جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة



دراسة تأثير عقار الريبافيرين Ribavirin على التركيب النسجي للكليتين والرئتين في الفأر الأبيض البالغ

رسالة

مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في علوم الحياة

تقدمت بها

فاطمة خضير عباس

بكالوريوس علوم الحياة 2011_2012

جامعة ديالى

بإشراف

د. ذكرى عطا إبراهيم

أستاذ مساعد

ذو الحجة 1439هـ

ايلول 2018 م

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمَنِ الرَّحيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا ۖ إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صدَقَ اللهُ العَظِيم

سورة البقرة/الآية (32)

إقرار المشرف

نشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ **(دراسة تأثير عقار الريبافيرين Ribavirin على التركيب النسجي للكليتين و الرئتين في الفأر الأبيض البالغ)** التي قدمتها طالبة الماجستير **(فاطمة خضير عباس)** قد جرى تحت أشرافي في جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة/ قسم علوم الحياة وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة .

التوقيع:
إسم المشرف : د. ذكرى عطا أبراهيم
اللقب العلمي: أستاذ مساعد
العنوان: قسم علوم الحياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى
التاريخ : / /2018

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءاً على التوصيات المتوافرة أرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع:
الأسم : د.عمار أحمد سلطان
اللقب العلمي: أستاذ مساعد
العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
التاريخ : / /2018

إقرار المقوم العلمي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (**دراسة تأثير عقار الريبافيرين Ribavirin على التركيب النسجي للرئتين في الفأر الأبيض البالغ**) التي قدمتها طالبة الماجستير (**فاطمة خضير عباس**) قسم علوم الحياة قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وأصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الإسم: أ.د. شاكر محمود عبد الله

اللقب العلمي: أستاذ

التاريخ : ١٩/١٠/ 2018

إقرار المقوم اللغوي

هذه الرسالة الموسومة بـ (**دراسة تأثير عقار الريبافيرين Ribavirin على التركيب النسجي للرئتين في الفأر الأبيض البالغ**) التي قدمتها طالبة الماجستير (**فاطمة خضير عباس**) قسم علوم الحياة قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع:

الإسم: عمار عبد الستار محمد

اللقب العلمي: مدرس

التاريخ: ١٤ / ١٠ / **2018**

اقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن رئيس واعضاء لجنة المناقشة نقر بأننا اطلعنا على رسالة الماجستير الموسومة بـ (**تأثير عقار الريبافيرين Ribavrin على التركيب النسجي للكليتين والرئتين في الفأر الابيض البالغ**) المقدمة من قبل الطالبة (**فاطمة خضير عباس**) وقد ناقشناها في محتوياتها وفيما له علاقة بها ونعتقد انها جديرة بالقبول لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة وبتقدير ( ).

التوقيع :

الاسم : **أ.د. زيد محمد مبارك**

اللقب العلمي : أستاذ

التاريخ : ١٤ / ١ / 2018م

رئيس اللجنة

التوقيع :

الاسم : **أ.م.د. عمار اسماعيل جبار**

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

التاريخ : ١٤ / ١ / 2018م

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : **م.د. ابتسام بداي حسان**

اللقب العلمي : مدرس

التاريخ : ١٦ / ١ / 2018م

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : **أ.م.د ذكرى عطا ابراهيم**

اللقب العلمي : أستاذ مساعد

التاريخ : ١٩ / ١ / 2018م

عضواً ومشرفاً

- **صدقت الرسالة من قبل مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى**

التوقيع :

أ.م.د. غالب ادريس عطية

عميد كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : / / 2018م

الإهداء

إلى من هم أحياء عند ربهم يرزقون ودَّعونا وبقي عبق ذكراهم بيننا

إلى (أخي أريج)

إلى من شجعني وتفانى في مؤازرتي في مسيرتي العلمية

(زوجي أحمد)

إلى من يعجز اللسان عن شكرهم الشموع التي انارت طريقي

(والدي الكريمين وإخوتي)

إلى زهرتي فؤادي اليانعتن اللتان لم تبخلا علي بجهد ولا عطاء

(أختي وإبنتي)

الشكر والتقدير

بسم الله الذي لا أرجو الا فضله ولا أخشى إلا عدله ولا أعتمد إلا قوله والصلاة والسلام على سيد الأنام نبينا الصادق الأمين خاتم الأنبياء والمرسلين محمداً وعلى اله الطيبين الطاهرين وأصحابه الغر الميامين, الحمد لله الواحد الأحد أحمده أبلغ الحمد على جميع نعمه والشكر دائماً أبدا لما منحه لي نعمة الصبر الجميل وتوفيقه لي لإجتياز الصعوبات في انجاز هذا العمل المتواضع وتسديده لي نحو الصواب طوال مدة البحث والدراسة , وبعد أن وفقني الله تعالى وقد أتتمت رسالتي هذه وأنا أضع اللمسات النهائية فيها وعرفاناً مني بالجميل والامتنان أتقدم بجزيل شكري وفائق إحترامي لأستاذتي الفاضلة **الدكتورة ذكرى عطا إبراهيم** لما جادت به من عطاء ثر و متابعة دائمة وعناية دقيقة لمفردات البحث فلها مني جزيل الشكر والتقدير , وأرى لزاماً علي أن أتقدم بالشكر والإمتنان إلى **عمادة كلية التربية \جامعة ديالى** , وإلى **الدكتور عمار أحمد سلطان** رئيس قسم علوم الحياة لتعاونه اللامحدود وتواضعه الدائم وأروع ما أعبر به عن إعتزازي وإمتناني **لهيئة تدريس قسم علوم الحياة** لرعايتهم لطلبة الدراسات العليا وأخص بالذكر **الدكتور الفاضل تلفان عناد احمد المهداوي** لتوجيهه الدائم وتقديمه النصائح العلمية القيمة واراءه السديدة كذلك أوجه شكري وتقديري وإمتناني **للدكتورة الفاضلة نغم ياسين** على تعاونها لإتمام بعض ادوات البحث وتوجيهاتها العلمية والعملية كما أتقدم بالشكر الجزيل والثناء الجميل **إلى الدكتور مثنى ابراهيم المهداوي** لما قدمه من تسهيلات ودعم ومساعدة لإنجاز البحث كما أود ان أشكر الأستاذ **مهند أوهيب** والأستاذ **لؤي قاسم** والسيدة **وسن عبداللطيف** .كذلك أوجه شكري **لعمادة كلية الطب البيطري \جامعة ديالى** وأولهم **الدكتور عمار اسماعيل جبار** لتوضيحه كيفية العمل على بعض الأجهزة المختبرية كما أشكر **الدكتور خضيرعبدالرحمن كلية الطب البيطري \جامعة ديالى** لتوجيهاته العلمية ومساعدته المتواصلة ولايفوتني أن أشكر جميع زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا وبكل تقدير ومودة وإحترام أتوجه بشكري لهم .

فاطمة

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى التعرف على تأثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للرئتين والكلى في الفئران السويسرية (*Mus musculus*). اذ يعد عقار الريبافيرين من العقاقير النيوكليوسيدية المصنعة ذات النشاط المضاد للفيروسات .

شملت الدراسة إستخدام 48 فأراً وزعت الى سبعة مجموعات ، و وضعت حيوانات كل مجموعة في قفص مستقل وكانت كالتالي : المجموعة الاولى ضمت مجموعة السيطرة و حقنت بالماء المقطر فقط لمدة 30 يوماً و 45 يوماً و احتوت على 12 فأر , والمجموعة الثانية و والثالثة والرابعة هي مجاميع تجريبية احتوت على 6 فئران لكل مجموعة , تم حقن حيوانات المجاميع الثلاث بعقار الريبافيرين داخل الصفاق بتركيز (100، 200، 300) ملغم من عقار الريبافيرين \كغم من وزن الجسم وبواقع تركيز واحد لكل مجموعة ولمدة 30 يوماً ، بينما حقنت المجموعة التجريبية الخامسة والسادسة والسابعة وهي مجاميع تجريبية ايضا إحتوت على 6 فئران لكل مجموعة, داخل الصفاق بالتراكيز ذاتها وبواقع تركيز واحد لكل مجموعة يوميا ولمدة 45 يوماً. في اليوم الاخير تمت التضحية بالحيوانات المعاملة وتم إستئصال الكلى والرئتين منها ومن ثم تهيئة المقاطع النسجية الخاصة بها .

بينت النتائج المستحصلة من هذه الدراسة أن جميع مجاميع الحيوانات التي عوملت بالريبافيرين ظهرت فيها تغيرات نسجية مرضية في الرئتين تمثلت بإنفصال وتنكس خلايا الطبقة الظهارية المبطنة للقصبات والقصيبات وتفجي وظهور وذمة رئوية وإحتقان ونزف دموي وارتشاح وتجمع خلايا التهابية في الأماكن المتضررة، وكذلك تم ملاحظة حصول تغير سمك الحواجز السنخية أدى إلى تغيير معدل اقطار الأسناخ في مقاطع وتوسع في مقاطع نسيجية اخرى وحسب

شدة التركيز ومدة التعرض , حيث بلغت اقطار الأسناخ في المجاميع التجريبية المحقونة لمدة 30 يوماً (34.41، 45.91،50.1) مايكرومتر؛ بينما تأثرت الأقطار بشكل أكبر في المجاميع التجريبية المحقونة لمدة 45 يوماً وبالتراكيز نفسها وبلغت (30.66، 55.2، 60.1) مايكرومتر على التوالي .

كذلك لوحظ تغيرات نسجية مرضية في الكلى تميزت بموت وتورم وإنتفاخ الخلايا الظهارية في النبيبات الملتوية الدانية والقاصية، وتغيرات التهابية وتكون خثرة وتضخم وإحتقان في أغلب الاوعية الدموية.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية تأثير العقار بشكل خاص على معدلات أقطار الكبيبات حيث تباينت المعدلات بين التراكيز الثلاث ومدة المعاملة (42.08، 31.66،29.25) مايكرومتر للمدة 30 يوماً , بينما بلغت الأقطار (48.33، 28.75 ,18.75) للمدة 45 يوماً وإنعكس هذا التغير بالأقطار على معدل مساحة فسحة بومان ولنفس التراكيز ولمدة 30 و45 يوماً حيث بلغ (8.33 ، 16.25، 20.83) (5، 17.91، 19.58) مايكرومتر على التوالي.

أوضحت نتائج الدراسة أيضاً تأثر أوزان الحيوانات المعاملة بالعقار وبالتراكيز المذكورة سابقاً حيث انخفضت معدلات أوزان حيوانات المجاميع التجريبية جميعا وتأثر هذا الإنخفاض بزيادة التراكيز ومدة التعرض إذ بلغ معدل أوزان الحيوانت المحقونة لمدة 30 يوماً (19.50،19.83 , 14.50) غرام على التوالي؛ بينما بلغ معدل أوزان الحيوانات المحقونة لمدة 45 يوماً (18.83، 17.66، 13.66) غرام على التوالي.

المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	I
المحتويـات	III
قائمة الاشكال	IX
قائمة الجداول	XII
قائمة المختصرات	XIII
قائمة المصطلحات	XVII
الفصل الأول	
المقدمــة	1
الفصل الثاني	
إستعراض المراجع	9
2-1 إلتهاب الكبد الفيروسي HCV	9
2-2 لمحة تأريخية عن عقار الريبافيرين Ribavirin	11
2-3 الريبافيرين Ribavirin	15
2-4 الإمتصاص والتوزيع والطرح	18
2-5 دراسات عن الريبافيرين	19
2-6 الآثار الجانبية	24

الموضوع	رقم الصفحة
2-7 الية عمل الريبافيرين	26
2-7-1 تثبيط أنزيم البلمرة	27
2-7-2 RNA Mutagenesis (error catastrophe)	27
2-7-3 تثبيط أنزيم Inosine monophosphate dehydrogenase	28
2-7-4 الية التعديل المناعي (التلطيف المناعي)	29
2-8 الرئتان	30
2-8-1القصبات	32
2-8-2 القصيبات	34
2-8-3 القصيبات التنفسية	35
2-8-4 القنوات السنخية	35
2-8-5 الردهات والأكياس السنخية	35
2-8-6 الأسناخ	36
2-8-6-1 الخلايا السنخية الحرشفية	36
2-8-6-2 الخلايا السنخية الكبيرة	36
2-8-6-3 الخلايا البطانية	37

الموضوع	رقم الصفحة
2-8-6-4 البلعم الكبير الرئوي او الخلايا الغبارية	37
2-8-7 التجهيز الدموي للرئتين	37
2-9 الكلية	38
2-4-1 الوصف الشكليائي والنسجي للكلية	38
2-9-1 الوحدة الكلوية (الكلـيـون) (Nephron)	40
2-9-1-1 الجسيمة الكلوية الكبيبة	41
2-9-1-2 النبيب الملتوي الداني	42
2-9-1-3 عروة هنلي	43
2-9-1-4 النبيب الملتوي القاصي	44
2-9-1-5 النبيبات والقنوات الجامعة	44
2-9-2 وظائف الكلية	45
2-9-الدورة الدموية في الكلية	47
الفصل الثالث	
المواد وطرائق العمل	49
3-1 الأجهزة والأدوات المستعملة	49
3-2 المواد الكيميائية المستعملة	50
3-3 المحاليل المثبتة والصبغات المستعملة	51
3-3-1 المثبتات والمحاليل	51

الموضوع	رقم الصفحة
3-3-1-1 مثبت الفورمالين 10%	51
3-3-1-2 آح ماير	51
3-3-2 الملونات	51
3-3-2-1 صبغة الهيماتوكسلين هارس	51
3-3-3-2 صبغة الأيوسين	52
3-4 طرائق العمل	52
3-4-1 العقار المستخدم وطريقة تحضيره	52
3-4-2 تهيئة الحيوانات	53
3-4-3 مجاميع الحيوانات	54
3-5 دراسة التغيرات السلوكية	55
3-6 دراسة التغيرات المرضية العيانية	56
3-7 تخدير الحيوانات	56
3-8 تشريح الحيوانات	56
3-9 تحضير المقاطع النسجية	56
3-9-1 التثبيت	57
3-9-2 الغسل	57
3-9-3 الأنكاز (التجفيف)	57

الموضوع	رقم الصفحة
3-9-4 الترويق	57
3-9-5 الأرتشاح (التشريب)	57
3-9-6 الطمر وعمل القوالب	57
3-9-7 التشذيب والتقطيع	57
3-9-8 التلوين	58
3-9-9 التحميل (الإرساء)	58
3-9-10 الفحص المجهري	59
3-9-11 التصوير المجهري	60
الفصل الرابع	
النتائج	61
4-1 التغيرات السلوكية والعيانية	61
4-1-1 التغيرات السلوكية	61
4-1-2 التغيرات العيانية	62
4-2 الوصف الشكليائي والتركيب النسجي للكلية في مجموعة السيطرة	64
4-3 التغيرات النسجية المرضية للكلى في المجموعات المعالجة بعقار الريبافيرين	68
4-3-1 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة المعاملة بتركيز 100ملغم \ كغم	68
4-3-2 التغيرات النسجية المرضية للمجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم	74
4-3-3 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم	83

الموضوع	رقم الصفحة
4-4الوصف الشكليائي والتركيب النسجي للرئتين في مجموعة السيطرة	90
4-5 التغيرات النسجية المرضية للرئتين في المجموعات المعالجة بعقار الريبافيرين	93
4-5-1 التغيرات النسجية المرضية للفئران المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم	93
4-5-2 التغيرات النسجية المرضية للفئران المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم	98
4-5-3 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم	102
الفصل الخامس	
5 المناقشة	110
5-1 التغيرات السلوكية	110
5-2 التغيرات العيانية	112
5-3 تاثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للكلية	114
5-4 تاثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للرئتان	121
الإستنتاجات والتوصيات	
الإستنتاجات	127
التوصيات	128
المصادر العربية	129
المصادر الاجنبية	130

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
1-2	يوضح الصيغة البنائية للريبافيرين والكوانوسين	15
2-2	يوضح اليآت عمل الريبافيرين	29
3-2	مقطع مستعرض في رئة الانسان	31
4-2	مقطع مستعرض في كلية الانسان	39
1-4	يوضح التغيرات السلوكية للحيوانات (أ) نفش الشعر (ب) خمول وانزواء الحيوانات في احد جوانب القفص	62
2-4	يوضح تغير لون الاذن في المجموعة التجريبية المعاملة بعقار الريبافيرين	63
3-4	تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل أوزان الفئران المعاملة	64
4-4	مقطع يوضح موقع الكليتين والرئتن في الفأر الابيض البالغ	65
5-4	مقطع مستعرض في كلية الفئران البيض لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر يوضح منطقة القشرة	67
6-4	مقطع مستعرض في كلية الفئران البيض لمجموعة السيطرة المعاملة بالماء مقطر يوضح منطقة اللب في الكلية	67
7-4	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	69
8-4	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	70
9-4	تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل قطر الكبيبة في جميع الفئران المعاملة	70
10-4	تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل قطر فسحة بومان في جميع الفئران المعاملة	71
(11-4)	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	71

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
4-12	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	72
4-13	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	74
4-14	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	75
4-15	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	75
4-16	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	76
4-17	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	76
4-18	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	77
4-19	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	77
4-20	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	80
4-21	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	80
4-22	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	81
4-23	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	81
4-24	مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	82

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
4-25	مقطع مستعرض في رئة فأر مجموعة السيطرة يوضح القصيبات التنفسية	83
4-26	مقطع مستعرض في رئة فئران مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر يوضح القصبة الهوائية والقصيبات	84
4-27	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	86
4-28	تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل أقطار الأسناخ في الفئران المعاملة	86
4-29	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	87
4-30	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	87
4-31	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	88
4-32	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	90
4-33	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	90
4-34	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	91
4-35	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً	91
4-36	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	94
4-37	مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً	95

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
4-38	**مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً**	**95**
4-39	**مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً**	**96**
4-40	**مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً**	**97**

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
(3-1)	الأدوات المستخدمة في الدراسة الحالية	**48**
(3-2)	المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة الحالية	**49**

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح	المعنى
HCV	Hepatitis C Virus	التهاب الكبد الفيروسي نوع C
IFN-α	Interferon-α	انترفيرون-الفا
RNA	Ribonucleic acid	الحمض النووي الرايبي
m RNA	Messenger Ribonucleic acid	الحمض الرايبي المرسل
DNA	Deoxyribonucleic acid	الحمض النووي الرايبي منقوص الاوكسجين
ALT	Alanine aminotransferase	ناقلات الامين الانين
FDA	The United States Food and Drug Administration	منظمة الغذاء والدواء الأمريكية
DAA	Direct-Acting Antiviral	العلاجات المباشرة المضادة للفيروسات
MPDH	Inosine monophosphate dehydrogenase	اينوسين احادي الفوسفات ديهايدروجينيز
CNTs	Concentrative Nucleoside Transporters	ناقلات النيوكليوسيد المعتمدة على الصوديوم
ENTs	Equilibrative Nucleoside Transporter	ناقلات النيوكليوسيدات غير المعتمدة على الصوديوم
XTP	Xanthosine 5'-triphosphate	زانثين - 5 - أحادي الفوسفات
GTP	Guanosine triphosphate	ثلاثي فوسفات الغوانوسين
L	Lung	الرئة
BR	Bronchi	القصبات
BRO	Bronchioles	القصيبات
R	Respiratory Bronchioles	القصيبات التنفسية

المختصر	المصطلح	المعنى
AD	Alveolar Duct	القنوات السنخية
AS	Alveolar Sacs	الاكياس السنخية
AL	Alveoli	الاسناخ
P	Pleura	الجنب
TP1	Alveolar cell type I	خلايا النوع الاول
TP2	Pneumocytes type II	خلايا النوع الثاني
IS	Interalveolar septum	حاجز بين سنحني
G	Glomerulus	الكبيبة
B	Boman’s capsule	محفظة بومان
PT	proximal convolted tubule	الانبوب الملتوي الداني
DCT	Distal convoluted tubule	الانبوب الملتوي القاصي
CD	Collicting tubules	الأنابيب الجامعة
JC	Jnxtaglomerular Cells	خلايا جار الكبيبة
BS	Bowman ’s space	فسحة بومان
TL	Thick descending limb	الذراع الصاعد السميك
THL	Thin descending limb	الذراع النازل النحيف
E	Edema	وذمة
HY	Hypoplasia	نقص التنسج

المختصر	المصطلح	المعنى
N	Necrosis	تنخر
CO	Congestion	إحتقان وعائي
TH	Thickening	تغلظ
S	Swelling	تورم
V	Vaculation	تفجي
DT	Damaged	تحطم الخلايا
SB	separation Basement membrane	إنفصال خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي
F	Fibrosis	تليف
DC	Decrease Cell size	صغر حجم الخلية
A	Infiltration of inflammatory cells	إرتشاح خلايا التهابية
HN	Hypertrophy Nucleus	تغلظ نوى الخلايا
H	Hemorhage	نزف
SG	Shrinking Glomerulus	انكماش الكبيبة
CI	Cilia	الاهداب
DN	Death nucleus	موت أو تحلل النوى
ML	Mucosa Layer	الغشاء المخاطي
C	Cartilage	الغضروف
M	Muscle	الطبقة العضلية

المختصر	المصطلح	المعنى
SM	Sub Mucosa	طبقة تحت المخاطية
GB	Blood clot	خثرة دموية
TV	transport of vesicles	حويصلات النقل
TB	thick bronchi	سمك جدار القصيبات
TC	thick Alveolar Duct	سمك جدار القناة السنخية
TA	thick alveoli	سمك جدار الأسناخ
SE	separation Epithelial cell	إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية
EA	Expansion Alveoli	توسع الأسناخ
EC	Expansion Alveoli Duct	توسع القناة السنخية
TM	thick Muscle	في الطبقة العضلية للقصيبات تثخن

قائمة المصطلحات

المصطلح	المعنى
Ribavirin	ريبافيرين
Ribavirin–triphosphate	ريبافيرين ثلاثي الفوسفات
Hemolytic anemia	فقر الدم الانحلالي
lethal mutagenesis	طفرات مميتة
Protease Inhibitors	مثبطات البروتيز
Liver Cirrhosis	تليف الكبد
Hepatocellular carcinoma	سرطان الكبد
Viral genome	جينوم الفيروس
Polymerase Inhibition	تثبيط انزيم البلمرة
error catastrophe	الخطأ الكارثي
Immunomodulation	التحوير المناعي
Respiratory System	الجهاز التنفسي
Lungs	رئتين
Bronchopuimonary Segments	القطع القصبية الرئوية
Hilum	النقير
Extrapulmonary Bronchi	القصبات الخارج رئوية
Intrapulmonary Bronchi	القصبات الداخل الرئوية
Tunica Mucosa	الغلالة المخاطية
Submucosa Tunica	الغلالة تحت المخاطية
cartilage Tunica	الغلالة الغضروفية
Tunica Adventitia	الغلالة البرانية

المعنى	المصطلح
النسيج الخلالي	Interstitial tissue
وغدد مخاطية	Mucous gland
وغدد مختلطة	mixed gland
عضلية مخاطية	Muscularis mucosa
طيات الطبقة المخاطية	Mucus folds
بنسيج ظهاري عمودي بسيط مهدب	Simple ciliated columnar epithelium tissue
بنسيج ضام	Connective tissue
نسيج ظهاري مطبق عمودي كاذب مهدب	Pseudostratified ciliated columnar epithelium
خلايا كأسية	Goblet cell
نسيج ضام ليفي	Fibrous connective tissue
خلايا كلار	Clara cells
الخلايا الغبارية	Dust cell
خلايا النوع الاول(الخلايا الحرشفية)	Alveolar cell type I
خلايا النوع الثانية	Pneumocytes type II
الخلايا البطانية	Endothelium
الكلية	Kidney
نبيبات كلوية	Renal tubules
الوحدة الكلوية (الكلـيـون)	Nephron
جسيمة كلوية	Renal corpuscle
محفظة كلوية	Renal capsule
نسيج ضام ليفي كثيف)	Dense fibrous connective tissue

المعنى	المصطلح
نسيج ظهاري بسيط	Simple epithelial tissue
المسارات الحيوية	Biosynthetic pathways
إلتهاب الكبيبات المساريقي	Mesangioproliferative glomerulonephritis
إلتهاب الكبيبات الغشائي	Membranoproliferative glomerulonephritis
نوبات إكتئابية	Depressive episodes
قلة شرب الماء	Hypodipsia
قلة الشهية للطعام	Anorexia
خمول	Apathy
تمزق	Disruption
ضيق التنفس	Tachypnea
الغدة الادرنالية	Adrenal gland
الخلايا المسراقية	mesangial cell
العقاقير المضادة للإلتهابات	Anti-Inflammatory drugs

الفصل الأول
المـقـدمــة

المقدمة

يعد إلتهاب الكبدي الفيروسي من أهم مشاكل الصحة العامة في جميع أنحاء العالم ، وهو مسؤول عن نسبة كبيرة من الأمراض والوفيات الناتجة عن أمراض الكبد ، ومن الأسباب الشائعة لإلتهاب الكبد هي الإصابة الفايروسية والتأثيرات الجانبية لبعض العقاقير الموصوفة والجرعات الزائدة من العقاقير (**Lavanchy، 2011**).

اذ تعرض الإنسان في الآونة الأخيرة إلى العديد من المُمرضات والملوثات والمواد الكيميائية المختلفة ، كأن تكون مواد مضافة للطعام أو عقاقير أستخدمت لمعالجة مرض معين، و يمكن أن تكون لهذه العقاقير أصول مختلفة إستحصلت وصنعت منها ، فهي إما مواد كيميائية ذات أصل طبيعي تم الحصول عليها من النباتات Plants أو الفطريات Fungi أو من الكائنات الحية الدقيقة Microorganisms أو أن هذه الأدوية اوالعقاقير هي نظائر المواد الكيميائية الموجودة طبيعياً في المسارات الحيويةBiosynthetic pathways وتشمل هذه النظائر المركبات الوسيطة والمنتجات النهائية لهذه المسارات (Brody,2016). ومن هذه العقاقير عقار الريبافيرين Ribavirin و هو نيوكليوسيد مصنع يناظر في تركيبه الكوانوسين Guanosine، مع تعديل في القاعدة وسكر دي ريبوز d-ribose sugar ، و كلاهما ضروري لنشاطه المضاد للفيروسات. ويحتوي الريبافيرين على ثلاثة أشكال أيضية أحادية وثنائية وثلاثية الفوسفات فعالة ضد العديد من فيروسات الحمض النووي الريبي RNA والحمض النووي منقوص الاوكسجين DNA (**Acosta** و **Flexner، 2011**).

ويعد الريبافرين مثبطا فعالا لنشاط إنزيم نازع أحادي فوسفات الإينوسين Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPD) الذي يحفز تحويل الإينوسينات Inosinate إلى

الزانثيلات Xanthylate وتم إكتشافه عن طريق توليف نظائر المركبات المشاركة في مسارات التخليق الحيوي Pathways of nucleotide bio-synthesis (**Montero وآخرون ، 1995**) .

قام الباحثون جوزيف Joseph T ، وفيتكوفسكي Witkowski ورولاند روبنز Robins Roland بتوليف المركب عام 1970 وتم الإبلاغ عن النشاط المضاد للفيروسات في 1972، وحصلت الموافقة على إستخدامه بشكل رذاذ للإستنشاق لعلاج عدوى الفيروس التنفسي في الأطفال في منتصف الثمانينات قبل إكتشاف فيروس إلتهاب الكبد الفيروسي نوع C (HCV) Hepatitis C virus في 1998 وتمت الموافقة على إستخدام الريبافيرين لعلاج هذه العدوى بمزجه مع الإنترفيرون ألفا Interferon_alpha، وبعد ثلاثة عقود من إكتشافه سمح لعقار الريبافيرين بتحديد موقعه في تاريخ الطب (**Lau وآخرون، 2002**) .

إن عقار الريبافيرين له خصائص بيولوجية متعددة موآتية لعلاج الأمراض الفيروسية يمكن أن تمنع بشكل مباشر تكرار العديد من فيروسات الحمض النووي منقوص الاوكسجين والحمض النووي الرايبي. وفي الآونة الأخيرة، أظهرت الدراسات إنه يمكن أيضاً أن يعمل كمعدل للمناعة ، وبالتالي يعزز مناعة الخلايا التائية (T-Cell) . (Robert وآخرون، 2000) وتعد المركبات النيوكليوسيدية من الفئات المهمة في علاج مختلف الأمراض الفيروسية، وعادة تكون هذه المركبات عقاقير أولية يجب تحويلها إلى الشكل النشط لممارسة نشاطها المضاد للفيروسات و تنشط هذه المركبات من قبل المضيف (الجسم الحي الذي يستقبل هذه المركبات) بواسطة الأنزيمات الأيضية البيورينية أو البيرمدينيةPurine or pyrimidine metabolic enzymes (**Parker ، 2005**).

وبذلك يمكن إستخدام نظائر النيوكليوسيدات والنوكليوتيدات في الأدوية العلاجية التي تشمل مجموعة من المنتجات المضادة للفيروسات المستخدمة لمنع تكاثر الفيروس في الخلايا المصابة ، بعد أن تتم فسفرتها تصبح مشابهة بما يكفي لتندمج في خيوط الحمض النووي DNA أو RNA ويمكنها أن تعمل على إنهاء السلسلة وتوقف إستطالتها وهي ليست خاصة بالحمض النووي الفيروسي فهي تؤثر أيضاً على الحمض النووي للميتوكوندريا (**Golan** و **Tashjian**، **2014**).

عادة ما يشار إلى الريبافيرين في علاج العديد من الإصابات الفيروسية بشكل عام وللمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد بشكل خاص ومنها علاج إلتهاب الكبد الفيروسي نوع HCV C (Ahrens وآخرون، 2014) ، وكذلك يشار له في علاج الإصابات الفيروسية العائدة لعائلة Flafiviridae وهي عائلة فيروسية يكون الحمض النووي لفيروسات الأجناس التابعة لها أحادي الشريطsingle–stranded وتسبب إنتشاراً واسعاً للفيروسات التي تنتقل عن طريق البعوض والقراد ومن الأجناس التابعة لهذه العائلة الفيروسية والمعالجة بواسطة الريبافيرين، الحمى النزفية Hemorrhgic fever، والحمى الصفراء Yellow fever ، وإلتهاب الكبد الفيروسي HCV C (Kronen، 2008) (Holbrook، 2017).

إن الآثار السمية للريبافيرين قد تم توثيقها في العديد من البحوث العلمية اذ لوحظ أن المعاملة بعقار الريبافرين ينشأ عنها مجموعة متنوعة من الأضرار في الإنسان والحيوانات ، مثل أضراره على الجهاز التنفسي (**1984**, واخرون **Light** ؛ **Kronen,2008**) وأضراره على التركيب النسجي والوظيفي للظهارة الأنفية في الإنسان Nasal epithelium والقصبة الهوائية للقرود (**Han وآخرون**، **1990** ؛ **Nelsen,1975** و **Lindsay**).

ويسبب عقار الريبافرين أيضاً إعتلالاً كلوياً بالإضافة إلى إعتلال الكبيبات المرتبط بإلتهاب الكبد الفيروسي نوع HCV C وإلتهاب الكبيبات المسراقي Mesangioproliferative glomerulonephritis وإلتهاب الكبيبات الغشائي MPGN Membranoproliferative glomerulonephritis

(**Sabry وآخرون، 2002**) ويتسبب أيضاً بتأثيرات على الجهاز التناسلي الذكري في الجرذ الأبيض (**Batool و Farzana، 2013**) , بينما درس **Moeen-Ud-Din وآخرون (2016)** تأثيره على الجهاز التناسلي الأنثوي في الجرذ الأبيض ودرسوا أيضاً تأثيره المضاد لتكاثر الخلايا اللمفاوية Lymphocytes وفرط الحساسية Hypersensitivity (**Milicevic وآخرون، 2003**) . وفي دراسة أخرى أشار **Ferm وآخرون، (1978)** إلى أن الريبافيرين يسبب تشوهات عظم القحف والأطراف في الجرذ وفئران هامستر.

بالإضافة إلى هذه الحالات، فإنه يسبب أيضاً تثبيط تخليق الحمض النووي DNA وموت الخلايا المتنخرة في الفئران (**Kochhar وآخرون، 1980**) وكذلك ذكر إنه يسبب سمية لخلايا نقي العظم في القرود وبذلك يحفز على فقر الدم الذي يعتمد على الجرعة المعطاة وكذلك يسبب تضخم خلايا النواء Megakaryocyte (**Cosgriff وآخرون، 1984**) .في المرضى الذين يعالجون برذاذ الريبافرين نتج عنه آثار سلبية وهي حدوث بحة في الصوت ، ووجع الصدر ، وتفاقم حالة الجهاز التنفسي ، والإلتهاب الرئوي الجرثومي وتدهور وظائف الرئة (**AMA Drug evaluations، 1993**) .

ومن المعروف أن العقاقير تحفز أنواعا عديدة من التأثيرات الجانبية في مختلف أعضاء الجسم ومن أجل حماية الأعضاء من التلف والدمار الناجم عن العلاجات بالعقاقير فإن دراسة هذه الآثار مهمة للغاية فالبيانات المستحصلة من الدراسات قد فتحت آفاقاً جديدة لإعادة بعض المفاهيم الخاصة بالمركبات الكيميائية الداخلة في تركيب العقاقير من خلال دراسة التغييرات النسجية التي تطرأ على أنسجة الأعضاء بعد تناول هذه العقاقير (**Altaf وآخرون، 2015**).

ومما لاشك فيه أن الكلية Kidney هي أحدى الأعضاء المهمة المعرضة للتفاعلات الدوائية التي يمكن أن تضعف تركيبها ووظائفها حيث أن الكلى في الفقريات تلعب دوراً حساساً في إقتصاديات الجسم، وفشل هذا العضو يعني الموت، وأن الكلى تقوم بالعديد من الوظائف التنظيمية والإخراجية Regulatory and Excretory functions الأساسية ويشمل عملها في إزالة العديد من المواد الضارة التي تتناولها الحيوانات عن قصد أو من دون دراية أثناء الأكل أو الشرب أو التنفس ، والحفاظ على التوازن بين الحوامض والقواعد وتنظيم الألكتروليتات والتخلص من الفضلات النيتروجينية وإزالة العقاقير (**Aronson, 2007**). وهي مسؤولة أيضاً عن إنتاج المواد الكيميائية الحيوية الأساسية مثل الرينين Renin ، الإريثروبويتين Erythropoietin وإعادة امتصاص الكلوكوز Glucose والماء Water والأحماض الأمينية Amino acids (**Rahavendra و Vidya، 2013**).

وقد يلفت الإنتباه الطريقة التي تقوم بها الكلى بوظائفها , حيث أن هذه الأعضاء الصغيرة التي لا تمثل أكثر من 0.5% من كتلة الجسم في الإنسان كمثال على ذلك، فانها تستقبل حوالي 25% من مجموع الضخ الكلي للقلب، حيث يصل حوالي إلى 2000 لتر من الدم في اليوم الواحد، وتدخل هذه الكمية من الدم إلى داخل التراكيب النبيبية والتي تعرف بالوحدات الكلوية (النفرونات) و

يصل عددها تقريبا إلى مليوني وحدة كلوية في كليتي الإنسان وكل واحدة منها تعد وحدة إخراجية تتألف من مرشح يعمل بالضغط الكبيبي (**Kent** و **Carr**، **2001**).

والكلية كعضو أساسي في جهاز الإخراج يتعامل مع العقاقير والكيماويات والمنتجات المحورة الحيوية يكون عرضة لسمية هذه المواد وهذا يستدعي أن يتم تقييمها بشكلٍ مستمر أثناء العلاج بالعقاقير لحمايتها من السمية المحتملة من الأدوية التي يتم إستقلابها أو إزالتها عن طريق الكليتين (**Doogue** و **Doogue**، **2001**).

تعد الرئتان من أكبر الأعضاء الداخلية في الجسم ونظراً للأهمية الوظيفية التي تتميز بها كعضو مهم يؤدي الوظائف الحيوية في الجسم وبالإضافة إلى كونها المسؤولة عن التبادل الغازي في الجسم وإنتاج وإزالة العديد من المواد مثل الهستامين (**Roberts**، **2000**).

وتعد الرئتان من الاعضاء التي تكون على إتصال مباشر مع الكائنات الحية الدقيقة والسموم والملوثات في البيئة الخارجية وأنها من أكثر الأعضاء حيوية في الجسم وأكثرها عرضة للأمراض ، فأمراض الرئة المزمنة مثل التليف وإنتفاخ الرئة ومرض الإنسداد الرئوي المزمن قد أصبحت مشكلة متزايدة في مجال الطب وهذه التغيرات في تركيب الرئتين تقلل من كفاءة التبادل الغازي بين الأسناخ والدم، وإن كل شخص يتنفس يكون عرضة للعديد من العوامل المعدية مثل الفايروسات التي تكون متواجدة في الهواء . إن الخيارات العلاجية لمنع أو لتقليل تدهور الأنسجة وإعادة التنظيم قليلة جداً، لذلك لابد من معرفة التركيب الكيميائي والجرع المناسبة للعقار والتأثيرات الجانبية الذي يحدثها العقار على بقية الأنسجة.

هنالك العديد من العقاقير تسبب إعتلال الجهاز التنفسي لسبب غير معروف (**Camus,2004 و Rosenow ؛ Flieder,2004 و Travis**). ولتقليل الأمراضية الناجمة عن الأمراض التنفسية التي تسببها العقاقير يجب ان نكون على معرفة بالتأثيرات الجانبية التي تسببها تلك الأدوية وخصوصاً التغيرات النسجية في التركيب العام للرئتين لذلك لابد من معرفة التركيب النسجي للرئتين. إن الرئتين هما عبارة عن تركيبان مزدوجان يقعان في التجويف الصدري (**Roberts، 2000**) تتكون كل واحدة منها من القصبات داخل الرئة، والقصيبات Bronchioles التي تكون بشكل أنبوب مطمور في نسيج ضام (**Abdel-Salam وآخرون، 2015**).

بينما القصيبات التنفسية Respiratory bronchioles تكون بطانتها مستمرة مع بطانة الأسناخ والتي تفتح في تجويفها وهذه القصيبات التنفسية تنتهي بقناة مخروطية تسمى القناة السنخية، والتي تفتح في جدارها عدد كبير من الأسناخ الهوائية المفردة أو الأكياس السنخية (**إبراهيم ,2017**).

الهدف من الدراسة :

بالنظر إلى أهمية هذا النظام العلاجي الذي يصعب تحمله بسبب أعراضه الجانبية وطول فترة استخدامه , وبما أن الكلى والرئتان عضوان معقدان ومهمان لإدامة الحياة فقد صممت هذه الدراسة لتقييم مدى التأثير السمي لعقار الريبافيرين على التركيب النسجي لهذين العضوين في الفأر الأبيض، لذلك تشتمل الدراسة الحالية على الأهداف الآتية :

1- التعرف على التركيب النسجي للكلى والرئتين في الفئران البيض السويسرية من نوع (*Mus musculus*).

2- تقييم تأثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للرئتين في الفئران البيض السويسرية من نوع (*Mus musculus*).

3- معرفة تأثير عقار الريبافرين على التركيب النسجي للكليتين في الفئران البيض السويسريةمن نوع (*Mus musculus*).

4- دراسة التغيرات السلوكية والعيانية للفئران المعاملة بعقار الريبافرين.

الفصل الثاني
إستعراض المراجع

إستعراض المراجع

2-1 إلتهاب الكبد الفيروسي HCV

لا تزال عدوى فيروس إلتهاب الكبدي الفيروسي نوع HCV C Hepatitiis C virus مثل مشكلة رئيسية في مجال الصحة العامة في جميع أنحاء العالم منذ التعرف عليها لأول مرة في عام 1989 وحتى الآنَّ . ففي البداية كانت عدوى هذا المرض تظهر بعد عمليات نقل الدم لاسيما في البلدان النامية وبسبب إزدياد تعاطي المخدرات أصبحت عدوى HCV تشكل المشكلة الصحية رقم واحد في البلدان المتقدمة أيضاً اذ يقدر عدد المصابين بإلتهاب الكبد الفيروسي بحوالي 71 مليون شخص، ويعاني عدد كبير منهم من تليف الكبد Cirrhosis أو سرطان الكبد Hepatocellular carcinoma (**WHO، 2015**)(**Abdelwahab و Ahmad، 2016**)

يعد فيروس إلتهاب الكبد الفيروسي أحد أسباب الإصابة بتليف الكبد وسرطان الكبد الخلوي Hepatocellular carcinoma وفق ما أشارت إليه منظمة الصحة العالمية (**Abdelwahab و Ahmad، 2016**) .

نصف المرضى المصابين بالمرض يعيشون في قارة آسيا والتي تعتبر من أكثر المناطق تضرراً منه تليها مناطق وسط أفريقيا ، وتشير التقديرات إلى أن أمراض الكبد المرتبطة بإلتهاب الكبد الفيروسي هي السبب في وفاة حوالي 50,000 شخص يموتون كل عام (**Lozano وآخرون، 2010**) (**Hanafiah وآخرون، 2013**)

تم تصنيف إلتهاب الكبد الفيروسي إلى عدة طرز جينية رئيسية وداخل كل نمط وراثي توجد عدة أنواع فرعية ويعد النمط الوراثي الاول GT1b هو النمط السائد (**Sievert وآخرون، 2011**) وهي حسب منظمة الصحة العالمية (**WHO، 2016**)

1- فيروس إلتهاب الكبد **A** (HAV)

2- فيروس إلتهاب الكبد**B** (HBV)

3- فيروس إلتهاب الكبد **D** (HDV)

4- فيروس إلتهاب الكبد**E** (HEV)

5- فيروس إلتهاب الكبد **C** (HCV) يحتوي على سبعة أنماط جينية: (**AASLD, 2017**)

- HCV النمط الجيني a1 لايسبب تليف no cirrhosis
- HCV النمط الجيني a1 يسبب تليف الكبد with cirrhosis
- HCV النمط الجيني b1 لا يسبب تليف no cirrhosis
- HCV النمط الجيني b1 يسبب تليف with cirrhosis
- HCV النمط الجيني 2 يسبب او لايسبب تليف with or without cirrhosis
- HCV النمط الجيني 3 يسبب تليف with cirrhosis
- HCV النمط الجيني 3 يسبب تليف no cirrhosis
- HCV النمط الجيني 4 يسبب او لايسبب تليف with and without cirrhosis
- HCV النمط الجيني 5 أو 6.

