المملكة العربية السعودية
جامعة الملك سعود
كلية العلوم
قسم علم الحيوان

التأثيرات السمية والتشويهية والوراثية الخلوية لعقار الجيمستابين المضاد للسرطان على الفئران المختبرية

Toxic, Teratogenic and Cytogenetic Effects of the Anticancer Drug, Gemcitabine, on Laboratory Mice

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات درجة الماجستير في العلوم
تخصص (بيولوجيا الخلية والوراثة والأنسجة)
قسم علم الحيوان ـ كلية العلوم ـ جامعة الملك سعود ـ الرياض

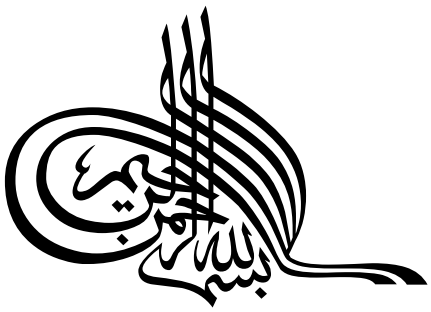
إعداد الطالب

مخلد بن حامد بن حضيض المطيري

إشراف الأستاذ الدكتور

فيصـل بن محمد أبو طربوش

الفصل الدراسي الثاني ١٤٢٧/١٤٢٨هـ ـ ٢٠٠٦/٢٠٠٧م
(أ ط ـ ١٥ ـ ١٥٣)



قائمة المحتويات

List of Contents

قائمة المحتويات List of Contents

الموضوع	الصفحة

إهـــــــداء

Dedication

- إلى والدي العزيز حفظه الله وأمد في عمره على طاعته وجزاه الله خير الجزاء .
- إلى والدتي العزيزة حفظها الله وأمد في عمرها على طاعته وجزاها الله خير الجزاء .
- إلى زوجتي الغالية وأبنائي الأعزاء (خالد ، ندى ، سلطان ، يزيد) أدام الله علـيهم لباس الصحة والعافية .
- إلى إخواني وأخواتي وأقاربي وأصدقائي الأعزاء .
- إلى كل من وقف معي وشجعني وأخذ بيدي إلى الأمام .
- إلى كل متطلع لكل جديد في العلوم .
- إلى كل من وقع نظره على هذه الرسالة .

أهدي هذا الجهد المتواضع ،،،

مخلد بن حامد المطيري

شـــــكر وتقديــر

Acknowledgements

شـــــكر وتقـــدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على المبعوث رحمة للعالمين نبينا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين ، أحمد الله وأشكره أولاً وأخيراً على نعمه التـي لا تُعـد ولا تُحصى ، والتي منها أن وفقني لإتمام هذا العمل بالصورة المأمولة ، والتي أسأل الله سبحانه وتعالى أن ينفع به كل من أطلع عليه .

يطيب لي في البداية أن أتقدم بجزيل الشكر والتقدير إلى أستاذي الفاضـل سعادة الأستاذ الدكتور/ **فيصل بن محمد أبو طربوش** المشرف على هذه الرسـالة والذي أُدين له بالفضل بعد الله عز وجل في إتمـام هـذه الرسـالة ، حيث كـان مشرفاً وأخاً ناصحاً موجهاً نحو الأفضل وقد كان مثلاً يحتذى به في جـده وتفانيه في عمله ، أسأل الله عز وجل أن يجزيه عني الأجر والثواب .

كما أتقدم بخالص الشكر والامتنان لسعادة الدكتور/ **محمد فتحي عبد الصمد** على ما قدمه لي من توجيه ومساعدة خلال مرحلة الدراسة والبحـث ، والأسـتاذ **سعود نعيم مسعود** الذي قام بطباعة هذه الرسالة وإخراجها بالشكل المناسب .

كما أتقدم أيضاً بالشكر والتقدير لأعضاء هيئة التدريس بالقسم وأخص منهم بالشكر رئيس قسم علم الحيوان سعادة الأستاذ الدكتور/ **حمود بن فارس البلوي** . وأعضاء لجـنة المناقشـة والحكـم على الرسـالة ، وهـم سـعادة الأسـتاذ الدكتور/ **ضيف الله بن هادي الراجحي** وسعادة الدكتور/ **محمد بن أحمد ودعان** ، واللذان منحاني شرف قبولهما لمناقشة رسالتي وتوجيهي نحو الأفضل مـن أجـل إبراز الفائدة المرجوة من هذه الدراسة ، والشكر موصولاً **لكافة منسوبى القـسم من أعضاء هيئة التدريس والبـاحثين ومـساعديهم والمحاضـرين والمعيـدين والفنيين** .

كما أتقدم بالشكر والعرفان **لمدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنيـة** ممثلة في **الإدارة العامة لمنح البحوث** وذلك من خلال تقديم الدعم المـالي لتنفيـذ هـذا البحث (أ ط ـ ١٥ ـ ١٥٣) وأشـكر كذلك **عـمادة الدراسات العليا ومركـز البحوث بكلية العلوم (ST/Zoo/2007/06)** على ما قدماه لي من مساعدة ماليـة ومعنوية ساعدتني كثيراً .

وأشكر كذلك كافة **أخواني وزملائي طلاب الدراسات العليا** على ما قـدموه لي من عـون ومساعدة خـلال سـنوات الدراسة والبحث ، سواء كانت نصيحة أو مشورة أو ملاحظة وأخص منهم بالشكر الأخ / **محمد بن موسى الزهراني** .

كما لا يفوتني أن أتقدم بجزيل التقدير والعرفان **لوزارة التربيـة والتعلـيم ممثلة في الإدارة العامة للتدريب والابتعاث** والتي قامت مشكورة بإيفادي لدراسـة الماجستير والتفرغ التام لها طوال سنوات الدراسة والبحث .

وختاماً الشكر والتقدير **لوالدي ووالدتي وأخواني وأخواتي وجميع أفـراد أسرتي وخاصة زوجتي** التي تحملت جراء هذه الدراسة والبحث الـشيء الكثيـر فصبرت وآزرت فجزاها الله خير الجزاء .

والله أعلم وصلى الله على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه وسلم .

الباحث

الخلاصة باللغة العربية

Arabic Summary

الخلاصة باللغة العربية Arabic Summary

يهدف المشروع البحثي الحالي إلـى التعـرف علـى التـأثيرات الـسمية والتشويهية والمعوقة للنمو على أجنة الفئران المختبرية المتحصل عليها من أمهات تمت معامـلتها عن طـريق التجـويف البطني بالجـرعـات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من عقـار الجيمستابين خلال الأيام D_6 أو D_8 أو D_{10} أو D_{12} من فترة حملها . كما تهدف الدراسة ، أيـضاً ، إلـى تتبـع التـأثيرات الـسمية والتشويهية والمعوقـة للنمـو على ولائد بعض الأمـهات المعامـلة منذ الولادة وحتى سن السـتة أسـابيع من حيث أوزان أجسامها وتشوهـاتها ونسبة نفوقها . هـذا بالإضـافة إلى التعرف على التأثيرات الوراثية الخلوية للجرعـات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من العقار على إناث الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .

استخدمت في المشروع البحثي الحالي فئران مختبريـة طبيعيـة ناضـجة جنسياً من السلالة النقية SWR/J تراوحت أعمارها مـا بـين ٨ـ ـ١٠ أسـابيع وأوزانها ما بين ٢٥,٦١ـ٢٧,٤٩ جم . ولقد تمت مراقبة الحيوانـات المتزاوجـة والكشف عن السدادة المهبلية في الإناث المتزاوجة صباحاً وبشكل يومي ؛ كما تم اعتبار اليوم الذي تشاهد فيه السـدادة المهبلية في الإنـاث باليوم صفر (D_0) من الحمل . تم فحص الأجنة والحمائل في اليوم السابع عشر (D_{17}) من الحمل ؛ أما

الولائد فقد تم فحصها عند الولادة وعند نهاية كل أسبوع من الأسابيع الستة الأولى من حياتها بعد الولادة .

ويمكن إيجاز أهم النتائج التي تم الحصول عليها من المشروع البحثي الحالي في الآتي :

أولاً) الإناث (الأمهات) المعاملة :

١ ـ أدت المعاملة بالجرعات ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) وَ ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من الجيمستابين في اليوم السادس أو اليوم الثامن أو اليوم العاشر أو اليوم الثاني عشر من الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسطات الزيادة المكتسبة في أوزان أجسام الإناث المعاملة في اليوم السابع عشر من حملهن .

٢ ـ أدت المعاملة بالجرعات ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) وَ ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس من الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسطات الزيادة المكتسبة في أوزان أجسام الإناث المعاملة في اليوم العاشر واليوم الثاني عشر واليوم الرابع عشر من حملهن .

٣ ـ أدت المعاملة بالجرعتين ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار في اليوم الثامن أو اليوم العاشر من الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية

($p<0.05$) في متوسطات الزيادة المكتسبة في أوزان أجسام الإناث المعاملة في اليوم الثاني عشر واليوم الرابع عشر من حملهن .

٤ ـ أدت المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار في اليوم السادس من الحمل إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة .

٥ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار في اليوم الثامن أو اليوم العاشر من الحمل إلى زيادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة .

٦ ـ أدت المعاملة بالجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس ؛ والجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم الثامن ؛ والجرعة ١,٢٥ في اليوم العاشر من الحمل إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث التي احتوت على امتصاص كامل للأجنة .

ثانياً) الأجنة والحمائل :

١ ـ أدت المعاملة بالجرعات ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) وَ ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس أو اليوم الثامن أو اليوم العاشر ؛ والجرعة ٢,٥ (مرتين) في اليوم الثاني عشر من الحمل إلى انخفاض ذي

دلالة إحصـائية ($p<0.05$) في متوسطات أعداد الحمائل الحية في اليـوم السابع عشر من الحمل .

٢ ـ أدت المعاملة بالجـرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من العقـار في اليوم الـسادس أو اليوم العاشر من الحمل ؛ وبالجرعتين ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) في اليوم السـادس أو الثامـن أو العاشـر أو الثاني عشـ ـر ؛ وبالجـرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم السادس أو الثامن أو العاشر من الحمل إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسب المئوية لأعداد الأجنة غير الحية في اليوم السابع عشر من الحمل .

٣ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار في اليوم الثاني عشر ، وبالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم العاشر من الحمـل إلـى انخفاض ذي دلالة إحصـائية ($p<0.05$) في متوسـطات أوزان أجـسام الحمائل في اليوم السابع عشر من الحمل .

٤ ـ أدت المعامـلة بالجـرعـات ٠,٦٢٥ وَ ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرتين) وَ ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس أو اليوم الثـامن من الحـمل إلى تشـوهـات متنوعـة في الحـ ـمائل وبنسـب تراوحت ما بين ١,٩١ ـ ٢٠,٥٩ ٪ . لكـن تلك النسـب وصلت إلـى مـا بـين

١٥,٦٩ـ ٦٨,٨١ ٪ عندما أعطي العقـار في اليوم العاشر أو الثاني عشر من الحمل وبالجرعات نفسها .

٥ ـ كان المـوت الجنيني أكثـر حـدوثاً عندما أعطي العقار في اليوم السادس أو الثامن من الحمل ، لكن نسبة التشوهات في الحمائل كانت أكثر عنـدما أعطي العقار في اليوم العاشر أو الثـاني عـشر وعنـد كـل الجرعـات المستخدمة .

ثالثاً) الولائد :

١ ـ أدت المعاملة بالجرعتين ١,٢٥ وَ ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس من الحمل ؛ وبالجرعة ١,٢٥ في اليوم الثامن من الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في متوسـطات أعـداد الولائد الحية عند الولادة .

٢ ـ أدت المعاملة بالجرعتين ٠,٦٢٥ وَ ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجـم مـن العقار في اليوم السادس ؛ وبالجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) فـي اليوم الثامن أو الثاني عشر ؛ وبالجرعة ٢,٥ (مرة واحـدة) فـي اليـوم العاشر من الحمل إلى زيادة ذات دلالة إحصائية عاليـة ($p<0.01$) فـي النسب المئوية للعدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس من حياتها بعد الولادة .

٣ ـ لم يتم الحصول على أية ولائد مـن الإنـاث المعاملـة بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار في اليوم العاشر من الحمل . وكـذلك الحـال ، مـع الجرعة ٢,٥ (مرتين) في أي من الأيام المستعملة باستثناء اليوم الثـاني عشر ولكن تلك الولائد ماتت بعد يوم واحد من ولادتها .

٤ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من العقار في اليوم السادس مـن الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسـطات أوزان أجسام الولائد عند نهاية كل أسبوع من الأسابيع الستة التي استخدمت فـي الدراسة .

٥ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليـوم السادس أو الثامن من الحمل إلى انخفاض ذي دلالة إحـصائية ($p<0.05$) في متوسـطات أوزان أجسـام الولائد عند نهاية كـل مـن الأسـ ـابيع الثالث إلى السادس .

٦ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٠,٦٢٥ في اليوم العاشر وبالجرعـة ١,٢٥ فـي اليـوم الثاني عشر من الحمل إلى انخفـاض ذي دلالـة إحـصائية ($p<0.05$) فـي متوسطات أوزان أجسام الولائد عند الولادة فقط .

٧ ـ أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليـوم العاشر أو الثاني عشر من الحمل إلى انخفاض ذي دلالـة إحـصائية فـي متوسطات أوزان الولائد عند نهاية كل من الأسابيع الثاني إلى الرابع .

٨ ـ تم الحصول على بعض الولائد المشوهة من الإناث المعاملـة بـالجرعتين ٠,٦٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم العاشر مـن الحـمل وبالجرعـات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم في اليوم الثاني عشر من الحمل .

رابعاً) التأثيرات الوراثية الخلوية :

١ ـ هناك انخفاض ذو دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسب المئوية للمؤشـر الميتوزي لخـلايا نخـاع عظـام الإناث المعامـلة بالجـ ـرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ مجم/كجم من العقـار عند كـل الفترات الزمنية التي فحصت فيها (أي بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة) .

٢ ـ هناك زيادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) فـي النـسب المئويـة للمجموع الكلي للخلايا الشاذة تركيبياً والنسب المئويـة للمجمـوع الكلـي للشذوذ الكروموسـومية التركيبية بالثغـور أو بدونها بـالجرعتين ٠,٦٢٥ و ١,٢٥ مجم/كجم من العقار بعد ٢٤ ساعة من المعاملة فقط .

٣ ـ هناك زيادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) فـي النـسب المئويـة للمجموع الكلي للخلايا الشاذة تركيبياً والنسب المئويـة للمجمـوع الكلـي للشذوذ الكروموسومية التركيبية بالثغور أو بدونها بالجرعة ٢,٥ مجم/كجم من العقار عند كل الفترات الزمنية التي فحصت فيها .

٤ ـ هناك زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النـسبة المئويـة للخلايـا متعددة المجموعة الكروموسومية عند الجرعة ٢,٥ مجم/كجـم فقـط مـن العقار وبعد ٢٤ ساعة فقط من المعاملة مقارنة بالمجموعة الضابطة .

٥ ـ كانت الشذوذ الكروموسومية من النوع الكروماتيدي ولقد تضمنت بـشـكل رئيسي الثغور ، والقطع والكسور الكروموسومية ، والترهلات والالتحامات السنترومیرية ، واتحاد نهايات الأطراف الكروموسومية ، والكروموسومات المنسحقة .

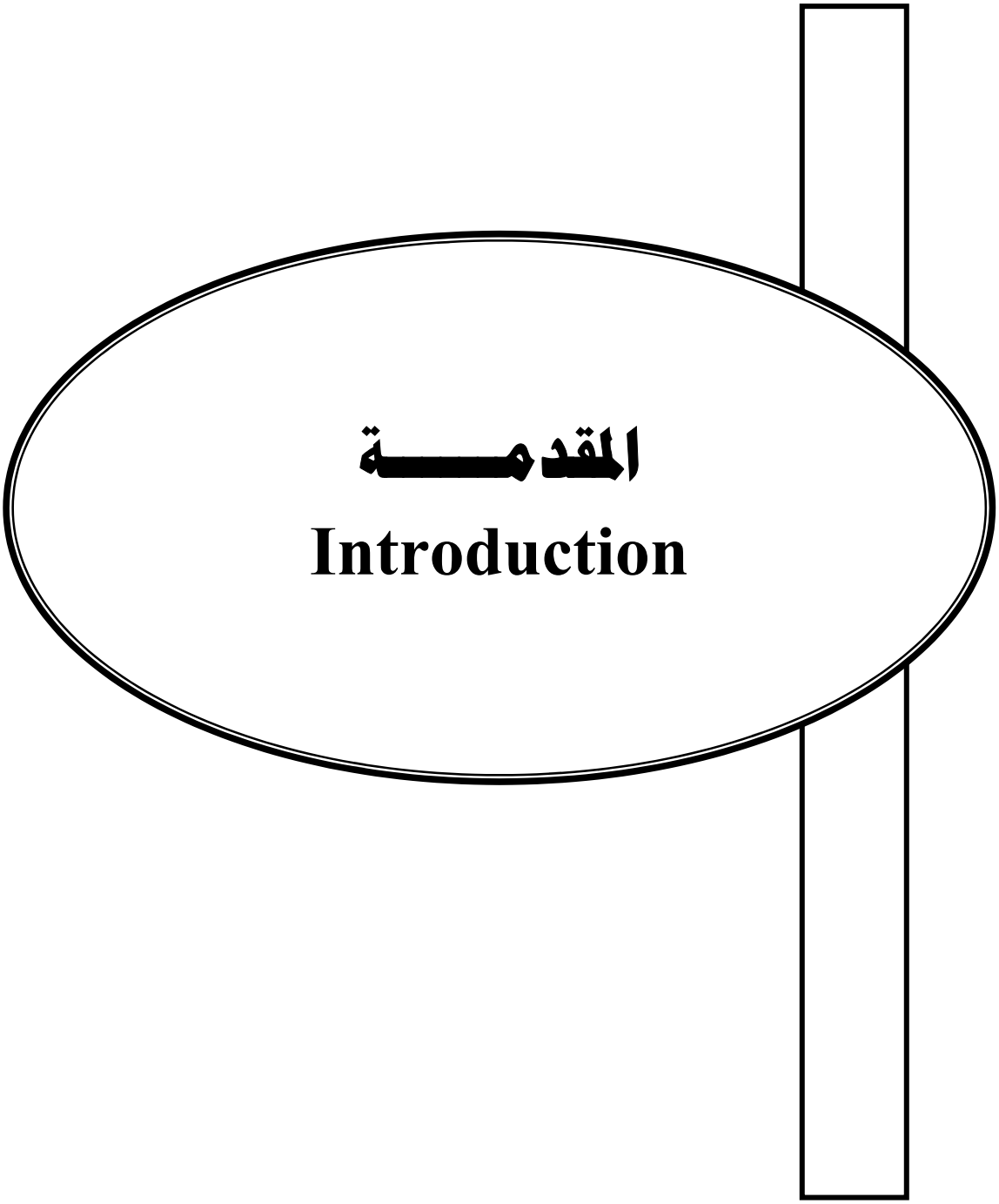
خامساً) من نتائج المشروع الحالي ودراسـات سـابقة يمكـن التوصـل إلـى التوصيات التالية :

١ ـ دراسة وراثية خلوية للأجنة أو الحمائل أو الولائد حديثة الولادة تهدف إلى إيجاد العلاقة المحتملة بين التأثيرات الوراثية الخلوية لهذا العقار وتأثيراتـه المشوهة أو القاتلة للأجنة و/أو الحمائل و/أو الولائد حديثة الولادة .

٢ ـ دراسة نسيجية وكيميانسيجية وكيموحيوية للبحث في سبب أو أسباب نفوق بعض الولائد المتحصل عليها من الإناث الحوامل المعاملة بالعقار عند و/أو بعد الولادة .

٣ ـ البحث وبجدية عن بدائل لا تتضمن استخدام العقاقير السامة خلوياً ووراثياً لعلاج الأورام السرطانية في الإنسان .

الفصل الأول



١ ـ المقدمة : Introduction

بدأت العقاقير المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان ، خلال العقود الماضية ، تقدم أملاً كبيراً وواعداً للتحكم الكيميائي لهذا المرض القاتل . وبالرغم من أن العقاقير النموذجية المضادة للسرطان من المفترض أنها تدمر الخلايا السرطانية فقط ولا تُلحق ضرراً بالأنسجة الطبيعية ، إلا أن لمعظم هذه العقاقير تأثيرات سمية و/أو تشويهية على الأجنة النامية وسمية وراثية (Genotoxic effects) على الخلايا الطبيعية لمرضى السرطان الخاضعين للعلاج الكيميائي (Salmon and Apple, 1979) . كما أن هناك خطورة ملموسة من تأثيرات هذه العقاقير على الطاقم الطبي المتعامل معها وبشكل مستمر ، لأن لهذه المواد تأثيرات مباشرة أو غير مباشرة على المادة الوراثية لهؤلاء جميعاً (Auer *et al.*, 1997) .

يعتبر عقار الجيمستابين (Gemcitabine) أحد العقاقير الحديثة نسبياً والمضادة للسرطان والذي يستعمل في علاج العديد من الأورام الصلدة (Solid tumors) في جميع أنحاء العالم بما في ذلك المملكة العربية السعودية (Aydemir and Bilaloglu, 2003) . حيث يستخدم هذا العقار إما بصورة مفردة أو مع عقاقير أخرى في علاج الأورام السرطانية لكل من الرئة والمثانة

والمبيض والثدي والعنق والرأس وفي العديد من أنواع سرطان الدم (Leukemia)

(Mosconi *et al.*, 1997; Hernandez *et al.*, 2001; Robinson *et al.*, 2004; Raguse *et al.*, 2005; Rosenberg *et al.*, 2005; Koga and Naito, 2006)

لكن هذا العقار اكتسب شهرة واسعة في علاج سرطان البنكرياس الذي يعد من أقوى الأورام السرطانية المقاومة لجميع العقاقير المضادة لها

(Ng *et al.*, 2001; Chandler *et al.*, 2004; Yao *et al.*, 2005; Vernejoul *et al.*, 2006).

وعلى الرغم من استعمال هذا العقار وبفاعلية في علاج ما ذُكر من الأورام السرطانية ، إلا أنه لم يتم إلا تدوين القليل من الدراسات التي بحثت في تأثيراته السمية والتشويهية والوراثية الخلوية على حيوانات التجارب

(Eudaly *et al.*, 1993; Aly *et al.*, 2003; Aydemir and Bilaloglu, 2003).

ولذلك ، فإن المشروع البحثي الحالي يهدف وبشكل رئيسي إلى :

١ ـ التعرف على التأثيرات السمية والتشويهية والمعوقة للنمو على أجنة فئران السلالة SWR/J المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها عن طريق التجويف البطني بالجرعات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين خلال الأيام D_6 أو D_8 أو D_{10} أو D_{12} من حملها .

٢ ـ تتبع التأثيرات السمية والتشويهية والمعوقة للنمو على ولائد فئران الـسلالة SWR/J ، منذ الولادة وحتى سن الستة أسابيع ، من حيث أوزان أجسامها وتشوهاتها ونسب نفوقها .

٣ ـ التعرف على التأثيـرات الوراثيـة الخلـوية للجرعات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين على إناث الفئران المختبرية بعـد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .

الفصل الثاني

٢ ـ الدراسات السابقة : Review of Literature

٢ـ١. تكوين التشوهات والعوامل المشوهة :
Teratogenesis and Teratogenic Agents

إن تكوين (Development) الكائنات الحية هو عبارة عن عمليات معقدة من الانقسامات والهجرات والتفاعلات الخلوية والتنظيم الجينـي والتمـايز ، وإن تداخل أي عامل مع تلك العمليات يمكن أن يسبب تشوهات للأجنة . ولقـد قـدر Gilbert (1991) أن حوالي ٥٠ ٪ من حالات الحمل في الإنسان لا تبقى على قيد الحياة حتى تتم ولادتها ، وأن معظم تلك الأجنة تُظهر تشوهات في وقت مبكر من تكوينها وتفشل في انغراسها داخل الرحم . كما أن بعض هـذه الأجنـة يـتم انغراسه داخل الرحم ، لكنه يفشل في توطيد حمل ناجح ويجهض تلقائياً حتى قبل أن تُدرك المرأة أنها حامل (Boue *et al.*, 1985) .

ولقد أشارت العديد من الدراسات ، أيضاً ،
(Mikamo, 1970; Miller and Poland, 1970; Edmonds *et al.*, 1982)
إلى أن العديد من الأجنة تموت في وقت مبكر من تكوينها ولا تبقى فترة طويلـة على قيد الحياة داخل الرحم . وفي المقابل ، فإنه حتى في حالة الولادة ، قـدر أن حوالي ٥ ٪ من كل الولادات في الإنسان تُظهر عيوباً خلقية مميـزة كتـشوهات الرئة والأطراف والوجه والفم ، وهي وإن كانت غير ضارة بالجنين ، إلا أنها قد

تهدد حياته وبصورة خطيرة حال ولادته . علاوة على أن بعض العيوب الأخرى قد تكون خطيرة (McKeown, 1976) .

يسمى العلم الذي يختص بدراسة التشوهات التي تحـدث أثنـاء التكـوين الجنيني من حيث مظهرها ونسبة حـدوثها وآليـات تكوينهـا بعلـم التـشوهات (Teratology) . أما العـوامل التي تؤثـر وبشـدة على الجنين (Embryo) أو الحميل (Fetus) ، فإنها تُدعى بالعوامل المـشوهة (Teratogens) . وعلـى الرغم من أن الجينات (المورثات) والكروموسومات غير الطبيعيـة يمكـن أن تؤدي إلى عيوب خلقية في الأجنة ، إلاّ أن تعبير العوامل المشوهة يستخدم عـادة ليشير إلى العوامل البيئية كالعقاقير والأشعة ومسببات الأمـراض . وتُسـبب تلك العوامل المشوهة العيوب الخلقية خلال فترات حرجة معينة من تكوين الأعـضاء التي يكون لكل منها فترة أو فترات حرجة مختلفة . ومن التأثيرات الضارة لهـذه العوامل ـ في العديد من الأنواع الحيوانية ـ العيوب الخلقية على اختلاف أنواعها والموت الجنيني أو الحميلي والتخلف في النمو داخل الرحم و/أو ما بعد الـولادة والتخلف العقلي .

هناك أنواع عـدة من العوامل المشـوهة ، منها تلـك العوامـل التـي تُسـبب طفرات جينية ، كالأشعة المؤينة والعقاقير التـي تتـسبب فـي تكـسير الكروموسومات وتُغير من تركيب الدنا (DNA) . فالأشعة المؤينة تكون مشوهة

فقط عندما تُستخدم بجرعات عالية أعلى كثيراً من الجرعـات المـستخدمة فـي التشخيص الإشعاعي ، ومع ذلك فإن العلاج الإشعاعي للأم الحامل يمكن أن يؤدي إلى صغر رأس الجنين وتخلفه العقلي (O'Rahilly and Muller, 1994) .

هناك نوع آخر مـن العوامـل المـشوهة يعـرف بالعوامـل الممرضـة كالفيروسـات والبكتيريـا والطفيليات التي تستطيع الانتقال عن طـريق الدم عبر المشيمة إلى الجنين لتتكاثـر في أنسجته . ولقـد كان Gregg (1941) أول من وثق احتمال إنجاب الأمهات اللائي عانين من الحصبة الألمانية (Rubella) خلال الفترة الأولى من حملهن لأطفال مصابين بالمياه الزرقاء في العين والعيوب الخلقية القلبية والصمم وبنسبة تبلغ حوالي ١٧ ٪ . وفي المقابل ، فـإن إصـابة الأجنـة المبكرة بالفيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus) تكون مميتة دائمـاً ، لكن إصابة الأجنة في وقت متأخر من تكوينها بالفيروس نفسه يمكن أن يؤدي إلى العمى والصمم والشـلل الدمـاغي والتخلـف العقلـي . كمـا أن إصـابة الأم بالهربس (النوعين ١ ، ٢) أو بداء المقوسات (Toxoplasmosis) أو الزهري أو بفيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) تكون ضارة كذلك بالأجنـة . ومـن تأثيرات الإصابة بالهربس صغر الرأس والخمول أو التبلد (Lethargy) وضـيق التنفس (O'Rahilly and Muller, 1994) .

ومن العوامل المشوهة الأخرى الأكـثر انتشـاراً تلك العقـاقير والمـواد الكيمـيائية الملوثـة للبيئة والتي ثبت أنها مسـببة للعيـوب الخلقـية . ففـي عامي ١٩٦١م و ١٩٦٢م أثبت كل من McBride (1961) و Lenz (1962) أن عقار الثاليدومايد (Thalidomide) أدى إلى زيادة كبيرة في نـسبة حـدوث متلازمة نادرة من العيوب الخلقية أهمها غياب الأطـراف بالكامـل أو اختزالهـا وبشدة مؤدياً إلى زوائد أو أطراف تشبه زعـانف الفقمة ، ولقد تمت ولادة أكثـر من ٧٠٠ طفل (رضيع) مصاب لأمهات تناولن هذا العقار . كما وجد أن أخـذ قرص واحد من هذا العقار من قبل الأم الحامل قد يؤدي إلى ولادة رضـيع لـه أطراف معابة (Lenz, 1962; Toms, 1962) . ومن العيوب الأخـرى التـي يسببها عقار الثاليدومايد عيوب قلبية وغياب الآذان الخارجية وعيوب الأمعـاء ، ولقد وثق Nowack (1965) أن الفترة الحرجة للحساسية تجاه هذا العقار والتي من خلالها يمكن أن يستحث مثل تلك التشوهات تمتد من اليوم ٣٤ إلى اليـوم ٥٠ بعد آخر دورة شهرية (خلال الأيام ٢١ـ٣٦ بعد الإخصاب تقريباً) .

وبالرغم من المعاناة التي تكبدها الإنسان من العيوب الخلقية المستحثة بعقار الثاليدومايد ، إلا أن كارثة هذا العقار كان لها فوائد جمة طويلـة المـدى علـى البشرية ، حيث أنها لفتت أنظار العلماء إلى أن الأجنة البشرية وأجنة الثـدييات ، عموماً ، عرضة للتأثيرات الضارة لعوامل بيئية ليس لها الأثر الضار نفسه أو لها

تأثير سمي بسيط على الأفراد بعد الولادة . ولقد أدى ذلك إلى وضع طُرق تقيـيم للسلامة مهمتها تقدير خطورة هذه العوامل على الأجنة . ولقد لفتت انتباه العلمـاء كذلك إلى إمكانية أن يكون للعوامل البيئية المحيطة بالإنسان تأثيرات ضارة شديدة بخلاف ما كان يعتقد بأمان الاستعمال غير المقيد للأدوية خـلال فتـرة الحمـل . (Wilson, 1977)

يعتقد أن عدد كبيراً من المواد الكيميائية المختلفة المستخدمة في الـسيطرة على الصرع كالـ Diphenyl Hydantoin (مثل Dilantin و Phenyltoin) يؤدي إلى زيـادة في نسـبة حـدوث إعاقة النمو والتشـوهات الخـلقية بما في ذلك تشوهـات الجمجمة الوجهية الدقيقة وقصـور نمـو الأظـافر والـسلاميات الطرفية (متلازمة الحميلي Hydantion) . ومن المركبات المستعملة الأخرى الـ Trimethadione ، Valporic acid اللذان يمكن أن يؤديا إلى تـشوهات جمجميـة وجهية وتشوهات أخرى (Hanson *et al.*, 1976; Bjerkedal *et al.*, 1982) .

أما فيما يتعلق بتكرار التكلفة على المجتمع ، فإن الكحول يعتبر من أكثـر العوامل المشوهة والمدمرة شيوعاً حيث أنه يؤدي إلى عيوب خلقية في الأطفـال المنجبين لأمـهات مدمنات عليه ويسبب ما يعرف بمتلازمة الكحـول الحميلـي Fetal Alcohol syndrome, FAS (Jones and Smith, 1973) . تتميـز هذه المتلازمة بصغر حجم رأس الطفل وانخفاض الشفة العليا غير المميز وضيقها

وانخفاض جسر الأنف وصغر المخ وعيوب مرتبطة بالهجرة العـصبية والدبقيـة (Clarren, 1986) . وتُعتبر هذه المتلازمة ثالث نوع من التخلف العقلـي بعـد متلازمـة داون ومتلازمـة الصلب الأشـرم (Spina bifida) ونسـبة حدوثها تبلغ حـوالي ١ مـن بين ٥٠٠ـ٧٥٠ طـفل في الولايـات المتحدة الأمريكيـة (Abel and Sokol, 1987) . وهناك تباين كبير في مقدرة الأمهـات والأجنـة على أيض الكحول ، ويعتقد أن حوالي ٣٠ـ٤٠ ٪ من الأطفال الـذين يولـدون لأمهات يتعاطين الكحول خلال فترات حملهن مصابين بهذه المتلازمة . كما يعتقد أن تعاطـي كمـيات قليلة من الكحول من قبل الأمهات الحوامـل يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات كحولية في الأجنة أقل شدة من المتلازمـة المـذكورة ، إلا أن هـذه الكميات القليلة يمكن أن تؤدي إلى انخفاض فـي القـدرة الوظيفيـة والذهنيـة للفـرد . (Gilbert, 1991)

ومن العوامل المشوهة الفاعلة الأخرى ، تلك العوامـل التي تكبح تـصنيع الدنا والتي تُستخدم وعلى نطاق واسع في العلاج الكيميائي المـضاد للـسرطان ، وهذا متوقع، لأن الأجنة خلال فترة تكوينها تخضع لانقـسامات خلويـة سـريعة وتحتاج إلى مضاعفات الدنا لكل دورة تكاثر خلوي. ومن أهم هذه العوامل المدمرة للدنا، ما يعرف بالعوامل المؤلكلة (Alkylating Agents) التي تتفاعل وبشدة مع الدنا مؤدية إلى تشوهات متنوعة في الأجنة المعرضة لها . ومن أمثلة هذه العوامل

الفوسفاميد الحلقي والميتومايسين ـ ج (Roberts, 1978) . ومن بين تـأثيرات هذه العوامل ، السمية الخلوية وتوليد الطفرات والسـرطان والتشوهـات . ومـن العوامل المشـوهة الفاعلـة ، أيضاً ، ما يعرف بمـضادات نواتـ ـج الأيـض (Antimetabolites) ، والتي من أمثلتها عقار الجيمستابين ، موضوع المشروع البحثي الحالي ، الذي يؤدي إلى العديد من التأثيرات السمية الخلويـة والوراثيـة والتشويهية . كما أن العديد من العوامل التي تُضعف أو تُثبط تصنيع الـدنا هـي الأخـرى عوامل مشـوهة ، إلا أن الآلية التي بوسـاطتها تستطيع هذه العوامـل إنتاج التشوهات غير واضحة . على أية حال ، من المعتقد أن المـوت الخلـوي المرافق لكبح عملية تصنيع الدنا هو العامل المساعد المهم في إحداث التـشوهات . (Scott, 1977; Manson, 1981)

٢ـ٢. حساسية المرحلة : Stage Sensitivity

يشير هذا التعبير إلى أن قابلية حدوث التشوهات تتباين خلال فترة الحمـل تبعاً للمرحلة من التكوين التي يتعرض عندها الجنين للعوامل المـشوهة ، ولـذلك فإن هناك ثلاث مراحل مميزة لها الخصائص المرافقة وهي كالتالي :

أ ـ الفترة من الإخصاب وحتى ما بعد عملية الانغراس المبكر :

The Period from Fertilization through Early Postimplantation

يكون للجنين في هذه الفترة عدد قليل نسبياً من الخلايا وله قدرة كبيرة على تعويض ما يفقد منها . ولهذا ، فإن العامل المشوه خلال هذه الفترة إما أن يكـون

عديم التأثير أو يكون تأثيره مميتاً ، على الرغم من أن بعض الدراسات قد أشارت إلى أن تفاعلات العقاقير وفي هذه الفترة من الحمل أكثر تعقيـداً ممـا افترضـه الباحثون بصفة عامة (Spielmann *et al.*, 1977; Kola *et al.*, 1986) .

ب ـ فترة التعضي (تكوين الأعضاء) : The Period of Organogenesis

تمتد هذه الفترة من اليوم السادس إلى اليوم الثالث عشر من فترة الحمل في الفئران ، ومن اليوم الثامن عشر إلى اليوم الستين (تقريباً) في الإنسان . وتُعتبر هذه الفترة أكثر فترات الحمل حساسية للتأثير التشويهي للعامل تحت الدراسة .

ج ـ فترة الحميل : The Fetal Period

تتميز هذه الفترة بالاستنفاذ الخلوي (Cell Depletion) وبالإعاقة في النمو الناتجتين عن التعرض إلى العوامل المشوهة بعد أن تكون الأنـسجة والأعـضاء الرئيسية قد تمايزت . وعلاوة على ذلك ، قد ينتج عن التعرض للعامـل المـشوه خلال هذه الفترة موت الحميل (Fetal Death) .

٢ـ٣. عقار الجيمستابين : Gemcitabine

عـقار جـديد نسـبياً ، تمت الموافقـة على استخدامـه كمضاد للسرطان بوسـاطة منظـمة الغـذاء والدواء الأمريكـية في عـام ١٩٩٦ (Eli Lilly and Company, 2003) . وهـو عـقار متلـف للخـلايا السـرطانية (Oncolytic agent) بني تركـيبه على أساس تركيب النيوكليوسيدة

Deoxycytidine (dCyd) ، لكنه يحتوي على ذرتي فلـور مـرتبطتين بـذرة الكـربون رقـم ٢ لسـكر الرايبـوز منزوع الأكسـجين (Deoxyribose) ، ولذلك فهو نظير لهذه النيوكليوسيدة . ينتمي هذا العقار لمجموعة مـن المركبـات الكيميائية التي تُدعى بمضادات نواتج الأيض ، وهي مركبـات تعيق أو تتـداخل مع تصـنيع النيوكليوتيـدات (Nucleotides) الطبيعيـة التـي تكـون الـدنا (DNA)

(Eli Lilly and Company, 2003; Ostruszka and Shewach, 2003).

أ ـ معلومات عامة :

(Rothenberg *et al.*, 1996; Gemcitabine USPDI, 1999; Colomer *et al.*, 2000; Ozols, 2000; Sanchez-Rovira *et al.*, 2000; Eli Lilly and Company, 2003).

الأسماء الأخرى : Gemzar, Gemcitabine-HCl .

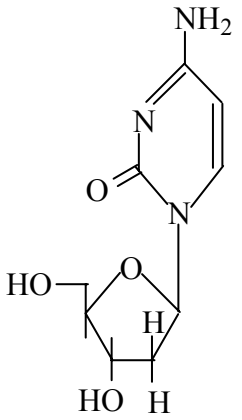
الاسم الكيميائي : 2'-deoxy-2', 2'-diflurocytidine

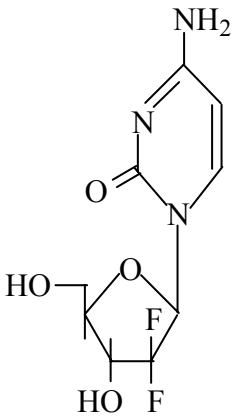
اسم الشركة المنتجة والموزعة :

Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN, USA)

على شـكل مسحوق أبيض إلى أبيض داكـن ، معقـم في حاويات زجاجية سعة ٢٠٠ مجم أو ١ جم .

الصيغة البنائية :





الجيمستابين (Gemcitabine) **الديوكسي سيتدين (Deoxycytidine)**

الوزن الجزيئي : ٢٩٩,٦٦

الذوبانية : يذوب هذا العقار بسهولة في الماء ، لكنه قليل الذوبان في الميثانول ولا يذوب في الإيثانول والمذيبات العضوية القطبية .

التخزين : يجب تخزين العقار الذي لم تفتح حاوياته الزجاجية في مكان بـارد مناسب تتراوح درجة حرارته ما بين ٢٠ـ٢٥ م° . كما يجب إبعاده عن مصادر درجة الحرارة وحمايته من الضوء .

الدوائيـة السـريرية : يظـهر هـذا العقـار تخصصية خلـوية مرحليـة (Cell phase specificity) ، حيث يقتل الخلايا وبصورة رئيسية أثنـاء خضوعـها لتصـنيع الدنا ؛ أي خـلال الفتـرة S مـن

دورتها . كما يعيق هـذا العقار تقدم الخلايا خـلال الفتـرة G_1/S (G_1/S-phase boundry) .

الاحتياطات أثناء التحضير : يجب لبس قفازات (Gloves) مطاطيـة ونظـارات آمنة وكمامات على الوجه وبالطو أثناء تحضير هذا العقار . كمـا يجب عزل والتخلص من الأدوات المستخدمة في التحضير بطريقة علمية دقيقة وسليمة .

ب ـ الاستعمال السريري :

نوع السمية الخلوية : الجيمستابين هو عقار أولي (Pro-drug) يلزم أيضه داخل الخلايا قبل أن يصبح ساماً . وهو ينتمي للفئة ـ د خـلال الحمـل (Pregnancy Category D) ، هناك أدلة موجبة على مخـاطره على الأجنة البشرية لكن الفوائد من استخدامه في النساء الحوامل قد تكون مقبولة بالرغم من هذه المخاطر (إذا لزم استخدامه في حالـة مهددة للحياة أو مرض خطير لا تتوفر عقاقير آمنة لها أو أن هـذه العقاقير غير فاعلة) .

التوزيع : ينتشر العقار وبشكل واسع في أنسجة الجسم المختلفة وله قدرة كبيرة على عبور المشيمات خلال الحمل .

التسرطن : لم تجرَ دراسات سمية لتقييم قدرة هذا العقار على إحداث الـسرطان أو زيادة نسبة حدوثه .

التطفر : هذا العقار ليس مطفراً في اختبار ايمز (Ames test) ، لكنه مطفر في اختبارات التطفر خارج الجسم في الثدييات . كما يعتبـر هـذا العقار مادة محثة على تكسر الكروموسومات (Clastogenic) في اختبارات الكروموسومات في الثـدييات خـارج الجـسم وداخلـه . (Gemcitabine USPDI, 1999)

الخصوبة : يعمل هـذا العقـار علـى خفـض تكـوين الحيوانـات المنويـة (Spermatogenesis) والخـصوبة فـي ذكـور الفئـران . (Gemcitabine USPDI, 1999)

التخلـص من العقـار : بصـورة رئيسـية مع البـول عـن طريـق الكلـى . (Mainly renal clearance)

دواعي الاستعمال : يستعمل كعقار مفرد ، كما يستعمل مع عقاقير أخرى أساسـاً لعـلاج سـرطان كل من الرئـة والبنكريـاس والمثانـة . كمـا يستعمل ، أيضاً ، لعلاج سرطانات أخرى منها سرطان كـل مـن الثدي وعنق الرحم والمبيض والرأس والعنق .

(Rothenberg *et al.*, 1996; Colomer *et al.*, 2000; Ozols, 2000; Sanchez-Rovira *et al.*, 2000).

الجرعات وطريقة الاستعمال :

يعطى العقار للكبار عن طريق الوريـد مباشـرة خـلال ثلاثـين دقيقـة (Intravenous 30-min infusion) طبقاً لطول الدورات التالية :

طول الدورة :

أسـبوعان : الجـرعة ٢٥٠٠ مجم/م^{٢} **(** ١٢٥٠ـ ٢٥٠٠ مجم/م^{٢}) عن طريـق الوريد وبجرعة واحدة في اليوم الأول .

٣ أسابيع : الجرعة ١٢٥٠ مجم/م^{٢} (٨٠٠ـ ١٢٥٠ مجـم/م^{٢}) عـن طريـق الوريد بجرعة واحدة في اليومين الأول والثامن .

٤ أسابيع : الجرعة ١٠٠٠ مجم/م^{٢} (٥٠٠ـ ١٢٥٠ مجـم/م^{٢}) عـن طريـق الوريد بجرعة واحدة في الأيام ١ و ٨ و ١٥ .

٨ أسابيع : الجرعة ١٠٠٠ مجم/م^{٢} (٥٠٠ـ ١٠٠٠ مجـم/م^{٢}) عـن طريـق الوريد بجـرعة واحدة في الأيام ١ و ٨ و ١٥ و ٢٢ و ٢٩ و ٣٦ و ٤٢ للدورة الأولى ، ثم الاسـتمرار إن لـزم الأمـر فـي دورة الأسابيع الأربعة .

جـ ـ أيض وآليات التأثير والتفعيل الذاتي للجيمستابين :

The Metabolism, Mechanisms of action and self-potentiation of Gemcitabine

يوضح الرسم التخطيطي في الشكل رقم (١) مسارات أيض الجيمستابين داخل الخلايا . ويمكن تلخيص أيض وآليـات التـأثير والتفعيـل الـذاتي لعقـار الجيمستابين في الآتي :

١ ـ بعد دخول الجيمستابين إلى الجسـم ، يتم انتقال جزيئاته إلى داخل الخلايا من خلال نـاقلات نيوكليوسـيدية (Nucleoside transporters, NT_S) خاصة .

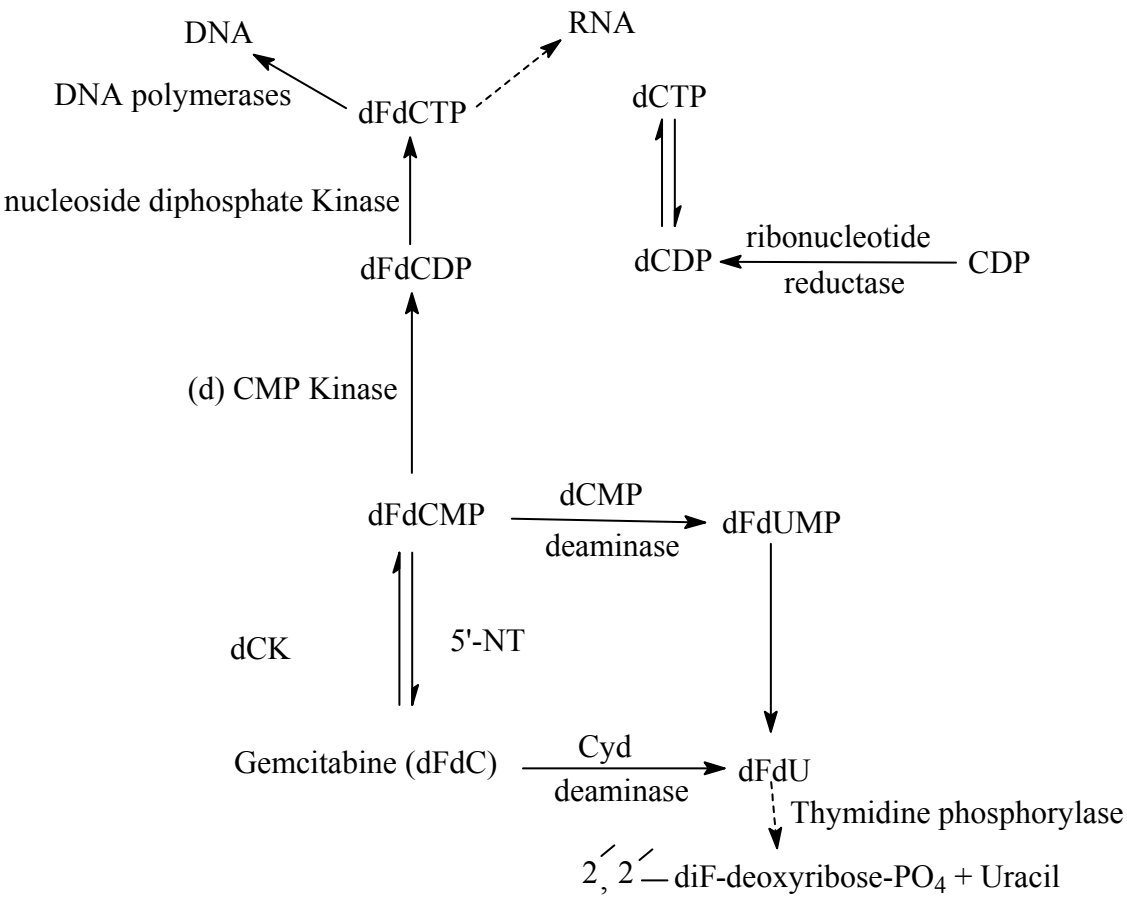
٢ ـ وبمجرد دخوله في الخلايا تتم فسفرته بوسـاطة Deoxycytidine Kinase (dCK) إلـى Difluorodeoxycytidine monophosphate (dFdCMP) ، وفسفرة العقار ضرورية لنشاطه الحيوي . كمـا أن إنـزيم dCK يعتبـر الخطوة المحددة (Rate-limiting step) لمعدل تكوين كل من dFdCDP و dFdCTP النشـطتين حيث يتم تحـويل dFdCMP إلـى dFdCDP النشطة بوسـاطة (d) CMP Kinase وتحويـل الـ ـ dFdCDP إلـى dFdCTP النشطة بوساطة إنزيم Nucleoside diphosphate Kinase .

٣ ـ تكبح النيوكليوتيدة dFdCDP نـشاط Ribonucleotide reductase (RR) المسـؤول عن تحـويل النيوكليوتيدات الرايبوزية (Ribonucleotides) إلـ ـ ـى النيوكليوتيـ ـ ـدات الرايبوزيـ ـ ـة منزوعـ ـ ـة الأكـ ـ ـسجين

(deoxyribonucleotides, $dNTP_S$) الضرورية لتصنيع الدنا (DNA) وإصلاحه ، مما يؤدي إلى خفض مستويات هذه النيوكليوتيـدات الخلويـة ($dNTP_S$) وخاصة النيوكليوتيدات $dCTP_S$.

٤ ـ الانخفاض الخلوي في مستويات $dNTP_S$ وخصوصاً الـ $dCTP_S$ ينـتج عنه :

- خفض تصنيع الدنا .
- تفضيل اندماج الـ dFdCTP (عن dCTP) في الدنا . مما يؤدي إلى خفض أكثر في تصنيع الدنا . ولذلك ، فإن الانخفاض الخلـوي في مسـتويات الـ $dCTP_S$ يعتبر آليـة مهمة للتفعيـل الذاتـي (Self-potentiation) للعقار والذي ينتج عنه زيادة معتبـرة فـي اندماج الـ $dFdCTP_S$ في الدنا ، وهذا الحدث يعتبر أكثـر قـتلاً للخلايا .



الشكل (١) . رسم تخطيطي يوضح مسارات أيض عقار الجيمستابين

٥ ـ تتضمن الآليات الأخرى للتفعيل الذاتي للعقار زيادة تكوين وتراكم كل من dFdCDP و dFdCTP النشطة في الخلايا وانخفاض معدلات التخلص منها .

٦ ـ بعد اندماج الـ dFdCTP عند النهاية -'3 لجديلة الدنا النامية ، تتم إضافة نيوكليوتيدة واحدة فقط ، بعدها تتوقف إنزيمات بلمرة الدنا (DNA polymerases) عن أداء وظائفها مما يؤدي إلى زيادة كبح عملية تصنيع الدنا . وتأثير العقار هذا يدعى بالإنهاء المخفي لجديلة الدنا النامية

(Masked chain termination) . والذي يبدو أن العقار يعمل كقفل عند هذه النهاية في الدنا ويعيق وظائف إنزيمات بلمرة الدنا المرتبطة بتصحيح الأخطاء (Proof-reading exonucleases) وبشدة .

٧ ـ الانتقال الجيد لجزيئات العقار عبر الأغشية البلازمية للخلايا وكفاءة فسفرته بوسـاطة إنزيم dCK والتخاص البطيء من نيوكليوتيداته والتفعيل الذاتي للعقار وإنهائه المخفي لجـدائل الـدنا الناميـة وكبحـه لنـشاط الإنـزيم Ribonucleotide reductase قد تفسر نشاطه الجيد في عـلاج الأورام الصلدة الذي يستخدم ضدها .

٨ ـ تأثيـ ـرات العقـ ـار المذكـ ـورة أعـ ـلاه وخصائـصه الميكانيكيـة (Mechanistic characteristics) قد توضح زيادة نشاطه عند إعطائـه مع عقاقير أخرى متلفة للدنا (كالسيسبلاتين) أو عند استخدامه مع الأشعة للعلاج الكيميائي لأنواع السرطانات المستخدم ضدها .

٩ ـ يوضح الشكل السابق (رقم ١) ، أيضاً ، طريقة تخلـص الخلايـا مـن العقـار من خـلال تأثيـر الإنزيمـين Cytidine deaminase (Cyd) و dCMP deaminase اللذان يقومان بتحويله في النهاية إلى dFdU غير النشط .

١٠ـ كما يوضح هذا الشكل ، كذلك ، مسارين فرعيين (----------►) أو مسارين لا توجد أدلة قوية على وجودهما لمسارات أيض هذا العقار .

١١ـ فسفرة العقار بوساطة إنزيم dCK وكبح العقار لنشاط إنزيم ribonucleotide reductase (بوساطة dFdCDP) وإندماج الـ dFdCTP في الدنا مرتبطة بسمية العقار الوراثية والخلوية واستجابة الخلايا الورمية لتأثيراته .

١٢ـ إزالة مجموعة الأمين من العقار بوساطة إنزيم Cyd deaminase لإنتاج dFdU وإزالة فسفرة dFdCMP بوساطة إنزيم 5'-nucleotidase (5'-NT) مرتبطتان بكبح نشاط العقار ومقاومة الخلايا الورمية لتأثيراته السامة .

١٣ـ زيادة نشاط إنزيم dCK نتيجة لكبح نشاط إنزيم ribonucleotide reductase بوساطة dFdCDP وزيادة نشاط آليات إصلاح الدنا قد تستحث نشاط إنزيم dCK أيضاً .

مما سبق يمكن التوصل إلى أن سمية العقار الوراثية والخلوية ترجع إلى كبح نيوكليوتيدات هذا العقار النشطة ($dFdCDP_S$ و $dFdCTP_S$) لعملية تصنيع الدنا إما بطريقة مباشرة (من خلال إندماج الـ dFdCTP في الدنا) و/أو بطريقة غير مباشرة من خلال كبح dFdCDP لنشاط إنزيم الـ

Ribonucleotide reductase . ولقد وجد أن بمقـدور هذا العقـار حث تقطيع الدنا (DNA fragmentation) في عدد من الخلايا المستزرعة ، وهذا التقطيـع للدنا هو إحدى سمات الموت الخلوي المبرمج (Programmed Cell Death) (Plunkett *et al.*, 1989; Plunkett *et al.*, 1995a; Plunkett *et al.*, 1995b; Ostruszka and Shewach, 2003; Miura and Izuta, 2004).

د ـ الجيمستابين والموت الخلوي المبرمج :

Gemcitabine and Apoptosis

الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) هو الاسم الـذي أعطـي لعمليـة الموت الخلوي الفسيولوجي . ويلعب الموت الخلوي المبرمج دوراً مهماً في العديد من العلميات الحيوية الرئيسية كالتحور (Metamorphosis) والتشكل الجنينـي (Embryonic morphogenesis) . كما يعتبر الموت الخلوي المبرمج غطـاء رئيسـياً لمـوت الخـلايا استجابة للمعالجة الكيميائية بالعقـاقير الـسامة خلويـاً . (Fesus *et al.*, 1991)

ولقد أوضحت نتائج العديد من الدراسات في العديد من الخطـوط الخلويـة المستزرعة

(Huang and Plunkett, 1995a; Huang and Plunkett, 1995b; Gruber *et al.*, 1996; Tolis *et al.*, 1999; Haberkorn *et al.*, 2001; Verschuur *et al.*, 2004; Merimsky *et al.*, 2005).

أن عقار الجيمستابين يمارس نشاطه السمي الخلوي (Cytotoxic effect) عـن طريق حثه لعملية الموت الخلوي المبرمج ، وأن انـدماج نيوكليوتيـدات العقـار ($dFdCTP_S$) في الدنا خلال تضاعفه هو الخطوة المهمة جداً في حث هذا العقار لعملية الموت الخلوي المبرمج . ولقد أوضحت نتائج تلك الدراسات ، أيـضاً ، أن هـناك نوعين من تقطيـع الدنا ارتبـطا بحـث هذا العقـار للمـوت الخلـوي المبرمج : أولاهما هو تقطيع الدنا على شكل قطع فـي حجـم النيوكليوسـومات (Nucleosomes) ، وهذا النوع من التقطيع يعتمد على أيونات الكالسيوم الخلوية لكنه غير ضروري لإنجاز عملية الموت الخلوي المبرمج . وثانيهما هـو تقطيـع الدنا على شكل قطع عالية الأوزان الجزيئية . وهذا النوع من التقطيـع لا يعتمـد على أيونات الكالسيوم الخلوية لكنه يبدو مرتبطاً بحث هذا العقار لعمليـة المـوت المبرمج وأن اندماج نيوكليوتيدات الجيمستابين في الدنا هو الحدث المهم جداً لحث هذه العملية .

هـ ـ الآثار الجانبية للجيمستابين : Side Effects of Gemcitabine

يهدف العلاج الكيميائي للخلايا السرطانية إلى كبح انقـسام هـذه الخلايـا وانتشارها وغزوها ونموها في مواقع أخرى في جسم المريض بعيداً عـن موقـع الورم الأولي . وتُمارس معظم العقاقير المستعملة في العلاج الكيميائي للـسرطان تأثيراتها على تكاثر الخلايا (Cell multiplication) . وحيث إن التكـاثر هـو

ميزة للعديد من الخلايا الطبيعية ، أيضاً ، فإن هذه العقاقير تؤثر عليهـا كـذلك ، وخاصة إذا كـان لتلك الخلايا معدلات انقسـام عالية كما هو الحـال في الشعر ومخاطية الأمعاء والدم ونخاع العظام . وهذا يفسر ما نشاهده من تأثيرات سـمية شائعة للعلاج الكيميائي على الشعر والأمعاء (تقيؤ وإسهال) والدم (انخفاض في عـدد خلايـاها) ونخـاع العظـام (انخفاض فعاليـة الجهـاز المنـاعي) . (Aapro *et al.*, 1998)

كبح تكاثر الخلايا يمكن أن يحدث عند عدة مستويات داخل الخلية ، وهـذا يتضمن كبح تصنيع ووظائف الجزيئات الكبيرة (الأحماض النووية أو البروتينات) والتنظـيم السـيتوبلازمي ووظـيفة تصنيع الأغشية الخلوية وبيئة نمو الخلايـا الورمية . لكن التأثير الأساسي لمعظم العقاقير الكيميائية المستخدمة فـي العـلاج الكيميائي للسرطان يمارس على تصنيع أو وظيفة هذه الجزيئات الكبيـرة . فهـي تتداخل مع تصـنيع كل من الدنا أو الرنا أو البروتينـات أو وظائفهـا المهمـة . وعندما يكون تداخل هذه العقاقير مع تصنيع أو وظيفة هذه الجزيئات في الخلايـا الورمية كبيراً ، فإن جزءاً من هذه الخلايا يموت . وبسبب موت جـزء (فقـط) من هذه الخلايا نتيجة للمعالجة المعينة ، فإن جرعات متكررة من العقار لابد مـن استخدامها لخفض أعدادها . كما أن موت الخلايا الورمية قـد لا يحـدث وقـت التعرض للعقـار المعين إذ غـالباً ما تخضع هذه الخلايا لانقسامات متكررة قبل

وقوع الحـدث المميت (Lethal event) ، والذي غـالباً ما يحدث فـي وقـت مبكـر من مـوتها . وهـذا يعني أن تأثير المعالجـة المعينة قد يبقـى لأسـابيع عديدة بعد نهايـة المعالجة وهـذا ما يحـدث ، أيضاً ، مـع الخلايـا الطبيعيـة (Aapro *et al.*, 1998) .

