



الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

قسم الجراحة والولادة

تأثير الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين في التشوهات الجنينية عند الأرانب

Effect of Overdose of Oxytetracycline on
Teratogenesis in Rabbits

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية اختصاص
(الولادة والتناسل وأمراضها)

اعداد طالب الدراسات العليا
صفوح مأمون الصمودي

بإشراف

المشرف المشارك
أ.د. موفق جنيد

المشرف العلمي
أ.د. محمد زهير الأحمد

شهادة

أشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قام به المرشح طالب الدراسات العليا الطبيب البيطري صفوح مأمون الصمودي بإشراف الدكتور محمد زهير الأحمد أستاذ تناسليات التلقيح الاصطناعي في جامعة حماة مشرفاً علمياً والدكتور موفق جنيد أستاذ علم الجنين والنسج في جامعة حماة مشرفاً مشاركاً وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

المرشح

صفوح مأمون الصمودي

المشرفون على الرسالة

أ.د. محمد زهير الأحمد

أ.د. موفق جنيد

CERTIFICATION

We witness that the described work in this thesis is the result of scientific search conducted by the candidate **Safouh Mamoon AlSamoudi** under the supervision of **Mohamad Zuher Alahmad** Professor in Department of surgery and obstetrics, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University and **Moufak Junaid** Professor of Embryology and Histology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University .any other references mentioned in this work are documented in the text of the thesis.

Supervise by

Mohamad Zuher Alahmad

Moufak Junaid

Candidate

Safouh Mamoon AlSamoudi

تصريح

أصرح بأن هذا العمل الموسوم بعنوان:

"تأثير الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين في التشوهات الجنينية عند الأرانب"
لم يسبق أن قبل للحصول على أي شهادة ولا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة أخرى

المرشح

صفوح مأمون الصمودي

DECLARATION

I hereby certify that this work:

‘Effect of Overdose of Oxytetracycline on Teratogenesis in Rabbits’

Has not been accepted for any degree nor is being submitted concurrently to any other degree.

Candidate

Safouh Mamoon AlSamoudi

كلمة شكر

لو كنت أعرف فوق الشكر منزلة أوفى من الشكر عند الله في الثمن
أخلصتها لكم من قلبي مهذبة حدواً على مثل ما أوليتم من حسن

" لا يسعني بعد أن وفقني الله لإتمام هذه الرسالة، إلا أن أتقدم بخالص الشكر والتقدير لكل من ساهم في إنجاز هذا البحث، سواء برأي، أو بتوجيه، أو بدعم، وأخص بالذكر الأستاذ الفاضل الأخ والصديق الدكتور محمد زهير الأحمد الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث ولم يدخر جهداً على حساب راحته وعمله لإخراج هذا العمل بصورته المشرفة راجياً الله عز وجل أن يجزيه خير الجزاء، والدكتور موفق جنيد على جهوده الكبيرة والمساعدة التقنية أثناء مراحل البحث. وكل الشكر والامتنان للدكتور محمد موسى المحب المخلص لعمله وطلابه، والضيف العزيز الدكتور محي الدين العلي الشخصية الرائعة والتميزة وصاحب العلم والأخلاق الذي كان له فضل كبير في إثراء هذا العمل. وأخيراً فالشكر موصول إلى كادر كلية الطب البيطري في جامعة حماة وأخص بالذكر الأساتذة: الدكتور عبد الكريم قلب اللوز- الدكتور عزام العمري".

الفهرس

الصفحة	الفهرس
V	فهرس الجداول
Vi	فهرس الصور
Vii	فهرس المختصرات
1	المقدمة العامة
3	أهداف البحث
4	الدراسة المرجعية
41	المواد وطرق العمل
46	النتائج
54	المناقشة
58	الاستنتاجات
60	التوصيات
62	الملخص
64	Abstract
65	المراجع

فهرس الجداول

الرقم	الموضوع	الصفحة
1	تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تصنيفاً من خمس فئات للصادات الحيوية	23
2	عدد الأجنة ومتوسط أوزان وأطوال الأجنة	48

فهرس الصور

الرقم	الموضوع	الصفحة
1	إحدى مجموعات التجربة	42
2	اجراء التشخيص التأكدي للحمل باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية	43
3	أجنة مشخصة باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية	44
4	مراحل تحضير المقاطع النسيجية	45
5	صورة مجهرية لمجموعة الشاهد (A, x100) و (B, x400) من الفقرات العظمية.	50
6	صورة مجهرية لمجموعة التجربة الأولى المعطاة جرعة الأوكسي تتراسيكلين بالنسب الطبيعية 1000/ملغ /كغ.	51
7	صورة مجهرية لمجموعة التجربة التي تم إعطاؤها جرعة أوكسي تتراسيكلين بمعدل 1500ملغ /كغ.	52
8	صورة مجهرية لمجموعة التجربة التي تم إعطاؤها جرعة مضاعفة من مادة الأوكسي تتراسيكلين 2000ملغ /كغ.	53

فهرس المخططات

الصفحة	الموضوع	الرقم
48	يظهر أعداد الأجنة لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة	1
49	يظهر متوسط أوزان الأجنة (غ) لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة.	2
49	يظهر متوسط أطوال الأجنة (سم) لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة.	3

فهرس المختصرات

الاختصار	المختصر باللغة الإنكليزية	المختصر باللغة العربية
LH	Luteinizing Hormone	الهرمون اللوتينيني
FSH	Follicular Stimulating Hormone	الهرمون الحاث الجريبي
FDA	Food And Drug Administration	منظمة الأغذية والدواء
P4	Progesterone	البروجسترون
TCs	Tetracyclines	التتراسكليتات



المقدمة العامة (General Introduction):

كانت الحيوانات تاريخياً هدفاً للتجارب والملاحظات على البشر، ويعود تاريخ أقدم السجلات المعروفة إلى حوالي 500 عام قبل الميلاد وذلك عندما أجرى Alcmaeon تشريحاً على الحيوانات لمعرفة المزيد عنها (Paixão and Schramm, 1999). وفي أوائل القرن التاسع عشر كانت هناك زيادة كبيرة في استخدام الحيوانات في التجارب العلمية (Miziara *et al.*, 2012). وتعدّ كل من الكلاب والقرود والأرانب والأغنام والخنازير الصغيرة والجرذان والقطط والماعز من الحيوانات الأكثر استخداماً كحيوانات تجارب (Faggion Jr, 2012). يعتمد اختيار نوع الحيوان حسب نوع الدراسة وأسبابها وأهدافها، والتي تشمل عدة معايير من تكلفة اقتناء الحيوانات والعناية بها والتوافر والقبول في المجتمع وسهولة التربية (Schimandle and Boden, 1994).

يعتبر الأرنب حيواناً معملياً قياسياً في الأبحاث الطبية الحيوية، وتستخدم الأرانب كنماذج حيوانية لمجموعة متنوعة من الأمراض البشرية الوراثية والمكتسبة. يشمل الاستخدام التجريبي الكلاسيكي للأرانب كلاً من: (إنتاج الأجسام المضادة - تطوير تقنيات جراحية جديدة - الدراسات في مجال علم وظائف الأعضاء - دراسات السمية لاختبار الأدوية الجديدة وغيرها). وهو (*Oryctolagus Cuniculus*) أقرب نسبياً إلى الرئيسيات من القوارض (Graur *et al.*, 1996) حيث يسمح حجمه الكبير بمراقبة التغيرات الفيزيولوجية بدون قتل الحيوانات.

وتعد الأرناب من أكثر الحيوانات عرضة للإصابة بالأمراض المختلفة مما يدفع أصحاب المزارع لاستخدام الصادات الحيوية المختلفة دون إشراف طبي بيطري وإعطاء الجرعات المناسبة (Morshdy *et al.*, 2014) مما يؤدي إلى حدوث تشوهات جنينية لديها.

ومن أكثر الصادات الحيوية استعمالاً وبشكل شائع الأوكسي تتراسكلين الذي ينتمي إلى مجموعة التتراسكلينات ولهذه الصادات تاريخ طويل من الاستعمال (Riviere and Papich, 2018). وقد وجد أنها تمتلك العديد من التأثيرات المسخية على الأجنة والتي تشمل كل من تأخر تطور الهيكل العظمي وتصبغ الأسنان اللبنية (Niebyl, 2003)، بالإضافة إلى قلة الحليب وانتفاخ وعدم الحركة والضعف الشديد وتيبس في الأطراف الأمامية وفرط في إفراز اللعاب من الفم لدى الأغنام (Linnett and Dagg, 2005) والأذنيات الكلوية والنخر الكبدي الحاد الدهني لدى النساء الحوامل (Hautekeete, 1995).

الأهداف (Objectives):

بما أنه في سورية لا توجد أي دراسات حتى الآن حول تأثير استخدام الجرعات العالية من الأوكسي تتراسكلين في التشوهات الجنينية عند الأرناب، تم اقتراح هذه الدراسة من أجل دراسة الأهداف الآتية:

1. دراسة آثار الأوكسي تتراسكلين المستعمل بجرعات زائدة ومكررة بشكل واسع في الحقل وفي أثناء فترة الحمل على الأجنة.
2. تحديد الجرعة التي تسبب تشوهات بالأجنة أو الإجهاض لهذه الأجنة وتجنب استخدامها خلال فترة الحمل.



الدراسة
المرجعية

الدراسة المرجعية (Bibliography):

1. فيزيولوجية التناسل لدى الأرانب (Physiology of reproduction in rabbits):

يعد الجهاز التناسلي عند الأرانب من النمط ثنائي الأجزاء (Bipartite) من المبيض إلى المهبل كما هو الحال في الفئران والجرذان (Hafez, 1970). يبلغ طول مهبل الأرانب عند سلالة (Dutch-belted) مثلاً حوالي 10 سم ويبلغ طول كل قرن رحم غير حامل (Nongravid Uterine Horn) أيضاً من 10 إلى 12 سم، وتكون قناة البيض الكاملة (أمبولة بالإضافة إلى برزخ) ذات طول مماثل. في حين يكون طول الجهاز التناسلي في سلالة (New Zealand) أكبر بحوالي 30% مما هو عليه في سلالة (Dutch-belted) (Daniel Jr, 1971). يمنع ترتيب الجهاز التناسلي ثنائي الأجزاء في الأرانب الأجنة من الهجرة من رحم إلى آخر كما هو الحال في الأنواع ذات الرحم ثنائي القرن (Bicornuate Uterus). ويعتبر هذا ميزة في تجارب نقل الأجنة عند الأرانب، حيث يمكن لكل أنثى احتضان الأجنة المعالجة (Treated) والشاهدة (Control) فيها بشكل منفصل، وهو إجراء يستخدم بشكل متكرر في الأرانب والفئران (Daniel Jr, 1971).

تصبح الإناث متقبلة للذكور (البلوغ الجنسي) في عمر (3.5) شهر، فيما تكون قادرة على الحمل في عمر (4-4.5) شهر، وتختلف هذه الأرقام باختلاف سلالة الأرانب حيث تصل السلالات الأصغر عموماً إلى سن البلوغ في وقت أبكر من السلالات الأكبر، كذلك يؤثر مستوى التغذية أيضاً في عمر بداية الوظيفة الإنجابية. لا ينصح عموماً بتربية الإناث خلال الشهر الأول الذي تكون فيه قادرة على التكاثر وذلك لأنها لا تزال في طور النمو الجسمي، وتبلغ القدرة الإنجابية كامل طاقتها في حوالي 6 أشهر من العمر وذلك في

ظل ظروف التربية الجيدة (McNitt *et al.*, 2014; Ringler and Newcomer, 1970; Hafez, 2013).

يمكن للإناث أن تتكاثر على مدار العام عند توافر المسكن المناسب والإضاءة الموحدة (ضمن المختبر مثلاً)، وتستمر الإناث في إنتاج مواليد بشكل طبيعي وتستجيب بشكل مشابه لتحفيز الغدد التناسلية لمدة 3 سنوات (Adams, 1970; Maurer and Foote, 1971) قبل حدوث بعض الانخفاض في معدلات الإنجاب.

يبدأ الهرمون المنبه للجريب (FSH) المفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية في وقت البلوغ بتحفيز نمو الجريبات مع تطور البويضات داخلها، وتحاط البويضات أثناء تطورها بطبقة واحدة من الخلايا الجريبية المحيطة بها، ويزداد عدد الخلايا الجريبية تدريجياً حتى تتشكل طبقات عديدة، ومع تطور الجريب أكثر يتشكل تجويف مملوء بالسوائل حيث تقع البويضة في الوسط على تلة من الخلايا وبحلول هذا الوقت يتضخم الجريب إلى حد أنه ينتفخ ويصبح واضحاً على سطح المبيض (McNitt *et al.*, 2013). يستمر تكوين البويضات في الأرنب لمدة أسبوعين تقريباً بعد الولادة (Kennelly *et al.*, 1970; Mauleon, 1967). تنمو جريبات المبيض ويصبح العديد منها جريبات ثانوية بعمر 4 أسابيع، وجريبات ثالثة بعمر 8 أسابيع، وجريبات جراف بعمر 12 أسبوعاً (Foote and Carney, 2000).

يحدث التطور الجريبي بشكل عام على شكل موجات مع تشكل (5-10) جريبات على كل مبيض في نفس المرحلة من التطور في أي وقت. تبدأ الجريبات في التطور باستمرار لذلك توجد دائماً جريبات في مراحل متعددة من التطور، وعندما تصل الجريبات إلى الحجم الناضج فإنها تنتج هرمون الإستروجين بنشاط لمدة (12-14) يوماً (McNitt *et al.*, 2013). إذا لم يحدث التبويض بعد هذه الفترة فسوف تتقهقر هذه

الجريبات مع انخفاض مماثل في مستوى هرمون الإستروجين. بعد حوالي 4 أيام تبدأ موجة جديدة من الجريبات في إنتاج هرمون الإستروجين وتصبح الأنثى متقبلة للذكر مرة أخرى. وبالتالي فإن الأنثى لديها دورة من (16-18) يوماً مع حوالي (12-14) يوماً من التقبل للذكر و (4) أيام عندما ترفض الأنثى التزاوج. ويكون هذا التوقيت متغير للغاية بسبب الاختلافات الفردية والتحفيز الجنسي والعوامل البيئية (مثل التغذية والضوء ودرجة الحرارة) (McNitt *et al.*, 2013).

تتمزق الطبقة الخارجية من الجريب عند الإباضة ويتم طرد البويضة مع السائل، وتحدث الإباضة في الأرنب فقط نتيجة الحث بواسطة حافز خارجي مثل التزاوج ويشمل ذلك تحفيز المهبل الأمامي بواسطة القضيب وكذلك الضغط على الأرباع الخلفية بواسطة الذكر. يؤدي تحفيز التبويض إلى إطلاق هرمون (LH) من الفص الأمامي للغدة النخامية والذي يؤدي إلى تمزق عدد من الجريبات الناضجة على أحد المبيضين أو كليهما بعد حوالي (10) ساعات من حدوث التحفيز (McNitt *et al.*, 2013)، ويحفز الهرمون اللوتيني عندما تسقط البويضة من المبيض حدوث التغيرات في الخلايا الجريبية التي تتطور بسرعة إلى الجسم الأصفر والذي ينتج هرمون البروجسترون وهو الذي يؤدي دوراً ضرورياً طوال فترة الحمل لتطور أو تنامي الجنين حيث يوقف الانقباضات العضلية للرحم ويحفز إنتاج العناصر الغذائية للجنين. يبدأ الجسم الأصفر في الإفراز بنشاط في غضون ثلاثة أيام بعد الإباضة ويستمر طوال فترة الحمل، يزداد إنتاج الهرمون حتى اليوم الخامس عشر من الحمل ويبقى عند مستوى مرتفع حتى الأسبوع الأخير (McNitt *et al.*, 2013).

يحدث الإخصاب في أمبولة قناة البيض (Ampulla Of The Oviduct)، ثم يصبح الجنين تويطة (Morula) في حوالي 48 ساعة، ويحاط بعدها الجنين بغلاف من الميوسين (Mucin) في أثناء الهجرة عبر قناة البيض ويسمى الكابسول وهو غشاء يتشكل ما بين النطاق الشفاف والصفحة المغذية بعد حوالي

60 ساعة قبل الدخول إلى الرحم. تبدأ الأجنة في الانغراس والتعشيش والنمو بعد 7 أيام من الإخصاب (Desesso, 1997; Waterman, 1943). وبعد أن يهاجر الجنين إلى الرحم يطفو في سائل الرحم ويتغذى عليه عن طريق الانتشار، وبعد سبعة أيام يرتبط الجنين بجدار الرحم وتبدأ المشيمة في التكون ليتغذى عن طريقها. وتوفر المشيمة أيضاً الحماية للجنين واتصالاً وثيقاً بين الجهاز الدوري الجنيني والأمومي، وتكون المشيمة من النوع الدموي الكوريوني (Placenta Haemo-Chorialis) مكونة من ثلاث طبقات: ظهارة الكوريون والنسيج الضام وبطانة الأوعية الدموية، ولا يوجد اتصال مباشر بالدم بين الجهاز الدوري الجنيني والأمومي وذلك على الرغم من أن إمدادات الدم تمر بالقرب من بعضها البعض في الأوعية الدموية الخاصة بكل منهما، تسمح هذه الطريقة بانتشار الأوكسجين والمواد المغذية عبر جدران الوعاء الدموي من الأنثى إلى الأجنة ويمكن أن تنتشر الفضلات من الأجنة إلى الجهاز الدوري للأنثى (McNitt *et al.*, 2013). يمكن ملاحظة الأجنة على شكل أجسام كروية تقريباً في الرحم من خلال تحسس قرون الرحم بعناية في الأيام من 12-14 من الحمل، يستمر الحمل عند الأرناب في المتوسط من (31-32) يوماً فيما يمكن أن تكون فترة الحمل قصيرة (29) يوماً أو طويلة (35) يوماً (McNitt *et al.*, 2013). تظهر فترات الحمل الأطول بشكل عام عندما لا يكون هناك سوى عدد قليل من الأجنة وعادةً ما يكون هؤلاء الصغار أثقل عند الولادة (يصل إلى 90 غ) من أولئك الذين تكون فترة حملهم أقصر. إن النمو الجنيني ليس ثابتاً، ففي اليوم 16 من الحمل مثلاً يبلغ متوسط وزن أجنة سلالة (New Zealand White) حوالي (0.5-1) غرام وفي اليوم 20 حوالي (5) غرام وعند الولادة، حوالي 60 غرام. تختلف أوزان المواليد من (25-90) غ اعتماداً على عمر وسلالة الأنثى وعدد الأجنة (McNitt *et al.*, 2013).

