



الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

قسم التشريح

ماجستير اختصاص علم النسيج

البيطرية

" التغيرات النسيجية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول على نسيج الكبد والكلى عند الأرانب "

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية

اختصاص (علم النسيج البيطرية)

إعداد طائب الدراسات العليا:

ط . ب . ياسر محمد حسان

المشرف المشارك:

أ.د. أحمد حمدي مقرش

أستاذ التشريح المرضي - قسم التشريح المرضي - كلية

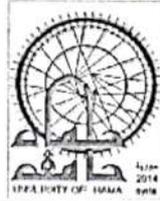
الطب البيطري - جامعة حماة

الإشراف العلمي:

أ.د. موفق جنيد

أستاذ علم الجنين والنسج - قسم التشريح - كلية

الطب البيطري - جامعة حماة



هاتف : ٢٥١٠١٨٠ - ٢٥١٠١٨١ ٢٥١٠١٨١ - فاكس : ٠٠٩٦٣٣٣٢٥١٠٥١٤ - بريد الكتروني : vet-med@net.sy

التصنيف :

الرقم :

الموضوع :

التاريخ :

قرار لجنة الحكم والمناقشة

استناداً إلى قرار مجلس الشؤون العلمية بجامعة حماه رقم (٤٠٢) المتخذ بالجلسة رقم (٢٤) للعام الدراسي ٢٠٢١ - ٢٠٢٢ المنعقدة بتاريخ ٣/ صفر ١٤٤٤ هـ الموافق ٣٠ / ٨ / ٢٠٢٢ القاضي بتشكيل لجنة والمناقشة لرسالة الماجستير للطالب ياسر حسان بعنوان :

" التغيرات النسيجية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول على نسيج الكبد والكلى عند الأرناب "

ويعد عرض الرسالة وسردها ومناقشتها ،اجتمعت لجنة الحكم والمناقشة بتاريخ ١٠ / ١٠ / ٢٠٢٢ وبعد المداولة قررت اللجنة ترشيح طالب الدراسات العليا ياسر حسان لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية اختصاص (النسيج البيطرية) بتقدير عام (جيد جداً) وبدرجة (٨١.٥٣) .

وتوصي اللجنة بصرف تكاليف طباعة الأطروحة على نفقة الجامعة نظراً للجهد الذي بذله الطالب والتكاليف التي تكبدها إضافة إلى تناوله موضوعاً حساساً من الناحية الاقتصادية في القطر .

التوقيع

أعضاء اللجنة :

د. مـوفق جـنيـد

اختصاص علم النسيج والجنين
كلية الطب البيطري - جامعة حماه

د. طـلـة قـنـبـر

اختصاص علم الأدوية والعقاقير
كلية الطب البيطري - جامعة حماه

د. وإصـف الوـسـوف

اختصاص التشريح المرضي
كلية الطب البيطري - جامعة حماه

ﺗﺼﺮﯨﺢ

أُصِرْﺢُ بِأَنَّ ﻫﺬﺍ ﺍﻟﺒﺤﺚ ﺍﻟﻤُﻮﺳُﻮﻡ ﺑﻌﻨﻮﺍﻥ:

" ﺍﻟﺘﻐﯩﺮﺍﺕ ﺍﻟﻨﺴﯩﺠﯩﺔ ﺍﻟﻤﺮﺍﻗﻘﺔ ﻻﺳﺘﺨﺪﺍﻡ ﺟﺮﻋﺎﺕ ﺯﺍﺋﺪﺓ ﻣﻦ ﺍﻟﺘﺮﺍﻣﺪﻭﻝ ﻋﻠﻰ ﻧﺴﯩﺠ
ﺍﻟﻜﺒﺪ ﻭﺍﻟﻜﻠﻰ ﻋﻨﺪ ﺍﻻﺭﺍﻧﺐ "

ﻟﻢ ﻳﺴﺒﻖ ﻟﻪ ﺃﻥ ﺣﺼﻞ ﻋﻠﻰ ﺃﻳﺔ ﺷﻬﺎﺩﺓ ﻓﻰ ﻛﻠﯩﺔ ﺃﺧﺮﻯ ، ﻭ ﻻ ﻫﻮ ﻣﻘﺪﻡ ﺣﺎﻟﯩﺂ ﻟﻠﺤﺼﻮﻝ
ﻋﻠﻰ ﺷﻬﺎﺩﺓ ﺃﺧﺮﻯ .

ﺍﻟﺘﺎﺭﯨﺦ: 2022/8/7

ﺍﻟﻤُﺮﺷَّﺢ : ﻳﺎﺳﺮ ﻣﺤﻤﺪ ﺣﺴﺎﻥ

Declaration

It is Hereby Declared that this Work Under Title:

**" Histological Changes Associated with Using Overdoes of
Tramadol in Liver and Kidney Tissues of Rabbits "**

Has Not Already Been Accepted for any Degree, Nor is Being
Submitted Concurrently for any Other Degree.

Date: 7/8/2022

Candidate: Yasser Mohammad Hassan

شهادة

أشهدُ بأنَّ هذا العملَ الموصوفَ في هذه الرسالة: هو نتيجة بحث قام به المرشَّح الطَّبيب البيطريَّ ياسر محمد حسان ؛ لنيل درجة الماجستير في العلوم الطَّبيَّة البيطريَّة بإشراف الأستاذ الدكتور: موفق شريف جنيد الأستاذ في علم الجنين والنسج في قسم التَّشريح الوصفي في كليَّة الطبِّ البيطريِّ في جامعة حماة ، وبمشاركة الأستاذ الدكتور: أحمد حمدي مقرش الأستاذ في علم التَّشريح المرَضِيِّ في قسم التَّشريح المرَضِيِّ في كليَّة الطبِّ البيطريِّ في جامعة حماة.

وأُيُّ رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع مُوثَّق في النَّصِّ .

المُرشَّح	المشرف العلمي	المشرف المشارك
د. ياسر محمد حسان	أ.د. موفق شريف جنيد	أ.د. أحمد حمدي مقرش

التاريخ: 2022/8/7

Certificate

It is Hereby Certified that the Work Described in this Thesis is the Result of the Author' s Own Investigation Vet Yasser Mohammad Hassan , Under the Supervision of Professor Dr . Muofak . SH . Junaid in the Department of Anatomy , Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama , and Professor Dr . Ahmad . H. Mokresh in the Department of Pathology , Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama .

Candidate

Vet.Yasser Mohammad Hassan

Under the Supervision

Prof.Dr.Muofak.SH.Junaid

Prof.Dr.Ahmad.H. Mokresh

Date: 7/8/2022

الإهداء

أول من يُشكر ويُحمد آناء الليل وأطراف النهار ، هو العلي القهار بالأول والآخر والظاهر والباطن ، الذي أغرقتنا بنعمه التي لا تعد ولا تحصى ، وأغدق علينا برزقه الذي لا يفنى ، وأناست دروبنا له الحمد والثناء العظيم ، والذي أعم علينا إذ أرسل فينا عبده ومرسوله " محمد ابن عبد الله " عليه أنركى الصلوات ، وأظهر التسليم أرسله بقرآنه المبين ، فعلمنا ما لم نعلم ، وحثنا على طلب العلم أينما وجد .

لله الحمد كله ، والشكر كله أن وفقني وأهمني الصبر على المشاق التي واجهتها لإنجاز هذا العمل المتواضع .

إلى من شرفني بحمل اسمه ، والذي رحمه الله إلى من تشقت يداه في سبيل مرعائتي ، ومن بذل الغالي ، والنفيس في سبيل وصولي لدرجة علمية عالية ، ومرحل قبل أن يرى ثمرة غرسه .

" أبي رحمه الله "

إلى من ساندتني في صلاتها ودعائها إلى من سهرت الليالي تير دربي إلى من شاركتني أفراحي وأحزاني إلى نبغ العطف والحنان وأجمل أبتسامه في حياتي ، وأروع إمراة في الوجود .

" أمي الغالية حفظها الله "

إلى من كان سندي وعضدي حفظك الله ومرعاك أنرف لك الإهداء حبا ومرفعة وكرامة .

" الدكتور يحيى حسان "

إلى أستاذي الفاضلان اللذان تشرفت بإشرافهما على هذا البحث ، وكانت لملاحظتهما القيمة وتوجيهاتهما السديدة وأخلاقهما الطيبة ومعاملتهما الكريمة الأثر الكبير في وصول البحث إلى هذه الصورة فلهما عظيم شكري وتقديري وجزاهما الله عني خير الجزاء .

" أ.د. موفق جنيد _ أ.د. أحمد حمدي مقرش "

وشكري موصول إلى إدارة جامعة حماة متمثلة برئيسها الأستاذ الدكتور عبد الرزاق السالم وإدارة كلية الطب البيطري متمثلة بعميدها الأستاذ الدكتور سامر إبراهيم ونائبه لما قدموه من مساعدة لإنجاز هذا البحث .

وإنه لمن دواعي الشرف ، والسروور ، أن يتفضل بمناقشة رسالتي الدكتورة طلة قنبر ، والدكتور واصف الوسوف ، فبارك الله فيهما وأجزل لهما المثوبة والعطاء .

أمراكم بسمتي . . . وأمرى جمال الأيام فيكم . . . إشتتلكم .

إخوتي " د. حسان - د. حسين - مصطفى - محمود - خليل - إبراهيم - هاني - فؤاد - مالك "

إلى الحبة التي لا تنضب . . والخير بلا حدود . . إلى من شاركهم كل حياتي . . أنتن زهرات وجودي . . تمدنه بعقب أبدي . .
. . أتما جوهراتي الثمينة وكنزي الغالي .

أخواتي " مرفت - أميرة "

إلى من ساندتي خلال مسيرتي هذه ، وأسدت لي النصيحة والمشورة ، وخطت معي الخطوات ويسرت لي الصعاب ، ووقويتني ما
كان ليحدث لولا تشجيعها المستمر لي .

" د. دعاء الكردي "

إلى الذي ظفرت به هدية من الله أخ فعرف معنى الأخوة أقدم شكري ، وامتناني له ، وأسأل الله أن يحفظه بحفظه .

" د. باسل حسن الشيخ "

إلى من في أفلاك صداقتكم تدوم فرحتي . . وعلى عتبات نبلكم يقف وفائي . . أحبكم .

أحبابي " نور الدين الحاجي - محمود المطر - ياسين الياسين - عبد القادر العاني - باسل كميان - نذير الأحمد - إبراهيم حنظل

عمران الشبلي - نشوان السويحة - مبارك السعد - عبد وإسماعيل - أحمد رحاوي - عدي المصيطف - محمد عبد الرحمن

عاصم باكير - عبد الرحمن السالم - محمد حمودة - خالد مرستم - وليد المحمد - سعيد الحسين "

إلى كل هؤلاء أهديهم هذا العمل المتواضع ؛ سائلاً الله العلي القدير أن يتفعلنا به ، ويمدنا بتوقيفه

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع	الفصل
1	مخلص البحث	
2	مخلص البحث باللغة العربية	
4	المقدمة وأهداف البحث	الفصل الأول
5	المقدمة	1-1
8	أهداف البحث	2-1
9	الدراسة المرجعية	الفصل الثاني
10	الأفيونات	1-2
11	المستقبلات الأفيونية	2-2
12	الترامادول	3-2
13	الاستخدامات العلاجية	4-2
15	آلية العمل	5-2
15	استقلاب الترامادول	6-2
18	الإطراح	7-2
18	توافر الترامادول الدوائي	8-2
19	الآثار الجانبية	9-2

22	الآثار الاجتماعية للترامادول	10-2
23	تأثير الترامادول على المعايير البيوكيميائية	11-2
23	أنزيم ناقلة أمين الألانين	1-11-2
24	أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات	2-11-2
24	الكرياتينين	3-11-2
27	الجوانب النسيجية	12-2
27	الكبد	1-12-2
28	الكلى	2-12-2
29	التأثيرات الجانبية للترامادول على الأنسجة	13-2
35	المواد وطرائق العمل	الفصل الثالث
36	حيوانات التجربة	1-3
36	المواد المستخدمة في اجراء التجربة	2-3
37	تصميم التجربة	3-3
38	جمع عينات الدم	4-3
39	الإختبارات البيوكيميائية التي تم اجراؤها	5-3
39	تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم	1-5-3
39	تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم	2-5-3

40	تقدير مستوى الكرياتينين في بلازما الدم	3-5-3
40	دراسة الأعراض الإكلينيكية	6-3
40	دراسة التغيرات التشريحية المرضية	7-3
41	التحليل الإحصائي	8-3
42	النتائج	الفصل الرابع
43	دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	1-1-4
46	دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	2-1-4
49	دراسة قيم مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	3-1-4
52	دراسة الأعراض الإكلينيكية لدى مجموعات التجربة	2-4
55	دراسة التغيرات التشريحية المرضية	3-4
55	دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية	1-3-4
59	دراسة التغيرات التشريحية المرضية المجهرية	2-3-4
66	المناقشة	الفصل الخامس
67	تأثير عقار الترامادول على مستوى الأنزيمات ناقلة (الألانين - الأسبارتات) في بلازما دم الأرانب	1-1-5
69	تأثير عقار الترامادول على مستوى الكرياتينين في بلازما دم الأرانب	2-1-5
71	الأعراض الإكلينيكية	2-5
71	التغيرات التشريحية المرضية	3-5
71	التغيرات المجهرية	1-3-5

77	الاستنتاجات	الفصل السادس
78	الاستنتاجات	1-6
79	التوصيات	الفصل السابع
80	المقترحات و التوصيات	1-7
81	المراجع	الفصل الثامن
82	المراجع الأجنبية	1-8
104	ملخص البحث باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول

الصفحة	الموضوع	الرقم
43	تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين	1
46	تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات	2
49	تأثير عقار الترامادول في مستوى الكرياتينين	3

قائمة المخططات البيانية

الصفحة	الموضوع	الرقم
45	تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين	1
48	تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات	2
51	تأثير عقار الترامادول في مستوى الكرياتينين	3

جدول المصطلحات و المختصرات

المختصرات	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
ALT	Alanine aminotransferase	ناقلَةُ أمين الأَلائين
AST	Aspartate aminotransferase	ناقلَةُ أمين الأَسبارتات
–	Creatinine	الكرياتينين
–	Cloudy swelling	التورم غيمي
–	Hydropic degeneration	التتكس المائي
–	Vaculation degeneration	التتكس الفجوي
–	fatty degeneration	التتكس الدهني
CNS	Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
NMDA	N-methyl-D-aspartate	ن-ميثيل-د-حمض الاسبارتيك
NA	Noradrenaline	نورأدرينالين
5-HT	Serotonin	سيروتونين
GABA	Gamma-aminobutyric acid	حمض غاما أمينوبوتيريك

NAS	Neonatal Abstinence Syndrome	متلازمة الامتناع الوليدي
NOWS	Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome	متلازمة انسحاب شباته الافيون
–	Space Disse	فراغ ديس
–	Mild	معتدل
MDA	Malon di aldehyde	مالون دي أدهيد
LDH	Lactate dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
ROS	Reactive Oxygen Species	مركبات الاكسجين التفاعلية
DNA	Deoxyribo Nucleic acid	الحمض النووي الريبوزي منقوص الاكسجين
FAs	Fatty acid Synthase	أنزيم الحمض الدهني
ER	Endoplasmic Reticulum	الشبكة الهيولية الداخلية
ATP	Adenosine triphosphate	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
–	Hypoxia	نقص الاكسجة
–	Necrosis	النخر الخلوي
–	Mikrotom	مشراح
–	Spectrophotometer	المطياف الضوئي

جدول الصور والأشكال

الصفحة	الموضوع	الرقم
11	نبات الخشخاش	1
12	الصيغة الكيميائية للترامادول	2
17	مستقلبات الترامادول	3
36	عقار الترامادول	4
38	سحب عينات الدم	5
38	سحب عينات الدم	6
52	خمول حيوانات التجربة بعد حقن عقار الترامادول	7
52	نزف في الفم بعد قطع أحد أرناب التجربة لسانه بعد حقن عقار الترامادول	8
53	نوبة تشنج و كرز يلاحظ رفع الحيوان رأسه للأعلى	9
54	سقوط الحيوان المفاجئ بعد نوبة التشنج	10
54	كسر في إحدى قوائم حيوان التجربة	11
55	صورة عيانية لكبد أرناب مجموعة الشاهد	12
55	صورة عيانية لكلى أرناب مجموعة الشاهد	13
56	صورة عيانية لكبد أرناب المجموعة الثانية	14
56	صورة عيانية لكلى أرناب المجموعة الثانية	15
57	صورة عيانية لكبد أرناب المجموعة الثالثة	16
57	صورة عيانية لكلى أرناب المجموعة الثالثة	17
58	صورة عيانية لكبد أرناب المجموعة الرابعة	18
58	صورة عيانية لكلى أرناب المجموعة الرابعة	19
59	صورة مجهرية لكبد أرناب مجموعة الشاهد	20
59	صورة مجهرية لكلى أرناب مجموعة الشاهد	21
60	صورة مجهرية لكبد أرناب المجموعة الثانية	22
61	صورة مجهرية لكلى أرناب المجموعة الثانية	23
62	صورة مجهرية لكبد أرناب المجموعة الثالثة	24
63	صورة مجهرية لكلى أرناب المجموعة الثالثة	25
64	صورة مجهرية لكبد أرناب المجموعة الرابعة	26
65	صورة مجهرية لكلى أرناب المجموعة الرابعة	27

مُلخَص البَحْث :

Abstract :

مُلخَص البَحْث:

المُلخَص باللغة العربية:

أجري البحث على (24) أرنباً ذكراً، يتراوح عمرها ما بين (4-6) شهور، يتراوح وزنها وسطياً ما بين (800-1200) غ، تم الحصول عليها من الأسواق المحلية بمحافظة حماة، من أجل دراسة التغيرات النسيجية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول على نسيج الكبد و الكلى عند الأرانب .

وُضعت حيوانات التجربة في حظيرة وحدة أبحاث كلية الطب البيطري لمدة (15) يوماً لكي تتأقلم، ثم قُسمت عشوائياً إلى (4) مجموعات حيث ضُمَّت كل مجموعة (6) أرانب .

المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد) أُعطيت غذاء متوازن فقط وتُركت حتى نهاية فترة التجربة (28 يوماً)، في حين أُعطيت **المجموعة الثانية** عقار الترامادول حقناً بالعضل بجرعة (40) ملغ/كغ يومياً حتى نهاية فترة التجربة، بينما أُعطيت **المجموعة الثالثة** عقار الترامادول حقناً بالعضل بجرعة (50) ملغ/كغ يومياً حتى نهاية فترة التجربة، أما **المجموعة الرابعة** حُقنت بعقار الترامادول عضلياً بجرعة (60) ملغ/كغ يومياً طيلة فترة التجربة .

جُمعت عينات الدّم مرتين من مجموعات التجربة، فالعينة الأولى جُمعت بعد نهاية اليوم الأول والعينة الثانية جُمعت في نهاية التجربة (28) يوماً، تم معايرة مستويات نشاط الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين Alanine aminotransferase (ALT) بالإضافة إلى ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate aminotransferase (AST)، وتم قياس مستوى الكرياتينين (Creatinine)

سُجّلت التغيرات المرضية العيانية التي طرأت على نسيج الكبد و الكلى لدى الأرانب، ومن ثم أخذت عينات نسيجية من هذه الأكبَاد و الكلى في اليوم الأخير من التجربة، وضعت في الفورمالين المتعادل (10%) ثم أخضعت العينات للإدماج بالشمع، وحضرت مقاطع نسيجية بسماكة (4 _ 6) ميكرون وصبغت المقاطع النسيجية بالهيماتوكسلين و الإيوزين لدراسة التغيرات النسيجية الناتجة .

أظهرت نتائج الدراسة وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) في مستويات كل من ناقلة أمين الألانين (ALT) ، ناقلة أمين الأسبارتات (AST) ، الكرياتينين (Creatinine) لدى المجموعة الثانية و المجموعة الثالثة و المجموعة الرابعة، بينما لم تشر نتائج المجموعة الأولى (الشاهد) إلى عدم وجود فروقات معنوية .

