------ مجلة علوم الرافدين، المجلد 17، العدد 11، خاص بعلوم الحياة، ص94-107، 2006------

التأثيـــرات النسجية المرضية المحدثـــة بعقار Cyclophosphamide في نسيـــج الدماغ للفئـــــران المهقـــاء *Mus musculus*

حمد جنداري الجميلي رشا عزيز السبعاوي

قسم علوم الحياة

كلية العلوم

جامعة الموصل

(تاريخ الاستلام 2006/5/24 ، تاريخ القبول 2006/9/4)

الملخص

اجريت الدراسة الحالية للتعرف على التأثيرات النسجية المرضية التي يحدثها عقار السايكلوفوسفمايد Cyclophosphamide في النسيج الدماغي للفئران المهقاء *Mus musculus* إذ أجريت تجربتين ضمن هذه الدراسة وشملت كل تجربة مجموعة من الفئران تتكون المجموعة الأولى من 76 فأرا والمجموعة الثانية تتكون من 40 فأرا (وحقنت بتراكيز مختلفة وهي75-150-225 ملغم/كغم مختلفة وتركت فترات مختلفة تراوحت من أسبوع-ستة أسابيع) لغرض ملاحظة التأثيرات المرضية الحاصلة في النسيج الدماغي للفئران.

ففي التجربة الاولى استخدمت ثلاثة تراكيز وهي 75-150-225 ملغم/كغم من وزن الجسم كجرعة مفردة وشرحت الفئران المحقونة بهذه التراكيز، وبعد اجراء الفحص النسجي ظهرت النتائج متمثلة بارتشاح خلايا التهابية احادية النواة وتكففها حول الاوعية الدموية الشعرية او وجود تجمعات بؤرية من الخلايا الدبقية الدقيقة في قشرة الدماغ، ووجود درجة طفيفة من التهاب الاوعية الدموية الشعرية وتكاثر بؤري ومنتظم للخلايا الدبقية الدقيقة واحتقان الاوعية الدموية للظفيرة المشيمية وتفجي الخلايا العصبية النجمية وضخامة الخلايا العصبية بأنواعها المختلفة في قشرة المخ وفي التجربة الثانية استخدمت ثلاث تراكيز وهي 75 ، 150 و225 ملغم/كغم وجرعت كل مجموعة من الفئران بأحد هذه التراكيز لمدة ستة ايام متتالية وشرحت بعد فترات مختلفة 14,10,7 يوماً من المعاملة بالعقار .وبعد اجراء الفحص النسجي ظهرت النتائج متمثلة بحدوث تفجي للخلايا العصبية والألياف العصبية في المادة البيضاء، واحتقان الأوعية الدموية للظفيرة المشيمية وحدوث زيادة في سمك طبقة خلايا بركنجي ولوحظ وجود بؤر نتخرية في المخ .ومن الملاحظ ان شدة التأثيرات المرضية تكون مرتبطة مع مقدار الجرعة المعطاة,الفعل التراكمي للجرع ومع طول الفترة الزمنية للتعرض للعقار.

Histopathological Effects Induced by Cyclophosphamide in Brain Tissue of Albino Mice *Mus musculus*

Hamad J. Al -Jumaily **Rasha A. Al -Sabawy**
Department of Biology
College of Science
Mosul University

ABSTRACT

This study was conducted to determine the histopathological alternations induced by Cyclophosphamide in the brain tissue of albino mice *Mus musculus*, tow experiments were carried out, 76 mice were used in the first experiment and 40 mice were used in the second experiment. The concentrations 75,150,225 mg/kg were applied for 1-6 weeks. current study has been done to demonstrate the histopathological effects causes by Cyclophosphamide on the brain tissue of the albino mice *Mus musculus* for this, tow experiments were carried out, various doses were applied for 1,2,3,4,5 and 6 weeks.

The 1st experiments included the following concentrations 75, 150, 225 mg/kg then after, histological examination of the dissected animals revealed on infiltration of monocytes. These were accumulated around the blood vessels. Besides, microglial cells appeared in the blood vessels. The latter was centrally located in choroid plexus. Moreover, there was vacculation of astrocytes and nerve cells for the latter, various enlargements were revealed in the cortex neurons cerebellum.

The three Concentrations above were applied in the second experiments for six successive days. Then after the animals were dissected 7, 10 and 14 day after the treatment histological views revealed vacculation of nerve fibers and neurons cells. This was seen in the white matter, Also, conjession of blood vessels was elucidated in the choroid plexus. Moreover, there was increase in the size and number of microglial cells, respectively. This was mainly observed at the outer surface, accompanied by thickening of purkenji layer as well as vaculation in the brain was seen.

It is obvious that the pathological effects were correlated with the dose of the drug and action of dosing as well as with the duration of exposure to the drug.

