

تأثير الباراسيتيمول (Paracetamol) على نسيج الكبد في الفئران البيضاء المختبرية *Mus-Musculus*

زينب نزار جواد / م.م. نصير مرزة حمزة
قسم علوم الحياة / كلية التربية / جامعة كربلاء

الخلاصة :

درست (21) عينة من ذكور الفئران البيضاء المختبرية نوع (*Mus- Musculus*) تم الحصول عليها من البيت الحيواني في كلية العلوم / جامعة بغداد ، قسمت إلى ثلاثة مجاميع وحقت بمادة (paracetamol) بجرعة مقدارها (1 غم /كغم) من وزن الجسم ولثلاث فترات زمنية (15,30,45) أيام على التوالي ، بعد انتهاء فترة الحقن لكل مجموعة تم قتلها وتشريحها وأخذ عينات من الكبد لعمل مقاطع نسيجية ، وبعد دراسة المقاطع لوحظ مايلي :-
حدوث زيادة في حجم الخلايا الكبدية ، نتيجة لحدوث التورم الغيمي Cloudy swelling والذي أدى إلى اختفاء الجيبانيات (sinusoids) مع وجود فجوات حول بعض الخلايا الكبدية دلالة على حدوث التنكس (degeneration) في الفئران المعاملة لمدة (15) يوم . في حين لوحظ احتقان الأوعية الدموية مع تجمع للخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي (الوعاء الدموي) ، مع ملاحظة التخر (Necrosis) في حيوانات المجموعة المعاملة لمدة (30) يوما. أما بالنسبة لحيوانات المجموعة المعاملة لمدة (45) يوم فلو حظ الموت المحوري لخلايا الكبد (Central lobular hepatic necrosis) الذي رافقه حدوث النزف في النسيج الكبدي .

Abstract:

(21) samples of white mice of Lab type (*Mus-Musculus*) were studied which obtained from scientific college / Baghdad university they were divided into three groups and injected with paracetamol with dose (1g/kg) from body weight for three times (15,30,45) days and respectively after end of period of injection for each groups, the mice were killed and surgical and taken samples from liver and make sectioning them and show the following :
Increases of sizes of the hepatocytes ,as result from occurrence of cloudy swelling which die to disappear sinusoids with formed vacuoles around some hepatic cell which provide agued for occur degeneration in animal groups (15) days But note congestion in blood vessels with aggregated inflammatory cells around center vein with Necrosis in the animal groups (30) days but the animal groups which injected for (45) days , there are (Central lobular hepatic necrosis) with bleeding in the hepatic tissues .

المقدمة :

استعملت مسكنات الألم (Analgesics) منذ زمن بعيد في مجال المعالجات الطبية ,لما لها من دور أساسي في إزالة الألم واختفائه دون إن تؤثر على الوعي من خلال تثبيط مركز الألم في منطقة المهاد (Thalamus) في المخ ، مما دعي إلى تسمية هذه الأدوية بقاتلات الألم (Pain Killers) . وبشكل عام تقسم مسكنات الألم إلى مجموعتين هما : مسكنات الألم المنومة (Narcotic) وغير المنومة (Non -Narcotic) وغالبا ما يسمى النوع الثاني بمضادات الحمى (Antipyretic- Analgsics)(1) . من جانب آخر قسمت مسكنات الألم غير المنومة حسب تركيبها الكيميائي إلى ثلاثة مجموعات رئيسية هي :-
1. مشتقات حامض السلسليك والتي من أهمها استيل حامض السلسليك الذي يعرف تجاريا (Aspirin) .
2. مشتقات البايروزولون (Pyrazolone) والتي من أهمها (Phenazon) .
3. مشتقات الانلين (Aniline) والتي من أهمها (acetaminophen) الذي يعرف تجاريا (Paracetamol) (1) .
ويعتبر الباراسيتيمول من مسكنات الألم القوية التي يتم استخدامها بشكل مفرط من قبل المرضى وجرع عالية , حيث يمتلك هذا العقار القدرة على تسكين الألم في الإنسان والحيوانات الصغيرة من خلال منع انتقال نبضات الألم بين منطقة تحت المهاد والقشرة الحسية في المخ بالإضافة إلى قدرته على خفض الحمى من خلال تثبيط مراكز التنظيم الحراري في منطقة المهاد بالإضافة إلى زيادة فقدان الحرارة من الجلد مع العرق نتيجة لتوسيعه الأوعية الدموية السطحية من جانب آخر يكون الباراسيتيمول مفيدا أيضا في التعامل مع الآلام الشديدة الأخرى والالتهابات ولكن بالاشتراك مع مضادات الالتهاب (اللاستيرويدية) أو مع المسكنات (الأفيونية) (2) . وعلى الرغم من وجود حدود من الجرعات الموصى باستعمالها من الباراسيتيمول في المجالات الطبية , إلا أن الجرعات الطويلة الأمد منه يحتمل أن تسبب العديد من التأثيرات الجانبية الخطيرة , والتي يأتي في مقدمتها حدوث التسمم الوراثي (genotoxicity) الذي يعود إلى قدرة هذا العقار على الارتباط والتداخل مع المواد الوراثية أثناء حدوث عملية الانقسام الاختزالي مما يؤدي إلى حدوث تغير واضح في سلوك الكرموسومات وكذلك في تركيبها , وبالتالي التأثير على معدل الانقسام (3) . الأمر

