*, 2011).

## 6-2 الآثار الجانبية لدواء الليفيتراسيتام (LEV) Side effects of drug

الآثار الجانبية الشائعة لدواء (LEV) تشمل الضعف Weakness ، الصداع Headache ، النعاس Somnolence ، الدوخة Dizziness ، فقدان الشهية Anorexia ، توتر عاطفي Emotional ، labiality ، أرق Insomnia ، رعاش Tremor ، دوام Vertigo ، فقدان الذاكرة Amnesia ، العصبية Nervousness ، الاسهال Diarrhea ، عسر الهضم Dyspepsia ، الغثيان Nausea ، ترنج Ataxia ، آلام البطن Abdominal pains ، طفح الجلدي Rash الذي يحدث بشكل أقل، إضافة الى الآثار الجانبية الشائعة الأخرى تشمل تفاعلات فرط الحساسية Hypersensitivity reactions ، التهابات Inflammations ، ألم عضلي Myalgia ، التهاب البلعوم Pharyngitis ، ومن الآثار السلبية الأخرى التي تظهر نتيجة تناول دواء (LEV) تشمل التهاب الكبد Hepatitis والفشل الكبدي Hepatic failure ، والتهاب البنكرياس Pancreatitis ، وفي بعض الحالات أدى إيقاف تناول دواء (LEV) الى إعادة نمو الشعر (Krishna *et al.*, 2011; Wang , 2020).

من الآثار الجانبية النفسية فتتمثل اضطراب الشخصية Personality disorder ، اكتئاب Depression ، عدوان Aggression ، وتكون الآثار الجانبية السلوكية أكثر شيوعاً عند الأطفال (Meresh , 2019). ويسبب الاستخدام الطويل المدى من دواء (LEV) إلى الالتهاب الرئوي الخلالي واحتقان الاوردة المركزية في الكبد وتوسع احتقان الاوردة البوابية الكبدية ( Newsome *et al.*, 2007 ).(Contrerese-garcia *et al.*, 2022).

## 7-2 الصرع والحمل Epilepsy and Pregnancy

النساء المصابات بالصرع اللواتي يتناولن الأدوية المضادة للصرع (AEDs) Antiepileptic drugs يلدن أطفالاً أكثر عرضة للإصابة بالتشوهات من غيرهم (Tomson *et al.*, 2019). يعد فهم طرائق الوقاية من التشوهات التي تتعلق بالأدوية المضادة للصرع من العوامل المهمة في رعاية الحوامل المصابات بالصرع واجتتهن وذلك لأن حدوث النوبات خلال مدة الحمل قد تسبب خطراً على كل من الام والجنين وذلك يعود الى تأثيرها في القلب والأوعية الدموية للأُم (Etemad *et al.*, 2012).

إن استخدام العقاقير المضادة للصرع من الجيل الأول مثل (الكاربامازيبين Carbamazepine ، والفالبروات الصوديوم Sodium valproate والفينيتوين Phenytoin) على نطاق واسع تزيد من مخاطر ردود الفعل الرئيسية والتأثيرات الدوائية ، لأنها تتطلب مراقبة علاجية ، بالإضافة لذلك يفضل

استعمال أدوية حديثة أو أدوية الجيل الثاني لأنها تتميز بتأثيرات وتفاعلات دوائية أقل (Johannessen and Landmark, 2010).

## 8-2 الكيسة الأريمية Blastocyst

يعد تكوين الكيسة الأريمية ضرورياً لعملية الانغراس واثبات الحمل، وتتكون الكيسة الأريمية من الكتلة الخلوية الداخلية (ICM) Inner cell mass والتي تنشأ منها انسجة الجنين والكتلة الخلوية الخارجية (OCM) Outer cell mass ويطلق على كتلة الخلايا الخارجية بالأرومة الغذائية Trophoblas كما هو مبين في الشكل (2-2) (Watson and Barcroft, 2001; Rossant and Tam 2022).

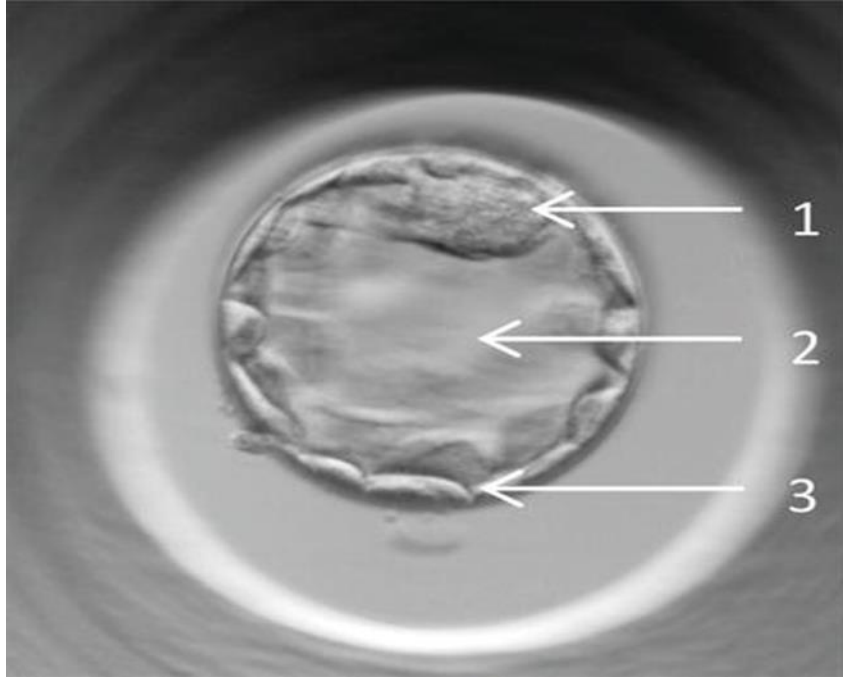
وعند وصول الكيسة الأريمية إلى الرحم تبقى 2-3 يوم، وتعد هذه المدة هي المدة التي تستمد أو تأخذ فيها غذائها من افرازات الطبقة الداخلية للرحم قبل الغرس وتعرف باللبن الرحمي Uterine milk، ويقوم الرحم في اليوم السادس بعد التخصيب بإفراز انزيم البروتيز Protease وهذا الانزيم يقوم بإذابة المنطقة الشفافة التي تكون محاطة بالكيسة الأريمية وعندما يتم تخلص الكيسة الأريمية من المنطقة الشفافة يرتبط طرف كتلة الخلايا الداخلية في جدار الرحم (Sadler, 2012).

ويحدد التطور الجنيني عن طريق ملاحظة وجود تراكم السوائل بين الخلايا في مرحلة التويته Morula نتيجة الانقسامات الخلوية إذ يعمل السائل المتراكم على تشكيل الجوف الأرومي وذلك بشكل تدريجي ويحدث هذا في اليوم الخامس من مرحلة الجنين والتي بدورها تشير إلى تطور الاجنة التي تعرف باسم الكيسة الأريمية Blastocyst وتؤدي زيادة عدد الخلايا وحجم السائل في الكيسة الأريمية إلى حدوث زيادة في حجم تجويف الكيسة الأريمية مع استنفاد المنطقة الشفافة (Zona Pellucid (ZP) (Frankenberg et al., 2016 ;Arsalan et al, 2022).

يمكن أن يختلف عدد الخلايا التي تتكون منها الكيسة الأريمية بشكل كبير كما هو موضح في إحدى الدراسات لتتراوح بين 24 و 322 خلية وهو ما ينعكس غالباً في شكل الكيسة الأريمية (Lubis and Halim, 2018). وان اتصال الكيسة الأريمية وانغراسها في بطانة الرحم يؤسس بداية تكوين النسيج الساقطي وبالتالي تتكون المشيمة Placenta (Kennedy , 1997).

ويطلب التطور الجنيني الطبيعي لمرحلة الكيسة الأريمية داخل الجهاز التناسلي وجود استروجين المبايض والبروجيستيرون ويوجد هناك انخفاض في عدد الأجنة وانخفاض عدد الخلايا لكل جنين في حالة

عدم وجود هذه الهرمونات ولكن العلاج بالإستروجين والبروجيستيرون يعكسان هذه العيوب ( Dey *et al.*, 2004).



الشكل (2-2) مكونات الكيسة الاريمية (1) الكتلة الداخلية الخلوية (ICM) (2) تجويف الكيسة الاريمية (3) الاديم الظاهر (Lubis & Halim, 2018).

## 9-2 الانغراس Implantation

يعد الانغراس أول تفاعل بيولوجي بين الكيسة الاريمية Blastocyst وبطانة الرحم Endometrium والتي تشتمل على تغيرات في بطانة الرحم حسب نوع المشيمة placenta وتتميز هذه التغيرات في البداية بزيادة نفاذية الاوعية الدموية الرحمية في منطقة الغرس ( Van Mourik *et al.*, 2009; Cha *et al.*, 2012). ويعتمد الغرس الناجح على التوازن بين مرحلة نمو الجنين نفسه والسلسلة المعقدة من الأحداث الجزيئية الخلوية التي تحدث في الرحم (Al-Zubaidi and Al-Safy , 2022). وتحدث عملية الانغراس بعد 6-7 أيام بعد الاخصاب ( Vigano *et al.*, 2003 ; Van Mourik *et al.*, 2009).

يعد الانغراس هو من الخطوات المهمة في تكاثر الثدييات للحصول على حمل ناجح، إذ أن الانغراس الناجح يتطلب حدوث تفاعلات متعاقبة بين الرحم والجنين وذلك ضمن مدة محددة وتعرف باسم نافذة الانغراس Window of implantation وأن حدوث أي خلل في التواصل بين الجنين والرحم سوف يؤدي إلى حدوث فشل الانغراس خلال هذه الفترة ( Ochoa-Bernal and Namiki *et al.*, 2018 ;Fazleabas , 2020). وتتكون عملية الانغراس من ثلاث مراحل ويمكن أن تتم هذه المراحل خلال نافذة الغرس (Dey *et al.*, 2009 ; Van Mourik *et al.*, 2009 ; Ochoa-Bernal and Fazleabas , 2020). يتكون الانغراس من ثلاث مراحل هي :

### 1- الانضمام Apposition

يدخل الجنين المبكر إلى تجويف رحم الام على شكل كرة تدعى التويطة Morula ويصبح كيساً أريمياً، عادة ما يكون موقع الانغراس واقعاً في الجدار العلوي من رحم الانسان، إذ يبدأ الانغراس بفقدان المنطقة الشفافة بعد حوالي (1-3) أيام من دخول التويطة الى تجويف الرحم استعداداً للالتصاق Attachment ، وتعد عملية الانغراس نوعاً من أنواع الالتهابات ، إذ يتم فيها حدوث زيادة نفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم بشكل ملحوظ في موقع التعلق عن طريق البروستاجلاندين Prostaglandins بواسطة انزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase (Cox) وأن زيادة البروستاجلاندين E2 (PGE2) في البطانة الظهارية للرحم والسدى في الفئران والبشر، يشير إلى دوره المهم في الارتباط ونفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم (Su and Fazleabas, 2015; Kim and Kim , 2017).

### 2- الالتصاق Adhesion / Attachment

يتم خلال هذه المرحلة التوسط لعملية الالتصاق الخلوي للكيسة الأريمية والخلايا الظهارية للرحم بواسطة جزيئات التصاق الخلية مثل Integrins و Selectins و Cadherins و Immunoglobulins (Mcewan *et al.*, 2009). واثناء مرحلة الانضمام Apposition يؤدي وجود الكيس الأريمي إلى زيادة مستويات Mucin (MUC-1) في البطانة الظهارية للرحم ولكن في بداية مرحلة الالتصاق يحفز الكيس الأريمي انقسام MUC-1 في موقع الغرس لتعزيز الارتباط الناجح (Ochoa-Bernal & Fazleabas, 2009; Paiva *et al.*, 2020). Mucin (Muc-1) هو بروتين سكري كبير وممتد ويتم التعبير عنه في مجموعة متنوعة من الانسجة الظهارية Epithelial tissue (Braga and Gendler, 1993).



وأن العديد من السيتوكينات ضرورية اثناء عملية الالتصاق ، والتي من اهم وظائفها هي جذب الكيس الأريمي الى موقع الانغراس والسيتوكين الأكثر صلة بالانغراس هو Leukemia inhibitory factor (LIF) ويلعب هذا السيتوكين دوراً مهماً اثناء الغرس البشري وبالإضافة الى ذلك ، يصل (LIF) إلى المستويات القصوى خلال المرحلة الافرازية المتوسطة والتي تكون خلالها بطانة الرحم تحت تأثير هرمون البروجستيرون ، وأظهرت الدراسات السريرية أن نقص LIF قد يكون مرتبطاً بالعقم عند النساء مما يدل على أهميته اثناء الغرس ( Paiva *et al.*, 2009 ; Ochoa-Bernal and Fazleabas 2020 ).

### 3- الغزو او الاختراق Invasion / Penetration

خلال مرحلة الغزو أو الاختراق تخترق خلايا الأرومة الغذائية ظهارة بطانة الرحم وتغزو سدى بطانة الرحم بهدف الوصول الى الأوعية الدموية للأم ، تبدأ خلايا الأرومة الغذائية في تطوير طبقات رقيقة تسمى الاقدام الغازية Invadopodia التي تنمو بين الخلايا الظهارية البطانية المجاورة وهي مخصصة لانحلال الغشاء القاعدي مما يسمح لخلايا الأرومة الغذائية بالانتشار في سدى بطانة الرحم ، تتكاثر خلايا الأرومة الغذائية وتتمايز إلى أرومة غذائية خلوية داخلية (CTB) Cytotrophoblast وأرومة غذائية مخلوية خارجية (STB) Syncytiotrophoblast ، تغزو الأرومة الغذائية الخلوية الخارجية (STB) ظهارة بطانة الرحم وهذا يسمى بالتخليق Syncytialization . في البشر، يتم دمج الكيس الأريمي داخل سدى بطانة الرحم بعد 8 أيام من حدوث الإباضة ، ويتم تغطية موقع الدخول بواسطة الفيبرين Fibrin ، اما في STB تظهر مساحات مملوءة بالسوائل تعرف باسم الجوبات وتظهر مفصولة بواسطة الترايبكولا Trabeculae ، ومما يؤدي إلى تحويل الـ STB إلى مادة تشبه الاسفنج ، وفي النهاية تتلامس الـ STBs مع الاوعية الدموية للأم ويحتجز دم الام داخل الجوبات ، ويتشكل نقل الاوكسجين والتغذية الأساسية للحمل المتطور ( الجنين / الجنين والمشيمة ) ، وتنمو الـ CTBs في ترايبكولا الـ STB لتشكيل الزغابات المشيمية الأولية والتي تتفرع إلى زغابات ثانوية وثالثية وتعرف هذه العملية بتكوين المشيمة Placentation ( Su and Fazleabas, 2015; Ochoa-Bernal and Fazleabas, 2020 ).

## 1.9.2 أنواع الانغراس Implantation Types

هنالك أنواع مختلفة من الانغراس وتعرف □

### 1- الانغراس المركزي Central implantation

يحدث الانغراس المركزي في الثدييات مثل الارانب Rabbits والقوارض Rodents والكلاب Dogs، في هذا النوع ينمو الكيس الأريمي ويتوسع بشكل كبير قبل الانغراس ومن ثم يتصل بمساحة كبيرة على قاع الرحم (Dey et al., 2004 ; Lee and Demayo , 2004).

### 2- الانغراس اللامركزي Eccentric implantation

في هذا النوع تكون الكيسة الأريمية صغيرة وغير ممتدة وتتشكل في هذا النوع غرفة الانغراس عن طريق غزو ظهارة الرحم وهي سمة من سمات الانغراس اللامركزي ويوجد هذا النوع في الفئران Mice والجرذ Rat (Dey et al., 2004).

### 3- الانغراس البيني او الخلالي Interstitials implantation

في هذا النوع تخترق الكيسة الأريمية الظهارة الرحمية وتنغرس في النسيج الضام تحت الظهارة ويتم اغلاق الفتحة التي أحدثها الانغراس الخلالي أو البيني بواسطة جلطة دموية وينمو الجنين في جدران الرحم ، بينما في بعض أنواع الثدييات يكون تكوين الجنين في تجويف الرحم وليس داخل جدار الرحم ويتواجد هذا النوع في الإنسان وبعض أنواع القروود (Dey et al., 2004; Bazer et al., 2009).

## 2.9.2 تأثير هرمون الاستروجين والبروجسترون في عملية الانغراس

لتحقيق الانغراس الناجح يجب أن يخضع الرحم لعملية إعادة تشكيل هيكلية ووظيفية ، ويعد الاستروجين والبروجسترون الهرمونان الرئيسيان اللذان يتوسطان هذه التغيرات ، اذ يرتبط هرمون الاستروجين والبروجسترون بمستقبلاتهما النووية ، ويوجد شكلين أسويين من مستقبلات البروجسترون (PR-A و PR-B) ، والاستروجين أيضاً يوجد له شكلين أسويين ( $Er\alpha$  و  $Er\beta$ ) ، في السنوات الأخيرة قدمت نماذج الفئران المعدلة وراثياً معلومات لفهم أدوار هرمونات الستيرويد المبيضية اثناء انغراس الجنين ، وأن مستقبل PR-A ضروري للانغراس لأن الفئران التي تفتقر إلى كل من PR-A و PR-B تكون عقيمة ، في حين إن الفئران التي تفتقر فقط الى PR-B تتمتع بخصوبة طبيعية ، بينما مستقبل  $Er\alpha$  هو الوسيط

الأساسي لعمل الاستروجين ، وان البروجسترون يلعب دوراً محورياً في عملية الانغراس لأنه يسمح للرحم بدعم نمو الجنين بواسطة تحديد التغيرات الخلوية في بطانة الرحم والبروتين المفرز استجابةً للهرمونات الستيرويد المبيضية (Mote *et al.*, 2006 ; Lee *et al.*, 2012; Kim and Kim, 2017).

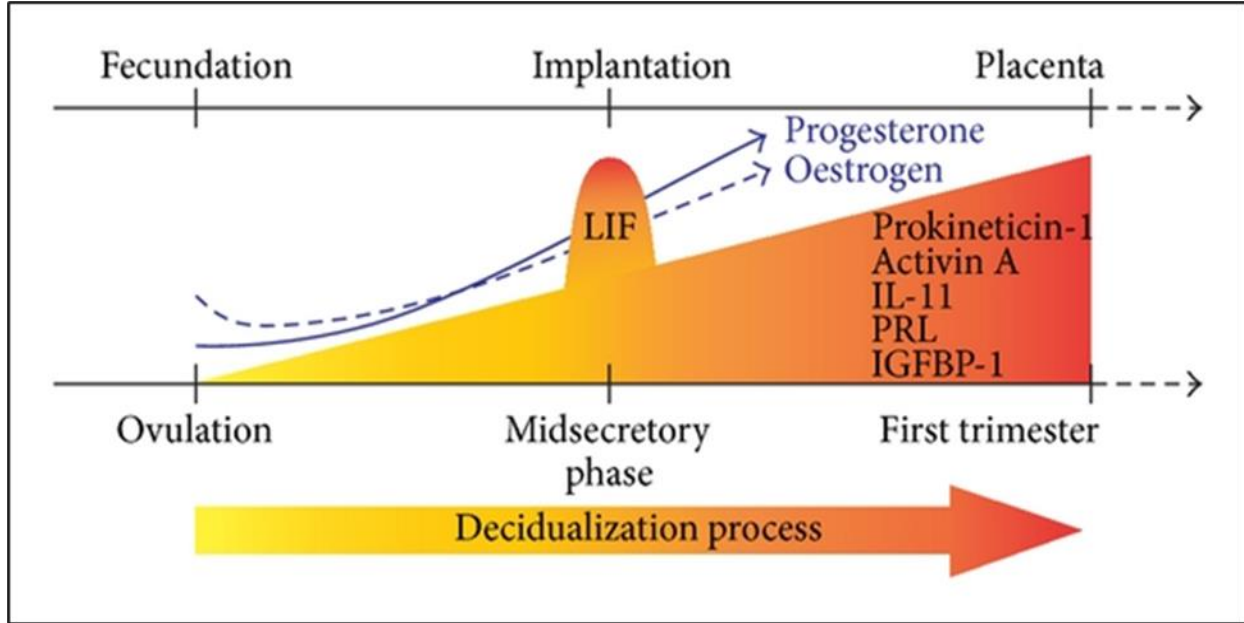
تخضع المرحلة التكاثرية (الجريبية) لتأثير ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين بسبب نمو جريبات المبيض مما يؤدي الى تكاثر الظهارة والسدى وبطانة الأوعية الدموية للتسبب في تجديد بطانة الرحم ( Cha *et al.*, 2012). وقد لوحظ ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين قبل مرحلة الانضمام ، على الرغم من أن الاستروجين يمكن أن يحفز تقبل الرحم ، إذ تظل نافذة الانغراس مفتوحة لفترة طويلة عند مستويات هرمون الاستروجين المنخفضة ولكنها تغلق بسرعة عند المستويات الأعلى في نموذج الفأر ، ويتحسن تقبل الرحم عندما تنخفض مستويات هرمون الاستروجين خلال فترة ما قبل الانغراس في المرضى الذين يخضعون للإخصاب في المختبر ونقل الأجنة (Lee *et al.*, 2012 ; Kim and Kim , 2017).

## 10-2 تكوين النسيج الساقطي Decidualization

هي عملية تحول بطانة الرحم إلى نسيج ساقطي متميز شكلياً ووظيفياً ( Salamonsen *et al.*, 2003). وهذا التحول الذي تخضع له الخلايا السدى الرحمية لاستيعاب الجنين أثناء تأسيس حمل ناجح (Ochoa-Bernal and Fazleabas.,2020). إذ يلعب الساقط دوراً رئيسياً في إثبات الحمل والحفاظ عليه (Su and Fazleabas, 2015). وتتميز هذه العملية بتمايز خلايا انسجة بطانة الرحم ( خلايا شبيهة بالأرومة الليفية ) الى خلايا ساقطية ( الخلايا الظهارية المستديرة ) أثناء الدورة الشهرية والحمل . وفي البشر، تبدأ هذه العملية في المرحلة الافرازية المتوسطة لكل دورة شهرية نتيجة لارتفاع مستويات هرمونات المبيض – الاستروجين والبروجسترون ، وفي حالة حدوث الحمل ، فان المستويات المرتفعة من البروجسترون ستحافظ على الساقط لضمان استمرار الحمل (Ochoa-Bernal and Fazleabas, 2020).

وخلال هذه العملية يتم تحويل ظهارة بطانة الرحم والأوعية الدموية والسدى إلى نسيج متخصص يسمى النسيج الساقطي (Vinketova *et al.*, 2016) Decidual tissue وكما يوضح الشكل (2-2) التمثيل الزمني لعملية التبويض تبدأ بعد مرحلة الإباضة من الدورة الشهرية وتتقدم خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل ، وتزداد مستويات هرمون البروجسترون والاستروجين حتى نهاية الحمل ، بينما تزداد عوامل التساقط المتمثلة ب ( Prolactin , Interleukin 11 (IL-11) , activin A , prokineticin-1 , and Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) ) في الأشهر الثلاثة

الأولى من الحمل حتى التكوين الكامل للمشيمة ، وأما (Leukemia inhibitory factor (LIF) هو عامل تكوين النسيج الساقطي يبلغ ذروته في الانغراس (Vinketova *et al.*, 2016).



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

ويعرف الساقط باسم نسيج الرحم الأمومي والذي يلعب دوراً في حماية الجنين من التعرض لهجوم من قبل الخلايا المناعية للأم (Mori *et al.*, 2016). ونوع الخلية الرئيسية في الساقط Decidue هي الخلايا السدوية لبطانة الرحم Endometrial stromal cell ويعتبر التمايز السدوي وتكوين الأوعية الدموية أثناء عملية تكوين الساقطي Decidualization ضروريين لتأسيس الحمل والحفاظ عليه، وتستضيف بطانة الرحم مجموعة ديناميكية من الخلايا بما في ذلك الخلايا المكونة للدم Hematopoietic cells التي يمكن أن تلعب دوراً في الانغراس Implantation وتلعب الخلايا البلعمية Macrophages والخلايا الليمفاوية Lymphocytes والكريات البيض الساقطية decidual leukocytes دوراً أيضاً أثناء عملية تكوين الساقطي Decidualization ، من بين هذه الكريات البيض ، تعتبر قاتلات الرحم الطبيعية Uterine Natural killers (UNK) هي الأكثر مشاركة في التحمل المناعي للأم (70% من الخلايا المناعية الساقطة) وهي موجودة في بطانة الرحم البشرية خلال الدورة وتصبح نشطة وتزداد بشكل كبير خلال عملية التكوين الساقطي Decidualization وهي وفيرة حول الشرايين الحلزونية والغدد البطانية الرحمية لدعم إمداد الدم للأم ، أما الكريات البيض الوحيدة Monocytes فهي ثاني أكبر مكون من الكريات البيض داخل الساقط Decidua (Ochoa-Bernal and Fazleabas, 2020).

وتكون الخلايا الساقطية Decidual cells خلايا متعددة الصبغيات كبيرة ومتعددة النواة، غنية بالكلايوجين والدهون ، ويحتوي الساقط على عدد كبير من الخلايا المناعية للأم (Mori et al., 2016). وجميع أجزاء الساقط البشري Human decidua تحتوي على مجموعة من الخلايا وتكون هذه الخلايا على ثلاثة أنواع أساسية : الخلايا البشرية الساقطة الكبيرة (LDC) Large decidual cells والخلايا البشرية الساقطة الصغيرة (SDC) Small decidual cells والخلايا الحبيبية لبطانة الرحم البشرية Endometrial Granulated cells (EGC) (Mikhailov , 2003).

يصنف النسيج الساقطي Decidual tissue إلى ثلاثة أنواع مختلفة في رحم الإنسان أثناء الحمل: منطقة الساقط التي تقع مباشرة تحت موقع الانغراس وتشكل الساقط القاعدي Decidual basalis ، والمنطقة التي تغطي الجنين النامي وتفصله عن تجويف الرحم تسمى الساقط المحفظي Decidual capsularis وما تبقى من الساقط يدعى الساقط الجداري Decidual parietalis ، ويمكن غزو كل من الساقط القاعدي والساقط المحفظي بواسطة الأرومة الغازية والزغابات المشيمية ولكن فقط الساقط القاعدي Decidual basalis يدعم تكوين المشيمة القرصية Discoid placenta في منتصف الحمل وأخره بينما تتعرض بقية الأنسجة للانحلال والتفسخ في وقت لاحق من الحمل (Su and Fazleabas, 2015).

## 1.10.2 وظائف النسيج الساقطي

يوجد العديد من الوظائف لخلايا النسيج الساقطي ومنها :-

- 1- السيطرة على الالتهابات Inflammation (Mikhailov , 2003).
- 2- نمو الأرومة الغازية Trophoblast وامتدادها داخل الرحم وحماية الأم من النشاط الايضي للجنين (Mikhailov, 2003).
- 3- يوفر الدعم الغذائي للجنين النامي قبل تكوين المشيمة وبطانة الرحم المتساقطة تلعب دورا أساسيا في حماية الجنين من الرفض المناعي للأم (Okada et al., 2018).

## 11.2 التكوين الجنيني للكبد Embryonic Development of the Liver

التطور الجنيني للكبد هو عملية متعددة المراحل قد تتأثر بحالة الايض للجنين والام وأي خلل في هذه العملية سوف ينتج عنه علامات سريرية ذات صلة بنمو الكبد الناقص عند الولادة او بعدها (Mohammadzadeh *et al.*, 2019). يتشكل الكبد من طبقة الاديم الباطن Endoderm layer وهذه الطبقة هي احدى الطبقات الجرثومية الثلاث التي تشكلت أثناء تكوين المعيدة Gastrulation، وبين اليوم الجنيني 6.5 – 7.5 من عمر الجنين وأثناء عملية تكوين المعيدة تتكون الطبقات الجرثومية الثلاث وهي الاديم الظاهر Ectoderm والاديم المتوسط Mesoderm والاديم الباطن Endoderm من كتلة الخلايا الداخلية (ICM) Inner cellular mass ومن بعد ذلك يتشكل أنبوب امعائي بدائي ينقسم إلى ثلاث مناطق هي المعى الأمامي Foregut والمعى المتوسط Midgut والمعى الخلفي Hindgut (Zierow, 2018).

تتطور الارومات الكبدية Hepatoblasts والظهارة الصفراوية Biliary epithelium من المعى الأمامي بينما خلايا كوبفر Kupffer cells والخلايا النجمية stellate cells والخلايا البطانية الحبيبية Sinusoidal endothelial cells من المعى المتوسط (Zorn, 2008). في اليوم التاسع من عمر الجنين تقريباً يبدأ الرتج الكبدي Liver diverticulum بالظهور وهو أول علامة مورفولوجية للكبد الجنيني وهو جيب خارجي من ظهارة المعى الامامي البطنية السميكة المجاورة للقلب النامي للجنين ويكون الرتج الكبدي على شكل انبعاث انبوبي يمتد بداخل الـ Mesoderm (Zierow, 2018).

