

تأثير عقار الفولتارين في بعض المؤشرات الوراثية في الفئران البيض

فرات عبد الحمزه هادي، خالد سلمان ناصر

كلية التربية ، جامعة القادسية

وزارة التربية

الخلاصة

صممت الدراسة الحالية للكشف عن تأثير عقار الفولتارين الذي يعد من الأدوية غير الستيرويدية المضادة للإلتهاب التي تعمل على تسكين ومنع حدوث الإلتهاب على احداث تأثيرات في بعض المؤشرات الوراثية مثل معامل الانقسام الخلوي (MI) والزيغان الكروموسومي (CA) لخلايا نقي العظم. أختبرت ثلاثة تراكيز من العقار وهي (1.6 , 2 , 2.5) ملغم /كغم وأعطيت هذه التراكيز للفأر الأبيض *Mus musculus* بطريقة الحقن مدة 7 ايام و حسبت النسبة المئوية لمعامل الانقسام الخلوي (MI) والزيغان الكروموسومي (CA) لخلايا نقي العظم . لقد توصلت الدراسة الى النتائج الاتية:

- 1- لم يظهر التراكيزين 1.6 و 2 ملغم/كغم تأثيرات سلبية في معامل انقسام خلايا نقي العظم .
- 2- أظهر التركيز 2.5 ملغم/كغم فرقاً معنوياً مقارنةً ببقية المجاميع الأخرى في خفض نسبة معامل انقسام خلايا نقي العظم حيث تأثر الإنخفاض بزيادة الجرعة .
- 3- عدم امتلاك عقار الفولتارين تأثيرات مشوهة للكروموسومات في ضوء الجرع المستعملة .

المقدمة

إن تاريخ استعمال مسكنات الألم قديم ويعود الى العصور القديمة ، اذ استعمل أطباء القدامى من الرومان والإغريق مستخلصات النباتات المحتوية على الساليسليك Salicylic لعلاج الإلتهابات وتسكين الآلام ، وما زال استعمال هذه الأدوية قائماً حتى يومنا هذا وتستعمل بكثرة في علاج الأمراض المزمنة مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي [1] . وبالرغم الفوائد العلاجية لهذه الأدوية الا انها تسبب بعض الآثار الجانبية المضرة بالصحة العامة ، حيث تزيد هذه الأدوية من قابلية حدوث القرحة في المعدة وتحطم بطانة القناة الهضمية و حدوث النزف ، وقد اثبتت الإحصائيات التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية حدوث (16500) حالة وفاة لكل سنة ناتجة عن سوء استخدام هذه الأدوية بسبب ماتحدثه من اثار جانبية في القناة الهضمية اكثر من بقية انواع الأدوية الأخرى [2] ، وان الأستعمال المستمر للأدوية غير الستيرويدية المضادة للإلتهاب ولفترات طويلة يعرض الشخص الى خطر الإصابة بالقرحة الهضمية . وتصرف في كثير من البلدان من دون وصفة طبية لأنها لا تسبب الإدمان ولا تؤثر في مستوى الوعي . ولبعض هذه المسكنات مفعول خافض للحرارة من دون أن تؤثر في العوامل الحية المتسببة في ارتفاع درجة الحرارة لذا صممت هذه الدراسة للكشف عن التأثيرات الوراثية لعقار الفولتارين الذي يعد من اكثر العقاقير المسكنة الشائعة الإستعمال .

الفولتارين Voltarin :

الإسم التجاري : Voltarin ، Cataflam

الإسم العام : Diclofenac

من الأدوية التي طرحت في السنوات الاخيرة مسكن خافض للحرارة ويقع ضمن مجموعة من الأدوية تدعى Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) ويطلق المصطلح أعلاه على الأدوية غير الستيرويدية المضادة للإلتهاب التي تعمل على تسكين ومنع حدوث الإلتهاب من خلال تثبيط صنع البروستاغلاندينات Prostaglandins وهي مجموعة من المواد يمكن عدها هرمونات موضعية، تنتشر على نطاق واسع في انسجة وسوائل جسم الانسان والحيوان ، وتؤثر في العديد من الاليات الخلوية [3] .

الفولتارين مسكن غير مخدر معتدل ويستعمل لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي والإلتهاب المفصلي العظمي Osteoarthritis كما يستعمل على نطاق واسع بشكل محلول لعلاج التهابات العين مثل التهاب الملتحمة والقرنية وتقرح القرنية [4] وله فاعلية كبيرة في تسكين آلام حصى الكلى والحالب وهو فعال في معالجة الحُمى والإلتهابات العامة في الجسم. أما الية عمله فتكون بتثبيط صنع البروستاغلاندينات ،اذ يعمل الفولتارين على خفض انتاج المواد الأولية لتصنيع البروستاغلاندينات من حامض الأراشيدونيك Arachidonic acid [5] ويتم ذلك من خلال تثبيط انزيم السايكلو اوكسيجيناز -1 Cyclo oxygenase وهذا الانزيم ضروري لعملية تخليق البروستاغلاندينات، ويتواجد السايكلو اوكسيجيناز -1 في معظم انسجة الجسم تحت الظروف الفسلجية الطبيعية [6] ، ويعمل على تصنيع البروستاغلاندينات ومشتقاتها في بطانة المعدة والامعاء لغرض حمايتها من تكون القرحة ، وان تثبيط هذا الانزيم يعزز من تكون القرحة المعدية وقد اشارت الدراسات الحديثة إلى امكانية تواجده في الاعضاء التناسلية [7] .