عند حدوث الإصابة بعدوى HCV تعمل الإستجابة المناعية الفطرية Innate immune response بشكل تفاعل منسق مع الخلايا القاتلة الطبيعية NK (Natural Killer cells)، والخلايا الشجيرية dendritic cells والانترفيرون ألفا (Interferon α IFN-α)، ثم يتم تحفيز الإستجابة المناعية المكتسبة Acquired immune response بشكل إستجابة مناعية بوساطة الأجسام المضادة Antibody-mediated immune response (ABIR) وإستجابة مناعية (خلوية) بوساطة الخلية

The cell-mediated immune response (CMIR)، حيث تكون كلتاهما مسؤولتان عن إزالة الإصابة بفيروس HCV في 15٪ من المرضى المصابين تقريباً ، وبما أن فيروس HCV يمتلك عدة اليآت للتهرب من هذه التفاعلات المناعية لذلك يتم إعطاء الأدوية لمنع تفاقم الفايروس ومن هذه العقاقير التي كثيراً ما إرتبطت بعلاج إلتهاب الكبد الفيروسي عقار الريبافيرين Ribavirin (**Abdelwahab و Ahmad، 2016**).

2-2 لمحة تأريخية عن عقار الريبافيرين Ribavirin

الريبافرين هو عقار ذو فعالية علاجية واسعة ضد العديد من الأمراض الناجمة عن الإصابات الفيروسية وهو من العقاقير التي دخلت في العديد من الأنظمة العلاجية المضادة لفيروس إلتهاب الكبد المزمن (HCV) المحاولة الأولى لإستخدامه كعلاج وحيد ضد عدوى إلتهاب الكبد الفيروسي كانت في أوائل التسعينات حيث أجريت دراسات تجريبية عديدة على خلفية ما أظهره عقار الريبافيرن من نشاط مضاد للفيروسات واسع النطاق، وذلك بتأثيره على الحمض النووي الرايبي RNA للفيروس .

إذ لوحظ تأثير عقار الريبافرين على فيروس هانتا Hantan virus تحديداً اذ تميز بإنخفاض ملحوظ في إنتاج الحمض الرايبي المرسل mRNA الخاص بالفيروس كذلك إنخفاض إنتاج البروتين الذي يعزى إلى الطفرات التي تحدث خلال عملية الإستنساخ Transcription، ممَّا أدى إلى ظهور mRNAs غير وظيفي ؛ اذ أظهر المرضى الذين عولجوا بحقن الريبافرين في حينها تحسنًا في مستويات ناقلة الألنين امين ALT Alanine aminotransferase في مصل الدم (ALT هي مؤشر لتضرر الكبد بالإلتهاب أو التليف و التغيير في مستوياتها يعني أن هناك إستجابة للعلاج) .

من ناحية أخرى لم يظهر تأثير يذكر لإستخدام هذا العقار على مستويات الحمض النووي الفيروسي HCV RNA لنفس المرضى ، ولم تكن هناك أي تطورات كبيرة أخرى في علاج إلتهاب الكبد نوع C إلى أن

تم مزج عقار الريبافيرين مع مضاد الفيروسات الانترفيرون ألفا والذي أحدث زيادة كبيرة في معدلات الإستجابة الفيروسية (**Ahn** و **Flamm**، **2014**) (**Mestrovic**، **2015**)

يمتلك عقار الريبافيرين فعالية مضادة للعديد من الفيروسات التي تنتمي لعائلات مختلفة حيث يمتلك خصائص علاجية متميزة تختلف في أهميتها حسب ظروف المرض ونوعية الفيروس و عد كابحا للفيروسات بسبب إمتلاكه عدة اليآت للعمل , اذ إستخدم الريبافرين لعلاج عدوى المتلازمة التنفسية الخلوية Respiratory Syncytial virus (RSV)، الإنفلونزا Influenza، الحصبة measles، فيروس الهربس البسيط Herpes virus، الحمى النزفية مع المتلازمة الكلوية Hemorrhagic fever with Renal syndrome وحمى لاسا Lassa fever (**Bausch وآخرون، 2010**).

يعود تاريخ إنتاج عقار الريبافيرين إلى عدة عقود خلت اذ تم تصنيعه لأول مرة في عام 1970 من قبل الباحثين في شركة International Chemical & Nuclear Corporation (ICN) الخاصة بالمستحضرات الدوائية والمعروفة اليوم بإسم فالينت الدولية للأدوية Valeant Pharmaceuticals، فقد كان للكيميائيين جوزيف Joseph T وزملائه Witkovski وRonald K و Robins دور رئيسي في توليف هذا المركب الذي أثبت فعاليته لعدة سنوات (**Sidwell وآخرون، 1972**).

وفي عام 1972 لوحظ أن لعقار الريبافيرين نشاطاً مضاداً للفيروسات من خلال التأثير على الحمض النووي للفيروس (DNA and RNA) دون الإشارة إلى تأثيراته الجانبية والتي كثيراً ما إرتبطت بفقر الدم الإنحلالي Hemolytic anemia (**Mestrovic**، **2015**).

بعد هذا الإكتشاف توجهت الجهود نحو إستخدام عقار الريبافيرين بشكل واسع بغية الإستفادة من خصائصه العلاجية بشكل أفضل حيث أظهرت الدراسات السابقة التي أجريت على العقار أن للريبافيرين فعالية لعلاج عدوى المتلازمة التنفسية الخلوية Respiratory Syncytial virus RSV لدى الأطفال وكان

هذا في عام 1986 حيث توصلت الدراسات الى أن للريبافيرين القابلية على التراكم بسرعة في الرئتين بتراكيز كافية لمنع فيروسRSV ، بعدها تمت موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية The United State Food and Drug Administration FDA على إستخدام عقار الريبافرين للعلاج ضد عدوى فايروس المتلازمة التنفسية (**Hall، 1983**) (**Turner وآخرون، 2014**) .

في عام 1998 تمت الموافقة على إستخدام الريبافيرين من قبل السلطات التنظيمية للولايات المتحدة الأمريكية United States Regulatory Authorities لعلاج إلتهاب الكبد الفايروسي نوع C بمزجه مع الانتروفيرون الفا Interferon α (الانتروفيرون الفا هو بروتين ينتج في الجسم من قبل خلايا الجهاز المناعي استجابه للعدوى الفايروسية لمهاجمة الفايروسات وتنظيم جهاز المناعة) (**Buti وآخرون، 1991**؛ **National Institute of Health Consensus، 1997**؛ **Higuchi وآخرون، 2002**) .

أظهر إستخدام عقار الريبافيرين ممزوجاً مع مضاد الفيروسات إنترفيرون ألفا (Interferon α IFN−α) فعالية علاجية جيدة لمرضى إلتهاب الكبد الفيروسي ، لكنه إرتبط كذلك بآثار جانبية كبيرة خصوصاً فقر الدم الإنحلالي Hemolytic anemia الذي ظهر في حوالي 50 ٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج (**Fried وآخرون، 2002**؛ **Takaki وآخرون، 2004** ؛ **Ferenci وآخرون، 2005**)

وقد أشار الباحث **Zeuzem وآخرون (1998)** إلى أن علاج المرضى الذين يعانون من إلتهاب الكبد المزمن C بالإنترفيرون ألفا IFN-α بمفرده يسبب إنخفاض أنزيمات Transaminases في مصل الدم ومستويات الحمض النووي الرايبي (HCV)، لكن الجمع بين IFN−a و Ribavirin له تاثيرا تآزريًا اكبر حيث أثبت ذلك من خلال قياس تسلسل تراكيز HCV RNA في مصل الدم بعد العلاج الذي اوضح حصول إضطراب Perturbation في التوازن بين إنتاج الفيروس وإزالته .

في عام 2001 تم إقتراح الجمع بين الريبافيرين وعقار Pegylated وهو شكل من اشكال الإنترفيرون ألفا (Interferon α IFN−α) ويمكن أن يعطى بشكل جرعات أسبوعية ولمرة واحدة تحت الجلد

ويشمل Pegylated interferon alfa-2a و Pegylated interferon alfa-2b عن طريق نظام علاجي قياسي ضد عدوى إلتهاب الكبد الفيروسي حيث أظهر هذا النظام زيادة في معدلات الإستجابة الفيروسية على الرغم من الآثار الجانبية التي تمثلت بالفترة الزمنية الطويلة للعلاج والسمية الكبيرة التي تمثلت بفقر الدم الإنحلالي .

أعتمد هذا النظام نظاما قياسيا لعلاج HCV لمدة 10 سنوات، و حتى عام 2011 كان هذا هو العلاج المعتمد ضد هذا الفيروس (**Manns وآخرون، 2001** ؛ **Hadziyannis وآخرون، 2004**).

في عام 2001، لاحظ الباحثون كريغ Craig وكاميرون Cameron وشين كروتي Shane Crotty وراؤول أندينو Raul Andino أثناء دراسة قاموا بها أن للريبافيرين نشاطاً مضاداً لفيروس شلل الأطفال وذلك من خلال إحداث طفرات مميتة Lethal mutagenesis في جينوم الفيروس والتي أعتبرت واحدة من اليآت عمله (**Mestrovic، 2015**) .

وشهد عام 2011 الموافقة على إستخدام عقار الريبافيرين في نظام علاجي مع إثنين من مثبطات البروتياز Protease Inhibitors (أما NS3 Telaprevir أو Boceprevir) و(هي أول جيل من العلاجات المباشرة المضادة للفيروسات Direct-Acting Antiviral [DAA] وظهر اثر الريبافيرين في نجاح هذا النهج في منع الإنتكاس بالفيروس Virological relapse (**Paeshuyse وآخرون، 2011**) (**Strader وآخرون، 2012**).

في الوقت الراهن وبعد ثلاثة عقود من إكتشافه لايزال عقار الريبافرين Ribavirin يظهر فائدته العلاجية ضد العديد من الفايروسات ومن الممكن أن يكون دواءاً واعداً مضاداً للسرطان إلا أن ذلك غير مثبت (**Teng وآخرون، 2014**) .

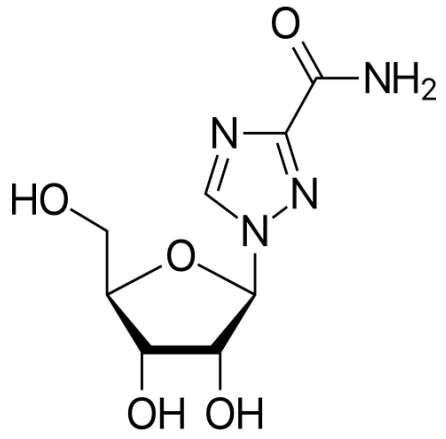
في عام 2013 تمت الموافقة من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA أيضاً على إستخدام عقار الريبافرين مع أدوية جديدة لها اثر في تقدم وتطور العلاجات المضادة لعدوى HCV وهذه الادوية هي Sofosbuvir و Simeprevir (**Ahn و Flamm ، 2014**).

نظراً لعدم وجود فهم واضح لآلية عمل الريبافيرين Ribavirin، فقد كان من الصعب مزج هذا العقار مع العوامل المباشرة المضادة للفيروسات الجديدة Direct Antiviral Agents (DAA) والانترفيرون IFN بالرغم من تقديم الدراسات دليلا قوياً عن فائدة الريبافيرين التآزرية المضادة للفيروسات عندما تم دمج 1626R مع peginterferon alfa-2a Ribavirin و 1626R (وهو أحد العقاقير الأولية المثبط للبوليميريز والذي أثبت أنَّه خفض مستويات HCV RNA) (**Pockros وآخرون، 2008**)

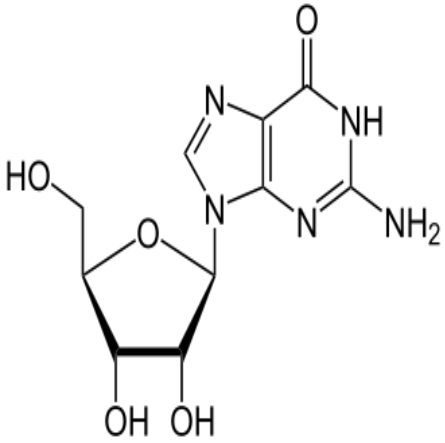
حيث أن الريبافيرين له القدرة على تعزيز تأثير الانترفيرون عن طريق زيادة تنظيم الجينات المشاركة في إشارات الإنترفيرون ، والتقليل من الاختراقات الفيروسية أو الانتكاسات ، على الأقل عندما يتم الجمع بين العقاقير ذات التأثيرات الوراثية المعتدلة ، حيث تتعامل الدراسات الحديثة مع النظم العلاجية التي تحتوي على نظام DAA والريبافيرين ، لتقديم نشاط فعال مضاد للفيروسات بالإضافة إلى حاجز وراثي عالٍ التأثير. ومن اللافت للنظر أن السؤال القديم حول دور الريبافيرين في مستقبل علاج HCV لا يزال مطروحا وموضع اهتمام كما كان قبل عقدين من الزمن (**Clark و David، 2012**) .

2-3 الريبافيرين (Ribavirin)

هو 1-B-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-Triazole-3-carboxamide (**Sidwell وآخرون ، 1972 ؛ Dixit و Perelson ، 2006**) هو نيوكليوسيد بيوريني مصنع يناظر الكوانوسين من الناحية الكيميائية وصيغة الكيميائية هي $C_8H_{12}N_4O_5$ ويبلغ وزنه الجزيئي 244.2 g/gmol، ويعرف الريبافيرين بعدة أسماء تجارية وهي Rebetol، Virazole، Ribasphere، Copegus (**Mestrovic، 2015**)



Ribavirin



Guanosine

الشكل (2-1) يوضح الصيغة البنائية للريبافيرين والكوانوسين (Thomas وآخرون، 2012)

يعد الريبافرين من العقاقير التي لها تأثير واسع الطيف ضد العديد من الفيروسات لكونه يعمل باليآت مختلفة وهذا ما يمكنه من التأثير بفعالية عالية ضد الأمراض الناجمة عن الإصابات الفيروسية حيث يمكنه الدخول إلى الخلايا الحاوية على النواة (موقع الفسفرة) ثم يتم تحويله إلى ريبافيرين ثلاثي الفوسفات Ribavirin-triphosphate والتأثير على الحمض النووي الفيروسي (DNA و RNA) ومن هذه الطرائق والاليآت التثبيط المباشر لتكرار الفيروس وتعزيز الإستجابة المناعية من خلال التأثير على خلايا T المساعدة (T-helper) وتثبيط أنزيم Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) وزيادة عدد الطفرات في جينوم الفيروسViral genome (**Tam وآخرون، 1999**) .

من الناحية الكيميائية ينتمي الريبافيرين Ribavirin إلى مجموعة مماثلات النيوكليوتيدات Nucleotides والنيوكليوسيدات Nucleosides التي تحاكي مركبات البيورين الأخرى مثل الأيوسين والأدينوسين حيث أن تركيبته تحتوي على قاعدة ذات حلقة أروماتية واحدة غير متجانسة تتكون من تقابل الحلقتين الموجودتين في الكوانين وذرة الكاربون تحتوي على مجموعة كحول مثيلية توجد طبيعياً على سكر الرايبوز والتي هي مجموعة الهيدروكسيل الواقعة على ذرة الكاربون المفسفرة التي تتحول إلى ثلاثي الفوسفات كما يحصل في نيوكليوسيدات اخرى بالإضافة إلى ذلك فان السكر الموجود على هيئة سكر الرايبور ذو

مجموعة هيدروكسيد واقعة عند ذرة الكاربون رقم 2 بدل عن الرايبوز منزوع الأوكسجين Deoxyribose ممَّا يسمح للريبافيرين أن ينشط بشكل أفضل في عمليات الأيض ذات العلاقة بالحمض النووي RNA (**Crotty وآخرون، 2000 ؛ Parker ، 2005**).

يكون الريبافيرين بهيئة مسحوق أبيض بلوري مستقر له القابلية على الذوبان في الماء وتبلغ قابلية ذوبانَّه في الماء 10 غرام لكل 100 مل عند درجة حرارة 19°م وهو قليل الذوبان في الكحول (**Chemical Book، 2017**)

يمتص الريبافرين بعد تناوله عن طريق الفم وبحد أقصى 1,5 ساعة بعد ذلك يوزع بسرعة حيث يمتص من قبل الامعاء الدقيقة . تستند الجرعة على وزن المريض ويعطى عموماً 1000 mg باليوم الواحد اذا كان وزن المريض75 kg و1200 mg إذا كان وزن المريض أكثر من 75 kg (**Mestrovic، 2015 ؛ WHO، 2015**) .

يتم إعطاء مرضى إلتهاب الكبد عقار الريبافيرين بمفردة حسب وزن المريض بجرع تراوحت بين 1000–1200mg يوميا وبزيادة تدريجية ولمدة 6 أشهر حيث لوحظ تحسنا في مرضى النمط الوراثي الثاني والثالث (**Di Bisceglie وآخرون، 1992 ؛ Brok وآخرون، 2006**) .

يمكن إعطاء الريبافيرين عن طريق الفم ، أو عن طريق الوريد أو من خلال الإستنشاق والطريقة الأخيرة تعتبر الطريقة المفضلة لعلاج RSV عند الرضع حيث أن كمية قليلة فقط من الريبافيرين يمكن أن تدخل إلى جهاز دوران بهذه الطريقة (**Rodriguez و Parrott، 1987**) .

كما يمكن تناول الريبافيرين عن طريق الفم لفترة طويلة قد تصل إلى سنة أو أكثر و ذلك بالنسبة لمرضى إلتهاب الكبد الفيروسي المزمن HCV (**Hoofnagle وآخرون، 2003**) .

أما في حالات الحمى النزفية (على سبيل المثال ، فيروس حمى لاسا Lassa fever virus و فيروس هانتاHanta virus) والأنفلونزا Influenza ، يتم إعطاء الريبافيرين عن طريق الوريد كعلاج على

المدى القصير لغرض متابعة العلاج بعد الإصابة (**McCormt وآخرون، 1986 ؛ Hayden وآخرون، 1996**) ، بينما أشارت **WHO (2015)** إلى إمكانية إعطاء الريبافيرين لمرضى الحمى النزفية عن طريق الفم و في حالة مرض إلتهاب الكبد الفايروسي HCV يعطى الريبافيرين مع الانترفيرون ألفا Interferon α الذي يكون بشكل حقن تحت الجلد .

2-4 الإمتصاص **Absorption** والتوزيع **Distribution** والطرح **Elimination**

بعد تناول الريبافيرين عن طريق الفم (وهي الطريقة الأكثر شيوعاً) يمر بثلاث مراحل وهي الإمتصاص Absorption والتوزيع Distribution والطرح Elimination، تكون المرحلتين الأولى والثانية (الإمتصاص والتوزيع) سريعة أما الطرح وهي المرحلة الثالثة والنهائية فتكون طويلة .

يتم توزيعه بشكل منتظم من خلال الإمتصاص المعوي (Intestinal absorption) الذي يعد الخطوة الأولى والذي يسهل من قبل ناقلات النيوكليوسيد Nucleoside transporters (**Mestrovic، 2015**) .

إنَّ الآلية التي يدخل بها الريبافيرين إلى داخل الخلايا تتم من خلال مجموعتين متميزتين من ناقلات النيوكليوسيد وهما Concentrative Nucleoside Transporters (CNTs) و Equilibrate Nucleoside Transporter (ENTs) والفرق بينهما هو الإعتماد على الصوديوم حيث أن ENTs لا تعتمد على الصوديوم وإنما تدخل مباشرة إلى داخل الخلايا حقيقية النواة ، أما CNTs فهي تعتمد على الصوديوم حيث أن النيوكليوسيد (الريبافيرين) يقترن بالصوديوم ليدخل إلى داخل الخلايا (**Kong وآخرون، 2004**).

بمجرد دخول الريبافيرين داخل الخلايا ينشط بالفسفرة إلى ثلاثي نيوكليوسيد بواسطة cellular kinaseas الأدينوزين كيناز تحديداً Adenosine kinase الذي يعد أحد أهم أنزيمات الفسفرة الذي يحفز نقل الفوسفات (**Willis وآخرون، 1978**) .

ذكر كل من (**Bougie** و **Bisaillon**، **2003**) أن شكل الريبافيرين ثلاثي الفوسفات 1-β-D- Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide-5'-triphosphate, $C_8H_{15}N_4O_{14}P_3$ هو الذي يسيطر على النشاط ضد الفيروسات على الرغم من إثبات أن الشكل أحادي الفوسفات والذي هو مرحلة محددة من مراحل التحول إلى الشكل ثلاثي الفوسفات ويسهم في النشاط ضد الفيروسات من خلال تثبيط أنزيم أينوسين أحادي الفوسفات ديهايدروجينيز Inosine monophosphate dehydrogenase ، لكن الدراسات تؤكد أن الشكل ثلاثي الفوسفات ريبافيرين هو من يسيطر على الفعالية العالية لعقار الريبافيرين (**Chemical Book**، **2017**) .

وممَّا تجدر الإشارة إليه أن الشكل الأحادي الفوسفات يمثل حوالي 5-10% من مستويات الريبافيرين داخل الخلية (**Bougie** و **Bisaillon**، **2003**) (**Kumarapperuma** وآخرون، **2007**).

يتوزع الريبافيرين سريعاً ليصل إلى الأنسجة والعضلات ويزداد التوافر البيولوجي أو الفعالية البيولوجية للريبافيرين مع الوجبات الغنية بالدهون وAdenosine kinase enzyme وهي ضرورية لتحويل العقار إلى شكل النيوكليوتيدات النشطة، ويتم التخلص من الريبافيرين عن طريق الكلى حيث أن ثلث الريبافرين الممتص يفرز دون تغيير في حين يفرز الباقي بشكل Triazole-3-carboxylic acid-1,2,4 (**Mestrovic**، **2015**) .

5-2 دراسات عن الريبافيرين Ribavirin

تم إجراء العديد من الدراسات عن تأثير عقار Ribavirin على الجسم حيث أثبت العديد من الدراسات علاقة الريبافيرين بالعديد من الأمراض والإصابات الفيروسية من خلال أليات عمله ,

منها دراسة الباحث **Moeen-Ud-Din** **وآخرون** (**2016**) الذين أشاروا إلى أن لعقار الريبافيرين فعالية في تخفيف ضعف الكبد Liver Impairment والتهاب البنكرياس Pancreatic Inflammation الناجم عن المعاملة بالديازينون Diazinon في الفئران البيض.

بينما بينت دراسة **Leyssen وآخرون(2003)** أن الريبافيرين لم يعزز التأثير التثبيطي لمضاد للفيروسات Interferon alpha-2b المستخدم في علاج إلتهاب الدماغ Encephalitis الناجم عن الفايروسات في الفئران أيضاً.

في حين شككت دراسة **Lankester وآخرون(2004)** بعلاقة الريبافيرين بتحسين المرضى الذين يعانون من الفيروسات التي تصيب الغدة الدرقية منها (Adv) Adenovirus وهي عدوى تصيب الغدة الدرقية بشكل متكررة و متزايد ويحتمل أن تكون قاتلة يصاب بها المرضى المستلمين للخلايا الجذعية Allogeneic stem cell من خلال إجراء تحليل كمي لحمض النووي الحامل للعدوى AdV DNA قبل العلاج بالريبافرين وأثناء العلاج بالريبافيرين حيث لم يرافقه أي إنخفاض في الحمض النووي الحامل للعدوى في أي من هؤلاء المرضى .

اظهرت العديد من الدراسات أن للريبافيرين تأثيرات سمية على الجهاز التناسلي الذكري والأنثوي ومنها **Narayana وآخرون(2002)** التي أشارت إلى سمية الريبافيرين على جهاز التناسلي الذكري اذ تسبب العقار في تشكيل فجوات Vacuoles وفسحات Gaps في ظهارة النبيبات المنوية Seminiferous epithelium. كما أشارت نفس الدراسة إلى أن الريبافرين ساعد على تكوين حيوانات منوية تعاني من صغر الرأس Microcephaly وعيوب في الذيل مع أو بدون ليفات الحركة Fibrils jetting out وأدى في نفس الوقت إلى حدوث إنخفاض في مستوى هرمون التيستوستيرون Testosterone بعد التعرض للريبافرين .

في حين أظهرت دراسة **Moeen-Ud-Din وآخرون(2016)** أن للريبافيرين تأثيراً ضاراً على المبايض وذلك في دراسة أجريت على أناث الجرذان Rats البالغة اذ سبب لها الريبافيرين عقم في فترة التجربة من خلال تأثيره على الجريبات الابتدائية Primordial Follicle والجريبات الثانوية Secondary follicles و أظهرت فرقاً معنوياً قياساً بمجموعة السيطرة وظهر تأثير مشابه لقطر حويصلة

كراف Graafian Follicle وقطر البويضة الثانوية Secondary Oocyte في الجرعات العالية خصوصاً بعد مقارنتها بمجموعة السيطرة .

أثبت **Autifi وآخرون(2017)** أن لعقار الريبافيرين تأثير على الخصى Testis حيث سبب العقار تغيرات نسيجية للخصية والخلايا المنوية spermatogenic cells وخلايا سيرتولي Sertoli cells وخلايا ليديغ Leydig cells وإستمرت التأثيرات حتى بعد وقف المعاملة بعقار ريبافيرين ممَّا يدل على وجود الآثار السمية التراكمية حيث تسبب بحدوث نقص في تكون النطاف، Hypospermatogenesis قلة النطاف Oligospermia ، وهذه المضاعفات الخطيرة ينبغي أخذها بنظر الإعتبار في نظام المعالجة ضد إلتهاب الكبد الفيروسي خصوصاً وأنَّه يستخدم في المرضى الذكور متوسطي العمر (30–50 سنة).

وفي دراسة الباحث **Marchan–Lopez(2016)** نسب حدوث زيادة معتدلة في البيليروبين غير المباشر Indirect bilirubin ، الذي يؤثر على البيليروبين الكلي Total bilirubin وهذه الزيادة في البيليروبين غير المباشرة هي عموماً معتدلة الخطورة لكونها تختفي بمجرد التوقف عن العلاج لأنَّ هذه الزيادة في إنتاج البيليروبين ناتج من تحلل كريات الدم المرتبط بإستخدام الريبافيرين **(Marchan–Lopez وآخرون، 2016) (Dyson وآخرون، 2016)** .

وفي دراسة **Hitomi وآخرون(2011)** أشار إلى ان المرضى الذين يعانون من ITPA variants (Hypoplasia Inosine triphosphate pyrophosphatase activity) يتمتعون بحماية نسبية من فقر الدم الإنحلالي عند إستخدام الريبافيرين كعلاج لأنَّ زيادة مستويات ITP Inosine triphosphate داخل الخلايا توفر مصدراً بديلاً للغوانوسين Guanosine والأدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate الذي يستنفذ في كريات الدم حمراء من قبل ريبافيرين ثلاثي الفوسفات Ribavirin– triphosphate.

أثبتت دراسة الباحث **Reddy وآخرون(2009)** أن إعطاء الريبافيرين بالإشتراك مع Peginterferon alfa بنوعيه (a2 أو b2) يظهر فعالية سريرية ضد إلتهاب الكبد الفيروسي المزمن HCV في حال المحافظة على الجرعة خلال فترة العلاج بالكامل أي 1000 mg\d لعلاج النمط الجيني الاول HCV genotype1 ولمدة 48 أسبوعاً و800mg\D لعلاج النمط الجيني الثاني 2 Genotype والثالث 3 Genotype ولمدة 24 أسبوعاً حيث أن نجاح العلاج يعتمد على التعرض المتراكم للريبافيرين وهو ما يقصد به خفض الجرعات بعد ظهور أعراض فقر الدم الإنحلالي ثم العودة التدريجية إلى الجرعة المستهدفة وهذا يزيد من التعرض التراكمي إلى أقصى حد .

لاحظ الباحث **Di Bisceglie وآخرون(1995)** أن عقار الريبافيرين لم يرتبط بارتفاع مستويات اميتوترانسفيريز Aminotransferase **Alanine**(ALT) في المصل ويرجع ذلك إلى أن الريبافيرين مادة تستخدم لعلاج المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد Hepatopathy مثل HCV ولذلك فمن الصعب تفسير الزيادة في مستويات ALT في المصل أثناء العلاج ، اذ أن الريبافيرين عادة يقلل من مستويات ALT في المرضى الذين يعانون من HCVو كذلك أشار الباحث الى ان انحلال الدم يبدأ عادة بعد 2 –3 أسابيع ويمكن أن يظهر مع أعراض فقر الدم إنخفاض مفاجئ في Haematocrit بنسبة 5–10% للمرضى الذين يعانون من قصور نشاط Inositol Phosphate .

بينما أشارت دراسة كل من **Dusheiko وآخرون(1996)** و**Tam وآخرون(2000) وMestrovic(2015) الى** أن الريبافيرين يمكن أن يخفض مستوى ALT سواء أُستخدم كعلاج أحادي أو بجمعه مع الانترفيرون ألفا Interferon α وهذا فقط عند إستخدام العقار في علاج عدوى HCV لكون ALT هي مؤشر على تضرر الكبد بالإلتهاب أو التليف فإن خفض مستوياتها في مصل الدم المرضى الذين يتلقون العلاج بالريبافيرين يعني أن هذا التأثير هو تأثير خاص ومحدد من قبل الريبافيرين كما أن الإستجابة السريرية للريبافيرين عند إستخدامه كعلاج وحيد من قبل المرضى المصابين بإلتهاب الكبد الفيروسي المزمن

نوع (B) HBV تشابه الإستجابة المناعية لفيروس إلتهاب الكبد الفيروسي المزمن نوع (C) HCV وهذا ما أثبت من خلال قياس مستويات ALT و اتضح بالفعل أنَّه تم خفضها بعد تلقي المرضى للعلاج .

كذلك أشار الباحث **Pham وآخرون(1998)** إلى أن العلاج المستمر بجرعات منخفضة من الريبافيرين عن طريق الفم قد يحسن من البيئة البروتينية Proteinuria لإلتهاب الكبد الفايروسي HCV المرتبط بإلتهاب الكبيبات الكلوية عند المرضى الخاضعين لزرع الكبد حيث إختفت أعراض المتلازمة الكلوية Nephrotic Syndrome خلال العلاج بعقار الريبافيرين وإنتكس المرضى الذين توقفوا عن أخذ الريبافيرين وتم الحصول على إستجابة مؤاتية عندما تم إستئناف العلاج وأظهر الريبافيرين تأثيراً سلبياً على المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حيث سبب لهم فقر دم .

وفي دراسة اجريت على الجرذان Rats قام بها الباحث **Richman وآخرون(2002)** أثبت فيها أن للريبافيرين سمية تكاثرية فهو يستقلب ويفرز إلى حد كبير دون تغيير من قبل الكلى ، وأرجع الباحث(Zimmerman,1999) أن حدوث فرط البيلروبين Hyperbilirubinemia المرتبط بإستخدام الريبافيرين ناتج من تحلل كريات الدم ، وأن الإنتاج المستمر للبليروبين غير المباشر يؤدي إلى زيادة تركيز البيليروبين الكلي بنسبة 1.5–2.5 mg\dc وهذا يكون غير ضار ويزول عند توقف العلاج .

وفي دراسة كل من الباحثين **Soriano وآخرون(2007)** و **Welker وآخرون(2016)** أشاروا إلى حصول حالات نادرة من Fatty liver مع Lactic acidosis و ضعف وظائف الكبد Hepatic dysfunction في المرضى الذين يعانون من HIV الذين يتلقون العلاج المضاد للفيروسات القهقرية والريبافيرين بالإشتراك مع (الانترفيرون الفا) لعلاج HCV ولم يتم الإبلاغ عن هذه الحالات عند إستخدام الريبافيرن كعلاج وحيد أي من دون ان يمزج مع أدوية أخرى اذ من المرجح أن تكون التفاعلات الدوائية للادوية المناظرة للنيوكليوسيدات المستخدمة في علاج عدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV

(خاصة Stavudine، Didanosine و Zidovudine هي السبب في زيادة خطر حدوث الحماض اللبني) إذا كان عقار الريبافيرين قادراً على إحداث إصابات خطيرة بالكبد ، فيجب أن يكون هذا نادراً جداً.

كذالك أوضح **Jacobson وآخرون(2011)** إلى أن عقار تيلابريفير Telaprevir مع بيجنتروفيرون peginterferon– ريبافيرين Ribavirin أعطى نتائج أفضل بالمقارنة مع بيجنترفيرون – ريبافيرين لوحده من اذ أنَّه إرتبط بتحسن كبير بمعدلات الإستجابة الفيروسية في المرضى الذين يعانون من إلتهاب الكبد الوراثي من النمط HCV Genotype1 الذين لم يتلقوا العلاج سابقاً.

2-6 الآثار الجانبية Side Effects

بالرغم من الأهمية العلاجية للريبافيرين ضد الكثير من الحالات الناتجة عن الإصابات الفيروسية إلا أن عدداً من التأثيرات الجانبية قد وردت في الأشخاص الذين إستخدموا العقار للعلاج ولا سيما في الجرع المرتفعة ولمدد طويلة , من هذه التأثيرات ما يكون حاداً ومنها ما يكون مزمناً . تتمثل التأثيرات الحادة بعدم انتظام ضربات القلب Arrhythmias والغثيان Nausea والتقيؤ Vomiting والإسهال Diarrhea وإلتهاب القولون Colitis وفقدان الشهية Anorexia والحمى Fever وضيق التنفس Dyspnea والسعال Cough والدوخة Dizziness والتهيج Irritability والآم العضلات Myalgia والارق Insomnia والآم المفاصل Arthralgia والتعب Fatigue والصداع Headache وضعف التركيز Impaired concentration والإكتئاب Depression والقلق Anxiety والحكة Pruritus والطفح الجلدي Rash .

أما الآثار المزمنة للريبافيرين فتتمثل بحالات فقر الدم الإنحلالي Hemolytic anemia ويعود ذلك إلى تراكم الريبافيرين ثلاثي الفوسفات Ribavirin triphosphate في الكريات الحمر وهذا التراكم يؤدي إلى إستنفاذ ATP في الخلايا ممَّا يضر في نهاية المطاف بغشاء الخلية ويؤدي إلى تحلل الكريات (**Gane وآخرون، 2013**).

وقد ذكر **Han وآخرون(2001)** تحديداً أنَّه يمكن الحد أو التقليل من فقر الدم الإنحلالي بإقتران Ribavirin مع جزيء حامل يوفر إمكانات علاجية لتحسين السلامة وتحقيق فعالية علاجية عن طريق تسليم الريبافيرين إلى الأنسجة الرئيسية المصابة بفيروس HCV اذ تسلم إلى هذه الأنسجة المحددة عبر مستقبلات خلوية Endocytosis receptor–mediated لمنع فقر الدم الإنحلالي الذي يحدث بسبب تعرض كريات الدم الحمراء للريبافيرين **(Fahmy وآخرون، 2005)**.

أما منظمة الصحة العالمية WHO فقد ذكرت في عام 2015 أيضاً أن الريبافيرين يسبب إضطراب المناعة الذاتية Auto immune disorders والسمية الرئوية Pulmonary وإلتهاب البنكرياس Pancreatitis وداء السكري Diabetes وفرط نشاط الغدة الدرقية Hyper thyroidism ونزف شبكية العين Retinal hemorrhage وتجلط الدم thrombosis وثعلبة Alopecia ونادراً ما يحدث تفاعلات فرط الحساسيةHypersensitivity reactions كما أنَّه يسبب الآم الصدر للمرضى بسبب فقر الدم الذي يحدث نقص في تروية الشرايين التاجية وذلك للمرضى الذين يتعاطون الريبافيرين عن طريق الفم وأثبت أن للريبافيرين تأثيرات مسخية في أجنة الثديات لذلك يمنع إعطاؤه أثناء فترة الحمل وقد يمنع إعطاؤه في الرضاعة حيث سجلت حالات وفيات في الأمهات والرضع في مرضى حمى لاسا Lassa fever **(Bausch وآخرون، 2010)**.

ويمنع إعطاء الريبافيرين في حالات الحملPregnancy والرضاعة الطبيعية Breast feeding ومرض القلب الحاد Severe cardiac وكذلك الثلاسيميا Thalassemia وفقر الدم المنجلي Sickle–cell anemia وكذلك في حالات مستويات الهيموغلوبين الأقل من 8 g\dl والظروف الطبية الوهينة والتي تمثل الضعف الكبدي الشديد Severe hepatic أو تليف الكبد اللاتعويضي Decompensated cirrhosis of the liver بما في ذلك إلتهاب الكبد المناعي الذاتي Autoimmune Hepatitis **(Safronetz وآخرون، 2011)(ASHP,2018)**

يمنع إعطاء الريبافيرين في علاج الحمى النزفية لأنَّه يسبب التشوهات للجنين أو وفاة الأم Hemorrhagic fever ويمنع إعطاؤه في الثلث الثالث من الحمل لأنَّه قد يسبب الإجهاض في مرض حمى لاسا وهذا يحدث بنسبة 80% من الحالات كذلك يمنع إعطاؤه لمن يعاني من قصور كلوي Renal impairment وينصح بإستخدام وسائل منع الحمل لتحديد النسل أثناء وبعد 7 شهور من إستخدام العلاج بسبب تأثيراته الماسخة (**Reddy وآخرون، 2009**) .

2-7 آلية عمل الريبافيرين Mechanism of Ribavirin

في بداية ظهور الريبافيرين كانت آلية عمله غير مفهومة بشكل مفصل وشكلت حجر عثرة لتطوير مشتقات أكثر فاعلية للإستخدام السريري وعلى الرغم من اقتراح عدة اليات فيما بعد إلاَّ أنَّه لم يتم تحديد أي من هذه الاليات التي تمنحه الفعالية العالية ضد الفيروسات (**Kong وآخرون، 2004**)

فمن غير المعقول أن تكون هناك آلية واحدة مسيطرة عن هذه الفعالية العالية ضد طيف واسع من الفيروسات لذلك أجريت العيد من الدراسات لبحث ماهية هذه الآلية . اذ تم اقتراح عدة اليات لعمل الريبافيرين في دراسات متعددة ولكل واحدة من هذه الاليات دليل مختبري تم اعتمادها بالاستناد إليه , ومن الجدير بالذكر أن الريبافيرين يمزج مع أدوية أخرى خصوصاً في علاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي HCV حيث يتم تناوله بالاشتراك مع الانترفيرون الفا الذي هو عامل مضاد فعال ضد الفيروسات أيضاً (**Dixit وآخرون، 2004**) .

ولأجل فهم كل واحدة من هذه الاليات المقترحة لعمل الريبافيرين بشكل عام وعمله ضد HCV بشكل خاص تم اقتراح أن الريبافيرين يمكن أن يعمل بطريقة مباشرة تستهدف الفيروس بشكل مباشر أو بطريقة غير مباشرة تتحقق من خلال استهداف خلايا المضيف . وهذه الاليات هي:

2-7-1 تثبيط أنزيم البلمرة HCV Polymerase Inhibition

بما أن الريبافيرين هو نيوكليوسيد نظير الكوانوسين فإن أكثر آلية مؤثرة لعمله هي أنَّه يعمل كمثبط لأنزيم البلمرة الفيروسي حيث أن أنزيمات البلمرة الفيروسية تستخدم النيوكليوتيدات الداخلية أو الذاتية (أي العائدة لنفس الجينوم) لأجل تكرار ومضاعفة المادة الوراثية للفيروس فأنَّه يمكن التعرف على ريبافيرين ثلاثي الفوسفات من قبل أنزيم البلمرة الفيروسي وبهذا فهو إما أن يثبط عملية الاستطالة Elongation اللاحقة التي تحدث في RNA الفيروس وهذا يؤدي إلى إنهاء السلسلة أو أنَّه يمنع ارتباط النيوكليوتيدات الداخلية الضرورية لإكمال تضاعف جينوم الفيروس (**Fernandez-Larsson وآخرون، 1989**) .

هذه الآلية قد عدت ضعيفة من قبل باحثين آخرين . وممَّا تجدر الإشارة إليه أن هناك دراسات قليلة أثبتت أن الريبافيرين Ribavirin هو مادة إنهاء للسلسلة (**Nakamura وآخرون، 2008**).

أكدت بعض الدراسات التي قام بها أنصار هذه الآلية أن هذه الالية تكون مهمة وفعالة فقط عند استخدام مزيج الريبافيرين والانترفيرون الفا interferon-α الذي يقوم بتقليل مستويات الفيروس ممَّا يسمح للتأثير الضعيف للريبافيرين أن يقضي على الفيروس نهائيا في حال وجوده بمستويات منخفضة وهذا هو الهدف من إعطاء الانترفيرون الفا Interferon-α .

2-7-2 RNA Mutagenesis (error catastrophe)

تعد هذه الآلية هي الآلية الثانية التي تم الاستدلال عليها من الدراسات التي أوضحت أن الريبافيرين ثلاثي الفوسفات Ribavirin triphosphate يمكن أن يندمج في جينوم فايروس HCV وهذا يتحقق بسبب كون الريبافيرين له القابلية على تكوين أزواجاً قاعدية (أزواج من القواعد النتروجينية) مع كل من السايتوسين واليوراسيل وهو بذلك يزيد من عدد الطفرات الوراثية في جينوم الفيروس وينتج عن ذلك في النهاية فيروسات أقل ملائمة أو أقل كفاءة في الإصابة وهذه العملية يطلق عليها error catastrophe .

إنّ الأدلة التي تدعم هذه الآلية مثيرة للجدل اذ قامت بضعة مختبرات بنشر نتائج متضاربة افترضت وجود وعدم وجود ارتفاع ملحوظ في عدد الطفرات التي تكونت خلال التعرض للريابفيرين (**Crotty وآخرون، 2001**) (**Hofmann وآخرون، 2007**).

بينما أكدت دراسات أخرى أن هذه الآلية لا تنتقي ضربا أو نمطا معينا في أحداث الطفرات أي أن الطفرات تحدث عشوائياً في أنحاء الجينوم.

2-7-3 تثبيط أنزيم Inosine Monophosphate Dehydrogenase

تحظى هذه الآلية باهتمام الشركات الصيدلانية لأنها تثبت أن الريبافيرين يعمل كمثبط تنافسي لأنزيم IMP dehydrogenase (Inosine monophosphate dehydrogenase) الذي يعتبر أنزيم ضروري لتحويل أينوسين – 5 – أحادي الفوسفات (IMPDH) Inosine-5′-monophosphate dehydrogenase إلى زانثين – 5 – أحادي الفوسفات (XTP) Xanthosine 5'-triphosphate الذي يعد الخطوة التي تحدد معدل السرعة في التخليق الحيوي لنيوكليوتيدات الكوانوسين حيث يرتبط الريبافيرين بشكل خاص بموقع ارتباط المادة الأساس لأنزيم IMPDH والذي مادته الأساس هي أينوسين – 5 – أحادي الفوسفات وهذا التداخل او الإرتباط ارتباط الريبافيرين محل الأنزيم يؤدي إلى قلة أو عدم تخليق Guanosine triphosphate (GTP) هو بيورين نيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات يمكن ان يكون بمثابة ركيزة لتركيب الحمض النووي الريبوزي RNA أثناء عملية النسخ Transcreption وبالتالي خفض مستوياته أن نقص GTP ينتج عنه فعالية مضادة للفيروسات (**Franchetti وآخرون، 1999**) .