بالنسبة للتغيرات العيانية لم تُلاحظ أي تغييرات مرضية عيانية في الكبد و الكلى لدى أرناب مجموعة الشاهد، بينما لوحظ حدوث احتقان و بهتان في لون الكبد في بقية المجموعات، و شوهدت بؤر نخرية منتشرة في كلى أرناب المجموعة الرابعة .

أظهرت المقاطع النسيجية للكبد وجود تغلظ في الأنوية وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تورم غيمي Cloudy swelling، وكذلك توسع في الحبيبات الكبدية في كبد أرناب المجموعة الثانية توسع و احتقان في الوريد البابي، ولوحظ أيضاً توسع في الأفتية الصفراوية ، وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ، وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس المائي Hydropic degeneration في الخلايا الكبدية في كبد أرناب المجموعة الثالثة، احتقان بسيط في الوريد المركزي وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ في الأنوية و نخر في خلايا الكبد، وكذلك تغيرات تنكسية تتراوح ما بين التنكس المائي Hydropic degeneration والتكس الدهني Fatty degeneration في الخلايا الكبدية لأرناب المجموعة الرابعة .

تمثلت التغيرات في نسيج الكلية بحدوث تنكس مائي في الانابيب الكلوية و ضمور في الكبيبة الكلوية لدى أرناب المجموعة الثانية، وكذلك حدوث تنكس مائي ونخر الانابيب الكلوية وضمور في الكبيبة الكلوية في كلى أرناب المجموعة الثالثة ، بالنسبة لأرناب المجموعة الرابعة لوحظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية وكذلك ارتشاح خلوي حول الكبيبة الكلوية تجلّى الارتشاح الخلوي بوجود اللمفاويات وأظهرت تغلظ في الأنوية و نخر في الانابيب الكلوية، و كذلك نرف .

الكلمات المفتاحية : الترامادول ، الأرناب ، الكبد ، الكلى ، التغيرات العيانية ، التغيرات التشريحية المرضية .

الفصل الأول :
المقدمة وأهداف البحث :

Chapter one :
Introduction and Objectives
of Research:

1-1- المقدمة Introduction:

يستخدم عقار الترامادول في سوريا وجميع أنحاء العالم، وهو مُدرج ضمن العديد من الوصفات الطبية في الطب البيطري والبشري لعلاج الألام المتوسطة و الحادة على حدٍ سواء، لكن يتم إساءة استخدامه بشكل كبير وينجم عن هذه الإساءة في الاستخدام بعض الآثار الجانبية وردود الفعل السلبية، ومنه جاءت هذه الدراسة لتسلط الضوء على عقار الترامادول ذو الاستخدام الطبي الواسع في المجالات الطبية و معرفة التغيرات النسيجية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول على نسيج الكبد والكلى عند الأرناب .

ويعرف الترامادول بأنه مُسكن أفيوني اصطناعي مركزي يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد (Nossaman et al., 2010) ، تتراوح كفاءته و قوته بين المواد الأفيونية الضعيفة والمورفين (Miranda, 1988) ، الترامادول يثبط امتصاص النورأدرينالين و السيروتونين، مما يساهم بشكل كبير في تأثيره المسكن للألم عن طريق منع الإشارات المسببة للألم على مستوى العمود الفقري (Dayer et al., 1997) .

الأفيونات هي مصطلح مستخدم على نطاق واسع لوصف جميع المركبات التي تعمل على المستقبلات الأفيونية (Trescot et al., 2008) ، المواد الأفيونية هي أقوى مسكنات الألم واستخدامها مناسب لعلاج الألم متوسط الشدة الى الحاد (5_10 نقطة شدة ألم) بهدف السيطرة على الاعراض وتحسين نوعية الحياة (Huang and Mallet, 2013) .

تعتبر المواد الأفيونية من أكثر المسكنات فعالية، وتعتبر العلاج المناسب للألام المتوسطة و الحادة السرطانية وغير السرطانية (Collet, 2001) ، كما تعتبر خط الدفاع الأول في المستشفيات للمرضى الذين يعانون من آلام معتدلة الى شديدة (Holden et al., 2005) .

تشمل **المواد الأفيونية** كل من : المورفين و الترامادول و الفنتانيل و البوبرينورفين و الميثادون و الأوكسيكودون و الكوديين (**Klepstad et al., 2011**) ، الترامادول متوفر في أوروبا منذ عام (1977) وفي الولايات المتحدة منذ عام (1995) لعلاج متلازمات الألم التي لا يمكن علاجها في السابق إلا لمثيلاتها الأفيونية (**Moore et al., 1999**) .

استخدام الترامادول سريراً للتخفيف من الآلام الخفيفة إلى المتوسطة في الطب البشري والبيطري (**Pypendop and Ilkiw, 2008**) ، يستخدم الترامادول أثناء الجراحة في التخدير البيطري لأنه يقلل بشكل كبير من كميات مواد التخدير الاستنشاقية، والمواد الأفيونية (**Seddighi et al., 2009**) ، كما أن للترامادول تطبيقات على نطاق واسع لتسكين الألم ما بعد الجراحة وكذلك في حالات الألم المزمن عند الحيوانات بما في ذلك الارانب (**Saleem et al., 2014**) .

لقيت المعالجة بالترامادول قبولاً واسعاً النطاق في الطب البشري منذ تطبيقه لأول مرة في ألمانيا عام (1977) والذي يعرف بأنه خليط اصطناعي نظير للكوديين (**Scott and Perry, 2000**) ، على الرغم من أن الترامادول يعتبر عقاراً آمناً خالياً من العديد من الآثار الضارة الخطيرة للمواد الأفيونية التقليدية ومع ذلك في الآونة الأخيرة تم الإشارة بشكل متزايد عن تعاطي الترامادول والادمان عليه وكذلك حصول وفيات بسبب سميته (**Tjaderborn et al., 2007**) ، للترامادول آليتان متميزتان للعمل التأزري وإن فعاليته المسكنة تعزى إلى جزئية تقارب المستقبلات ميو الأفيونية وتثبيته للنورأدرينالين وإعادة إمتصاص السيروتونين (**Shadnia et al., 2008**)

يمتص الترامادول بسرعة عن طريق الفم، ويتم الكشف عن ذروة تركيزه بعد (2-3) ساعات من الجرعة الفموية ويتوزع بشكل واسع في الأنسجة ويتم طرح (30%) من الدواء من خلال الكلى عن

طريق البول بدون تغيير و(60%) يطرح كمستقلبات حيث يسفر التحول البيولوجي عن مستقلبات غير نشطة تطرح عن طريق الكلى (lee et al., 1993) ، نصف العمر الحيوي للترامادول هو(5- 6) ساعات، يتم استقلابه في الكبد عن طريق نزع الميثيل تليها اقتران مع حمض الجلوكورونيك والكبريتات المستقلب النشط منه هو (O-desmethyltramadol) الذي يظهر تقارباً أعلى للمستقلبات الأفيونية وله تأثير أقوى بالضعف من قوة تسكين الدواء الأم (Khandave et al., 2010) .

قد يكون للمستقلب نشاط أعلى وسمية أكثر من الدواء الأصلي كما إن مستقلبات الدواء التي تطرح عن طريق الكلية قد تسبب أضراراً خلوية تؤدي إلى اختلال وظائف الكلى (Singhal et al., 1998) ، يرتبط الدواء من الناحية الهيكلية بالكوديين والمورفين ولكنه أقل فعالية من الكوديين بـ 10مرات وأقل فعالية من المورفين بـ (6000) مرة (Lavasani et al., 2013) كما يتوافر الترامادول على شكل قطرات وكبسولات وتركيبات للاستخدام الفموي، كما يمكنه تناوله عن طريق الفم أو العضل أو عن طريق الوريد (Sunshine , 1994) .

يسبب الترامادول الإكتئاب النفسي والإدمان الجسدي مماثل لتلك التي تسببها الأفيونات الأخرى لكن فعاليته يمكن تحسينها عن طريق مشاركته مع مسكن غير أفيوني (Lanier et al., 2010). يعد الإدمان على المسكنات الأفيونية مشكلة اجتماعية وإقتصادية وصحية متنامية ذات عواقب وخيمة محتملة موثقة بإرتفاع نسب الوفيات بسبب الجرعة الزائدة (Fields, 2011) .

الآثار الجانبية للترامادول بالمقارنة مع المواد الأفيونية الأخرى هي أقل من أي نوع آخر (Agrawal et al., 2009) ، حوالي (10%) من المرضى الذين يتناولون الترامادول تتطور الآثار الجانبية الشديدة غير مرغوب بها لديهم (Shi et al., 2010) .

في العقدين الماضيين إزداد الاستخدام الطبي للمواد الأفيونية بشكل كبير في الولايات المتحدة (Okie, 2010) ، كما حدث أيضاً إرتفاع مواز في الآثار الضارة المرتبطة بهذه الأفيونات مثل زيادة حالات الإسعاف بسبب تعطي الأفيونات وكذلك حصول وفيات بجرعات زائدة (Bohnert et al., 2011) .

الاستخدام المتكرر للترامادول يؤدي إلى تراكم المستقبلات السامة في الجسم مما يزيد خطر التفاعلات الدوائية، ويقلل من إطراح الترامادول وبالتالي زيادة قدرته السامة (De Decker et al., 2008)، في الوقت الراهن يعتبر الإدمان هو مشكلة متزايدة في العالم وعلى الرغم من كل الجهود المبذولة لمنع والسيطرة عليه فإنه لا يزال يمثل قضية صحية وعامة هائلة ومثل هذه المسكنات تعتبر أكثر شيوعاً ويتم إساءة استخدامها (Rafati et al., 2006).

1-2- أهداف البَحْث Objectives of Research :

❖ يهدف البحث هذا إلى :

1- دراسة التغييرات النسيجية على الكبد والكلى عند الأرناب بعد إعطاء جرعات مفرطة من الترامادول و مقارنة التغييرات النسيجية بين الجرعات المختلفة .

2 - دراسة تأثير الترامادول على تراكيز التحاليل البيوكيميائية لمعرفة مدى تأثر الكبد والكلى ندرس منها :

❖ أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)

❖ أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST)

❖ الكرياتينين (Creatinine)

الفصل الثاني :

الدراسة المرجعية :

Chapter Two :

Literature Review :

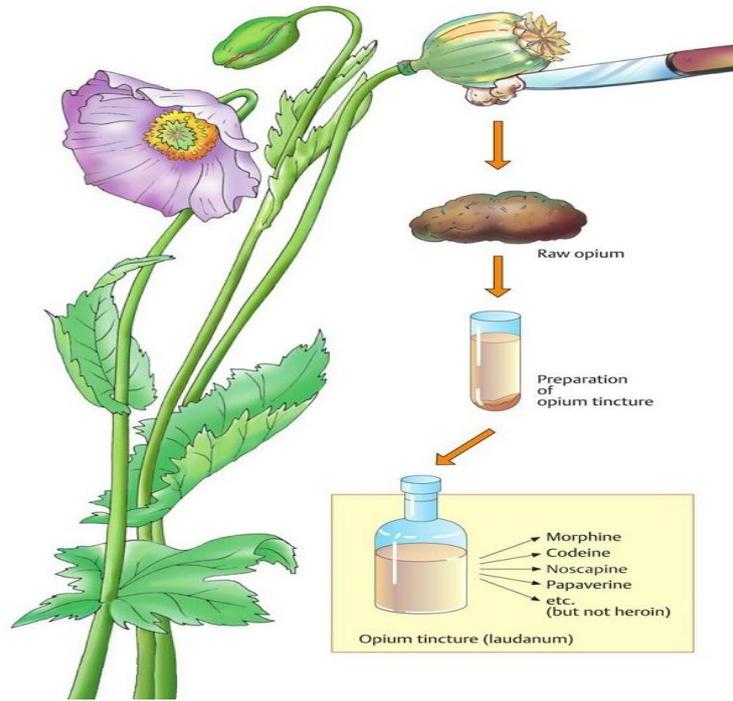
2-1 - الأفيونات Opioids :

الأفيونات مواد طبيعية أو تركيبية تسبب تأثيرات شبيهة بالمورفين، التي يحصل عليها من نبات الخشخاش الأفيوني، وتعمل جميع الأدوية من هذا الصنف على المستقبلات الأفيونية في (CNS) ، فتسبب تأثيرات محاكية لفعل النواقل العصبية الببتيدية داخلية المنشأ (الأندورفينات ، الإنكيفالينات ، الداينورفينات) على الرغم من أن الأفيونات تمتلك مجالاً واسعاً من التأثيرات فإن استعمالها الأول هو من أجل تخفيف الألم الشديد، والقلق المصاحب له، سواءً كان الألم الناجم عن الجراحة أو الأذية أو المرض كالسرطان (Finkel et al., 2009) .

الأفيونات لديها روابط داخلية خاصة بها وهي: (نوسيسبتين، إندومورفين ، إنكفالين، إندورفين، دينورفين) (Holden et al., 2005) ، تسمى هذه الروابط بالمواد الأفيونية الذاتية وهي جزيئات ببتيدية صغيرة تعمل كناقلات عصبية أو هرمونات عصبية أو وسائط عصبية (Koneru et al., 2009) .

تؤدي الأفيونات تأثيراتها من خلال تنشيط أنواع مختلفة من الناقلات العصبية مثل النورأدرينالين والدوبامين أو الأستيل كولين (Mansour et al., 1995) الأفيونات مصطلح مستخدم على نطاق واسع لوصف جميع المركبات التي تعمل على المستقبلات الأفيونية (Trescot et al., 2008) .

تشمل أنواع المركبات الأفيونية كل من : مقلدات قوية - مقلدات معتدلة - مقلدات جزئية ومعاكسات - مقلدات مختلطة - مسكنات أخرى (Finkel et al., 2009) .



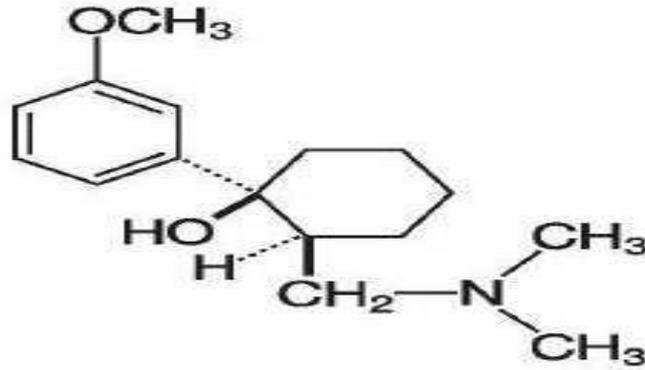
الشكل رقم (1): نبات الخشخاش (Lüllmann *et al.*, 2017)

2-2- المستقبلات الأفيونية Opioids Receptors:

تتداخل الأفيونات مع المستقبلات البروتينية في أغشية خلايا محددة في الجملة العصبية المركزية أو في النهايات العصبية المحيطية وفي السبيل الهضمي ومناطق تشريحية أخرى التأثيرات الرئيسية للأفيونات تتوسطها ثلاث عائلات من المستقبلات هي: ميو (μ) و كابا (κ) و دلتا (δ)، إن الخصائص المسكنة للأفيونات تتم عبر مستقبلات ميو (μ) وكذلك مستقبلات كابا (κ) المتواجدة في القرن الظهري للنخاع تساهم أيضاً، تعد المستقبلات الأفيونية الثلاث أعضاء في عائلة المستقبل المقترن مع البروتين (G)، وتثبط الأدينيل سيكلاز، تتشارك أيضاً من القنوات الشاردية فتزيد من تدفق أيونات البوتاسيوم بعد المشبك (فرط الأستقطاب) أو تنقص تدفق أيونات الكالسيوم قبل المشبك فيعيق إطلاق الناقل العصبي (Whalen *et al.*, 2018).

2-3- الترامادول Tramadol :

الترامادول هيدروكلوريد هو (2- [ثنائي ميثيل الأمين) ميثيل] - 1 - (3 ميثوكسي فينيل) أمينوسيكلوهيكسانول) يستخدم على نطاق واسع في تسكين آلام ما بعد الجراحة وكذلك الألم المزمن في الحيوانات بما في ذلك الأرانب (Saleem et al., 2014) ، الترامادول ناهض أفيوني صناعي يعمل مركزياً، يعمل كمنشط لإمتصاص السيروتونين و النورأدرينالين، آلية عمله المسكنة معقدة نوعاً ما، حيث يمارس الترامادول عمله عن طريق الارتباط بمستقبلات ميو (μ) الأفيونية ومع ذلك فإن تأثيره أقل من المورفين، يعتقد أن التأثير المسكن للترامادول والتأثيرات السريرية الأخرى تحدث عن طريق آليات أفيونية و غير أفيونية (Grond et al., 2004) .



الشكل رقم (2): الصيغة الكيميائية للترامادول (Rouini et al., 2008).

ظهر الترامادول في عام (1970) ولكن لم تتم الموافقة عليه من قبل إدارة الدواء و الغذاء

(FDA) إلا في عام(1995) حيث بدأ استخدامه لعلاج حالات الألم المتوسطة والشديدة

(El-Sayed et al., 2013) لكون الترامادول لديه فعالية تسكين أقل من الكوديين

والمورفين وفعالية مماثلة للبيثيديين أي مايقارب (10 - 20 %) من فعالية المورفين الأساسي

(Pang et al., 2003).

2-4- الاستخدامات العلاجية Therapeutic uses:

تكمّن تأثيرات الترامادول من خلال دوره الناهض للمستقبلات الأفيونية وكذلك من خلال دوره الحاصر لإمتصاص كل من السيروتونين و النورإدرينالين (Raffa et al., 1993)، إن زيادة مستوى السيروتونين و النورإدرينالين يحجب المنبهات الضارة عن طريق التأثير المباشر على مستقبلات العمود الفقري والتأثير المثبط يحصل عن طريق تنازلي يؤثر على أنظمة النورإدرينالين وهرمون السيروتونين لإنتاج تسكين بواسطة آليات غير الأفيونية (Grond et al., 2004).

إن تسكين الترامادول متعدد الوسائط ، يتم حصره جزئياً بواسطة النالوكسان ومضادات السيروتونين أو الناقل العصبي للنورإدرينالين (Raffa et al., 1992) ، وقد أظهرت الدراسات أن الترامادول فعال في إحتشاء عضلة القلب الحاد والذبحة الصدرية غير المستقرة (Manji et al., 1997).

قد تؤدي زيادة السيروتونين و النورإدرينالين أيضاً إلى تقليل السيتوكينات الالتهابية التي يطلقها الدماغ أثناء الاستجابة للإجهاد، علماً أن قلة السيتوكينات الالتهابية قد تبطئ التعافي والشفاء وتضعف الجهاز المناعي وبالتالي قد يكون للترامادول دور تأثير مضاد للالتهابات (Barkin, 2008) .

وقد يستخدم كعامل بديل في حالات هشاشة العظام (الزراعة العضوية) في المرضى الذين لديهم موانع لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو أولئك الذين لديهم ألم مقاوم للمسكنات الأخرى (Schnitzer , 2002) .

يستخدم الترامادول عادةً كخط علاجي أول في حالات آلام العضلات والعظام (et al., 2012) Stoops ، كما يتم استخدام الترامادول في علاج آلام السرطان في المراحل الأولى وآلام

العضلات والعظام المعتدلة إلى الشديدة والتهاب المفاصل و متلازمة تململ الساقين ومرض الخلايا العصبية الحركية و الإعتلال العصبي السكري والألم العصبي التالي للهريس و ألم العضلات الليفي المتقشي (فيبروميالجيا) (Harati et al., 2000) .

علاوة على ذلك يستخدم الترامادول سريراً لحالات تنظيم سرعة القذف والإضراب الجنسي الأكثر شيوعاً الذي يؤثر على (30% - 20) من الرجال البالغين (Eassa and Shazly, 2013) ، وكذلك يعتبر الترامادول فعال بعد عمليات جراحة البطن والعظام في الكلاب وجراحة الصدر عند القطط (Mastrocinque and Fantoni, 2003) .

على الرغم من أن الترامادول له تأثيرات مسكنة فعالة نسبياً إلا أن هنالك حاجة إلى معدل ضخ ترامادول أعلى من أجل تقليل كمية سيفوفلوران في الكلاب (Seddighi et al., 2009) يعتقد أن للترامادول بعض من أنواع (NMDA) (N-methyl-D-aspartate) الذي يعطي الترامادول تطبيقاً محتملاً في الإعتلال العصبي (في حالات آلام الاعصاب) (Lintz et al., 1998) .