المقدمـــــة

يعرف العلاج الكيميائي للسرطان بأنه استخدام لعوامل كيميائية تمتاز بقدرتها على محاربة السرطان وتحطيم خلاياه(Goldwein, 2001; Uneversity of Pennsylvania, 2002) والعلاج الكيميائي يحطم الخلايا السرطانية بوساطة ايقاف نموها او انقسامها في نقطة واحدة او اكثر من دورة حياة الخلية وتعتمد طريقة اختيار عقاقير المعالجة الكيميائية على نوع السرطان الذي ستستخدم في علاجه .وان الهدف الرئيس للعلاج الكيميائي هو انكماش حجم الاورام وتقليل معدل نموها وقتل الخلايا السرطانية التي تنتشر بسرعة من موقعها الاصلي الذي تتواجد فيه الى اجزاء أخرى .ومن المآخذ على العلاج الكيميائي أنه يقتل الخلايا السرطانية والخلايا السوية على حد سواء، وقد حاول العلماء تقليل الضرر الذي يصيب الخلايا السوية وحصر التأثير السمي للعلاج الكيميائي على الخلايا السرطانية فقط ولسوء الحظ أن هذا الهدف لم

يتم تحقيقه لحد الآن (Uknown, 2005) ومن ضمن العلاجات الكيميائية المستخدمة لعلاج مدى واسع من حالات السرطان التي تصيب الانسان عقار السايكلوفوسفامايد وهو من مجموعة العوامل المؤلكلة Alkalyting Agents (وتعني الالكلة استبدال ذرة الهيدروجين بشق اليفاتي هيدروكربوني واهم خاصية لعوامل الالكلة هي امكانية تحولها لاليكتروفيلات قوية من خلال تكوين الآصرة التساهمية بواسطة الكلة النويات المنقسمة المختلفة كالفوسفات والامونيا والسلفاهيدريل والكاربوكسيل والامايدازول) التي تتداخل مع تضاعف واستنساخ الاحماض النووية DNA, RNA وبهذا فهي تثبط نمو الخلايا الجديدة (Gorman, 1995) والسايكلوفـوسفامـايد يتأيض في الكبد حالاً بعد حقنه وذلك عن طريق السايتوكروم p-450 (نظام الاكسدة المتعدد الوظائف الموجود في الكبد) وبعدها ينتقل الى موقع الحاجة له وهو بصيغته الفعالة المتمثلة بأيونات الكاربون Carbonium Ions (Anderson, 2002).

وعلى الرغم من اهمية هذا العقار وفوائده في معالجة السرطان الا أنه ثبت بالتجارب العلمية ان له اثاراً جانبية متنوعة منها ماهو بسيط نوعاً ما مقارنة بالسرطان الذي يستخدم هذا العقار لعلاجه ومنها مالايقل عنه اهمية ولهذا جاءت الدراسة الحالية لمعرفة التأثيرات المرضية التي يحدثها عقار السايكلوفوسفامايد في نسج الدماغ للفئران المهقاء.

المواد وطرائق العمل

اجريت الدراسة الحالية على الفئران المهقاء *Mus musculus* الضرب Balb/c وشملت الخطوات التالية:

1. تهيئة الحيوانات Preparation of Animals:

استخدمت ذكور الفئران بعمر 16-18 اسبوع وبمعدل وزن 28 غم للفأر الواحد وكانت جميع الفئران بصحة جيدة وضعت في غرفة توفرت فيها الظروف الملائمة من درجة الحرارة التي كانت بين 25-30 مْ واضاءة، واعطيت الحيوانات العليقة الخاصة وهي عبارة عن علف مركز تم شراؤه من الاسواق المحلية وأعطي الغذاء والماء على نحو مستمر وقد روعي جانب العناية بنظافة الأقفاص وتعقيمها على نحو دوري (Balducci-Roslindo et al., 2001).

2. العقار المستخدم Drug Used:

استخدم في هذه الدراسة عقار Cyclophosphamide مذاب في المحلول الملحي الفسلجي Normal Saline (Nacl 0.9%) وحضرت التراكيز التالية من هذا العقار 225,150,75 ملغم/كغم من وزن الجسم (Meirow et al., 2001).

3. تصميم التجارب:

تضمنت هذه الدراسة اجراء تجربتين وكالآتي:

التجربة الاولى:

استخدم في هذه التجربة 76 ذكراً بعمر 16-18 اسبوع تم تقسيمهم الى 19 مجموعة شملت مجموعة السيطرة و 18 مجموعة معاملة استخدمت فيها ثلاثة تراكيز عالية من عقار السايكلوفوسفامايد وهي 75-150 -225 ملغم/كغم وحقنت كل مجموعة بجرعة مفردة باحد هذه التراكيز وتم تشريحها بعد فترات مختلفة (اسبوع - اسبوعين - ثلاثة اسابيع - اربعة اسابيع - خمسة اسابيع - ستة اسابيع).