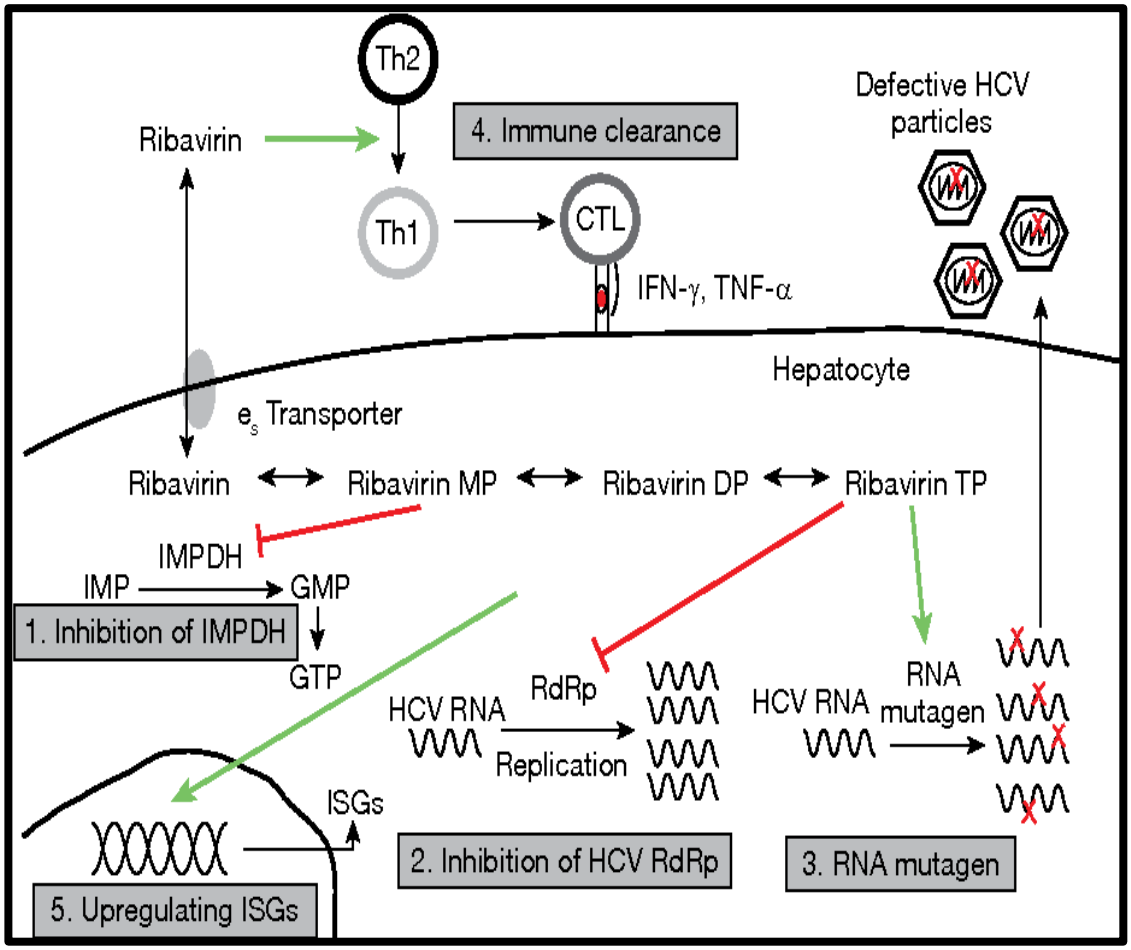
وبالاعتماد على هذه الالية حاولت شركات الأدوية استخدام مثبطات أخرى لأنزيم IMPDH لمعالجة العدوى ضد فيروس HCV إلاَّ أن ذلك لم يحظى إلاَّ بنجاح قليل ونتيجة لذلك فإن هذه الآلية فقدت أفضليتها كآلية مسيطرة لفعل الريبافيرين إلاَّ أنَّها آلية لا يستهان بها ولا يستغنى عنها (**McHutchison وآخرون، 2005**) .

وعلى أية حال فإن أنصار هذه الآلية يؤكدون أن تثبيط أنزيم IMPDH يساهم بالفعالية المضادة للفيروسات من خلال خفض GTP الذي يسهل فعالية ريبافيرين ثلاثي الفوسفات في احداث طفرة فيRNA الفيروس أو كمثبط لأنزيم البلمرة الفيروسي، ولهذا فإن دمج آلية تثبيط IMPDH والآلية المباشرة يفسر كفاءة الريبافيرين وتفوقه على مثبطات IMPDH الأخرى غير النيوكليوسيدية التي لم تثبت كفاءتها .

2-7-4 آلية التعديل المناعي (التلطيف المناعي) Immunomodulation

أجريت تجارب إضافية داخل وخارج الجسم الحي على نماذج من حيوانات مختبرية وجماعات صغيرة من المرضى الذين يعانون من عدوى HCV أضافت دليلاً لوجود آلية لعمل الريبافيرين مفادها أن الريبافيرين يمكن أن يحرف أو يغير نشاط (فعالية) الخلايا التائية المساعدة T-Helper cell حيث يمكن للريبافيرين أن يكبت إستجابات 2Th بينما يحفز إستجابات 1Th وهذا النمط من الخلايا التائية هو الأكثر سمية للخلايا ممَّا يسهل في إضعاف خمج HCV (**Rehermann وآخرون، 2005**)

عموماً فإنّ من غير الواضح ما إذا كانت خلايا T لها اثر مهم في الشفاء التام من من حالات الإصابة الفيروسية عند عملية دمج أو خلط المعالجة بالانترفيرون الفا interferon - α وخاصة نوع Pegulated مع الريبافيرين (**Rahman وآخرون، 2004**) .



الشكل (2-2) يوضح اليآت عمل الريبافيرين (Thomas وآخرون، 2012)

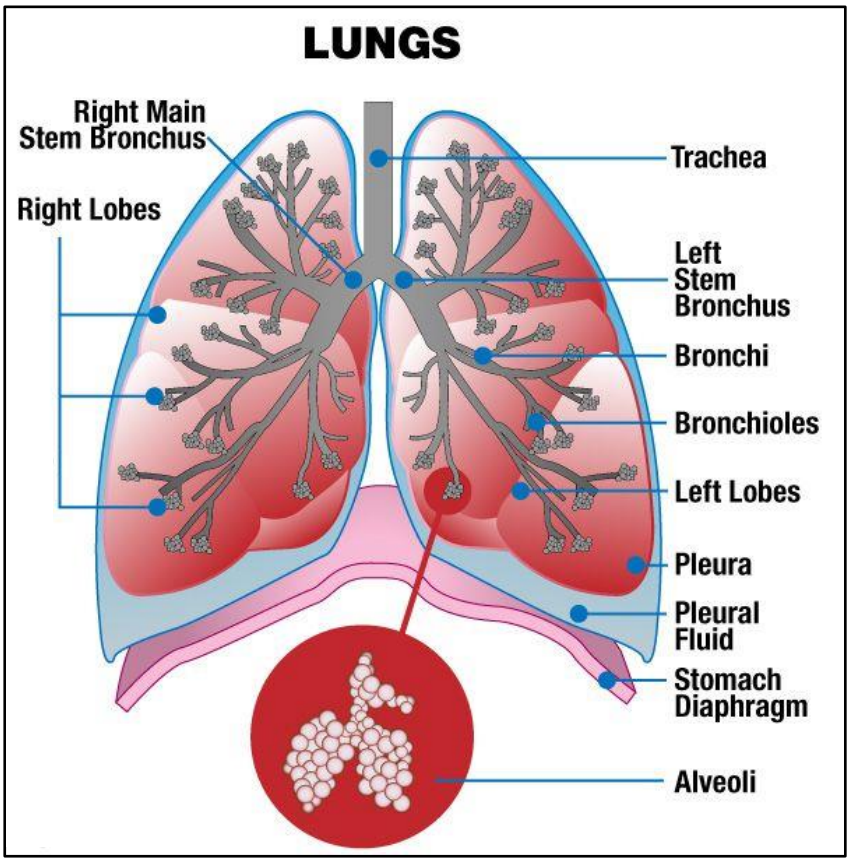
2-8 الرئتان The lungs

الرئتان جزء من أجزاء الجهاز التنفسي Respiratory system، حيث يتكون الجهاز التنفسي من جزئين رئيسيين هما ، جزء توصيل Conducting portion يشمل الأنف Nose والبلعوم الانفي Nasopharynx والحنجرة Larynx والرغامي Trache والقصبات Bronchi والقصيبات النهائية، Terminal bronchioles يقوم هذا الجزء بعملية تصفية وتعديل درجة حرارة الهواء الذي يمر من خلاله بالاضافة إلى وظيفته التي هي توصيل الهواء إلى الرئتين وإرجاعه منها وجزء تنفسي Respiratory portion، مكون من القصيبات التنفسية Respiratory bronchioles والقنوات السنخية Alveolar duct والأكياس السنخية Alveolar sacs والأسناخ Alveoli حيث يحدث التبادل الغازي .

الوظيفة الأساسية لهذا الجهاز هي توفير الأوكسجين الضروري لأيض خلايا الجسم ويتم نقله من الرئتين إلى الخلايا بواسطة جهاز الدوران الذي ينقل ثنائي أوكسيد الكربون (CO_2) من الخلايا إلى الرئتين حيث يحدث التبادل الغازي (**Guyton** و**Hall** ، **20016**) .

والرئتان هما زوج من الأعضاء ذات تركيب إسفنجي ، تقع داخل التجويف الصدري وهي غير مرتبطة بالأضلاع Ribs بشكل مباشر محاطة بطبقتين من غشاء الجنبة Pleura parietal داخل تجويف الجنب Pleural cavity (**Al-Sadi**، **2005**) (**إبراهيم**، **2017**).

تكون الرئتان ذات لون فاتح وملمس ناعم غير منتظم ، وتتألف الرئة اليمنى من ثلاث فصوص والرئة اليسرى تتكون من فصين ، يزود كل فص من فصوص الرئتين بقصبة ثانوية Secondary bronchi تفرعت من القصبة الاولية Primary bronchi، وتتفرع القصبة الثانوية إلى قصبات ثالثية Tertiary bronchi تجهز القطع القصبية الرئوية Bronchopulmonary segments وهذه القصبات الثالثية تتفرع داخل القطع القصبية الرئوية إلى قصبات تجهز كل منها فصيصات الرئة حيث يعد الفصيص الوحدة الأساسية للرئة والذي يمتاز بشكله الهرمي غير المنتظم وقمته متجهة نحو النقير Hilum وكل قطعة قصبية رئوية تحتوي على (٣٠-٦٠) فصيص (**Roberts**، **2000**) .



الشكل (2-3) مقطع مستعرض في رئة الانسان (Heritance، 2018)

2-8-1 القصبات Bronchi

تشابه القصبات الرغامي في تركيبها ولكنها أصغر قطراً وتدعى بالقصبات الخارج رئوية Extrapulmonary bronchi قبل دخولها إلى الرئة وتختلف عن القصبات الداخل رئوية Intrapulmonary bronchi بأنها دائرية الحدود أي تفقد التسطح الخلفي وذلك يعود إلى وجود صفائح غير منتظمة من غضروف زجاجي يحيط بصورة كاملة بتجويف القصبة (**Janquiera و Carneiro، 2005**)

يبلغ قطر القصبة الهوائية داخل الرئة 3 ملم بينما ذكر **Itoh وآخرون(2014)** أن قطر القصبة الهوائية في الإنسان يبلغ 5 ملم , ويتألف جدار القصبة من الغلالة المخاطية Tunica mucosa والغلالة تحت المخاطية Tunica Submucosa والغلالة الغضروفية Cartilage layer والغلالة البرانية Tunica adventitia (**Plopper و Adams، 1993**) (**Banks، 1993**) .

ذكر **المختار والراوي(2000)** أن الطبقة تحت المخاطية تتكون من نسيج ضام مفكك يحتوي على نسيج لمفي Lymphatic tissue وغدد مخاطية Mucous gland وغدد مختلطة Mixed gland تفتح قنواتها على السطح الداخلي بعد مرورها في الطبقات السطحية . توجد ألياف عضلية ملساء بين الطبقة المخاطية وتحت المخاطية بشكل حزم متداخلة مرتبة بصورة حلزونية مفتوحة حول القصبة ويتداخل معها ألياف مطاطه وبذلك تعد منطقة عضلية مخاطية Muscular mucosa ، يعتقد أن هذه الألياف تنظم تجويف القصبة الهوائية ، الطبقة المخاطية تتكون من نسيج ظهاري مطبق عمودي كاذب مهدب Pseudostratified ciliated columnar epithelium وخلايا كأسية Goblet cell تستند على غشاء قاعدية Basal membrane. تدخل كل قصبة من القصبتين الأوليتين اللتين تفرعتا من القصبة الهوائية إلى الرئة عند منطقة النقير Hilum وتكون القصبة الأولية اليمنى Right primary bronchi أقصر وأوسع من القصبة الاولية اليسرى Left primary bronchi حيث يبلغ قطرها 1–1,5 ملم ولذا فأن إحتمالية دخول الأجسام الغريبة إلى الرئة اليمنى تكون أعلى عند إبتلاع هذه الأشياء دون قصد .

تكون طيات الطبقة المخاطية Mucosa folds منخفضة ومبطنة بنسيج ظهاري مهدب بسيط, يتكون من صف واحد من الخلايا والطبقة العضلية Muscle layer تكون أرق ممَّا هي عليه في القصبة الهوائية . يبلغ قطر فرع القصبة الأيسر 0,5–0.7 ملم وطياته المخاطية أيضاً تكون منخفضة ومبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط مهدب Simple ciliated columnar epithelium tissue يتألف من صف من الخلايا وعدد من الخلايا الكأسية Goblet cell والصفيحة الأصلية Basel تكون رقيقة وحاوية على ألياف مطاطة Elastic fibers ، أما طبقة الألياف العضلية فتكون ملساء وأكثر وضوحا ورقة ومتداخلة مع الألياف المطاطة . كل قصبة تتفرع إلى قصبات ثانوية Secondary bronchi أو قصبة لتدخل كل منها إلى أحد فصوص الرئة وهي ثلاث فصوص في الرئة اليمنى وفصان في اليسرى . هذه القصبات الثانوية أو القصبة تتفرع إلى قصبات ثالثية أو قطعية Segment وسميت قطعية لأنَّ كل واحدة منها تدخل إلى قطعة

من قطع الرئة المفصولة عن بعضها فصلاً شبه تام من حيث التغذية الدموية بنسيج ضام Connective tissue (**العبد الله، 2012**) .

2-8-2 القصيبات Bronchioles

القصيبات هي ممرات هوائية يقل قطرها عن 1 ملم تفرعت من القصبات وبأستمرار التفرع تختفي الخلايا الكأسية وتصبح الطيات المخاطية Mucos folds ضعيفة التكوين ولها صف وأحد من الخلايا ، تدعى أصغر القصيبات والتي قد يقل قطرها عن 0.5 ملم قصيبات نهائيةTerminal bronchioles (**المختار والراوي، 2000**) .

تكون القصيبات بشكل أنبوب مطمور في نسيج ضام الغلاف الخارجي لها لا يحتوي غضروف ولا غدد ولا عقيدات لمفية وتكون كذلك مبطنة بنسيج ظهاري عمودي بسيط مهدب Simple ciliated columnar epithelium tissue وعدد من الخلايا والألياف العضلية الملساء تكون متداخلة مع ألياف مطاطة والتي تكون أكثر وضوحا في القصيبات وبإستمرار التفرع إلى القصيبات الأصغر تصبح بطانتها عمودية قصيرة أو مكعبة وتوجد بينها بشكل مبعثر خلايا كلار Clara cell وهي خلايا غير مهدبة عمودية ذات قمة متجهة نحو تجويف القصيبة لهذه الخلايا خصائص إفرازية مع وجود شبكة حبيبية قاعدية وشبكة ملساء فوق النواة وحبيبات قمية يتم طرح هذه الحبيبات في السائل القصيبي الذي يحتوي على البروتين والبروتين السكري ولم تعرف ماهية وظيفتها بالضبط من المحتمل تنتج مادة فعالة شبيهة بالمادة الفعالة بالسطح التي توجد في الأسناخ . تقوم هذه المادة بتخفيض الشد السطحي ممَّا يسهل عملية توسع الممرات الهوائية أثناء الشهيق (**Abdel-Salam وآخرون، 2015**) (**إبراهيم، 2017**) (**Lesson وآخرون، 1988**).

2-8-3 القصيبات التنفسية Respiratory Bronchioles

تكون القصيبات التنفسية ضعيفة التكوين في الإنسان وهي بداية الجزء التنفسي و منطقة انتقالية بين جزئي الجهاز التنفسي وتكون القصيبات التنفسيةi Respiratory Bronchioles ناتجة من تفرع القصيبات الهوائية وتبطن بنسيج ظهاري مكعب بسيط مهدب وتمتاز بإحتوائها على خلايا كلار Clara cell **(William، 1990)** وهي غير موجودة في رئة الجمل **(Raji، 2006)**.

تُدعم القصيبات التنفسية بحزم من ألياف عضلية ملساء متداخلة مع ألياف مطاطة تكون بطانة هذه القصبات مستمرة مع البطانة الحرشفية للأسناخ التي تفتح في تجويفها حيث يحصل فيها التبادل الغازي لذلك سميت بالقصيبات التنفسية **(Lesson وآخرون، 1988)** .

2-8-4 القنوات السنخية Alveolar Ducts

ذكر الباحثان **Stevens** و **Lowe(1997)** أن القصيبات التنفسية تنتهي بقناة مخروطية رقيقة الجدران تدعى القناة السنخية والتي تكون مبطنة ببطانة حرشفية ومحاطة بنسيج ضام ليفي مطاط وتفتح في جدرانها عدد كبير من الأسناخ الهوائية أو الأكياس السنخية تكون فتحات الأسناخ محاطة بألياف عضلية ملساء .

2-8-5 الردهات والأكياس السنخية Atria And Alveolar Sacs

يفتح القسم النهائي للقناة السنخية والذي يكون أوسع قطراً من جزئها القريب من القصبة التنفسية ويدعى الردهة Atrium حيث تنشأ من هذه الردهات أسناخ وأكياس سنخية تكون بشكل عنقود مكون من مجموعة من الأسناخ تفتح في فتحة مركزية **(Zaghloul، 2004 ؛ إبراهيم، 2017)** .

يوجد حول فتحات الردهات والأكياس السنخية شبكة ساندة من ألياف مطاطة وشبكية **(المختار والراوي، 2000)** .

2-8-6 الأسناخ Alveoli

توصف الأسناخ بأنها جيوب متعددة الأوجه رقيقة الجدران تفتح في جهة واحدة في الأكياس السنخية والقنوات السنخية والقصيبات التنفسية وترتبط ببعضها البعض بحيث لا تحتوي على جدار خاص لها وتفصل بحاجز بين سنحني Internal Alveolar Septum والذي يتكون من طبقتين من خلايا سنخية حرشفية مدعومة بألياف شبكية ومطاطية reticular and Elastic fibers ومن خلالها تمتد أوعية الشعرية فيها (**Buri، 1985**) وهذه تمتلك ثقوب Pore يمر عن طريقها الهواء إلى الأسناخ ونتيجة لذلك يتساوى الضغط في الأسناخ (**Ham، 1987**) .

وأوضحت **إبراهيم** (**2017**) أن النسيج الظهاري للأسناخ يتكون من خلايا مسطحة وحيدة النواة دائرية أو بيضوية الشكل وخلايا مسطحة بدون أنوية وخلايا بلعمية وتوجد العديد من الشعيرات الدموية التي تسير على طول الجانب السفلي من الظهارة وتتكون بطانة الأسناخ من الخلايا الاتية:

2-8-6-1 الخلايا السنخية الحرشفية Alveolar cell type I

وهي خلايا حرشفية تبطن حوالي 97% من بطانة الرئتين ، تكون هذه الخلايا مرتبطة مع بعضها البعض بوساطة إلتحامات Tight occluding junction لها فائدة في منع تسرب السائل السنخي (**Janquiera و Carneiro، 2005**) (**إبراهيم، 2017**) .

2-8-6-2 الخلايا السنخية الكبيرة type II Pneumocytes

هي خلايا كبيرة توجد بشكل مفرد أو بشكل مجاميع صغيرة تمتاز بكونها مكعبة أو مستديرة ولها نواة مكتنزة Vesicular وسايتوبلازم مفجى ولها مميزات الخلايا الافرازية حيث تحتوي على شبكة بلازمية داخلية وجهاز كولجي وحبيبات إفرازية وهذه الحبيبات ذات تركيب صفائحي تسمى Lamellae bodies تحتوي على دهون مفسفرة، تكون مواد تقلل الشد السطحي تدعى الاداة الفاعلة على السطح Surfactant وهي خليط معقد من دهون وبروتينات وأيونات تنتشر بشكل طبقة رقيقة على السطح الداخلي للأسناخ وهي مواد

تقلل الشد السطحي وبذلك تقلل الجهد والطاقة المصروفة أثناء الشهيق وتمنع إلتصاق الأسناخ أثناء الزفير (Guyton و Hall ، 2006) .

2-8-6-3 الخلايا البطانية Endothelium

وهي خلايا مبطنة للشعيرات الدموية وموجودة ضمن الحاجز السنخي ذات نواة مسطحة داكنة الصبغة (**المختار والراوي، 2000**) .

2-8-6-4 البلعم الكبير الرئوي او الخلايا الغبارية Dust cell

وتكون نواتها غير منتظمة الشكل وسايتوبلازم حبيبي Granular Cytoplasm وتمتلك أقدام كاذبة تتحرك بها في الجدار السنخي Alveolar wall إلى تجويف الأسناخ Alveolar cavity ولها أهمية في إقتناص الممرضات (**Lesson وآخرون، 1988**) (**إبراهيم ، 2017**).

2-8-7 التجهيز الدموي للرئتين

تجهز الرئتان بالدم بشكل رئيسي من الأوردة الرئوية Pulmonary Arteries و تقوم الشرايين بنقل الدم غير المؤكسد (الدم منزوع الاوكسجين) من البطين الأيمن Right ventricle وهذه الشرايين مطاطة وذات قطر واسع نسبياً. تقوم فروع هذه الشرايين بمصاحبة فروع الشجرة القصبية Bronchial tree والقصيبات التنفسية Respiratory bronchioles والتي تنتهي شريناتها الطرفية بظفيرة وعائية شعرية واقعة بين الأسناخ وفي الحويجزات Septa الواقعة بين الأسناخ تحديداً تقوم الأوعية الدموية الأخرى بمغادرة فروع الشرايين الرئوية لتنتقل إلى نسيج الرئة وتنتهي عند نفس الظفائر الشعرية عند سطح الرئة . أما الوريدات Venules فأنها تنقل الدم المحمل بالأوكسجين وتتصل بالأوردة الشعرية Capillaries Vince الأخرى فتقوم بسحب الدم من الجنبة Pleura وتنتقل في الحويجزات الموجودة بين الفصيصات الرئويةPulmonary lobules لتتصل بشرينات قمم الفصيصات الرئوية. بالإضافة إلى ذلك هناك شرايين وأوردة رئوية bronchial Arterials تنقل الدم إلى أنسجة القصبات والنسيج الرابط للرئة والجنبة، حيث تكون

الفروع النهائية للشرايين القصبية متصلة بالشرايين الرئوية عن طريق الظفائر الشعرية وإن معظم الدم الموجود في الشرايين القصبية يعود في الأوردة الرئوية (**Lesson وآخرون، 1988**) (**العبدالله ، 2012**) .

2-9 الكلية The Kidney

تعد الكلية أهم جزء من أجزاء الجهاز البولي المتكون من كليتين kidneys وحالبانUreter ومثانة بولية urinary bladder وإحليل Urethra تتصف الكلى في الفقريات المختلفة بكونها ذات تركيب أساس متشابه فضلاً عن تشابه الوظيفة مع ذلك فهي مختلفة من حيث الموقع والكبيبات Glomerulus والنبيبات Renal tubules ودرجة تعقيدها وترتيبها في الكلية الشكل (2-4) .

2-9-1 الوصف الشكليائي والنسجي للكلية Morphological and Histological description of kidney

لكل فرد من اللبائن زوج من الكلى تشبه حبة الفاصولياء تقع على جانبي العمود الفقري خلف الصفاق Retroperitoneal وتغطي سطحه الأمامي، وإنَّها تقع على الجدار البطني من الجانب الخلفي، وتكون الكليتان متناظرتان، وتحاط بمحفظة كلوية Renal capsule قوية تتكون من نسيج ضام ليفي كثيف Dense fibrous connective tissue يمكن نزعه بسهولة من البرنكيم Parenchyma الواقع تحتها، وهذا دليل على عدم وجود حواجز داخل الكلية تحتوي المحفظة الكلوية على خلايا عضلية ملساء Smooth muscle (**Lesson وآخرون، 1988**) (**Micheal و Valerie، 2006**) .

وزن الكلى يختلف بين الانواع وان وزنها يكون مرتبط بوزن الجسم وأظهرت العديد من الدراسات وجود ارتباط وثيق بين وزن الكلى ووزن الجسم ضمن الانواع المختلفة من الحيوانات (**Greaves، 2012**) .

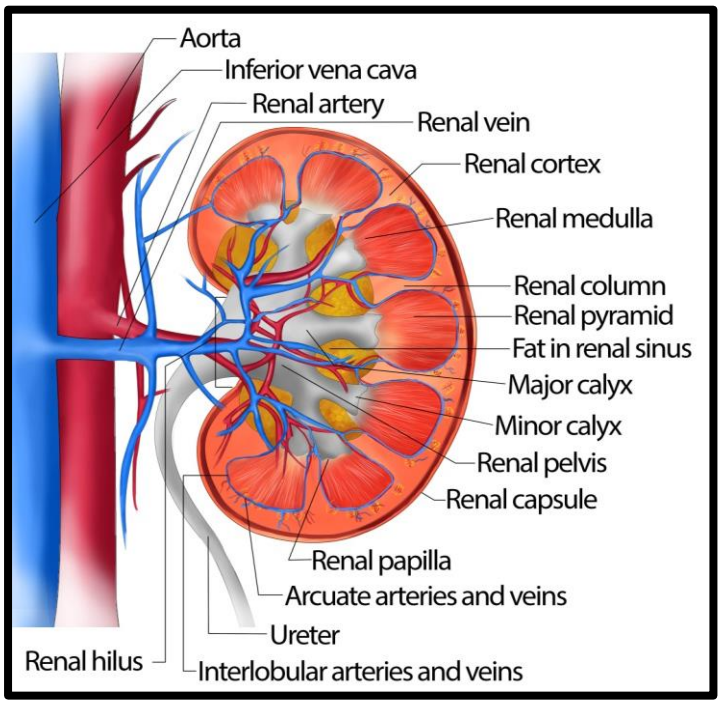
وتزن الكلية حوالي 150 غم في ذكر الانسان و 135 غم في الأنثى ويتراوح طولها من 10–12 سم أما عرضها فيصل إلى 5–7 سم وهي ذات لون بني محمر **(Lesson وآخرون، 1988 ؛ Watson، 2000 ؛ العبدالله، 2012)**.

والكلية غدة نبيبية مركبة Compound tubular gland، ذات سطح أملس محدب خارجي يتجه نحو الخارج وسطح داخلي مقعر يتجه نحو الداخل ويحتوي على إنخفاض يعرف بالنقير Hilum وتمثل هذه المنطقة موقع دخول وخروج الأوعية الدموية والأعصاب من وإلى الكلية وهي منطقة خروج الحالب الذي تدعى نهايته العلوية المتوسعة بحويض الكلية Renal pelvis وهذا بدوره ينقسم إلى عدد من الكؤوس الكبيرة Magercaluces ويتكون من كل كأس كبير كؤوس صغيرة Miner caluces **(Lesson وآخرون، 1988)**

يظهر المقطع العمودي للكلية ثلاث مناطق هي :

- المنطقة الحبيبية Granular وتكون ذات لون فاتح وتسمى القشرة الكلوية Renal cortex
- المنطقة المبطنة أو المخططة شعاعياً Radially striated or lined وتكون ذات لون بني محمر تتشكل على هيئة تراكيب مخروطية الشكل تدعى الأهرامات الكلوية Renal pyramids وتسمى أيضاً منطقة النخاع الكلوي (اللب) Renal medulla وتتجه قاعدة كل هرم نحو القشرة Cortex بينما تتجه قمته التي تدعى حلمة Papilla نحو الحويض Renal pelvis. إن سبب ظهور هذه المنطقة بشكل مخطط يعود لتكونها من كتل من القنوات الجامعة Collecting tubule للبول Urine التي تسير بشكل متوازي, تفصل الأهرامات عن بعضها من جهة القاعدة بأعمدة كلوية Renal columns تتكون من امتداد القشرة لتشكل ما يشبه القبعة التي تحيط بالهرم الواحد الذي يعرف مع ما يحيط به من نسيج قشري بالفص الكلوي Renal lobe ويبلغ عددها ثمانية فصوص في كل كلية **(Martini، 2001)** **(العبدالله، 2012)**.

● المنطقة الداخلية او المجوفة Inner space or Cavity وتسمى منطقة الحوض الكلوي التي تستمر مع الحالب يقسم الحوض الكلوي إلى اقسام ثانوية تشكل اثنان أو ثلاثة كؤوس رئيسية Major calyces كذلك يحوي فروع من الشرايين الكلوية Renal arteries وأوردة وأعصاب ونسيج رابط وشحم **(El-Salkh واخرون 2008)**



الشكل (2-4) مقطع مستعرض في كلية الانسان (Anatomy-life، 2018)

2-9-1-1 الوحدة الكلوية (الكلـيـون) (Nephron)

تتكون الكلية من (1-4) مليون وحدة كلوية Nephron، يبطن جدار الكليون بنسيج ظهاري بسيط Simple epithelial tissue , تتألف كل وحدة كلوية من جزء متوسع يدعى جسيمة كلوية Renal corpuscle, نبيب ملتوي دانيProximal convoluted tubule, نبيب ملتوي قاصي Distal convoluted tubule , ذراع نحيف وآخر سميك لعروة هنلي Loop of Henle ونبيبات وقنوات جامعة ducts Collecting تجمع البول من الوحدة الكلوية لتوصله إلى حويض الكلية **(Blackm وآخرون، 2004)** تتكون بصورة أساسية من :-

2-9-1-1 الجسيمة الكلوية الكبيبة Glomerulus

تتكون الجسيمة الكلوية من الكبيبة Glomerulus وهي خصلة من الأوعية الدموية الشعرية التي تنشأ من الشرينات التي تدخل من القطب الوعائي Vascular pole، تحيط بها محفظة بومان Bowman's capsule وهي المسؤولة عن ترشيح بلازما الدم Filtration of plasm تمثل محفظة بومان البداية المتوسعة للكليون وتغلف الكبيبة، شكلها يشبه كوباً مزدوج الجدار تدعى الطبقة الداخلية للمحفظة بالطبقة الحشوية Visceral layer وهي تحيط بالأوعية الشعرية للكبيبة كذلك تسمى بالظهارة الكبيبية وتدعى الطبقة الخارجية بالطبقة الجدارية Parietal layer أو الظهارة المحفظية المتكونة من نسيج ظهاري حرشفي بسيط Simple squamous epithelial tissue ترتفع خلاياه لتتحول إلى خلايا عمودية لتصبح مستمرة مع النسيج الظهاري للانبوب الملتوي الداني Proximal convoluted tubule حيث أن الفسحة البولية Urinary space أو فسحة بومان Bowman's space الموجودة بين الطبقتين تكون مستمرة مع تجويف الانبوب الملتوي الداني من جهة القطب البولي وبهذا فأن الطبقة الجدارية للمحفظة تكون مستمرة مع النسيج الظهاري للأنبوب الملتوي الداني (**Lesson وآخرون، 1988**) (**Ermina وآخرون، 2004**)

تسمى منطقة دخول وخروج الأوعية الدموية من الكبيبة بالقطب الوعائيVascular Pole وهي حاوية على الشرين الوارد والشرين الصادر Afferent and Efferent arterioles , وتعرف المنطقة المقابلة للقطب الوعائي والتي تكون مستمرة مع بقية الكليون بالقطب البولي Urinary pole (**Ross و Pawlina، 2003**) ، فعند دخول الشُرين الكبيبي إلى محفظة بومان فأنَّه ينقسم إلى 2-5 فروع وهذه بدورها تنقسم إلى فروع أدق تعرف بالكبيبة الكلوية Renal glomerulus (**Young وآخرون، 2005**) (**Martini، 2006**) . يكون الحاجز الترشيحي الكبيبي حاجزاً مؤلفاً من ثلاث طبقات هي : الطبقة البطانية Endothelial layer و الطبقة الحشوية Visceral layer والصفيحة القاعدية Basal Lamina (**Gartner و Hiatt، 2011**).

الطبقة الجدارية لمحفظة بومان تظهر على شكل نسيج ظهاري حرشفي بسيط مسند بصفيحة قاعدية وطبقة رقيقة من الألياف الشبكية، بينما الطبقة البطانية فان خلاياها تتحور في البالغ بشكل كبير و خلايا الطبقة البطانية تسمى بالخلايا القدمية Podocytes وهي عبارة عن جسم الخلية ونوى كبيرة، يمتد من جسمها عدد من النواتىء الشعاعية التي تعرف بالنواتىء الإبتدائية Primary processes وهذا بدوره ينقسم ليعطي العديد من النواتىء الثانوية Secondary processes التي تعرف بالأقدام النهائية End feet والتي تكون مسؤولة عن ترشيح البروتينات من التجويف الشعري Capillary lumen إلى فسحة بومان (**Bullock وآخرون، 2001 ؛ Tortora و Derrickson، 2014**)

بالإضافة إلى الخلايا البطانية والخلايا القدمية فأن للشعيرات الكبيبية نوعاً آخر من الخلايا ذات شكل يشبة النجمة تعرف بالخلايا المساريقية Mesangial cells تحتوي على زوائد سايتوبلازمية تلتصق بجدران الشعيرات الكبيبية، ويعتقد أن وظيفتها إلتهامية تعمل على إزالة الجزيئات البروتينية التي قد تتجمع خلال عملية الترشيح وكذلك تقوم بوظيفة الدعم وإسناد الأوعية الدموية الشعرية وتتكاثر في حالة إصابة الكلية ببعض الأمراض كما أنها يمكن أن تتقلص عند تحفيزها بواسطة هرمون الانجيوتنسين Angiotensin II ممَّا ينتج عنه قلة في إنسياب الدم خلال الكبيبة وتحتوي الخلايا البطانية على سايتوبلازم رقيق تتجمع فيه العضيات وفية ثقوب Fenestrae وتكون فاقدة للحاجز الرقيق الممتد عبر الثقوب (**Lesson وآخرون، 1988**) (**Bergman وآخرون، 1996**) (**Steer وآخرون، 2004**) (**Verma وآخرون، 2006**) .

2-9-1-2 النبيب الملتوي الداني (Proximal convoluted tubule)

يعد النبيب الملتوي الداني أطول أجزاء الوحدة الكلوية وكثير الإلتواء باتجاه سطح المحفظة الكلوية وهو أكثر طولا من النبيب الملتوي القاصي Distal convoluted tubule و يبدأ النبيب الملتوي الداني عند القطب البولي، توجد في بداية النبيب منطقة ضيقة تعرف بمنطقة العنق Neck يكون النسيج الظهاري فيها

عمودي واطئ او مكعب أما بقية النبيب الملتوي الداني فيبطن بنسيج ظهاري عمودي واطئ او مكعب تكون خلاياه اكبر حجماً من خلايا منطقة العنق، تتقبل خلايا النبيب الملتوي الداني الاصباغ الحامضية، وتحتوي حافة الخلايا على حافة فرشاتية Brush border وهي عبارة عن زغيبات دقيقة Microvilli طويلة من الغشاء البلازمي تمتد للسطح الحر للخلايا، ويحتوي الغشاء البلازمي على طيات كثيرة وعند قاعدة الخلايا تتجمع المايتوكوندريا. إنَّ الزيادة في المساحة السطحية يدل على أن لهذه الخلايا دور مهم في النقل الأيوني، تظهر أنوية خلايا النبيب الداني كروية وفاتحة اللون **(Young وآخرون، 2005)**. إن وظيفة النبيب الداني اعادة امتصاص Reabsorption الفيتامينات، والأيونات، والماء وإفراز السموم والعقاقير **(Cheng وآخرون، 2003) (Martini، 2006)**

2-9-1-3 عروة هنلي Loop of Henle's

تركيب يشبه الحرف U مكون من الذراع النازل سميك Thick descending limb المماثل في تركيبه للنبيب الملتوي الداني، وذراع صاعد نحيف Thin ascending limb، وذراع صاعد سميك Thick ascending limb الذي يشبه في تركيبه النبيب الملتوي القاصي **(Martini، 2006)** .

يدخل النبيب الملتوي لمسافة قصيرة في اللب ثم يتخذ شكل نبيب مستقيم متجهاً إلى قمة الحليمة الكلوية Renal papilla ليكون ذراع عروة هنلي النازل نحيف الذي يكون قطره ضيق مبطن بخلايا حرشفية بسيطة Simple squamous cell يكون تجويفها واسعاً أما نوى الخلايا فأنها قليلاً تبرز في التجويف، والحافة الحرة للخلايا لا تحتوي على الحافة الفرشية ، ولكن تمتلك زغيبات قصيرة وان وظيفة الذراع النازل النحيف هو إعادة إمتصاص سائل النبيبات أما الجزء الصاعد السميك من عروة هنلي Ascending limp فيكون واسع القطر ومبطن بخلايا ظهارية مكعبة الواطئة Low cuboidal epithelial cells ووظيفته

إعادة إمتصاص الأيونات ويساعد في تكوين تركيز متدرج Creation of a concentration of gradient في اللب (**Hummerman، 2004**) (**Martini، 2006**)

2-9-1-4 النبيب الملتوي القاصي (Distal convoluted tubule)

يبطن هذا النبيب بنسيج ظهاري مكعب بسيط تحتوي خلاياه إنغمادات في الغشاء القاعدي وتكون خلاياه أصغر من خلايا النبيب الملتوي الداني (**Callen وآخرون، 2005**) هو يمثل الجزء الأخير من الكليون ، ويكون أوسع وأقصر وأقل إلتواءً من النبيب الداني ، وإن وظيفة النبيب القاصي هو إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم والكالسيوم وطرح العقاقير والسموم . (**Ross و Pawlina، 2003**)

عند مسار النبيب الملتوي القاصي في القشرة يمس القطب الوعائي للجسيمة الكلوية التابعة للوحدة الكلوية نفسها وعند منطقة التلامس يحدث تغيير في النبيب إذ تصبح خلاياه عمودية في هذه المنطقة القريبة من الكبيبة تعرف هذه المنطقة المحورة من النبيب بالبقعة الكثيفة Macula Densa حيث تكون خلاياها مزدحمة تظهر في التحضيرات المجهرية ذات لون داكن ، وإن لها أهمية نقل المعلومات إلى الشُرين الوارد حول أسمولية Osmolarity السائل في النبيب القاصي (**Young وآخرون، 2005**).

اما الجهاز مجاور الكبيبة Juxtaglomerular apparatus فيقع بالقرب من الجسيمة الكلوية ويكون بتماس مع البقعة الكثيفة ، و تكون الخلايا العضلية الملساء للشُرين الوارد متحورة وتعرف بالخلايا المجاورة للكبيبة Juxtaglomerular cells وتصبح الخلايا المتحورة مع البقعة الكثيفة جهازاً يعرف بالجهاز المجاور للكبيبة وتكون نواها ذات شكل إهليليجية Ellipsoid و سايتوبلازمها يحتوي على الكثير من الحبيبات و التي تتلون بمحلول الشف الدوري PAS (**Eroschenko، 2005**) .

2-9-1-5 النبيبات والقنوات الجامعة (Collecting tubules and ducts) :

ترتبط النبيبات الجامعة Collecting tubules مع النبيبات الملتوية القاصية لتكون قنوات جامعة اكبر Collecting tubules ومن خلالها يمر البول وهي تكون مستقيمة تدعى قنوات بليني الحليمية

Papillary ducts of Bellini تكون مبطنة بنسيج ظهاري مكعب Cuboidal epithelial tissue ويزداد إرتفاع خلاياه عند دخول القنوات إلى المناطق العميقة من اللب حتى تصبح خلايا عمودية،و يتلون سايتوبلازم خلايا النبيبات والقنوات بصورة ضعيفة بالملونات الاعتيادية , وعند اقترابها من قمم الأهرامات اللبية pyramids فأنها تتوسع وتفتح فيها (**Barasch وآخرون، 1999 ؛ Challen وآخرون، 2005 ؛Story وآخرون، 2005**) وتتميز بفتحات كثيرة ومتقاربة ممَّا تعطي لقمة الحليمة شكل يشبة المنخل The Area cribosa (**Young وآخرون، 2005**)

2-9-2 وظائف الكلية Functions of Kidney

كلى الفقريات لها دور مهم في الجسم الحي وإن فشلها يسبب الموت ، وهي جزء مهم من العمليات المتشابكة التي تعمل على ثبات البيئة الداخلية للجسم ، فهي تعمل على تنظيم معظم مكونات الدم والكثير من المكونات الأخرى ، كذلك تعمل على إزالة المواد الضارة أثناء الطعام أو التنفس (**Hickman و Roberts، 1994**).

تعمل الوحدة الاخراجية للكلية على طرح معظم نواتج الأيض مثل اليوريا **Urea** والكرياتنين **Creatinine**، وحامض اليوريك **Uric acid** وعدد من الأحماض العضوية الأخرى والمواد السامة وكذلك المواد الكيميائية التي يتم طرحها أيضاً عن طريق الكلية ويتم ذلك من خلال الترشيح الكبيبي Glomerular filtration فعندما يدخل الدم الكبيبة بواسطة شُرين وارد ونتيجة ضغط الدم الكبيبي فإن الجزيئات الصغيرة والماء تنتقل إلى داخل محفظة بومان (**Sherwood، 2008**).

يحتوي دم الكبيبية على مكونين هما المكونات المترشحة تمثل الماء والأملاح وفضلات المغذيات Nitrogenous waste وغيرها من المواد، والمكونات غير المترشحة التي تمثل الدم وبروتين البلازما

والصفيحات الدموية (**Frandson، 2009**)، كذلك تعمل الكلية على الحفاظ على الإستتباب وذلك من خلال عمليات مهمة وهي كالاتي (**Young وآخرون، 2005**) (**Martini، 2006**)

- للكلية دورا رئيسياً في الحفاظ على التركيب الكيميائي المثالي للدم والسوائل الجسمية من خلال تنظيم توازن الماء والألكتروليتات، تنظيم التوازن الحامضي– القاعدي، أيضاً يتم تنظيم الترشيح Filtration وإعادة امتصاص Reabsorption للفوسفات والكالسيوم. تحافظ الكلية أيضاً على ضغط الدم من خلال الحفاظ على كميات الماء الملائمة وأيونات الصوديوم.
- تحافظ الكلى على درجة حموضة الدم PH، وذلك عن طريق السيطرة على فقدان أيونات البيكربونات وأيونات الهيدروجين (H^+) في البول.
- تعمل على تنظيم تركيز البلازما من أيونات الصوديوم والكلوريد، وغيرها من الأيونات، عن طريق السيطرة على كمية البول الذي يطرح، والسيطرة على أيون الكالسيوم من خلال تخليق الكالسيتريول .
- تعمل الكلية مع الكبد في إزالة السموم Detoxifying وذلك أثناء الجوع **Starvation** عن طريق إزالة الأمين Deaminating من الأحماض الأمينية وبهذه الطريقة يمكن للأنسجة الأخرى تحطيمها.
- تمتلك الكلية وظائف الغدد الصماء Endocrine المهمة والتي تعمل على إنتاج الهرمونات هي:
- تخليق الإريثروبويتين Erythropoetin الذي يكون له دور في تنشيط نقي العظم Bone marrow عن طريق تكوين كريات الدم الحمراء .
- تخليق الرنين Renin في الكلية الذي يعمل على المواد الموجودة في الدم فيحولها إلى النوع النشط لزيادة ضغط الدم إذا إنخفض .
- إفراز البروستاجلاندين Prostaglandins الذي يعمل على تخفيض ضغط الدم إذا إرتفع.
- إفراز مادة تحول فيتامين D الخامل إلى فيتامين D النشط .