عند اليوم الثاني عشر من عمر الجنين تظهر البراعم الخلوية بالتشكل والنمو مكونة خلايا المتن الكبدي البدائي وتمتد بشكل حبال قصيرة وكتل متداخلة على شكل شبكة تضم احيازاً دموية وتبدأ اشباه الجيوب Sinusoids الدموية البدائية بالتمايز بشكل احياز دموية غير منتظمة ويظهر أيضاً في هذا اليوم الفص الأيمن والفص الايسر للكبد، بينما في اليوم الثالث عشر من عمر الجنين تبطن اشباه الجيوب الدموية بخلايا طلائية بدائية Epithelial cells وكلما كبر الجنين كلما ازدادت اشباه الجيوب الدموية تمايزاً ووضوحاً ( ; Zierow, 2018; Sadler, 2012; Si-Tayeb *et al.*, 2010).

تبدأ الاوردة المركزية بالظهور في اليوم السادس عشر من الحمل بهيئة احياز ضيقة، ويبدأ الكبد بالظهور كتركيب كروي في هذا العمر ويحتل معظم تجويف البطن ومكون من أربع فصوص، وفي اليوم العشرون من عمر الجنين تظهر المناطق البابية والتي تحوي فرعاً من الوريد البابي وفرعاً من الشريان الكبدي وقناة صفراوية ووعاء لمفي (Zorn, 2008).

## 12-2 التكوين الجنيني للكلى Embryonic Development of the Kidney

تنشأ الكلى من المنطقة الواقعة قرب الجهة الظهرية الخلفية Dorsal and posterior من جدار جسم الجنين والتي تدعى بطبقة الأديم المتوسط الوسطية Intermediate mesoderm، وتسمى الوحدات الوظيفية بالوحدات الكلوية Nephrons والأخيرة تتكون من عدة تراكيب وهي الكبيبات Glomeruli والنيبيبات Tubules فضلا عن زوج من القنوات الطويلة Longitudinal ducts (Gubhaju and Black, 2005; Faa et al., 2012).

يحدث تكوين الكبيبة من امتداد خارجي بشكل كوبي ينشأ من النبيب الكلوي، يحتوي على عقدة من اوعية شعيرية وهي الكبيبة Glomerulus وعند ذلك يسمى هذا الامتداد بالمحفظة الكلوية او محفظة بومان Bowman's capsule، تتواجد سليفات الكبيبات مرتبطة بالجوف العام وتدعى حينها بالكبيبات الخارجية External glomeruli لغرض تمييزها عن الكبيبات الداخلية Internal glomeruli والأخيرة تحاط بدورها بجزء من النبيب الكلوي لغرض تكوين الجسيمة الكلوية Renal corpuscle (Li et al., 2021).

□ خلال عملية التكوين الجنيني Embryonic development للكلى توجد ثلاث مراحل تطورية

### 1- الكلى الامامية Pronephros

تعد أول الأعضاء الاخراجية التي تظهر في المرحلة الجنينية وتظهر الكلى الامامية في بداية الأسبوع الرابع من التطور وتنشأ من الأديم المتوسط الوسطي في منطقة عنق الرحم للحبل الكلوي وتتركب الكلى الامامية في الإنسان من حوالي (7-10) أزواج من النبيبات تدعى نبيبات الكلى الامامية Pronephric tubules، يعد نوع الاجنة سبباً في تحديد مواقع واوقات ظهور نبيبات الكلى الامامية، أذ تظهر بعمر 36 ساعة حضانة في اجنة الدجاج بشكل تراكيب مزدوجة ومرتبة Segmentation أما بالنسبة لأجنة الفئران يظهر نبيب الكلى الامامية وقناتها في اليوم العاشر من عمر الجنين معلقة في الجوف Coelom (Scott et al., 2016).

### 2- الكلى الوسطية Mesonephros

تظهر الكلى الوسطية Mesonephros ممتدة على جانبي الجنين خلال فترة اختفاء الكلى الامامية وتبدأ بالاستطالة بعد بدأ نبيباتها بالظهور وتصبح فاقدة لارتباطها في الجوف فتكون على شكل حرف S وتحتوي في نهايتها على كبيبات Glomeruli تحاط بمحفظة بومان Bowman's capsule ويطلق على



الاثنان اسم جسيمة الكلية الوسطية Mesonephric corpuscle، أما القناة الجامعة والمسماة قناة وولف Wolffian duct او قناة الكلية الوسطية Mesonephric duct فتدخل اليها نهاية النبيب الثانية ( Sadler, 2012).

تنشأ الكلية الوسطية الى الخلف من الكلية الأمامية في الثدييات وعلى طول الحرف البولي التناسلي Urogenital ridge وتكون نبيباتها اكثر طولاً وعداداً، وتعد نبيباتها وظيفية أي تمتاز بعملها خلال الفترة الجنينية، في أجنة الثدييات نبيبات الكلية الوسطية تكون بشكل كتل خلوية كروية يتزايد ظهورها في اتجاه خلفي وتنشأ من الحبل المكون للكلية. ان الكلية الوسطية ونبيباتها تزداد في الحجم وتعود الزيادة المذكورة إلى قابلية المشيمة على النفاذية ( Marija et al., 2004 ; Sadler , 2012 ).

اما في الإنسان وخنزير غينيا والقطط تكون الكلية الوسطية صغيرة، بينما في الجرذ والأرنب والفأر والخنزير تكون كبيرة ونبيباتها في غاية الالتفاف والتمايز وإن حجم الكلية الوسطية يكون بالاعتماد على نوع المشيمة ، وتضم الكلية الوسطية بعد تكوين اغلب نبيباتها وهذا الضمور يكون أمامياً وخلفياً ( Cebrian et al., 2004 ).

### 3- الكلية البعيدة Metanephros

يبدأ ظهور الكلية البعيدة بعد أن تضمحل الكلية الوسطية وقسم منها ينشأ من الاديم المتوسط الوسطي ويدعى النسيج حين ذلك بالنسيج المولد للكلية البعيدة Metanephrogenic tissue، والنبيبات الجامعة وهي القسم الاخر يحدث تكوينها عندما يتكون برعم الحالب Ureteric bud، وهذا بدوره ينمو من قناة الكلية الوسطية (من جدارها الوسطي الظهري ) ، بعدها يدخل البرعم الى النسيج المولد للكلية البعيدة وتتسع نهايته مكوناً بذلك الحوض البدائي Primitive Pelvis وهو ما يمثل كأس الكلية الكبيرين Galyces وعندما ينفذ كل كأس من خلال النسيج المولد للكلية سوف يتكون برعمان جديان ينقسم كل منهما إلى نبيبات وهذه بدورها تنقسم لتكون كؤوس صغيرة Minor calyces لحوض الكلية، وتتكون الاهرامات الكلوية Renal Pyramids من استطالة النبيبات الجامعة، أرومات الكلية البعيدة تكون محمولة بواسطة برعم الكلية البعيدة وهو ينمو باتجاه الامام ومنه يتكون كل من حوض الكلية والحالب . ( Marija et al., 2004 ; Sadler, 2012 ).

اثناء الحياة وبعد المرحلة الجنينية في الطيور Birds والثدييات Mammals والزواحف Reptiles تعد الكلية البعيدة هي الكلية الوظيفية ، وفي كل من اللبائن والطيور في المراحل المبكرة تهاجر الكلية البعيدة نحو



الأمام والتغيرات التي تحصل في الكلية البعدية تكون بعد النهاية الخلفية للكلية المتوسطة ، أي أن تكونها هو بنفس مستوى الكلية المتوسطة في أسفل الظهر في الثدييات ( Little *et al.*,2012 ; Balinsky, 1981 ).

## 2-13 التراكيب النسجية للأعضاء المدروسة

### 2.13.2 الرحم Uterus

الرحم هو عضو عضلي مجوف في الجهاز التناسلي الانثوي ويكون كمثري الشكل ومسؤول عن مجموعة متنوعة من الوظائف مثل الحمل والحيض والمخاض والولادة ، ويكون تجويفه على شكل مثلث مقلوب، ويقع الرحم في حوض الانثى بين المثانة البولية من الأمام والمستقيم من الخلف ، وينقسم الرحم في الانثى إلى أربعة اقسام تشريحية رئيسية من الأعلى إلى الأسفل : القاع Fundus ويمثل النهاية العليا لجسم الرحم وهي منطقة واسعة وتمتد من هذه المنطقة قناتا فالوب Fallopian tubes ، وجسم الرحم Body uterus وهو الجزء الرئيسي من الرحم ويبدأ مباشرة أسفل مستوى قناتي فالوب ويستمر نزولاً الى البرزخ Isthmus (Ludmir and Sehdev, 2000). وعنق الرحم الذي يمتد نزولاً من البرزخ ويفتح في المهبل Vagina يدعم الرحم بالعديد من الاربطة بما في ذلك رباط الرحم والمبيض The utero-ovarian ligament والاربطة المستديرة Round ligament ، والاربطة الرحمية العجزية Uterosacral ligament ويتم دعمه أيضا (بشكل أقل) بواسطة الحجاب الحاجز الحوضي The pelvic diaphragm ويعمل الرحم على تغذية البويضة المخصبة The fertilized ovum التي تمر عبر قناة فالوب ويستلم الرحم الدم من شرايين الرحم والمبيض، والشرايين الرحمية Uterian arteries هي الأوعية الدموية الرئيسية التي تمد الرحم بالدم والتي تلعب الشرايين الرحمية دوراً أساسياً في الحفاظ على امدادات الدم أثناء الدورات الحيضية وأثناء الحمل ومن ثم تنغرس البويضة المخصبة في بطانة الرحم حيث تستلم الغذاء من هذه الاوعية الدموية والتي يتم تطويرها لهذا الغرض مع نمو الجنين ونضجه ويتمدد الرحم لاستيعاب الجنين النامي أثناء المخاض الطبيعي ، وينقبض الرحم مع توسع عنق الرحم وينتج عن ذلك الولادة ( Guyer *et al.*, 2020).

□ يتكون جدار الرحم نسيجياً من ثلاث طبقات من الداخل إلى الخارج (Guyer *et al.*, 2020)

## 1- بطانة الرحم Endometrium

هي عبارة عن غشاء مخاطي غدي تقوم بتكوين الطبقة الظهارية الداخلية لتجويف الرحم وتتكون من طبقة سطحية واحدة من ظهارة عمودية Single layer columnar epithelium تحتوي على خلايا مهدبة وإفرازية Ciliated and Secretory cells ، تحتوي على العديد من الغدد الأنبوبية التي تمتد إلى عمق السدى وأن امدادات الدم لهذه الطبقة غنية وتتكون من الشرايين الصغيرة التي تمتد صعوداً من الطبقة القاعدية لبطانة الرحم ، مما يؤدي إلى دخول شبكة واسعة من الشرايين الملتفة بإحكام ، تخضع بطانة الرحم لتغيرات دورية من الحيض حتى سن اليأس وبشكل عام شهرياً وذلك استجابة لهرمونات المبيض ovarian hormones ، يزداد سمك السدى Stroma بعد الحيض أثناء الطور الجريبي أو التكاثري Follicular or Proliferative phase للدورة استجابة لتحفيز الاستروجين (Ludmir and Sehdev, 2000). تصبح الشرايين الملتفة أطول وأكثر استقامة لكنها تبقى في الثلثين السفليين من بطانة الرحم، بعد فترة وجيزة من الإباضة عندما يتم إطلاق البروجسترون Progesteron من الجسم الأصفر في المبيض ، تتطور بطانة الرحم إلى المرحلة الإفرازية أو الأصفرية Secretory or Luteal phase ، تحدث مرحلة الحيض عندما لا يكون هناك إخصاب ، ينهار الجسم الأصفر Corpus luteum وتنخفض مستويات البروجسترون . استجابة لذلك، تنقبض الشرايين الملتفة مما يؤدي إلى ابيضاض بطانة الرحم السطحية وتتوقف الغدد عن إنتاج الإفرازات ويحدث فقط في السائل الخلالي أو البيني Interstitial fluid وبالتالي تنقل بطانة الرحم. تنغلق الشرايين الموجودة في بطانة الرحم السطحية لكن الأوعية في الطبقة القاعدية تستمر، يأتي الحيض نتيجة لانقباض الشرايين لفترة وجيزة وانفجار الأوعية السطحية (الشرايين والأوردة) مما يؤدي إلى إطلاق الدم في السدى الذي يمر بعد ذلك إلى تجويف الرحم. تتكون إفرازات الدورة الشهرية من تغير في الدم الشرياني والدم الوريدي، في حالة الحيض الطبيعي لا تتشكل جلطات الدم بسبب عمل الانزيمات المحللة للبروتين في سائل الدورة الشهرية (Guyer et al., 2020).

## 2- عضل الرحم Myometrium

هي الطبقة الوسطى من جدار الرحم وهي طبقة سميكة مكونة من عضلات ملساء. تحتوي الطبقة العضلية للرحم على طبقتين من العضلات الملساء الداخلية مرتبة بشكل دائري والأخرى الخارجية تظهر بشكل الياف طولية ويوجد بين كلتا الطبقتين طبقة وعائية Vascular stratum مكونة من نسيج ضام Connective tissue مع كمية قليلة من الياف الكولاجين وشرايين وأوردة وفيرة. يكون سمك عضل الرحم أكبر في الإناث غير الحوامل من أولئك الإناث الذين لديهم حمل متقدم، وفي هذه الحالة سوف تشكل

الياف العضلات من عضل الرحم غطاء رقيق Thin tunica نتيجة للتوسع الذي حصل في الرحم أثناء الحمل، وتمتلك طبقة عضل الرحم وظيفة مقلصة أثناء الولادة (Flamini *et al.*, 2020; Guyer *et al.*, 2020).

### 3- ظهارة الرحم Perimetrium

وهي الطبقة الخارجية الرقيقة والتي تتكون من خلايا ظهارية Epithelial cells (Guyer *et al.*, 2020).

### 2.13.2 المبايض Ovaries

المبييض هو عضو مزدوج صغير الحجم يكون شكله بيضوي يقع في الجدار الجانبي للتجويف الحوضي في كل جانب من جانبي الرحم ويرتبط بالرباط العريض Brood ligament للرحم عن طريق مسراق المبييض Mesovarium في منطقة النقيير Hilum، وهذه المنطقة هي منطقة دخول الاوعية الدموية والليمفاوية إلى المبييض ويستمر مع ما يسمى بالسدى Stroma وهو النسيج الاساس للمبييض (احمد ، 2019; Ali *et al.*, 2022).

يتألف المبييض من طبقة خارجية تسمى القشرة Cortex وطبقة داخلية تسمى اللب Medulla وتكون قشرة المبييض عند المرأة البالغة محتوية على الجريبات المبيضية Follicles في مراحل مختلفة من التطور، يتكون المبييض في الانسان في الاسبوع الخامس من عمر الجنين خلال المرحلة الجنينية ويحصل له زيادة في حجم النسيج Hyperplasia وفي الأسبوع التاسع من الحمل يتمايز المبييض (Ali *et al.*, 2022).

اما بالنسبة للحيوانات المختبرية مثل الجرذان تكون مبايضها صغيرة ذات شكل كلوي أو بيضوي، بالإضافة الى ذلك تكون متواجدة بشكل مدمج في كتله من الانسجة الضامة والدهون ، وتوجد عند الجانب الذيلي للكليتين ، على العكس من ذلك يكون المبييض في خنزير غينيا واقعا جانبيا بالنسبة للكليتين (Hargaden and Singer, 2012; Ali *et al.*, 2022).

أما نسيجيا فيكون المبييض محاط بطبقة من الظهارة المكعبة البسيطة Simple cuboidal epithelium ومباشرة اسفلها تقع طبقة من النسيج الضام الكثيف تدعى Albuginea tunica، ويتكون المبييض من منطقتين متميزتين هما الطبقة الخارجية تسمى القشرة والطبقة الداخلية تسمى اللب وتتألف الطبقة

الداخلية من نسيج ضام كثيفي مرن مفكك يدعى السدى ويكون غنياً بالأعصاب والاعوية اللمفية والدموية وبالإضافة الى ذلك يحتوي ايضا على الياف عضلية ملساء مبعثرة، بينما طبقة القشرة فتتألف بدورها من نسيج متماسك اكثر من اللب وذلك لأنه يكون محتوياً على الجريبات المبيضية وأرومات ليفية وشبكة من الياف النسيج الضام ، ويمكن تتميز الجريبات المبيضية خلال مراحل مختلفة من نموها، وذلك لأن في مرحلة ما قبل البلوغ تظهر الجريبات الابتدائية او الأولية Primordial follicle ، بينما في مرحلة النضج الجنسي فيمكن ملاحظة الجريبات الناضجة والنامية Mature and developing follicles ونواتجها النهائية مثل الأجسام الصفراء Lutea corpora بالإضافة الى الجريبات الرتقية atretic follicles (Sokkary and Dietrich, 2018 ; Ali et al., 2022).

### 3.13.2 الكبد Liver

إن الكبد هو اكبر غدة في الجسم لونه بني محمر، يقع في تجويف البطن أسفل الحجاب الحاجز تحت الضلوع اليمنى (Mirzaali o'g'li et al., 2022). يحتوي الكبد على أربعة فصوص هي الفص الأيمن Right lobe والفص الأيسر Left lobe وكذلك الفص المذنب Caudate lobe والفص المربع Quadrate lobe بينما يقع الفص المذنب بين الفصين الأيمن والأيسر (Hildebrandt et al., 2021). يتلقى الكبد الدم المؤكسج من القلب عن طريق الشريان الكبدي (Hepatic artery (HA) ويأتي الدم الغني بالمغذيات من الجهاز الهضمي عبر الوريد البابي (Portal vein (PV) (Lorennet et al., 2020).

يؤدي الكبد وظائف متنوعة ومتعددة تعتبر حاسمة للحفاظ على التوازن الفسيولوجي، يتلقى الدم من الأمعاء ويتحكم في محتوى الايض في الجسم وذلك عن طريق تخزين العناصر الغذائية الممتصة بعد الاكل واخراجها بطريقة منظمة، اذ يحافظ الكبد على مستويات ثابتة من الجلوكوز في الدم طوال اليوم بالإضافة الى ذلك يؤدي الكبد دوراً مهماً في إزالة السموم وكما يشكل خط دفاع حاسم ضد مسببات الأمراض والمواد الغريبة الأخرى ويؤدي وظائف أخرى متمثلة في انتاج حمض الصفراء ويؤدي أيضا وظائف الغدد الصماء في افراز الهرمونات، كما يعد الكبد موقع لتخليق البروتينات الرئيسية في الجسم، اذ يقوم بإنتاج نسبة كبيرة من البروتينات المنتشرة في الجسم بما في ذلك الألبومين وعوامل تخثر الدم (Ben-Moshe et al., 2019).

يتكون الكبد من وحدات تشريحية ووظيفية تدعى الفصيصات الكبدية Hepatic Lobules تكون هذه الفصيصات سداسية الشكل ويدخل اليها الدم عن طريق تفرعات الثالث البابي (الشريان البابي Portal

artery، الوريد البابي Portal vein، قناة صفراء Bile duct ( التي تتدفق شعاعيا إلى الداخل نحو الوريد المركزي Central vein الذي يقع في مركز كل فصيص عن طريق اشباه الجيوب الكبدية Sinusoids، ويتم ترتيب خلايا الكبد Hepatocytes بشكل صفائح تمتد على محور الفصيصات (Mirzaali o'g' et al., 2022).

وتشكل خلايا الكبد Hepatocytes الجزء الأكبر نحو 60% من الكبد وهي خلايا كبيرة ذات شكل متعدد الأضلاع وتكون هذه الخلايا على اتصال مع الشعيرات الدموية أليبية Sinusoidal capillaries والقنوات الصفراوية Bile ducts فتكون ذات قطبين مختلفين، ويحتوي سطحها على زغابات Microvilli، تكون نواتها في الغالب دائرية أو بيضوية ذات أحجام مختلفة، وهذه الخلايا مزودة بالعضيات الخلوية كباقي خلايا الجسم، إذ تشارك هذه الخلايا بعمليات التصنيع والتخزين والتمثيل الغذائي والافراز (Mirzaali o'g'li et al., 2022).

يتكون الكبد من أنواع مختلفة من الخلايا منها الخلايا البطانية الجيبية للكبد Liver Endothelial Sinusoidal Cells (LESC) وهي الخلايا المبطنة لأشباه الجيوب الكبدية ولها العديد من الأدوار الفسيولوجية المهمة بما في ذلك تسهيل النقل ثنائي الاتجاه للمواد الأساسية Substrates بين الدم وخلايا الكبد Hepatocytes وتنظيم الوظيفة المناعة والعديد من الوظائف الأخرى، والخلايا النجمية الكبدية Hepatic Stellate cells (HSCS) وهي خلايا موجودة داخل مساحة دايس Disse التي تساهم بالعديد من الوظائف منها إنتاج الكولاجين وهذا النوع من الخلايا يشارك في بدء تطور تليف الكبد في حال حدوث خلل فيه. وكذلك خلايا كوبفر Kupffer cells وهي الخلايا البلعمية الكبدية المتواجدة داخل تجويف أشباه الجيوب الكبدية هي تنتج البروتينات ومختلف أنواع السيتوكينات كجزء من الاستجابة المناعية وتكون ذات فعالية نشطة في معظم امراض الكبد (Hunt et al., 2019).

#### 4.13.2 الكليتان Kidneys

الكلية هي عضو تتواجد في الفقاريات وتشبه في شكلها حبة الفاصوليا وتقع على جانبي العمود الفقري في الجزء الخلفي من البطن، ويكون موقعها بشكل غير متماثل داخل الجسم وهذا راجعاً الى وجود الكبد الذي يؤدي الا ان تصبح الكلية اليمنى أكثر انخفاضاً من الكلية اليسرى التي تكون أطول قليلاً واطل عرضاً إلى حد ما من الكلية اليمنى (Radi, 2019).

تظهر الكليتان بلون بني محمر ومغلقة بكبسولة ليفية ناعمة ويوجد خارج الكبسولة الكلوية طبقة من الدهون تحيط بالكليّة تدعى هذه الطبقة من الدهون بالدهون حول الكلى Perinephric fats وتستقبل الكليتان أكثر من 1 لتر من الدم في الدقيقة، وهذا يمثل أكثر من 20% من النتاج القلبي، ويتم توفير الدم لكل كليّة عن طريق الشريان الكلوي Renal artery وينشا الشريان الكلوي الأيمن عند مستوى اعلى قليلا من الشريان الكلوي الايسر ومع اقترابها من نقيير الكلى Renal hilum ينقسم كل شريان كلوي إلى قسم امامي Anterior وقسم خلفي Posterior، تحتوي الكلى على حوض الكليّة Renal Pelvis (Mahadevan, 2019).

تؤدي الكليتان العديد من الوظائف المهمة في الجسم إذ تلعب دورا أساسيا في التوازن الطبيعي Normal homeostasis والمحافظة على المحتوى المائي الطبيعي في الجسم عن طريق افراز الماء والالكتروليتات من خلال تنظيم تركيز الماء والصدويوم والبوتاسيوم والكالسيوم والفوسفات والهيدروجين بإحكام للحفاظ على حجم الخلايا الطبيعي والوظيفة الخلوية، وكما تساهم الكليتان في افراز المواد المختلفة التي تنشأ في الكبد من عملية التمثيل الغذائي الطبيعي بالإضافة الى ذلك تفرز المركبات الدوائية والمركبات السامة في البول، كما تؤدي دورا فعالاً في تنظيم ضغط الدم عن طريق نظام الرنين-أنجيوتنسين-الدوستيرون (Renin-angiotensin-aldosterone system) وإنتاج هرمون الاريثروبويتين وهو هرمون تفرزه الكليّة في حالة نقص الاوكسجين، إذ يتحكم في عملية تكوين كريات الدم الحمراء من نخاع العظم، بالإضافة الى دور الكلى في تنشيط فيتامين D الى الشكل الفعال (Gilbert et al., 2022).

يتكون حوض الكليّة من النقاء اثنين أو ثلاثة كؤوس رئيسية وكل كاس كبير Major calyx يتألف من النقاء عدد مختلف من الكؤوس الصغيرة Minor Calyces ويحيط كل كاس صغير بمجموعة من ثلاث أو اربع حليمات كلوية Renal papillae، تتكون الكليّة من طبقتين هما القشرة Cortex واللّب Medulla وتقع الكبيبات والنيبيبات الملتوية في منطقة القشرة بينما تحتوي منطقة اللّب على حلقة هنلي Loop of Henle والقناة الجامعة Collecting duct (Lum et al., 2022).

تتألف الكليتان في البشر من حوالي مليون نيفرون Nephron والنيفرون هو الوحدة الوظيفية والتشريحية للكلى، ويتكون النيفرون من وحدة ترشيح هي الكبيبة Glomerulus والتي تتألف من شعيرات دموية وتنشأ هذه الشعيرات الدموية الكبيبية Glomerular capillaries من الشرايين الواردة وهي تعد ذات قدرة عالية على تحمل الضغوط الهيدروستاتيكية العالية والتي تعد قوة دافعة رئيسية لترشيح الدم، حيث يتم جمع الدم من الشعيرات الدموية الكبيبية الى الشرايين الصادرة وتتصل الكبيبة بالنيبيب الملتوي القريب

Proximal convoluted tubule المسؤول عن إعادة امتصاص اغلب العناصر الغذائية وحوالي ثلثي الإلكتروليتات والماء بالإضافة الى افراز مجموعة من الأنيونات والكاتيونات العضوية Organic anions and cations ثم يتصل النبيب القريب بحلقة هنلي والذي يليه النبيب الملتوي البعيد Distal convoluted tubule وهو المسؤول عن تنظيم مستويات البوتاسيوم، والصوديوم، والكالسيوم وكذلك الاس الهيدروجيني PH (Balzer *et al.*,2022).

# الفصل الثالث

## المواد وطرائق العمل

## Materials and Methods



## 3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

## 1.3 المواد والأجهزة المستعملة Material and Device

## 1.1.3 الأجهزة المستعملة Used devices

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

المنشأ Origin	الشركة Company	الأجهزة Devices	ت
Italy	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	جهاز المشراح اليدوي الدوار Microtome	1
USA	Chicago Surgical and Electrical co.	حمام مائي Water Bath	2
India	Lassco	صفيحة ساخنة Hot Plate	3
Korea	Daihan-lab. Tech	فرن Oven	4
china	Canon	كاميرا رقمية Camera Digita	5
Japan	MEIJI	مجهر ذو كاميرا Compound Microscope	6
Germany	Human scope	مجهر مركب ضوئي Light compound microscope	7
Germany	Sartorius	ميزان Balance	8

## 2.1.3 الأدوات المستعملة Used tools

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

ت	الأدوات Tools	الشركة Company	المنشأ Origin
1	أداة تجريب Gastric tube	Oxford	USA
2	اقفاص بلاستيكية Plastic cages	Iraq	Iraq
3	زجاجيات باحجام مختلفة Pyrex	Volac	Chain
4	سيت تشريح Dissecting	S.I.E.	Pakistan
5	شرائح زجاجية واغطيتها Slides & covers	China MHECO	China
6	قطن طبي Medical cotton	Papatya	Turkey
7	قناني ماء Water bottles	Iraq	Iraq
8	لوب Loop	Iraq	Iraq
9	ورق ترشيح	Turck 0.33mm Zelpa	Belgium

## 3.1.3 المواد الكيميائية المستخدمة Chemical Materials Used

الجدول (3-3) يوضح المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.

ت	المواد Materials	الشركة Company	المنشأ Origin
1	Dibutylphthalate polystyrene Xylene DPX	Himedia Lab. Put. Ltd	India
2	Xyline زايلين	Scharlau	Spain
3	شمع البارافين Paraffin Wax	Histo-Line Lab,OWax	Italy
4	فورمالديهايد 37 %	Iraq co.	Iraq
5	كحول ايثيلي مطلق 96 % Ethanol	Scharlau	Spain
6	كلوروفورم Chloroform	Scharlau	Spain
7	ملونات الهيماتوكسيلين والايوسين Hemotoxylene and Eosin	BDH	England
8	Levetiracetam	Abdi Ibrahim	Turkiye

## 2-3 طرائق العمل Methods

## 1.2.3 حيوانات التجربة Animals of the experiment

أجريت الدراسة الحالية على حيوانات الجرذان البيض البالغة وعددها 52 جرذاً، منها 10 ذكور للتلقيح فقط أما الإناث فكان عددها 42 بالغة جنسياً وتم جلبها من كلية الصيدلة – جامعة كربلاء بعد التأكد من عدم الحمل والأمراض وعدم استعمالها في تجارب أخرى، وبأعمار أكثر من تسعة أسابيع وأوزانها تراوحت بين (160-220) غم لكلا الجنسين، تم وضع الذكور والإناث في أقفاص بلاستيكية منفصلة Plastic cages التي فرشت أرضيتها بنشارة الخشب Wooden shore واستعملت العليقة الخاصة Adlibilum لتغذية الحيوانات وقناني ماء لشرب الماء، وضعت الحيوانات في ظروف مختبرية مناسبة من درجة حرارة تراوحت بين (20-25) درجة مئوية وتهوية وإضاءة مع القيام بعملية التنظيف يوميا للحفاظ على نظافة المكان، استخدمت نوعين من الأقفاص في التجربة وهي الأقفاص الخاصة للتزاوج كما موضح في الصورة (1-3) وأقفاص خاصة للتربية صورة (2-3). وتركت الحيوانات لمدة أسبوعين للتأقلم أو التكيف مع المكان قبل البدء بأجراء التجربة.