سمية العقـاقير المستعملة في العلاج الكيميـائي للـسرطان (والعقـاقير الأخرى ، أيضاً) ليست ثابتة وتتباين تبعاً لعوامل عدة منها سمية العقار الخاصـة وجرعته وجدول وطريقة إعطائه وقابلية المريض للتأثر به وجنسه (Sex) حيـث وجد أن النساء يمكـن أن يطورن سـمية عند جرعة منخفضة من العقار مقارنة بالرجال (Eli Lilly and Company, 2003) .

بعض التأثيرات السمية تكـون شـائعة نـسبياً بـين عقـاقير العـلاج الكيميـائي . ومن بين التأثيرات الـسمية الحـادة الـشـائعة الكبـت النخـاعي (Myelo-suppression) ـ الذي يتضمن انخفاض أعداد الخلايا الدموية البيضاء (Leukopenia) والصفيحات الدمويـة (Thrombocytopenia) وفقـر الـدم (Anaemia) ـ والغثيان والتقيؤ وقرحة الأغـشية المخاطيـة وفقـدان الـشعر (Alopecia) . وباستثناء الغثيان والتقيؤ ، فإن هذه التأثيرات السامة تحدث بسبب التأثير السمي الخلوي للعلاج الكيميائي على الخلايا الطبيعية سريعة الانقسام فـي نخاع العظام والأغشية المخاطية والشعر (Aapro *et al.*, 1998) . ومن الجدير

ذكر أن التأثيرات الجانبية للعلاج الكيميائي للسرطان تتباين تبعاً للعقار المـستخدم في العلاج .

ولقد أوضحت العديد من الدراسات

(Green, 1996; Aapro *et al.*, 1998; Eli Lilly and Company, 2003; Blaise *et al.*, 2005; Ferrari *et al.*, 2006).

أن للجيمستابين العديد من التأثيرات الجانبية التي يمكن إيجازها في الآتي :

١ ـ تأثيرات جانبية قصيرة المدى :

وتتضمن انخفاض أعداد الخلايا الدموية البيضاء والـصفيحـات الدمويـة وفقر الدم وانخفاض الشهية وفقـدان الطـاقة والتقـيؤ والغثيـان والإسـهال وأعـراض تشبه الزكام (Flu-like Symptoms) والحمى (Fever) وقروح الفم (Mouth ulcers) والطفح الجلدي (Skin rash) .

٢ ـ تأثيرات جانبية طويلة المدى :

وتشمل السمية القلبية والرئوية والكبدية والكلوية وسمية الجهـاز العـصبي المركزي (كالإرهاق والكآبة والصداع وضـعف الـذاكرة والتركيـز) . كمـا أوضحت بعض الدراسات أن هذا العقار قد يؤدي إلى عدم انتظام أو توقف الدورة الشـهرية عند النسـاء وإنتاج الحيوانـات المنوية عند الرجال وبطريقة دائمـة . كما أن الرغبة في المعاشـرة الجنسـية قـد تنخفض خـلال المعالجة ، أيـضاً . (Eli Lilly and Company, 2003)

و ـ تأثيرات الجيمستابين السمية على التكوين :

Developmental Toxicity of Gemcitabine

بعد البحث المتأني والدقيق ، لم نجد سوى نتائج دراسة تفصيلية واحدة قام بها Eudaly *et al.*, (1993) بحثت في تأثيرات عقـار الجيمـستابين الـسمية والتشويهية على أجـنة وولائد الفئران المختبريـة . كما ذُكـر فقـط في النشرة المرفقة مع العقار (Eli Lilly and Company, 2003) أن لعقار الجيمـستابين تأثيرات تشويهية على أجـنة الأرانب عندما أعـطي عن طريق الوريد بالجرعة ٠,١ مجم/كجـم خـلال الحمل . هذا بالإضافة إلى أن الدراسة التـي قـام بهـا Esumi *et al.*, (1994) أوضحت أن هذا العقار يعبر وبسهولة المشيمة في كـل من الجرذان والكلاب .

فقـد أوضـحت دراسـة Eudaly *et al.*, (1993) أن إعطـاء عقـار الجيمستابين عن طريق الوريد وبالجرعات ٠,٠٥ أو ٠,٢٥ أو ١,٥ مجـم/كجـم يومياً لأمهات السلالة CD-I من الفئران المختبرية خلال الأيام ٦ـ١٥ من حملها قد أدت إلى انخفاض متوسطات أوزان أجسام الإناث الحوامل واستهلاكها للغـذاء واجهاض بعضها وإطالة حمل البعض منها وبطريقة ذات دلالة إحـصائية عنـد الجرعة ١,٥ مجم/كجم فقط . كما أوضحت نتائج تلك الدراسة أن تلك المعاملة قد أدت ، أيضاً ، إلى انخفاض متوسطات أوزان أجسام الأجنة ومتوسـطات أعـداد الأجنة والولائد الحية وزيادة نسبة امتصاص الأجنة والتشوهات الخلقية وبطريقـة

ذات دلالة إحصائية عند الجرعة نفسها . ولقد تضمنت تلك التشوهات سقف الحلق المشقوق (Cleft palate) وبروز المخ (Exencephaly) وتشوهات هيكلية في أطراف الأجنة . إلا أن تلك المعاملة لم تؤدِ إلى أية تأثيرات ضارة بخصوبة الولائد التي تم الحصول عليها من الأمهات المعاملة عند كل الجرعات التي استخدمت في تلك الدراسة .

إن قلة عدد أو وجود دراسة تفصيلية واحدة حول تأثيرات الجيمستابين السمية على التكوين يعطي لنتائج المشروع البحثي الحالي أهمية كبيرة للوقوف وعن كثب على تأثيرات هذا العقار السمية على التكوين وخلال أيام مختلفة من الحمل في هذا النوع من حيوانات التجارب .

ز - التأثيرات الوراثية الخلوية للجيمستابين :

Cytogenetic Effects of Gemcitabine

أوضحت نتائج العديد من الدراسات

(Auer *et al.*, 1997; Aly *et al.*, 2003; Aydemir and Bilaloglu, 2003; Aydemir *et al.*, 2005; Al-Yahya, 2005).

أن لعقار الجيمستابين تأثيرات وراثية خلوية (سمية خلوية ووراثية Cytotoxicity and Genotoxicity) على الخلايا خارج الجسم (*In Vitro*) وداخله (*In Vivo*) .

فقـد اسـتخدم Auer *et al.*, (1997) تراكـيز متعددة (٠,٦ ـ ٣٢ نانو جرام/ مل) من الجيمستابين لتقييم سميته الوراثية والخلوية علـى نـوعين مـن الخلايا المستزرعة

(Chinese hamster V79 cells and Low-passage fibroblast cell, LPF_S).

ولقد أوضحت نتائج تلك الدراسة أن المعاملة بالجيمستابين استحثت مستويات عالية من الشذوذ الكرموسومية (CA_S) وتبادلات الكروماتيدات الـشقيقة (SCE_S) فـي الخلايا V79 ، لكنها لم تستحث مثل تلك العيوب في الخلايا LPF بغض النظـر عن الجرعة المستخدمة . كما أوضحت نتائج تلك الدراسة ، أيـضاً ، أن انـدماج نيوكليوتيدات العقار ($dFdCTP_S$) في الدنا أدى إلى زيادة كـسور الـدنا مفـردة الجديلة وتراكم كلا النوعين من الخلايا في الفترة S من دورتها الخلوية .

كما استخدم Aydemir *et al.* (2005) ثلاث جرعات من الجيمـستابين لدراسة تأثيرات هذا العقار على حث الـشـذوذ الكروموسـوميةوتبـادلات الكروماتيدات الشقيقة في الخلايا الليمفاوية البشرية المستزرعة التي تم الحـصول عليها من ١٥ شخصاً مانحاً . ولقد أوضحت نتائج تلك الدراسة أن المعاملة بهـذا العقار أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية في الشذوذ الكروموسـوميةوتبـادلات الكروماتيدات الشقيقة في تلك الخلايا . كما أدت المعاملة بهذا العقار إلى انخفاض ذي دلالـة إحـصائية فـي المؤشـر الميتـوزي (M.I.) ومؤشـر التـضاعف

(Replicative Index, R.I.) عند كل الجرعات المستخدمة . ولقد توصل هؤلاء الباحثون إلى استنتاج أن لعقار الجيمستابين القدرة على حـث التـأثيرات الـسمية الخلوية والوراثية في الخلايا الليمفاوية البشرية المستزرعة وبطريقة معتمدة علـى الجرعة .

الباحثان Aydemir and Bilaloglu (2003) درسا التـأثيرات الـسمية الوراثية للجرعات ٢ و ٤ و ٨ مجم/كجم من عقار الجيمستابين على خلايا نخـاع عظـام الفئران المختبرية باسـتخدام اختـبار الشذوذ الكروموسومية (CA_S test) بعد ٦ و ٢٤ ساعة واختبار الأنوية الدقيقة (Micronuleus test) بعد ٢٤ و ٣٦ و ٤٨ ساعة من المعاملة . ولقد أوضحت نتائج تلـك الدراسـة أن الجيمـستابين استحث زيادة ذات دلالة إحصائية في معدلات تكوين الأنوية الدقيقة فـي الخلايـا PCE و MCE وبالجرعة ٤ مجم/كجم عند كل الفتـرات الزمنيـة المـستخدمة مقارنة بالمجموعة الضابطة . كما أدت تلك المعاملة إلـى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية في نسبة الخلايا PCE إلى الخلايـا MCE (PCE/MCE) وبطريقـة معتمدة على الجرعـة وعند كل الفترات الزمنية المـستخدمة . كمـا أدت تلـك المعاملة ، كذلك ، إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية في المؤشر الميتوزي وبطريقة معتمدة على الجرعة بعد الـ ٢٤ ساعة فقط من المعاملة . هذا بالإضافة إلـى أن تلك المعاملة قد أدت ، أيضاً ، إلى زيادة ذات دلالة إحصائية في معدلات الـشذوذ

الكروموسومية الكلية عند كل الجرعات بعد ٢٤ ساعة من المعاملة فقـط . ولقـد تضمنت تلك الشذوذ الكروموسومية كسوراً كروماتيدية وكروموسومية وثغـور وكروموسومات منسحقة . ولقد وجد الباحثان أن هناك ارتباطاً إحصائياً بين عـدد الشذوذ الكروموسومية (بدون ثغور) وعدد الأنوية الدقيقة المستحثة بالجيمستابين واستنتجا أن لعقار الجيمستابين تأثيرات سمية خلوية ووراثية على نخـاع عظـام الفئران المختبرية .

ولقد درس الباحثـون Aly *et al.* (2003) التأثيرات الخلوية والوراثيـة لجرعات مختلفة من عقار الجيمستابين منفـرداً أو مـشتركاً مـع السيـسبلاتين (Cisplatin) على خلايا نخاع عظام ذكور الفئران المختبرية باسـتخدام اختبـار الشذوذ الكروموسومية واختبار تبادلات الكروماتيدات الشقيقة بعد ٦ و ١٢ و ٢٤ و ٣٦ ساعة من المعاملة . ولقد أوضحت نتائج تلك الدراسة أن المعاملة المنفردة بالجيمستابين أو السيسبلاتين أو المشتركة (بالجيمستابين والسيسبلاتين) قـد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية في معـدلات الـشذوذ الكروموسـومية وتبـادلات الكروماتيدات الشقيقة وإلى انخفاض ذي دلالة إحصائية في المؤشـر الميتـوزي وبطريقة معتمدة على الجرعة . ولقد اشتملت تلك الشذوذ الكروموسـومية علـى كسور كروماتيدية وكروموسـومية وقطـع كروموسومية وانتقـاص والتحام وترهل السنترومیرات .

كما درس Al-Yahya (2005) التأثيرات الوراثية الخلـ ـوية لجرعـات مختلفة من عقار الجيمستابين (١٢٥ و ٢٥٠ و ٥٠٠ مجم/كجم) علـى خلايـا نخاع عظام ذكور السلالة النقية SWR/J من الفئران . حيث استخدم فـي تلـك الدراسة اختبار الشذوذ الكروموسومية بعد ٢٤ و ٤٨ و ٧٢ ساعة من المعاملـة . ولقد أوضحت نتائج تلـك الدراسـة أن المعاملـة المنفـردة والتراكميـة بعقـار الجيمستابين وبكل الجرعات قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية فـي النـسب المئوية للمجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية وإلى انخفاض ذي دلالة إحـصائية في النسب المئوية لمؤشر الانقسام الخلوي غير المباشر وبطريقة معتمـدة علـى الجرعة . ولقد اشتملت الـشذوذ الكروموسـومية علـى كـسـور كروماتيديـة وكروموسـومية وثغـور وكروموسـومات منـسحقة وقطـع كروموسـومية وكروموسومات حلقية .

للعديد من العقاقير المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان تأثيرات جانبية لا يمكن تلافيها خلال معالجة المرضى و/أو على الطاقم الطبي الذي يتعرض لها وباستمرار . فبالنسبة لمرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الكيميائي هنـاك خطـورة متزايدة من إصابتهم بأورام ثانـوية بسبب التأثيرات الـسمية الوراثيـة والمسرطنة لهذه العقاقير . ومن المسلم به أن نسبة من مرضى السرطان يطورون أوراماً ثانوية بعد علاجهم الكيميائي بهذه العقاقير . وإظهار السمية الوراثية لمثـل

هذه العقاقير من خلال إجراء مثل تلك الاختبارات المستخدمة في الدراسات التـي ذكرت يدعم البحث عن وتطوير علاج كيميائي فاعل للسرطان يكون أقـل سـمية وراثية (Aydemir and Bilaloglu, 2003) . وبصفة عامة ، فإن اختبـارات كل من الشذوذ الكروموسومية والتبادلات الكروماتيدية الشقيقة والأنويـة الدقيقـة تعتبر من المؤشرات الضرورية للسمية الوراثية والخلوية للعقـاقير والمركبـات الكيميائية الأخرى خارج الجسم وداخله (Aydemir and Bilaloglu, 2003) .

الفصل الثالث

المواد والطرق المستخدمة

Materials and Methods

٣ ـ المواد والطرق المستخدمة : Materials and Methods

٣ـ١ حيوانات التجارب : Experimental animals

استخدمت في المشروع البحثي الحالي ذكور وإناث فئران مختبريـه مـن السلالة النقية SWR/J تراوحت أعـمارها ما بين ٨ـ١٠ أسابيع وأوزانها ما بين ٢٥,٦١ـ٢٧,٤٩ جم . تم الحصول على تلك الفئـران من بيت الحيوان ـ كليـة الصيدلـة ـ جامـعة الملك سعود . ولقد تمت التربية والمحافظـة علـى تلـك الحيوانات في غرفة خاصة بقسم علم الحيوان ـ كلية العلوم ـ جامعة الملك سعود بلغت درجة حـرارتها ٢٢ ± ١ °م ورطوبتهـا النـسبية ٤٥ ± ٥ ٪ ودورات إضـاءة / ظـلام ١٤/١٠ ساعة . تم وضع تلك الفئران في أقفـاص بلاسـتيكية مغطـاة بشـبك معـدني مطـلي بالكـروم لمنع الصـدأ . ولقـد اسـتخدم نوعـان من تلك الأقفـاص هما : أقفـاص كبيـرة (٢٤ × ٢٥ × ١٥ سـم) استعملت لتربية الفئران وتوالـدها ، وأقفاص صغيرة (٢٥ × ١٧,٥ × ١٤ سم) استعملت لتنفيذ أهداف المشروع البحثي الحالي . تم غسل الأقفاص مرتين أسبوعياً بالماء وبمحلول مطهر لمنع نمو البكتيريا والفطريات وغيرها من الكائنات الحيـة الدقيقة الأخرى . كما تم وضع كمية مناسبة من نشارة الخشب النظيفة فـي كـل قفص عند استخدامه .

زودت الفئـران المستخدمة بعلف خـاص (الجدول رقم ١) على شـكل قطع أسـطوانية الشـكل بلغت أطـوالها ما بين ٠,٥٠ ـ ٢,٨٠ سم . ولقـد تـم الحصول على هـذا العلـف من المؤسـسـة العامـة لـصوامع الغـلال ومطـاحن الدقيـق ـ الريـاض ـ المملكة العربية السعودية . كما زودت تلك الحيوانات بالماء في قوارير زجاجية نظيفة . ولقـد قـدم الغـذاء والمـاء لتلـك الحيوانات بطريقة مستمرة ولحد الكفايـة (*ad libitum*) . تـم تـرقيم الفئـران المستخدمة عن طريق قص جزء من أصابع أقدامها و/أو أيـديها تبعـاً لأعـداد الحيوانات المستعملة حتى يتم متابعة كل منها متابعة دقيقة . كما تم وضـع بطاقـة ورقية بيضاء مستطيلة الشكل (١٢,٥ × ٧,٥ سم) في قطعة معدنية مناسبة تم تثبيتهـا على أحد جوانب كل قفص لتسجيل البيانات المتعلقة بالحيوانات مـن حيـث أعمارهـا وأوزانها والجرعة المستخدمة والملاحظات اليومية الأخرى (Al-Zahrany, 2006).

تم قـتل الفئران المستخدمة في المشروع البحثي الحالي باستخدام طريقـة التنخيع (Cervical dislocation) المتمثلة في فصل فقرات العنق عن الجمجمة . ولقد تم تنفيذ ذلك بوضع الفأر على غطاء القفص والإمساك بذيله باسـتعمال اليـد اليسرى ووضع نهاية مشرط تشريح أفقياً على منطقة العنق خلف الرأس مباشرة ، ثم الضغط على منطقة العنق والشد السريع للذيل للخلف حتى يتم انخاع (فصل) الفقرات العنقية عن الجمجمة .

الجدول رقم (١) . محتويات علف الفئران المختبرية*

المادة		النسبة المئوية
بروتين خام	Crude protein	٪ ٢٠
دهن خام	Crude fat	٪ ٤
ألياف خام	Crude fibers	٪ ٣
رماد	Ash	٪ ٦
كالسيوم	Calcium	٪ ١
أملاح	Salts	٪ ٠,٥
فسفور	Phosphorus	٪ ٠,٦
فيتامين (أ)	Vitamin (A)	٢٠ وحدة دولية/جم
فيتامين (ب)	Vitamin (B)	٢٠ وحدة دولية/جم
فيتامين (هـ)	Vitamin (E)	٢,٢ وحدة دولية/جم

العناصر المعدنية النادرة المضافة :

- **نحاس** Copper **و كوبلت** Cobalt .
- **يود** Iodine **و حديد** Iron .
- **منجنيز** Manganese **و زنك** Zinc .

* [عن (النشرة المرفقة مع أكياس الغذاء من قبل المؤسسة العامة لصوامع الغلال ومطاحن الدقيق)] .

٢ـ٣ الطرق والأدوات المستخدمة لدراسة التأثيرات السمية والتـشويهية والمعوقـة للنمو لعقار الجيمستابين على الأجنة والحمائل :

تم وضع ٤ـ٥ إناث عذارى (Virgin) مع ذكر واحد في كل قفص مـن الأقفاص المستعملة لتحقيق أهداف هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي . ولقـد تمت مراقبة الحيوانـات المتزاوجة والكشف عن السدادة المهبليـة فـي الإنـاث المتزاوجة صباحاً وبشكل يومي ، كما تم اعتبار اليوم الذي تكتشف فيـه الـسدادة المهبلية في الإنـاث باليوم صـفر (D_0) من الحمـل . تم بعد ذلك وضع الإناث التي اكتشفت فيها السدادة المهبلية في أقفاص نظيفة منفصلة (١ـ٢ أنثى/قفص) . ولقد استخدم في هذا الجزء من المشروع ما مجموعه ٢٦٠ أنثى حامل تم توزيعها في ست مجموعات وعلى النحو التالي :

١ ـ المجموعة الأولى :

اشتملت على ١٥ أنثى حقن كل منها بـ ٠,٤ مل من المحلول الملحي الفسيولوجي المعقم (Sterile normal saline) وفي التجويف البطني في اليوم السـادس (D_6) من الحمل ، واستخدمت هذه المجموعة كمجموعة ضابطة لبقية المجموعات .

٢ ـ المجموعة الثانية :

اشـتملت على ٤٥ أنثى حقنت جميعاً مرتين في اليوم السادس (D_6) من الحمل عن طريق التجويف البطني وقسمت إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :
شملت ١٥ أنثى حقن كل منها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من العقار .

ب ـ الفئة الثانية :
شملت ١٥ أنثى حقن كل منها بالجرعة ١,٢٥ مجم / كجم من العقار .

جـ ـ الفئة الثالثة :
شملت ١٥ أنثى حقن كل منها بالجرعة ٢,٥ مجم / كجم من العقار .

٣ – المجموعة الثالثة :

اشـتملت على ٤٥ أنثى حقنت جميعاً مرتـين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل عن طريق التجويف البطني ، ثم عوملت فئاتها معاملة فئـات المجموعـة الثانية .

٤ ـ المجموعة الرابعة :

اشـتملت على ٥٠ أنثى حقنت جميعاً مرتين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل عن طريق التجويف البطني وقسمت إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :
شملت ١٥ أنثى حقن كل منها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من العقار .

ب ـ الفئة الثانية :
شملت ٢٠ أنثى حقن كل منها بالجرعة ١,٢٥ مجم / كجم من العقار .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ١٥ أنثى حقن كل منها بالجرعة ٢,٥ مجم / كجم من العقار .

٥ – المجموعة الخامسة :

اشـتملت على ٤٥ أنثى حقنت جميعاً مرتين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل عن طريق التجويف البطني ، ثم عوملت فئاتها معاملة فئات المجموعة الثانية .

٦ ـ المجموعة السادسة :

اشتملت على ٦٠ أنثى حقنت جميعاً مرة واحدة بالجرعة ٢,٥ مجم / كجـم من العقار في التجويف البطني وقسمت إلى أربع فئات :

أ ـ الفئة الأولى :

شملت ١٥ أنثى حقن كل منها في اليوم السادس (D_6) من الحمل .

ب ـ الفئة الثانية :

شملت ١٥ أنثى حقن كل منها في اليوم الثامن (D_8) من الحمل .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ١٥ أنثى حقن كل منها في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل .

د ـ الفئة الرابعة :

شـملت ١٥ أنثـى حـقن كـل منها فـي اليوم الثاني عشـر (D_{12}) من الحمل .

تم قتل الإناث الحوامل باستخدام طـريقة التنخيع في اليوم السابع عشر من حملها . ولقد تم تشريح تلك الإناث والحصول على قرني رحم كل منها وفردها بالطرق القياسية المستخدمة عادة (أبو طربوش والبحراوي ، ١٤١٩) . تم رصد وتسجيل عدد الأجنة الكاملة (Intact) والممتصة ومواقعها في قرني رحم كل أنثى . تم بعد ذلك فتح قرني رحم كل أنثى باستعمال مقص حاد ثم رصد وتسجيل عـدد الأجـنة الحـية والأجنة الميتة . ولقد كانت الحـركة التلقائية ولـون الجسم المحمر للأجنة و/أو الحركة الناشـئة عن طـريق الضغط اللطيف بالملقط على عنق الأجنة هي المعايير التي استخدمت للتمييز بين الأجنة الحية والميتة . بعـد ذلك تم الحصـول على الأجـنة من قـرني رحم كـل أنثـى ؛ وتجفيفها باسـتخدام أوراق تنشـيف خـاصة ثم وزنها باستعمال ميزان الكتـروني دقـيق (AC-1200D, Denver Instrument Company, U.S.A.) ، ثم فحصها ظاهرياً باستعمال مجهر تشريحي (Dissecting Microscopy SZX9, Olympus, Japan) ، ومن ثم تصنيفها إلى أجنة طبيعية (Normal) أو غير طبيعية (Abnormal) .

كما تم ترويق (Clearance) وصبغ ٥ـ ١٠ حـ ـمائل من كل مجموعة من المجموعات الست باستخدام طريقة (McLeod, 1980) لدراسة العيوب الهيكلية لتلك الحمائل وعلى النحو التالي :

١ ـ غمر حميل إلى حميلين في حاوية زجاجية نظيفة تحتوي على ١٥ مل من محلول ١ ٪ هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) .

٢ ـ تغيير محلول هيدروكسيد البوتاسيوم يومياً ولمدة ٣ـ ٥ أيام أو حتى زوال المادة اللزجة المحيطة بالهياكل العظمية .

٣ ـ غمر الهياكل في حاويات زجـ ـاجية تحتوي على ١٥ مل من محلول ١ ٪ هيدروكسيد البوتاسيوم حديث التحضير ، ثم وضع ٢ـ ٣ قطرات من صبغة (Alizarin Red S) في كل حاوية .

٤ ـ ترك الحاويات بما تحويه إلى اليوم التالي .

٥ ـ عند اصطباغ الهياكـ ـل جـ ـيداً ، اسـ ـتبدل المحلول المحتوي على الصبغة بـ ـ ٥٠ ٪ جلسرول ، وتركت الحاويات إلى اليوم التالي .

٦ ـ عند عـ ـدم اصطباغ الهياكـ ـل جـ ـيداً ، أعيدت الخطـ ـوة رقم (٤) مرة أخرى ـ ثم اتبعت الخطوات اللاحقة .

٧ ـ استبدال محلول ٥٠ ٪ جلسرول بجلسرول مركز (١٠٠ ٪) .

٨ ـ حفظ الحاويات بما تحتويه من هياكـل مصبوغة في أماكن مظلمة لحين فحصها .

٩ ـ فحص الهياكل المصبوغة وتصوير بعضاً منها باستخدام كاميرا ذات عدسات دقيقة (FM2, Micro55, Nikon, Japan) .

٣ـ٣ الطرق والأدوات المستخدمة لدراسة التأثيرات السمية والتشويهية والمعوقة للنمو لعقار الجيمستابين على الولائد :

وضعت ٤ـ٥ إناث عذارى مع ذكـر واحـد في كل قفص من أقفـاص التزاوج لدراسـة التأثيرات الضـارة المتأخـرة لعقار الجيمستابين على الولائد المتحصل عليها من الأمهات الحوامل . ولقد تمت مراقبة الإناث المتزاوجة مراقبة يومية للكشف عن السدادة المهبلية في تلك الإناث واعتبار اليوم الذي تكتشف فيه السـدادة المهبلية اليوم صفر (D_0) من الحـمل . وقـد تم استخدام ما مجموعـه ٩٥ أنثى حامل قسمت إلى ست مجموعات على النحو التالي :

١ ـ المجموعة الأولى :

اشـتملت على ٥ إنـاث حقن كل منها بـ ٠,٤ مل من المحلول الملحي الفسـيولوجي المعقـم وفي التجـويف البطنـي في اليوم السـادس (D_6) من الحمـل ، واستخدمت هذه المجموعة كمجموعة ضابطة لبقية المجموعات .

٢ ـ المجموعة الثانية :

اشتملت على ٢٢ أنثى حقنت جميعاً مرتين في اليوم السادس (D_6) من الحمل عن طريق التجويف البطني وقسمت إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :

شملت ٦ إناث حقن كل منها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من العقار .

ب ـ الفئة الثانية :

شملت ١١ أنثى حقن كل منها بالجرعة ١,٢٥ مجم / كجم من العقار .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ٢,٥ مجم / كجم من العقار .

٣ – المجموعة الثالثة :

اشـتملت على ١٥ أنثى حقنت جـميعاً مرتين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل عن طريق التجويف البطني ، وقسمت إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من العقار .

ب ـ الفئة الثانية :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ١,٢٥ مجم / كجم من العقار .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ٢,٥ مجم / كجم من العقار .

٤ ـ المجموعة الرابعة :

اشـتملت على ١٥ أنثى حقنت جمـيعاً مـرتين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل عن طريق التجويف البطني ، ثم عوملت فئاتها معاملة فئات المجموعة الثالثة .

٥ – المجموعة الخامسة :

اشـتملت على ١٦ أنثى حقنت جميعاً مرتين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل عن طريق التجويف البطني ، وقسمت إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من العقار .

ب ـ الفئة الثانية :

شملت ٦ إناث حقن كل منها بالجرعة ١,٢٥ مجم / كجم من العقار .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ٥ إناث حقن كل منها بالجرعة ٢,٥ مجم / كجم من العقار .

٦ ـ المجموعة السادسة :

اشتملت على ٢٢ أنثى حقنت جميعاً مرة واحدة بالجرعة ٢,٥ مجم / كجـم من العقار في التجويف البطني وقسمت إلى أربع فئات :

أ ـ الفئة الأولى :

شملت ٦ إناث حقن كل منها في اليوم السادس (D_6) من الحمل .

ب ـ الفئة الثانية :

شملت ٥ إناث حقن كل منها في اليوم الثامن (D_8) من الحمل .

جـ ـ الفئة الثالثة :

شملت ٥ إناث حقن كل منها في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل .

د ـ الفئة الرابعة :

شملت ٦ إناث حقن كل منها في اليوم الثاني عشـر (D_{12}) من الحمل .

تمت مراقبة الإنـاث الحوامل للمجموعات الست السابقة مراقبة يومية دقيقة حتى الولادة . وعند الولادة ، تم فحص ولائد تلك الإنـاث فحصـاً دقيقاً ، ثم صنفت تلك الولائد إلى ولائد حية أو ميتة ، وطبيعية أو غير طبيعية وسجل ذلك . تم تجفيف الولائد الحية باستخدام أوراق تنشيف خـاصة ثم وزنها . كما تم بعد ذلك ، مراقبة تلك الولائد مراقبة أسبوعية دقيقة وتسجيل أوزانها والأعداد الميتة منها عند نهاية كل أسبوع من الأسابيع الستة الأولى من حياتها بعد الولادة .

٣ـ٤ التقنيـات والأدوات المستخدمة لدراسـة التأثيـرات الوراثية الخلوية لعقار الجيمستابين على الإناث اليافعة :

تمت دراسـ ـة التأثيـ ـرات الوراثيـة الخلـ ـوية للجرعـات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين داخل الجسم باستخدام خلايا نخاع العظام لإناث يافعة تراوحت أعمارها ما بين ١٠ـ١٢ أسـ ـبوعاً طـ ـبقاً للتقنيـات القياسـ ـية المستخدمة لهـذا الغرض (Preston *et al.*, 1987) بعـد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة بالعقـار عن طريق التجويف البطني . وقد تم استخدام ما مجموعه ٥٠ أنثى قسمت في أربع مجموعات على النحو التالي :

١ ـ المجموعة الأولى :

اشتملت على ٥ إنـاث حقـن كل منها بـ ٠,٤ مل عن طريق التجويف البطني من المحلول الفسيولوجي فقط . تم قتل أفراد هذه المجموعة بعد ٢٤ ساعة من المعاملة وبعـد سـاعة ونصف من معامـلتها بالكولشيسين (Colchicine) تركيز ٠,٠٥ ٪ عن طـريق التجـويف البطـني واستخدمت كمجموعة ضابطة للمجموعات الأخرى .

٢ ـ المجموعة الثانية :

اشـتملت على ١٥ أنثى حقنت جميعاً بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم ـ عن طريق التجويف البطني ـ من عقار الجيمستابين . تم قتل أفـراد هـذه المجموعة

بعد ساعة ونصف من معاملتها بالكولشيسين . وقسمت هذه المجموعة إلى ثلاث فئات :

أ ـ الفئة الأولى :
شملت ٥ إناث تم ذبحها بعد ١٢ ساعة من المعاملة .

ب ـ الفئة الثانية :
شملت ٥ إناث تم ذبحها بعد ٢٤ ساعة من المعاملة .

جـ ـ الفئة الثالثة :
شملت ٥ إناث تم ذبحها بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .

٣ ـ المجموعة الثالثة :

اشتملت على ١٥ أنثى حقنت جميعاً بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجـم ـ عـن طريق التجويف البطني ـ من عقار الجيمستابين . تم قتل أفـراد هـذه المجموعة بعد ساعة ونصف من معاملتها بالكولشيسين ، ثم عوملت فئاتهـا معاملـة فئـات المجموعة الثانية .

٤ ـ المجموعة الرابعة :

اشـتملت على ١٥ أنثى حقنت جميعاً بالجـرعـة ٢,٥ مجم/كجم ـ عـن طريق التجويف البطني ـ من عقار الجيمستابين . تم قتل أفـراد هـذه المجموعة بعد ساعة ونصف من معاملتها بالكولشيسين ، ثم عوملت فئاتهـا معاملـة فئـات المجموعة الثانية .

ولتحضير كروموسـومات خلايا نخاع عظـام تلك الحيوانـات تم إتباع الخطوات التالية (Preston *et al.*, 1987; Al-Hawary, 1988) :

١ ـ قتل الفئران وتشريحها ، ثم الحصول على عظمتي فخذ (Femur) كل فأر وذلك بقص هاتين العظمتين عند تجويف الحق (Acetabulum cavity) من جهة والقصبة (Tibia) من الجهة الأخرى .

٢ ـ التخلـص من العضلات والأنسجة الأخرى المحيطة بهاتين العظمتين تماماً وتنظيفهما جيداً .

٣ ـ قص نهايتي كل عظمة فخذ بمقص دقيق وحاد لتسهيل دخول وخروج المحاول المستخدم من خلال تجويفها .

٤ ـ ضـخ محلـول كلوريد البوتاسـيوم (٠,٠٧٥ عياري) ـ محلول ملحي فسـيولوجي منخفض التوتر (Hypotonic solution) لزيـادة انتفاخ خلايا نخاع العظام ـ من خلال أحد نهايتي العظمة واستقبال الراشـح من خلال النهاية الأخرى في أنبوبة طرد مركزي (مقاس ١٥ مل) وباستخدام حـقنة طبية سـعة ١ مـل متصل بها إبرة رفيعة (27 G) . مكونـات المحاول منخفض التوتر وكمياتها موضحة في الجدول رقم (٢) .

٥ ـ تكرار عملية شطف عظم الفخذ ٢ـ٣ مرات لضمان استخلاص كل خلايا النخاع في أنبوبة الطرد المركزي .

٦ ـ حفظ الراشح في حمام مائي (Water bath) عند ٣٧° م لمدة ٢٠ دقيقة .

٧ ـ عمـل طـرد مركـزي للأنـابيب بوسـاطة جـهاز طـ ـرد مركـزي (Sigma Laborzentrifugen, Germany)، عند سرعة ١٠٠٠ دورة/ دقيقة ولمدة ٥ دقـائق .

٨ ـ سحب المحلول من أنابيب الطرد المركزي بوساطة ماصة باستور بحذر شديد وإبقاء الراسب في قاع تلك الأنابيب .

٩ ـ إضافة ٥ مل من المثبت حديث التحضير (كحول مثيلي مطلق : حمض الخل الثلجي وبنسبة ٣ : ١) إلى كل أنبوبة وذلك بإضافة قطرات المثبت بالتنقيط على الجدار وبالتدريج وبحيث تكون الأنابيب مائلة مع التحريك المستمر .

١٠ـ تعليق المحلـول الخلـوي جيداً وباستخدام مـاصة باسـتور وتركـه مدة ٢٠ـ٣٠ دقيقة في درجـة حـرارة الغرفـة قبل طـرده مركـزياً عند سـرعة ١٠٠٠ دورة / دقيقة ولمدة ٥ دقـائق ، ثم التخلص من المحلول العلوي والاحتفاظ بالراسب .

١١ـ تكرار عملية التثبيت ٣ مرات لضمان جودة تثبيت الخلايا .

١٢ـ إضـافة ٠,٥ـ٢ مل من المثبت حديث التحضـير (تبعـاً لكمـية الخلايا المترسبة) إلى راسب الخلايا وتحريكه بلطف .

١٣ـ إسقاط ١ـ٢ قطرة من المعلق الخلوي السابق على شرائح مجهريه زجاجية نظيفة وجافة سبق غمرها في كأس يحوي كمية كافية من الكحول الإيثيلي المطلق البـارد لضمان التخلص من آثـار المواد الدهنية وبقايا الأتربة والغبار ، ثم تجفيفها على سطح جهاز تسخين الشرائح (Slide warmer) عند ٥٠° م .

١٤ـ صبغ الشرائح (الكروموسومات) بعد جفافها باستخدام صبغة جيمزا لمدة ١٠ دقائق . مكونـات وكميات صبغة جيمـزا ومحلول الفوسفات المنظم موضحة في الجدولين رقمي (٣ و ٤) .

١٥ـ غسل الشرائح المجهرية بما تحويه بماء جارٍ للتخلص من الصبغة الزائدة .

١٦ـ تجفيف الشرائح جيداً باستخدام جهاز تسخين الشرائح عند ٥٠° م .

١٧ـ تغطية الشـرائح جيدة التحضير بأغطية زجـاجية مناسبة وباستخدام مادة D.P.X. ، ثم تركها حتى تجف استعداداً لفحصها ودراستها .

الجدول رقم (٢) : مكونات المحلول ذي التوتر المنخفض
Hypotonic Solution (0.075 M KCl) (Verma and Babu, 1989)

المـــــادة	الكمية
كلوريد البوتاسيوم (Potasium chloride)	٥,٦ جم
ماء مقطر (Distilled Water)	١٠٠٠ مللتر

الجدول رقم (٣) : مكونات صبغة جيمزا الجاهزة للصبغ (Giemsa stain)

المادة أو المحلول	الكمية
صبغة جيمزا الخام (Stock giemsa stain) (كواشف الهلال ، جدة ، المملكة العربية السعودية)	١ جزء
محلول الفوسفات المنظم (Phosphate buffer)	١٠ أجزاء

الجدول رقم (٤) : مكونات محلول الفوسفات المنظم عند pH = 6.8 . (Drury and Wallington, 1976)

المادة	الكمية
فوسفات البوتاسيوم أحادي القاعدة Potasium phosphate monobasic (KH_2PO_4)	٩,٠٨ جم
فوسفات الصوديوم ثنائي القاعدة اللامائي Sodium phosphate dibasic (Na_2HPO_4)	٩,٤٦ جم
ماء مقطر (Distilled water)	٢ لتر

التحليل الكروموسومي : Chromosome Analysis

تم فحص الشرائح جديدة التحضير باستعمال مجهر ضوئي (Axioskop, Zeiss, Germany) ، وباستعمال العدسة العينية (X ١٠) والعدسة الشيئية (X ٢٥) . تم فرز ثم اختيار المراحل الاستوائية جيدة الفرد والتي تحتوي على الأعداد الكاملة من الكروموسومات فقط . كما تم فحص المراحل الاستوائية المختارة بعد ذلك باستعمال العدسة الزيتية (X ١٠٠) للكشف عن والتعرف على الشذوذ الكروموسومية المحتملة بعد تغطية الشرائح ووضع رموز لها لإخفاء هويتها عند تسجيل الشذوذ الكروموسومية . ولقد قسمت الشذوذ الكروموسومية التي تم استقصاؤها طبقاً لـ (Matsuoka *et al.*, 1979; Preston *et al.*, 1987; Al-Hawary, 1988) إلى ما يلي :

١ ـ الثغور الكروماتيدية Chromatid Gaps (G) .

٢ ـ الثغور الكروماتيدية المتناظرة Isochromatid Gaps (IG) .

٣ ـ الكسور الكرماتيدية Chromatid Breaks (B) .

٤ ـ الكسور الكرماتيدية المتناظرة Isochromatid Breaks (IB) .

٥ ـ القطع Fragments (F) .

٦ ـ الكروموسومات الحلقية Ring Chromosomes (RC) .

٧ ـ الانتقاص أو الفقد Deletion (D) .

٨ ـ الكروموسومات المسحوقة Pulverized Chromosomes (PC) .

٩ ـ اتحاد الأطراف End to End association (EE) .

١٠ ـ التحام سنترروميري Centric Fusion (CF) .

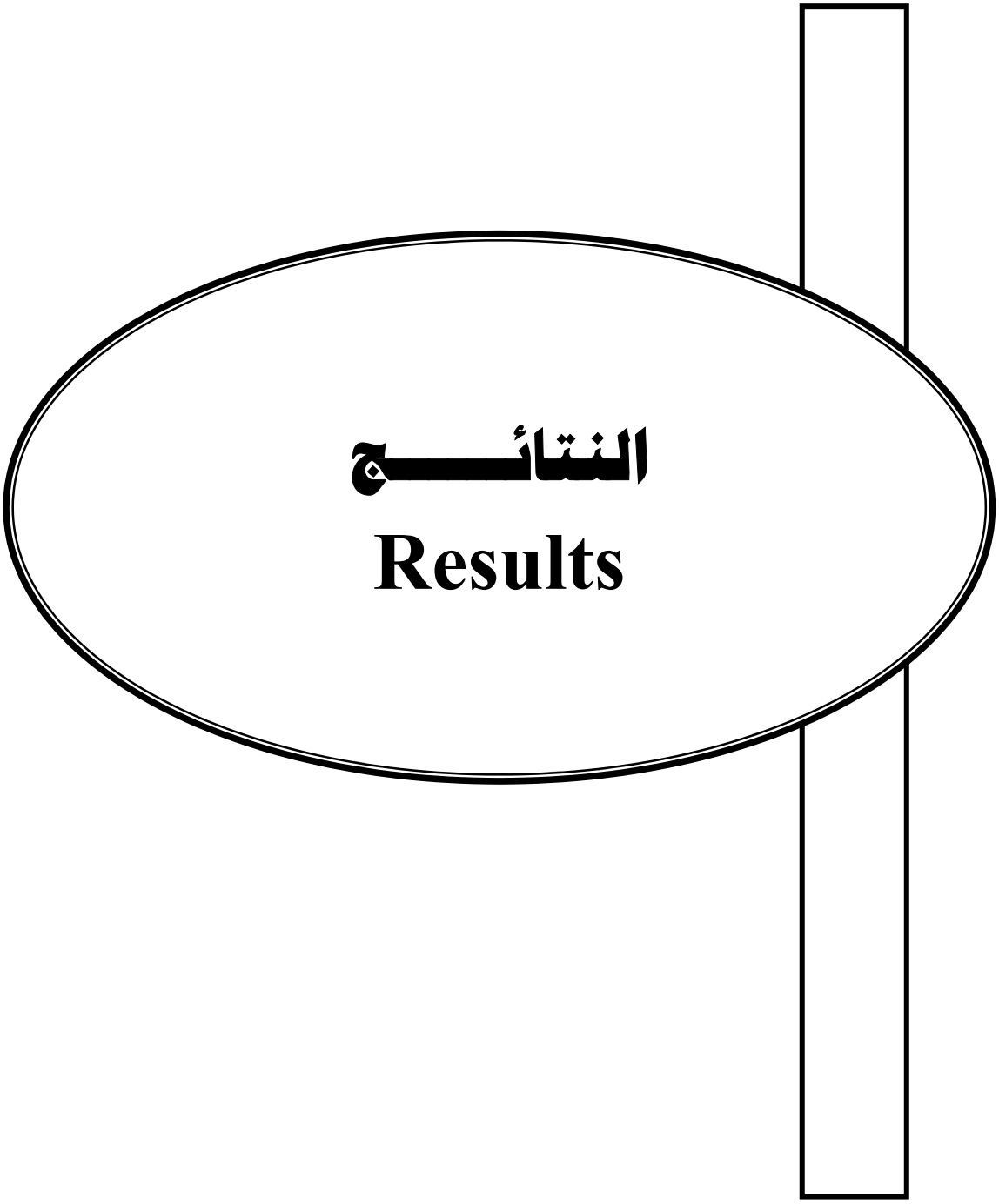
١١ ـ ترهل أو انفصال سنترروميري Centromeric Attenuation (CA) .

ولقد تم تسجيل الثغر (Gap) كانقطاع كامل أضيق من عرض الكروماتيدة طبقاً لمقياس (Matsuoka *et al.*, 1979) . كما تم كذلك مسح الشرائح تحت المجهر لحساب المؤشر الميتوزي (Mitotic Index) حيث تم عد ١٠٠٠ خلية منقسمة وغير منقسمة لكل حيوان بوساطة عداد يدوي . أما فيما يتعلق بتحديد أنواع الشذوذ الكرموسـ ومية ، فقـ د تم عد وفحص ٥٠ خلية في المرحلة الاستوائية لكل حيوان .

٣ـ٥ التحليل الإحصائي : Statistical Analysis

تم تحليل البيانات المتحصل عليها إحصائياً للامتصاصات (Resorption) والشـ ـذوذ الكروموسـ ومية باسـ ـتعمال مربـ ـع كـ ـاي ٢ × ٢ للتوافـ ـق 2x2 Contingency table (X^2) للأعـ ـداد الحـ ـقيقية المتحصـ ـ ـل عليها (أبو طربوش ونبهان ، ١٤٢٠) . بينما استعملت اختبارات ـ ت (t-tests) لتحديد الاختلافات المعنوية بين متوسطات نتائج المجموعات الضابطة والمجموعات المعاملة بالعقار (Sokal and Rohlf, 1981) .

الفصل الرابع



٤ـ النتائج : Results

٤ـ١. التأثيرات السمية لعقار الجيمستابين على الإناث المعاملة :

توضح بيانات الجدول رقم (٥) والشكل رقم (٢) أن معاملـة الإنـاث بالجرعات ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرتين) أو ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عـقار الجيمستابين في اليوم السـادس من حـملهن قد أدت إلـى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية ($p<0.05$) في متوسـطات زيـادة أوزان أجسامهن في اليوم العاشـر والثاني عشر والرابع عشر والسـابع عشر من حـملهن . كمـا توضـح تلـك البيانات ، أيضاً ، أن المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار قـد أدت إلـى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة . هـذا بالإضافة إلى أن المعاملة بالجرعات ١,٢٥ أو ٢,٥ (مـرتين) أو ٢,٥ (مـرة واحدة) مجم/كجم من العقار قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث التي احتوت على امتصاص كامل لأجنتها .

بيانـات الجـدول رقم (٦) والشـكل رقـم (٣) توضـح أن معاملـة الإنـاث بالجيمستابين في اليوم الثامـن من حـملهن قد أدت إلى انخفـاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسطات زيادة أوزان أجسامهن عنـد الجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم في اليوم الثاني عشر والرابع عشر والسابع عشر ؛ وعند الجرعة

٢,٥ (مرتين) مجم/كجم في اليوم العاشـر والثاني عشر والرابع عشر والـسابع عشر ؛ وعند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم في اليوم السابع عشر فقـط من الحـمل . كما توضح تلك البيانات أن تلك المعاملة قد أدت إلـى زيـادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة عند الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم ؛ وإلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) فـي النـسبة المئوية للإنـاث التي احتـوت على امتصاص كامـل لأجـنتها عنـد الجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم .

توضح بيانـات الجـدول رقـم (٧) والشـكل رقـم (٤) أن معاملـة الإنـاث بالجيمستابين في اليوم العاشـر من حـملهن قد أدت إلى انخفـاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسطات زيادة أوزان أجسامهن عند الجـرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مـرتين) مجم/كجم في اليوم الثاني عشر والرابع عشر والسابع عشر ؛ وعند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم في اليوم السابع عشر فقط . كما توضح تلك البيانات أن تلك المعاملة قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحـ ـصائية عـالية ($p<0.01$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة عند الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم وإلى زيادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في النـسبة المئويـة للإناث التي احتوت على امتصاص كامل لأجنتها عند الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم .

بيانـات الجـدول رقـم (٨) والشـكل رقـم (٥) توضح أن معاملـة الإنـاث بالجيمستابين في اليوم الثاني عشـر من حـملهن قد أدت إلى انخفـاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسـطات زيـادة أوزان أجسامهن في اليوم السابع عشر من حملهن عند الجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجـم ، وإلى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية ($p<0.05$) في تلك المتوسطات في اليـوم الرابع عشـر والسابع عشر من حملهن عند الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم . كما توضـح تلك البيانـات ، كذلك ، أن أي من الجرعـات المستخدمة في اليوم الثاني عشر من حمل الإناث لم تؤدِ إلى أية زيادة ذات دلالة إحصائية ($p>0.05$) في النسب المئوية للإناث المجهضة أو الإناث التي احتوت على امتصاص كامـل لأجنتها .

أما بيانات الجدول رقـم (٩) والـشكلين رقمـي (٦ ، ٧) ، فتوضـح تأثيرات الجرعات المختلفة من عقار الجيمستابين خلال الأيام المختلفة من الحمـل على النسـب المئوية للإنـاث المجهضة والنسـب المئوية للإنـاث التي احتوت على امتصاص كامل لأجنتها . ومن هـذه البيانات يتضح أن معاملة الإناث فـي اليوم السادس من حملهن وبالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم فقط قد أدت إلى زيـادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للإناث المجهضة ؛ كما أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم في اليوم الثامن أو اليوم العاشر من الحمل إلى

زيـادة هذه النسـبة زيـادة ذات دلالـة إحصائية عاليـة ($p<0.01$)، أيـضاً . ومن هذه البيانات يتضح ، كذلك ، أن معاملة الإنـاث بالجرعـات ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرتين) أو ٢,٥ (مـرة واحدة) مجم/كجم من الجيمستابين في اليوم الـسادس من حملهن قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسب المئويـة للإناث التي احتوت على امتصاص كامل لأجنتها . كما أدت المعاملـة بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم في اليوم العاشر والجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم في اليوم الثامن إلى زيادة هذه النسبة وبطريقة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) .

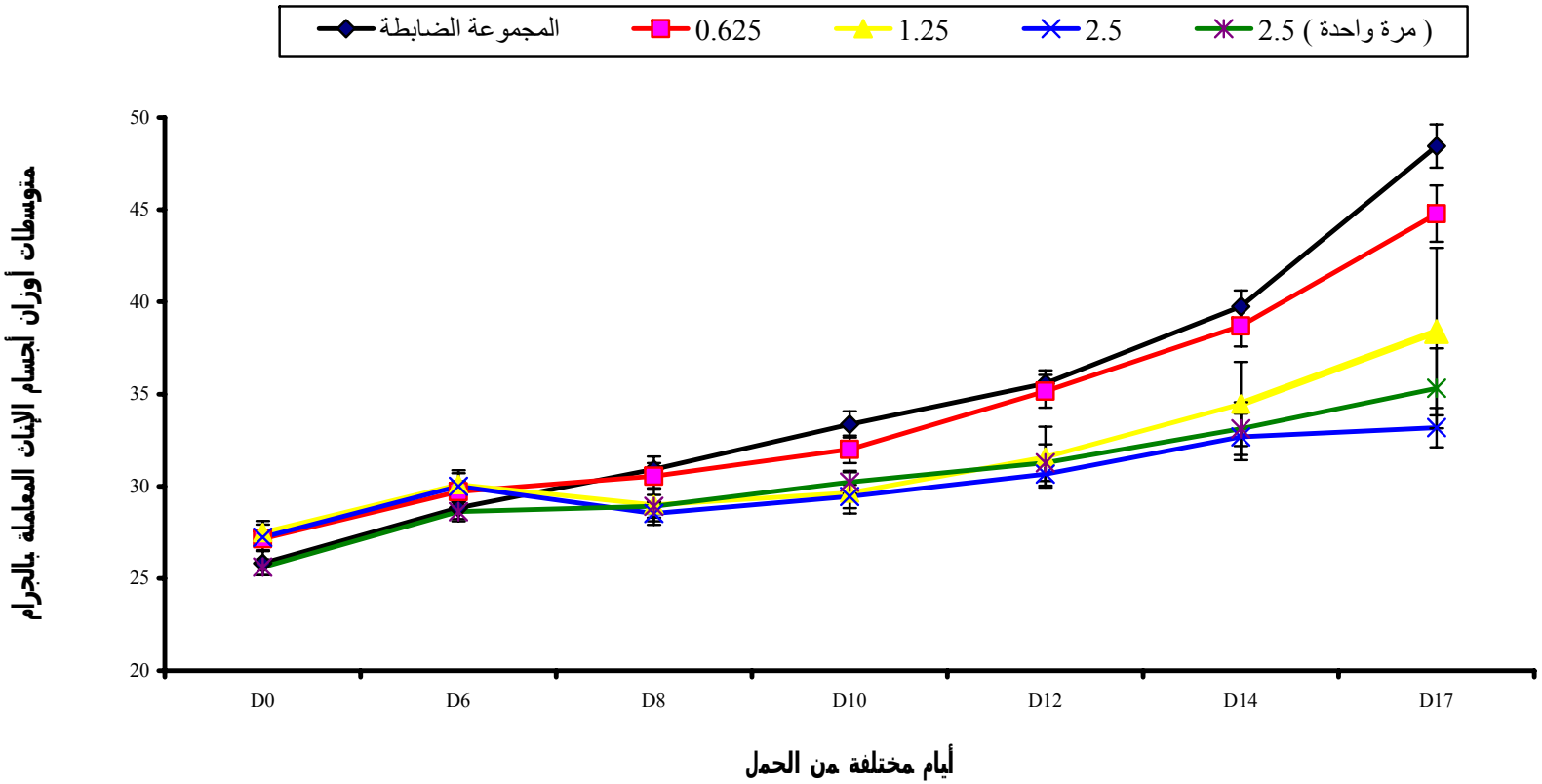
ومن الجـدير ذكـره أن معاملة الإناث بأي من جـ ـرعات الجيمـستابين المستخدمة في المشروع البحثي الحالي في أي يوم من أيام الحمل المستخدمة لـم تؤدِ إلى موت أي من الإناث المعاملة خلال فترة التجارب ، كما لم يظهر على أي منها أية علامات واضحة للتسمم الأمومي .

جدول رقم (٥) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحمل على متوسطات الزيـادة فـي أوزان أجسام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية وعلى النسب المئوية لإجهاضها والامتـصاص الكامـل لأجنتها .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	أوزان الإناث المستخدمة بالجرام (المتوسط ± الخطأ المعياري)							العدد الكلي للإناث المجهضة (٪)	العدد الكلي للإناث التي بها امتصاص كامل (٪)
		D0	D6	D8	D10	D12	D14	D17		
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٦٦±٢٥,٨٣	٠,٦٢±٢٨,٨٣	٠,٦٩±٣٠,٩٢	٠,٧١±٣٣,٣٦	٠,٧١±٣٥,٥٧	٠,٨٧±٣٩,٧٥	١,١٧±٤٨,٤٥	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
٠,٦٢٥	١٥	٠,٤١±٢٧,١٥	٠,٥٦±٢٩,٧١	٠,٧٢±٣٠,٥٤	٠,٧٥±٣٢,٠٠	٠,٨٩±٣٥,١٥	١,١١±٣٨,٦٩	١,٥٣±٤٤,٧٨	١ (٦,٦٧)	٠ (٠,٠)
١,٢٥	١٥	٠,٦٣±٢٧,٤٩	٠,٧٨±٣٠,٠٩	٠,٨٩±٢٩,٠٠	*١,١١±٢٩,٦٤	*١,٦٥±٣١,٥٨	*٢,٢٨±٣٤,٤٦	**٤,٥٥±٣٨,٣٩	٦ (٤٠)*	٦ (٤٠)*
٢,٥	١٥	٠,٧٠±٢٧,٢٣	٠,٧١±٢٩,٩٩	٠,٦١±٢٨,٥٢	*٠,٦٣±٢٩,٤٤	*٠,٦٣±٣٠,٦٦	*١,٢٦±٣٢,٦٨	**١,٠٧±٣٣,١٨	٤ (٢٦,٦٧)	١١ (٧٣,٣٣)**
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	٠,٤٣±٢٥,٦١	٠,٥٢±٢٨,٦٢	٠,٦٢±٢٨,٩١	*٠,٦١±٣٠,٢٢	*١,٠٠±٣١,٢٨	*١,٤٣±٣٣,١٢	**٢,١٧±٣٥,٣٢	٣ (٢٠,٠٠)	٧ (٤٦,٦٧)**

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



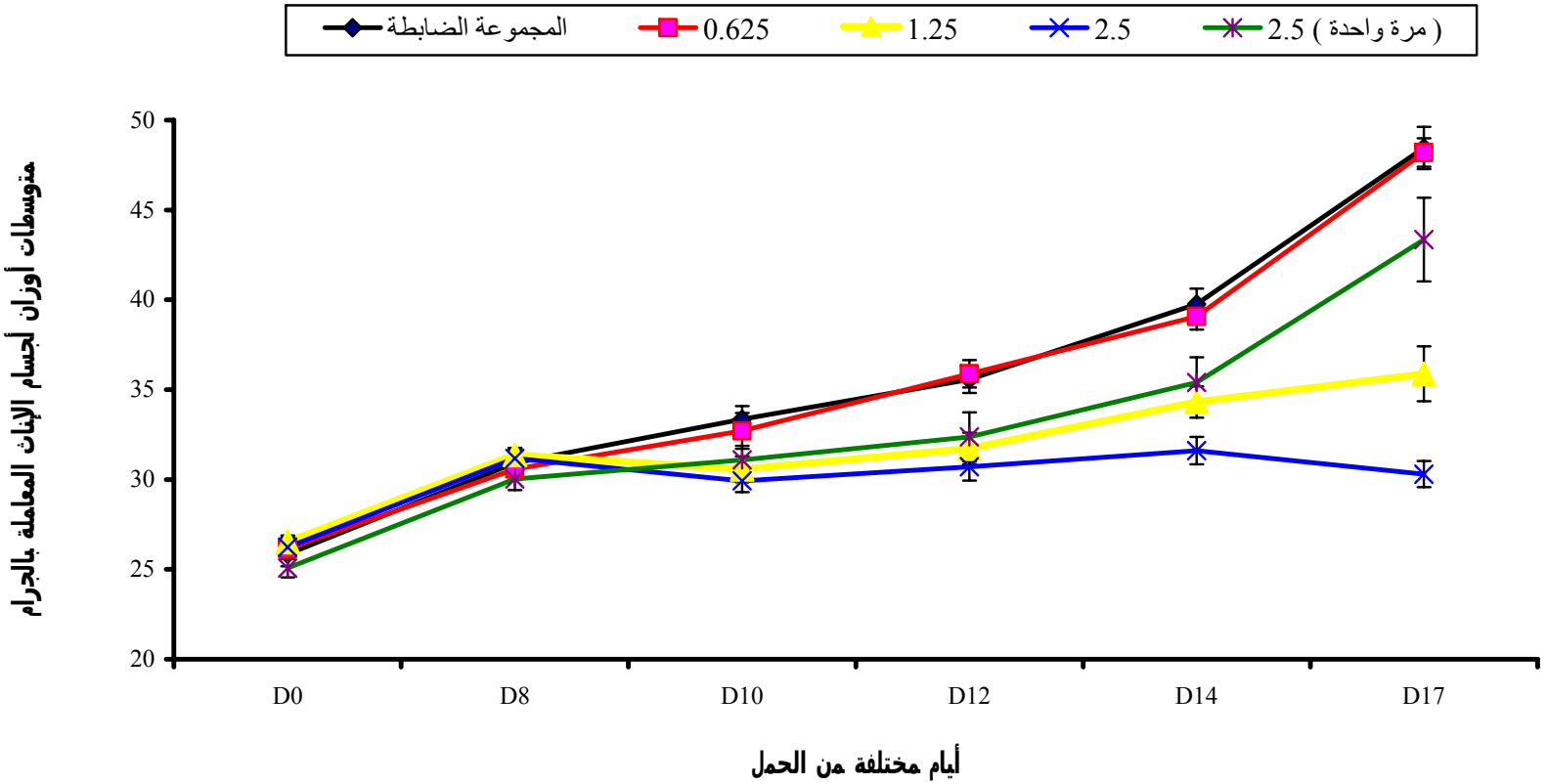
شكل رقم (٢) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحمل على متوسطات الزيادة في أوزان أجسام الإناث المعاملة .