2. لمحة عن استخدام الأرانب في التجارب العلمية (An overview of the use of rabbits in scientific experiments):

يعتبر الأرنب أحد النماذج الحيوانية الأكثر استخداماً في التجارب المخبرية حيث يحتل مكانة بارزة في تاريخ دراسات تحديد مخاطر السمية للأدوية والمواد الكيميائية الصناعية، وقد كان الأرنب هو النموذج الحيواني كتأثير أكثر دقة الوحيد من غير الرئيسيات من القوارض الذي تم اختباره وأظهر عيوباً مشابهة جداً لتلك التي شوهدت في البشر (Drobeck *et al.*, 1965; Staples and Holtkamp, 1963).

يتم استخدام سلالات مختلفة من الأرانب في الدراسات البحثية ضمن المختبرات مثل سلالة (New Zealand) وسلالة (Dutch Belted) و (Himalayan) وسلالة (Japanese White) (Palmer, 1968).

عادةً ما يتم في هذه الدراسات استخدام جرعات مختلفة من المركبات أو المواد المستهدفة وإعطائها للحيوانات وفق جرعات وفترات مختلفة، وغالباً ما تبدأ هذه الفترات منذ اليوم السابع للحمل (وقت حصول تعشيش الجنين) وحتى نهاية الفترة الجنينية (اليوم 19 للحمل)، في حين يمكن أن تستمر الجرعات طول فترة الحمل (Tyl and Marr, 2016).

يمكن إعطاء الجرعات للأرنب من خلال مجموعة متنوعة من الطرق بما في ذلك كل من الاستنشاق أو عن طريق الجلد أو مع مياه الشرب أو الغذاء، أو عن طريق الحقن سواءً كان تحت الجلد أو الوريد أو الحقن داخل الصفاق. وبعد انتهاء التجربة يتم قتل الأرانب بشكل رحيم وإزالة محتويات الرحم، ثم إجراء فحوصات مفصلة للأجنة بحثاً عن التشوهات الخارجية والحشوية والهيكلية لدى الأجنة. (Stuckhardt and Poppe, 1984; Tyl and Marr, 2016).

يسمح الحجم الكبير للأرناب (أكبر من الفئران وأصغر من القرد أو الكلب) بإجراء تجارب وتطبيقات متنوعة مثل دراسة وسائل منع الحمل المهبليّة (Castle *et al.*, 1998)، أو دراسة بعض التقنيات الجراحية مثل القسطرة المزمّنة. كذلك يمكن بسهولة حقن مواد الاختبار مباشرةً في أجزاء مختلفة من الجهاز التناسلي من أجل التمييز بين التأثيرات المباشرة في الجنين مقابل التأثيرات بوساطة الأم (Desesso, 1979).

وفيما يتعلق بالدراسات السمية تعد الكيسة الأريمية (Blastocyst) الكبيرة لدى الأرناب موضوعاً ممتازاً لدراسة نقل الجزيئات من إفرازات الرحم إلى الكيسة الأريمية في مرحلة ما قبل التعشيش (Fabro, 1973). أما بالنسبة للأجنة بعد التعشيش فيمكن بسهولة أخذ عينات أكبر من السوائل ببساطة عن طريق تمرير إبرة تحت الجلد عبر جدار الرحم، بالإضافة إلى ذلك يمكن إجراء تقييم شامل للسمية عند الأمهات (مثل: مراقبة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب وفحص حالة الحمل والأجنة بواسطة الأمواج فوق الصوتية.. إلخ) (Danielson *et al.*, 1992; Donker *et al.*, 1983).

3. التشوهات الجنينية عند الأرناب (Fetal malformations in rabbits):

يمكن أن تحدث التشوهات الخلقية في أثناء مراحل نمو الجنين المختلفة بسبب الجينات غير الطبيعية التي يمكن أن تنتقل من الوالدين أو من العوامل البيئية الحية. هناك العديد من المتغيرات غير الجينية غير المعروفة على الرغم من أن التقنيات المتقدمة تكون قادرة على اكتشاف تشوهات الكروموسومات. تشكل العوامل المسخية خطراً أكبر على الجنين، إذ لا يتم اكتشاف معظم هذه التشوهات حتى الولادة. وتكون هذه التشوهات هي أصل المرض والعجز للمولود حديث الولادة. ويمكن أن تؤدي العيوب أيضاً إلى النفوق (Kaleelullah and Garugula, 2021).

وعلى مر التاريخ تم تشكيل قاعدة بيانات ضخمة من الأبحاث والدراسات التي ساعدت على التمييز بين الحالات الشاذة الجنينية التي تسببها المعالجات المختلفة والشذوذات الخلقية التي تحدث لأسباب أخرى (Feussner *et al.*, 1992).

تعمل العوامل البيئية كمواد مسخية (Teratogens) تؤدي إلى إحداث اضطرابات خلقية في الجنين النامي. تكون الصبغيات والمورثات الخاصة بالأجنة والأطفال المصابين باضطرابات خلقية ناجمة عن المسخ طبيعياً ووراثياً. في حين أن الاضطرابات الخلقية متعددة العوامل تتبع من مصادر مختلفة بما في ذلك العوامل الوراثية الواضحة إلا أن المسخيات (الاضطرابات الخلقية) (Congenital Disabilities) تحدث أيضاً من خلال ظروف خارج الرحم مثل الأدوية أو المواد الكيميائية أو العدوى (Kaleelullah and Garugula, 2021).

في الثلاثينيات تم إجراء العديد من التجارب المختلفة على الخنازير الحوامل حيث تم تغذية الخنازير في هذه التجارب على نظام غذائي ينقصه فيتامين (A) مما أدى في النهاية إلى حدوث تشوهات شديدة في الخنازير الصغيرة كانت على شكل خسارة في العيون (Hale, 1977). وفي عام 1941 حدد العالم نورمان فيروس الحصبة الألمانية كأول مسبب ماسخ للإنسان. وقد أدى التعرض لهذا الفيروس في الرحم إلى ظهور عيوب في القلب وإعتام عدسة العين الخلقية (Kaleelullah and Garugula, 2021).

ومن خلال هذه التجارب تم اكتشاف علم المسوخ (Teratology) وتم تعريفه على أنه دراسة التطور غير الطبيعي قبل الولادة والتشوهات الخلقية التي تسببها العوامل الكيميائية أو الفيزيائية الخارجية. يعد علم المسوخ مجالاً متنامياً للبحث الطبي في السعي للقضاء على العيوب الخلقية التي يمكن الوقاية منها، إذ من

المعروف أن العيوب الخلقية عند الإنسان تحدث بأعداد كبيرة ويحتاج ما يقرب من 7-10% من جميع الأطفال إلى رعاية طبية مكثفة لتشخيص أو علاج عيب خلقي وهذا يضر بنوعية حياة الملايين من الناس في جميع أنحاء العالم (O'rahilly and Müller, 1996).

إن جميع العوامل العلاجية تقريباً يمكن أن تعبر حاجز المشيمة وتدخل الدورة الدموية للجنين، لذلك فإن كل عامل يُعطى في أثناء الحمل يميل إلى إنتاج نوع من الشذوذ الهيكلي في المواليد عند الولادة حتى يثبت خلاف ذلك (Schlegel *et al.*, 1991). ويمكن تعريف العيب الخلقي أو التشوه الخلقي على أنه خلل هيكلي من أي نوع موجود عند الولادة، قد يكون عيانياً أو مجهرياً، ظاهرياً أو داخل الجسم (Moore, 1988).

تتقسم آليات تكوين المسخيات إلى فئتين كبيرتين بناءً على مسببات التشوهات الخلقية وهما: (أ) العوامل الوراثية والتي تتمثل على شكل أخطاء أو طفرات في البرمجة الجينية بناءً على الانحرافات في النمط الجيني للجنين، و (ب) العوامل البيئية أو العوامل التي تتفاعل مع الجنين خلال فترة النمو (الأدوية، المواد الكيميائية، الإشعاع، ارتفاع الحرارة، الالتهابات، حالات التمثيل الغذائي غير الطبيعية للأم، أو العوامل الميكانيكية) (Beckman and Brent, 1984).

تمتلك كل من العوامل المسخية (الوراثية والبيئية) عمليات مرضية مختلفة تؤدي إلى حدوث أمراض في الأجنة. إن التشوهات الخلقية (Teratogenesis) بسبب المسببات الوراثية لها مجموعة من العمليات المرضية الناتجة عن: (نقص الجينات - شذوذ الجينات - زيادة أو حذف أو إعادة ترتيب الصبغي) والتي تؤدي بالتالي إلى تطور غير طبيعي للكائن. يتم تحديد الطبيعة المرضية لهذه العملية قبل الحمل أو على

الأقل قبل التمايز بسبب وجود تشوهات وراثية موروثية أو مكتسبة حديثاً (Beckman and Brent, 1984).

أما بالنسبة للتشوهات المنتجة بيئياً فإنها تتشارك في عدة مبادئ أساسية، ففي البداية فإن المرحلة التي يكون فيها الجنين في أثناء الحمل تؤدي دوراً في القابلية للتكوين المسخي، حيث أنه ومنذ الإخصاب وحتى مرحلة ما بعد التعشيش المبكرة فإن الجنين يحتوي على عدد قليل نسبياً من الخلايا وقدرة كبيرة على استبدال الخلايا وبالتالي فإن تأثير المسخية عادةً ما يكون في شكل ظاهرة الكل أو لا شيء، وذلك لأن العامل المسبب إما أن يؤثر في عدد كافي من الخلايا ليؤدي إلى موت الجنين أو يتأثر عدد قليل جداً من الخلايا بحيث يكون الجنين قادراً على إصلاح نفسه بشكل فعال. في حين تكون حساسية المرحلة الثانية من حياة الجنين وهي فترة تكوين الأعضاء (Organogenesis) عند مختلف الأنواع الحيوانية والإنسان أكبر للتأثيرات المسخية وهي الفترة التي يمكن فيها إحداث تشوهات تشريحية. أما المرحلة الثالثة فتتميز بتأخر النمو الناتج عن التعرض لعوامل ماسخة بعد تمايز الأنسجة وأنواع الأعضاء الرئيسية، على الرغم من أنه يمكن حدوث موت الجنين (Beckman and Brent, 1984).

كذلك فإنه مع زيادة التعرض أو الجرعة للمادة المسببة لحدوث المسخية فإن تواتر وشدة التأثيرات المسخية تتزايد أيضاً. ويمكن أن يفسر التباين في التأثيرات المسخية بين الأنواع والأفراد بسبب التباين الوراثي في الثدييات والاختلافات في نقل المشيمة وامتصاصها واستقلابها وتوزيعها (Beckman and Brent, 1984).

4. العوامل والمواد التي تؤدي إلى حدوث التشوهات المسخية (Factors and substances that lead to teratogenic malformations):

4-1- الكحول: خلال الأيام أو الأسابيع الأولى من الحمل يكون الجنين أهم الأعضاء والأنظمة العضوية في جسمه مثل القلب والجهاز العصبي المركزي والعينين والذراعين والساقين. فمثلاً عند الإنسان يبدأ دماغ الجنين في النمو في الأسبوع الثالث من حياته داخل الرحم وينضج باطراد مع الحمل. عندما تستهلك الأم الكحول فإنه يعبر بسهولة الحاجز المشيمي مما يؤدي إلى تغييرات غير عكوسة. يعد تحلل الكحول داخل جسم الجنين أبطأ بكثير من جسم البالغ الناضج وبالتالي فإنه يسبب تغييرات لا يمكن إصلاحها في نمو الجنين (Kaleelullah and Garugula, 2021).

4-2- حمض الريتينويك (Retinoic acid): يُعد فيتامين أ فيتاميناً حيوياً يساعد على التفريق بين الخلايا الطلائية الخلوية، غالباً ما ينتهي الأمر بالكمية الفائضة من الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون والريتينويدات (Retinoids) المعطاة للنساء الحوامل إلى إحداث تشوهات في الجنين. تشمل الأعضاء المصابة كل من جمجمة الجنين والوجه والأطراف والعينين والجهاز العصبي المركزي بسبب زيادة الريتينويدات. قد يؤدي استخدام حامض الريتينويك (cis-13) من قبل النساء الحوامل إلى حدوث تشوهات في النمو خلال فترة ما قبل الولادة وبعدها للرضع، مثل الحنك المشقوق وفقدان الشهية أو صغر الأذن وعيوب القلب وتشوهات الغدة الصعترية (Tantibanchachai, 2014).

4-3- الأدوية المضادة للسرطان: منذ عدة سنوات ازداد عدد النساء المصابات بالسرطان بأعداد كبيرة في أثناء الحمل. وقد كانت السرطانات الأكثر شيوعاً والتي تم الإبلاغ عنها في أثناء الحمل هي سرطان الثدي وسرطان عنق الرحم وسرطان الجلد الخبيث وسرطان الغدد الليمفاوية الخبيث. من المرجح أن تحدث

التشوهات الخلقية إذا تم وصف الأدوية المضادة للسرطان السامة للخلايا خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لأن الجنين في هذه المرحلة يطرأ عليه انقسام سريع للخلايا وتكوين الأعضاء. قد ينطوي العلاج المضاد للأورام المقدم للسيدة الحامل في هذا الوقت على مخاطر على الجنين مثل توقف النمو والتشوهات والسمية الجهازية والإجهاض والوفاة. من المحتمل حدوث العديد من الآثار الأخرى مثل كبت المناعة وقصور الغدة الكظرية. وبالتالي يجب تجنب استخدامها ما لم تتعرض حياة الأم وصحتها للخطر (Barber, 1981). كذلك تشمل المخاطر الناتجة عن إعطاء العلاج الكيميائي خلال الثلث الثاني من الحمل كل من تأخر النمو داخل الرحم وزيادة في الولادة المبكرة وتمزق الأغشية المبكر. ويجب على النساء الحوامل اللواتي تعافين حديثاً من أي علاج كيميائي ألا يرضعن أطفالهن رضاعة طبيعية (Miyamoto *et al.*, 2016).

4-4-4-السكري: مرض السكري ليس سوى حالة لا يستطيع فيها الجسم تصنيع كمية كافية من الأنسولين أو عندما يكون الجسم غير حساس ضد الأنسولين بشكل عام. إن الأنسولين هو عبارة عن هرمون في جسم الإنسان، ويساعد الأنسولين على الحصول على ما يكفي من الجلوكوز في خلايا الجسم لاستخدامه كمصدر للطاقة في حالة عدم وجود مصدر خارجي للغذاء. في بعض الحالات قد لا يدخل الجلوكوز إلى خلايا الجسم، كما أن مخزون السكر في الدم يؤدي إلى ارتفاع السكر في الدم (Kaleelullah and Garugula, 2021). تشمل أنواع داء السكري كل من: النوع الأول وهو اضطراب في المناعة الذاتية حيث يقوم جهاز المناعة في الجسم بتدمير خلايا بيتا في جزر لانغرهانس التي تصنع الأنسولين في البنكرياس، والنوع الثاني وهو حالة يكون فيها الجسم غير قادر تماماً على إنتاج الأنسولين، والنوع الثالث وهو سكري الحمل حيث ترتفع مستويات الجلوكوز في الدم وتظهر أعراض السكري المختلفة فجأة في أثناء الحمل إذ لم يتم تشخيص نفس النساء على أنهن مصابات بالسكري من قبل (Kaleelullah and Garugula, 2021). لا يتم

تصنيع الهرمونات في أجسام النساء الحوامل فحسب بل تشارك كذلك المشيمة في ذلك. والمشيمة عضو يمد الطفل بجميع العناصر الغذائية والأكسجين اللازم للنمو. تصنع المشيمة هرمونات تسمى الأستروجين واللاكتوجين والكورتيزول، يمكن لجميع الهرمونات المذكورة أن تمنع الأنسولين، ويُعرف هذا النوع من الحصار (المنع) بمقاومة الأنسولين. إن مقاومة الأنسولين هي التي تمنع إنتاج كميات زائدة من الأنسولين في جسم الأم ويمكن أن تخلق مستويات سكر زائدة في الدم مما يؤدي إلى الإصابة بسكري الحمل (Kaleelullah and Garugula, 2021). تشمل عوامل الخطورة الخاصة بالإصابة بمرض السكري كل من السمنة والاصابات السابقة بالسكري بالإضافة إلى الاستعداد الوراثي للنوع الثاني وقلّة النشاط البدني ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات (Kaleelullah and Garugula, 2021). تشمل المضاعفات التي تصيب رضيع الأم المصابة بداء السكري ولادة جنين ميت والتشوّهات الخلقية عند الولادة والتي تكون بشكل رئيس في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل والعملاقة ونقص السكر في الدم وضيق التنفس والتسمم الحلمي (Kaleelullah and Garugula, 2021).

4-5- الإشعاع: يُعد الإشعاع عادةً منخفض المخاطر مقارنةً بمخاطر الحمل الأخرى. تقريباً بالنسبة لجميع العلاجات الإشعاعية التشخيصية وفحوصات الطب النووي، تتعرض المرأة الحامل إلى أقل من 50 mSv (ml-Sievert)، مثل هذه الجرعة المنخفضة من الإشعاع لا تسبب أي مضاعفات على صحة الجنين في أثناء الحمل. ويساهم في زيادة التأثيرات الإشعاعية على نمو الجنين أن الخلايا في الجنين تتكاثر وتهاجر وتتمايز بمعدل أعلى وبالتالي يكون الجنين الذي يتطور بسرعة شديد الحساسية للإشعاع. تعتمد التأثيرات الناتجة عن التعرض للأشعة السينية على مقدار الجرعة المعطاة ومعدل الجرعة وجودة الإشعاع والمرحلة الجنينية في وقت التعرض للإشعاع (Kumar and De Jesus, 2020). تكون عوامل الخطر مهمة

خلال مراحل الجنين المبكرة وتكوين الأعضاء. في مرحلة ما قبل التعشيش (Pre-Implantation)، يتعرض الجنين إما للموت داخل الرحم أو الإرتشاف وذلك عندما تبلغ عتبة التعرض الإشعاعي 100 mSv (Kumar and De Jesus, 2020). ينخفض معدل الخطر في أثناء تكوين الأعضاء من الأسبوع الثالث إلى الثامن بعد الحمل. يمكن أن يحدث تأخر النمو إذا تعرضت المرأة الحامل للإشعاع بعد أربعة أسابيع من الحمل مع عتبة محتملة أكبر من 100 mSv. ينخفض عامل خطر التشوهات الجنينية بعد ثمانية أسابيع من الحمل في حين أن تشوهات الجهاز العصبي وتأخر النمو وسرطان الأطفال يمكن أن تكون أكثر وضوحاً. ولوحظ أن العديد من التشوهات عند عتبة 100 ملي سيفرت يمكن أن تكون مرتبطة بالجهاز العصبي المركزي (Kumar and De Jesus, 2020).