صورة (1-3) تبين أقفاص التربية

### 2.2.3 التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of pregnancy

تم الحصول على التزاوج عن طريق وضع أنثيين من الأنثى الناضجة جنسيا مع ذكر واحد في كل قفص طوال ساعات الليل وإلى صباح اليوم التالي ويتم التأكد من حصول التزاوج عن طريق الفحص العياني وملاحظة وجود السداة المهبلية Vaginal plug (Nau,1992). تتكون السداة المهبلية من مزيج من افرازات الغدد الحوصلية Vesicular glands والغدد المتجلطة Coagulatory glands للذكر وتظهر هذه المادة بعد (16-24) ساعة وتبقى حوالي 48 ساعة، وإن نسبة الاعتماد على هذه الطريقة للتأكد من حصول الحمل تتراوح من 80-90%، وبعدها عزلت الاناث التي امتلكت السداة المهبلية ويعد اليوم الذي لوحظت فيه هو اليوم الأول من الحمل (Waterman,1976). وللتأكد من حصول التزاوج تم أخذ مسحات مهبلية للكشف عن وجود النطف الذكرية Sperms إذ عد وجودها في المسحة علامة على حصول الحمل (Eveline et al., 2002). تم تعليم الأنثى التي أعطت نتيجة موجبة في المسحة المهبلية وتم وضعها في قفص لوحدها وزودت بالماء والعليقة لغرض اجراء التجارب اللاحقة عليها.



صورة (2-3) توضح الحيامن في المسحة المهبلية

**3.2.3 الدواء المستعمل Drug Used**

استخدم في هذه الدراسة دواء ليفتيراسيتام (LEV) Levetracetam المنتج من قبل شركة ABDI IBRAHIM في تركيا بتركيز 1000 ملغم لمعاملة حيوانات التجربة عن طريق تجريعها فمويًا باستخدام الجرعة الفموية، ويستخدم كعلاج مضاد للصرع Antiepileptic، إذ تناولت الدراسة تأثير جرعات مختلفة من عقار الليفتيراسيتام بالتراكيز (200,100) ملغم/كغم من وزن الجسم كجرعة علاجية وضعف العلاجية وحسب معادلة تحويل الجرعة العلاجية من الإنسان إلى الحيوان التي تم حسابها حسب (الصافي، 2018).

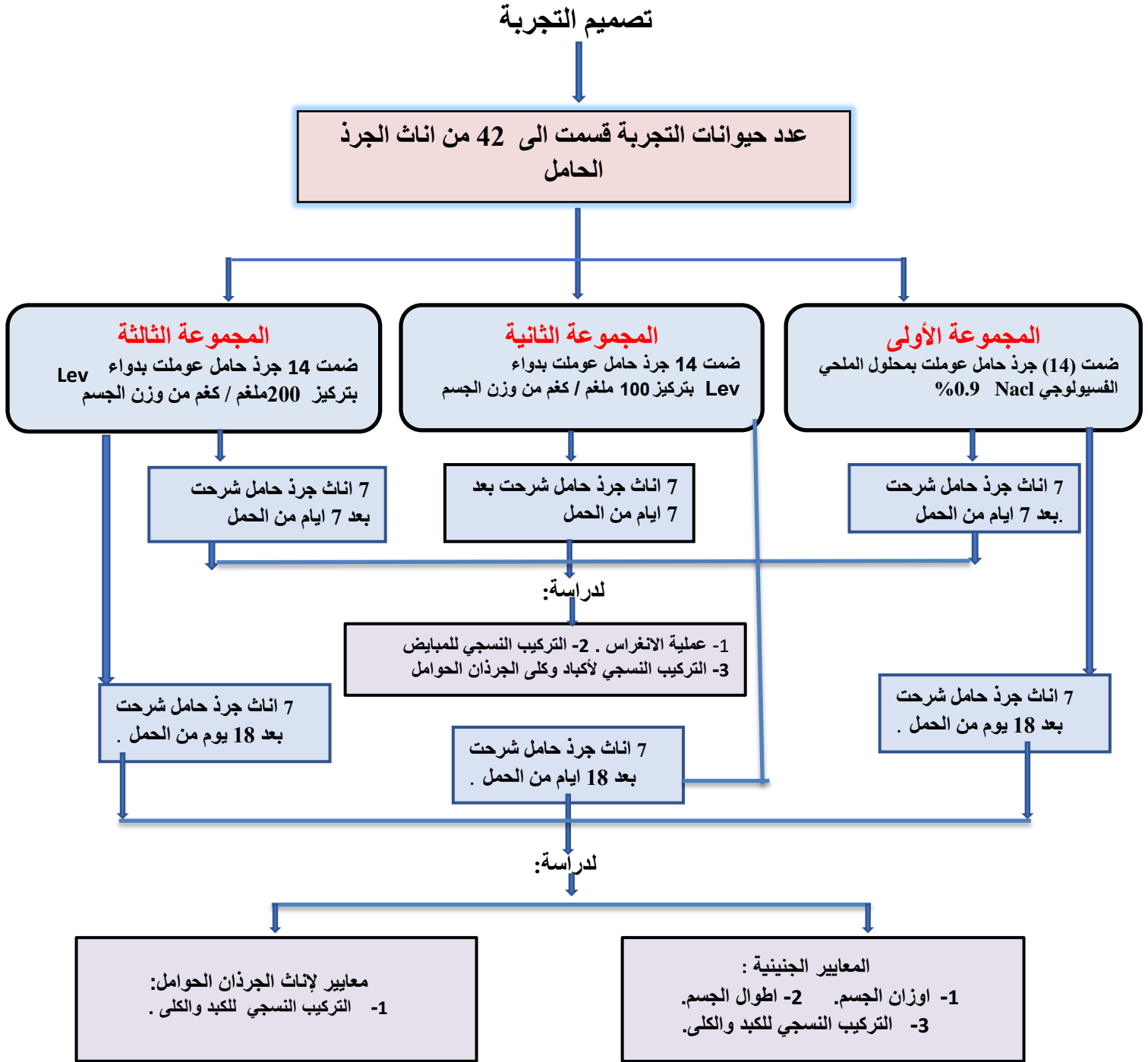
**4.2.3 تصميم التجربة Design Experience**

تضمنت التجربة استخدام 42 من أنثى الجرذ الأبيض الحوامل والتي قسمت إلى ثلاث مجاميع رئيسية وكالاتي:-

**أولاً: مجموعة السيطرة:** شملت 14 من أنثى الجرذان الحوامل وجرعت فمويًا بالماء الملحي Normal Saline (NaCl % 0.9) وذلك منذ اليوم الأول من الحمل وقد قسمت هذه المجموعة إلى 7 أنثى ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل وعلى مبيض الام و 7 أنثى في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير الدواء على أطوال وأوزان وكبد وكلى الأجنة وعلى كبد وكلى الام.

**ثانياً: مجموعة المعاملة الأولى:** شملت 14 من أنثى الجرذان الحوامل وجرعت فمويًا بدواء ليفتيراسيتام Levetiracetam بتركيز 100 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة، وقسمت المجموعة إلى 7 أنثى ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل وعلى مبيض الام و 7 أنثى في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير الدواء على أطوال وأوزان وكبد وكلى الأجنة وعلى كبد وكلى الام.

**ثالثاً: مجموعة المعاملة الثانية:** شملت 14 من أنثى الجرذان الحوامل وجرعت فمويًا بدواء ليفتيراسيتام Levetiracetam بتركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل إلى نهاية التجربة، وقسمت هذه المجموعة إلى 7 أنثى ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل وعلى مبيض الام و 7 أنثى في يوم 18 من الحمل لمعرفة تأثير الدواء على أطوال وأوزان وكبد وكلى الأجنة وعلى كبد وكلى الام.

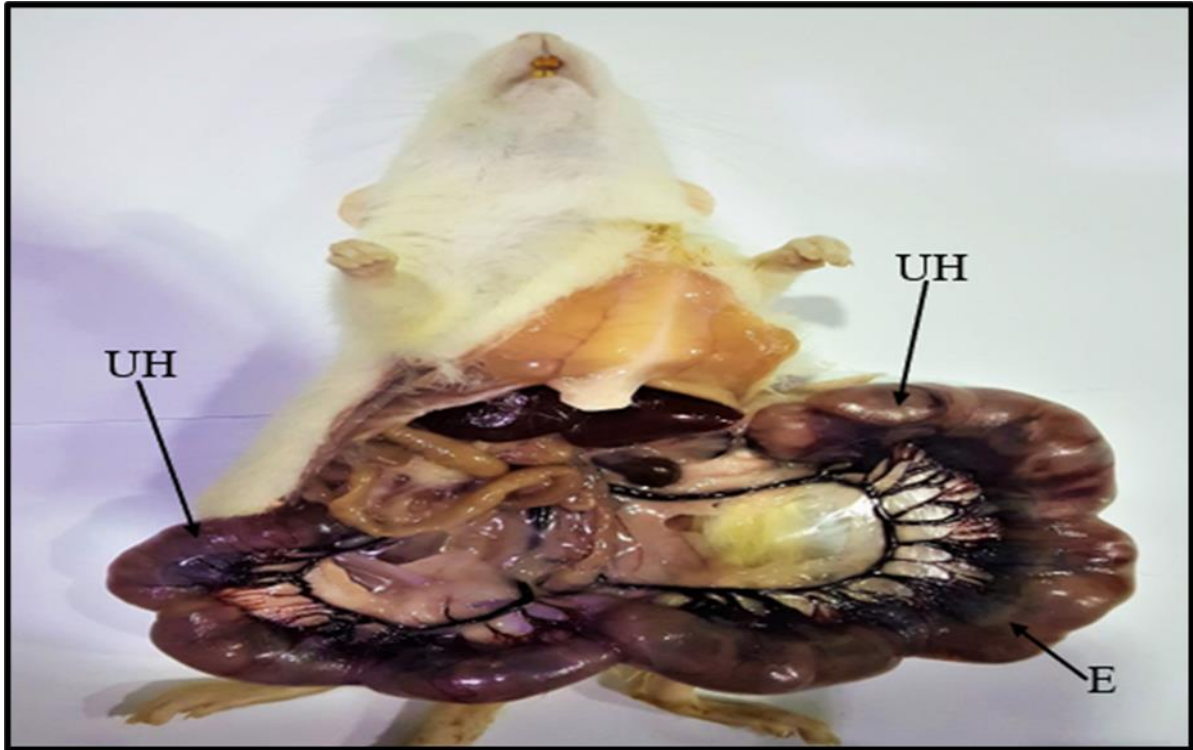


شكل (1-3): مخطط تصميم التجربة



### 5.2.3 التضحية بالحيوانات وجمع الاجنة Animals Killing and collecting of embryos

استعملت مادة الكلوروفورم المخدرة عند التضحية بالإناث الحوامل من مجموعة السيطرة وبقية المجاميع المعاملة، وضعت الجرذان الحوامل بعد التخدير في طبق التشريح وعمل شق طولي في التجويف البطني بمقص حاد خلال مدتي الحمل (7 ، 18) يوم، ففي اليوم (7) من الحمل استأصل قرني الرحم الحاوي على الاجنة والمبايض والكبد والكلى من الجرذان الحوامل ، اما في اليوم (18) من الحمل فقد تم استخراج الكبد والكلى لأنثى الجرذان الحوامل واجنتها ، ثم فتح قرني الرحم لإزالة الاغشية الجنينية بواسطة أدوات التشريح لاستخراج الاجنة وقيست اطوالها بمسطرة القياس واوزانها بالميزان ثم شرح عدد من الاجنة لاستخراج الكبد والكلى منها ، وضعت جميع الأعضاء المبايض والكبد والكلى للجرذان الحوامل وكبد وكلى الاجنة في محلول الفورمالين (10%) لغرض عمل المقاطع النسجية لها.



الصورة (3-3): توضح قرني الرحم (Uterus Horns (UH)، والاجنة Embryos لمجموعة السيطرة بعمر 18 يوم من الحمل.

### 6.2.3 التحضيرات النسجية Histological preparations

بعد تشريح الجرذان الحوامل خلال مرحلتي الحمل 7 يوم و 18 يوم على التوالي، عزل قرني الرحم والاجنة التي بداخلها والمبايض والكبد والكلى للجرذان الحوامل وكذلك كبد وكلى الاجنة، وضعت جميع الأعضاء المدروسة في محلول الفورمالين بتركيز 10% والذي حضر من مزج (100 مل من الفورمالديهايد بتركيز 38% واضيف اليه 900 مل من ماء الحنفية) وبعد مرور 48 ساعة تم تحضير المقاطع النسجية اعتماداً على طريقة (Suvarna *et al.* (2013). وحسب الخطوات الآتية :-

#### 1.6.2.3 تثبيت العينات Sample Fixation

تم تثبيت العينات باستخدام محلول الفورمالين بتركيز 10% لمدة 48 ساعة ثم استخرجت العينة من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالماء.

#### 2.6.2.3 الانكاز Dehydration

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز.

#### 3.6.2.3 الترويق Clearing

روقت العينات بحلول الزايلين Xylen مرة و لمدة خمس دقائق لجعل العينات اكثر شفافية وإزالة محلول الانكاز.

#### 4.6.2.3 التشريب Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق تم نقل العينات إلى قناني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax المنصهر 57-60 م<sup>3</sup> والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 في فرن كهربائي درجة حرارته 60 م<sup>3</sup> لمدة ساعة وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية الارتشاح الكامل للنماذج بالشمع نقلت بعدها الى 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 أيضاً.



**5.6.2.3 Embedding الطمر**

تم عمل قوالب من شمع البرافين وتم طمر العينات فيها واستخدمت ابرة ساخنة على اللهب لإزالة الفقاعات حول العينة وتركت بدرجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

**6.6.2.3 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning**

شدبت قوالب الشمع الحاوية على النماذج بمشرط حاد ثم تم تثبيت القالب الشمعي لغرض التقطيع في جهاز المشراح اليدوي الدوار Microtome وقطعت بسك 5 مايكرومتر ثم نقلت الأشرطة المقطعة الى حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش النسيج جيداً بعدها تركت المقاطع النسجية على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعدها تركت الشرائح على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م°.



صورة (3-4) جهاز المايكروتوم وعملية التقطيع النسجي

**7.6.2.3 التلوين Staining**

استعملت الملونات التالية لتلوين المقاطع النسجية :-

**1.7.6.2.3 ملون هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin**

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

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسلين	2.5 غم
2	كحول ايثيلي مطلق	25 غم
3	شب البوتاسيوم $\text{AIK}(\text{SO}_4)2.12\text{H}_2\text{O}$ او شب 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 الزئبقيك الأحمر Red mercuric oxide	1.25 غم
6	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna *et al.* (2013). اذيب الهيماتوكسيلين بالكحول المطلق ثم اضيف إليه الشب المذاب الماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف إليه أوكسيد الزئبقيك الأحمر، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال.

### 2.7.6.2.3 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 اليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي. لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين 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 الهيماتوكسلين هارس ولمدة خمس دقائق.
- 3- غسلت بالماء لمدة عشر دقائق.
- 4- لونت المقاطع بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.
- 5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.
- 6- نقلت بعدها الى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين لكل تركيز ماعدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمدة ثلاث دقائق.

### 8.6.2.3 التحميل Mounting

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

### 9.6.2.3 الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

تم فحص تصوير المقاطع النسجية للمبايض وقرون الرحم والاكباد والكلى للأجنة والجرذان الحوامل باستعمال مجهر ضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا رقمية Digital Camera من نوع Canon عالية الدقة.

### 10.6.2.3 التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم اجراء التحليل الاحصائي للتجربة وفق التصميم العشوائي الكامل، وقد استعمل اختبار دنكن المعدل لاستخراج الفروق المعنوية بين مجاميع الدراسة وباستعمال اقل فرق معنوي (LSD) Least Significant Differences تحت مستوى معنوية ( $P < 0.05$ ) (SAS, 2012).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

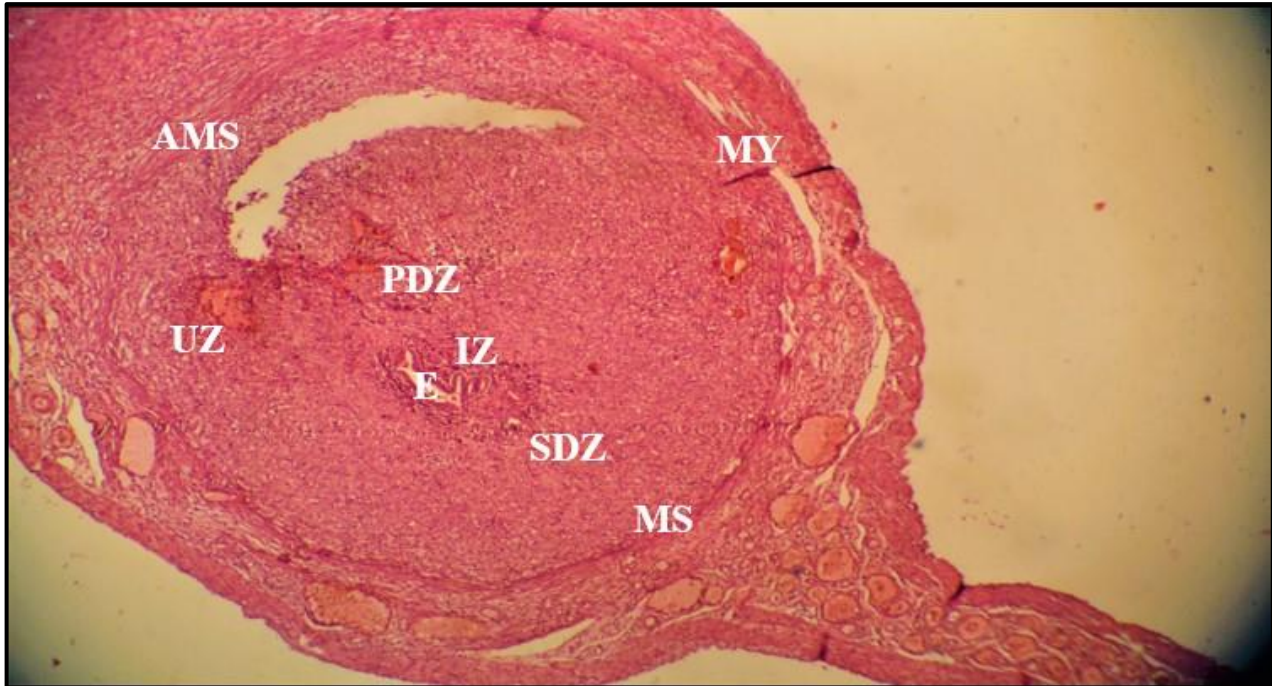
**Results and Discussion**

## 4- النتائج والمناقشة Results and Discussion

## 1.4 تأثير دواء الليفيتيراسيتام Levetiracetam بالتركيزين (100 ، 200) ملغم/كغم في عملية انغراس الاجنة لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 7 من الحمل.

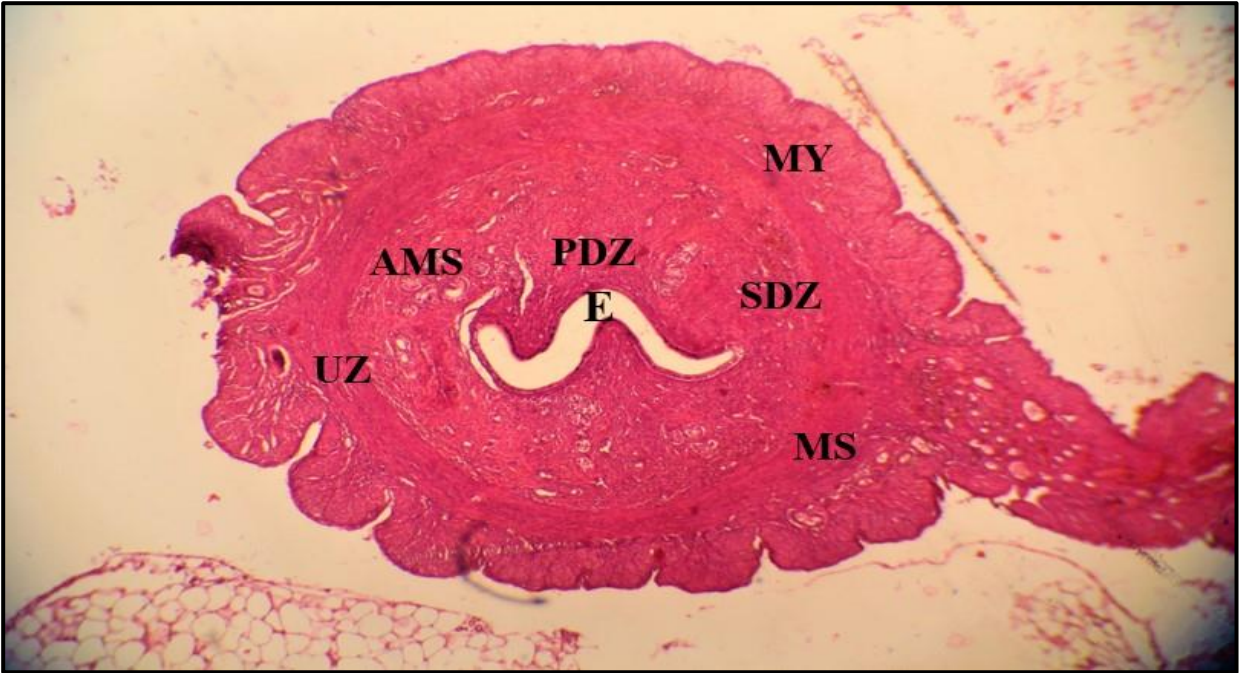
بينت نتائج الفحص النسيجي التي أخذت من موقع الانغراس في مجموعة السيطرة لأنثى الجرذان الحوامل لليوم السابع من الحمل إن الحمل ظهر طبيعياً والنسيج الساقطي مكتمل التكوين، أذ يتكون بعد عملية الغرس.

وكما هو مبين في الصورة (1-4) التي يظهر فيها المنطقة الأولى وتتمثل بالنسيج الساقطي الابتدائي Primary Decidual Zone (PDZ) هي عبارة عن خلايا نسيج تحيط بالكيس الارومي تكون مضغوطة بشكل محكم ومكتنزة، بالإضافة الى عدم وجود وعاء دموي بين الخلايا في هذه المنطقة، في حين ان منطقة النسيج الساقطي الثانوي Secondary Decidual Zone (SDZ) واقعة بين المنطقة غير المتميزة Undifferentiated Zone (UZ) والنسيج الساقطي الابتدائي، أذ تمتاز بوجود الفسح البينية والوعية الدموية، بينما منطقة الانغراس Implantation Zone (IZ) المحيطة بالجنين تكون صغيرة وملصقة به من جهة بطانة الرحم. في حين إن المنطقة غير المتميزة تكون ذات خلايا صغيرة الحجم وواقعة بين الطبقة العضلية للرحم Myometrium(My) ومنطقة النسيج الساقطي الثانوي.



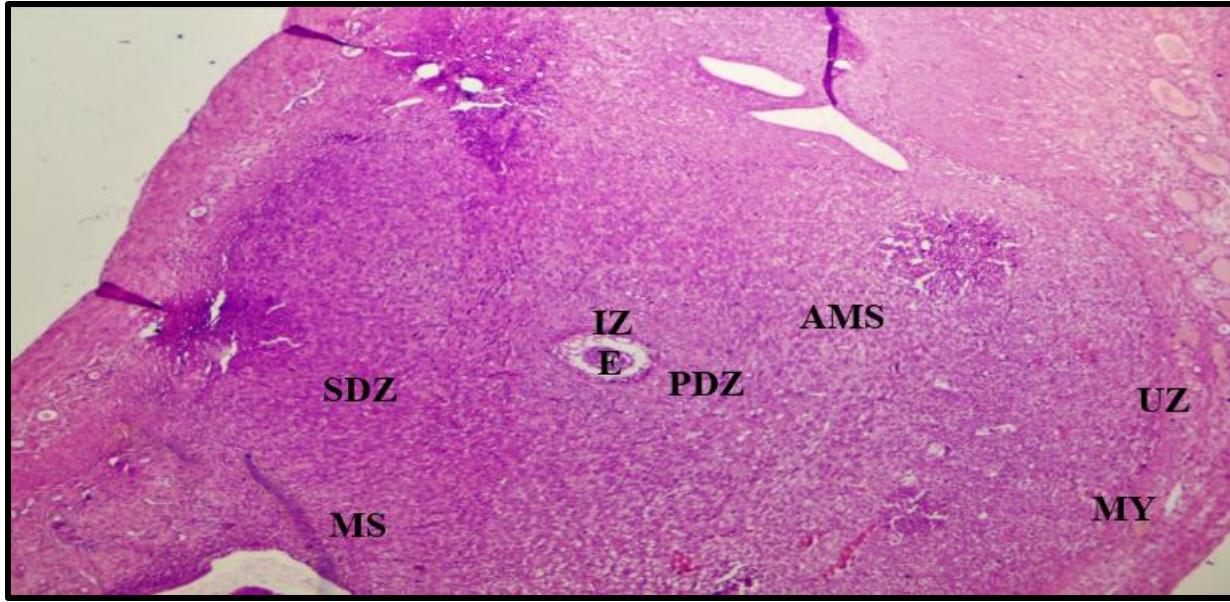
الصورة (1-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل من مجموعة السيطرة توضح توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (E) الجنين، (IZ) منطقة الانغراس ، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق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

كما بينت نتائج المجاميع المعاملة بدواء الليغيتراسيتام وبالتركيزين (200,100) ملغم/كغم وجود النسيج الساقطي بشكل طبيعي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (1-4). أذ عانت خلايا السدى Stromal Cells الموجودة ببطانة الرحم Endometrium تعديلات متحولة إلى نسيج ساقطي والتي تكون مؤشر هام على الانغراس الناجح في الجزء المضاد للمساريقي الرحمي Antimesometrial، كما يمكن ان تلاحظ المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في الصورة (2-4) (3-4) (4-4) على التوالي.

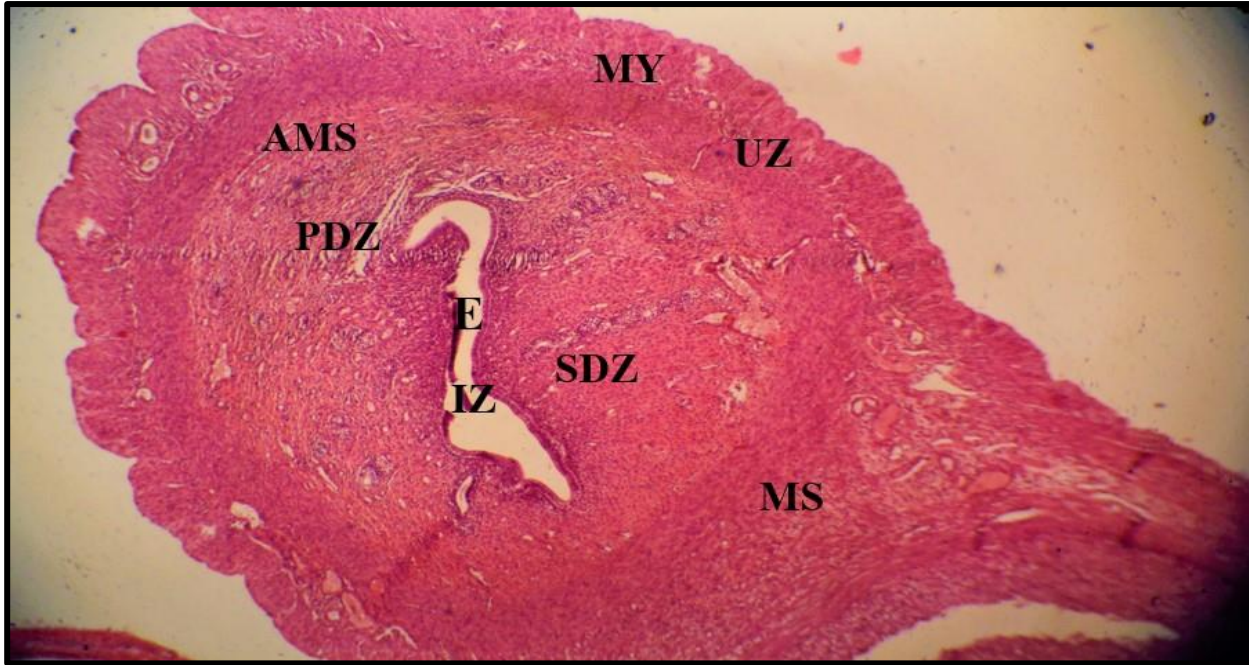


الصورة (2-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليغيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (E) الجنين، منطقة الانغراس، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوية، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (MS) جهة المساريق الرحمي، (MY) الطبقة العضلية للرحم (ملون H&E – 40X).