جدول رقم (٦) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على متوسطات الزيادة في أوزان أجسام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية وعلى النسب المئوية لإجهاضها والامتصاص الكامل لأجنتها .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	أوزان الإناث المستخدمة بالجرام (المتوسط ± الخطأ المعياري)						العدد الكلي للإناث المجهضة (٪)	العدد الكلي للإناث التي بها امتصاص كامل (٪)
		D0	D8	D10	D12	D14	D17		
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٦٦±٢٥,٨٣	٠,٦٩±٣٠,٩٢	٠,٧٢±٣٣,٣٦	٠,٧٦±٣٥,٥٧	٠,٨٧±٣٩,٧٥	١,١٧±٤٨,٤٥	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
٠,٦٢٥	١٥	٠,٥٨±٢٦,١٥	٠,٦٠±٣٠,٥٧	١,٠٠±٣٢,٧١	٠,٧٧±٣٥,٨٨	٠,٧٢±٣٩,٠٧	٠,٧٩±٤٧,١٩	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
١,٢٥	١٥	٠,٣٤±٢٦,٥٤	٠,٣٨±٣١,٣٧	٠,٧٢±٣٠,٥٧	*٠,٨٨±٣١,٧٣	*٠,٨٧±٣٤,٣١	**١,٥٣±٣٥,٨٨	٤ (٢٦,٦٧)	٣ (٢٠,٠٠)
٢,٥	١٥	٠,٥٢±٢٦,٢٤	٠,٥٤±٣١,١٨	*٠,٦٢±٢٩,٩٢	*٠,٧٧±٣٠,٧١	*٠,٧٦±٣١,٦١	**٠,٧٢±٣٠,٣٠	١٢ (٨٠,٠٠)**	٣ (٢٠,٠٠)
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	٠,٥١±٢٥,٠٧	٠,٦٢±٣٠,٠٣	٠,٧٩±٣١,٠٩	١,٣٦±٣٢,٣٧	١,٣٩±٣٥,٤٠	*٢,٣٣±٤٣,٣٥	١ (٦,٦٧)	٥ (٣٣,٣٣)*

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



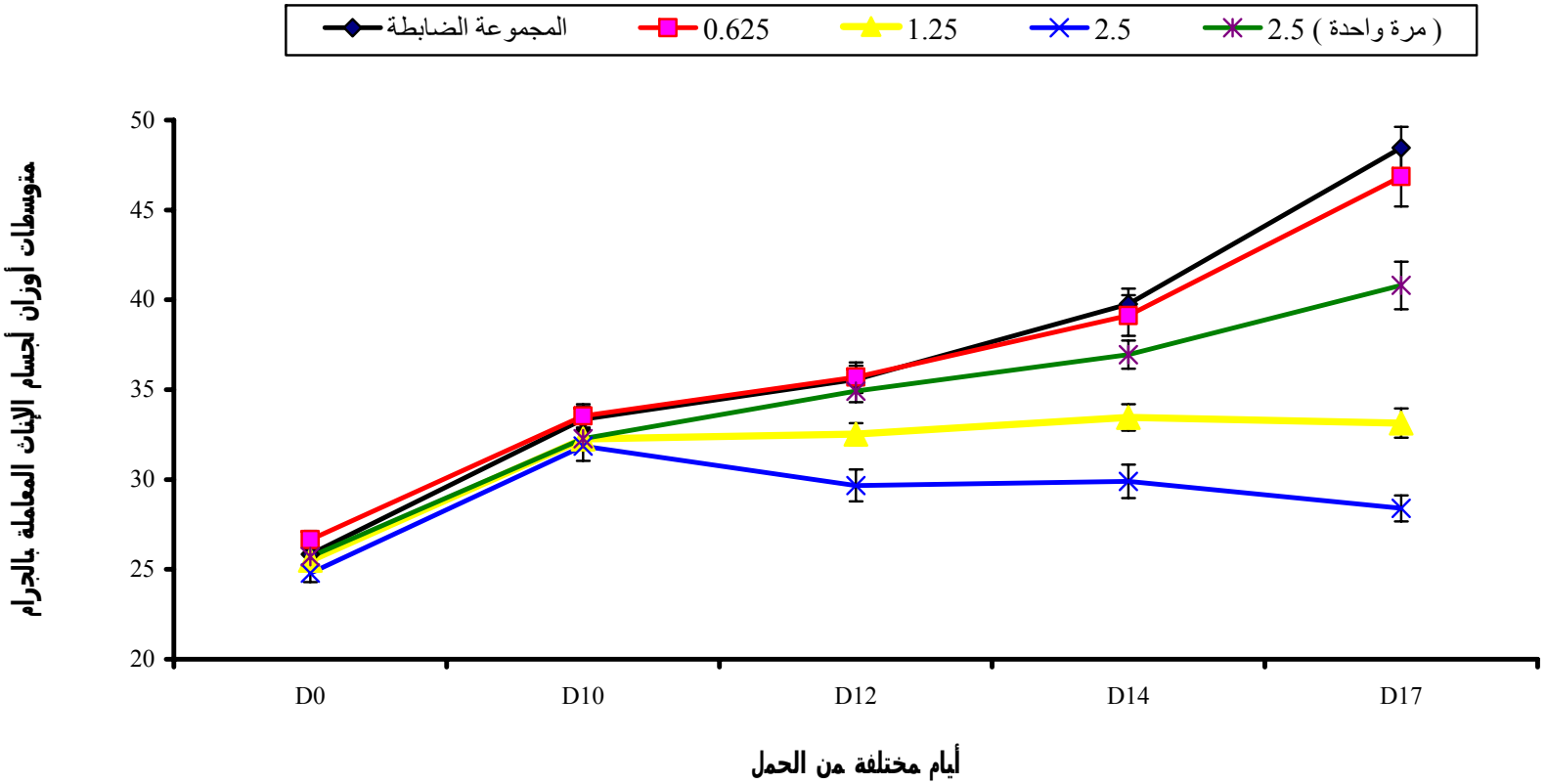
شكل رقم (٣) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على متوسطات الزيادة في أوزان أجسام الإناث المعاملة .

جدول رقم (٧) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحـمل على متوسطات الزيادة فـي أوزان أجسام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية وعلى النسب المئوية لإجهاضها والامتـصاص الكامـل لأجنتها .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	أوزان الإناث المستخدمة بالجرام (المتوسط ± الخطأ المعياري)					العدد الكلي للإناث المجهضة (٪)	العدد الكلي للإناث التي بها امتصاص كامل (٪)
		D0	D10	D12	D14	D17		
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٦٦±٢٥,٨٣	٠,٧١±٣٣,٣٦	٠,٧٦±٣٥,٥٧	٠,٨٧±٣٩,٧٥	١,١٧±٤٨,٤٥	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
٠,٦٢٥	١٥	٠,٤٨±٢٦,٦٦	٠,٦٥±٣٣,٥٤	٠,٨٢±٣٥,٧٠	١,١٣±٣٩,١٣	١,٦٦±٤٦,٨٥	٠ (٠,٠)	١ (٦,٦٧)
١,٢٥	٢٠	٠,٤٥±٢٥,٥٠	٠,٥٤±٣٢,٢٥	*٠,٦١±٣٢,٥٢	*٠,٧٣±٣٣,٤٦	**٠,٨١±٣٣,١٤	٥ (٢٥,٠٠)	١٥ (٧٥,٠٠)**
٢,٥	١٥	٠,٥٠±٢٤,٧٩	٠,٨٢±٣١,٨٦	*٠,٨٩±٢٩,٦٧	**٠,٩٣±٢٩,٨٩	**٠,٧٢±٢٨,٣٩	١٣ (٨٦,٦٧)**	٢ (١٣,٣٣)
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	٠,٤٤±٢٥,٧١	٠,٥٣±٣٢,٢٧	٠,٦١±٣٤,٩١	٠,٧٨±٣٦,٩٥	*١,٣٢±٤٠,٨٠	٠ (٠,٠)	٢ (١٣,٣٣)

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

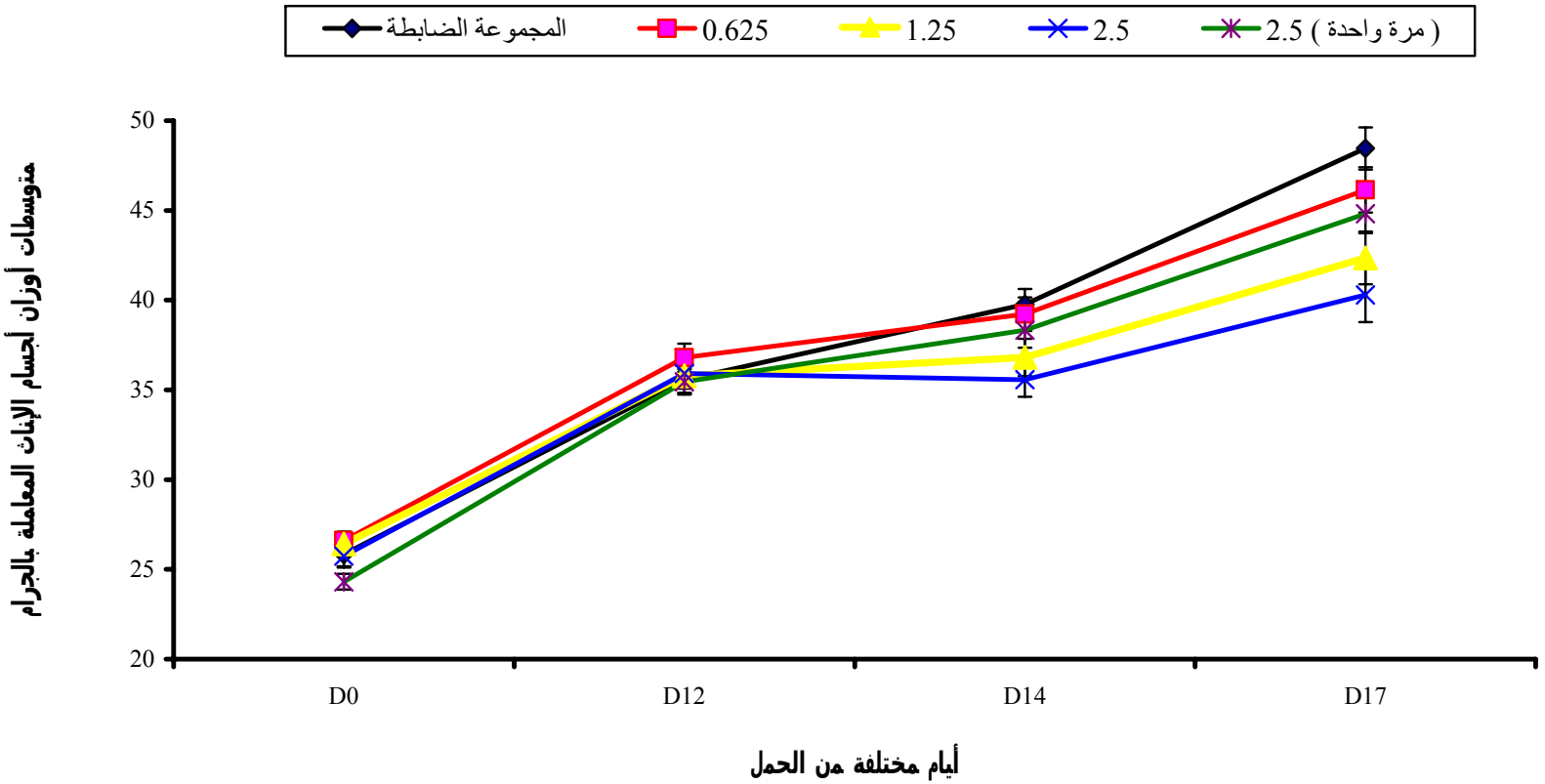


شكل رقم (٤) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل على متوسطات الزيادة في أوزان أجسام الإناث المعاملة .

جدول رقم (٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على متوسطات الزيـادة في أوزان أجسام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية وعلى النسب المئويـة لإجهاضـها والامتـصاص الكامل لأجنتها .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	أوزان الإناث المستخدمة بالجرام (المتوسط ± الخطأ المعياري)				العدد الكلي للإناث المجهضة (٪)	العدد الكلي للإناث التي بها امتصاص كامل (٪)
		D0	D12	D14	D17		
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٦٦±٢٥,٨٣	٠,٧٦±٣٥,٥٧	٠,٨٧±٣٩,٧٥	١,١٧±٤٨,٤٥	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
٠,٦٢٥	١٥	٠,٥٠ ± ٢٦,٦٠	٠,٧٨ ± ٣٦,٧٩	٠,٩٤± ٣٩,٢٢	١,٢٦± ٤٦,١٤	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)
١,٢٥	١٥	٠,٣٤ ± ٢٦,٤٢	٠,٩٤ ± ٣٥,٧٨	١,٠٤ ± ٣٦,٨١	*١,٤٧ ± ٤٢,٣٥	١ (٦,٦٧)	٠ (٠,٠)
٢,٥	١٥	٠,٦٣± ٢٥,٧٣	٠,٨٥ ± ٣٥,٩١	*٠,٩٥ ± ٣٥,٥٧	*١,٥٢ ± ٤٠,٢٩	٠ (٠,٠)	٢ (١٣,٣٣)
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	٠,٤٤ ± ٢٤,٣١	٠,٧٢ ± ٣٥,٤٥	٠,٩٨± ٣٨,٣٣	*١,٠٨± ٤٤,٨١	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .



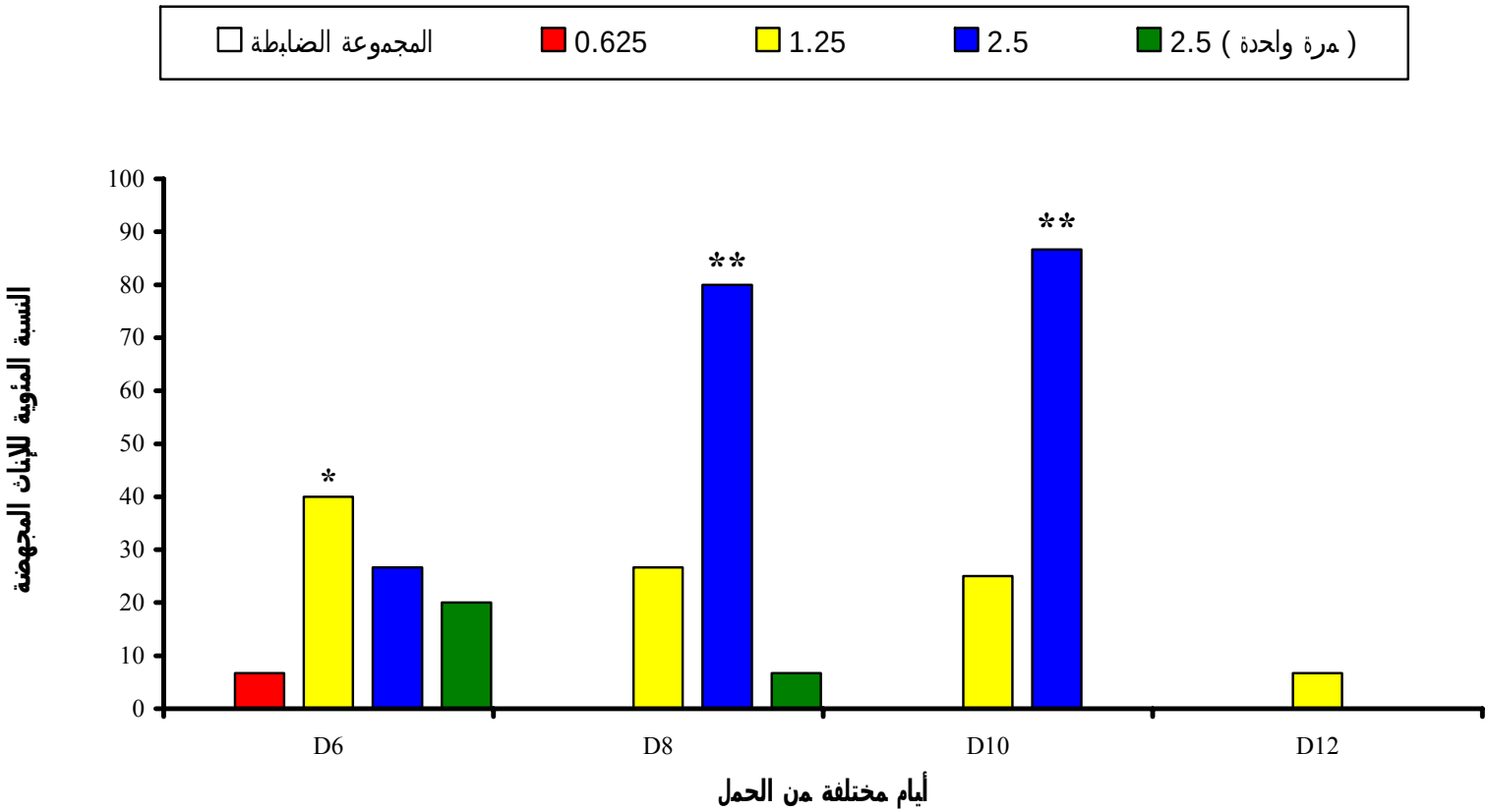
شكل رقم (5) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على متوسطات الزيادة في أوزان أجسام الإناث المعاملة .

جدول رقم (٩) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من حمل إناث السلالة SWR/J من الفئـران المختبرية على النسب المئوية لإجهاضها والامتصاص الكامل لأجنتها .

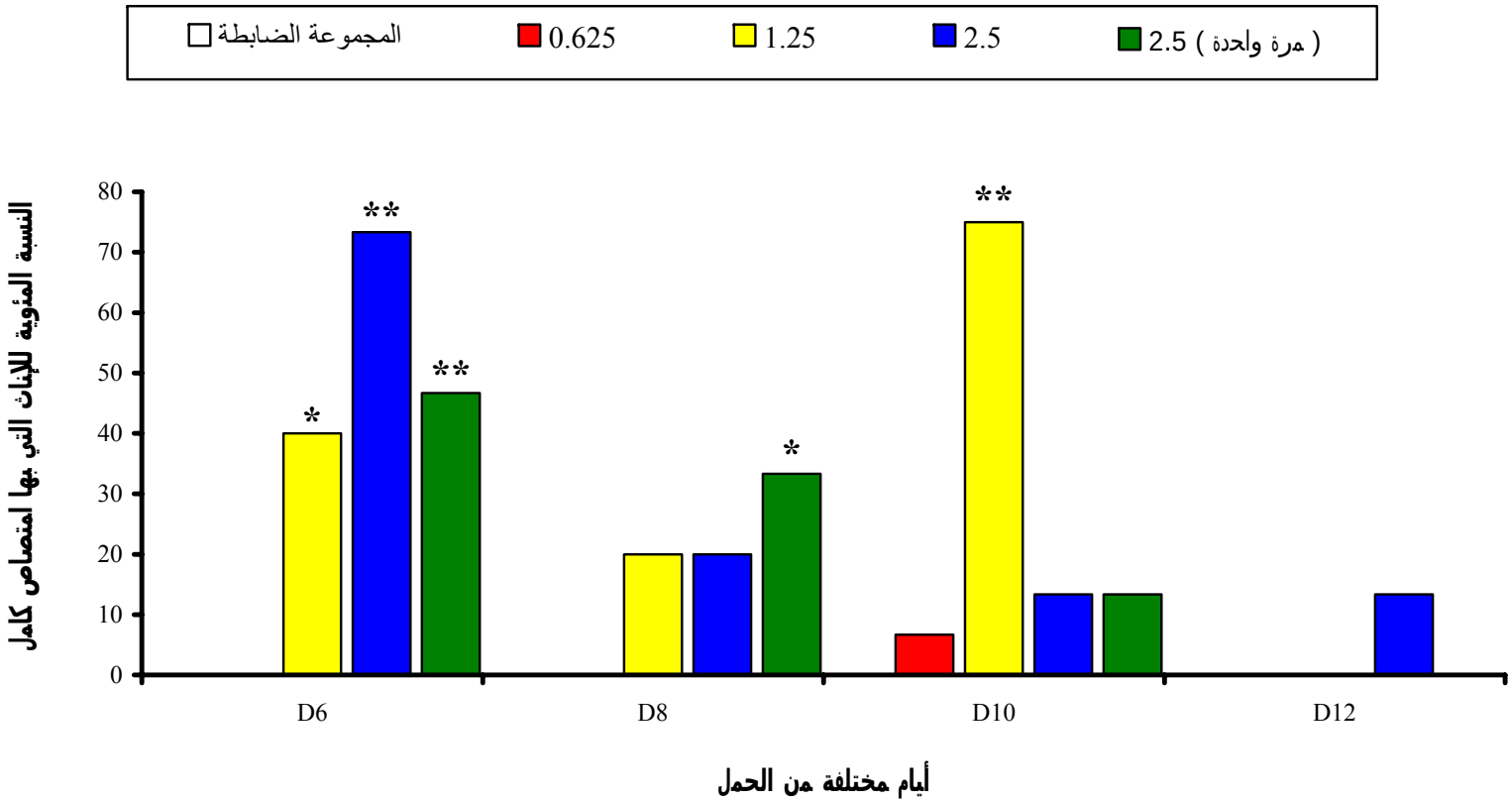
الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	العدد الكلي للإناث المجهضة (٪)				العدد الكلي للإناث التي بها امتصاص كامل (٪)			
		D_6	D_8	D_{10}	D_{12}	D_6	D_8	D_{10}	D_{12}
المجموعة الضابطة	١٥	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	٦٠	١ (٦,٦٧)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	١ (٦,٦٧)	٠ (٠,٠٠)
١,٢٥	٦٥	٦ (٤٠,٠٠)*	٤ (٢٦,٦٧)	٥ (٢٥,٠٠)	١ (٦,٦٧)	٦ (٤٠,٠٠)*	٣ (٢٠,٠٠)	١٥ (٧٥,٠٠)**	٠ (٠,٠)
٢,٥	٦٠	٤ (٢٦,٦٧)	١٢ (٨٠,٠٠)**	١٣ (٨٦,٦٧)**	٠ (٠,٠٠)	١١ (٧٣,٣٣)**	٣ (٢٠,٠٠)	٢ (١٣,٣٣)	٢ (١٣,٣٣)
٢,٥ (مرة واحد)	٦٠	٣ (٢٠,٠٠)	١ (٦,٦٧)	٠ (٠,٠)	٠ (٠,٠)	٧ (٤٦,٦٧)**	٥ (٣٣,٣٣)*	٢ (١٣,٣٣)	٠ (٠,٠٠)

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



شكل (٦) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من حمل إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية على النسب المئوية لإجهاضها .



شكل رقم (٧) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من حمل إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية على النسب المئوية للامتصاص الكامل لأجنتها .

٤ـ٢. التأثيرات السمية والتشويهية والمعوقة للنمو لعقـار الجيمـستابين على الأجنة والحمائل :

توضح بيانات الجدول رقم (١٠) أن معاملـة الإنـاث بعقـ ـار الجيمستابين في اليوم السـادس من حـملهن قـد أدت إلى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية عالية ($p<0.01$) في متوسطات أعداد الحمائل الحية عنـد الجرعـات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم وإلى ارتفاع ذي دلالـة إحـصائية عالية ($p<0.01$) في النسب المئوية لعدد الأجـنة غير الحية (الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة) عند كل الجرعات المـستخدمة مـن العقار . كما توضح هذه البيانات أن تلك المعاملة قد استحثت ، أيضاً ، وبطريقـة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) بعض التـشوهات فـي الحمائـل الحيـة المتحصل عليها عند الجرعتين ٠,٦٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار ، حيث تمت مشاهدة تسعة حمائل مشوهة

عند الجرعة ٠,٦٢٥ وسبعة حمائل مشوهة أيضاً عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار . ولقد اشتملت تلك التشوهات على بروز المخ وعيوب في الذيل والتقزم وعيوب في الأطراف الأمامية (راجع الجدول رقم ١١) . إلا أنه لم يكن لكل الجرعات المستخدمة من العقار أية تأثيرات ذات دلالة إحـصائية علـى متوسطات أوزان أجسام الحمائل الحية المتحصل عليها .

بيانات الجدول رقم (١٢) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم الثامـن من حملهن قـد أدت إلى انخفـاض ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في متوسطات أعداد الحمائل الحية عند الجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم وإلى ارتفاع ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) فـي

النسـب المئوية لعدد الأجنة غير الحية عند الجرعـات نفسها من العقـار . كما توضـح هـذه البيانـات أن تلك المعامـلة قـد استحثت ، أيضـاً ، وبطـريقة ذات دلالـة إحصـائية عـالية ($p<0.01$) بعض التشـوهات فـي الحـ ـمائل الحـية المتحصـل عليها عند الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار ، حيث تمـت مشاهدة ثلاثة حمائل مشوهة عند كل من الجرعتين ٠,٦٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) وخمسة حـمائل مشـوهة أيضاً عند الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار . ولقـد اشتملت تلك التشوهات على بروز المخ وعيوب في الذيل والتقزم (راجع الجدول رقم ١٣) . على أية حال ، لم يكن لكل الجرعات المـستخدمة مـن العقـار أي تأثيرات ذات دلالة إحصائية على متوسطات أوزان أجسام الحمائل الحية المتحصل عليها .

توضح بيانات الجدول رقم (١٤) أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم العاشـر من حـملهن قد أدت إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في متوسطات أعداد الحمائل الحية عند الجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم وإلى ارتفاع ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) فـي النسـب المئوية لعدد الأجنة غير الحية عند كل الجرعات المستخدمة من العقار . كما توضح هذه البيانات أن تلك المعاملة قد استحثت ، أيضاً ، وبطريقة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) بعض التشـوهات في الحـمائل الحـ ـية المتحـصل

عليها عند الجرعتين ٠,٦٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار ، حيـث تمت مشـاهدة أربعة وثلاثين حميلاً مشوهاً عند الجرعة ٠,٦٢٥ وثمانية وخمسين حميلاً مشوهاً أيضاً عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم . ولقد اشتملت تلك التشوهات على بروز المخ وعيوب في الذيل والتقـزم وعيـوب فـي الأطـراف الأمامية و/أو الخلفية (راجع الجدول رقم ١٥) . كما توضح هذه البيانات أن تلك المعاملة أدت أيضاً إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسط أوزان أجسام الحمائل الحية المتحصل عليها عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجـم فقط من العقار .

أما بيانـات الجـدول رقـم (١٦) فتوضـح أن معاملـة الإنـاث بالجيمسـتابين في اليوم الثاني عشـر من حملهن قـد أدت إلى انخفـاض ذي دلالـة إحصـائية ($p<0.05$) في متوسـط أعـداد الحمـائل الحيـة عنـد الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم فقط وإلى ارتفاع ذي دلالـة إحـصائية عاليـة ($p<0.01$) في النسـب المئوية لعـدد الأجـنة غير الحية عند الجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار . كما استحثت تلك المعاملة وبطريقة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) بعض التشوهات في الحمائل الحيـة المتحـصل عليها عند الجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم مـن العقار ، حيث تمت مشاهدة ثلاثة حمائل مشوهة عند الجرعـة ٠,٦٢٥ وتـسـعة

وعشرين حميلاً مشوهاً عند الجرعة ١,٢٥ وخمسة وسـبعين حميلاً عند الجرعة ٢,٥ (مرتين) وأربعة وعشرين حميلاً عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم . ولقد اشتملت تلك التشوهات على بروز المخ وعيوب في الذيل والتقزم وعيوب في الأطراف الأمامية و/أو الخلفية (راجع الجدول رقم ١٧) . كما أدت تلك المعاملة إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) فـي متوسـط أوزان أجـسام الحمائل الحية المتحصل عليها عند الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار .

تمثل بيانـات الجـداول رقـم (١٨ ـ ٢١) والأشـكال رقـم (٨ ـ ١١) ملخصاً لتأثيـرات الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيـام مختلفة من الحمل على متوسطات أعداد الحمائل الحية والنسب المئوية لأعداد الأجنة غير الحية ومتوسـطات أوزان أجسـام الحـمائل الحية وتشـوهات حمائـل الإنـاث المعاملة . فبيانات الجدول رقم (١٨) والشكل رقـم (٨) توضـح أن معاملـة الإناث بالجيمستابين في اليوم السادس أو الثامن أو العاشـر من الحـمل قـد أدت إلى انخفاض متوسطات أعـداد الحـ ـمائل وبطريقـة ذات دلالـ ـة إحـصائية ($p<0.05$) عند الجرعـات ١,٢٥ و ٢,٥ (مـرتين) و ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم . أما المعاملة في اليوم الثاني عشر فلم تؤدِ إلـى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية في تلك المتوسطات باستثناء الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجـم/كجـم مـن العقار . كما يتضح من هذه البيانات أنه لم يتم الحصول على أية حـمائل حية عند

استخدام الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار في اليوم السـادس أو الثامن أو العاشـر . كما أنه لم يتم الحصول على حمائل حية ، أيضاً ، عند المعاملة في اليوم العاشر وباستخدام الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار .

أما بيانات الجـدول رقم (١٩) والشـكل رقم (٩) فتوضح أن معاملـة الإنـاث بالجيمستابين في اليوم السـادس أو الثامن أو العاشر من الحمل قـد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في النسب المئوية لأعداد الأجنـة غير الحية عند كل الجرعات المستخدمة من العقار باستثناء اليوم الثامـ ـن عنـد الجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم . كما أن معاملة الإنـاث في اليوم الثاني عشـر من حملهن قد أدت إلى زيادة تلك النـسبة وبطريقـة ذات دلالـة إحـصائية عاليـة ($p<0.01$) عند الجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم فقط من العقار .

بيانات الجدول رقم (٢٠) والشكل رقم (١٠) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين خلال الأيام المختلفة من الحمل لم تـؤدِ إلـى أيـة انخفـاض فـي متوسـطات أوزان أجسـام الحمـائل الحية باستثناء الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم العاشـر والجـرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقـار فـي اليـوم الثاني عشر .

كما توضح بيانات الجدول رقـم (٢١) والشكل (١١) أن معاملة الإناث بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من الجيمستابين في اليوم السادس أو العاشر من الحمل قـد اسـتحثت بعـض التشـوهات في الحمائل الحية المتحصل عليهـا . كمـا استحثت المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار في اليوم الثامن أو الثـاني عشر من الحمل بعض الحمائل المشوهة أيضاً . أما الجرعة ٢,٥ (مرة واحـدة) مجم/كجم ، فقد استحثت ، كذلك ، بعض التشوهات عندما حقنت في اليوم السادس أو العاشر أو الثاني عشـر من الحـمل . أما الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجـم من العقار ، فقد كانت ذات سمية عالية على الأجنة عنـدما حقنـت فـي اليـوم السـادس أو الثامن أو العاشـر مما تسبب في مـوت وامتصـاص تلك الأجنـة أو إجهاض أمهاتها . لكن هذه الجرعة كانت أقل سمية عندما حقنـت فـي اليـوم الثاني عشر من الحمل ، ولذلك فقد تم الحصول على نسبة عاليـة مـن الحمائـل المشوهة . ويتضح من بيانات هذا الجـدول ، كـذلك ، أن أعلـى نـسـبة مـن الحـمائل المشـوهة تم الحصـول عليها عند إعطاء الجـرعة ٢,٥ (مـرتين) مجـم/كجم من العقـ ـار في اليوم الثاني عشـر من الحمل (راجـع الجـداول رقم ١١ ، ١٣ ، ١٥ ، ١٧) .

جدول رقم (١٠) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحـمل على أجنة وحمائل إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد مواقع الانغراس	عدد مواقع الانغراس / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل الحية / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الأجنة غير الحية (ن) (٪)	وزن جسم الحميل الحي بالجرام/أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل المشوهة (٪)
المجموعة الضابطة	١٥	١٧٠	٠,٥٠ ± ١١,٣٣	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٧ (٤,١٢)	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	١٥	١٥٩	٠,٤٠ ± ١٠,٦٠	٠,٨٧ ± ٨,١٣	٣٧ (٢٣,٢٧)**	٠,٠٤ ± ٠,٧٧	٩ (٧,٣٨)**
١,٢٥	١٥	١٥٨	٠,٥٠ ± ١٠,٥٣	١,١٠ ± ١,٦٧**	١٣٣ (٨٤,١٨)**	٠,١٥٧± ٠,٨٢	٠ (٠,٠٠)
٢,٥	١٥	١٦١	٠,٤٥ ± ١٠,٧٣	٠,٠٠ ± ٠,٠٠**	١٦١ (١٠٠)**	--	--
٢,٥ (مرة واحد)	١٥	١٥٩	٠,٦٤ ± ١٠,٦٠	١,١٣± ٢,٢٧**	١٢٥ (٧٨,٦٢)**	٠,٠٩ ± ٠,٧٠	٧ (٢٠,٥٩) **

(ن) = الأجنة غير الحية تشمل الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

جدول رقم (١١) : ملخص للتشوهات المختلفة التي أحـدثها عقار الجيمـستابين علـى الحمائـل المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها بجرعات مختلفة في اليـوم الـسادس (D_6) من الحمل .

الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . ٣ ـ التقزم (القزم) . (راجع الشكلين رقم ١٢ ، ١٣)
١,٢٥	لا توجد تشوهات في الحمائل (راجع الشكل رقم ١٤) .
٢,٥	لم يتم الحصول على أية حمائل حية .
٢,٥ (مرة واحدة)	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . ٣ ـ التقزم . ٤ ـ تشوهات في الأطراف الأمامية لحميل واحد وتشمل عدم اكتمـال نمو اليد اليسرى وعدم وجود أصابع في اليد اليمنى . (راجع الشكلين رقم ١٥ ، ١٦) .
التشوهات الهيكلية	لم يتم الحصـول على أية تشوهات هيكلية في كـل الحـمائل التي تم فحصها .

جدول رقم (١٢) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على أجنة وحمائـل إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد مواقع الانغراس	عدد مواقع الانغراس / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل الحية / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الأجنة غير الحية (ن) (٪)	وزن جسم الحميل الحي بالجرام/أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل المشوهة (٪)
المجموعة الضابطة	١٥	١٧٠	٠,٥٠ ± ١١,٣٣	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٧ (٤,١٢)	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	١٥	١٦١	٠,٣٧ ± ١٠,٧٣	٠,٣٥ ± ١٠,٤٧	٤ (٢,٤٨)	٠,٠٣ ± ٠,٨٦	٣ (١,٩١)
١,٢٥	١٥	١٥٣	٠,٤٣ ± ١٠,٢٠	**٠,٩٣ ± ٢,٨٧	١١٠ (٧١,٩٠)**	٠,٠٣ ± ٠,٧٦	٥ (١١,٦٣)**
٢,٥	١٥	١٦٥	٠,٣٢ ± ١١,٠٠	**٠,٠٠ ± ٠,٠٠	١٦٥ (١٠٠)**	-	-
٢,٥ (مرة واحد)	١٥	١٥٩	٠,٥٧ ± ١٠,٦٠	**١,٣٧ ± ٥,٦٧	٧٤ (٤٦,٥٤)**	٠,٠٣ ± ٠,٨٤	٣ (٣,٥٣)

(ن) = الأجنة غير الحية تشمل الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

جدول رقم (١٣) : ملخص للتشـوهات المختلفة التي أحـدثها عقـار الجيمستابين على الحمائـل المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها بجرعـات مختلفة في اليـوم الثـامن (D_8) من الحمل .

الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . (راجع الشكلين رقم ١٧، ١٨) .
١,٢٥	١ ـ التواء الذيل . ٢ ـ التقزم . ٣ ـ لطخة دموية . (راجع الشكلين رقم ١٩ ، ٢٠) .
٢,٥	لم يتم الحصول على أية حمائل حية .
٢,٥ (مرة واحدة)	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . ٣ ـ التحام بين بعض الأصابع في الأطراف الخلفية . (راجع الشكلين رقم ٢١ ، ٢٢) .
الشوهات الهيكلية	تم الحصول على ثلاثة حمائل بها تشوهات هيكلية أحدها عند الجرعـة ٢,٥ (مرتين) والباقي عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار ، وهذه التشوهات هي : ١ ـ نقص في عدد الأضلاع . ٢ ـ زيادة في عدد أمشاط الأطراف الخلفية .

جدول رقم (١٤) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل على أجنة وحمائل إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد مواقع الانغراس	عدد مواقع الانغراس / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل الحية / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الأجنة غير الحية (ن) (٪)	وزن جسم الحميل الحي بالجرام/أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل المشوهة (٪)
المجموعة الضابطة	١٥	١٧٠	٠,٥٠ ± ١١,٣٣	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٧ (٤,١٢)	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	١٥	١٨٠	٠,٥١ ± ١٢,٠٠	١,١١ ± ٩,٧٣	٣٤ (١٨,٨٩) **	٠,٠٤ ± ٠,٧٨	٣٤ (٢٣,٢٩)**
١,٢٥	٢٠	٢٠٩	٠,٥٧ ± ١٠,٥٠	٠,٠٠ ± ٠,٠٠**	٢٠٩ (١٠٠)**	-	-
٢,٥	١٥	١٥٩	٠,٤٠ ± ١٠,٦٠	٠,٠٠ ± ٠,٠٠**	١٥٩ (١٠٠)**	-	-
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	١٦٦	٠,٤٤ ± ١١,١٠	١,٢٤ ± ٥,٨٠**	٧٩ (٤٧,٥٩)**	٠,٠٤ ± ٠,٦١*	٥٨ (٦٦,٦٧)**

(ن) = الأجنة غير الحية تشمل الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة .

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

جدول رقم (١٥) : ملخـص للتشوهـات المختلفة التي أحـدثها عقـار الجيمستابين على الحمائل المتحصل عليها من أمـهات تمت معاملتها بجرعـات مختلفة في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل .

الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . ٣ ـ التقزم . ٤ ـ نقـص في عـدد أصـابع الأطـراف الأمـامية و/أو الخلفية . ٥ ـ زيادة في عدد أصابع الأطراف الخلفية فقط . ٦ ـ التحام بين بعض الأصابع في الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . (راجع الشكلين رقم ٢٣ ، ٢٤) .
١,٢٥	لم يتم الحصول على أية حمائل حية .
٢,٥	لم يتم الحصول على أية حمائل حية .
٢,٥ (مرة واحدة)	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل . ٣ ـ قصر الذيل . ٤ ـ التقزم . ٥ ـ زيادة في عدد أصابع الأطراف الخلفية . ٦ ـ تكون فقاعات دم في نهاية بعض أصابع الأطراف الخلفية . (راجع الأشكال رقم ٢٥ ، ٢٦ ، ٢٧) .
التشوهات الهيكلية	تم الحصـول على حميلين بهما تشـوهات هيكلية عند الجـرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار ، وهذه التشوهات هي : ١ ـ نقص في عدد أمشاط الطرف الأمامي والخلفي . ٢ ـ عدم وجود عظمة الورك والعاني . (راجع الشكل رقم ٣٤) .

جدول رقم (١٦) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على أجنة وحمائـل إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد مواقع الانغراس	عدد مواقع الانغراس / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل الحية / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الأجنة غير الحية (ن) (٪)	وزن جسم الحميل الحي بالجرام/أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	عدد الحمائل المشوهة (٪)
المجموعة الضابطة	١٥	١٧٠	٠,٥٠ ± ١١,٣٣	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٧ (٤,١٢)	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	١٥	١٦١	٠,٤٣ ± ١٠,٧٣	٠,٤٩ ± ٩,٨٠	١٤ (٨,٧٠)	٠,٠٢ ± ٠,٨٤	٣ (٢,٠٤)
١,٢٥	١٥	١٦٠	٠,٨١ ± ١٠,٦٧	١,١٥ ± ٨,٦٧	٣٠ (١٨,٧٥)**	٠,٠٤ ± ٠,٧٧	٢٩ (٢٢,٣١)**
٢,٥	١٥	١٦٧	٠,٥٠ ± ١١,١٣	*٠,٩٨ ± ٧,٢٧	٥٨ (٣٤,٧٣)**	*٠,٠٤ ± ٠,٥٦	٧٥ (٦٨,٨١)**
٢,٥ (مرة واحدة)	١٥	١٥٨	٠,٥٧ ± ١٠,٥٣	٠,٥٩± ١٠,٢٠	٥ (٣,١٦)	٠,٠٥ ± ٠,٧٦	٢٤ (١٥,٦٩)**

(ن) = الأجنة غير الحية تشمل الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة .

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

جدول رقم (١٧) : ملخـص للتشـوهات المختلفة التي أحـدثها عقـار الجيمستابين على الحمائل المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها بجرعات مختلفة في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل .

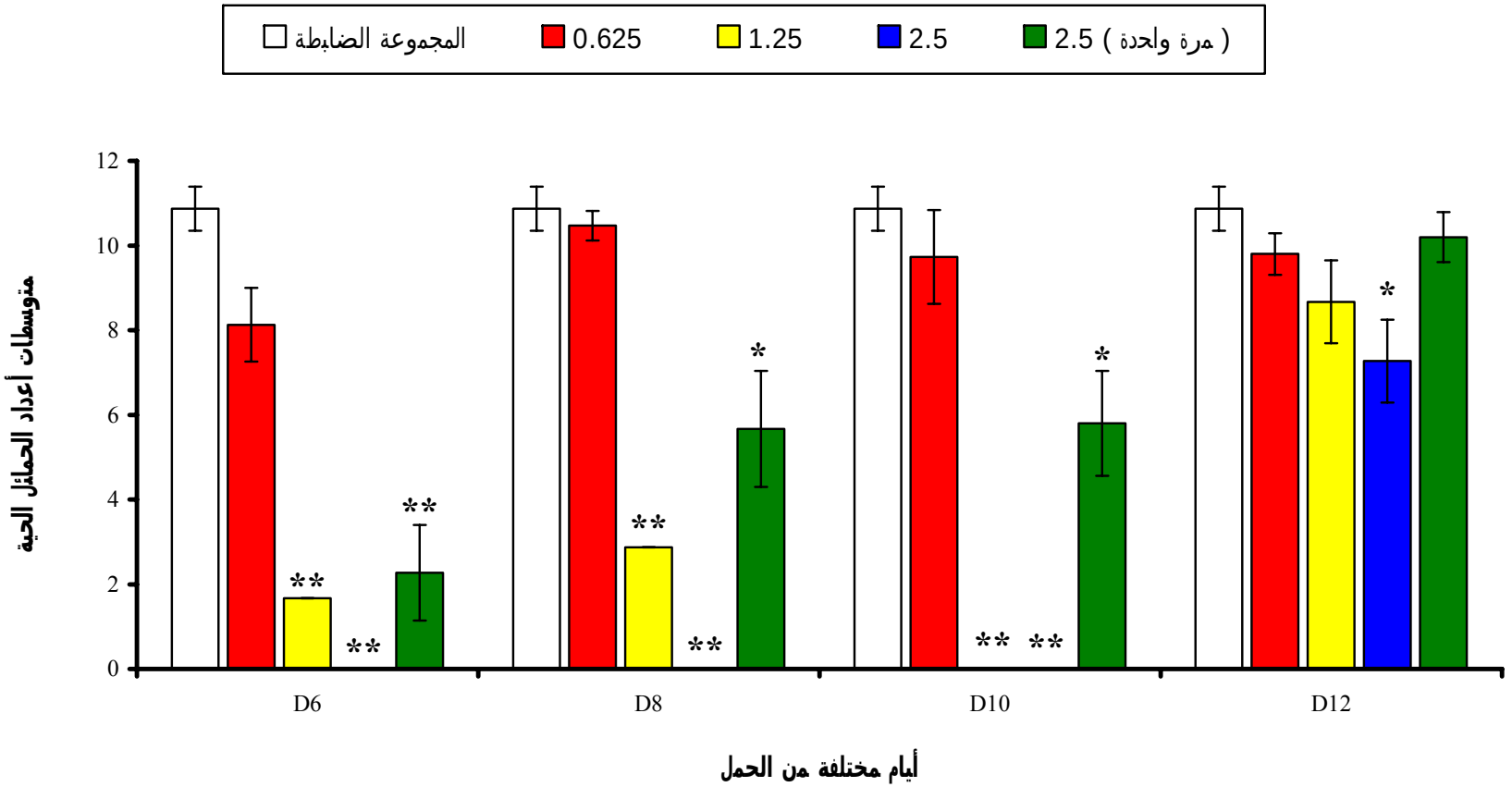
الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ التقزم .
١,٢٥	١ ـ بروز المخ . ٢ ـ التواء الذيل وقصره . ٣ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الخلفية . (راجع الشكل رقم ٢٨) .
٢,٥	١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ التقزم . ٣ ـ استسقاء في منطقة الرقبة . ٤ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . ٥ ـ صغر الفك السفلي . (راجع الأشكال رقم ٣٠ ، ٣١ ، ٣٢ ، ٣٣) .
٢,٥ (مرة واحدة)	١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ التقزم . ٣ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . (راجع الشكل رقم ٢٩) .
التشوهات الهيكلية	تم الحصـول على حمـيلين بهمـا تشـوهات هيكلية عنـد الجـرعة ١,٢٥ مجم/كجم وحمـيلين أيضاً عند الجـرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار ، وهذه التشوهات هي : ١ ـ نقص في عدد أمشاط الأطراف الأمامية والخلفية . ٢ ـ نقص في عدد الأضلاع . (راجع الأشكال رقم ٣٥ ، ٣٦ ، ٣٧) .

جدول رقم (١٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على متوسطات أعداد الحمائل الحية لإناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الحمائل الحية / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)			
		D_6	D_8	D_{10}	D_{12}
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧	٠,٥٢ ± ١٠,٨٧
٠,٦٢٥	٦٠	٠,٨٧ ± ٨,١٣	٠,٣٥ ± ١٠,٤٧	١,١١ ± ٩,٧٣	٠,٤٩ ± ٩,٨٠
١,٢٥	٦٥	**١,١٠ ± ١,٦٧	**٠,٩٣ ± ٢,٨٧	**٠,٠٠ ± ٠,٠٠	١,١٥ ± ٨,٦٧
٢,٥	٦٠	**٠,٠٠ ± ٠,٠٠	**٠,٠٠ ± ٠,٠٠	**٠,٠٠ ± ٠,٠٠	*٠,٩٨ ± ٧,٢٧
٢,٥ (مرة واحد)	٦٠	**١,١٣ ± ٢,٢٧	*١,٣٧ ± ٥,٦٧	*١,٢٤ ± ٥,٨٠	٠,٥٩ ± ١٠,٢٠

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



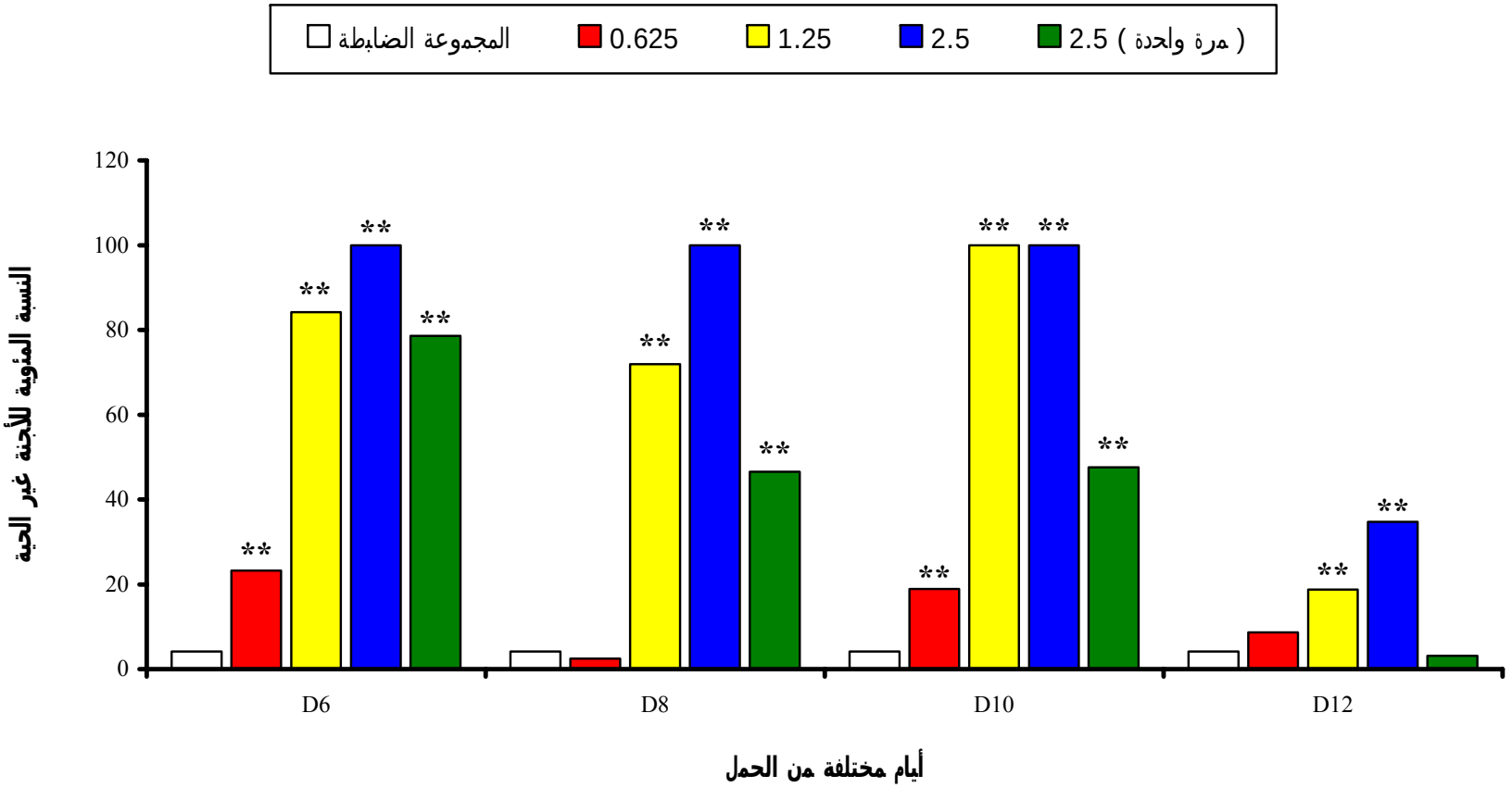
شكل رقم (٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على متوسطات أعداد الحمائل الحية .

جدول رقم (١٩) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خـلال أيام مختلفة من الحمل على النسب المئوية لأعداد الأجنة غير الحية لإناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الأجنة غير الحية (٪) ن			
		D_6	D_8	D_{10}	D_{12}
المجموعة الضابطة	١٥	٧ (٤,١٢)	٧ (٤,١٢)	٧ (٤,١٢)	٧ (٤,١٢)
٠,٦٢٥	٦٠	٣٧ (٢٣,٢٧)**	٤ (٢,٤٨)	٣٤ (١٨,٨٩)**	١٤ (٨,٧٠)
١,٢٥	٦٥	١٣٣ (٨٤,١٨)**	١١٠ (٧١,٩٠)**	٢٠٩ (١٠٠)**	٣٠ (١٨,٧٥)**
٢,٥	٦٠	١٦١ (١٠٠)**	١٦٥ (١٠٠)**	١٥٩ (١٠٠)**	٥٨ (٣٤,٧٣)**
٢,٥ (مرة واحد)	٦٠	١٢٥ (٧٨,٦٢)**	٧٤ (٤٦,٥٤)**	٧٥ (٤٧,٥٩)**	٥ (٣,١٦)

(ن) = الأجنة غير الحية تشمل الأجنة الميتة والممتصة ومواقع الأجنة المجهضة .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

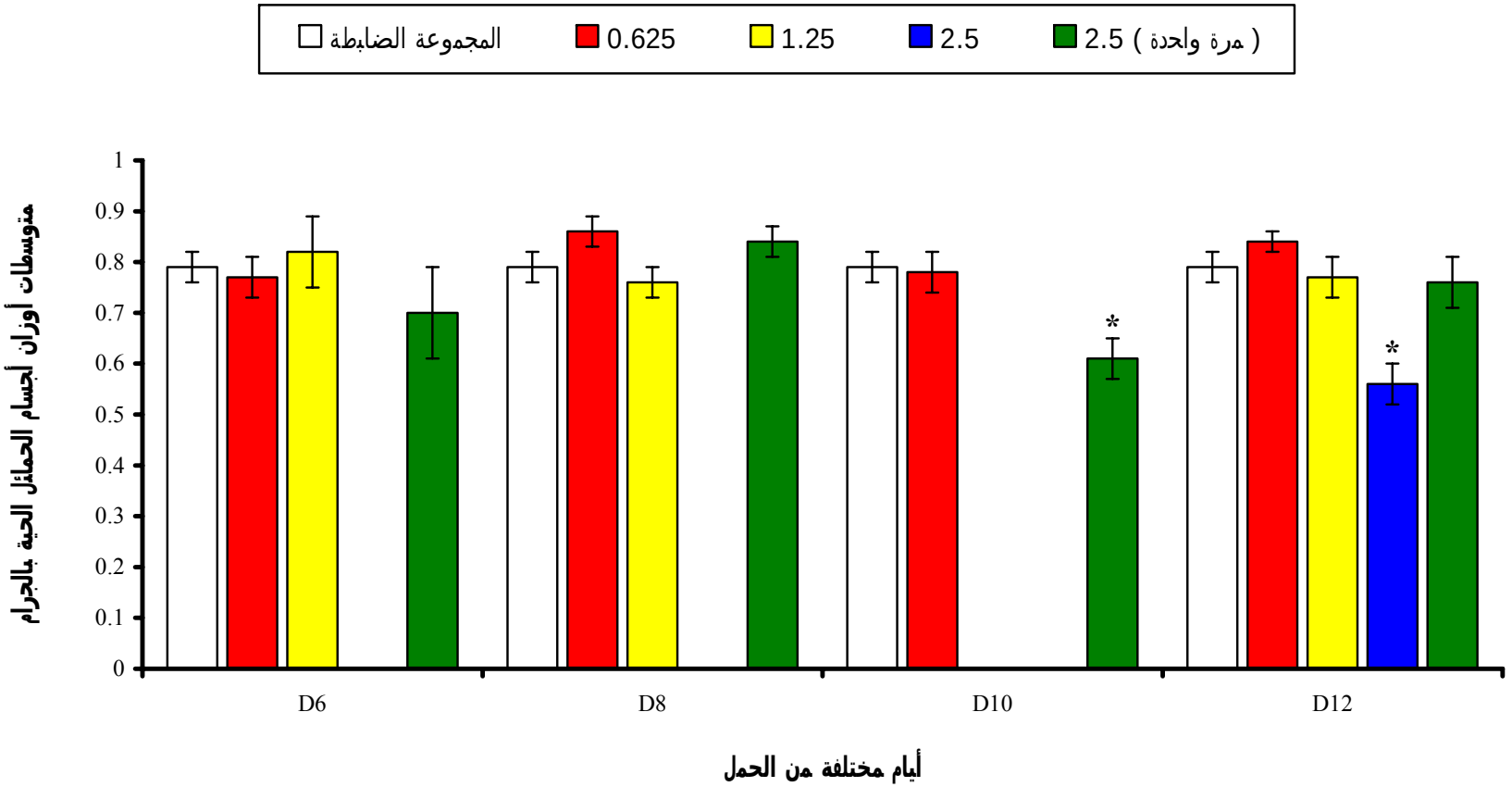


شكل رقم (٩) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على النسب المئوية لأعداد الأجنة غير الحية .