2-9-3 الدورة الدموية في الكلية Blood circulation in the kidney

لأن الكليتين تقومان بتخليص الجسم من الفضلات الأيضية (الإستقلابية) فهما غنيتان بالأوعية الدموية الشعرية التي تزودهما بالدم اذ تستقبل كل كلية فرعا مباشرا من الأبهر البطني Abdominal aorta وهذا مايسمى الشريان الكلوي Renal artery والذي يدخل الكلية من منطقة النقير و يتفرع إلى ثلاثة فروع رئيسية كل واحد منها يتفرع إلى عدة شرايين فصية تنقسم كل منها بدورها إلى عدة شرايين بين الفصوص Interlobular arteries، تمر بين الأهرامات متجه نحو القشرة Cortex وعند إلتقاء اللب Medulla بالقشرة تعطي الشرايين بين الفصية فروعاً تدعى شرايين قوسية Arcuate arteries (سميت قوسية لانها تأخذ شكل القوس) تسير بشكل محاذ لقاعدة الأهرامات التي تكون مقوسة أيضاً، تشكل الأفرع التي تفرعت من الشرايين القوسية زاوية قائمة مع الشريان القوسي Artery arcuate الذي أعطاها وتدعى هذه الأفرع بالشرايين مابين الفصوص Interlobular arteries والتي تتفرع إلى فروع تسمى بالشُرينات الكبيبية الواردة Afferent glomerular arterioles تدخل إلى محفظة بومان مكونة الكبيبة (**Martini، 2006**) ، والتي تتفرع إلى العديد من الشرينات الواردة التي يورد كل منها الدم إلى وحدة كلوية Nephron ويخرج منها بشكل شرين صادر Efferent arteriole ويصل عدد الشرينات الواردة والصادرة إلى أكثر من مليون شرين (**Lesson وآخرون، 1988**) (**العبدالله، 2012**)

وفي القشرة تتكون الشبكة القشرية بين نبيبية من الأوعية الشعرية حيث تمر الشُرينات الصادرة من الكبيبات المجاورة للب إلى الأهرامات اللبية ، ويكون مسارها مستقيماً ومتجه نحو المركز وتعرف بالأوعية المستقيمة Vasa rectae، وبذلك يغادر الدم الموجود في الكبيبية عن طريق الشُرين الصادر و يتجه نحو الشعيرات حول النبيبية التي تحيط بالنبيبات (**Faller وآخرون، 2004**) .

وتفرغ هذه الشعيرات حول النبيبات في الأوعية التي تكون بموازاة الأوعية الشُرينية الأوردة بين الفصيصات Interloblar vein والأوردة المقوسة Arecuate vein والأوردة بين الفصوص وهذه تمتد بين الأهرامات،

وتخترق منطقة اللب بخط شعاعي ثم تعود راجعة إلى منطقة القشرة وتغادر الكلية على شكل أوردة كلوية Renal vien تعرف بأوردة مستقيمة Venae rectae التي تفرغ محتواها في الوريد الأجوف الأسفل Inferior vena cava (**Junqueira** و **Carneiro**، **2005**) .

أما الأعصاب فإنها تدخل الكلية مع الشرايين الكلوية اذ أنها تأتي من الظفيرة السمبثاوية (الودية) (Sympathetic) ولهذه الأعصاب وظيفة رئيسية هي التحكم بتدفق الدم إلى الوحدات الكلوية وبالتالي تؤثر على عمل الكلية في تكوين البول ويتم ذلك عن طريق التحكم بقطر الأوعية الدموية . إن التجهيز العصبي الخاص بالنبيبات الناقلة للبول لم يوضح بشكل تفصيلي (**المختار والراوي، 2000**) .

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل

المواد وطرائق العمل

3-1 الأجهزة والادوات المستعملة Equipments and Tools Used

أستخدمت في الدراسة الحالية الأجهزة والأدوات المدرجة في الجدول (3-1).

الجدول (3-1) الأدوات المستخدمة في الدراسة الحالية

ت	الاجهزة و الادوات		الشركة المصنعة	المنشأ
1	ثلاجة	Refrigerator	Beko	Turkey
2	حمام مائي	Water Bath	Memmert	Germany
3	صفيحة ساخنة	Hot plate	Photax	England
4	فرن كهربائي	Electrical Furnace	Binder	Germany
5	كاميرا رقمية	Digital camera	Sony	Japan
6	مجهر ضوئي	Light Microscope	Kyuss	Germany
7	مشراح دوار	Rotary microtome	Histo line	Italy
8	ميزان حساس	Sensitive balance	Kerne	Germany
9	أقفاص بلاستيكية	Plastic Cages	London Plastic	U.S.A

3-2 المواد الكيميائية المستعملة Chemical Materials used

الجدول (3-2) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة الحالية

ت	المواد الكيمائية		الشركة المصنعة	المنشآ
1	أوكسيد الزئبق	Mercuric Oxide	BDH	England
2	أيوسين	Eosin Y	BDH	England
3	كندا بلسم	Canada Balsam	Schuchardt Manchen	Germany
4	حامض البكريك المائي	Aqueous Picric Acid	BDH	England
5	حامض الخليك الثلجي	Glacial Acetic Acid	BDH	England
6	حامض الكبريتيك المركز	Concentrated Sulfuric Acid	Scharlab	Spain
7	زايلين	Xylene	SDFCL	India
8	شب البوتاسيوم	Potassium Alum	BDH	England
9	شمع البارافين	Paraffin Wax	Wollen weber	Germany
10	فورمالين (37-40%)	Formaldehyde	طبي محلي	Iraq
11	كحول اثيلي (95%)	Ethyl Alcohol	Pangea	Lebanon
12	كحول أثيلي مطلق	Absolute Ethyl Alcohol	Scharlab	Spain
13	كلوروفوم	Chloroform	SDFCL	India
14	مسحوق الهيموتوكسلين	Hematoxylin Crystals	BDH	England

15	يوديد البوتاسيوم	Potassium Iodide	BDH	England

3-3 المحاليل المثبتة والصبغات المستعملة Fix Solutions and Stains Used

3-3-1 تثبيت العينات Fixation of Specimens

3-3-1-1 مثبت الفورمالين Formalin Fixation

حضر مثبت الفورمالين في المختبر حسب طريقة (**Vacca، 1985**) يتكون المثبت من 10مل فورمالين أضيف له 90 مل ماء مقطر وثم أضيف له 0.9 غم فورمالديهايد.

3-3-1-2 آح ماير Mayer's albumin:

تم تحضيره حسب الطريقة المبينة في (**Vacca، 1985**) , والتي تحضر من 50 مل من آح البيض مضاف له 50 مل من الكليسرين مع إضافة مادة سالسيلات الصوديوم 1 غم.

3-3-2 الملونات Stains

3-3-2-1 صبغة الهيماتوكسلين هارس Harris's hematoxylin stain

تم تحضير هذه الصبغة وفقا للطريقة الموصوفة في (**الحاج، 2010**)، وأستعملت هذه الصبغة لتوضيح التركيب النسجي للمقاطع المستخدمة في الدراسة لاسيما عند إستخدام ملون الآيوسين . حضر مسحوق الهيماتوكسلين 2.5 g بإذابته في الكحول 25 مل ومن جهة أخرى حضر محلول آخر باذابة الشب 50 غم في الماء المقطر 500 مل بإستخدام التسخين المعتدل وعند درجة حرارة 50 م° إلى أن يغلي المزيجان مع إستمرار تحريك المزيج لمدة دقيقة واحدة ثم يضاف له مادة أوكسيد الزئبق 1.25 غم بشكل تدريجي وببطيء إلى أن أصبح لون المحلول إرجواني غامقاً ثم تم رفع المزيج

عن المصدر الحراري وبرد مباشرة بوضعه في حمام ماء بارد. بعدها أضيف له 4 مل من حامض الخليك الثلجي لكل 100 مل من المحلول المحضر بعد تبريده لتقليل فترة التخمير Ribening ثم رشح الملون بإستخدام ورق ترشيح قبل الإستعمال.

3-3-2-2 صبغة الأيوسين Eosin stain

حضرت هذه الصبغة وفقا لما ذكر في (**الحاج، 2010**) أذيب الأيوسين g 1 في محلول الكحول الأثيلي 99 مل وبتركيز 70% ثم أضيف إليه حامض الخليك الثلجي 0.2 مل ثم تم ترشيحه قبل الإستعمال.

3-4 طرائق العمل

3-4-1 العقار المستخدم وطريقة الحقن والجرعة Drug Doses & Method of Admenstration

أستخدم عقار الريبافيرين Ribavirin المستخدم في العلاج ضد عدوى الفيروسات القهقرية والمصنع بشكل أقراص تحتوي على 200 ملغم من المادة الفعالة Ribavirin الذي تم الحصول عليه من شركة بثيون Patheon في كندا.

تم حساب الجرعة المحددة من عقار الريبافيرين بالإعتماد على الجرعة نصف القاتلة (LD_{50}) والتي تبلغ الجرعة عن طريق الفم 2000 ملغم / كغم أما داخل (الصفاق) البريتون Intra peritoneal في الفأر فتبلغ 1300 ملغم / كغم (**McEvoy، 2005**) .

أختيرت ثلاثة تراكيز من عقار الريبافيرين لإختبار تأثيرها السمي وهي 100، 200، 300 ملغم\كغم من وزن الجسم، تراوحت أوزان الفئران المستخدمة في التجارب من 22-29 غم، وتم حقن

الكمية المطلوبة من العقار في الصفاق وقد أمكن حساب كمية العقار المحقونة بالفئران المستخدمة في هذه الدراسة بالإعتماد على المعادلة **(محمود وحبه، 2011)**

$$\frac{x}{D} = \frac{W_{mouse}}{1000}$$

حيث ان :

x تمثل العقار الواجب حقنها للفئران في التجربة مقاسة بوحدة ؟

D الجرعة المحددة من العقار وهي أما (100، 200، 300) ملغم ريبافيرين \ كغم من وزن الجسم

W_{mouse} : وزن الفئران المستخدمة في التجارب واتي تراوحت بين (22–29) غم

3-4-2 تهيئة الحيوانات Animals Preparation

تم الحصول على الفئران البيض السويسرية ***Mus musculus*** من المركز الوطني للبحوث والرقابة الدوائية الدوائية في بغداد وبأعمار من 8–10 أسابيع. تم تربية الحيوانات في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري – جامعة ديالى، وذلك بوضعها في أقفاص بلاستيكية مغطاة بأغطية معدنية مشبكة أبعادها 50×30×20 سم وفرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب وتمت العناية بها وتجهيزها بالماء والعليقة طوال فترة الدراسة وكانت الأقفاص الخاصة بالحيوانات تنظف كل يومين وتعقم بالمطهرات، تم وضع الحيوانات في ظروف مختبرية مناسبة من ناحية التهوية والإضاءة ودرجة حرارة 23–26 °م.

التصنيف العلمي للفأر الابيض كالآتي **(Myers وآخرون، 2014)**

Kingdom	Animalia
Phylum	Chordata
Class	Mammalia
Order	Rodentia
Super family	Muroidea
Family	Muridae
Subfamily	Murinae
Genus	*Mus*
Species	*Musculus*

3-4-3 مجاميع الحيوانات Animals Groups

أستخدم في هذه الدراسة 48 فأراً من الفئران السويسرية في التجارب حيث تم تقسيمها على سبعة مجموعات بواقع 6 فئران لكل مجموعة وتم وضع كل مجموعة في قفص مستقل، وكانت تفاصيل المجموعات بالصورة التالية:

أولاً : المجموعة الأولى: وهي مجموعة السيطرة وكان عدد الفئران فيها هو 12 فأر وتم حقنها بالماء المقطر فقط كل يوم ولمدة ثلاثين و خمسة وأربعين يوماً مستمراً .

ثانياً : المجموعة الثانية : إحتوت هذه المجموعة 6 فئران حقنت جميعها بعقار الريبافيرين بتركيز 100 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم وخلال فترة ثلاثين يوماً.

ثالثاً : المجموعة الثالثة : وجرعت فئران هذه المجموعة الستة بعقار الريبافيرين بتركيز 200 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم ولمدة ثلاثين يوماً.

رابعـاً : المجموعــة الرابعــة : تضـمنت أيضـاً 6 فئـران عوملـت بعقـار الريبـافيرين بتركيـز 300 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم ولمدة ثلاثين يوماً.

خامساً : المجموعة الخامسة : أسوة بمثيلاتها من المجموعات الأخرى تكونت هذه المجموعة من 6 فئران جرعت بعقار الريبافيرين بتركيز 100 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم ولمدة خمسة وأربعين يوماً .

سادساً : المجموعة السادسة : الفئران الستة في هذه المجموعة جرعت بعقار الريبافيرين بتركيز 200 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم ولمدة خمسة وأربعين يوماً.

سادساً : المجموعة السابعة : الفئران الستة في هذه المجموعة جرعت بعقار الريبافيرين بتركيز 300 $\frac{\text{ملغم}}{\text{كغم من وزن الجسم}}$ كل يوم ولمدة خمسة وأربعين يوماً.

3-5 دراسة التغيرات السلوكية Behavioral Changes Study

وضعت جميع حيوانات المجاميع التجريبية تحت المراقبة طيلة فترة الدراسة الممتدة من **2017\12\22-2018/1/21** بالنسبة للتجربة الأولى. **2017/12/22-2018/2/6** بالنسبة للتجربة الثانية . وتم تسجيل الملاحظات المتعلقة بحالة الحيوانات بعد الحقن داخل الصفاق Inter peritoneal (IP) وذلك من خلال متابعة تغيرات الحيوان السلوكية مثل الحركة داخل وخارج الأقفاص وشرب الماء وتناول العليقة والقدرة على المشي وقورنت الأعراض والتغيرات التي ظهرت على الحيوانات المعاملة مع الحيوانات في مجموعة السيطرة.

3-6 دراسة التغيرات المرضية العيانية Gross Pathological changes Study

سُجلت أبرز التغيرات العيانية التي ظهرت على الحيوانات المحقونة مثل التعب الشديد بعد إنتهاء فترة المعاملة بالعقار وتمت التضحية بالحيوانات مع حيوانات مجموعة السيطرة، وبعد تشريحها إستؤصلت الأعضاء الكلى والرئتين من جسم الحيوان لغرض دراستها وتسجيل الملاحظات والتغيرات العيانية المظهرية عليها من ناحية شكلها ولونها وحجمها مقارنة مع مجموعة السيطرة.

3-7 تخدير الحيوانات Anesthesia of Animals

أستعملت مادة الكلوروفورم Chloroform لتخدير الفئران، و تم وضع الحيوانات في وعاء زجاجي يحتوي على هذه المادة بكمية مناسبة ولمدة 10 دقائق .

3-8 تشريح الحيوانات Dissection of Animal

تم وزن الحيوانات وتسجيل الأوزان ثم قتلها بواسطة مادة الكلوروفورم Chloroform بعدها تم فتح التجويف الصدري والبطني وذلك بعمل شق إمتد من اعلى الصدر وحتى نهاية منطقة نهاية الحوض بإستخدام مقص حاد، تم إستئصال الرئتين والكلى ثم إزالة المواد العالقة بها وأخيراً تم تثبيت الأعضاء المأخوذة في محلول الفورمالين لمدة 24 ساعة لغرض الدراسة وعمل المقاطع النسيجية .

3-9 تحضير المقاطع النسجية Preparation of Histological Sections

تم تحضير المقاطع النسيجية لمعرفة التغيرات النسجية الحاصلة في الكلى والرئتين لمجاميع التجارب المختلفة حسب الطريقة المتبعة في (**Chong وآخرون، 2012**) وكالاتي :-

3-9-1 التثبيت Fixation : ثبتت العينات في محلول الفورمالين بتركيز 10% لمدة 48 ساعة.

3-9-2 الغسل Washing : غسلت العينات المثبتة بمحلول الفورمالين بماء الحنفية Tap water لمدة نصف ساعة ثم نقلت إلى محلول الكحول الأثيلي بتركيز 70% .

3-9-3 الإنكاز Dehydration : سُحب الماء من العينات بإمرارها بسلسلة من التراكيز التصاعدية من الكحول الاثيلي وكانت بتراكيز 70%، 80%، 90%، 100%، 100% ولمدة ساعة عند كل تركيز.

3-9-4 الترويق Clearing : لجعل العينات أكثر شفافية ولسحب الكحول من النموذج فقد روقت بمحلول الزايلين Xylene لمدة نصف ساعة بواقع مرحلتين .

3-9-5 الإرتشاح (التشريب) Infiltration : بعد أن تمت عملية الترويق وضعت العينات في خليط مكون من محلول الزايلين Xylene وشمع البرافين Paraffin wax ذي درجة إنصهار 58 م° وبنسبة 1:1 في فرن كهربائي درجه حرارته 58 م° ولمدة ربع ساعة وذلك تمهيداً لنقلها إلى شمع البرافين فقط وتم نقل العينات إلى الفرن الكهربائي بدرجة الحرارة نفسها وأعيدت العملية مرتين ولمدة نصف ساعة لكل مرة.

3-9-6 الطمر وعمل القوالب Embedding and Making Blocks : طمرت العينات المحضرة بالخطوات السابقة بنفس النوع من الشمع الذي أستخدم في مرحلة الإرتشاح، إذ سكب الشمع المنصهر في قوالب خاصة معدة لهذا الغرض ثم نقلت العينات لها وتم التخلص من الفقاعات الهوائية بأمرار إبرة ساخنة Hot needle حول العينة ثم ترك القالب ليتصلب.

3-9-7 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning : تم تشذيب قوالب الشمع الحاوية على العينات بإستخدام مشرط حاد لجعل أضلاع القالب مستقيمة وموازية لبعضها البعض، بعدها تم تثبيتها في جهاز المشراح الدوار Microtome rotary وقطعت النماذج بشكل متسلسل Serial sections وبسمك 6 مايكرومتر ثم وضعت على شرائح زجاجية نظيفة بعد وضع قطرات من آح ماير

Mayer's albumin على الشريحة الزجاجية ونقلت إلى صفيحة ساخنة Hot plate ليتم فرش العينة بدرجة حرارة 37 م° وتركها تجف لمدة 24-48 ساعة قبل التلوين.

3-9-8 التلوين Staining : تم تلوين العينات طبقاً للخطوات الموضحة في (**Bancroft وGamble، 2008**) وكالآتي:

1. أزيل شمع البرافين من العينات بوضعها في محلول الزايلين Xylene لمدة نصف ساعة.
2. مررت الشرائح بسلسلة تنازلية من تراكيز كحول الاثيل إبتداءاً من 100%، 90%، 80%، 70% ولمدة دقيقتين لكل تركيز ثم غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين أيضاً.
3. أستعمل الهيماتوكسلين لتلوين المقاطع المحضرة لمدة 5 دقائق وغسلت المقاطع بماء الحنفية لمدة دقيقتين بغية ازالة الصبغة الزائدة.
4. لونت المقاطع بمحلول الآيوسين لمدة 2-3 ثواني لصبغ السايتوبلازم.
5. جففت المقاطع بأمرارها بسلسلة من التراكيز التصاعدية من الكحول الاثيلي 70%، 80%، 90% ولمدة دقيقتين لكل تركيز ثم في التركيز 100% لمدة دقيقتين ايضا.
6. روقت المقاطع بالزايلين Xylene في مرحلتين ولمدة ربع ساعة لكل مرحلة.

3-9-9 التحميل (الإرساء) Mounting : أستعمل الوسط الدائمي كندا بلسم Canada balsam لتحميل المقاطع النسجية وغطيت الشرائح بغطاء زجاجي Cover Slide وبعد التأكد من عدم وجود فقاعات تركت لتجف.

3-9-10 الفحص المجهري Microscope Examination : أستعمل المجهر الضوئي Light Microscope بقوى مختلفة بما يتناسب مع متطلبات الدراسة الحالية لدراسة التركيب النسجي للكلى والرئتين .

3-9-11 التصوير المجهري Microscope Photography : أستعمل المجهر الضوئي المجهز بكاميرا نوع Sony لتصوير الشرائح المجهرية المختارة وبقوى تكبير مختلفة وبما يتلائم مع متطلبات الدراسة الحالية .

الفصل الرابع
النـــتـــائـــج

النتائج

4-1 التغيرات السلوكية والعيانية

4-1-1 التغيرات السلوكية Behavioral changes

خضعت فئران مجموعة السيطرة والمجموعة التجريبية إلى المراقبة بشكل مستمر طوال فترة إجراء التجربة حيث لوحظ أن سلوك الحيوانات كان سلوكاً طبيعياً وكذلك الحال بالنسبة لإستهلاك العليقة وشرب الماء في مجموعة السيطرة أما المجاميع التجريبية المعاملة بعقار الريبافيرين فقد عانت تغيرات سلوكية متنوعة تمثلت بقلة شرب الماء وإنخفاض شهية الحيوانات لتناول العليقة ووقوف الحيوانات في أحد جوانب القفص وإنزوائها. بالإضافة إلى الأعراض السابقة، عانت فئران هذه المجموعة من قلة في نشاطها و خمول واضح عليها كما موضح في الشكل (4-1). ومن ضمن التغيرات السلوكية التي ظهرت على مجموعة الفئران المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم هو السلوك العدواني . ومن ناحية أخرى بينت نتائج الدراسة الحالية ظهور حالة نفش شعر الفئران المعاملة بالعقار وتزامنت هذه الحالة مع إنزواء الحيوانات. لوحظ كذلك ظهور حالة عدم توازن وتغير في طريقة مشي فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم خصوصاً في الأيام الاخيرة للتجربة



الشكل (4-1) يوضح التغيرات السلوكية للحيوانات (أ) نفش الشعر (ب) خمول وانزواء الحيوانات في احد جوانب القفص

4-1-2 التغيرات العيانية

بينت نتائج الدراسة الحالية أن عقار الريبافيرين يسبب جملة من التغيرات العيانية على الحيوانات المعاملة به عند مقارنتها بحيوانات مجموعة السيطرة . بداية لوحظ وجود تباين واضح في أوزان حيوانات المجاميع التجريبية حيث تتأثر أوزانها بتغير تركيز العقار المعاملة به إذ بزيادة التركيز ومدة التعرض لعقار الريبافيرين تنخفض أوزان حيوانات المجاميع المعاملة بالتراكيز 100، 200، 300 ملغم \ كغم. حيث بلغ معدل أوزان الحيوانات المعاملة بالعقار لمدة 30 يوماً وبالتراكيز 100، 200، 300 ملغم \ كغم 19.50، 19.83، 14.50 غم على التوالي حيث كانت تبلغ أوزان الفئران قبل المعاملة 25.49 **غم** . ولوحظ إنخفاض أوزان الحيوانات المعاملة بالعقار المذكور وبالتراكيز المذكورة سابقا و لمدة 45 يوماً حيث بلغت 18.83, 17.66 ، 13.66 غم على التوالي والتي كانت تبلغ قبل المعاملة 25.38**غم** . ومن التغيرات العيانية الأخرى التي ظهرت على الحيوانات أيضاً تغير

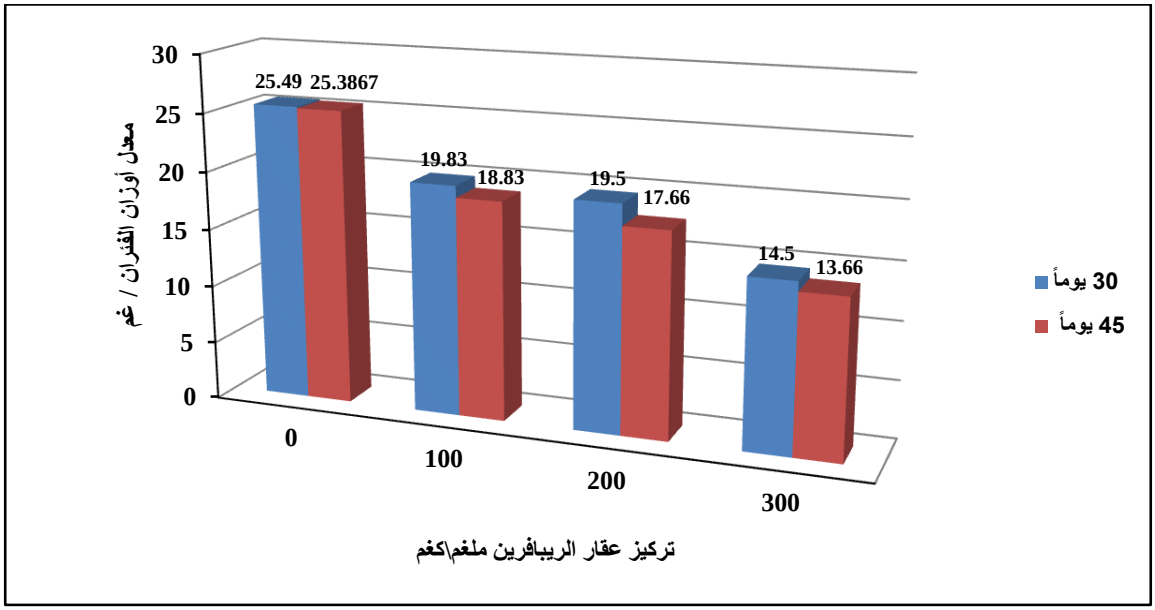
لون الأذن للحيوانات الخاصة بالمجموعة التجريبية من اللون الطبيعي (اللون الأبيض المائل إلى الوردي) إلى اللون الابيض .

عانت حيوانات المجاميع التجريبية كذلك من تغيرات عيانية أخرى تمثلت بزيادة سرعة التنفس التي لوحظت على الحيوانات مع ملاحظة تفاقم الحالة بزيادة التركيز ومدة التعرض حيث بدت حالة المجاميع التجريبية المحقونة بالتراكيز الثلاث ولمدة 45 يوماً أسوأ من حالة حيوانات المجاميع التجريبية المحقونة لمدة 30 يوماً ولنفس التراكيز المذكورة انفاً .

أكدت الدراسة الحالية حدوث هذا التحطم في المقاطع النسيجية من خلال النتائج المستحصلة والتي سيتم إستعراضها بالتفصيل لاحقا .



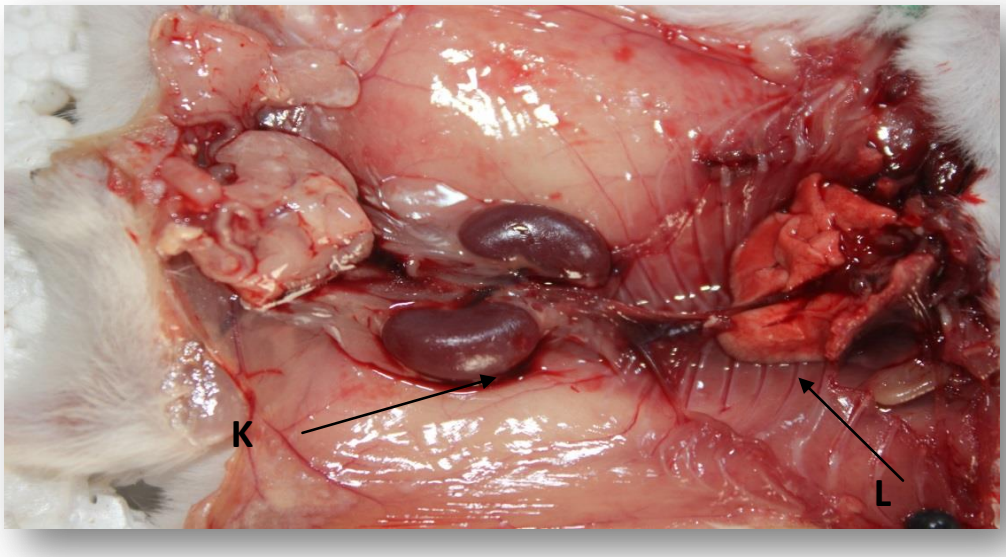
الشكل (4-2) يوضح تغير لون الاذن في المجموعة التجريبية المعاملة بعقار الريبافيرين



الشكل (4-3) تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل أوزان الفئران المعاملة

4-2 الوصف الشكليائي والتركيب النسجي للكلية في مجموعة السيطرة

أظهرت نتائج الفحص العياني لمجموعة السيطرة أن الكلية في الفأر الأبيض البالغ تكون ذات شكل بيضوي تقريباً يشبه حبة الفاصوليا ، و هي ملساء غير مفصصة تقع على جانبي العمود الفقري في الجهة الظهرية تحت الحجاب الحاجز ويكون سطحها المواجة للجوف الجسمي محدب أما السطح المواجهة للعمود الفقري فيكون مقعر حاوي على إنخفاض يعرف بالنقير (و هو محل إرتباط الحالب ومنه تدخل وتخرج الأوعية الدموية والأعصاب) ، وتكون الكلية ذات لون أحمر قاتم مائل إلى اللون البني ، وتحاط بالمحفظة الكلوية وتكون مستقرة على نسيج دهني كما موضح في الشكل (4-4).



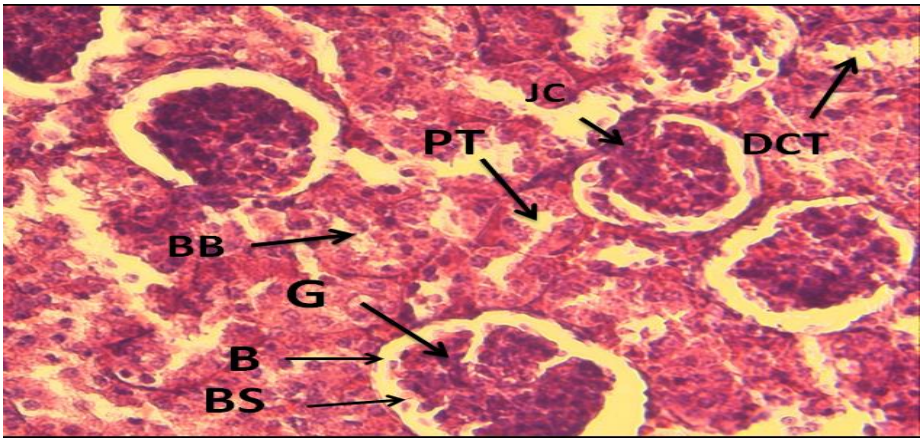
الشكل (4-4) يوضح الشكل العام للكلية في الفأر الابيض البالغ . لاحظ K الكلية ، L الرئة

أظهر الفحص المجهري للكلى أنها عبارة عن غدة نبيبية مركبة تتميز فيها منطقتي القشرة Cortex واللب Medulla، تحتوي منطقة القشرة على أجزاء الوحدات الكلوية متمثلة بالجسيمة الكلوية Renal corpuscle التي تظهر كتراكيب كروية نسبياً، تتألف من الكبيبة Glomerulus التي هي عبارة عن خصلات من شعيرات دموية تجهز بواسطة شرينات تدخل الكبيبة من منطقة القطب الوعائي تتوزع الكبيبات بشكل عشوائي ضمن نسيج الكلية، حيث أنها تتركز بشكل أكثر كثافة في المنطقة المحيطية الخارجية للكلية عما هو عليه في المنطقة الداخلية للكلية، وتحاط الكبيبة بمحفظة بومان التي تتالف من طبقتين، هي الطبقة الجدارية التي تتكون من نسيج ظهاري حرشفي بسيط أما الطبقة الحشوية فأنها تكون بتماس مع الكبيبة وتوجد فسحة بين الكبيبة ومحفظة بومان تعرف بفسحة بومان وبينت المقاطع وجود خلايا ذات نواة إهليليجية مميزة تعرف بالخلايا جار الكبيبة وهي تكون بتماس مع البقعة الكثيفة التي توجد في منطقة القطب الوعائي، وأظهرت نتائج الدراسة أن محفظة

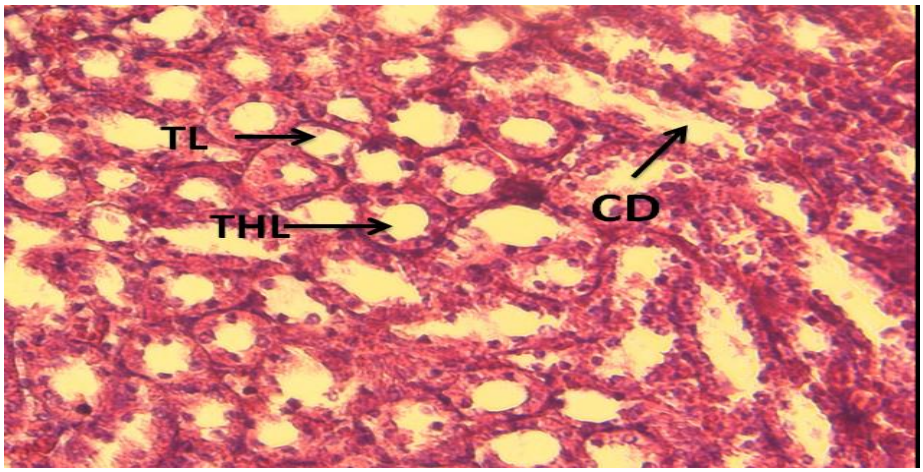
بومان ترتبط بالنبيب البولي المتمثل بالنبيب الملتوي الداني Proximal convoluted tubule ويكون النسيج الظهاري المبطن له من النوع النسيج ظهاري مكعب بسيط تتميز نوى الخلايا بكونها غامقة الصبغة ومركزية الموقع ذات شكل دائري تحتوي خلاياه على الحافة الفرشية Brush border كما موضح بالشكل (4-5).

وأظهرت الدراسة أن النبيب الملتوي الداني يتصل بعروة هنلي والتي تتكون من مقاطع سميكة ونحيفة في المنطقة اللبية، حيث أظهرت المقاطع النحيفة مبطنة بنسيج ظهاري حرشفي بسيطة بينما المقاطع السميكة كانت مبطنة بنسيج ظهاري مكعب بسيط لم يظهر الفحص وجود الحافة الفرشاتية في خلايا كل من المقاطع السميكة والنحيفة.

وبينت نتائج الدراسة أن النبيبات الملتوية الاخر والمعرف بالنبيب الملتوي القاصي Distal convoluted tubule والذي يكون أقصر من النبيب الملتوي الداني ويكون النسيج الظهاري المبطن له من النوع المكعب البسيط Simple cuboidal ولا تحتوي خلاياة على الحافة الفرشية وتكون نواتها ذات لون فاتح وبينت النتائج الحالية أن النبيبات الجامعة تكون بشكل تراكيب شعاعية تعرف بالأشعة اللبية وتبطن بنسيج ظهاري مكعب بسيط تكون خلاياه ذات نوى كروية غامقة اللون توجد بالقرب من قاعدة الخلية كما موضح بالشكل (4-6).



الشكل (4-5) مقطع مستعرض في كلية الفئران البيض لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر يوضح منطقة القشرة لاحظ G الكبيبة، PT النبيب الملتوي الداني، BB الحافة الفرشائية، JC خلايا جار الكبيبة، B محفضة بومان، BS فسحة بومان، DCT النبيب الملتوي القاصي ملون (E&H 40×)



الشكل (4-6) مقطع مستعرض في كلية الفئران البيض لمجموعة السيطرة المعاملة بماء مقطر يوضح منطقة اللب في الكلية. لاحظ THL عروة هنلي السميكة، TLعروة هنلي النحيفة، CD النبيب الجامع ملون (E&H 400×)

4-3 التغيرات النسجية المرضية للكلى في المجموعات المعالجة بعقار الريبافيرين

4-3-1 التغيرات النسجية المرضية للكلى لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 100ملغم \ كغم

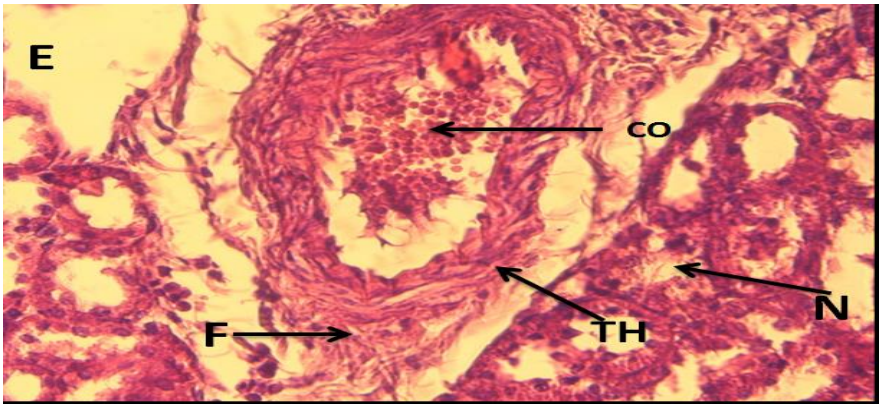
أظهرت نتائج الدراسة الحالية لكلى الفئران البيض المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين ولمدة 30 يوماً تغيرات نسجية مرضية تمثلت بإحتقان وعائي واضح في بعض الأوعية الدموية في منطقة القشرة وتضخم جدار الأوعية الدموية الموجودة داخل الكلية مع ظهور وذمة حول الاوعية (4-7). أما التغيرات التنكسية التي لاحظتها الدراسة الحالية تمثلت بتورم الخلايا الظهارية المبطنة لبعض النبيبات لاسيما النبيبات الملتوية الدانية نتيجة تفجي السايتوبلازم مما أدى إلى ضيق تجاويف قسم من النبيبات وتنخر بسيط وكذلك لوحظ تضخم في الكبيبة أدى إلى صغر مساحة فسحة بومان كما هو واضح في الشكل (4-8) اذ وصل معدل سمك الكبيبة إلى 42.08 مايكرومتر بينما كان معدل قطرها في مجموعة السيطرة 39 مايكرومتر كما في الشكل (4-9) وهذا أدى إلى تقلص فسحة بومان, اذ بلغ معدل فسحة بومان (8.33) بينما كان معدل قطرها في مجموعة السيطرة 12.5 مايكرومتر كما في الشكل (4-10)

أما المجموعة التجريبية التي عوملت بعقار الريبافرين بنفس التركيز للمدة 45 يوماً فقد أمكن ملاحظة تغيرات واضحة في التركيب النسجي للكلى، تمثلت بحدوث تغيرات إلتهابية في الكبيبات والأنابيب الكلوية .

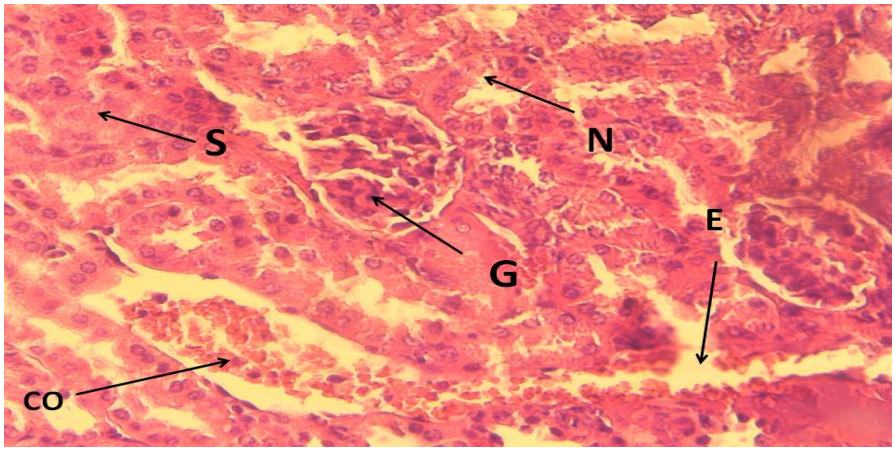
وبينت هذه الدراسة أيضاً حدوث تضخم في بعض الكبيبات نتج عنه تقلص مساحة فسحة بومان واختفاءها في بعض المقاطع حيث بلغ قطر الكبيبة 48.33 مايكرومتر بينما في مجموعة السيطرة 38.25 مايكرومتر كما في الشكل (4-9) وفسحة بومان 5 مايكرومتر بينما في مجموعة السيطرة

12.66 مايكرومتر كما في الشكل (4–10) وزيادة في سمك الغشاء القاعدي للكبيبات وبعض النبيبات الكلوية وحدوث نزف دموي داخل الكبيبة وظهور إحتقان وعائي واضح في أغلب الأوعية الدموية في منطقة القشرة وتضخم في جدار الأوعية الدموية الموجودة داخل الكلية وتكون خثرة في الأوعية الدموية كما هو موضح في الشكل (4–11) .

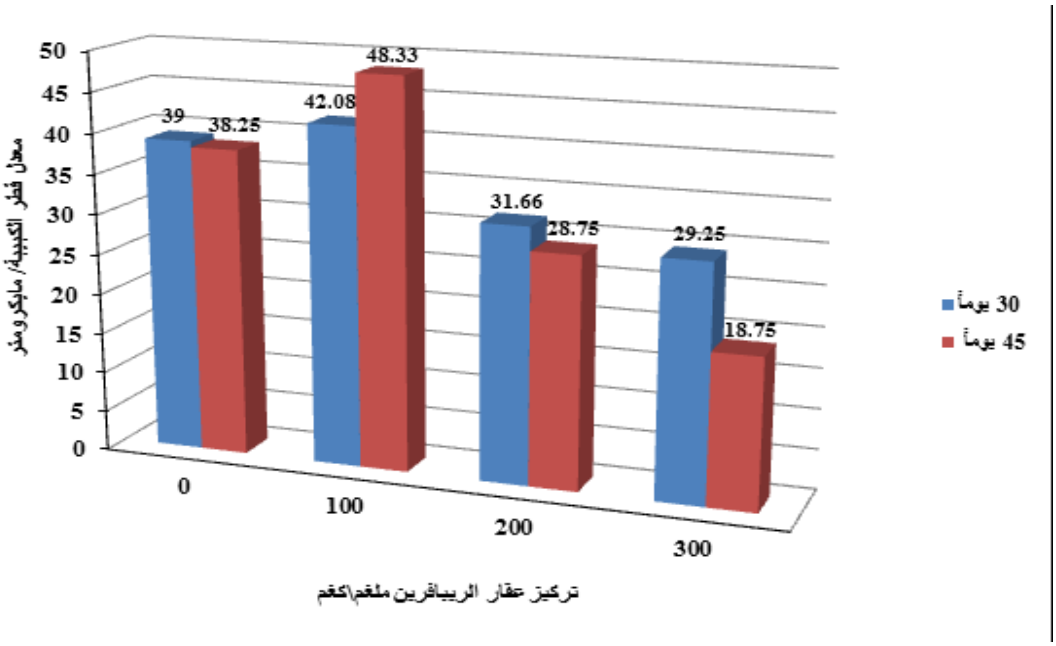
من ناحية أخرى أظهرت الدراسة الحالية حدوث تغيرات تنكسية تمثلت بإنتفاخ الخلايا المبطنة للعديد من النبيبات الكلوية وظهور الوذمة بين النسيج الخلالي للنبيبات الكلوية وحدوث تغيرات نووية خصوصاً تغلظ الأنوية في خلايا النبيبات الكلوية كما في الشكل (4–12) .