الصورة (3-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (E) الجنين، (IZ) منطقة الانغراس، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (MS) جهة المساريق الرحمي، (MY) الطبقة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).



الصورة (4-4): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (E) الجنين، (IZ) منطقة الانغراس، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (AMS) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (MS) جهة المساريق الرحمي، (MY) الطبقة العضلية للرحم (ملون H&E - 40X).

إن بطانة الرحم تتكون من الطبقة الظهارية وهي عبارة عن نسيج ظهاري عمودي بسيط Simple columnar epithelium يقوم بتغطية سطح البطانة ثم يتبع ذلك صفيحة اصيلة Lamina propria تتكون من نسيج ضام يحوي على غدد رحمية Uterine glands مع اعداد مختلفة من شرايين ملتوية Coiled arteries وخلايا لمفية (Junquera et al., 2005).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم تأثير دواء ليفيتراسيتام بالتركيز (100,200) ملغم/كغم على عملية الانغراس في المراحل الأولى والتي تحدث في اليوم 7 وتتفق هذه النتائج مع نتائج (Elgndy et al., 2016) ، الذي أشار الى ان الاناث اللواتي يتناولن دواء الليفيتراسيتام اثناء الحمل لا يتعرضن لخطر متزايد من فقدان الحمل او تشوهات جنينية كبيرة. أي ان دواء الليفيتراسيتام لم يظهر تعارض مع عملية الغرس في اليوم 7 من الحمل والتي هي احد العمليات الأساسية والمهمة لحمل ناجح خاصة في المراحل الأولى وهذا ما أشار اليه الباحثين (Cha et al (2012)، فالحمل هو عملية معقدة تشمل أحداثاً متعددة بما في ذلك الانغراس Implantation وتكوين المشيمة Placentation وتكوين النسيج الساقطي Decidualization ونجاح هذه الأحداث ضروري للانتقال من مرحلة الى أخرى ويتم تنسيق هذه الأحداث عن طريق هرمونات الاستروجين Estrogen والبروجسترون Progesterone.

فالانغراس هو سلسلة من العمليات التي تبدأ بربط الكيسة الاريمية بجدار الرحم والتصاقها في بطانته وتنتهي عندما يتم تكوين البنية الناضجة للمشيمة (Herington and Bany,2009). وفي تفاعلات معقدة تؤدي الى تكوين نسيج أمومي يعرف بالنسيج الساقطي والذي يدعم نمو الجنين ويحافظ عليه وهذا يحدث اثناء تمايز شكلي ووظيفي في بطانة الرحم، والنسيج الساقطي هو نسيج يبدأ في التطور في وقت ارتباط الكيسة الاريمية في الأيام الأولى من الحمل حيث تتكاثر الخلايا الساقطية التي تحيط بموقع ارتباط الجنين وتبدأ في التمايز وتصبح في النهاية أكبر وتسمح بتمدد وتطور المشيمة وهذا ينتج عنه اثناء التمايز في النهاية موت الخلايا المبرمج وذلك للحد من العمر الافتراضي للخلايا الساقطية مما يسمح بتمدد وتطور المشيمة، تنسب مجموعة متنوعة من الوظائف إلى الساقط منها توفير مصدر لعوامل النمو والسيبتوكينات الداعمة لنمو الجنين وتنظيم المناعة وتنظيم غزو الأرومة الغاذية، كما أن الخلايا الساقطية لها دور في دعم تكوين الاوعية الدموية للام من اجل نضج وتغذية الجنين النامي (Ramathal, 2010). لا غنى عن النسيج الساقطي لتأسيس انغراس الجنين والحفاظ على الحمل الناجح حتى مرحلة تكوين المشيمة (Mori et al., 2016).



وإثناء عملية التمايز الحاصلة في الرحم تتمايز الخلايا الرحمية (خلايا بطانة الرحم) Uterine stromal cells وتتحول إلى خلايا ساقطية Decidual cells في كل من مجموعة سيطرة والمجموعة المعاملة بدواء ليفيتراسيتام وان أي خلل في عملية التمايز هذه او عيوب يؤدي إلى فشل الانغراس ( Sroga *et al.*, 2012). وتبدأ هذه العملية في المنطقة المضادة للمساريقية الرحمية Anti mesometrial Zone (AMS) (Yuan *et al.*, 2019).

الخلايا الساقطية هي خلايا متعددة الصبغيات تكون كبيرة ومستديرة ومتعددة النواة، غنية بالكلايكوجين والدهون وتنتج مجموعة متنوعة من العلامات (الواسمات) الوظيفية مثل البرولاكتين والبروتينات العائلية المرتبطة به والبروتينات المرتبطة بعوامل النمو، ولدى هذه الخلايا قدرة على هجره أقوى مقارنة بالخلايا غير الساقطية (Mori *et al.*, 2016).

تنشأ الخلايا الساقطية مناطق واسعة من الوصلات بين الخلايا (نوع ملتصق او فجوات) والسايتوبلازم يمتاز باحتوائه على شبكة اندوبلازمية حبيبية وتجمعات كولجي وكميات كبيرة من الرايبوسومات Polyribosomes والمائتوكونديريا الحرة وهذا يشير الى أنشطة اىضية عالية وإمكانات افرازية لهذه الخلايا (Favaro *et al.*, 2014).

بينت الدراسات أن نسيج الرحم في الجردان الحوامل في اليوم 7 من الحمل تميزت بزيادة اعداد الخلايا الساقطية Decidual cells بالإضافة الى تضيق تجويف الرحم وانعدام حزم الياف الكولاجين Collagen fibers تقريبا خارج الخلايا، كما امتازت خلايا النسيج الساقطي بقلة المسافات الموجودة بينها وتجميع الخلايا حول بعضها البعض والتصاقها، واحتوت مناطق قرون الرحم مثل المنطقة المساريقية الرحمية (Mesometrial Zone) والمنطقة المضادة للمساريقية الرحمية (Anti Mesometrial Zone) على النسيج الساقطي ولكن بشكل اكثف في المنطقة المساريقية الرحمية للنسيج الساقطي (Owusu-*Wooding and Burton*, 2008 ; *Akyaw et al.*, 2019).

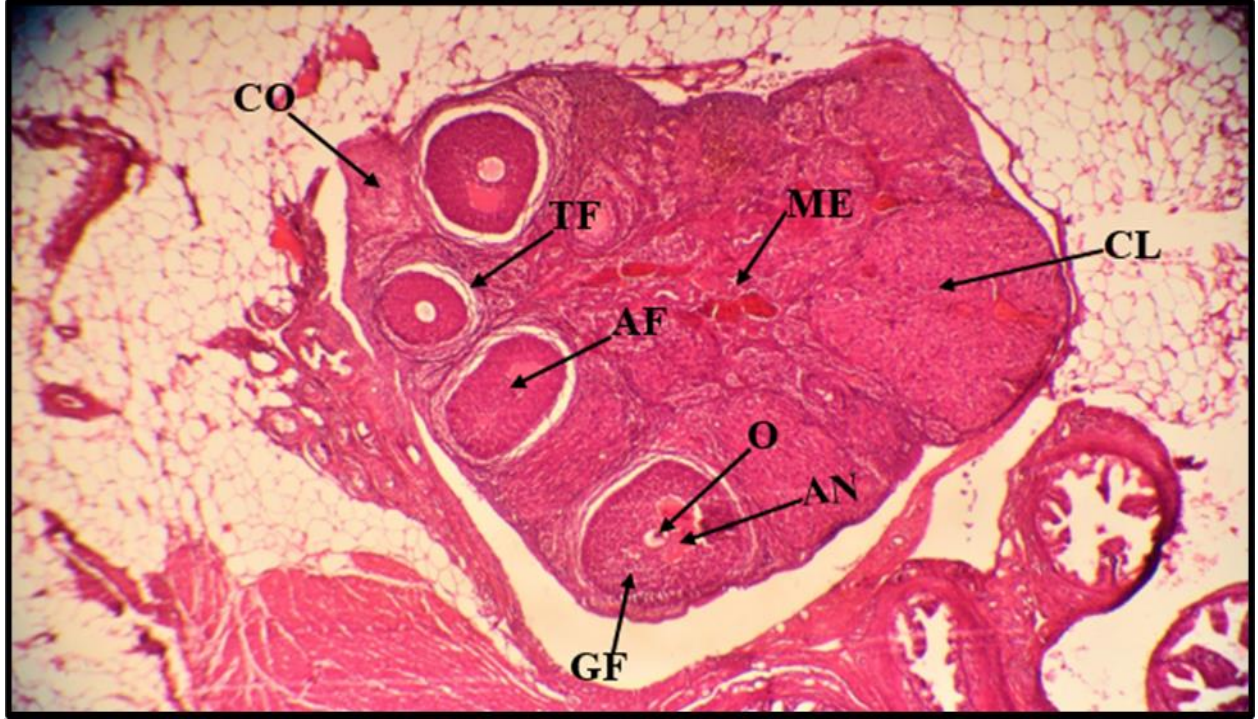
تشكل الطبقات الأولية للخلايا الساقطية المنطقة الساقطية الأولية (Primary decidual zone) (PDZ) وهي منطقة لا وعائية تظهر نفاذية اختيارية للجزيئات الكبيرة ذات الوزن الجزيئي العالي وخلاياه تكون مترابطة بشكل كبير ويحتوي السايتوبلازم فيها على العديد من الرايبوسومات Polyribosome الحرة وعدد من الصهاريج من الشبكة البلازمية الداخلية (Favaro *et al.*, 2014). يعتقد ان هذه الطبقات تعمل كحاجز نفاذي يعتمد على الحجم لحماية الجنين من العوامل الضارة مثل الغلوبولين المناعي والخلايا المناعية

والكائنات الحية الدقيقة وغيرها من العوامل الضارة ونظراً لان المنطقة الساقطية الأولية تكون لا وعائية فأنها عادة ما تكون خالية من الخلايا المناعية للام وتحمي الاجنة من ضرر الأمهات ( Yuan *et al.*, 2019).

وتبدا المنطقة الساقطية الأولية بالزوال مع ظهور المنطقة الساقطية الثانية (Secondary decidual zone (SDZ) (Yuan *et al.* 2019). وهي منطقة واسعة وذات أوعية دموية كثيرة (Wang *et al.*, 2004). حيث يتم تكثيف الاوعية الدموية في هذه المنطقة لغرض مرور المواد الغذائية لتعزيز نمو الجنين وتطوره (Lu *et al.*, 2023). والخلايا الناضجة في SDZ تكون كبيرة ومتعددة الاضلاع ومرتبة بشكل مضغوط ومحاطة بكميات صغيرة من النسيج خارج الخلية (ECM) (Favaro *et al.*, 2014). إذ تساعد هذه المنطقة على الانتقال باتجاه المنطقة المساريقية الرحمية (Mori *et al.*, 2016).

#### 2.4 تأثير دواء الليفيتراسيتام في مبيض انثى الجرذ الأبيض بتركيزين (200,100) ملغم / كغم في اليوم السابع من الحمل.

بينت نتائج الفحص النسجي لمبيض مجموعة السيطرة لإنات الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل صورة (4-5) التركيب الطبيعي للمبيض أذ ظهر، مؤلفاً من منطقة خارجية الموقع هي القشرة Cortex المحتوية على الجريبات المبيضية Ovarian Follicles خلال مراحل مختلفة من النمو كالجريبات الابتدائية Primary follicles والجريبات الثانوية Secondary Follicles بالإضافة الى الجريبات الناضجة او حوصلة كراف Graafian Follicles التي يوجد فيها الغار Antrum والخلية البيضية Oocyte، فضلا عن احتواء القشرة على الجسم الأصفر Corpus luteum، يحتوي النسيج الأساسي للمبيض على جريبات ويسمى هذا النسيج بسدى المبيض Ovarian stroma المتكون من الياف النسيج الضام والخلايا المولدة للألياف Fibroblast، في حين تكون الظهارة السطحية Surface epithelium لطبقة القشرة بشكل خلايا مكعبة Cuboidal cells، اما بالنسبة لمنطقة اللب Medulla فهي بدورها متكونة من نسيج ضام ليفي مطاط مفكك Loos Fibroelastic connective tissue، محتوياً على عدداً من الاوعية الدموية.



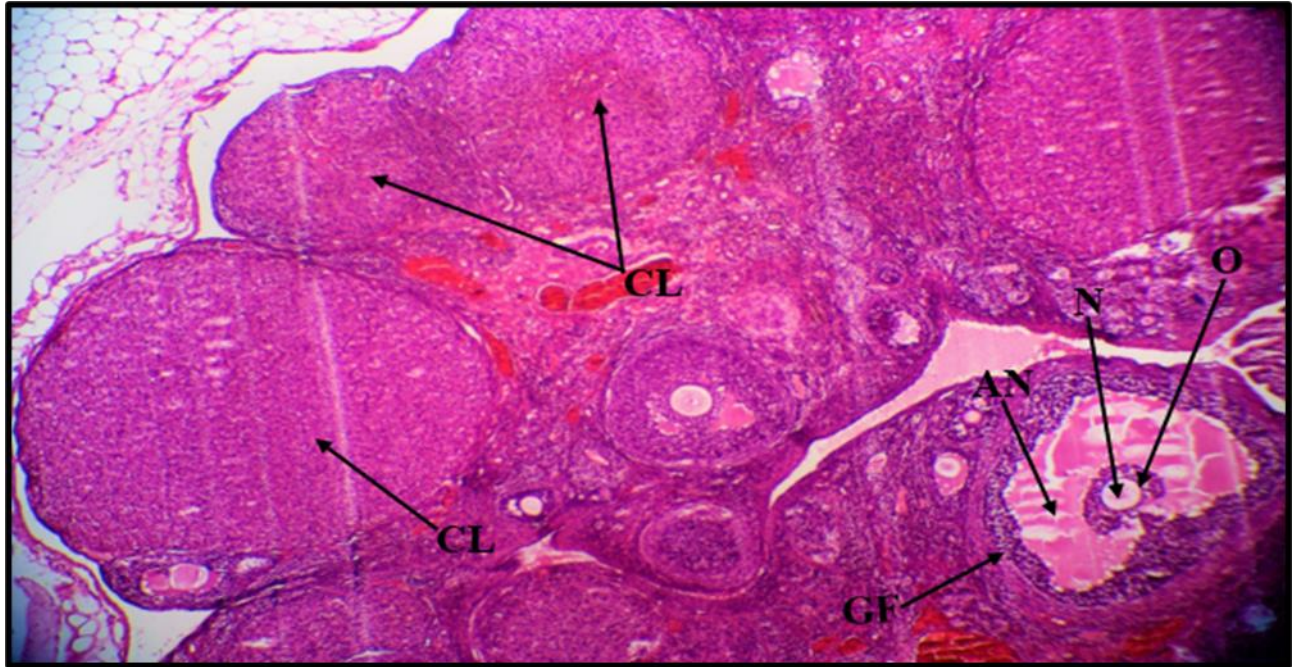
الصورة (4-5): مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل في مجموعة السيطرة توضح حوصلة كراف (GF) والجسم الأصفر (CL)، القشرة (CO)، اللب (ME)، الغار (AN)، حويصلة رتقية (AF)، الخلية البيضية (O)، والحويصلة الثلاثية (TF) (H&E 40X).

أما نتائج المجاميع المعاملة بدواء ليفيتزاسيتام فأظهرت عدم وجود تغيرات مرضية أذ احتوت قشرة المبيض على الجريبات Follicles والجسم الأصفر Corpus luteum في مراحل مختلفة من التطور أما بالنسبة لللب فهو متكون من نسيج ضام مفكك يحتوي أوعية دموية وفيرة كما في الصور (4-6) و (4-7).





الصورة (4-6): مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ حوصلة كراف (GF)، الحويصلة الرتقية (AF)، الجسم الأصفر (CL)، وعاء دموي (BV)، حويصلة ابتدائية (PF)، حويصلة ثانوية (SF) (H&E 100X).



الصورة (4-7): مقطع مستعرض لمبيض انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ الجسم الأصفر (CL)، الغار (AN)، حوصلة كراف (GF)، النواة (N)، والخلية البيضية (O) (H&E 100X).

أظهرت نتائجنا الحالية أن المبيض يتألف من لب Medulla وقشرة cortex والأخيرة تكون مغطاة بظهارة جرثومية Germinal epithelium وواقع أسفلها الغلالة البيضاء Tunica albuginea بينما الجريبات المبيضية Ovarian follicles تتواجد بمختلف مراحل النمو (جريبات أولية Primary follicles وجريبات ثانوية Secondary follicles وحويلة كراف Graafian follicle)، بالإضافة الى احتواء القشرة على الجسم الأصفر Corpus luteum، أما بالنسبة لللب فإنه يحتوي على نسيج ضام واوعية دموية بالإضافة الى الياف عضلية ملساء ويتفق هذا مع (Cunningham و Ross and Pawlina (2003).

في دراستنا لم يظهر المبيض أي تغيرات نسجية مرضية بعد استخدام دواء ليفيتراسيتام وهذا مخالف لما ذكرته دراسة (Svalheim et al (2008) الذي استخدم دواء ليفيتراسيتام على 30 من أنثى الجرذان البيضاء وتجرع مرتين يوماً لمدة 90-95 يوم وظهرت تغيرات في الهرمونات مثل هرمون التستوستيرون Testosterone وهرمون البروجستيرون Progesterone والهرمون المحفز للجريبات Follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني Luteinizing hormone (LH)، أما الفحص النسيجي للمبيض أظهر زيادة في وزن المبيض وزيادة اعداد الاجسام الصفراء والجريبات الثانوية، إذ يؤثر العقار على كل من محور ما تحت المهاد Hypothalamus والغدة النخامية Pituitary gland والغدة التناسلية Gonadal glands، فيمكن ملاحظة التأثير بسبب انخفاض مستويات هرمون FSH، إذ يؤثر الليفيتراسيتام على FSH ويؤثر الأخير بدوره على التطور الجريبي Follicular phase وأيضاً الى اضطراب افراز الستيرويد في المبيض، قد تكون تأثيرات عقار الليفيتراسيتام في هذه الدراسة راجعة الى تراكم العقار وعدد الجرعات والاستخدام طويل المدى.

كما خالفت دراستنا دراسة (Taubøll et al., 2006) الذين أظهروا أن استخدام دواء ليفيتراسيتام يؤثر على وظيفة الغدة الصماء في المبيض وعلى افراز الهرمونات وربما هذا التأثير السلبي للعقار راجعاً إلى مدة الاستخدام والجرعات. قد يكون تأثير الليفيتراسيتام على الغدة الصماء بسبب ارتباطه مع بروتين الحويصلي المشبكي (SV2A) الذي يتم توزيعه على نطاق واسع في أنسجة الغدة الصماء (Lynch, 2004).

في نفس الاتجاه أشار (Taubøll et al., 2009) في دراسة مقارنة أجريت بين دواء الليفيتراسيتام ودواء الفالبرويت (VPA) في الخلايا الجريبية المبيضية واتضح ان دواء الليفيتراسيتام LEV يعمل على التسبب في موت الخلايا بشكل اكبر من عقار VPA مما يؤدي الى تقليل اقطار الجريبات الناضجة والأجسام

الصفحة في المبيض. أن عدم ظهور تغيرات نسجية مرضية في المبيض بعد معاملتنا للجرذان بدواء ليفيتراستام واختلافها عن الدراسات الأخرى قد يعزى الى نسب الجرعات المستخدمة ومدة التعرض أو التوافر البيولوجي والتفاعلات الكيميائية ومدى تأثير الأعضاء المختلفة بجرعات الدواء.

### 3.4 دراسة تأثير دواء الليفيتراستام بالتركيزين (100 ، 200) ملغم / كغم في اطوال واوزان جسم الاجنة في اليوم 18 من الحمل.

بينت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) وجود انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في أطوال الأجنة للجرذان الحوامل المعاملة بدواء الليفيتراستام بالتركيز 100 ملغم / كغم و 200 ملغم / كغم عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، كما بين حدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في أطوال الاجنة للجرذان الحوامل المعاملة بتركيز 200 ملغم / كغم من الدواء مقارنة مع المجموعة المعاملة بتركيز 100 ملغم / كغم . بالإضافة الى ذلك بين الجدول نفسه انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في أوزان الأجنة للجرذان الحوامل المعاملة بدواء الليفيتراستام بالتركيز 100 ملغم / كغم و 200 ملغم / كغم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، كما تبين حدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في اوزان الاجنة في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مقارنة مع المجموعة المعاملة بتركيز 100 ملغم / كغم من الدواء.

الجدول (1-4): تأثير دواء الليفيتراستام في معدل اطوال واوزان الاجنة في اليوم الثامن عشر من الحمل.

المعدل $\pm$ الخطأ القياسي		المعاملات
الوزن / غم	الطول / سم	
0.03 $\pm$ 3.35 A	0.03 $\pm$ 3.70 A	مجموعة السيطرة
0.04 $\pm$ 2.72 B	0.03 $\pm$ 3.26 B	الجرعة العلاجية للدواء 100 ملغم / كغم
0.02 $\pm$ 2.10 C	0.02 $\pm$ 2.46 C	الجرعة العالية للدواء 200 ملغم / كغم
0.1002	0.0958	LSD

الحروف المختلفة تدل على وجود فروق معنوية عمودياً تحت مستوى احتمال ( $P \leq 0.05$ ).



أن تعرض الأمهات للادوية المضادة للصرع (AED) أثناء فترة الحمل يشكل خطراً على الأجنة ويؤدي للإصابة بالتشوهات أو نقص الأوزان والأطوال بشكل غير طبيعي (Sing, 2012; Etemad et al., 2018). أذ يمكن للادوية ان تغير تطور ونمو الجنين خلال آليات مختلفة على سبيل المثال عن طريق عبور المشيمة فيمكنه أن يؤثر بشكل مباشر على هدفه في الجنين أو تغيير نشاط افراز المشيمة أو تدفق الدم في الرحم أو يمكن للدواء ان يحدث تأثيرات على فسيولوجيا الأم والتي قد تؤثر بشكل ثانوي على الجنين ونموه (Ross et al., 2015).

لوحظ في الدراسة الحالية حدوث انخفاض معنوي في أوزان وأطوال الاجنة المعاملة بدواء ليفيتراسيتام LEV وقد كانت هذه النتائج متفقة مع ما أشار اليه الباحثين (Kweri, 2019; Elgndy et al., 2023) الذي أظهرت دراستهم انخفاض أوزان وأطوال الاجنة بعد معاملةها بدواء Lev وذكروا إن السبب يعزى إلى السمية المباشرة للدواء على الأجنة مما أدى إلى خلل في نمو الجنين داخل الرحم .

كما اشارت دراسة (Hamdi et al (2017) أن استخدام الادوية المضادة للصرع (AEDs) اثناء الحمل يؤدي الى خفض وزن وطول الجنين وهذا التأثير الملحوظ هو التأثير المباشر للادوية المضادة للصرع على نمو الجنين او المشيمة او بسبب السمية المتسببة عن الأم نتيجة الخلل الحاصل في جسم الأجنة بسبب التأثير السلبي لمضادات الصرع على التعبير عن بروتينات النسيج خارج الخلية Extra cellular Matrix (ECM) التي تلعب دوراً رئيسياً في تطور ونمو الجنين .

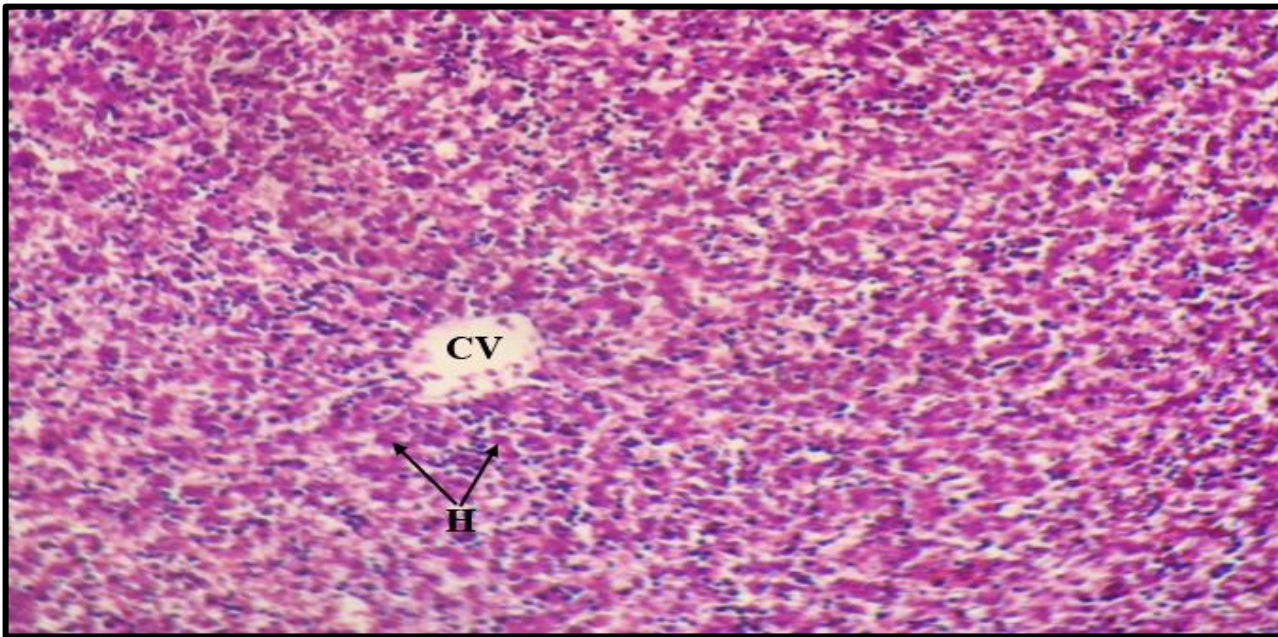
وبنفس الاتجاه اشارت دراسة (El-Gaafarawi and Abouel-Maged (2015) و Elshama (2015) ان استخدام الادوية المضادة للصرع اثناء الحمل يخفض وزن وطول الجنين لأن هذه الادوية تعبر حاجز المشيمة لهذا يزداد خطر استخدامها، أو التأثيرات السامة للجرعات المختلفة تعمل على تخلف النمو داخل الرحم الذي يتجلى في انخفاض وزن الجسم وتقليل الطول فنقص طول الجرذان يرجع إلى تأخر تعظم العظام الطويلة للجنين وان هناك علاقة بين نقص اكتمال تعظم العظام ونقص وزن الجنين.

فمرحلة التعظم الهيكلية في أجنة الجرذان توفر مؤشراً موثقاً لتقييم الجنين، أذ تسبب ادوية الصرع في تحريض مسارات يمكن ان تؤدي بدورها الى نقص تمعدن العظام والكالسيوم في الدم وكثافة العظام وهذا بدوره متعلقاً بوزن وطول الجنين (Farghaly et al., 2017). ربما يكون الانخفاض في وزن الأجنة راجعاً الى إصابة انسجة الجسم المختلفة ومنها الكبد وحدثت التغيرات النسجية المرضية كاحتقان الوريد

المركزي والنزف الدموي جراء استخدام الدواء، خاصة وان للكبد دوراً رئيسياً في عمليات الايض داخل الجسم مما ينتج عنه انخفاضاً في الوزن (الجبوري، 2020).