وقد وجد Rocha وجماعته [8] ان للفولتارين تأثيرا ساما لخلايا لب الكلية خارج الجسم ولكن بمستويات تتجاوز بشكل كبير تثبيطه لانزيم السايكلو اوكسيجيناز -1 كما يظهر تأثيره السام في القناة الهضمية فضلا عن تثبيطه لحدوث سرطان القولون والمستقيم ، وان آلية عمل حدوث ذلك تكون غير معتمدة على تثبيط انزيم السايكلو اوكسيجيناز -1 اذ تتم بشكل اخر من خلال خفض البروتينات المنظمة لدورة الخلية (P21) Cell cycle regulating proteins [9] . تتضمن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للفولتارين الجهاز الهضمي ، حيث يُمكنُ أَنْ يُسببَ تقرح، حرقة، ألم، تشنُّج، غثيان، إلتهاب معوي، ونزف معوي حاد ، تقرح المعدة ونزف، ضعف العضلات، دوار ومشاكل بالرؤية. الطفح، ضعف الكلية، ألم صدر، ضيق تنفس ، ألم المعدة، حُمى منخفضة، فقدان شهية، بول داكن، يرقان (صفرة الجلد أو العيون)؛ حُمى، إلتهاب الحنجرة، وصداع وطفح جلدي أحمر [10] .

التحليلات الوراثية الخلوية Cytogenetic Analyses :

استخدمت التحليلات الوراثية الخلوية بشكل واسع مؤشراً للكشف عن قابلية العوامل الفيزيائية والكيميائية في احداث الطفرات الوراثية في الخلية الحية اذ تعد التغيرات التي تحدثها تلك العوامل في المادة الوراثية مؤشراً على خطورة تلك العوامل على صحة الكائنات الحية، وصحة الإنسان بدرجة اساسية وهناك العديد من المقاييس والمؤشرات المستخدمة في انظمة التحليلات الوراثية وكما ذكرها Kuroda [11] ومنها:

1 - اختبار معامل الانقسام الخلوي (MI) Mitotic index test :

هو أحد المقاييس التي تستخدم لمعرفة الأضرار التي تحصل في المادة الوراثية من جراء تعرضها الى مواد مطفرة او مسرطنة سواء كانت مواد كيميائية او فيزيائية التي ينتج عنها مرض السرطان او أمراض اخرى [12] ويمكن حساب معامل الانقسام بشكل نسبة بين عدد الخلايا المارة بأطوار أنقسامية مختلفة الى العدد الكلي للخلايا المحسوبة 100 (خلية) [13] .

وقد وجد ان الأصابة ببعض الأمراض يؤدي الى تثبيط معامل الانقسام الخلوي مثل الاصابة ببعض الامراض السرطانية ،مثل: سرطان الثدي وسرطان القولون [14] والاصابة ببعض الامراض الوراثية، مثل الاعتلال العضلي [15] . وقد أثبتت البحوث ان هذا العامل يتأثر سلبا بالمواد المطفرة التي يسبب معظمها تثبيط معامل الانقسام الخيطي سواء كانت أشعة مؤينة او عقاقير او مبيدات [16] . فمثلا نجد ان الأشعة فوق البنفسجية تقوم بتثبيط الانقسام الخيطي عند أمتصاصها من بروتينات الخلية لاسيما البروتينات الداخلة في تركيب المغزل كما ان الجرعات المنخفضة من الأشعة السينية تكبت بناء DNA وتقلل من قيمة الانقسام الخيطي فضلا عن ان الاشعاع يسبب تجمع الكروموسومات في الطور الاستوائي بسبب لزوجتها والانفصال غير المنتظم للكروموسومات في الطور الانفصالي [17] . من جانب آخر يتأثر مقدار (MI) بسبب معاملة الخلايا بالمواد الكيميائية مثلا العقاقير مثل المايثومايسين الذي يسبب اختزال معنوي لمعامل الانقسام الخيطي في خلايا نقي العظم للفئران المعاملة بهذا العقار [18] اما عقار Methotrexat (MTX) فقد يؤدي هو الآخر الى انخفاض في قيمة معامل الانقسام الخيطي لخلايا نقي العظم في فئران تجرع بتركيز مختلفة من العقار ويزداد الانخفاض بزيادة جرعة العقار [19] . كما اشار Choudhury وجماعته [20] الى تأثير عقار السزيلاتين في خلايا نقي العظم للفئران السويسرية في معامل الانقسام الخلوي عند الكشف عن السمية الخلوية الوراثية لهذا العقار . في حين لاحظ Canon وجماعته [21] بان الجرعة الواحدة من البروتين الفسفوري p34cdc2 الذي يدخل في دورة حياة الخلية يؤدي إلى زيادة دليل الانقسام في الطحال والغدة الزعترية، إلا أن زيادة الجرعات المتكررة من هذا المركب تؤدي إلى انخفاض دليل الانقسام وحدوث تشوهات خلوية ولم تتوافر لدى الباحث معلومات حول التأثيرات الوراثية لعقار الفولتارين .

