

بررسی اثرات ناهنجاری زائی تجویز همزمان الکل و آسپیرین در تکامل سیستم اسکلتی جنین موش سوری

دکتر هوشنگ رفیقدوست* دکتر محمد اکبری** دکتر حسن مرزبان**

چکیده

آنومالیهای ناشی از تأثیر الکل بر روی جنین گسترده بوده و اصطلاحاً سندرم الکلی جنینی (F.A.S.)^(۱) خوانده می‌شود. در مورد مکانیسم پاتولوژیک اثرات الکل نظریات گوناگونی ارائه گردیده است. بر اساس یکی از جدیدترین مکانیسم‌های پیشنهادی، الکل باعث تغییر در سطوح پروستاگلندین‌های خون و بافت‌های مادر و جنین می‌شود. از طرف دیگر، آسپیرین بعنوان یک مهارکننده قوی پروستاگلندین معرفی گردیده است و گزارش‌هایی نیز مبنی بر کاهش شیوع ناهنجاریهای اندامها و کلیه‌ها در جنین موشهای حامله دریافت کننده الکل و آسپیرین بطور همزمان موجود است. گزارشهای دیگری نیز دال بر فقدان اثرات مهاری آسپیرین ارائه شده است هدف از این مطالعه تعیین اثرات تجویز آسپیرین بر روند ناهنجاری زائی الکل است. در این تحقیق ۱۳۵ سرموش نر و ماده (یک سر نر به ازای سه سر ماده) در حیوانخانه و در پنج گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول هیچ ماده‌ای در طول بارداری دریافت نمود. گروه‌های دوم، سوم، چهارم و پنجم بترتیب حجمهای مناسبی از سرم فیزیولوژی، الکل، آسپیرین، الکل و آسپیرین توأم را پس از تأیید حاملگی و مشاهده واژینال پلاک در روز هشتم بارداری بطریقه اینتراپریتونئال دریافت داشتند. در روز ۱۸ موشهای حامله بطریق سرویکال دیسلوکیشن کشته شدند. جنینهای هریک از گروههای فوق جمع آوری و سپس ناهنجاریهای احتمالی و ماکروسکوپیکی سیستم اسکلتی بررسی و مطالعه گردید. سپس به کمک رنگ آمیزی اختصاصی آلیزارین رد و آلسین‌بلو تعداد مراکز استخوانساز در هر یک از گروههای فوق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل درصد بالاتری از جنینهای جذبی، قد و وزن کمتر و همچنین بیش از ۲/۴٪ ناهنجاریهای سیستم اسکلتی را نسبت به تجویز الکل بصورت جداگانه نشان داد بنابراین می‌توان گفت تجویز همزمان آسپیرین با الکل از شیوع ناهنجاریهای اسکلتی نمی‌کاهد. بر این اساس می‌باید مکانیسم‌های دیگری را در روند ایجاد ناهنجاریها بجز نقش پروستاگلندین‌ها جستجو نمود (مجله طبیب شرق، سال سوم، شماره ۲، ص ۱۰۱ تا ۱۰۷، تابستان ۱۳۸۰).

کل واژه‌ها: الکل، آسپیرین، پروستاگلندین، ناهنجاریهای مادرزادی، تراژون

مقدمه

داد.^(۱) در این گزارش علمی مشخص گردیده بود که در ۱۲۷ کودک که مادران آنها بصورت مزمن الکلی بودند سندرمی از ناهنجاریهای مادرزادی بوجود آمده بود. محقق دیگری بنام Ulleland، کاهش وزن هنگام تولد، تأخیر

تقریباً ۲۵۰ سال در مورد اثرات نامطلوب مصرف الکل بر روی جنین در طول مدت بارداری تردید وجود داشت. محقق بنام Lemion در سال ۱۹۶۸ برای اولین بار شواهدی صریح مبنی بر اثرات تراژونیک الکل ارائه

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

رازی حصارک خریداری گردید و پس از انتقال به حیوانخانه تحقیقاتی دانشکده پزشکی تهران اجازه داده شد که به مدت یک هفته با محیط جدید تطابق پیدا کنند. محیط حیوانخانه دارای شرایط استاندارد بوده و در این مدت تحت شرایط ثابت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای مناسب قرار گرفته و جهت آب مصرفی از آب لوله کشی شهری استفاده گردید.