التجربة الثانية:

استخدم في هذه التجربة 40 ذكراً بعمر 16-18 اسبوع تم تقسيمهم إلى 10 مجاميع بضمنها مجموعة سيطرة و 9 مجاميع معاملة .واستخدمت ثلاثة تراكيز عالية من عقار السايكلوفوسفامايد وهي 75225- 150 ملغم/كغم وحقنت كل مجموعة من مجاميع المعاملة باحد التراكيز المذكورة ولمدة ستة ايام متتالية وبعدها شرحت بعد فترات مختلفة 14,10,7 يوماً من الحقن بالعقار.

4. تشريح الحيوانات Dissection of Animals:

قتلت الحيوانات بواسطة الكلوروفورم (Takakoshi, 1964) وشرحت بعدها واستخرج الدماغ منها ووضع في محلول Neutral buffer formalin10% لغرض التثبيت.

5. تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections:

تم تحضير الشرائح المجهرية من منطقة الدماغ اعتماداً على طريقة (Bancroft and Stevens, 1975)

6. الصبغ Staining:

استخدم ملون الهيماتوكسلين هاريس والايوسين اعتماداً على (Luna, 1968). ولونت المقاطع النسيجية اعتماداً على طريقة (Humason, 1979) .

7. الارساء Moutining:

استخدم D.P.X لغرض الارساء.

8. الدراسة المجهرية للمقاطع النسيجية والتصوير المجهري Microscopic Study and Microscopic :Photography

فحصت المقاطع المجهزة باستخدام المجهر الضوئي المركب Olympus, Japan والتقطت صور فوتوغرافية باستخدام مجهرمركب مزود بكاميرا نوع .Biolab Line Altaya 1007 Taiwan وفحصت المقاطع النسجية بالعدسة العينية ذات قوة التكبير x 10, والعدسة الشيئية ذات قوة التكبير 10x, 40x.

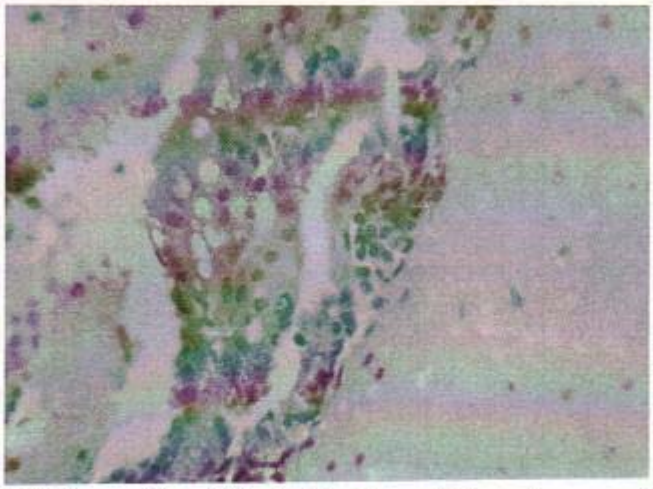
النتائـــج

اظهر الفحص النسجي المرضي للمقاطع التي تم تحضيرها من نماذج الأدمغة التي جمعت من مجاميع الحيوانات التي اعطيت العقار وبجرع مختلفة ولفترات زمنية مختلفة النتائج الآتية:

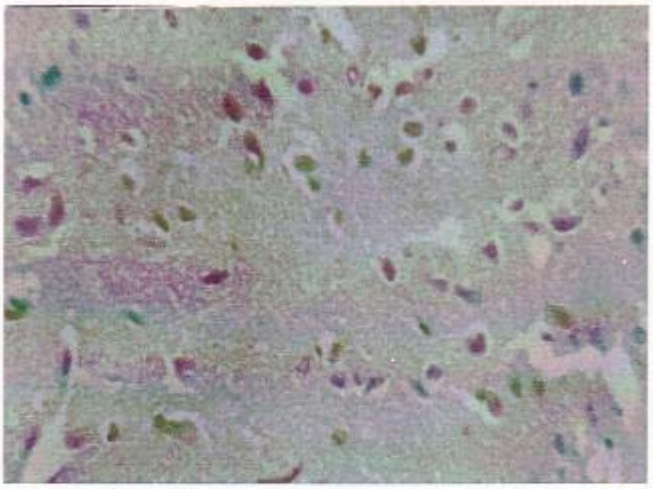
لوحظ وجود عقيدات من الخلايا الدبقية الدقيقة في قشرة الدماغ حيث تجمعت الخلايا حول بؤر نخرية، كما لوحظ ارتشاح الخلايا الالتهابية احادية النواة والخلايا اللمفية والخلايا البلازمية والبلعمات الكبيرة وتجمعها حول الاوعية الدموية الشعرية (تكفف حول الأوعية الدموية Perivascular Cuffing) كما هو ملاحظ في (الصورة 1)، ويضاف لما تقدم وجود درجة طفيفة من التهاب الاوعية الدموية مع تحطـــم جدران هذه الاوعية (الصورة 2).

ولوحظ كذلك حدوث تفجي للخلايا العصبية والنجمية وازدياد عدد الخلايا الدبقية وتثخن جدران الاوعية الدموية في قشرة المخ وكان تثخن جدران الاوعية الدموية ناتجا عن فرط تنسج وحؤول نسجي Metaplasia للخلايا المحيطية للجدران كما في الصور(3, 4, 5).