يوفر الترامادول العديد من المزايا العلاجية وعادةً ما يعتبر مسكناً في الطب البيطري عند الخيول (Natalini and Robinson, 2000) ، على سبيل المثال، تمت دراسة تأثيرات الترامادول هيدروكلوريد الدوائية بعد الإعطاء الفموي عند الخيول، لم يلاحظ أي آثار ضارة بعد إعطاء ترامادول عن طريق الفم (2 ملغ/كغ) (Cox et al., 2010) .

كما وجدت في إحدى الدراسات التي تم فيها استخدام خمسة عشر من الأرناب الذكور إن إعطاء الترامادول بطريقة التسريب بجرعة (100ملغ/2مل) قد أدت التئام الجرح بسرعة وذلك بتشكيل النسيج الظهاري وإغلاق الجرح بسرعة أكبر كما إن إعطاء الترامادول يعمل بشكل أسرع في عملية شفاء الجروح الفموية في الارانب (Al-Mashhadane et al., 2019) .

2-5 - آلية العمل Mechanism of Action :

يعمل الترامادول وفق آليتين متميزتين ومتآزرتين حيث أظهر الترامادول تقارباً أضعف لمستقبلات الأفيون من المورفين لكن هذا التقارب للمستقبلات ميو (μ) كان أكثر بعشر أضعاف من تقاربه للمستقبلات كابا (κ) و دلتا (δ) الأفيونية عند فئران المختبر (Hennies *et al.*, 1988) ، إن الآثار الممكنة للترامادول لا تتوسطها المستقبلات الأفيونية وحدها (Driessen *et al.*, 1993) ، للتحقق من الآليات الأخرى أجريت دراستين مختلفتين استخدام فيها أدمغة جردان أظهرت أن الترامادول ثبط امتصاص السيئابتوزوم من النورادرينالين (NA) و 5- هيدروكسي تريبتامين-5 (HT) من قبل الخلايا العصبية المركزية، كل من (NA) و (5-HT) هي ناقلات عصبية أحادية الأمين تشارك في تثبيط الألم بطريق تنازلي هابط (آليات مثبطة) (Millan, 2002) .

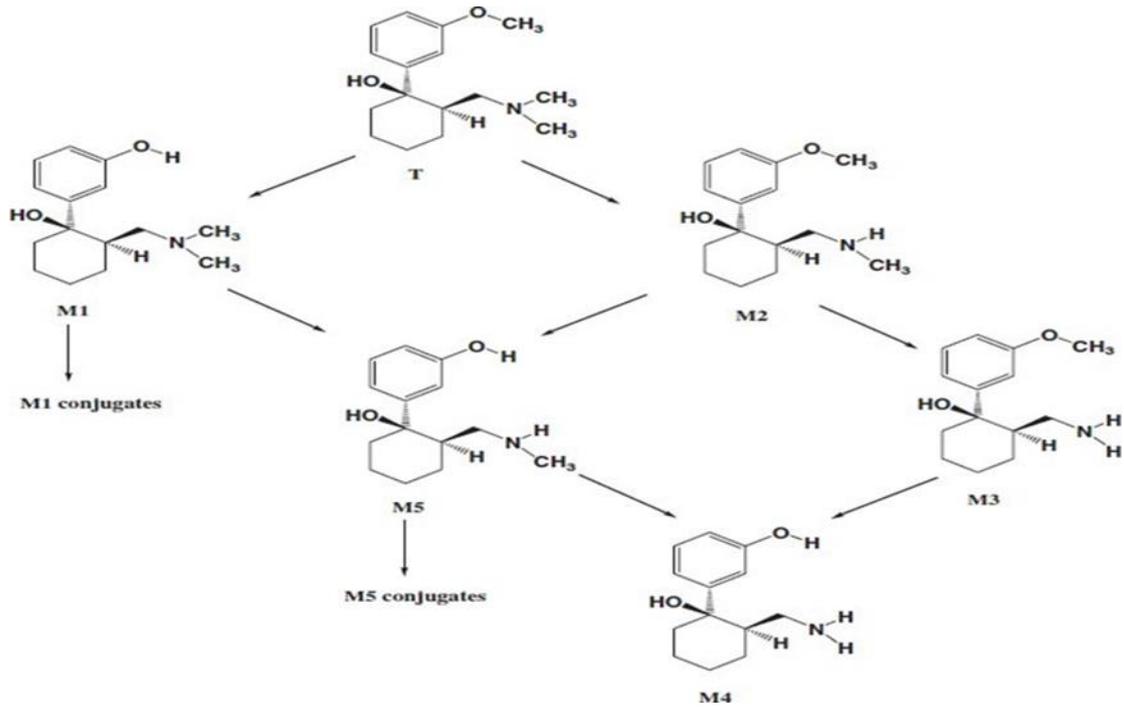
2-6 - استقلاب الترامادول Metabolism of Tramadol :

تم دراسة استقلاب الترامادول في عدد من الحيوانات (الجرذان و الفئران و الهامستر السوري و خنزير غينيا و الأرانب و الكلاب)، وكذلك البشر (Kukanich and Papich, 2004) ، يتم امتصاص الترامادول بسرعة وبشكل شبه كامل بعد تناوله عن طريق الفم، نصل لمتوسط ذروة تركيز الترامادول في البلازما بعد (2 ساعة) ويكون التوافر البيولوجي له تقريباً (70 %) نتيجة لعملية الاستقلاب الأولي في الكبد ويرتبط حوالي (20%) ببروتينات البلازما وقدر نصف العمر الحيوي بـ (6 ساعات) (Bloor *et al.*, 2012) .

أظهرت الدراسات أن الترامادول يظهر معدلات استقلاب مختلفة بين الأنواع حيث يتم استقلاب الترامادول بسرعة إلى مستقلبات غير نشطة في الماعز و الخيول والكلاب (Souza *et al.*, 2008) ، على نقيض ذلك عند القطط والجمال (Elghazali *et al.*, 2008).

يتم استقلاب الترامادول على نطاق واسع في الكبد عن طريق أنزيمات السيتوكروم (P450 2D6) و (P450 2B6) و (P450 3A4) إلى كل من (O-desmethytramadol) أثناء الطور الاستقلابي الكبدي الأول للدواء و (N-desmethytramadol) أثناء الطور الاستقلابي الكبدي الثاني للدواء على التوالي، كونها المرحلة الرئيسية في الاستقلاب، بعد هذه المرحلة نحصل على ثلاث مستقلبات ثانوية وهي: (N, N- didesmethyltramadol) و (N,N,O-) و (tridesmethyltramadol) و (N,O- desmethytramadol) يتم أخيراً إقتران جميع المستقلبات بحمض الجلوكورونيك والكبريتات قبل إخراجها مع البول (Ing Lorenzini *et al.*, 2012) ، ذُكر أن الترامادول يتم تحويله في الكبد إلى (O- desmethytramadol) وهو ذو فعالية أقوى (2-4) مرات من الترامادول، علاوة على ذلك يؤدي التحول الحيوي إلى نواتج استقلاب غير نشطة والتي تفرز عن طريق الكلى (Atici *et al.*, 2005) .

يتم استقلاب الترامادول عن طريق إزالة (N-demethylation) و إزالة (O-demethylation) و الجلوكورونيد أو الكبريتات تتم إزالة (N-demethylation) بواسطة (CY3A4, CY2B6) بينما تتم إزالة (O-demethylation) بواسطة (CYP2D6) (Afshari *et al.*, 2011).



الشكل رقم (3) : مستقلبات الترامادول (Rouini *et al.*, 2008).

إذا كانت وظائف الكبد والكلية ضعيفة للغاية يجب مراعاة تخفيض الجرعة لحدود (50 %) أو تمديد فترة الجرعة (Klotz, 2003) ، قد يكون للمستقلب نشاط أعلى وسمية أكبر من العقار الأصل، قد تسبب مستقلبات الدواء التي تطرح من الكلية تلف الخلايا مما يؤدي إلى خلل وظيفي في الكلية (Singhal *et al.*, 1998) .

الدور الرئيسي للكبد والكلية في استقلاب الدواء يهيئهم للإصابة السامة، حيث ارتبط كل دواء بالسمية الكبدية بشكل شبه مؤكد بسبب الدور المحوري للكبد في استقلاب الدواء، لان الأستقلاب الكبدي هو أولاً وقبل كل شيء، آلية تحول المخدرات إلى مركبات أخرى ومن ثم مستقلبات تطرح بسهولة أكبر والتي عادة ما يكون لها نشاط دوائي أقل من المركب المنذر (Tolman, 1998) ، وقد يؤدي استخدام الترامادول المتكرر إلى تراكم المستقلبات السامة في الجسم وزيادة خطر

التفاعلات الدوائية والتقليل من القدرة على إطراح الترامادول وبالتالي زيادة سميته
(Fraga , 2005).

2-7- الإطراح Elimination :

طريق الإطراح في المجمل يكون عن طريق الكلى يتم إطراح مايقارب (30%) من الجرعة في البول كدواء بدون تغيير ، بينما يتم إطراح (60%) من الجرعة كمستقلبات ويتم التخلص من الدواء المتبقي عن طريق البراز وبالتالي فإن إطراح الصفراء لا يكاد يذكر (Lavasani *et al.*, 2013) ، يتراوح نصف العمر الحيوي للتخلص من المستقلبات النشطة ما بين (4.5 - 9.5) ساعة ، والتخلص الكلي للبلازما من الترامادول معتدل (600مل/دقيقة) (Klotz *et al.* , 2003) .

2-8 - توافر الترامادول الدوائي Tramadol availability :

الترامادول متوفر بأشكال صيدلانية مختلفة أمبولات تحتوي على 50 ملغ (1 مل) أو 100 ملغ (2 مل) من الترامادول، يعطى الترامادول على شكل محلول عن طريق الوريد و الحقن العضلي و تحت الجلد و كبسولات و أقراص قابلة للذوبان و قطرات و التحاميل و كبسولات هلامية (Grond and Sablotzki, 2004) ، ويتم امتصاص الترامادول بشكل كامل تقريباً وبسرعة كبيرة بعد فترة قدرها (0.2) ساعة للقطرات (Lintz *et al.*, 2000) ، وخلال (30) دقيقة للكبسولات (Lintz *et al.*, 1986) ، يتم الوصول لذروة تركيز البلازما في غضون (1.2) ساعة بعد تناوله عن طريق الفم بشكل قطرات (Lintz *et al.*, 1998).

وفي غضون (1.6-1.9) ساعة بعد تناول الكبسولات عن طريق الفم (*Stadler et al ., 1994*) ، أما في الحقن العضلي والتسريب الوريدي يمتص الدواء بعد (30 دقيقة) من إعطاء الدواء (*Lintz et al., 1999*) .

ويصل الى القيمة العظمى بعد (1.1 – 0.9) ساعة من إعطاء الدواء عن طريق الحقن العضلي (*Chao et al ., 2000*) ، لم يتم فحص الخصائص الدوائية للترامادول عند إعطائه تحت الجلد (*Hopkins et al ., 1998*) ، وأظهرت بعض الدراسات إن إعطاء الترامادول داخل البريتون ينتج عنه تسكين للألم الذي يعتمد على الجرعة المعطاة (*Miranda and Pinardi, 1998*) . يعطى الترامادول عن طريق الفم (p0) بجرعة (3- 10 ملغ/كغ) ومع ذلك أظهرت دراسة حديثة أن جرعة (11 ملغ/كغ) لم تصل إلى تركيز البلازما العلاجية للإنسان وقد يكون من الضروري إعطاء جرعة أعلى لتوفير التسكين في هذا النوع (*Souza et al., 2008*) ، وقد تم تحديد الجرعة المميّنة المتوسطة (LD50) في الفئران والجرذان لتكون (350 ملغ/كغ و 228 ملغ /كغ) على التوالي بعد الإعطاء عن طريق الفم وتم تحديد الجرعة المميّنة المتوسطة (LD50) البالغة (200 ملغ /كغ و 286 ملغ/كغ) في الفئران والجرذان على التوالي بعد إعطاء الجرعة تحت الجلد (*Merk and co, 1983*) .

2-9 - الآثار الجانبية Side effects :

توصف عادةً المواد الأفيونية للألم الحاد ولكن استخدامها غالباً ما يكون محدوداً بسبب أثارها الجانبية في حين إن الاستخدام طويل الأمد للمواد الأفيونية في المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة وأيضاً آلام السرطانات في المراحل الأولى (*Farmer et al., 2013*) ، يحمل الترامادول جميع المخاطر المحتملة المعروفة مثل باقي المواد الأفيونية الأخرى (*Adams et al., 2006*)

، الآثار الجانبية للترامادول بالمقارنة مع المواد الأفيونية الأخرى أقل من أي نوع آخر (*et al.*, Agrawal 2009).

عادة ما يكون فحص الأدوية للتحري عن المواد الأفيونية سلبياً في الأشخاص الذين يأخذون جرعات زائدة من ترامادول (Goldfrank *et al.*, 2000)، في حوالي (10%) من المرضى الذين يتناولون الترامادول تتطور الآثار الجانبية الشديدة لديهم غير مرغوب بها (*et al.*, 2010 Shi) ، في الغالب يتم التقليل من هذه النسب لان الآثار الجانبية التي يسببها الدواء يصعب ملاحظتها بسبب الامراض الموجودة مسبقاً والاستخدامات الدوائية الأخرى وغياب معايير التشخيص (Assis and Navarro, 2009) .

الآثار الجانبية الناجمة عن عن الجرعات الزائدة تشمل خمول و غثيان و عدم انتظام دقات القلب و ارتفاع ضغط الدم و الإكتئاب النفسي و الأثارة و الأستياء و غيبوبة و وذمات و اضطرابات الحركة و التعرق و عسر البول و الإمساك و الدوخة و تتمل الوجه و ترنح و صداع و عدم وضوح في الرؤية و هلوسة و نقص المنعكسات و حكة و فشل متعدد الأعضاء و دوارو خفقان و فشل كبدي حاد بسبب (التهاب الكبد الخاطف) و فشل كلوي و احتباس البول (*et al.*, 2013 Lofwall) .

الأعراض الأكثر شيوعاً هي: دوخة و غثيان و دوار و الإمساك و صداع (*El-Naggar et al.*, 2009)، الآثار الأكثر خطورة هي الإرتباك وكذلك حدوث هلوسة وتشنجات ومتلازمة السيروتونين وتفاعل فرط الحساسية (*Adrac* , 2003) ، هناك أعراض سمية أخرى على الجهاز العصبي مثل الخمول والإكتئاب النفسي و الغيبوبة و السكتة القلبية و الموت (*Feldmann*, 2006) ، يسبب الترامادول الإكتئاب النفسي والإدمان الجسدي مماثل لبقية المواد الأفيونية الأخرى

ويمكن زيادة فعالية الترامادول لتسكين الألم عن طريق مشاركته مع مسكن ألم غير أفيوني
(Lanier et al., 2010).

يرتبط استخدام الترامادول بالإعتماد عليه بالرغم من أنه آمن بشكل عام في الجرعات المنخفضة،
إطلاق الدوبامين من مناطق مختلفة من الجهاز العصبي المركزي هي المسؤولة عن هذه الظاهرة
، منبهات المستقبلات الأفيونية مثل: أسترامادول تحفز إطلاق الدوبامين وكذلك تمنع إطلاق
(GABA) والذي بدوره يمنع إطلاق الدوبامين (Hassanian et al., 2013) ، تمت دراسة
أثار الترامادول على العديد من الحيوانات مثل الفئران و الجرذان و الأرانب و الكلاب و الخيول و
كذلك عند البشر، وفي الواقع يستخدم الترامادول في الطب البيطري (Cox et al., 2010) ،
عند إعطاء الترامادول عن طريق الفم عند الخيول حصل زيادة كبيرة في تراكم الصفائح ويمكن
تفسير ذلك من خلال منع إطلاق البروستاسيكلين وأوكسيد النترريك وكلاهما معروف بأنه من
المنبهات القوية للصفائح الدموية (Casella et al., 2013) .

ذكر حدوث عدم انتظام في دقات القلب وارتعاش العضلات حدثت بعد الإعطاء السريع للترامادول
عند الخيول (Cox et al., 2010) ، يصنف الترامادول كدواء من الفئة (C) من قبل لجنة تقييم
إدارة السلع العلاجية الاسترالية أي الأدوية التي قد تسبب أو يشتبه في تسببها بأثار ضارة على
الجنين البشري أو المواليد دون التسبب في تشوهات لذلك يجب أن نكون أكثر حذراً عند استخدامه
في بداية الحمل وخلال فترة تكوين الأعضاء وتحديداً في في الثلث الأول، لا يوجد حالياً أي دليل
واضح على حدوث ضرر للجنين أو حديثي الولادة ولكن تم الإبلاغ عن زيادة حالات فقد الأجنة
مرتبط بجرعات الأمهات النموذجية التي يتم تناولها أثناء الحمل المبكر، كذلك بالنسبة للأمهات
التي تستخدم الترامادول لفترة طويلة أثناء الحمل فهناك احتمال خطر وحدث انسحاب حديثي

الولادة أو متلازمة الإمتناع الوليدي (NAS) أو متلازمة انسحاب شبائه الأفيون الوليدية (NOWS) ، يقدم الدواء تأثيرات مسكنة محدودة أثناء المخاض (Bloor et al., 2012) ، وفي دراسةً أخرى أجريت على ست أرناب تم إعطائها الترامادول عن طريق الحقن الوريدي بجرعه 4.4 ملغ/كغ أدت هذه الجرعة إلى انخفاض معدل ضربات القلب وضغط الدم الشرياني (Egger et al., 2009) .

تصنف الأدوية إلى عدة فئات وهي: أدوية الفئة (A) وهي أدوية آمنة - أدوية الفئة (B) وهي أدوية آمنة ولكن غير مثبتة - أدوية الفئة (C) وهي أدوية ذات خطورة غير مثبتة - أدوية الفئة (D) وهي أدوية ذات خطورة مثبتة - أدوية الفئة (X) وهي أدوية تسبب تشوهات (Whalen et al., 2018) .

10-2 - الآثار الاجتماعية للترامادول Social impacts of tramadol

هناك اعتقاد خاطئ بأن المواد الأفيونية تستخدم لزيادة الأداء المعرفي والجنسي وتجنب الإرهاق البدني وبالتالي ليس من المستغرب أن نجد أن استخدامها أصبح في الآونة الأخيرة يحظى بشعبية كبيرة وخاصة بين الشباب ومجموعات في منتصف العمر ، باعتبارها العلاج الذاتي لوظيفة القذف المبكر والنشوة وزيادة المتعة الجنسية (Salem et al., 2008) ، في المقابل كانت هناك بعض دراسات التي أظهرت التأثير السلبي لاستخدام المواد الأفيونية على الوظائف المعرفية (Fishbein et al., 2007) .

ذكرت دراساتٌ أخرى أن متعاطي المواد الأفيونية يُبدون ضعفًا في الوظيفة الجنسية أي انخفاض في الرغبة الجنسية و ضعف في الأداء الجنسي وهي من العقابيل الشائعة بسبب التعاطي المزمن للمعقار (Van Ahlen et al., 1995) ، أشارت دراسات سريرية إلى أن المواد الأفيونية قد

تتداخل مع إفراز الهرمونات الجنسية على الرغم من أن مدمني المواد الأفيونية غالباً ما يتعاطون المخدرات من أجل زيادة النشوة الجنسية (Mirin et al., 1980) .

ذكر أيضاً أن هذه الظاهرة تُنذر بالخطر بشكل متزايد بسبب زيادة تعاطي الترامادول ومشتقاته، وأثبت ذلك في السنوات القليلة الماضية (Fawzi, 2010) ، انخفاض سعره وتوافره و سهولة الحصول عليه تجعله يحظى بشعبية كبيرة وبالتالي يتم إساءة استخدامه، آلاف من الشباب تستخدم مسكنات الألم من أجل تخفيف ضغوط الحياة المعيشية كما يستخدمونه لتخفيف الأعراض النفسية الجسدية مثل: الصداع و آلام البطن وكذلك الإكتئاب والعصبية (Proglar, 2010) .