درجه حرارت آزمایشگاه، در تمام مدت در حد 1 ± 21 سانتیگراد و ثابت نگهداری گردید. پس از طی این مدت و تطابق با محیط جدید در اولین ساعات دوره روشنایی روز هشتم نگهداری، هر سه سر موش ماده با یک سر موش نر در یک قفس قرار داده شد. متذکر می‌گردد، از ابتدای نگهداری موشها و انتقال آنها به حیوانخانه، موشهای نر و ماده بطور جداگانه‌ای نگهداری می‌گردیدند و پس از یک شب بطور مرتب موشها از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی شده و در صورت مشاهده پلاک واژینال از بقیه جدا می‌شدند و در این زمان روز یک حاملگی برایشان ثبت می‌گردید. کلیه موشهای مثبت (حامله) در قفس‌های دیگری در همان آزمایشگاه برای ادامه تحقیق نگهداری گردیدند. لازم به ذکر است در مجموع ۹۹ سر موش ماده با ۳۳ سر موش نر در قفس تحت شرایط جفت‌گیری قرار گرفتند و از آنجا که دانستن روز اول حاملگی برای تحقیق لازم است، موشها مرتباً از نظر پلاک واژینال بررسی می‌گردیدند. در مجموع ۸۹ سر موش حامله شناسایی شدند. سپس موشهای فوق بطور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. گروه اول یا گروه کنترل (I) یا *Non treatment* شامل ۱۲ سر موش حامله بودند که هیچگونه ماده‌ای در طول دوران بارداری (روز هشتم به بعد) دریافت ننموده‌اند. گروه دوم (II) یا *Salin Treatment* شامل ۱۲ سر موش حامله بودند که حجم مناسبی از سرم فیزیولوژی (IC) را به طریق اینتراپریتونال (IP) دریافت داشتند. این تزریق در روز هشتم بارداری صورت گرفت.

گروه سوم (III) یا *Alcohol Treatment* شامل ۱۲ سر موش حامله بود که در روز هشتم بارداری 3 ml/Kg

رشد دوران قبل از تولد و کند ذهنی را در فرزندان مادران الکلی مشاهده نمود. (۲) پنج سال بعد *Smith P. Jones* و *Lemion* الگوی مشخصی در مورد نقص رشد، میکروسفالی، آنومالی‌های فاسیال، نارسائی‌های قلبی و نقص اندامهای حرکتی را در فرزندان مادرانی که در طول بارداری الکل مصرف کرده بودند گزارش نمودند. این شکل از آنومالی‌ها را اصطلاحاً سندرم الکلی جنین (*F.A.S*) نامیدند. (۳) از زمان توصیف سندرم الکلی جنین تاکنون تحقیقات وسیعی در مورد حیوانات آزمایشگاهی خصوصاً در روی جنین موش جهت مطالعه ناهنجاریها، مشابه آنچه در انسان گزارش گردیده صورت پذیرفته است. مکانیسم‌های پاتولوژیک این اثرات ناشناخته است. (۴) بر اساس یکی از جدیدترین مکانیسمهای پیشنهادی الکل باعث یکسری تغییرات در سطوح پروستاگلندین خون و بافتهای مادر و جنین می‌شود. (۵) همچنین نشان داده شده است که بالا بودن غیرطبیعی سطح پروستاگلندین در جوندگان تراوتوزن است. (۶) از طرف دیگر، آسپیرین بعنوان یک مهارکننده قوی پروستاگلندین معرفی شده است. (۷ و ۹) محققین گزارش نموده‌اند که آسپیرین می‌تواند شیوع ناهنجاریهای اندامها و کلیه را که توسط الکل در جنین موشها ایجاد می‌کند کاهش دهد. (۸) گزارش‌های دیگری دال بر فقدان اثرات مهاری آسپیرین موجود است. با توجه به مطالعات فوق که نشان می‌دهند مصرف الکل در طی دوران بارداری و همزمان با دوران ارگانوژنز جنین دارای پتانسیل ناهنجاری‌زایی است، هدف پژوهش فوق آن است که اگر چنانچه به موشهای حامله کمی قبل از دریافت الکل آسپیرین تجویز شود، آیا اثرات این دارو می‌تواند از ظرفیت تراوتوزنیسته الکل بکاهد؟