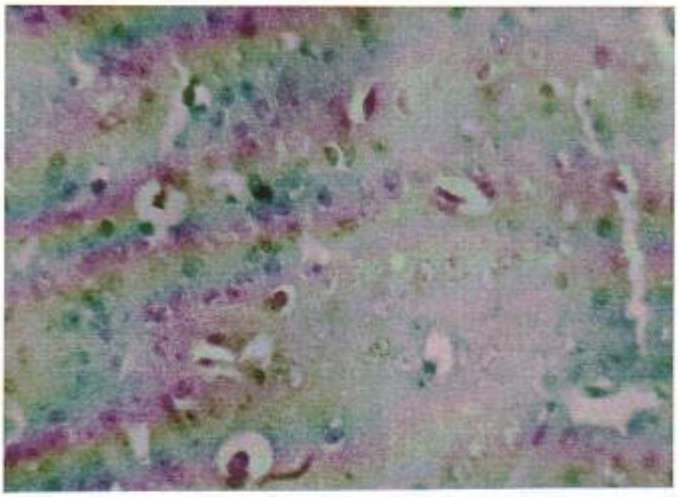
ولوحظ كذلك وجود مناطق نخرية في الجزء الخارجي من قشرة المخ وحدوث احتقان للأوعية الدموية الشعرية في متن المخ (الصورة 6) ولوحظ ارتشاح أعداد كبيرة من الخلايا احادية النواة ولاسيما في المنطقة المجاورة للبطين الرابع للدماغ كما في (الصور 7,8) ولوحظ ارتشاح اعداد كبيرة من الخلايا احادية النواة حول الظفيرة المشيمية وبداخل البطين الرابع للدماغ كما في (الصورة 9) كما لوحظ حدوث بؤر نخرية وازدياد سمك الطبقة الجزيئية مع تفجي الخلايا العصبية والتهاب الاوعية الدموية في الطبقة الجزيئية للمخ كما في (صورة 10).



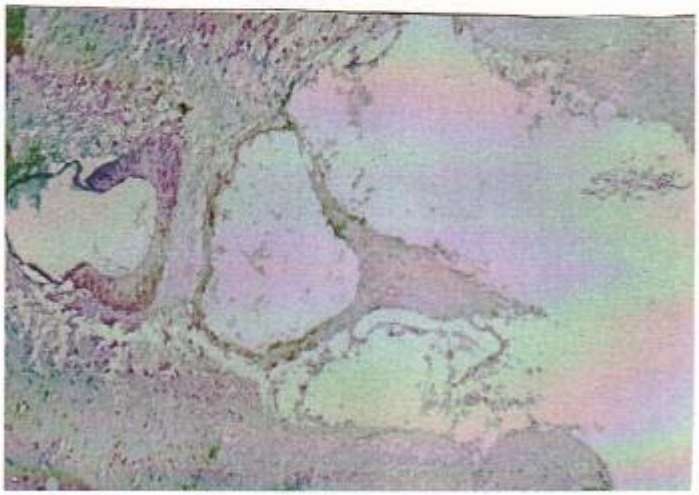
الصورة 1: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 75ملغم /كغـــم، جرعـــة واحدة بعد أسبوع من المعاملة. يلاحظ تجمع خلايا التهابية أحادية النواة حول الوعاء الدموي، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 400X.



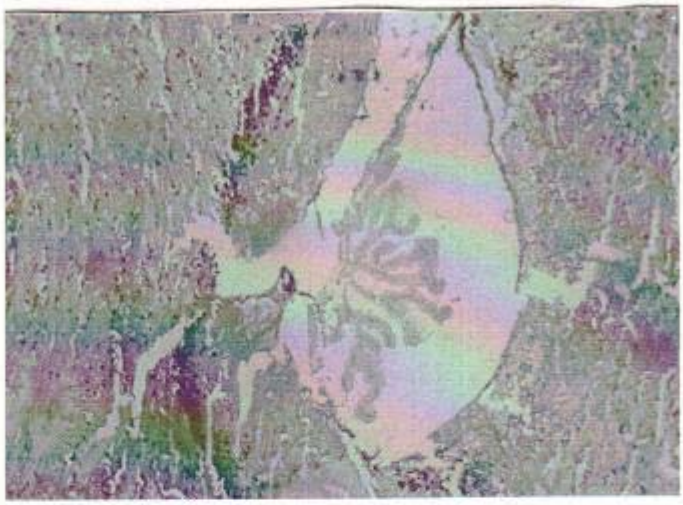
الصورة 2: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 75 ملغم /كغم، جرعة واحدة بعد أسبوع من المعاملة بالعقار .يلاحظ زيادة في عدد الخلايا الدبقية **D**، ووجود مناطق نخرية **N** في قشرة المخ. صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين.400X.