11-2 - تأثير الترامادول على المعايير البيوكيميائية :

يمكن أن تُؤخذ بعين الاعتبار بعض المعايير البيوكيميائية عند دراسة تأثير الترامادول وخاصةً :

1-11-2 - أنزيم ناقلة أمين الألانين Alanine Amino Transferase (ALT) :

يوجد هذا الأنزيم في هيولى الخلايا الكبدية، وتحديداً في المتقدرات (المصورات الحيوية).

(Sparkes et al ., 1993) ، ويُعدُّ نصف العمر الحيوي لهذا الأنزيم عند الأرناب قصيراً

جداً، حيث يبلغ نحو (5) ساعات فقط، مقارنةً مع الحيوانات الأخرى كالكلاب التي يبلغ نصف

العمر لهذا الأنزيم عندها نحو (45-60 ساعة) (Meredith and Rayment, 2000) ، وقد

أشار (Petra, 2016) إلى أن المستوى الطبيعي لأنزيم ALT في مصل الدم عند الأرناب

السليمة (27.4-72.2 IU/l) ، ويرتفع مستوى نشاط هذا الأنزيم عند حدوث أذيات في العضلات

أيضاً (Davis et al ., 1973) ، إن قلة الأوكسجين في نسيج الكبد تؤدي إلى ارتفاع مستوى

نشاط هذه الأنزيمات، ومنه فإن أي أذية كبدية سوف تؤدي إلى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم (Center, 1993) .

2-11-2- أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate Amino Transferase (AST) :

يوجد هذا الأنزيم في هيولى الخلايا الكبدية، وفي خلايا أعضاء أخرى من الجسم كالقلب والعضلات الهيكلية (Meredith and Rayment, 2000) ، ويرتفع مستوى نشاط هذا الأنزيم عند حدوث أذيات في العضلات أيضاً (Davis et al., 1973) ، إن قلة الأوكسجين في نسيج الكبد تؤدي إلى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات ومن ثم فإن أي أذية كبدية سوف تؤدي إلى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم (Center, 1993) ، إن المستوى الطبيعي لأنزيم AST في مصل الدم عند الأرانب السليمة (10 – 78 IU/l) (Petra , 2016) ، ويُعدُّ مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية ALT ، AST وسيلة تشخيصية مهمة لتحديد مستوى التأذي في نسيج الكبد (Gomez-Bautista et al., 1987) .

2-11-3- الكرياتينين Creatinine :

يتم إنتاج الكرياتينين من قبل العضلات بأعتباره كهدم ذاتي للبروتين، لايتم إعادة امتصاص الكرياتينين في الأنابيب الكلوية وبالتالي فإن معدل طرحه يعكس قدرة الترشيح الكبيبي، مما يجعله مؤشراً أكثر موثوقية لوظائف الكلى من اليوريا، زيادة مستوياته في الدم تشير إلى انخفاض التروية الدموية أو الجفاف والحرمان من الماء، يمكن أن ترتفع القيم أيضاً بسبب حصول أذية وضرراً في العضلات، القيم الطبيعية للكرياتينين في مصل دم الأرانب السليمة (0.83 – 1.9 mg/dl) لايؤخذ بقيم العينات المأخوذة منذ أكثر (24) ساعة (Petra , 2016) .

أشارت إحدى الدراسات (Elyazji et al., 2013) ، باستخدام أرناب ذكور، حيث أعطيت جرعة يومية من الترامادول حقناً بالعضل لمدة ثلاثين يوماً، أدى إعطاء الترامادول إلى زيادة في نشاط الأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (ALT- AST)، لكن الزيادة في تركيز الكرياتينين كانت أكثر وضوحاً .

وفي دراسة أخرى أجراها (Ali et al., 2015) ، على خمسة عشر أرناباً ذكراً، حيث أعطيت جرعات مختلفة من عقار الترامادول، كشف الفحص البيوكيميائي أن إعطاء الترامادول زاد من مستوى نشاط الكرياتينين في مصل الدم وكذلك أدى هذا الإعطاء إلى زيادة مستويات نشاط كل من (ALT, AST) .

وفي دراسة أجراها (Emokpae et al., 2019) ، استخدام فيها (24) من الأرناب الذكور، أعطيت الترامادول بجرعات متفاوتة، بالفحص البيوكيميائي لوحظ زيادة في مستويات كل من الكرياتينين و الأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (AST – ALT) وكانت هذا الزيادة أعلى بكثير من ($p < 0.001$) بالمقارنة مع مجموعة الشاهد .

وفي دراسة أخرى أجراها (Mahmood, 2015) ، استخدام (16) أرناب من أجل تحديد أفضل جرعة مسكنة للآلام (وقت بدء التسكين ومدته) أعطيت الترامادول حقناً داخل الخلب، بالفحص البيوكيميائي للعينات لم تظهر هناك تأثيرات جانبية ضاره على الحيوانات بالإضافة إلى عدم حصول تغييرات معنوية في مستوى نشاط الأنزيمات (ALT – AST) وكذلك الكرياتينين .

وفي دراسة أخرى (Aldiwan et al., 2015) ، تألفت الدراسة من ثمانية عشر جرد ذكر بالغ ، أعطيت الترامادول بجرعات مختلفة عن طريق الحقن داخل الصفاق لمدة 30 يوم، بالفحص البيوكيميائي كان هناك زيادة في أنزيمات الكبد .

في دراسة أخرى (Owoade *et al.*, 2019) ، أجريت الدراسة على (20) جرذ أبيض، أعطيت الترامادول بجرعة متفاوتة عن طريق الفم لمدة (28) يوم، لوحظ حصول زيادة كبيرة في نشاط أنزيمات الكبد بالمقارنة مع الجرذان في مجموعة الشاهد، في حين أدى هذا الإعطاء إلى زيادة كبيرة في مستوى الكرياتينين أيضاً .

أشار (El Fatoh *et al.*, 2014) ، في دراسة أجراها على (60) من الجرذان الذكور أعطيت مجموعات التجربة جرعات فموية من الترامادول لمدة (60) يوماً، كشفت نتائج التجربة زيادة تدريجية كبيرة في (AST – ALT) المصل والكرياتينين وذلك الارتفاع يعود إلى اختلاف الجرعات.

أشار (El-Gaafarawi *et al.*, 2006) ، في دراسة أجريت على (110) من الجرذان، أعطيت الترامادول بجرعات مختلفة عن طريق الفم لمدة (30) يوم، عشرون جرذ أعطيت الترامادول تركت عشرة أيام إضافية للإستشفاء بعد شهر كامل من إعطائها الترامادول، أظهر التحليل البيوكيميائي للعينات زيادة كبيرة في مستويات بالمقارنة مع مجموعة الشاهد (AST – ALT) وكانت مستويات الكرياتينين مرتفعة بشكل ملحوظ بعد شهر من الإعطاء، أما بالنسبة للجرذان التي تركت للإستشفاء لوحظ انخفاض في هذه المستويات ولكنها لم تصل إلى مستويات القيم في مجموعة الشاهد .

2-12- الجوانب النسيجية Histological Aspects :

2-12-1- الكبد Liver:

الكبد من أكبر أعضاء الجسم، يتلقى الدم عن طريق الوريد البابي الذي ينشأ من أوردة المعدة والطحال والأمعاء التي تشكل (70- 80 %) من كمية الدم الواردة إليه، بينما يشكل الدم الوارد من الشريان الكبدي (20-30 %)، يعتبر الكبد غدة ذات إفراز خارجي يتمثل في إفراز الصفراء و داخلي يتمثل في إفراز بروتينات بلازما الدم (الألبومين)، تشكل الفصيصات الوحدات البنوية والوظيفية للكبد (Mescher, 2018) .

يحتوي كل فصيص على مسافات بابية في محيطه ووريد مركزي ذو توزع غير منتظم داخل الفصيصات الكبدية عند الأرناب (Al-Hamdany, 2019) ، المسافات البابية مناطق تتوضع في زوايا الفصيصات تحتوي على نسيج ضام فيه وريد (فرع من الوريد البابي) وشريان (فرع من الشريان الكبدي) وقناة ذات ظهارة مكعبة (فرع من الجهاز القنوي الصفراوي) وهي بنى تدعى الثالث البابي (Mescher, 2018) .

تتداخل الفصيصات الكبدية عند الأرناب مع بعضها البعض لان النسيج الضام فيما بينها رقيق، بالمقارنة مع الفصيصات الكبدية عند الانسان حيث يكون النسيج الضام أكثر سماكة (Verma et al., 2015) ، الصفائح الكبدية المتفاغرة مع بعضها من خلايا كبدية تشبه أحجار القرميد في الجدار، بشكل شعاعي غير منتظم حول الوريد المركزي (Al-Hamdany, 2019).

يحتوي الفراغ بين الصفائح الكبدية على جملة وعائية مجهرية تدعى جيبانات الكبد، تفصل الخلايا البطانية عن الخلايا الكبدية المتوضعة أسفل منها بصفيحة قاعدية رقيقة غير مستمرة وفراغ ضيق

جداً يدعى الفراغ حول الجيباني (فراغ ديس Space Disse)، يوجد في الجيبانات الكبدية بالإضافة إلى الخلايا البطانية نوعان من الخلايا وهي، خلايا كوبفر، خلايا خازنة للشحوم (Mescher, 2018).

الخلايا الكبدية متعددة السطوح، قطرها (10-15 ميكرون) ذات هيولى إيوزينة نظراً لإحتوائها على عدد كبير من المتقدرات، تحتوي الخلايا الكبدية على نواة أو نواتين، صغيرة ومستديرة الشكل فيها نوية، الخلايا المتشبية تصل نسبتها عند الأرناب إلى 13% تكثر قرب المسافات البابية وخاصة الأقبية الصفراوية (Al-Hamdany, 2019).

2-12-2- الكلى Kidney:

تتألف الكلية من قشرة ولب، تتميز القشرة بلونها الداكن في المقاطع النسيجية، أما اللب فيبدو شاحباً مخططاً، ويتألف من هرم لبي واحد (الخليل، الماعز، الأغنام، الكلاب) أو من عدة أهرامات لبية (الأبقار، الخنازير، الإنسان، الأرناب)، تمتد رؤوس هذه الأهرامات إلى حويضة الكلية، يتألف الفص الكلوي من هرم لبي وما يرتبط به من نسيج قشري، ونجد فيما بين الأهرامات اللبية المتجاورة امتدادات قشرية تشكل الأعمدة الكلوية، تحتوي كل كلية على ما يقارب (1-1,4) مليون من الوحدات الكلوية الوظيفية التي تدعى الكليونات، يتكون الكليون من الأقسام الرئيسية التالية، الجسم الكلوي، النبيب الملفف الداني، العروة الكليونية (عروة هانلي)، النبيب الملفف القاصي، النبيب الجامع (Verlander, 2006).

2-13- التأثيرات الجانبية للترامادول على الأنسجة :

على الرغم من إجراء العديد من الدراسات التي تُعبر عن تأثير الترامادول في المجالات البيوكيميائية ، والفسيولوجية إلا أنه هناك عدد محدود من الدراسات التي كرست نفسها لإحتمالية حدوث تغييرات نسيجية مرضية محتملة وخاصةً على نسيجي كل من الكبد والكلية عند الأرناب (Milne *et al.*, 1997)، دعمت الدراسات التجريبية حصول آثار سامة ناتجة عن الاستخدام المزمّن للمواد الأفيونية على نسيج كل من الكبد والكلية (Nagmatsu *et al.*, 1986) ، أثبتت دراسة أجريت على خلايا كبد جرذان معزولة أضيف لها المروفين إلى موت الخلايا ولكن من غير المرجح حصول مثل هذا الشيء عند خلايا كبد الإنسان في الجرعات العلاجية ومن الغير مرجح أيضاً حصول تغييرات لا رجعة فيها لهذه الخلايا (Gomez-Lechon *et al.*, 1988) .

وفي دراسة أجراها (Alhamedi , 2015) ، استخدم فيها (47) من الأرناب البالغة، أعطيت الترامادول حقناً بالعضل لمدة (50) يوماً على التوالي، تُركت مجموعة من مجموعات التجربة لفترة (10) أيام للإستشفاء، لوحظ في الفحص النسيجي العديد من التغيرات، شملت تغيرات في البنية النسيجية للكبد واحتقان في الوريد المركزي بعد اعطاء الترامادول لمدة (30 ، 40 ، 50) انتشار لخلايا كوبفر بين الخلايا النخرة ولوحظ أيضاً انتشار للخلايا الإلتهابية في المجموعات المعالجة لمدة (30) يوم، كذلك انحلالاً للأنوية وتكثف كامل لها في عدد من الخلايا ، إما التغيرات التي لوحظت على مستوى نسيج الكلية تغلظ للأنوية وتحلل بعضها في كلى الارانب .

وفي دراسة أجراها (Abdullah , 2018) ، نفذت الدراسة باستخدام (10) ارناب ذكور، المجموعة أعطيت الترامادول تحت الجلد لمدة (30) يوماً، أظهر الفحص النسيجي للكبد وجود ثخانة في

جدار الكبد وكذلك ارتشاح خلايا التهابية لمفاوية وتتكسأ في خلايا الكبد، أما في الكلى لوحظ وجود خلايا التهابية واحتقان وتموت في الأنابيب الكلوية .

وفي دراسة أخرى (Adrac, 2003) أجريت على الأرانب بهدف التقصي عن آثار الجرعات المختلفة من الترامادول حيث تم حقنهم بالترامادول عن طريق الحقن العضلي لمدة (15) يوم، وبعد إنتهاء التجربة أظهر الفحص النسيجي تنكساً خلويًا يتسم بتعجي في خلايا الأنابيب الكلوية .

وفي دراسة أخرى (Muslim et al., 2018) ، حيث استخدم في هذه التجربة (20) فأر، حقنت بعقار الترامادول يوميا بالعضل لمدة (40) يوم، أظهرت النتائج البيوكيميائية إرتفاع معنوي في أنزيمات الكبد وزيادة معنوية في الكرياتينين في المجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة الشاهد، أما الفحص النسيجي للكبد فقد بين وجود تغيرات تنكسية في الخلايا الكبدية وتوسع بالوريد المركزي ومنطقة نخر واحتقان الأوعية و احتقان للوريد البابي و انحلال خلوي، وأظهر الفحص النسيجي لنسيج الكلية توسع محفظة بومان و التهاب الكلية الخلالي وتخر وتغيرات تنكسية وارتشاح الخلايا اللمفية وتغيرات تنكسية في الأنابيب الكلوية الدانية .

وفي دراسة أخرى (Simeon and Abbey, 2018) ، استخدم فيها (55) الجرذان، تم إعطاء مجموعة الدراسة جرعات فموية متفاوتة من عقار الترامادول لمدة 28 يوماً، بالفحص البيوكيميائي للعينات كانت قيم أنزيمات الكبد مرتفعة بشكل ملحوظ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، أما بالنسبة للفحص النسيجي لوحظ وجود أشكال مختلفة من الخلايا الالتهابية في الكبد وكذلك وجود تحلل خلوي في خلايا الكبد و توسع في الجيبانات .

وأشار (Awadalla and Salah, 2015) ، حيث استخدم عشرين من ذكور الجرذان في الدراسة، أعطيت الترامادول عن طريق الفم لمدة (20) يوماً، حيث أظهر الفحص النسيجي

للمجموعة المعالجة بالترامادول، حصول تفجى في هيولى خلايا الكبد الأمر الذي يشير إلى تنكس مائي، كانت الأوردة المركزية محتقنة واحتقان شديد في الأوردة البابية و ارتشاح خلوي، أما في الفحص النسيجي للكلى لوحظ وجود أرتشاح للخلايا الالتهابية ولوحظ أيضا وجود تنكس ونخر في الأنابيب الكلوية .

وأشار (Saleem et al., 2014) ، في دراسة أجراها على (40) فأر، المجموعة الثانية أعطيت الترامادول حقناً بالعضل لمدة (14) يوم، بالفحص البيوكيميائي للعينات لوحظ زيادة في مستوى (ALT) بشكل ملحوظ ($p < 0.05$) في المجموعات التي أعطيت الترامادول وكذلك أرتفع مستوى (AST) بشكل ملحوظ ($p < 0.05$) بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، اما بالنسبة للكرياتينين فقد أرتفعت قيمته في المجموعة الثانية أكثر من مجموعات الدراسة، بالفحص النسيجي للكبد لوحظ حصول تمدد في الوريد المركزي نخر للخلايا الكبدية وكذلك إرتشاح خلايا إلتهابية و نزف وتحللاً خلويًا وتنكس في أغشية الخلايا .

وفي دراسة أجراها (Sayed and Zidan, 2016) ، استخدم في الدراسة (60) جرد ذكر، تلقت مجموعة من الحيوانات جرعة قاتلة للنصف (300 ملغ/كغ) من هيدروكلوريد الترامادول عن طريق الفم و مجموعة أعطيت الترامادول بجرعة تدرجية حتى تصل إلى (144 ملغ) في نهاية 60 يوماً، وفي الفحص البيوكيميائي للمجموعتين لوحظ حصول زيادة كبيرة جداً ($P < 0.01$) في مستويات الأنزيمات الكبدية وكذلك كان الإرتفاع كبيراً في قيم الكرياتينين ($P < 0.01$) بالمقارنة مع مجموع الشاهد، لوحظ بالفحص النسيجي للكبد وجود نزيف وانحلال خلوي في المجموعة الثانية و تنكس للأغشية الخلوية في المجموعة الثالثة، وأظهر فحص الكلى وجود نزف في الكبد الكلوية

في المجموعة الثانية، كانت الكبد الكلوية ضامرة و منكمشة في أجزاء من نسيج الكلى و لوحظ وجود أتساع في محفظة بومان وتتكس في الأنابيب الكلوية في المجموعة الثالثة .

وأشار (Abou-Elgait *et al.* , 2022) في دراسة أجراها على أربعين من الفئران، حيث أعطيت الفئران الترامادول لمدة شهر عن طريق الفم، بالفحص النسيجي للكبد لوحظ وجود ارتشاح خلايا الالتهابية حول الوريد البابي و حول الجيبانات الكبدية وتوسع فيها وفجوات في الغشاء الهولي و تنثي في أنوية الخلايا الكبدية .

وفي دراسة أخرى (Rabei , 2011) ، أجراها على جرذان ذكور، أعطيت الجرذان جرعات فموية متدرجة يومية من ترامادول لمدة (15) يوم، تضمنت التغيرات النسيجية المرضية للكبد للمجموعة المعالجة خلايا الكبد كانت متقجية و الجيبانات الكبدية كانت متوسعة مع زيادة في خلايا كوبفر و كانت الأنوية معتمة اللون و أظهرت العديد من مناطق خلايا الكبد فقدان الشكل الطبيعي للنسيج الكبدي واحتقان الوريد المركزي و توسع في الوريد البابي مع وذمة ورد فعل التهابي.

وأشار (Hafez *et al.*, 2015) في دراسة أجراها على خمسين من الجرذان الذكور، أعطيت الترامادول هيدروكلوريد بجرعة متفاوتة بالعضل لمدة أسبوعين ومجموعة أعطيت جرعة واحدة قاتلة للنصف من ترامادول هيدروكلوريد بالعض، بالفحص البيوكيميائي للعينات كان هناك ارتفاع كبير للغاية ($p < 0.01$) في مستوى الأنزيم (ALT) في جميع المجموعات التي أعطيت الترامادول، كانت هناك زيادة كبيرة ($p < 0.05$) في مستوى الأنزيم (AST) وكانت الزيادة أكثر في المجموعة التي أعطيت جرعة قاتلة للنصف بالمقارنة مع جميع المجموعات الأخرى، أما بالنسبة للكرياتينين لم يكن هناك فرق كبير في النسب بين المجموعات بما في ذلك مجموعة الشاهد، بالفحص النسيجي للكبد لوحظ احتقان خفيف في الوريد المركزي و نخر في خلايا الكبد مصحوبة بتجمع الخلايا

الالتهابية أحادية النواة وتضخم معتدل في القناة الصفراوية وتوسع في الجيبانات و تنكس مائي في الكبد و احتقان شديد في الوريد البابي وارتشاح خلايا التهابية في مجموعة الجرعة القاتلة للنصف ، أما بالنسبة للكلى لوحظ حصول التهاب كلية خلالي، ارتشاح أعداد معتدلة من الخلايا للمفاوية ، تنكس في الانابيب الكلوية ونخر في القشرة الكلوية وهناك تنكس في ظهارة الأنابيب الكلوية ونخر في مجموعة الجرعة القاتلة للنصف.

