

## دراسة تأثير عقار Neotigason على الدليل التطفييري لإناث الفئران المختبرية

(Mus musculus L.)

هبة ثاقب يسر

قسم علوم الحياة – كلية التربية – جامعة البصرة

الخلاصة

صمم البحث الحالي لدراسة تأثير حقن عقار Neotigason بالخلب (i.p) و بالجرعتين (٢٠ ملغم/كغم) و (١٠ ملغم/كغم) لمدة ٩ أيام ابتداءً من اليوم الخامس من الحمل على حدوث التشوهات الخلقية الجنينية. حيث أدت عملية حقن عقار Neotigason بالجرعتين (٢٠ ملغم/كغم) و (١٠ ملغم/كغم) على حدوث زيادة معنوية في عدد الأجنة المرتشفة الميتة في قرني الرحم مقارنة مع مجموعة حيوانات السيطرة في حين لم تظهر فروق معنوية بين المجموعتين السابقتين.

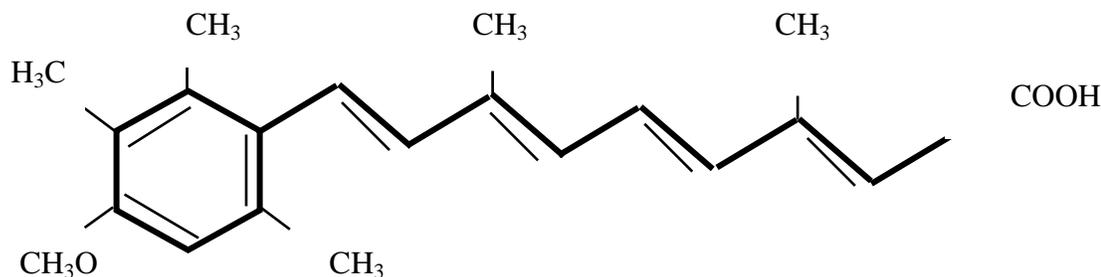
المقدمة

يعرف الدواء على أنه أي مادة كيميائية تستخدم لمعالجة أو إعاقة مرض ما بحيث يؤثر على الفعاليات الحيوية للجسم (Cawson et al., 1995). لقد أشار (Laurence et al., 1997) إلى أنواع إستخدامات الدواء فهي إما أن تكون للشفاء التام من المرض أو لإخماده أو لمنع حدوثه، إن الدواء المثالي هو ذلك الدواء الذي يكون فعله ذا خصوصية عالية جداً و بأقل تأثيرات سمية جانبية و أقل كلفة كما يجب أن تكون طريقة إعطائه للمريض سهلة إذ توجد طرق عديدة يتم من خلالها إعطاء الدواء و إختيار الطريق الأفضل مبني على أساس تحقيق الفائدة العلاجية و تقليل التأثيرات السمية و الجانبية له. إن مخاطر التشوهات الجنينية (المسخية) الناتجة من تناول العقاقير تعتبر كبيرة في حين الفائدة من تناولها خلال فترة الحمل مازالت تحت التقييم و لهذا فمن الضروري الموازنة بين مخاطر و فوائد إستخدام العقاقير خلال فترة الحمل و هناك العديد من العقاقير التي تضر بالحوامل فيعتبر عقار Etretnate, Neotigason و Isotretinoin من مجموعة الـ Retinoid الأكثر خطورة عند إستخدامها في علاج حالات الصدف (الصدفية) Psoriasis خلال فترة الحمل (Banhyd et al., 2005). أن عقار (Acitretin) or Neotigason (Soriatane) يعتبر من مركبات الـ retinoid الحلقية المماثلة أو المشابهة لفيتامين A حيث أن جميع العقاقير ضمن هذه المجموعة تعرف بأنها مسببة للتشوهات الجنينية (Barbero et al., 2004).

كيميائياً يعرف بـ

trans – 9 – (4 – Methoxy – 2, 3, 6 – Tri Methyl Phenyl) – 3, 7, - Di Methyl – 2, 4, 6, 8, -  
Non tetraoic acid.

و هو يعتبر الناتج الأيضي إلى etretinate و يتغير إلى كل من Retonic acid و Retinol (Vitamin A) وزنه الجزيئي ٣٢٦,٤٤.