الذي شجع على إجراء هذا البحث وذلك للتعرف على التأثيرات الجانبية للتعاملات طويلة الأمد بعقار الباراسيتيمول على نسيج الكبد باعتباره المركز الرئيسي لإنتاج الإنزيمات والتي تساهم في السيطرة على العديد من العمليات الحيوية في جسم الكائن الحي .

المواد وطرق العمل :

درست (21) عينة من ذكور الفئران البيضاء المختبرية جنس *Mus- Musculus* حسب السلم التصنيفي لها (4) . تم شرائها من البيت الحيواني في كلية العلوم / جامعة بغداد، وكان معدل أعمارها من (5-10) أسابيع. وضعت الحيوانات في أقفاص مختبرية بلاستيكية ومزودة باغظية مشبكة وغذيت باستخدام كبسولات الأسماك (Fish-pellets) وأخضعت إلى ظروف المختبر لمدة (10) أيام حيث أعطيت العليقة والماء بشكل حر . بعد ذلك تم تقسيمها إلى ثلاثة مجاميع و بواقع سبعة حيوانات لكل مجموعته . بعد انتهاء مدة التأقلم حققت الحيوانات بعقار الباراسيتيمول السائل إنتاج شركة ابن حيان للصناعات الدوائية في عضلة الفخذ وبواقع (1) غم /كغم) من وزن الجسم يومياً الساعة التاسعة صباحاً واستمرت لثلاث فترات زمنية (15, 30, 45) على التوالي حيث تم تقدير الجرعة على أساس وزن الكائن الحي قيد الدراسة . بعد انتهاء فترة الحقن لكل مجموعة قتلت الحيوانات بالكلورفورم بالطريقة المغلقة (closed method) والتي تتضمن وضع الحيوان في إناء محكم الغلق يحتوي على الكلورفورم باعتبارها من الطرق السريعة في عملية القتل والحصول على أعضاء الجسم بشكل طري (1) . بعدها شُرحَت الحيوانات بعمل شق في المنطقة البطنية من الجهة الخلفية (الفخذين) باتجاه منطقة الصدر وتم استخراج نسيج الكبد وحفظه بمحلول الفورمالين بتركيز (10%) وعملت منه مقاطع نسيجية حسب خطوات (5).