وفي دراسة أخرى (Ahmad et al., 2021) هدفت الدراسة إلى استقصاء التأثيرات السامة لعقار الترامادول على نسيج الكبد عند ذكور الجرذان البيضاء البالغة، حيث تم حقنها الترامادول في غشاء البريتوان يومياً لمدة أربع أسابيع، لوحظ حدوث تغيرات نسيجية لدى الجرذان المعالجة بالترامادول مقارنة بمجموعة الشاهد، وتمثلت هذه التغيرات بتوسع واحتقان في الوريد المركزي و الوريد البابي و الجيبانات الكبدية و ارتشاح الخلايا الالتهابية وحيدة النواة مع فرط تنسج ملحوظ في خلايا كوبفر، بالإضافة إلى ذلك لوحظ ظهور فجوات في خلايا الكبد مع فرط تنسج في الأقبية الصفراوية .

وفي دراسة أجراها (Atici et al., 2005) ، على ثلاثين جرذ ذكر، أعطيت المورفين و الترامادول داخل الصفاق بجرعات متدرجة يومياً لمدة شهر، في الفحص الدموي لوحظ حصول ارتفاع كبير في قيم الانزيمات الكبدية وكذلك الكرياتينين في المجموعة التي أعطيت مورفين مقارنة مع المجموعة التي أعطيت ترامادول و مجموعة الشاهد، كشف الفحص المجهرى الضوئي عن احتقان مركزي حاد ونخر في خلايا كبد مجموعات المورفين و الترامادول، لكن النخر كان موجوداً فقط في مجموعة المورفين، أما على مستوى نسيج الكلَى فقط لوحظ وجود تنكس في الأنابيب الكلوية في مجموعات الترامادول و المورفين .

وفي دراسة أجراها (Al-Mashhadane *et al.*, 2019) على (10) أغنام ذكور، تم إعطائها الترامادول بجرعة واحدة حقناً بالعضل لمدة (125) يوم، أظهر الفحص النسيجي للكبد عدة تغييرات في النسيج، تشمل احتقان و توسع الوريد المركزي و تنكس في خلايا الكبد، أما بالنسبة لنسيج الكلى التغيرات المرضية متفاوتة في الكبيبات والأنابيب الكلوية التي تتميزت بتورم خلايا الأنابيب الكلوية، مع تمدد الأوعية الدموية بين الأنابيب و تنكس ونخر في الخلايا الظهارية المبطنة للأنابيب الكلوية، كما لوحظ ارتشاح الخلايا الالتهابية مع سماكة في جدار الأوعية الدموية .

الفصل الثالث:

المواد وطرائق العمل:

Chapter Three :

Material and Methods:

3-المواد وطرائق العمل Material and Methods :

3-1-حيوانات التجربة Experimental Animals :

- ❖ أُجريتِ البحث على (24) أرنباً ذكراً، يتراوح عمرها ما بين (4-6) شهور، ويتراوح وزنها وسطياً ما بين (800-1200) غ من سلالة محلية، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرانب .
- ❖ تمت التربية في فصل الصيف من عام 2021، وذلك ضمن شروط صحية وظروف موحدة ملائمة لإجراء البحث وكانت مدة التجربة (28) يوماً .

3-2-المواد المستخدمة في إجراء الدراسة :

- ❖ عقار الترامادول : تم الحصول على عقار الترامادول هيدروكلورايد بشكل أمبولات (ml 2) حاوية على الترامادول بتركيز (100 mg) معدّة للحقن العضلي أو تحت الجلد أو التسريب الوريدي من صيدلية البحرة في محافظة حماة كما هو موضح بالشكل (4) .



الشكل رقم (4): عقار الترامادول .

3-3- تصميم التجربة Design the experiment :

وُضِعَت الأرانب في وحدة أبحاث كلية الطب البيطري، تم إتباع نظام غذائي تجاري متوازن، وبعد مرور فترة (15) يوماً وتأقلمها مع الوسط المحيط ، قُسمت إلى (4) مجموعات، حيث ضمّت كل مجموعة (6) أرناب وكانت المعاملة كالتالي :

- ✓ المجموعة الأولى (الشاهد): قُدِّم لها خلطة علفية متوازنة وتُركت بدون حقن طيلة فترة التجربة (28) يوماً .
- ✓ المجموعة الثانية: حُقِنَت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 40 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- ✓ المجموعة الثالثة: حُقِنَت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- ✓ المجموعة الرابعة: حُقِنَت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

3-4 - جمع عينات الدم : Collection Blood Samples

جُمعت عينات الدم من حيوانات التجربة على مرحلتين، المرحلة الأولى كانت بعد إنقضاء فترة التأقلم أي في اليوم الأول من التجربة (اليوم 1)، أما المرحلة الثانية كانت في نهاية فترة التجربة أي في (اليوم 28)، أُخذت العينات من الوريد الأذني بواسطة محاقن سعة (3) مل كما هو موضح بالشكل (5-6)، وذلك بعد إجراء التعقيم المناسب لمكان سحب الدم .



الصورة رقم (5): سحب عينات الدم . الصورة رقم (6): سحب عينات الدم .

وبعد سحب عينات الدم، وضعت في أنابيب اختبار حاوية على الهيبارين (**Lithium Heparin**) ، ثم تُفُلت لمدة (15) دقيقة وبسرعة (3500) دورة/دقيقة، ثم تم سحب البلازما بواسطة **Micropipette** ، ووُضِع البلازما في أنابيب إندروف محكمة الإغلاق سعة (1.5) مل وتم تسجيل البيانات المطلوبة ومن ثم تم حفظ هذه الأنابيب بدرجة حرارة (20- درجة مئوية) في المجمدة لحين إجراء الاختبارات اللازمة عليها .

3-5-5- الاختبارات البيوكيميائية التي تم إجراؤها :

✓ 3-5-1- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم:

Determination of the level of alanine aminotransferase

:enzyme in blood plasma

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم وفق طريقة (Reitman and Frankel, 1957) ، بإستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل

شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي :



إذ أُجْرِيَ الأختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز **المطياف الضوئي Spectrophotometer** ، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر .

✓ 3-5-2- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم:

Determination of the level of aspartate transaminase enzyme

: in the blood plasma

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم وفق طريقة (Reitman and Frankel, 1957) ، بإستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة

من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل كالتالي :



إذ أُجْرِيَ الأختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز **المطياف الضوئي Spectrophotometer** ، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر .

✓ 3-5-3- تقدير مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم Determination of blood

: plasma creatinine level

استخدمت طريقة (Jaffe) لتقدير مستوى الكرياتينين في بلازما الدم وفق طريقة (Bartels et al., 1972)، بإستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف ، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي :



إذ أُجْرِيَ الأختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز **المطياف الضوئي Spectrophotometer** ، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (500±20) نانومتر .

3-6- دراسة الأعراض الإكلينيكية Clinical symptoms study

تم دراسة وتسجيل الأعراض الإكلينيكية لدى الأرانب التي تم حقنها بعقار الترامادول لديها وبجرعات مختلفة ، ومقارنة هذه الأعراض مع مجموعة الشاهد طوال فترة التجربة من (اليوم الأول) ، وحتى اليوم الأخير (اليوم 28) .

3-7- دراسة التغيرات التشريحية المرضية Pathological change study

بعد تسجيل الأعراض الإكلينيكية التي ظهرت على الأرانب المحقونة بالترامادول وبعد إجراء الاختبارات الدموية نُبِحَت أُرانب التجربة وذلك لدراسة التغيرات التشريحية المرضية في الكبد والكلَى، وُصِفَت التغيرات المرضية العيانية التي تتركزت في أنسجة كل من الكبد والكلَى، ثم أُخِذَت عينات من الكبد و الكلَى، بعد ذلك وُضِعَت في محلول الفورمالين المتعادل (10 %) مباشرةً، حُضِرَت العينات للفحص النسيجي من خلال الغسل و الإدماج بالبارافين، ثم تمَّ عمل شرائح نسيجية بسماكة (4-6) ميكرون من العينات الكبدية والكلوية بالطريقة التقليدية باستخدام جهاز **Mikrotom**، وتلوينها بصبغة الهيماتوكسولين والأيوزين للفحص النسيجي العام، دُرِسَت التغيرات المرضية باستخدام مجهر وكاميرا **Nikon** .

3-8- التحليل الإحصائي Statistical Analysis :

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار 24 حيث تم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، وتمّ مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار T ستودنت للعينات المزدوجة Paired-Samples T-Test ، حيث اعتُبرت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الإحتمالية) $(P < 0.05)$.

الفصل الرَّابِع:

النَّاتِج:

Chapter Four:

Results:

4- النتائج Results:

4-1- دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى الأرناب في مجموعات

التجربة :

جدول رقم (1) : يبين تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين IU/لدى ذكور أرناب مجموعات التجربة خلال فترة التجربة :

القيم الطبيعية المرجعية (Petra, 2016) (27.4–72.2 IU/l)			
مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم IU/ (وحدة دولية)			
المجموعات	زمن أخذ العينة	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
المجموعة الأولى (الشاهد)	اليوم(1)	6	2.04 ± 30.18a
	اليوم(28)		2.32 ± 30.40a
المجموعة الثانية (حقنت الترامادول بجرعة 40 ملغ/ كغ) يوميًا	اليوم (1)		3.69 ± 33.20a
	اليوم(28)	6	1.61 ± 60.22b*
المجموعة الثالثة (حقنت الترامادول بجرعة 50 ملغ/ كغ) يوميًا	اليوم(1)		3.02 ± 31.77a
	اليوم(28)	6	1.93 ± 78.80c*
المجموعة الرابعة (حقنت الترامادول بجرعة 60 ملغ/ كغ) يوميًا	اليوم(1)		3.65 ± 31.08a
	اليوم(28)	6	2.53 ± 87.25d*

تدل الرموز (a , b , c , d) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود ، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها ، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) (P<0.05) ، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1) ، و اليوم (28) ضمن نفس المجموعة .

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (1) أن حقن الترامادول بجرعة 40 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (1.61 ± 60.22) IU/l، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40 ± 2.32) IU/l .

كما نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.80 ± 1.93) IU/l، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40 ± 2.32) IU/l .

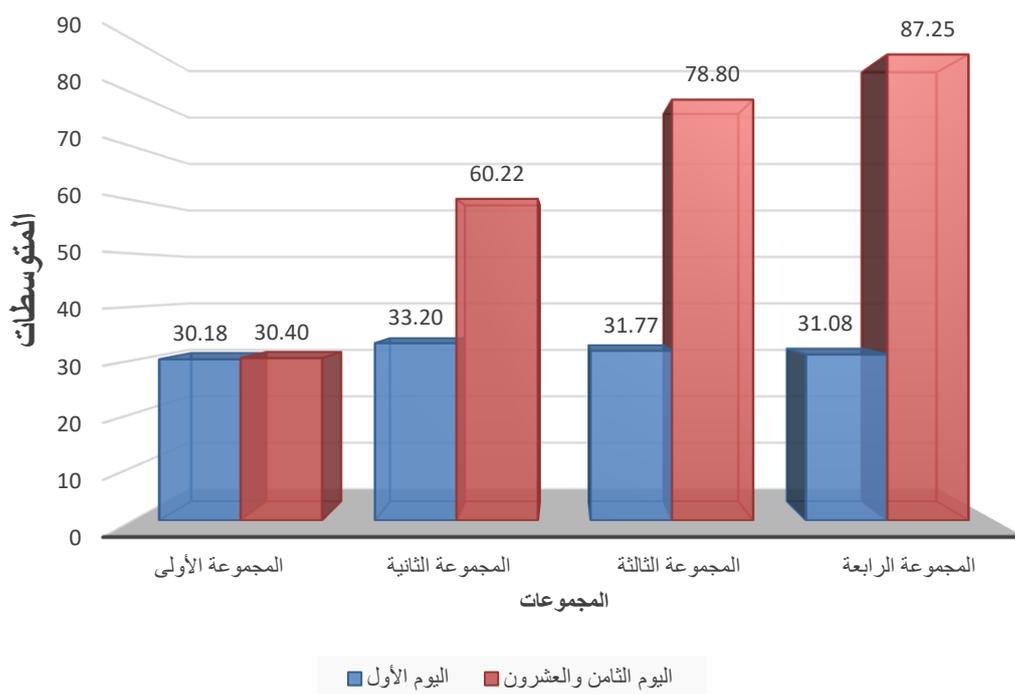
ونلاحظ أيضاً أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة الرابعة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (2.53 ± 87.25) IU/l، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40 ± 2.32) IU/l .

عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والثالثة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الثالثة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.80 ± 1.93) IU/l، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (1.61 ± 60.22) IU/l .

أما عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة ، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لديها في اليوم

(28) من التجربة (2.53±87.25) IU/l ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (1.61±60.22) IU/l. وعند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الألائين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثالثة وأرناب المجموعة الرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الألائين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (2.53±87.25) IU/l ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (78.80 ± 1.93) IU/l.

تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألائين



- المجموعة الأولى (الشاهد): عددها (6) أرناب قُدم لها خلطة علفية متوازنة وثُركت بدون حقن طيلة فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثانية: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثالثة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 50 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الرابعة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 60 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المخطط رقم (1): متوسطات قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الألائين في بلازما الدم لدى الأرناب في مجموعات التجربة .

4-2- دراسة قيم مُستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات

التجربة :

جدول رقم (2) : يبين تأثير عقار الترامادول في مُستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات IU/I لدى ذكور أرانب مجموعات التجربة خلال فترة التجربة :

القيم المرجعية الطبيعية (IU/I 10 - 78) (Petra , 2016)

مُستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم IU/I (وحدة دولية)

المجموعات	زمن أخذ العينة	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	اليوم (1)		24.92a ± 4.04
(الشاهد)	اليوم (28)	6	25.84a ± 5.14
المجموعة الثانية	اليوم (1)		26.71a ± 2.11
(حققت الترامادول بجرعة 40 ملغ/ كغ) يومياً	اليوم (28)	6	50.91b* ± 4.08
المجموعة الثالثة	اليوم (1)		28.38a ± 3.82
(حققت الترامادول بجرعة 50 ملغ/ كغ) يومياً	اليوم (28)	6	78.13c* ± 6.23
المجموعة الرابعة	اليوم (1)		26.78a ± 5.91
(حققت الترامادول بجرعة 60 ملغ/ كغ) يومياً	اليوم (28)	6	89.21d* ± 5.68

تدل الرموز (a , b , c , d) على وجود فروقاتٍ معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود ، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها ، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) (P<0.05) ، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقاتٍ معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1) ، و اليوم (28) ضمن نفس المجموعة .

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (2) أن حقن الترامادول بجرعة 40 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (4.08 ± 50.91) IU/I، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (5.14 ± 25.84) IU/I.

كما نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (6.23 ± 78.13) IU/I، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (5.14 ± 25.84) IU/I.

ونلاحظ أيضاً أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرناب المجموعة الرابعة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21 ± 5.68) IU/I، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (5.14 ± 25.84) IU/I.

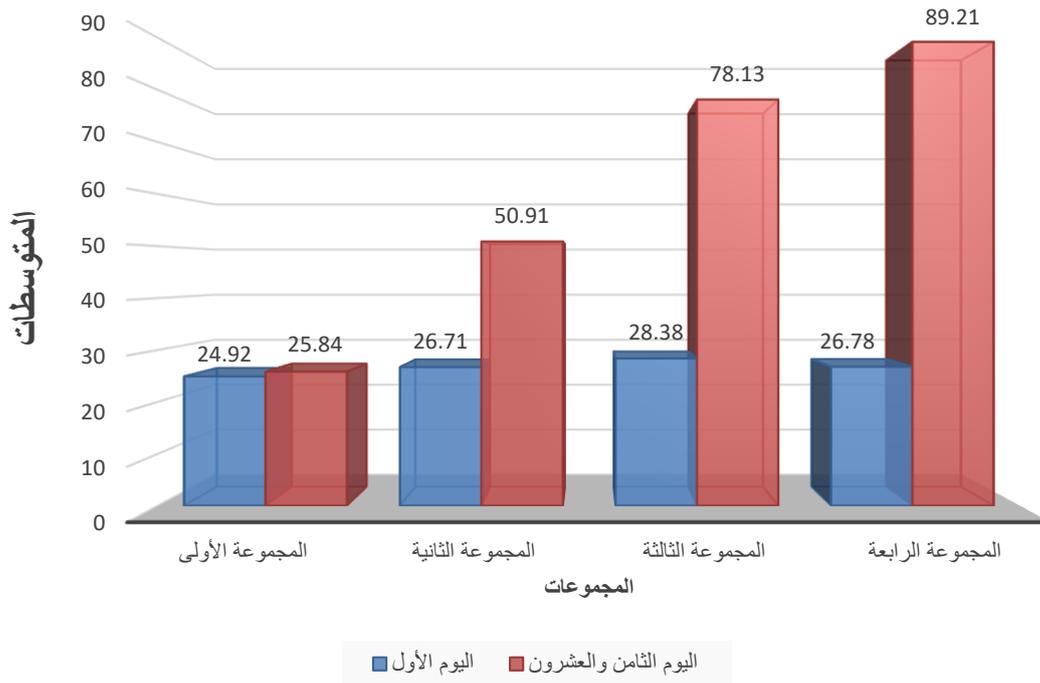
عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والثالثة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الثالثة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (6.23 ± 78.13) IU/I، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (4.08 ± 50.91) IU/I.

أما عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21 ± 5.68) IU/I، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من

التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم ($50.91 \pm$) IU/l (4.08).

وعند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثالثة وأرناب المجموعة الرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة، قد رفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21 ± 5.68) IU/l، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (6.23 ± 78.13) IU/l.

تأثير عقار الترامادول في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات



- المجموعة الأولى (الشاهد): عددها (6) أرناب قُدم لها خلطة علفية متوازنة وثُركت بدون حقن طويلة فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثانية: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثالثة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 50 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الرابعة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 60 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

المخطط رقم (2): متوسطات قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى الأرناب في مجموعات التجربة.

4-3- دراسة قيم مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى الأرناب في مجموعات التجربة :

جدول رقم (3) : يبين تأثير عقار الترامادول في مُستوى الكرياتينين **mg/dl** لدى ذكور أرناب مجموعات التجربة خلال فترة التجربة :

القيم المرجعية الطبيعية (0.83 – 1.9 mg/dl) (Petra , 2016)

مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم mg/dl			
المجموعات	زمن أخذ العينة	العدد	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري
المجموعة الأولى (الشاهد)	اليوم (1)	6	0.897a \pm 0.065
	اليوم (28)		0.885a \pm 0.050
المجموعة الثانية (حقنت الترامادول بجرعة 40 ملغ/ كغ) يوميّاً	اليوم (1)	6	0.895a \pm 0.034
	اليوم (28)		1.460b* \pm 0.089
المجموعة الثالثة (حقنت الترامادول بجرعة 50 ملغ/ كغ) يوميّاً	اليوم (1)	6	0.902a \pm 0.057
	اليوم (28)		1.683c* \pm 0.033
المجموعة الرابعة (حقنت الترامادول بجرعة 60 ملغ/ كغ) يوميّاً	اليوم (1)	6	0.897 \pm 0.067
	اليوم (28)		1.870d* \pm 0.096

تدل الرموز (a , b , c , d) على وجود فروقاتٍ معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود ، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها ، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$) ، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقاتٍ معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1) ، و اليوم (28) ضمن نفس المجموعة .

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (3) أن حقن الترامادول بجرعة 40 ملغ/كغ يومياً بالعضل ، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.089 ± 1.460 mg/dl)، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) (0.050 ± 0.885 mg/dl) .

كما نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.033 ± 1.683 mg/dl)، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.050 ± 0.885 mg/dl) .