ويعتبر ذو ألفة عالية للدهون لذا فإنه ينفذ مباشرة إلى أنسجة الجسم و يصل إلى البلازما بعد (١ - ٥) ساعات من تناوله و يبرز العقار أو ناتجة الأيضي Cis Isomer - 13 بعد ٣٦ يوماً من العلاج الطويل الأمد مع البراز و الإدرار (Banhidy *et al.*, 2005). و قد أشار (De Die - Smulders *et al.*, 1995) من خلال دراسة أجراها على نساء بعمر ٣٤ سنة تم معالجتهم بهذا العقار و بجرعة مقدارها 50 mg/day حيث شخص حدوث الحمل بعد ٦ أسابيع من توقف العلاج فكانت النتيجة ولادات أجنة ميتة بالإضافة إلى تعرضها لتشوهات في الأطراف العليا و السفلى. في حين لاحظ (Geiger *et al.*, 1994) عند إعطاء الإناث لهذا العقار قبل أو أثناء الحمل أدى إلى حدوث حالات إجهاض عفوي و حدوث إجهاض لأجنة مشوهة عند إعطاء العقار خلال ١٩ الأسبوع الأولى من الحمل و بجرعة 50 mg/day. كما أشار ذات المصدر إلى أن مخاطر الإجهاض العفوي و التشوهات الخلقية ترتفع عند أخذ أو إعطاء العقار خلال الفترة الأولى من الحمل بالنسبة لإناث الإنسان و الحيوان. و قد بين (Maradit and Geiger, 1999) أن عقار النيوتيكاسون يسبب التشوهات المسخية و ذلك من خلال تأثيره على تمايز الخلايا و تخصصها. و قد وجد (Lee *et al.*, 2004) من خلال دراسة أجريت على أجنة بعمر ٢٠ أسبوع قد عرضت إلى عقار النيوتيكاسون خلال الفترة الأولى من حمل الأم إلى حدوث تشوهات خلقية متمثلة بتشوه في القلب و الأذن و تشوه الأطراف العليا و السفلى و تشوه الجمجمة و تشوه الأوعية الدموية لذا فإنه يعتبر من العقاقير المسببة للتشوهات المسخية في الإنسان و الحيوان خصوصاً أثناء فترة الحمل.

### المواد و طرائق العمل

أستخدمت في هذه الدراسة الفئران البيضاء *Mus musculus L.* سلالة BAL/C و التي تمت تربيتها في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة - كلية التربية - جامعة البصرة. أستخدم لهذه الدراسة (١٢) من الفئران الذكور (ذات خبرة جنسية سابقة) و (٢٤) من الإناث (ذات خبرة جنسية أيضاً) تم مزوجة الحيوانات و عند التأكد من حصول الحمل من خلال فحص السداة المهبليّة Vaginal Plug (و الذي إستمر لغاية إنتهاء مدة الحقن بغشاء الخلب intraperitoneal) و حسب ما جاء في (Balanchand *et al.*, 1987) عندها قسمت الحيوانات على ثلاثة مجاميع شملت مجموعة السيطرة و التي حقنت إنائها بـ ٠,١ مل من المحلول الفسيولوجي و مجموعة المعاملة الأولى حقنت إنائها بـ ٠,١ من عقار النيوتيكاسون و بجرعة مقدارها (٢٠ ملغم/كغم/يوم) و مجموعة المعاملة الثانية و التي حقنت بـ ٠,١ من نفس العقار و بجرعة مقدارها (١٠ ملغم/كغم/يوم).

### الدليل التطفيري

شرحت الحيوانات (الإناث الحوامل) بعد التخدير و تم حساب نسبة الأجنة المرتشفة إلى العدد الكلي للأجنة (الحية و الميتة) و حسب طريقة (Green *et al.*, 1985).

## التحليل الإحصائي

باستخدام برنامج Spss لتحليل البيانات إحصائياً و إختبار أقل فرق معنوي عند مستوى إحتتمالية ( $P < 0.01$ ) (Bailey, 1981).

## النتائج

تشير النتائج الموضحة في الجدول (١) إلى حصول إرتفاع معنوي في عدد الأجنة الميتة (المرتشفة) في رحم إناث الفئران المختبرية المعاملة بعقار النيوتيكاسون و لمدة ٩ أيام إبتداءً من الفترة (٥ - ١٤) من الحمل مقارنة مع مجموعة حيوانات السيطرة عند مستوى إحتتمالية ( $P < 0.01$ ).