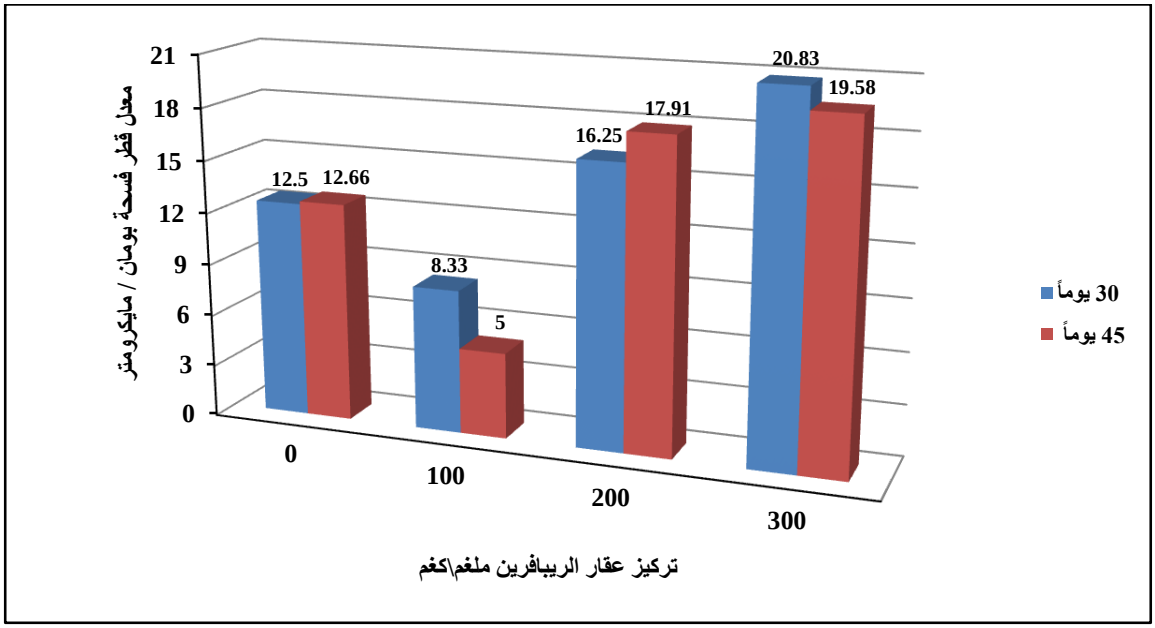
شكل (4–7) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح الإحتقان الوعائي وتضخم جدار الأوعية الدموية الموجودة في في منطقة القشرة داخل الكلية. لاحظ CO إحتقان وعائي، E وذمة، TH تغلظ جدار الأوعية، N تنخر الخلايا.



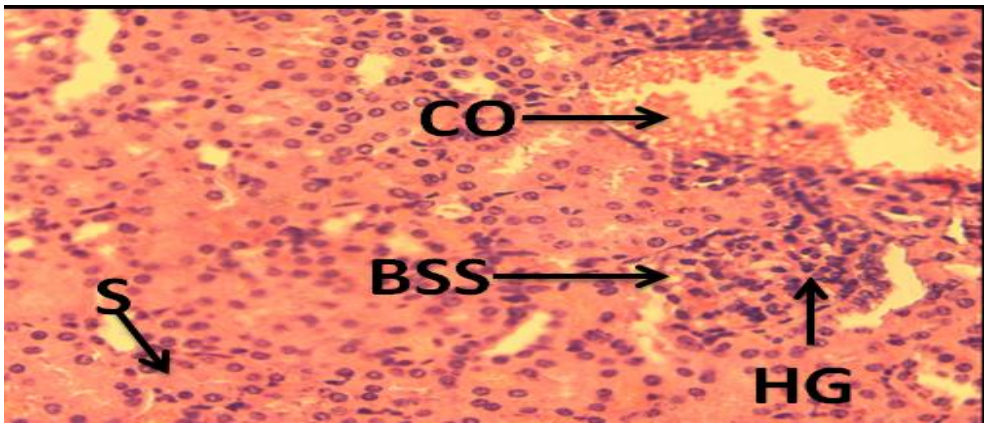
شكل (4-8) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح التغيرات التنكسية الموجودة في منطقة قشرة الكلية . CO الكبيبة، G تنخر الخلايا نبيبات الكلوية للكلى، N وذمة، E تورم خلايا بعض النبيبات، S إحتقان وعائي. م



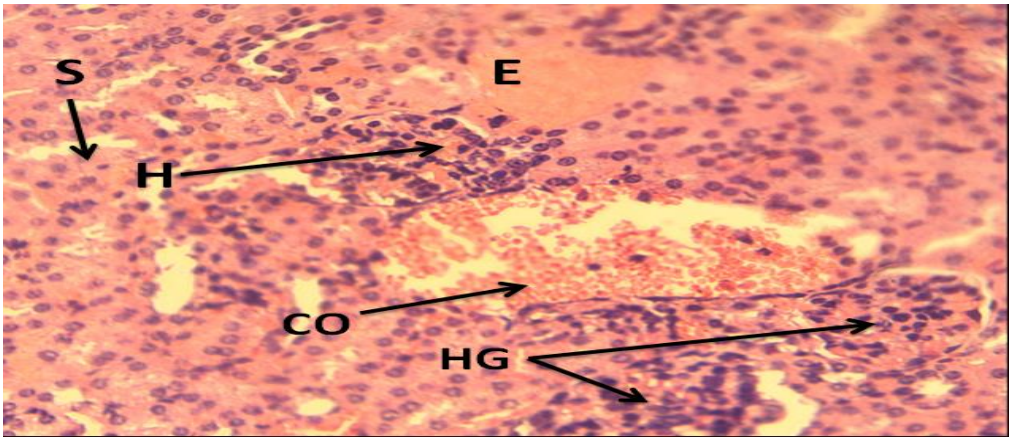
الشكل (4-9) تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل قطر الكبيبة في جميع الفئران المعاملة



الشكل (4-10) تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل قطر فسحة بومان في جميع الفئران المعاملة



شكل (4-11) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح تغيرات إلتهابية في الكبيبات والأنابيب الكلوية , CO إحتقان وعائي، BSS صغرفسحة بومان، HG تضخم الكبيبة، S تورم خلايا بعض النبيبات ملون (E&H 400×)



شكل (4-12) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً ، يوضح حدوث تغيرات تنكسية داخل الكلية. S تورم خلايا بعض النبيبات، E وذمة، CO إحتقان وعائي، HG تضخم الكبيبة، H نزف داخل الكبيبة. ملون (× 400 H&E)

4-3-2 التغيرات النسجية المرضية للمجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم

إن التأثيرات السلبية الناتجة عن العقار تزداد مع زيادة مدة و تركيز العقار ، والفئران التي جرعت بعقار ريبافيرين بتركيز 200 ملغم \ كغم لمدة 30 يوماً نتج عنها آثاراً سلبية أكثر حدة من التركيز السابق والتي تمثلت بحدوث المزيد من التغيرات الإلتهابية في الكبيبات.

بينت الدراسة الحالية من خلال النتائج المستحصلة أيضاً حصول زيادة في سمك وكثافة الغشاء القاعدي للكبيبات وبعض الأنابيب البولية وتوسع في مساحة بومان Enlargement of capsular space نتيجة لتضرر الكبيبة بالانكماش Shrinking مؤديا بذلك إلى إنخفاض قطر

الكبيبة 31.66 مايكرومتر وزيادة مساحة فسحة بومان 16.25 مايكرومتر كما لوحظ حدوث تنخر في الكبيبة ومنطقة جدار الكبيبات وظهور تفجي الخلايا في المنطقة الجدارية من الكبيبة الشكل (4-13)

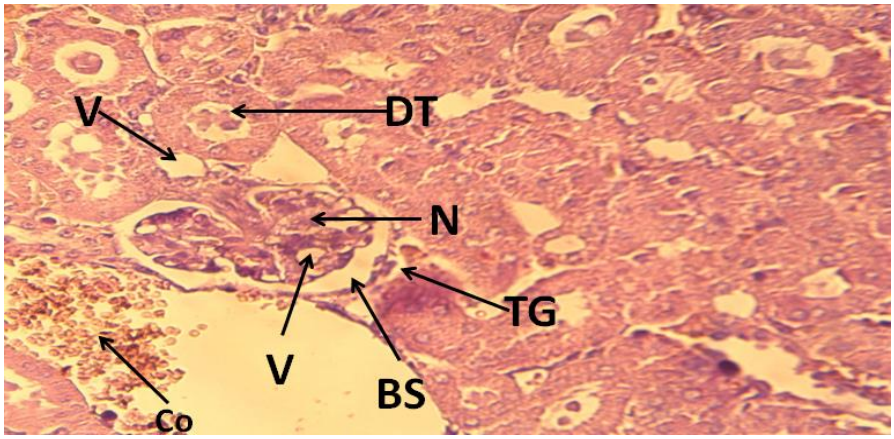
أوضحت الدراسة الحالية حصول إحتقان Congestion دموي للأوعية الدموية ونزف الأوعية الدموية وحصول ارتشاح للخلايا الالتهابية وتليف حول الاوعية الدموية و حدوث تغيّرات تنكسية للنبيبات الكلوية ناتجة عن تضخم وإنفصال بعض الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية عن الغشاء القاعدية وتجمعها في تجويف النبيبات في معظم المقاطع النسيجية ، كما لوحظ وجود حطام خلايا النبيبات الكلوية وتوسيع التجويف كما في الشكل (4-14) والشكل (4-15) .

بينت نتائج الدراسة الحالية حدوث تغلظ النوى في النبيبات الكلوية وتنكس الخلايا الظهارية Degeneration في النبيبات الكلوية، كذلك حدوث تنخر و تفجي بين بعض النبيبات الدانية والقاصية و صغر حجم الخلية Decreased cell، وتضرر Damaged الخلايا الظهارية المبطنة في أغلب المقاطع النسجية و انفصالها عن الغشاء القاعدي Detached basement membrane وظهور وذمة بين الخلايا الشكل (4-15).

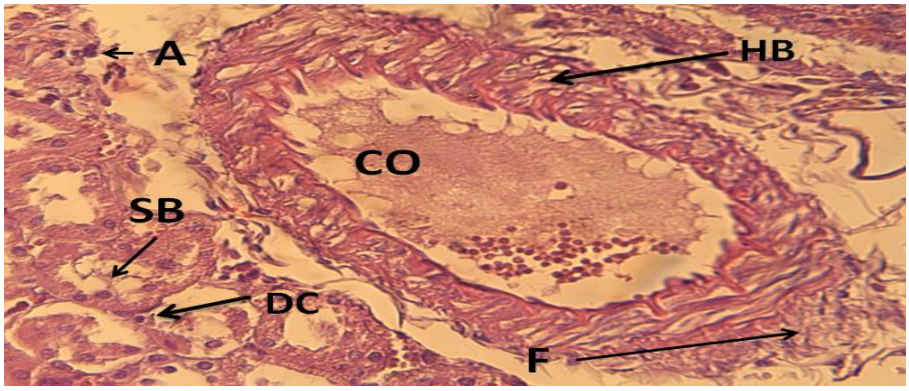
أما مجموعة الفئران المعاملة بنفس التركيز لكن للمدة 45 يوماً فقد بدت متأثرة بشكل أكبر من مجموعة الفئران المعاملة لمدة 30 يوماً وبدى ذلك جلياً من خلال حدوث إرتشاح حاد للخلايا الإلتهابية مع وجود عدة بؤر إلتهابية متباينة الأحجام في مناطق مختلفة من متن الكلية و ظهر في مجموعة التجربة إحتقان Congestion دموي للاوعية الدموية ونزف دموي داخل الكبيبات والنبيبات

وتجمع الخلايا الإلتهابية حوله وظهور وذمة في منطقة القشرة كما موضح في شكل (4-16) (4-17)

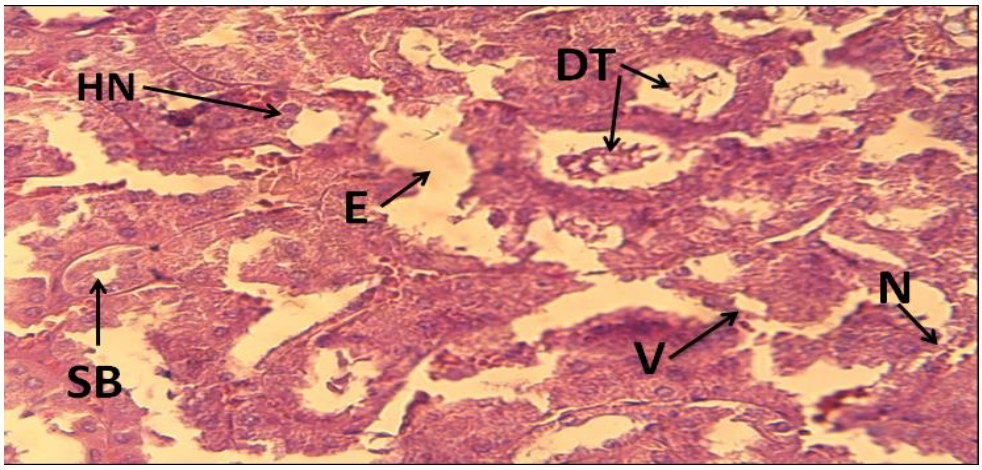
أكدت نتائج هذه الدراسة أن لعقار الريبافيرين تأثيراً كبيرا على الكبيبة وهذا ما توضح من خلال حدوث تنكس عالي في الكبيبة والنبيبات الكلوية حيث بدت الكبيبات خالية أو حاوية على بقايا الكبيبة Enlargement Capsule space، وانكماش الكبيبات Shrinking، وتراكم Accumulation الخلايا الكبيبة، وضمور Atrophy الكبيبات في بعض المقاطع وتوسع الفسحة المحفظية، و بلغ معدل أقطارها في هذا التركيز 28.75 مايكرومتر وهذا أدى إلى زيادة فسحة بومان حيث بلغت مساحة 17.91 مايكرومتر كما في الشكل (4-18). وكذلك بينت الدراسة حدوث تنكس عالي في النبيبات الكلوية متمثلة بموت الخلايا Cell death الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية التي تتميز بفقدان النوى فيهاLoss nucleus وصغر حجم خلاياها decrease size ، وتضخم Swelling بعضها وكذلك تضرر Damaged وإنفصال Detached الخلايا عن الغشاء القاعدي كما في شكل (4-19)



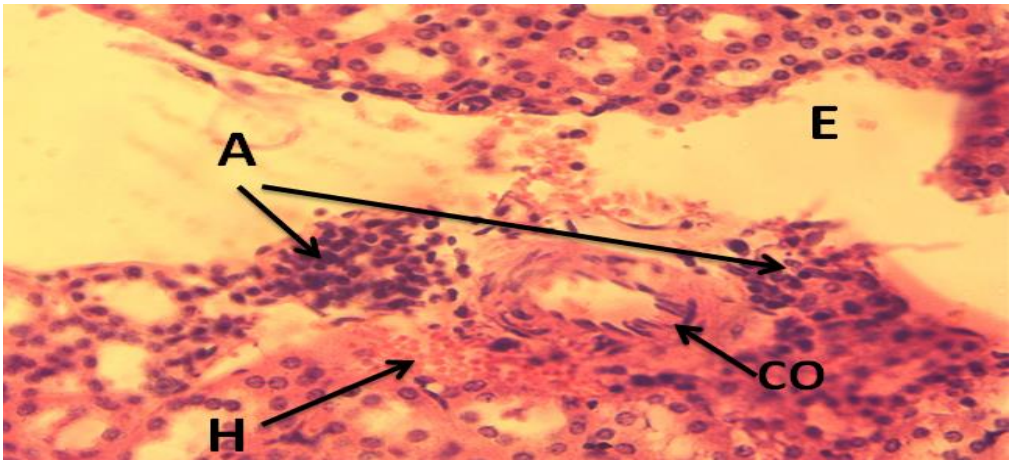
شكل (4-13) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث التغيرات الإلتهابية في الكبيبات داخل الكلية . BS فسحة بومان، TG سمك وكثافة الغشاء القاعدي للكبيبات، CO إحتقان وعائي، N تنخر الكبيبة، DT تحطم بعض الخلايا، V تفجي الخلايا في المنطقة الجدارية من الكبيبة ملون (× 400 H&E)



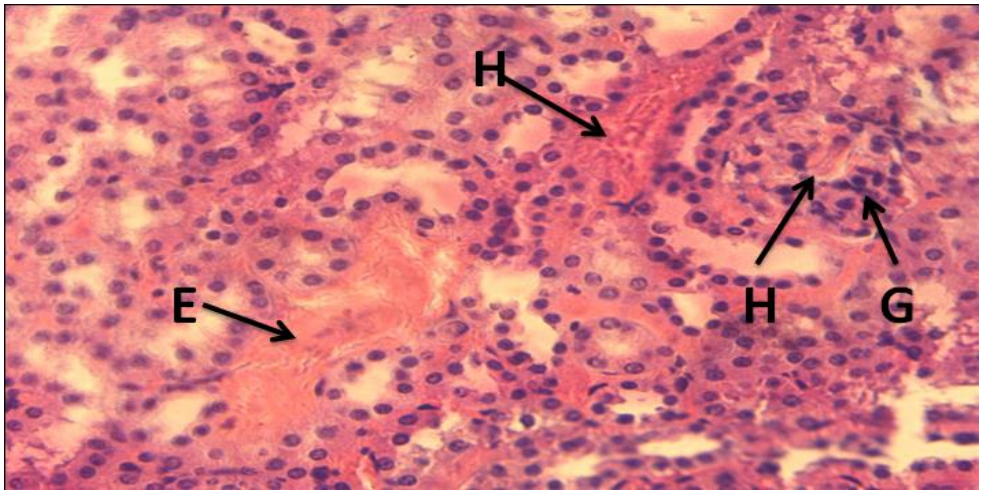
شكل (4-14) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث التغيّرات التنكسية . داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، F تليف حول الاوعية، CO إحتقان وعائي، DC صغر حجم الخلية،HBتضخم جدار الاوعية الدموية ,Aارتشاح للخلايا الالتهابية ملون (X400H&E)



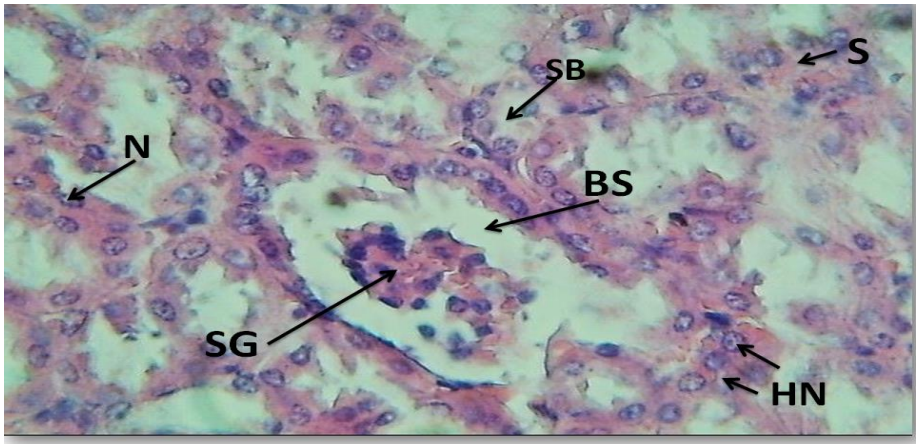
شكل (4-15) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث التغيّرات التنكسية داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، HN تغلض نوى الخلايا، V تفجي الخلايا، DT تحطم بعض الخلايا، N تنخر الخلايا، E وذمة ملون (H&E400 X)



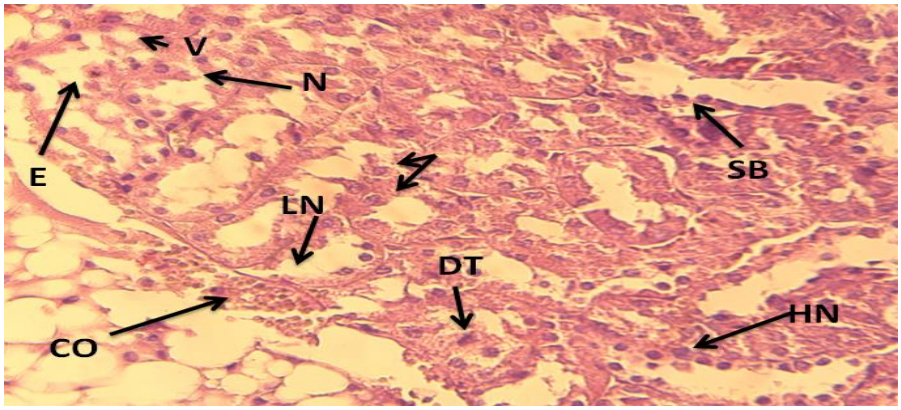
شكل (4-16) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث إرتشاح حاد للخلايا الإلتهابية داخل الكلية. A إرتشاح حاد للخلايا الإلتهابية، CO إحتقان وعائي، E وذمة ملون (H&E X400)



شكل (4-17) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح A إرتشاح حاد للخلايا إلتهابية داخل الكلية، H نزف بين النبيبات والكبيبة، E وذمة,G كبيبة. ملون (X400 H&E)



شكل (4-18) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوما، يوضح حدوث تنكس عالي في الكبيبة والنبيبات الكلوية داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، HN تغلض نوى الخلايا، SG انكماش الكبيبة، BS فسحة بومان، N تنخر الخلايا، S تضخم الخلايا ملون (E&H 40×)



شكل (4-19) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً ، يوضح حدوث تنكس عالي في المنطقة اللبية والنبيبات الكلوية داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، HN تغلظ النوى الخلايا، V تفجي الخلايا، DT تحطم بعض الخلايا، N تنخر الخلايا، E وذمة، CO إحتقان وعائي DC صغر حجم الخلايا، LN فقدان النوى ملون (H&E 400 ×)

4-3-3 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 كلغم

بينت نتائج الدراسة الحالية أن التأثيراًت السمية لعقار الريبافيرين إزدادت بزيادة الجرعة المعطاة للفئران أيضاً حيث أظهرت المقاطع النسجية لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم لمدة 30 يوماً تغيرات نسجية أشد مما هو عليه في المجموعتين المعاملتين بالتركيزين 100 و 200 ملغم \ كغم مع ملاحظة ثبات مدة التعرض .

تمثلت هذه التغيرات في إزدياد تنخر الكبيبات وتوسع الفسحة المحفظية Enlargement capsule space، وانكماشShrink الكبيبات ، وضمور Atrophy واضح للعديد من الكبيبات ،

وكذلك تضرر المظهر الخارجي لمحفظة بومان Damaged exterior of bowman's capsule التي تتميز بفقدان الطبقة الحرشفية الخارجية للمحفظة Partial layer، وإنفصال Detached الخلايا الظهارية للطبقة الحشوية Visceral layer عن الغشاء القاعدي ، وإنخفاض معدل أقطارها 29.25 مايكرومتر، وظهور تغيرات واضحة على معدل فسحة بومان حيث سجلت إرتفاع في المعدل 20.83 مايكرومتر عند مقارنتها بمجموعة السيطرة وأظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول زيادة في المسافة بين النبيبات الكلوية وظهور وذمة وتفجي وتنخر حاد بين النبيبات كما في الشكل (4-20) مع إستمرار إرتشاح الخلايا الإلتهابية الذي لوحظ في جميع المقاطع النسيجية ولجميع التراكيز وللمدتين مع ملاحظة حدة الإرتشاح بزيادة الجرعة حيث زاد تجمع الخلايا الإلتهابية بزيادة الجرعة والمدة حيث ظهر

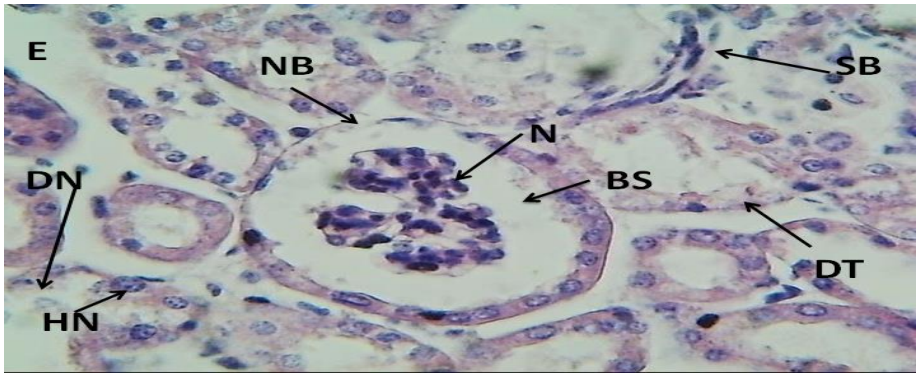
في داخل النبيبات الكلوية والكبيبة على حد سواء كذلك لوحظ حصول تليف حول بعض الأوعية الدموية (4-21) تبين من خلال الدراسة الحالية أيضاً أن العقار له تأثير ضار على النبيبات الدانية حيث لوحظ إنتفاخ الخلايا Swelling cell، بينما أظهرت منطقة النخاع الكلوي تنكس Degeneration، وموت الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات والقنوات الكلوية، وفقدان النوى Loss nucleus، وإنفصال Detached الخلايا عن الغشاء القاعدي، وضرر Damaged الخلايا التي تتميز بصغر الخلايا Decreasing size وجود إنسلاخ في خلايا الطبقة الظهارية وتجمعها داخل تجويف النبيبات أو إختفاءها الجزئي أو الكامل تاركة غشائها القاعدي فقط كما الشكل (4-22)

أما مجموعة الفئران التجريبية المعاملة بنفس التركيز لمدة 45 يوماً فقد أظهرت حيوانات هذه المجموعة تغرات نسيجية كبيرة بالمقارنة مع حيوانات المجاميع المعاملة بالتراكيز السابقة اذ يمكن

إعتبار هذه المجموعة الأشد تأثرا في هذه الدراسة اذ ظهرت الكبيبات متنخرة وظهر ذلك واضحا من خلال إنخفاض معدل قطرها الذي بلغ 18.75 مايكرومتر مقارنة مع حيوانات مجموعة السيطرة .

كذلك لوحظ تحطم الطبقة الجدارية وفقدان النسيج الظهاري الحرشفي البسيط Simple squamous epithelium للطبقة الجدارية Partial layer من محفظة بومان والتي أظهرت إرتفاع في معدل مساحتها بلغ 19.58 مايكرومتر وهذا يأتي نتيجة لتحطم الكبيبة وتبعثرها داخل فسحة بومان كما في الشكل (4-23) الذي يوضح تنخر الكبية أيضاً .

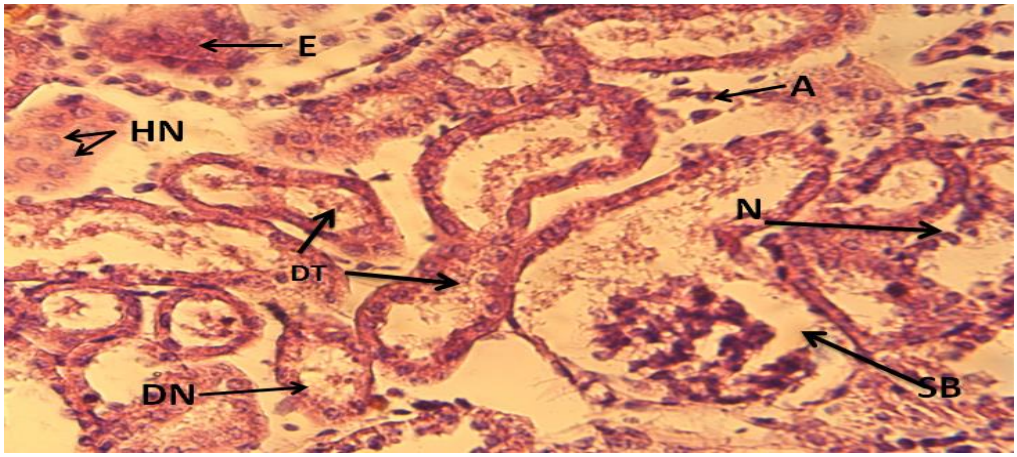
كما بينت الدراسة النسجية تحطم وتنخر في جدران النبيبات الكلوية الذي لوحظ في كل المقاطع النسيجية تقريبا وهذا يشير إلى ان القابلية السمية للريبافيرين تزداد بزيادة الجرعة أو التركيز وهذا بدى واضحا في هذا التركيز إذا ماقورنت بالتراكيز السابقة وكذلك السمية التراكمية التي تدعمها الآثار السلبية التي سببها العقار نتيجة لإطالة فترة إعطاء الريبافيرن لمدة 45 يوماً فيما يخص هذه الدراسة ، عانت بعض نبيبات من تغلظ في الجدار وإزدياد المسافات البينية بين النبيبات كما في الشكل (4-24).



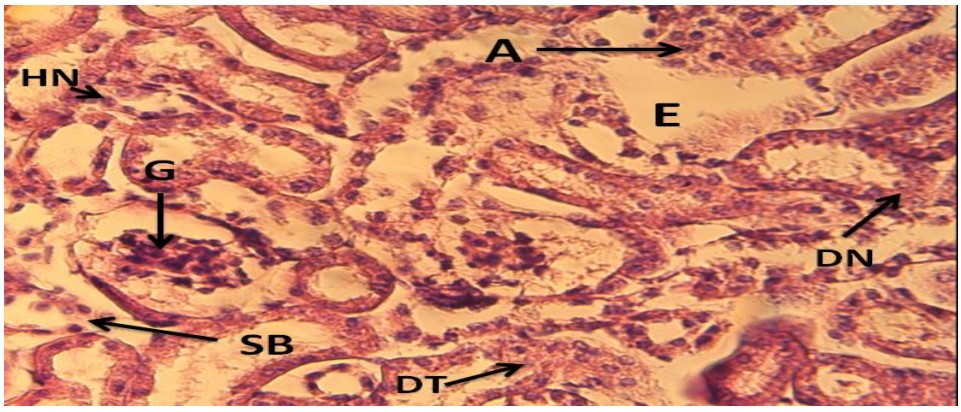
شكل (4-20) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية حادة داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، HN تغلظ النوى، DT تحطم بعض الخلايا، ، E وذمة، NB تنخر المنطقة الجدارية لفسحة بومان، DN موت أو تحلل النوى ملون (E&H 40×)



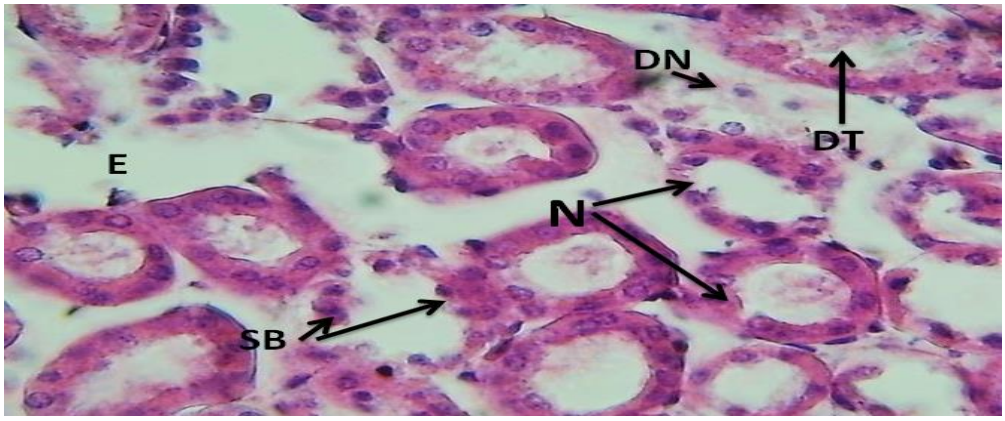
شكل (4-21) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث إرتشاح حاد للخلايا الإلتهابية داخل الكلية. A إرتشاح حاد للخلايا الإلتهابية، HBتضخم جدار الاوعية ، E وذمة ملون, F تليف (X 400H&E)



شكل (4-22) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم إنفصال SBمن عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية حادة داخل الكلية. تحطم DT تفجي الخلايا، V تغلض نوى الخلايا، HNبعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، موت أو تحلل النوى ملون DN تنخر، N وذمة، E إرتشاح للخلايا الإلتهابية، Aبعض الخلايا، (X400 H&E)



شكل (4-23) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية حادة داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، HN تغلض نوى الخلايا، V تفجي الخلايا، DT تحطم بعض الخلايا، A إرتشاح للخلايا الإلتهابية، E وذمة، N تنخر، DN موت أو تحلل النوى ملون (× 400 H&E)



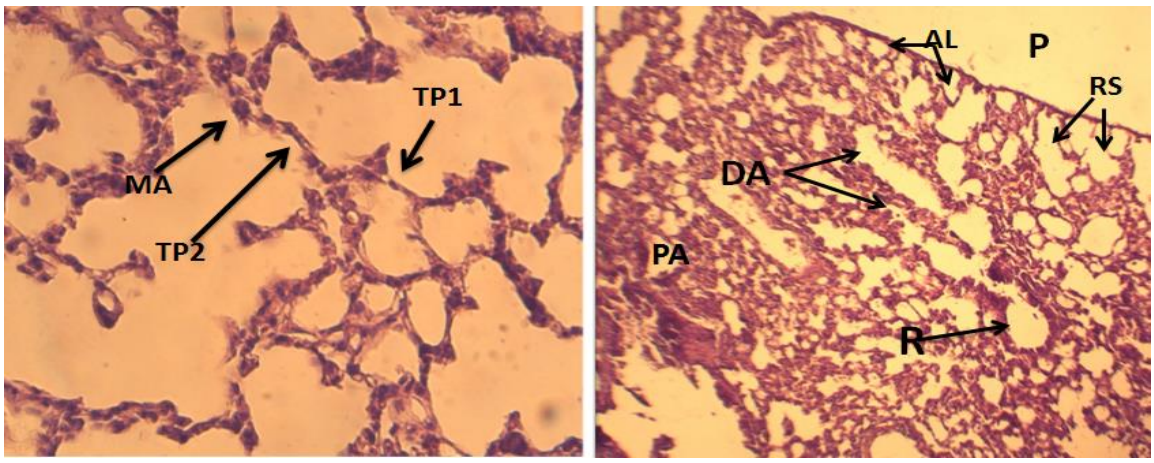
شكل (4-24) مقطع عرضي في كلى فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية حادة داخل الكلية. SB إنفصال بعض خلايا النبيبات عن الغشاء القاعدي، DT تحطم بعض الخلايا، E وذمة، N تنخر، DN موت أو تحلل النوى ملون (X400H&E)

4-4 الوصف الشكليائي والتركيب النسجي للرئتين في مجموعة السيطرة

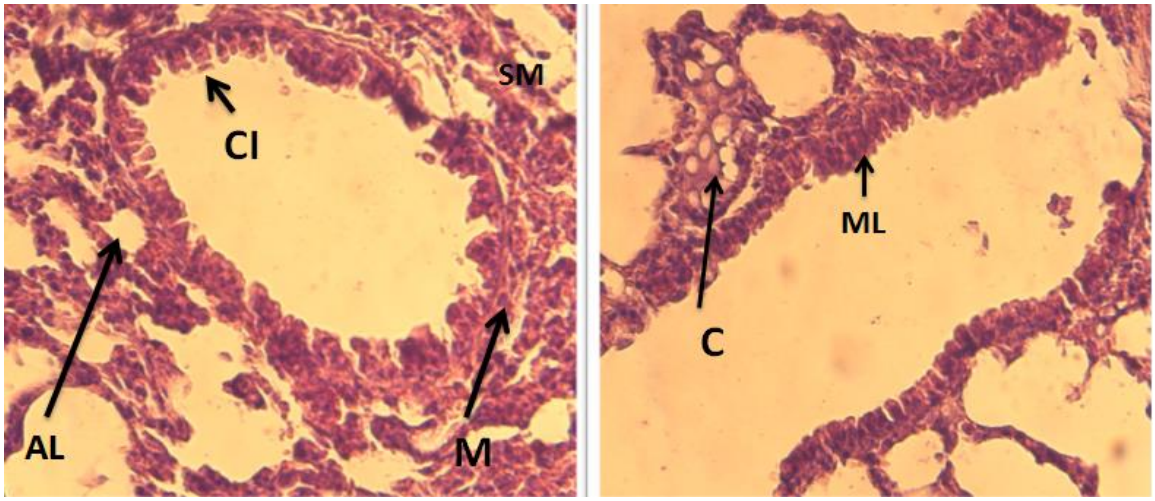
أوضحت الدراسة الحالية أن رئتي الفأر الابيض في مجموعة السيطرة تتكون بصورة أساسية من الأسناخ والأكياس السنخية وهذا ما أكسب الرئتين المظهر الإسفنجي ويبين الشكل (4-25) أن القصيبات التنفسية التي تفتح فيها القنوات السنخية مبطنة بنسيج ظهاري مكعب بسيط مهدب غير حاو على غدد كأسية أما الأسناخ والأكياس السنخية فقد ظهرت مبطنة بنسيج ظهاري حرشفي وعدد قليل من من خلايا مكعبة واظهرت الدراسة وجود ثلاث انواع من الخلايا السنخية وهي خلايا سنخية نوع الاول , و خلايا سنخية نوع الثاني والخلايا الغبارية .

أما القصبات داخل الرئة تكون بشكل غير منتظم يشبة حرف D بسبب وجود صفائح غير منتظمة من الغضاريف الزجاجية المنتشرة حول المحيط تحاط هذه الغضاريف بنسيج رابط تقع تحتها الطبقة تحت المخاطية ثم الطبقة المخاطية وعند منطقة إتصال هاتين الطبقتين لوحظ وجود تماسك الألياف المطاطية مدعمة بغطاء خارجي من الألياف العضلية الملساء كما في الشكل (4-a26).

كما بينت الدراسة أن رئة الفأر تحتوي أيضاً على القصيبات التي ظهرت بشكل أنبوب مغمور بنسيج رابط تميز بعدم وجود الغضروف في محيطها كما لوحظ أن النسيج المبطن لها من النوع العمودي المهدب الذي يحتوي على غدد كأسية قليلة العدد كما في الشكل (4-b26).



الشكل (4-25) مقطع مستعرض في رئة فأر مجموعة السيطرة يوضح القصيبات التنفسية . لاحظ B قصيبات، A الاسناخ، DA القناة السنخية، PA الشريان الرئوي، R القصيبات التنفسية، RS أكياس سنخية، P الجنب،(a) TP1 خلايا سنخية نوع الاول، TP2 خلايا سنخية نوع الثاني، AL الأسناخ، MA الخلايا الغبارية، (b) .ملون (H&E 10×)



الشكل (4-26) مقطع مستعرض في رئة فئران مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر يوضح القصبة الهوائية والقصيبات. a مقطع يوضح طبقات القصبة الهوائية ML الغشاء المخاطي، M الطبقة العضلية، AL الاسناخ، C الغضروف، SM طبقة تحت المخاطية، Cl الأهداب .b مقطع يوضح طبقات القصيبة الهوائية. ملون (X400 H&E)

4-5 التغيرات النسجية المرضية للرئتين في المجموعات المعالجة بعقار الريبافيرين

4-5-1التغيرات النسجية المرضية للفئران المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم

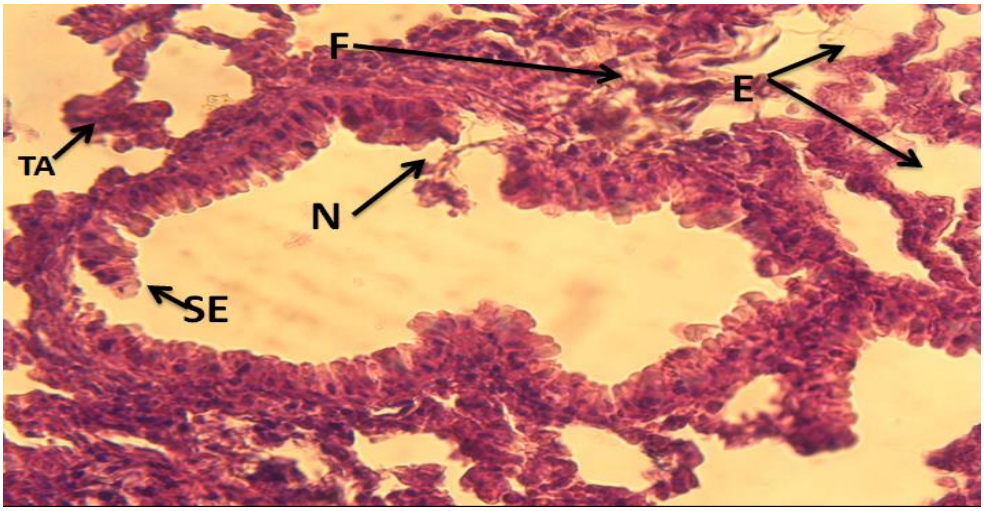
أظهرت نتائج الدراسة النسجية لرئة الفئران المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من الريبافيرين من وزن الجسم وللمدة 30 يوماً أن غالبية القصيبات بدت طبيعية إلاّ أنه تم ملاحظة حدوث تنكس

وتنخر بسيط في خلايا بطانة بعض القصبات وإنفصال بعض الخلايا عن الطبقة الظهارية كما لوحظ وجود وذمة بين النسيج الظهاري والطبقة تحت المخاطية كما في الشكل (4-27) .