النتائج والمناقشة :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود تأثيرات معنوية متباينة للجرعات المفرطة من عقار (Paracetamol) على النسيج الكبدي في الفئران قيد الدراسة ، حيث لوحظ حدوث كبير في حجم الخلايا الكبدية (hepatocytes) نتيجة لحدوث التورم الغيمي (Cloudy swelling) والذي أدى إلى اختفاء الجيبانيات والذي ترافق مع حدوث الفجوات حول بعض الخلايا الكبدية دلالة على حدوث التنكس الخلوي (Cellular degeneration) بالنسبة للنسيج الكبدي في الفئران المعاملة لمدة (15) يوم (صورة 1) وهذا يتفق مع أشار إليه (6) في دراسة أجروها لبيان تأثير تناول جرعات من الباراسيتيمول على نسيج الكبد ، إلا إن الجرعات الطويلة الأمد من الباراسيتيمول تعتبر سبب رئيسي في حدوث التسمم الكبدي في العديد من الحالات المرضية ، ويظهر ذلك واضحاً في الأشخاص الذين كانت وجباتهم الغذائية لا تحتوي على نسبة كافية من المواد البروتينية وهذا بدوره كان عامل مساعد في حدوث تلف الكبد الذي يرافقه حدوث زيادة في حجم الخلايا الكبدية . من جانب آخر أشار (7) في دراسة أجراها لبيان تأثير الباراسيتيمول على معدل بناء (DNA) في الجرذان أ لمختبريه ، إلى إن الجرعات العالية منه بمقدار (1 غم /كغم) من وزن الجسم عند إعطائها للجرذان البيضاء أدت إلى حدوث انخفاض في معدل بناء أو تصنيع (DNA) بمقدار (70-90%) في كل من الأعضاء (الطحال و الخصية و نخاع العظم) بعد ساعة واحدة من إعطائه للحيوانات وقد لوحظ إن مستوى الباراسيتيمول في هذه الأعضاء كان مساوياً لتركيزه في بلازما الدم لتلك الجرذان بينما كان تركيزه أعلى في المعدة والاثني عشري مقارنة بمستواه في بلازما الدم . في حين اتضح إن التعامل الطويل الأمد الباراسيتيمول من شأنها إن تكون سبباً رئيسياً في حدوث التسمم الكبدي (Hepatotoxicity) والذي بدوره يؤدي إلى تقليل كفاءة الكبد ومن ثم حدوث الفشل الكبدي (hepatic-failure) والذي يزداد خطره عند تناول المشروبات الكحولية (8). وبنفس الاتجاه أشار (9) في دراسة أجروها لبيان تأثير اخذ جرعات من (Acetaminophen) في إحداث أمراض الكبد ، إلى إن الجرعات المفرطة والطويلة الأمد منه تسبب حدوث توقف في طرح المادة الصفراء والتي يصاحبها حدوث الورم الحبيبي (Granulomas) في نسيج الكبد فيما بعد . كذلك أشار (10) في دراسة أجراها لبيان تأثير تناول الجرعات الطويلة الأمد من الباراسيتيمول إلى إن الجرعات الطويلة الأمد منه قد تؤدي إلى حدوث مساوي ومضاعفات كثيرة ، قد تكون خطيرة مثل التهاب الكبد الحاد acute hepatitis مع ملاحظة حدوث ارتفاع في إنزيمات الكبد بصورة خطيرة ، ويعود ذلك إلى عدم قدرة الكبد على التخلص من المنتجات الأيضية السامة لهذا العقار والتي يأتي في مقدمتها (N- acetyl -p- benzoquinone-imine) ومن العوامل التي تؤدي إلى حدوث هذه المضاعفات بصورة أسرع هي الاعتلالات المسبقة الموجودة في الكبد مثل متلازمة جيلبرت (Gilbers syndrome) أو أمراض الكبد الأخرى كالتهاب الكبد الحاد أو المزمن (Acute and chronic hepatitis) . في حين لوحظ حدوث احتقان الأوعية الدموية (صوره 2) مع بؤرة لتجمع الخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي (الوعاء الدموي) في الكبد (صوره 3) رافقه حدوث تنخر (Necrosis) في بعض الخلايا الكبدية (صوره 4) في المجموعة المعاملة لمدة (30) يوم وهذا يتفق مع ما أشار إليه (11) في دراسة لبيان الفعالية السمية الباراسيتيمول ودورها في حدوث التسمم الكبدي حيث لاحظوا إن التعاملات طويلة الأمد منه تسبب حدوث فشل كبدي (hepatic-failur) ويكون ذلك متبوع بحدوث تناقص في كتلة الكبد ومن ثم حدوث التنخر الخلوي (hepatocyte Necrosis) في بعض خلايا الكبدية ، في حين أنهم لاحظوا حدوث الموت المبرمج للخلايا (hepatocyte apoptosis) في بعض الخلايا الكبدية نتيجة لحدوث التسمم فيها والذي يعود حدوثه إلى الخسارة الحادثة في النسيج البرنكي الكبدية ومما تجدر الإشارة إليه هو إن الفعالية السمية (paracetamol) تكمن في التأثير المعنوي لهذا العقار على طبيعة المادة النووية لتلك الخلايا . في حين أشار (12) إلى اعتبار (paracetamol) من المسكنات الرئيسية والشائعة الاستعمال في الحياة اليومية من قبل المرضى كمواد خافضة للحرارة ومسكنة للألام وعلى الرغم من ذلك فإنها سجلت كسبب رئيسي لحدوث ما يسمى بالموت المحوري أو المركزي لخلايا الكبد (central lobular hepatic necrosis) الذي يعتبر الآن من الأسباب الرئيسية لحدوث العجز الكبدي (hepatic- failure) . إما بالنسبة للنسيج الكبدي للمجموعة المعاملة لمدة (45) يوم فلو حظ حدوث نزف في النسيج الكبدي (صوره 5)، وإن ذلك يتفق مع ما أشار إليه (9) في