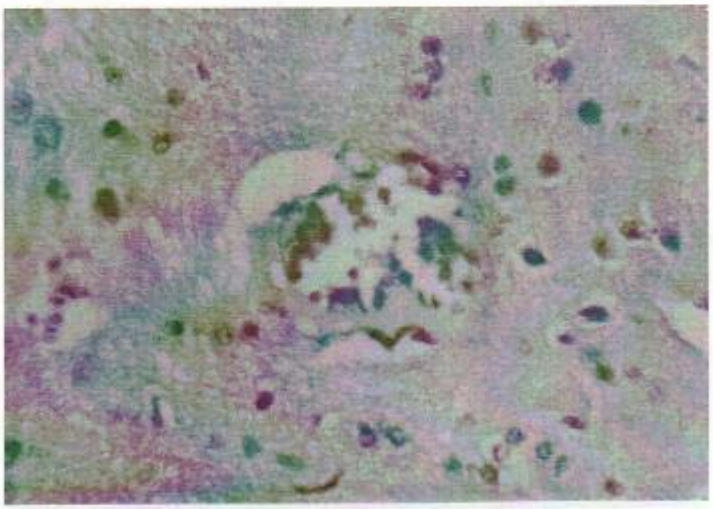
الصورة 3: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 75 ملغم / كغم، جرعـــة واحدة بعد ثلاثة أسابيع من المعاملة. يلاحظ تفجي ووذمة حول الخلايا العصبية وزيادة فـــي عدد الخلايا الدبقية الدبقية السهم، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 400X.



الصورة4 :مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 75 ملغم /كغم جرعة واحدة بعد أربعة أسابيع من المعاملة بالعقار. يلاحظ تثخن جدران الأوعية الدموية، وتعـــرض نـــسج الدماغ في هذه المنطقة للحؤول النسجي، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 100X.

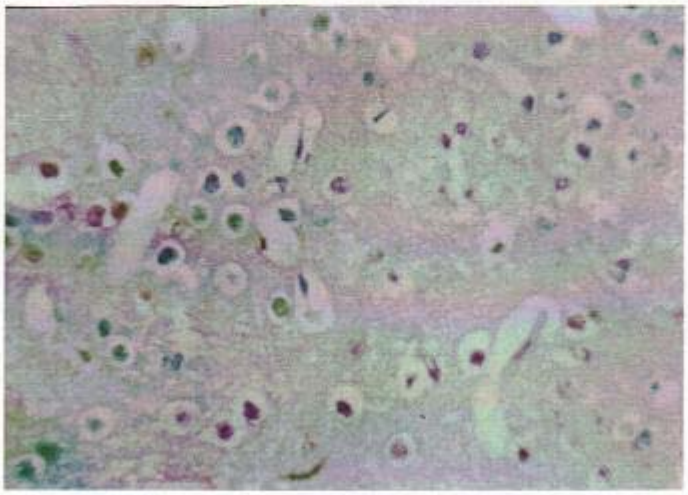


الصورة 5: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 75 ملغم /كغم، جرعة واحدة بعد خمسة أسابيع من المعاملة بالعقار. يلاحظ حدوث تفجي في الخلايا العصبية في نسيج المخ A ، وفرط تنسج الظفيرة المشيمية B. صبغة الهيماتوكسلين و الأيوسين. 100X.

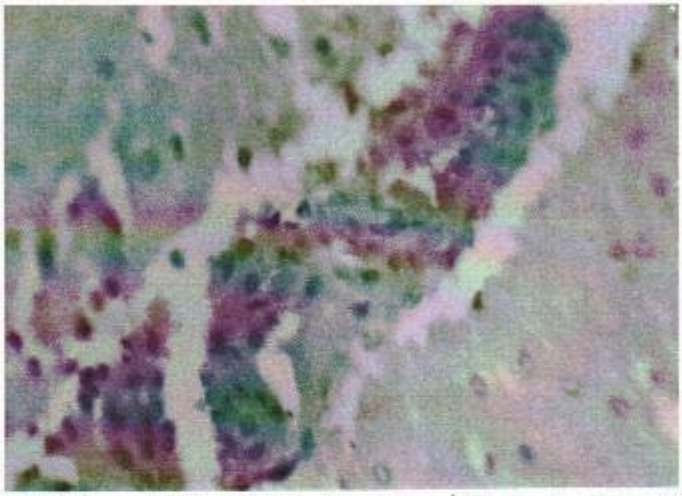


الصورة 6: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة150 ملغم / كغم، جرعة واحدة بعد ثلاثة أسابيع من المعاملة بالعقار .يلاحظ حدوث احتقان وعاء دموي في متن المخ C. صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 400X .