4-6-الصادات الحيوية (Antibiotics):

4-6-1- اكتشاف الصادات الحيوية (Discovery of antibiotics):

تم اكتشاف الـ (Prontosil) كأول عقار سلفا بعد ذلك باستخدام نفس الأسلوب (Domagk, 1935)، وتبعه اكتشاف الستربتومايسين الذي كان أول مضاد حيوي يستخدم لعلاج السل (Schatz and Waksman, 1944). أظهر فطر Cephalosporium Acremonium في عام 1945 أنه ينتج "مبدأ مضاد حيوي" فعال ضد عدوى المكورات العنقودية والعقدية وحمى التيفوئيد وداء البروسيلات (Brotzu, 1948). في وقت لاحق تم إثبات أن المبدأ يمثل مجموعة من المركبات الطبيعية تسمى السيفالوسبورينات، وكان مشتق N-phenylacetyl من السيفالوسبورين C هو الأكثر فعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية (Abraham *et al.*, 1941; Hamilton-Miller, 2000).

من المعروف أن العديد من الصادات الحيوية تكون مسخية ويجب تجنبها تماماً في أثناء الحمل وتشمل كل من: (الستربتومايسين - الكاناميسين - التتراسيكلين وغيرها) حيث أنها تعيق نمو الجنين. يمكن أن تسبب هذه الأدوية ضعف السمع ونقص تنسج وتلطخ/بناء (Tarnishing) العظام الطويلة والأسنان. تعتبر الصادات الحيوية محدودة الطيف أكثر أماناً من الصادات الحيوية واسعة الطيف. يجب تجنب الصادات الحيوية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لأن التحول الهيكلية الرئيسي للجنين يحدث خلال هذه الفترة، وبالتالي تلافي التعرض للمخاطر علاجية المنشأ (Norwitz and Greenberg, 2009).

4-6-2- تأثير الصادات الحيوية في الحمل (Effect of antibiotics in pregnancy):

قد يكون للمواد خارجية المنشأ عواقب لا يمكن التنبؤ بها ولا رجعة فيها في النمو البدني للجنين (Mantovani and Calamandrei, 2001)، يمكن أن يكون للصادات الحيوية تأثيرات قصيرة أو طويلة المدى على الجنين (Vidal *et al.*, 2013).

وتعتمد درجة المسخية على عدة عوامل مثل: (وقت الحمل، جرعة ومدة العلاج، درجة انتقال الدواء عبر المشيمة وغيرها). بالإضافة إلى ذلك هناك عوامل وراثية وبيئية مهمة. يعتبر عدد الأدوية الموصوفة عادةً في أثناء الحمل مرتفعاً جداً. فقد أظهرت الدراسات السابقة في التسعينيات أن ما بين (44-46%) من النساء الحوامل في الدنمارك وفنلندا أخذن عقاراً واحداً على الأقل في أثناء الحمل. في بلدان أوروبية أخرى كان المعدل أعلى مثل هولندا (86%) وألمانيا (96%) وفرنسا (94% إلى 96%) (Egen-Lappe and Hasford, 2004).

وبالمثل، تظهر البيانات البرازيلية أن أكثر من 80% من النساء أخذن عقاراً واحداً على الأقل في أثناء الحمل (Gomes *et al.*, 1999)، حيث أنه وفي البرازيل فإن الصادات الحيوية توصف بشكل أساسي ضد التهابات المسالك البولية أو التهابات الجهاز التنفسي (بين 11 - 15%) (Mengue *et al.*, 2001). أظهرت دراسة أمريكية مثلاً أن الأموكسيسيلين قد تم صرفه لـ (34304) امرأة وأن أكثر من (90000) وصفة طبية كانت عبارة عن صادات حيوية (Andrade *et al.*, 2004).

تمتلك العوامل المضادة للميكروبات بشكل عام وزناً جزيئياً منخفضاً وقابلية عالية للذوبان في الدهون مما يسمح بالانتشار عبر المشيمة والإفراز في الحليب مما يعرض الجنين والمواليد للتأثيرات السامة (Dashe and Gilstrap III, 1997).

4-6-3- الحركة الدوائية الفيزيولوجية للصادات الحيوية في أثناء الحمل (Physiological pharmacokinetics of antibiotics during pregnancy):

يجب أن يأخذ وصف الصادات الحيوية للنساء الحوامل في الاعتبار التغيرات الفيزيولوجية في أثناء الحمل التي يمكن أن تغير بشكل كبير الحركة الدوائية (Pharmacokinetics) للصادات الحيوية. تؤدي التغيرات الوظيفية في الجهاز الهضمي بسبب الأستروجين إلى تأخير إفراغ المعدة وعسر الهضم والغثيان والتقيؤ ويمكن أن تقلل إلى حد كبير من الامتصاص والتوافر الحيوي للصادات الحيوية التي يتم تناولها عن طريق الفم (Loebstein *et al.*, 1997). بالإضافة إلى ذلك يزداد كل من الترشيح الكبيبي والنشاط الكبدي مما يؤدي إلى انخفاض كبير في تركيز المصل لبعض الصادات الحيوية.

هذه الظواهر يمكن أن تفسر انخفاض تراكيز البلازما في النساء الحوامل بالمقارنة مع غير الحوامل عند استخدام الجرعات المعتادة من السيفالوسبورين مثلاً (Philipson *et al.*, 1987). تؤدي الزيادة في حجم

الدم إلى انخفاض تركيز الألبومين البلازمي والذي يؤثر أيضاً في الحركية الدوائية للصادات الحيوية (Hedstrom and Martens, 1993).

ويكون التأثير الفوري عبارة عن الزيادة النسبية للجزء الحر من الصاد الحيوي مما يسمح لمزيد من جزيئات الصاد الحيوي المتاحة بعبور المشيمة والوصول إلى الجنين والتمثيل الغذائي والإفراز بشكل أسرع (Loebstein *et al.*, 1997). يساهم التمثيل الغذائي والإفراز الأسرع أيضاً في تقليل تركيز البلازما للصادات الحيوية لدى النساء الحوامل مقارنةً بالنساء غير الحوامل، وقد تمت الإشارة إلى تغير حجم التوزيع بزيادة معدل الترشيح الكبيبي (Niebyl, 2003). وزيادة التخلص من البول كعوامل مشتركة تؤدي إلى حدوث اختلافات في تراكيز الصادات الحيوية بين النساء الحوامل وغير الحوامل (Loebstein and Koren, 2002).

4-6-4- انتقال الصادات الحيوية عبر المشيمة (Transplacental transfer of antibiotics):

آلية انتقال الدواء إلى دم الجنين هي الانتشار البسيط، وتتأثر هذه العملية بالعوامل الفيزيائية والكيميائية الخاصة بالصاد الحيوي مثل الوزن الجزيئي وقابلية الذوبان في الدهون ومعدل التأين وربط البروتين البلازمي. إن الغالبية العظمى من العوامل المضادة للجراثيم تملك خاصية القابلية العالية للذوبان في الدهون ووزنها الجزيئي منخفض مما يسمح بانتشارها السهل جداً عبر الحاجز المشيمي والوصول بسرعة إلى داخل الرحم مما قد يؤدي إلى تأذي الجنين بصورة أكبر (Niebyl, 2003). وعادةً ما تصل الصادات الحيوية ذات الارتباط المنخفض ببروتينات البلازما إلى أعلى تراكيز في مصل الجنين (Boobis and Lewis, 1982).

يمكن لجميع التغييرات الفيزيولوجية التي لوحظت في أثناء الحمل أن تغير بشكل كبير الحركة الدوائية للصادات الحيوية، مما يؤدي إلى انخفاض بنسبة (10-50%) تقريباً في تراكيز البلازما الأمومية. يمكن أن يؤدي هذا الانخفاض إلى تراكيز مثبطة فرعية وما يترتب على ذلك من فشل علاجي (Loebstein and Koren, 2002). بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يؤدي التركيز العالي في دم الجنين إلى حدوث تشوه أو ضعف في هيكل النمو.

من أجل تحديد مرجعية لمعايير السلامة للأدوية المستخدمة في أثناء الحمل، أنشأت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تصنيفاً من خمس فئات للصادات الحيوية وفق الآتي:

الجدول رقم (1) يظهر تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تصنيفاً من خمس فئات للصادات الحيوية.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ لا يوجد خطر على الجنين في الأشهر الثلاثة الأولى، ▪ ولا يوجد دليل على وجود خطر في الثلث الأخير من الحمل. 	<p>الفئة (A):</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ لم تظهر الدراسات التناسلية الحيوانية أي خطر على الجنين ولكن لا توجد دراسات مضبوطة في النساء الحوامل أو أظهرت الدراسات التناسلية الحيوانية تأثيراً ضاراً (بخلاف انخفاض الخصوبة). ▪ لا يوجد خطر مؤكد في الثلث الأول من الحمل ولا يوجد دليل على وجود خطر في الأشهر الثلاثة الأخيرة. 	<p>الفئة (B):</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ يوجد آثار ضارة على الجنين (ماسخة أو قاتلة للجنين، أو غير ذلك)، ▪ ولا توجد دراسات مضبوطة على النساء أو لا تتوفر دراسات على النساء والحيوانات. ▪ يجب إعطاء الأدوية فقط إذا كانت الفوائد المحتملة تبرر الخطر المحتمل على الجنين. 	<p>الفئة (C):</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ يوجد دليل إيجابي على وجود خطر على الجنين البشري، ▪ ولكن الفوائد من الاستخدام في النساء الحوامل قد تكون مقبولة على الرغم من المخاطر (على سبيل المثال إذا كان الدواء مطلوباً في حالة تهدد الحياة أو لمرض خطير لا يمكن للأدوية الأكثر أماناً التعامل معه تستخدم أو غير فعالة). 	<p>الفئة (D):</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ أظهرت الدراسات وجود تشوهات على الحيوانات أو البشر تشوهات جنينية، أو أن هناك دليلاً على وجود مخاطر على الجنين بناءً على التجربة البشرية، أو كليهما، ▪ ومن الواضح أن خطر استخدام الدواء في النساء الحوامل يفوق أي فائدة محتملة. 	<p>الفئة (X):</p>

4-6-5- تأثير الجرعات غير المنتظمة للصادات الحيوية الشائعة في أثناء الحمل (Effect of irregular doses of common antibiotics during pregnancy):

■ **البنسلينات:** تعتبر جميع البنسلينات من الفئة (B) بسبب السمية الانتقائية العالية الناتجة عن آلية عملها، أي التغيير في جدار الخلية وهو هيكل موجود فقط في البكتيريا. بالإضافة إلى ذلك تعد هذه العوامل المضادة للميكروبات من بين أقدم الصادات الحيوية المعروفة (Czeizel *et al.*, 2001). يشار إلى البنسلينات في أثناء الحمل بشكل رئيس لعلاج الزهري والتهابات الجهاز التنفسي العلوي المرتبطة بالمكورات العقدية من المجموعة B وعدوى المكورات المعوية والوقاية من التهاب الشغاف الجرثومي (Dashe and Gilstrap III, 1997). في الجرعات المعتادة لم يكن الأمبيسيلين (500/250 ملغ، خلال 5 أيام) ولا الأموكسيسيلين/كلافولانات (500/250 ملغ أموكسيسيلين و125 ملغ كلافولانات خلال 3 إلى 10 أيام) قادرين على إحداث تشوهات خلقية مهمة (Czeizel *et al.*, 2001a, 2001b).

ساهمت العديد من الدراسات السريرية في ترسيخ سلامة البنسلين، وقد أشارت تقارير عن سلامة كل من المركبات التالية أثناء الحمل: الفينوكسي ميثيل بنسلين (Phenoxymethylpenicillin) (Czeizel *et al.*, 2002)، Pivampicillin (Larsen *et al.*, 2000)، Oxacillin (Czeizel *et al.*, 1999b)، Dicloxacillin (Aselton *et al.*, 1985)، Amoxicillin (Jepsen *et al.*, 2003)، أموكسيسيلين بالإضافة إلى حمض الكلافولانك (Amoxicillin Plus) (Czeizel *et al.*, 2001a) Clavulanic Acid، والأمبيسيلين (Czeizel *et al.*, 2001b).

أظهرت الدراسات السابقة حدوث تغيرات في الحركية الدوائية للبنسلين لدى النساء الحوامل حيث انخفض تركيز دم الأم بشكل ملحوظ بسبب زيادة تدفق الدم في الكلى ومعدل الترشيح الكبيبي (Heikkilä and Erkkola, 1994; Niebyl, 2003). ونتيجة زيادة حجم الدم والتصفية الكلوية وكلاهما يتسبب في زيادة حجم التوزيع فإنه يمكن تقليل التركيز البلازمي للصاد الحيوي بنسبة تصل إلى 50% عند النساء الحوامل مقارنةً بالنساء غير الحوامل (Einarson *et al.*, 2001). وبالتالي يجب استخدام جرعات أعلى من أجل الحصول على تركيز علاجي في الدم للصاد الحيوي.

يمكن للبنسلين عبور المشيمة بسهولة عن طريق الانتشار السلبي للوصول إلى الجنين، حيث أنه ومع اقتراب موعد الولادة تتساوى تراكيزات هذه الصادات الحيوية في بلازما الأم والسائل الأمنيوسي (Amniotic fluid) والجنين. تُعد التصفية الكلوية أقل بكثير في الأطفال حديثي الولادة والنساء المرضعات مقارنة بالأطفال والبالغين، ويظل تركيزه أعلى في دم حديثي الولادة (Briggs *et al.*, 2012). باختصار فإنه من الواضح أن البنسلين لا يمثل سمية مباشرةً للجنين أو الأم ويمكن استخدامه كلما كان ذلك ضرورياً في أثناء الحمل.

■ **السيفالوسبورينات (Cephalosporins):** لديها أيضاً سمية انتقائية عالية كونها تعتبر (بعد البنسلين) من أكثر الصادات الحيوية الموصوفة في أثناء الحمل. وهي مقسمة إلى أربعة أجيال حسب طيف النشاط: الجيل الأول الذي يتكون من سيفاليكسين (Cephalexin) وسيفادروكسيل (Cefadroxil). الجيل الثاني يمثلته سيفوروكسيم (Cefuroxime) وسيفاكلور (Cefaclor)، الجيل الثالث من سيفترياكسون (Ceftriaxone) وسيفوتاكسيم (Cefotaxime)، والجيل الرابع كل من سيفيبيمي (Cefepime) وسيفبيروم (Cefpirome). تعتبر إدارة الغذاء والدواء أن هذه الصادات الحيوية من الفئة ب، فهي تعبر

المشيمة بسهولة عن طريق الانتشار السلبي وعادةً ما تكون المستويات البلازمية للأمهات أقل منها في النساء غير الحوامل مما يجعل من الضروري زيادة الجرعة للحصول على الحد الأدنى المعتاد من التراكيز المثبطة (Niebyl, 2003). يمكن أن يختلف ارتباطهم بالبروتين البلازمي من 20% إلى 80% ويصل التركيز في البلازما الجنينية ما يقرب من 15% إلى 20% من التركيز الذي لوحظ لدى المرأة الحامل. ومع ذلك فإن هذا التركيز يكفي لتقديم تأثير قاتل للجراثيم ضد مسببات الأمراض في السائل الأمنيوسي وأنسجة الجنين (Consultants, 1978).

ليس هناك شك في أن السيفالكسين هو السيفالوسبورين الأكثر استخداماً في أثناء الحمل، ولم يلاحظ حتى الآن أي مخاطر من المسخ عند النساء اللواتي يستخدمن هذه الصادات الحيوية. قام (Czeizel *et al.*, 2001c) بدراسة على 22865 من النساء الحوامل اللواتي لديهن أجنة أو أطفال حديثي الولادة يعانون من تشوهات خلقية و38151 امرأة حامل لديهن رُضّع دون أي عيوب من عام 1980 إلى عام 1996. عولجت 308 (1.35%) من النساء الحوامل بالسيفالوسبورينات، ولم تشر المقارنة طبياً إلى وجود آثار ماسخة ناتجة عن السيفالوسبورين.

فيما أظهر (Einarson *et al.*, 2001) وجود 177 (4.9%) تشوهاً في 3613 طفلاً حديث الولادة كانوا قد تعرضوا سابقاً لسيفالينكسين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وأظهرت نفس الدراسة (5.7%) تشوه 1325 كانوا قد تعرضوا سابقاً لسيفاكلور (Cefaclor)، و(3.7%) من 722 حالة كانوا قد تعرضوا سابقاً للسيفادروكسيل، و (2.1%) من 143 حالة كانوا قد تعرضوا سابقاً للسيفوروكسيم، و (6.7%) من 60 حالة كانوا قد تعرضوا سابقاً للسيفترياكسون.

أكدت دراسات أخرى أنه لا يوجد دليل يربط استخدام السيفالوسبورينات في أثناء الحمل ووجود تشوهات خلقية أو إمكانات ماسخة للجنين (Briggs *et al.*, 2012; Czeizel *et al.*, 2001c).

▪ **الفانكوميسين (Vancomycin):** تمت مناقشة استخدام الفانكوميسين في أثناء الحمل بشكل مثير للجدل بسبب المخاطر المحتملة للتسمم الأذني للجنين أو التسمم الكلوي (Dashe and Gilstrap III, 1997). بالإضافة إلى ذلك فإن متلازمة "الرجل الأحمر" والتي تتميز بتحرر كبير للهيستامين بعد حقن الدواء مما يتسبب في تقلص الرحم الشديد وربما الولادة المبكرة قد ارتبطت باستخدام الفانكوميسين (Campoli-Richards *et al.*, 1990; Davey and Williams, 1991).

على الرغم من إمكانية الإشارة إلى استخدام الفانكوميسين خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل إلا أن المعلومات قليلة فيما يتعلق بهذه المشكلة. وعلى الرغم من أن الجرعات المعتادة من الفانكوميسين لا تشكل أي تهديد للجنين إلا أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لا تزال تصنفها على أنها من الفئة (C).

▪ **الفوسفوميسين (Fosfomycin):** لم يتم ربط أي تأثيرات ماسخة مع استخدام الفوسفوميسين في الدراسات السريرية أو في النماذج الحيوانية (Stein, 1998). يعبر الفوسفوميسين حاجز المشيمة في الجرذان ولا ينتج عنه تأثيرات ماسخة في الجرذان الحوامل بجرعات عالية جداً مثل 1000 ملغ / كغ/ اليوم أي ما يقرب من 9 أضعاف الجرعة البشرية بناءً على وزن الجسم. نظراً لعدم إجراء دراسات كافية ومراقبة جيدة على البشر تصنفها إدارة الأغذية والدواء على أنها فئة (B) (Keating, 2013).

▪ **الماكروليدات (Macrolides):** يقتصر استخدام الماكروليدات في النساء الحوامل على علاج مرض الزهري وأمراض الجهاز التنفسي العلوي في المرضى الذين لديهم تاريخ حساسية من البنسلين. بالإضافة

إلى ذلك فقد تم استخدامه لعلاج داء المقوسات والتهاب الإحليل (Einarson *et al.*, 2001; Hedstrom and Martens, 1993).