جدول رقم (٢٠) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خـلال أيـام مختلفة من الحـمل على متوسطات أوزان أجسام الحمائل الحية لإناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	وزن جسم الحميل الحي بالجرام / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)			
		D_6	D_8	D_{10}	D_{12}
المجموعة الضابطة	١٥	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠,٠٣ ± ٠,٧٩	٠,٠٣ ± ٠,٧٩
٠,٦٢٥	٦٠	٠,٠٤ ± ٠,٧٧	٠,٠٣ ± ٠,٨٦	٠,٠٤ ± ٠,٧٨	٠,٠٢ ± ٠,٨٤
١,٢٥	٦٥	٠,٠٧ ± ٠,٨٢	٠,٠٣ ± ٠,٧٦	-	٠,٠٤ ± ٠,٧٧
٢,٥	٦٠	-	-	-	*٠,٠٤ ± ٠,٥٦
٢,٥ (مرة واحد)	٦٠	٠,٠٩ ± ٠,٧٠	٠,٠٣ ± ٠,٨٤	*٠,٠٤ ± ٠,٦١	٠,٠٥ ± ٠,٧٦

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

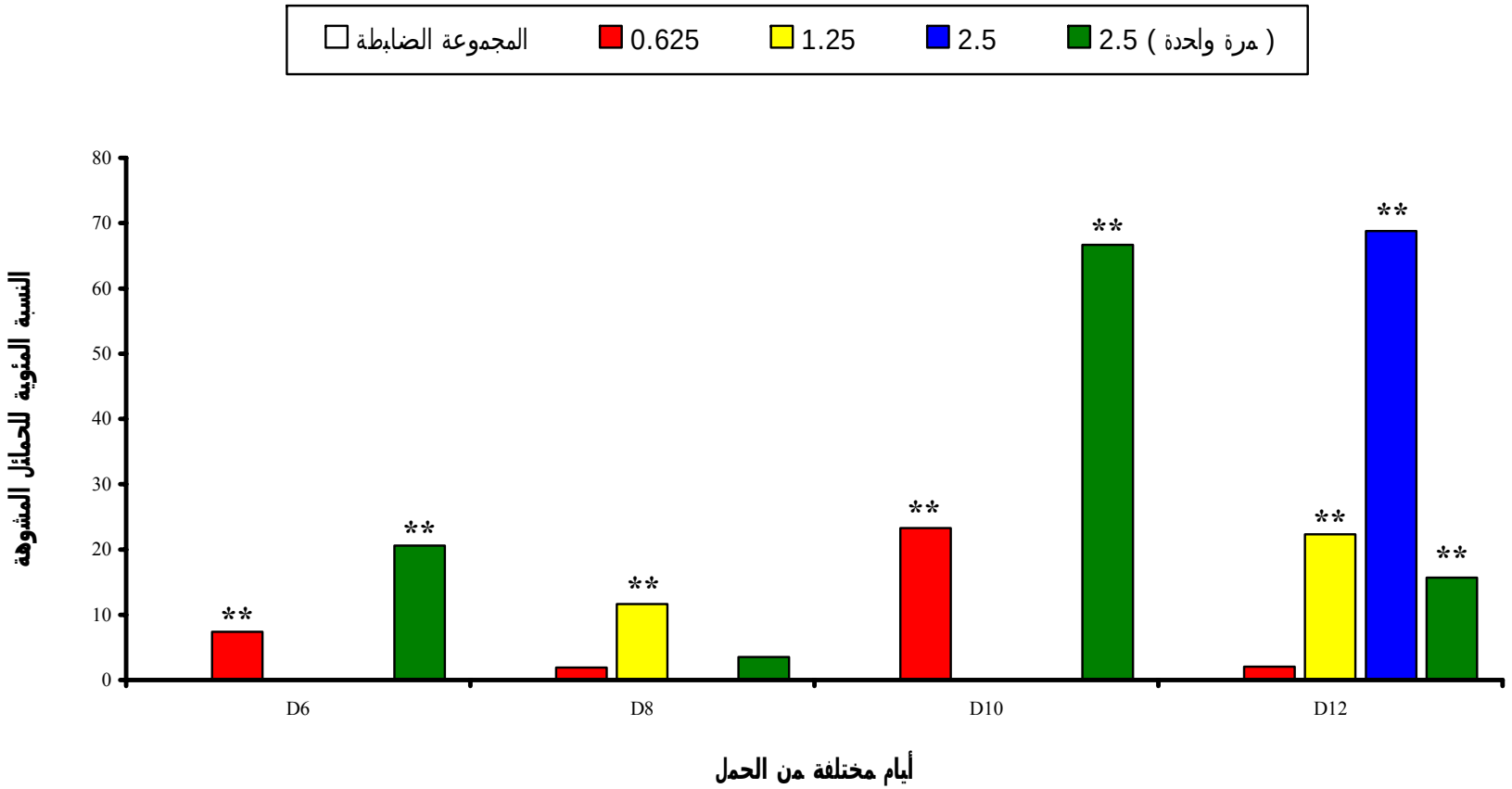


شكل رقم (١٠) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على متوسطات أوزان أجسام الحمائل الحية .

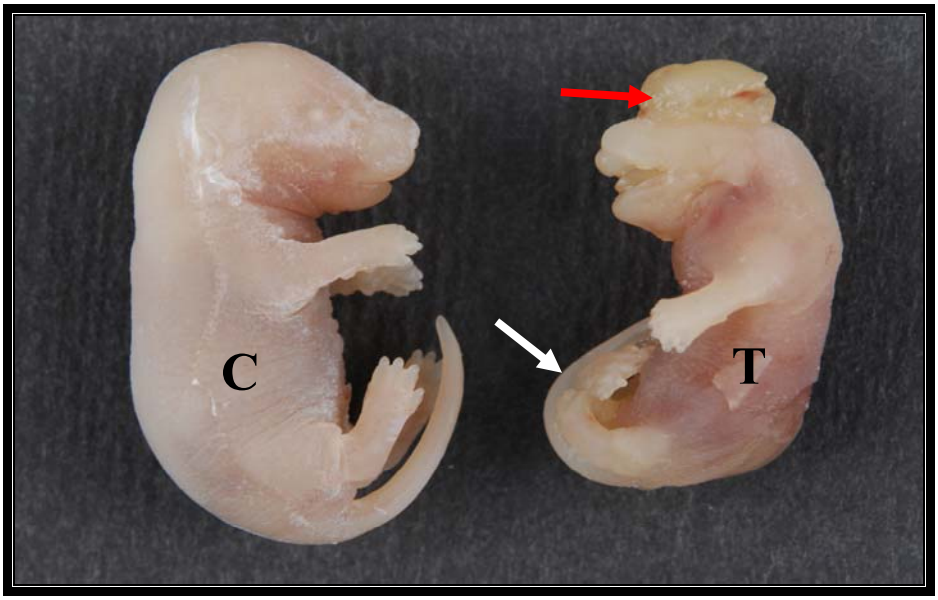
جدول رقم (٢١) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على تشوهات حمائل إناث الـسلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الحمائل المشوهة (٪)			
		D_6	D_8	D_{10}	D_{12}
المجموعة الضابطة	١٥	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)	٠ (٠,٠٠)
٠,٦٢٥	٦٠	١٢٢/٩ (٧,٣٨)**	١٥٧/٣ (١,٩١)	١٤٦/٣٤ (٢٣,٢٩)**	١٤٧/٣ (٢,٠٤)
١,٢٥	٦٥	٢٥/٠ (٠,٠٠)	٤٣/٥ (١١,٦٣)**	-	١٣٠/٢٩ (٢٢,٣١)**
٢,٥	٦٠	-	-	-	١٠٨/٧٥ (٦٨,٨١)**
٢,٥ (مرة واحد)	٦٠	٣٤/٧ (٢٠,٥٩)**	٨٥/٣ (٣,٥٣)	٨٧/٥٨ (٦٦,٦٧)**	١٥٣/٢٤ (١٥,٦٩)**

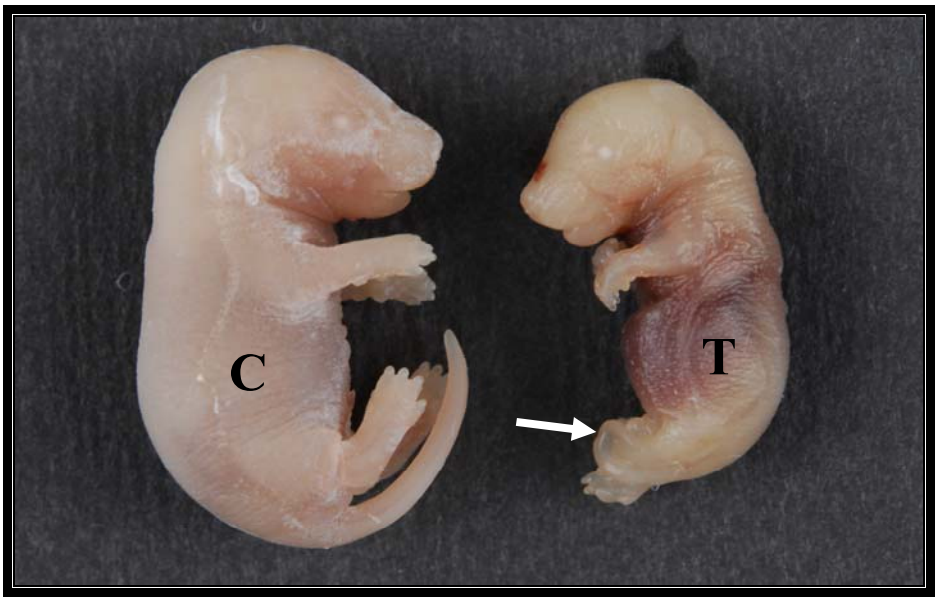
** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



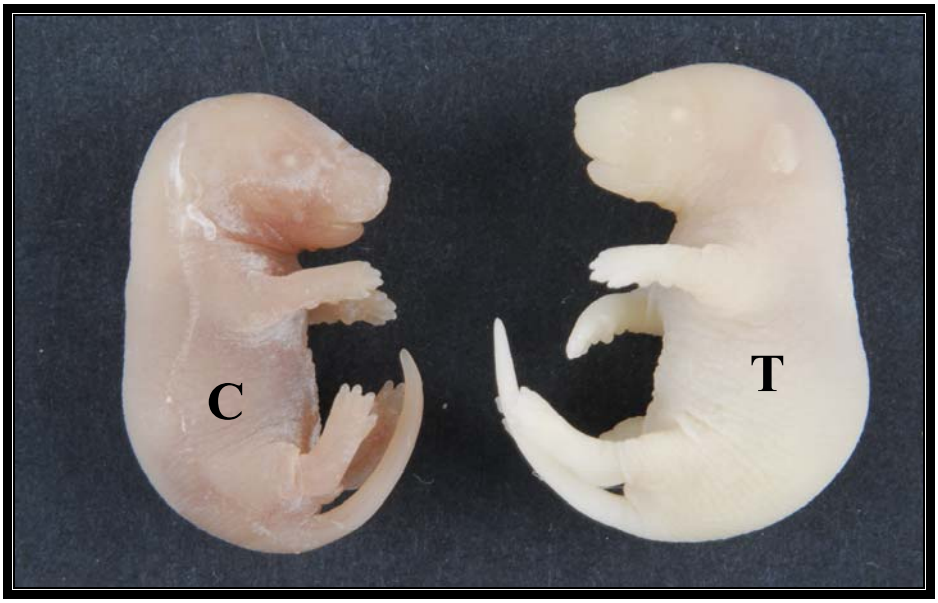
شكل رقم (١١) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيام مختلفة من الحمل على النسب المئوية للحمائل المشوهة .



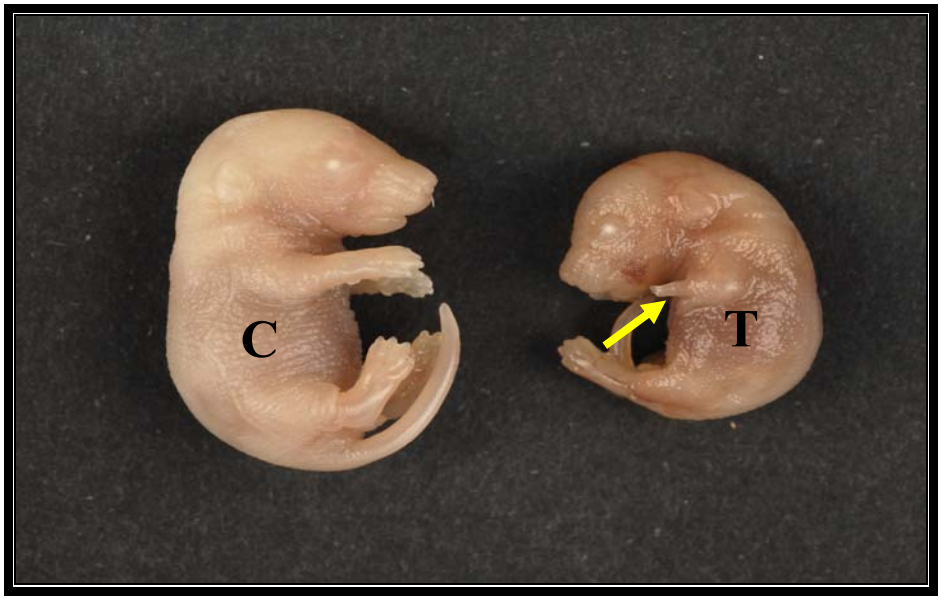
شكل رقم (١٢) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الـسادس مـن حملهـا مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) .لاحظ بروز دمـاغ والتـواء ذيل الحميل.



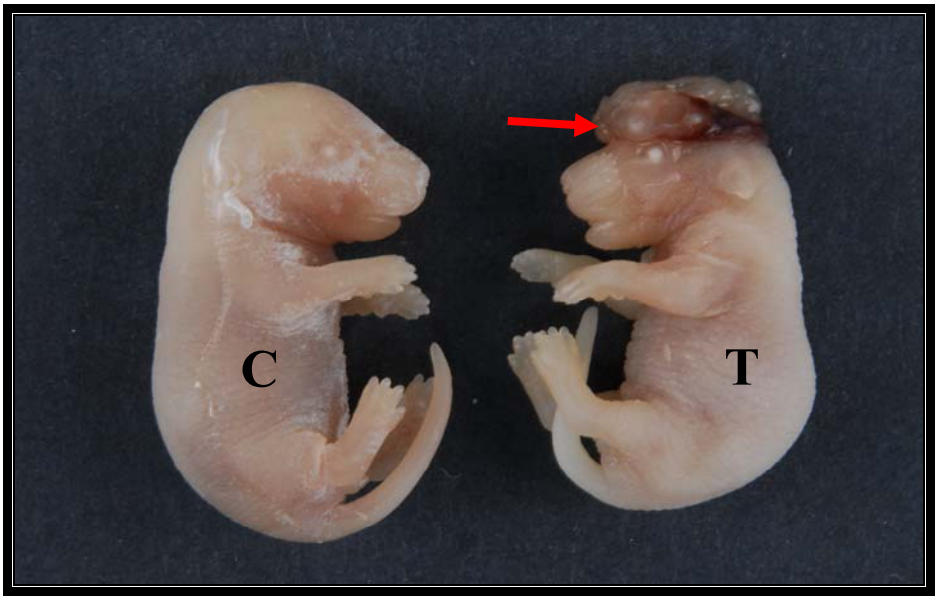
شكل رقم (١٣) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الـسادس مـن حملهـا مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ التواء ذيل الحميل .



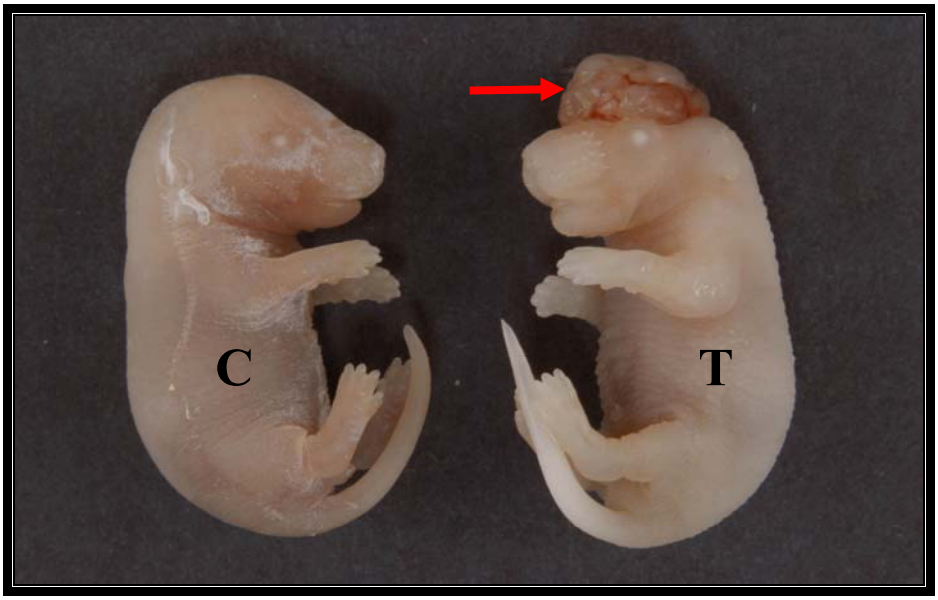
شكل رقم (١٤) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم السادس من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) .



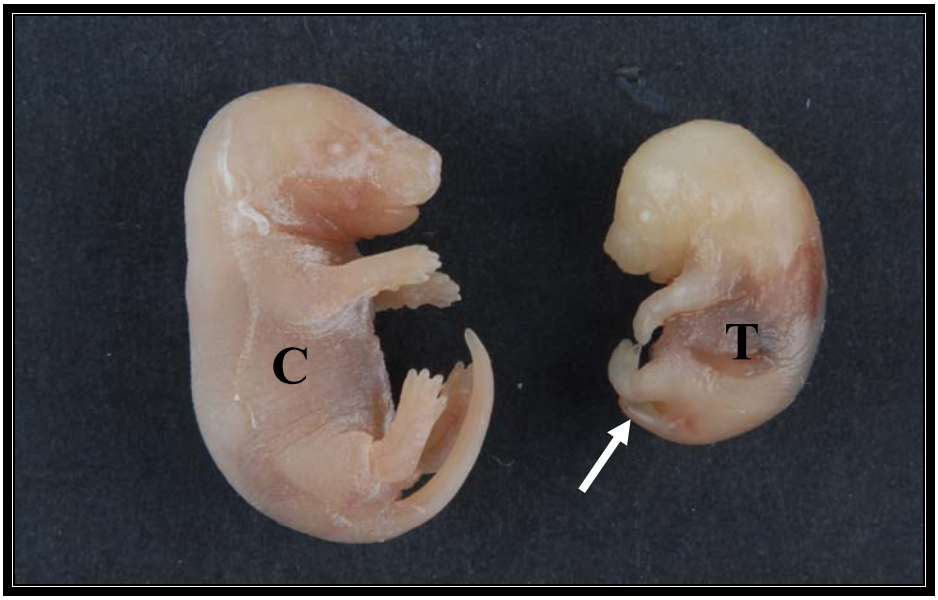
شكل رقم (١٥) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليـوم الـسادس مـن حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ عـدم وجـود أصابع في اليد اليمنى وعدم نمو اليد اليسرى .



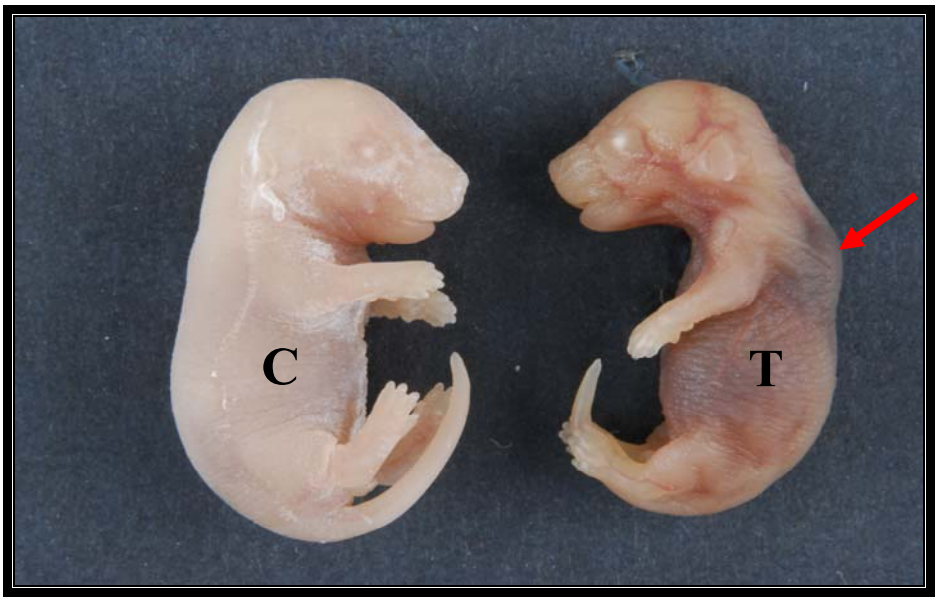
شكل رقم (١٦) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليـوم الـسادس مـن حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ بـروز دمـاغ الحميل .



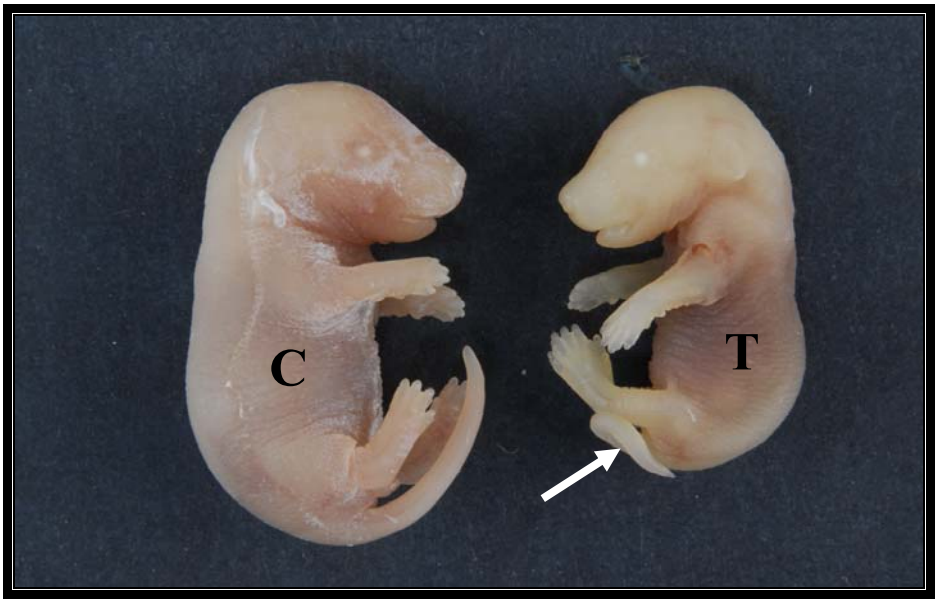
شكل رقم (١٧) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ بروز دماغ الحميل .



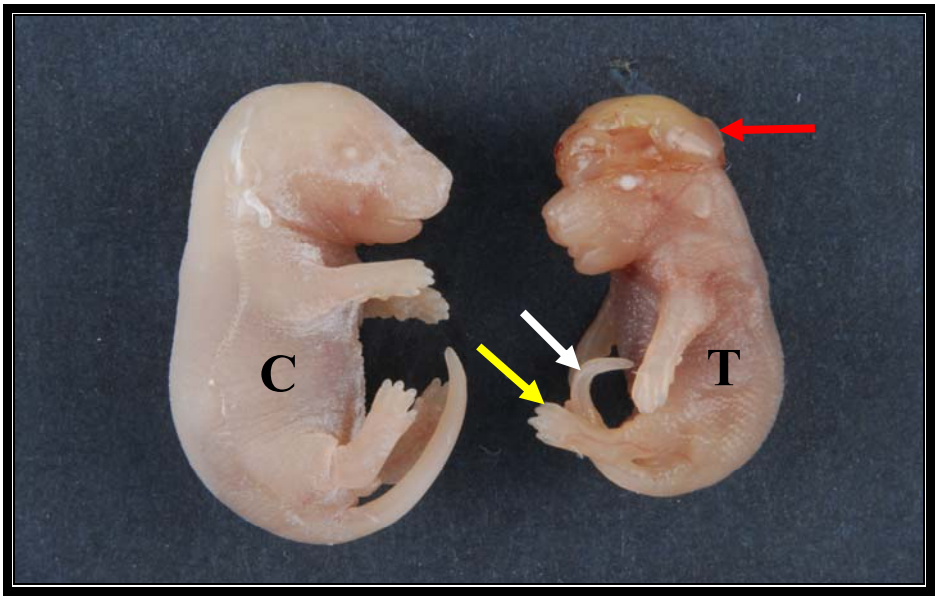
شكل رقم (١٨) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين من اليوم الثامن من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحـظ التواء الذيل وصغر حجـم الحميل .



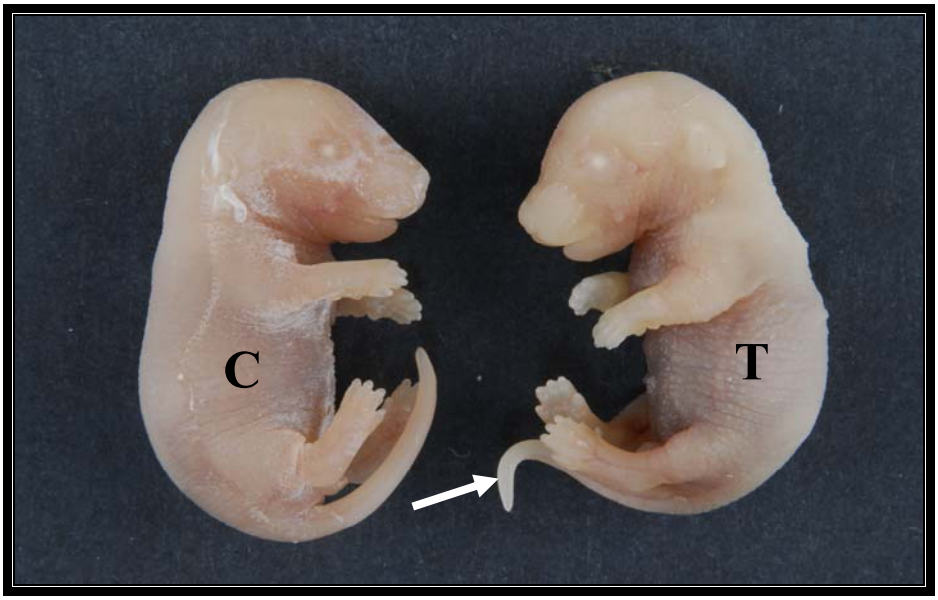
شكل رقم (١٩) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) .لاحظ لطخة دمويـة فـي ظهـر الحميل.



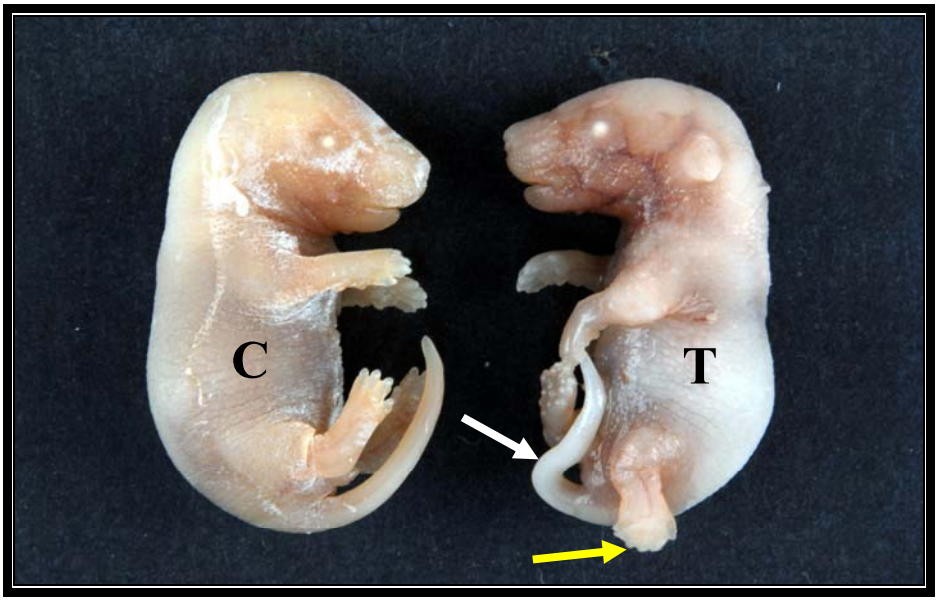
شكل رقم (٢٠) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين من اليوم الثامن من حملها مقارنـة بحميل المجموعة الضابطة (C) . لاحظ التواء ذيل الحميل .



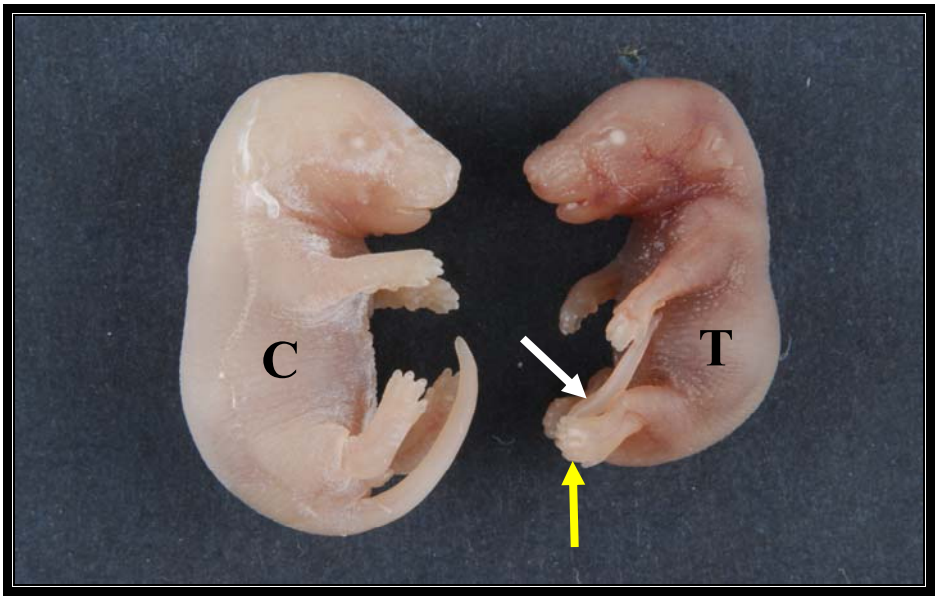
شكل رقم (٢١) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ بروز الدماغ والتحام بعض أصابع الطرف الخلفي والتواء ذيل الحميل .



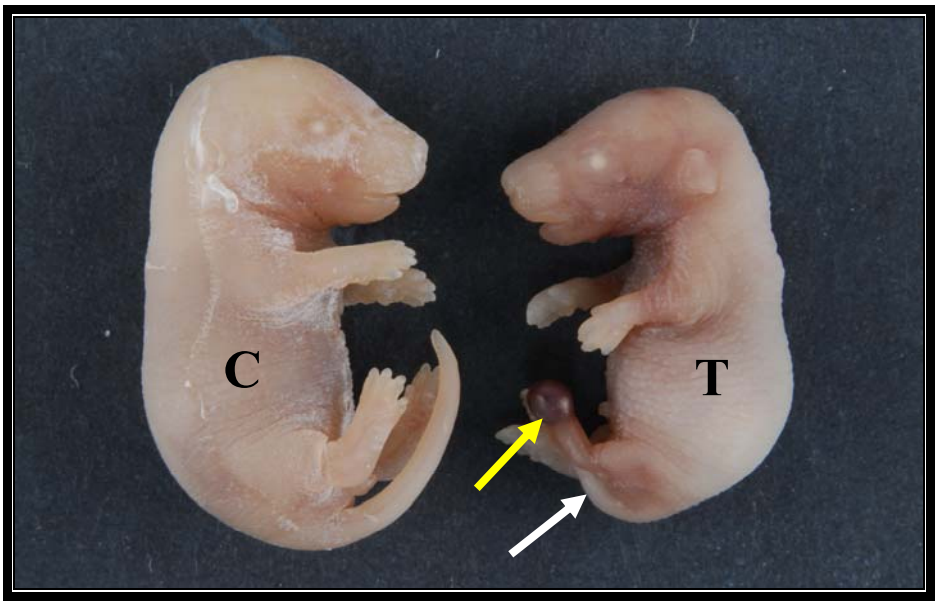
شكل رقم (٢٢) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ التواء ذيل الحميل .



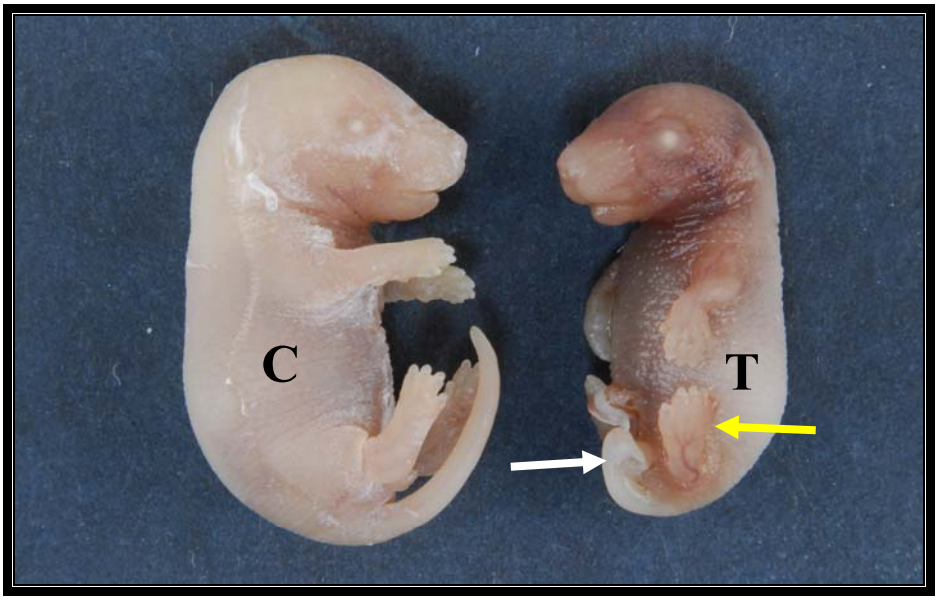
شكل رقم (٢٣) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ زيادة الأصابع في الأطراف الخلفية والتواء ذيل الحميل .



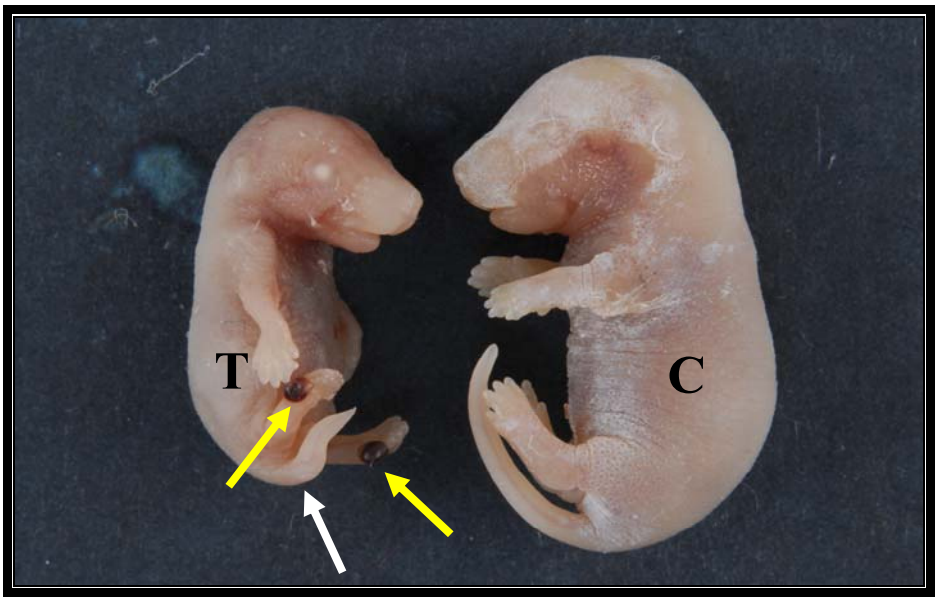
شكل رقم (٢٤) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر مـن حملهـا مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ زيادة الأصابع فـي الأطراف الخلفية والتواء ذيل الحميل .



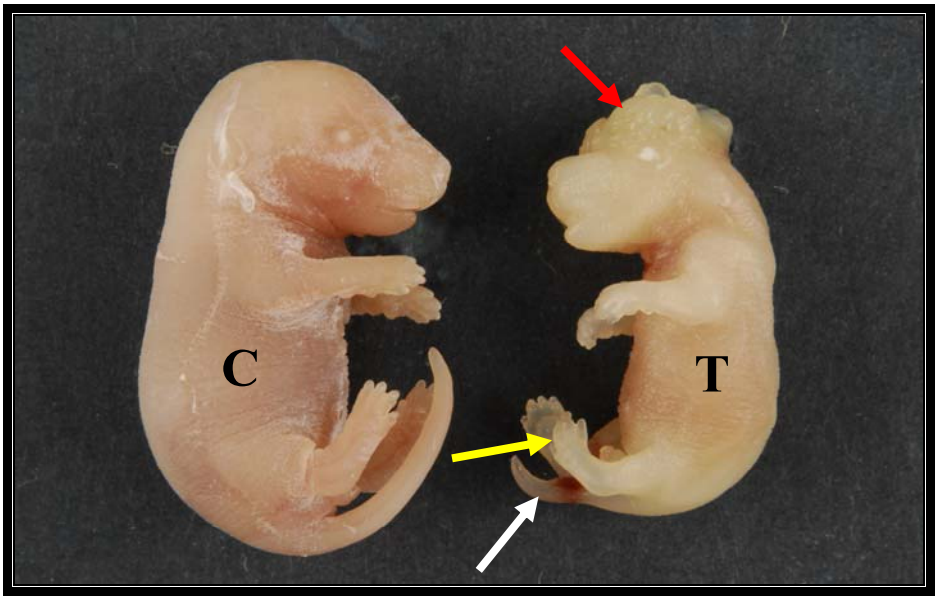
شكل رقم (٢٥) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ ظهور فقاعة دم فـي نهاية بعض أصابع الطرف الخلفي والتواء ذيل الحميل .



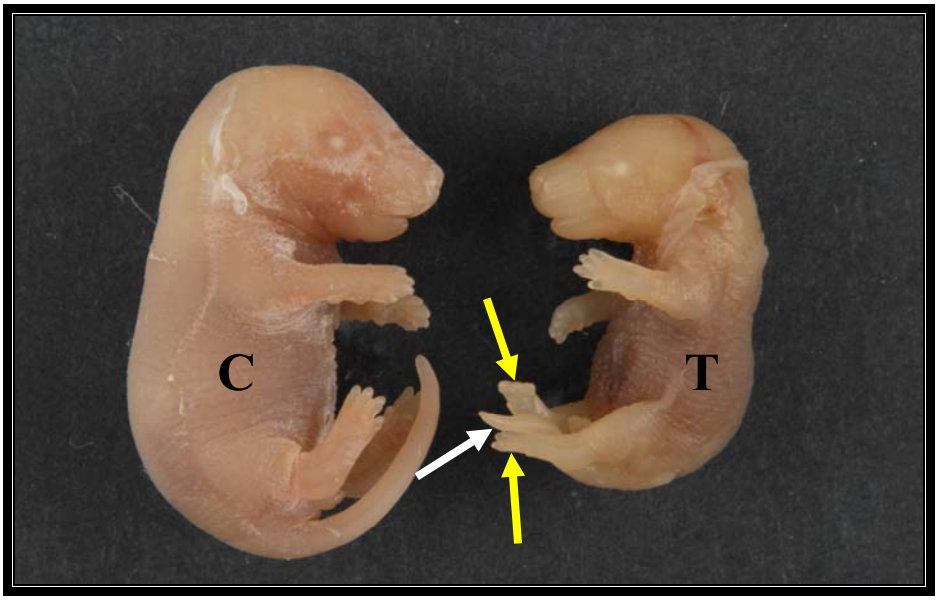
شكل رقم (٢٦) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ زيادة أصابع الطرف الخلفي والتواء ذيل الحميل .



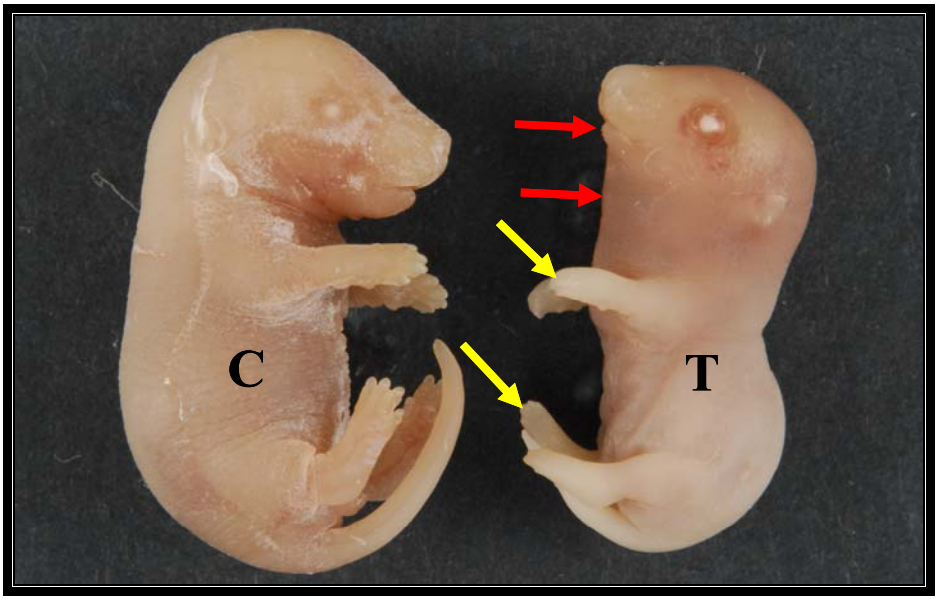
شكل رقم (٢٧) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ ظهور فقاعات دم في نهايات بعض أصابع الطرف الخلفي والتواء ذيل الحميل .



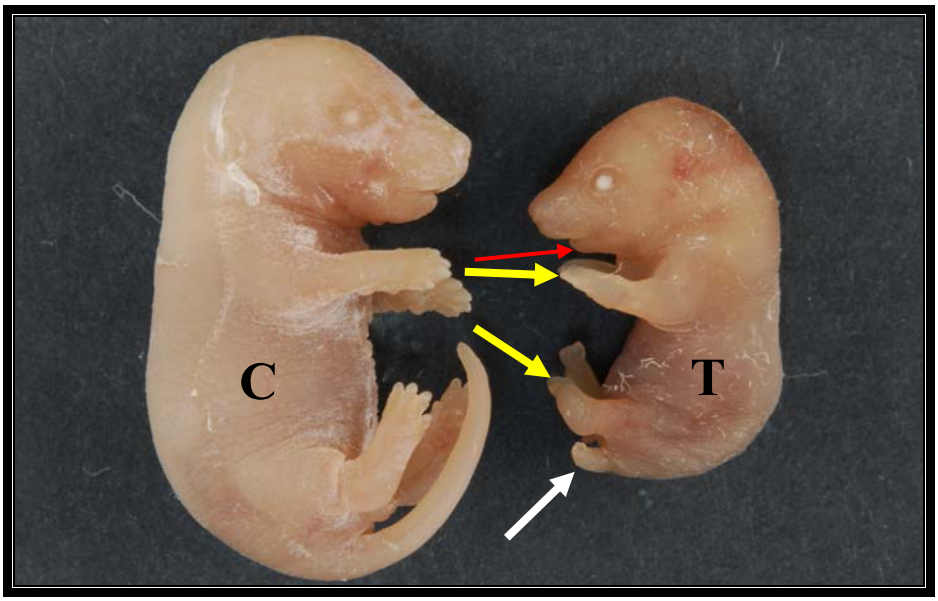
شكل رقم (٢٨) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر مـن حملهـا مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ بروز الدماغ ونقـص أصابع الطرف الخلفي وقصر والتواء ذيل الحميل .



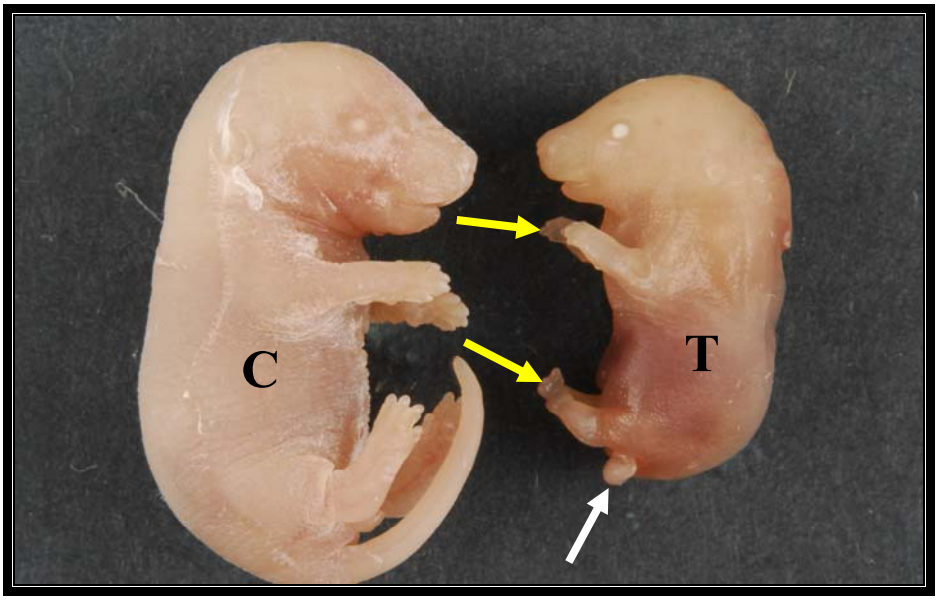
شكل رقم (٢٩) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليـوم الثـاني عشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الـضابطة (C) . لاحـظ نقص أصابع الأطراف الخلفية والتواء ذيل الحميل .



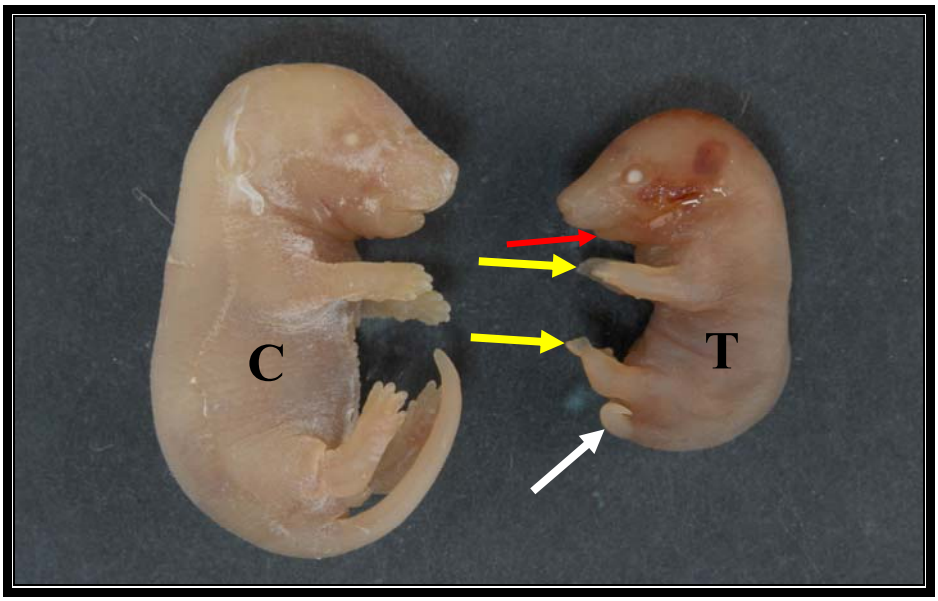
شكل رقم (٣٠) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ استسقاء منطقة الرقبة ونقص الأصابع في الأطراف الأمامية والخلفية وقصر الذيل وصغر الفك السفلي في الحميل.



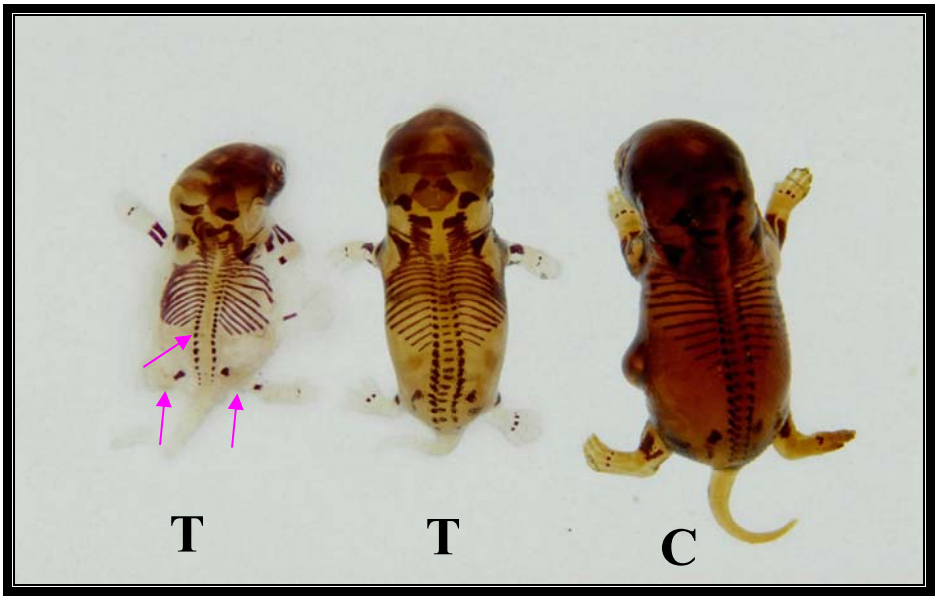
شكل رقم (٣١) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ نقص الأصابع في الأطراف الأمامية والخلفية وقصر الذيل وصغر الفك السفلي في الحميل .



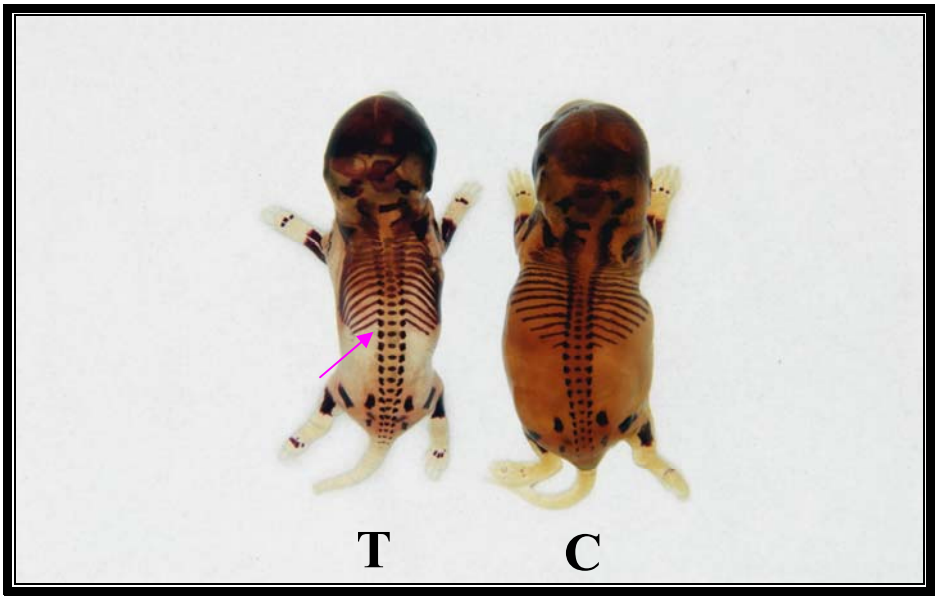
شكل رقم (٣٢) : صورة لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عـشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ نقـص الأصابع في الأطراف الأمامية والخلفية وقصر والتواء ذيل الحميل .



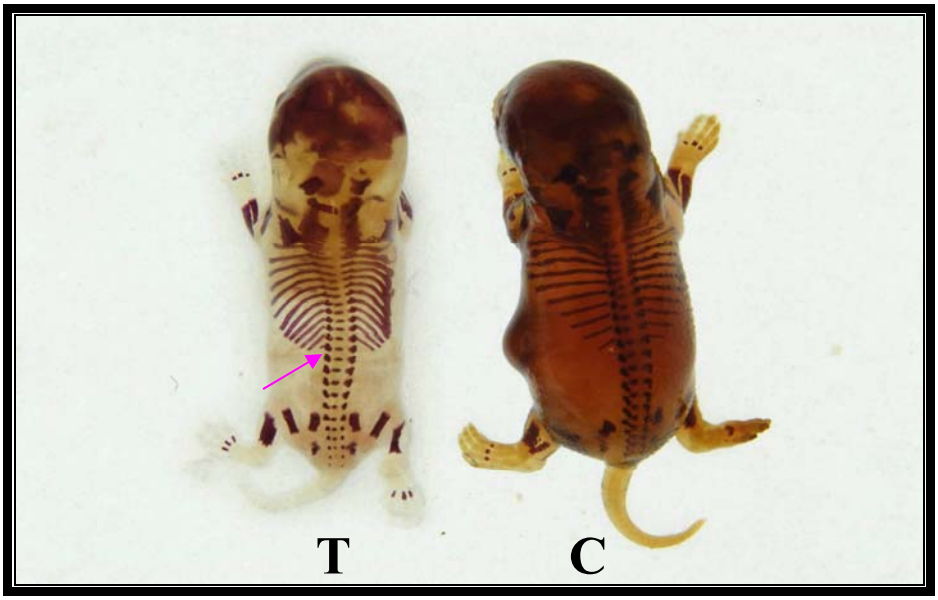
شكل رقم (٣٣) : صـورة لحميل (T) تم الحصـول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجـ ـ ـرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ نقص الأصابع في الأطراف الأمامية والخلفية وقصر والتواء الذيل وصغر الفك السفلي في الحميل .



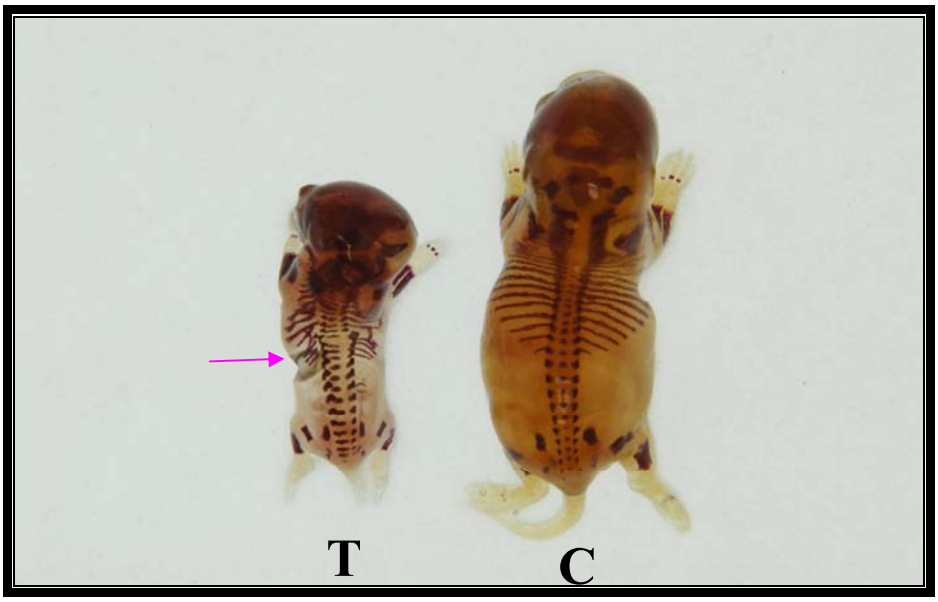
شكل رقم (٣٤) : صورة لمنظر ظهري للهيكل العظمي لحميلين (T) تم الحصول عليهما من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم العاشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ النقص في الضلع الثالث عشر وعدم وجود عظمة الورك والعاني . تم صبغ الهياكل بصبغة أحمر الاليزارين .



شكل رقم (٣٥) : صورة لمنظر ظهري للهيكل العظمي لحميل (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ١,٢٥ في اليوم الثاني عشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ النقص في الضلع الثالث عشر .



شكل رقم (٣٦) : صورة لمنظر ظهري للهيكل العظمي لحميل (T) تم الحصـول عليـه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) في اليوم الثاني عـشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ الـنقص في الضلع الثالث عشر .



شكل رقم (٣٧) : صورة لمنظر ظهري للهيكل العظمي لحميل (T) تم الحصـول عليـه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) في اليوم الثاني عـشر من حملها مقارنة بحميل من المجموعة الضابطة (C) . لاحظ عيـوب ونقص في الأضلاع .

٤ـ٣. التأثيرات السمية والتشويهية والمعوقة للنمو لعقـار الجيمـستابين على الولائد :

توضح بيانات الجدول رقم (٢٢) والشكل رقم (٣٨) أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم السادس من حملهن قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحـصائية عالية ($p<0.01$) في النسب المئوية للعدد الإجمالي للولائد الميتـة عنـد نهايـة الأسبوع السادس من حياتها بعد الولادة عند الجـرعتين ٠,٦٢٥ و ٢,٥ (مـرة واحدة) مجم/كجم من العقار . كما أدت المعاملة بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم مـن العقار إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في هذه النسب عند الأسـبوعين الثالث والرابع .

بيانات الجدول رقم (٢٣) والشكل رقم (٣٩) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم الثامن من حـملهن قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحـصائية ($p<0.05$) في النسـب المئوية للعـدد الإجمالي للولائـد الميتـة عنـد نهايـة الأسـ ـبوع السـادس من حـياتها بعد الولادة عند الجـ ـ ـرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار . كما أدت المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم فقـط إلى زيـادة هذه النسبة زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) عند الـولادة أيضاً .

وتوضح بيانات الجدول رقم (٢٤) والشكل رقم (٤٠) أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم العاشـر من حملهـن قـد أدت إلـى زيـادة ذات دلالـة إحصـائية عالية ($p<0.01$) في النسب المئوية للعدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس من حـياتها بعد الولادة عند الجـرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار . كما أدت المعاملة بهذه الجرعة ، أيضاً ، إلـى زيـادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في هذه النسبة عند الولادة وخلال الأسبوع الأول مـن حياتها بعد الولادة .

ومن الجدير ذكره أن المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم في اليوم العاشـر من الحمل قد تسببت في نفوق كل الحمائل خـلال الحـمل ولم يتم الحصول على أية ولائد حية عند الولادة .

بيانات الجدول رقم (٢٥) والشكل رقم (٤١) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم الثاني عشـر من حـملهن قد أدت إلى زيـادة ذات دلالـة إحصائية عالية ($p<0.01$) في النسـب المئوية للعـدد الإجمالي للولائد الميتـة عند نهاية الأسبوع السادس من حـياتها بعد الولادة عند الجـرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار . كما أدت المعاملة بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم إلى زيادة تلك النسب خلال الأسبوعين الأول والرابع بعد الولادة . أما المعاملـة بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار ، فقد أدت ، أيضاً ، إلى زيـادة

ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في تلك النسب خلال الأسـابيع الثـاني والثالـث والرابع والخامس بعد الولادة .