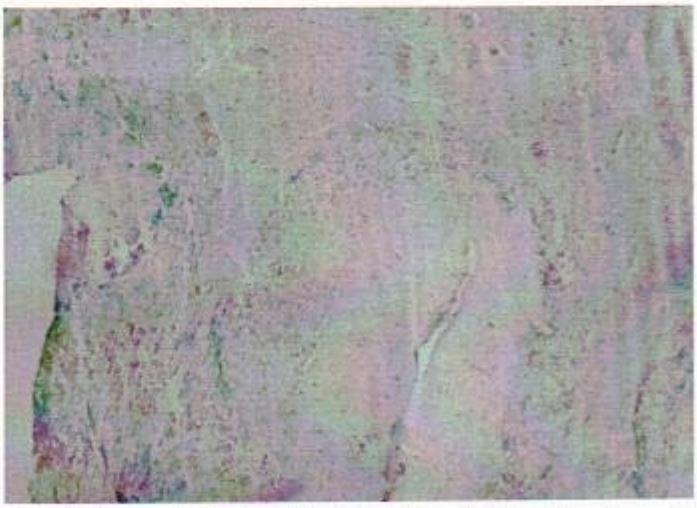
الصورة 7:مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفاميد جرعة 150ملغم/كغم، جرعة بعد أربعة أسابيع من المعاملة بالعقار. يلاحظ حدوث تفجي الخلايا العصبيةM وارتشاح أعداد كبيرة من الخلايا أحادية النواة حول البطين الرابع للدماغ، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 100X.



الصورة 8: صورة مكبرة للصورة السابقة رقم 7، توضح تفجي الخلايا العصبية والأوعية الدموية السهم صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين .400X.



الصورة 9 :مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 225 ملغم/كغم، جرعة واحدة بعد أسبوع من المعاملة بالعقار. يلاحظ حدوث احتقان الأوعية الدموية في بطانة البطين الرابع للدماغ الاسهم، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 100X.



الصورة 10: مقطع عرضي في دماغ فأر معامل بعقار السايكلوفوسفامايد جرعة 150 ملغم/كغم ستة جرع بعد 14 يوما من المعاملة بالعقار .يلاحظ حدوث بؤر نخرية **N** ازداد عندها سمك الطبقة الجزيئية للمخ **M**، صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين. 100X.

المناقشة

في بدايات القرن العشرين قام العلماء بدراسات مستفيضة وقدموا ادلة اولية على ان الدماغ يمتلك حواجز متخصصة تحمي خلاياه، فقاموا بحقن صبغات في مجرى الدم فلاحظوا اصطباغ أنسجة معظم الاعضاء بينما تبقى انسجة الدماغ بدون اصطباغ ومن هنا جاء التصور بوجود حاجز الدماغ الدموي Blood Brain Barrier (BBB) ويتمثل هذا الحاجز بخلايا البطانة الداخلية لجدران الاوعية الدموية التي تحمل الدم الى الدماغ وتسمح بمرور بعض المواد ولكنها تمنع مرور قسم كبير من المواد (Lydria, 1999).

ويشترط في المواد التي تعبر الحاجز الدماغي الدموي توفر ثلاثة شروط مهمة فيها وهي :ان تكون جزيئات صغيرة الحجم، ان تكون عالية الذوبانية في الدهون وان تكون جزئيات ذات شحنة كهربائية عالية، ومن المواد التي تكون سريعة الدخول للدماغ : الجلوكوز الذي يعد مصدر الطاقة الرئيسي للدماغ، أيونات معينة تهيء وسطاً مناسباً للفعالية الكهربائية، الاوكسجين الضروري للتنفس الخلوي وجزيئات ذائبة في الدهون مثل الايثانول.

تم اختيار الجرع العالية من عقار Cyclophosphamide لدراسة تأثيره على النسيج العصبي للفئران ففي التجربة الاولى استخدمت الجرعة المفردة وهذا يتفق مع ماقام به (Iarc, 197) عندما استخدم جرعة مفردة داخل التجويف الخلبي في العديد من حيوانات التجارب مثل الفئران والجرذان والكلاب فلاحظ حدوث تنخر واضح للمثانة والانيبيبات البولية والخلايا الظهارية للحوض الكلوي فيها عند التركيز 400 ملغم/كغم وكذلك لاحظ حدوث ضرر نسبي للكبد عند اجرائه لدراسة جينية فقد لاحظ تغيراً في مستويات تضاعف الكروماتيدات الشقيقة في الخلايا اللمفاوية الموجودة في مجرى دم المرضى الذين يعالجون بهذا العقار وتبقى هذه الاثار المرضية موجودة حتى بعد فترة طويلة من التوقف عن تعاطي العقار.