يعتبر الإريثروميسين (Erythromycin) أقدم ماكرولايد معروف، يختلف تأثيره في النساء الحوامل اختلافاً كبيراً وفقاً لمرحلة الحمل مما يؤدي إلى تراكيز شبه مثبّطة أو زيادة في التعرض مما يسبب تسمماً للطفل (Larsen and Glover, 1998). يمر الإريثروميسين بحرية عبر حاجز المشيمة مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الجنين البلازمي منه (5% إلى 20% من تركيز الأم البلازمي) (Czeizel *et al.*, 1999a). تصنف إدارة الغذاء والدواء الإريثروميسين كعامل من الفئة (B). لا توجد تقارير عن التأثيرات المسخية لهذا العامل المضاد للميكروبات. لم يتم في فترة ما حول الولادة اكتشاف أي خطر من حدوث تشوه في 230 طفلاً تعرضوا للإريثروميسين خلال مراحل الحمل (Einarson *et al.*, 2001). لاحظت دراسات أخرى مماثلة أن 0.5% فقط من الأطفال المشوهين (22865) وغير المشوهين (38151) تعرضوا للإريثروميسين (Czeizel *et al.*, 2001b; Niebyl, 2003)، وبالتالي لا يوجد خطر متزايد من المسخ بسبب استخدام الإريثروميسين.

من الماكروليدات الأخرى يأتي كلاريثروميسين (Clarithromycin) وهو ماكرولايد يستخدم بشكل رئيس لعلاج التهابات الجهاز التنفسي العلوي وللقضاء على الحلزونية البوابية وللوقاية من مركب المتقطرة الطيرية في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية وخاصة في الحوامل. لم يظهر استخدام الجرعات التي تزيد من 2 إلى 4 مرات عن الجرعة المعتادة في البشر أي تأثير ماسخ في الجرذان أو الأرانب. ومع ذلك تسببت هذه الجرعات في سلالات الفئران الأخرى في حدوث تشوهات في القلب والأوعية الدموية. بالإضافة إلى ذلك تسببت الجرعات التي تزيد عن أربع مرات من الجرعة البشرية

المعتادة في حدوث متغير للشق الحنكي في الجرذان (Guay *et al.*, 2001). صنفت إدارة الغذاء والدواء كلاريثروميسين كعامل من الفئة (C)، وبالتالي يجب استخدامه في أثناء الحمل فقط عندما لا يتوفر خيار علاجي آمن آخر (Guay *et al.*, 2001).

يُظهر الروكسيثرومايسين (Roxithromycin) (مشتق من الماكروليد من الإريثروميسين) امتصاصاً أكثر قابلية للتنبؤ ومستويات بلازمية أعلى وعمر نصف أطول في كل من المصل والأنسجة (Chastre *et al.*, 1987). إن الدراسات التناسلية في الجرذان والفئران والأرانب بجرعات 100 - 400 - 135 ملغ / كغ / اليوم، على التوالي لم تظهر تشوهات في النمو. في الجرذان، تسببت الجرعات التي تزيد عن 180 ملغ / كغ / اليوم في تسمم الأجنة والسمية للأم. على الرغم من عدم وجود آثار ماسخة في الجرعات المعتادة إلا أن سلامة البشر لا تزال غير مثبتة جيداً. تم تصنيفها على أنها فئة (B) من قبل إدارة الأغذية والدواء (Sa del Fiol *et al.*, 2005).

يستخدم الأزيثروميسين (Azithromycin) وهو ماكرولايد بشكل رئيسي لعلاج التهابات البلعوم والالتهاب الرئوي. تسمح حركته الدوائية بالإعطاء مرة واحدة في اليوم خلال فترة قصيرة لتحسين شفاء المريض (Schönwald *et al.*, 1999). على الرغم من التقارير المكثفة عن استخدام الأزيثروميسين ضد عدوى المتدثرة في أثناء الحمل فإن هناك القليل من البيانات من الدراسات حول سلامته وقد أشارت هذه التقارير إلى عدم وجود إمكانات مسخية كبيرة. تصنفه إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) على أنها فئة (B) (Sa del Fiol *et al.*, 2005).

- **اللينكوزاميدات (Lincosamides):** من بين النوعين الأكثر أهمية سريرياً من اللينكوزاميد يأتي: اللينكومايسين (Lincomycin) والكليندامايسين (Clindamycin) (مشتق كيميائي من اللينكومايسين)، تم استخدام النوع الثاني فقط في أثناء الحمل، يبدو أن تركيز البلازما للكليندامايسين لا يختلف بين النساء الحوامل وغير الحوامل (Weinstein *et al.*, 1976)، إذ تصل في دم الجنين إلى حوالي 50% من التركيز المتحقق منه في دم الأم (Philipson *et al.*, 1973). لم يلاحظ أي خطر ماسخ متزايد في 647 طفلاً تعرضوا سابقاً للكليندامايسين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Einarson *et al.*, 2001). تصنف إدارة الغذاء والدواء كلاً من لينكومايسين وكليندامايسين كعوامل من الفئة (B).
- **الأمينوغليكوزيدات (Aminoglycosides):** مثل الجنتاميسين (Gentamicin) والتوبراميسين (Tobramycin) والكاناميسين (Kanamycin) والستربتومايسين (Streptomycin) والأميكاسين (Amikacin) هي صادات حيوية للجراثيم تمنع تخليق البروتين عن طريق الارتباط بالوحدة الفرعية (S30) من الريبوسومات البكتيرية، لاسيما الكائنات الهوائية سالبة الغرام (Greenwood *et al.*, 1997). لم يرتبط أي تأثير ماسخ آخر غير السمية الأذنية باستخدام هذه الأدوية وذلك بشكل ملحوظ مع الستربتومايسين والكاناميسين خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Niebyl, 2003). فشلت دراسة سابقة رصدت 1619 مولوداً من أمهات تعرضن للعديد من العوامل المستخدمة في علاج السل في ربط الستربتومايسين بالعيوب الخلقية (Marynowski and Sianozecka, 1972).

ومع ذلك تصنف إدارة الغذاء والدواء الستربتومايسين كعامل من (الفئة D) بسبب العديد من التقارير الأخرى عن السمية الأذنية والسمية الكلوية عند الأطفال حديثي الولادة من الأمهات المعرضات للدواء في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Davey and Williams, 1991; Donald and Sellars,)

1981). هناك القليل من البيانات المتعلقة باستخدام الأميكاسين في أثناء الحمل فقد أظهرت دراسة بأثر رجعي على 391 من الأمهات والتي استخدمت الصيد الحيوي (الأميكاسين) حدوث اضطرابات في السمع في 2.3% من الأطفال. تم تصنيف (الأميكاسين) أيضاً كعامل من الفئة (D) بواسطة FDA، ولكن لا توجد تقارير عن تشوه مرتبط به في الدراسات (Einarson *et al.*, 2001).

يعتبر الجنتاميسين في الأمينوغليكوزيد الأكثر استخداماً، ويعبر المشيمة بحرية ليصل إلى ذروة تركيز الجنين بحوالي 40% من تركيز دم الأم بعد ساعة إلى ساعتين من الإعطاء العضلي (Weinstein *et al.*, 1976). تصنف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية هذا الصيد الحيوي كعامل من الفئة (C). لا توجد تقارير عن تشوه مرتبط بالجنتاميسين (Czeizel and Rockenbauer, 2000)، إذ أشارت بعض الدراسات إلى وجود السمية الكلوية عند الأطفال حديثي الولادة (Chan and Ng, 1985).

■ **الكلورامفينيكول (Chloramphenicol):** تم اكتشاف الكلورامفينيكول لأول مرة في عام 1947، ويعبر الكلورامفينيكول المشيمة بحرية (Czeizel and Rockenbauer, 2000). وجدت إحدى الدراسات عدم وجود أي خطر ماسخ على أجنة الأمهات المعرضات للكلورامفينيكول خلال المراحل المبكرة من الحمل (Czeizel and Rockenbauer, 2000). مع ذلك تصنف إدارة الغذاء والدواء الكلورامفينيكول على أنه فئة (C) ويجب استخدامه فقط في حالة الضرورة المطلقة.

■ **الميترونيدازول (Metronidazole):** يعبر هذا الصيد الحيوي المشيمة بحرية ويصل إلى دم الجنين والسائل الأمنيوسي الذي يحيط بالجنين بتركيز عالية (Rodin and Hass, 1966). تبين أن التعرض المزمّن لجرعات عالية يسبب السرطان في القوارض وطفرة في الكائنات الحية الدقيقة. بالإضافة إلى ذلك فقد تم ربطه بعامل ماسخ أو محفز للسرطان في الأجنة (Niebyl, 2003). لم تؤكد الدراسات الاستباقية

والرجعية هذه الاحتمالات وفشلت في إظهار أي تأثير سام في النساء الحوامل أو الأطفال حديثي الولادة (Beard *et al.*, 1988; Czeizel and Rockenbauer, 2000; Piper *et al.*, 1993;) (Sørensen *et al.*, 1999). تصنف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الميترونيدازول كعامل من الفئة (B).

■ الكينولونات (Quinolones): هي صادات حيوية واسعة الطيف للجراثيم تثبط (DNA-gyrase) للبكتيريا. يعد كل من سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)، نورفلوكساسين (Norfloxacin)، جاتيفلوكساسين (Gatifloxacin)، ليفوفلوكساسين (Levofloxacin) وأوفلوكساسين (Ofloxacin) ممثلون لهذه المجموعة (Saravanos and Duff, 1992). تصل الكينولونات إلى تراكيز عالية في السائل الأمنيوسي ودم الحبل السري (Loebstein *et al.*, 1998). لا يزال استخدام هذه الأدوية في أثناء الحمل مثيراً للجدل. أظهرت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات تلفاً في غضاريف الجنين بعد تعرض الأمهات للكينولونات (Grady, 2003). فيما أظهرت دراسات أخرى على الحيوانات أيضاً أن المواليد الذين تعرضوا للكينولونات قد أصيبوا باعتلال مفصلي حاد تسببه هذه الصادات الحيوية (Nagai *et al.*, 2002; Yabe *et al.*, 1997).

أظهرت دراسة أن السيبروفلوكساسين الذي يُعطى للفئران الحوامل بجرعات 20 - 40 ملغ / كغ تسبب في تغيير وزن الجسم وقياسات الجمجمة والصدر في الأجنة. كما تم التحقق من تسطح الجمجمة والتغيير في عدد تعظم عظم القص. على الرغم من هذه الآثار العكسية الخطيرة التي لوحظت في النماذج الحيوانية لم تجد دراسات أخرى على البشر أي تغييرات في مفاصل الأطفال من الأمهات المعرضات للعديد من الكينولونات في عدة فترات من الحمل (Berkovitch *et al.*, 1994;)

تزال جديدة نسبياً في السوق العالمية ولا توجد خبرة سريرية كافية لضمان سلامتها. وبالتالي يجب تجنب استخدام هذه العوامل في أثناء الحمل. تصنف FDA جميع الكينولونات المذكورة أعلاه كعامل من الفئة (C).

■ **السلفوناميدات (Sulfonamides):** تم إدخال السلفوناميدات لأول مرة في العلاجات الطبية في ثلاثينيات القرن الماضي وهي أقدم فئة من الصادات الحيوية المعروفة. وهي عوامل تؤثر في الجراثيم حيث تمنع تخليق حمض الفوليك في البكتيريا (Reid *et al.*, 1975). بعد ساعتين من تناول الدواء يتم الوصول إلى توازن بين تركيز دم الأم والجنين (Czeizel *et al.*, 1999b). يمكن أن تتنافس السلفوناميدات مع البيليروبين في مواقع الارتباط للألبومين البلازمي عند تناوله قبل الولادة مباشرة مما يتسبب في تركيز عالٍ من البيليروبين الحر في دم الجنين وهو ما يُسمى اليرقان (Ahlfors, 2000).

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تسبب السلفوناميدات فقر الدم الانحلالي في الطفل بسبب نقص نازعة هيدروجين الجلوكوز 6 فوسفات (Perkins, 1971). تصنف إدارة الأغذية والدواء السلفوناميدات كعوامل من الفئة (B). لا توجد علاقة بين التأثيرات المسخية واستخدام السلفوناميدات (Dashe and Gilstrap III, 1997).

■ **البوليميكسين (Polymyxins):** يعتبر الكوليسيتين (Polymyxin E) (Colistin) هو الممثل الرئيس لهذه الفئة. بشكل عام لا يوصى باستخدام الكوليسيتين في أثناء الحمل بسبب عدد كبير من الآثار

الجانبية (السمية الكلوية، السمية العصبية، الحصار العصبي العضلي، ترنح، دوار، تشنجات)
(Knothe and Dette, 1986). تصنفه إدارة الغذاء والدواء كعامل من الفئة (C).

4-6-6-6- التتراسيكلينات (Tetracyclines):

4-6-6-1- أهمية التتراسيكلينات: وهي عوامل جراثيم ترتبط بالوحدة الفرعية S30 من تخليق البروتين المثبط للريبوسوم البكتيري. وهي صادات حيوية واسعة الطيف لها نشاط ضد الكائنات الحية الهوائية واللاهوائية إيجابية الغرام وسالبة الغرام، والريكتسيات، والميكوبلازما، والكلاميديا (Dashe and Gilstrap, 1997, III). تعبر جميع التتراسيكلينات المشيمة بحرية لتصل إلى مستويات كبيرة في دم الجنين. يصل تركيز البلازما للحبل السري إلى 60% والسائل الأمنيوسي يصل إلى 20% من المستوى في دم الأم. يمكن العثور على هذه الأدوية أيضاً بتراكيز عالية نسبياً في حليب الأم (Czeizel and Rockenbauer, 2000).

4-6-6-2- تأثير التتراسيكلينات في الأجنة (The effect of tetracyclines on fetuses):

تشكل التتراسيكلين مخلّبات (Chelates) قوية للغاية مع الكالسيوم في نمو العظام والأسنان (Niebyl, 2003)، مما يؤدي إلى ظهور بقع صفراء بنية على الأسنان والعظام بسبب ترسبها في هذه الأنسجة في أثناء عملية التكلس.

إن التتراسيكلينات ممنوعة تماماً عند النساء الحوامل في أثناء مرحلة تكلس الأنسجة الصلبة، أي بعد الأسبوع العشرين من الحمل (Einarson *et al.*, 2001). تتأثر الأسنان الدائمة فقط عند حدوث الإطعام قبل الولادة وأقل من 8 سنوات من العمر (Briggs *et al.*, 2012). يمكن أن يسبب التتراسيكلين أيضاً نخر

كبدى حاد دهني عند النساء الحوامل (Hautekeete, 1995). تصنف إدارة الغذاء والدواء جميع التتراسيكلينات كعوامل من الفئة (D).

وقد أشارت بعض الدراسات الى أن الأوكسي تتراسكلين يؤثر في الخصوبة لدى الأرناب بالإضافة لتأثيرات سمية جنينية ومشوهة وأكدت أيضاً عند الجرذان، حيث بينت النتائج الحصول على أجنة منخفضة الوزن (العلي وحمود، 2013).

ما تزال الدراسات مثيرة للجدل للغاية فيما يتعلق بتأثيرها المسخي (Niebyl, 2003). يعتبر مؤلفون آخرون أن هذه الأدوية وخاصة الأوكسي تتراسيكلين تشكل خطراً ماسخاً للجنين إذا تم استخدامها خلال الشهر الثاني من الحمل ويمكن أن تسبب عيوب في الأنبوب العصبي والشق الحنكي والتشوهات الخلقية الشديدة في القلب والأوعية الدموية (Czeizel and Rockenbauer, 2000). بناءً على توصيات إدارة الغذاء والدواء والدراسات المثيرة للجدل، لا ينصح باستخدام التتراسيكلين في أي مرحلة من مراحل الحمل.

بدأت الأدلة السريرية على حدوث تلون الأسنان (tooth discoloration) المرتبطة بالتتراسيكلين في الظهور في أوائل الستينات (Ibsen *et al.*, 1965; Kline *et al.*, 1964; Olson and Riley Jr, 1966;) ويعتبر تلون الأسنان هو التأثير الضار الرئيسي المرتبط بالتتراسيكلين في أثناء الحمل، لاسيما عند التعرض له في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل (Cohlan, 1977; Cohlan *et al.*, 1963; Douglas, 1963; Genot *et al.*, 1970; Toaff and Ravid, 1966; Tredwin *et al.*, 2005).

يقدر إجمالي معدل الإصابة بتلون الأسنان المرتبط بالأوكسي تتراسيكلين في أثناء الحمل بنسبة 3-6% (Sánchez *et al.*, 2004). يؤدي التعرض للأوكسي تتراسيكلين في الرحم إلى تغير دائم في لون الأسنان اللبنية فقط، ومع ذلك فإن التعرض بعد الولادة من (3 أشهر إلى 8 سنوات من العمر) يؤدي إلى تغير لون المينا مدى الحياة للأسنان الأولية والدائمة بطريقة تعتمد على الجرعة والمدة (Billings *et al.*, 2004; Bononi *et al.*, 1967; Conchie *et al.*, 1970; Forti and Benincori, 1969; Grossman *et al.*, 1971).

يتم تكلس تيجان الأسنان بعد 8 سنوات من العمر ولن يحدث تلطخ دائم بسبب الأوكسي تتراسيكلين (Forti *et al.*, 1971; Grossman *et al.*, 1969; and Benincori, 1969). ارتبط العلاج بالأوكسي تتراسيكلين عن طريق الفم بتقييد نمو العظام بنسبة تصل إلى 40%، وخاصة الشظية (Fibula) عند الخدج وفي الثلث الثاني والثالث من الحمل. وذلك نظراً لأن تأخر النمو هذا يمكن عكسه بعد التوقف عن العلاج بنمو العظام التعويضي السريع، فقد اعتبر البعض هذا التأثير الضار بمثابة تأخير في النمو وليس تأثيراً ماسخاً (Cohlan *et al.*, 1963).

بينما لوحظ أن للأوكسي تتراسيكلين مقدرة منخفضة على تخليب الكالسيوم (Chelate Calcium)، وأقل عرضة للتسبب في تغير دائم في لون الأسنان من الأدوية الأخرى من فنته (Ibsen *et al.*, 1965; Toaff *et al.*, 2005; and Ravid, 1966; Tredwin *et al.*, 2005). إن قدرة ربط الكالسيوم هي 19% للأوكسي تتراسيكلين شبه الصناعي، وهو أقل بمرتين إلى ثلاثة أضعاف من 39.5-74.5% لكلورات التتراسيكلين المائية وثنائي ميثيل كلور التتراسيكلين على التوالي (Bononi *et al.*, 1967; Forti and Benincori, 1969; Von Wittenau, 1968). لم يكن استخدام الأوكسي تتراسيكلين في الدراسات التي أجريت على الحيوانات

مرتبطاً بزيادة حدوث تشوهات الهيكل العظمي حتى تم استخدام جرعات تعادل 17 ضعف الجرعة البشرية القسوى (Bastianini and Felisati, 1970).