ومن الجدير ذكره أنه لم يتم الحصول على أية ولائد حيـة عنـد معاملـة الإناث بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار خلال الأيام المختلفـة مـن حـملهن باستثناء اليوم الثاني عشر من الحـمل ، ولكن هذه الولائد ماتت جميعـاً بعد يوم واحد من ولادتها .

بيانات الجدول رقم (٢٦) والشكل رقم (٤٢) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم السادس من حملهن قد أدت إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسـطات أعـداد الولائد الحـية عند الولادة بالجـرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقـار . كمـا أدت تلـك المعاملـة وبالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من العقـار إلـى انخفـاض ذي دلالـة إحـصائية ($p<0.05$) في متوسـطات أوزان أجسـام تلك الولائد عند نهايـة الأسـابيع (١ـ٦) من حياتها بعد الولادة . كما أدت المعاملة بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في تلـك النسب عند نهاية الأسابيع (٣ـ٥) من حياتها بعد الولادة .

وتوضح بيانات الجدول رقم (٢٧) والشكل رقم (٤٢) أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم الثامن من حـملهن قـد أدت إلـى انخفـاض ذي دلالـة إحصائية ($p<0.05$) في متوسط أعداد الولائد الحية عند الولادة عند الجـ ـرعة ١,٢٥ مجم/كجم فقـط من العقـار . كما أدت المعامـلة بالجرعـة ٢,٥ (مـرة واحدة) مجم/كجم من العقار إلى انخفاض ذي دلالة إحـصائية ($p<0.05$) فـي متوسطات أوزان أجسام الولائد الحية عند نهاية الأسابيع (٣ـ٦) من حياتها بعد الولادة .

بيانات الجدول رقم (٢٨) والشكل رقم (٤٢) توضح أن معاملة الإناث بالجيمستابين في اليوم العاشر من حملهن قد أدت إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في متوسطات أوزان أجسـام الولائد الحية عند الـولادة فقـط عنـد الجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم وعند الولادة وخـلال الأسبوعين (٣ـ٤) من حياتها بعد الولادة عند الجـرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقـار .

أما بيانات الجدول رقم (٢٩) والشكل رقم (٤٢) فتوضـح أن معاملـة الإناث بالجيمستابين في اليوم الثاني عشـر من حملهن قد أدت إلى انخفـاض ذي دلالـة إحصـائية ($p<0.05$) في متوسـطات أوزان أجسـام الولائد الحية عند الولادة فقـ ـط عند الجـرعة ١,٢٥ مجـم/كجم وعند الولادة وخـلال الأسـابيع

(٢ـ٤) من حياتها بعد الولادة عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم مـن العقار .

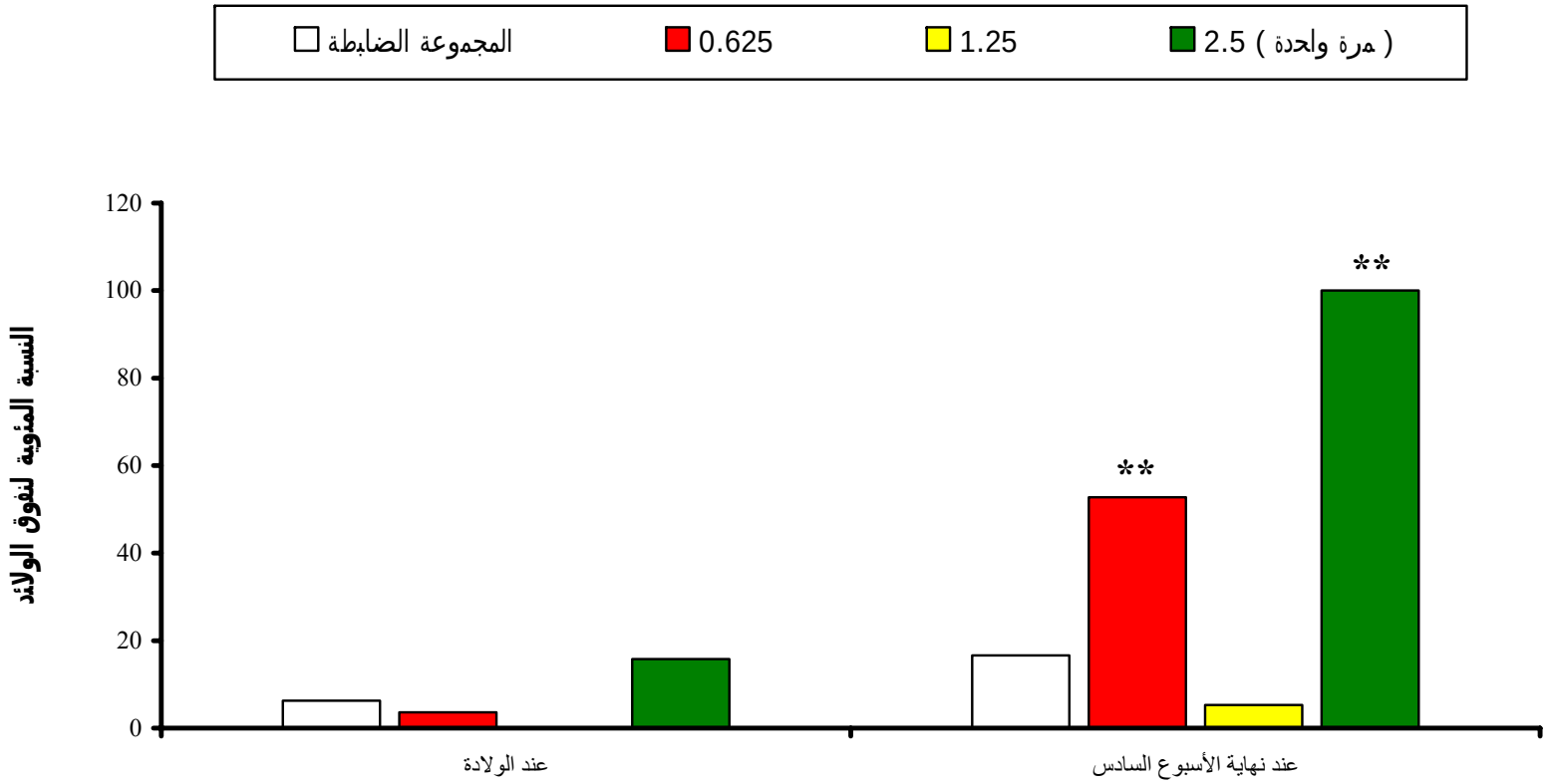
ومن الجـدير ذكـره أن معاملة الإنـاث بأي من جرعـات الجيمـستابين المستخدمة في اليوم السـادس أو الثامن من الحـمل لم تؤدِ إلى اسـتحداث أيـة تشـوهات عند الولادة باستثناء الجـرعة ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم فـي اليوم الثامن من الحـمل (راجع الجـدول رقم ٣٠) هذا إلـى جانـب ظهـور تشوهات مختلفة في بعض الجرعات عند إعطائها في اليوم العاشر والثاني عـشر من الحمل (راجع الجدولين رقم ٣١ ، ٣٢) .

جدول رقم (٢٢) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحمل على نسبة نفوق ولائد إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الإناث الولودة	عدد الولائد الميتة عند الولادة	عدد الولائد الحية عند نهاية ..... (الولائد الميتة ٪)						العدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس (٪)
				الولادة	الأسبوع					
					الأول	الثاني	الثالث	الرابع	الخامس	السادس
المجموعة الضابطة	٥	٥	٣	٤٥ (٦,٢٥)	٤٣ (٤,٤٤)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٠ (٦,٩٨)	٤٠ (صفر)	٨ (١٦,٦٧)
٠,٦٢٥	٦	٦	٢	٥٣ (٣,٦٤)	٤٤ (١٦,٩٨)	٤٢ (٤,٥٥)	٣٣ (٢١,٤٣)**	٢٨ (١٥,١٥)*	٢٦ (٧,١٤)	٢٦ (صفر)	٢٩ (٥٢,٧٣)**
١,٢٥	١١	٣	ـ	١٩ (صفر)	١٨ (٥,٢٦)	١٨ (صفر)	١٨ (صفر)	١٨ (صفر)	١٨ (صفر)	١٨ (صر)	١ (٥,٢٦)
٢,٥ (مرة واحد)	٦	٤	٦	٣٢ (١٥,٧٩)	٢٧ (١٥,٦٣)	٢٦ (٣,٧٠)	٢٥ (٣,٨٥)	٢٣ (٨,٠٠)	١٨ (٢١,٧٤)	٠ (١٠٠,٠٠)**	٣٨ (١٠٠,٠٠)**

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



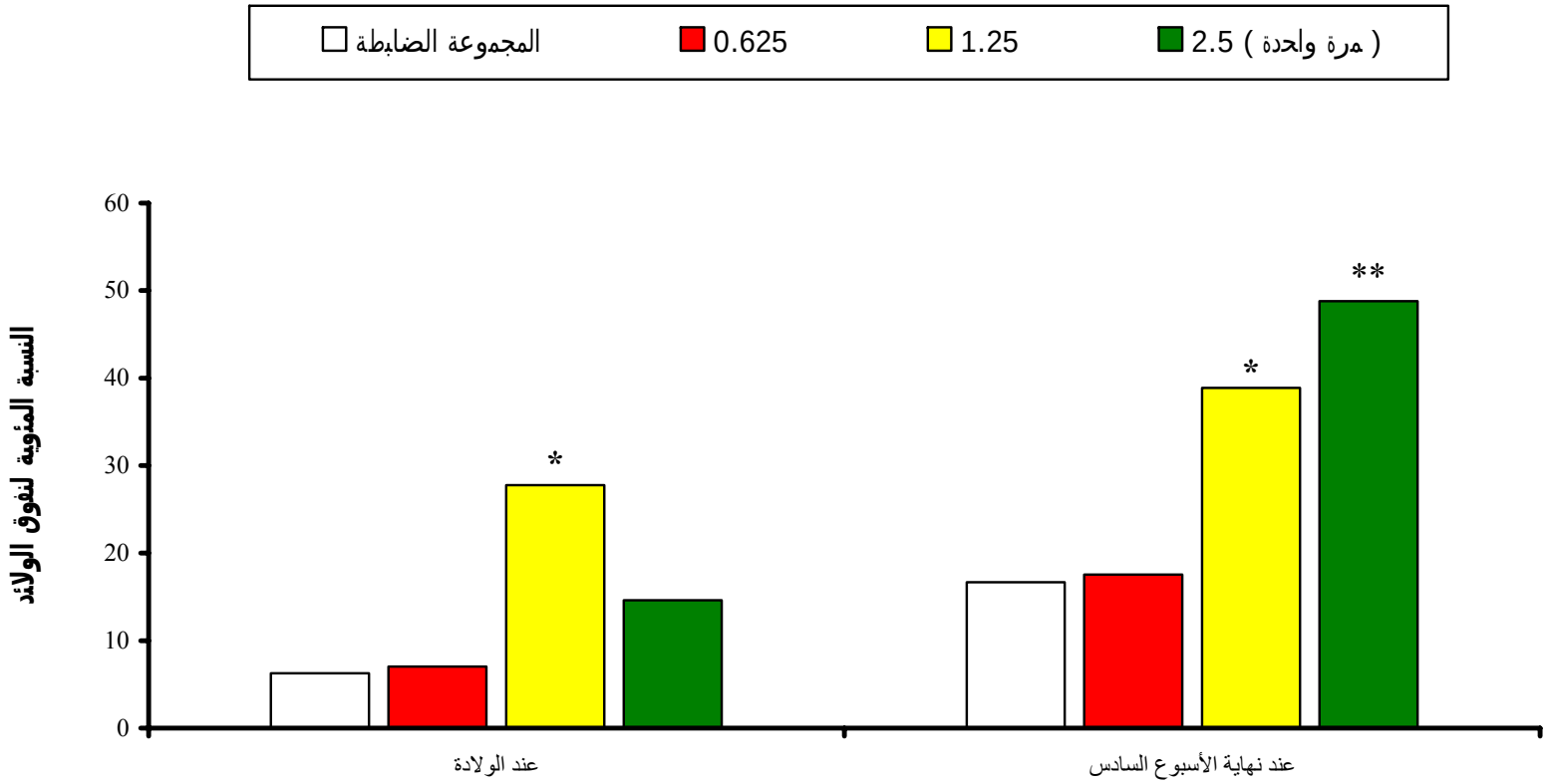
شكل رقم (٣٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحمل على نسبة نفوق الولائد .

جدول رقم (٢٣) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على نسبة نفوق ولائـد إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الإناث الولودة	عدد الولائد الميتة عند الولادة	عدد الولائد الحية عند نهاية ..... (الولائد الميتة ٪)						العدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس (٪)
				الولادة	الأسبوع					
					الأول	الثاني	الثالث	الرابع	الخامس	السادس	
المجموعة الضابطة	٥	٥	٣	٤٥ (٦,٢٥)	٤٣ (٤,٤٤)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٠ (٦,٩٨)	٤٠ (صفر)	٨ (١٦,٦٧)
٠,٦٢٥	٥	٥	٤	٥٣ (٧,٠٢)	٥٣ (صفر)	٥٣ (صفر)	٤٩ (٧,٥٥)	٤٧ (٤,٠٨)	٤٧ (صفر)	٤٧ (صفر)	١٠ (١٧,٥٤)
١,٢٥	٥	٥	١٠	٢٦ (٢٧,٧٨) *	٢٣ (١١,٥٤)	٢٣ (صفر)	٢٢ (٤,٣٥)	٢٢ (صفر)	٢٢ (صفر)	٢٢ (صفر)	١٤ (٣٨,٨٩)*
٢,٥ (مرة واحد)	٥	٥	٦	٣٥ (١٤,٦٣)	٢٩ (١٧,١٤)	٢٨ (٣,٤٥)	٢٧ (٣,٥٧)	٢٥ (٧,٤١)	٢١ (١٦)	٢١ (صفر)	٢٠ (٤٨,٧٨)**

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



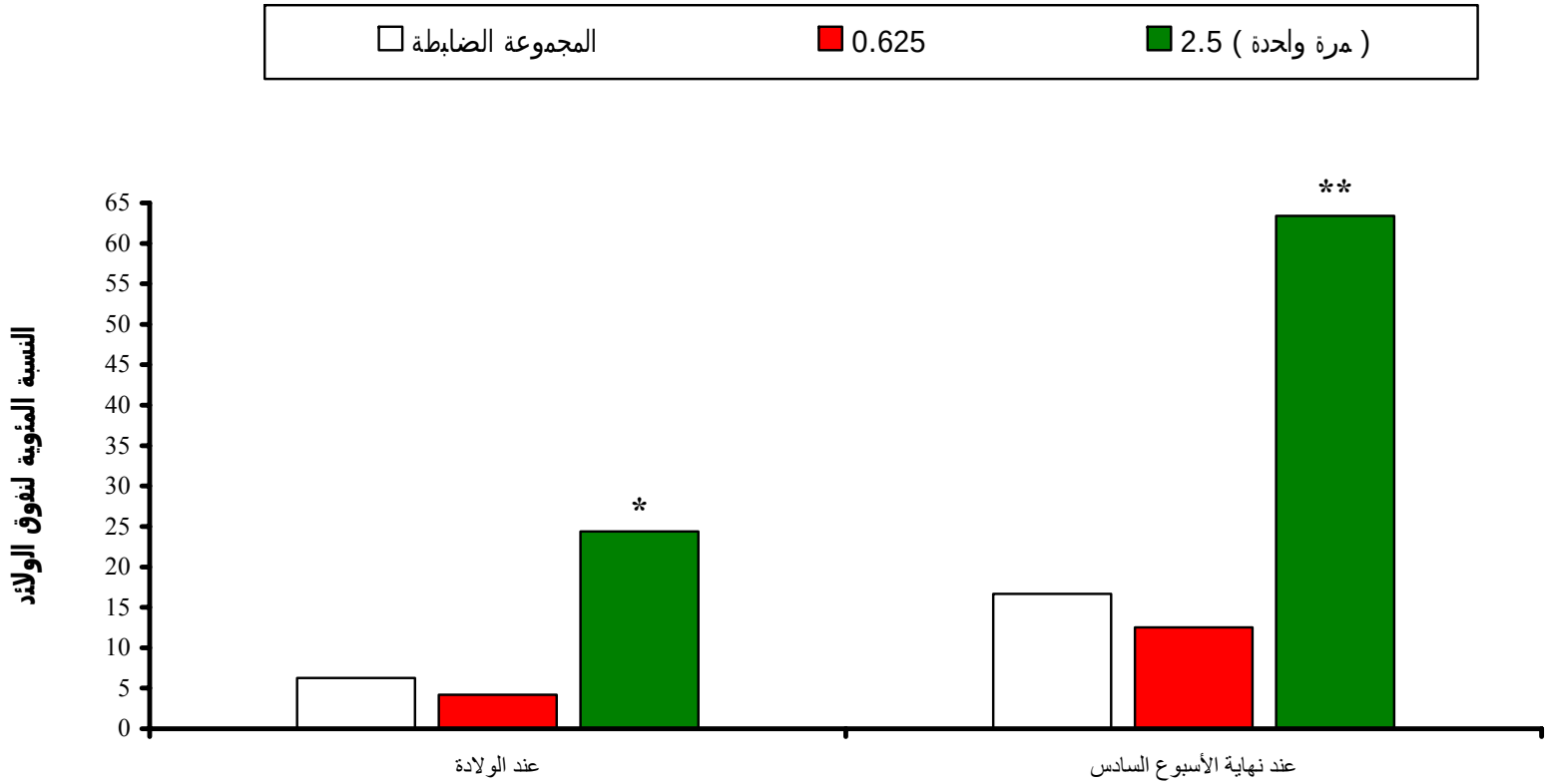
شكل رقم (٣٩) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على نسبة نفوق الولائد .

جدول رقم (٢٤) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل على نسبة نفوق ولائد إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الإناث الولودة	عدد الولائد الميتة عند الولادة	عدد الولائد الحية عند نهاية ..... (الولائد الميتة ٪)						العدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس (٪)
				الولادة	الأسبوع					
					الأول	الثاني	الثالث	الرابع	الخامس	السادس	
المجموعة الضابطة	٥	٥	٣	٤٥ (٦,٢٥)	٤٣ (٤,٤٤)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٠ (٦,٩٨)	٤٠ (صفر)	٨ (١٦,٦٧)
٠,٦٢٥	٥	٥	٢	٤٦ (٤,١٧)	٤٣ (٦,٥٢)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٢ (٢,٣٣)	٤٢ (صفر)	٤٢ (صفر)	٦ (١٢,٥٠)
٢,٥ (مرة واحد)	٥	٥	١٠	٣١ (٢٤,٣٩)*	١٦ (٤٨,٣٩)**	١٦ (صفر)	١٦ (صفر)	١٥ (٦,٢٥)	١٥ (صفر)	١٥ (صفر)	٢٦ (٦٣,٤١)**

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



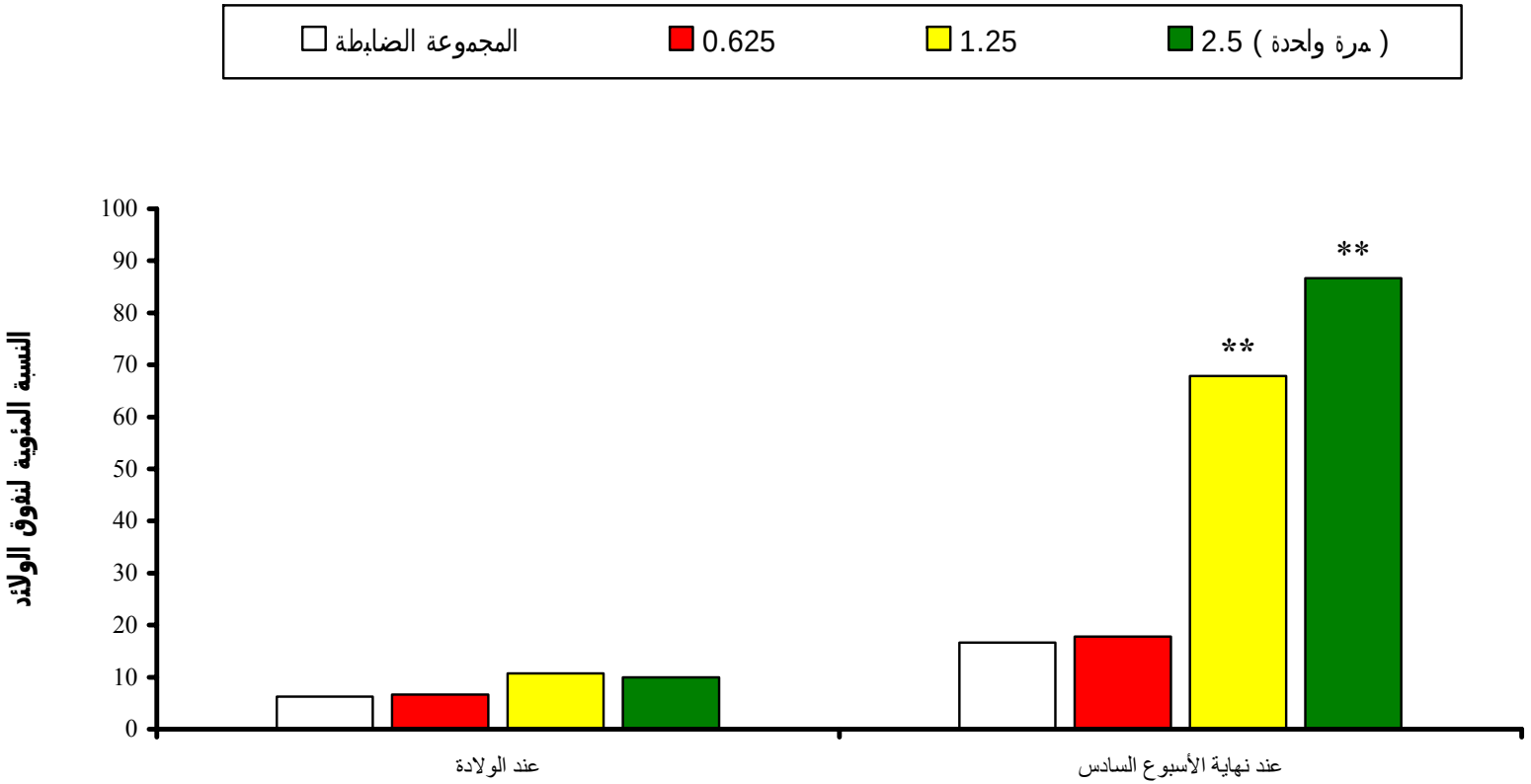
شكل رقم (٤٠) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل على نسبة نفوق الولائد .

جدول رقم (٢٥) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على نسبة نفوق ولائد إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الإناث الولودة	عدد الولائد الميتة عند الولادة	عدد الولائد الحية عند نهاية ..... (الولائد الميتة ٪)						العدد الإجمالي للولائد الميتة عند نهاية الأسبوع السادس (٪)
				الولادة	الأسبوع					
					الأول	الثاني	الثالث	الرابع	الخامس	السادس	
المجموعة الضابطة	٥	٥	٣	٤٥ (٦,٢٥)	٤٣ (٤,٤٤)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٣ (صفر)	٤٠ (٦,٩٨)	٤٠ (صفر)	٨ (١٦,٦٧)
٠,٦٢٥	٥	٥	٣	٤٢ (٦,٦٧)	٣٧ (١١,٩٠)	٣٧ (صفر)	٣٧ (صفر)	٣٧ (صفر)	٣٧ (صفر)	٣٧ (صفر)	٨ (١٧,٧٨)
١,٢٥	٦	٦	٦	٥٠ (١٠,٧١)	٢٦ (٤٨,٠٠)**	٢٥ (٣,٨٥)	٢٥ (صفر)	٢١ (١٦,٠٠)*	١٩ (٩,٥٢)	١٨ (٥,٢٦)	٣٨ (٦٧,٨٦)**
٢,٥ (مرة واحد)	٦	٦	٦	٥٤ (١٠,٠٠)	٥١ (٥,٥٦)	٤٤ (١٣,٧٣)*	٣٤ (٢٢,٧٣)**	٢١ (٣٨,٢٤)**	٨ (٦١,٩٠)**	٨ (صفر)	٥٢ (٨٦,٦٧)**

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



شكل رقم (٤١) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على نسبة نفوق الولائد .

جدول رقم (٢٦) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم السادس (D_6) من الحمل على متوسطات أوزان أجسام ولائد إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية . .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الولائد الحية عند الولادة	عدد الولائد الحية عند الولادة / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	أوزان أجسام الولائد الحية بالجرام عند نهاية (المتوسط ± الخطأ المعياري)						
				الولادة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعة الضابطة	٥	٤٥	٠,٨٤ ± ٩,٠٠	٠,٠٨ ± ١,٤٣	٠,٢٧ ± ٣,٤٥	٠,٤١ ± ٥,٨٠	١,٠٢ ± ٩,٠١	٢,٤٠± ١٥,٩١	٢,٥٣ ± ٢١,٩٠	٢,٣٢ ± ٢٤,٤٧
٠,٦٢٥	٦	٥٣	٠,٧٠ ± ٨,٨٣	٠,٠٧ ± ١,٣١	*٠,٢٥ ± ٢,٦٣	*٠,٢٧ ± ٤,٢٥	**٠,٣٣ ± ٤,٩١	**٠,٨١ ± ٧,٠٣	**٠,٩٢ ± ١١,٨٠	**١,٢٤ ± ١٥,٩٠
١,٢٥	١١	١٩	**٠,٩٣ ± ١,٧٣	٠,٠٣ ± ١,٤١	٠,٣٦ ± ٣,٨٠	٠,٥٢ ± ٥,٨٧	١,٠٦ ± ٨,٠٠	١,٧٨ ± ١٢,٨٥	١,٨٥ ± ١٨,٦٤	١,٣٧ ± ٢٢,٠٧
٢,٥ (مرة واحد)	٦	٣٢	*١,٨٩ ± ٥,٣٣	٠,٠٥ ± ١,٣٠	٠,٠٣ ± ٢,٩٧	٠,٠٩ ± ٤,٧٠	**٠,٠٧ ± ٥,٠٤	**٠,١٤ ± ٦,٣٣	**٠,٤٩ ± ٧,٥٩	-

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .

جدول رقم (٢٧) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن (D_8) من الحمل على متوسطات أوزان أجـسام ولائد إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الولائد الحية عند الولادة	عدد الولائد الحية عند الولادة / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	أوزان أجسام الولائد الحية بالجرام عند نهاية (المتوسط ± الخطأ المعياري)					
				الولادة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعة الضابطة	٥	٤٥	٩,٠٠ ± ٠,٨٤	١,٤٣ ± ٠,٠٨	٣,٤٥ ± ٠,٢٧	٥,٨٠ ± ٠,٤١	٩,٠١ ± ١,٠٢	١٥,٩١ ± ٢,٤٠	٢١,٩٠ ± ٢,٥٣	٢٤,٤٧ ± ٢,٣٢
٠,٦٢٥	٥	٥٣	١٠,٦٠ ± ١,١٢	١,٤٠ ± ٠,٠٣	٣,٦٤ ± ٠,١٢	٥,٤٠ ± ٠,٢١	٨,٠٨ ± ٠,٨٥	١٥,٣٢ ± ١,٣٢	٢١,٣٢ ± ١,٤١	٢٤,٠٢ ± ١,٠٦
١,٢٥	٥	٢٦	٥,٢٠ ± ١,٩٩*	١,٢٦ ± ٠,٠٩	٣,٨٢ ± ٠,١٣	٦,٠٨ ± ٠,٤٧	٩,٢٧ ± ١,٢٧	١٧,٢٧ ± ٢,٦١	٢٣,٨٨ ± ١,٥٨	٢٦,٥٨ ± ٠,٩٤
٢,٥ (مرة واحد)	٥	٣٥	٧,٠٠ ± ٢,١٩	١,٢٩ ± ٠,٠٥	٢,٧٥ ± ٠,٥٣	٤,٤٩ ± ٠,٨١	٥,٩١ ± ١,٣٨*	٨,٨٢ ± ٢,٨١*	١٣,١٣ ± ٣,٠٧*	١٧,٠٨ ± ٢,٨٥*

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

جدول رقم (٢٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم العاشر (D_{10}) من الحمل على متوسطات أوزان أجسام ولائد إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

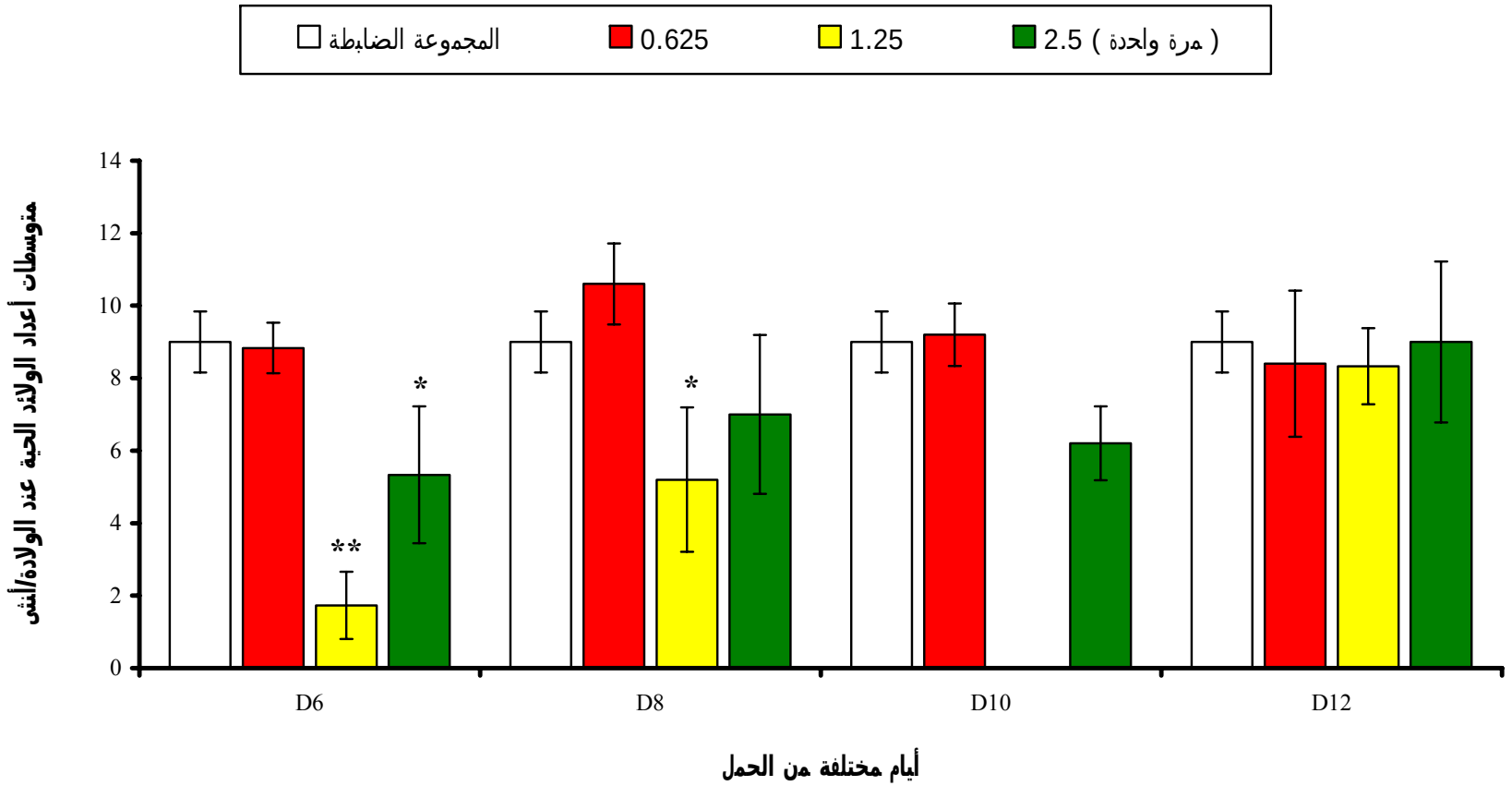
الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الولائد الحية عند الولادة	عدد الولائد الحية عند الولادة / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	أوزان أجسام الولائد الحية بالجرام عند نهاية (المتوسط ± الخطأ المعياري)					
				الولادة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعة الضابطة	٥	٤٥	٩,٠٠ ± ٠,٨٤	١,٤٣ ± ٠,٠٨	٣,٤٥ ± ٠,٢٧	٥,٨٠ ± ٠,٤١	٩,٠١ ± ١,٠٢	١٥,٩١ ± ٢,٤٠	٢١,٩٠ ± ٢,٥٣	٢٤,٤٧ ± ٢,٣٢
٠,٦٢٥	٥	٤٦	٩,٢٠ ± ٠,٨٦	١,٢٣ ± ٠,٠٥*	٣,٦٦ ± ٠,١٠	٥,٠٢ ± ٠,١٦	٦,٥٤ ± ٠,٢٨	١١,٧٦ ± ٠,٤٥	١٨,٩٣ ± ٠,٣٩	٢٢,٢٥ ± ٠,٤٣
٢,٥ (مرة واحد)	٥	٣١	٦,٢٠ ± ١,٠٢	١,١٢ ± ٠,١٤*	٣,٣٨ ± ٠,٣٤	٥,١٦ ± ٠,٦٢	٦,٤٨ ± ٠,٦٩*	١٠,٦٦ ± ١,٠٨*	١٥,٨٩ ± ١,٨٨	١٧,٤٠ ± ١,٧٠

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

جدول رقم (٢٩) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر (D_{12}) من الحمل على متوسطات أوزان أجسام ولائد إنـاث السـلالة SWR/J من الفئران المختبرية .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الولائد الحية عند الولادة	عدد الولائد الحية عند الولادة / أنثى (المتوسط ± الخطأ المعياري)	أوزان أجسام الولائد الحية بالجرام عند نهاية (المتوسط ± الخطأ المعياري)						
				الولادة	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع	الأسبوع الخامس	الأسبوع السادس
المجموعة الضابطة	٥	٤٥	٠,٨٤ ± ٩,٠٠	٠,٠٨ ± ١,٤٣	٠,٢٧ ± ٣,٤٥	٠,٤١ ± ٥,٨٠	١,٠٢ ± ٩,٠١	٢,٤٠± ١٥,٩١	٢,٥٣ ± ٢١,٩٠	٢,٣٢ ± ٢٤,٤٧
٠,٦٢٥	٥	٤٢	٢,٠٢ ± ٨,٤٠	٠,٠٤ ± ١,٣٢	٠,٣٨ ± ٣,٣١	٠,٥٦ ± ٥,٧٢	٠,٩٠ ± ٩,٢٨	٠,٩٧ ± ١٦,٢٩	٠,٨٤ ± ٢٠,٨٤	٠,٧٦ ± ٢٣,٢٦
١,٢٥	٦	٥٠	١,٠٥ ± ٨,٣٣	*٠,٠٨ ± ١,١٠	٠,٣٩ ± ٣,٢٣	١,٠٢ ± ٥,٧٤	٢,١٣ ± ٧,١٧	٤,٣٦ ± ١٢,١٢	٤,١٩ ± ١٧,٤٨	٢,٩٧ ± ٢٠,١٩
٢,٥ (مرة واحد)	٦	٥٤	٢,٢٢ ± ٩,٠٠	*٠,٠٨ ± ١,١٩	٠,١٩ ± ٢,٩١	*٠,٣٧ ± ٤,٢٤	*٠,٨٨ ± ٥,٢٨	*١,٦٧ ± ٧,٥١	١,٦٤ ± ١٥,٥٩	٠,٦٣ ± ١٨,٩٨

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .



شكل رقم (٤٢) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين خلال أيـام مختلفة من الحمل على متوسطات أعداد الولائد الحية عند الولادة/ أنثى .

جدول رقم (٣٠) : ملخص للتشوهات المختلفة التي أحدثها عقار الجيمستابين على الولائد المتحصل عليها من أمـهات تمت معاملتها بجرعـات مختلفة في اليوم الثامن (D_8) مـن الحمل .

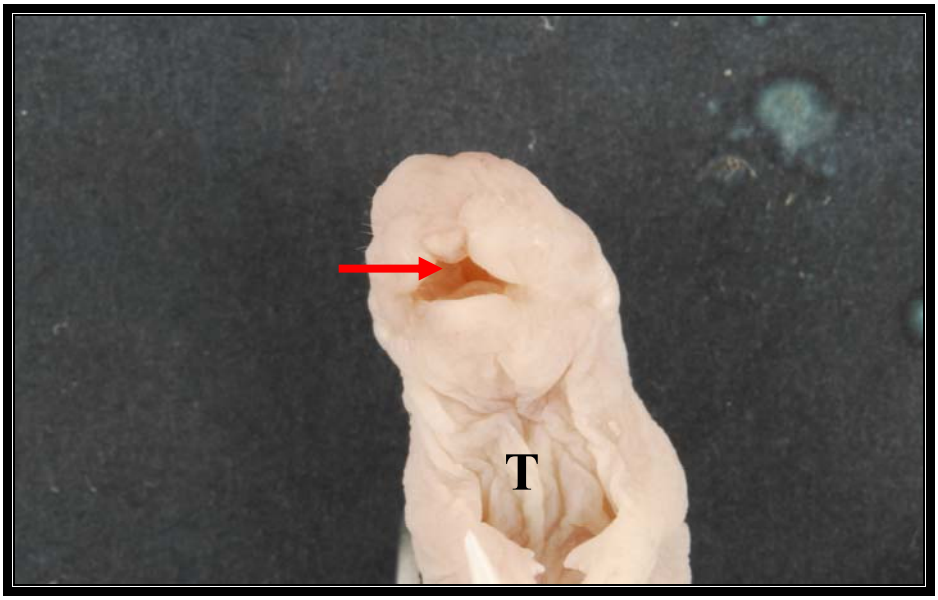
الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	لا توجد تشوهات في الولائد .
١,٢٥	لا توجد تشوهات في الولائد .
٢,٥	لم يتم الحصول على أية ولائد حية .
٢,٥ (مرة واحدة)	وليد واحد به سقف حلق وشفة عليا مشقوقة ، وإلتواء الذيل ، وزيادة أصابع الطرف الخلفي (راجع الشكلين رقم ٤٣ ، ٤٤) .

جدول رقم (٣١) : ملخص للتشوهات المختلفة التي أحدثها عقار الجيمستابين على الولائد المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها بجرعـات مختلفة في اليوم العاشـر (D_{10}) من الحمل .

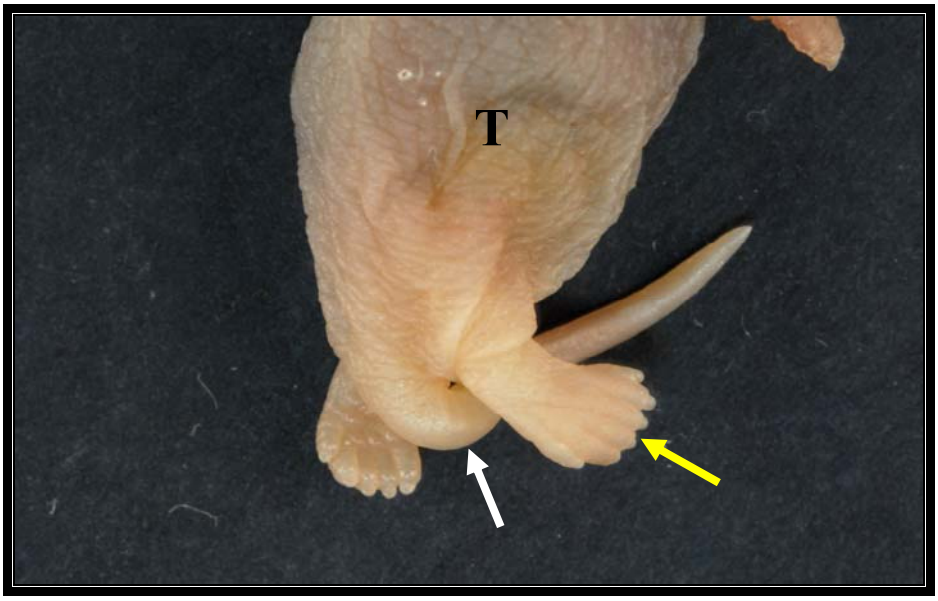
الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	العدد = ٢٢ ١ ـ التواء الذيل . ٢ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . ٣ ـ التحام بين بعض أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . ٤ ـ التواء بعض الأصابع في الأطراف الخلفية . ٥ ـ زيادة أصبع واحد من أصابع الأطراف الخلفية اليسرى و/أو اليمنى . (راجع الأشكال رقم ٤٨ ، ٥٢ ، ٥٤) .
١,٢٥	لم يتم الحصول على أية ولائد حية .
٢,٥	لم يتم الحصول على أية ولائد حية .
٢,٥ (مرة واحدة)	العدد = ٢٠ ١ ـ التواء الذيل . ٢ ـ زيادة أصبع واحد من أصابع الأطراف الخلفية اليسرى و/أو اليمنى . (راجع الأشكال رقم ٥٠ ، ٥١ ، ٥٤) .

جدول رقم (٣٢) : ملخص للتشوهات المختلفة التي أحدثها عقار الجيمستابين على الولائد المتحصل عليها من أمهات تمت معاملتها بجرعات مختلفة في اليوم الثاني عـشر (D_{12}) من الحمل .

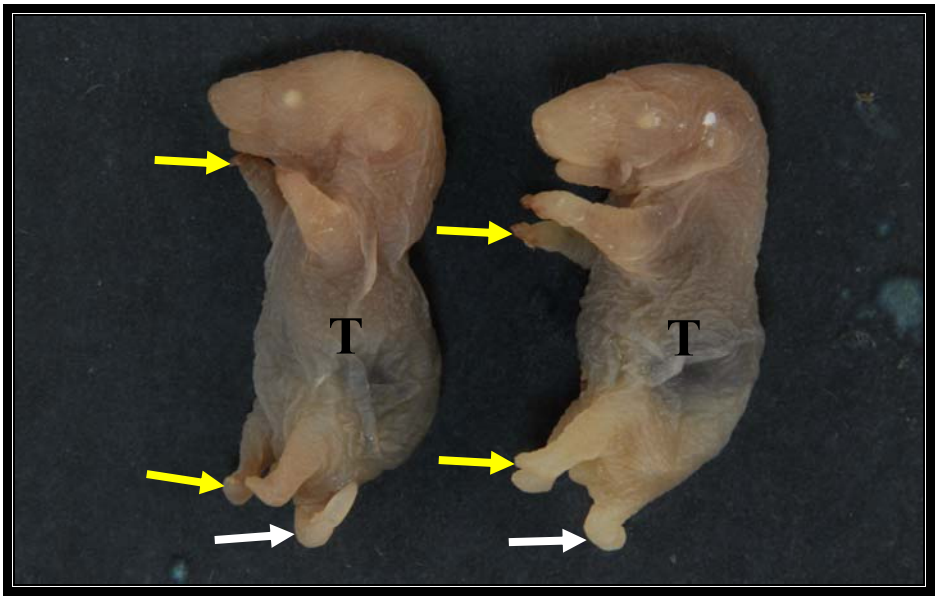
الجرعة (مجم/كجم)	أنواع التشوهات
٠,٦٢٥	لا توجد تشوهات في الولائد .
١,٢٥	العدد = ١٢ ١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . (راجع الأشكال رقم ٤٩ ، ٥٣ ، ٥٤) .
٢,٥	العدد = ١٣ ١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . ماتت كلها بعد يوم واحد من ولادتها (راجع الشكلين رقم ٤٦ ، ٤٧) .
٢,٥ (مرة واحدة)	العدد = ٧ ١ ـ التواء الذيل وقصره . ٢ ـ نقص في عدد أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . ٣ ـ التحام بين بعض أصابع الأطراف الأمامية و/أو الخلفية . (راجع الشكل رقم ٤٥) .



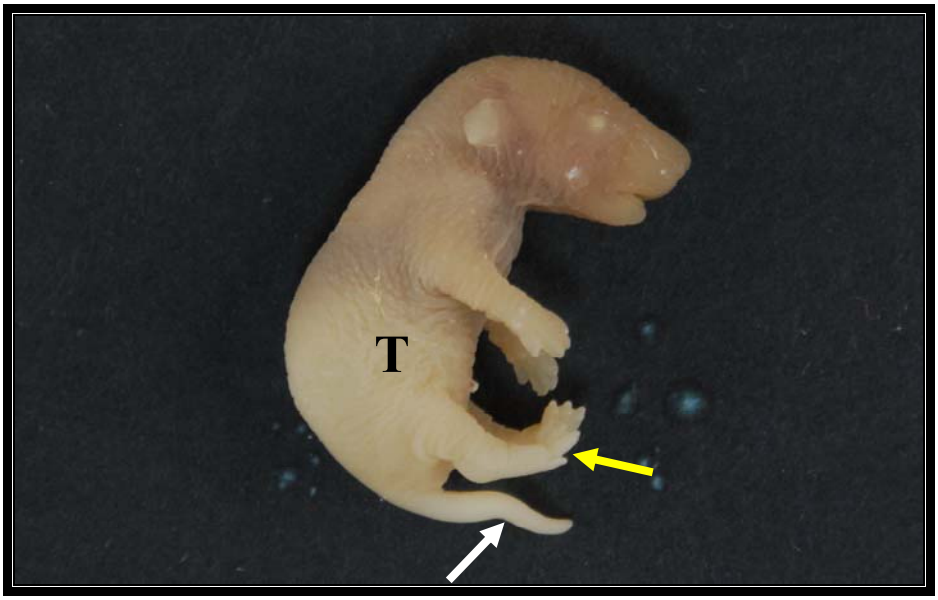
شكل رقم (٤٣) : صورة لوليد (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن من حملها. لاحظ الشفة وسقف الحلق المشقوقين .



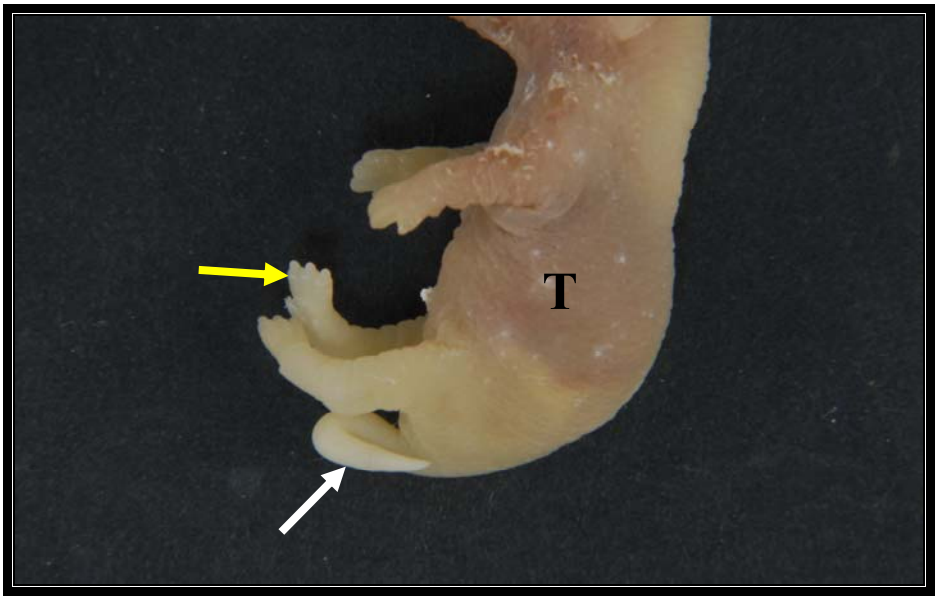
شكل رقم (٤٤) : صورة لوليد (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتهـا بالجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثامن مـن حملها . لاحظ زيادة أصابع الطرف الخلفي والتواء الذيل .



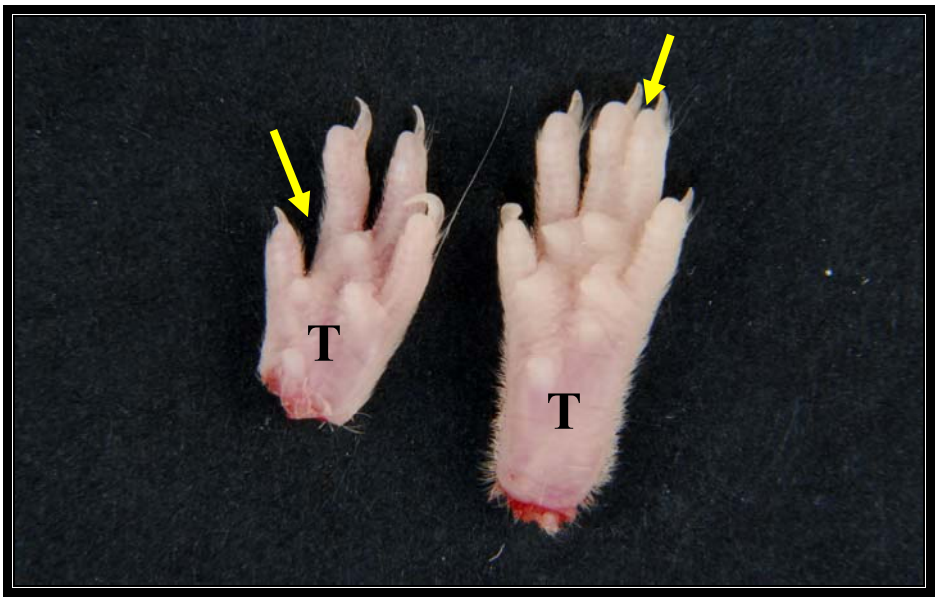
شكل رقم (٤٥) : صورة لوليدين (T) تم الحصول عليهما من أنثى تمت معاملتها بالجرعـة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها . لاحظ نقص الأصابع في الأطـراف الأمامية والخلفية وقصر والتواء الذيل .



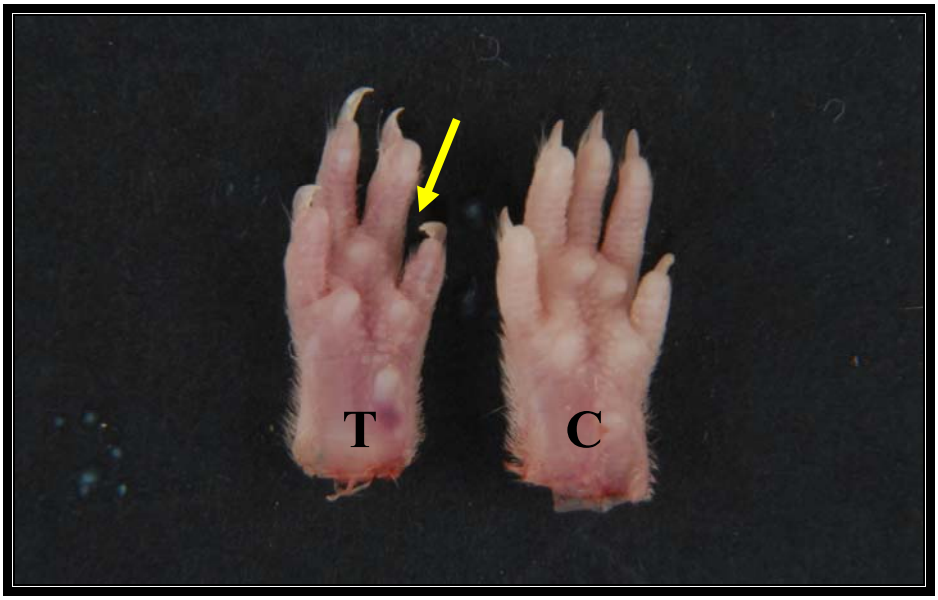
شكل رقم (٤٦) : صورة لوليد (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثـاني عـشر مـن حملها . لاحظ نقص الأصابع في الأطراف الخلفية والتواء الذيل .



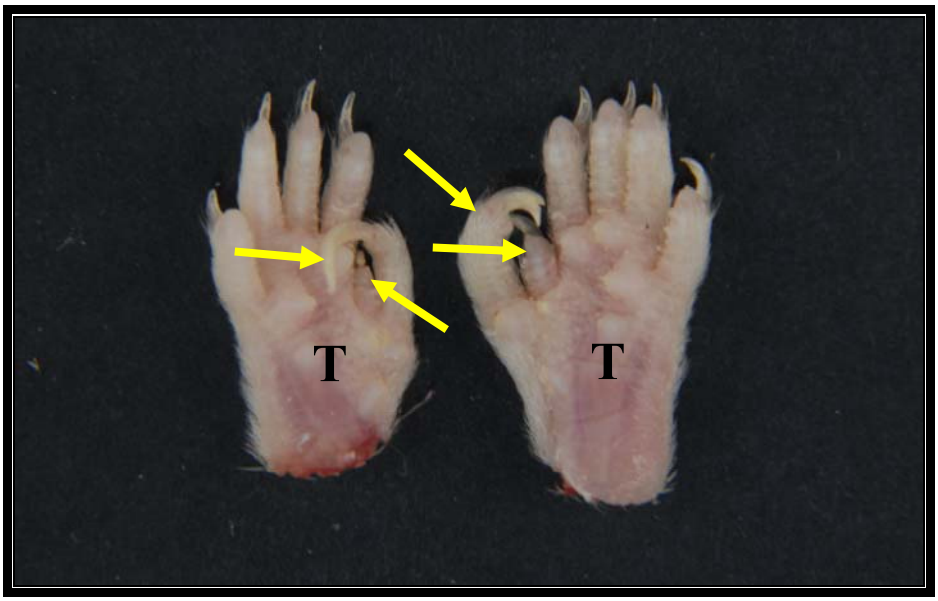
شكل رقم (٤٧) : صـورة لوليد (T) تم الحصول عليه من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها. لاحظ نقص الأصابع في الأطراف الخلفية والتواء الذيل .



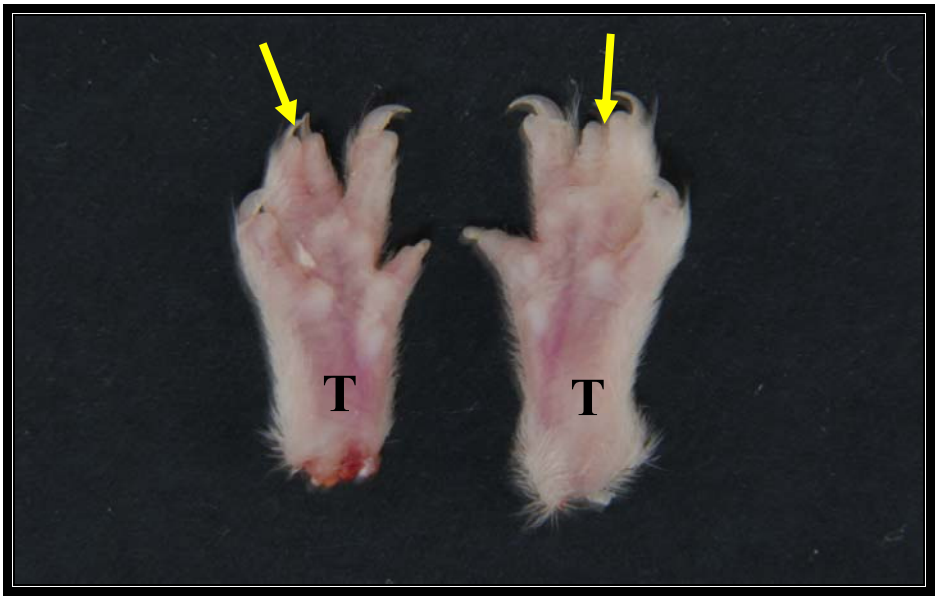
شكل رقم (٤٨) : صورة لأصابع الطرف الخلفي في حيوان بالغ (T) من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم العاشـر مـن حملها . لاحظ نقص بعض الأصابع والتحامها .



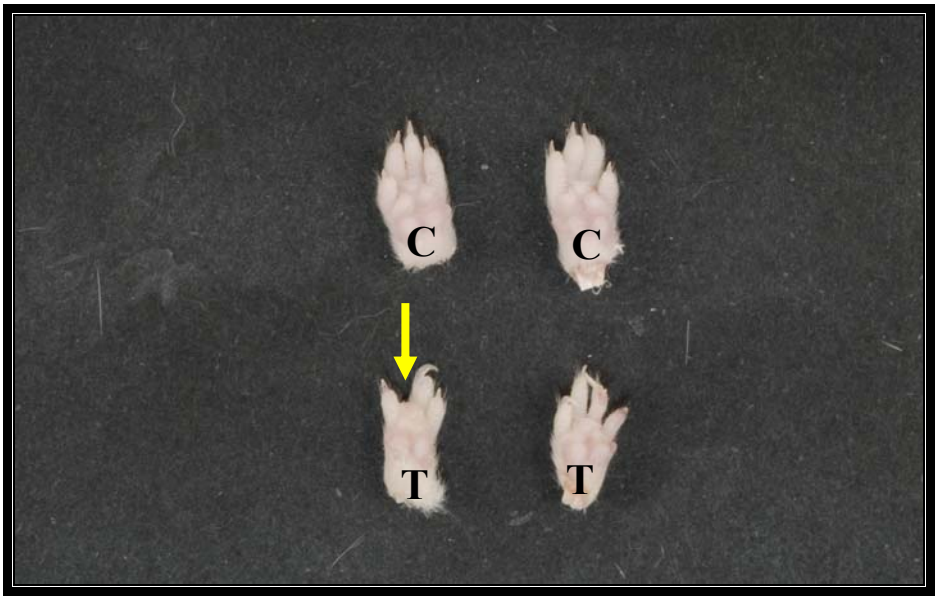
شكل رقم (٤٩) : صورة لأصابع الطرف الخلفي في حيوان بالغ (T) من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها مقارنة بأصابع من المجموعة الضابطة (C). لاحظ نقص الأصابع.