وفي التجربة الثانية اختيرت ثلاث تراكيز وجرعت لمدة ستة ايام متتالية وتركت لفترات قصيرة مختلفة 7، 10، 14 يوماً لملاحظة دور التأثير التراكمي للجرع وتأثير الفترة الزمنية معاً وهذا يتفق مع ماقام به (Song-Yue et al., 1968) عندما درسوا تأثير عقار Methamphetamine وعلاقته باحداث تسمم العضلات القلبية في الجرذان الذكور نوع Wister Kyoto، اذ قاموا باعطاء جرعة بتركيز1 ملغم /كغم /يوم لمدة ستة اسابيع ثم لاحظوا التأثيرات المرضية المحدثة بوساطة هذا العقار بعد ايام مختلفة من التجريع 22,14,7 يوماً من التجريع فلاحظوا ان التغيرات المرضية المتمثلة بحدوث التنخر وحدوث حؤول نسجي وتنكس للمتقدرات المنتشرة في العضلات القلبية مع حدوث تقلص عالٍ للالياف العضلية وتلف بعض الخيوط العضلية، وتكون اشد حدوثاً بعد 22 يوماً من التجريع مما هي عليه في الايام الاخرىوكذلك فانها تكون بعد 14 يوماً اشد مما هي عليه بعد 7 ايام من التجريع.

واظهر الفحص النسجي للمقاطع النسجية للدماغ تجمع عقيدات من الخلايا الدبقية الدقيقة ويعتقد ان سبب حدوث هذا لكون الخلايا الدبقية الدقيقة اكثر عرضة للاضرار والموت الخلوي Apoptosis من البلاعم الكبيرة، وان الخلايا الدبقية الدقيقة تخضع للانقسامات الخيطية Mitosis بمعدل اقل تكراراً مما تخضع له البلاعم الكبيرة حسب ماشاروا اليه (Pender et al., 1998) في الدراسة التي اجروها على الجرذان من نوع Lewis لتحديد المعدل النسبي لحدوث الموت الخلوي الذي تتعرض له الخلايا الدبقية والبلاعم في حالة الاصابة بالتهاب الدماغ التجريبي.

ولوحظ ظهور بؤر نخرية مابين متن المخ و قشرة المخ اذ لوحظت زيادة في اتساع البؤر النخرية كلما ازدادت الجرعة وكلما ازدادت الفترة الزمنية وهذه النتيجة موافقة لما جاء به (Iarc, 1975) حيث اشار لحدوث بؤر نخرية في المثانة والنبيبات البولية وحدوث النخر في الكبد ايضاً بعد تعاطي السايكلوفوسفامايد كجرعة مفردة داخل التجويف البريتوني وايضاً تتفق هذه النتيجة مع ما جاء به (Armitage and Antman, 1994) حيث لاحظا حدوث تنخر واضح وضمور للطبقة الحقيقية Tunica Properia وهذا التأثير قد يكون له دور كبير في تعطيل تجهيز الخلايا بالدم وقد سجلت حالات اخرى لحدوث التأثير نفسه.

ولوحظ حدوث التفجي بكثرة في معظم التراكيز في التجربة وكان حدوثه بنسب متفاوتة باختلاف التركيز المستخدم في هيولي الخلايا العصبية والاعصاب كنتيجة لاستخدام عقار السايكلوفوسفامايد وهذا يتفـق مـع النتيجـة التـي حصل عليها (El-Banhawy et al., 1993) حيث اشاروا لحدوث التفجي في الخلايا الظهارية للطبقة المخاطية بهيئة مشابهة لتلك التي وصفت في الكبد نتيجة المعاملة بالعقار نفسه وايضاً سجلت حالات لحدوث التفجي في الامعاء بنفس العقار ولكن بنسبة اعلى مما هو عليه في الكبد واشار(Robbins and Angell, 1970) إلى أن التفجي للخلايا هو احد عوامل الاستجابة الاولية المهمة في الماء الداخل الخلوي كماء كافٍ متجمع داخل الخلايا وهذا يسبب حدوث فجوات واضحة في الهيولي . ولوحظ حدوث ارتشاح للخلايا الالتهابية احادية النواة وتجمعها حول الاوعية الدموية الشعرية) تكفف حول الاوعية الدموية (وكذلك لوحظ حدوث ارتشاح بؤري لخلايا التهابية من نوع احادية النواة وخصوصـاً في المنطقة المجـاورة للبطين الرابـع وهذا يتفق مع النتيجة التي تقدم بها (Kishimot and Fujii, 2002) حيث أشاروا لحدوث حالة من ارتشاح الخلايا الالتهابية احادية النواة في الرئة مع وجود ظاهرة زيادة عدد الحمضات Eosinophilia عند معالجة نساء بعمر اكثر من الخمسين سنة من داء المفاصل باستخدام عقار Bucillamine وكما أشار Garweg (2000)، لحدوث ارتشاح الخلايا الالتهابية باعداد كبيرة ويحدث هذا نتيجة للتأثير السمي لبعض الادوية مثل عقار Cidofovr وعقار Rifabutin عندما تستخدم لمعالجة حالات الاصابة بفيروس قصور المناعة الذاتي Human Immune .Virus (HIV)

ومن الملاحظ أن التأثير المرضي والتغيرات النسجية المرضية التي يحدثها عقار Cyclophosphamide في النسيج العصبي للفئران تكون معتمدة على مقدار الجرعة، الفعل التراكمي للجرع وعلى الفترة الزمنية للتعرض للعقار وهذه النتيجة متوافقة مع ماجاء به (Saber and Dehlawi, 1998) عندما درسا تأثير العقار نفسه في احداث التغيرات المرضية في امعاء العلجوم حيث أشارا إلى أن التأثير المحدث في الامعاء كان معتمدا على مقدار الجرعة والفترة الزمنية للتعرض للعقار.