2-أختبار الزيغان الكروموسومي Chromosomal Aberration Assay

هو أحد التحليلات الخلوية الوراثية التي تستعمل للكشف عن قدرة المؤثرات الفيزيائية والكيميائية في أحداث التغييرات الكروموسومية التركيبية التي يمكن ملاحظتها عندما تكون الخلية في الطور الاستوائي من الانقسام ، وهي تتضمن بصورة أساسية حدوث كسر في الكروموسوم ويطلق عليه (Chromosomal Break) والكروموسوم الحلقي (Ring Chromosome) والتغيرات العددية [22] .

ان نسبة التشوهات الكروموسومية او انواعها تختلف باختلاف نوع المطفر ومقدار الجرعة المتعرض لها ونوع الخلايا المتعرضة والكائن الحي ، كذلك فهو يتغير بتغاير عمر الفرد والحالة الصحية، وقد استخدم هذا الأختبار للكشف عن التأثيرات الوراثية الناتجة من التعرض للمواد الكيميائية [23] ، كما انه أستخدم في الكشف عن الاضرار الناجمة من تناول مواد غذائية تحوي على مركبات مطفرة مثل مادة [4,5-f] quinoline 2-amino-3,4-dimethylimidazo المتكونة نتيجة لطبخ اللحم [24] او العلاج ببعض العقاقير ولاسيما تلك المستعملة في علاج امراض السرطان، اذ تحتوي الخلايا السرطانية على تشوهات كروموسومية عديدة التي ينتج عنها كروموسومات شاذة (Abnormal chromosomes) وان أغلب هذه التشوهات تكون من نوع الكروموسومات الحلقية [25].

المواد وطرائق العمل

المحاليل Solutions :

محلول (1): دارئ الفوسفات الملحي (Phosphate Buffered Saline (PBS)

أذيبت المكونات أدناه في (500 مل) من الماء المقطر ثم اكمل الحجم إلى (1000 مل) :-

0.20 غم كلوريد البوتاسيوم (KCl)

8.00	غم	كلوريد الصوديوم (NaCl)
1.15	غم	فوسفات الصوديوم احادية الهيدروجين (Na ₂ HPO ₄)
0.20	غم	فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين (KH ₂ PO ₄)

وعقم بالموصدة وحفظ في الثلجة (4م) [26].

محلول (2): كلوريد البوتاسيوم الواطئ الشد KCl Solution Hypotonic (0.075)

أذيب (2.85 غم) من ملح كلوريد البوتاسيوم في (250 مل) ماء مقطر ثم اكمل الحجم إلى (500 مل) من الماء المقطر ثم عقم بالموصدة وحفظ في الثلجة (4م) [27].

محلول (3): كولجسين Cholchicin Solution

أذيبت حبة واحدة من الكولجسين ذي وزن (1ملغم) في (0.5 مل) من PBS (محلول رقم 1) المعقم واستخدم أنيا بعد تحضيره بحقن كل حيوان بـ (0.25 مل) من هذا المحلول في غشاء الخلب (Intraperitoneal injection).

محلول (4): داريء سورنسن Sorenson's Buffer

حضر المحلول بإذابة (7.08 غم) من مادة (Na₂HPO₄) و (6.74 غم) من مادة (KH₂PO₄) في (50 مل) من الماء المقطر ثم اكمل الحجم إلى (100 مل) بالماء المقطر وعقم بالموصدة وحفظ في الثلجة (4م) [27].

محلول (5): المثبت Fixative Solution

حضر المحلول بمزج ثلاثة حجوم من الكحول المثيلي المطلق مع حجم واحد من حامض الخليك الثلجي وحفظ في الثلجة (4م) واستخدم أنيا [27].

محلول (6) صبغة كمزا Giemsa Stain Solution:

خلط 2 غم من مسحوق الصبغة مع 100 مل من الميثانول المطلق (Absolute Methanol)، ثم سخن المزيج ورشح بوساطة ورق الترشيح، وحفظت في مكان مظلم، وهذا هو المحلول الاساس (Stock Solution)، وعند الاستعمال خلط حجم واحد من محلول الصبغة الاساس مع أربعة حجوم من المحلول المنظم (Sorenson's buffer pH 6.8) للحصول على محلول الصبغة النهائي [25].

محلول (7): عقار الفولتارين Diclofenac Sodium

حضرت ثلاث جرع من عقار الفولتارين (1.6, 2, 2.5 ملغم/كغم) بالإعتماد على الجرعة المستعملة للإنسان (75 ملغم/كغم) [28] اذ اذيب العقار (معمل ادوية سامراء) [25] ملغم في 10 مل من الماء المقطر ويعد هذا المحلول الأصل الذي تحضر منه بقية التخفيف .

محلول (8) عقار السايكلوفوسفاميد Cyclophosphamide Solution

حُضر بأذابة 100 ملغم من مسحوق عقار السايكلوفوسفاميد (Germany) في 10 مل من الماء المقطر المعقم وحفظ في الثلجة (4م) ويعد هذا المحلول محلول الأصل وتحضر منه التخفيف المطلوبة عند الحاجة . وقد أُختير التركيز (50) ملغم/كغم من وزن الجسم وتم حقن الفئران بهذا التركيز وعدت سيطرة" موجبة اذ يظهر من خلالها تأثير المطفر فقط فضلا" عن الى فئران السيطرة السالبة التي حقنت بمحلول داريء الفوسفات الفسيولوجي .