دراسته إلى إن (Acetaminophen) يسبب حدوث تلف الكبد (liver damage) بعد استخدام لمدة طويلة ، خصوصا في الفئران التي تراوحت أعمارها بين (25-22) شهر، ورافق ذلك حدوث التلف الكلوي (renal damage) . من جانب آخر أشار (13) في دراسة لبيان تأثير استخدام جرعات عالية من (acetaminophen) في الجرذان إلى إن إعطاء جرعة مقدارها (1غم/كغم) من وزن الجسم كان سببا رئيسيا لحدوث التسمم الكبدي والذي رافقه حدوث زيادة في وزن الغدة الكظرية نتيجة لحدوث إجهاد في عمل الكبد . وبنفس الاتجاه أشار (14) إلى إن الجرعة العالية من الباراسيتيمول والتي عوملت بها الجرذان لفترة طويلة سببت حدوث التخرر الكبدي (central lobular hepatic necrosis) كما أوضحته المقاطع النسيجية ، والتي صاحبته زيادة واضحة في وزن الغدة الأدرنالية نتيجة لحدوث ضغط عليها ، ولوحظ إن هذا التخرر يمكن معالجته بشكل تدريجي من خلال استخدام مادة خاصة أطلق عليها تسمية (Liv.52) .

الاستنتاجات :

اتضح من الدراسة الحالية إن التعاملات طويلة الأمد بعقار الباراسيتيمول يسبب حدوث أضرار نسيجية خاصة في نسيج الكبد حتى وإن كان ضمن الجرعات الطبية الموصى بها .

التوصيات :

1. الحد من استخدام هذا العقار بدون وصفة طبية وذلك باعتباره من الأدوية التي يمكن الحصول عليها بشكل سهل ومباشر من قبل الأشخاص من جميع الصيدليات العامة .
2. إجراء دراسة لبيان مدى تأثير هذا العقار على أنسجة الجسم المختلفة (الكلية و الكبد) في حالة إعطاء لفترة زمنية محددة و لكن بجرع مختلفة .
3. إجراء استبيان للأشخاص الذين يعانون من أمراض الكبد بشكل عام لبيان مدى تناولهم لهذا العقار ، و مدى ارتباط ذلك بطبيعة تلك الأمراض .

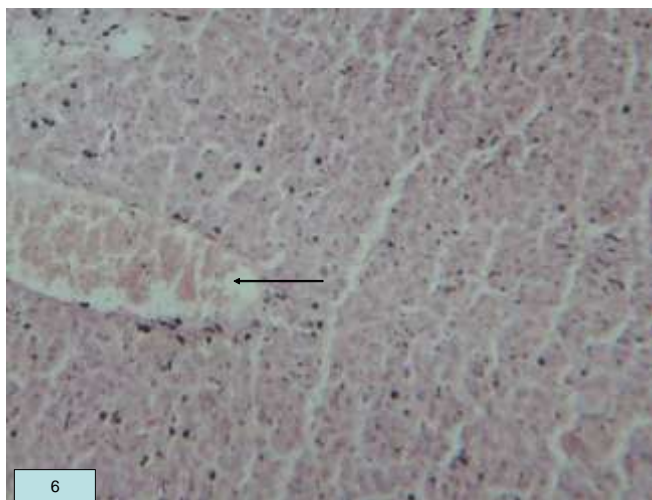
المصادر العربية :