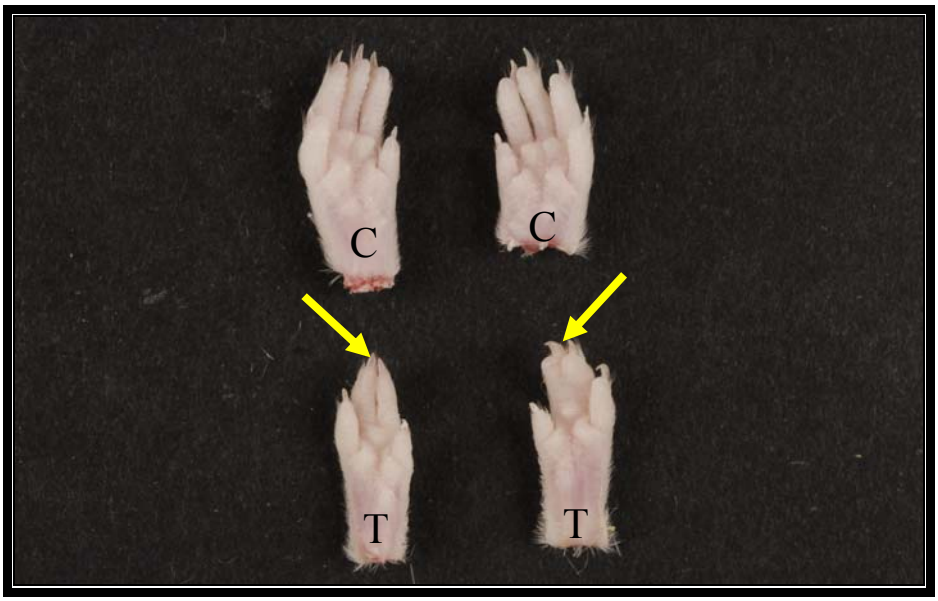
شكل رقم (٥٠) : صورة لأصابع الطرف الخلفي في حيوان بالغ (T) من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين فـي اليـوم العاشر من حملها . لاحظ التواء وزيادة الأصابع .



شكل رقم (٥١) : صورة لأصابع الطرف الخلفي في حيوان بالغ (T) من أنثى تمت معاملتها بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين فـي اليـوم العاشر من حملها . لاحظ التحام الأصابع .



شكل رقم (٥٢) : صورة لأصابع الأطراف الأمامية لحيوانات بالغة (T) من إنـاث تمـت معاملتهن بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمـستابين فـي اليـوم العاشر من حملها . لاحظ نقص الأصابع .



شكل رقم (٥٣) : صورة لأصابع الأطراف الخلفية لحيوانات بالغة (T) من إناث تمت معاملتهن بالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها . لاحظ نقص والتحام الأصابع .

شكل رقم (٥٤) : صورة لذيول حيوانات بالغة (T) من إناث تمت معاملتهن بالجرعات ٠,٦٢٥ مجم / كجم في اليوم العاشر و٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم في اليوم العاشر و١,٢٥ مجم / كجم من عقار الجيمستابين في اليوم الثاني عشر من حملها على الترتيب . لاحظ قصر والتواء الذيول .

٤ـ٤. التأثيرات الوراثية الخلوية لعقار الجيمستابين على خلايا نخاع عظام إناث الفئران المختبرية :

توضـح بيانـات الجدول رقم (٣٣ـ٣٦) والشـكل رقم (٥٥) تـأثير الجرعات المستخدمة من الجيمستابين على المؤشر الميتوزي (Mitotic index) لخلايا نخاع عظام إناث الفئران المختبرية بعـد ١٢ أو ٢٤ أو ٤٨ سـاعة مـن المعاملة . ويتضح من هذه البيانات أن معاملة الإنـاث بـالجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ مجم/كجم من العقار قد أدتا إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسب المئوية للمؤشر الميتوزي لخلايا نخاع العظام عند كل الفتـرات الزمنيـة التـي فحصت فيها ، ولم يكن للجرعة ٠,٦٢٥ مجم/كجم أي تأثير ذي دلالـة إحـصائية على تلك النسب عند كل الفترات الزمنية التي فحصت فيها تلك الخلايـا مقارنـة بالمجموعة الضابطة .

بيانات الجدولين رقمي (٣٧ و٤٠) والأشكال رقم (٥٦ـ٥٧ ، ٦٢ـ٦٤) توضح أن معاملة الإناث بالجرعة ٢,٥ مجم/كجم من الجيمستابين قـد أدت إلـى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسب المئوية للمجموع الكلي للخلايـا الشاذة تركيبياً والنسب المئوية للمجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية مع الثغور أو بدونها بعد ١٢ ساعة من المعاملة مقارنة بالمجموعة الـضابطة . كمـا أدت المعاملة بتلك الجرعة ، أيضاً ، إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في

عـدد الخـلايا التي احتوت على أكثر من شذوذ كروموسـومي واحـد مقارنـة بالمجموعة الضابطة (راجع الشكل رقم ٦٥) .

كما توضح بيانات الجدولين رقمي (٣٨ و٤٠) والأشكال رقم (٥٨ـ٥٩ ، ٦٢ـ٦٤) أن معاملة الإناث بالجرعات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم مـن عقار الجيمستابين قد أدت إلى زيادة ذات دلالة إحصائية عاليـة ($p<0.01$) فـي النسب المئوية للمجموع الكلي للخلايا الشاذة تركيبياً والنسب المئويـة للمجمـوع الكلـي للشـذوذ الكروموسـومية التركيبية مع الثغـور أو بدونها بعد ٢٤ ساعة من المعاملة مقـارنة بالمجمـوعة الضـابطة . كما أدت المعامـلة بالجرعـة ٢,٥ مجم/كجم فقط من العقار ، كذلك ، إلى زيادة ذات دلالة إحصائية ($p<0.05$) في النسـبة المئوية للخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية (Polyploid cells) (راجع الشكل رقم ٦٦) بعد ٢٤ ساعة من المعاملة مقارنة بالمجموعة الضابطة .

أما بيانات الجدولين رقمي (٣٩ و٤٠) والأشكال رقم (٦٠ـ٦٤) فتوضح أن معاملة الإناث بالجرعة ٢,٥ مجم/كجم فقط من العقار قد أدت إلى زيـادة ذات دلالة إحصائية عالية ($p<0.01$) في النسبة المئوية للمجموع الكلي للخلايا الـشاذة تركيبياً والنسبة المئوية للمجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية مع الثغور أو بدونها بعد ٤٨ ساعة من المعاملة مقارنة بالمجموعة الضابطة .

ومن الجدير ذكره أن الشذوذ الكروموسومية التركيبية التي استحثها عقـار الجيمستابين في خـلايا نخـاع العظـام المعاملة تضمنت وبشكل رئيسي الثغور (راجـع الشـكل رقم ٦٧) والكسور (راجع الشكلين رقم ٦٨ ، ٧٠) والقطع (راجع الشكلين رقم ٦٩ ، ٧٠) والانتقاص (راجع الشكل رقم ٧١) والالتحـام السنترومير ي (راجع الشكل رقم ٧٢) والانفصال السنترومير ي (راجع الـشكل رقم ٧٣) وعدداً قليلاً جداً من الكروموسومات المنسحقة (راجع الشكل رقم ٧٤). ولقد كانت الثغور هي السـائدة (عند كل الجرعات) تلاها الترهل السنترومير ي (عند الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم) بعد ١٢ ساعة من المعاملـة . لكـن الترهـل السنترومير ي كان هو السائد (عند كل الجرعات) تـلاه الثغـور (عنـد كـل الجرعـات) بعد ٢٤ ساعـة من المعاملة . بينما كانت الثغـ ـور هي السـائدة (عند الجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ مجم/كجم) تـلاها الترهـ ـل السـ ـ ـنترومير ي (عند كل الجرعات) ثم القطـع (عند الجرعتين ١,٢٥ و ٢,٥ مجم/كجم) بعـد ٤٨ ساعة من المعاملة . أي أن الثغور كانت هي السائدة بعـد ١٢ سـاعة مـن المعاملة ، بينما كانت الترهلات السنترومير ية هي السائدة بعـد ٢٤ سـاعة مـن المعاملة ، بينما كانت الثغور والترهلات السنترومير ية هي السائدة بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .

جدول رقم (٣٣) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقـار الجيمستابين على المؤشـر الميتوزي (Mitotic index) في خـلايا نخاع عظـام إنـاث السلالة SWR/J مـن الفئران المختبرية بعد ١٢ ساعة من المعاملة .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	عدد الخلايا المنقسمة	المؤشر الميتوزي (٪)
المجموعة الضابطة	٥	٥٠٠٠	٢١٤	٤,٢٨
٠,٦٢٥	٥	٥٠٠٠	١٨٨	٣,٧٦
١,٢٥	٥	٥٠٠٠	١٧٥	*٣,٥٠
٢,٥	٥	٥٠٠٠	١٦٩	*٣,٣٨

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

جدول رقم (٣٤) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقـار الجيمستابين على المؤشـر الميتوزي (Mitotic index) في خـلايا نخـاع عظام إنـاث السلالة SWR/J مـن الفئران المختبرية بعد ٢٤ ساعة من المعاملة .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	عدد الخلايا المنقسمة	المؤشر الميتوزي (٪)
المجموعة الضابطة	٥	٥٠٠٠	٢١٤	٤,٢٨
٠,٦٢٥	٥	٥٠٠٠	١٨٢	٣,٦٤
١,٢٥	٥	٥٠٠٠	١٧٦	*٣,٥٢
٢,٥	٥	٥٠٠٠	١٧٥	*٣,٥٠

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

جدول رقم (٣٥) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقـار الجيمستابين على المؤشـر الميتوزي (Mitotic index) في خـلايا نخـاع عظام إنـاث السلالة SWR/J مـن الفئران المختبرية بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .

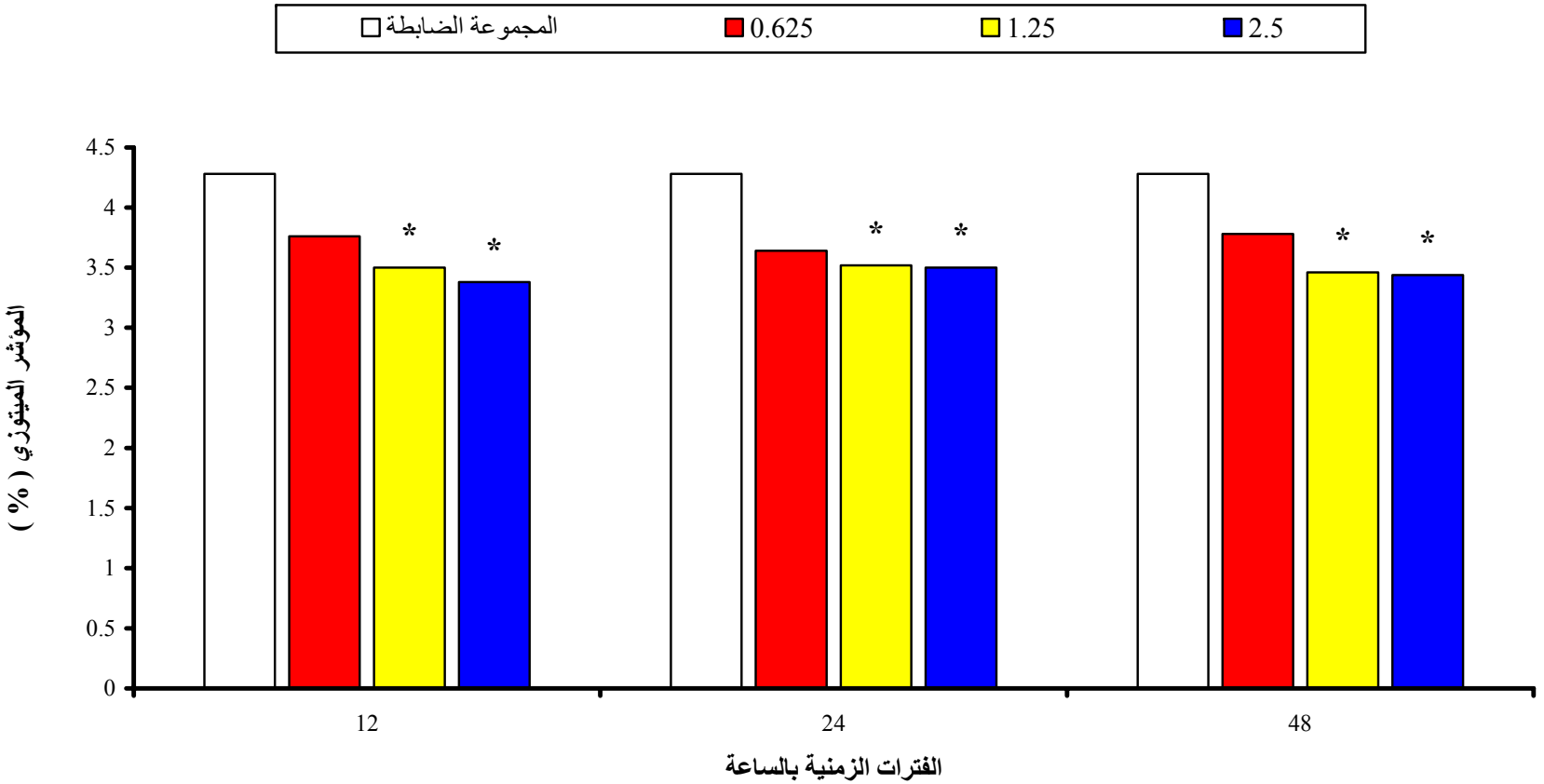
الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	عدد الخلايا المنقسمة	المؤشر الميتوزي (٪)
المجموعة الضابطة	٥	٥٠٠٠	٢١٤	٤,٢٨
٠,٦٢٥	٥	٥٠٠٠	١٨٩	٣,٧٨
١,٢٥	٥	٥٠٠٠	١٧٣	*٣,٤٦
٢,٥	٥	٥٠٠٠	١٧٢	*٣,٤٤

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

جدول رقم (٣٦) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقـار الجيمستابين على المؤشـر الميتوزي (Mitotic index) في خـلايا نخـاع عظام إنـاث السلالة SWR/J مـن الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	المؤشر الميتوزي (٪) بعد ..... (ساعة)		
			١٢	٢٤	٤٨
المجموعة الضابطة	٥	٥٠٠٠	٤,٢٨	٤,٢٨	٤,٢٨
٠,٦٢٥	١٥	١٥٠٠٠	٣,٧٦	٣,٦٤	٣,٧٨
١,٢٥	١٥	١٥٠٠٠	*٣,٥٠	*٣,٥٢	*٣,٤٦
٢,٥٠	١٥	١٥٠٠٠	*٣,٣٨	*٣,٥٠	*٣,٤٤

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .



شكل (٥٥) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على المؤشر الميتوزي في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .

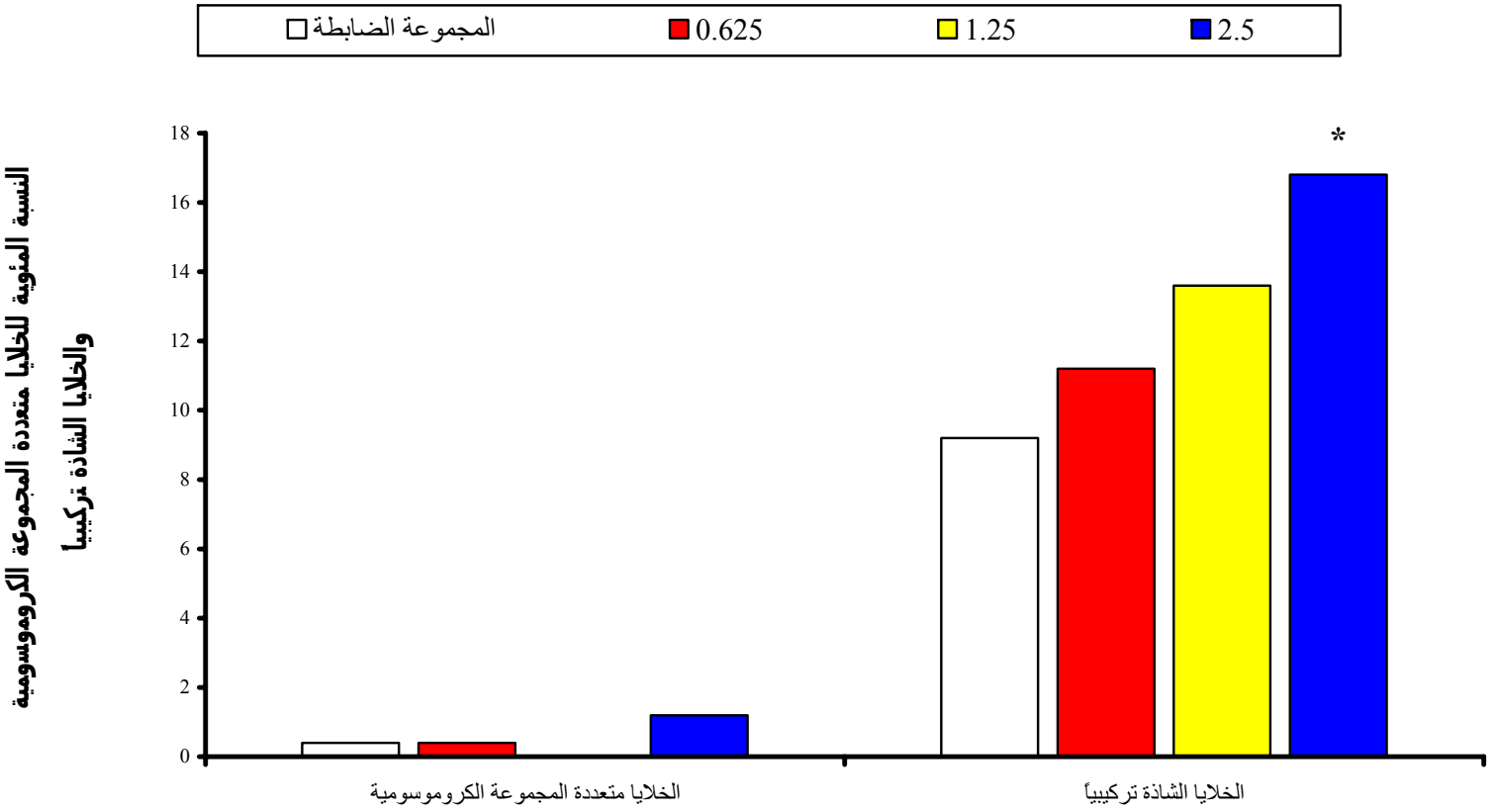
جدول رقم (٣٧) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ ساعة من المعاملة .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	الخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية (Polyploid cells)		الخلايا الشاذة تركيبياً			أعداد وأنواع الشذوذ الكروموسومية التركيبية								المجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية			
			العدد	٪	ذات شذوذ كروموسومي واحد	ذات أكثر من شذوذ كروموسومي	المجموع الكلي للخلايا	G	B	F	D	CA	CF	PC	EE	مع الثغور (G)		بدون الثغور (G)	
							العدد ٪									العدد	٪	العدد	٪
المجموعة الضابطة	٥	٢٥٠	١	٠,٤	١٩	٤	٢٣ ٩,٢	٩	١	٥	١	٣	٥	ـ	٣	٢٧	١٠,٨	١٨	٧,٢
٠,٦٢٥	٥	٢٥٠	١	٠,٤	٢٥	٣	٢٨ ١١,٢	١٧	١	٤	١	٥	٣	ـ	ـ	٣١	١٢,٤	١٤	٥,٦
١,٢٥	٥	٢٥٠	٠,٠٠	٠,٠٠	٢٨	٦	٣٤ ١٣,٦	١٢	٥	٧	ـ	١٢	٦	ـ	ـ	٤٢	١٦,٨	٣٠	١٢
٢,٥	٥	٢٥٠	٣	١,٢	٢٩	*١٣	٤٢ *١٦,٨	٢٠	١٥	٧	١	٦	٧	٢	ـ	٥٨	**٢٣,٢	٣٨	**١٥,٢

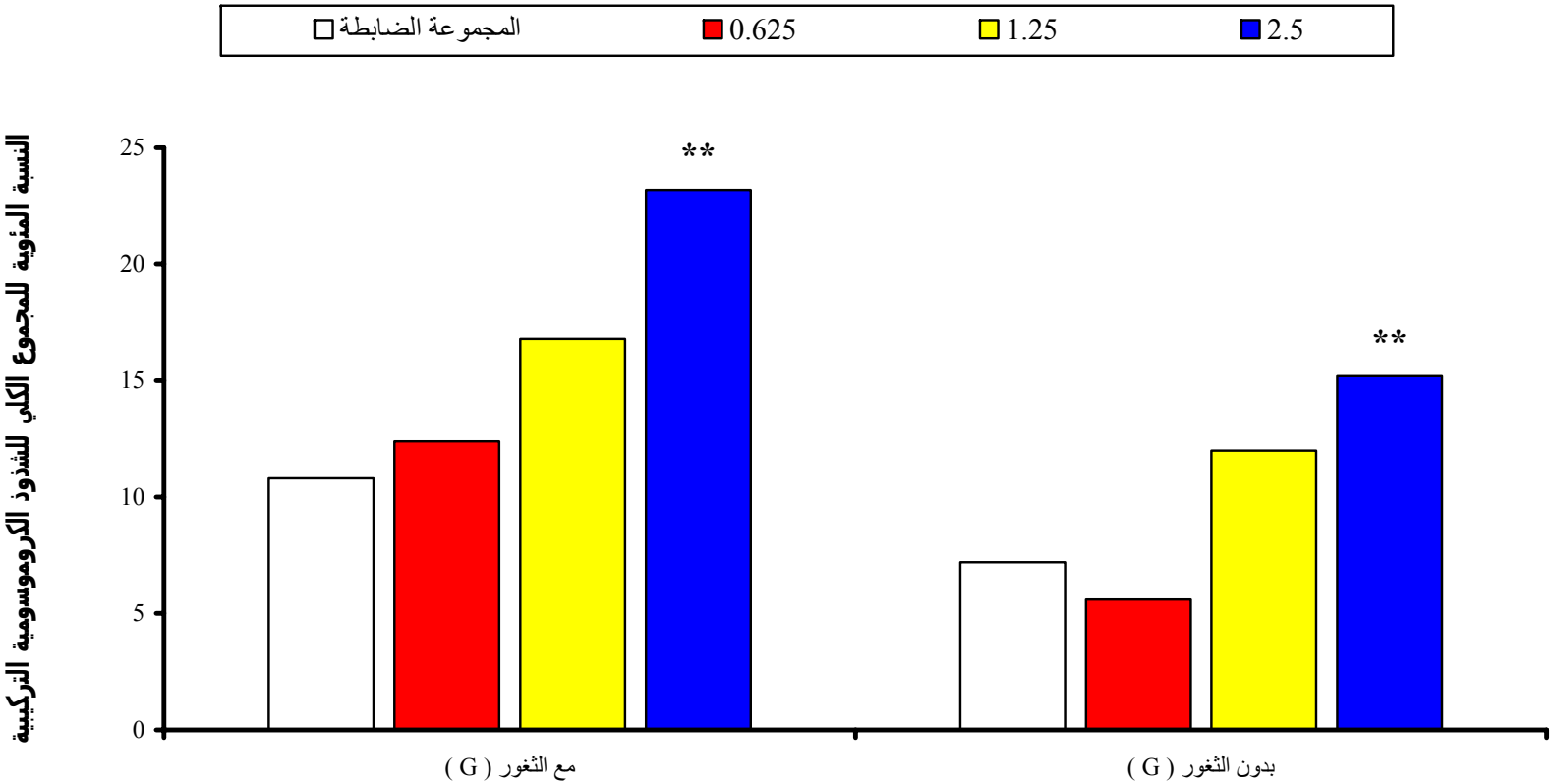
G = ثغور B = كسور F = قطع D = انتقاص CA = ترهل سنتروميري CF = التحام سنتروميري PC = كروموسومات مسحوقة EE = اتحاد الأطراف

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



شكل رقم (٥٦) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ ساعة من المعاملة .



شكل رقم (٥٧) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية التركيبية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ ساعة من المعاملة .

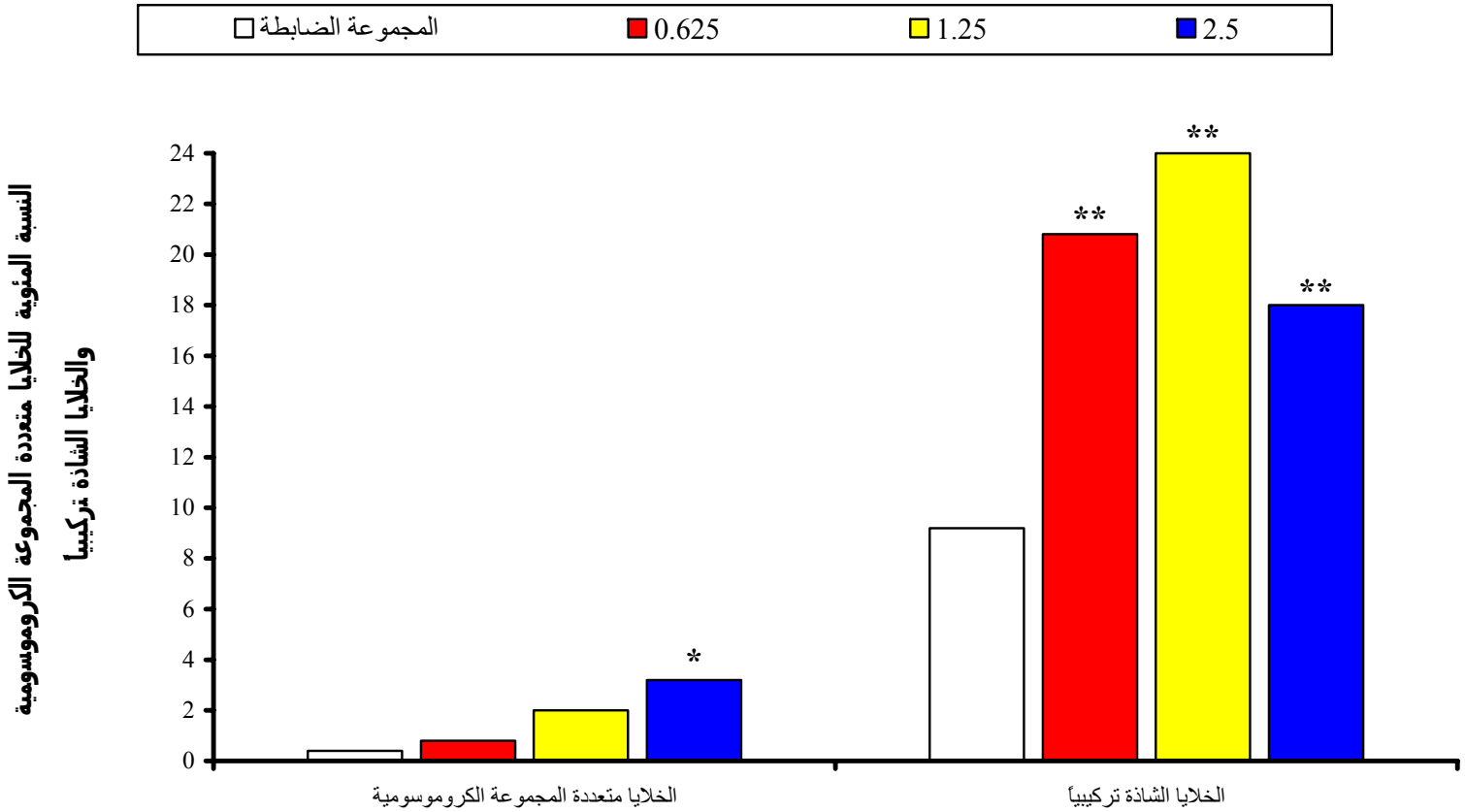
جدول رقم (٣٨) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٢٤ ساعة من المعاملة .

الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	الخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية (Polyploid cells)		الخلايا الشاذة تركيبياً			أعداد وأنواع الشذوذ الكروموسومية التركيبية							المجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية			
			العدد	٪	ذات شذوذ كروموسومي واحد	ذات أكثر من شذوذ كروموسومي	المجموع الكلي للخلايا								مع الثغور (G)		بدون الثغور (G)	
							العدد	٪	G	B	F	D	CA	CF	PC	EE	العدد	٪	العدد	٪
المجموعة الضابطة	٥	٢٥٠	١	٠,٤	١٩	٤	٢٣	٩,٢	٩	١	٥	١	٣	٥	ـ	٣	٢٧	١٠,٨	١٨	٧,٢
٠,٦٢٥	٥	٢٥٠	٢	٠,٨	٤٦	٦	٥٢	**٢٠,٨	١٥	٤	٤	١	٣٤	١	١	ـ	٦٠	**٢٤,٠	٤٥	**١٨,٠
١,٢٥	٥	٢٥٠	٥	٢,٠	٥٤	٦	٦٠	**٢٤,٠	١٧	٦	٧	ـ	٢٨	٢	٧	١	٦٨	**٢٧,٢	٥١	**٢٠,٤
٢,٥	٥	٢٥٠	٨	*٣,٢	٤٣	٢	٤٥	**١٨,٠	٦	٣	٤	١	٢٨	١	٤	ـ	٤٧	*١٨,٨	٤١	**١٦,٤

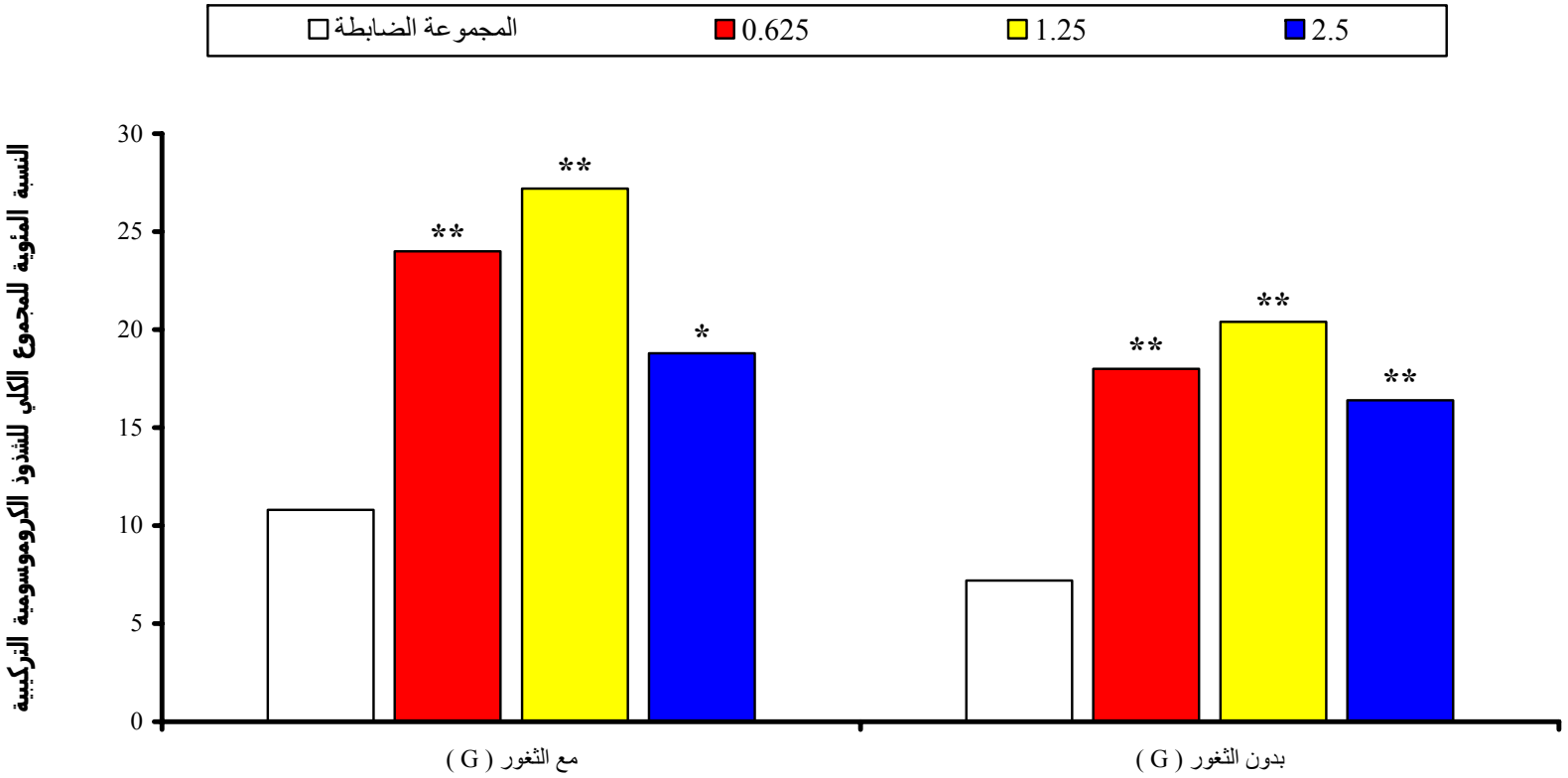
G = ثغور B = كسور F = قطع D = انتقاص CA = ترهل سنتروميري CF = التحام سنتروميري PC = كروموسومات مسحوقة EE = اتحاد الأطراف

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



شكل رقم (٥٨) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٢٤ ساعة من المعاملة .



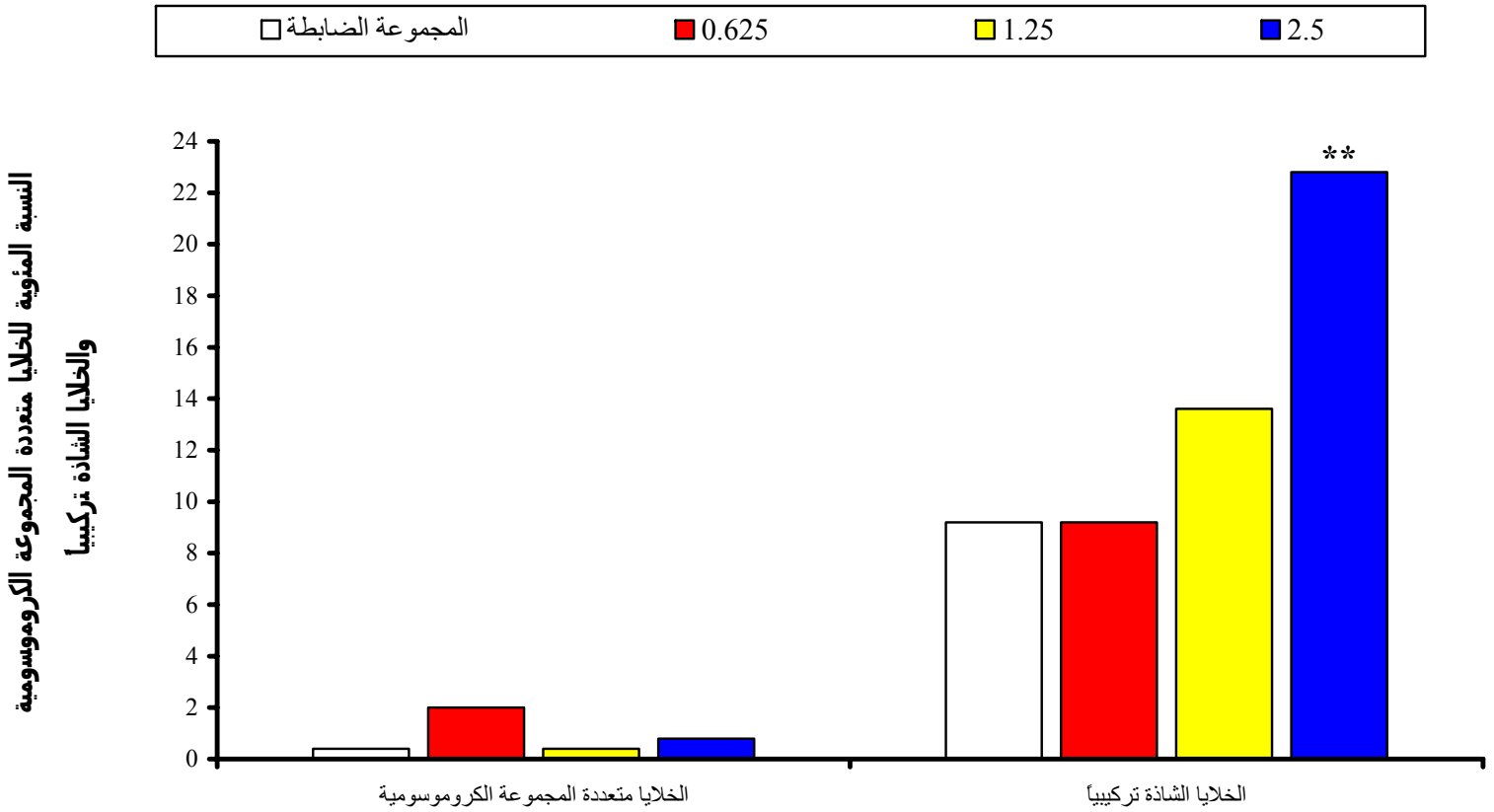
شكل رقم (٥٩) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية التركيبية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٢٤ ساعة من المعاملة .

جدول رقم (٣٩) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .

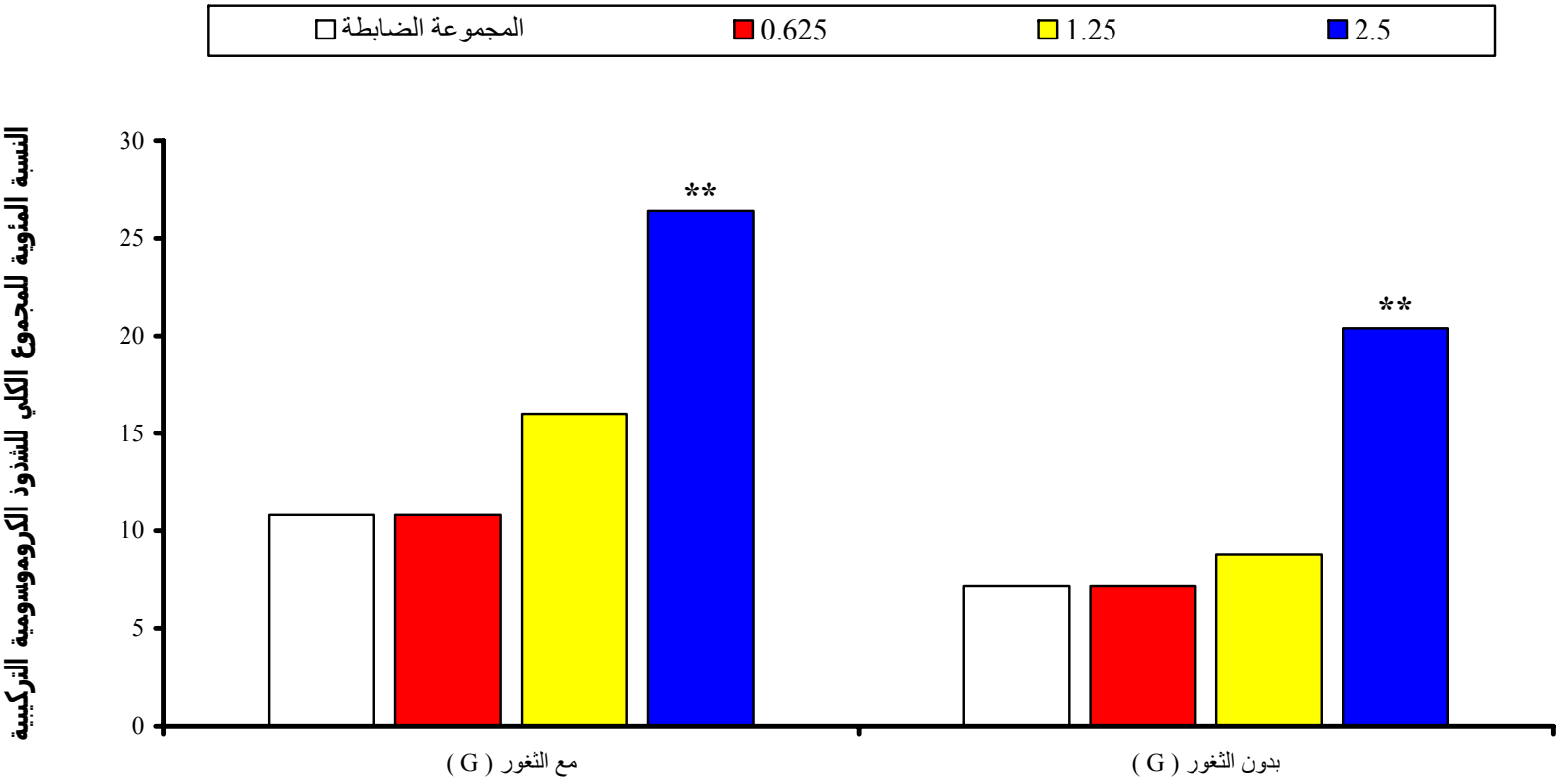
الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	الخلايا متعددة المجموعة الكرموسومية (Polyploid cells)		الخلايا الشاذة تركيبياً			أعداد وأنواع الشذوذ الكروموسومية التركيبية								المجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية			
			العدد	٪	ذات شذوذ كروموسومي واحد	ذات أكثر من شذوذ كروموسومي	المجموع الكلي للخلايا									مع الثغور (G)		بدون الثغور (G)	
							العدد	٪	G	B	F	D	CA	CF	PC	EE	العدد	٪	العدد	٪
المجموعة الضابطة	٥	٢٥٠	١	٠,٤	١٩	٤	٢٣	٩,٢	٩	١	٥	١	٣	٥	ـ	٣	٢٧	١٠,٨	١٨	٧,٢
٠,٦٢٥	٥	٢٥٠	٥	٢	١٩	٤	٢٣	٩,٢	٩	١	٥	١	٨	٣	ـ	ـ	٢٧	١٠,٨	١٨	٧,٢
١,٢٥	٥	٢٥٠	١	٠,٤	٢٨	٦	٣٤	١٣,٦	١٨	ـ	٩	ـ	٨	٢	ـ	٣	٤٠	١٦	٢٢	٨,٨
٢,٥	٥	٢٥٠	٢	٠,٨	٥٠	٧	٥٧	**٢٢,٨	١٥	١٠	١٠	٢	١٩	٦	ـ	٤	٦٦	**٢٦,٤	٥١	**٢٠,٤

G = ثغور B = كسور F = قطع D = انتقاص CA = ترهل سنتروميري CF = التحام سنتروميري PC = كروموسومات مسحوقة EE = اتحاد الأطراف

** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



شكل رقم (٦٠) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .



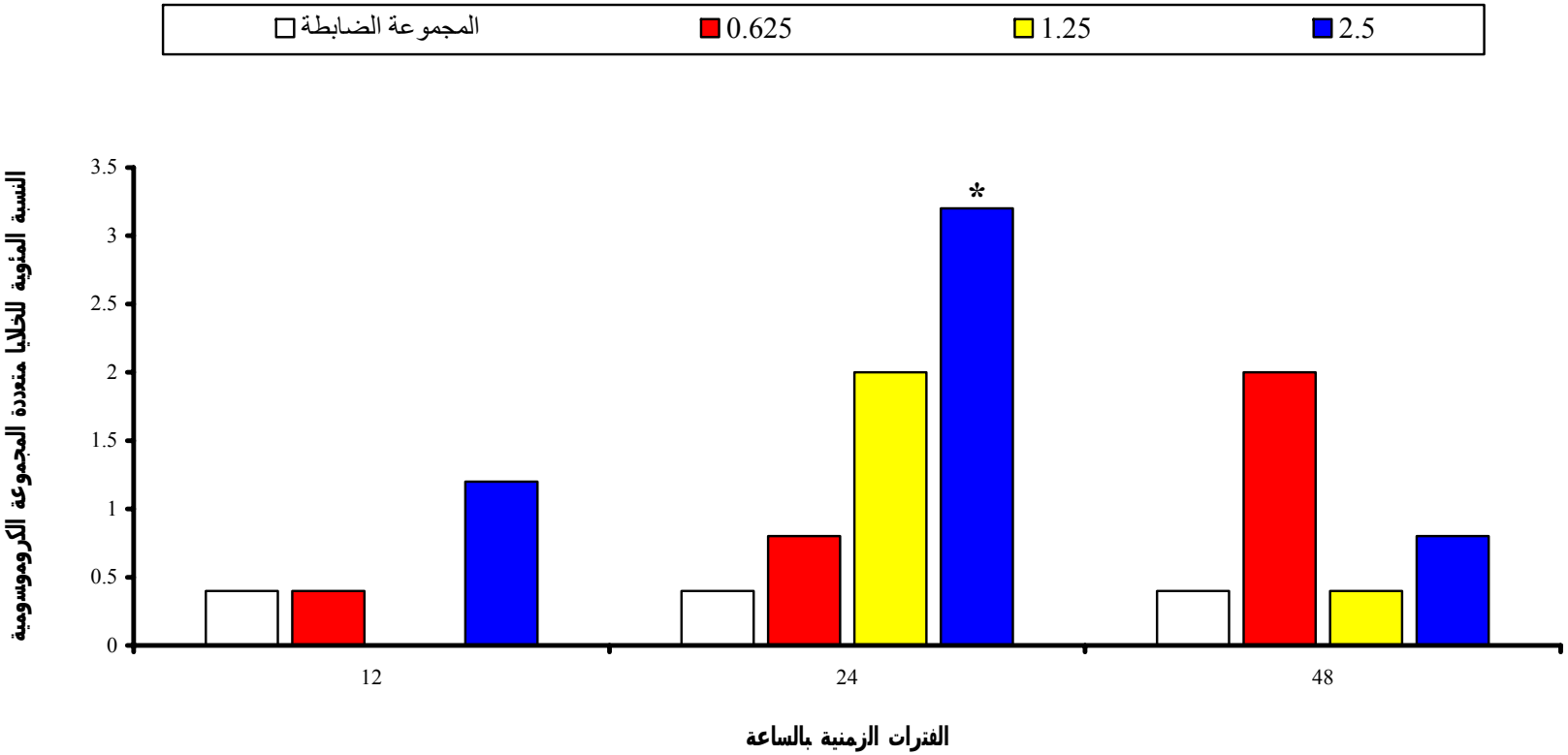
شكل رقم (٦١) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية التركيبية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ٤٨ ساعة من المعاملة .

جدول رقم (٤٠) : تأثير الجرعـات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إنـاث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ و٢٤ و٤٨ ساعة من المعاملة .

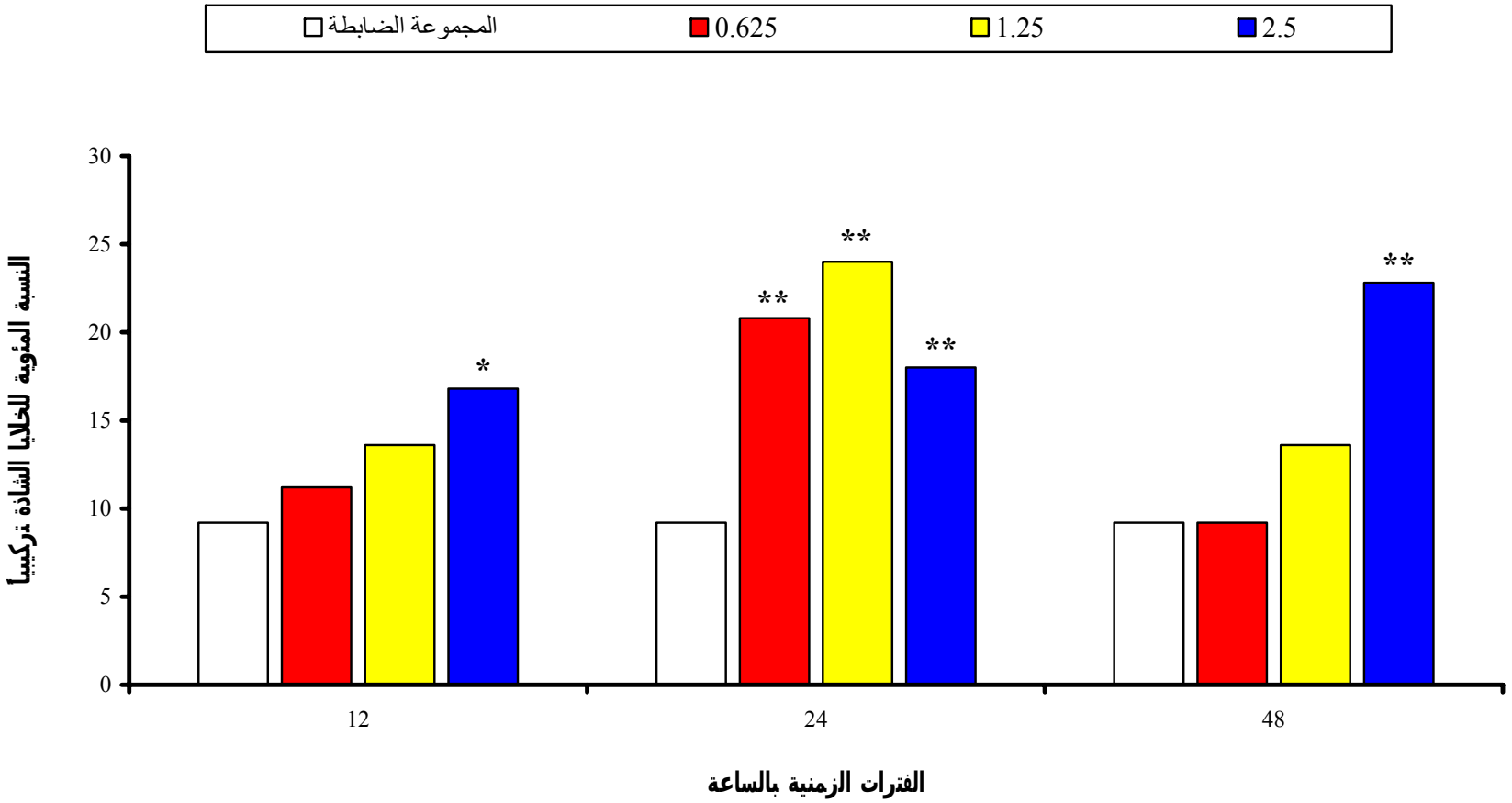
الجرعة (مجم/كجم)	عدد الإناث المستخدمة	عدد الخلايا المفحوصة	الخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية (٪)			الخلايا الشاذة تركيبياً (٪)			المجموع الكلي للشذوذ الكروموسومية التركيبية (٪)					
			١٢	٢٤	٤٨	١٢	٢٤	٤٨	مع الثغور (G)			بدون الثغور (G)		
									١٢	٢٤	٤٨	١٢	٢٤	٤٨
المجموعة الضابطة	٥	٢٥٠	٠,٤	٠,٤	٠,٤	٩,٢	٩,٢	٩,٢	١٠,٨	١٠,٨	١٠,٨	٧,٢	٧,٢	٧,٢
٠,٦٢٥	١٥	٧٥٠	٠,٤	٠,٨	٢,٠	١١,٢	**٢٠,٨	٩,٢	١٢,٤	**٢٤,٠	١٠,٨	٥,٦	**١٨,٠	٧,٢
١,٢٥	١٥	٧٥٠	٠,٠٠	٢,٠٠	٠,٤	١٣,٦	**٢٤,٠	١٣,٦	١٦,٨	**٢٧,٢	١٦,٠	١٢,٠	**٢٠,٤	٨,٨
٢,٥	١٥	٧٥٠	١,٢	*٣,٢	٠,٨	*١٦,٨	**١٨,٠	**٢٢,٨	**٢٣,٢	**١٨,٨	**٢٦,٤	**١٥,٢	**١٦,٤	**٢٠,٤

* الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.05$) .

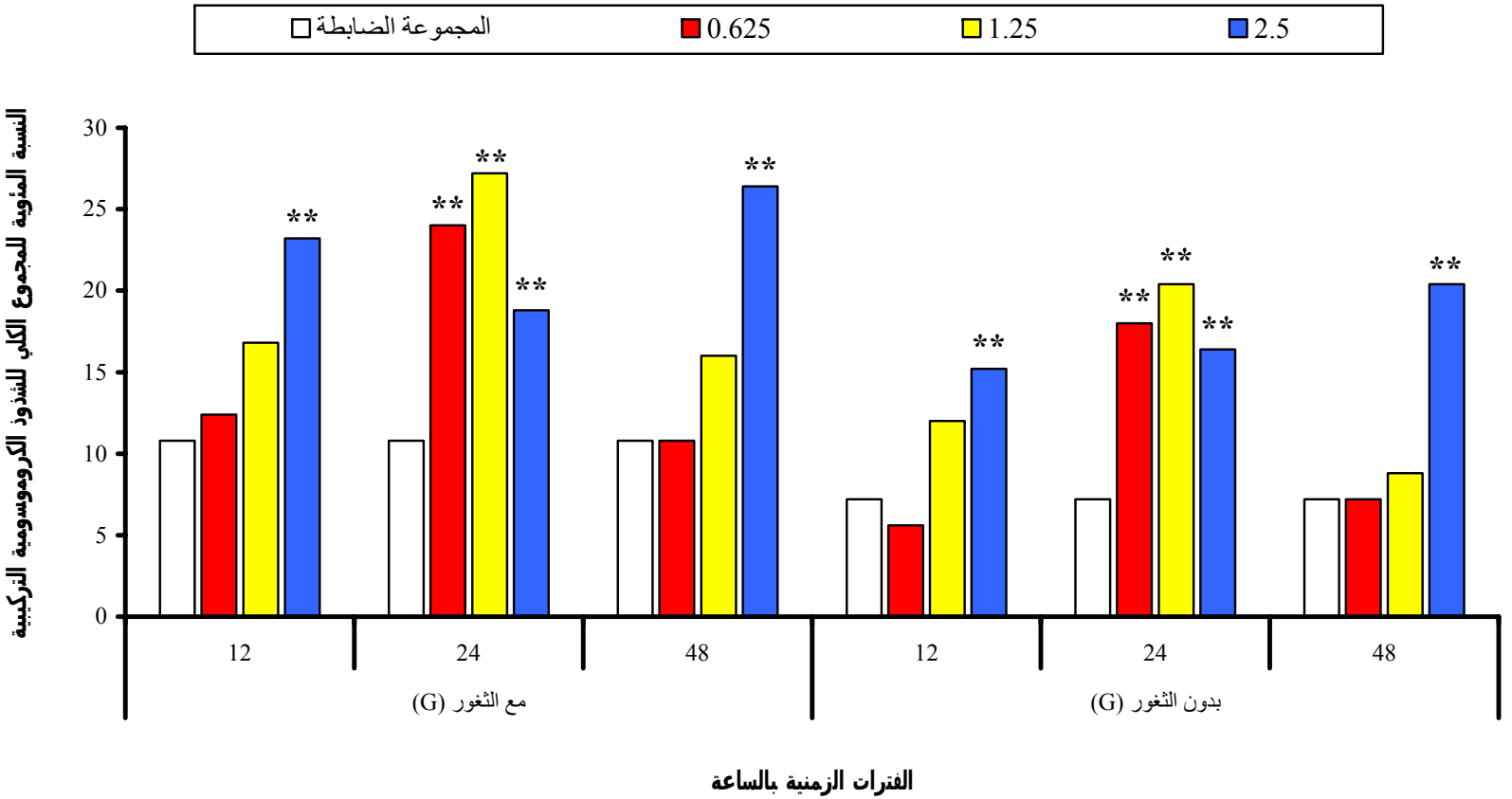
** الاختلافات ذات دلالة إحصائية عن المجموعة الضابطة عند المستوى ($p<0.01$) .



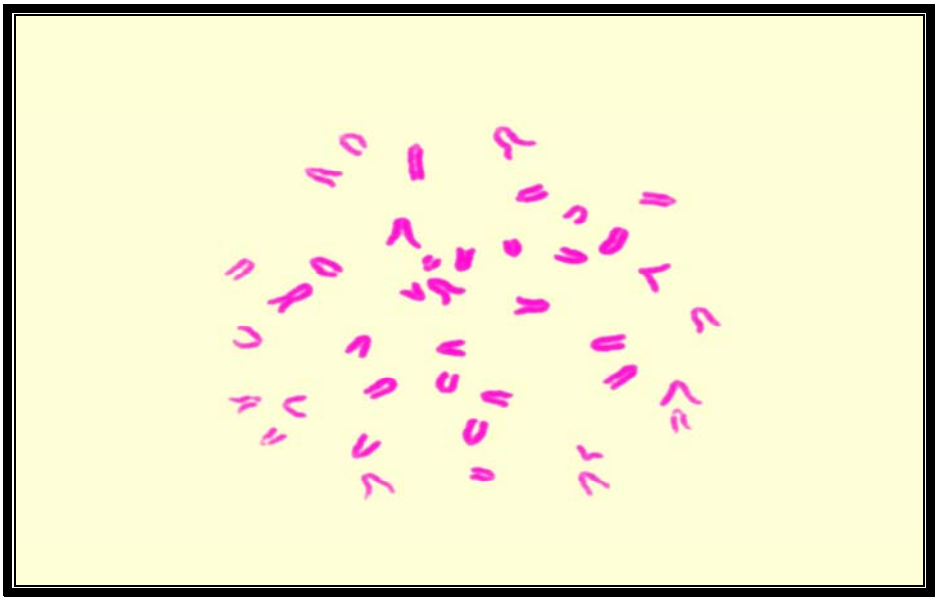
شكل رقم (٦٢) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الخـلايا متعددة المجموعة الكروموسومية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .



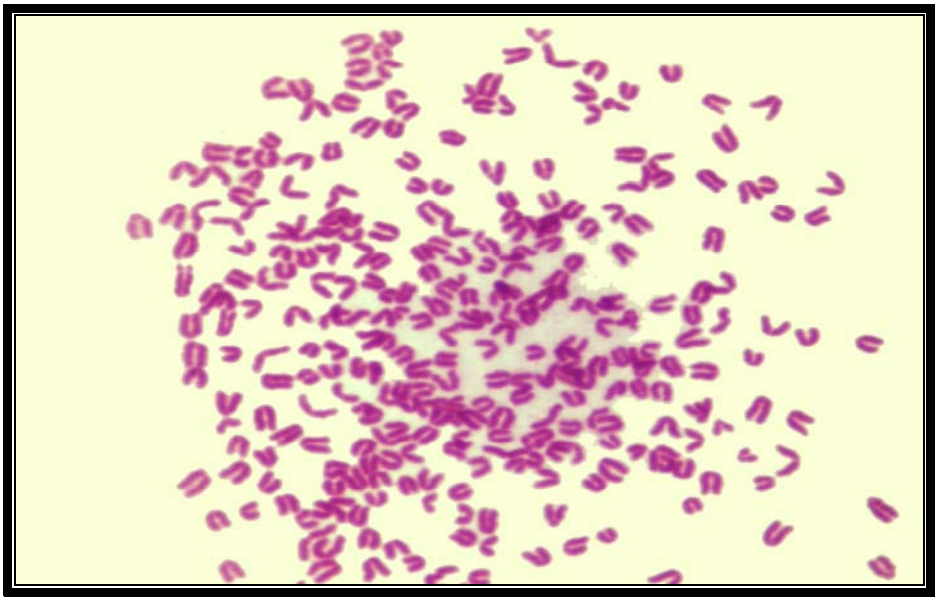
شكل رقم (٦٣) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الخلايا الشاذة تركيبياً في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .