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بوده و محل انجام آن دانشگاه علوم پزشکی تهران و زمان آن سال ۷۸-۷۹ بوده است. تعداد ۱۳۵ سر موش (نر و ماده) از نژاد *NMRI* از انستیتو

اسید استیک و ۱۷ حجم الکلی ۰.۷٪ بمدت چهار روز قرار دادیم. پس از شستشوی نمونه‌ها توسط آب مقطر آنها را به مدت یک شبانه روز در پتاس ۱٪ قرار دادیم تا شفاف شوند. سپس نمونه‌های حاصل را در سه ماده محلول گلیسرین و پتاس ۰/۱، گلیسرین و پتاس ۰/۵۰ و گلیسرین ۸۰٪ همراه پتاس قرار دادیم. نمونه‌های شفاف شده بدین ترتیب برای مطالعه مراکز استخوان ساز آماده گردیدند. در این رنگ‌آمیزی استخوانها با آلیزارین رد عکس العمل نشان داده به رنگ قرمز درآمدند و غضروف‌ها با آلسین بلو رنگ گرفته و به رنگ آبی ظاهر گردیدند.

نتایج

پس از جمع‌آوری جنین‌های هر یک از گروه‌های مورد مطالعه خصوصیات و مشاهدات هر یک از گروه‌ها از قبیل *C.R.L*, *B.P.D*، وزن و همچنین وجود ناهنجاری اسکلتی ماکروسکوپی و همچنین مراکز استخوان ساز در دست و پا و استرونوم جنین‌های رنگ‌آمیزی شده توسط آلیزارین رد و آلسین بلو مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. گروه اول: جنین‌های حاصل از موش‌های حامله‌ای بودند که هیچ ماده‌ای دریافت نداشتند. میانگین *C.R.L* در این گروه ۲۱/۳۴ و *B.P.D* برابر با ۸/۳۳ میلی‌متر و میانگین وزن ۱/۲۵۳ گرم بود. در این گروه هیچگونه ناهنجاری ظاهری اسکلتی مشاهده نگردید. نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی آلیزارین رد و آلسین بلو میانگین تعداد مراکز استخوان‌سازی در استرونوم را ۶ و تعداد مراکز استخوان‌سازی در کف دست را ۴ و در کف پا را نیز ۴ عدد نشان داده است.

گروه دوم: جنین‌های حاصل از آن دسته از موش‌های حامله‌ای بوده‌اند که در دوران حاملگی سرم فیزیولوژی دریافت داشته‌اند. نتایج این گروه به شرح زیر است: میانگین *C.R.L* برابر ۲۱/۳۳، میانگین *B.P.D* برابر

اتانول الکلی با درجه خلوص ۲۵٪ که توسط سرم فیزیولوژی حجم آن به *Icc* رسیده بود، در روز هشتم به طریقه *IP* دریافت داشتند.

گروه چهارم (*IV*) یا *Aspirin Treatment* شامل ۷ سرموش حامله بود که در روز هشتم بارداری ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن آسپیرین را بصورت تزریق *IP* دریافت نمودند.