1. شلبي ، مصطفى عباس . (1996) . علم الأدوية والمواد البيطرية ، دار الكتب الوطنية ، جامعة عمر المختار . البيضاء .

References :

- 1.Bennett,D(1994): Principles of Anesthesia and Analgesia . 2nd . Department of Agriculture . U . S . 1 – 7 .
- 2- Daly , F.F, Fountain , j.s. Murray ,L.S., Graudins ,A. Buckley , NA. (2008) : Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and Newzealand explanation and elaboration , Aconsensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information center.
- 3.Garbulli , FR and Bashasha ,JA. (2008) : Hazard of paracetamol Addiction on cell Division , Garyounis university , Journal of science and Its Application ,vol .2.No 1.
- 4- Myers ,P.R.; Espinosa , C.S.; parr , T.;Jones , G.S. and Dewey ,T.A.. (2008) : Classification of Mus Musculus , The Animal Diversity web , University of Michigan Museum of Zoology .
- 5.Presnell, J. K. and SCHREIBMAN , M.P. (1997) : Animal tissue Technique ,FIFth Edition ,The Johns Hopkins University press Baltimore and London .
- 6-Aldenborg ,F;Lindgren ,A. and Olsson ,R. (1997): paracetamol.Induced cholestattic and granulomatous Liver injuries,J. inter. Med:241.
- 7.Lister ,C.F. and Mcleana ,E.M.(1997): Inhibition of DNA synthesis by paracetamol indifferent tissues of the rat in vivo , Journal of Toxicology ISSN , vol . 116. N1.3.
- 8.Khashab, M.I; Tector ,AJ ;KWO.Py.(2007): Epideriology of acute Liver failure , curr Gastroenterol Repq.(3)
- 9.William ,P.B.;Kevin .P.K. and Myron ,W.(1986) : The development of paracetamol – induced nephrototoxicity in Male fischer 344 rats of different ages . Department of pathology school of Medicine ,universityof Maryland at Baltimor .
- 10.Bray ,Gp (1996) : Liver failure induced by paracetamol , editorial. HKMVOL .2. No.4. December .
- 11.Harrison , D.J; Simpson ,K.J (1999) : Liver death and regeneration in paracetamol , Department of pathology , university of Edinburgh .

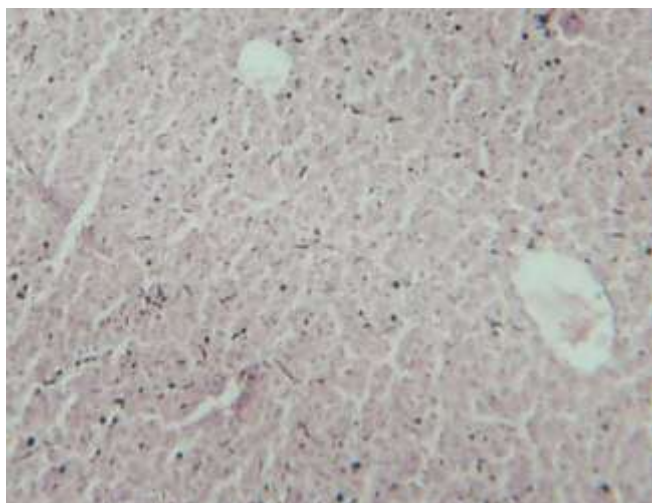
- 12.Mujumdar ,S.M. and Kulkarni ,R.D.(1977) : paracetamol _ induced Hepatotoxicity , Department of pharmacology , Medical College , Pune, India .
- 13.Dart , R.C. and Bailey , E (2007) : Does therapeutic use of acetaminophen cause acute Liver failure, pharmacotherapy .
14. Brewer, D.B. and Heath ,D.J. (1975) : paracetamol Hepatotoxicity ,The Indian practitioner , November , 479 .