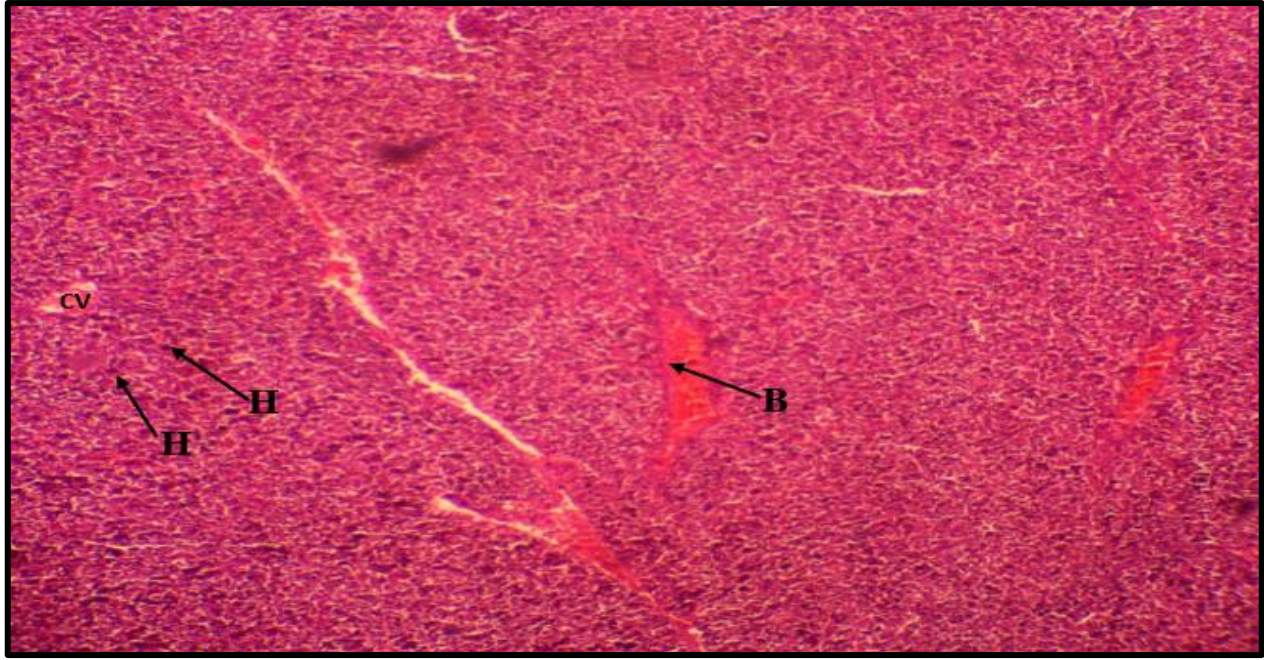
#### 4.4 تأثير دواء الليفيتراسيتام بالتركيزين (100، 200) ملغم/كغم في كبد اجنة الجرذان الحوامل في اليوم 18 من الحمل.

كشفت نتائج الفحص المجهرى التركيب الطبيعي لأكباد الاجنة لأناث الجرذان الحوامل من مجموعة السيطرة خلال اليوم 18 من الحمل، أذ تظهر الصورة (4-8) الوريد المركزي Central Vein مع وجود الخلايا الكبدية Hepatocytes، بينما بينت نتائج الفحص للمقاطع النسجية لأكباد اجنة الجرذان الحوامل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم/كغم تغيرات مرضية تمثلت بأحتقان الوريد المركزي وعدم انتظام الخلايا الكبدية وحدث نزف دموي في النسيج الكبدى وكما في الصورة (4-9).



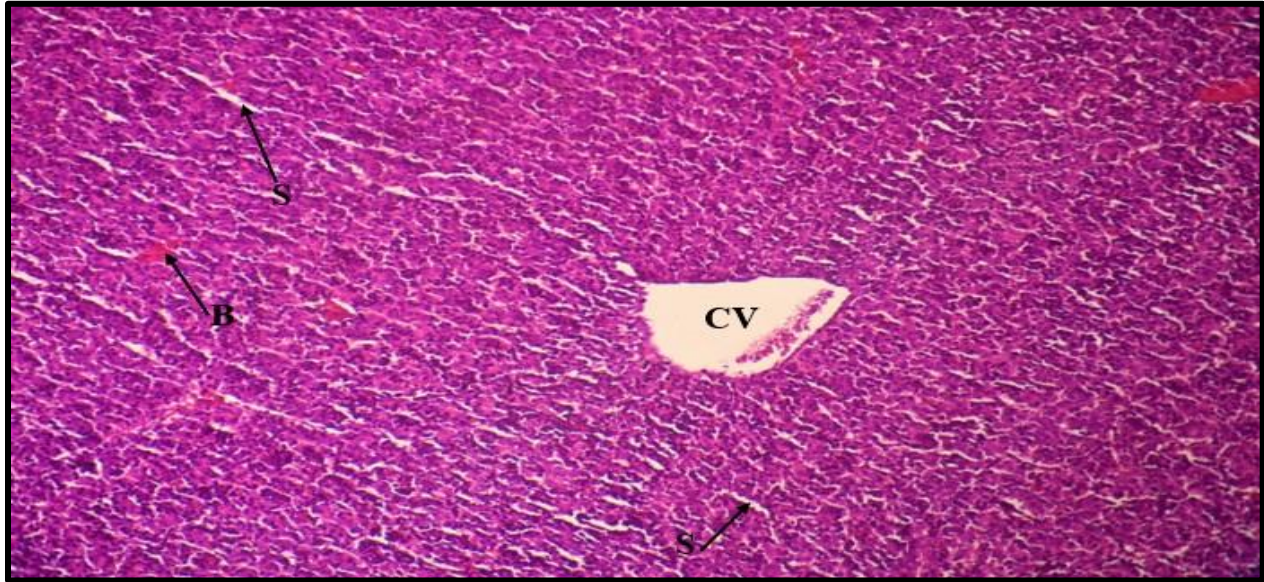
الصورة (4-8): مقطع مستعرض لكبد الجنين لأناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل في مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي (CV) والخلايا الكبدية (H) (H&E 100X).





الصورة (4-9): مقطع مستعرض لكبد جنين انثى جرذ حامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها احتقان الوريد المركزي (CV)، عدم انتظام خلايا الكبد (H) ونزف في نسيج الكبد (B) (H & E) (100X).

كما لوحظ في كل من الصورة (4-10) في جنين اناث الجرذان المعاملة بتركيز 200 ملغم/كغم من دواء LEV أذ لوحظ توسع كل من الوريد المركزي والجيبانيات بالإضافة الى وجود نزف في النسيج الكبدي مقارنة مع مجموعة السيطرة .



الصورة (4-10): مقطع مستعرض لكبد جنين انثى جرذ حامل في 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توسع الوريد المركزي (CV) والجيبانيات (S)، مع وجود نزف في نسيج الكبد (B) (H & E 100X).

عند تعرض الأم الحامل إلى مواد ضارة وسامة فإن ذلك يؤثر بشكل مباشر على الجنين وخاصة كبد الجنين إذ يتأثر هذا العضو سلباً بما تتعرض له الأمهات (Oliveira-Filho *et al.*, 1983). وفي الدراسة الحالية أثر دواء LEV المضاد للصرع على كبد الجنين بأحداث تغيير سلبي في أنسجة الكبد متمثلة بوجود نزف في النسيج وتتكس وتوسع في الوريد المركزي والجيبانيات وهذا يتفق مع ما أشار اليه EL-Ghareeb *et al.* (2015) والذي استخدم دواء LEV على الجرذان البيض الحوامل خلال فترة الحمل ولاحظ بعد اجراء الفحص النسجي المرضي وجود تغيرات في انسجة كبد الجنين والمتمثلة بالتضخم مع احتقان اشباه الجيوب الكبدية بالدم مع وجود نزيف في انسجة الكبد وتدهور في خلايا الكبد وتليف، وعلل الباحثين ان ذلك راجعاً إلى سمية العقار أو التفاعلات التي قد يحدثها.

كما أشار Hamdi *et al.* (2016) أن استخدام الادوية المضادة للصرع (AED) على الجرذان الحوامل يؤدي الى تغيرات تنكسية في كبد الاجنة واحتقان في الأوردة الكبدية وذكر الباحثين ان ذلك يرجع إلى سمية الادوية المضادة للصرع على الاجنة او الأنشطة اللاحقة للادوية المضادة للصرع ومستقلباتها او تعزى التغيرات الحاصلة في كبد الجنين إلى تحفيز مضادات الصرع للإجهاد التأكسدي. إذ قد يعمل دواء LEV يعمل على زيادة الأضرار المؤكسدة رافعاً من مستويات MDA ويخفض من مستويات مضادات الاكسدة ويحفز الاجهاد التأكسدي ويولد الجذور الحرة (Kośmider *et al.*, 2023).

أذ تعمل الادوية وبضمنها الادوية المضادة للصرع على توليد الجذور الحرة والتأثير في أنظمة الجسم المختلفة لإناث الجرذان الحامل وتؤكسد الدهون في الجسم واغشية الخلايا والجزيئات الكبيرة الأخرى في الخلية مثلها البروتينات والحمض النووي (DNA) مما يتسبب في تلف الخلايا وتدمير الانسجة المختلفة مما يحفز الاثار الضارة والخطيرة على الاجنة واعاقة نموها ونمو اكبادها، فالأدوية قد تؤثر على الكبد من خلال منع التنفس الخلوي وتقليل انتاج جزيئات ATP عن طريق منع أنشطة النقل لسلاسل نقل الالكترون داخل الميتوكوندريا مما يسبب نقصاً في امدادات الدم في الأنسجة التي تحفز التخر وموت الخلايا وضرر الانسجة الأخرى المختلفة (Al-Essawi *et al.*, 2021; Kosmider *et al.*, 2023).

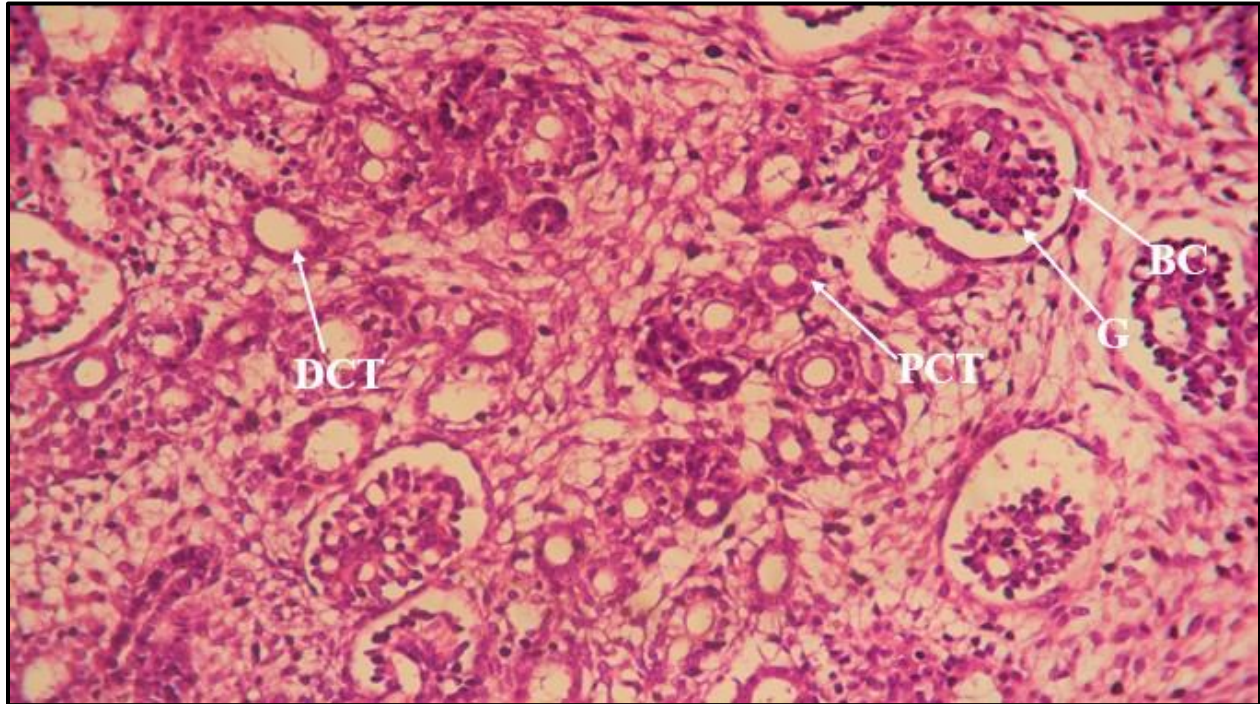
وقد يرجع سبب الاحتقان الى ضعف التدفق الوريدي وكما قد ينشأ النزف أحياناً في نسيج الكبد نتيجة إصابة احد الاوعية الدموية. (Arman and Üçüncü, 2018) كما يمكن أن يكون احتقان الوريد المركزي بعد التعرض للمواد الضارة أو السموم جزء من التكيف الكبدية مع عملية التخلص من المركبات الضارة وهذا مرتبطاً بالتكس، والتتكس الحاصل في بعض أجزاء الكبد هو مظهر من مظاهر التلف الذي يصيب عضيات الخلية. (Stanek *et al.*, 2015) وقد يحدث توسع الجيبانيات قد يكون بسبب تعطيل نفاذية البطانة



الداخلية Endothelium عند التعرض للضرر. (Wilk *et al.*, 2018) او ربما ترجع تراكيز الادوية المرتفعة في دم الحبل السري في بعض الحالات الى تصفية أبطأ قليلاً من جانب الجنين مقارنة بجانب الام وأيضاً نصف عمر معظم الادوية يطول عند الاجنة ويزداد خطر إصابة كبد الجنين ( Hamed *et al.*, 2017).

#### 5.4 تأثير دواء الليفيتراسيتام بالتركيزين (100، 200) ملغم/كغم في كلى الجنين لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 18 من الحمل.

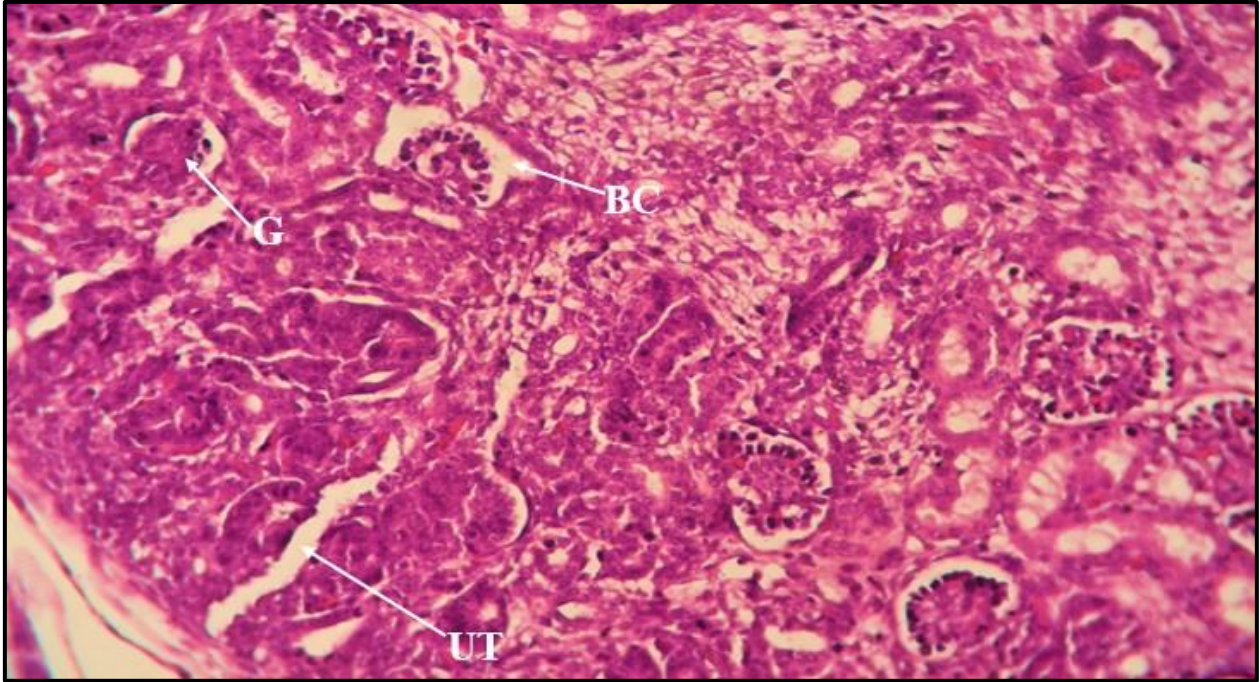
بينت نتائج الفحص النسيجي لكلية جنين من مجموعة السيطرة في اليوم 18 من الحمل وكما في صورة (4-11) ظهور التركيب الطبيعي للكبيبة Glomerulus ومحفظة بومان والنيبيب الملتوي الداني والقاصي.



الصورة (4-11): مقطع مستعرض لكلية الجنين لأنثى الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل من مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكلية الطبيعية الكبيبة (G)، ومحفظة بومان (BC)، والنيبيب الملتوي الداني (PCT) والنيبيب الملتوي القاصي (DCT) (H&E 200X).

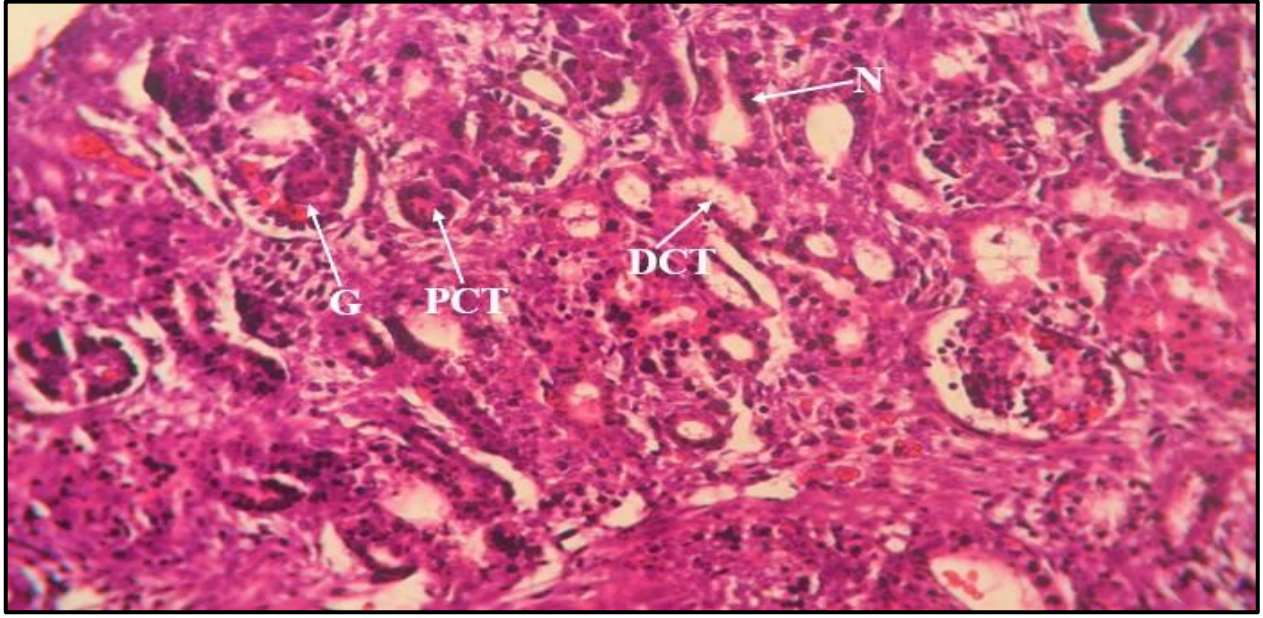
في حين اظهرت الصورة (4-12) لكلية جنين لانثى جرذ حامل من المجموعة المعاملة بتركيز 100 ملغم /كغم وجود تغيرات غير طبيعية مثل عدم انتظام محفظة بومان، وتحطم في جدران النبيبات البولية

وضمور في جسم الكبيبة بينما الصورة (4-13) لوحظ فيها احتقان الكبيبة وفضلاً عن حدوث تنخر في جدران النبيبات البولية.



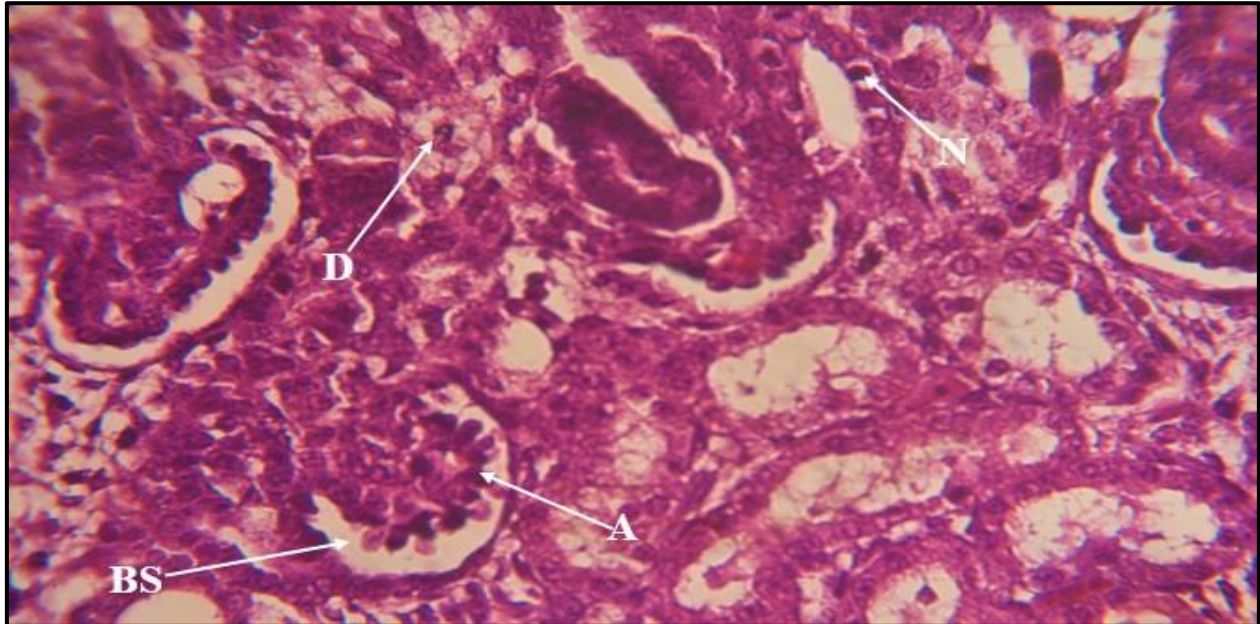
الصورة (4-12): مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرد حامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور في الكبيبة (G)، عدم انتظام محفظة بومان (BC) وتوسعها، تحطم في جدران النبيبات البولية (UT) (H & E 200X).





الصورة (4-13): مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرذ حامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها احتقان الكبيبة (G)، تنخر في جدران النبيب الملتوي الداني (PCT) والنبيب الملتوي القاصي (DCT) (E&H 200X).

كما بينت كل من الصورة (4-14) حدوث تنكس مع وجود تنخر في خلايا النبيب الملتوي القاصي فضلاً عن ضمور في الكبيبات وزيادة فسحة بومان.



الصورة (4-14): مقطع مستعرض لكلية جنين انثى جرذ حامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور في الكبيبة (A) وزيادة فسحة بومان (BS) مع وجود تنكس (D)، وتنخر في خلايا النبيب الملتوي القاصي (N) (H&E 400X).

تعد مرحلة الحمل من المراحل الحرجة التي يمكن أن يؤدي التعرض للدوية خلالها تأثيرات ضارة وسامة على الجنين ويشمل ذلك التغييرات في وظائف الأعضاء وتركيبها ونموها (Al-Ibrahimi and Al-Bakri, 2018). أذ أن تعرض الأمهات للدوية المضادة للصرع (AEDs) أثناء الحمل يؤثر بشكل أو بآخر على الاجنة التي هي بدورها سوف تتعرض له مما قد يسبب تأثيرات على أعضاء الجنين كالكلبي (Pennell, 2003).

تعد هذه الادوية حاجز المشيمة ثم تدخل الدورة الدموية للجنين وتؤثر على نمو الجنين داخل الرحم وتتسبب بآثار سلبية وخاصة تطور الكلبي وربما ينتج عنه تشوهات خلقية كلوية وخلل في التنسج وتكوين النبيبات الكلوية (Boubred et al., 2006).

وفي هذه الدراسة أدى استخدام دواء ليفيتراسيتام المضاد للصرع الى تأثيرات ضارة على كلبي الجنين وهذا مع ما أشار اليه (EL-Ghareeb et al, 2015) الذي استخدم دواء الليفيتراسيتام لغرض تقييم تأثيره على اجنة الجرذان البيضاء الحوامل والتي أظهرت نتائج على كلبي الجنين احتقان الاوعية الدموية ونزيف في الانابيب الكلوية مع حدوث تقلص في الكبيبات وتغيرات تنكسية وهذا قد يكون راجعاً الى السمية المباشرة للدواء على الجنين.

تسبب الادوية المضادة للصرع (AED) تأثيرات سمية على الاجنة ربما من أسباب ذلك هو اما السمية المباشرة للدواء أو اختلال نظام الاكسدة والاختزال (Hamdi et al., 2016). كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع بعض الدراسات (Al-Ibrahimi and Al-Bakri, 2018) باستخدام دواء ليفيتراسيتام، إذ تضمنت إعطاء جرعات من العقار للجرذان البيض الحامل لدراسة كلبي الجنين اثناء الحمل وتضمن الفحص النسجي المرضي تضرر كلبي الجنين بما يشمل تلف الغشاء القاعدي والنزف في الخلايا الكبيبية وتوسع في محفظة بومان والانكماش الكبيبي مع حدوث موت في الخلايا، وقد يعود ذلك الى سمية الدواء أو تركيز الدواء في الأعضاء النشطة بيولوجيا في الجسم كما ان اتساع المساحة الموجودة بين الكبيبية وكبسولة بومان قد ينتج عن انكماش الكبيبات Glomerulus shrinkage او الضمور Atrophy الحاصل نتيجة موت الخلايا الكبيبية أو ربما السبب عائداً إلى حدوث الالتهابات Inflammations في الخلايا الظهارية الكبيبية مما يسبب موت الخلايا الكبيبية في كلبي الجنين.

او قد يعود سبب حدوث التوسع في فسحة بومان الى اختفاء او انكماش في بعض الكبيبات ( Howie, 2009). وكذلك يحدث التوسع في فسحة بومان نتيجة للالتهابات في الكبيبات بسبب سمية الدواء كما اشار الباحثين Floege et al (1992) و Kohler et al (1994) .

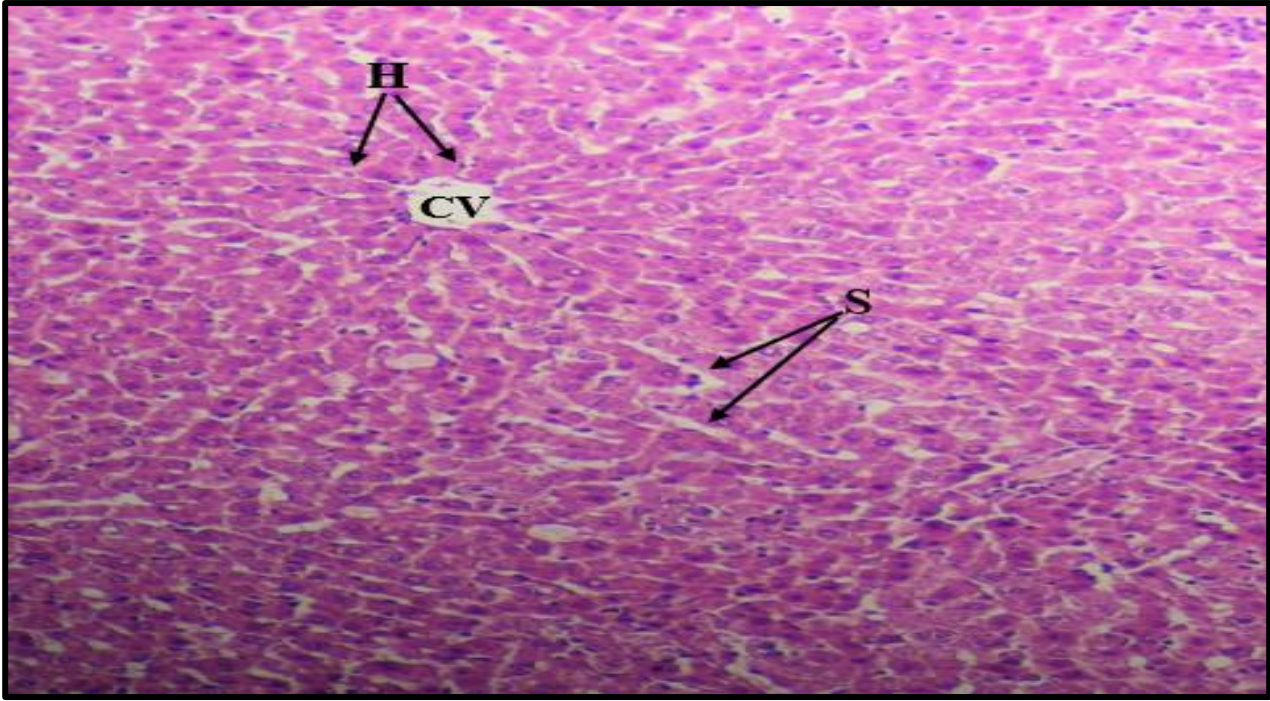
كما يمكن أن يكون عدم النضج الوظيفي للكلى قبل الولادة عاملاً يحد من افراز العديد من العقاقير بحيث يكون مستواها في الجنين غالباً اعلى منه في الأم وبالتالي زيادة التأثيرات السامة ( Hamdi et al., 2016). كما أكد (Al-Yassiri et al 2016) إن الادوية المضادة للصرع (AED) تسبب الضمور الكبيبي في كلى الجنين قد يكون هذا بسبب التغيرات التنكسية في الكبيبات وتغيرات أخرى تؤدي الى انكماش الأوعية الشعرية الكبيبية والمتوافقة بشكل عام مع توسيع مساحة بومان، إذ أن ضمور الكبيبات وأي تغيرات تنكسية في الكلى تؤدي الى إعاقة النمو الكلوي.