جدول (١): الدليل التطفيري لإناث الفئران المختبرية المعاملة بمحلول العقار ( $n = 8$ ) المعدل  $\pm$  الخطأ

## القياسي

| المعاملات              | فترة المعاملة (يوم) | عدد إناث المعاملة | عدد إناث المزاوجة | عدد إناث الحوامل | عدد الأجنة الميتة | عدد الأجنة الميتة و الحية | الدليل التطفيري        |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------------|------------------------|
| مجموعة حيوانات السيطرة | ٩                   | ٨                 | ٨                 | ٨                | ٠                 | ٧٢                        | ٠,٧٥٥٩٣<br>٩,٠٠٠ $\pm$ |
| ٠,٢٥ ملغم / كغم        | ٩                   | ٨                 | ٨                 | ٨                | ٥٠                | ٥٠                        | ٢,٤٩٢٨٥<br>٦,٢٥ $\pm$  |
| ٠,٥ ملغم / كغم         | ٩                   | ٨                 | ٨                 | ٨                | ٥٠                | ٥٠                        | ٢,٤٩٢٨٥<br>٦,٢٥ $\pm$  |

## المناقشة

أظهرت نتائج دراستنا الحالية إلى حدوث إرتشاف للأجنة نتيجة معاملة إناث الفئران المختبرية بعقار نيوتيكاسون و بالجرعتين (٢٠ ملغم/كغم) و (١٠ ملغم/كغم) لمدة ٩ أيام إبتداءً من اليوم الخامس من الحمل و قد يرجع ذلك الى ما أشار إليه (De Die – Smulders *et al.*, 1995) من خلال دراسة أجروها على نساء بعمر ٣٤ سنة قد تم معالجتهم بعقار نيوتيكاسون و بجرعة ٥٠ ملغم/كغم و قد حدث الحمل بعد ٦ أسابيع من توقف العلاج مما أدى إلى حدوث ولادات ميتة بالإضافة إلى ولادات ذكور مشوهة الأطراف العليا و السفلى. كما بين (Geiger *et al.*, 1994) من خلال دراستهم على ٧٥ من النساء اللاتي تناولن العقار بجرعة 50mg/day خلال ١٩ أسبوع الأولى من الحمل أدى إلى حدوث إجهاض عفوي متكرر مع ولادت طفل مشوه. إن التأثيرات المشوهة لعقار نيوتيكاسون بالإناث ربما يعود إلى أن معدل طرحه من الجسم يحتاج فترة طويلة (١٢٠ - ١٦٨) يوم أو بسبب إنتشاره في الأنسجة الدهنية و لكون الشحوم بجسم الأنثى أكثر مما يجعل تأثيره يمتد إلى ٣ سنوات بعد توقف العلاج به و لهذا فهو يسبب مخاطر تشوه الأجنة (Sturkenboom *et al.*, 1994).