الحيوانات المختبرية :

استخدمت في هذه التجربة ذكور الفئران المختبرية البيض (*Mus musculus*) Albino mice

التي قسمت على خمس مجاميع:-

1- المجموعة الاولى:- حقنت حيوانات هذه المجموعة بعقار مطفر وراثيا (Mutagenic)، وهذا العقار هو

السايكولوفوسفاميد (CP) (سيطرة موجبة).

2- المجموعة الثانية:- حقنت حيوانات هذه المجموعة بمحلول داريء الفوسفات الفسيولوجي (سيطرة سالبة).

3- المجموعة الثالثة:- حقنت حيوانات هذه المجموعة بالفولتارين بتركيز 1.6 ملغم/كغم .

4- المجموعة الرابعة:- حقنت حيوانات هذه المجموعة بالفولتارين بتركيز 2 ملغم/كغم .

5 - المجموعة الخامسة:- حقنت حيوانات هذه المجموعة بالفولتارين بتركيز 2.5 ملغم/كغم .

حقنت جميع حيوانات هذه المجاميع عن طريق البريتون وكان الحقن يوميا مدة اسبوع ، اذ شرحت الحيوانات في اليوم الثامن لغرض اجراء الفحوصات الوراثية وخصت 4 حيوانات لكل مجموعة .

معامل الانقسام والزيغان الكروموسومي

Mitotic Index & Chromosomal Aberrations

اجري اختبار معامل الانقسام بحسب طريقة Allen وجماعته [27], اذ حقن كل فأر (0.25 مل) من محلول

الكولجسين عن طريق غشاء البريتون ، وبعد مرور (2.5 ساعة) ضحي بالحيوان بطريقة فصل النخاع الشوكي من العنق وشرح مباشرة لغرض الحصول على الخلايا الجسمية من نقي العظم وكما يأتي:-

1- شرح الحيوان وذلك بقص الجلد مباشرة واستخرجت الاعضاء من مواقعها.

2- باستعمال محقنة معقمة و(5 مل) من المحلول رقم (1) استخرجت الخلايا من نقي العظم .

3- نبذت الانابيب بالنابذة بسرعة (2000 دورة/دقيقة) مدة (5 دقائق).

4- ازيل الطافي واذيف الى الراسب (10 مل) من المحلول رقم(2) ثم حضنت الانابيب في حمام مائي هزاز بدرجة (37 م°) ولمدة (30 دقيقة).

5- نبذت الانابيب بالنابذة بسرعة (2000 دورة/دقيقة) مدة (5 دقائق).

6- ازيل الطافي واذيف الى الراسب (5 مل) من المحلول المثبت (محلول رقم 4) المحضر انيا بالتدرج على شكل قطرات تتسال علنالجدار الداخلي للانبوب مع المزج المستمر ثم اكمل حجم المثبت المضاف ليصل الى (5 مل).

7- وضعت الانابيب بدرجة حرارة (4 م°) مدة نصف ساعة لغرض تثبيت الخلايا. اعيدت عملية التثبيت ثلاث مرات.

8- نبذت الانابيب بالنابذة بسرعة (2000 دورة/دقيقة) مدة (5 دقائق)، ثم ازيل المحلول الطافي وعلقت الخلايا مرة اخرى في حجم مناسب (1-2 مل) من المثبت البارد.

9- رجت الانابيب الحاوية على الخلايا المثبتة (6-8) قطرات من محتويات الانبوبة على شريحة زجاجية نظيفة بصورة عمودية من مسافة حوالي (3 اقدام) لاتاحة الفرصة للخلايا والأنوية للانتشار بشكل جيد ثم جففت الشرائح على صفيحة ساخنة (50 م°).

10- صبغت الشرائح بصبغة كمزا مدة (15 دقيقة) ثم غسلت بالماء المقطر وتركت لتجف، وفحصت الشرائح تحت المجهر الضوئي الاعتيادي بالعدسة الزيتية، اذ فحصت (100 خلية) وحسبت الخلايا المنقسمة وغير المنقسمة منها واستخرج معامل الانقسام على وفق المعادلة الآتية :

$$\text{معامل الانقسام (\%)} = \left[\frac{\text{عدد الخلايا المنقسمة}}{\text{العدد الكلي للخلايا (المنقسمة وغير المنقسمة)}} \right] \times 100$$

اما بالنسبة الى الانحرافات الكروموسومية فقد حسبت بهيئة (زيغ كروموسومي/خلية) بعد ان فحصت على الاقل 50 خلية واضحة وفي الطور الاستوائي من الانقسام. شملت الانحرافات الكروموسومية: كسر كروماتيدي وكروموسوم ثنائي القطعة المركزية والكروموسوم الحلقي والتغيرات العددية .

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم تحليل النتائج احصائياً على وفق التصميم العشوائي الكامل (CRD) Complet Random Designer وثبتت القيم على شكل (المعدل \pm الخطأ القياسي) ولمعرفة وجود فروق معنوية بين الجرعات المختلفة وتم استخدام اختبار دنكن .