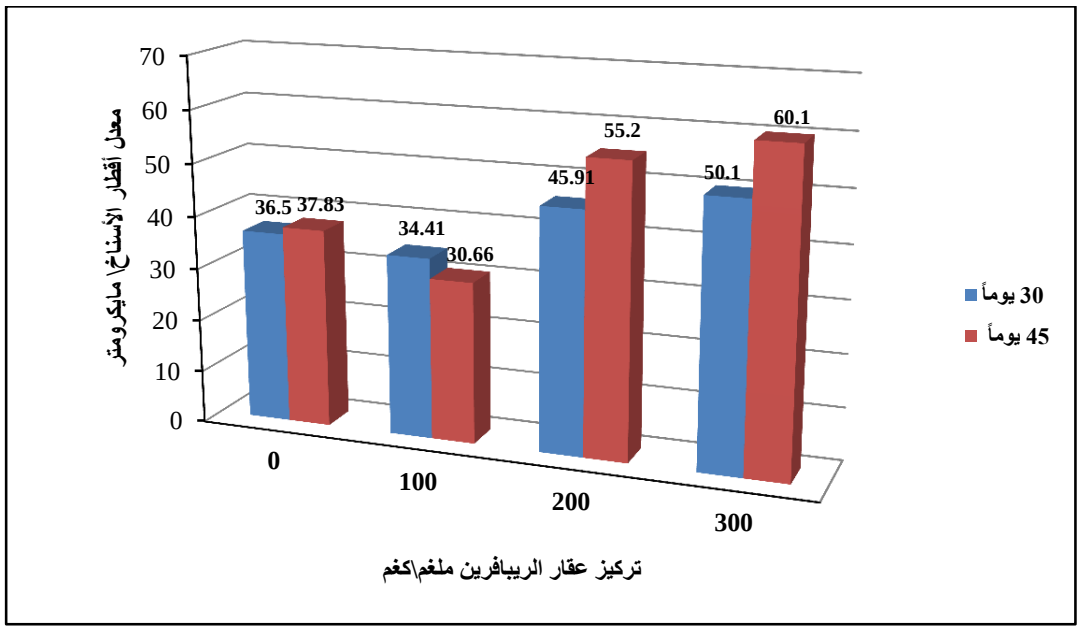
كما أوضحت النتائج أن الأسناخ والأكياس السنخية والقصيبات التنفسية بدت طبيعية في معظم المقاطع النسيجية إلاَّ انه تم ملاحظة زيادة في سمك جدار بعض الأسناخ والقنوات السنخية أدى إلى إنخفاض بسيط بمعدل أقطار الأسناخ بلغ (34.41) مايكرومتر مقارنة بمجموعة السيطرة التي بلغ معدل قطرها 36.5 مايكرومتر الشكل (4-28) وتكسر بسيط في جدار الأسناخ ، وبينت النتائج من ناحية أخرى حصول إحتقان ونزف دموي في الأوعية الدموية كما في الشكل (4- 29) .

أما المجموعة التجريبية المعاملة بالريبافيرين لنفس التركيز مع زيادة فترة التعاطي إلى 45 يوماً فقد أظهرت النتائج أن عقار الريبافيرين يمكن أن يؤثر على بطانة الأوعية الدموية الموجودة داخل العضو و لوحظ تشوه واحتقان في الوعاء الدموي مع ظهور خثرة دموية داخل الوعاء الدموي مع تليف و إرتشاح خلايا إلتهابية حول الوعاء وقد ظهرت حويصلات نقل فعال داخل الأوعية التي تشير إلى فعالية عالية لبطانة الأوعية الدموية كما في الشكل (4-30) و الشكل (4-31) .

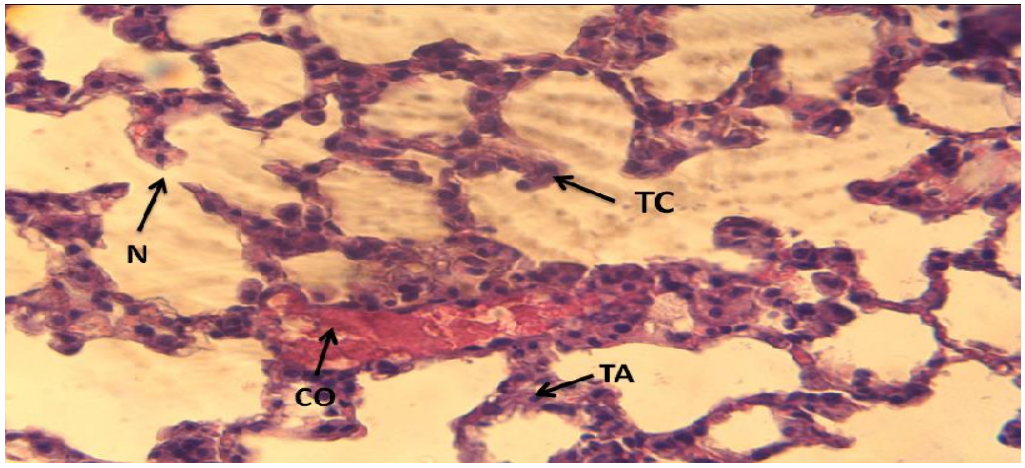
أثبتت نتائج الدراسة الحالية أن عقار الريبافيرين يؤدي إلى زيادة سمك جدار القصيبات والأسناخ كما موضح في الشكل (4-31) و أظهر معدل أقطار الأسناخ إنخفاضاً واضحا إذا ما قورن بمعدل أقطار الأسناخ للمدة 30 يوماً لنفس التركيز ومجموعة السيطرة، حيث اذ معدل أقطار الأسناخ **30,66** مايكرومتر، كما لوحظ حدوث تفجي في أكثر من مقطع من المقاطع النسيج



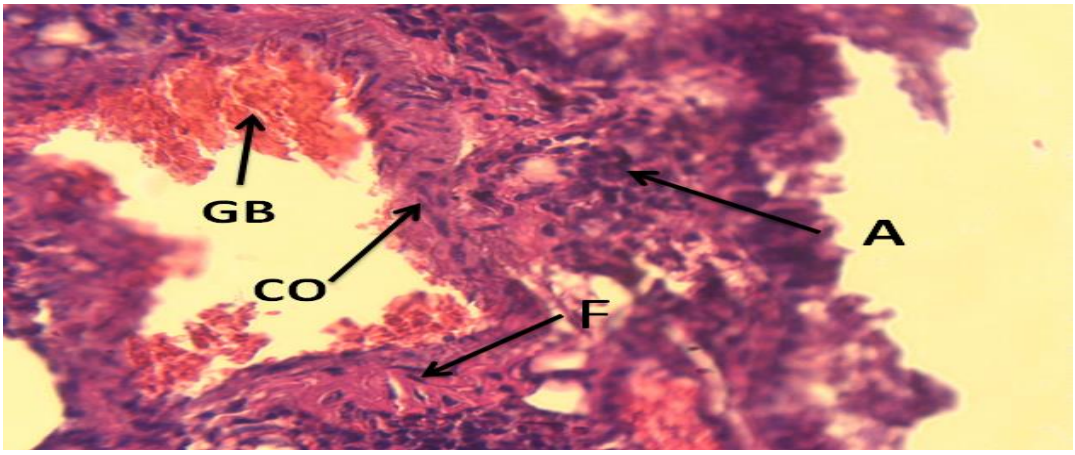
شكل (4-27) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في القصيبات. SE إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية، TA سمك جدار الأسناخ، E وذمة، N تنخر ملون (H&E 400×)



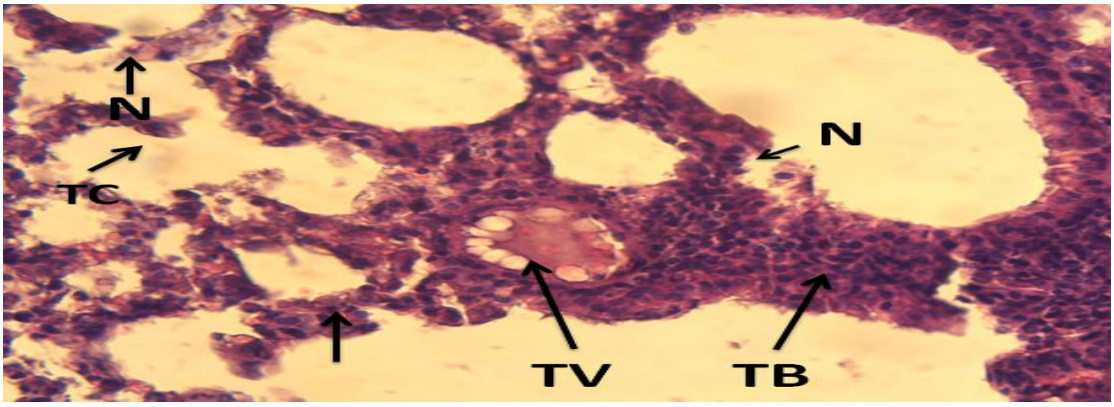
الشكل (4-28) تأثير تركيز عقار الريبافرين على تغير معدل أقطار الأسناخ في الفئران المعاملة



شكل (4-29) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً ، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في الرئة. TC سمك جدار القناة السنخية، TA سمك جدار الأسناخ، E إحتقان بالأوعية الدموية، N تنخر ملون (X400 H&E)



شكل (4-30) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث إحتقان في الأوعية الدموية للرئة، A إرتشاح للخلايا الإلتهابية، CO إحتقان بالأوعية الدموية، GB خثرة دموية,F تليف. ملون(H&E 40×)



شكل (4-31) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 100 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث إحتقان في الأوعية الدموية للرئة، N تنخر في الأسناخ والقصيبات، TV حويصلات النقل الفعال، CO إحتقان بالأوعية الدموية، TB سمك جدار القصيبات،TC سمك جدار القناة السنخية، TA سمك جدار الأسناخ (X400 H&E)

4-5-2التغيرات النسجية المرضية للفئران المعاملة بتركيز 200ملغم \ كغم

أدت معاملة الفئران بعقار الريبافيرين بتركيز 200ملغم \ كغم من من وزن الجسم لمدة 30 يوماً إلى ظهور تأثيراًت مرضية أكثر سلبية من التراكيز السابقة وللمدتين حيث إتصفت القصبات والقصيبات بإنسلاخ الطبقة الظهارية عن طبقة الغشاء القاعدي المستندة عليها وتجمعها في تجويف القصيبات مع حدوث تنخر وتنكس في جدارها كما في الشكل (4-32) . كما لوحظ من خلال الشكل (4-33) حصول توسع في عدد كبير من الأسناخ والاكياس السنخية اذ سجلت إرتفاعاً في معدل أقطارها بلغ 45,91 مايك وادت المعاملة بهذا التركيز إلى حدوث نزف في جدار الأسناخ وتكون

خثرة بسيطة داخل الأسناخ ، كذلك أظهرت المقاطع النسجية زيادة في تحطم جدار الأسناخ و القنوات السنخية فضلاً عن التأثيراًت المختلفة التي سببها العقار على الطبقة الظهارية المبطنة للقصيبات

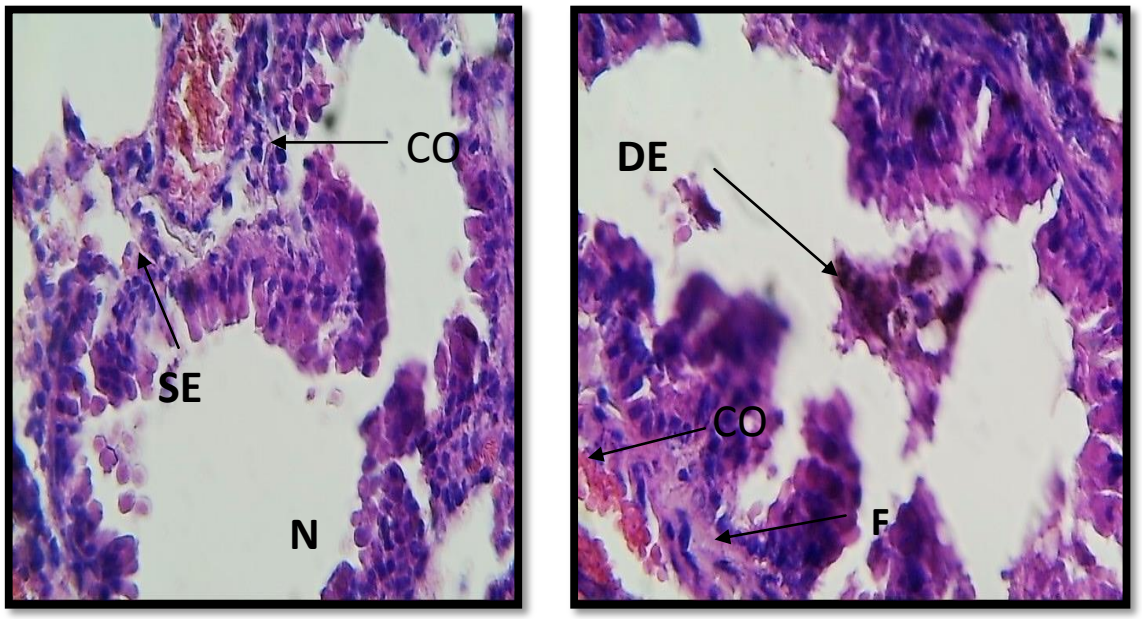
اختلفت عن التركيز السابق بحدوث تليف في الطبقة الظهارية المبطنة للقصبات .

أظهرت نتائج معاملة مجموعة الفئران بتركيز 200 ملغم \ كغم لمدة 45 يوما أن التأثيراًت السلبية للعقار تزداد عند زيادة فترة التعاطي بالعقار حيث أظهرت بعض المقاطع النسيجية حدوث نزف شديد خصوصاً في المناطق الطرفية للرئة كما وبينت النتائج إستمرار حدوث تكسر في جدار الأسناخ والقنوات السنخية وظهور وذمة وتفجي في مواقع مختلفة من المقاطع النسجية وحصول إرتشاح الخلايا الإلتهابية بصورة أشد من التركيز السابق كما في الشكل (4-34).

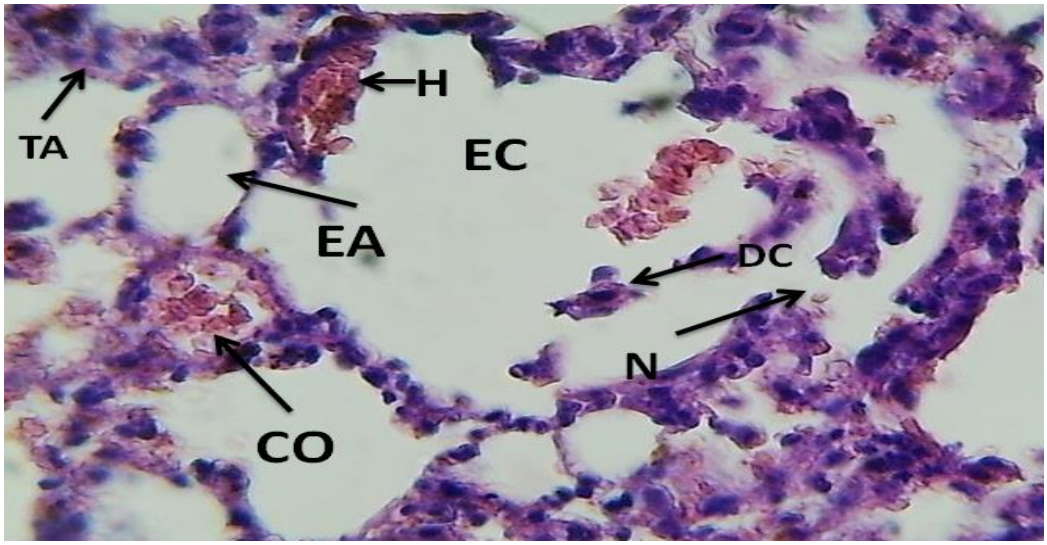
كذلك إزداد إنفصال الطبقة الظهارية للقصيبات حيث لوحظ الإنفصال في أكثر من مقطع وكذا الحال بالنسبة للأسناخ حيث لوحظ زيادة في تكسر جدار الأسناخ واحتقان في الاوعية كما في الشكل (4-35) (4-34 ,a, b) وهذا سببَّ إرتفاعاً في معدل أقطار الأسناخ بلغ 55,2 مايكرومتر كما وأظهرت المقاطع النسيجية أيضاً ظهور حويصلات نقل فعال أكبر من تلك التي ظهرت في التركيز السابق والشكل (4- b34) يوضح ذلك.

كذلك إزداد إنفصال الطبقة الظهارية للقصيبات حيث لوحظ الإنفصال في أكثر من مقطع وكذا الحال بالنسبة للأسناخ حيث لوحظ زيادة في تكسر جدار الأسناخ واحتقان في الاوعية كما في الشكل (4-35) (4-34 ,a, b) وهذا سببَّ إرتفاعاً في معدل أقطار الأسناخ بلغ 55,2 مايكرومتر كما

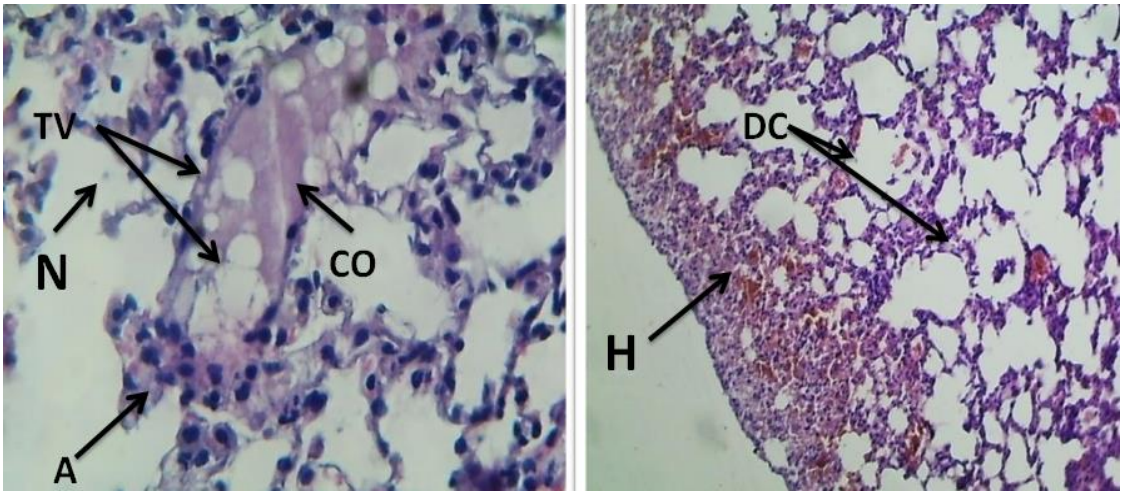
وأظهرت المقاطع النسيجية أيضاً ظهور حويصلات نقل فعال أكبر من تلك التي ظهرت في التركيز السابق والشكل (4- b34) يوضح ذلك



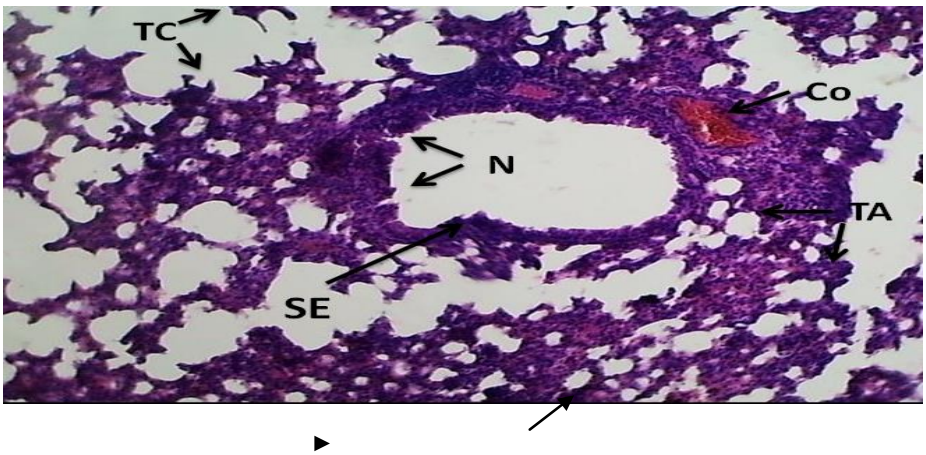
شكل (4-32) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية للرئة N، تنخر في خلايا القصيبات، COإحتقان بالأوعية الدموية، DE تحطم خلايا الطبقة الظهارية وتجمعها داخل تجويف القصيبات، SE إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية,F تليف. ملون (E&H 40×)



شكل (4-33) مقطع عرضي في رئة الفئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في الرئة N، تنخر في الأسناخ، DC إنفصال بعض خلايا الأسناخ والأكياس السنخية، CO إحتقان وعائي، EA توسع الأسناخ، EC توسع القناة السنخية، TA سمك جدار الأسناخ، H نزف داخل الاسناخ والاكياس السنخية ملون (X400H&E)



شكل (4-34) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث نزف في الأوعية الدموية للرئة،N تنخر الأسناخ، TVحويصلات النقل الفعال، CO إحتقان بالأوعية الدموية، DC إنفصال بعض خلايا الأسناخ والأكياس السنخية ، A إرتشاح خلايا إلتهابية,H نزف دموي ملون (10a E&H×)(400b×)



شكل (4-35) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 200 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في للرئة N، تنخر في الأسناخ والقصيبات، TA سمك جدار الأسناخ، CO إحتقان بالأوعية الدموية، TC سمك جدار الأكياس السنخية، SE إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية، ملون (X 400 H&E)

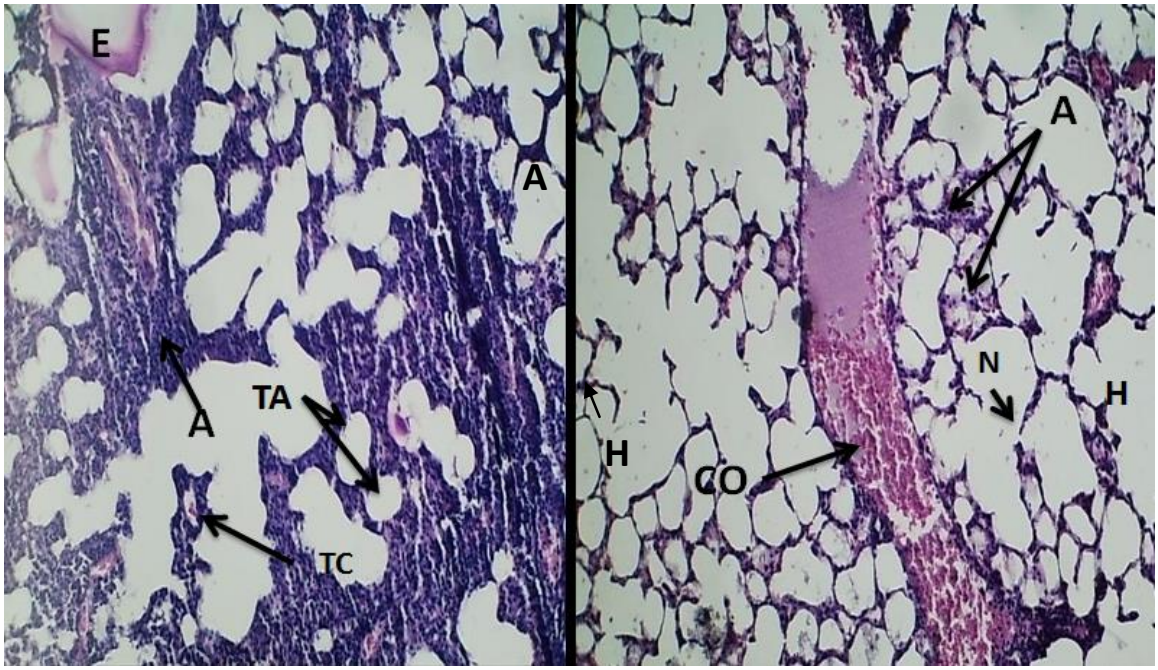
4-5_3 التغيرات النسجية المرضية لمجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 ملغم

بينت مجموعة الفئران المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من الريبافرين حدوث تغيرات نسيجية مرضية كبيرة بالنسبة لمجاميع التراكيز السابقة حيث لوحظ تضخم جدار الأسناخ والقنوات والأكياس السنخية في بعض المقاطع بشكل كبير مع تحطم في الجدار السنخي وتجمع للخلايا الإلتهابية كذلك لوحظ حصول احتقان دموي وتكون خثرة دموية في الاوعية الدموية كما في الشكل (4-36) . أدى هذا التضخم و التحطم في الجدار السنخي إلى حدوث تغير في معدل أقطار الأسناخ اذ بلغ 50,1 مايكرومتر . أما بالنسبة للقصبات و القصيبات فقد أظهرت نفس الأضرار التنكسية الملاحظة في الطبقة الظهارية في التراكيز السابقة إلاَّ أنها كانت أشد وأكثر سلبية حيث لوحظ حصول تضخم و تنخر وتكسر في الطبقة الظهارية في بعض المقاطع النسجية وكذلك حصول تضخم في الطبقة العضلية وزيادة ارتشاح الخلايا الالتهابية حولها كما في الشكل (4-37) .

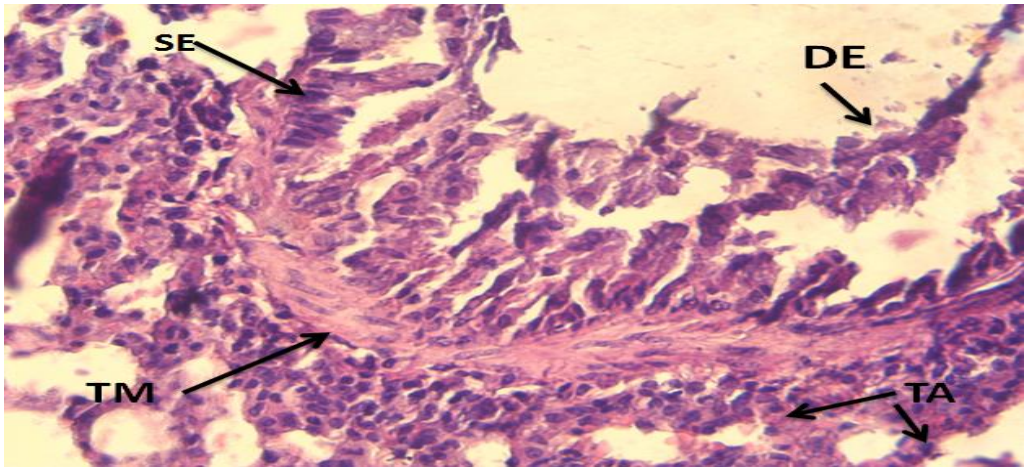
أكدت نتائج هذه الدراسة أن لعقار الريبافيرين تأثيراً سمَّياً يزداد بزيادة تركيز الجرعة المعطاة للفئران مع زيادة المدة أي أن لعقار الريبافيرين تأثيراً تراكمياً ضاراً على الأنسجة وهذا ما تم إثباته من خلال نتائج مجموعة الفئران التي عوملت بعقار الريبافيرين بتركيز 300 ملغم \ كغم لمدة 45 يوماً ، حيث أظهرت المقاطع النسيجية لهذه المجموعة تغيرات نسيجية مرضية كبيرة عند مقارنتها بالمجاميع السابقة ومجموعة السيطرة حيث تمثل هذه المجموعة أكثر المجموعات تأثراً بالعقار.

تمثلت التغيرات النسجية المرضية بظهور نزف في أغلب المقاطع النسيجية و تشوه في الاوعية الدموية وتكون خثرة دموية فيها وزيادة التليف حول الاوعية وارتشاح للخلايا الالتهابية كما في الشكل (4-38) .

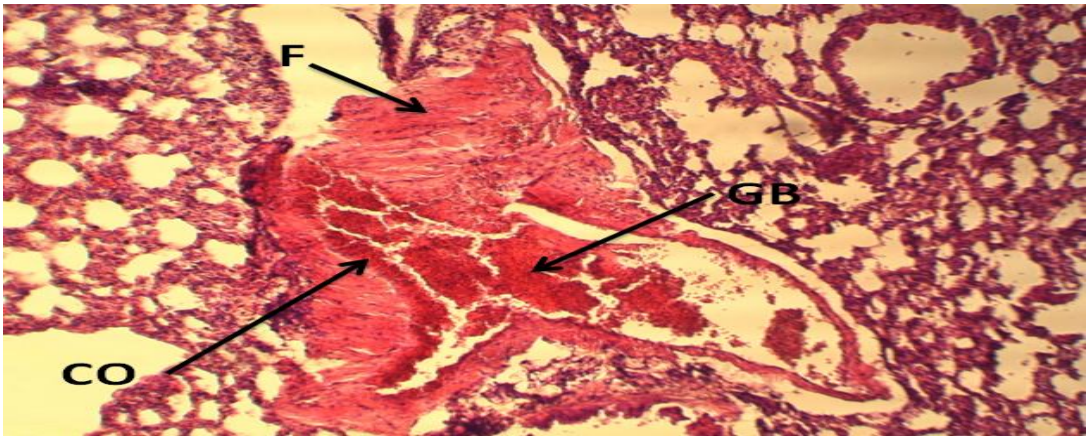
كما بينت الدراسة الحالية أن الطبقة الظهارية المبطنة للقصيبات ازادت التغيرات التنكسية فيها بشكل ملحوظ حيث بدت القصيبات محطمة تماما وظهر إرتشاح للخلايا الإلتهابية بشكل كبير حولها كما لوحظ تجمع هذه الخلايا الالتهابية في الحواجز السنخية مؤدية بذلك إلى تضيق حجم الأسناخ في بعض المقاطع بينما في مقاطع اخرى لوحظ توسع وزيادة تكسر الحواجز السنخية بصورة اشد من المجاميع السابقة مما ادى الى حصول تغير في معدل الأقطار الاسناخ حيث بلغ 60.1 مايكرومتر وكذلك بالنسبة للقنوات السنخية وكذلك ظهور وذمة وأوضحت النتائج المستحصلة من الدراسة الحالية زيادة التليف في طبقة الظهارية للقصبات وزيادة تحطم الطبقة الظهارية وتجمعها داخل التجويف القصيبي كما في الشكل (4-39) والشكل (4-40)



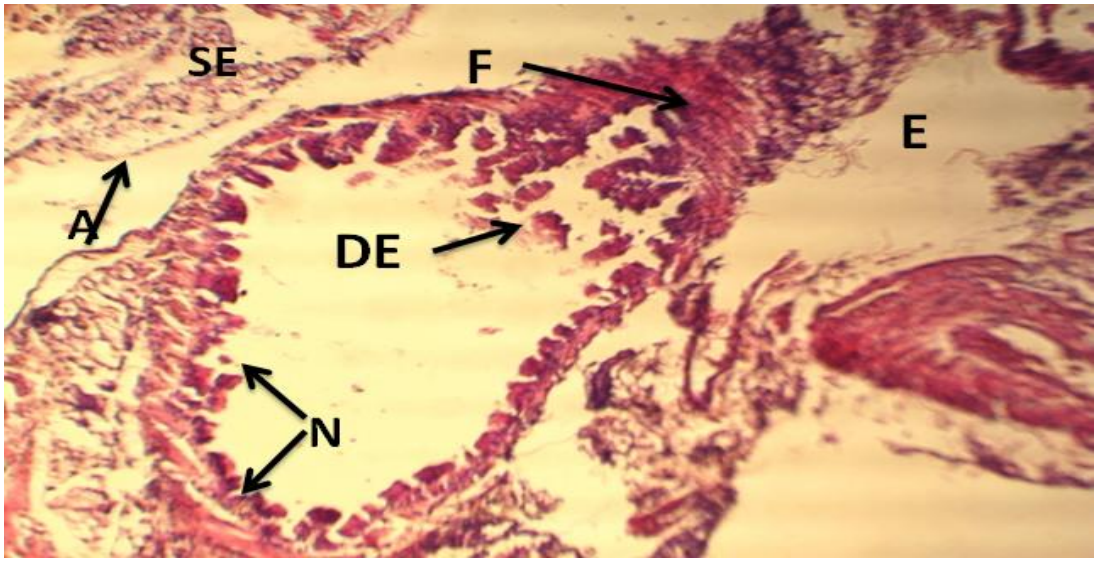
شكل (4-36) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في للرئة N، تنخر في الأسناخ والقصيبات، TA سمك جدار الأسناخ، E وذمة، TC سمك جدار الأكياس السنخية، DC إنفصال بعض خلايا الأسناخ والأكياس السنخية، A ارتشاح للخلايا الإلتهابية داخل الاسناخ وبينها، H نزف داخل الأسناخ ملون (H&H X400)



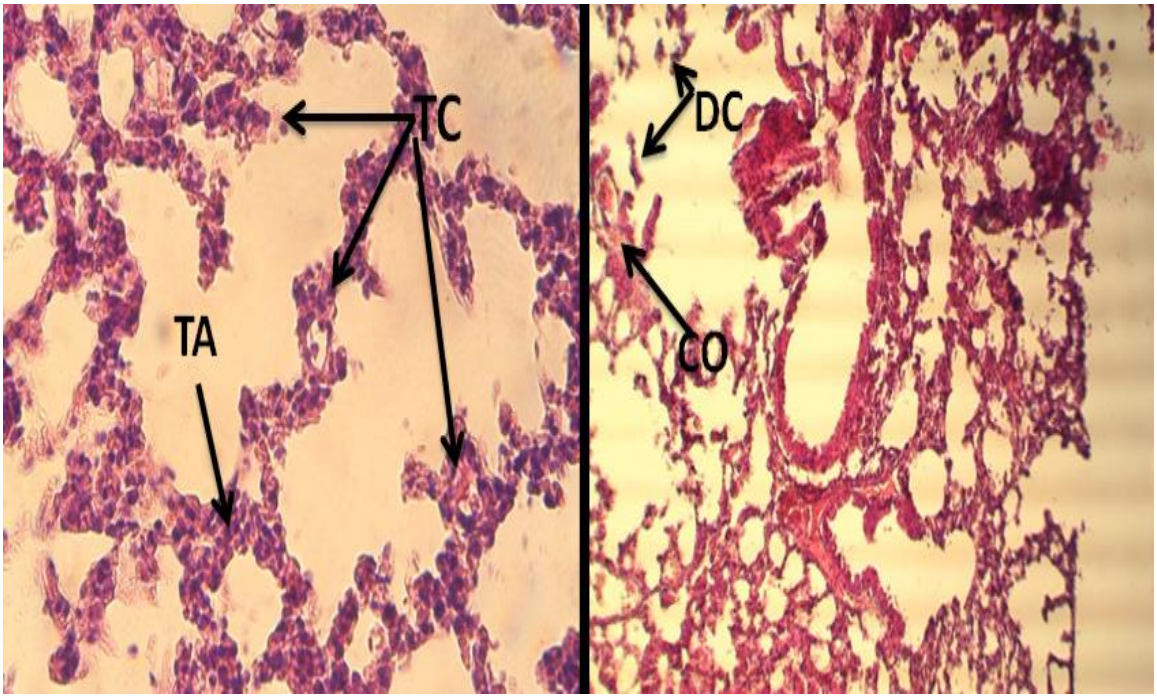
شكل (4-37) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 30 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في القصيبات للرئةTAسمك جدار الأسناخ، DE تحطم خلايا الطبقة الظهارية وتجمعها داخل تجويف القصيبات، SE إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية، DC إنفصال بعض خلايا الأسناخ والأكياس السنخية، TM تضخم في الطبقة العضلية للقصيبات ملون (X 400 H&E)



الشكل (4_38) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم إحتقان CO من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث إحتقان في الأوعية الدموية للرئة، خثرة دموية، GB تليف،Fبالأوعية الدموية(X400H&E)



شكل (4-39) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في القصيبات للرئة N، تنخر في االقصيبات، TA سمك جدار الأسناخ، DE تحطم خلايا الطبقة الظهارية وتجمعها داخل تجويف القصيبات، SE إنفصال بعض خلايا الطبقة الظهارية، A إرتشاح للخلايا الإلتهابية، E وذمة ملون (X400H &E)



الشكل (4_40) مقطع عرضي في رئة فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300ملغم \ كغم من عقار الريبافيرين لمدة 45 يوماً، يوضح حدوث تغيرات تنكسية في الرئة، TA سمك جدار الأسناخ،TC سمك جدار الأكياس السنخية، DC إنفصال بعض خلايا الأسناخ والأكياس السنخية، CO إحتقان في الأوعية الدموية، A إرتشاح للخلايا الالتهابية ملون(H&E X400)

الفصل الخامس
المـنـــاقـــــشـــة

المناقشة

5-1 التغيرات السلوكية Behavioral changes

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن الفئران المعالجة بعقار الريبافيرين قد عانت من تغيرات سلوكية متنوعة تمثلت بقلة شرب الماء وإنخفاض شهية الحيوانات لتناول العليقة ووقوف الحيوانات في أحد جوانب القفص وإنزوائها. اذ يمكن أن يكون هذا الإنزواء ناتج عن إصابة الحيوانات بحالة من الإكتئاب سببها عقار الريبافيرين وهذا يتفق مع ما أشار إليه مركز الدراسات الوبائية –الاكتئابية Center of Epidemiologic Studies–Depression (CES–D) scale من أن الريبافيرين يؤدي إلى تطور أعراض إكتئابية لدى حوالي 82٪ من المرضى الذين إستخدموا عقار الريبافيرين كعلاج ضد عدوى فيروسية معينة ، وكذلك إزدادت هذه الأعراض الإكتئابية بزيادة فترة التعرض للريبافيرين (**Reichenberg وآخرون،2005**).

تتفق النتيجة أعلاه مع ما توصل إليه (**Lucaciu و Dumitrascu، 2015**) في دراستهما حول الإضطرابات والاكتئاب ومحاولات الإنتحار في المرضى الذين إستخدموا عقاقير مضادة للفيروسات وبينوا أن الإكتئاب هو من أكثر الآثار الجانبية شيوعا . كما تتطابق أيضاً هذه النتيجة مع نتائج الباحثين (**Castellvi وآخرون، 2009**) الذين بينوا أن عقار الريبافيرين يمكن أن يسبب نوبات إكتئابية Depressive episodes عند مزجه مع الانترفيروون في علاج HCV

أوضحت نتائج الدراسة الحالية كذلك ظهور حالة نفش شعر الفئران المعاملة بالعقار التي تزامنت مع إنزواء الحيوانات ويمكن أن يكون ذلك ناتج عن تقلص العضلات الملساء نتيجة لزيادة إفراز هرموني النورابنفرين Norepinephrine والابنفرين Epinephrine المفرزين من لب الغدة الادرينالية Adrenal gland وهذه النتائج توافقت مع دراسة الباحثين (**Khakoo وآخرون، 1998**) حول التحفيز العصبي الذي ربما يسببه الريبافيرين.

لوحظ كذلك ظهور حالة عدم توازن وتغير في طريقة مشي فئران المجموعة التجريبية المعاملة بتركيز 300 ملغم/كغم خصوصا في الأيام الاخيرة للتجربة ، ان فقدان الأتزان في حركة الفئران بسبب تأثير عقار الريبافيرين الذي يسبب إعتلال عصبي neuropathy (**Moretti واخرون، 2006**) وبما أن الدفعة العصبية Nervous Impulse تنتقل كهربائياً خلال محاوير الخلية العصبية (Neuron) ، ويتم ذلك من خلال تنافذ أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل وخارج هذه المحاوير, أما الفسحة المشبكية Synaptic gap فتتم خلال مادة كيميائية ناقلة تدعى بالأستيل كولين Acetylcholine (ACH) حيث تتحرر من المنطقة قبل الفسحة المشبكية Presynaptic region وبعد عبور الدفعة العصبية خلال منطقة الفسحة تنطلق من الحويصلات في المنطقة بعد الفسحةPostsynaptic region أنزيم الأستيل كولين أستريز (ACHE) Acetyltholinescrase الذي يقوم بتحليل الأستيل كولين Acetylcholine الى كحول وحمض الخليك CH_3COOH، وبما ان عقار الريبافيرين يعمل على تثبيط أنزيم الأستيل كولين أستريز المسؤول عن التحلل المائي لمادة الأستيل كولين فأذا بقيت هذه المادة دون تحلل فأنها تحدث تنبيهاً مستمراً للجهاز العصبي وهذا يؤدي الى فقدان التوازن وحصول توتر عضلي وقد يؤدي الى الموت وهذا ما أشار اليه (**Weegink واخرون، 2001 ؛ Svoboda واخرون، 2017**) بالإضافة إلى الأعراض السابقة عانت فئران هذه المجموعة من قلة في نشاطها وخمول واضح عليها. توافقت هذه النتائج مع نتيجة دراسة الباحث (**Tanaka، 2001**) في دراسته على الفئران والجرذان.

من ضمن التغيرات السلوكية التي ظهرت على مجموعة الفئران المعاملة بتركيز 200 ملغم/كغم هو السلوك العدواني وهذا السلوك ربما يكون إنعكاساً لتاثير عقار الريبافيرين على الحيوانات والذي من الممكن أن يتطور ليصل إلى فكرة الإنتحار Suicidal idea والقتل. وقد إتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة الباحثين (**Dieperink وآخرون، 2004**) على المرضى الذين

خضعوا للرعاية الصحية المستمرة continuing health care (CHC) حيث تم حقن هؤلاء المرضى بمزيج IFN-α والريبافيرين وظهر أن عدداً منهم كان يفكر بالقتل أو الإنتحار وهذا مؤشر واضح على ظهور السلوك العدواني لدى المرضى بعد إستخدامهم عقار الريبافيرين.

5-2 التغيرات العيانية

توصلت الدراسة الحالية في نتائجها إلى أن عقار الريبافيرين يسبب جملة من التغيرات العيانية على الحيوانات المعاملة به عند مقارنتها بحيوانات مجموعة السيطرة. بداية لوحظ وجود تباين واضح في أوزان حيوانات المجاميع التجريبية حيث تتأثر أوزانها بتغير تركيز العقار المعاملة به إذ بزيادة التركيز ومدة التعرض لعقار الريبافيرين تنخفض أوزان حيوانات المجاميع المعاملة 100 ، 200 ، 300 ملغم/كغم وللمدتين 30 ، 45 يوماً. من المرجح أن هناك تفسيران للنتيجة أعلاه الأول من الممكن أن يعزي سبب هذا الإنخفاض إلى أن عقار الريبافيرين سبب نقصاً في إفراز الأنزيمات الهاضمة مما أدّى إلى إنخفاض في شهية الحيوانات لتناول العليقة وجاءت هذه النتيجة متوافقة ايضا مع الباحث (**Khakoo وآخرون، 1998**) والباحث (**Costiniuk وآخرون، 2008**).

كما أن إستخدام الريبافيريين يسبب تغيرات سريعة في المسارات الحيوية الأيضية داخل وخارج الكبد والتي تساهم في تطور المرض وتؤثر على الإستجابة للعلاج من خلال التأثير على توازن الدهون والأنسولين والجينات المرتبطة بنقل الدهون (**Meissner وآخرون، 2015**).

أما التفسير الآخر فهو أن عقار الريبافيرين قد يكون له تأثير سلبي على التركيب النسجي للجهاز الهضمي للحيوان وبالتالي أدى إلى حدوث إعتلال في العمليات الأيضية مؤديا إلى إنخفاض أوزان الحيوانات حيث أن الريبافيرين سبب عدد من الإضطرابات في الجهاز الهضمي وفقاً لما ذكرته منظمة الصحة العالمية (**WHO، 2015**) من أن عقار الريبافيرين ذو آثار جانبية على المرضى

المعالجين به تتمثل بالغثيان Nausea والتقيؤ Vomiting والإسهال Diarrhoea والتهاب القولون Colitis وفقدان الشهية Anorexia ، وهذا ما يتفق بصورة فعلية مع نتائج الدراسة الحالية .