وعند دراسة التأثيرات البشرية المسخية للعلاج بالأوكسي تتراسيكلين عن طريق الفم في أثناء الحمل وذلك بالاعتماد على تحليل الحالات ذات التشوهات الخلقية في مجموعة البيانات السكانية الخاصة بـ (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities) بين عامي (1980-1996)، تم ملاحظة أن من بين (38151) امرأة حامل أنجبت أطفالاً دون أي عيوب في فترة الدراسة (المجموعة الشاهدة) فإن 214 (0.6%) منهم عولجت بالأوكسي تتراسيكلين الفموي. ومن بين (22865) امرأة حامل لديهن مواليد مصابة بتشوهات خلقية فقد تم علاج 216 (0.9%) بالأوكسي تتراسيكلين. وأشارت الأساليب المختلفة في الدراسة معدلاً أعلى لوجود معالجة بالأوكسي تتراسيكلين الموثق طبياً في فترة الأشهر الأخيرة من الحمل في عيوب الأنبوب العصبي والحنك المشقوق والتشوهات الخلقية المتعددة بما في ذلك بشكل أساسي مزيج من عيوب الأنبوب العصبي وتشوهات القلب والأوعية الدموية. وعليه تمت الإشارة إلى أن المعالجة بالأوكسي تتراسيكلين خلال الأشهر الثانية من الحمل تمثل خطراً ماسخاً على الجنين (Czeizel and Rockenbauer, 2000).

وفي إحدى الدراسات ومن أجل دراسة التأثير المسخي المحتمل للأوكسي تتراسيكلين، تم إعطاء الدواء لإناث الفئران البيضاء الحوامل بجرعة 8 ملغ/كغ من وزن الجسم داخل الصفاق من اليوم الثامن إلى التاسع عشر من الحمل. وقد تم عزل الأجنة السليمة عن طريق قتل إناث الفئران البيضاء الحامل في اليوم من الخامس عشر إلى التاسع عشر من الحمل والمواليد في اليوم الأول بعد الولادة. حيث لوحظ اختلافات في الأطوال الإجمالية ونصف القطر للعظام (عظام العضد - الزند - الكعبرة - المشط) بين المجموعة الشاهدة ومجموعة

التجربة، وذلك بعد ملاحظتها تحت المجهر. وخلصت الدراسة إلى أن إعطاء الأوكسي تتراسيكلين في أثناء الحمل قد يؤخر نمو العظام (Mohammad Aslam and Mohammad Zahoor, 2001).

وفي دراسة أخرى أجريت لتحديد المخاطر المسخية لإعطاء الأوكسي تتراسيكلين في أثناء الحمل على تمايز الهيكل العظمي. تم إعطاء الأوكسي تتراسيكلين لإناث الجرذان البيضاء الحوامل بجرعة 8 ملغ/كغ داخل الصفاق من اليوم 8 إلى 19 من الحمل. ثم تم عزل أجنة الفئران السليمة في الأيام من 15 إلى 19 من الحمل والموليد في اليوم الأول بعد الولادة. تم فصل الأطراف الأمامية والخلفية عن الهيكل العظمي المحوري وملاحظتها تحت المجهر للحصول على دليل على تمايز الهيكل العظمي في شكل وجود مراكز التعظم الأولية في العظام الطويلة. تم ملاحظة وقت ظهور هذه المراكز ومقارنتها إحصائياً مع تلك الموجودة في الحيوانات الشاهدة. كشفت الدراسة أن تمايز الهيكل العظمي في العظام الطويلة تأخر في حيوانات التجربة مقارنة بالحيوانات الشاهدة (Siddiqui and Janjua, 2002).

في إحدى التجارب التي تم إجراؤها من قبل (Abd Allah و Abd El-Rahman) عام (2021) لتقييم التأثيرات الجنينية والمسخية المحتملة للأوكسي تتراسيكلين في أثناء نمو الفئران. تم استخدام (21) فأرة وتوزيعها على ثلاث مجموعات بالتساوي (سبعة / مجموعة). حيث تلقت مجموعة الجرعة المنخفضة الأوكسي تتراسيكلين بجرعة مقدارها 5 ملغ/كغ وزن الجسم/اليوم فموياً من اليوم 6 إلى اليوم 14 من الحمل. وتلقت مجموعة الجرعات العالية 10 ملغ/كغ وزن الجسم/اليوم فموياً لنفس الفترة، وتلقت المجموعة الشاهدة 1 مل من الماء المقطر عن طريق الفم لنفس الفترة. تم تشريح الإناث في اليوم 20 من الحمل وخضعت أجنحتها للفحص المورفولوجي والنسيجي وفحص الهيكل العظمي. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها انخفاضاً معنوياً في وزن جسم الجنين والعديد من التشوهات المورفولوجية (الشكلية) ونقص شديد في التعظم على

عظام الجمجمة والسلاميات وعظم القص بالإضافة إلى قصر في عظام الزند والكعبرة. وكشفت الدراسات النسيجية للفئران الحوامل عن احتقان وتوسع الوريد المركزي لفصيصات الكبد مع وجود تنكس دهني لخلايا الكبد (Abd-Allah and Abd El-Rahman, 2021).

تم الإبلاغ عن زيادة حدوث الموت بعد التعشيش (Post-Implantation) وزيادة وزن المشيمة حدثت بعد اعطاء التتراسكلينات للفئران الحامل (Morrissey *et al.*, 1986). وذكر زيادة معدلات ارتشاف (Resorption) الأجنة من قبل العديد من الباحثين الآخرين (Claussen and Breuer, 1975;) (Detyuk *et al.*, 1971).

أدى كذلك حقن (2.5) ملغ من التتراسكلينات في اليوم الثامن من الحضانة في كيس المح إلى تأخر النمو وحدث تشوهات في الهيكل العظمي (Batiha *et al.*, 2020). وأظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على العديد من الأنواع الحيوانية بين عامي (1967-1980) عدم وجود آثار ماسخة للأوكسي تتراسكلين في الحمل، حيث لم يؤد إعطاء ستة أضعاف الجرعة العلاجية القسوى المخصصة للبشر (3.33 ملغ/كغ) من الأوكسي تتراسكلين إلى الفأر والأرانب إلى إحداث أي تشوهات خلقية ولكنه تسبب في زيادة التشوهات الهيكلية وانخفاض وزن الجنين بجرعات تزيد عن 17 ضعف الجرعة العلاجية البشرية (Bastianini and Felisati, 1970; Briggs *et al.*, 2012).

وتمتلك التتراسكلينات حسب ما أشارت له العديد من الأبحاث تأثيراً ساماً على كل من الكلى والكبد في أثناء استخدام هذه الصادات الحيوية لفترة طويلة أو بجرعات أعلى (Kikkawa *et al.*, 2006; Lettéron *et al.*, 2003). وكشفت نتائج إحدى الدراسات أن إناث الفئران الحوامل المعالجة بالأوكسي تتراسكلين

(بجرعات منخفضة وعالية عن الحد العلاجي) قد ظهر لديها خلايا كبدية متنكسة مع وجود جيوب كبدية متوسعة وحدوث انسلال لمفاوي بالإضافة الى وجود احتقان في الوريد البابي وتتكس الدهني وفجوات سيتوبلازمية، وانفصال الخلايا البطانية المبطنة للوريد البابي (Abd-Allah and Abd El-Rahman, 2021). وهذا ما تم ملاحظته أيضاً عندما تم دراسة أنسجة كبد الفئران المعالجة بالنتراسكلينيات حيث لوحظ وجود ارتفاع في نسبة الفراغات بين الخلايا الكبدية ونخرها وتمدد الجيوب الكبدية (Moawad and Hegab, 2014; Shabana *et al.*, 2012).

أشار كذلك (Kikkawa *et al.*, 2006) إلى وجود تنكس دهني وتسلل لكريات الدم البيضاء في الكبد بعد المعالجة بالنتراسكلينيات (Abdel-Gelil and Mansour, 2019). ويتضح تأثير الإعطاء الفموي للنتراسكلينيات في الكبد والكلى من التغيرات الكبيرة في الإنزيمات في مصل الفئران (تراكيز البيليروبين والبروتين - نسبة الدهون - مؤشرات وظائف الكلى) وذلك عند مقارنتها بالحيوانات الشاهدة (Tanvir *et al.*, 2019).



مواد وطرائق البحث (Material & Methods):

■ حيوانات الدراسة وتصميم التجربة:

تم اجراء الدراسة في مخابر كلية الطب البيطري في جامعة حماة، حيث تم استخدام (20) من إناث الأرانب البالغة بالإضافة إلى (4) من ذكور الأرانب البالغة من السلالة المحلية بهدف حدوث التلقيح الطبيعي، وقد تم توفير الظروف الملائمة لها من حيث الإضاءة والتهوية الجيدة، وأعطيت الحيوانات العليقة المناسبة مع توفر الماء بشكل حر (الصورة رقم 1).



الصورة رقم (1): تظهر إحدى مجموعات التجربة.

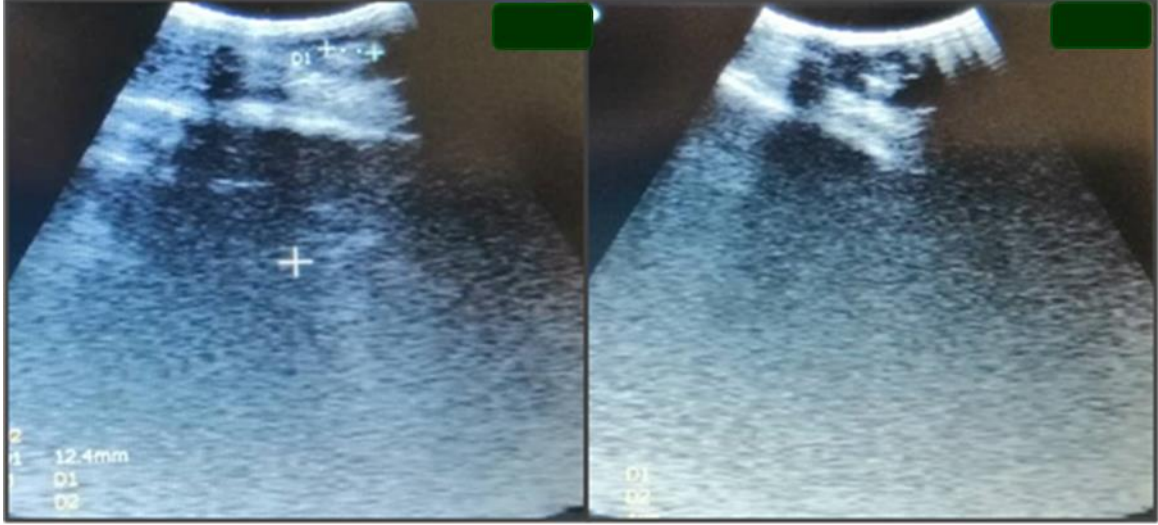
وُزعت الأرانب بشكل عشوائي إلى أربع مجموعات تحتوي كل مجموعة (5) أرانب وفق ما يأتي:

- ✓ المجموعة الأولى: مجموعة الشاهد (مج1): تم تجريعها ماء مقطر عن طريق الفم يومياً من اليوم (6-15) من الحمل وبجرعة (1مل/كغ).
 - ✓ المجموعة الثانية: مجموعة التجربة (مج2): تم تجريعها الأوكسي تتراسكلين عن طريق الفم يومياً من اليوم (6-15) من الحمل وبجرعة (1000 ملغ/كغ).
 - ✓ المجموعة الثالثة: مجموعة التجربة (مج3): تم تجريعها الأوكسي تتراسكلين عن طريق الفم يومياً من اليوم (6-15) من الحمل وبجرعة (1500 ملغ/كغ).
 - ✓ المجموعة الرابعة: مجموعة التجربة (مج4): تم تجريعها الأوكسي تتراسكلين عن طريق الفم يومياً من اليوم (6-15) من الحمل وبجرعة (2000 ملغ/كغ).
- أُستخدم الأوكسي تتراسكلين كمادة خام (مادة أولية) بتركيز 98%.

فُحصت الأرانب دورياً من أجل التأكد من الحمل في اليوم 16 (الصورة رقم 2 و3) وذلك باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية (الإيكوغراف) لتأكيد الحمل باستخدام مجس قطاعي تردد 7.5 ميغاهيرتز (Ultrasonic, Noveko, Scanner, Model: B7-2004).



الصورة رقم (2): تظهر اجراء التشخيص التاكدي للحمل باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية.



الصورة رقم (3): تظهر أجنة مشخصة باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية.

■ تحضير المقاطع النسيجية:

دُبجت جميع الإناث في اليوم (25) من الحمل، واجراء تشريح لها من أجل الدراسة النسيجية للأجنة وقياس وزن الأجنة وطولها، وقد خضعت العينات النسيجية لكل من المراحل الآتية:

✓ أخذ العينة (الخرعة): تم أخذ قطع نسيجية من العينات المثبتة وقطعت بواسطة مشرط حاد إلى قطع صغيرة لا يزيد سمكها عن 1 سم، وذلك لدراسة التغيرات النسيجية المتوقعة لكل منها.

✓ التثبيت: تم تثبيت العينات باستخدام الفورمالين 10%.

✓ الإسقاء (الغسيل): غسلت العينات بالماء الجاري لإزالة المحلول المثبت (تحت صنوبر من الماء الجاري).

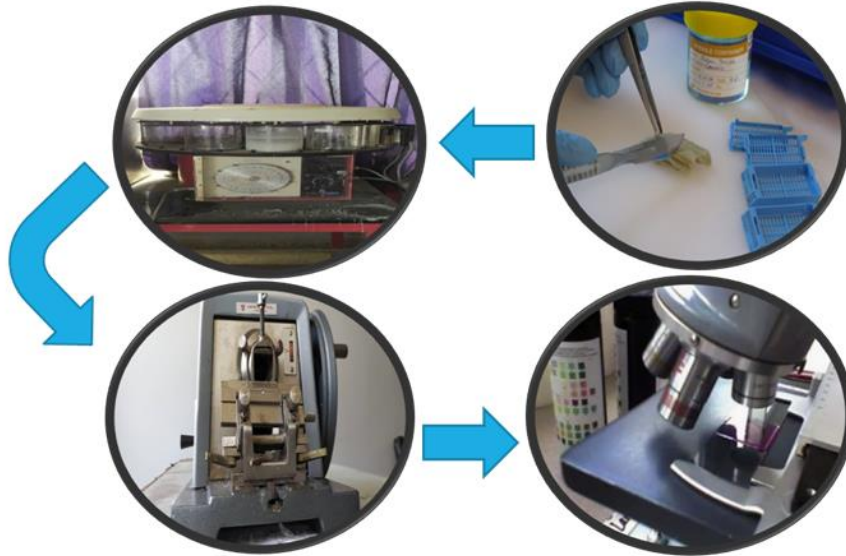
✓ التجفيف: مررت العينات النسيجية عبر محاليل ذات تراكيز تصاعديّة من الكحول بهدف سحب الماء من النسيج (75%، 85%، 90%، 95%، كحول مطلق).

✓ التشفيف: غمرت العينات في محلول التشفيف وهو الزايلول Xylene لمدة ثلاث ساعات وذلك لإزالة محاليل التجفيف.

✓ مرحلة ما قبل الإدماج مزيج زليلول + بارافين

✓ الإدماج (التشريب): تم وضع العينات في البارافين الذائب (سائل بدرجة حرارة 57 درجة مئوية) مرتين متتاليتين لمدة 3 ساعات.

✓ مرحلة التقطيع: صب قليل من البارافين المنصهر في القالب ثم وضعت العينات فيه بشكل عامودي ثم صب الشمع المنصهر على العينة، وتركت القوالب حتى تتصلب، قطعت العينات باستخدام جهاز الـ Microtome بسماكة 5 ميكرون، فحصت على شريط متسلسل من المقاطع، وضعت في ماء دافئ بدرجة حرارة (57) درجة مئوية حتى تستوي المقاطع، ثم حملت على شرائح زجاجية (الصورة رقم 4).
✓ الصباغة: تمت صباغة المقاطع النسيجية بعد ذلك بصبغة الهيماتوكسيلين أيوزين من أجل دراسة التغيرات النسيجية.



الصورة رقم (4): تظهر مراحل تحضير المقاطع النسيجية.

▪ التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

حُللت البيانات إحصائياً وفق التصميم العشوائي الكامل، باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS20) حيث تم استخدام مربع كاي لمقارنة متوسطات أوزان وأطوال الأجنة واعتبرت قيمة $p < 0.05$ معنوية.



النتائج (Results):

أولاً: عدد الأجنة ومتوسط أوزان وأطوال الأجنة:

يُظهر الجدول رقم (2) والمخططات رقم (1) و(2) و(3) عدد الأجنة ومتوسط أوزان وأطوال الأجنة، ويلاحظ وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة وذلك فيما يتعلق بأعداد الأجنة، حيث لوحظ أنه ومع زيادة جرعة الأوكسي تتراسكلين المستخدمة انخفاض في أعداد الأجنة حيث كانت مجموعة التجربة (مج4) هي الأقل من حيث عدد الأجنة وبلغ (15) فيما تساوت كل من مجموعة الشاهد ومجموعة التجربة (مج2) من حيث عدد الأجنة وبلغ (30).

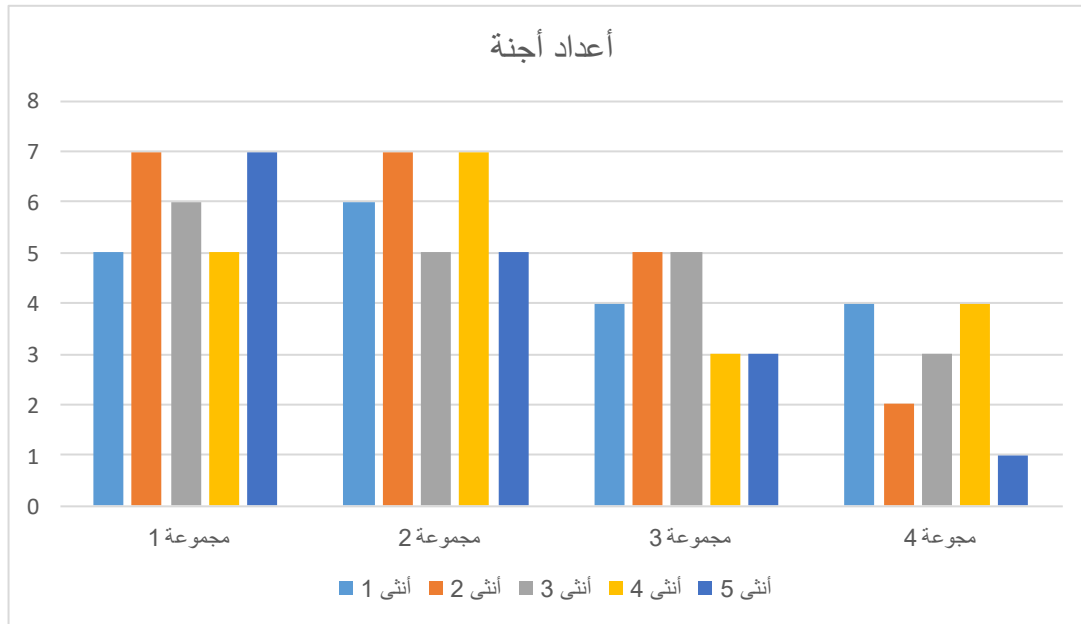
ويلاحظ من الجدول رقم (2) أيضاً والمخطط رقم (2) وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بأوزان الأجنة تم استخدام ميزان دقيق، حيث أن أعلى وزن كان لدى أجنة المجموعة الأولى (الشاهد) وأجنة مجموعة التجربة (مج2) وبلغ (1.9 ± 27) غ و (1.7 ± 27) غ على التوالي، وأقل وزن كان لدى أجنة مجموعة التجربة (مج4) حيث بلغ (1.5 ± 18) غ.