التوصيات

1. إجراء دراسة مستفيضة لمعرفة تأثيرعقار Cyclophosphamide في أنسجة أعضاء أخرى غير الدماغ.
2. تجنب استخدام عقار Cyclophosphamide قدر المستطاع لما له من آثار جانبية خطرة.
3. إجراء دراسات لإيجاد مواد معالجة بديلة لعقار Cyclophosphamid بحيث تكون الآثار السلبية التي تسببها اقل من تلك التي يسببها هذا العقار

المصادر الاجنبية

Anderson, S., 2002. Alkalytingagents Adaptedfrom >http://www.weber.edu/ewa/ker/medicinal-Chemistry /topics/Anti-cancer/anti-co~1.htm#

Armitage, J. and Antman, k ., 1994. High - Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hemato- pioteins, Stem Cells. Williams and Wilkinis.52 p. Baltimore .

Balducci-Roslindo, E., Silvirio, K.G., Jorge, M.A. and Gonazaga, H.F., 2001. Effect of Isotretinoin on Tooth Germ of Palate Development in Mouse Embryos. Braz. Dent. J., Vol. 12, No. 2, pp.115-119.

Bancroft, J. and Stevens, A., 1975. Histopathological Stains and Their Diagnostic Uses. Churchill Living Stone. Edinburgh. pp.134-137.

El-Banhawy, M., Saker, S., Sanad, S., El-Elaimy, L. and Mahran, H., 1993. Histological Studies on the Effect of Anticoagulant Rodenticide, Brodifacoum. on the Ileum of Rat. J. Egypt. Soc .Toxicol. Vol. 10, pp.71-82.

Garweg, J.G., 2000. Anterior Segment Involvement in HIV -Related Eye Disease after the Commence Net of Highly Active Anti -Retroviral Therapy.Virology: Vol. 216, No. 2, pp.61-7.

Goldwein, J., 2001. Chemotherapy, for Patients: Introductory Information [www documents].

Gorman, N., 1995. Chemotherapy, in White,R. ed. ,Manual of Small Animal Oncology. KCO Company. Gluceestershire. pp.127-160 .

Humason, G., 1979. Animal Tissue Techniques.. 4 th ed, W.H Freeman Company. ix + 569.New York.

Iarc, N., 1975. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Geneva, Switzerland: World Health Org. Inter Agency for research on cancer. Vol. 5, No. 121, pp.135-156.

Kishimoto, N. and Fuji, K., 2002. A Case of Pulmonary Infiltration with Eosinophilia PIE Syndrome Arthritis., Vol. 40, No. 4, pp.32-5.

Luna, L., 1968 . Manual of Histological Staining Methods of the Armd Forces Institute of Pathology, New York;. 3rd ed. McGraw - Hill.

Lydria, K., 1999. Blood Brain Barrier. Bio.2 4: pp.123 -78 Adapted from http: // www, Capecod.net/.

Meirow, D., Epstein, M., Lewis, H., Nugent, D. and Gosden, R.G., 2001. Administration of Cyclophosphamide at Different Stages of Follicular Maturation in Mice:Effects on Reproductive Performance and Fetal Malformations Hum.Reprod., Vol. 16, No. 4, pp.632-637.

Pender, M., White, C. and McCombe, P., 1998. Microglia are More Susceptible than Macrophages to Apoptosis in the Central Nervous System in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis through a Mechanism not Involving fas CD95. Vol. 10, pp.935-941 .

Saber, A. and Dehlawi, G., 1998 .Cycloposphemide Induced Histopathological Alternation in Ileum of the Saudi Toad Bufo TIBAMICUS. Bio, Department. Umm Al- Qura university, Makkah, Saudia Arabia.ph..hesis. 82p.

Robbins, S. and Angell, M., 1970. Basic Pathology. 2nd ed .W.B.Saunders Company. Philadelphia.

Song - Yue, H., Roji, M., Fujitani, N. and Onishi, S., 1996. Cardiac Muscle Lesions Associated with Chronic Administration of Methamphetamine in Rats. Amer. J. of Forensic Med. and Patho.Philadelphia. Vol. 85, pp.155 - 162.

Takakoshi, S., 1964 . The Mechanism of Vitamine A Induced Teratogensis. 1964. The Mechanism, of Vitamine A Induced Teratogensis J. Embryol. Exp. Morph., Vol. 12, No. 2, pp.263 - 271.

University of Pennsylvania, 2002. What is Chemotherapy [www document. Adapted from < Adapted from < http: //askjeeves.com/main/follow up.asp.

Unknown, 2005 . Chemotherapy: Adapted from, http: www, dfw. Neronetwork. Com./ part; - 6.htm# 43.