تبين من التغيرات العيانية الأخرى أن الحيوانات المعاملة بعقار الريبافريين بمختلف التراكيز قد أصيبت بمرض فقر الدم الإنحلالي Hemolytic anemia وذلك من خلال تغير لون آذن الفئران من اللون الطبيعي (اللون الأبيض المائل إلى الوردي) إلى اللون الابيض ، وهذا ما توافق مع نتيجة الباحث (**Kamar وآخرون، 2010**) الذين ذكروا في دراستهم أن إنحلال الدم يبدأ بعد مرور 2–3 أسابيع في الإنسان بعد العلاج بعقار الريبافيرين فضلاً عن تتطابقها مع نتيجة الباحث (**Gane وآخرون، 2013**) .

إن السبب في ذلك يعود إلى تراكم الريافيرين ثلاثي الفوسفات Ribavirin triphosphate الذي يتراكم في كريات الدم الحمراء وبالتالي ينافسها على الأدينوسين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP) وهذا سيحدث ضرر بالغشاء الخلوي للكريات ويؤدي إلى تحطمها وتحللها (**Milicevic وآخرون، 2003**) .

فضلا عن التغيرات السابقة ، عانت حيوانات المجاميع التجريبية كذلك من تغيرات عيانية إضافية تمثلت بإزدياد سرعة التنفس عند الحيوانات والتي تفاقمت أكثر بزيادة التركيز ومدة التعرض إن السبب في صعوبة التنفس له إرتباط بزيادة سوائل الرئتين وحصول تهيج في الجهاز التنفسي وهذه النتيجة تتفق مع نتيجة الباحثين (**Safronetz، 2011**) الذين أشاروا إلى زيادة سوائل الرئتين وحدوث خلل في وظائف الجهاز التنفسي عند معالجة الهامستر بعقار الريبافرين .

من الممكن أن يعود السبب في صعوبة التنفس إلى زيادة تفرع القصبات الهوائية نتيجة لإفراز هرموني الابنفرين والنورابنفرين (**Aronson، 2016**) المفرزين من لب الغدة الأدرينالية كما يمكن أن يكون هذا التوسع وزيادة التفرعات قد ضغط على الأجزاء الرئوية الأخرى مثل

الحواجز السنخية Interaelveolar septum وأدى إلى تحطمها وبالتالي تحطم الأسناخ الواقعة ضمن القسم التنفسيrespiratory portion من الجهاز التنفسي Respiratory system والتي هي محل التبادل الغازي كما هو معروف .

5-3 تاثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للكلية

تلعب الكلى في الفقريات دورا مهما في إقتصاديات الجسم ، وإن فشل الكلية يعني الموت ، والكلى من هذا الجانب لها نفس أهمية القلب والرئتين والكبد ، وإن عمل هذا العضو يعد جزءاً مهما من العمليات المتشابكة التي تعمل على ثبات البيئة الداخلية للجسم ، بالإضافة إلى عملها في إزالة العديد من المواد الضارة (**Hickman و Roberts، 1994**).

هناك العديد من العوامل المختلفة التي تؤثر على تركيب ووظيفة الكلية والرئتين ، ومن بين هذه العوامل عوامل كيميائية مثل العقاقير والمبيدات والعناصر الكيميائية السامة الملوثة للبيئة (**Yano و Dolder،2000**).

بينت نتائج الدراسة الحالية أن الفئران التي عوملت بتراكيز (100، 200، 300 ملغم/كغم) من عقار الريبافيرين ولمدة 30 و 45 يوماً قد ظهرت عليها تغيرات نسجية واضحة تمثلت بإحتقان وعائي واضح في بعض الأوعية الدموية في منطقة القشرة وتضخم جدار الأوعية الدموية الموجودة داخل الكلية.

يمكن تعليل هذه النتيجة بعدة تفسيرات أحدهما هو أن الإحتقان الناتج يعزى إلى التأثير السام للعقار مما أدّى إلى حصول إستجابة إلتهابية سريعة ظهرت بصورة زيادة تدفق الدم إلى منطقة الضرر بسبب سمية العقار الذي نتج عنه موت الخلايا الظهارية في النبيبات والكبيبات للحيوانات المجرعة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، وهذا ما بينه الباحثون (**Granick وآخرون، 1978**) و (**Smith وآخرون، 1972**) وإتفقت معهم نتائج الدراسة الحالية .

أما التفسير الآخر هو أن عقار الريبافيرين قد أثر على نفاذية الأوعية الدموية في الكلية من خلال زيادة الضغط التنافذي لجدرانها بسبب بطئ جريان الدم فيها مما سبب الضرر الذي تمثل بحصول إحتقان بتلك الأوعية المصابة وتمزق الأوعية الدموية المبطنة لها مؤديا بذلك إلى ترشيح كريات الدم الحمراء وزيادة تدفقها خلال النسج الكلوي وهذه النتيجة متوافقة مع ما توصلت إليه الباحثة (**Izzedin واخرون، 2006**).

فيما أوضح **Callaghan وآخرون، (2009)**أن الإحتقان الدموي قد حصل نتيجة لتراكم الدم وفقدان نوى الخلايا او ربما يكون نتيجة تأثر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية الذي يسبب حدوث الفشل الكلوي Renal failure وهو التفسير الثالث.

بينما أشار الباحثان **Robbins وKumar (1987)** ضمن تفسيرهما لهذه الحالة إلى أن التغيرات في اللزوجة داخل الأوعية الدموية كانت السبب في تجمع الدم داخل هذه الأوعية وبالتالي حصول تمدد وإسترخاء لها مما أدى إلى حدوث الإلتهاب الحاد Acute inflamed والأخير بدوره كان السبب المباشر وراء هذا الإحتقان الدموي .

بينت نتائج الدراسة الحالية بالإضافة إلى ما سبق ، حصول تورم وانتفاخ للخلايا الظهارية في النبيبات الملتوية الدانية والذي ربما يكون بسبب تضخم حجم الخلية والذي يؤدي إلى موت الخلية في الحيوانات المجرعة بعقار الريبافيرين عند مقارنتها مع حيوانات مجموعة السيطرة وهذا بسبب سمية العقار .

تتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه العديد من الباحثين في دراساتهم ومنهم الباحثين (**Bhuiyan و Fukunaga، 2010**) في دراستهما على ضغط الدم الناجم عن تضخم الكلى في الفئران البيض وكذلك الباحثين (**Linda وآخرون، 2002**) الذين أوضحوا أن سبب تضخم

الخلايا هو الزيادة في مكونات الخلايا والإنتفاخ Swelling يكون بسبب تراكم Accumulation السوائل داخل الخلية عند معاملتها بمزيج من 3-ازيدو-3 - ديوكسي ثيميدين 3-Azido-3-deoxythymidine) وريفامبيسين Rifampicin .

كذلك أشار الباحثون (**Tala وآخرون، 2008**) في دراستم عن تأثير مضاد للإلتهابات ديكلوفيناك الصوديوم Diclofenac Sodium على الكلى في الجرذان البيضاء إلى أن تورم الخلايا الظهارية للانبوب الكلوي يعزى إلى زيادة في عدد الخلايا المبطنة للانابيب الكلوية دون الإنتشار خارج الغشاء القاعدي.

لاحظت الدراسة الحالية حدوث تغيرات إلتهابية تمثلت بإرتشاح في الخلايا ، وبدى هذا الإرتشاح الإلتهابي متفاوت الحدة بين مقطع نسيجي وآخر وإتضح أنه ذو علاقة طردية مع الجرعة والفترة الزمنية للتعرض حيث تزداد حدة الإرتشاح وتجمع الخلايا الالتهابية بزيادة الجرعة والمدة في داخل النبيبات الكلوية والكبيبة على حدٍّ سواء وهذا يمكن أن يكون مرتبط بقابلية الريبافيرين على زيادة نشاط الخلايا التائية المساعدة T-helper 1 (Th1) ، لأنه يزيد من نشاطها على حساب نشاط الخلايا التائية المساعدة (T-helper 2) Th2 وتعتبر هذه الحالة واحدة من الآليات المهمة لتفسير عمل عقار الريبافيرين .

إن السبب في ذلك قد يكون نتيجة لتأثير عقار الريبافيرين السام الذي يعمل على تثبيط فعالية أنزيمات الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase COX وهي أنزيمات مسؤولة عن تشكيل البروستانويد prostanoids المجموعات الثلاث الرئيسية لـ prostanoids هي البروستاجلاندين prostaglandins ، البروستاسيكلين prostacyclins والثرموبوكسانات thromboxanes) الذي له دور حيوي في تصنيع البروستاجلاندين في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية blood vessels ، والتي تلعب دورًا في تنظيم إستجابة الأوعية الدموية و الالتهابية inflammation .

أما سبب حدوث التنكس الكلوي يمكن أن يعزى إلى أن مادة العقار هي التي تعمل على تعطيل تصنيع بعض الأنزيمات السيتوكروم cytochrome enzymes بسبب إزالة بروتينات الميتوكوندريا والإشتراك في عمل العديد من الأنزيمات الأخرى في الخلايا التي تبطن الأنابيب البولية وهذا ما إتفق مع نتيجة دراسة الباحث (**Cibulka وآخرون، 1985**) في دراسته على إنتقال الرصاص من النظام الغذائي إلى أنسجة الدجاج . في حين أن دراسة الباحث (**Tala وآخرون، 2008**) أشارت نتائجها إلى أن التنكس الكلوي يرجع إلى تراكم المواد السامة في أنسجة الكلى .

لكن الباحثين (**Pannu وNadim، 2008**) في دراستهما عن التأثير الحاد للأدوية على الكلى أوضحا أن السبب في حصول التنكس يعزى إلى موت خلايا النبيبات والكبيبة بالحيوانات المجرعة . أو قد يكون سبب حدوث التنكس نتيجة تراكم العقار داخل الجسيمات الحالة Lysosomes مما يؤدي إلى تلف الخلايا أو ربما يكون بسبب تثبيط تخليق البروتين Inhibition of protein synthesis وهي النتيجة التي أشار إليها الباحثون (**Rodriguez وآخرون، 1980**) في دراستهم .

من جانبهما أوضح الباحثان (**Shapiro وHarper، 1999**) أن العقاقير ربما تسبب موت الخلايا نتيجة تلف الحمض النووي DNA الذي يتسبب في موت الخلية ، وأشار الباحثان (**Goncharova وFrankfurt، 1976**) إلى أن تنكس الخلايا قد يرجع إلى حدوث تلف الهيكل الخلوي Cytoskeleton في تركيب الكلية .

بالإضافة إلى أن النتائج السابقة أظهرت نتائج هذه الدراسة حصول توسع في فسحة بومان والذي ربما يكون ناتجاً عن تراكم Accumulation وتنكس Degeneration الخلايا الكبيبية التي تتميز بفقدان النوى Loss nucleus مما يؤدي إلى حصول إنكماش في الكبيبات Shrinking

وضمور Atrophy العديد منها، وهذا ما يتفق مع نتيجة دراسة الباحثين (**Sugiyama وآخرون، 1996**) الذين أشاروا إلى أن تراكم الخلايا الكبيبية وإختفائها ربما يكون ناتجاً عن تلف النوى وخسارتها أو تراكم المَطرِق خارج خلوي Extracellular matrix وبذلك يؤدي إلى فقدان الخلية الكبيبية .

يرجع سبب توسع فسحة بومان إلى إنكماش الكبيبات Shrinking of glomerular بسبب موت خلايا الكبيبة أو نتيجة حدوث الإلتهابات في الخلايا الظهارية للكبيبة مما نتج عنه موت الخلايا الكبيبية وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه العديد من الباحثين منهم الباحث (**Howie،2008**) الذي ذكر أن سبب حدوث توسع في فسحة بومان يكون نتيجة انكماش أو إختفاء Disappear بعض الكبيبات .

بينما أشار الباحث (**Couser، 1999**) إلى أن زيادة فسحة بومان ربما يكون ناجماً عن الإلتهاب Inflamed وأن الإلتهابات Inflammation في الكبيبات ناتجة عن سمية العقار التي تؤدي إلى الفشل الكلوي Renal failure ، أو ربما يرجع سبب توسع فسحة بومان إلى أن عقار الريبافيرين قد يؤثر على هرمون الانجيوتنسين Angiotensin I الذي يحفز الخلايا المسراقية Mesangial cell على التقلص مما ينتج عنه تضييق الأوعية الدموية الشعرية الكبيبية حيث أن هذه الخلايا ساندة للأوعية الدموية الشعرية ، ويؤدي إنقباضها إلى إنكماش الأوعية الدموية الشعرية الكبيبية وبالتالي زيادة مساحة فسحة بومان (**Gartner و Hiatt، 2011**) .

كما بينت الدراسة النسجية تحطم وتنخر في جدران النبيبات الكلوية الذي لوحظ في كل المقاطع النسيجية تقريباً وهذا يشير إلى أن القابلية السمية للريبافيرين تزداد بزيادة الجرعة أو التركيز وهذا ما كان واضحاً في التركيز الأعلى إذا ماقورنت النتائج بالتراكيز الأقل ، وكذلك السمية

التراكمية التي تدعمها الآثار السلبية التي سببها العقار نتيجة لزيادة فترة إعطاء الريبافيرن لمدة 45 يوم فيما يخص هذه الدراسة .

بينت الدراسة الحالية حصول إنفصال في خلايا الأنابيب الكلوية عن الأغشية القاعدية ، مع حدوث تضخم وتنخر بعض الخلايا قد يكون نتيجة لتأثير الريبافيرين المثبط للبروستاجلاندين prostaglandins في خلايا البطانة المبطنة للشرايين التي تغذي الخلايا الكلوية إذا إن عمل البروستاجلاندين prostaglandins يحفز الشرايين على التوسع وأن هذا التثبيط يؤدي إلى تقلص هذه الشرايين ، مما يقلل من تجهيز الدم والذي بدوره يؤثر على تغذية الخلايا وبالتالي موت الخلايا .

جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج دراسة الباحث **Rang وآخرون (2003)** وكذلك متفقة مع ما أشار إليه الباحثون **Yoshioka وآخرون (2002)** من أن تضخم الخلايا يتسبب في موت بعض الخلايا ، بينما أشار الباحثون **Jayakumar وآخرون (2008)** إلى أن الآلية التي تحفز الخلايا على التضخم هي المواد التي يمكن ان تشكل جذور حرة .

بينما أشار الباحث **Misbahuddin وآخرون(1993)** أيضاً إلى ان تضخم الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية قد يتسبب في صغر حجم تجاويفها وقد يعود ذلك إلى التأثيرات السمية للعقار .

هذه النتيجة تتفق مع دراسة الباحث **Nathanson وآخرون(2000)** الذين أشاروا إلى تلف الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية ربما يرجع إلى التأثير السمي للعقار الذي يؤثر على وظائف الكليةRenal functions .

بينما دراسة الباحث **Racusen وآخرون (1991)** أشارت إلى أن تلف الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية التي تتميز بفقدان النوى قد يكون نتيجة العقاقير المضادة للإلتهابات

Anti-Inflammatory drugs التي تسبب التهاب الكلية النبيبي الخلالي nephritis Tubulointerstitial او ربما يرجع إنفصال الخلايا عن الغشاء القاعدي في النبيبات إلى موت الخلايا في النبيبات والكبيبة وتتفق هذه النتيجة مع نتائج دراسة الباحثين **Vandewater وآخرون(1994)** الذين أوضحوا أن إنفصال الخلايا الظهارية عن الغشاء القاعدي ربما يكون بسبب موت الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات وقد يعود سبب ذلك إلى تلف الخلية نتيجة لفقدان الهيكل الخلوي Cytoskeleton وتمزق الغشاء البلازمي .

ربما يعود سبب تلف المحفظة الكبيبة وفقدان النسيج الظهاري الحرشفي البسيط للطبقة الجدارية Partial layer من محفظة بومان إلى موت الخلايا . وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه العديد من الباحثين ومنهم الباحثان **Mouededen وLaurent (2000)** الذان ذكرا أن موت الخلايا يحور الخلية مما يتسبب في إنكماش الخلية وصغر نواتها مع إنكماش الكروماتين أيضاً وذلك نتيجة سمية العقاقير.

من جانب آخر أشارت دراسة **Waalkes وآخرون(2000)** إلى أن موت الخلايا يحدث عندما تتلف الخلايا نتيجة المواد السامة Toxicants .

أما وجود الوذمة في الفراغات بين الخلايا التي تشكل النبيبات الكلوية قد يكون نتيجة لتأثير العقار على تنظيم غشاء الخلية ، وهذه النتيجة تتفق مع دراسة الباحثون **Liama وآخرون (1999)** الذين اوضحوا التأثير العكسي للعقار على تنظيم غشاء خلايا الكلى ، مما يؤدي إلى تجمع السوائل في الفراغات بين الخلايا .

5-4 تاثير عقار الريبافيرين على التركيب النسجي للرئتان

بينت نتائج الدراسة الحالية أن رئات الفئران المعاملة بعقار الريبافيرين بتركيز (100، 200، 300) ملغم/كغم ولمدة 30 و45 يوماً عانت من تغيرات نسجية – مرضية تمثلت بإحتقان في الأوعية الدموية مع ظهور الخثرة الدموية داخلها .

ربما يرجع سبب حصول الإحتقان في الأوعية الدموية إلى الدم الزائد في النظام الوريدي، مما أدى إلى زيادة ضغط الدم في الأوردة والشعيرات الدموية وقد يمارس هذا ضغطًا على التراكيب المجاورة وعادة ما يكون ذلك مصحوبًا بإنخفاض التجهيز الدموي ، وبالتالي تتعرض الخلايا لسوء التغذية ونقص الأوكسجين وتراكم المواد الإخراجية (**Haschek** و**Rousseaux**، **1991**) .

ربما يعود سبب ظهور الخثرة الدموية في الأوعية الشعرية لرئات الفئران المعاملة بالعقار إلى تاثير مادة العقار الكيميائية التي أدت إلى ترسيب البروتينات والذي قد يكون سبباً في ترسيب بروتينات الدم وهذه النتيجة تتفق مع دراسة الباحثين **Al-Hamdany** و **Al-Hubaity** (**2014**) في دراستهم على تأثير عقار 5-fluorouracil على أنسجة الرئة في الجرذ الأبيض البالغ .

إن وجود إرتشاح للخلايا الإلتهابية حول الأوعية الدموية كان من المظاهر المميزة في المقاطع النسجية لرئات الفئران المعاملة بالعقار. ويعزى السبب في هذا إلى زيادة فعالية البطانة الإندوثيلية للأوعية الدموية في نقل الخلايا الإلتهابية المهاجرة من أنحاء الجسم خارج الرئة إلى داخلها ولذلك ظهر الوعاء الدموي مفجى (يحتوي حويصلات نقل فعالة داخل الأوعية) والذي يفسر وجود الخلايا الإلتهابية والتي يشير وجودها إلى أثرها المهم في الدفاع عن الجسم ومحاولة إجراء الإصلاح الخلوي وهذه النتيجة تتفق مع ما توصل إليه العديد من الباحثين منهم (**Curran** و **Crocker**، **2005** ؛ **Ahmed** وآخرون، **2011**) .

بالإضافة إلى أنها تتفق ما توصل إليه **Camus** و **Rosenow** (**2004**) اذ بينوا إن العقاقير تسبب إرتشاح شبه حاد للخلايا الإلتهابية Subacute infiltration lung disease وأيضاً تؤدي إلى تحطم في جدران الأسناخ الرئوية .

إن الإستجابة الإلتهابية يعتقد أنها نتجت عن التغيرات التنكسية في الرئة ، حيث أن الخلايا المصابة المتضررة Injuries cell تفرز عوامل إلتهابية تؤدي إلى جذب خلايا الإلتهاب بوصفها رد فعل دفاعي للجسم للتخلص من حطام الخلايا المتنكسة وهذا ما جاء متوافقاً مع نتيجة الباحثين (**Kumar وآخرون، 2003**).

بينت نتائج هذه الدراسة حصول تحطم في جدار الأسناخ والقنوات السنخية للرئة والسبب في هذا جاء نتيجة لتاثير مادة العقار الكيميائية السامة كما أوضح ذلك الباحثان **Al-Hamdany** و **Al-Hubaity** (**2014**) في دراستهم على الجرذ حيث أشارا إلى أن عقار 5-fluorouracil على الأرجح قد أضعف من الشد السطحي للأسناخ بسبب عدم كفاية إنتاج التوتر السطحي surfactant بسبب التلف الخلوي للنوع الثاني من الخلايا الرئوية الذي يسببه الدواء وبالتالي يؤدي إلى تمزق معظم الحويصلات الهوائية الذي ينتشر ويتواصل إلى الأسناخ المجاورة، مما يؤدي إلى توسعها.

في حين أشار الباحث **Ritter** (**1977**) إلى أن تنخر الخلايا في الرئة يمكن أن يكون إما بسبب عمل تنكسي تقدمي للأنزيمات داخل الخلايا المصابة أو بسبب حصول إضطراب أيضي أو تثبيط التركيب اللازم للحمض النووي وبالتالي يعيق تخليق البروتينات الضرورية من أجل نمو ونضج الخلايا . في حين أشار الباحثون **Giray وآخرون**(**2001**) أن مثل هذه التغيرات النسجية يمكن أن تعزى إلى إنخفاض مضادات الأكسدة Anti-Oxidants في جسم الحيوان بسبب المادة الكيميائية للعقار .

تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه الباحث **Ojeda وآخرون (2000)** في دراستهم على ذكور الجرذان البيض المجرعة بعقار الفلوتامايد اذ أشارو إلى تدمير واضح في التركيب النسجي للرئة وحصول تحطم كبير في تركيب الأسناخ وإختفاء الحواجز بين الأسناخ و تكون مساحات واسعة بسبب تحطم الحواجز بين الأسناخ وقد عزيت هذه التغيرات الملاحظة نتيجة للتغيرات الحاصلة في مكونات الدهون الفوسفاتية التي هي جزء من مكون سطح الأسناخ الرئوية والتي قد ينجم عنها إخلال في تنظيم التبادل بين الغازات والسوائل نتيجة للعطب الحاصل في الغشاء الفقاعي Bubbles Film.

بما أن الدراسات السابقة أشارت إلى أن تركيب سطوح الأسناخ الهوائية (التي يحدث فيها التبادل الغازي) يتكون من معقد دهني بروتيني يعرف بالسطح الرئوي أو المشتتات السطحية Pulmonary surfactant تشكل منه الدهون حوالي 95-90% والبروتينات 5-10% ويتم تكوين السطح الرئوي من خلال الخلايا الرئوية نوع II (Type II pneumocytes)، وإن أي نقص في مكونات السطح الرئوي يتسبب في حدوث خلل في وظيفتها وتركيبها ويمكن أن يصبح خطراً يهدد الحياة ، ويغطى السطح الرئوي بغشاء يعرف بالغشاء الفقاعي Bubbles Film والذي يغطي كل مساحات الوحدة الرئوية الطرفية Terminal lung unit، وهو بذلك ينظم توزيع السوائل في جميع أنحاء الوحدة الرئوية الطرفية . حيث أن هذا الغشاء يحافظ على الشد السطحي قريباً من الصفر وبذلك يتفادى تحطم الحويصلات الرئوية (**Orgeig وآخرون، 2010**)

إن عقار الريبافيرين قد يكون أحدث تغيراً في مكونات المعقد الدهني البروتيني التي هي جزء من مكون سطح الأسناخ الرئوية . إن زيادة سمك جدران الأسناخ في بعض المناطق ونقصان تجويفها والذي قد يكون جاء نتيجة توسع الأسناخ والأكياس السنخية مما جعل هذا التوسع يسبب ضغط على الأسناخ المكونة لحافات الرئة مما أدى إلى زيادة إنضغاطها وجعلها تتصف بزيادة

سمك جدرانها ونقصان تجويفها وهذه النتيجة تتفق مع دراسة الباحثين (**Kumar وآخرون، 2003**).

أما سبب ظهور الوذمة قد يعود إلى مادة العقار الكيميائية وزيادة تطور التفاعلات تودي إلى زيادة نضوح الأوعية الدموية لسوائل قليلة البروتين وبذلك تتجمع في المسافات بين خلوية وتنتج منه وذمة (**Kumar وآخرون، 2003**) .

تتفق هذه النتيجة مع دراسة الباحث **Martin وآخرون(1990)** الذي أشار إلى ظهور الوذمة الرئوية في عدد من مرضى وقد أوعز ذلك إلى تعاطي الريبافيرين .

إن للمركبات الكيميائية فعلا مهما في تمسخ البروتينات وتجلطها وقد يكون لهذه المركبات مستلمات سطحية على سطوح الخلايا المكونة لجدران الأسناخ والأكياس السنخية التي أثرت في بروتينات الخلايا مما أدى إلى تنخرها وتنكسها ويعد النسيج المتنخر جسما غريبا ويعمل بوصفة عملاً مخرشا مهيجا ويثير تفاعلات التهابية في الأنسجة المجاورة كما أن الخلايا البرنكيمية الميتة تطلق أنزيمات التحلل المائي على الجزيئات الكبيرة المعقدة فتحولها إلى جزيئات أصغر ثم يعقب ذلك دور الخلايا الإلتهابية في إقتناص هذه الجزيئات وقد يكون ذلك أحد أسباب حصول التمزق في جدران الأسناخ والأكياس السنخية (**Curran وHarnden، 1972**).

من ناحية أخرى قد يكون للريبافيرين تأثير على إفراز هرموني الابنفرين والنورابنفرين اللذان يؤديان إلى زيادة تفرعات الشجرة التنفسية كما ذكرنا آنفا ، فأنه من المحتمل أن تكون هذه التفرعات قد أدت إلى زيادة الضغط على الأجزاء الرئوية مؤدية بذلك إلى تحطمها (**Aronson، 2016**).

أوضحت الدراسة الحالية أيضاً زيادة التليف في الطبقة الظهارية للقصيبات والذي ربما يكون بسبب نشاط الأورمات الليفية التي تبدأ بإنتاج ألياف كولاجينية تتجمع هذه الألياف خارج

الخلايا وبذلك يحصل التليف الرئوي والذي ظهر في بعض مناطق النسيج المتضررة في رئات الفئران المعاملة بالتراكيز المختلفة من عقار الريبافرين وهذه النتيجة جاءت متوافقة مع نتيجة دراسة الباحثون (**Yao وآخرون، 2006** ؛ **Al-Hamdany و Al-Hubaity، 2014**).

وأحد الأسباب الرئيسية في الفسيولوجيا المرضية لحدوث خلل في التنسج القصبة الهوائية والتليف الرئوي هي بسبب وجود الأنواع المؤكسدة التفاعلية (ROS) (**Bandari و Badari، 2007**) .

و من المعروف أن الخلايا الليفية fibroblasts هي المسؤولة عن تخليق وافراز البروتين خارج الخلية extracellular protein وألياف الكولاجين Collagen Fibers (**Hayes وآخرون، 2011**) .

و يعتقد أن النشاط المفرط للخلايا الليفية ناتج عن عقار الريبافيرين الذي يؤدي إلى تراكم ألياف الكولاجين والمادة خارج الخلوية في المسافات البينية (الخلالي) interstitial spaces والتي سوف تتحول فيما بعد إلى الأنسجة الليفية .

أوضح الباحثون في العديد من الدراسات السابقة التي أجريت على الرئة الطبيعية ، أن النوع الثاني من الخلايا الرئوية pneumocytes type II تقوم بإفراز البروستاغلاندين prostaglandin، والذي يمكن أن تعمل على تثبيط نشاط الخلايا الليفية والنمو (**Yao وآخرون، 2006**) ، ونتيجة لذلك يعتقد أنه في حالات التعرض للريبافرين فإن العقار سوف يثبط إفراز البروستاغلاندين ونتيجة لذلك سوف يؤدي إلى حدوث إفراط إنتاج الخلايا الليفية والتليف الخلالي interstitial fibrosis .

الفصل السادس
الإستنتاجات والتوصيات

1. الاستنتاجات: Conclusions

نستنتج من خلال هذه الدراسة مايأتي:

1. إنّ لعقار الريبافرين تأثيرات واضحة ظهرت في نسيج االرئتين في الفأر الأبيض البالغ اذ سببت المعاملة بعقار الريبافرين وبجرع مختلفة لمدة شهر و لمدة خمسة وأربعين يوماً اضراراً نسجية مرضية شديدة في أنسجة الرئة تمثلت بحصول الإحتقان والنزف الدموي وظهور التفجي وإنفصال جزء من الطبقة الظهارة للقصيبات الهوائية عن الغشاء القاعدي وحصول تنخر بين الخلايا .
2. تميزت تأثيرات العقار بأضرار واضحة بمنطقة قشرة الكلية تمثلت بتوسع الفسحة المحفظية نتيجة تنكس الخلايا الكبيبة مما أدى الى إنكماش وضمور الكبيبات ، وتضرر الخلايا الكبيبة أما بسبب فقدان النوى او صغر حجم الخلايا أو إنفصالها عن الغشاء القاعدي الذي أدى الى موت الخلايا، وتضرر المظهر الخارجي لمحفظة بومان نتيجة موت الخلايا الظهارية للطبقة الجدارية Partial layer.
3. للعقار تأثير على معدل قطر الكبيبات وفسحة بومان في الفار الابيض البالغ.
4. للعقار تأثير على معدل أقطار الأسناخ الرئوية في رئتي الفأر الأبيض البالغ.
5. للعقار تأثير على سلوك الفئران اذ ادى الى حدوث تغيرات سلوكية وعيانية في الحيوانات وكذلك له تأثير على معدل اوزانها

2. التوصيات: Recommendations

1. إجراء دراسة على المستوى الخلوي وبإستعمال المجهر الالكتروني النافذ Transmission Electron Microscope (TEM) لمعرفة تأثير العقار في نسيج كلية ورئتي الجنين والبالغ.
2. إجراء دراسة لمعرفة تأثير عقار الريبافرين وظائف الكلى والرئتين .
3. إجراء دراسة لمعرفة تأثير العقار وبتراكيز مختلفة في التكوين الجنيني لأعضاء أخرى ومقارنته مع عقاقير أخرى.
4. دراسة تأثير العقار بتراكيز مختلفة للتعرف على حدوث التشوهات الخلقية.
5. إجراء دراسة كيميانسجية باستخدام Immune histochemical marker.

المصادر

• المصادر العربية :

إبراهيم، ذكرى عطا. (2017)، "الوصف العياني والتركيب النسجي للرئتين في القنفذ طويل الاذن Hedgehog (*Hemiechinus auritus*)"، مجلة الأنبار للعلوم الصرفة، المجلد الحادي عشر، العدد الأول، (12-19) .

الحاج، حميد أحمد. (2010)، "التحضيرات المجهرية الضوئية النظرية والتطبيق". الطبعة الاولى. دار الميسرة للنشر والتوزيع. عمان ، الاردن . ص: 17-137.

العبد الله، شتيوي. (2012)، "علم وظائف الأعضاء". دار المسيرة للنشر والتوزيع . الطبعة الأولى .دار المسيرة للنشر والتوزيع. عمان ، الاردن .

المختار، كواكب عبد القادر والراوي، عبد الحكيم أحمد . (2000)، علم النسج (أنسجة الأعضاء)، الجزء الثاني، بغداد، دار الكتب للطباعة. ص 221-249.

محمود، سحر فتاح و حبه، مختار خميس. (2011) , "تأثير كلوريد المنغنيز على نسجية خصى ذكور الفئران البيض" . مجلة بغداد للعلوم ، عدد خاص بمؤتمر علوم الحياة، **8** (1)، ص: 229-234

• المصادر الأجنبية : References

AASLD: The American Association for the Study of Liver Diseases, (2017), http://www.tasl.org.tr/upload/content/files/hcv-guidance-september-21-2017-d.pdf

Abdel-Salam, L. R; Hussein F. A; Gad M. H; Khattal A. A. A; Elhawari W. A; Amer A. H. and Sheriff D. S., (2015), "Light and Scanning Microscopic Studies on The Tracheobronchial Epithelium of The One-Humped Camel (*Camelus Dromedarius*)", Med. Res. Chron., **2** (5), 649-686.

Abdelwahab, K. S. and Said, Z. N. A., (2016), "Status of hepatitis C virus vaccination: Recent update", World Journal of Gastroenterology, Volume **22**, Issue 2, pp: 862-873. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.862

Acosta, E. P. and Flexner, C., (2011), "Antiviral Agents (Nonretroviral) (Chapter 54)", In: Goodman & Gilman's: The Pharmacololgical Basis of Therapeutics Pharmacology, 12th Edition. McGraw Hill.

Ahmed, D. H., (2011), "The effect of Rifampicin and Isiniazid on liver and lung tissues in rats", Iraqi Journal of Pharmacology, Volume 11, Number 2, pp: 34-45.

Ahn, J. and Flamm ,S. L., (2014), "Frontiers in the treatment of hepatitis C virus infection", Gastroenterology & Hepatology, Volume **10**, Issue 2, pp: 90-100.

Ahrens, C. L; Manno ,E. M; (2014), “Chapter 46 - Neurotoxicity of commonly used hepatic drugs”, in Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II-Handbook of Clinical Neurology.

Al-Sadi ,S. E. J. (2005), "Topographical and histological study of the lung in the sheep and goats", AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Science Volume **4**, Number 2. Publisher: Al-Qadisiyah University.

Al-Hamdany ,M. Z. and Al-Hubaity ,A. Y. (2014), “The structural changes of the rat's lung induced by intraperitoneal injection of 5-fluorouracil”, Journal of Pakistan Medical Association, Volume **64**, Number 7, pp: 734-738, July.

Altaf M; Hasnain S; Khan M. R.-U. and Khan M. W., (2015), " Study of drug mediated effects in mice: Histology based findings ", Advancements in Life Science, Vol.**2**, No. 3, pp. 119-124, May.

AMA Drug evaluations, (1993), “Antiviral agents”, pp: 1736-1748

Anatomy-life, (2018), https://anatomylife.com/diagram-of-a-labelled-kidney/

Aronson, J. K, (2016), “Meyler’s Side Effects of Drugs”, The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Fifteenth Edition, Elsevier, Netherlands.

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists, (2018), https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a605018.html

Autifi ,M. A.-H; Abou Salem E. A; Abdel Hady E. A.-R. and Younis A. M. (2017), "Effect of Ribavirin on the Testes of Adult Albino Rats (Light Microscopic Study)", Nature and Science, Volume **15**, No. 11, pp: 69-77.

Bancroft, J. D. and Gamble, M., (2008), "Theory and Practices of Histological Techniques", 16th Edition, Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia. pp: 56.

Bandari, A. and Badari, V. , (2007), "Bronchopulmonary dysplasia: an Update". Indian Journal of Pediatrics, Volume **74**, Issue 1, pp: 73–77, January. DOI: https://doi.org/10.1007/s12098-007-0032-z

Banks, W. J. , (1993), "Applied Veterinary Histology" 3rd edn., Mosby Year Books, St. Louis.

Barasch J; Yang, J; Qiao J; Tempst ,P; Leung, W. and Oliver J. A. , (1999), "Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 stimulates mesenchymal growth and regulates epithelial branching during morphogenesis of the rat metanephros", J. Cli. Inv., Volume **103**, pp: 122-140.

Batool, A., and Farzana, F., (2013), "Ribavirin Exposure Induces Histopathological Changes in. the Seminiferous Tubules of Testes in Albino Rats", ANNALS OF KING EDWARD MEDICAL UNIVERSITY, Volume **19**, Number 4. DOI: https://doi.org/10.21649/akemu.v19i4.537

Bausch, D. G; Hadi C. M; Khan, S. H. and Lertora J. J. L. , (2010), "Review of the Literature and Proposed Guidelines for the Use of Oral Ribavirin as Postexposure Prophylaxis for Lassa Fever", Clinical Infectious Diseases, Volume **51**, Issue 12, pp: 1435–1441. DOI: 10.1086/657315

Bergman, R. A; Afifi, A. K. and Heidger, JR. P. M. , (1996), "Histology", Saunders Text and Review Series, W. B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 12:214-226.

Bhuiyan ,S. and Fukunaga, K . , (2010), "Stimulation of sigma-L receptor by dehydroepiandrosterone ameliorates hypertension-induce kidney hypertrophy in ovariectomized rats", Experimental Biology and Medicine, Volume **235**, Issue 3, pp: 356-374. https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009177

Biller ,J. and Ferro ,J. M., (2014), "Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II in Handbook of Clinical Neurology", science direct publication, Netherlands.

Blackm, J; Briscoe ,T. A; Constantinou M; Kett M. M. and Bertram J. F. , (2004), "An association between level of adult blood pressure and nephron number or renal filtration surface area", Kidney International, Volume **65**, pp: 52-585.

Bougie ,I. and Bisaillon, M. , (2003), "Initial binding of the broad spectrum antiviral nucleoside ribavirin to the hepatitis C virus RNA polymerase", J Biol Chem, Volume**278**, pp: 52471–52478.

Brody ,T. , (2016), "Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and ICH Guidelines", 2nd edition, Academic Press.

Brok, J.؛ Gluud, L. L. and Gluud, C., (2006), "Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials", The

American Journal of Gastroenterology, Volume **101**, Number 4, pp: 842–847. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00505.x

Bullock, J; Boyle, L. and Wang, M. B. , (2001), "The kidney", 4th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, U.S.A., pp: 326.

Buri ,P. H. (1985), "The cellular distribution in the lung", Int. Arch. All., Volume **76**, No. 1, pp: 2-12.

Buti, M; Esteban R; Rodriguez-Frias, F; Jardi R. and Guardia J. , (1991), "Ribavirin therapy for chronic type C hepatitis". Journal of Hepatology, Volume **13**, Supplement 2, Page S103. DOI: https://doi.org/10.1016/0168-8278(91)91386-U

Callaghan, C. O. , (2009), "The renal system at a glance", 3rd Edition, Wiley-Blackwell, ISBN: 9781405184724.

Camus, P. and Rosenow, E. , (2004), "Latrogenic lung disease", Clin. Chest. Med., Volume **25**, pp: xiii-xix.

Castellvi, P; Navinés R; Gutierrez, F; Jiménez, D; Márquez, C; Subirà, S; Solà, R. and Martín-Santos, R. , (2009), "Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: role of personality., Volume **70**, No. 6, pp: 817-28. June.

Challen, G; Gardiner, B; Caruana, G; Kostoulias, X; Martinez, G; Crowe ; Taylor, D. F and Grimmond, S. M. , (2005), "Temporal and spatial transcriptional programs in murine kidney development", Phys. Genom, Volume **23**, pp:159-171.

Chemical Book, (2017), http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0689324.htm

Cheng, H. T; Miner, J. H, Lin M; Tansey, M. G; Roth, K. and Kopan R. , (2003), "Y-secretase activity is responsible for nesenchyme-to-epithelium transition but required for podocyte and proximal tubule formation in developing mouse kidney", Kid. Dev. J., Volume **130**, pp: 5031-5041.

Chong, W. C; Wu, R. and Tu, Y; (2012), "A Study on Tissue Processing" IJIR, Volume 3, pp: 37-43.

Cibulka, J. Z; Sova, I. S. and Dostalova, I. , (1985), "Lead transfer from hens diet to their tissues, eggs and chickens", Heavy Met. Environ. Intern. Conf., Volume **1**, pp:445-447.

Clark, V. and David, N. R. , (2012), "The role of ribavirin in direct acting antiviral drug regimens for chronic hepatitis C", Liver International, Volume **32**, Issue s1, pp: 103–107. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02711.x.

Cosgriff ,T. M; Hodgson, L. A; Canonico, P. G; White, J. D; Kastello M. D; Donovan J. C. and Ross P. E. , (1984), "Morphological alterations in blood and bone marrow of ribavirin treated monkeys", Acta Hæmatological, Volume **72**, Number 3, pp: 195-200. https://doi.org/10.1159/000206386

Costiniuk, C. T; Mills, E. and Cooper, C. L. , (2008), "Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon

and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus", Canadian Journal of Gastroenterology, Volume **22**, Number 4.

Couser, W. G. (1999), "Glomerulonephritis". The Lancet, USA. Volume **353**, Issue 9163, P1509-1515, MAY. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06195-9

Crotty, S; Cameron ,C. E. and Andino, R., (2001), "RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin", Proc Natl Acad Sci USA, Volume **98**, pp: 6895–6900.

Crotty, S; Maag D; Arnold, J. J; Zhong, W., Lau J. Y., Hong, Z.؛ Andino, R. and Cameron C. E., (2000), "The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen", Nat Med., Volume **6**, pp:1375–1379.

Curran, M. and Harnden D., (1972), "The pathological Basis Of medicine", Wiliam Heinemann Medical books Limited London, pp:64-80.

Curran, R. C. and Crocker, J., (2005), "Currans Atlas of Histopathology". 4th Edition. Harvey Miller Publishers Oxford University Press. pp:74-225.

Di Bisceglie, A. M; Conjeevaram, H. S; Fried, M. W; Sallie, R; Park Y; Yurdaydin, C; Swain M; Kleiner, D. E; Mahaney, K; Hoofnagle, J. H. , (1995), "Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial", Annals of Internal Medicine, Volume **15**, Issue 123, pp: 897-903. DOI: 10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00001.

Di Bisceglie, A. M; Shindo, M; Fong, T. L; Fried ,M. W; Swain, M. G; Bergasa, N. V; Axiotis, C. A; Waggoner, J. G; Park, Y. and Hoofnagle J. H., (1992), "A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C", Volume**16**, Issue3, pp: 649-654, September. https://doi.org/10.1002/hep.1840160307

Dieperink, E; Ho S. B; Tetrick L; Thuras, P; Dua, K. and Willenbring, M. L. , (2004), "Suicidal ideation during interferon-α2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C", General Hospital Psychiatry, Volume **26**, Issue 3, May–June, pp; 237-240. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2004.01.003

Dixit, N. M. and Perelson, A. S. , (2006), "The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus", Cell Mol Life Sci, Volume **63**, pp:832–842.

Dixit, N. M. ; Layden-Almer, J. E. ; Layden, T. J. and Perelson, A. S. C., (2004), "Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis virus infection", Nature, Volume **432**, pp:922–924.

Doogue, M. P. and Polasek, T. M. , (2011); "Drug dosing in renal disease", The Clinical Biochemist Reviews, Volume **32**, No. 2, pp: 69.

Dusheiko, G. ; Main, J. ; Thomas, H. ; Reichard, O. ; Lee, C. ; Dhillon A. ; Rassam S. ; Fryden A. ; Reesink H. ; Bassendine M. ; Norkrans G. ; Cuypers T. ; Lelie N. ; Telfer P. ; Watson J. ; Weegink C.; Sillikens P. ; and Weiland O. ; (1996), "Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study", Journal of Hepatology, Volume **25**, Issue 5, pp: 591–598. DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80225-X

Dyson, J. K. and McPherson, S., (2016), “Reply to "Liver failure in human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy"”, Journal of Hepatology, Volume **64**, Issue 3, pp: 753–754. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.038

El-salkh, B. A. ; Zaki, Z. T. ; Basuony, M. I. and Khidr, H. A. , (2008), “Anatomical, histological and histochemical studies on some organs of true desert rodents in the Egyptian Habitats”, The Egyptian journal of hospital medicine, Volume **33**, pp: 587-603.