أظهر الجدول رقم (2) والمخطط رقم (3) كذلك وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بأطوال الأجنة، حيث أن أعلى قيمة طول كانت لدى أجنة المجموعة الأولى (الشاهد) وأجنة مجموعة التجربة (مج2) وبلغت (0.2 ± 3.5) سم و (0.3 ± 3.5) سم على التوالي، وأقل قيمة طول كانت لدى أجنة مجموعة التجربة (مج4) وبلغت (1.5 ± 2.5) سم.

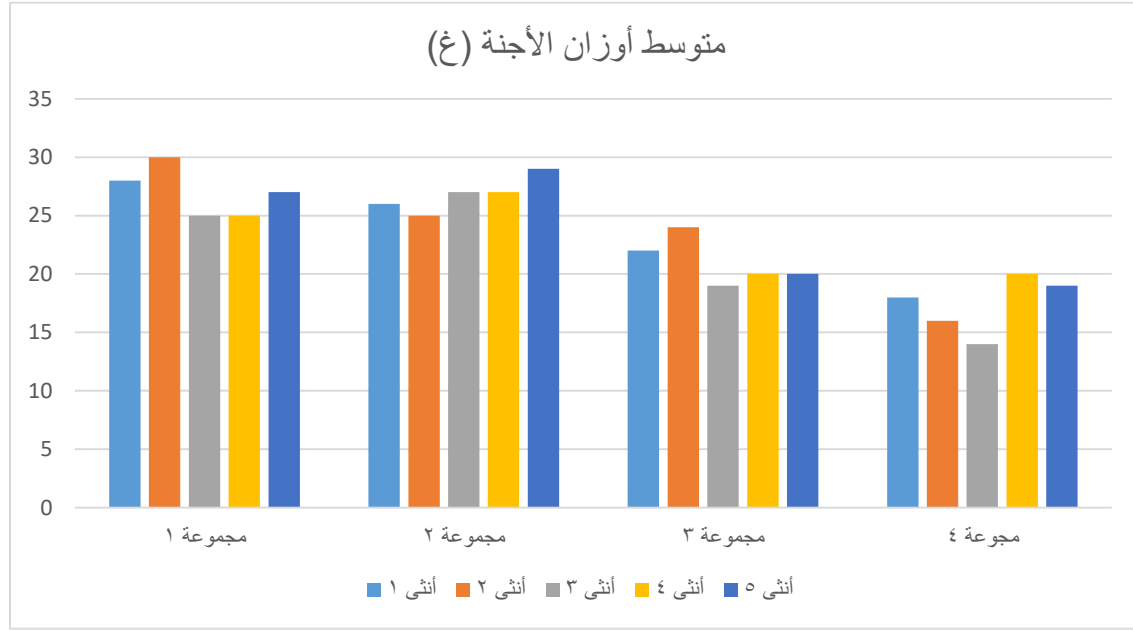
الجدول رقم (2): يظهر عدد الأجنة ومتوسط أوزان وأطوال الأجنة.

المجموعة	عدد الإناث	عدد الأجنة	متوسط أوزان الأجنة (غ)	متوسط أطوال الأجنة (سم)
مج 1	5	30 ^a	1.9 ±27 ^a	0.2 ±3.5 ^a
مج 2	5	30 ^a	1.7 ±27 ^a	0.3 ±3.5 ^a
مج 3	5	20 ^b	1.5 ±21 ^b	0.3 ±3.0 ^b
مج 4	5	15 ^c	1.5 ±18 ^c	0.1± 2.5 ^c

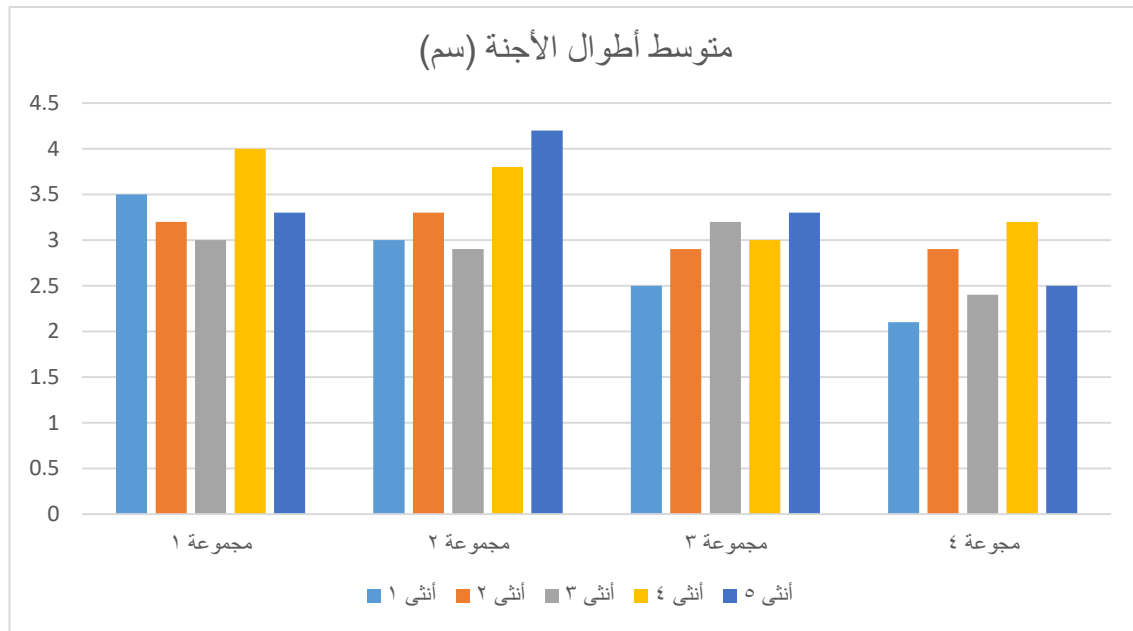
تشير الأحرف المختلفة (a,b,c) ضمن العمود الواحد إلى وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة.



المخطط رقم (1): يظهر أعداد الأجنة لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة.



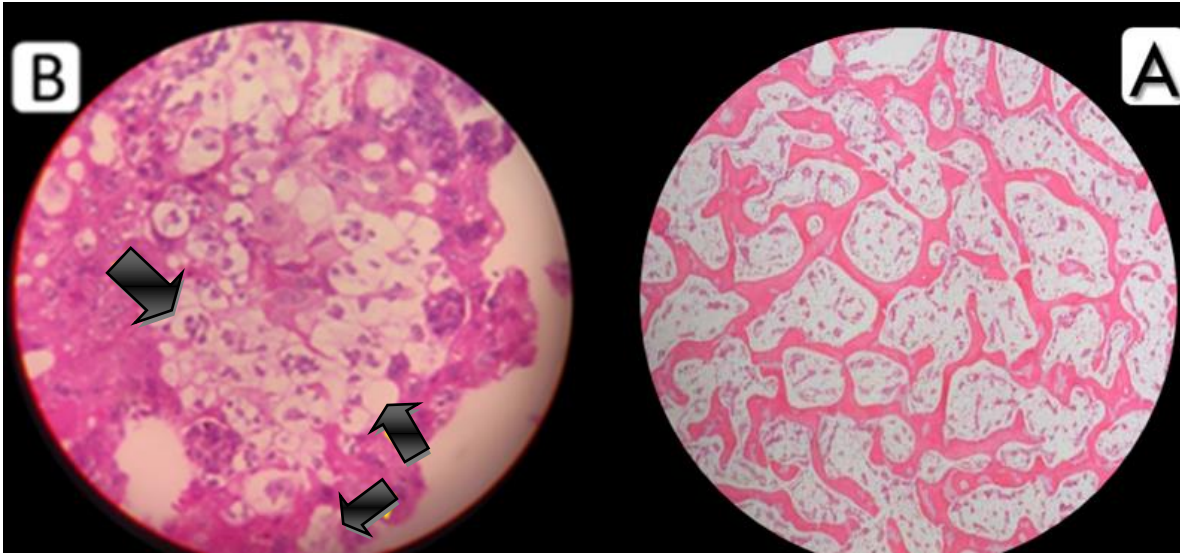
المخطط رقم (2): يظهر متوسط أوزان الأجنة (غ) لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة.



المخطط رقم (3): يظهر متوسط أطوال الأجنة (سم) لإناث كل مجموعة من مجموعات الدراسة.

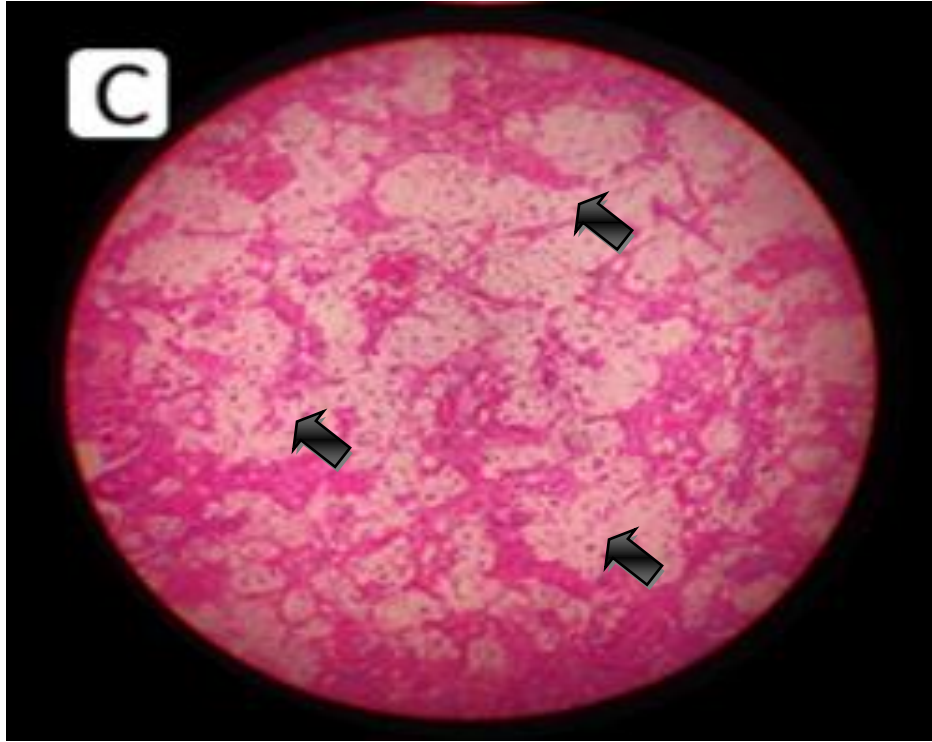
ثانياً: النتائج النسيجية:

المجموعة رقم (1): نلاحظ في المقاطع النسيجية للفقرات العظمية لأجنة مجموعة الشاهد (مج 1) البنية الطبيعية للنسيج العظمي الإسفنجي وتكلس كامل للنسيج الغضروفي بلون زهري مشيراً لألياف الكولاجين إضافة لوجود خلايا بانية للعظم وتشكل جزر يغزوها النسيج الدموي لنسيج نقي العظم (كريات الدم الحمراء والخلايا المكونة للحمراء)، (الصورة رقم 5).



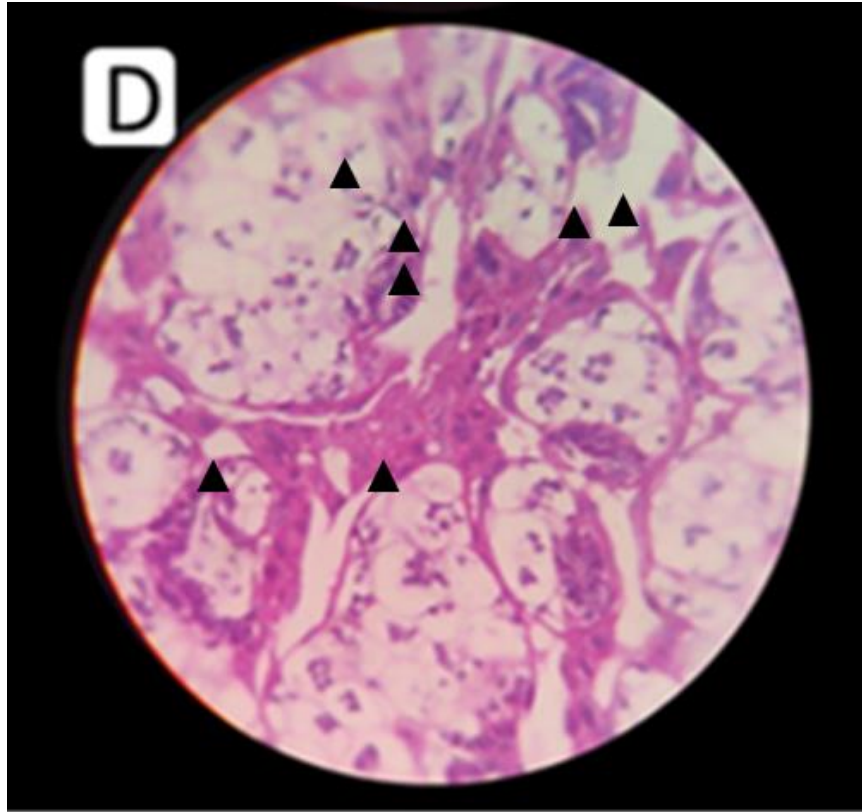
الصورة رقم (5): تظهر صورة مجهرية من الفقرات العظمية لأجنة مجموعة الشاهد (A, x100) و (B, x400) صبغة الأيوزين-هيماتوكسيلين، حيث يلاحظ وجود خلايا بانية للعظم (المشار إليها بالأسهم السوداء).

المجموعة رقم (2): نلاحظ في المقاطع النسيجية للفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الثانية (مج 2) التي تم إعطاؤها مادة الأوكسي تتراسيكلين بالنسبة الطبيعية 1000 ملغ /كغ، تشكل عظم ترابيقي غير مكتمل النمو مع نسيج دموي بين الترابيق إضافة لوجود عدم انتظام في توزيع الخلايا وألياف الكولاجين (x400)، (الصورة رقم 6).



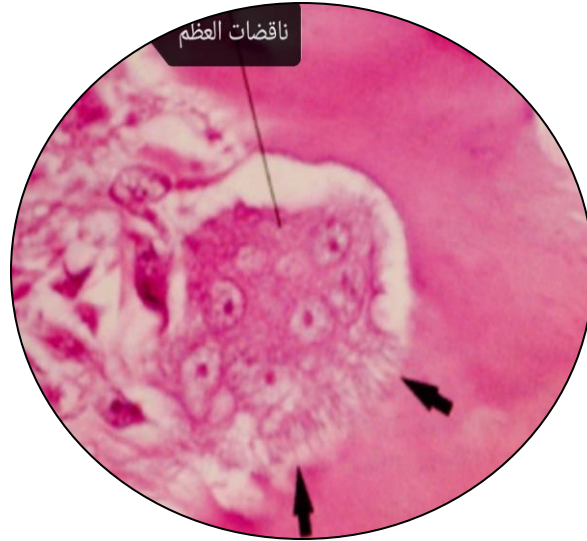
(الصورة رقم 6): تظهر صورة مجهرية من الفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الثانية التي تم إعطاؤها الأوكسي تتراسيكلين بمعدل 1000 ملغ/كغ حيث يلاحظ تشكل عظم ترابيقي غير مكتمل النمو مع نسيج دموي بين الترابيق (المشار إليها بالأسهم السوداء) (x400) (صبغة الأيوزين-هيماتوكسيلين).

المجموعة رقم (3): نلاحظ في المقاطع النسيجية للفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الثالثة (مج3) التي تم إعطاؤها مادة الأوكسي تتراسيكلين بمعدل 1500 ملغ /كغ، وجود نسيج عظمي ضعيف التطور للبنية الهيكلية للعظم الإسفنجي مع وجود جزر لخلايا نقي العظم التي تغزو المنطقة (x400)، (الصورة رقم 7).



الصورة رقم (7): تظهر صورة مجهرية من الفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الثالثة التي تم إعطاؤها الأوكسي تتراسيكلين بمعدل 1500 ملغ/كغ حيث يلاحظ تشكل نسيج عظمي ضعيف التطور للبنية الهيكلية للعظم الإسفنجي (المشار إليها بالأسهم السوداء) (x400) (صبغة الأيوزين-هيماتوكسيلين).

المجموعة رقم (4): نلاحظ في المقاطع النسيجية للفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الرابعة (مج4) بنية تشير لعملية ارتشاف العظم في النسيج العظمي مع غياب الخلايا العظمية ضمن الترابيق والخلايا البانية للعظم (x400)، (الصورة رقم 8).



الصورة رقم (8): تظهر صورة مجهرية من الفقرات العظمية لأجنة مجموعة التجربة الرابعة التي تم إعطاؤها الأوكسي تتراسيكلين بمعدل 2000 ملغ/كغ حيث يلاحظ وجود الخلايا الناقضة للعظم متعددة الأنوية (المشار إليها بالأسهم السوداء) (صبغة الأيوزين-هيماتوكسيلين). (x400)



المناقشة (Discussion):

هدفت دراستنا الحالية إلى تقييم تأثير استخدام الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين في التشوهات الجنينية ولا سيما الهيكل العظمي والذي يؤثر في نمو أجنة الأرانب إذ أنه لا توجد الكثير من الدراسات الواضحة التي تناولت بشكل مباشر تأثير الأوكسي تتراسكلين في الهيكل العظمي عند الأجنة لدى الأرانب. وبشكل عام يمكن تفسير هذا التأثير من خلال عدة نقاط: فقد وجد أن الأوكسي تتراسكلين يمتلك انجذاباً شديداً تجاه الهيكل العظمي وخاصةً مناطق النمو العظمية (Bevelander *et al.*,1960; Rall *et al.*,1957) ولوحظ ذلك من خلال تلون المناطق التي تترسب فيها التتراسيكلينات على العظام باللون الأصفر (Rall *et al.*,1957; Bevelander *et al.*,1960).