شكل رقم (٦٤) : تأثير الجرعات المستخدمة من عقار الجيمستابين على نسبة الشذوذ الكروموسومية التركيبية في خلايا نخاع عظام إناث السلالة SWR/J من الفئران المختبرية بعد ١٢ و ٢٤ و ٤٨ ساعة من المعاملة .

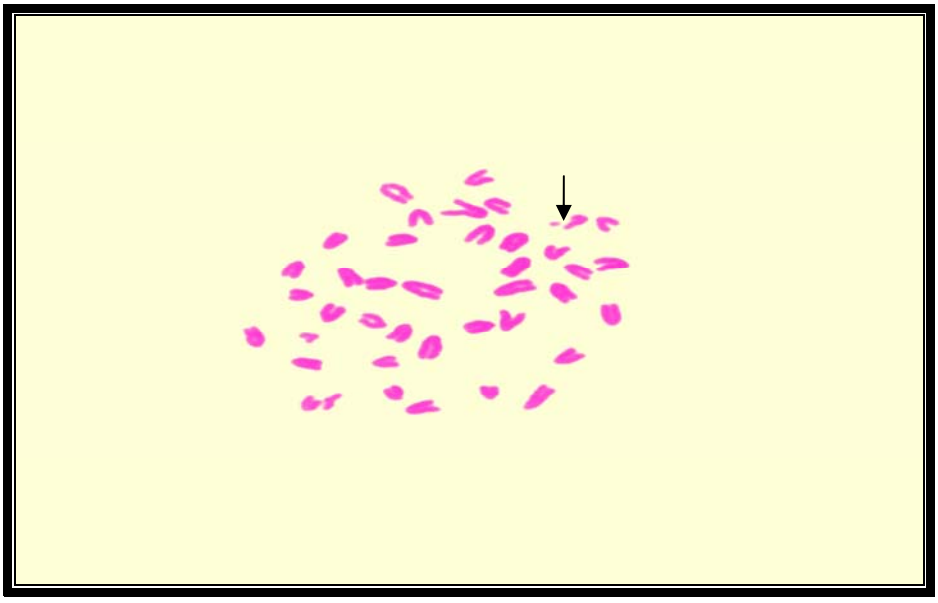


شكل رقم (٦٥) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية الطبيعية لخلايا نخاع عظم أنثى من الفئران المختبرية من المجموعة الضابطة . تم صبغ الكروموسومات بصبغة جيمزا .

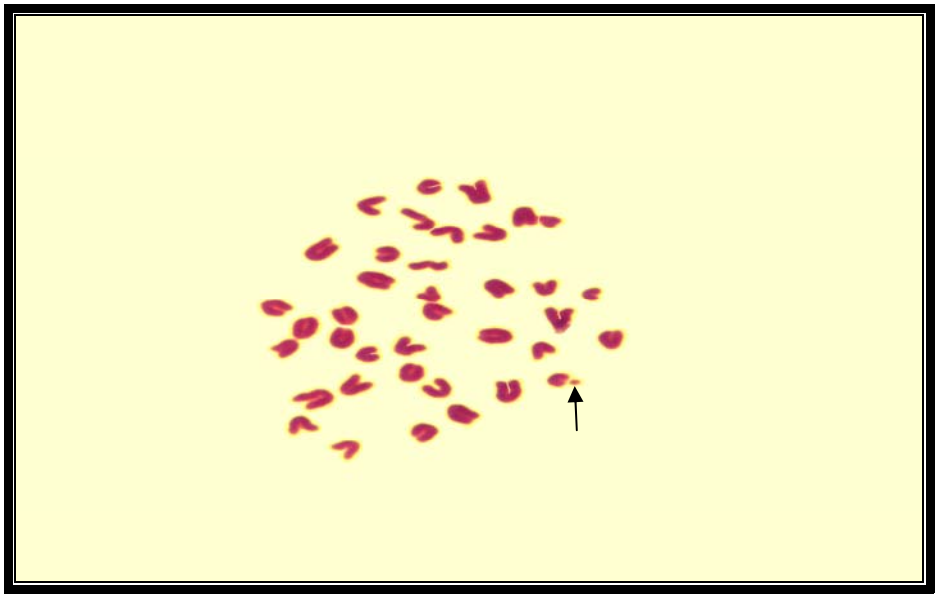


شكل رقم (٦٦) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثى من الفئران المختبرية المعاملة بالجرعة ٠,٦٢٥ مجم / كجم من عقار الجيمستابين (بعد ٢٤ ساعة) . لاحظ تعدد المجموعة الكروموسومية .

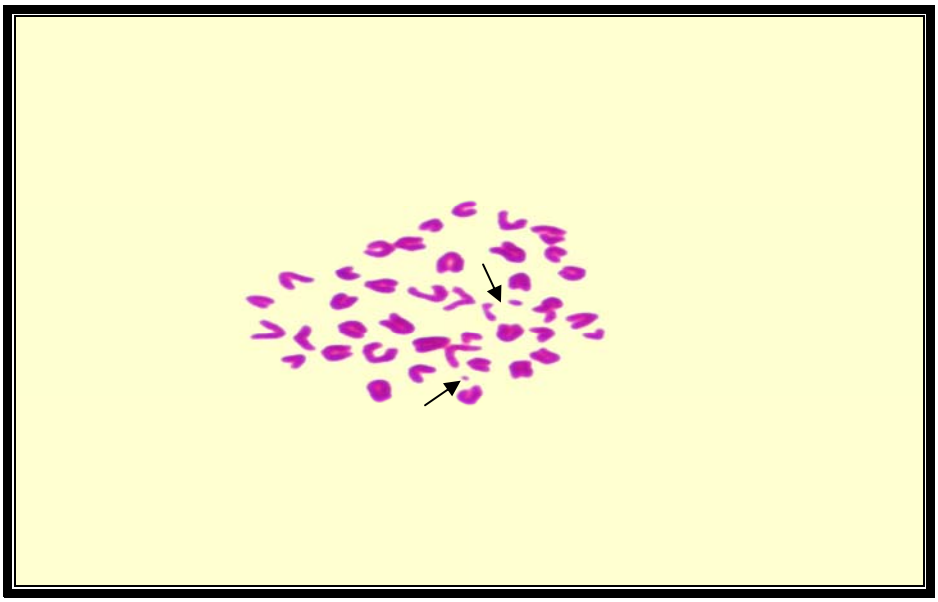
شكل رقم (٦٧) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملة بالجرعة ٠,٦٢٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ٢٤ ساعة) . لاحظ الثغر الكروماتيدي .



شكل رقم (٦٨) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملـة بالجرعـة ٢,٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ١٢ ساعة) . لاحظ الكسر الكروماتيدي .

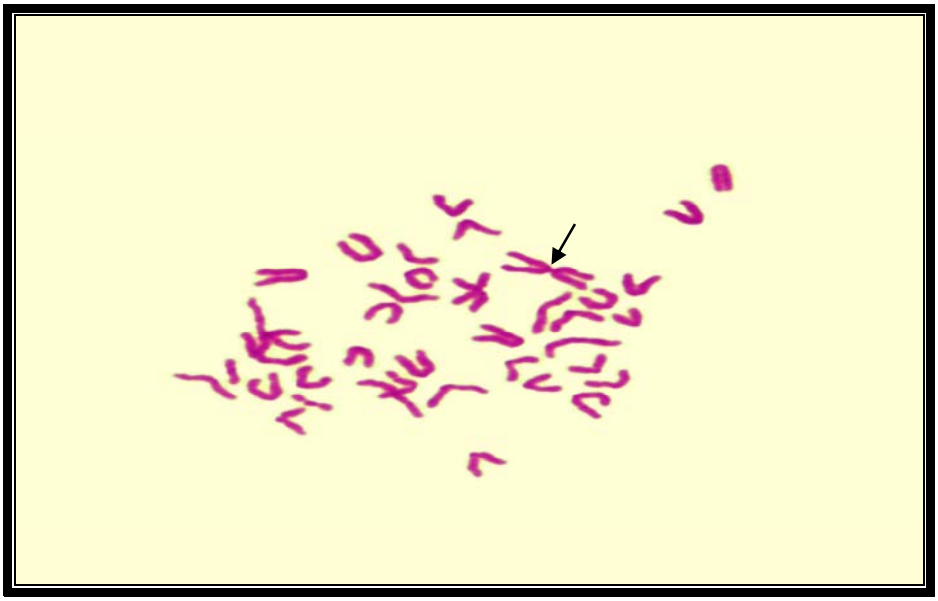


شكل رقم (٦٩) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملة بالجرعـة ١,٢٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ١٢ ساعة) . لاحظ القطعة الكروماتيدية .



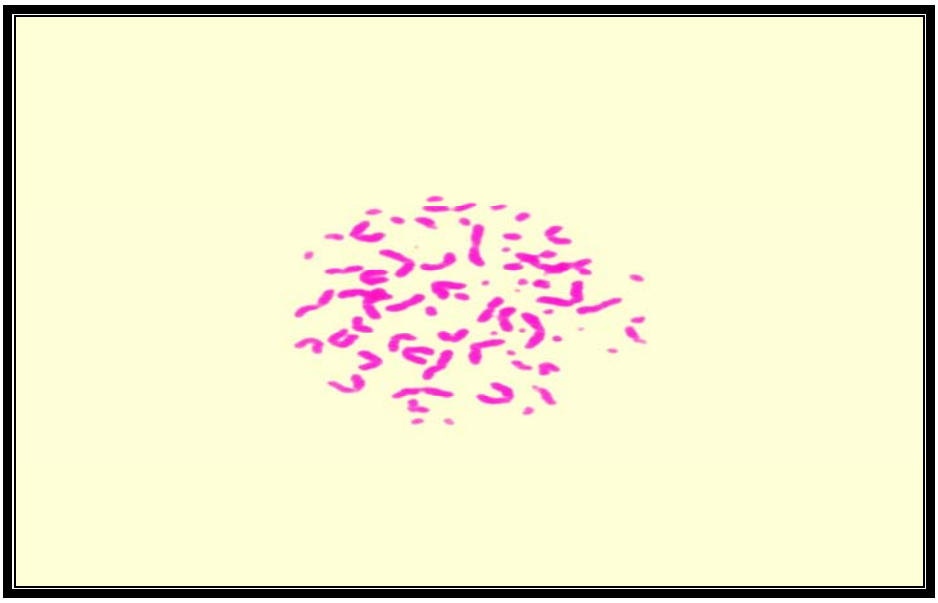
شكل رقم (٧٠) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملـة بالجرعـة ٢,٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ١٢ ساعة) . لاحظ القطعة والكسر الكروماتيدي .

شكل رقم (٧١) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملة بالجرعـة ٦,٢٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ١٢ ساعة) . لاحظ الانتقاص .



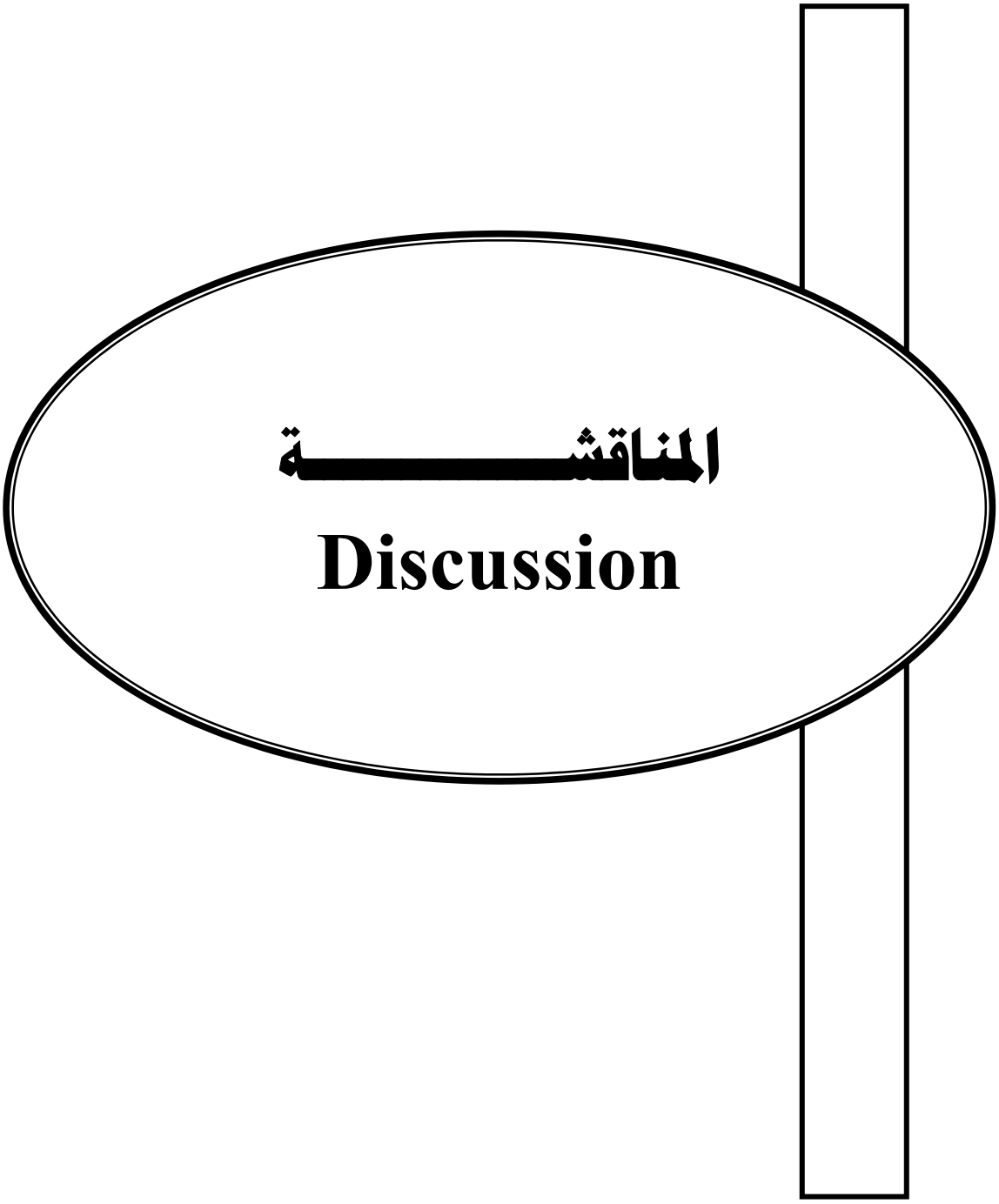
شكل رقم (٧٢) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملـة بالجرعـة ٢,٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ٢٤ ساعة) . لاحظ الالتحام السنتروميري .

شكل رقم (٧٣) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملة بالجرعـة ١,٢٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ٤٨ ساعة) . لاحظ الترهل السنتروميري .



شكل رقم (٧٤) : صورة لكروموسومات المرحلة الاستوائية لخلايا نخاع عظم أنثـى مـن الفئران المختبرية المعاملـة بالجرعـة ٢,٥ مجـم / كجـم مـن عقـار الجيمستابين (بعد ١٢ ساعة) . لاحظ الكروموسومات المنسحقة .

الفصل الخامس



٥ ـ المناقشة : Discussion

٥ـ١. المركبات السامة خلوياً وعقار الجيمستابين :

المركبات السامة خلوياً (Cytotoxic) والمركبات المبطئة لنمـو الخلايـا وتكاثرها (Cytostatic) تقتل أو تكبح نشاط الخلايا المنقسمة ، ولذلك من المتوقع أن تكون عوامل كابتة للجهاز المناعي ومشوهة . فالعقاقير المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان ، سـواء أكـانت عوامـل مؤلكلة أو مضادة لنواتج الأيـض أو كابحة للانقسـام الميتوزي ، كلها تقريباً تتـسـبب فـي إمـراض الأجـنة (Embryopathy) ويظـهر معظمـها ، أيضـاً ، خصـائص مناعيـة كابتـة (Duke , 1975) . وبالرغـم من تشـابه الخصائص الحيوية لهذه المركبـات ، إلا أنها تتباين وبشكل واسع في سميتها الخلوية تبعاً للـنظم الحيويـة التجريبيـة المستعملة . فعلى سبيل المثال ، كان لعقار Dimethylthriazene تأثير مـشوه بسيط عندما تم إعطاؤه عن طريق الجلد لإناث الجرذان في اليـوم العاشـر مـن حملها ، لكنه كان شديد التأثير التشويهي عندما أعطي في اليوم الرابع عشر مـن الحمل وبالطريقة نفسها . وفي المقابل ، كان لعقـار Diethylthriazene تـأثير مشوه عندما أعطي في اليوم العاشر ولم يكن له ذلك التأثير عندما أعطي في اليوم الرابع عشر من الحمل (Druckrey , 1973). هذه الاختلافات في الخـصائص الحيوية بين العوامل السامة خلوياً لا تعني بالضرورة وجود أية اختلافات في آلية

تأثيرها ، لكنها تعكس تباينات في خصائصها الكيموفـسيولوجية وفـي نزعتهـا الفسيولوجية . فعلى سبيل المثال ، قد تكون هناك اختلافات بينهـا فـي أنـصاف حياتها الكيميائية وتوزيعها النسيجي وأيضها والتخلص منها من الجسم وفي قـدرة الخلايا المستهدفة ، أيضاً ، على إصلاح التلف الـذي تـسببه هـذه المركبـات (Connors *et al*., 1974) . وعندما درست تلك المركبات كعوامـل مـشوهة ، وجد أن درجة وطبيعة الأضرار التي تُسببها تعتمد على عدد كبير من المتغيـرات لعل من أهمها :

١ ـ عمر الأجنة عند إعطـاء العقار وبالتالي الأعضاء الأكثـر نـشاطاً فـي الانقسامية والتمايزية .

٢ ـ الكمية الكلية للعقار المعطى وطريقة إعطائه وجرعته المستخدمة .

٣ ـ قدرة العقار على عبور المشيمة واختراق الأنسجة الجنينية .

٤ ـ قـدرة أنسجة الأم (وخاصة الكـبد) على إزالـة سمية العقار أو تحويله إلى مركب أو مركبات أيضية نشطة تشويهياً .

٥ ـ عمر النصف الحيوي والكيميائي للعقار ، وخاصة إذا كان العقار يتطلـب تنشيطاً حيوياً داخل جسم الأم .

٦ ـ قدرة الأنسجة الجنينية على إزالة سمية أو تنشيط العقار .

٧ ـ حالة الخـلايا المستهدفة بالعقار . وهذا يعتمد على وجود أو عدم وجـود هذه الخلايا في المرحلة الحساسة من دورتها خلال الفترة التي يكون فيهـا تركيز العقار سام خلوياً .

٨ ـ قـدرة الخلايا المستهدفة على إصلاح أو المعافاة من التلف السمي الخلوي للعقار .

المتغيرات السـابقة تُفسـر سـبب أو أسـباب امتلاك عامـل معـين لتأثير تشـويهي عـالٍ تحت ظروف تجريبية معينة وعـدم نشاطه من هـذه الناحية تحت ظروف تجريبية أخرى . وبالنسبة لمعظم العقاقير المضادة لنواتج الأيض ـ والتي من ضمنها عقـار الجيمسـتابين ـ والتي لابد من تنـشيطها حيوياً داخل الخلايا ، فإن نشاطها يعتمد على التوازن بين الإنزيمات المنـشطة لها والإنزيمات الكابحة لنشاط نواتجها الأيضية . كما أن معظم مضادات نواتج الأيض المشوهة هي عوامل عكوسة التأثير وتعمل وبتخصصية عند مرحلـة معينة من دورة الخلية (الفترة S) . وبسبب خصائصها هذه ، فإنها تعتـمد في تأثيرها على جدول الجرعة (Dose schedule) . ولهذا ، فـإن إعطـاء جرعـة مفـردة عالية من العقار المعين من هذه العقاقير قـد يكـون غيـر مؤثر وبدرجة شـديدة ، بينما قد يكون إعطاء جرعات صغيرة (تسـاوي في

مجملها الجرعة العالية) خلال فترة معينة من الزمن خلال الحمل أكثر تأثيراً . (Chaube and Murphy , 1968)

يعتبر التكاثر الخلوي والموت الخلوي المبرمج عمليتان حيويتان أساسـيتان تعملان معاً وبتوازن دقيق خلال التكوين الجنيني والتطور النسيجي والحفاظ على التركيب النسيجي الطبيعي . ولذلك ، فـإن أي تداخل أو تشـويش على أي منهما سوف يؤدي إلى عواقب وخيمة كالتشوهات الخلقية والموت داخل الرحم والتخلف في النمو و/أو الانتقاصات الوظيفية . وهناك العديد من العقاقـير التي تؤثر على تكاثر الخلايا وخاصة خلال التكوين الجنيني لتستحث التأثيرات المناوئة المذكورة. ومن هذه العقاقير عقار الجيمستابين الذي يكبح عملية تصنيع الدنا الخلوي خـلال الفترة S من دورة الخلية بعد فسفرته داخل الخلايا وبآليتين مختلفين :

١ ـ الإنهاء المباشـر لاستطالة جدائل الدنا النامية بعد اندماج ناتجه الأيـضي النشط الذي يدعى بالـ dFdCTP .

٢ ـ الكبح غير المباشر لعملية تـصنيع الـدنا عـن طريـق خفـض إنتـاج النيوكليوتيدات الرايبوزية منزوعة الأكسجين (dNTPs) الخلوية بوسـاطة ناتجه الأيضي النشط المسمى بالـ dFdCDP من خلال كبح نشاط إنـزيم Ribonucleotide reductase المسـؤول عن تحـ ـويل NTPs إلـى dNTPs

(Plunkett *et al*., 1989; Plunkett *et al*., 1995a; Obata *et al*., 2003; Ostruszka and Shewach , 2003; Miura and Izuta , 2004).

إن التأثير الكابح لعملية تصنيع الدنا الخلوي بوساطة عقار الجيمستابين في الخلايا النشطة ميتوزياً خلال الفترة S هو المسؤول عن تأثيراته السمية الخلوية والمـوت الخلوي المكثف والتشويش على الخلايا والأنسجة المتمايزة والتي تؤدي جميعهـا إلى حـث المـوت الجنيني والحميلي و/أو التشوهات المرافقة للمعاملة به خـلال حمل إناث القوارض في المشروع البحثـي الحـالي وفـي دراسـات سـابقة (Eudaly *et al*., 1993 ; Esumi *et al*., 1994) . ولقد أوضحت العديد مـن الدراسات أن هذا العقار يمارس نشاطه القاتل للخلايا من خلال حثه لعملية الموت الخلوي المبرمج

(Huang and Plunkett , 1995a,b ; Tolis *et al*., 1999 ; Nabhan *et al*., 2002 ; Merimsky *et al*., 2005).

٥ـ٢. تأثير عقار الجيمستابين على الإناث المعاملة :

أوضحت نتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي أن هناك انخفاضـاً ذو دلالة إحصائية في متوسطات الزيادة المكتسبة في أوزان أجسام الإناث المعاملة خـلال الأيـام ٦ و ٨ و ١٠ و ١٢ و ١٤ و ١٧ من حملها عند الجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ (مرتين) و ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من عقار الجيمستابين . وقـد يعزى هذا التأثير إلى الزيادة المشاهدة في النسبة المئوية لعدد الأجنـة الممتـصة

والحمائل الميتة وخاصة خلال الأيـام ٦ و ٨ و ١٠ من الحمل عنـد الجرعـات المذكورة . كما قد يعزى هذا التأثير إلى المعاملة بهذا العقـار وما ترتبط به مـن سمية وضغوط نفسية وتأثيرات ناخـرة في الأجهزة الهضمية للإنـاث المعاملـة . (Glinsukon *et al*., 1998)

كما أوضحت نتائج هذا الجزء أن هناك زيادة ذات دلالـة إحـصائية فـي النسبة المئوية للإناث المجهضة عند الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم في اليوم السـادس وعند الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار في اليوم الثامن أو العاشر من الحمل. وقد يعزى هذا التأثير إلى الزيادة التي سببها العقار للتقلـصات الرحميـة اللازمة لطرح الأجنة و/أو الانخفاض الذي سببه العقـار فـي عمليـة تـصنيع البروتينات (وبطريقة غير مباشرة من خلال سميته الخلوية) الأساسية اللازمـة لاستمرار الحمل في رحم تلك الإناث المعاملة فـي الأيـام المـذكورة (أولمـان وآخرون ، ١٩٩٢) .

تتفق نتائج هذا الجـزء مع نتائج دراسـة Eudaly *et al* (1993) التـي أشارت إلى أن حقن هذا العقار عن طريق الوريد وبالجرعة ١,٥ مجم/كحم خلال الأيام ٦ـ١٥ من حمل إناث فئران السلالة CD-I قد أدت إلى خفض متوسـطات الزيادة المكتسبة في أوزان أجسام تلك الإنـاث المعاملـة وبطريقـة ذات دلالـة

إحصائية . وقد ذكرت تلك الدراسـة أن ذلك التأثير من المرجـح جداً أن يرجـع إلى الزيادة ذات الدلالة الإحصائية التي حدثت في النسبة المئوية لموت وامتصاص الأجنة . كما أشارت نتائج تلك الدراسة إلى حدوث ثلاث حالات إجهـاض عنـد استخدام الجرعة ١,٥ مجم/كجم من ٢٥ أنثى تم معاملتها ، لكن تلك الدراسة لـم تقدم سبباً معيناً لهذا التأثير. كما تتفق نتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي مع نتائج العديد من الدراسات الأخرى التي تم تدوينها

(Porter and Singh, 1988; Al-Enazy and Abou-Tarboush, 2001; Al-Etaby *et al*., 2003; Abou-Tarboush and El-Ashmaoui, 2004; Al-Zahrany, 2006).

٥ـ٣ . تأثير عقار الجيمستابين على الأجنة والحمائل المتحصل عليها مـن الإناث المعاملة :

أوضحت نتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي أن معاملة الإنـاث الحوامـل بكل الجرعـات المستخدمة ، تقريباً ، من عقـار الجيمستابين في الأيام ٦ أو ٨ أو ١٠ من حملها كان لها تأثيرات سـامة ومميتة لأجنة وحمائـل تلـك الإناث . كما كان للجرعتين ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم من العقار التأثير نفسه عندما تم حقن أي منهما في اليوم الثاني عشر من الحمل . فقد تـسببت كـل الجرعات ، تقريباً ، في زيادة النسب المئويـة لامتـصاص الأجنـة و/أو مـوت الحمائل ، وفي انخفاض متوسطات أعداد الحمائل الحية في اليوم السابع عشر من

الحمل (يوم قتل الإناث) وبطريقة ذات دلالة إحصائيـة عند حقـنها في الأيـام ٦ أو ٨ أو ١٠ من الحـمل مقارنة بالمجموعة الضابطـة . ولقد كانت الجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار أكثر تأثيراً على تلك المعالم (Parameters) مقارنـة بالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) عندما حقنت في أي من أيام الحمل المستخدمة فـي هذا المشروع البحثي . كما تسببت هذه الجرعة ، كذلك ، بامتصاص كل الأجنـة عندما حقنت في اليوم العاشر من الحمل مقارنة بـ ٤٨ ٪ فقـط من الامتصاص الكامـل للأجـنة التي سببتها الجـرعة ٢,٥ (مـرة واحدة) . أما الجرعة ٢,٥ (مرتين) مجم/كجم ، فقد تسببت في امتصاص كامل للأجنة عندما حقنـت فـي الأيام ٦ أو ٨ أو ١٠ من الحمل ، لكنها لـم تـؤدِ إلا إلـى حـوالي ٣٥ ٪ مـن الامتصاص الكامل للأجنة عندما حقنت في اليوم الثاني عشر من الحمل .

تم تدوين هذه التأثيرات السامة والمميتة للأجنة والحمائل ولعدد من العوامل السامة خلوياً وفي أنواع عدة من الحيوانات شملت :

- الفئران
(Duke, 1975; Webster and Messerle, 1980; Porter and Singh, 1988; Peiffer *et al*., 1991; Al-Enazy, 2001).

- والجرذان
(Chaube *et al*., 1967; Slott and Hales, 1986; Chen *et al*., 1994).

- والأرانب (Ujhazy *et al*., 1993) .

ونتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي تتفق تماماً مع نتائج تلك الدراسات من حيث التأثير السام والمميت لتلك العوامل السامة خلوياً وفي تناسب سمية تلـك العوامل مع الجرعة والفترة من الحمل التي استخدمت فيها .

يعتبر التأثير الكابح لتصنيع الدنا والمبطئ لنشاط الخلايا وتكاثرها وتمايزها وبطريقة معتمدة على الجرعة وفترة الحمل والذي تسببه النواتج الأيضية النـشطة (dFdCTP , dFdCDP) لعقار الجيمستابين هو المسؤول عن التأثيرات الـسامة والمميتة للأجنة و/أو الحمائل وخصوصاً خلال الأيام المبكرة من التعضي (الأيام ٦ـ ١٠ من الحمل) ، وأن هذا التأثير قد انخفض بتقدم حمل الإناث (اليوم الثاني عشر) . ولقد تم الحصول على نتائج مماثلة لنتائج هذا الجـزء مـن المـشروع البحثي الحالي في عدد من الدراسات

(Duke, 1975; Webster and Messerle, 1980; Al-Enazy, 2001; Al-Zahrany, 2006).

ويمكن تفسير النتائج المتحصل عليها في هذا الجزء بحقيقة أن الاستجابة السمية لخلايـا الأجنة والحمائل للنواتج الأيضية النشطة لعقار الجيمستابين تعتمد على الفترة من الحمل ومقدار الموت الخلوي المستحث . فالأنسجة ذات النشاط التكاثري العالي أكثر إظهـاراً للموت الخلوي ـ بعد المعاملة بالعقـار ـ من تلك الأنـسجة ذات النـشاط التكـاثري المنخفض وأن هذا النشاط يتبـاين تبعـاً لحالـة التمـايز الجنينـي وقـت المعاملـة (Manson , 1981) . هذا ولقـد تم تدوين أنه مع تقدم التمايز الجنيني ، فإن شدة

التأثيرات المميتة للأجنة تقل تدريجياً (Fritz and Hess, 1971) . كما أوضحت بعض الدراسات

(Fritz and Hess, 1971; Singh, 1971; Manson, 1981; Mirkes, 1985).

أن العديد من الأجنة التي تعرضت للعقاقير السامة خلوياً خـلال الأيام ٧ـ ١٠ من الحمل تموت نتيجة لتأثيراتها السامة والمميتة ـ وهو ما لوحظ في هذا الجزء عند الجرعات ١,٢٥ و ٢,٥ مجم/كجم من عـقار الجيمستابين ـ بينما القليل من تلك الأجنة يستجيب للتأثيرات المشوهة لتلك العقاقير عند استخدامها خلال الأيام التالية (اليوم الثاني عشر وما يليه من الحـمل) ، وأن اليومين الحادي عشر والثـاني عشر من الحمل يعكسان التحول من التأثير السام والمميت إلى التأثير المشوه وهو ما لوحظ ، أيضاً ، في هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي . أما فيما يخـتص بتسبب الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم من العقار في امتصاص كامل للأجنة عند حقنهـا في اليوم العاشر من الحمل ، فقد يرجع ذلك إلى التلف الذي سببته هـذه الجرعـة للمشيمات النامية التي تبدأ عادة في إظهار وظائفها في اليوم التاسع من الحمـل . ولقـد أوضح Webster and Messerle (1980) أن حقن كلوريـد الكـادميوم بالجرعة ٤ مجم/كجم في التجويف البطني في اليوم العاشر من حمل إناث الفئران قد أدى إلى موت وامتصاص كل الأجنة خلال ١٢ـ ٢٤ ساعة من الحقن وقد سبق ذلك بتغيرات محللة (Degenerative changes) في المشيمات .

معظم العقاقير المضـادة لنواتـج الأيض (والتـي مـن ضـمنها عقـار الجيمستابين) لا بد وأن تنشـط حيوياً داخل الخلايا ونشاطها يعتمد على التوازن بين الإنزيمات المنشطة لها والإنزيمات الكابحة لنشاط نواتجها الأيضية . كمـا أن معظم هذه العقاقير هي عوامل عكوسة التأثير وتعمل وبتخصصية عنـد مرحلـة معينة من دورة الخلية (الفترة S) . وبسبب هذه الخصائص ، فـإنها تعتمد فـي تأثيرها على الجرعة المجدولة . ولهذا ، فإن إعطاء جرعة مفردة عالية من العقار المعين من هذه العقاقير قد يكون غير مؤثر وبدرجة شديدة ، بينما قد يكون إعطاء جرعات صغيرة (تساوي في مجملها الجرعة العالية) خلال فتـرة معينـة مـن الزمن خلال الحمل أكثر تأثيراً وهذا قد يفسر لماذا كـان تـأثير الجرعـة ١,٢٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين أكثر سـمية وقتلاً للأجنة والحمائل من الجـرعة ٢,٥ (مرة واحدة) عند كل أيـام الحقن التي استخدمت في هذا المشروع البحثي وهذا يتطابق مع ما أورده Chaube and Murphy (1968) .

كما أوضحت نتائج هـذا الجزء ، كـذلك ، أن معاملـة الإنـاث بعقـار الجيمستابين وبالجرعات المستخدمة قد استحثت عدداً كبيراً ومتنوعاً من التشوهات الخلقية في الحمائل الحية المتحصل عليها من تلك الإناث . على أية حال ، كانـت نسب حدوث التشوهات الخلقية منخفضة عندما حقن العقار في اليوم الـسادس أو اليوم الثامن من الحمل تزامنت مع نسب مئوية عالية من موت وامتصاص الأجنة

و/أو الحمائل . لكن تلك النسب ازدادت وبشكل كبير ، كما ازداد تنوع وشدة تلك التشوهات عندما حـقن العقـار في اليوم العاشـر من الحـمل عند الجـرعتين ٠,٦٢٥ و ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم أو في اليوم الثاني عشـر من الحمل عند كل الجرعات . ولقد كان هذا التأثير معتمداً على الجرعة في كل المجموعات المعاملة . وبالإضافة إلى ذلك ، كان تأثير الجرعة ٢,٥ (مرتين) مـن العقـار شديداً عندما تم الحقن في الأيام ٦ أو ٨ أو ١٠ من الحمل حيث أدت هذه الجرعة إلى امتصاص كامل للأجنة . أما عندما حقنت هذه الجـرعة في اليوم الثاني عشر من الحمل ، فقد انخفضت نسبة الامتصاص الكامل إلـى النـصف تقريبـاً ليـتم الحصول على أعلى نسبة من التشوهات الخلقية . وتتفق هذه النتائج وإلى حد كبير مع نتائج العديد من الدراسات التي تم تدوينها

(Chaube *et al*., 1967; Ito, 1967; Tanimura, 1968; Singh, 1971; Kochhar, 1973; Webster and Messerle, 1980; Mirkes, 1985; Al-Enazy, 2001).

ولقـد أوضحت بعض تلك الدراسـات (Singh, 1971; Mirkes, 1985) أن التعرض لجرعات تحت مميتة من الفوسفاميد الحلقي عندما تم حقنة خلال الأيـام ١ـ١٤ من الحمل نتج عنه تنوع كبير من التشـوهات الخلقية التي شوهدت عنـد أو بالقرب من الولادة وأن الفترة من الحمل الأكثـر حـساسية للتـأثير المحـث للتشوهات الخلقية للعقار حدثت خلال اليومين الحادي والثاني عشر . وقد عـزي

السبب في ذلك إلى أن العديد من الأجنة المعرضة للعقار خلال الأيام ٧ـ ١٠ من الحمل ماتت نتيجة لتأثيره السام والمميت وهو ما لوحظ كذلك في المشروع البحثي الحـالي عند الجرعـ ـات ١,٢٥ و ٢,٥ (مـرتين) و ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم من الجيمستابين بينما استجاب القليل من الأجـنة للتأثير التشويهي للعقار عندما استخدم خلال الأيام التالية من الحمل (اليوم ١٣ إلى قرب الـولادة) وأن اليومين الحادي والثاني عشـر من الحـمل عكسـا التحـول من التأثير الـسـام والمميت إلى التأثير التشويهي للعقار ، ولذلك فإن القليل من الأجنة ماتـت لكـن النسبة الكبيرة منها بقيت على قيد الحياة مظهرة تلك التشوهات الخلقية المـشاهدة عندما استخدم العقار خـلال هـذين اليومين من الحمل وهو ما لوحظ ، كـذلك ، مع عقار الجيمستابين عندما تم حقنه في اليوم الثاني عشر من الحمل . وما يـدعم ذلك ، حقيقة أنه بتقدم التمايز الجنيني فإن شدة التأثيرات السمية والمميتة للعوامـل السامة خلوياً تقل تدريجياً (Fritz and Hess, 1971; Manson, 1981) .

تضمنت التشـوهات التي استحثتها المعاملة بعقار الجيمستابين في الحمائل الحية بروز المـخ والتواء الذيل والتقـزم عندما تم حقن العقار في اليوم السادس أو الثامن من الحمل ؛ وبروز المخ والتواء الذيل و/أو قصره والتقزم واستـسقاء الرقبة وحالة واحـدة من الصلب المفلوج أو الأشرم وتشوهات خلقية متنوعـة في طبيعتها وشـدتها ونسـبة حـدوثها فـي الأطـراف الأمـامية و/أو الخلفيـة

والأصابع عندما تم حقن العقار في اليوم العاشر أو الثاني عشر من الحمل وعند كل الجرعات المستخدمة ؛ كما كانت نسب حدوث تلك التشوهات معتمده على الجرعة . وهذه النتائج تتفق تماماً مع عدد من الدراسات التي تم تدوينها (Ito, 1967; Tanimura, 1968; Porter and Singh, 1988; Al-Enazy, 2001).

ومن الجدير ذكره أن كل تلك الدراسات استخدمت عقاقير سامة خلوياً كالفوسفاميد الحلقي والميتومايسين وليس عقار الجيمستابين إذ لا توجد سوى دراسة واحدة استخدمت عقار الجيمستابين خلال الأيام ٦-١٥ من الحمل فقط وعند الجرعات ٠,٠٥ أو ٠,٢٥ أو ١,٥ مجم/كجم عن طريق الوريد ؛ ونتائج المشروع البحثي الحالي تختلف كثيراً عن نتائج تلك الدراسة لأسباب عديدة منها اختلاف سلالة الفئران المستخدمة وطريقة معاملتها والفترات المستخدمة خلال الحمل وطرق الفحص (Eudaly *et al*., 1993) .

إن حدوث بروز المخ الذي ينتج عادة عن عدم انغلاق الجزء الأمامي للأنبوب العصبي نتيجة للمعاملة بالعقار خلال أيام المعاملة ٦-٨ من الحمل غير مستغرب إذا علمنا أن الفترة الحرجة لبدء وإتمام التحام الانثناءات العصبية وانغلاق الثقب العصبي الأمامي (Anterior neuropore) تمتد من اليوم السادس وحتى اليوم التاسع من الحمل . لكن المستغرب هو حدوث هذا التشوه ، أيضاً ،

عندما تم حقن عقار الجيمستابين خلال اليوم العاشر أو الثاني عشر من الحمـل . وقد يعزى ذلك إلى حساسية هذه السلالة من الفئران المختبرية لهذا النـوع مـن التشوه (إذ قـد تصل نسـبة حدوثه إلى حـوالي ٠,٥ ٪ خـلال فترات معينـة من العام ـ غالباً خلال الأشهر من نوفمبر وحتى فبرايـر) و/أو نتيجـة لكـون الجرعات المستخدمة كبيرة بعض الشيء حيـث أنـه مـن المعـروف أن حـث التشوهات في أعضاء مختلفة قد يحدث في أيام غير أيـام حـساسيتها إذا كانـت الجـرعة أو الجـرعات المستعملة كبيرة (Ritter , 1977) . التفسـير السـابق ينطبق وإلى حـد كبير على التواء و/أو قصـر الذيـول التي تنتـج عـن عـدم انغلاق الجزء الخـلفي للأنبوب العصـبي وتشـوهات الجـزء الخلفـي للعمود الفقري (الفقرات الذيلية) والتي قد تمتد حسـاسيتها للتشوهات إلى نهايـة فتـرة التعضي (الأيام ١٣ـ١٤ من الحمل) .

ولقد لوحظ ، أيضاً ، في هـذا الجزء تشوهات خلقية متنوعة في الأطراف الأمامية و/أو الخلفية والأصابع والهيكل في الحمائل الحية عندما تم حقن العقار في اليوم العاشر أو الثاني عشر من الحمل وعند كل الجرعات تقريباً . كما لوحـظ أن شدة تلك التشوهات وتنوعها ونسبة حدوثها كانت معتمدة على الجرعة ، كذلك إن حدوث مثل تلك التشوهات نتيجة للمعاملة بالعقار في اليوم العاشـر أو الثـاني عشر من الحمل غير مستغرب ، لأن الفترة الحرجة لتشكل الأطراف والأصـابع

والهيكل وظهورها في الشكل النهائي الطبيعي تمتد من اليوم التاسع وحتى اليـوم ١٣ أو ١٤ من الحمل ، وحساسية الطرف لعملية التشوه ليست متـساوية خـلال مراحل تشكله المختلفة . فحساسية الطرف تبدأ ببدء استطالة برعم الطرف وتنتهي وقت تشـكل هيكله الغضروفي . وخـلال هذه الفترة ، فإن القطع الفردية للطرف (الجزء القريب : عظم العضد والفخـذ ؛ والجـزء الأوسط : عظم الكعبرة/الزند أو عظم القصبة/ الشظية ؛ الجزء البعيد : أجزاء اليد أو القدم) تُظهـر حـساسية متباينة في التتابع قريب ـ بعيد والعامل المشوه الذي يعمل خلال فترة محدودة من الزمن سوف يؤثر فقط على القطع القريبة إذا تم إعطاؤه في وقت مبكر من هـذه الفترة ، لكنه سوف يؤثر على القطع الأبعد إذا أعطي في وقت متأخر مـن هـذه الفترة (Goff, 1962; Kochhar, 1973; Summorbell *et al.*, 1973) ، كما تم توضيح أن تقـدم الحساسية للعامل المشوه من الجـزء القريب ـ البعيد يـتم بتدرج رأسـي ـ ذيلـي من الأطراف الأمامية إلى الأطراف الخلفيـة للأجنـة نفسها وأن تتابع الأحداث التكوينية في الأطراف الأمامية تسبق تلك التي تحدث في الأطراف الخلفية بحوالي ١٢ـ٢٤ ساعة في القوارض

(O'Rahilly and Gardner, 1975; Scott *et al.*, 1975).

عملية تكوين الأطراف عملية معقدة وتتضمن العديد من الأحداث التي منها الانقسام والتمايز الخلوي وهجرات وتفاعلات خلوية ونسيجية ومساهمة العديد من

عوامل النمو وجزيئات الإشارة والموت الخلوي المبرمج في أماكن مختلفـة مـن الطرف وخصوصاً في الأغشية التي توجد بين الأصابع وحواف الأجزاء المختلفة من الميزوديرم الذي تنشأ منه الغضاريف في البداية ثم عظام الأطراف والأصابع فيما بعد . ومن الآليات التي اقترحت لأسباب تشوه الأطراف والأصابع ما يلي :

١ ـ فقدان أو التشويش على أو انحراف التفاعلات الخلوية بين المناطق المختلفة المكـونة للطـرف وخصوصاً في منطقة الحافـة القميـة الاكتوديرميـة (Apical ectodermal ridge , AER) والميزوديرم .

٢ ـ انحـراف أنمـاط الموت الخلوي المبرمج الطبيعي في مواقعها الطبيعيـة و/أو حـدوث موت خلـوي مكثف في مناطق متعددة من الطرف النـامي نتيجة لسمية العقار الخلوية .

٣ ـ تغيرات في سلوك ميزوديرم الطرف .

٤ ـ تغيرات في الأحداث الجزيئية المرتبطة بالتمايز الغضروفي والتي تـؤدي إلى كبح أو كبت تشكل الغضاريف أو تشوهها وبالتالي عظـام الأطـراف والأصابع .

وباختصار يمكن القول أن حـالة تكاثر وتمايز الخلايا والأنسجة الجنينيـة ومقدار الموت الخلوي وقدرة الأنسجة النامية على إصلاح التلف المستحث بالعامل

السام خلوياً كلها عوامل تؤثر وبشدة على طبيعة وشدة وتنوع التـشوهات التـي يستحثها العامل السام خلوياً (Kochhar , 1977 ; Alles and Sulik , 1989) .

ومن تشـوهات الأطراف التي تم مشاهدتها في المشروع البحثي الحـالي نتيجة للمعاملـة بعقـار الجيمستابين صـغر حجـم الأطـراف (Micromelia) و/أو غيـابها (Amelia) و/أو التوائهـا للخلـف ؛ وزيـادة (Polydactyly) و/أو نقصان (Ectrodactyly) أصابع الأيدي و/أو الأقدام ؛ وتضخـم الأصـابع (Macrodactyly) و/أو زيادة طول بعض الأظـافر والتحـام (Syndactyly) بعض أصابع الأيدي و/أو الأقدام .

إن الغياب الكامل لطرف أو أكثر قد ينشأ إما عن فقـدان إشـارات البـدء المناسبة أو عن الفشل في الاستجابة لهذه الإشارات . فإخفـاق النمـو الخـارجي لبرعم الطرف المؤدي إلى تكوين أطراف مبتورة (Truncated limbs) قد يكون ناتجاً عن إشارات معابة كغياب منطقة AER و/أو غياب إنتـاج هـذه المنطقـة لعوامـل النمـو الليفيـة الأوليـة (Fibroblast growth factors , FGFs) الضرورية . والتغيرات التي تحـدث في إشـارات المنطقة AER قد يكون لهـا أسـاس وراثي أو قد ترجـع إلى تلف هـذه المنطقة المستحث بعوامـل خارجية (كتأثير العوامل السامة خلوياً) وبالتالـي فشـل استجـابة هـذه المنطقـة

للإشـارات التي تستحثها (Mortlock *et al.*, 1996) . وفي بعـض حـالات الغياب الجزئي للأطراف (Meromelia) تكون التراكيب القريبة للطرف فقط هي الغائبة . ولقد تم توضيح أن ذلك التشوه كان ناشئاً عن قتل الأشعة الـسينية لعـدد كبير من خلايا المنطقة المتقدمة (Progressive zone, PZ) لأن عـدد الخلايـا الذي كان موجوداً عند قمة الطرف كان منخفضاً مقارنة بالمجموعة الضابطة ؛ أي أن موت أو قتل الخلايا الميزوديرمية قد يكون هو الآلية التي تؤدي إلـى عيـوب تراكيب الطرف القريبة . وتلف الخلايا الميزوديرمية قد يكـون بـسبب التـأثير المباشر للعوامل السامة خلوياً و/أو بسبب التأثير غير المباشر من خلال التـداخل مع المؤونة الوعائية . ولقد اقترحت الآلية الثانية (التداخل مع المؤونة الوعائية) كآلية للتأثير المشوه لعقار الثاليدومايد على الأطراف (Poswillo , 1975) .

تلعب منطقة الاستقطاب (Pollarizing region, PR) دوراً أسـاسياً مهماً في التنميط الأمامي ـ الخلفي (Anterioposterior patterning) للأطـ ـراف النامية . والعيوب في هذا التنميط قد ترجع إما إلى تغيرات في توزيع و/أو قـوة إشارات الاستقطاب أو إلى تغيرات في الاستجابات الخلويـة للإشـارات أو إلـى كليهما معاً . فالأطراف التي قدر لها أن تحتوي على أصابع زائدة تكون إشـارات الاستقطاب أكثر اتساعاً في المنطقة الأمامية . وهذا قد يفسر زيادة عدد الأصـابع التي توجـد تجـاه المحور (Pre-axial) ، لكنها لا تفسر زيادة الأصابع التي تقع

أو توجـد خلف هـذا المحور (Post-axial) . ففي طافرات الدجاج المعروفـة بالـ talpid ، هناك زيادة في عدد الأصابع المتشابهة مظهرياً . ولقـد وجـد أن براعم أطراف تلك الأفراد كانت متسعة وبشكل غير طبيعي ، كما كانت المنطقـة AER ممتدة أيضاً (Hinchliffe and Ede, 1967) . ولقد اقترح أن ذلك كـان راجعاً إلى غياب مناطق التنكرز المسؤولة عن إكساب براعم الأطـراف شـكلها الطبيعي في تلك الطافرات (Francis–West *et al*., 1995) . ويعتقد أن غياب المناطق الحافية هو المسؤول عـن الحجـم والـشكل غيـر الطبيعيـين للطبقـة الميزوديرمية الجنينية في تلك الطافرات وبالتالي عن التكوين المكثـف للمنطقـة AER لأن عامل (أو عوامل) الاستقطاب الميزوديرمي كان موزعاً في منطقـة كانت أكثر اتساعاً من الطبيعي مما حث تكوين الأصبع أو الأصابع الزائدة .

كما درس سكوت وآخرون (Scott *et al*., 1975) حركية تكاثر الخلايـا في أطراف أجنة الجرذان التي قدر لها أن تكون زائدة الأصابع بعد المعاملة بعقار الـ Ara-C ووجدوا أن الأصبع الزائـد كـان دائمـاً يتكـون تجـاه المحـور (Preaxially) ولم يكن ذلك ناتجاً عن أي نشاط تكاثري خلوي مفرط للميزوديرم في تلك المنطقة . وفي الحقيقة ، كانت كثافة الخلايـا الميزوديرميـة أقـل فـي الأطراف المعاملة بالعقار منه في أطراف المجموعة الضابطة . ومن نتائـج تلك الدراسة المثيرة الأخرى غياب المنطقة الصغيرة من التنكرز الخلوي في الكتوديرم

الأطراف زائدة الأصابع والتي عادة ما تقيد المنطقة AER . وبـالرغم مـن أن غالبية أطراف الأجـنة المعاملة كان لهـا أصـابع زائـدة (٩٠ ٪) ، إلاّ أن نسـبة صغيرة من الأجنة المعاملة كان فيها الأصبع الأول (نفس الأصبع الزائـد في الأجنة الأخرى) أثرياً . وحقيقة أن يكون الأصبع نفسه زائداً في بعض الأجنة وغائباً (أو أثـرياً) في أجـنة أخرى تقترح أن لهذين التـشوهين إمراضـية مشـتركة وهذا يدعم التأكيد على وجود توازن دقيق للعوامل التـي تـتحكم فـي تكوين الأطراف الطبيعية . ومن بين التفاسير التي اقترحت في دراسـة سـكوت وآخرون (1975) لسبب أو أسباب زيادة عدد الأصابع في الأجنة :

١ ـ تفاعلات اكتوديرمية ـ ميزوديرمية متغيرة .

٢ ـ تغير الأنمـاط الطبيعية للموت الخلوي الاكتوديرمي بسبب تأثير العامـل السام خلوياً .

٣ ـ تزامن دورات الخلية داخل الطرف النامي .

قد ينشأ التحام العظام (Synostosis) ـ الالتحـام بين عناصر هيكليـة متتابعـة أو متجـاورة عن عيوب في عمليات التنميـط أو عيوب في الأحـداث المتأخـرة من التكـوين مثل نمـو وقـولبة (Shaping) العناصـر الهيكليـة . ولقـد تم تدوين مثل هذه التشوهات في أجنة الدجاج والفئران بعد المعاملة بحمض الريتينوك (Retinoic acid) عند بدء عملية التغـضرف ـ Chonorogenesis

"Limb deformity الطرف المعاب" (Kochhar , 1977) . ففي طافرات الفئران هـناك التحـام بين عناصـر هيكلية متجاورة (بين الكعبرة والزند ، على سبيل المثال) . ولقد أوضحت نتائج دراسة أجنة تلك الطافرات أن بـراعم الأطـراف المبكرة كانت أضيق من الطبيعي وأن المنطقة AER كانت مرقعـة (Patchy) ، لكن لم يكن واضحاً ما إذا كان تأثير الخلل وبـصورة رئيـسة علـى المكونـات الاكتوديرمية أو الميزديرمية لأن المورث الطافر هذا يتم تعبيره في كلا النسيجين (Zeller *et al*., 1989) .

يعتقد أن التحام الأصابع يرجع عادة إلى إخفاق حـدوث المـوت الخلـوي المبرمـج في الأغشـية التي توجـد بينها . ففي أجـنة الدجاج ، أتلفت المعاملة بالـ Janus Green الوظائف الميتوكوندرية وأدت إلى غياب المـوت الخلـوي المبرمج بين الأغشية التي توجد بين الأصابع مما نتج عنه التحام الأصابع فيما بعد في تلك الأجنة . كما أمكن كبح الموت الخلوي بين الأصابع ، أيـضاً ، بالإزالـة الموضعية للمنطقة AER بين الأصابع المفترضة . ولم يؤدِ ذلك إلـى اسـتمرار الميزوديرم بين الأصابع فحسب ، لكنه أدى كذلك إلى تمايز الغـضروف ليظهـر تراكيب تشبه الأصابع فيما بعد (Hurle and Ganan , 1986) .

هـناك عـدد كـبير من التشـوهات التي تتضمـن إما حجـم أو شـكل أجـزاء الأطـراف . فقـد أظهـرت بعض الدراسات

(Storm *et al*., 1994; Erlebacher *et al*., 1995).

أن عـدداً من أفـراد العائلـة TGF-B (Transforming g.f.) ـ بمـا فـيها الـ BMPs (Bone morphogenetic proteins) وعوامل النمو/التمايز ـ يلعب دوراً مهماً في التحكـم في التكـوين الهيكلـي بشـكل عـام . فطفرة الفئران "Brachypodium" تؤثـر علـى المـورث Gdf-5 الذي يشـفر لعـامل النمـو/ التمايزـ٥ المرتبط بتكوين عناصر هيكلية طرفية مختزلة جداً وأصـابع قدمية تفتقد للعناصر العظمية الأكثر بعداً .

مما سبق يمكن التوصل إلى أن التأثيـر السـمي الخلـوي ـ الذي سببته المعاملة بعقار الجيمستابين أدى إلى تمدد أو اتساع نطاق الموت الخلوي المبـرمج و/أو زيادة التنكرز على طول الأجنة وخصوصاً في الأطراف الناميـة . وكـبح و/أو تأخير و/أو التشويش على تكثفات الميزوديرم التي تنشأ منهـا الغـضاريف المكونة لعظام الأطراف وقد ينتج عنها :

١ ـ اختزال حجم العظام ، لأن بدء تكوين الغضاريف قد تـم تـأخيره ولـيس بمقدوره تعويض ذلك .

٢ ـ تشـوه شـكل العظام ، لأن مناطـق التكثفات المتجاورة التحمت أو فشلت في الانفصال عن بعضها البعض ، أو لأن هناك تفاعلات خلوية ـ خلوية معابة .

٣ ـ غياب بعض العظام ، لأن العتبة الدنيا من حجم التكثفات لم يتم تحقيقهـا . ولذلك ، فإن زيـادة الموت الخلوي قـد تداخلت مع عملية التكثف وتكوين العظام لينتج عن ذلك تشوهات ميزوديرمية تضمنت قصر و/أو تغير شكل و/أو غياب بعض العظام (Alles and Sulik , 1989) .

من المعروف أن السمية الخلوية التي تسببها المعاملة بعقـار معـين سـام خلوياً تحدث في بعض الخـلايا في حين لا تتأثر خلايا أخرى في الأنسجة نفسها أو أنسجة أخرى مجاورة . ومن الأسباب التي اقترحت لذلك :

١ ـ عـدم تماثل المـوت الخلـوي في الأنسجة المختلفة وداخل النسيج نفسه ، إذ لو كان الموت الخلوي متماثلاً وليس شديداً ، فإن الجنين من المحتمل أن ينمو وبطريقة طبيعية أو أن يكون متخلفاً في النمو لكنه لا يشوه . كمـا أن هناك ارتباطاً موجباً بين معدل نشاط التكاثر الخلوي والحـساسية للعامـل السام خلوياً .

٢ ـ حالة تمايز الخلايا . فالخلايا التي في طور التمايز تكون أكثـر حـساسية للعامل السام خلوياً من الخلايا غير المتمايزة أو الخلايا تامة التمايز .

٣ ـ متطلبات الخلايا من ناحية أيضية في المنطقة المشوش عليهـا مـن قبـل العامل السام خلوياً .

٤ ـ الحالة التغذوية للخلايا داخل النسيج المعين والاختلافات الخلوية الداخلية .

هذا ويمكن القول إن التأثير التشويهي للعديد من العوامل السامة خلوياً يعود إلى قـدرة هـذه العوامل على قتل الخلايا وخاصـة الخلايـا المتكـاثرة والمتمايزة ، لكن ذلك لا يعكس الصورة الكاملة للامراضـية التـشويهية ، فالتأثير الثانوي للموت الخلوي ومعدل التكاثر الخلوي المـنخفض وعـدم التوازنات في التفاعلات بين الأنسجة المختلفة لها دور مهم في إمراضـية العديد وليس كل التشوهات (Scott , 1977) .

لم يكن للمعاملة بالجرعات المستخدمة مـن العقـار تـأثيرات ذات دلالـة إحصـائية على متوسـ ـطات أوزان أجسـام الحمائل الحـية باستثناء الجرعـة ٢,٥ (مرة واحـدة) مجم/كجم عندما تم حقنها في اليوم العاشـر والجرعة ٢,٥ (مرتين) عندما تم حقنها في اليوم الثاني عشـر من الحمل . وقد يرجع انخفاض متوسـطات أوزان أجسـام الحمائل الحية عندما تم حقن العقـار خـلال اليـوم العاشر أو الثاني عشر من الحمل إلى ازدياد أعداد الحمائل الباقية على قيد الحيـاة بالرغم من معاناة بعضها من التأثيرات التشويهية والمعوقة للنمو للعقـار نتيجـة لتقدمها في العمر وازدياد قدرتها على مقاومة التأثيرات الـسامة والمميتـة التـي

يسببها العقار خلال مراحل تكوينية أبكر. على أية حال ، تم الحصول على عـدد من الحمائل الحية صغيرة الحجم مقارنة بأفراد المجموعة الضابطة عند الجرعات ٠,٦٢٥ و ١,٢٥ و ٢,٥ (مرة واحدة) عندما تم حقن العقار في اليـوم العاشـر وعند كل الجرعات عندما تم حقن العقار في اليوم الثاني عشر من الحمل. وهـذا التأثير المعوق للنمو للعقار قد يعزى إلى قلـة كمية أو تركيز النـواتج الأيـضية النشطة للعقار التي وصلت إلى تلك الحمائل خلال مراحل التكوين المختلفة وزيادة قدرة تلك الحمائل على مقاومتها والمعافاة من تلك التأثيرات السامة ، إذ لـو لـم تستطع فعل ذلك لكانت من ضمن الأجنة الميتة التي تم امتصاصها ولـم تـستطع البقاء على قيد الحياة لحين فحصها . وتتفق نتائج هذه الدراسة مـع العديـد مـن الدراسات التي تم تدوينها

(Tanimura, 1968; Porter and Singh, 1988; Eudaly *et al*., 1993; Al-Enazy, 2001; Al-Zahrany, 2006).