كذلك أظهرت الدراسة الحالية ان دواء LEV حفز تنخر خلايا النيبب الملثوي الداني في كلى الجنين. إذ تتضرر الكلى بعد المعاملة بالادوية المضادة للصرع وتتعرض خلايا الانابيب الكلوية لتنخر تختلف شدته باختلاف الجرعة (Hamed, 2017)، كما أن تنخر الخلايا قد يحدث بسبب التعرض للمحفزات الخارجية والمواد الكيميائية والسموم المختلفة (Syntichaki and Tavernarakis, 2002)، يحدث التنخر وموت الخلية عن طريق مسارات اشارات وآليات مختلفة عند الإصابة وبمشاركة العديد من البروتينات والسينوكينات (Golstein and Kroemer, 2007 ;Tonnus et al., 2019 ; D'arcy , 2019).

#### 6.4 تأثير دواء الليفيتراسيتام بالتركيزين (200,100) ملغم / كغم في نسيج الكبد لأنث الجردان الحوامل في اليوم 7 و 18 من الحمل.

بينت نتائج الفحص النسجي لكبد مجموعة السيطرة لأنث الجردان الحوامل في اليوم 7 من الحمل صورة (4-15) الوريد المركزي الطبيعي Central vein مع وجد الخلايا الكبدية Hepatocytes والجيبانيات Sinusoids بالإضافة الى انتظام الحبال الكبدية Hepatic cords.

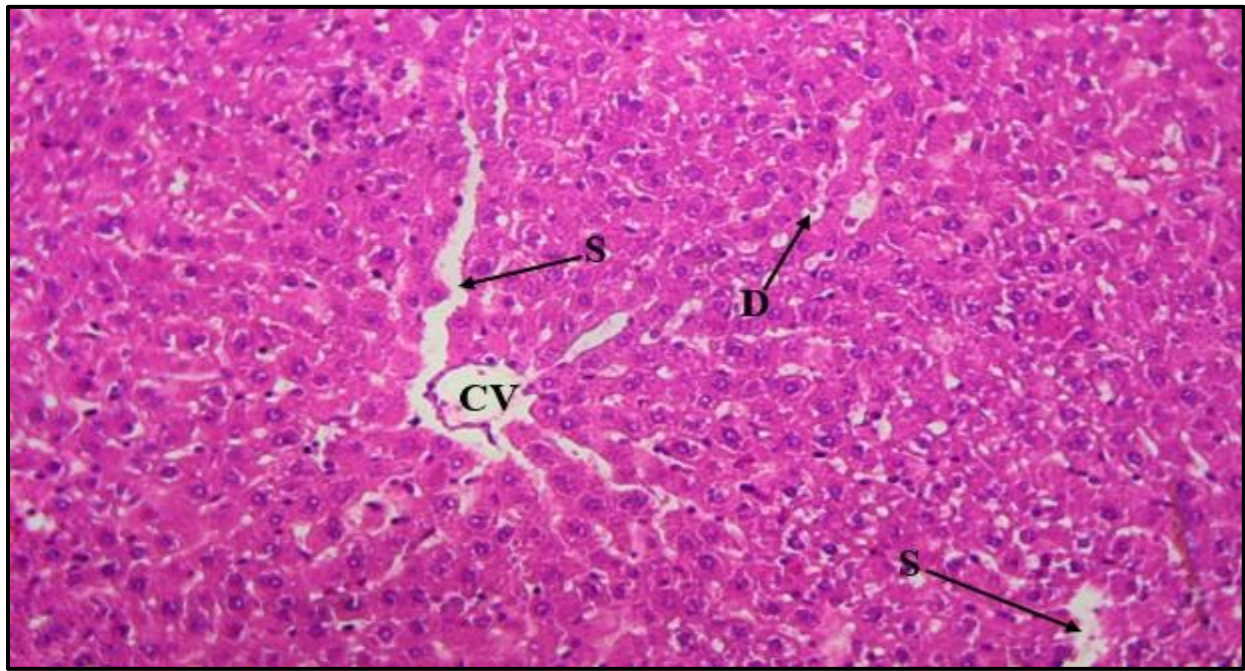




الصورة (4-15): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل في مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي (CV) والخلايا الكبدية (H)، والجيبانيات (S) (H & E 100X).

في حين يلاحظ من الصورة (4-16) والصورة (4-17) ان كبد اناث الجرذان الحوامل في المجموعة المعاملة بالدواء بتركيز 100 ملغم/كغم وجود توسع الوريد المركزي وتحطم جداره، وتوسع في الجيبانيات، حدوث تنكس في الخلايا الكبدية مع ارتشاح شديد في الخلايا الالتهابية Inflammatory cells، بينما أظهرت المقاطع النسجية لكبد الجرذان الحوامل التي جرعت بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم/كغم تغيرات نسجية مرضية مثل احتقان Congestion وتوسع في الوريد المركزي وتنخرفي الخلايا الكبدية وتنكس مائي كما في الصورة (4-18) مقارنة مع مجموعة السيطرة لمدة الحمل 7 أيام.



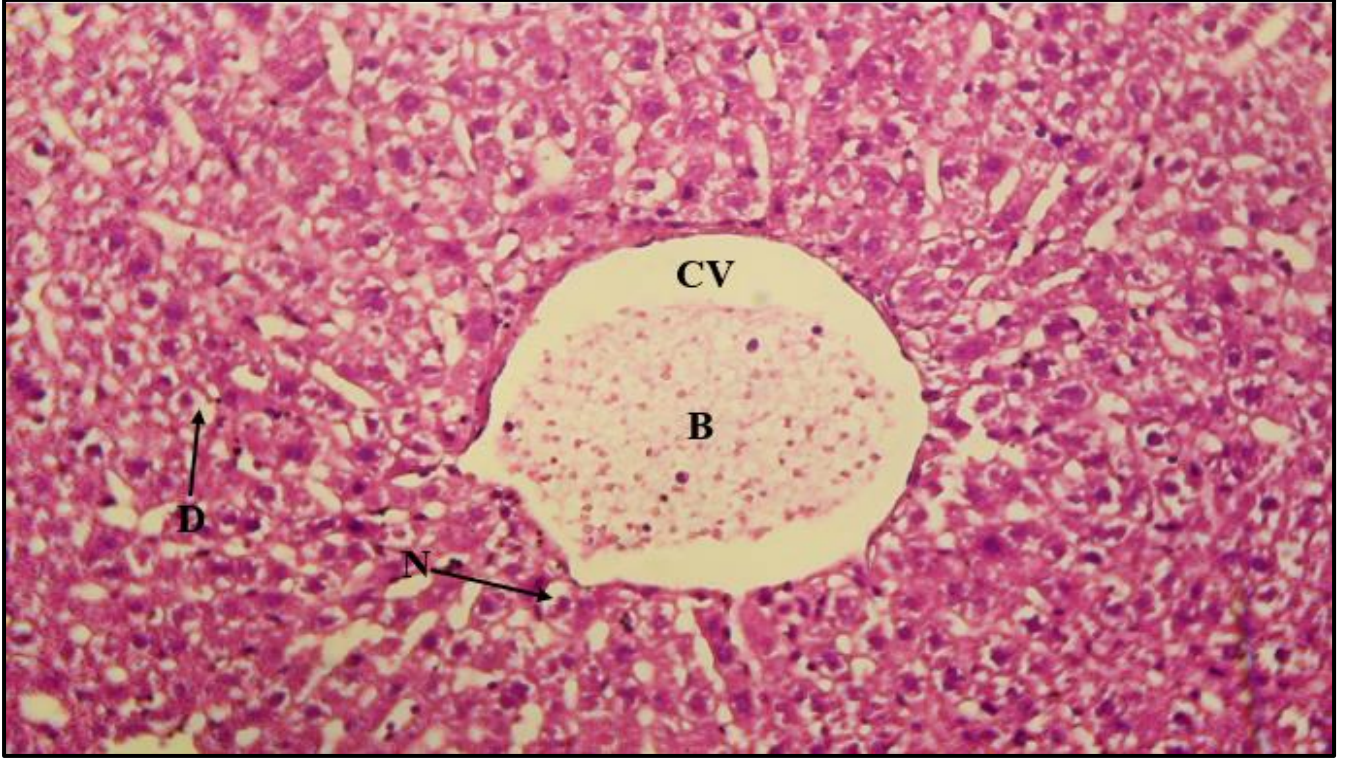


الصورة (4-16):مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم/كغم ويلاحظ فيها تحطم الوريد المركزي (CV) وتتكسر الخلايا الكبدية (D)، وتوسع الجيبانيات (S) (H&E100X).



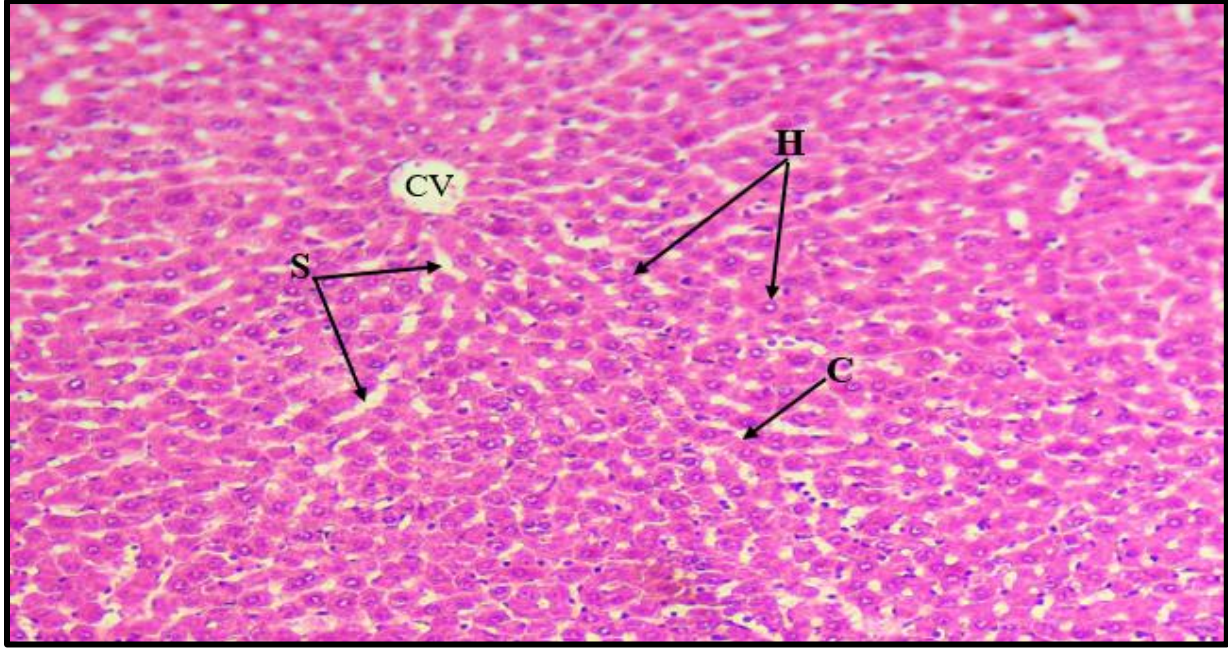
الصورة(4-17): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توسع الوريد المركزي وتحطم جداره (CV)، وجود ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية (M) مع توسع في الجيبانيات (H & E 200X).





الصورة (4-18): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 7 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها تنخر في الخلايا الكبدية (N)، وحدوث تنكس مائي ، توسع واحتقان في الوريد المركزي (B)، ( H & E 400X).

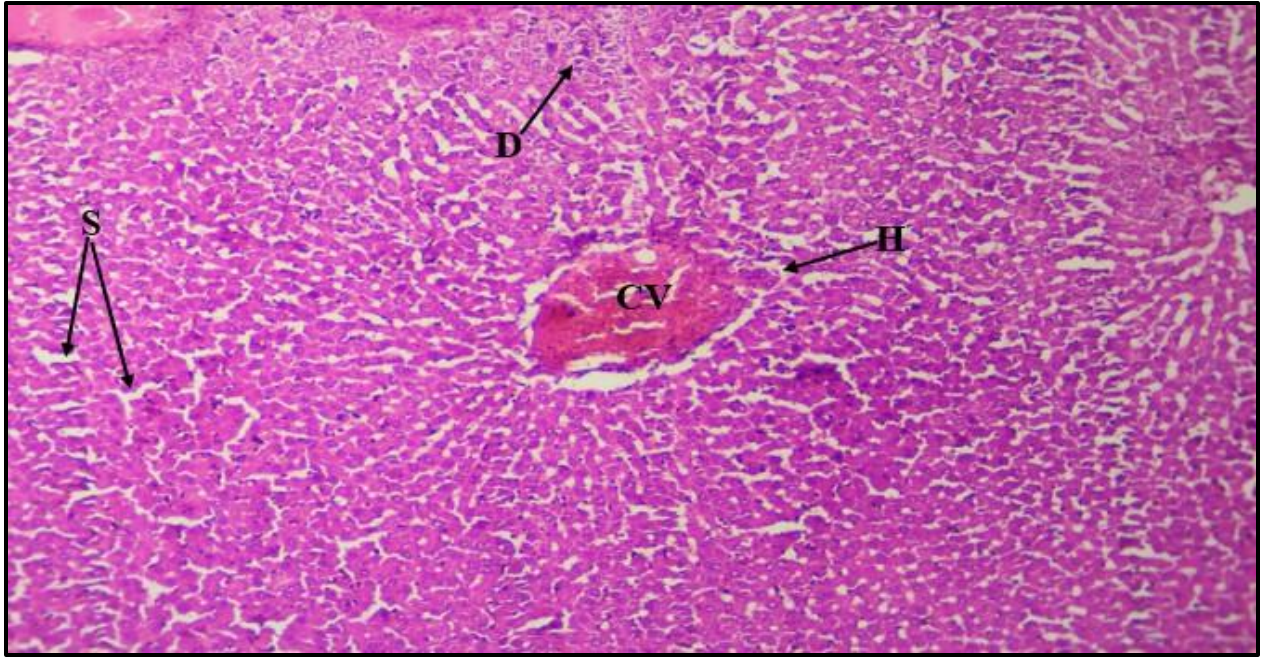
اما المقاطع النسجية لكبد الجرذان الحوامل لمدة حمل 18 يوم فقد بين الفحص المجهرى التركيب الطبيعي في مجموعة السيطرة، أذ تظهر الصورة (4-19) الوريد المركزي الطبيعي مع وجود الحبال الكبدية بالإضافة الى خلايا الكبد وأنويتها.



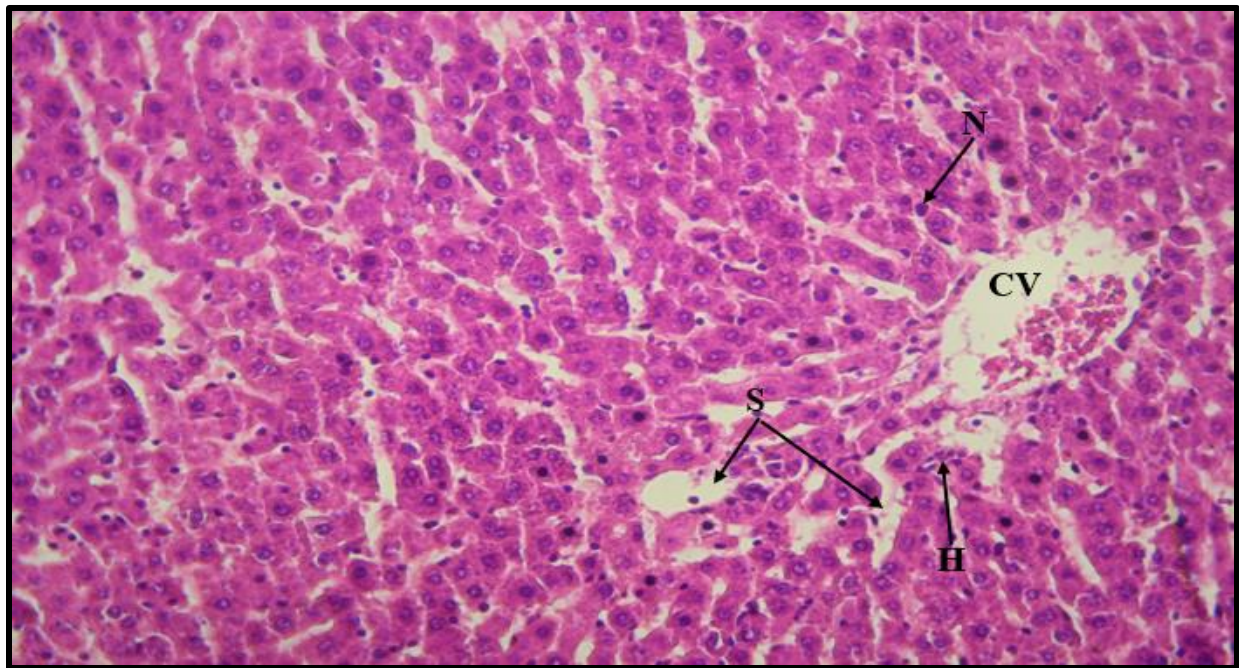
الصورة (4-19): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل في مجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي (CV) والخلايا الكبدية (H)، والجيبانيات (S) وانتظام الحبال الكبدية (C) (H&E 100X).

بينما لوحظ في الصورة (4-20) لكبد انثى جرذ حامل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم/كغم في اليوم 18 من الحمل حصول توسع واحتقان دموي في الوريد المركزي وعدم انتظام الخلايا الكبدية مع توسع في الجيبانيات بالإضافة الى حدوث تنكس في الخلايا الكبدية. في حين بينت الصورة (4-21) من المجموعة المعاملة بالدواء بتركيز 200 ملغم/كغم وجود توسع واحتقان في الوريد المركزي فضلا عن توسع في الجيبانيات بينما ظهرت الخلايا الكبدية بشكل غير منتظم مع تنخر الخلايا الكبدية مقارنة مع مجموعة السيطرة ولنفس مدة الحمل 18 يوم.





الصورة (4-20): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توسع واحتقان الوريد المركزي (CV)، وحدوث تنكس في الخلايا الكبدية (D)، وتوسع في الجيبانيات (S) وعدم انتظام الخلايا الكبدية (H) (H & E 100X).



الصورة (4-21): مقطع مستعرض لكبد اناث الجرذ الحامل في اليوم 18 من الحمل معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها توسع واحتقان الوريد المركزي (CV)، وحدوث تنخر في الخلايا الكبدية (N)، وتوسع في الجيبانيات (S) وعدم انتظام الخلايا الكبدية (H) (H & E 200X).

يمكن أن تتسبب بعض الادوية المستخدمة كعلاج في عواقب وخيمة مؤدية بذلك إلى إحداث إصابة الكبد وتضرر وظائفه إضافة إلى التغيرات النسجية (Vaja and Rana, 2020). إذ ان إصابة الكبد الناجمة عن بعض العقاقير هي رد فعل سلبي لها والتي يمكن توقعها في حال تناول جرعات زائدة وهذه راجعة إلى أسباب عدة منها عوامل وراثية أو بيئية أو الاستجابة المناعية للدواء أو السمية المباشرة للدواء والتغيرات التي يتعرض لها عند مروره بالأعضاء إذ يمكن أن يتسبب باجهاد الخلايا أو موتها أو الاستجابات المناعية المختلفة مما يسبب إصابة متقدمة للكبد (Andrade *et al.*, 2019).

ان دواء الليفيثيراسيتام LEV والمستخدم كعلاج للصرع يمكنه إحداث السمية الكبدية والعديد من التغيرات الالتهابية والانسجية للكبد (Rogalewski *et al.*, 2021). وجاءت نتائج هذه الدراسة الحالية متفقة مع ما أشار إليه Sabbah *et al* (2019) والتي اجراها على الجرذان البيض الحوامل والتي جرعت بدواء LEV وظهرت النتيجة وجود تغيرات نسجية وتنكسية واضحة في الكبد متمثلة بتوسع الوريد المركزي واحتقان الحبيبات وتوسع الوريد البابي وعدم انتظام الحبال الكبدية وتفجي والانوية الصغيرة غير المنتظمة وتضخم الميتوكوندريا وعدم انتظام أعرفها وهذا صاحبه ارتفاع انزيمات الكبد التي تؤكد التغيرات النسجية التي يسببها العقار إضافة إلى زيادة تركيز الكولاجين حول الوريد المركزي وقد يكون هذا راجعاً إلى موت خلايا الكبد وتنشيط الخلايا النجمية الكبدية إضافة إلى بيروكسيد الدهون بما في ذلك توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، وقد تعود التغيرات التنكسية في الكبد إلى اضطراب نسبة الأوكسدة/ مضادات الاكسدة، إذ ان القدرة على السمية لليفيثيراسيتام LEV عن طريق تقليل تحييد الجذور الحرة أو زيادة انتاج الجذور الحرة.

تعمل الجذور الحرة على التسبب في بيروكسيد الدهون وأحداث تكسر في شريط الحمض النووي وتؤكسد البروتينات والجزيئات المهمة الأخرى مما يؤدي إلى أحداث إصابة وتحطم في الخلايا (Ramos- Tovar and Muriel, 2020). وهذا ما أشار إليه (Omer and Kutb, 2015) والذي أوضح من خلال نتائجه بعد استخدام دواء LEV على الجرذان البيضاء والتي سجلت حدوث إصابة الكبد وتنخر مع احتقان الوريد المركزي وتوسع الوريد البابي وتشوه بنية الكبد وذكر الباحث أن الأسباب الكامنة وراء سمية العقار قد تكون بسبب خلل في التحسس المناعي أو خلل في الميتوكوندريا كمحدد رئيسي للسمية الكبدية وان آلية الدواء الدقيقة غير معروفة لكن قد تسبب عقاقير الصرع السمية الخلوية المباشرة وتنخر خلايا الكبد.

كما أن خلل الميتوكوندريا هو سبب من أسباب تنخر الخلايا الكبدية فأصابة الميتوكوندريا بسبب الدواء أو توليد الجذور الحرة يقلل من انتاج بروتينات الميتوكوندريا وانهايار إمكانية الغشاء وهذا بدوره يزيد

استقطاب العضية وتقليل التدرج البروتيني حيث تتضخم الميتوكوندريا وتطلق البروتينات وهذا يؤدي إلى موت الخلايا (Ramos-Tovar and Muriel, 2020). وأكد (Syed and Adams, 2012) والذي ابلغ عن حصول نوبات من إصابة الكبد الحادة بعد استخدام دواء ليفيتراسيتام Lev المضاد للصرع واختلال تدهور وظائف الكبد وبعد توقف استخدام الدواء تم استعادة وظائف الكبد الى ما يقرب من الوظائف الطبيعية.

كما أوضح الباحثين (Attilakos *et al* (2018) أن استخدام دواء Lev اظهر زيادة في معدل انزيمات الكبد ALT, AST,ALP ووظائف الكبد الأخرى والتي تعد مؤشراً لإصابة الكبد. وبهذا الصدد ذكر (Jayashankar *et al* (2019). إن استخدام عقار Lev كان محرضاً للسمية الكبدية وتغيير وظائف الكبد وان الدواء يمكن أن يتسبب في تغيرات تنكسية في الكبد حتى مع تمثيل غذائي منخفض في الكبد (Kawaguchi and Tominage, 2019). حدث في نتائجنا الحالية توسع الجيبانيات ربما يكون هذا التوسع ناتجاً عن خلل او تعطيل في نفاذية البطانة Endothelium (Alarifi *et al.*, 2013). قد يكون الاحتقان مرتبطاً بعدم كفاية تصريف الدم وذلك نتيجة انسداد وريدي مما يسبب تعطل تدفق الدم (Mir *et al.*, 2008).

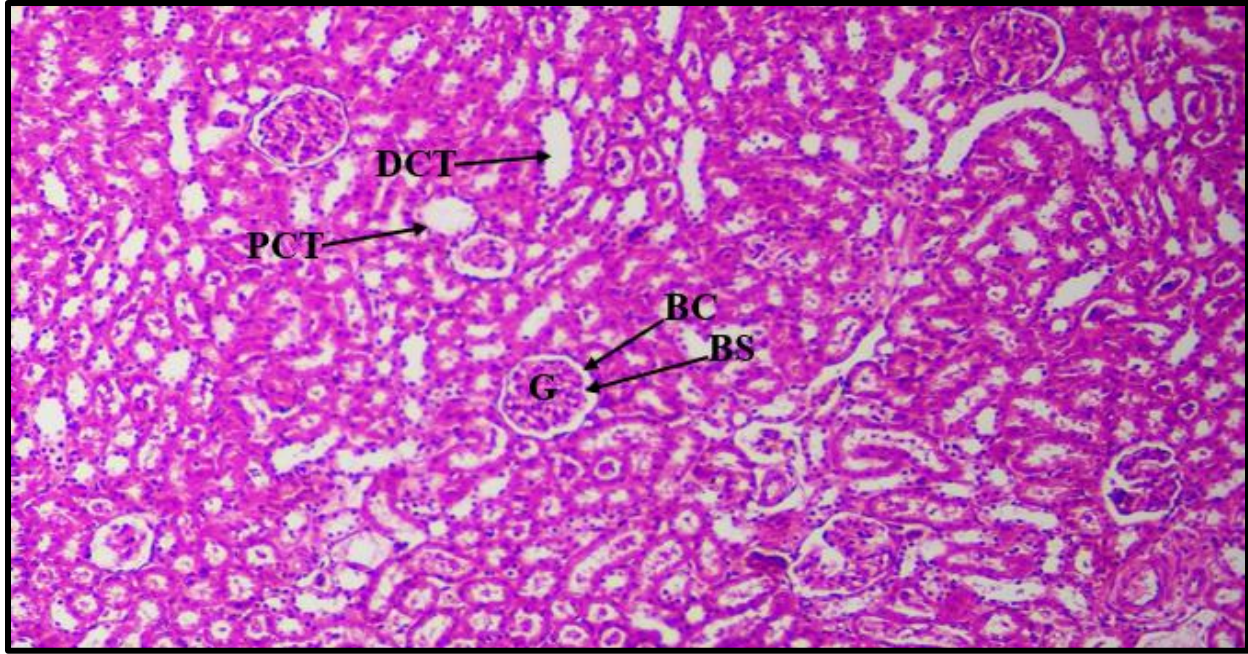
أما الالتهاب Inflammation هو استجابة فسيولوجية مرضية تجاه المنبهات الضارة مثل مسببات الأمراض والمهيجات، والمواد الكيميائية السمية يشمل استحضار الخلايا المناعية في مجرى الدم لتضخيم الاستجابة (Aghasafari *et al.*, 2019). إن آلية الدفاع الناتجة عن رد الفعل الالتهابي تؤدي إلى زيادة نفاذية الاوعية الدموية وذلك بسبب تقلص الخلايا المبطنة للاوعية الدموية استجابة لوضع غير طبيعي، إذ تمر خلايا الدم البيضاء من داخل الوعاء الدموي إلى خارجه لتقوم بدورها في عملية الدفاع والتهام الأجسام الغريبة أو بسبب فقدان الجسيمات الرابطة الديسموسوم Desmosomes والتي تتواجد بين الخلايا البطانية مما يسمح بمرور خلايا الدم من داخل الوعاء الدموي الى خارجه (Reisner and Rubin, 2009). (Aghasafari *et al.*, 2019).

تبدأ الخلايا المناعية الاستجابة عند اكتشاف الضرر وتعد هذه أهم مصدر للعديد من الوسائط المسببة للالتهاب مثل السيتوكينات Cytokines والانترولوكين (IL-6) Interleukin 6 وعامل التنخر الورمي Tumor necrosis factor(TNF) و Interleukin1(IL-1) والكيموكينات Chemokines والليكوترينات Leukotrienes والتي تلعب دوراً حاسماً لتحفيز خلايا مناعية إضافية الى الانسجة المتضررة حيث يؤدي ارتشاح الخلايا المناعية، وتحفيز السايوكينات والاستمرار بذلك يمكن ان يؤدي الى زيادة تلف الانسجة (Stanke-Labesque *et al.*, 2020).