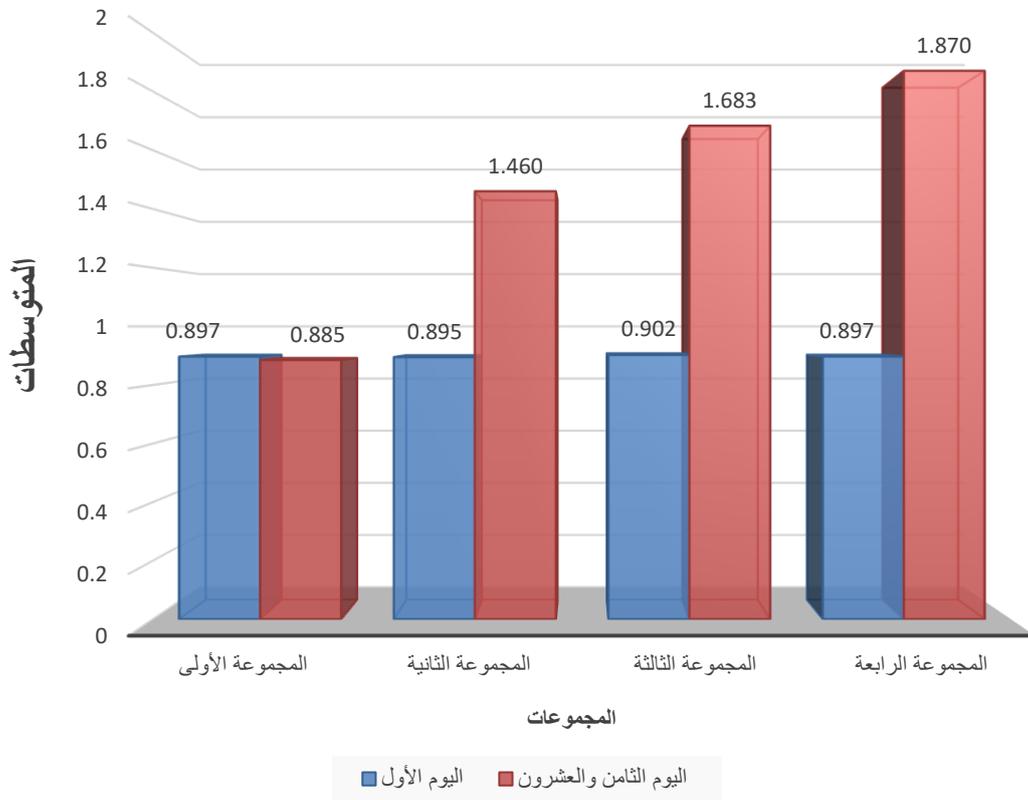
ونلاحظ أيضاً أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة الرابعة، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.096 ± 1.870 mg/dl)، وذلك مقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.050 ± 0.885 mg/dl) .

عند مقارنة مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والثالثة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الثالثة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.033 ± 1.683 mg/dl)، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (0.089 ± 1.460 mg/dl) .

أما عند مقارنة مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثانية والرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة، قد رفع بشكل معنوي ($P<0.05$) مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (0.096 ± 1.870 mg/dl)، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (0.089 ± 1.460 mg/dl) .

وعند مقارنة مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة الثالثة وأرناب المجموعة الرابعة نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ يومياً بالعضل لدى أرناب المجموعة الرابعة، قد رفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (1.870 ± 0.096) mg/dl، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثالثة، حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (± 0.033) 1.683 mg/dl.

تأثير عقار الترامادول في مُستوى الكرياتينين



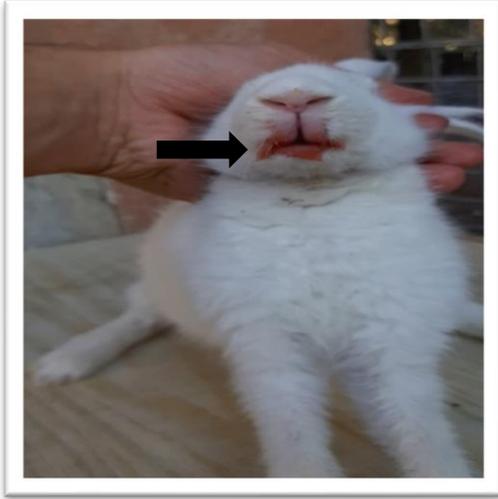
- المجموعة الأولى (الشاهد): عددها (6) أرناب قُدم لها خلطة علفية متوازنة وُثرت بدون حقن طويلة فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثانية: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الثالثة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 50 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .
- المجموعة الرابعة: عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً وجرعة 60 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

المخطط رقم (3) : متوسطات قيم مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى الأرناب في مجموعات التجربة

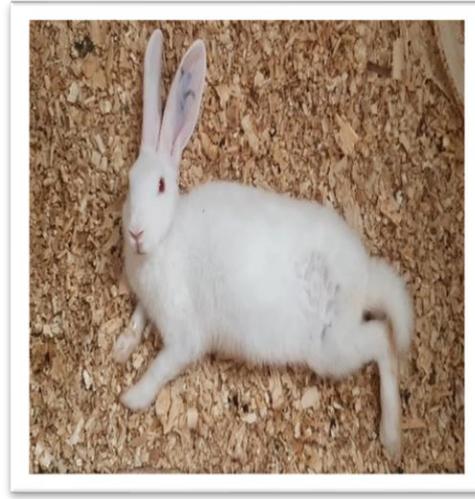
4-2- دراسة الأعراض الإكلينيكية لدى مجموعات التجربة:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم يُلاحظ على الأرانب أية أعراض مرضية طوال فترة التجربة.

المجموعة الثانية (40 ملغ/كغ): في اليوم الأول من التجربة بعد حقن الترامادول لوحظت عدة أعراض على حيوانات التجربة وتمثلت هذه الأعراض ب: صعوبة بالحركة و الوقوف، حركة غير طبيعية، اختلالاً في التوازن بعد إعطاء الجرعة بنصف ساعة، وبعد نهاية الأسبوع الأول من التجربة تطورت الأعراض لدى حيوانات التجربة لتشمل : خمول كما هو موضح بالصورة رقم (7) ، فقدان في الشهية، نقص في الوزن، إنخفاض شرب الماء، عسر بول، إمساك، نقص في المنعكسات، ضيق تنفس، سيلان لعابي، تسارع في ضربات القلب، توسع في الحدقة، إرتعاشات ، كزز في الأسنان أدى إلى قطع لسان أحد حيوانات كما هو موضح بالصورة رقم (8) ونفوق لأحد حيوانات هذه المجموعة، استمرت هذه الأعراض حتى آخر يوم في فترة التجربة .



الصورة رقم (8)

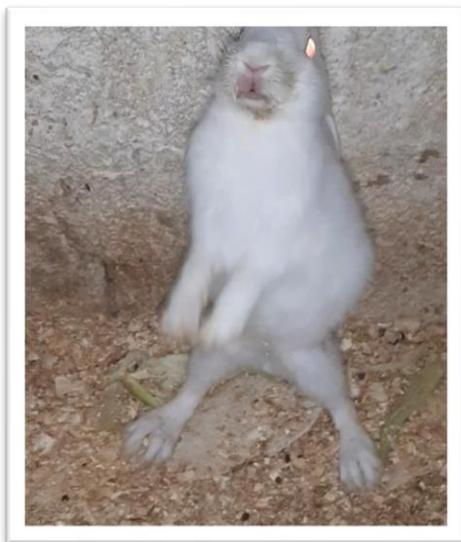


الصورة رقم (7)

خمول حيوانات التجربة بعد حقن عقار الترامادول. يشير السهم إلى نزف في الفم بعد قطع أحد ارانب

التجربة لسانه بعد حقن عقار الترامادول .

المجموعة الثالثة (50 ملغ/كغ): في اليوم الأول من التجربة بعد حقن الترامادول لوحظت عدة أعراض على حيوانات التجربة في هذه المجموعة كانت عبارة عن : اضطراباً في الحركة والوقوف ، مشية ووضعية غير طبيعية، استلقاء الحيوانات على الأرض، خمول، تسارع في معدل ضربات القلب، ومع بداية الأسبوع الثاني من التجربة تطورت هذه الاعراض لتشمل : فقدان في الشهية، نقص في الوزن، انخفاض شرب الماء، عُسر بول، إمساك، اضطراب توازن حركي، نقص في المنعكسات، ضيق تنفس، سيلان لعابي، توسع في الحدقة استمرت هذه الاعراض حتى نهاية الأسبوع الثاني، ومع بداية الأسبوع الثالث من التجربة زادت شدة الأعراض حيث لوحظ حدوث: ترنح، صرير في الأسنان، نوبات هياج، ضُباح، إرتعاشات عضلية، تشنجات، إختلاجات و رفع الحيوان رأسه للأعلى مع كزز في الاسنان كما هو موضح بالصورة (9) و استمرت هذه الأعراض حتى آخر يوم في التجربة .



الصورة رقم (9)

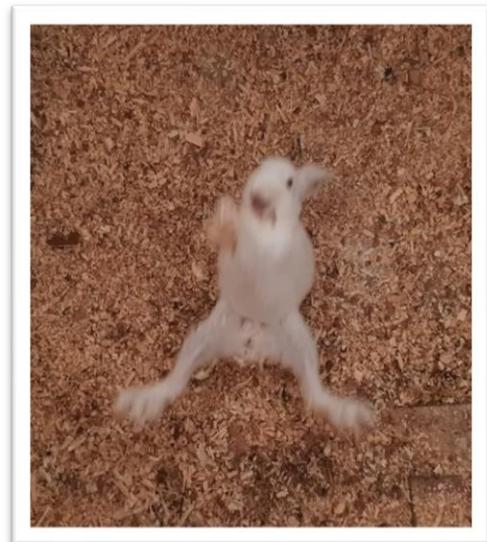
نوبة تشنج و كزز يلاحظ رفع الحيوان رأسه للأعلى .

المجموعة الرابعة (60 ملغ/كغ): في اليوم الأول من التجربة بعد حقن الترامادول كانت الأعراض الملاحظة عبارة عن: اضطراباً في الحركة والوقوف، مشية ووضعية غير طبيعية، استلقاء الحيوانات على الأرض، حُمول، تسارع في معدل ضربات القلب، ومع بداية الأسبوع الثاني من التجربة تطورت هذه الاعراض لتشمل: فقدان في الشهية، نقص في الوزن، انخفاض شرب الماء، عُسر بول، إمساك، اضطراب توازن حركي، نقص في المنعكسات، ضيق تنفس، سيلان لعابي، توسع في الحدقة استمرت هذه الاعراض حتى نهاية الأسبوع الثاني لتصبح الأعراض أكثر وطأة مع بداية الأسبوع الثالث من حقن الترامادول لتشمل الأعراض: إرتجافاً عضلياً شديد يتحول إلى نوبات إختلاج حادة، وسقوط الحيوان على الأرض بعد التشنجات القوية، وتستمر هذه النوبة إلى بضع دقائق أحياناً، وشوهد على أحد حيوانات هذه المجموعة بعض الرضوح وكسر في إحدى القوائم بسبب هذه التشنجات والسقوط المفاجئ كما هو موضح بالصور (10-11) وكذلك رفع الحيوان رأسه للأعلى مع كزز في الأسنان، أصبح ضُباح الحيوانات أعلى واستمرت هذه الأعراض حتى آخر يوم من التجربة .



الصورة رقم (11)

كسر في إحدى قوائم حيوان التجربة كما يشير السهم.



الصورة رقم (10)

سقوط الحيوان المفاجئ بعد نوبة التشنج.

3-4- دراسة التغيرات التشريحية المرضية Pathological change study:

1-3-4- دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية :

المجموعة الأولى (الشاهد): عند فحص نسيج كل من الكبد والكلى لدى أرناب مجموعة الشاهد

لم تلاحظ أي تغييرات عيانية على الأنسجة المدروسة لدى جميع حيوانات المجموعة كما هو

موضح بالصور (12-13) :



الصورة رقم (12): الكبد في مجموعة الشاهد .



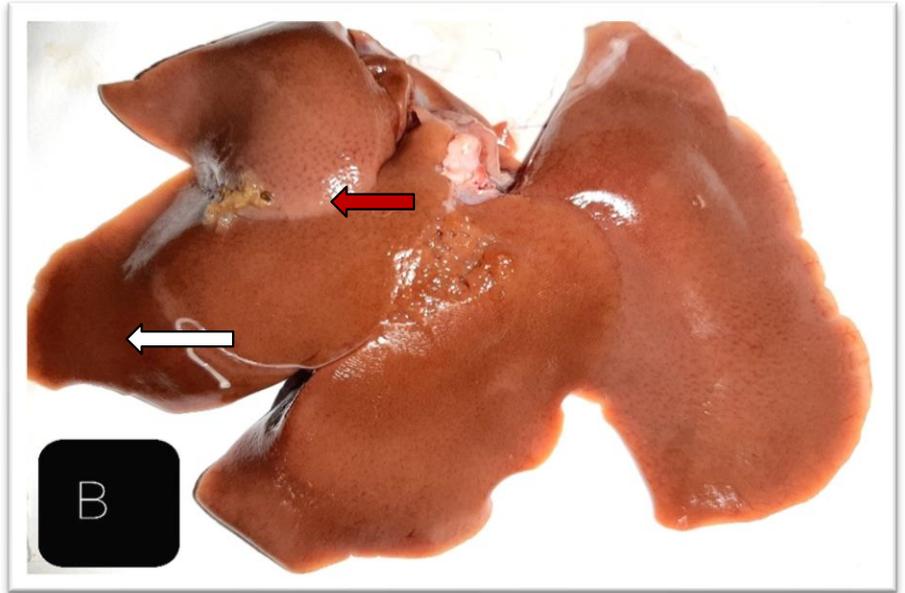
الصورة رقم (13): الكلى في مجموعة الشاهد .

المجموعة الثانية (40 ملغ/كغ):

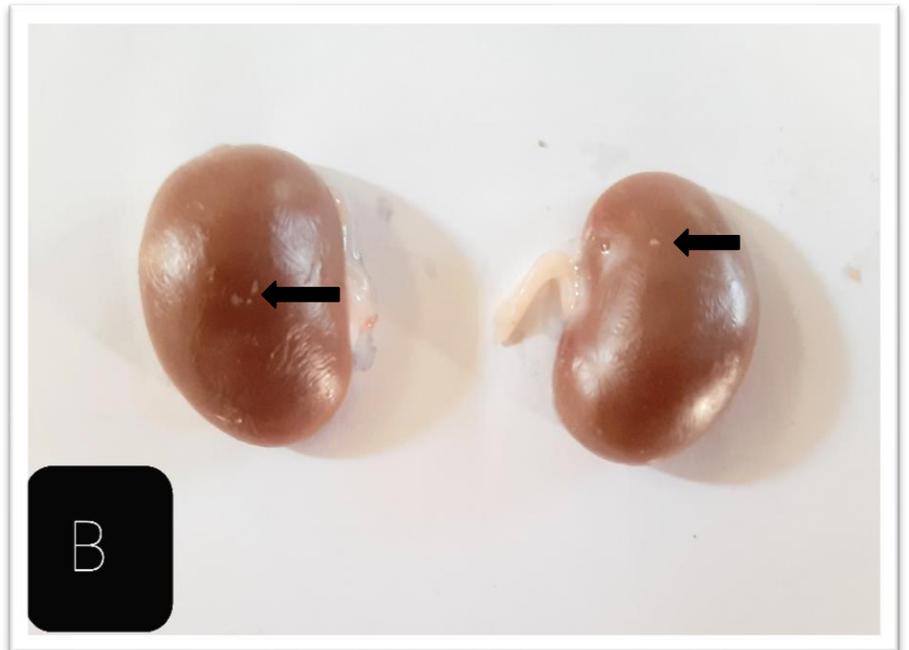
عند فحص نسيج كل من الكبد والكلى لدى أرناب المجموعة الثانية، وُجِدَ عند فحص نسيج الكبد بهتان في أجزاء واسعة من نسيج الكبد، كذلك وُجِدَ احتقان بسيط في أحد أجزاء الكبد كما هو موضح بالشكل (14) .

أما عند فحص نسيج الكلى شوهدت بؤر نخرية في قشر الكلى كما هو موضح بالشكل (15).

الصورة رقم (14):
يشير السهم الأبيض إلى
الاحتقان ، و الأحمر إلى
البهتان اللوني .



الصورة رقم (15) :
تشير الأسهم إلى بؤر
نخرية في الكلى .

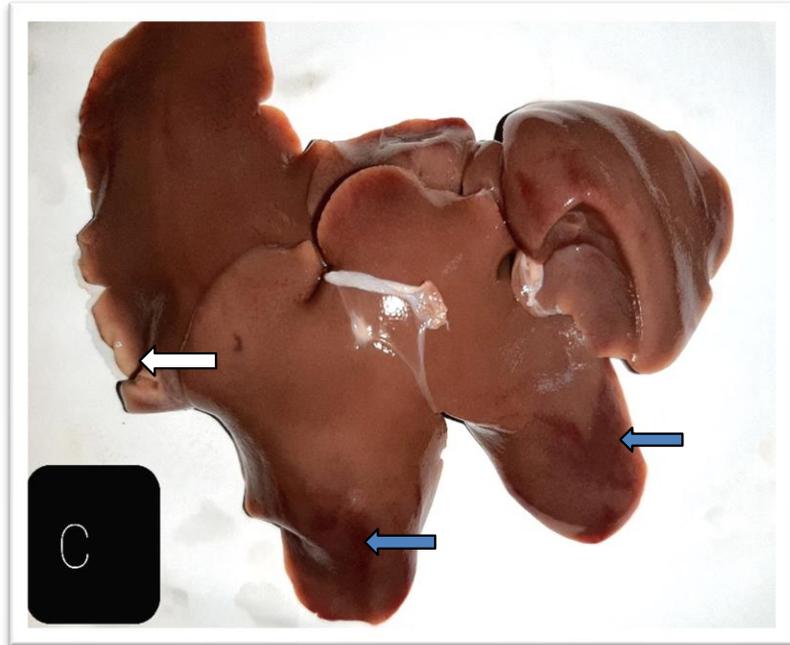


المجموعة الثالثة (50 ملغ/كغ) :

عند فحص نسيج كل من الكبد والكلى لدى أرناب المجموعة الثالثة، وُجِد احتقان في أطراف الكبد وكذلك وُجِد تضخم في الكبد و بهتان لوني في أطراف الكبد كما هو موضح في الصورة (16) .
أما عند فحص الكلى شوهدت بؤر نخرية في قشر الكلى كما هو موضح بالصورة (17) .

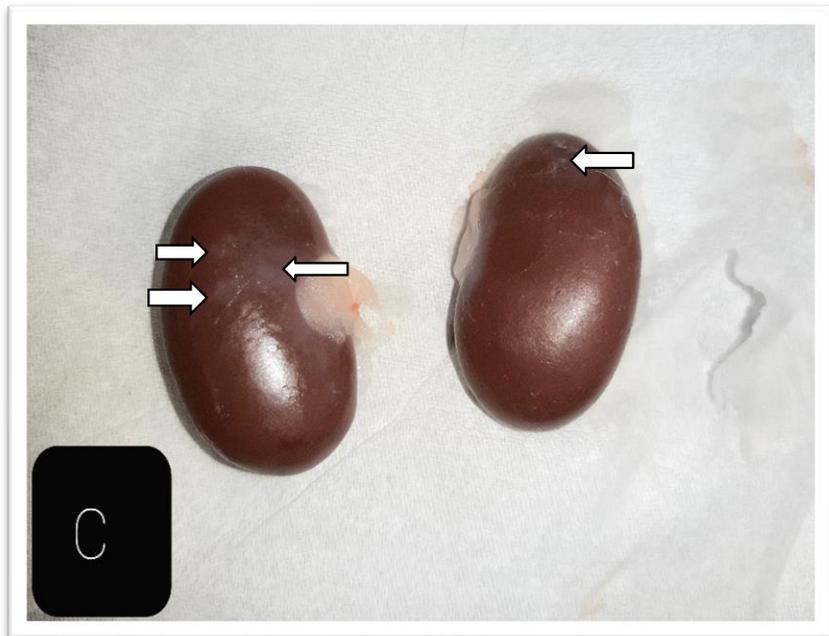
الصورة رقم (16) :

يشير السهم الأبيض إلى
بهتان في أطراف الكبد
و السهم الأزرق يشير
إلى احتقان .



الصورة رقم (17):

تشير الأسهم باللون
الأبيض إلى بؤر نخرية
في الكلى .