٥ـ٤. تأثير عقار الجيمستابين على الولائد المتحصل عليها من الإناث المعاملة:

أوضحت نتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي أن معاملة الإنـاث الحوامل بالجرعة ١,٢٥ أو الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجـم مـن عقـار الجيمستابين في اليوم السادس ؛ وبالجرعة ١,٢٥ في اليوم الثامن من الحمـل قـد أدت إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية في متوسطات أعداد الولائـد الحيـة عنـد الولادة . ولم يتم الحصول على أية ولائد حية عند الولادة عندما تم حقـن العقـار

بالجـرعة ٢,٥(مرتين) مجم/كجم في اليوم الـسادس أو الثـامن أو العاشـر ؛ وبالجرعة ١,٢٥ مجم/كجم في اليوم العاشر من الحمل . كما أدت معاملة الإنـاث الحوامل بالجرعات ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم من العقار في اليوم السادس ؛ وبالجرعتين ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم الثـامن ؛ وبالجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) في اليوم العاشـر ؛ وبـالجرعتين ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) مجم/كجم في اليوم الثاني عشر إلى زيادة ذات دلالة إحصائية فـي النسب المئوية لنفوق الولائد عند نهاية الأسبوع السادس من حياتها بعد الـولادة . وهـذه النتائج تتفق وإلى حـد كبير جـداً مع النتائج التي تم الحصول عليها فـي جزء تأثير عقار الجيمستابين على الأجـنة والحمائل المتحصل عليها من الإنـاث المعاملة . كما تتفق نتائج هذا الجزء مع العديد من الدراسات التـي تـم تـدوينها (Eudaly *et al*., 1993; Al-Enazy, 2001; Al-Zahrany, 2006) . ولقـد تمت مناقشة سبب أو أسباب الحصول على مثل هذه النتائج في جزء تأثير عقـار الجيمستابين على الأجنة والحمائل المتحصل عليها من الإنـاث المعاملـة . لكـن الزيادة ذات الدلالة الإحصائية التي تمت مشاهدتها في النسب المئوية لنفوق تلـك الولائد عند نهاية الأسـبوع السادس من حـياتها بعد الولادة قد تُعـزى إلى عدد من الأسباب ، منها :

١ ـ زيادة موت وامتصاص الأجنة و/أو الحمائل داخل الرحم نتيجة للتأثير السام خلوياً للعقار .

٢ ـ زيادة نسبة موت الولائد عند الولادة بسبب صدمة الولادة التي قد ترجع إلى التغير الحـاد الذي حـدث في بيئة تلك الولائد من بيئة ثابتة تقريباً داخـل الرحم إلى بيئة تتطلب الاعتماد على المقومات الفردية لمواجهة هذه البيئـة الجديدة وخاصة فيما يتعلق بالتغير المفاجئ في كمية الأكسجين وغيره من العوامل المهمة لمقاومة تلك الأفراد للعوامل المناوئة .

٣ ـ احتواء تلك الولائد على انتقاصات وظيفية نتيجة للتأثيرات المناوئة للمعاملة بالعقار والتي لم يكن بالمقدور تحديدها والتعرف عليها . فقد أشارت دراسة Eudaly *et al.*, (1993) إلى إظهار بعض الولائد التي تم الحصول عليها من إناث فئران تمت معاملتها بالعقار خلال الأيام ٦ـ١٥ من الحمل لبعض التغيرات السلوكية (كانخفاض مدى الجفول Starlle amplitude) . كما أشارت دراسة Rodier *et al.*, (1979) أن معاملة إناث الفئران بالجرعة ٠,٥ مجـم/كجم من عقـار 5-azacytidine خـلال اليوم الثاني عشـر أو الرابع عشر من حملها قد أدت إلى انخفاض دائم في متوسـطات أوزان أجسام وأدمغة ولائدها الحية . كما أدت تلك المعاملة ، أيضاً ، إلى تغيرات سلوكية في تلك الولائد كالمعاناة من انتقاصات دائمة في التناسق الحركـي

وقلة و/أو فرط النشاط وانخفاض التجنب الـسالب و/أو زيـادة التجنـب الموجب مقارنة بولائد المجموعة الضابطة .

كما أوضحت نتائج هذا الجزء كذلك أن المعاملة بالعقار قد استحثت بعض التشوهات (التي تمت مشاهدتها في الحمائل الحية) في عـدد من الولائد الحيـة وخاصة عند الجرعة ٢,٥ (مرة واحدة) عندما تم حقن العقار في اليوم الثامن ؛ وعند الجرعتين ٠,٦٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) عندما تم حقن العقار فـي اليـوم العاشر ؛ وعند الجرعـات ١,٢٥ أو ٢,٥ (مـرتين) أو ٢,٥ (مـرة واحـدة) مجم/كجم عندما تم حقن العقار في اليوم الثاني عشر من الحمل . هذا بالإضـافة إلى أن المعاملة بالعقار قد أدت ، أيضاً ، إلى انخفاض متوسطات أوزان أجـسام الولائد الحية عند الولادة وخاصة عندما تم حقن العقار في اليوم العاشر وبالجرعة ٠,٦٢٥ أو ٢,٥ (مـرة واحدة) ، وفـي اليوم الثانـي عشـر من الحمل عنـد الجـرعة ١,٢٥ أو ٢,٥ (مرة واحدة) وبطريقة تشبه كثيراً ما تم ملاحظته مـع الحـمائل الحـية . ولقـد اسـتمر ذلك الانخفـاض فـي متوسـطات أوزان أجسـام الولائد الحـية خـلال الأسـابيع اللاحـقة عنـد بعـض الجرعـات كالجـرعة ٠,٦٢٥ عندما تم حـقنها في اليوم السـادس من الحـمل ، لكن ذلك الانخفـاض قـد تذبذب عند جرعـات أخـرى كالجرعة ٢,٥ (مرة واحـدة) عندما تم حقنها في اليوم السادس أو الثامن أو العاشر أو الثاني عشر من الحمل .

وكل هذه النتائج تتفـق وإلى حـد كبير مع ما تم تدوينه في عدد من الدراسـات (Al-Enazy , 2001 ; Al-Zahrany , 2006) .

٥ـ٥ . التأثيـر الوراثي الخلوي لعقار الجيمستابين على الإناث المعاملة :

أوضحت نتائج هذا الجزء من المشروع البحثي الحالي أن معاملـة إنـاث الفئران بالجرعتين ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين قـد أدت إلـى انخفاض ذي دلالة إحصائية في النسب المئوية للمؤشر الميتوزي في خلايا نخـاع عظام تلك الحيوانات عند كل الفترات الزمنية التي استخدمت في هـذا المـشروع مقـارنة بالمجموعـة الضابطة ، لكن ذلك الانخفاض لم يكن معتمداً على الجرعة أو الزمن حيث كانت قيم تلك النسب متساوية تقريباً بين الجرعتين المـستخدمتين وعند كل فترات الفحص . كما أوضحت نتائج هذا الجـزء أن تلك المعاملـة قـد أدت ، أيضاً ، إلى زيادة ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية للمجموع الكلـي للشذوذ الكروموسومية سواء تضمنت تلك الشذوذ الثغور الكروموسـومية أو لـم تتضمنها وعند الجرعة ٢,٥ مجم/كجم من العقـار عنـد كـل فتـرات الفحـص المستخدمة ؛ وعند الجرعتين ٠,٦٢٥ أو ١,٢٥ مجم/كجم بعد ٢٤ ساعة فقط مـن المعاملة . ولقد سجلت أعلى نسبة شذوذ كروموسومي مع الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم بعد ٢٤ سـاعة من المعاملة ، في حـين سجلت أدنى نسـبة من تلك الـشـذوذ الكروموسومية عند الجـرعة ٢,٥ مجم/كجم عند الفترة نفسـها . كما اسـتحثت

المعاملة بالجرعة ٢,٥ مجم/كجم تكـوين خلايا ذات تعدد مجموعي كروموسومي بعد ٢٤ ساعة فقط من تلك المعاملة .

كانت كل الشذوذ الكروموسومية التركيبية التي تمت مـشاهدتها فـي هـذا الجـزء من النوع الكروماتيدي (Chromatid-type) والتي تـضمنت أشـكالاً مختلفة من أهمها الثغور والكسـور والقطع الكروموسومية ، والترهل والالتحـام السنترروميري ، والكروموسـومات المنسحقة وخاصة بعد ٢٤ ساعة من المعاملة ومع كل الجرعات المستخدمة من العقار . وحدوث هـذا النـوع مـن الـشذوذ الكروموسومية يشير إلى أن التأثير المحث لتكسر الكروموسـومات وانحرافاتهـا الأخرى التي سببتها المعاملة بالعقار قد حدثت خـلال الفتـرة ـ س (S-phase) من دورة الخلية ، وهذا يدعم ما هو معروف من أن هذا العقار يعمل وبتخصصية على الخلايا الخاضعة لعملية تصنيع الدنا وبصورة رئيسية وإعاقته تقدم الخلايـا الحد G_1/S من دورتها . وهذا قد يفسر الانخفاض المعنوي الذي تمت ملاحظتـه في النسب المئوية للمؤشر الميتوزي (MI) في خلايا نخاع عظام الإناث المعاملة بالجرعتين ١,٢٥ أو ٢,٥ مجم/كجم من العقار

(Edelweiss *et al*., 1995; Eli Lilly and Company, 2003).

كما يمكن إعـزاء عدم اعتماد الانخفاض الذي تم ملاحـظته في النسب المئويـة للمؤشر الميتوزي على الجرعة أو الزمن إلى أن الجرعة ١,٢٥ مجم/كجم كانـت كافية لحث التأثير السمي الوراثي الخلوي للعقار في خلايا نخاع الإناث المعاملـة وأن تحـرر الخلايا من هذا التأثير يحتاج إلى أكثر من ٤٨ ساعة و/أو إلى موت أو فشل تلك الخلايا في التقدم للدخول مرة أخرى مراحل الانقسام الميتوزي .

التأثير السـمي الوراثي لعقار الجيمستابين هو المسؤول ، أيضاً ، عن حث الشـذوذ الكروموسـومية التركيبية التي تمت مشاهـدتها في خلايا نخاع عظـام الإنـاث المعاملـة عند كـل الجرعـات المستخدمة بعد ٢٤ سـاعة من المعاملة أو بالجـرعة ٢,٥ مجم/كجم عند كـل الفترات الزمنية التي فُحصت فيهـا تلـك الخلايا . وهذا يشير وبوضوح إلى أن الجرعة ٢,٥ مجم/كجم مـن الجيمـستابين كانت جرعة عالية بعض الشيء ليستمر تأثيرها حتى الفتـرة ٤٨ سـاعة . أمـا الجرعتان ٠,٦٢٥ و ١,٢٥ مجم/كجم من العقار ، فكانتا جرعتين غيـر شـديدتي التأثير ولهذا فقد استحثتا شذوذاً كروموسومية بعد ١٢ و ٢٤ سـاعة ، ليـنخفض تأثيـرها بعد ذلك مع الوقـت (أي عند ٤٨ سـاعة من المعاملة) . وهـذا قـد يشـير إلى أن جزء من خلايا نخاع العظام التي احتوت على شذوذ كروموسومية قد استعادت عافيتها و/أو تم التخلص منها . أما فيما يتعلق بحـث الجرعـة ٢,٥ مجم/كجم من عقار الجيمستابين لخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية وبطريقة

ذات دلالة إحصائية بعد ٢٤ ساعة من المعاملة ، فقد يعزى إلى أن التأثير السمي الخلـوي للعقار ـ عند هذه الجرعة وفي هذا الوقت ـ قد تضمن أيضاً التشويش على الجهاز المغزلي الميتوزي المسؤول عن التوزيع الدقيق للكروموسومات فـي الخلايا البنوية من خلال تداخله مع بلمرة الانيبيبات الدقيقة المسؤولة عن تكوينه ، لكن هذا التداخل أمكن التغلب عليه بعد هذا الوقت من المعاملة بوسـاطة الخلايـا المتأثرة . نتائج هذا الجزء تتفق وإلى حد كبير مع نتائج دراسات سابقة اسـتخدم فيها عقار الجيمستابين لكن بجرعات أعلى كثيراً مما استخدم في المشروع البحثي الحالي

(Auer *et al.*,1997; Aly *et al.*, 2003; Aydemir and Bilaloglu, 2003; Aydemir *et al.*, 2005; Al-Yahya , 2005).

فقد أشارت نتائج دراسة Aydemir and Bilaloglu (2003) إلى أن المعاملـة بعقار الجيمستابين قد أدت إلى زيادة تكرار تكوين الأنوية الدقيقـة فـي الخلايـا الدموية الحمراء متعددة (PCEs) ومتعادلة الصبغة (NCEs) ، وإلـى انخفـاض النسبة بين هذين النوعين من الخلايا (PCE/NCE) مما يعني أن للعقـار تـأثيراً سماً خلوياً على نخاع العظام عند كل الفترات التي فُحصت فيها تلك الخلايا . كما أدت تلك المعاملة كذلك إلى انخفاض النسب المئوية للمؤشر الميتـوزي وزيـادة تكرارات الشذوذ الكروموسومية . ولقد أشارت تلـك الدراسـة كـذلك إلـى أن التأثيرات السمية الوراثية لعقار الجيمستابين ترجع إلى الكبح الذي يسببه هذا العقار

لعملية تصنيع الدنا . نتائـج دراسة Huang and Plunkett (1995a) أوضحت أن الخلايا التي توجـد في الفتـرة S من دورتها أي الخـلايا النشطة في دمـج العقـار في الدنا كانت هي الخـلايا الأكثر حساسية للتأثيرات الـسامة الوراثيـة الخلوية لهذا العقار . أما دراسـة Aydemir and Bilaloglu (2003) ، فقـد أشارت إلى أن الشـذوذ الكروموسـومية المستحثة بوسـاطة الجيمستابين قـد لا تُعـزى فقـط إلى كبحه لعملية تصـنيع الدنا ولكـن من المحتمل أيـضاً نتيجـة للاسـتنزاف الذي يسـببه هذا العقـار للنيوكليوتيـدات منزوعـة الأكـسـجين (dNTPs) وخـاصة dCTP الخلـوية مـن خـلال كبحـه لنـشـاط Ribonucleotide reductase . حيث أنه من المعروف أن الانخفـاض فـي هـذه النيوكليوتيدات الخلوية يتسبب في كسور مفردة الجديلة في الدنا ويؤثر على عملية تصنيعه . نتائج دراسة Cox and Lane (1995) أشارت إلـى أن نـاتج الجين الكابت للأورام (p53) يلعب دوراً مهماً في إعاقة (أو تأخير) دورة الخلية إذا كانت جـرعة أو جرعـات العامل السـام وراثيـاً منخفضة أو حث عمليـة الموت الخلـوي المبرمـج إذا كانت تلك الجرعات عاليـة وأن عمليـة المـوت الخلوي المبرمج قـد تلعب دوراً مهماً في التخلص من الخـلايا شـديدة تلـف الدنا . يمكـن تفسـير الانخفـاض التدريجي فـي النـسـب المئويـة للـشذوذ الكروموسومية مع الزمـن وخـاصة مع الجـرعتين ٠,٦٢٥ و ١,٢٥ مجم/كجم

من الجيمستابين بحقيقة أن الخلايا الثديية تُزيل كل أو جزء من الدنا المتلف نتيجة للمعاملة بالعقار المعين من خلال آليات الإصلاح الحيوي (Biological repair) كإحداث الاستقطاع الإصلاحي وإعادة الاتحاد (Excision repair and recombinant events) والموت الخلوي المبرمج للخلايا المتأثرة أو بكل هذه الأحداث مجتمعة (Plooy *et al*., 1985) . فقد أشارت دراسة Brendel and Ruhland (1984) إلى أنه في المتوسط يتم إزالة أو التخلص من حوالي ٥٠ ٪ من كل الارتباطات العبورية بين جدائل الدنا و/أو جدائل الدنا والبروتين المستحثة بالعقار السام خلوياً خلال ٣٠ ساعة . كما أشارت دراسة Matter (1976) إلى الأهمية القصوى لوجود تركيز كافٍ من الناتج أو النواتج الأيضية النشطة للعامل المؤثر في الخلايا المستهدفة لإنتاج التأثير المطفر و/أو المحث لتكسر الكروموسومات . أما دراسة Sram *et al*., (1981)، فقد أشارت إلى أنه من غير الضروري أن يكون هناك ارتباط بين المؤشر الميتوزي الملاحظ وتكرارات الشذوذ الكروموسومية المشاهدة في خلايا نخاع عظام الحيوانات المعاملة . وهذا قد يفسر تراجع أو انخفاض تكرار الشذوذ الكروموسومية مع الجرعتين ٠,٦٢٥ و ١,٢٥ مجم/كجم بعد ٢٤ ساعة من المعاملة بالجيمستابين في خلايا نخاع العظام المفحوصة وعدم تراجع وانخفاض نسب المؤشر الميتوزي في الخلايا نفسها .

ويمكن تلخيص استجابة الخلايا للعامل السام خلوياً ووراثياً فيما يلي :

١ ـ موت خلايا المرحلة البينية : Interphase death

إحدى استجابات الخلايا للعامل السام قبل دخولها الانقسام الميتوزي . وهنا، فإن الخلايا سريعة الانقسام وغير المتمايزة تُظهر هذا النوع من الموت الخلـوي عند جرعات أقل مقارنة بالخلايا غير المنقسمة والمتمايزة . ويبدو أن هذا النـوع من الموت الخلوي يحدث نتيجة لتغيرات كيموحيوية في الخلايا كانخفاض إنتـاج الطاقة بوساطة الميتوكوندريا . والذي يبدو كذلك أن هذا النوع من الموت الخلوي لا يرتبط بالانقسام الميتوزي بقدر ما هو محاولة غير ناضجة من قبل الخلايا حتى تنقسم .

٢ ـ تأخير انقسامها : Division delay

عند تعرض الخـلايا غير المتزامنة في انقسامها للعامل السام خلوياً ، فإن تأثير هـذا العامـل يعمل على التشويش على هذه الخـلايا . فالخلايا الخاضـعة لمراحل الانقسام الميتوزي وقت المعاملة تكمل انقسامها ، لكن الخلايا التي تكـون على وشك دخولها مراحل الانقسام يتم تأخيرها في الفتـرة G_2 ، ولـذلك ، فـإن المؤشر الميتوزي عند الفحص يظهر انخفاضاً في نسبته ولفترة من الزمن تعتمـد على طبيعة العامل المؤثر وجرعته لأن بعض الخـلايا قد تتوقف عن الدخول في مراحل الانقسام الميتوزي . أما إذا كانت الجرعة منخفضة وبدرجة كافية ، فـإن

الخلايا المتأخرة (الخلايا التي لم تتأثر) سـوف تُشفى أو تستعيد عافيتها لتمارس نشاطها الانقسامي مرة أخرى ليزداد عدد الخلايا المنقسمة وبالتالي نسبة المؤشـر الميتـوزي . كمـا قـد تحـدث ظـاهرة تُعـرف بـالتطرف الميتـوزي (Mitotic overshoot) ـ زيادة النسبة المئوية للمؤشر الميتوزي زيادة كبيرة قد تفوق ما يتم مشاهدته في خلايا المجموعة الضابطة . أما إذا لـم يـزدد المؤشـر الميتوزي في نسبته وبقي على حاله ، فإن هذه النسب سوف تبقى كما هي أو حتى يزداد انخفاضها وقد يرجع ذلك إلى ظاهرة أخرى تُعرف بفـشل تكـاثر الخلايـا (Reproductive failure) ـ عدم قـدرة الخلايـا المتـأثرة علـى الخـضوع لانقسامات ميتوزية متكررة بعد المعاملة بالعامل المـؤثر نتيجـة لـشدة التلـف المستحث فيها . ويمكن أن تُعزى هذه الظاهرة إلى ما تم ذكره من أن الجرعـات العالية من العامل المؤثر تستحث ناتج الجين p53 الذي بدوره يـستحث عمليـة الموت الخلوي المبرمج . إن السبب أو الأسباب الحقيقية والدقيقة للتأخر الميتوزي غير معروفة على وجـه التحـديد ، لكن هناك عـدداً من النظريات المقترحـة لتفسيره ، ومنها :

أ ـ تغير مادة أو مواد تلعب دوراً مهماً في انقسام الخلية بتأثير المعاملة بالعامل المؤثر .

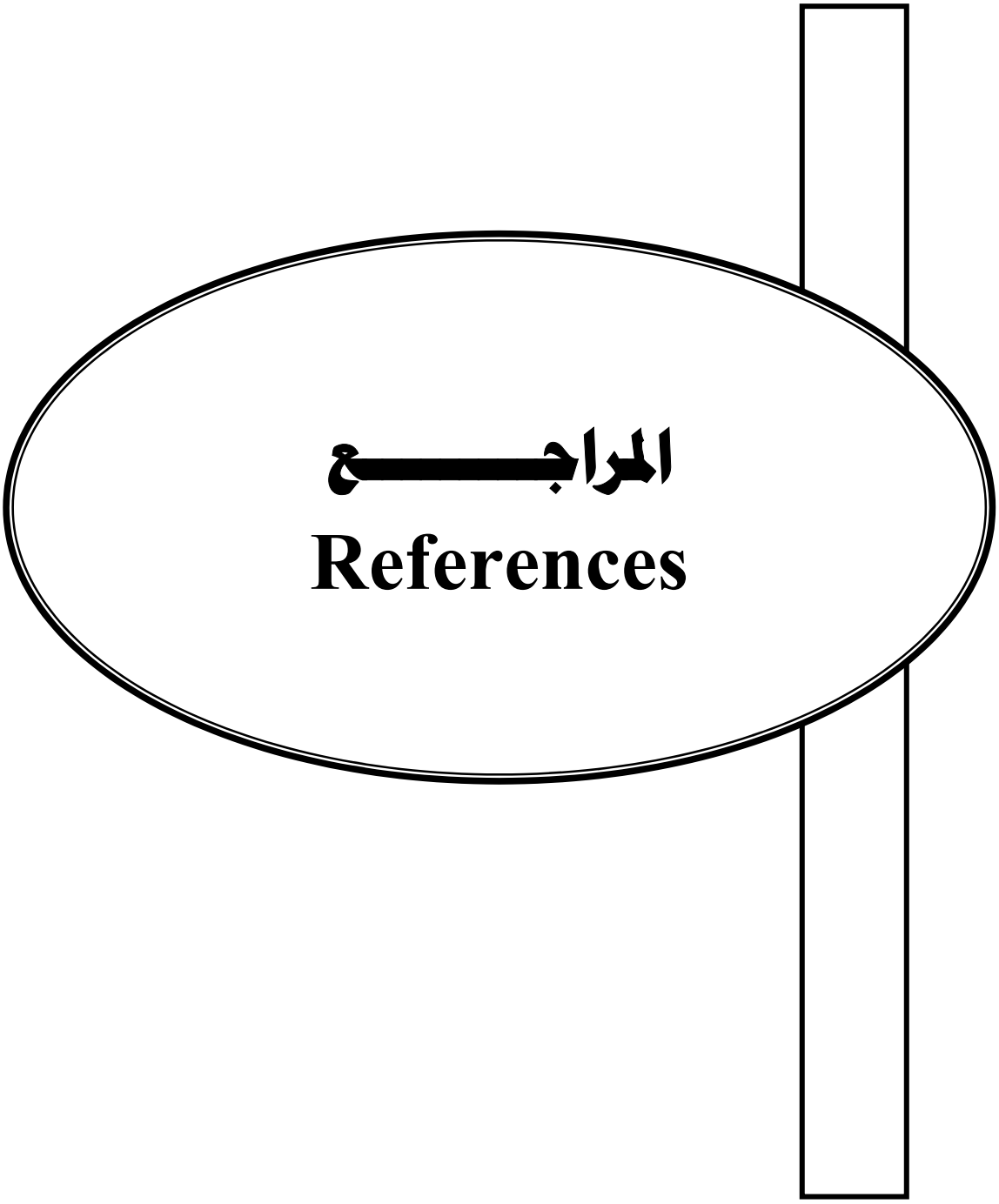
ب ـ عدم تصنيع البروتينات الضرورية لتكاثر الخلايا .

جـ ـ عدم تقدم عملية تضاعف الدنا وبالمعدل الطبيعي نفسه بعد المعاملة .

(McCulloch and Till, 1962; Sinclair, 1968).

من نتائج المشروع البحثي الحالي والدراسات المماثلة يتضح أن اسـتعمال أي عقار مؤذي لنمو وتطور الأجنة غير مرغوب فيه . وأن العلاج خلال الحمـل بأي من العقاقير المضادة للسرطان ، وخاصة خلال الفترة الأولى مـن الحمـل ، يجب ألا يتم إلا عند الضرورة القصوى فقط وإذا كان الهدف مـن العـلاج هـو الحفاظ على حياة الأم . وبالطبع فإن العـلاج الكيميـائي والإشـعاعي لـلأورام السرطانية سوف يستمر استعماله خـلال الحمـل مستقبلاً إلا إذا تمكن العلماء من إيجـاد البديل ـ لكـن هذا الاستعمال يجب تجنبه أو تقليله على الأقل إلى أقصى حدٍ ممكن . كما يجب إيقاف إرضاع الأطفال من قبل الأمهات اللاتـي يخـضعن للعلاج الكيميائي من السرطان لأن هناك تقارير تُشير بأن الكثير من هذه العقاقير يسبب انخفاضاً شديداً في الخلايا البيضاء المتعادلة (Neutropenia) وتـأثيرات أخرى كابتة للجـ ـهاز المنـاعي والنمـو وحـث تكـوين الأورام الـسرطانية . (Durodola , 1979 ; Committee on Drugs , 1994)

الفصل السادس



٦ ـ المراجـــع References

٦ـ١ . المراجـ ـع العربية : Arabic References

أبو طربوش ، فيصل محمد ؛ البحراوي ، عوض عبـد الله (١٤١٩هـ ـ) . " دليـل الطالب العملي لتشريح الفئران المختبرية ودراسـتها مع القـوارض المتعايـشة والبرية وعلاقتها بالإنسان وطرق مكافحتهـا " . الريـاض ، مطـابع الـشروق للأوفست .

أبو طربوش ، فيصل محمد ؛ نبهان ، محمد محمد حسن (١٤٢٠هـ) . " تـدريبات معملية في أساسـيات علـم الوراثة " . جامـعة الملك سـعود ، النشـر العلمي والمطابع ، الرياض .

أولمان ، أ. ؛ تيوتسش ، ج. وفيلبـرت ، د. (١٩٩٢) . دور العقـار RU486 فـي الإجهاض المبكر للحمل . مجلة العلوم ، ٨ (٧) : ١٢ـ١٩ .

٦ـ٢. المراجع الإنجليزية : English References

Aapro, M. S.; Martin, C. and Hatty, S. (1998) . Gemcitabine : a safety review. Antican. Drugs, 9 (3) : 191-201.

Abel, E. L. and Sokol, R. J. (1987). Incidence of foetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. Drug Alc. Depend., 19 : 51-70.

Abou-Tarboush, F. M. and El-Ashmaoui, H. M. (2004). Toxic and teratogenic effects of azadirachtin of neemix-4.5 on fetuses and pups of SWR/J Mice. Egypt. J. Hosp. Med., 15 : 30-39.

Al-Enazy, K. M. (2001). "The Teratogenic, Toxic, Anti-Fertility and Cytogenetic Effects of Cyclophosphamide in SWR/J Mice" M. Sc. Thesis, King Saud University. p 198.

Al-Enazy, K. M. and Abou-Tarboush, F. M. (2001). Effects of cyclophosphamide of mice offsprings maternally treated with the drug, a follow-up study. J. Egypt. Ger. Soc. Zool., 36 (B) : 27-42.

Al-Etaby, M. K.; El-Ashmaoui, H. M. and Abou-Tarboush, F. M. (2003). Teratgenic and embryotoxic effects of carboplatin on fetuses of SWR/J mice. J. Egypt. Vet. Med. Assoc., 63 (5) : 291-306.

Al-Hawary, B. A. (1988). "Effects of Some Medical Drugs on the Chromosomes of the Bone Marrow Cells of Mice". M.Sc. Thesis, King Saud Univ., 93p.

Alles, A. J. and Sulik, K. K. (1989). Retinoic-acid-induced limb-reduction defects : perturbation of zones of programmed cell death as a pathogenetic mechanism. Teratology, 40 : 163-171.

Aly, M. S.; Ashour, M. B.; El-Nahas, S. M. and Abo-Zeid, M. A. F. (2003). Genotoxicity and cytotoxicity of the anticancer drugs, gemcitabine and cisplatin, separately and in combination : ***in vivo*** studies. J. Biol. Sci., 3 (11) : 961-972.

Al-Yahya, A. A. (2005). "Effect of Gemcitabine on Mouse Bone Marrow Cells" M. Sc. Thesis, King Saud University, 144 p.

Al-Zahrany, H. M. (2006). "Toxic, Teratogenic and Cytogenetic Effects of Neemix-4.5 on Fetuses and offspring of SWR/J Mice". M. Sc. Thesis, King Saud University, 130 p.

Auer, R. ; Oehler, R. ; Lindner, H. ; Kowalski, G. ; Sliutz, L. ; Orel, E. ; Kucera, M. ; Simon, M. and Glosll, J. (1997). Characterization of genotoxic properties of 2',2'-diflurodeoxycytidine. Mut. Res., 393 : 165-173.

Aydemir, N. and Bilaloglu, R. (2003). Genotoxicity of two anticancer drugs, gemcitabine and topotecan, in mouse bone marrow ***in vivo***. Mut. Res., 537 : 43-51.

Aydemir, N.; Celikler, S. and Bilalogluo, R. (2005). *In vitro* genotoxic effects of the anticancer drug gemcitabine in human lymphocytes. Mut. Res., 582 : 35-41.

Bjerkedal, T.; Czeizel, A. and Goujard, J. (1982). Valporic acid and spina bifida. Lancet 2 : 1096-1097.

Blaise, S.; Appeltants, S.; Carpentier, P. H. and Debru, J. L. (2005). Digital ischaemia and gemcitabine : two new cases J. Mal. Vasc., 30 (1) : 53-57.

Boue, A. ; Boue, J. and Gropp, A. (1985). Cytogenetics of pregnancy wastage. Adv. Hum. Genet., 14 : 1-57.

Brendel, M. and Ruhland, A. (1984). Relationships between functionally and genetic toxicology of selected DNA-damaging agents. Mut. Res., 133 : 51-85.

Chandler, N. M.; Canete, J. J. and Callery, M. P. (2004). Caspase-3 drives apoptosis in pancreatic cancer cells after treatment with gemcitabine. J. Gastrointest. Surg., 8 (8) : 1072-1078.

Chaube, S. and Murphy, M. L. (1968). The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer therapy. Advanced Teratology, 3 : 181-192.

Chaube, S.; Kury, G. and Murphy, M. L. (1967). Teratogenic effects of cyclophosphamide in the rat. Cancer Chemother. Rep., 51 : 363-367.

Chen, B. ; Cyr, D. G. and Hales, B. F. (1994). Role of apoptosis in mediating phosphoramide mustard-induced rat embryo malformations ***in vitro*** . Teratology, 50 : 1-12.

Clarren, S. K. (1986). Neuropathology in the foetal alcohol syndrome. In : (J. R. West, ed). "Alcohol and Brain Development". pp. 128-143, Oxford University Press, New York.

Colomer, R. ; Liombart, A. and Liuch, A. (2000). Paclitaxel/gemcitabine administered every two weeks in advanced breast cancer : preliminary results of a phase II trial. Semin. Oncol., 27 (1 suppl. 2) : 20-24.

Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics (1994). The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics, 93 : 137-150.

Connors, T. A.; Cox, P. J.; Farmer, P. B.; Foster, A. B. and Jarman, M. (1974). Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and iposphamide. Biochem. Pharmacol., 23 : 115-124.

Cox, L. S. and Lane, D. P. (1995). Tumour suppressors, kinases and clamps : how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. Bioessays, 17 : 501-508.

Druckrey, H. (1973). Chemical structure and action in transplacental carcinogenesis and teratogenesis. In : "Transplacental Carcinogenesis". L. Tomatis and U. Mohr Eds., IACR Scientific Publications No. 4, Lyon. pp. 45-58.

Drury, R. A. B. and Wallington, E. A. (1976). "Carleton's Histological Technique". Oxford University Press, New York, 432 p.

Duke, D. I. (1975). Prenatal effects of the cancer chemotherapentic drug ICRF159 in mice, rats and rabbits. Teratology, 11 : 119-129.

Durodola, J. I. (1979). Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation : A case report. J. Natl. Med. Assoc., 71 : 165-166.

Edelweiss, M. I.; Trachtenberg, A.; Pinheiro, E. X.; da-Silva, J.; Riegel, M.; Lizardo-Daudt, H. M. and Mattevi, M. S. (1995). Clastogenic effect of cisplatin on Wister rat bone marrow cells. Brazllian J. Med. Biol. Res., 28 : 579-683.

Edmonds, D. K. ; Lindsay, K. S. ; Miller, J. F. ; Williams, E. and Wood, P. J. (1982). Early embryonic mortality in women. Fertil. Steril., 38 : 447-453.

Eli Lilly and Company. (2003). Gemzar product monograph. Indianapolis, IN, USA.

Erlebacher, A.; Filvaroff, E. H.; Gitelman, S. E. and Derynck, R. (1995). Toward a molecular understanding of skeletal development. Cell, 80 : 371-378.

Esumi, Y.; Mitsugi, K.; Seki, H.; Takao, A. and Kawai, M. (1994). Placental transfer, lacteal transfer and plasma protein binding of gemcitabine. Xenobiotica, 24 (10) : 957-964.

Eudaly, J. A.; Tizzano, J. P.; Higdon, G. L. and Todd, G. C. (1993). Developmental toxicity of gemcitabine, an antimetabolite oncolytic, administered during gestation to CD-1 mice. Teratology, 48 (4) : 365-381.

Ferrari, D.; Carbone, C.; Codeca, C.; Fumagalli, L.; Gilardi, L.; Marussi, D.; Tartaro, T.; Oldani, S.; Zannier, F. and Foa, P. (2006). Gemcitabine and atrial fibrillation : a rare manifestation of chemotherapy toxicity. Antican. Drugs, 17 (3): 359-361.

Fesus, L.; Davies, P. J. and Piacentini, M. (1991). Apoptosis : molecular mechanisms in programmed cell death. Eur. J. Cell Biol., 56 : 170-177.

Francis-West, P. H.; Robertson, K. E.; Ede, D. A. *et al.*, (1995). Expression of genes encoding bone morphogenetic proteins and sonic hedgehog in talpid (ta (3)) limb buds : their relationships in the signaling cascade involved in limb patterning. Dev. Dyn. 203 : 187-197.

Fritz and Hess, R. (1971). Effects of cyclophosphamide on embryonic development in rabbits. Agents Actions, 2 : 83-86.

Gemcitabine. USPDI. Vol. 1. Drug information for the health care professional. Update monographs. Englewood, Colorado : Micromedex, Inc.; 18 Oct., 1999.

Gilbert, S. F. (1991). "Developmental Biology". Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts, 891 p.

Glinsukon, T.; Somjaree, R.; Piyachaturawat, P. and Thebtaranoth, Y. (1998). Acute toxicity of nimbolide and nimbic acid in mice, rats and hamsters. Toxicol. Letters, 30 : 159-166.

Goff, R. A. (1962). The relation of developmental status of limb formation to X-radiation sensitivity in chick embryos. I. Gross study. J. Exp. Zool., 151 : 177-185.

Green, M. R. (1996). Gemcitabine : a safety overview. Semin. Oncol., 23 (5 suppl. 10) : 32-35.

Gregg, N. M. (1941). Congenital cataract following German measles in the mother. Trans. Opthalmol. Soc. Aust., 3 : 35.

Gruber, J.; Geisen, F.; Sgonc, R.; Egle, A.; Villunger, A.; Boeck, G.; Konwalinka, G. and Greil, R. (1996). 2', 2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) induces apoptosis in myeloma cell lines resistant to steroids and chloride-oxyadenosine (2-CdA). Stem Cells, 14 (3) : 351-362.

Haberkorn, U.; Bellemann, M. E.; Brix, G.; Kamencic, H.; Morr, I.; Traut, U.; Altmann, A.; Doll, J.; Blatter, J. and Kinscherf, R. (2001). Apoptosis and changes in glucose transport early after treatment of Morris hepatoma with gemcitabine. Eur. J. Nucl. Med., 28 (4) : 418-425.

Hanson, J. W. ; Myrianthopoulos, N. C. ; Harvey, M. A. S. and Smith, D. W. (1976). Risks to the offspring of women treated with hydantion anticonvulsants, with emphasis to foetal hydantion syndrome. J. Pediat., 89 : 662-668.

Hernandez, P.; Olivera, P.; Duenas-Gonzalez, A.; Perez-Pastenes, M. A.; Zarate, A.; Maldonado, V. and Melendez-Zajgla, J. (2001). Gemcitabine activity in cervical cancer cell lines. Cancer Chemother. Pharmacol., 48 (6) : 488-492.

Hinchliffe, J. R. and Ede, D. A. (1967). Limb development in the polydactylous talpid 3 mutant of the fowl. J. Embryol. Exp. Morphol., 17 : 385-404**.**

Huang, P. and Plunkett, W. (1995a). Fludarabine- and gemcitabine- induced apoptosis : incorporation of analogs into DNA is a critical event. Cancer Chemother. Pharmacol., 36 : 181-188.

Huang, P. and Plunkett, W. (1995b). Induction of apoptosis by gemcitabine. Semin. Oncol., 22 (4 suppl. II) : 19-25.

Hurle, J. M. and Ganan, Y. (1986). Interdigital tissue chondrogenesis induced by surgical removal of the apical ectodermal ridge of the chick embryo leg bud in the stages previous to the onset of interdigital cell death. Anat. Embryol. 176 : 393-399.

Ito, T. (1967). Teratogenesis of an anti-carcinogenic agent (mitomycin-c) in mice. Cong. Anom., 7 (4) : 239-249.

Jones, K. L. and Smith, D. W. (1973). Recognition of the foetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet 2 : 999-1001.

Kochhar, D. M. (1973). Limb development in mouse embryos. I. analysis of teratogenic effects of retinoic acid. Teratology, 7 : 289-298.

Kochhar, D. M. (1977). Abnormal organogenesis in the limbs. In : (J. G. Wilson and F. C. Fraser, eds). "Handbook of Teratology". Vol. 2, pp. 453-479, Plenum Publishing Corp., New York.

Koga, H. and Naito, S. (2006). Recent progress in the treatment for urothelial cancer. Gan to Kagaku Ryoho, 33 (2) : 164-170.

Kola, I.; Folb, P. I. And Parker, M. I. (1986). Maternal administration of cyclophosphamide induces chromosomal aberrations and inhibits cell number, histone synthesis and DNA synthesis in preimplantation mouse embryos. Teratogen. Carcinogen. Mutagen., 6 : 115-127.

Lenz, W. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1 : 45.

Manson, J. M. (1981). Developmental toxicity of alkylating agents: mechanisms of action. In : (M. R. Juchau, ed). "The Biochemical Basis of Chemical Teratogenesis". pp. 95-129, Elsevier North Holland, Inc., New York.

Matsuoka, A.; Hayashi, M. and Ishidate, M. (1979). Chromosomal aberration test on 29 chemical combined with Sq mix *in vitro*. Mut. Res., 60 : 277-290.

Matter, B. E. (1976). Proplems of testing drugs for potential mutagenicity. Mut. Res., 38 : 243-258.

McBride, W. G. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 2 : 1358.

McCulloch, E. A. and Till, J. E. (1962). The sensitivity of cells from normal mouse bone marrow to gamma radiation ***in vitro*** and ***in vivo***. Radiat. Res., 16 : 822-831.

McKeown, T. (1976). Human malformations : an introduction. Br. Med. Bull., 32 : 1-3.

McLeod, M. J. (1980). Differential staining of cartilage and bone in whole mouse fetuses by Alcian Blue and Alizarin Red S. Teratology, 32 : 38-39.

Merimsky, O.; Hirsh, L.; Dantes, A.; Land-Bracha, A.; Suh, B. S. and Amsterdam, A. (2005). Induction of apoptosis in non-small lung carcinoma cell line (H 1299) by combination of anti-asthma drugs with gemcitabine and cisplatin. Int. J. Oncol., 26 (2) : 475-482.

Mikamo, K. (1970). Anatomical and chromosomal anomalies in spontaneous abortions. Am. J. Obstet. Gynecol., 103 : 143-154.

Miller, J. R. and Poland, B. J. (1970). The value of human abortuses in the surveillance of developmental anomalies. Can. Med. Assoc. J., 103 : 501-502.

Mirkes, P. E. (1985). Cyclophosphamide teratogenesis : a review. Teratogen. Carcinogen. Mutagen., 5 : 75-88.

Miura, S. and Izuta, S. (2004). DNA polymerases as targets of anticancer nucleosides. Current Drug Targets, 5 (2) : 191-195.

Mortlock, D. P.; Post, L. C. and Innis, J. W. (1996). The molecular basis of hypodactyly (Hd) : a deletion in Hoxal 3 leads to arrest of digital arch formation. Nature Genetics, 13 : 284-289.

Mosconi, A. M.; Crino, L. and Tonato, M. (1997). Combination therapy with gemcitabine in non-small cell lung cancer. Euro. J. Cancer, 33 (Suppl. 1) S14-17.

Nabhan, C.; Gajria, D.; Krett, N. L.; Gandhi, V.; Ghias, K. and Rosen, S. T. (2002). Caspase activation is required for gemcitabine activity in multiple myeloma cell lines. Mol. Cancer Ther., 1 (13) : 1221-1227.

Ng, S. S. W.; Tsao, M.; Nicklee, T. and Hedley, D. W. (2001). Wortmannin inhibits PKB/Akt phosphorylation and promotes gemcitabine antitumor activity in orthotopic human pancreatic cancer xenografts in immunodeficient mice. Clin. Cancer Res., 7 : 3269-3275.

Nowack, E. (1965). Die sensible Phase bei der Thalidomide-Embryopathie. Humangenetik, 1 : 516-536.

Obata, T.; Endo, Y.; Murata, D.; Sakamoto, K. and Sasaki, T. (2003). The molecular targets of antitumor 2'-deoxycytidine analogues. Curr. Drug Targets, 4 (4) : 305-309.

O'Rahilly, R. and Gardner, E. (1975). The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo. Anat. Embryol., 148 : 1-8.

O'Rahilly, R. and Muller, F. (1994). "Human Embryology and Teratology". 2nd Print, Wiley-Liss, New York, 330 p.

Ostruszka, L. J. and Shewach, D. S. (2003). The role of DNA synthesis inhibition in the cytotoxicity of 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine. Cancer Chemother. Pharmacol., 52 (4) : 325-332.

Ozols, R. F. (2000). The role of gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. Semin. Oncol. 27 (1 supp. 2) : 40-47.

Peiffer, R. L. ; MuCullen, R. ; Alles, A. J. and Sulik, K. K. (1991). Relationship of cell death to cyclophosphamide-induced ocular malformations. Teratgen. Cacinogen. Mutagen., 11 : 203-212.

Plooy, A. C.; van Dijk, M.; Berends, F. and Lohman, P. H. (1985). Formation and repair of DNA interstrand cross-links in relation to cytotoxicity and unscheduled DNA synthesis induced in control and mutant human cells treated with cis-diamminedichloroplantinum (II). Cancer. Res., 45 : 4178-4184.

Plunkett, W. ; Gandhi, V. ; Ghubb, S. ; Nowak, B. ; Heinemann, V. ; Mineishi, S. ; Sen, A. ; Hertel, L. and Grindey, G. B. (1989). 2',2'-diflourodeoxycytidine metabolism and mechanism of action in human leukemia cells. Nucleosides and Nucleotides, 8 (5 and 6) : 775-785.

Plunkett, W.; Huang, P. and Gandhi, V. (1995a). Preclinical characteristics of gemcitabine. Anti-cancer Drugs, 6 (suppl. 6) : 7-13

Plunkett, W.; Huang, P.; Xu, Yi.; Heinemann, V.; Grunewald, R. and Gandhi, V. (1995b). Gemcitabine : metabolism, mechanisms of action and self-potentiation. Semin. Oncol., 22 (suppl. II) : 3-10.

Porter, A. J. and Singh, S. M. (1988). Transplacental teratogenesis and mutagenesis in mouse fetuses treated with cyclophosphamide. Teratogen. Carcinogen. Mutagen., 8 : 191-203.

Poswillo, D. (1975). Haemorrage in development of the face. Birth. Defects, 11 : 61-67.

Preston, R. J.; Dean, B. J.; Galloway, S.; Holden, H.; Mefee, A. F. and Shelby, M. (1987). Mammalian ***in vivo*** cytogenetic assays : Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells. Mut. Res., 189 : 157-165.

Raguse, J. D.; Gath, H. J.; Bier, J.; Riess, H. and Oettle, H. (2005). Gemcitabine in the treatment of advanced head and neck cancer. Clin. Oncol., 17 (6) : 425-429.

Ritter, E. J. (1977). Altered biosynthesis. In : (J. G. Wilson and F. C. Fraser, eds). "Handbook of Teratology". Vol. 2, pp. 99-115, Plenum Publishing Corp., New York.

Roberts, J. J. (1978). The repair of DNA modified by cytotoxic, mutagenic and carcinogenic chemicals. Adv. Radiat. Biol., 7 : 211-426.

Robinson, B. W.; Ostruszka, L.; Im, M. M. and Shewach, D. S. (2004). Promising combination therapies with gemcitabine. Semin. Oncol., 31 (2 Suppl. 5) : 2-12.

Rodier, P. M.; Reynolds, S. S. and Roberts, W. N. (1979). Behavioral consequences of interference with CNS development in the early fetal period. Teratology, 19 : 327-336.

Rosenberg, J. E.; Carroll, P. R. and Small, E. J. (2005). Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J. Urol., 174 (1) : 14-20.

Rothenberg, M. L.; Moore, M. J. and Cripps, M. C. (1996). A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreatic cancer. Ann. Oncol., 7 (4) : 347-353.

Salmon, S. and Apple, M. (1979). Chemotherapeutic agents : cancer chemotherapy. In : [H. A. Harper; V. W. Rodwel and P. A. Mayes, eds]. "*Physiological Chemistry*". Los Altos, CA, USA. pp 471-503.

Sanchez-Rovira, P.; Jaen, A. and Gonzalez-Flores, E. (2000). Biweekly gemcitabine-adriamcyin-paclitaxel combination in metastatic breast cancer patients : results from a phase II trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 19 : 109a (abstract 423).

Scott, W. J. (1977). Cell death and reduced proliferative state. In : (J. G. Wilson and F. C. Fraser, eds). "Handbook of Teratology". Vol. 2, pp. 81-98, Plenum Publishing Corp., New York.

Scott, W. J.; Ritter, E. J. and Wilson, J. G. (1975). Studies on induction of polydactyly in rats with cytosine arabinoside. Dev. Biol., 45 : 103-111.

Sinclair, W. K. (1968). Cyclic responses in mammalian cells ***in vitro***. Radiat. Res., 33 : 620-629.

Singh, S. (1971). The teratogenicity of cyclophosphamide in rats. Indian J. Med. Res., 59 : 1128-1135.

Slott, V. L. and Hales, B. F. (1986). Sodium 2-mercaptoethane sulfonate protection against cyclophosphamide-induced teratogenicity in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 82 : 80-86.

Sokal, R. R. and Rohlf, F. J. (1981). "Biometry : The Principles and Practice of Statitstics in Biological Research" . W. H. Freeman and Company, San Francisco, 859p.

Spielmann, H. ; Eibs, H. G. and Merker, H. J. (1977). Effects of cyclophosphamide treatment before implantation on the development of rat embryos after implantation. J. Embryol. Exp. Morphol., 41 : 65-78.

Sram, R. J.; Zhurkov, V. S.; Novakova, J. and Kodytkova, I. (1981). Changes in the frequency of chromosome aberrations in the bone marrow of mice examined at various intervals after single-dose and continual exposure to cyclophosphamide. Folia. Biol. (Praha), 27 (1) : 58-65.

Storm, E. E.; Huynh, T. V.; Copeland, N. G. *et al.* (1994). Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF beta-superfamily. Nature, 368 : 639-643.

Summorbell, D.; Lewis, J. and Wolpert, L. (1973). Positional information in chick limb morphogenesis. Nature, 244 : 492-496.

Tanimura, T. (1968). Effects of mitomycin-c administered at various stages of pregnancy upon mouse fetuses. Okajimas Fol. Anat. Jap., 44 : 337-355.

Tolis, C.; Peters, G. J.; Ferreira, C. G.; Pinedo, H. M. and Giaccone, G. (1999). Cell cycle disturbances and apoptosis induced by topotecan and gemcitabine on human lung cancer cell lines. Eur. J. Cancer, 35 (5) : 796-807.

Toms, D. A. (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 2 : 400.

Ujhazy, E.; Balonova, T.; Durisova, M.; Gajdosik, A.; Jansak, J. and Molnarova, A. (1993). Teratogenicity of cyclophosphamide in New Zealand white rabbits. Neoplasma, 40 (1) : 45-49.

Verma, R. S. and Babu, A. (1989). "Human chromosomes : Manual of Basic Techniques". Pergamon Press, New York, 240 p.

Vernejoul, F.; Ghenassia, L.; Souque, A.; Lulka, H.; Drocourt, D.; Cordelier, P.; Pradayrol, L.; Pyronnet, S.; Buscail, L. and Tiraby, G. (2006). Gene therapy based on gemcitabine chemosensitization suppresses pancreatic tumor growth. Mol. Ther, 14 (6) : 758-767..

Verschuur, A. C.; Van Gennip, A. H.; Leen, R. and Van Kuilenburg, A. B. P. (2004). Increased cytotoxicity of 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine in human leukemic cell lines after preincubation with cyclopentenyl cytosine. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 23 (819) : 1517-1527.

Webster, W. and Messerle, K. (1980). Changes in the mouse neuroepithelium associated with cadmium-induced neural tube defects. Teratology, 21 : 79-88.

Wilson, J. G. (1977). Current status of teratology : general principles and mechanisms derived from animal studies. In : (J. G. Wilson and F. C. Fraser, eds). “Handbook of Teratology”. Vol. 1 pp 476-488, Plenum Publishing Corporation, New York.

Yao, J.; Feng, F. Y.; Lin, C.; Zhang, X. Y.; Fu, M.; Liang, X. and Yang, Y. (2005). The mechanism of resistance to 2', 2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) in a pancreatic cancer cell line. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 27 (12) : 721-726.

Zeller, R.; Jackson-Grusby, L. and Leder, P. (1989). The limb deformity gene is required for apical ectodermal ridge differentiation and antero-posterior limb pattern formation. Genes Dev., 3 : 1481-1492.

الخلاصة باللغة الإنجليزية

English Summary

English Summary الخلاصة باللغة الإنجليزية

The present Research Project was conducted to examine the toxic, teratogenic and growth suppressing effects of gemcitabine on embryos obtained from treated female mice. The females were treated intra peritoneally with the drug at the dose levels of 0.625, 1.25 or 2.5 mg/kg body weight on days 6, 8, 10 or 12 of gestation. The project also aimed to follow up offspring of the treated mothers during the period extending from parturition up to six weeks of age. The follow up included body weight, toxicity, teratogenicity, growth suppressing effect and mortality rate. Moreover, it was planned to investigate the cytogenetical effects of the dose levels 0.625, 1.25 or 2.5 mg/kg on female mice after 12, 24 and 48 h from exposure.

In the present Research Project, mature laboratory SWR/J mice aging 8-10 weeks and weighing 25.61-27.49 g were used. The mated animals were closely observed and the females were daily inspected for the presence of vaginal plugs and the date of plug detection was considered the zero date (D_0) of gestation. Fetuses were examined on day 17 of pregnancy, and offspring were also examined at parturition and thereafter at weekly intervals up to 6 weeks of age.

The obtained results could be summarized as follow :

1- The treated dams :

a. There was a significant decrease ($p<0.05$) in the mean body weight gain of the treated females (dams) on day 17 of their gestation when they were treated on days 6, 8, 10 or 12 of pregnancy at 1.25, 2.5 (once) or 2.5 (twice) mg/kg of the drug used as compared with the control group.

b. There was a significant decrease ($p<0.05$) in the mean body weight gain of the treated females on days 10, 12 and 14 of their gestation when they were treated on day 6 of pregnancy at 1.25, 2.5 (once) or 2.5 (twice) mg/kg used as compared with the control group.

c. There was a significant decrease ($p<0.05$) in the mean body weight gain of the treated females on days 12 and 14 of their gestation when they were treated on days 8 or 10 of pregnancy at 1.25 or 2.5 (twice) mg/kg used as compared with the control group.

d. There was a significant increase ($p<0.05$) in the percentage of abortion of treated females when they were treated on day 6 of their pregnancy at 1.25 mg/kg used as compared with the control group.

e. There was a highly significant increase ($p<0.01$) in the percentage of abortion of treated females when they were

treated on days 8 or 10 of their pregnancy at 2.5 (twice) mg/kg used as compared with the control group.

f. There was a significant increase ($p<0.05$) in the percentages of complete resorption in treated females when they were treated on day 6 of their pregnancy at 1.25, 2.5 (once) or 2.5 (twice) ; on day 8 at 2.5 (once) ; and on day 10 at 1.25 mg/kg used as compared with the control group.

2- Embryos and fetuses :

a. The mean number of live fetuses on day 17 of gestation was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams were treated on days 6, 8 or 10 of their pregnancy at 1.25, 2.5 (once) or 2.5 (twice); and on day 12 of gestation at 2.5 (twice) mg/kg used as compared with the control group.

b. The percentage of dead embryos and fetuses on day 17 of gestation was significantly increased ($p<0.05$) when the dams were treated on day 6 of their pregnancy at 0.625; on days 6, 8, 10 or 12 at 1.25 or 2.5 (twice); and on days 6, 8 or 10 of gestation at 2.5 (once) mg/kg used as compared with the control group.

c. The mean live fetal body weight on day 17 of gestation was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams were treated on day 12 of their pregnancy at 2.5 (twice); and on

day 10 at 2.5 (once) mg/kg used compared to the control group.

d. The percentage of various types of congenital malformations induced by the drug in live fetuses when the dams were treated on days 6 or 8 of their pregnancy was 1.91-20.59 as compared with 15.69-68.81 when the dams were treated on day 10 or 12 of their pregnancy at all dose levels used.

e. The embryonic death was more occurrence than malformations when the drug was administrated on days 6 or 8. However, the malformations were more occurrence than embryonic death when the drug was administrated on days 10 or 12 of pregnancy at all dose levels used.

3- Pups :

a. The mean number of live pups at birth was highly significantly decreased ($p<0.01$) when the dams were treated on day 6 of their pregnancy at 1.25 or 2.5 (once); and day 8 at 1.25 mg/kg used as compared with the control group.

b. The total percentage of pups' mortality at the end of their lives was highly significantly increased ($p<0.01$) when the dams were treated on day 6 of their pregnancy at 0.625 or

2.5 (once); and on day 10 at 2.5 mg/kg used compared to the control group.

c. No live pups were recorded when the dams were treated on day 10 of their pregnancy at 1.25; and on days 6, 8 or 10 at 2.5 (twice) mg/kg used as compared with the control group. However, those live pups obtained when the dams were treated on day 12 at 2.5 (twice) mg/kg were died on the following day.

d. The mean live pups' body weight at the end of each week of the six weeks examined was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams were treated on day 6 of their pregnancy at 0.625 mg/kg used as compared with the control group.

e. The mean live pups' body weight at the end of their 3^{rd}– 6^{th} weeks was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams were treated on days 6 or 8 of their pregnancy at 2.5 (once) mg/kg used as compared with the control group.

f. The mean live pups' body weight at birth was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams were treated on day 10 of their pregnancy at 0.625; and on day 12 at 1.25 mg/kg as compared with the control group.

g. The mean live pups' body weight at the end of their 2^{nd}-4^{th} weeks was significantly decreased ($p<0.05$) when the dams

were treated on days 10 or 12 of pregnancy at 2.5 (once) mg/kg used compared to the control group.

h. Some malformed live pups were obtained from dams treated on day 10 of their pregnancy at 0.625 or 2.5 (once); and on day 12 at 1.25, 2.5 (once) or 2.5 (twice) mg/kg used.

4- The cytogenetical effects :

a. There was a significant decrease ($p<0.05$) in the percentage of mitotic index in bone marrow cells at 1.25 and 2.5 mg/kg used after 12, 24 and 48 h of the treatments as compared with the control group.

b. There was a highly significant increase ($p<0.01$) in the percentage of the total structurally abnormal bone marrow cells and in the percentage of the total of structurally chromosomal abnormalities with or without gaps at 0.625 or 1.25 mg/kg used after 14 h of the treatment only as compared with control group.

c. The percentage of numerically chromosomal abnormalities in the bone marrow cells was only significantly increased ($p<0.05$) at 2.5 mg/kg after 24 h of the treatment as compared with the control group.

d. The chromosomal abnormalities obtained were of the chromatid type and they mainly included gaps, fragments,

centromeric attenuations, centric fusions, end-to-end association and pulverized chromosomes.

5- From the present Research Project results and the results of some documented studies, we recommend the following :

a. A cytogenetical study on embryos, fetuses or newborn pups aimed to find the possible relationship between the cytogenetical effects of the drug and its cytotoxic, genotoxic and teratogenic effects.

b. Histological, histochemical and biochemical studies to investigate the reason (s) behind the death of some of the pups that obtained from gemcitabine-treated pregnant females.

c. A real and serious research aims to find an alternative way that does not include cytotoxic drugs in the treatment of cancer is highly recommended..