گروه پنجم (*V*) یا *Alcohol Aspirin Treatment* شامل ۷ سرموش حامله بود که ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن آسپیرین را در روز هشتم بارداری یک ساعت قبل از تجویز الکلی بطریق *IP* دریافت داشتند. سپس کلیه موشها مجدداً در شرایط یکسان آزمایشگاه و آب و مواد غذایی قرار داده شد تا گروه‌های فوق به بارداری خود ادامه دهند. در روز هیجدهم بارداری کلیه موش‌های حامله بیهوش و سپس بطریق *Cervical Dislocation* کشته شده و با شکافتن جدار قدامی شکم موش‌های حامله، جنین‌ها تخلیه و جمع‌آوری شدند. سپس در زیر میکروسکوپ استرئو پرده‌های جنینی از روی آنها برداشته شد و تک تک جنین‌ها از نظر زنده و مرده یا جذبی بودن مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد جنین‌های بازجذبی به این شرح بوده: گروه اول ۷۱، گروه دوم ۶۲، گروه سوم ۸۹، گروه چهارم ۵۰ و گروه پنجم ۳۳ سرشمارش گردید. سپس کلیه جنین‌ها از نظر وزن و قد، طول فرق سری - دنبالچه‌ای (*C.R.L*)^(۱) و قطر بین آهیانه‌ای (*B.P.D*)^(۲) بررسی و پارامترهای فوق در هر یک از جنین‌های متعلق به گروه‌های مختلف به ثبت رسیده همچنین ناهنجاری‌های سیستم اسکلتی مطالعه و ثبت گردید. سپس نیمی از جنین‌های متعلق به هر یک از گروه‌های پنجاهانه فوق را جهت بررسی سیستم اسکلتی و مراکز استخوان‌ساز برای رنگ‌آمیزی آلیزارین رد و آلسین بلو *GS* ۸ با $PH = 2/5$ بشرح زیر آماده نمودیم. نمونه‌ها پس از ثابت شدن توسط اتانول ۹۵٪، در استون قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها را در محلول رنگ تهیه شده مرکب از یک حجم آلسین بلو ۰/۳٪ در اتانول و یک حجم آلیزارین رد ۰/۱٪ در اتانول ۹۵٪ و یک حجم

1- Crown -rump length

2- Biparietal diameter

بوده است. ناهنجاریهای اسکلتی شامل دفرمیتی در ستون مهره‌ها، اسکولیوز، آملیا در اندام تحتانی و ادغام سیستم اسکلتی اندام تحتانی در اسکلت محوری بوده است. همچنین تشدید انحنای کمری نیز ملاحظه گردید. در این گروه تعداد مراکز استخوان ساز در دست ۳/۶ عدد، در پا ۴ و در استرنوم ۵ عدد بوده است.

بحث

در یک نگاه کلی این مطالعه نشان می‌دهد که در جنین موش‌های گروه اول به تعداد ۷۱ سر که مادرشان هیچ ماده‌ای دریافت ننموده‌اند و همچنین در جنین موشهای گروه دوم به تعداد ۶۲ سر که مادرشان در طول بارداری سرم فیزیولوژی دریافت داشته‌اند، پارامترهایی نظیر قد، وزن و *B.P.D* با هم چندان تفاوتی ندارند و درصد ناهنجاری اسکلتی یا ماکروسکوپی و تأخیر در رشد مستقیم اسکلتی در این گروه صفر می‌باشد. در صورتی که همین پارامتر در گروه سوم یعنی در جنین‌های حاصل از موشهای بارداری که الکل دریافت داشته‌اند، اندازه‌های کمتری را نشان می‌دهد. یعنی طول قد، وزن و *B.P.D* در جنین موشهای این گروه کمتر از دو گروه قبل می‌باشد. این امر در مطالعات محققین در گذشته نیز دیده می‌شود. چنانکه *Ulleland* کاهش وزن هنگام تولد و تأخیر رشد دوران قبل از تولد را در مشاهدات خود بیان می‌نماید. پارامترهای فوق در گروه چهارم که جنین‌های حاصل از موشهای باردار دریافت کننده آسپیرین بوده‌اند نیز نسبت به گروه اول و دوم کاهش دارد. اندازه‌های فوق در جنین حاصل از موشهای باردار گروه پنجم دارای کمترین اندازه می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که تأثیر الکل و آسپیرین بر کاهش وزن هنگام تولد اثر بیشتری از مصرف الکل به تنهایی دارد. تعداد مراکز استخوان ساز در کف دست و پا، در گروه پنجم که دریافت کننده الکل و آسپیرین به صورت توأم بوده‌اند نیز از گروه‌های دیگر کمتر می‌باشد که دلالت بر تأخیر در روند پیدایش مراکز استخوان ساز و بطور کلی استخوان سازی