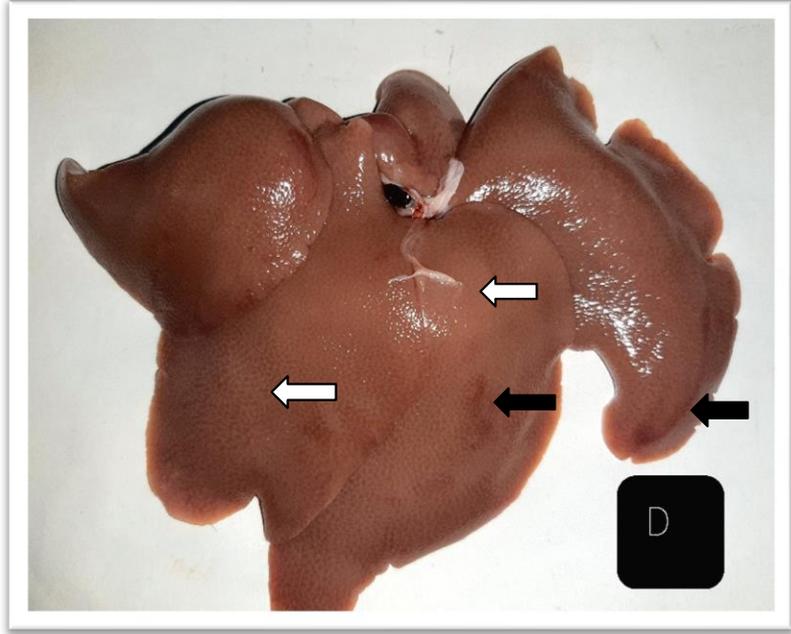
المجموعة الرابعة (60 ملغ/كغ):

عند فحص نسيج كل من الكبد والكلى لدى أرناب المجموعة، وُجد احتقان في أطراف الكبد وكذلك وُجد تضخم في الكبد و بهتان لوني في أطراف الكبد كما هو موضح بالصورة (18) .

أما عند فحص الكلى شوهدت بؤر نخرية منتشرة في قشر الكلى كما هو موضح بالصورة(19).

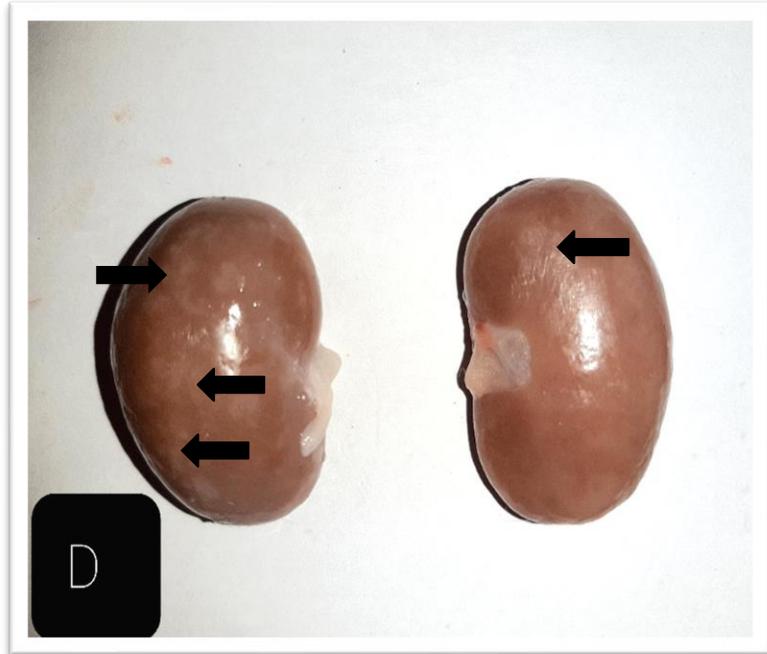
الصورة رقم (18) :

تشير الأسهم باللون الأسود إلى مناطق الاحتقان ، و تشير الأسهم باللون الأبيض إلى مناطق البهتان اللوني .



الصورة رقم (19):

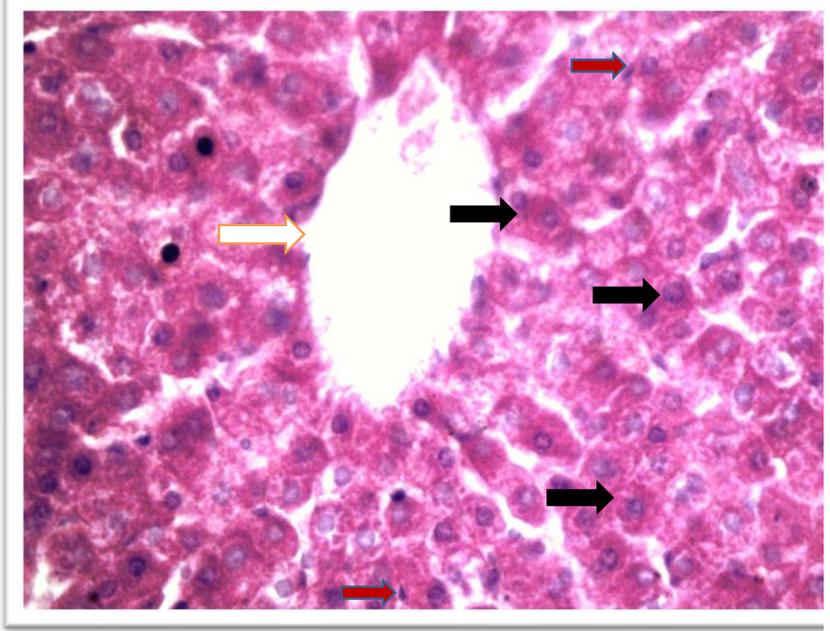
تشير الأسهم باللون الأسود إلى نخر بؤري منتشر في الكلى .



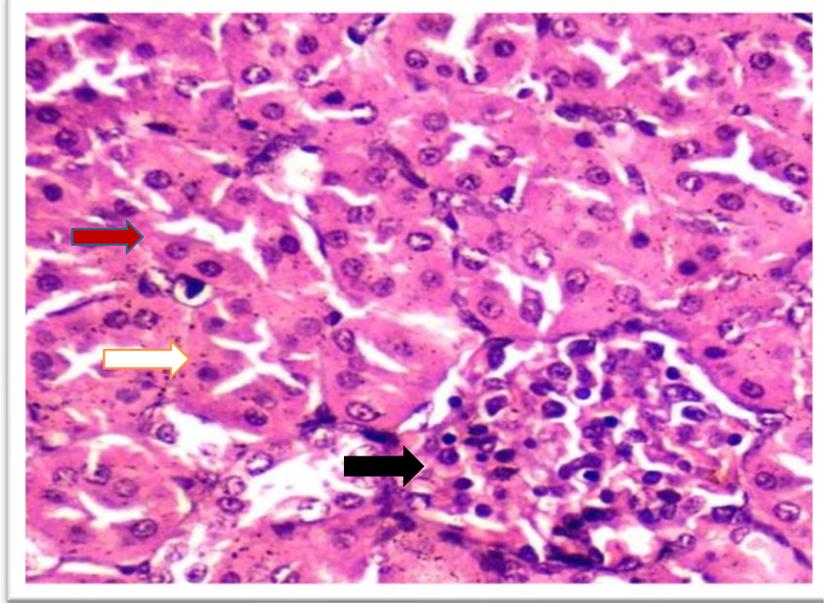
4-3-2- دراسة التغيرات التشريحية المرضية المجهرية :

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُلاحظ أي تغيرات عند الفحص المجهرى لأنسجة كل من الكبد والكلى كما هو موضح بالصور (20-21) .

الصورة رقم(20): توضح المعالم النسيجية الطبيعية في الكبد ، يشير السهم الأبيض إلى الوريد المركزي ، والأسهم السوداء إلى الخلايا ، و الأنوية السليمة ، والسهم الأحمر إلى خلايا كوبفر .

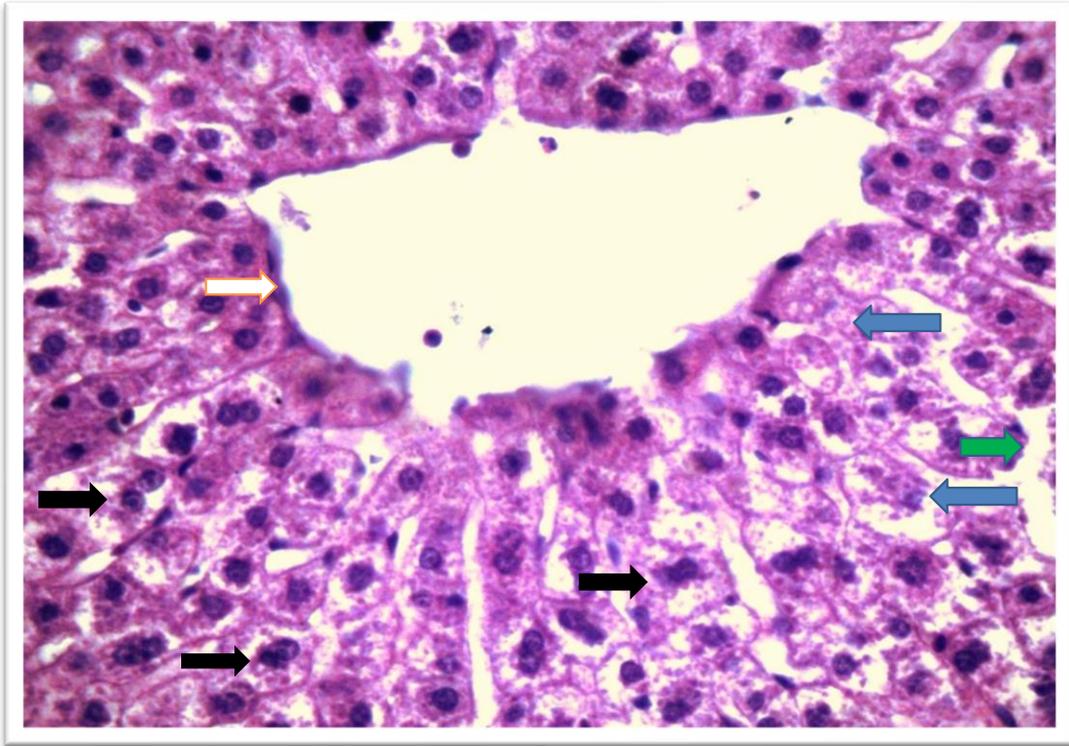


الصورة رقم(21): توضح المعالم النسيجية الطبيعية في الكلى ، يشير السهم الأسود إلى الكبة الكلوية ، و السهم الأبيض إلى النبيب الملفف الداني ، والسهم الأحمر إلى النبيب الملفف القاصي.



المجموعة الثانية (40 ملغ/كغ):

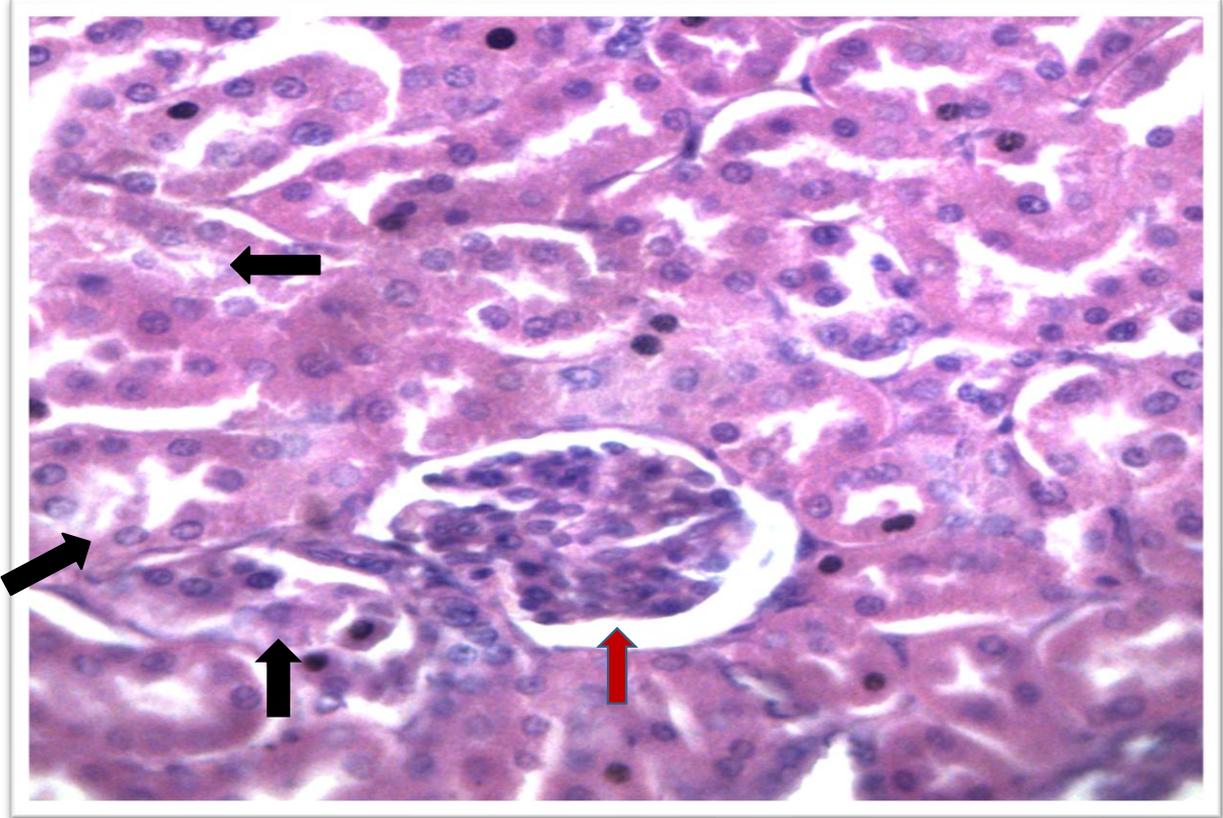
عند فحص أنسجة الكبد المأخوذة من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، وُجِدَ أن التغيرات المرضية كانت معتدلة (Mild) نوعاً ما، حيث أظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ في الأنوية ونخر في الخلايا الكبدية وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تورم غيمي (Cloudy swelling) وكذلك توسع في الجيبانات الكبدية كما هو موضح بالصورة (22) .



الصورة رقم(22): تشير الأسهم باللون الأسود إلى مناطق التورم الغيمي ، ويشير السهم الأخضر إلى توسع الجيبانات والسهم الأبيض يشير إلى توسع الوريد المركزي والأسهم الزرقاء تشير إلى نخر في الخلايا الكبدية .

(H&E × 40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، لُوِجِدَ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وأظهرت الخلايا الكلوية تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس مائي Hydropic degeneration كما هو موضح بالصورة (23) .



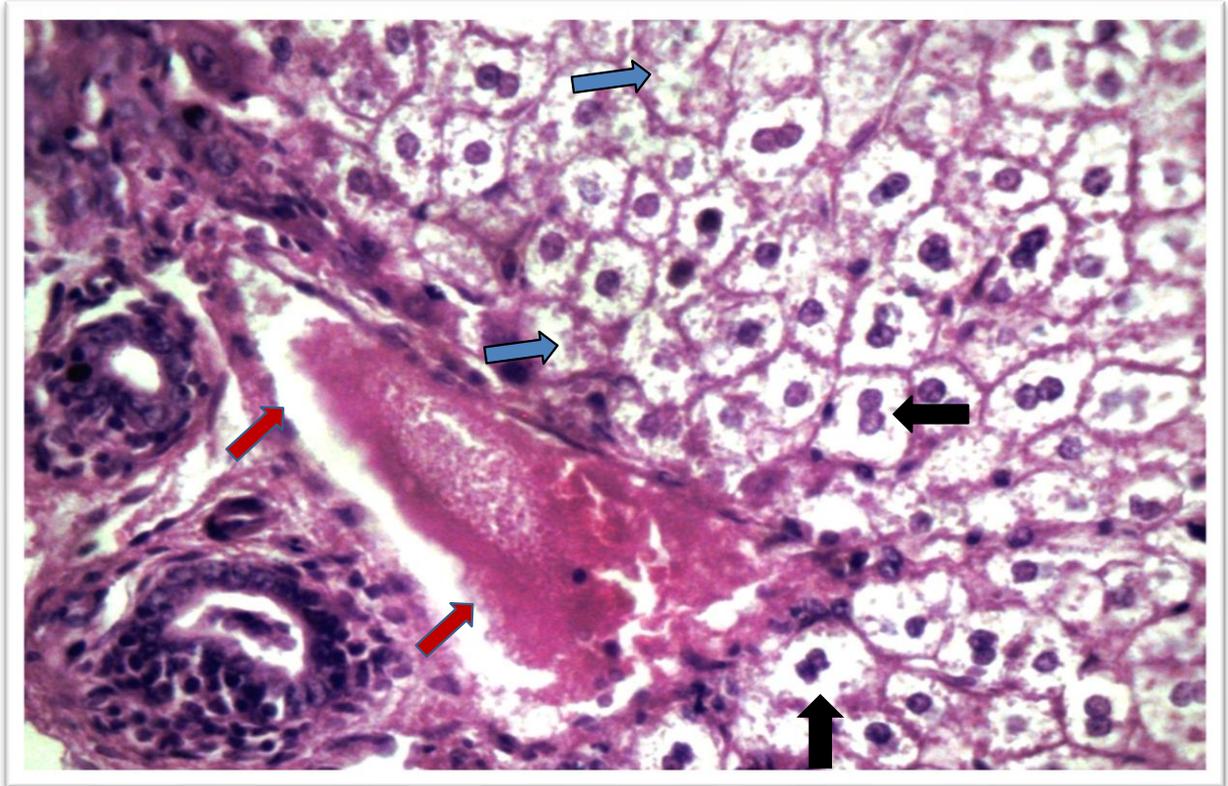
الصورة رقم(23): تشير الأسهم باللون الأسود إلى مناطق التنكس المائي في الأنابيب

الكلوية، بينما يشير السهم الأحمر إلى ضمور و توسع في الفراغ البولي.

(H&E × 40)

المجموعة الثالثة (50 ملغ/كغ):

عند فحص أنسجة الكبد المأخوذة من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، وُجِدَ أن التغيرات النسيجية المرضية كانت أكثر نوعاً ما، حيث لُوِحِظَ توسع و احتقان في الوريد البابي ولُوِحِظَ أيضاً توسع في الأفتية الصفراوية وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ الأنوية و نخر في الخلايا وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس المائي Hydropic degeneration في الخلايا الكبدية كما هو موضح بالصورة (24) .