النتائج والمناقشة

- اختبار معامل الإنقسام الخيطي (MI)

يبين الشكل (1) بأنه لا توجد فروق معنوية بين قيم معامل الإنقسام الخلوي باستعمال التركيزين (1.6) و (2) ملغرام /كغم من عقار الفولتارين على خلايا نقي العظم، إذ كانت القيمة (6.95%) (6.89%) على التوالي وهي قريبة من قيمة MI للسيطرة السالبة والبالغة (7.15%) ولم تشكل بذلك فرقاً معنوياً على مستوى احتمال ($P \leq 0.01$). كما يلاحظ أن قيم معامل الإنقسام الخلوي للتركيز (2.5) كانت منخفضة مقارنة بالسيطرة السالبة إذ بلغت (5.12%) كما في الجدول (1) وشكلت بذلك فرقاً معنوياً (صورة 2) وقد يكون السبب في انخفاض معامل إنقسام الخلايا هو أن عقار الفولتارين قد ثبت قابلية الخلايا الجذعية لنقي العظم على الانقسام فهو قد يعمل على تقليل البروتينات الداخلة في هذه العملية أو إنه قد يؤثر في خيوط المغزل في أثناء مرحله الطور الاستوائي (Metaphase). أما السيطرة الموجبة فقد أدت الى حدوث انخفاض كبير في قيمة (MI) إذ بلغت (1.44%) بحيث كان الفرق عالي المعنوية ($P < 0.01$).

- اختبار الزيغان الكروموسومي CA

يوضح الشكل (2) أنه لا توجد فروق معنوية بين قيم النسبة المئوية للزيغان الكروموسومي عند استعمال تراكيز مختلفة من عقار الفولتارين على خلايا نقي العظم، إذ بلغت قيمة CA للتركيز (1.6)، و (2)، و (2.5) ملغرام/كغم وزن الجسم (1.58%)، (1.53%)، (1.48%) على التوالي ولم تشكل أي فرق معنوي عند المقارنة بالسيطرة السالبة (صورة 5) والبالغة قيمة CA لها (1.51%) وكانت اغلب التغيرات تمثل كسوراً كروماتيدية وتدل هذه النتائج على أن عقار الفولتارين لم يستحث تكوين الإنحرافات الكروموسومية بشكل يجعله في عداد المركبات المطفرة كما أن الزيادة في تركيز عقار الفولتارين قد يعود بالآثار السلبية على صحة المستخدم، إذ ذكر Tyler and Brady [28] أن جميع المركبات الموجودة في العقاقير المختلفة تظهر فعالية سلبية عند استخدامها بتراكيز عالية. وقد تؤدي الزيادة في تركيز عقار الفولتارين الى الزيادة في قيم الاختبارات الوراثية وقد يؤدي الى حصول زيادة في الإضرار التي ستعرض لها المادة الوراثية عند الزيادة في التركيز كأن يكون انخفاضاً حاداً في معامل الانقسام الخلوي أو زيادة في الزيغان الكروموسومي. أما السيطرة الموجبة (صورة 8) فقد أحدثت انخفاضاً كبيراً في قيمة (CA) كما هو موضح في الجدول (2)، إذ بلغت (4.22%) بحيث كان الفرق عالي المعنوية ($P < 0.01$) وهذا يتفق مع ما توصلت اليه دراسات كل من الربيعي [29]، و السعدي [30] إن هذه التأثيرات ناتجة عن إمتلاك متأيضات هذا العقار فعالية أحداث تأثيرات مختلفة للمادة الوراثية (DNA) فهو يُعد عامل الكلة (يضيف مجموعة الكيل الى القواعد النيتروجينية في الـ DNA) Alkalyting agent وتمتلك بعض متأيضاته مثل Acrolein فعالية تثبيط انقسام الخلايا هذا فضلاً عن قدرته على زيادة نسبة الإنحرافات الكروموسومية أعلى من المتأيضات الأخرى للعقار [31].

المصادر

1 - Jurgen, S. (2000). Arthritis. Res., 2(5): 379-385.

2 - WHO. (1993) Guide to short-Term Tests for detecting Mutagenic and cinogenic chemicals. Environmental Health Criteria 51.

3- الجبوري ، سهى محمود احمد. (2005). تأثير بعض الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب في عملية تكوين النطف في الجرذان. رسالة ماجستير / كلية الطب البيطري - جامعة الموصل .

4- Gillis, M.C. (1998). Compendium of pharmaceuticals and specialties 33rd ed. Dttawa: Canadian pharmacists association. 772 .