#### 7.4 تأثير دواء الليفيتراسيتام بالتركيزين (200،100) ملغم/كغم في نسيج الكلية لأنثى الجرذان الحوامل في اليوم 7 و 18 من الحمل.

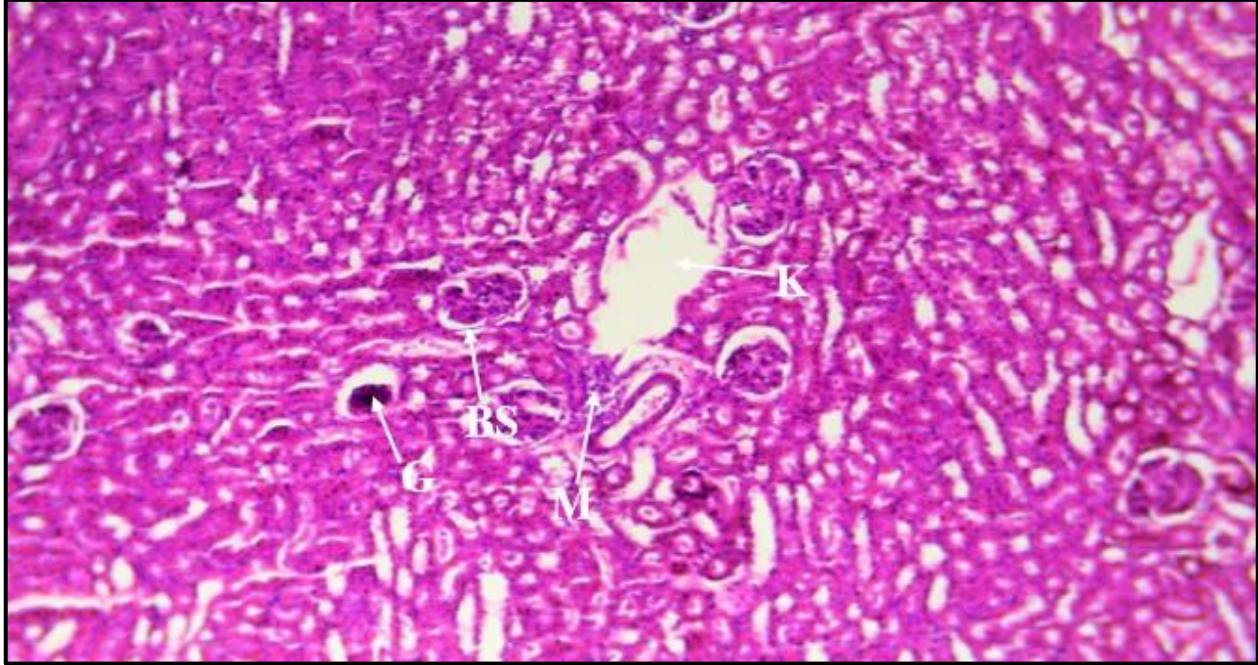
بينت نتائج الفحص النسيجي في الكلية لمجموعة السيطرة لانثى الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل التركيب الطبيعي للكبيبة Glomerulus ومحفظة بومان Bowman capsule وفسحة بومان Bowman space مع انتظام النبيب الملتوي الداني Proximal convoluted tubule والنبيب الملتوي القاصي Distal convoluted tubule كما في صورة (4-22).



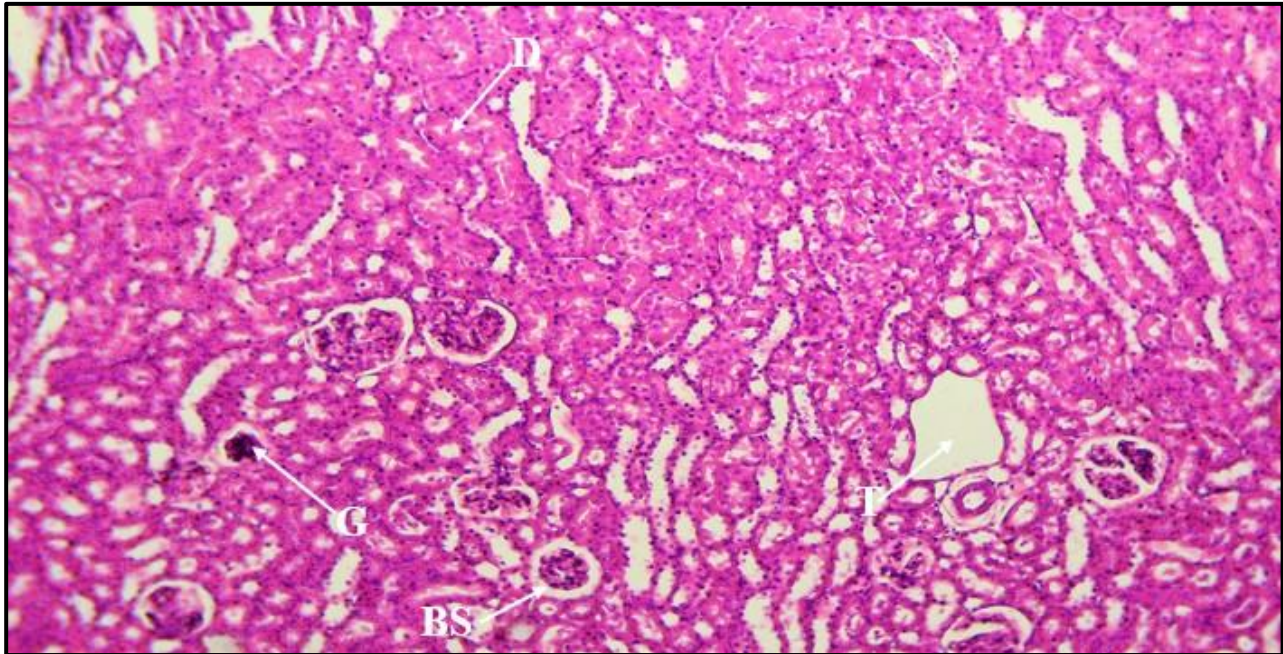
الصورة (4-22): مقطع مستعرض لكلية انثى الجرذ الحامل في اليوم السابع من الحمل في مجموعة السيطرة يلاحظ فيها التركيب الطبيعي للكبيبة (G)، ومحفظة بومان (BC) وفسحة بومان (BS) مع النبيب الملتوي الداني (PCT) والنبيب الملتوي القاصي (DCT) (H&E 100X).

بينما لوحظ في كلية الأنثى المعاملة بدواء Lev بتركيز 100 ملغم/كغم في اليوم السابع من الحمل فقط لوحظ حدوث ضمور Atrophy شديد في الكبيبة مع حصول توسع في فسحة بومان وارتشاح للخلايا الالتهابية فضلا عن تحطم في نسيج الكلية صورة (4-23). اما في انثى الجرذان المعاملة بدواء LEV بتركيز 200 ملغم/كغم وجود تغيرات تنكسية في خلايا النبيبات البولية مع ضمور شديد في بعض الكبيبات وحصول تحطم في جدران النبيبات البولية مع توسع في فسحة بومان صورة (4-24).





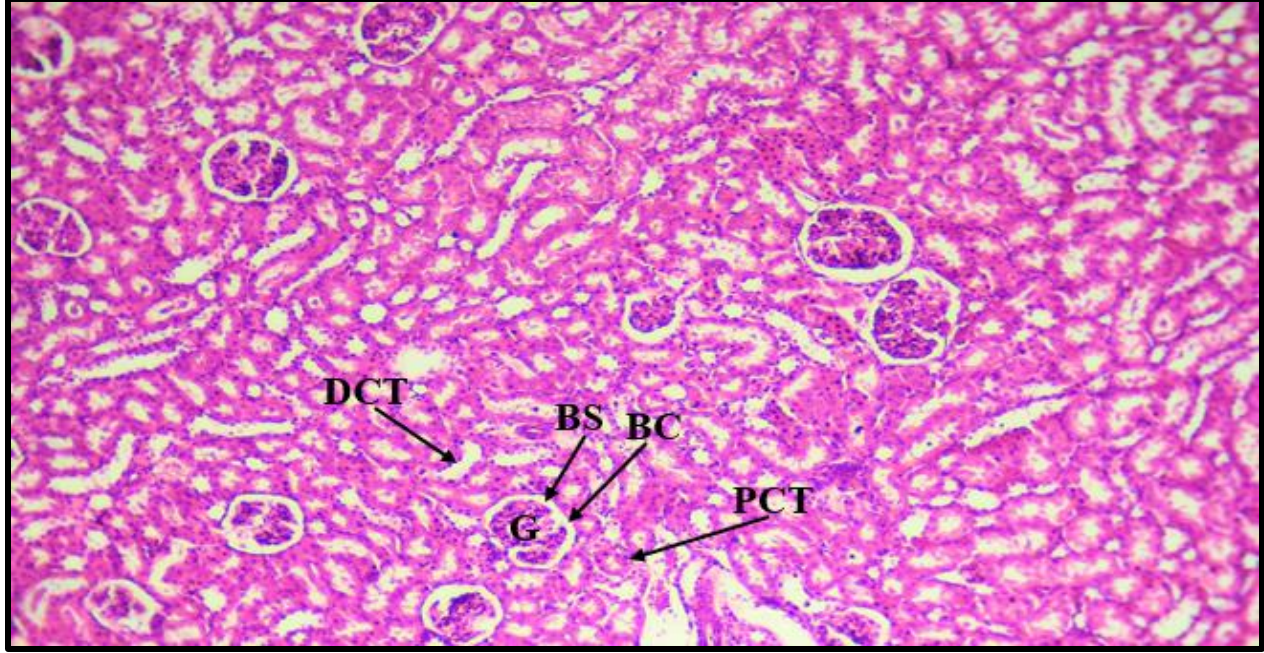
الصورة (4-23): مقطع مستعرض لكلية انثى جرد حامل في اليوم 7 من الحمل من المجموعة المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور شديد في الكبيبة (G) وتوسع فسحة بومان (BS) وحدوث ارتشاح الخلايا الانتهائية (M) وتحطم في نسيج الكلية (K) (H&E 100X).



الصورة (4-24): مقطع مستعرض لكلية انثى جرد حامل في اليوم 7 من الحمل من المجموعة معاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور شديد في الكبيبة (G) وتتكس في خلايا النبيبات البولية (D) وتحطم جدران النبيبات البولية (T) مع توسع في فسحة بومان (BS) (H & E 100X).



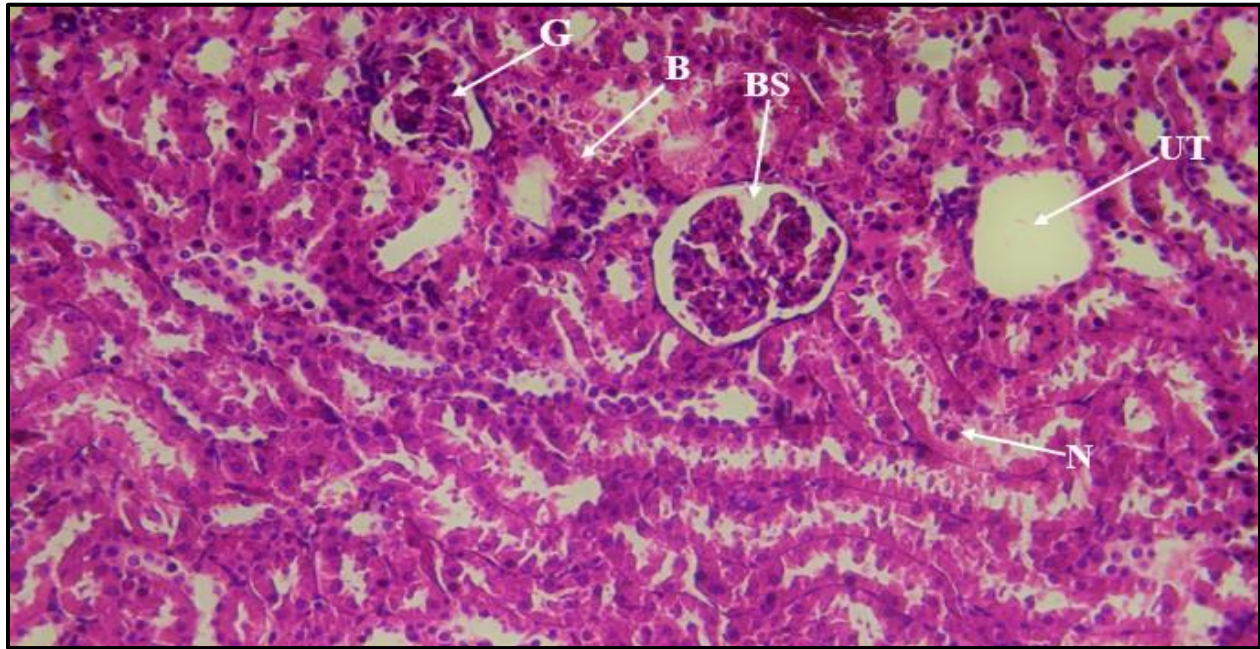
اما في اليوم 18 من الحمل فقد أظهرت نتائج الفحص النسيجي في كلية الجرذان الحوامل من مجموعة السيطرة كما في صورة (4-25) التركيب الطبيعي للكبيبة Glomerulus، مع وجود محفظة بومان Bowman capsule والنيبيات البولية الطبيعية.



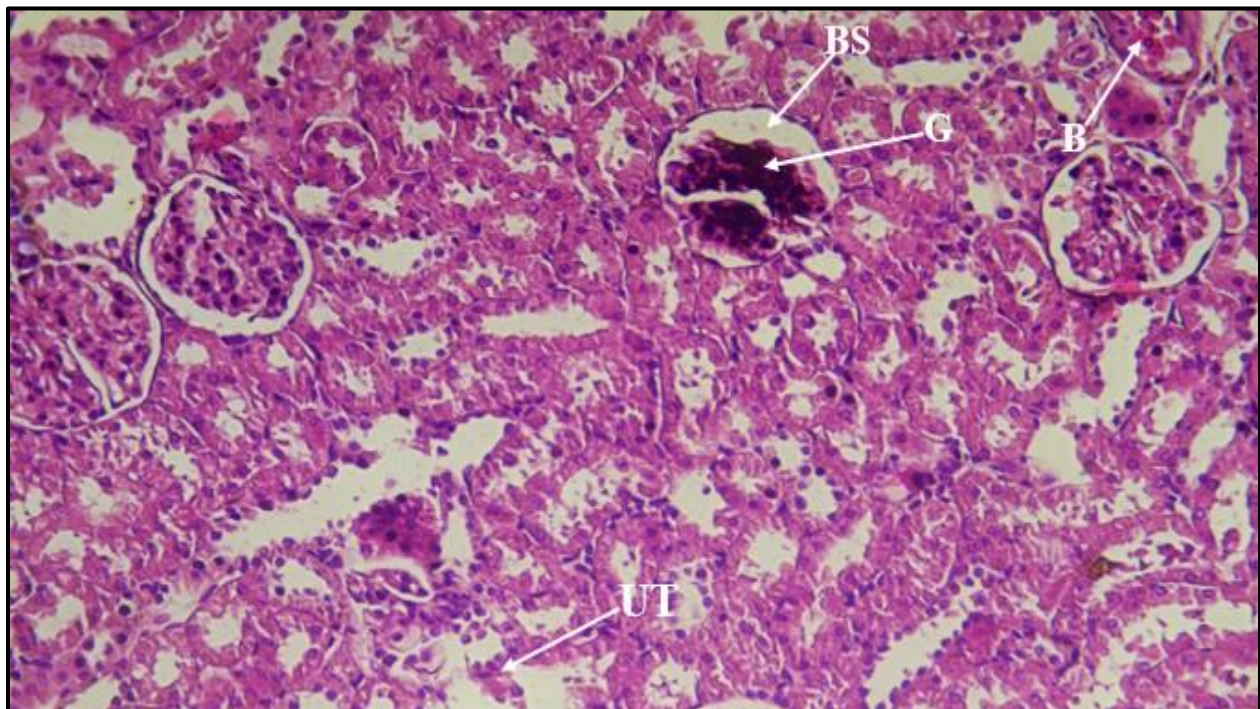
الصورة (4-25): مقطع مستعرض لكلية انثى جرذ حامل في اليوم 18 من الحمل في مجموعة السيطرة بلاحظ فيها التركيب الطبيعي للكبيبة (G)، ومحفظة بومان (BC) وفسحة بومان (BS) مع النبيب الملتوي الداني (PCT) والنبيب الملتوي القاصي (DCT). (H&E 100X)(DCT).

في حين لوحظ من الصورة (4-26) من مجموعة الجرذان الحوامل المعاملة بالدواء بتركيز 100 ملغم/كغم حصول ضمور Atrophy شديد في الكبيبة وتوسع في فسحة بومان بالإضافة الى تنخر في الخلايا فضلا عن تحطم وانسلاح جدران النبيبات البولية، في حين ظهرت الاوعية الدموية في الكبيبة محتقنه. وضمور في الكبيبة بالإضافة الى تحطم في جدران النبيبات البولية وظهور مساحة بومان بشكل متوسع مع وجود احتقان فيها في كلية انثى جرذ حامل من المجموعة المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم/كغم لمدة حمل 18 يوم كما في الصورة (4-27) مقارنة مع مجموعة السيطرة ولنفس مدة الحمل 18 يوم





الصورة (4-26): مقطع مستعرض لكلية انثى جرد حامل في اليوم 18 من الحمل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 100 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور شديد في الكبيبة (G) وتوسع فسحة بومان (BS) واحتقان في الاوعية الدموية (B) وتحطم مع انسلاخ في جدران النبيبات البولية (UT) وتنخر في الخلايا (N) (H&E 200X).



الصورة (4-27): مقطع مستعرض لكلية انثى جرد حامل في اليوم 18 من الحمل المعاملة بدواء الليفيتراسيتام بتركيز 200 ملغم / كغم ويلاحظ فيها ضمور في الكبيبة (G) وتوسع فسحة بومان (BS) مع وجود احتقان (B) وتحطم في جدران النبيبات البولية (UT) (H & E 200X).

تتعرض الكلى كغيرها من أعضاء الجسم إلى ضعف في وظائفها واصابات وتغيرات نسجية عند استخدام الادوية المضادة للصرع (Hamed *et al.*, 2017). ان استخدام دواء ليفيتراسيتام يؤدي الى تدهور وظائف الكلى والتسبب بإصابة حادة تشكل خطراً كبيراً (Al-Quliti and Alhujeily, 2022). فدواء ليفيتراسيتام يتم ترشيحه بواسطة الكبيبات ويخضع لاعادة امتصاص أنبوبي جزئي وتناوله يجعل الكلى عرضة للإصابات البليغة (Hurwitz *et al.*, 2009).

في الدراسة الحالية تسبب الدواء بإصابة الكلى وتغيرات نسجية كبيرة وهذا يتفق مع ما أشار اليه Sabbah *et al* (2019) في دراسته على الجرذان البيض الحامل التي جرعت بدواء Lev وكانت نتيجة حصول تغيرات في القشرة الكلوية واتساع فسحة بومان وتضخيم في بعض نوى الكبيبات وتعطيل الغشاء القاعدي الكبيبي وفجوات في السيتوبلازم والميتوكوندريا غير منتظمة في الخلايا المبطنة للأنابيب الكلوية والعديد من التغيرات الأخرى التي تم تأكيدها من خلال ارتفاع مستوى اليوريا والكرياتينين وأوضح الباحث أن التغيرات التتكسية الحاصلة في الكلى ناتجة عن اضطراب في نسبة الأكسدة / مضادات الأكسدة لتفسير سمية العقار وتطور إصابة الكلى .

فزيادة انتاج الجذور الحرة والمؤكسدات وانخفاض نظام مضادات الأكسدة في الكلى يؤدي إلى تراكم المؤكسدات ويتسبب بالالتهاب وضعف وظائف الكلى وإحداث تلف في الكبيبات واعاقة تدفق الدم الكلوي ومعدل الترشيح الكبيبي (Modlinger *et al.*, 2004). واتفق هذا مع دراسة Al Sabaagh and Mahood (2022) التي استخدم فيها دواء LEV على الجرذان البيض لدراسة سمية العقار والتي تسببت بإحداث إصابة الكلى وتغيير معدل وظائف الكلى المتمثلة بارتفاع اليوريا والكرياتينين وقد يكون تأثيره في وظائف الكلى بسبب تأثير مضادات الصرع على الكبيبات ومعدل الترشيح الكبيبي والذي جاء متفقاً مع (Hashim and Arian, 2020).

أذ يحدث التخلص الأولي من الدواء عن طريق الافراز الكلوي بما يصل إلى 60% ولأن افرازه يكون بشكل أساسي عن طريق الكلى والبول فهناك حاجة ماسة لمراقبة جرعات الدواء (Erdinc *et al.*, 2020). أذ تلعب الكلى دوراً أساسياً في إزالة المركبات من الجسم وتتعرض لنسبة أكبر من الأدوية عن طريق افراز الأدوية بواسطة ناقلات الايونات العضوية الانبوبية عبر الأغشية للخلايا الطلائية الأنبوبية الكلوية ومن خلال إعادة امتصاص المركبات المترشحة في تجويف النبيبات لذلك تعد عرضة للإصابة (Hosohata *et al*, 2016). كما أشار (Mena-Martin *et al.*, 2018) ان تعاطي دواء LEV تسبب بحدوث إصابة في الكلى وإن التوقف عن تعاطي العقار أعاد الكلى إلى وضع اقرب للطبيعي.

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and  
recommendations**

## الاستنتاجات:

في ضوء نتائج الدراسة الحالية تم استنتاج ما يأتي :

- 1- عدم وجود تأثير في الجرع المستخدمة لدواء ليفيتراسيتام خلال الثلث الأول من الحمل (اليوم السابع) حيث تكون النسيج الساقطي وعملية الغرس طبيعية (غير متأثرة) لأنها تعد من العمليات المهمة في إنجاح الحمل في مراحله الأولى .
- 2- لم يؤثر دواء الليفيتراسيتام وبالتركيزين (100، 200) ملغم/كغم في نسيج المبيض لاناث الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل.
- 3- خفض الدواء بالتركيزين (100 ، 200) ملغم /كغم اوزان واطوال الجسم للجنة في اناث الجرذان الحوامل في ظهورهم بعمر 18 يوما من الحمل.
- 4- سبب الدواء بالتركيزين (100، 200) ملغم /كغم خلال يومي 7 و 18 من الحمل تغيرات نسجية مرضية في التركيب النسجي للأكباد والكلى لاناث الجرذان الحوامل.
- 5- حفزت معاملة الجرذان الحوامل بدواء الليفيتراسيتام تأثيرات نسجية غير طبيعية في التركيب النسجي للكبد والكلى للجنة خلال مدة الحمل 18 يوم.

## التوصيات:

- 1- توخي الحذر عند تناول الامهات الحوامل لدواء Levetiracetam وذلك للأضرار الواضحة التي ظهرت بوساطة الدراسة الحالية على انسجة الكبد والكلى للأجنة خلال مراحل الحمل المبكرة او المتأخرة.
- 2- دراسة تأثير دواء الليفيتراسيتام (LEV) على نسيج الدماغ في الأمهات الحوامل والاجنة في مراحل عمرية مختلفة.
- 3- دراسة تأثير الدواء بتراكيز سمية مختلفة للتعرف على حدوث التشوهات الخلقية في الاجنة خلال مراحل الحمل المختلفة.
- 4- دراسة تأثير دواء الليفيتراسيتام (LEV) السمية في أعضاء أخرى في الجسم كالرئة والطحال وغيرها.
- 5- اجراء دراسة كيميائية حيوية لدواء الليفيتراسيتام (LEV) بهدف التعرف على تأثيره في الانزيمات المختلفة في الجسم.
- 6- اجراء دراسات على أنواع أخرى من ادوية الصرع وملاحظة تأثيرها على عملية الغرس للاجنة.



المصادر

**References**

المصادر العربية

احمد ، سيف محسن .(2019). دراسة نسجية - شكلية وكيميائية نسجية لتطور الجهاز التناسلي الانثوي في الجرذان لثلاث مراحل تطورية حديثي الولادة وقبل البلوغ والبالغ . أطروحة دكتوراه – كلية الطب البيطري – جامعة بغداد – العراق.

الجبوري ، نورس علي حسين نعمه .(2020). دراسة التأثير الجانبي لمستخلص أوراق السنامكي على بعض المعايير النسجية في اجنة الجرذان البيضاء. رسالة ماجستير – كلية التربية للبنات – جامعة الكوفة – العراق.

الصافي ، علاء حسين مهدي .(2018). تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الارومي وغضروف وعظم الجنين وبعض المعايير الكيمو حيوية في مصل دم الجرذان الحوامل . أطروحة دكتوراه – كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء – العراق.

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

المصادر الأجنبية

- Aghasafari, P.; George, U.; and Pidaparti, R. (2019). A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflammation research*, 68, 59-74.
- Al Sabaagh, S. J. and Mahood, H. E. (2022). The effects of levetiracetam on the histological structure of the brain and some biochemical parameters in white male rats. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(04), 890-890.
- Alarifi, S.; Ali, D.; Al-Doaiss, A. A.; Ali, B. A.; Ahmed, M. and Al-Khedhairi, A. A. (2013). Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *International journal of nanomedicine*, 3937-3943.
- Al-Essawi, D. A. H. K.; Alsafy, A. H. M., and Ali, I. H. (2021). Evaluation of Some Embryonic and Histological Effects in Treated Female Rats with Levaquin before Pregnancy. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(2), 3328-3340.
- Ali, S. R.; Rasheed, K. N.; and Hameed, A. K. (2022) The Effect of Experimental Infection with *C. Albicans* Yeast in Rat Ovaries, 45(01), 1-8.
- Al-Ibrahimi, L. H., and Al-Bakri, N. A. (2018). Teratogenic Effect of Levetiracetam Drug on the Development of the Kidney in Embryo Rat. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*, 31-40.
- Al-Quliti, K., and Alhujaily, R. M. (2022). Acute kidney injury with levetiracetam in patient with epilepsy: a case report. *Case Reports in Clinical Medicine*, 11(3), 48-54.

- Al-Yassiri, S. J.; Al-Bakri, N.; Al-Kawaz, U., and Selman, M. O. (2016). Histological study on kidney affected by carbamazepine drug in postnatal rat . *World J. Pharm. Res*, 5(11), 205-219.
- Al-Zubaidi, M. N. A., and Al-Safy, A. H.(2022). Study the possibility of the effect of fluoxetine on the process of implantation of the blastocyst in the uterus of pregnant albino rats. *International Journal of Health Science* , 6(S3), 6690-6697.
- Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., ... & Aithal, G. P. (2019). Drug-induced liver injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 58.
- Andrews, P. (2005). Morphology alternations of the glomerular (visceral) epithelium in response to pathological and experimental situation. *Journal of electron Microscopy*. 9(2):115-144.
- Arfman, I. J.; Wammes-van der Heijden, E. A.; Ter Horst, P. G.; Lambrechts, D. A.; Wegner, I., and Touw, D. J. (2020). Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 59(4), 427-445.
- Arman, S., and Üçüncü, S. İ. (2018). Acrolein-induced histopathological alterations in the liver of goldfish, *Carassius auratus* (Linnaeus, 1758). *Cankaya University Journal of Science and Engineering*, 15(2), 63-75.
- Arsalan, M.; Haider, A.; Cho, S. W.; Kim, Y. H.; and Park, K. R. (2022). Human Blastocyst Components Detection Using Multiscale Aggregation Semantic Segmentation Network for Embryonic Analysis. *Biomedicines*, 10(7), 1-14.

- Attilakos, A.; Dinopoulos, A.; Paschalidou, M.; Tsirouda, M.; Prasouli, A.; Siafakas, N., and Garoufi, A. (2018). Effect of levetiracetam monotherapy on liver enzymes and creatine kinase concentrations in children with epilepsy: *A prospective study. Journal of Clinical Neurology*, 14(4), 594-595.
- Balinsky, B.I. (1981). An introduction to embryology. 5th ed. Saunders College Publishing. *Philadelphia New York*. 14:476-486.
- Balzer, M. S.; Rohacs, T., and Susztak, K. (2022). How many cell types are in the kidney and what do they do. *Annual review of physiology*, 84, 507-531.
- Bazer, F. W.; Wu, G.; Spencer, T. E.; Johnson, G. A.; Burghardt, R. C., and Bayless, K. (2009). Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 16(3), 135-152.
- Beghi, E. (2020). The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185-191.
- Ben-Moshe, S.; Shapira, Y.; Moor, A. E.; Manco, R.; Veg, T.; Bahar Halpern, K., and Itzkovitz, S. (2019). Spatial sorting enables comprehensive characterization of liver zonation. *Nature metabolism*, 1(9), 899-911.
- Boubred, F.; Vendemmia, M.; Garcia-Meric, P.; Buffat, C.; Millet, V., and Simeoni, U. (2006). Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug safety*, 29(5), 397-419.
- Braga, V. M., and Gendler, S. J. (1993). Modulation of Muc-1 mucin expression in the mouse uterus during the estrus cycle, early pregnancy and placentation. *Journal of cell science*, 105(2), 397-405.