فقد لوحظ في الدراسة التي قمنا بها (الجدول رقم 2) انخفاضاً في عدد وطول ووزن الأجنة عند إعطاء جرعات عالية من الأوكسي تتراسكلين. وتتفق النتائج التي حصلنا عليها مع تلك التي أشارت إلى أن الأوكسي تتراسكلين قد تسبب حدوث انخفاضاً في حجم ووزن الجنين عند إعطائها في اليوم (10-15) من الحمل في الفئران (Cohlan *et al.*,1963)، وأشار كذلك بعض الباحثين (Likins and Pakis ,1965; Hughes *et al.*,1965) إلى أنه وعند اعطاء الأوكسي تتراسكلين للمواليد حديثي الولادة فإن ذلك يؤدي إلى حدوث تأخر ملحوظ في نمو الهيكل العظمي الطبيعي وذلك عندما تم قياسه عن طريق تثبيط نمو الشظية (Cohlan *et al.*,1963). في حين تختلف النتائج مع بعض الباحثين الذين فشلوا في إثبات حدوث مثل هذا التثبيط للنمو أو دمج الكالسيوم في الأجنة في الجسم الحي (Hughes *et al.*,1965)

على الرغم من ذلك فإن الدراسات تشير إلى حدوث تفاعلات بين الأوكسي تتراسكلين والكالسيوم (Rall *et al.*,1969; Sternberg *et al.*,1957; *al.*), حيث توجد مجموعة كبيرة من الأدلة التي تبين أن الأوكسي

تتراسيكلين يمنع دمج الكالسيوم في البنى الأساسية لعظام الجنين في المختبر (RJ and TE,1960;)
RJ and TE,1960; Halme and)، وذلك عند استخدام التراكيز العالية (Halme and Aer,1968)
Aer,1968) وهو الأمر الذي يمكن أن يعزى إليه حدوث الانخفاض في الأوزان والأطوال في مجموعات
التجربة. كذلك فقد تم تقديم أدلة على وجود علاقة وثيقة بين استقلاب كل من الكولاجين والكالسيوم في
العظام وأن التغيرات في استقلاب الكالسيوم والكولاجين عادةً ما تكون متوازنة (Laitinen,1967). ويعتبر
الكولاجين البروتين الرئيسي للنسيج الضام الذي يتخصص عنه النسيج العظمي والغضروفي، ويمثل
الكولاجين حوالي 95 % من المصفوفة العضوية للعظام، وإن تكوينه يعد فريداً من نوعه لأن ما يصل إلى
14% من محتواه من الأحماض الأمينية يكون عبارة عن هيدروكسي البرولين. وقد وجدت إحدى الدراسات
أن الأنشطة الحيوية لهيدروكسي البرولين غير المجرأ في الكولاجين في النسيج الضام في الجنين كانت أقل
بكثير في أجنة الفئران التي تتلقى الأوكسي تتراسيكلين بالمقارنة مع مجموعات الشاهد، الأمر الذي يشير إلى
أن الأوكسي تتراسيكلين يمنع التكوين الحيوي الكلي للكولاجين في أنسجة عظام الجنين (Halme and
Aer,1968). وتشير نتائج نفس الدراسة إلى أن الأوكسي تتراسيكلين المعطى للأم بجرعات علاجية لا يكون
له تأثير كبير على دمج الكالسيوم في عظام الأم (Halme and Aer,1968). الأمر الذي يمكن أن يعزى
إلى تراكيز الأوكسي تتراسيكلين المختلفة في الأنسجة بين الأم والأجنة أو فقط نتيجة زيادة معدل التمثيل
الغذائي في أنسجة الجنين.

تشير الأبحاث المتعلقة بالأوكسي تتراسيكلين أيضاً إلى تأثيره المرتبط بالجرعة على كل من بانينات العظم
(Osteoblast) وناقضات العظم (Osteoclast)، حيث أن هذه الخلايا يمكن أن تستجيب لتأثير

التتراسيكلينات بمستويات منخفضة للغاية (التي يتم الحصول عليها في البلازما باستخدام جرعات علاجية قياسية) (Cheng *et al.*, 2012).

لوحظ في بعض الدراسات عدم حدوث زيادة في تكاثر العظم وعدم تمايز خلاياه بعد إعطاء الأوكسي تتراسيكلين في فئران مصابة بداء السكري (Almazin *et al.*, 2009; Bain *et al.*, 1997). وكذلك تم الإبلاغ عن أن الأوكسي تتراسيكلين لا يمتلك القدرة على استعادة بنية بانيات العظم لدى الفئران المصابة بالسكري. (Sasaki *et al.*, 1991).

في حين وجد أنه وعند إعطاء الأوكسي تتراسيكلين بتركيز مرتفعة فإن ذلك يؤدي إلى تأثيرات بيولوجية إضافية على تكوين العظام على شكل تأثيرات مباشرة على الأنشطة الحيوية لبانيات العظم المكونة للعظام والخلايا ناقضة العظم (Kirkwood *et al.*, 2004; Philippart *et al.*, 2003)، حيث يمكن أن يمنع الأوكسي تتراسيكلين تكاثر بانيات العظم البشرية الأولية (Primary Human Osteoblasts) من خلال تدمير المتقدرات ضمن الخلايا (Dewelhenke *et al.*, 2007).

وفيما يتعلق بالخلايا ناقضة العظم وجد أن التتراسيكلين يمكن أن يؤثر عليها من خلال عدة آليات مثل تغيير تراكيز الكالسيوم داخل الخلايا والتفاعل مع مستقبلات الكالسيوم (Donahue *et al.*, 1992)، وتثبيط نشاط أنزيم الجيلاتيناز (osteoclast gelatinase) في الخلايا ناقضة العظم (Ramamurthy *et al.*, 2002)، وتثبيط تطور ناقضة العظم (Holmes *et al.*, 2004)، بالإضافة إلى إحداث موت لبانيات العظم (موت الخلايا المبرمج) (Bettany *et al.*, 2000; Holmes *et al.*, 2004).



الاستنتاجات (Conclusions):

نستنتج من هذه الدراسة ما يأتي:

1. الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين تؤدي إلى تخفيض عدد الأجنة لدى الأرانب.
2. الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين تؤدي إلى إحداث تشوهات جنينية مرتبطة بالنسيج العظمي والغضروفي لدى أجنة الأرانب.



التوصيات (Recommendations):

1. إجراء دراسات على أنواع أخرى من الأدوية المستخدمة في الطب البيطري ودراسة تأثيرها في الحمل والتطور الجنيني.
2. دراسة تأثير الجرعات العالية موضعياً في نسيج بطانة الرحم عند بعض الحيوانات.
3. دراسة تأثير الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين في حيوانات أخرى.



الملخص
العربي

الملخص

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير جرعات مختلفة من الأوكسي تتراسكلين في إحداث تشوهات جنينية عند الأرانب. تم إجراء البحث على 20 من إناث الأرانب البالغة بالإضافة إلى 4 من ذكور الأرانب البالغة بهدف التلقيح الطبيعي بحيث وُفرت لها الظروف الملائمة من إضاءة وتهوية جيدة وتغذية. قُسمت الأرانب إلى أربع مجموعات بشكل عشوائي وضمت كل مجموعة (5) أرانب: المجموعة الأولى مجموعة الشاهد (مج1) والتي أعطيت ماء مقطر عن طريق الفم في اليوم 6-15 من الحمل وجرعة 1مل. في حين أن مجموعات التجربة الأخرى (مج2) - (مج3) - (مج4) أعطيت الأوكسي تتراسكلين عن طريق الفم في اليوم 6-15 من الحمل وجرعة 1000-1500-2000 ملغ/كغ على التوالي. فحصت الأرانب في اليوم 16 من أجل التأكد من حدوث الحمل وذلك باستخدام تقانة الأمواج فوق الصوتية. دُبحت جميع الإناث في اليوم 20 من الحمل من أجل الدراسة النسيجية للأجنة، وقياس وزن وطول الأجنة.

أظهرت النتائج وجود فروق معنوية بين مجموعات الدراسة، حيث لوحظ أن أعلى وزن كان في أجنة مجموعة الشاهد (1.9 ± 27) غ وأجنة مجموعة التجربة (مج2) (1.7 ± 27) غ وأقل وزن كان في أجنة مجموعة التجربة الرابعة (مج4) (1.5 ± 18) غ. كذلك فإن أعلى قيمة طول كانت في أجنة المجموعة الأولى (الشاهد) وأجنة مجموعة التجربة (مج2) وأقل قيمة طول كانت في أجنة مجموعة التجربة (مج4). وبينت الدراسة النسيجية وجود عدم انتظام في توزيع الخلايا الطبيعي وألياف الكولاجين في المحضرات المختلفة، مع وجود نسبة منخفضة من التكلس، ووجود الغضروف الزجاجي بنسبة أكبر من الطبيعي في مجموعة الشاهد .

نستنتج من هذه الدراسة أن الجرعات الزائدة من الأوكسي تتراسكلين تؤدي إلى إحداث تشوهات جنينية بالنسيج العظمي والغضروفي لدى الأرانب وبالتالي ينصح بعدم استخدامه في فترة الحمل.

الكلمات المفتاحية: الأرانب - الأوكسي تتراسكلين - التشوهات الجنينية - ألياف الكولاجين.



Abstract

This study aims to study the effect of different doses of oxytetracycline on causing fetal deformities in rabbits. The research was conducted on (20) adult female rabbits, in addition to (4) adult male rabbits, for the purpose of natural mating, so that appropriate conditions were provided for them in terms of lighting, good ventilation, and nutrition. The rabbits were examined periodically in order to confirm the occurrence of pregnancy using ultrasound. Then the rabbits were divided randomly into four groups, and each group included (5) rabbits: The first group, which was the control group (G1), was given distilled water orally on the day (6-15) of pregnancy at a dose of (1ml). While the other experimental groups (G2) - (G3) - (G4) were given oxytetracycline orally on day (6-15) of pregnancy at a dose of (1000-1500-2000) mg/kg, respectively. All females were killed on day 20 of pregnancy for histological study of the fetuses, and the weight and length of the fetuses were also measured.

The results showed that there were significant differences between the study groups, as it was noted that the highest weight was in the control group (1.9 ± 27) g and the experimental group (G2) (1.7 ± 27) g, and the lowest weight was in the first experimental group (G4) (1.5 ± 18) g. Also, the highest length value was in the control group and the experimental group (G2), and the lowest length value was in the experimental group (G4). Histologically, it was observed that there was an irregularity in the placement of cells and collagen fibers in the different preparations, with a low percentage of calcification, and the presence of hyaline cartilage at a greater than normal percentage.

We conclude from this study that excessive doses of oxytetracycline led to fetal deformities associated with bone and cartilage tissue in rabbits, and therefore it is recommended not to use it during pregnancy.

Keywords: Rabbits - oxytetracycline - fetal deformities - collagen fibers.



المراجع (References):

المراجع العربية:

1. العلي . محي الدين، حمود . سمير. (2013). تأثير التسمم بالنتراسكلين على تطور أجنة الأرنب . مجلة جامعة البعث - المجلد 35 . العدد 1 ص 31 .

المراجع الأجنبية :

1. Abd-Allah, E. R., and Abd El-Rahman, H. A. (2021). Influence of doxycycline administration on rat embryonic development during organogenesis. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 35(1), e22613 .
2. Abdel-Gelil, O., and Mansour, S. (2019). Tetracycline and toxicity induced. Gastroenterol. Hepatol, 10, 177-179 .
3. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings, M. A., and Florey, H. W. (1941). Further observations on penicillin. The Lancet, 238(6155), 177-189 .
4. Adams, C. (1970). Ageing and reproduction in the female mammal with particular reference to the rabbit. Journal of Reproduction and Fertility(Suppl. No. 12), 1-16.
5. Ahlfors ,C. E. (2000). Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. The Journal of pediatrics, 137(4), 540-544 .
6. Almazin, S. M., Dziak, R., Andreana, S., & Ciancio, S. G. (2009). The effect of doxycycline hyclate, chlorhexidine gluconate, and minocycline hydrochloride on osteoblastic proliferation and differentiation in vitro. Journal of periodontology, 80(6), 999-1005.
7. Aminov ,R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Frontiers in microbiology, 1, 134 .
8. Andrade, S. E., Gurwitz, J. H., Davis, R. L., Chan, K. A., Finkelstein, J. A., Fortman, K., McPhillips, H., Raebel, M .A., Roblin, D., and Smith, D. H. (2004). Prescription drug use in pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology, 191(2), 398-407 .
9. Aselton, P., Jick, H., Milunsky, A., Hunter, J. R., And Stergachis, A. (1985). First-trimester drug use and congenital disorders. Obstetrics and Gynecology, 65(4), 451-455 .
10. Bain, S., Ramamurthy, N. S., Impeduglia, T., Scolman, S., Golub, L. M., & Rubin, C. (1997). Tetracycline prevents cancellous bone loss and maintains

- near-normal rates of bone formation in streptozotocin diabetic rats. *Bone*, 21(2), 147-153.
11. BARBER, H. R. (1981). Fetal and neonatal effects of cytotoxic agents. *Obstetrics and Gynecology*, 58(5), 41S-47S .
 12. Bastianini, L., and Felisati, D. (1970). Studies on gravidic and fetal toxicity of alpha-6-deoxy-5-oxytetracycline (doxycycline) in mouse and rabbit. *Antibiotica*, 8(2), 161-178 .
 13. Batiha, G. E.-S., Alqahtani, A., Ojo, O. A., Shaheen, H. M., Wasef, L., Elzeiny, M., Ismail, M., Shalaby, M., Murata, T., and Zaragoza-Bastida, A. (2020). Biological properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5179 .
 14. Beard, C. M., Noller, K. L., O'fallon, W. M., Kurland, L. T., And Dahlin, D. C. (1988). Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clinic Proceedings* ,
 15. Beckman, D., and Brent, R. (1984). Mechanisms of teratogenesis. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 24(1), 483-500 .
 16. Berkovitch, M., Pastuszak, A., Gazarian, M., Lewis, M., and Koren, G. (1994). Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 84(4), 535-538 .
 17. Bettany JT, Peet NM, Wolowacz RG, Skerry TM, Grabowski PS (2000) Tetracyclines induce apoptosis in osteoclasts. *Bone* 27: 75–80.
 18. Bevelander, G., Nakahara, H., & Rolle, G. K. (1960). The effect of tetracycline on the development of the skeletal system of the chick embryo. *Developmental biology*, 2, 298–312.
 19. Billings, R. J., Berkowitz, R. J., and Watson, G. (2004). Teeth. *Pediatrics*, 113(Supplement_3), 1120-1127 .
 20. Bononi, L., Pagnini, G., Sarluca, F., and Genazzani, E. (1967). Comparative evaluation of the influence of bivalent ions on the interaction of oxytetracycline, methacycline and doxycycline with serum proteins. *Int Congress Chemother* ,
 21. Boobis, A., and Lewis, P. (1982). Drugs in pregnancy. Altered pharmacokinetics. *British journal of hospital medicine*, 28(6), 566-573 .
 22. Briggs, G. G., Freeman, R. K., and Yaffe, S. J. (2012). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Lippincott Williams and Wilkins .
 23. Brotzu, G. (1948). Ricerche su di un nuovo antibiotico. *Lavori dell'Istituto d'Igiene di Cagliari*, 1-11 .
 24. Campoli-Richards, D. M., Brogden, R. N., and Faulds, D. (1990). Teicoplanin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 40(3), 449-486 .

25. Castle, P. E., Hoen, T. E., Whaley, K. J., and Cone, R. A. (1998). Contraceptive testing of vaginal agents in rabbits. *Contraception*, 58(1), 51-60.
26. Chan, K. W., and Ng, W. (1985). Gentamicin nephropathy in a neonate. *Pathology*, 17(3), 514-515 .
27. Chastre, J., Brun, P., Fourtillan, J. B., Soler, P., Basset, G., Manuel, C., Trouillet, J., and Gibert, C. (1987). Pulmonary disposition of roxithromycin (RU 2 ,(8965a new macrolide antibiotic. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 31(9), 1312-1316 .
28. Cheng, W., Yue, Y., Fan, W., Hu, Y., Wang, X., Pan, X., ... & Zhang, P. (2012). Effects of tetracyclines on bones: an ambiguous question needs to be clarified. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67(5), 457-459.
29. Claussen, U., and Breuer, H. W. (1975). The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology* .301-297 ,(3)12 ,
30. Cohlán, S. Q. (1977). Tetracycline staining of teeth. *Teratology*, 15(1), 127-129 .
31. Cohlán, S. Q., Bevelander, G., and Tiamsic, T. (1963). Growth inhibition of prematures receiving tetracycline: a clinical and laboratory investigation of tetracycline-induced bone fluorescence. *American Journal of Diseases of Children*, 105(5), 453-461 .
32. Conchie, J., Munroe, J., and Anderson, D. (1970). The incidence of staining of permanent teeth by the tetracyclines. *Canadian Medical Association Journal*, 103 .351 ,(4)
33. Consultants, T. M. L. (1978). Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. *Med Let Drugs Ther*, 29: 61–63 .
34. Czeizel, A. E., and Rockenbauer, M. (2000). A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 88(1), 27-33 .
35. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., and Olsen, J. (1999a). A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 13(6), 531-536 .
36. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., and Olsen, J. (1999b). Teratogenic evaluation of oxacillin. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 31(3), 311-312 .
37. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., and Olsen, J. (2001a). Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 97(2), 188-192 .

38. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., and Olsen, J. (2001b). A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(1), 140-147 .
39. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., and Olsen, J. (2001c). Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 184(6), 1289-1296 .
40. Daniel Jr, J. (1971). *Methods in mammalian embryology*. Methods in mammalian embryology.
41. Danielson, M., Danielsson, B., Marchner, H., Lundin, M., Rundqvist, E., and Reiland, S. (1992). Histopathological and hemodynamic studies supporting hypoxia and vascular disruption as explanation to phenytoin teratogenicity. *Teratology*, 46(5), 485-497.
42. Danišovičová ,A., Brezina, M., Belan, S., Kayserova, H., Kaiserova, E., Hruškovič, I., Orosova, K., Dluholucký, S., Galova, K., and Matheova, E. (1994). Magnetic Resonance Imaging in Children Receiving Quinolones: No Evidence of Quinolone-Induced Arthropathy. *Chemotherapy*, 40(3), 209-214 .
43. Dashe, J. S., and Gilstrap III, L. C. (1997). Antibiotic use in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 24(3), 617-629 .
44. Davey, P. G., and Williams, A. (1991). A review of the safety profile of teicoplanin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27(suppl_B), 69-73 .
45. Dencker, B., Larsen, H., Jensen, E., Schønheyder, H., Nielsen, G., and Sørensen, H. T. (2002). Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clinical microbiology and infection*, 8(4), 196-201 .
46. Desesso, J. (1997). *Comparative Embryology* In: Hood RD editors *Handbook of Developmental Toxicology* London. In: CRC Press.
47. Desesso, J. M. (1979). Lectin teratogenesis: defects produced by concanavalin A in fetal rabbits. *Teratology*, 19(1), 15-25.
48. Detyuk, E., IA, V., and Kartysh, G. (1971). Tetracycline effect on embryogenesis of albino rats. *Antibiotiki*, 16(10), 923-and .
49. Domagk, G. (1935). Ein beitrage zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 61(07), 250-253 .
50. Donahue, H. J., Iijima, K., Goligorsky, M. S., Rubin, C. T., & Rifkin, B. R. (1992). Regulation of cytoplasmic calcium concentration in tetracycline-treated osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(11), 1313-1318.
51. Donald, P., and Sellars, S. (1981). Streptomycin ototoxicity in the unborn child .