- 5- توفيق ، فدوى خالد (1992) . تأثير بعض مثبطات البروستاغلاندينات في وظيفة الجهاز التناسلي في اناث الجرذان غير البالغة . رسالة ماجستير ،كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل .
- 6 - Dewitt, D.L. (1991). *Biochem. Biophys. Act.*, 1083: 121-134.
- 7- Michael, L., Craig J., Naomi, E., Shigeko, M.. and Gary, J.K. (2002) *J. Endocrinol.* 143:2410-2419
- 8- Rocha, G.M.; Michea, L.F.; Peters, E.M.; Kirby, M., Xu, Y.; Ferguson, D.R. and Burg M.B. (2001). Direct toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs for renal medullary cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98: 5317-5322.
- 9 - Tegeder, I., Pfeilschifter, J. and Geisslinger, G. (2001). *FASEB J.*, 15: 2057- 2072.
- 10-Internet, (2003),Flaxseed by National center for Agri-Food Research in medicine. Web.www.sbrc.ca/ncarm/July/10/2003.
- 11-Kuroda,Y.and Hara,Y.(1999). Antimutagenicity of tea polyphenoles. *Mutation Research.*436:69-97.
- 12-Shubber, E. K.; Jaffer, Z.; Nada, S. M. and Karm, A. J. (1998). *The Nucleus*, 41: 120-127.
- 13-Ghosh, B.; Talukder, G. and Sharma, A. (1991). *Cytobiol*; 67: 71-75.
- 14- العباسي ، حازمة موسى خليل . (2001) : دراسة وراثية خلوية وانزيمية لمرضى سرطان القولون ، اطروحة دكتوراه / كلية العلوم - الجامعة المستنصرية .
- 15- فاضل ، ثريا كريم .(2002). دراسة بعض المظاهر التشخيصية والمناعية لمرضى الاعتلال العضلي من النوعين دوشين وبيكر ، اطروحة دكتوراه / كلية العلوم - الجامعة المستنصرية.
- 16 -Al-Attar, M. S. M. (2004). Evaluation of pesticides toxicity on laboratory mice and human chromosomes in Iraqi Kurdistan. Ph. D. Thesis, College of Education, University of Salahaddin-Erbil, Iraq.
- 17 -عزيز ، جبرائيل برصوم عزيز .(2000). بايولوجية الخلية. دار الكتب للطباعة والنشر ، جامعة الموصل - العراق .
- 18 -Mukhopadhy, M. J.; Saha, A. and Mukherjee, A. (1998). Studies on the antigastogenic effect of turmeric and curcumin on CP and MM-C vivo. *Food Chem. Toxicol.* 36: 73-76.
- 19- حسن ، مفيد فائد احمد .(2002). استخدام بعض المستخلصات النباتية لتثبيط الاثر السمي الوراثي لبعض العقاقير المضادة للسرطان في الفار ، اطروحة دكتوراه / كلية العلوم - جامعة بابل.
- 20 -Choudhury, R. C.; Jagdale, M. B. and Misra, S. (2000). *J. Chem other.*, 12 (2): 173-182
- 21-Canon G.w.; Caldwell J.R.and Holt P.A. (2000). *Arthritis Rheum.*, 43: 978-987.
- 22- Ad'hiah, A.H. ; Hassan , M.k.A.&Kadhim, K.K. (2001). *Ibn Al- Haitham Journal. APPL.Sci*, 14:45-56
- 23-Piesova, E. and Sivikova, K. (2003). The induction of micronuclei in bovine lymphocytes by exposure to benzene and S9 mix. *Ann. Agric. Environ. Med.* 10: 261-263.
- 24-Ramsey, M. J.; Nagao, M.; Inoue, R.; Fujita, H.; Matsushima, T. and Tucker, J. D. (1998). Chromosome aberration induced in mice by chronic feeding of 2 amino-3,4-dimethylimidazo [4,5-f] quinoline (MeIQ) . *Food Chem. Toxicol.* 6: 467-474.
- 25 -Mukhef, F. J. (1999). Cytogenetic study of Leukemia. M.Sc. Thesis, College of Science, University of Al-Nahrain , Iraq.
- 26 -Yaseen, N. Y.(1990) Cytogenetic study of human colorectal cancer Ph.D .Thesis,Cell. University Sheffield. U.K.

27-Allen, J.W.; Shuler, C.F.; Menders, R.W. and Olatt, S.A. (1977). A simplified technique for *in vivo* analysis of sister chromatid exchange using 5-bromodeoxy uridine tablets. *Cytogenet Cell Genet.*, 18:231-237. (cited by Al-Khadumi, 1999).

28 - Tyler, V.E.; Brady, L. R. and Robbers, J. E. (1988) *Pharmacognosy*. 9th edn. Lea and Fibiger philadelphia. PP. 68-69.

29-الربيعي، فرحة عبد علي شفي . (2000) دراسة القابلية التطفيرية والمضادة للتطفير لبعض النباتات الطبية العراقية في الفئران البيض. رسالة ماجستير، كلية التربية، ابن الهيثم، جامعة بغداد.

30-السعدي، محمد حمود محيسن . (1997) . تثبيط تأثير التطفير الوراثي لبعض المسرطنات الكيماوية باستخدام مستخلص تمر الزهدي . رسالة ماجستير ، كلية التربية / ابن الهيثم. بغداد - العراق .

31 -Komae, N.; Narita, H. and Hibino, Y. (1997). Morphology and origin of micronuclei induced by mitotic inhibitors. *Yokugaku zasshi*. 117:49-58

جدول (1) تأثير المعاملة بعقار الفولتارين في معاملة انقسام خلايا نقي العظم للفئران البيض

النسبة المئوية للخلايا المنقسمة المعدل ± الخطأ القياسي	عدد الفئران	مادة التجريب والجرعة (ملغم/كغم)	المجاميع
0.43± ^a 7.15	4	(سيطرة سالبة)	الأولى
0.81± ^b 1.44	4	سايلكوفوسفاميد (سيطرة موجبة)	الثانية
0.21± ^a 6.95	4	فولتارين 1.6 ملغم/كغم	الثالثة
0.39± ^a 6.89	4	فولتارين 2 ملغم/كغم	الرابعة
0.77 ± ^c 5.12	4	فولتارين 2.5 ملغم/كغم	الخامسة