۸/۳۰ میلی متر و میانگین وزن ۱/۲۳۴ گرم بوده است. در این گروه ناهنجاری سیستم اسکلتی آشکار دیده نشد. نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی میانگین تعداد مراکز استخوان ساز استرنوم را ۶ و میانگین تعداد مراکز استخوان ساز در دست و پا را بترتیب ۴ و ۴ نشان داده است.

گروه سوم: جنین‌های حاصل از موشهای بارداری بوده‌اند که در دوران حاملگی الکل دریافت داشته‌اند. در این گروه خصوصیات بشرح زیر است: میانگین *C.R.L* برابر با ۲۰/۸۱، میانگین *B.P.D* برابر ۶/۶۵ میلی متر و میانگین وزن برابر با ۱/۰۷ گرم می‌باشد. تعداد مواردی از جنین‌های تجربی که دارای ناهنجاری آشکار اعم از اسکلتی و اندام بوده‌اند ۲/۴٪ بوده است.

نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی آلیزارین رد و آلسین بلو در این گروه، میانگین تعداد مراکز استخوان ساز را در استرنوم ۵/۶ در کف دست و پا بترتیب ۴ و ۴ عدد نشان داد. اما ناهنجاری اسکلتی در این گروه شامل عدم تکامل سیستم اسکلتی و نقص در شکل‌گیری آن در اندام خصوصاً اندام تحتانی و نقص در شکل‌گیری آن است.

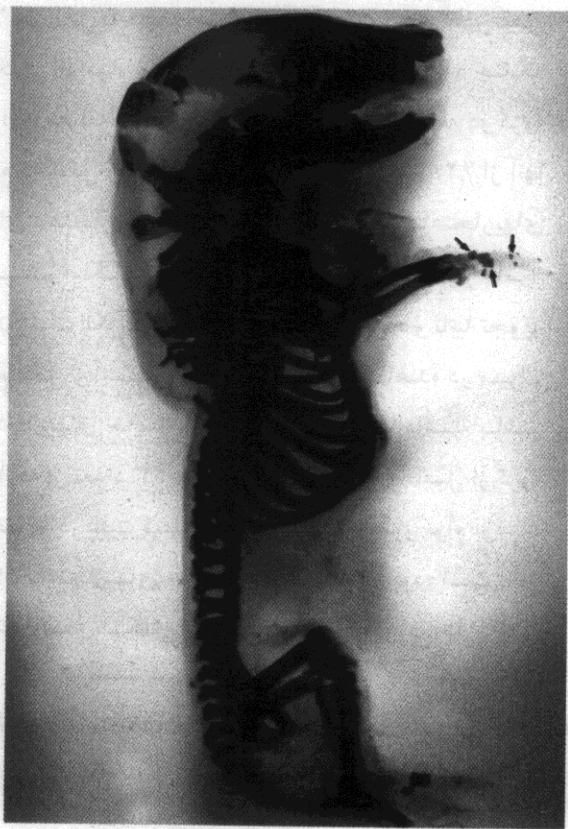
گروه چهارم: آن دسته از موشهایی که آسپیرین دریافت داشته‌اند می‌باشد. میانگین *C.R.L* برابر با ۲۰/۷۵۵ میلی متر و میانگین *B.P.D* برابر ۶/۳ میلی متر و میانگین وزن برابر ۱/۰۶ گرم بوده است. میانگین تعداد مراکز استخوان ساز در استرنوم ۵/۷، در پا و دست بترتیب ۴ و ۴ عدد بوده است. میزان ناهنجاریهای ظاهری در این گروه ۱/۲٪ بوده است که این ناهنجاریها فقط در سیستم اسکلتی مشاهده گردید و شامل دفرمیتی به شکل انحنای غیر طبیعی ستون مهره‌های کمری بوده است. تعداد مراکز استخوان ساز در استرنوم ۵/۷ عدد، در پا چهار عدد و در دست نیز چهار عدد بوده‌اند.