Eremina, V. ; Sood, M. ; Haigh, J. ; Nagy, A. and Lajoie, G. , (2003), "Glomerular specific alteration of VEGF- A expression lead to distinct congenital and Aquired renal diseases", J. clin. Invest., Volume **111**, pp: 707-711.

Eroschenko, V. P. , (2005), “Atlas of histology with functional correlation”.10th Edition, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 16: 309-323.

Fahmy, T. M. ;Samstein, R. M. ;Harness, C. C. and Saltzman, M. W. , (2005), "Surface modification of biodegradable polyesters with fatty acid conjugates for improved drug targeting", Biomaterials, Volume **26**, Issue 28, October, pp: 5727-5736

Faller, A. ; Schuncke, M. and Schuncke, G. , (2004), “The human body: An introduction to Structure and function”, 1st Edition. pp: 423-428.

Feigelstock D. A. ; Mihalik K. B. and Feinstone S. M. , (2011), "Selection of hepatitis C virus resistant to ribavirin", Virol J, Volume **8**, pp:402.

Ferenci, P. ;Fried, M. W. ;Shiffman, M. L. ;Smith, C. I. ;Marinos, G.; Concales, F. L. Jr. ;Häussinger, D. ;Diago, M. ; Carosi, G. ; Dhumeaux ,D.; Craxì A.; Chaneac M. and Reddy K. R. , (2005), "Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin", Journal of Hepatology, Volume **43**, Issue 3, Pages 425–433. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.04.009

Ferm, V. H. ; Willhite, C.and Kilham, L. , (1978), "Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos", Experimental Teratology, Volume**17**, Issue1, pp: 93-101 . https://doi.org/10.1002/tera.1420170117

Fernandez-Larsson, R. ; O'Connell, K. ; Koumans, E. and Patterson, J. L. , (1989), "Molecular analysis of the inhibitory effect of phosphorylated ribavirin on the vesicular stomatitis virus in vitro polymerase reaction", Antimicrob Agents Chemother, Volume **33**, pp:1668–1673.

Flieder, D. and Travis, W. , (2004), "Pathologic characteristics of drug-induced lung disease", Clin. Chest. Med., Volume **25**, pp: 37-45.

Franchetti, P. and Grifantini, M. , (1999), "Nucleoside and non-nucleoside IMP dehydrogenase inhibitors as antitumor and antiviral agents", Curr Med Chem, Volume **6**, pp:599–614

Frandson, R. D. ; Wilke, W. L. and Fails, A. D. , (2009), "Anatomy and physiology of farm animals", 7th Edition. Wiley-Black Well. Hong Kong., pp: 389-396.

Fried, M. W. ; Shiffman, M. L. ; Reddy, K. R. ; C. Marinos, S. G. ; Goncales F. L. Jr. ; Haussinger, D. ; Diago, M.; Carosi G. ; Dhumeaux D. ; Craxi A. ; Lin A., Hoffman J. ; and Yu J. ; (2002), "Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection", New England Journal of Medicine, Volume **347**, Number 13, pp: 347:975–982, September. DOI: 10.1056/NEJMoa020047

Gane E. J. ; Stedman C. A. ; Hyland R. H. ; Ding X. ; Svarovskaia E. ; Symonds W. T. ; Hindes R. G. and Berrey M. M. , (2013), "Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C" New England Journal of Medicine, Volume **368**, pp: 34-44.

Gartner, L. P. and Hiatt, J. L. , (2011), "Concise Histology", 1st Edition, Saunders, Elsevier, ISBN: 978-0-7020-3114-4.

Giray, S. ; Gurby A. and Hinealm, F. , (2001), "Cypermethrin induced oxidative stress in rat brain and liver is prevented by Vit-E or allopurinol", Toxicology Letters, Volume **118**, pp: 139-146.

Golan David, E. , (2016), "Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy", 4th Edition, ISBN: 1451191006, 9781451191004

Goncharova, S. A. and Frankfurt, O. S. , (1976), "Effect of methotrexate on the cell cycle of L1210 Leukemia", "Cell and tissue kinetics, Volume **9**, pp: 333-40.

Granick, L. L. ; Sassa, S. and Kappas, A ., (1978), "Some biochemical and clinical aspects of lead intoxication", Advances in clinical chemistry,

Volume **20**, 1978, pp: 287-339. https://doi.org/10.1016/S0065-2423(08)60025-6

Greaves, P. , (2012), "Histology of preclinical toxicity studies: interpretation and Relevance", 4th Edition, Academic press, U.S.A. P: 539. ISBN: 978-0-444-53856-7, DOI https://doi.org/10.1016/C2010-0-67226-9

Guyton, A. C. and Hall, J. E. , (2006), "Text book of medical physiology", 11th Ed. Elsevier Saunders, pp: 471-533.

Hadziyannis, S. J. ; Sette, Jr. H. ; Morgan, T. R. ; Balan, V. ; Diago M. ; Marcellin, P. ; Ramadori, G. ; Bodenheimer, H. Jr. ; Bernstein, D. ; Rizzetto, M. ; Zeuzem, S. ; Pockros, P. J. ; Lin, A. and Ackrill, A. M. , (2004), "Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose", Ann Intern Med, Volume **140**, pp: 346–355.

Hall, C. B. ; Walsh, E. E. ; Hruska, J. F. ; Betts , R. F. and Hall, W. J. , (1983), "Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial viral infection. A controlled double-blind study in young adults". The Journal of the American Medical Association JAMA, Volume **249**, Number 19, pp: 2666–2670. DOI:10.1001/jama.1983.03330430042027

Ham, A. W. , (1987), "Histology", J. B. Lippircott Company Philadelphia and Toronto, pp: 748-767.

Han, J. ; Lim S. J. ; Lee M. K. and Kim C. K. , (2001), "Altered pharmacokinetics and liver targetability of methotrexate by conjugation with lactosylated albumins", Journal Drug Delivery,

Volume **8**, Issue 3, pp: 125-134. https://doi.org/10.1080/107175401316906883

Han, L. Y. ; Wilson, R. ; Slater, S. ; Rutman, A. ; Read, R. C. ; Snell N. J. C. and Cole P. J ., (1990), "In vitro and in vivo effects of ribavirin on human respiratory epithelium", Thorax, Volume **45**, Issue 2

Hanafiah, M. K. ; Groeger, J. ; Flaxman, A. D. and Wiersma, S. T ., (2013), "Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence", Hepatology; Volume **57**, Issue 4, pp: 1333-1342. https://doi.org/10.1002/hep.26141

Heritance, (2018), http://heritance.me/anatomy-of-your-lungs/anatomy-of-your-lungs-human-diagram-heart-accessible-lung-image-basic

Haschek, W. M. and Rousseaux, C. G., (1991), "Hand book of toxicological pathology". Academic Press, London and New York.

Hayden, F. G. ; Sable, C. A. ; Connor, J. D. and Lane, J. , (1996), "Intravenous ribavirin by constant infusion for serious influenza and parainfluenzavirus infection", Antivir Ther, Volume **1**, pp:51–56.

Hayes, J. R. ; Meadows, J. T. ; Murphy, B. S. ; Feola D. J. ; Shock L. A. ; Ballard, H. O. , (2011), "Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood implications for primary care", Primary Care Respiratory Journal, Volume **20**, Issue 2, pp: 128–133, February. DOI: https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00002

Henry, A. C. and Collins, U. U. , (2015), “Effect of Herbicide (Primextra) on Tissue Protein Levels in Clarias albopunctatus”, International Journal of Pharmacy and Biological Sciences, Volume **5**, Issue 3, pp: 145-149.

Hickman, Jr. C. P. and Roberts, L. S. , (1994), “Integrated principles of zoology”, 6th edition. WCB, England

Higuchi, M. ; Tanaka, E. and Kiyosawa, K. , (2002), “Epidemiology and clinical aspects of hepatitis C”, Japanese Journal of Infected Diseases, Volume **55**, Number 3, pp: 69-77.

Hitomi,, Y. ; Cirulli E. T. ; Fellay, J. ; McHutchison, J. G. ; Thompson, A. J. ; Gumbs C. E. ; Shianna K. V. ; Urban T. J. and Goldstein D. B. , (2011), “Inosine triphosphate protects against ribavirin-induced adenosine triphosphate loss by adenylosuccinate synthase function”, Gastroenterology, Volume **140**, Issue 4, pp: 1314–1321, April. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.038

Hofmann, W. P. ; Polta, A. ; Herrmann, E. ; Mihm U. ; Kronenberger B. ; Sonntag T. ; Lohmann V. ; Schönberger B. ; Zeuzem S. and Sarrazin C. , (2007), "Mutagenic effect of ribavirin on hepatitis C nonstructural 5B quasispecies in vitro and during antiviral therapy", Gastroenterology, Volume **132**, pp: 921–930.

Holbrook, M. R. , (2017), "Historical Perspectives on Flavivirus Research", Viruses, Volume **9**, No. 5, pp: 97. http://doi.org/10.3390/v9050097

Hoofnagle, J. H. ; Ghany, M. G. ; Kleiner D. E. ; Doo E ; Heller T. ; Promrat K . Ong J. ; Khokhar F. ; Soza A. ; Herion D. ; Park Y. ; Everhart J. E. and Liang T. J. , (2003), "Maintenance therapy with ribavirin in

patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin". Hepatology, Volume **38**, pp: 66–74.

Howie, A. J. ,(2008), "Hand book of renal biopsy pathology", 2nd Edition, Springer-Verlag, New York. ISBN: 978-0-387-74604-3

Hummerman, M. R. , (2004), "Renal organogenesis tranceplanted metanephric primordial", J. Am. Soc. Nep., Volume **16**, pp: 1126-1132.

Itoh, H. ; Nishino M. and Hatabu, H. , (2004), "Architecture of the Lung Morphology and Function", Thorac Imaging, Volume **19**, No. 4. October.

Izzedine, H. ; Launay-Vacher, V. ; Bourry, E. ; Brocheriou I. ; Karie S. and Deray G. , (2006), "Drug-induced glomerulopathies", Expert Opinion on Drug Safety, Volume **5**, Issue 1, pp: 95-106, . DOI: 10.1517/14740338.5.1.95

Jacobson, I. M. ; McHutchison, J. G. ; Dusheiko, G. ; Di Bisceglie, A. M. ; Reddy, K. R. ; Bzowej N. H. ; Marcellin, P. ; Muir, A. J. ; Ferenci, P. ; Flisiak, R., George, J. ; Rizzetto, M. ; Shouval, D. ; Sola, R. ; Terg R. A. ; Yoshida E. M. ; Adda N. ; Bengtsson L. ; Sankoh A.-J. ; Kieffer T. L. ; George, S. ; Kauffman, R. S. and Zeuzem, S. , (2011), "Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection", New England Journal of Medicine, Volume **364**, pp: 2405-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1012912

Janquiera, L. C. and Carneiro, J. , (2005), "Basic Histology". Text book and Atlas. 11th Ed. McGraw-Hill medical publishing division. pp: 182-360.

Jayakumar, A. R. ; Rao, K. V., Panickar K. S., Moriyama M., Reddy P. V. and Norenberg M. D., (2008), "Trauma-induce cell swelling in cultured astrocytes", Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, Volume 67, Issue 5, pp: 417–427, May, https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31816fc9d4

Junqueira, L. C. and Carneiro, J., (2005), "Basic histology", 11th ed. McGraw-Hill Company Inc, London, 19: 373-391.

Kamar, N. ; Rostaing, L. ; Abravanel, F. ; Garrouste, C. ; Lhomme, S. ; Esposito, L. ; Basse G. ; Cointault, O. ; Ribes, D. ; Nogier, M. B. ; Alric, L. ; Peron, J. M. and Izopet, J. , (2010), "Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection", Gastroenterology, volume **139**, issue 5, pp: 1612-1618.

Kent, G. C. and Carr, R. K., (2001), "Comparative anatomy of the vertebrata", 9th edition, McGraw Hill, New York. ISBN: 9780073038698

Khakoo, S. ; Glue P. ; Grellier, L. ; Wells B. ; Bell A. ; Dash C. ; Murray-Lyon, I. ; Lypnyj D. ; Flannery, B. ; Walters, K. and Dusheiko, G. M. , (1998), "Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions", British Journal of Clinical Pharmacology, Volume **46**, Issue 6, pp: 563–570, December. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.00836.x

Kiso, M. Takahashi, K. ; Sakai-Tagawa, Y. ; Shinya, K.; Sakabe, S. ; Le Q. M. ; Ozawa, M. ; Furuta, Y. and Kawaoka, Y. ,(2010), "T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Volume **107** No.2, pp:882.

Kochhar, O. M. ; Penner, J. D. and Knudsen, T. B. , (1980), “Embryotoxic, teratogenic and metabolic effects of ribavirin in mice”. Toxicology and Applied Pharmacology, Volume **52**, Number 1, pp: 99-112. DOI: 10.1016/0041-008X(80)90252-5.

Kong, W. ; Engel, K. and Wang, J. , (2004), “Mammalian nucleoside transporters”", Current Drug Metabolism, Volume **5**, Issue 1, pp: 63–84. DOI : 10.2174/1389200043489162

Kronen, M. R. , (2008), “Flaviviridae”, Lecture about virus, Stanford University, Wednesday, 12 March. Available online at: https://web.stanford.edu/group/virus/flavi/2008/flavi.html

Kumar, U. ; Cotran, R. S. and Robbins, S. L. , (2003), “Robbins Basic pathology”, 7th Edition. Saunders Comp. pp: 4-781.

Kumar, U. ; Cotran, R. S. and Robbins, S.L. , (2003), "Robbins Basic pathology", 7th (Ed), Saunders Comp. PP: 4-781.

Kumarapperuma, S. C. ; Sun, Y. ; Jeselnik, M. ; Chung, K. ; Parker, W. B. and Jonsson, C. B., Arterburn J. B. , (2007), "Structural effects on the phosphorylation of 3-substituted 1-beta-Dribofuranosyl-1,2,4-triazoles by human adenosine kinase", Bioorg Med Chem Lett, Volume **17**, pp: 3203–3207.

Lankester, A. C. ; Heemskerk, B. ; Claas, E. C. ; Schilham, M. W. ; Beersma, M. F. ; Bredius, R. G. ; van, Tol, M. J. and Kroes, A. C. , (2004), "Effect of Ribavirin on the plasma vieal DNA load in patients with Disseminating Adenovirus infection", Clin Infect Dis., Volume **38**, No.11, pp:1521-5.

Lau, J. Y. N. ; Tam, R. C. ; Liang, T. J. ; Hong, Z. , (2002), "Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection", Hepatology, Volume **35**, Number 5, pp: 1002-1009

Lau, J. , (2002), "The Story of Ribavirin", Hepatology Volume **35**, Number 5, pp:1. http://www.hepcassoc.org/news/article39.html

Lavanchy D. , (2011), "Evolving epidemiology of hepatitis C virus", Clinical Microbiology and Infection, Volume **17**, Issue 2, pp: 107–115. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x

Lesson T. S. ; Lesson C. R. and Paparo A. A. , (1988), "Text/Atlas of histology", W. B. Saunders company, Harcourt Brace Jovanovich, Inc pp: 510-534.

Leyssen P. ; Drosten C. ; Paning M. ; Charlier N. ; Paeshuyse J. ; De Clercq E. and Neyts J. , (2003), "Interferons, Interferon Inducers, and Interferon-Ribavirin in Treatment of Flavivirus-Induced Encephalitis in Mice", Vol. **47**, No. 2, pp: 777–782

Liama P. F. ; Ecelbarger C. A. ; Ware J. A. ; Andrews P. ; Lee A. ; Turner R. ; Nielsen S. and Knepper M. A. , (1999), "Cyclooxygenase inhibitors increase Na-K-2Cl cotransporter abundance in thick ascending of Henle's loop", American Journal of Physiology-Renal Physiology, Volume **277**, Issue 2 pp: 219-226, August. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F219

Light B. ; Aoki F. Y. and Serrette C. , (1984), "Tolerance of ribavirin aerosol inhaled by normal volunteers and patients with asthma or chronic obstructive airways disease. In: Smith RA, Knight V, Smith JAD, eds.

Clinical applications of ribavirin". London: Academic Press, pp: 97-105.

Linda K. ; Grimes D. ; Teresa A. and Sexton M. , (2002), "3-Azido-3-deoxythymidine (AZT) and Rifampicin Combination", National Institutes of Health, NIEHS AIDS Therapeutics, Toxicity Report, Number 7, Volume **21**, Issue 11, pp:34-78.

Lindsay H. and Nelsen B. , (1975), "Effect of ribavirin on replication of influenza viruses in Rhesus monkey tracheal organ cultures", In: Annual meeting of the American Society for Microbiology: abstract A28.

Lozano R. ; Naghavi M. ; Foreman K. ; Lim S. ; Shibuya K ; Aboyans V. ; Abraham J. ; et al. ,(2012), "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010". Lancet, Volume **380**, pp: 2095-2128. December.

Lucaciu L. A. and Dumitrascu D. L. , (2015), "Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment", Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, Volume **48**, No. 4, pp: 440-447.

Madrigal-Bujaidar E. ; Hernandez-Ceruelos A. and Chamorro G. , (2001), "Induction of sister chromatid exchanges by 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo", Food and Chemical Toxicology, Volume **39**, Issue 9, September, pp: 941-946.

Mahdi N. and Georg P. V. , (1969),"A systematic list of the vertebrates of Iraq", Iraq Natural History Museum of University of Baghdad, Iraq. Publication No. 26.

Manns M. P. ; McHutchison J. G. ; Gordon S. C. ; Rustgi V. K. ; Shiffman M. ; Reindollar R. ; Goodman Z. D. ; Koury K. ; Ling M. and Albrecht J. K. , (2001), "Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial", Lancet, Volume **358**, pp:958–965.

Marchan-Lopez A. ; Dominguez-Dominguez L. ; Kessler-Saiz P. ; Jarrin-Estupiñan M. E. , (2016), “Liver failure in human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy”, Journal of Hepatology, Volume **64**, Issue 3, pp: 752–753 . DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.033

Martin J. T. ; Kugler J. D. ; Gumbiner C. H. ; Brown J. C. ; Murphy K. R., Colombo J. L. and McManus B. M. , (1990), "Refractory congestive heart failure after ribavirin in infants with heart disease and respiratory syncytial virus", Nebr Med J., Volume **75**, No. 2, pp:23-6.

Martini F. H. , (2006), “Fundamental of Anatomy and Physiology”. 7th Edition. Pearson Benjamin Cummings. San Francisco. New York. 26: 952-993.

Martini F. , (2001), "Fundamentals of anatomy and physiology", 5th ed., Prentice Hall International Inc, pp: 942-984.

McCormick J. B. ; King I. J. ; Webb P. A. ; Scribner C. L. ; Craven R. B. ; Johnson K. M. ; Elliott L. H. and Belmont-Williams R. , (1986),

"Lassa fever Effective therapy with ribavirin", N Engl J Med, Volume **314**, pp:20–26.

McEvoy G. K. , (2005), "American Hospital Formulary Service- Drug Information", American Society of Health-System Pharmacists, Inc. pp: 809.

McHutchison J. G. ; Shiffman M. L. ; Cheung R. C. ; Gordon S. C. ; Wright T. L. ; Pottage J. C. Jr. ; McNair L. ; Ette E., Moseley S. and Alam J. , (2005), "A randomized, double-blind, placebo-controlled doseescalation trial of merimepodib (VX-497) and interferonalpha in previously untreated patients with chronic hepatitis C", Antivir Ther, Volume **10**, pp:635–643.

Meissner E. G. ; Lee Y. J. ; Osinusi A. ; Sims Z. ; Qin J. ; Sturdevant D., McHutchison J. ; Subramanian M. ; Sampson M. ; Naggie S., Patel K., Remaley A. T. ; Masur H. and Kottilil S. , (2015), "Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients", Hepatology, Volume **61**, Issue 3, pp:790-801, Mar. https://doi.org/10.1002/hep.27424

Mestrovic T. , (2015), "Ribavirin History", News Medical Life Science, https://www.news-medical.net/health/Ribavirin-History.aspx

Micheal P. M. and Valerie D. O. , (2006), "Human anatomy", 3rd Edition, McGraw Hill, Boston, pp: 830-840.

Milicevic I. ; Pekovic S. ; Subasic S. ; Mostarica-Stojkovic M. ; Stosic-Grujicic S. ; Medic-Mijacevic L. ; Pejanovic V. ; Rakic L. and

Stojiljkovic M. , (2003), “Ribavirin reduces clinical signs and pathological changes of experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark Agouti rats”, Journal of Neuroscience Research, Volume **72**, Issue 2, pp:268–278. https://doi.org/10.1002/jnr.10552

Milicevic I. ; Pekovic S. ; Subasic S. ; Mostarica-Stojkovic M., Stosic-Grujicic S., Medic-Mijacevic L. ; Pejanovic V. ; Rakic L. and Stojiljkovic M. , (2003), “Ribavirin reduces clinical signs and pathological changes of experimental autoimmune encephalomyelitis in Dark Agouti rats”. J Neurosci Res., Volume**72**, pp: 268–278

Misbahuddin M. ; Jahan K. ; Jalil Chowdhury M. A. and Absar N. , (1993), “Stibogluconate for leishmaniasis”, The Lancet, Volume **342**, Number 8874, pp: 804 September. DOI: 10.1016/0140-6736(93)91569-8.

Moeen-Ud-Din H., Shahbaz S. and Shaheen S., (2016), "Histological Effects of Ribavirin on Adult Ovary of Albino Rat", Research and Development, Vol. **10**, NO. 3, pp: 855-857.

Montero C. ; Duley J. A. ; Fairbanks L. D. ; McBridge M. B. ; Micheli V. ; Cant A. J. and Morgan G. , (1995), “Demonstration of induction of erythrocyte inosine monophosphate dehydrogenase activity in Ribavirin-treated patients using a high performance liquid chromatography linked method”, Clinica Chimica Acta, Volume **238**, Issue 2, pp: 169-178. https://doi.org/10.1016/0009-8981(95)06088-U

Moretti R. ; Torre P. ; Antonello R. M. ; Cattaruzza T. and Pizzolato G. , (2006), “Peripheral neuropathy in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: existing treatments and a positive symptomatic

response to oxcarbazepine", Functional Neurology, Volume **21**, Number 3, Mini-Review, pp:137-40.

Mouedden M. and Laurent G. , (2000), "Apoptosis in renal proximal tubules of rat treated with low dose of aminoglycosides", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Volume **44**, Number 3, pp: 665-675. DOI: 10.1128/AAC.44.3.665-675.2000

Myers P. R. ; Espinosa C. S. ; Parr T. ; Jones G. S. ; Hammond and Dewey T. A. , (2014), "The animal diversity web", (online). Accessed at http://animaldiversity.org

Nakamura M. ; Saito H. ; Ikeda M. ; Tada S. ; Kumagai N. ; Kato N. ; Shimotohno K. and Hibi T. ,(2008), "Possible molecular mechanism of the relationship between NS5B polymorphisms and early clearance of hepatitis C virus during interferon plus ribavirin treatment", J Med Virol, Volume **80**, pp:632–639. https://doi.org/10.1002/jmv.21125

Narayana K. ; D'Souza U. J. A. and Rao K. P. S. , (2002), " Ribavirin-induced sperm shape abnormalities in Wistar rat ", Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, Volume **513**, Issues 1–2, 15 , Pages 193-196. https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00308-4.

Nathanson S. ; Moreau U. ; Merlet B. C. and Gillert T. , (2000), "In uteri and vitro exposure to B-Lactum impairs kidney development in rat", Journal of the American Society of Nephrology, Volume **11**, Number 5, pp: 874-884.

National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: "Management of Hepatitis C", (1997), Hepatology, Volume **26**, (Suppl), pp: 2S–10S

Ojeda M. S. ; Gómez N.N. ; Gil E. ; Scardapane L. and Gimenez M.S. , (2000), "Morphologic and biochemical changes in castrated rat lung after surgical and pharmacological castration", Brazilian Journal of Medical and Biological Research Volume **33**, Issue 3, pp: 279-285.

Orgeig S. ; Hiemstra P. S. ; Veldhuizen E. J. A. ; Casals C. ; Clark H. W. ; Haczku A. ; Knudsen L. and Possmayerh F. , (2010), "Recent advances in alveolar biology evolution and function of alveolar proteins", Respiratory Physiology & Neurobiology, Volume **31**, Issue 173 (0), pp: S43–S54. doi:10.1016/j.resp.2010.04.023.

Paeshuyse J. ; Dallmeier K. and Neyts J. , (2011), "Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action", Current Opinion in Virology, Volume **1**, Issue 6, December, pp: 590-598. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.030

Pannu N. and Nadim M. , (2008), "An overview of drug induces acute kidney injury", Critical Care Medicine, Volume **36**, pp: 216.

Parker W. B., (2005), "Metabolism and antiviral activity of ribavirin", pp: 165–171 Virus Research, Volume **107**, Issue 2, pp: 165-171. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.11.006

Pham H. ; Lemoine A. ; Salvucci M. ; Azoulay D. ; Frenoy N. ; Samuel D. ; Reynes M. ; Bismuth H. and Debuire B. , (1998), "Occurrence of

gammopathies and lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients randomized to tacrolimus (FK506)- or cyclosporine-based immunosuppression", Liver Transplantation & Surgery, Volume **4**, Issue 2, pp:146–151.

Plopper C. G. and Adams D. R. , (1993), "Respiratory system. In Textbook of Veterinary Histology", (Ed.) H.D. Dellmann. 4th edn. Lea and Febiger, Philadelphia.

Pockros P. J. ; Nelson D. ; Godofsky E. ; Rodriguez-Torres M. ; Everson G. T. ; Fried M. W. ; Ghalib R. ; Harrison S. ; Nyberg L. ; Shiffman M. L. ; Najera I. ; Chan A. and Hill G. , (2008), "R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin", Hepatology, Volume**48**, Issue2, Pages 385-397, August. https://doi.org/10.1002/hep.22357 .

Prokofjeva M. M. ; Kochetkov S. N. ; and Prassolov V. S. , (2016), " Therapy of HIV Infection: Current Approaches and Prospects ", Acta Naturae, Volume **8**, Issue 4, pp: 23-32.

Racusen I. C. ; Fivush B. A. ; Slatnik K. I. and Solez K. , (1991), "Dissociation of tubular cell detachment and tubular cell death in clinical and experimental acute tubular necrosis", Laboratory investigation, Volume **64**, Issue 4, pp: 546-56

Raghavendra M. and Vidya M. , (2013); "Functions of kidney & artificial kidneys", International Journal of Innovative Research, Volume **1**, No. 11, pp: 1-5.

Rahman F. ; Heller T. and Sobao Y., et al. , (2004), "Effects of antiviral therapy on the cellular immune response in acute hepatitis C", Hepatology, Volume **40**, pp:87–97.

Raji A. R. ,(2006), "Histological Study of Lung Parenchyma of the One-humped Camel (*Camelus dormedarius*)", Journal of Applied Animal Research, 30:1, 37-40.

Rang H. P. ; Dale M. M. ; Ritter J. M. and Moove P. K. , (2003), "Pharmacology", 5th. Ed, Elsevier, Churchill livingstone Edinburgh, London. pp: 244-260.

Reddy K. R. ; Nelson D. R. and Zeuzemn S. , (2009), "Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C Review", Journal of Hepatology, Volume **50**, Issue 2, February, pp: 402-411. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.006

Rehermann B. and Nascimbeni M. , (2005), "Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection", Nat. Rev. Immunol., Volume **5**, pp: 215–229.

Reichenberg A. ; Gorman G. M. and Dieterich D. , (2005), "Interferon-induced depression and cognitive impairment in Hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study" AIDS, Volume **19**(Suppl. 3), pp: 174–178.

Richman D. D. ; Whitley R. J. and Hayden F. G. , (2002), "Antiviral agents in: Clinical virology", 2nd Edition, Chapter 11, pp: 171 – 242. A.S.M. Press, Washington, D.C.

Ritter E. J., (1977), "Altered Biosynthesis. In: Handbook of Teratology", Volume 2, Plenum Press, New York. Sendecor.

Robbins S. L. and Kumar V. , (1987), "Basic pathology", 4th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London., pp:29,31,50-53.

Robert C. T A. M. ; Ramasamy K. ; Bard J. ; Pai B. ; Lim C. and Averett D. R. , (2000), " The Ribavirin Analog ICN 17261 Demonstrates Reduced Toxicity and Antiviral Effects with Retention of both Immunomodulatory Activity and Reduction of Hepatitis-Induced Serum Alanine Aminotransferase Levels"., American Society for Microbiology. Vol. **44**, No., p. 1276–1283.

Roberts F., (2000), "Respiratory Physiology", Physiology, Volume **12**, No. 11, pp: 1-3.

Rodriguez W. J. and Parrott R. H. , (1987), "Ribavirin aerosol treatment of serious respiratory syncytial virus infection in infants", Infect Dis Clin North Am, Volume **1**, pp: 425–439.

Rodriguez Y. A. ; Ruano A. and Valladares Y. , (1980), "Microcinematograpgic study on the effect of methotrexate upon mouse mammary tumor cells (MMT cell Line)", Cancer chemotherapy and Pharmacology, Volume **1**, pp: 35-60

Ross M. H. and Pawlina W. ,(2003), "Histology A text and atlas with correlated cell and molecular biology", 7th edition, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Pennsylvania, United States, 20: 646-672.

Sabry A. A. ; Sobh M. A. ; Sheaashaa H. A. ; Kudesia G. ; Wild G. ; Fox S. ; Wagner B. E. ; Irving W. L. ; Grabowska A. and El-Nahas A.-M. ,

(2002), "Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy", Nephrol Dial Transplant, Volume **17**, pp: 1924–1930

Safronetz D. ; Haddock E. ; Feldmann F. ; Ebihara H. and Feldmann H. , (2011), "In vitro and in vivo activity of ribavirin against Andes virus infection", The Public Library of Science (PLoS One), Volume **6**, Issue 8, e23560, pp: 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0023560.

Shah M. M. ; Sampogena R. G. ; Sakurai H. ; Bush K. T. and Nigam S. K. , (2004), "Branching morphogenesis and kidney diseases", Dev., Volume **131**, pp:1449-1462.

Shapiro G. I. and Harper J. W. , (1999), "Anticancer drug targets: cell cycle and checkpoint control", The Journal of Clinical Investigation, Volume **104**, Number 12, pp: 1645-1653. doi: 10.1172/JCI9054

Sherwood L. , (2008), "Human Physiology: from cells to system". 7th Editions Getty Images, Inc., Mexico. PP: 518.

Sidwell R. W. ; Huffman J. H. ; Khare G. P. ; Allen L. B. ; Witkowski J. T. and Robins R. K. , (1972), "Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3- carboxamide", Science, Volume **177**, pp:705–706.

Sievert W. ; Altraif I. ; Razavi H. A. ; Abdo A. ; Ahmed E. A. ; Alomair A. ; Amarapurkar D. ; Chen C. H. ; Dou X. ; El-Khayat H. ; Elshazly M. ; Esmat G. ; Guan R. ; Han K. H. ; Koike K. ; Largen A. ; McCaughan G. ; Mogawer S. ; Monis A. ; Nawaz A. ; Piratvisuth T. ; Sanai F. M. ; Sharara A. I. ; Sibbel S. ; Sood A. ; Suh D. J. ; Wallace C ., ;Young K.

and Negro F. , (2011), “A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt”. Liver International, Volume **31**, Issues 2, pp: 61-8. *Special Issue: The global health burden of hepatitis C virus infection*. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02540.x

Smith H. A. ; Jones, T. C. and Hunt R. D. , (1972), “VETERINARY PATHOLOGY”, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, U.S.A., Fourth Edition.

Soriano V. ; Miralles C. ; Berdú, M. A. ; Losada E. ; Aguirrebenjoa K. ; Ocampo A. ; Arazo P. ; Cervantes M. ; de los Santos I. ; San Joaquín I. ; Echeverria S. ; Galindo M. J. ; Asensi V. ; Barreiro P. ; Sola J. ; Hernandez-Burruezo J. J. ; Guardiola J. ; Blanco F. ; Martin-Carbonero L. ; García-Samaniego J. and Nuñez M. , (2007), "Premature treatment discontinuation in HIV/HCV-coinfected patients receiving pegylated interferon plus weight-based ribavirin", Antivir Ther, Volume **12**, pp: 469-76.

Steer D. L. ; Shah M. M. ; Bush K. T. and Stuart R. O. , (2004), "Regulation of ureteric bud branching morphogenesis In developing kidney", Dev, Biol. J., Volume **273**, pp: 310-317.

Stevens A. and Lowe J. , (1997), "Human histology", 2nd Ed. Mosbey's. pp: 159-176.

Storey J. D. ; Xiao W., Leek J. T. ; Tompkins R. G. and Davies R. W. ; (2005), "Significances analysis of micro array experiment in mammalian kidney" Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Volume **102**, pp:1237-1258.

Strader D. B. ; Leonard M. D. B. and Seeff M. D., (2012), "A brief history of the treatment of viral hepatitis C", Clinical Liver Disease, Volume **1**, Number 1, pp:6-11, February. https://doi.org/10.1002/cld.1

Sugiyama H. ; Kashihara N. ; Makino H. ; Yamasaki Y. and Ots Z. , (1996), "Apoptosis in glomerular sclerosis", Kidney International, Volume **49**, pp: 103-111.

Svoboda J. ; Popelikova A. and Stuchlik A. , (2017), "Drugs interfering with Muscarinic Acetylcholine Receptors and Their effects on Place Navigation", Frontiers in Psychiatry, Volume **8**, Number 215, pp: 1-11. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00215

Takaki S. ; Tsubota A. ; Hosaka T. ; Akuta N. ; Someya T. ; Kobayashi M. ; Suzuki F. ; Suzuki Y. ; Saitoh S. ; Arase Y. ; Ikeda K. and Kumada H. , (2004), "Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C", J Gastro, Volume **39**, pp:668-673.

Talat Y. ; Farzana Y. and Ghulam S. Q. , (2008), "To Evaluate the role of Diclofenac Sodium on renal parenchyma of young albino rats", Pakistan journal of pharmaceutical sciences, Volume **21**, Number 2, pp: 98-102 .

Tam R. C. ; Lim C. ; Bard J. ; and Pai B. , (1999), "Contact hypersensitivity responses following ribavirin treatment in vivo are influenced by type 1 cytokine polarization", The Journal of Immunology, Volume **163**, Issue 7, pp: 3709- 3717.

Tam R. C. ; Ramasamy K. ; Bard J. ; Pai B. ; Lim C. and Averett D. R. , (2000), “The ribavirin analog ICN 17261 demonstrates reduced toxicity and antiviral effects with retention of both immunomodulatory activity and reduction of hepatitis-induced serum alanine aminotransferase levels”, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Volume **44**, Number 5, pp: 1276–1283. DOI: 10.1128/AAC.44.5.1276-1283.2000

Tanaka T. , (2001), “Reproductive and neurobehavioural effects of thiabendazole administered to mice in the diet”, Food Additives and Contaminants, Volume **18**, Number 5, 375 – 383. http://dx.doi.org/10.1080/02652030118327

Tendron A. ; Decramer S. ; Justrabo E. ; Semama D. S. and Gilbert T. , (2003), "Cyclosporin A administration during pregnancy Induces apermanenet Nephron deficite In kidney rabbits", J. Am. Soc. Nephrol., Volume **14**, pp: 3188-3190.

Teng L. ; Ding D. ; Chen Y. ; Dai H. ; Lui G. ; Qiao Z. and An. R. , (2014), “Anti-tumor effect of ribavirin in combination with interferon-α on renal cell carcinoma cell lines *in vitro*”; Cancer Cell International, Volume **14**, 63. doi: 10.1186/1475-2867-14-63

Thomas E. ; Ghany M. G. and Liang T. J. , (2012), "Review The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C", Antiviral Chemistry & Chemotherapy, Volume **23**, pp: 1–12 . doi: 10.3851/IMP2125.

Tortora G. J. and Derrickson B. H ., (2014), "Principles of anatomy and physiology", 14th Edition, Wiley Publishers, ISBN: 1118345002, 26: 557- 683.

Turner T. L. ; Kopp B. T. ; Paul G. ; Landgrave L. C. ; Hayes D. Jr. and Thompson R. , (2014), "Respiratory syncytial virus: Current and emerging treatment options", Clinico Economics and Outcomes Research, Volume **6**, pp: 217–225. http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S60710

Turner T. L. ; Kopp B. T. ; Paul G. ; Landgrave L. C. ; Hayes D. Jr. and Thompson R. , (2014), "Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options", Clinico Economics and Outcomes Research, Volume **6**, No. 1, pp:217-225, DOI: 10.2147/CEOR.S60710.

Vacca L. L. , (1985), "Laboratory Manual of Histochemistry", Raven press, pp: 328, New York. ISBN: 9780890045404

Vandewater B. ; Jaspers J. J. ; Masdam, D. H. ; Mulder G. J. and Nagel K. J. , (1994), "In vivo and in vitro detachment of proximal tubular cell and F-actin damage: Consequences for renal function". American Journal of Physiology: Renal Physiology, Volume **267**, Issue 5, pp: F888-F899. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1994.267.5.F888

Verma R. ; Kovari I. ; Soofi A. ; Nihalani D. ; patrie K. and Holzman, L. , (2006), "Nephrin, ectodomain important role in renal formation", J. clin. Invest., Volume **116**, pp: 1346-1359.

Waalkes M. P. ; Fox D. A. ; Christophers T.J. ; Patierno S. R. and McCabe J. M. , (2000), “Metal and disease of cell accumulation: Modulation of Apoptosis and cell proliferation”, Toxicological Sciences, Volume 56, Issue 2, 2000, Pages 255–261 . https://doi.org/10.1093/toxsci/56.2.255

Watson R. , (2000), "Anatomy and physiology for nurses", 11th ed, Elsevier Science, China, pp: 303-340.

Welker M. W. ; Luhne S. ; Lange C. M. ; Vermehren J. ; Farnik H. ; Herrmann E. ; Welzel T. ; Zeuzem S. and Sarrazin C. , (2016), “Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment”, Volume **64**, Issue 4, pp: 790–799, April. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.034

William J. , (1990), "Color Atlas of Veterinary Histology", Lea and Febiger, Philadelphia. pp: 163-169

Willis R. C. ; Carson D. A. and Seegmiller J. E ., (1978), "Adenosine kinase initiates the major route of ribavirin activation in a cultured human cell line", Proc Natl Acad Sci USA, Volume **75**, pp:3042–3044.

World Health Organization. Hepatitis C. 2014 [cited 10 Nov. 2015]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/

World Health Organization. What is Hepatitis? 2016. http://www.who.int/features/qa/76/en/

Yano C. L. and Dolder H. , (2000), “Rat testicular structure and ultrastructure after paracetamol treatment Contraception”, Volume **66**, lssue 6, pp: 463-467December.

Yao H. W. ; Zhu J. P. ; Zhao M. H. and Lu Y. , (2006), “Losartan attenuates bleomycininduced pulmonary fibrosis in rats. Respiration”, Respiration, Volume **73**, Number 2, pp: :236–242. DOI: 10.1159/000090140.

YoshiokaK. ; Satake N. ; Kasamatsu Y. ; Nakamura Y. and Shikata N. ,(2002), “Rapidly progressive glomerulonephritis due to drug therapy”. Nephron, Volume **90**, Issue 1, pp: 116-118. https://doi.org/10.1159/000046326

Young B. ; Lowe J. S. ; Stevens A. and Health, J. W. , (2005), “Wheater's functional histology a text and atlas”, 5th edition, Churchill Livingstone, Elsevier Limited, Philadelphia, 16:302-327.

Zaghloul D. ,(2004), "Electron and light microscopical studies on the lung of onehumped camel (*camelus dromedaries*)", Ph.D. Thesis. Faculty of Veterinary medicine, Alexandria University, Egypt.

Zeuzem S. ; Schmidt J. R. M., Lee J.-H. ; Von Wagner M., Teuber G., and R. W. K., (1998), “Hepatitis C Virus Dynamics In Vivo: Effect of Ribavirin and Interferon Alfa on Viral Turnover”, Hepatology, Volume **28**, Number 1, pp: 245-252. https://doi.org/10.1002/hep.510280132

Zimmerman H. J. ; “Antiviral agents”, (1999), In (Zimmerman H. J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver). 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott, pp. 621.

Summary

The current study aimed to investigate the effect of ribavirin on the Histological structure of lungs and kidney of adult Albino Mice. Ribavirin is a guanosine analog nucleoside with broad-spectrum antiviral activity.

The study included the use of 56 mice divided wrer into seven groups, each group containing 8 mice. The animals of each group were placed in an independent cage and were as follows , the first group considered as control were injected administrated with distilled water only for 30 days and 45 days, while the second group the experimental group, which included three subgroups (8 mice per group).

The animals of the three groups were injected with intera peritoneal ribavirin at a concentration of 100, 200, 300 mg of ribavirin / kg body weight with one concentration per group and for 30 days The fourth experimental group, which contained three subgroups (8 mice per group), was injected intera peritoneal at the same concentrations with one concentration per group for 45 days.

On the last day the treated animals were sacrificed and the kidneys and lungs were removed from them, then it was fixed by fixative solutions after that a serial of histological sections preparations were conducted, the results obtained from this study showed that all groups of animals treated with ribavirin showed histological changes in the lungs.

It represented the separation and degeneration of the epithelial layer lining cells of the bronchi , bronchioles , vaculation ,the appearance of pulmonary edema , congestion , hemorrhage , infiltration of inflammatory cells and gathered in the affected places.

It was also observed that the change in the thickness of alveolar barriers led to a change in the average of alveolar diaphragms in sections and the expansion of other tissue segments, according to the intensity of the concentration and the duration of exposure

The diameters of the 30-day experimental groups were 34.41, 45.91 and 50.1 μm; the diameters were more affected in the injected experimental groups for 45 days and the same concentrations were 30.66, 55.2 and 60.1 μm respectively.

As well as observed changes in the tissue of the kidneys characterized by death and swelling of epithelial cells in the proximal and Distal **convoluted** tubules and coagulation, hypertrophy and congestion in most blood vessels.

The results of the current study showed the effect of the drug in particular on the average of glomerular diameter which 42.08, 31.66, 29.25 μm micrometer for 30 days, While the amount to diameters 48.33, 18.75, 28.75 μm for 45 days. This change in diameters was reflected in the average area of the Bowman space and the same concentrations for 30 and 45 days at 8.33, 16.25, 20.83 μm and 5, 17.91, 19.58 μm respectively.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Diyala
College of Education for Pure Science
Department of Biology

Study of the Effect of Ribavirin on the Histological Structure of the Lungs and Kidney in Adult Albino Mice

A thesis submitted to the

College of Education for pure Science as a Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

M.Sc.in Biology

By

Fatima Khudair Abbas

B.Sc. Biology2011_2012

Diyala University

Supervised by

Dr. Thekra Atta Ibrahim

Assist. Prof

September 2018 **Thu Al-Hija 1439**