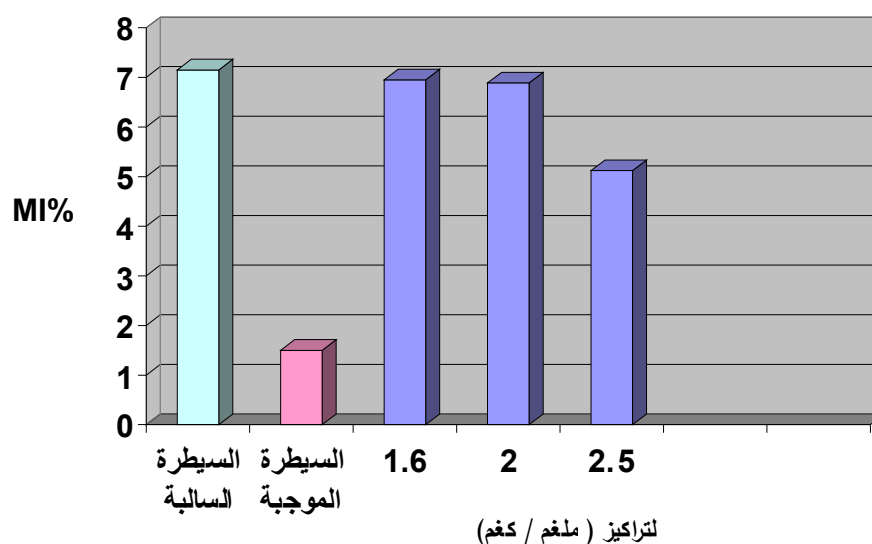
* الاحتمالية > 0.01 عند المقارنة مع السيطرة السالبة .

*الحروف الإنكليزية المختلفة ضمن العمود الواحد تعني وجود فروق معنوية تحت مستوى إحتمال (P<0.01) .

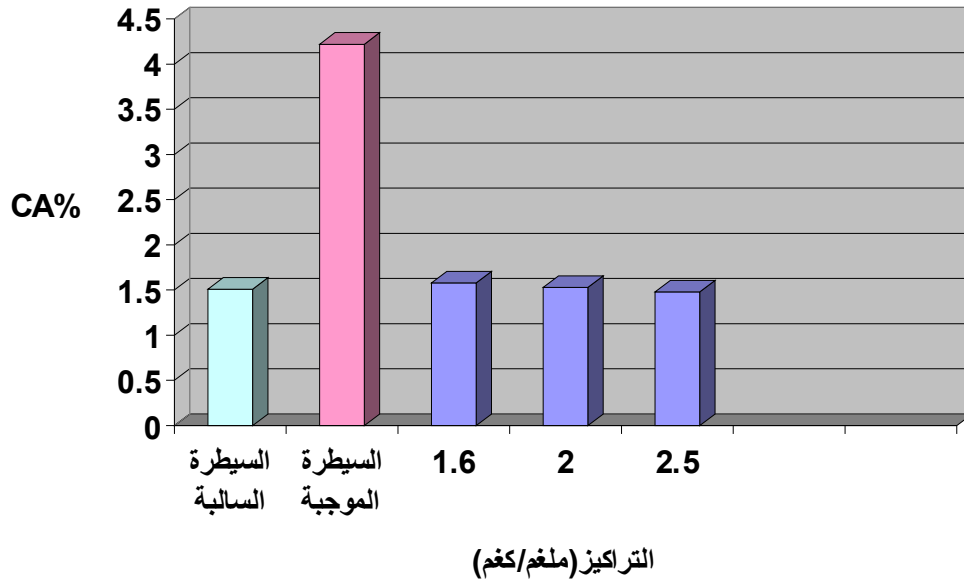
جدول (2): معدل الزيغان الكروموسومي لخلايا نقي العظم في الفئران المحقونة بعقار الفولتارين وفئران السيطرة

الزيغان الكروموسومي	عدد الفئران	التركيز (ملغم/ كغم)	المجاميع
المعدل \pm الخطأ القياسي			
$0.20 \pm^a 1.51$	4	(سيطرة سالبة)	الأولى
$0.50 \pm^b 4.22$	4	سايلكوفوسفاميد (سيطرة موجبة)	الثانية
$0.04 \pm^a 1.58$	4	فولتارين 1.6 ملغم/كغم	الثالثة
$0.09 \pm^a 1.53$	4	فولتارين 2 ملغم/كغم	الرابعة
$0.34 \pm^a 1.48$	4	فولتارين 2.5 ملغم/كغم	الخامسة

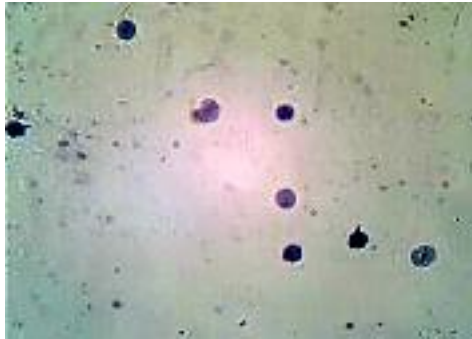
الحروف الإنكليزية المختلفة ضمن العمود الواحد تعني وجود فروق معنوية تحت مستوى إحتتمال $P < 0.01$