كما أوضح (Geiger *et al.*, 1994) إلى مخاطر الإجهاض العفوي و التشوهات الخلقية ترتفع عند إعطاء عقار النيوتيكايسون خلال الفترة الأولى من الحمل بالنسبة لأنثى الإنسان و الحيوان و ربما يعود السبب في ذلك إلى أن العقاقير المسببة للتشوهات الجنينية و الإجهاض في الإنسان لا يظهر تأثيرها إلا بعد الشهر الأول من الحمل و ذلك يعود إلى الفعالية المحددة للـ DNA في الخلايا الجذعية و التميز المحدد للخلايا حيث أن شكل الأعضاء و الجسم يبدأ من اليوم ٢٩ من الحمل (Bahnidy *et al.*, 2005). كما أشار (Michael *et al.*, 1999) إلى أن زيادة كمية مركبات الـ Retinoids في الإنسان و الحيوان كقيل في التسبب بحدوث التشوهات المسخية الجنينية و حدوث زيادة في حالات الإجهاض العفوي المتكرر. و قد أوضح (Kochar *et al.*, 1989) إلى أن إعطاء جرعة مفردة من عقار etretinate فموياً إلى فتران حوامل في اليوم ١١ من الحمل كانت كافية لإحداث التشوهات الجنينية في حين إعطاء عقار Neotigason في نفس المدة و بجرعة مفردة كان أقل إحداثاً للتشوهات الجنينية و ربما يعود السبب في ذلك لإختلاف خصائص الحركة الدوائية بين الأفراد. و قد وجد (Vallancem, 1996) أن العقاقير المستخدمة من قبل الأمهات خلال الحمل ربما تسبب تشوهات أو إجهاض الأجنة. و قد بين كل من (Barbero *et al.*, 2004) و (Lee *et al.*, 2004) أن تعرض الأطفال إلى عقار النيوتيكايسون و بجرعة مقدارها (١٠ ملغم/يوم) منذ بداية فترة الحمل و لغاية الأسبوع العاشر تسبب في إصابتهم بالعديد من التشوهات الخلقية المتضمنة أطراف مشوهة، فقر دم وولادي، عدم نزول الخصية و تشوهات في القلب. و قد أكد (Christine *et al.*, 1995) إلى أن إعطاء إناث الحيوانات المختبرية عقار النيوتيكايسون إثناء فترة الحمل بسبب ولادة أجنة مشوهة متضمنة تشوه في الجمجمة و الأوعية الدموية و الأطراف. و ربما يعود السبب في إحداث التشوهات الخلقية و الإجهاض عند تناول عقار النيوتيكايسون في الإنسان و الحيوان على إنه يؤثر خلال فترة الحمل على تميز الخلايا و تخصصها (Maradit nad Geiger, 1999). كما أوضح (Cakmak *et al.*, 2008) موت الأطفال المشوهة بعد أسابيع قليلة من الولادة عند علاج الأمهات بعقار النيوتيكايسون خلال فترة الحمل. كما تعتبر الإناث أكثر تأثراً بالعقار من الرجال في ظهور حالات التشوهات الجنينية و الإجهاض خصوصاً عند العلاج في فترة الحمل و ربما يعود السبب في ذلك إلى أن كمية المواد الكيميائية الممتصة من قبل المهبل تعتمد على الوزن الجزيئي لتلك المادة و على مدى ألفتها للدهون و درجة التأين و التي تتغير بتغير pH المهبل و الذي يكون واطئ عادة و لكنه يزداد بسبب السائل المنوي و إفرازات المهبل إثناء الجماع و لأن تركيز المادة في الدم أو البلازما لا تعكس فقط درجة الإمتصاص بل كمية أو مقدار إنتشار المادة الكيميائية و نظراً لإختلاف مقدار الإنتشار إعتدماً على لزوجة الدهن، حزم البروتين بالبروتين و روابط الأنسجة ففي فترة الحمل يزداد حجم البلازما و الكمية الكلية للماء في الجسم مما يسبب زيادة في مقدار إنتشار العديد من المركبات أو المواد الكيميائية (Benrt *et al.*, 1990 ; Klemmt and Scialli, 2005). و ربما يعود سبب تأثر الإناث بالعقار أكثر من الذكور إلى أن كمية المواد الكيميائية المنتقلة عبر السائل المنوي للمهبل قليلة و ذلك لأن السائل المنوي يبقى بتماس مع المهبل لمدة يوم واحد فقط في حين العقاقير أو المواد الكيميائية مصممة لتبقى بتماس لمدة أطول (Benet and Williams, 1990).

## References

## المصادر

- Bailey, N. j. (1981). Statistical methods in Biology . 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press, London, 210 p.
- Balanchand, R. J.; Hori, K. and Blanchard, D. C. (1987). Ethanol effects in aggression of rat selected for different levels of aggressiveness *Pharma col. Biochem. and Behav.*, 27: 641p.
- Bahnidy, F. ; Lowry, R. B. and Czeizel, A. E. (2005). Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int. J. med. Sci.* 2: 100-106.
- Barbero, P.; Lotersztejn, V.; Bronberg, R.; Perez, M. and Alba, L. (2004). Acitretin embryopathy: a case report. *Teratol. J.* 10: 831 – 833.
- Benet, L. Z. and Williams, R. L. (1990). Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: Gilman AG, Rall, T.W.; Nies A.S. and Taylor P. Editors. *The Goodman and Gilman's pharmacological basic of therapeutics.* P. 1650 – 1735.
- Benet, L. Z.; Mitchell, J. R. and Scheiner, L. B. (1990). Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption distribution and elimination. In: Gilman AG, Rall, T.W.; Nies A.S. and Taylor P. Editors. *The Goodman and Gilman's pharmacological basic of therapeutics.* New York: Pergmon Press. P. 3-32.