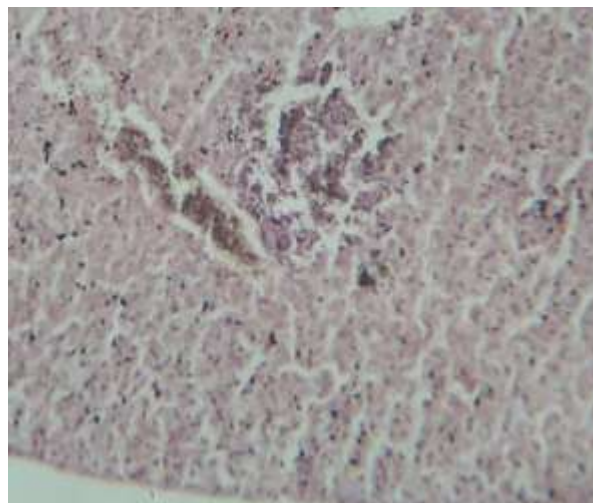
صورة رقم (2) الكبد (ملاحظة احتقان الأوعية الدموية)
(H&E,400X) المجموعة العلاجية الثانية



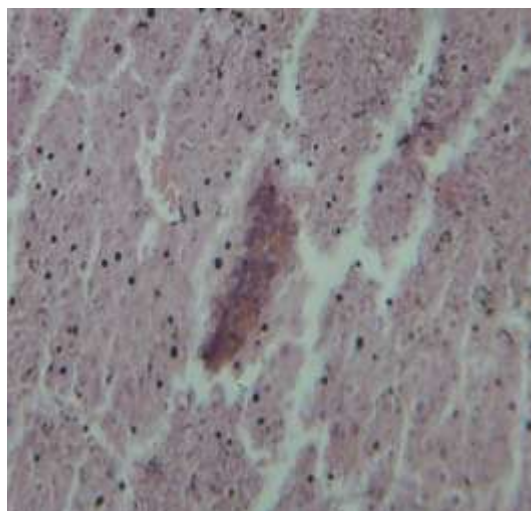
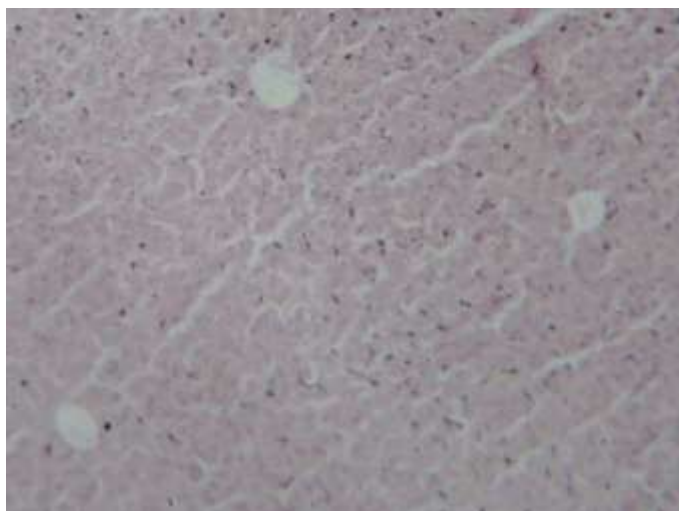
صورة رقم (1) الكبد (ملاحظة كبر حجم الخلايا الكبدية مع اختفاء الجيبانيات)
(H&E,400X) المجموعة العلاجية الأولى



صورة رقم (4) الكبد (ملاحظة التخرق في بعض الخلايا الكبدية)
(H&E,400X) المجموعة العلاجية الثانية



صورة رقم (3) الكبد (ملاحظة بكرة لتجمع الخلايا الالتهابية حول الوريد المركزي)
(H&E,400X) المجموعة العلاجية الثانية



صورة رقم (5) الكبد (ملاحظة وجود مناطق النزف في النسيج الكبدي صورة رقم (6) الكبد الطبيعي (H&E.400X)
(H&E,400X) المجموعة العلاجية الثالثة