گروه پنجم: یعنی آن دسته از جنین‌هایی که مادرانشان قبل از مصرف الکل، آسپیرین دریافت داشته‌اند. در این گروه پارامترها بشرح زیر بود: میانگین وزن ۰/۹۶۴ گرم، میانگین *C.R.L* برابر ۲۰/۱۹ میلی متر، میانگین *B.P.D* برابر ۶/۰۲ میلی متر و میزان ناهنجاریهای ظاهری ۵/۷٪



تصویر ۱ (بالا) - نمای طرفی یک جنین C شکل در گروه تجربی دو که انحنای شدید ستون مهره‌ها را نشان می‌دهد. اندام فوقانی اندازۀ طبیعی دارد اما اندام تحتانی کوتاه‌تر از حد معمول می‌باشد (ستاره) و در اسکلت محوری ادغام شده است.

تصویر ۲ (پایین) - نمای اسکلت جنین با رنگ آمیزی آکریلین رد و آکسین بلو. در این رنگ آمیزی استخوانها با آکریلین رد رنگ گرفته قرمز شده‌اند و غضروفها با آکسین بلو به رنگ آبی درآمده‌اند. تصویر سمت راست جنینی را نشان می‌دهد که مادرش الکل و آسپرین دریافت کرده است. ملاحظه می‌شود که در اندام فوقانی فالانکسها هنوز غضروفی بوده و استخوان سازی در آنها به تازگی شروع شده است. در سمت چپ تصویر یک جنین طبیعی جهت مقایسه آورده شده است.



مراکز استخوان ساز در استرنوم، پا و دست، آملیا در اندام تحتانی و یکی شدن اسکلت اندام تحتانی با ستون مهره‌ها بوده است (تصاویر ۱ و ۲). درصد ناهنجاریهای اسکلتی در گروه سوم کمتر از درصد ناهنجاری در گروه پنجم است. در گروه سوم در ۵۹٪ سر جنین، ۲/۴٪ ناهنجاری و در گروه پنجم در ۸۱٪ سر جنین، ۵/۷٪ ناهنجاری مشاهده گردید. بنابراین می‌توان گفت که تجویز توأم الکل و آسپیرین از درصد ناهنجاریهای اسکلتی ناشی از مصرف الکل به تنهایی نمی‌کاهد. بعلاوه مقایسه آماری گروه‌های مختلف نشان می‌دهد که تعداد جنین‌های جذبی در گروه مصرف کننده الکل و آسپیرین بیش از سایر گروه‌ها می‌باشد. بطوریکه این تعداد در گروه اول ۱/۳٪، در گروه دوم ۳/۱٪، در گروه سوم ۴/۸٪، در گروه چهارم ۴/۵٪ و در گروه پنجم که دریافت کننده توأم الکل و آسپیرین بوده‌اند ۱۲٪ بوده است. بنابراین مکانیسم پیشنهادی فوق که آسپیرین موجب کاهش سطح پروستاگلندین‌ها و مهار اثرات تراتوژنیک الکل بر روی سیستم اسکلتی می‌گردد در این مطالعه مشاهده و تأیید نگردید. بنابراین می‌باید مکانیسم‌های دیگری را بجز نقش پروستاگلندین‌ها در اثرات تراتوژنیک آن در جنین موش‌های حامله در سیستم اسکلتی جستجو نمود.

سپاسگزاری

در پایان، نویسندگان از همکاری حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، همکاران آزمایشگاه جنین‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، آقای میری‌مقدم، سمعی بصری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و آقای قادری تشکر و قدردانی می‌نمایند.