- Cebrián, C.; Borodo, K.; Charles, N., and Herzlinger, D. A. (2004). Morphometric index of the developing murine kidney. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 231(3), 601-608.
- Cha, J.; Sun, X., and Dey, S. K. (2012). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature medicine*, 18(12), 1754-1767.
- Chen, J.; You, X.; Wu, W.; Guo, G.; Lin, R.; Ke, M., ... and Lin, C. (2023). Application of PBPK modeling in predicting maternal and fetal pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 181, 106349.
- Contreras-García, I. J.; Cárdenas-Rodríguez, N.; Romo-Mancillas, A.; Bandala, C.; Zamudio, S. R.; Gómez-Manzo, S.; ... and Pichardo-Macías, L. A. (2022). Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems. *Pharmaceuticals*, 15(4), 475.
- Cunningham, G. (2002). Textbook of veterinary physiology. 3rd ed. W. B. Saunders Company. *United States of America*: 324-341.
- D'arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell biology international*, 43(6), 582-592.
- Dey, S. K.; Lim, H.; Das, S. K.; Reese, J.; Paria, B. C.; Daikoku, T.; and Wang, H. (2004). Molecular cues to implantation. *Endocrine reviews*, 25(3), 341-373.
- El Ghareeb, A.E.H. ; Hamdi , H. and Eleyan , M .(2015). Teratogenic effects of the anti-epileptic drug (levetiracetam) on albino rat fetuses during pregnancy and lactation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 6. 1456-1474.

- El-Gaafarawi, I., and Abouel-Magd, M. (2015). Teratogenic effect of carbamazepine administration in pregnant rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 59(1), 244-257.
- Elgndy, I. S.; Hagag, O. G.; EL Kholy, S.; Sarg, N. A., and Farag, A. A. (2019). A Comparative study of the teratogenic effects of antiepileptic drugs: Lamotrigine and levetiracetam on adult albino rats. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, 16(Supplement), 87-111.
- Elshama, S. S.; Hussein Osman, H. E., and El-Kenawy, A. E. M. (2015). Teratogenic effect of Carbamazepine use during pregnancy in the mice. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 28(1)1-12.
- Erdinc, B.; Ghanta, S.; Andreev, A.; Elkholy, K. O., and Sahni, S. (2020). Acute Kidney Injury Caused by Levetiracetam in a Patient With Status Epilepticus. *Cureus*, 12(6)1-5.
- Etemad, L.; Moshiri, M., and Moallem, S. A. (2012). Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(9), 876-883.
- 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.
- Faa, G.; Gerosa, C.; Fanni, D.; Monga, G.; Zaffanello, M.; Van Eyken, P., and Fanos, V. (2012). Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *Journal of cellular physiology*, 227(3), 1257-1268.

- Farghaly, A. M.; Fathy, H. M.; Abd El Aziz, H. A.; Abd El Hameed, S. Y., and Omar, H. A. (2017). Possible teratogenic effects of antiepileptics in albino rats : comparative study between old and new generation: PART II. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, 17(1), 53-87.
- Favaro, R.; Abrahamsohn, P. A., and Zorn, M. T. (2014). Decidualization and endometrial extracellular matrix remodeling. In *The guide to investigation of mouse pregnancy*, 125-142.
- Flamini, M. A.; Barbeito, C. G., and Portiansky, E. L. (2020). Morphological characteristics of the uterus and uterine cervix of the plains viscacha (*Lagostomus maximus*). *Acta Zoológica*, 101(4), 353-365.
- Floege, J.; Burns, M. W.; Alpers, C. E.; Yoshimura, A.; Pritzl, P.; Gordon, K.; Seifert, R. A.; Bowen, D. F.; Couser, W. G. and Johnson, R. J. (1992). Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remand kidney model. *Kidney International.*, 41:297-309.
- Frankenberg, S. R.; de Barros, F. R.; Rossant, J., and Renfree, M. B. (2016). The mammalian blastocyst. Wiley Interdisciplinary Reviews: *Developmental Biology*, 5(2), 210-232.
- Gilbert, S.J.; Weiner, D.E.; Bomback, A.S.; Perazella, D.E. (2022). National Kidney Foundation Primer on kidney Diseases. 8<sup>th</sup> Edition. *Elsevier Health Sciences*, 1-640.
- Golstein, P., and Kroemer, G. (2007). Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends in biochemical sciences*, 32(1), 37-43.

- Gubhaju, L., and Black, M. J. (2005). The baboon as a good model for studies of human kidney development. *Pediatric research*, 58(3), 505-509.
- Guyer, C.; Rajesh, S., and E. Connor, M.(2020). Anatomy and Physiology of the Uterus. In M. Connor & T. Clark(Eds), *Diagnostic and Operative Hysteroscopy* , 6-9.
- Hamdi, H.; ABD EL WAHAB, E. G.; KANDIL, A. M.; AHMED, O. M., and YAHIA, R. (2016). The potential impacts of the anti-epileptic drug (Oxcarbazepine) on albino rat's neonates during lactation. *Asian J Pharm Clin Res*, 9(1), 244-251.
- Hamdi, H.; Ghareeb, A.; Kandil, A.; Ahmed, O., and Yahia, R. (2017). In utero exposure to oxcarbazepine causes congenital anomalies in albino rat fetuses. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 12(3), 1-12.
- Hamed, S. A. (2017). The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(9), 993-1006.
- Hargaden, M. and Singer, L. (2012). Anatomy, physiology, and behavior. In *The laboratory rabbit, Guinea pig, hamster, and other rodents* , 575- 602.
- Hashim, W. S., and Arean, A. G. (2020). Physiological Dysfunctional Effects of Levetiracetam in Rats. *International Journal of Pharmaceutical Research*, (1).
- Herington, J. L., and 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.

- Hildebrandt, F.; Andersson, A.; Saarenpää, S.; Larsson, L.; Van Hul, N.; Kanatani, S., Masek, J.; Ellis, E.; Barragan, A.; Molbrink, A.; Andersson, E.; Lunderberg, J.; and Ankarklev, J. (2021). Spatial Transcriptomics to define transcriptional patterns of zonation and structural components in the mouse liver. *Nature communications*, 12(1), 1-14.
- Hosohata, K. (2016). Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1826.
- Howie, A. J. (2020). Hand book of renal biopsy pathology. *Springer Nature*.
- Hunt, N. J.; Kang, S. W. S.; Lockwood, G. P.; Le Couteur, D. G., and Cogger, V. C. (2019). Hallmarks of aging in the liver. *Computational and structural biotechnology journal*, 17, 1151-1161.
- Hurwitz, K. A.; Ingulli, E. G., and Krous, H. F. (2009). Levetiracetam induced interstitial nephritis and renal failure. *Pediatric neurology*, 41(1), 57-58.
- Ihle, M.; Feldwisch-Drentrup, H.; Teixeira, C. A.; Witon, A.; Schelter, B., Timmer, J., and Schulze-Bonhage, A. (2012). Epilepsiae—A European epilepsy database. *Computer methods and programs in biomedicine*, 106(3), 127-138.
- Jayashankar, S.; Munakomi, S.; Sayeerajan, V.; Kafle, P.; Chaudhary, P.; Thingujam, J., ... and Cherian, I. Case Report. (2019). Levetiracetam causing acute liver failure complicating post-operative management in a neurosurgical. 1-7.
- Johannessen, S., and Johannessen Landmark, C. (2010). Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications. *Current neuropharmacology*, 8(3), 254-267.



- Junquera, L.; Carneiro, J. and Hill, M. (2005). Basic histology text and atlas. 11th ed. New York, N.Y. : McGraw-Hill: 435.
- Kawaguchi, T., and Tominaga, T. (2019). A rare case of drug-induced liver injury caused by levetiracetam. *Asian Journal of Neurosurgery*, 14(03), 878-882.
- Kennedy, T. G. (1997). Physiology of implantation. In 10th world congress on in vitro fertilization and assisted reproduction ,729-734.
- Kim, S. M., and Kim, J. S. (2017). A review of mechanisms of implantation. *Development & reproduction*, 21(4), 351-359.
- Kohler, L.; Gohara, A.; Hamilton, R. and Reeves, R. (1994). Crescentic glomerulonephritis with intermittent therapy for pulmonary tuberculosis. *Clin. Nephrol.*, 42(4):263-265.
- Kośmider, K.; Kamieniak, M.; Czuczwar, S. J., and Miziak, B. (2023). Second generation of antiepileptic drugs and oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3873.
- Kozłowski, P.; Czępińska-Ćwik, W.; Kozłowska, M., and Kozłowska, K. (2015). Levetiracetam-epilepsy treatment, pharmacokinetics, mechanism of action, interaction and toxicity. *Journal of Education, Health and Sport*, 5(4), 143-150.
- Krishna, K.; Raut, A. L.; Gohel, K. H., and Dave, P. (2011). Levetiracetam. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 59, 656-658.
- Kumar, M.; Kumar, A.; Pathak, M.; Dhama, N.; Mishra, G. P., and Verma, V. (2023) A review of synthesis of new antiepileptic drugs .*Eur. Chem. Bull.*,11696 - 11709.

- Kweri, C. K.; Kariuki, J.; Mwangi, A.; Kanyoni, J. M., and Macharia, P. (2023). Evaluation of embryonic teratogenic effects on fetal growth and development following prenatal exposure to different doses of levetiracetam in albino rats (*rattus norvegicus*). *Journal of agriculture, science and technology*, 22(2), 72-82.
- Lee, H. R.; Kim, T. H., and Choi, K. C. (2012). Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory animal research*, 28(2), 71-76.
- Lee, K. Y., and DeMayo, F. J. (2004). Animal models of implantation. *Reproduction*, 128(6), 679-695.
- Li, H.; Hohenstein, P., and Kuure, S. (2021). Embryonic kidney development, stem cells and the origin of Wilms tumor. *Genes*, 12(2), 318.
- Little, M. H., and McMahon, A. P. (2012). Mammalian kidney development: principles, progress, and projections. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(5), 1-19.
- Lorente, S.; Hautefeuille, M., and Sanchez-Cedillo, A. (2020). The liver, a functionalized vascular structure. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.
- Lu, L.; Chen, Y.; Yang, Z.; Liang, S.; Zhu, S., and Liang, X. (2022).). Expression and Regulation of a Novel Decidual Cells-Derived Estrogen Target during Decidualization. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 302.
- Lubis, H. P., and Halim, B. (2018). Human blastocyst formation and development. *Embryology-theory and practice*, 1-15.
- Ludmir, J., and Sehdev, H. M. (2000). Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*, 43(3), 433-439.

- Lum, P. T.; Sekar, M.; Gan, S. H.; Jeyabalan, S.; Bonam, S. R.; Rani, N. N. I. M., ... and Fuloria, S. (2022). Therapeutic potential of mangiferin against kidney disorders and its mechanism of action: A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(3), 1530-1542.
- Lynch, B. A.; Lambeng, N.; Nocka, K.; Kensel-Hammes, P.; Bajjalieh, S. M.; Matagne, A., and Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(26), 9861-9866.
- Mahadevan, V. (2019). Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford)*, 37(7), 359-364.
- Marija, Daković-Bjelaković and Natalija, Stefanović and Vljaković, Slobodan and Čukuranović, Rade and Svetlana, Antić and Bjelakovic, Goran and Dejan, Mitić. (2004). Human Kidney Development. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*:163-170.
- McEwan, M.; Lins, R. J.; Munro, S. K.; Vincent, Z. L.; Ponnampalam, A. P., and 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.
- Mena-Martin, F. J.; Gutierrez-Garcia, A.; Martin-Escudero, J. C., and Fernandez-Arconada, O. (2018). Acute kidney injury and creatine kinase elevation after beginning treatment with levetiracetam. *Eur Neurol Rev*, 13(2), 113-15.
- Meresh, E. (2019). Levetiracetam as a Neuroprotective agent against Alcohol Induced Cognitive Disorders: Review of Literature. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 10(1), 1-3.

- Mikhailov, V. M. (2003). Life cycle of decidual cells. *Int Rev Cytol*, 227, 1-63.
- Mir, S.H.; Abdul-Baqi, B. R.C.; Darzi, M.M. and Abdul-Wahid, Shah. (2008). Biochemical and Histomorphological Study of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rabbits. *Pakistan J.Nut.* ,7(2). 359-364.
- Mirzaali o'g'li, A. J.; Begzod o'g'li, M. M.; Eminjon o'g'li, S. X., and Ravshan o'g'li, S. A. (2022). Liver Anatomy, Histology And Physiology. *Intellectual Education Technological Solutions And Innovative Digital Tools*, 1(11), 8-11.
- Modlinger, P. S.; Wilcox, C. S., and Aslam, S. (2004, July). Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. In *Seminars in nephrology* , 24 (4). 354-365.
- Mohammadzadeh, F.; Alihemmati, A.; Tazehkand, A. P.; Darabi, M.; and Mehdizadeh, A., (2019). Early oleate deficiency leads to severe defects in fetal rat liver development. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(9), 1010-1015.
- Mori, M.; Bogdan, A.; Balassa, T.; Csabai, T., and Szekeres-Bartho, J. (2016, November). The decidua—the maternal bed embracing the embryo—maintains the pregnancy. *In Seminars in immunopathology* (38) 635-649.
- Moshé, S. L.; Perucca, E.; Ryvlin, P., and Tomson, T. (2015). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385(9971), 884-898.
- Mote, P. A.; Arnett-Mansfield, R. L.; Gava, N.; deFazio, A.; Mulac-Jericevic, B.; Conneely, O. M., and Clarke, C. L. (2006). Overlapping and distinct expression of progesterone receptors A and B in mouse uterus and mammary gland during the estrous cycle. *Endocrinology*, 147(12), 5503-5512.

- Namiki, T.; Ito, J., and Kashiwazaki, N. (2018). Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: lessons from the gene manipulation of mice. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(4), 331-342.
- Nau, H. (1992). The valproic acid metabolite E-2-n-Propyl -2-Pentenoic acid does not induce spina bifida in the mouse. *Dev. Pharmacol. Ther.* 19 : 196- 204.
- Newsome, S. D.; Xue, L.Y.; Jennings, T., and Castaneda, G. Y. (2007). Levetiracetam-induced diffuse interstitial lung disease. *Journal of child neurology*, 22(5), 628-630.
- Ochoa-Bernal, M. A., and 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.
- Okada, H.; Tsuzuki, T., and Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive medicine and biology*, 17(3), 220-227.
- Oliveira-Filho, R. M.; Kulay Jr, L.; Medeiros, L. O.; Medeiros, L. F.; Valle, L. B., and DeLucia, R. (1983). Maternal and fetal liver enzymes of mid-to-term pregnant rats chronically treated with magnesium sulphate. *General Pharmacology*, 14(2), 291-294.
- Omer, H. A., and Kutb, M. A. (2015). Chronic histopathological effects of levetiracetam on some internal organs of adult albino rats. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 5(2), 41-45.
- Owusu-Akyaw, A.; Krishnamoorthy, K.; Goldsmith, L. T., and Morelli, S. S. (2019). The role of mesenchymal–epithelial transition in endometrial function. *Human reproduction update*, 25(1), 114-133.



- Paiva, P.; Menkhorst, E.; Salamonsen, L., and Dimitriadis, E. (2009). Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytokine & growth factor reviews*, 20(4), 319-328.
- Pennell, P. B. (2003). Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*, 61(6 suppl 2), S35-S42.
- Perucca, E.; Brodie, M. J.; Kwan, P., and Tomson, T. (2020 a). 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 19(6), 544-556.
- Perucca, P.; Bahlo, M., and Berkovic, S. F. (2020 b). The genetics of epilepsy. *Annual review of genomics and human genetics*, 21, 205-230.
- Radi, Z. A. (2019). Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. *International journal of toxicology*, 38(3), 215-227.
- 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., and Bagchi, M. K. (2010). Endometrial decidualization: of mice and men. In *Seminars in reproductive medicine* 28(01) 017-026.
- Ramos-Tovar, E., and Muriel, P. (2020). Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *Journal of Applied Toxicology*, 40(1), 151-168.
- Reisner,H.M. and Rubin,E.(2009). *Essentials of Rubins pathology* 5thed. Lippincott willams &wilkins,wolter business.42.

- Rogalewski, A.; Zuhorn, F.; Wilkens, L.; Krüger, M.; Klingebiel, R., and Schäbitz, W. R. (2021). Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam—A case report and review of the literature. *Epilepsy & behavior reports*, 16, 100464.
- Ross, E. J.; Graham, D. L.; Money, K. M., and Stanwood, G. D. (2015). Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 61-87.
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2003). *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 20: 646-672.
- Rossant, J., and Tam, P. P. (2022). Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Developmental Cell*, 57(2), 152-165.
- Sabbah, W. S.; Hanafy, S. M., and Arafa, M. A. A. (2019). Biochemical and histological study on the effect of levetiracetam on the liver and kidney of pregnant albino rats. *Folia Morphologica*, 78(4), 809-817.
- Sadler, T. W. (2012). *Langmans medical embryology*. 12th edition .printed in china.. Lippincott Williams and Wilkins.
- 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, S76-S85.
- SAS (2012). *Statistical Analysis System, User,s Guide*. Statistical. Version 9.1th ed. SAS. Institute Incorporated Cary. N.C. USA.
- Scott, R.P.; Maezawa, Y.; Kreidberg, J., and Quaggin, SE. (2016). *Embryology of the Kidney*.10the edition.printed in Philadelphia, Elsevier, 1-63.

- 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.
- Singh, K. P., and Gupta, K. (2018). Teratogenic effects of third-generation antiepileptic drug, pregabalin: an in vivo study. *Current Drug Safety*, 13(2), 113-121.
- Singh, S.; Vishwakarma, S. k.; Tiwari, H.; Sahu, P., and Kashinath, H. S. (2022). A Review on Analytical Methods-Levetiracetam . *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications* , 7(4), 1105-1110.
- Si-Tayeb, K.; Lemaigre, F. P., and Duncan, S. A. (2010). Organogenesis and development of the liver. *Developmental cell*, 18(2), 175-189.
- Sokkary, N., and Dietrich, J. E. (2018). Ovarian embryology, anatomy, and physiology including normal menstrual physiology. *Endocrine Surgery in Children*, 319-326.
- Sourbron, J.; Chan, H.; Wammes-van der Heijden, E. A.; Klarenbeek, P.; Wijnen, B. F. M.; de Haan, G. J., ... and Majoie, M. (2018). Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure*, 62, 131-135.
- Sroga, J. M.; Ma, X., and Das, S. K. (2012). Developmental regulation of decidual cell polyploidy at the site of implantation. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 4, 1475.
- Stanek, M.; Rotkiewicz, T.; Sobotka, W.; Bogusz, J.; Otrocka-Domagala, I., and Rotkiewicz, A. (2015). The effect of alkaloids present in blue lupine (*Lupinus angustifolius*) seeds on the growth rate, selected biochemical blood

- indicators and histopathological changes in the liver of rats. *Acta Veterinaria Brno*, 84(1), 55-62.
- Stanke-Labesque, F.; Gautier-Veyret, E.; Chhun, S.; Guilhaumou, R., & French Society of Pharmacology and Therapeutics. (2020). Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 215,1-21.
- Su, R. W., and Fazleabas, A. T. (2015). Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals,216, 189-213.
- Suvarna ,S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. ( 2013). Bancroft's Theory and practice of histological technique. Seven ed. Elsevier Limited., 172-186.
- Svalheim, S.; Taubøll, E.; Surdova, K.; Ormel, L.; Dahl, E.; Aleksandersen, M.; Mcneilly A.; Gjerstad L., and Ropstad, E. (2008). Long-term levetiracetam treatment affects reproductive endocrine function in female Wistar rats. *Seizure*, 17(2), 203-209.
- Swaroop, H. S.; Ananya, C.; Nithin, K.; Jayashankar, C. A.; Babu, H. S., and Srinivas, B. N. (2013). Levetiracetam: a review of its use in the treatment of epilepsy. *International Journal of Medicine and Biomedical Research*, 2(3), 166-172.
- Syed, A. A., and Adams, C. D. (2012). Acute liver failure following levetiracetam therapy for seizure prophylaxis in traumatic brain injury, 1(2),1-4.
- Syntichaki, P., and Tavernarakis, N. (2002). Death by necrosis. *EMBO reports*, 3(7), 604-609.

- Taubøll, E.; Gregoraszcuk, E. L.; Tworzydø, A.; Wójtowicz, A. K., and Ropstad, E. (2006). Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia*, 47(9), 1580-1583.
- Taubøll, E.; Gregoraszcuk, E. L.; Wojtowicz, A. K., and Milewicz, T. (2009). Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia*, 50(8), 1868-1874.
- Tharavichitkun, J.; Yadee, T.; Angkaow, P., and Suansanae, T. (2022). Evaluating therapeutic equivalence of generic and original levetiracetam in patients with epilepsy: a retrospective study. *Neurology International*, 14(1), 271-283.
- Tomson, T.; Battino, D.; Bromley, R.; Kochen, S.; Meador, K.; Pennell, P., and Thomas, S. V. (2019). Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disorders*, 21(6), 497-517.
- Tonnus, W.; Meyer, C.; Paliege, A.; Belavgeni, A.; von Mässenhausen, A.; Bornstein, S. R., ... and Linkermann, A. (2019). The pathological features of regulated necrosis. *The Journal of pathology*, 247(5), 697-707.
- Vaja, R., and Rana, M. (2020). Drugs and the liver . *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 21(10): 517–523.
- Van Mourik, M. S.; Macklon, N. S., and Heijnen, C. J. (2009). Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *Journal of leukocyte biology*, 85(1), 4-19.



- Viganò, P.; Mangioni, S.; Pompei, F., and Chiodo, I. (2003). Maternal-conceptus cross talk—a review. *Placenta*, 24, 556-561.
- Vinketova, K.; Mourdjeva, M., and Oreshkova, T. (2016). Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *Journal of pregnancy*, 1-17.
- Wang, W. (2020). Advance on synthesis, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the anti-epileptic drug: Levetiracetam. In *E3S Web of Conferences* ,185,1-6.
- Wang, X.; Matsumoto, H.; Zhao, X.; Das, S. K., and Paria, B. C. (2004). Embryonic signals direct the formation of tight junctional permeability barrier in the decidualizing stroma during embryo implantation. *Journal of cell science*, 117(1), 53-62.
- Waterman, R.E. (1976). Topographical changes along the neural fold associated with neurulation in the hamster and mouse .*Am. J.Anat.* 146 :151- 172.
- Watson, A. J., and Barcroft, L. C. (2001). Regulation of blastocyst formation. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 6, 1-27.
- Weijenberg, A.; Brouwer, O. F., and Callenbach, P. (2015). Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *CNS drugs*, 29(5), 371-382.
- Wilk, A.; Szypulska-Koziarska, D.; Kędzierska-Kapuza, K.; Kolasa-Wołoskiuk, A.; Misiakiewicz-Has, K.; Ciechanowski, K., and Wiszniewska, B. (2018). Effect of long-term immunosuppressive therapy on native rat liver morphology and hepatocyte-apoptosis. *Transplant Immunology*, 50, 1-7.

- Wooding, F. B. P. and Burton, G .(2008).Comparative Placentation: Structures,Functions and Evolution. Springer :47-81.
- World Health Organization. (2019). Epilepsy: a public health imperative. World Health Organization,1-171.
- Yen, P. H.; Kuan, Y. C.; Tam, K. W.; Chung, C. C.; Hong, C. T., and Huang, Y. H. (2021). Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), 755-764.
- Yuan, J.; Aikawa, S.; Deng, W.; Bartos, A.; Walz, G.; Grahammer, F., ... and Dey, S. K. (2019). Primary decidual zone formation requires Scribble for pregnancy success in mice. *Nature communications*, 10(1),1-10.
- Zierow, Johanna. (2018). Investigation of liver sinusoidal endothelial cells characterisation and application of new transgenic mouse models (Doctoral dissertation).
- Zorn, A. M. (2008). Liver development. In StemBook. Harvard Stem Cell Institute.USA:1-26

## **Abstract**

The current study aimed to reveal some of the potential effects of the drug Levetiracetam at two concentrations (100, 200) mg/kg of body weight on the embryo implantation process and histological changes in the ovaries, liver, and kidneys of pregnant rats during the 7th day of pregnancy. And the body weights and lengths of the fetuses and the liver and kidney tissue of the pregnant rats and their fetuses on the 18th pregnancy day. The current study was conducted between 10/10/2022 and 7/5/2023 in the animal house of the College of Pharmacy / University of Karbala.

The study included 52 white rats, including 10 fertile male rats, whose ages ranged from more than nine weeks, and their weights ranged between (160-220) grams. They were used for insemination only, while the number of female rats was (42) whose ages ranged between (9-11). A week, its weight is between (160-220) grams. Pregnant female rats were divided into three main groups, each including (14) pregnant rats. The first group was dosed orally with physiological saline solution (NaCl 0.9%) throughout the pregnancy and was considered a control group. In contrast, the second group was dosed with levetiracetam (Lev) at 100 mg/kg body weight. The third group was dosed with levetiracetam (Lev), a concentration of 200 mg/kg of body weight daily from the beginning of pregnancy until the end of the experiment.

Each main group was divided into two subgroups, including 7 pregnant females. The pregnant rats in all groups were dosed from the first day of pregnancy until the end of the experiment with a single daily dose orally. The first subgroup of each main group was sacrificed during the 7th day of pregnancy, while the second subgroup was sacrificed during the 18th pregnancy day.

The results of the current study of histological sections of the uterine horns at the implantation sites showed that there were no abnormal or harmful effects of the implantation process on the embryos in the two groups treated with levetiracetam at two concentrations (100 and 200) mg/kg during the 7th day of pregnancy. The formation of deciduous tissue was normal in them compared to the control group for the same duration of pregnancy, that is, until the 7th day.

The results of the histological study of the ovaries of pregnant female rats for (7) days showed that there were no histological-pathological changes in them in the two groups that were dosed with levetiracetam at two concentrations (100, 200) mg/kg when compared with the histological structure of the ovaries of the control group for (7) days of Pregnancy. In contrast, histological sections of the livers and kidneys of pregnant females showed that they were treated with levetiracetam at two concentrations (100 and 200) mg/kg. Pathological effects on the liver tissue during the two days of pregnancy (7 and 18 days), which were represented by expansion of the central vein and destruction of its wall with congestion in it and expansion of the sinusoids, necrosis and degeneration of hepatic cells, infiltration of inflammatory cells, and irregularity of hepatic cells. While the kidneys of pregnant rats suffered from glomerular atrophy, expansion of Bowman's space, infiltration of inflammatory cells, destruction of kidney tissue, degeneration of urinary tubule cells, destruction of the wall of Bowman's capsule, with necrosis and destruction of cells in the urinary tubules, shedding of the tubules of the urinary tubules, and bleeding. Blood and congestion in the urinary tissue were compared with the liver and kidney tissue of pregnant rats in the control group for the exact two durations of pregnancy (7 and 18) days, respectively.

The livers and kidneys of fetuses of pregnant rats treated with levetiracetam at two different concentrations (100 and 200) mg/kg also showed negative

histological changes caused by the drug during the gestation (day 18), such as atrophy in the glomerulus, irregularity and expansion of Bowman's capsule, and destruction and necrosis of the walls of the urinary tubules (Proximal and distal), congestion of the glomerulus, and tissue degeneration. The liver of the fetuses showed bleeding in the tissue, expansion and congestion of the central vein, irregularity of the liver cells, and expansion of the sinusoids, compared with the histological structure of these organs in the fetuses of pregnant female rats of the control group and during 18th pregnancy day.

The results of the statistical analysis recorded a significant decrease ( $P < 0.05$ ) in the weights and body lengths of the fetuses of pregnant female rats in the two groups that were treated with levetiracetam at two concentrations (100, 200) mg/kg during 18th pregnancy day compared with the control group and during 18th pregnancy day. The results also indicated significant differences ( $P < 0.05$ ) in the weights and lengths of the fetuses between the two groups treated with the drug for both concentrations of 100 mg/kg and 200 mg/kg when comparing them.

It has been concluded from the current study that the drug Levetiracetam (LEV), at doses of 100 and 200 mg/kg, has harmful effects on some fetal and histological parameters of some organs during pregnancy (7 and 18 days), respectively.





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

## **Studying the effect of Levetiracetam on the embryo implantation process and on some tissues of pregnant rats and their fetuses**

A Thesis submitted to the Council of College of Education for Pure Sciences-  
University of Karbala as a Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree  
of Master in Biology - Zoology

**BY**

**Ola Abbas Nawaf Al-Jubouri**

B.Sc. in Biology - 2016

Supervised by

**Dr. Shaymaa Malik Yasir Al-Mahmod**

**2023 A.D**

**1445 A.H**