52. Donker, A., Min, I., and Venuto, R. C. (1983). The conscious instrumented rabbit: a model for the study of mechanisms of blood pressure regulation during pregnancy. *Hypertension*, 5(4), 514-520.
53. Douglas, A. (1963). The deposition of tetracycline in human nails and teeth: a complication of long-term treatment. *British journal of diseases of the chest*, 57(1), 44-47 .
54. Drobeck, H., Coulston, F., and Cornelius, D. (1965). Effects of thalidomide on fetal development in rabbits and on establishment of pregnancy in monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 7(2), 165-178.
55. Duetzelhenke, N., Krut, O., & Eysel, P. (2007). Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(1), 54-63.
56. Egen-Lappe, V., and Hasford, J. (2004). Drug prescription in pregnancy : analysis of a large statutory sickness fund population. *European journal of clinical pharmacology*, 60, 659-666 .
57. Einarson, A., Shuhaiber, S., and Koren, G. (2001). Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatric Drugs*, 3, 803-816 .
58. Fabro, S. (1973). Passage of drugs and other chemicals into the uterine fluids and preimplantation blastocyst. In *Fetal pharmacology* (pp. 443-461). Raven Press New York.
59. Faggion Jr, C. M. (2012). Guidelines for reporting pre-clinical in vitro studies on dental materials. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(4), 182-189 .
60. Feussner, E. L., Lightkep, G. E., Hennesy, R. A., Hoberman, A. M., and Christian, M. S. (1992). A decade of rabbit fertility data: study of historical control animals. *Teratology*, 46(4), 349-365.
61. Fleming, A. (2001). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Bulletin of the World Health Organization*, 79, 780-790 .
62. Foote, R. H., and Carney, E. W. (2000). The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reproductive Toxicology*, 14(6), 477-493.
63. Forti, G., and Benincori, C. (1969). Doxycycline and the teeth. *The Lancet*, 293(7598), 782 .
64. Genot ,M., Golan, H., Porter, P., and Kass, E. (1970). Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *Journal of oral medicine*, 25(3), 75-79 .
65. Gomes, K. R., Moron, A. F., Souza e Silva, R. d., and Siqueira, A. A. F. d. (1999). Prevalence of use of medicines during pregnancy and its relationship to maternal factors. *Revista de Saúde Pública*, 33, 246-254 .

66. Grady, R. (2003). Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *The Pediatric infectious disease journal*, 22(12), 1128-1132 .
67. Graur, D., Duret, L., and Gouy, M. (1996). Phylogenetic position of the order Lagomorpha (rabbits, hares and allies). *Nature*, 379(6563), 333-335 .
68. Greenwood, D., Finch, R., Davey, P., and Wilcox, M. (1997). Inhibitors of bacterial protein synthesis. *Antimicrobial Chemotherapy*, 35-52 .
69. Grossman, E. R., Walchek, A., Freedman, H .,and Flanagan, C. (1971). Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics*, 47(3), 567-570 .
70. Guay, D. R., Gustavson, L. E., Devcich, K. J., Zhang, J., Cao, G., and Olson, C. A. (2001). Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clinical therapeutics*, 23(4), 566-577 .
71. Hafez, E. (1970). Rabbits. Reproduction and breeding techniques for laboratory animals, 273-315.
72. Hale, F. (1977). Pigs born without eye balls. *Problems of Birth Defects: From Hippocrates to Thalidomide and After*, 166-167 .
73. Halme, J., & Aer, J. (1968). Effect of tetracycline on synthesis of collagen and incorporation of 45calcium into bone in foetal and pregnant rats. *Biochemical Pharmacology*, 17(8), 1479-1484.
74. Hamilton-Miller, J. (2000). Sir Edward Abraham's contribution to the development of the cephalosporins: a reassessment. *International journal of antimicrobial agents*, 15(3), 179-184 .
75. Hautekeete, M. (1995). Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 58(3-4), 290-296 .
76. HEDSTROM, S., and MARTENS, M. G. (1993). Antibiotics in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 36(4), 886-892 .
77. Heikkilä, A., and Erkkola, R. (1994). Review of β -lactam antibiotics in pregnancy: the need for adjustment of dosage schedules. *Clinical pharmacokinetics*, 27 .62-49 ,(1)
78. Holmes, S. G., Still, K., Buttle, D. J., Bishop, N. J., & Grabowski, P. S. (2004). Chemically modified tetracyclines act through multiple mechanisms directly on osteoclast precursors. *Bone*, 35(2), 471-478.
79. Hughes, W. H., Lee, W. R., & Flood, D. J. (1965). A comparative study of the actions of six tetracyclines on the development of the chick embryo. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 25(2), 317-323.
80. Ibsen, K. H., Urist, M. R., and Sognaes, R. F. (1965). Differences among tetracyclines with respect to the staining of teeth. *The Journal of pediatrics*, 67(3), 459-462 .
81. Jepsen, P., Skriver, M. V., Floyd, A., Lipworth, L., Schønheyder, H. C .,and Sørensen, H. T. (2003). A population-based study of maternal use of

- amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *British journal of clinical pharmacology*, 55(2), 216-221 .
82. Kaleelullah, R. A., and Garugula, N. (2021). Teratogenic Genesis in Fetal Malformations. *Cureus*, 13 .(2)
 83. Keating, G. M. (2013). Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*, 73(17), 1951-1966 .
 84. Kennelly, J., Foote, R., and Jones, R. (1970). Duration of premeiotic deoxyribonucleic acid synthesis and the stages of prophase I in rabbit oocytes. *The Journal of Cell Biology*, 47(3), 577-584.
 85. Kikkawa, R., Fujikawa, M., Yamamoto, T., Hamada, Y., Yamada, H., and Horii, I. (2006). In vivo hepatotoxicity study of rats in comparison with in vitro hepatotoxicity screening system. *The Journal of Toxicological Sciences*, 31(1), 23-34 .
 86. Kirkwood, K., Martin, T., Agnello, K., & Kim, Y. J. (2004). Differential regulation of MMP-13 by chemical modified tetracyclines in osteoblasts. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 6(2), 39-46.
 87. Kline, A. H., Blattner, R. J., and Lunin, M. (1964). Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *Jama*, 188(2), 178-180 .
 88. Knothe, H., and Dette, G. (1986). Antibiotics in pregnancy: toxicity and teratogenicity. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 41(1), 31-32 .
 89. Kumar, R., and De Jesus, O. (2020). Radiation effects on the fetus .
 90. Laitinen O. (1967). The metabolism of collagen and its hormonal control in the rat with special emphasis on the interactions of collagen and calcium in the bones. *Acta endocrinologica*, 56, 1–86.
 91. Larsen, B., and Glover, D. D. (1998). Serum erythromycin levels in pregnancy. *Clinical therapeutics*, 20(5), 971-977 .
 92. Larsen, H., Nielsen, G. L., Sørensen, H. T., Møller, M., Olsen, J., And Schønheyder, H .C. (2000). A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 79(5), 379-383 .
 93. Lettéron, P., Sutton, A., Mansouri, A., Fromenty, B., and Pessayre, D. (2003). Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology*, 38(1), 133-140 .
 94. Likins, R. C., & Pakis, G. A. (1965). Foetal uptake of radiocalcium in tetracycline-treated rats. *Nature*, 207(5004), 1394–1395.
 95. Linnett, P., & Dagg, P. (2005). The veterinary pharmacovigilance program of the APVMA. *Australian veterinary journal*, 83(1-2), 32-37.

96. Loebstein, R., Addis, A., Ho, E., Andreou, R., Sage, S., Donnenfeld, A. E., Schick, B., Bonati, M., Moretti, M., and Lalkin, A. (1998). Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(6), 1336-1339 .
97. Loebstein, R., and Koren, G. (2002). Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Therapeutic drug monitoring*, 24(1), 15-22 .
98. Loebstein, R., Lalkin, A., and Koren, G. (1997). Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical pharmacokinetics*, 33, 328-343 .
99. Mantovani, A., and Calamandrei, G. (2001) .(Delayed developmental effects following prenatal exposure to drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 7(9), 859-880 .
100. Marynowski, A., and Sianozecka, E. (1972). Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated for tuberculosis. *Ginekologia Polska*, 43(6), 713-715 .
101. Mauleon, P. (1967). Différenciation et évolution des cellules sexuelles. La lignée femelle. *Arch Anat Microsc Suppl*, 56, 125-150.
102. Maurer, R., and Foote, R. (1971). Maternal ageing and embryonic mortality in the rabbit. *Reproduction*, 25(3), 329-341.
103. McNitt, J. I., Lukefahr, S. D., Cheeke, P. R., and Patton, N. M. (2013). Rabbit production. CABI .
104. Mengue, S. S., Schenkel, E. P., Duncan, B. B., and Schmidt, M. I. (2001). Drug use by pregnant women in six Brazilian cities. *Revista de Saúde Pública*, 35, 415-420 .
105. Miyamoto, S., Yamada, M., Kasai, Y., Miyauchi, A., and Andoh, K. (2016). Anticancer drugs during pregnancy. *Japanese journal of clinical oncology*, 46(9), 795-804 .
106. Miziara, I. D ., Magalhães, A. T. d. M., Santos, M. d. A., Gomes, É. F., and Oliveira, R. A. d. (2012). Research ethics in animal models. *Brazilian Journal of otorhinolaryngology*, 78, 128-131 .
107. Moawad, R., and Hegab, M. (2014). Abd-El-Barey, RM Sabry. *Br. J. Sci*, 11 .(1)
108. Mohammad Aslam, S., and Mohammad Zahoor, J. (2001). Effect of prenatal administration of doxycycline on growth rate of hind limb long bones in Albino rat .
109. Moore, K. (1988). *The Developing Human*. In: WB Saunders Philadelphia.
110. Morrissey, R. E., Tyl, R. W., Price, C. J., Ledoux, T. A., Reel, J. R., Paschke, L. L., Marr, M. C., and Kimmel, C. A. (1986). The developmental toxicity of orally administered oxytetracycline in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7(3), 434-443 .

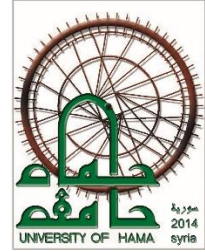
111. Nagai, A., Miyazaki, M., Morita, T., Furubo, S., Kizawa, K., Fukumoto, H., Sanzen, T., Hayakawa, H., and Kawamura, Y. (2002). Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. *The Journal of Toxicological Sciences*, 27 .228-219 ,(3)
112. Niebyl, J. R. (2003). Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *American journal of perinatology*, 20(08), 405-414 .
113. Norwitz, E. R., and Greenberg, J. A. (2009). Antibiotics in pregnancy: are they safe? *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2(3), 135 .
114. Olson, C., and Riley Jr, H. D. (1966). Complications of tetracycline therapy. *Journal of Pediatrics*, 68(5), 783-791 .
115. O'rahilly, R., and Müller, F. (1996). *Human embryology and teratology*. Wiley-Liss New York .
116. Paixão, R. L., and Schramm, F. R. (1999). Ethics and animal experimentation: what is debated? *Cadernos de Saúde Pública*, 15, S99-S110 .
117. Palmer, A. (1968). Spontaneous malformations of the New Zealand White rabbit: the background to safety evaluation tests. *Laboratory Animals*, 2(2), 195-206.
118. Perkins, R. P. (1971). Hydrops fetalis and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient fetus possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole: a case report. *American journal of obstetrics and gynecology*, 111(3), 379-381 .
119. Philippart, P., Brasseur, M., Hoyaux, D., & Pochet, R. (2003). Human Recombinant Tissue Factor, Platelet-rich Plasma, and Tetracycline Induce a High-Quality Human Bone Graft: A 5-year Survey. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18(3).
120. Philipson, A., Sabath, L., and Charles, D. (1973). Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *New England Journal of Medicine*, 288(2 ,(3 .1221-1219
121. Philipson, A., Stiernstedt, G., and Ehrnebo, M. (1987). Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefazolin in pregnant and non-pregnant women. *Clinical pharmacokinetics*, 12, 136-144 .
122. PIPER, J. M., MITCHEL, E. F., and RAY, W. A. (1993). Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstetrics and Gynecology*, 82(3), 348-352 .
123. Rall, D. P., Loo, T. L., Lane, M., & Kelly, M. G. (1957). Appearance and persistence of fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration. *Journal of the National Cancer Institute*, 19(1), 79-85.
124. Ramamurthy, N. S., Rifkin, B. R., Greenwald, R. A., Xu, J. W., Liu, Y., Turner, G., ... & Vernillo, A. T. (2002). Inhibition of matrix

- metalloproteinase-mediated periodontal bone loss in rats: A comparison of 6 chemically modified tetracyclines. *Journal of periodontology*, 73(7), 726-734.
125. Reid, D., Caille, G., and Kaufmann, N. (1975). Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Canadian Medical Association Journal*, 112(13 Spec No), 67 .
126. Ringler, D. H., and Newcomer, C. E. (2014). *The biology of the laboratory rabbit*. Academic press.
127. Riviere, J. E., & Papich, M. G. (Eds.). (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. John Wiley & Sons.
128. RJ, G., & TE, R. (1960). Transplacental transmission of demethylchlortetracycline and toxicity studies in premature and full term, newly born infants. *Antibiotic Medicine & Clinical Therapy (New York, NY)*, 7, 618-622.
129. Rodin, P., and Hass, G. (1966). Metronidazole and pregnancy. *British Journal of Venereal Diseases*, 42(3), 210 .
130. Sa del Fiol, F., Gerenutti, M., and Groppo, F. (2005). Antibiotics and pregnancy. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(7), 483-493 .
131. Sánchez, A. R., Rogers III, R. S., and Sheridan, P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *International journal of dermatology*, 43(10), 709-715 .
132. Saravanos, K., and Duff, P. (1992). The quinolone antibiotics. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 19(3), 529-537 .
133. Sasaki, T., Kaneko, H., Ramamurthy, N. S., & Golub, L. M. (1991). Tetracycline administration restores osteoblast structure and function during experimental diabetes. *The Anatomical Record*, 231(1), 25-34.
134. Schatz, A., and Waksman, S. A. (1944). Effect of Streptomycin and Other Antibiotic Substances upon Mycobacterium tuberculosis and Related Organisms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 57(2), 244-248 .
135. Schimandle, J. H., and Boden, S. D. (1994). Spine update. The use of animal models to study spinal fusion. *Spine*, 19 .2006-1998 ,(17).
136. Schlegel, P. N., Chang, T., and Marshall, F. F. (1991). Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertility and sterility*, 55(2), 235-242 .
137. Schönwald, S., Kuzman, I., Orešković, K., Burek, V., Škerk, V., Car, V., Božinović, D., Čulig, J., and Radošević, S. (1999). Azithromycin: single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome—a randomized study. *Infection*, 27, 198-202 .
138. Shabana, M., Ibrahim, H. M., Khadre, S. E., and Elemam, M. G. (2012). Influence of rifampicin and tetracycline administration on some biochemical

- and histological parameters in albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 65(5), 299-308 .
139. Siddiqui, M., and Janjua, M. (2002). Effect of prenatal doxycycline administration of skeletal differentiation in long bones of albino rat. *Journal-Pakistan Medical Association*, 52(5), 211-213 .
 140. Sørensen, H. T., Larsen, H., Jensen, E. S., Thulstrup, A. M., Schönheyder, H. C., Nielsen, G. L., and Czeizel, A. (1999). Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery and low birth weight in 124 women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44(6), 854-856 .
 141. Staples, R. E., and Holtkamp, D. E. (1963). Effects of parental thalidomide treatment on gestation and fetal development. *Experimental and molecular pathology. Supplement*, 2, 81-106.
 142. Stein, G. E. (1998). Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine .*Annals of Pharmacotherapy*, 32(2), 215-219 .
 143. Sternberg, J., Légaré, J. M., & Marcil, B. (1969). Kinetic studies with labeled bone-seekers in pregnant and lactating rats. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 20(2), 81-95.
 144. Stuckhardt, J., and Poppe, S. (1984). Fresh visceral examination of rat and rabbit fetuses used in teratogenicity testing. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*, 4(2), 181-188.
 145. Tantibanchachai, C. (2014). Retinoids As Teratogens. *Embryo Project Encyclopedia*. <https://embryo.asu.edu/handle/10776/7566>
 146. Tanvir, E., Hasan, M. A., Nayan, S. I., Islam, T., Ahmed, T., Hossen, M. S., Perveen ,R., Rahman, S., Afroz, R., and Afroz, R. (2019). Ameliorative effects of ethanolic constituents of Bangladeshi propolis against tetracycline-induced hepatic and renal toxicity in rats. *Journal of food biochemistry*, 43(8), e12958 .
 147. Toaff, R., and Ravid, R. (1966). Tetracyclines and the teeth. *The Lancet*, 288(7457), 281-282 .
 148. Tredwin, C., Scully, C., and Bagan-Sebastian, J.-V. (2005). Drug-induced disorders of teeth. *Journal of dental research*, 84(7), 596-602 .
 149. Tyl, R. W., and Marr, M. C. (2016). Developmental toxicity testing—Methodology. In *Developmental and Reproductive Toxicology* (pp. 153-197). CRC Press.
 150. Vidal, A., Murphy, S., Murtha, A., Schildkraut, J., Soubry, A., Huang, Z., Neelon, S., Fuemmeler, B., Iversen, E., and Wang, F. (2013). Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *International journal of obesity*, 37 .913-907 ,(7)

151. Von Wittenau, S. (1968). Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man. *Chemotherapy*, 13(Suppl. 1), 41-50 .
152. Waterman, A. J. (1943). Studies of normal development of the New Zealand white strain of rabbit. I. Oogenesis. II. External morphology of the embryo. *American Journal of Anatomy*, 72(3), 473-515 .
153. Weinstein, A. J., Gibbs, R. S., and Gallagher, M. (1976). Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 124(7), 688-691 .
154. Yabe, K., Yoshida, K., Yamamoto, N., Nishida, S., Ohshima, C., Sekiguchi, M., Yamada, K., And Furuham, K. (1997). Diagnosis of quinolone-induced arthropathy in juvenile dogs by use of magnetic resonance (MR) imaging. *Journal of veterinary medical science*, 59(7), 597-599.

Syrian Arab Republic
Hama University
Faculty of Vet. Med
Department of Surgry and
Obstetrics



Effect of Overdose of Oxytetracycline on Teratogenesis in Rabbits

Thesis Presented by Postgraduate's student:

Safouh Mamoon AlSamoudi

To accomplish a master degeee in Veterinary Medicine
Science

Under the supervision

Prof.Dr. Mohamad Zuher Alahmad

Prof.Dr. Moufak Junaid