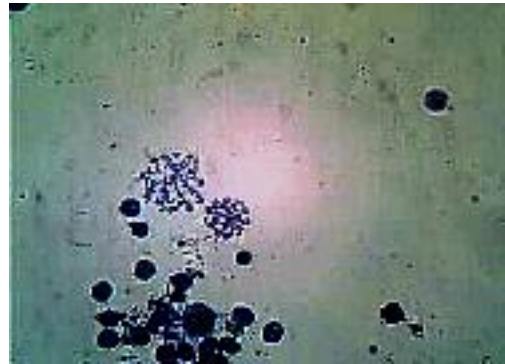
شكل (1): تأثير التراكيز المختلفة لعقار الفولتارين في معامل انقسام خلايا نقي عظم الفأر الأبيض



شكل (2): تأثير تراكيز مختلفة من عقار الفولتارين في خلايا نقي العظم للفئران لإختبار الزيفان الكروموسومي (CA)



صورة (2) توضح انوية غير منقسمة في خلايا نقي العظم في الفئران المحقونة بالفولتارين 40 X



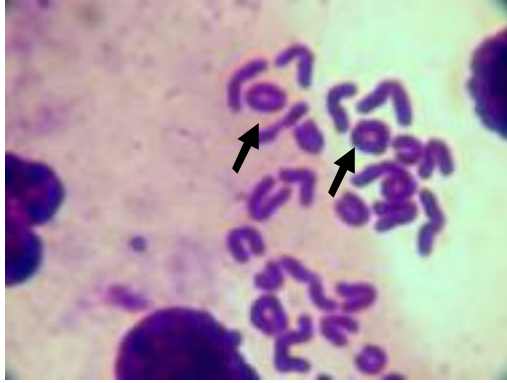
صورة (1) توضح انوية منقسمة واخرى غير منقسمة 40 X



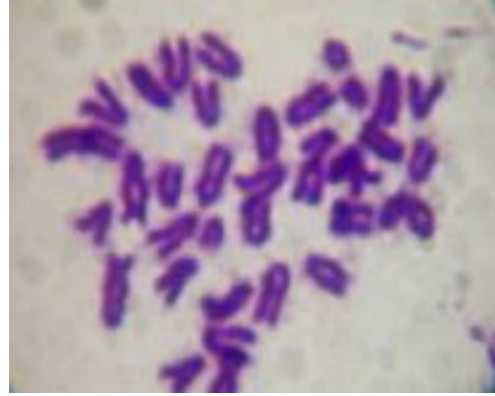
صورة (4) توضح كروموسومات الفئران 40 X



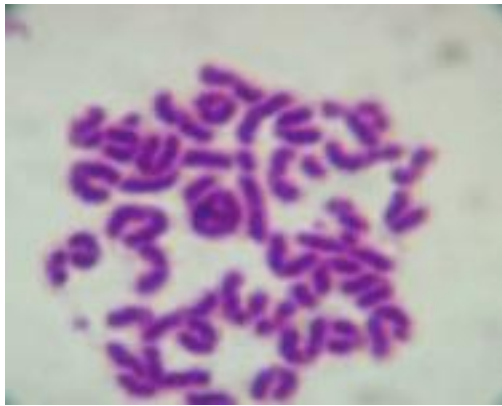
صورة (3) توضح نواة منقسمة واخرى غير منقسمة 40 X



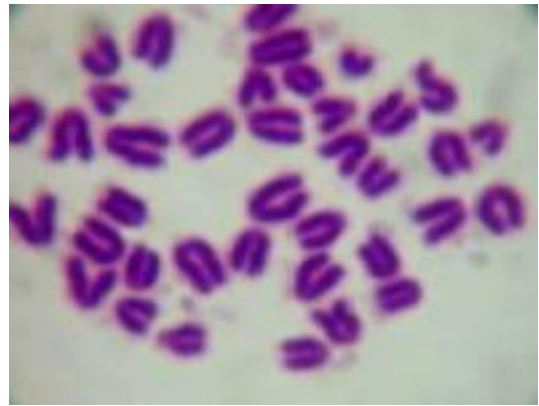
صورة (6) كروموسوم الحلقي في الفئران الطبيعية المحقونة (السيطرة الموجبة) 100 X



صورة (5) كروموسومات الفئران الطبيعية 100 X



صورة (8) كروموسومات الفئران المحقونة بالعمارة cp



صورة (7) كروموسومات الفئران المحقونة بالفولتارين

The Effect of Voltarin Drug on Some Genetic Indices in Albino Mice

F. A. Hadi , K. S. Nasir

College of Education, University of Al-Qadissya
Ministry of Education

Abstract

The present study is designed to reveal the effect of Voltarin drug on some genetic indicators such as mitotic index (MI) of bone marrow cells and chromosome aberrations (CA). The Voltarin is one of non Steroidal Anti-inflammation drug. Three concentrations of Voltarin were used 1.6, 2, 2.5 mg/kg Albino mice (*Mus musculus*) were injected for 7 days then mitotic index (MI) was counted and chromosomal aberrations of bone marrow cells.

The results could be summarized as follows :

- 1-The doses (1.6, 2) mg/Kg showed no negative effects on mitotic index of bone marrow cells as compared with the control.
- 2- The dose 2.5 mg/Kg showed a significant difference as compared with the control and the other groups by decreasing mitotic index. The decrease was due to the increase of concentration.
- 3-Voltarin drug did not show chromosomal aberrations in the light of the doses used.