دارند. همچنین میزان جنین‌های جذبی در این گروه به مراتب بیشتر از گروه‌های دیگر است. و حتی تجویز توأم الکل و آسپیرین نه تنها بر روی جنین‌های حاصل تأثیر منفی می‌گذارد بلکه موجب مرگ و میر بیشتر موش‌های باردار پس از تزریق نیز می‌گردد. مطالعه فوق مشخص می‌نماید که تجویز الکل به تنهایی موجب ناهنجاریهای مختلف در سیستم اسکلتی می‌گردد. این موضوع قبلاً نیز توسط محققین به اثبات رسیده است. چنانکه Smith نیز نقص اندام‌های حرکتی را در تحقیقات خود بیان نموده است و مشخص گردیده که الکل به شدت تراتوژن است. اما از آنجائی که پیشنهاد گردیده الکل باعث افزایش در سطوح پروستاگلندین خون و بافت مادری می‌گردد و از طرفی آسپیرین می‌تواند از تأثیر تراتوژنیسته الکل بر روی مجموعه ناهنجاریهای ناشی از تجویز الکل از جمله ناهنجاریهای سیستم اسکلتی، سیستم عصبی و تأثیر بر قد، وزن و قطر B.P.D بکاهد و یا به عبارت دیگر موجب کاهش در اشکال سندرم الکلی جنینی (F.A.S) گردد، چنین مطالعه‌ای انجام شد. اما نتایج این مطالعه نشان داد که اولاً هم الکل به تنهایی پتانسیل ناهنجاری زایی نظیر نقص اسکلتی اندامها، تغییرات ستون مهره‌ها و غیره دارد چنانکه در این مطالعه نیز از میان ۵۹ جنین مورد مطالعه در گروه سوم که الکل را به تنهایی دریافت داشته‌اند ۲/۴٪ از آنها دارای ناهنجاری آشکار خصوصاً از نوع ناهنجاریهای سیستم اسکلتی بوده‌اند. بنابراین مجدداً بر تأثیر تراتوژنیک الکل در این تحقیق تأکید می‌گردد و ثانیاً تجویز توأم الکل و آسپیرین نمی‌تواند تأثیری کاهنده در میزان ناهنجاریهای حاصل از مصرف الکل تنها داشته باشد. چنانکه از تعداد ۳۳ سر جنین‌های تجربی حاصل از گروه پنجم که دریافت کننده الکل و آسپیرین بطور توأم بوده‌اند میزان ناهنجاریهای حاصل بیش از ۲/۴٪ بوده است. این ناهنجاریهای اسکلتی شامل دفرمیتی ستون مهره‌ها، کاهش

References

1- Lemoine P, Harrowsseau, Bortryu JP, Menuet J C. Les enfats deparents alcooliques Anomalies

- observe apros des 127 cas. *Quest Med* 1968;21:476-82.
- 2- Ulleland C N. The offspring of alcoholic mothers. *Ann NY Acad Sci* 1972;197:167-9.
- 3- Jones K L, Smith D W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy . *Lancet* 1972; 999-1001.
- 4- Abe E L. Prenatal effects of alcohol . *Drug alcohol depend* 1984;41:1-10.
- 5- Mannigan J M, welch R A, sokol R J. Recognition of fetal alcohol syndrome and alcohol related birth defats. In: Mendel J M, mello NK, editors. *Medical diagnosis Treatment : Alcoholism*. New York : Mc Grawhill; 1992.p.43.
- 6- persoud T V N. The effects of prostaglandin E2 on pregnancy and embryonic development in mice. *Toxicology* 1975;5:97-101.
- 7- Lands W E M. Actions of Anti inflammatory drug Trends. *Pharmacol Sci* 1981;2:78-80.
- 8- Randell C L, Ekblad V, Becker MC. Perspectives on pathophysiology of fetal alcohol syndrome . *Alcohol clin Eup Res* 1991,14:804-12.
- 9- Payan DG, Katzung BG. Non steroidal anti inflammatory drugs. In : katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. Norwalk: Appleston & lange;1996.p.266,494.