- Cakmak, A.; Ababa, F. Cakmak, S.; Shermatov, K. and Karazeybek, H. (2008). Treatment on congenital Ichthosis with Acitretine. The i Christine, E. M.; De Die- Smulders, C. E. ; Mirjam, C. J. M.; nte. J. pedia. And Neon, 1: 1528 – 8374.
- Cawson, R.; Spector, R.; Skelly, A.; Pel Gaudio, M. and Vitali, r. (1995). Introduction of lung tumors and lymphomas in BALB/C mice by metronidazole. Tumori, 69: 379 – 382.
- Christine, E. M.; De Die- Smulders, C. E. ; Mirjam, C. J. M.; Sturkenboom, M. C. J.; Veraat, J.; Van Katwijk, C. ; Sastrowijoto, P. and Vanderlinder, E. D. (1995). Severe limb defects and craniofacial anomalies in fetus conceived during acitretin therapy. Terato. 4: 215 – 219.
- DeDie- Smulders, C. E. M.; Sturkenboom, M. C. J. M.; Veraat, J. ; Van Katwijk, C.; Sastrowijoto, P.; Van Der Linden, E. (1995). Severe limb defects and craniofacial anomalies in fetus conceived during acitretin therapy. Terato. 52: 215 – 219.
- Geiger, J. M.; Baudin, M. and Saurat, J. H. (1994). Teratogenic risk with etretinate and Acitretine treatment. Dermat, 189: 109 – 116.
- Green, S. A.; Auletta, J.; Fabrieant, R.; Kapp, M.; Manadhor, C.; Sheu, J.; Springer and Whitfield, B. (1985). Current status of bioassays in genetic toxicology. The dominant lethal assay. A report of U. S. environmental protection agency gene. Tox. Program, mut. Res., 154: 49 – 67.
- Klemmt, L. and Scialli, R. A.(2005). The transport of chemicals in semen. Birth defects Research, (Part B) 74: 119 – 131.
- Kochhar, D. M.; Penner, J. D. and Minutella, L. M. (1989). Biotransformation of etretinate developmental toxicity of etretin and teratogenesis bioassays. American Society for pharmacology and Experimental therapeutics, 17: 618 – 624.
- Laurance, D.; Bennett, P. and Brown, m. (1997). Pharmacology 8<sup>th</sup> ed. Churchill Living stone.
- Lee, G. s.; Kohhar, D. M. and Collins, M. D. (2004). Retinoid – induced limb malformation. Pharm. J. 22: 2657 – 2699.
- Maradit, H. and Geiger, J. M. (1999). Potential risk of birth defects after Acitretin discontinuation. Dermat. J. 198: 3 – 4.
- Michael, D. C. and Gloria, E. M. (1991). Teratology of Retinoids.
- Sturkenboom, M. C.; De Jog – Van Den Berg, L. T.; Van Voorst – Vader, P. C.; Cornel, M. C.; Sticker, B. H. and Wesseling, H. (1994). Inability detect plasma etretinate and Acitretine is a poor predictor of the absence of these teratogens in tissue after stopping Acitretine treatment . Br. J. Clin. Pharmacol., 38: 229 – 235.
- Vallance, P. (1996). Drugs and the fetus. Birt. Med. J., 312: 1053 – 1054.

## The Effect of Drug Neotigason on The Mutagenic Index in Female Laboratory Mice (*Mus musculus* L.)

Hiba Th. Yesser

Biology Department – College of Education – Basrah University

### Abstract

The current research was designed to investigate the effect of intraperitoneal (i.p.) injection of (10 mg/kg/day) and (20 mg/kg/day) of Neotigason drug in female laboratory mice *Mus musculus*. The experiment was carried out for 9 days of injection from the 5<sup>th</sup> day – the 14<sup>th</sup> day of pregnancy. Neotigason drug caused a significant increase in the number of dead embryo or absorbed embryo in the female mice uterine with the control group. The present study also revealed that there is no significant differences between high and low doses.