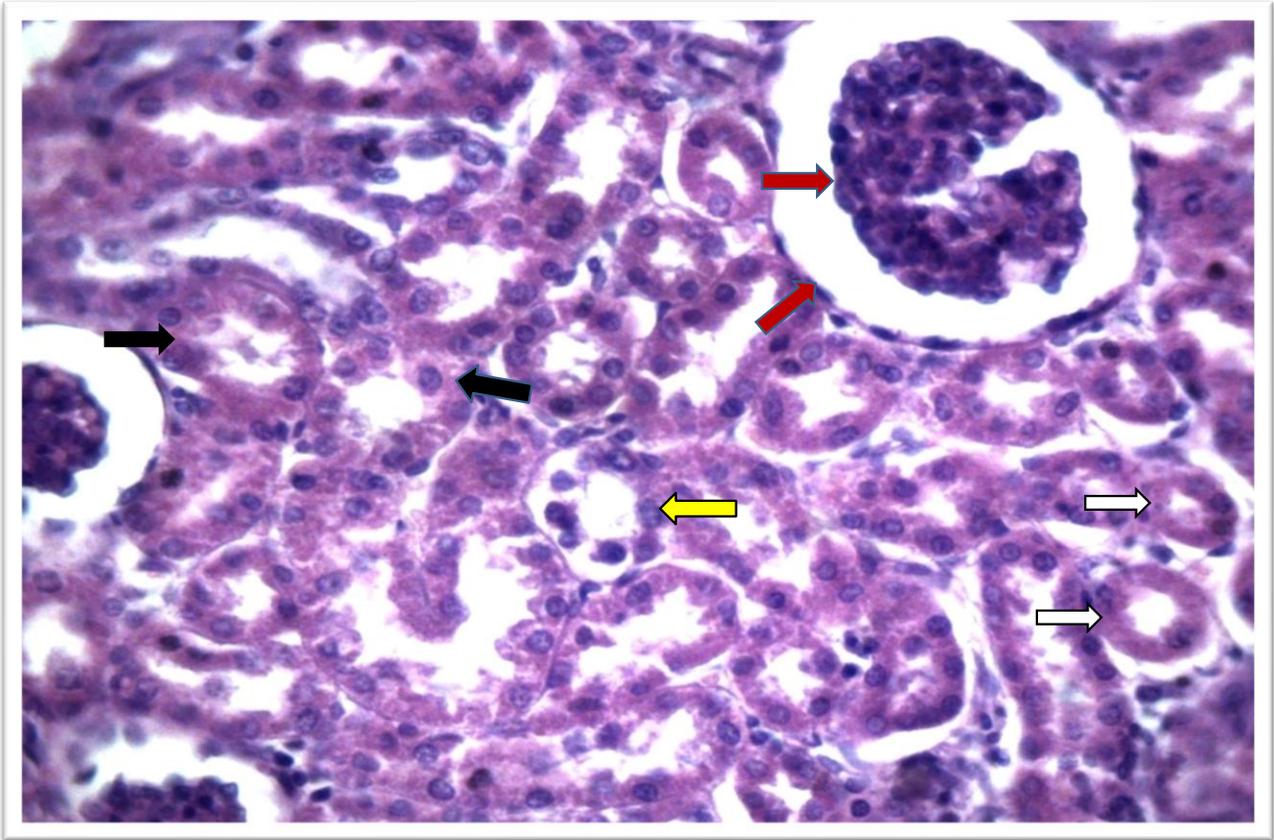


الصورة رقم(24): تشير الأسهم باللون الأسود إلى التتس المائي، بينما يشير السهم

الأحمر إلى توسع و احتقان الوريد البابي والأسهم الزرقاء إلى نخر في الخلايا .

(H&E × 40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، لُوِحِظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وتوسع محفظة بومان وأظهرت الخلايا الكلوية تغلظ في الأنوية و ضمور و نخر في الانابيب الكلوية وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس مائي Hydropic degeneration في الأنابيب الكلوية كما هو موضح بالصورة (25) .



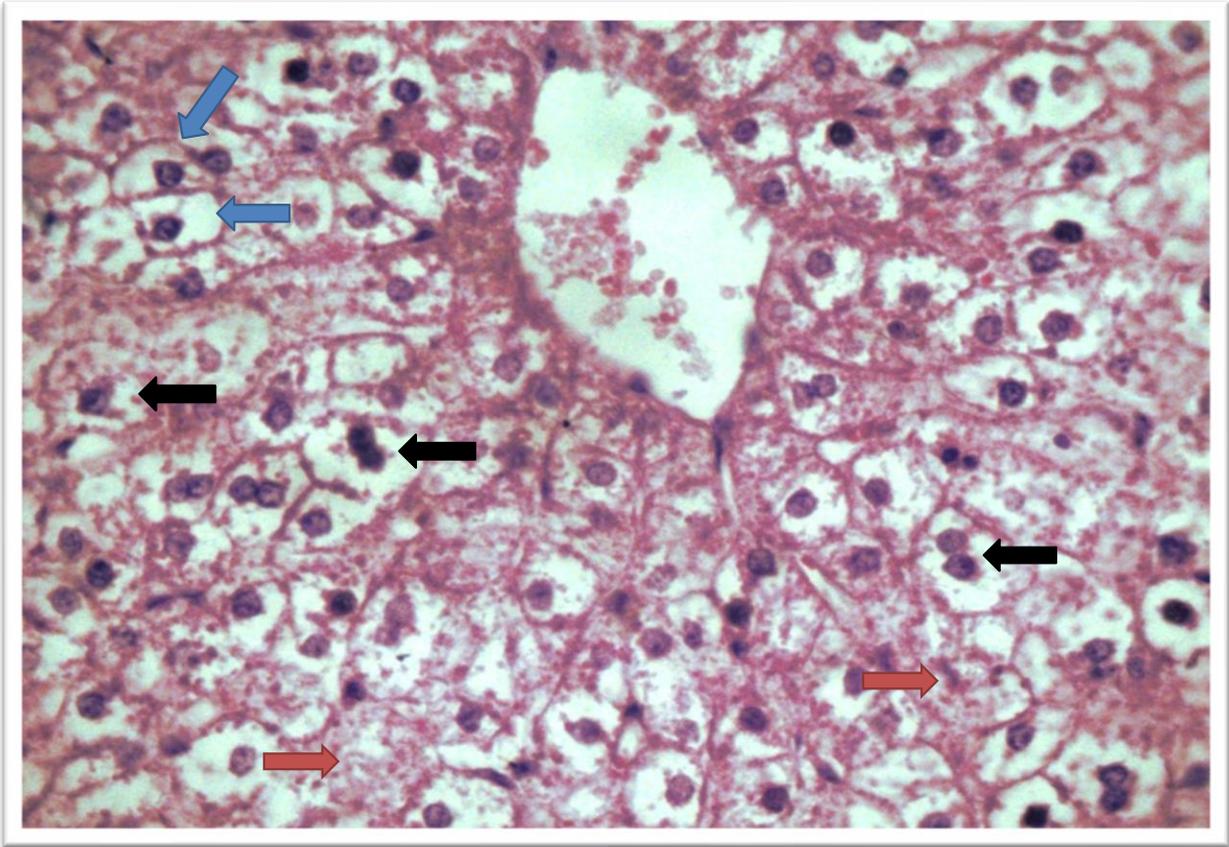
الصورة رقم (25): تشير الأسهم باللون الأسود إلى التنكس المائي، بينما تشير الأسهم الحمراء إلى ضمور الكبيبة الكلوية وتوسع محفظة بومان والسهم الأصفر يشير إلى نخر

في النبيب الداني .

(H&E × 40)

المجموعة الرابعة (60 ملغ/كغ):

عند فحص أنسجة الكبد المأخوذة من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، وُجِدَ أن التغيرات النسيجية المرضية كانت أشد، حيث أظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ و نخر في الخلايا وكذلك تغيرات تنكسية تتراوح ما بين التنكس المائي Hydropic degeneration و التنكس الدهني Fatty degeneration كما هو موضح بالصورة (26).

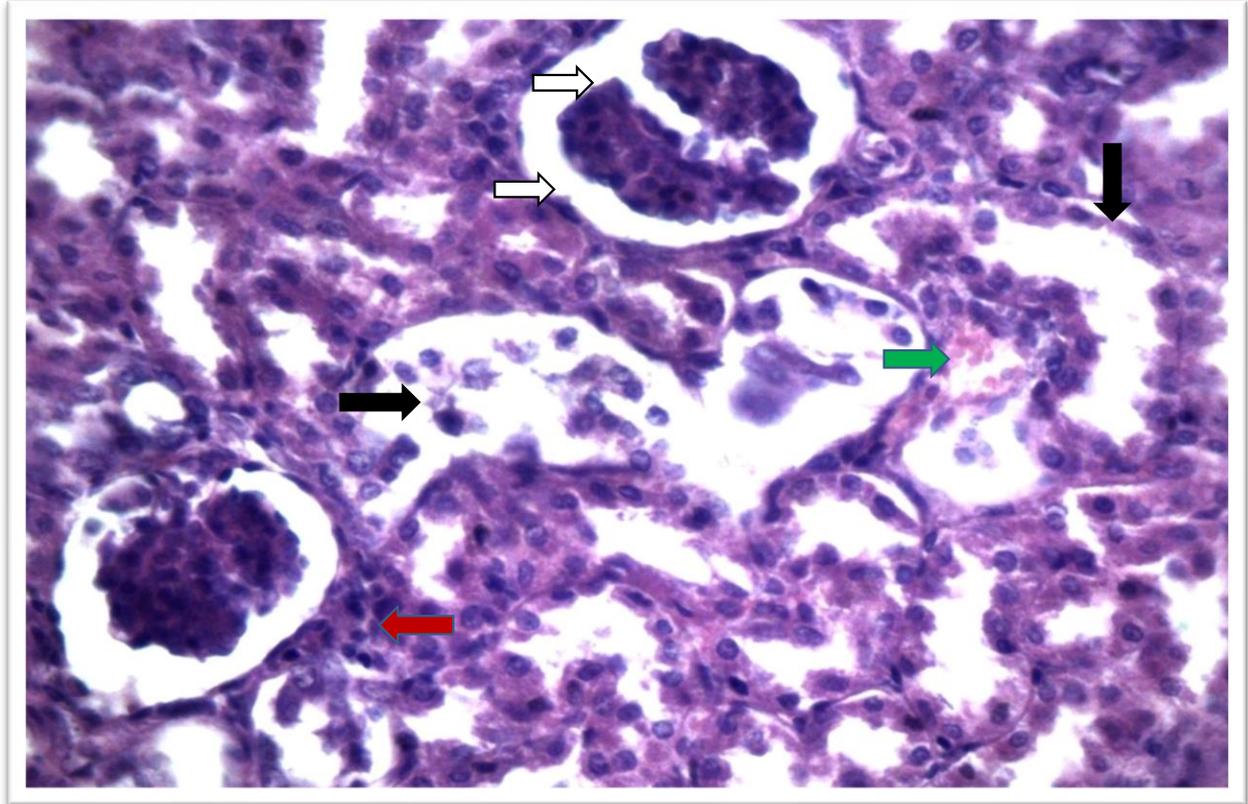


الصورة رقم (26): تشير الأسهم باللون الأسود إلى التنكس المائي، بينما تشير الأسهم باللون

الأزرق إلى التنكس الدهني، الأسهم الحمراء إلى نخر الخلايا .

(H&E × 40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب المحقونة بعقار الترامادول، لُوِحِظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وتوسع محفظة بومان وكذلك ارتشاح خلوي حول الكبيبة الكلوية تجلّى الارتشاح الخلوي بوجود اللمفاويات وأظهرت الخلايا الكلوية تغلظ ونخر في الأنابيب الكلوية وكذلك نرف كما هو موضح بالصورة (27).



الصورة رقم (27): تشير الأسهم باللون الأسود نخر في الأنابيب الكلوية، بينما يشير السهم الأبيض إلى ضمور في الكبيبة الكلوية وتوسع محفظة بومان، ويشير السهم الأخضر إلى نرف دموي، والسهم الأحمر يشير إلى ارتشاح خلوي (لمفاويات) .

(H&E × 40)

الفصل الخامس :

المناقشة :

Chapter Five:

Discussion:

5- المناقشة Discussion:

يقوم الكبد بدور كبير في استقلاب الأدوية (Poppers, 1980) ، وتحول الأدوية والمركبات الدوائية إلى مستقلبات تطرح بسهولة أكبر (Matthiessen et al., 1998) .

تُعَدُّ الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين ALT و ناقلة أمين الأسبارتات AST من الأنزيمات الكبدية المهمة والتي توجد في الخلايا الكبدية، لكن أنزيم ALT يُعَدُّ أكثر نوعية من أنزيم AST في تشخيص وتقييم الأذيات الكبدية، حيث يرتفع معدل هذه الأنزيمات في بلازما الدم وخاصةً أنزيم ALT عند حدوث نخر وتآذي الخلايا الكبدية (Meredith and Rayment, 2000).

5-1-1- تأثير عقار الترامادول على مستوى الأنزيمات ناقلة الأمين (الألانين - الأسبارتات)

في بلازما دم الأرانب :

أشارت نتائج هذه الدراسة إلى أن مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين (ALT) (30.40 ± 2.32) و ناقلة أمين الأسبارتات (AST) (25.84 ± 5.14) في مجموعة الشاهد كانت ضمن القيم الطبيعية في بلازما الدم بالمقارنة مع القيمة المرجعية ($27.4-72.2$ IU/I)، ($10-78$ IU/I) (Petra , 2016) ، أما بالنسبة لمجموعات التجربة، فقد أظهرت زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية (ALT-AST) عند الأرانب في المجموعات التي حققت بعقار الترامادول بجرعة مفرطة (فوق علاجية) وكانت هذه القيم مرتفعة بشكل ملحوظ وكبير في المجموعة الرابعة حيث نلاحظ أن حقن عقار الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ رفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (87.25 ± 2.53 IU/I) ، وكذلك الأمر قد رفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (5.68 ± 89.21) IU/I بالمقارنة

مع مجموعة الشاهد، التفسير المحتمل للزيادة الحاصلة في مستوى أنزيمات ناقلة الأمين في الأرنب التي حقنت بعقار الترامادول هو ناجم عن التأثير غير المباشر للترامادول على استقلاب الدهون ، وبيروكسيد الدهون (*Borzelleca et al., 1994*) ، والارتفاع في هذه القيم يمكن أن يعزى أيضاً إلى الإجهاد التأكسدي أو توليد جذور حرة أكثر من الحد الطبيعي مع انخفاض مقدرة الجسم على إنتاج مضادات الأكسدة، كما أظهرت الدراسات التجريبية أن إنتاج الجذور الحرة مثل جذور الهيدروكسل وجذور البيروكسي و أنيون فائق الأكسيد يمكن أن يؤدي إلى تلف في الأغشية الخلوية وكذلك الدهون و الأحماض الأمينية و الأحماض النووية وكذلك يمكن أن تسبب الجذور الحرة تشوه في البروتينات الأمر الذي يسبب فقد وتسرب في هذه الأنزيمات الكبدية (*and Tabl, 2014* and *Elwy*).

كما أن الأغشية الخلوية تحتوي على كميات كبيرة من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة والتي تكون عرضة بشكل كبير للهجمات البيروكسيدية بواسطة المؤكسدات مما يؤدي إلى أكسدة الدهون (*Masini et al., 1997*) ، العلاقة بين استخدام المواد الأفيونية والإجهاد التأكسدي وثيقة جداً وتشير دراسات عديدة إلى زيادة في مستوى مالون دي ألدهيد (MDA) في الكبد والكلية ومصل الدم عند تعاطي المواد الأفيونية بشكل متكرر (*Ibrahim et al., 2019*) ، وقد ربطت عدة دراسات أيضاً أن استخدام الترامادول يؤدي إلى انخفاض في مستويات مضادة الأكسدة مثل الجلوتاثيون و الجلوتاثيون بيروكسيدز و الديسموتاز الفائق و الكاتالاز في أنسجة الكبد والكلية (*Awadalla and Salah, 2015*).

تحتوي الأنزيمات المضادة للأكسدة على معادن تعتبر عوامل مساعدة، الأمر الذي قد يفسر تفاعل الترامادول مع هذه المعادن مما يؤدي إلى التثبيط الملحوظ في أنشطة هذه الأنزيمات (*Ismail et al., 2010*) ، استمرار ارتفاع قيم هذه الأنزيمات الكبدية (ALT-AST) يؤدي أيضاً إلى

تطور واستمرار الإصابة الخلوية، ومنه فإن هذه الدراسة متوافقة إلى حد كبير مع ما توصل إليه (Atici et al., 2005) الذي أشار إلى حصول زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية بدراسته التي أجراها على فئران حيث أدى حقن المورفين و الترامادول إلى رفع قيم هذه الأنزيمات وكذلك أتفقت مع دراسة (Borzelleca et al., 1994) حيث أشار أثناء تجربته إلى حصول زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية وكذلك نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) عند الفئران بعد الاستخدام الطويل لمشتق المورفين ليفو ألفا أستيل ميثادول هيدروكلوريد (LAAM) .

نتيجة لذلك يمكننا القول بأن الارتفاع في قيم هذه الأنزيمات في هذه الدراسة الحالية ما هو إلا استجابة أو نتيجة للإعطاء المستمر لعقار الترامادول وعلامة مشتركة على ضعف في وظائف الكبد بالمقارنة مع الدراسات التي تم إجراؤها على نفس العقار المدروس .

5-1-2- تأثير عقار الترامادول على مستوى الكرياتينين في بلازما دم الأرانب :

يتم قياس مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لتحديد معدل الترشيح الكبيبي (El-Wessemy, 2008) .

دلت نتائج هذه الدراسة، أن قيم الكرياتينين في بلازما الدم أرانب مجموعة الشاهد كانت ضمن الحدود الطبيعية المرجعية (0.885 ± 0.050 mg/dl)، بينما شهدت قيم الكرياتينين حدوث زيادة في مستوى الكرياتينين في بلازما دم أرانب مجموعات الدراسة التي حقنت عقار الترامادول بجرعات مفرطة، كانت أعلى قيمة في مستوى الكرياتينين في المجموعة الرابعة حيث أدى حقن الترامادول بجرعة (60) ملغ/كغ إلى إرتفاع مستوى الكرياتينين بشكل معنوي ($P < 0.05$) في بلازما دم أرانب هذه المجموعة في اليوم (28) من التجربة حيث بلغ مستوى تركيزه (1.870 ± 0.096) mg/dl .

يمكن تفسير سبب الارتفاع في مستوى الكرياتينين بالإعطاء المتكرر للترامادول حيث أدى إلى تحريض الاجهاد التأكسدي للدهون، والبروتين الذي سبب سمية كلوية (Elkhateeb *et al.*, 2015)، كذلك إن توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وبيروكسيد الدهون هي مسؤولة عن السمية الكلوية التي يسببها الترامادول (Abdel-Zaher *et al.*, 2011).

يستخدم تعبير الإجهاد التأكسدي لوصف العمليات الضارة المختلفة الناتج عن عدم توازن بين التكوين المفرط لأنواع الأوكسجين التفاعلية والدفاعات المضادة للأكسدة المحدودة (Turrens, 2003)، تأثير الأوكسجين التفاعلي واسع النطاق، لكن هنالك ثلاث تأثيرات ذات أهمية أولها دورها الخاص في إصابات الخلايا و ثانياً التعديل التأكسدي للبروتينات و ثالثاً تخريب في الحمض النووي (DNA) (Droge, 2002).

وكذلك يمكن أن يكون ارتفاع مستوى الكرياتينين بسبب دور الكلى في إطراح المستقلب النشط للترامادول الأمر الذي يجعل الكلى عرضة لتحرر كميات كبيرة من الجذور الحرة التي تساهم ارتفاع الإجهاد التأكسدي الذي يسبب تلفاً في الكلى (Ghosh *et al.*, 2010).

من بيانات الدراسة هذه التي أشارت إلى ارتفاع في مستوى الكرياتينين في مصل دم أرانب مجموعات الدراسة نلاحظ أنها اتفقت مع (Owoade *et al.*, 2019) في دراسته التي أجراها على الجرذان والفئران (Abdel-Zaher *et al.*, 2011) حيث الجرعات الزائدة من الترامادول أدت إلى زيادة كبيرة في مستوى الكرياتينين وكذلك كان هناك زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية و اتفقت أيضاً مع (Emokpae *et al.*, 2019) في دراسة أجراها على الارانب حيث أدى إعطاء الترامادول إلى حدوث زيادة في مستوى الكرياتينين وكذلك الأنزيمات الكبدية .

إن ارتفاع مستوى الكرياتينين في مصل الدم الأرانب المحقونة بعقار الترامادول في هذه الدراسة قد يكون دليلاً على ضعف وظائف الكلى وهو مؤشر على تعرض الكلى للسمية التي سببت انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي مما أدى إلى ارتفاعه وكذلك تراكمه في بلازما الدم .

5-2- الأعراض الإكلينيكية :

كانت الأعراض الإكلينيكية التي سُجّلت في هذه الدراسة أعراضاً عصبية يمكن أن نعزي السبب فيها إلى إعطاء عقار الترامادول بجرعات مختلفة ، لأنه أدى إلى تعطيل سيولة أغشية الحاجز الدموي الدماغي مما يؤدي إلى سمية عصبية ، من المعروف أن الأحماض الدهنية (FAS) تلعب دوراً مهماً في سيولة نسيج الحاجز الدموي الدماغي، الذي يمنع أو يتحكم في نقل المواد السامة إلى الدماغ (Alici et al., 2003).

5-3- التغييرات التشريحية المرضية :

5-3-1- التغييرات المجهرية :

دعمت النتائج النسيجية المرضية التأثير السام للترامادول على أنسجة الكبد ترافقت مع تغييرات مرضية تنكسية شملت التورم الغيمي والتتكس المائي والتتكس الدهني وكذلك احتقان في الاوردة المركزية وعلامات نخر في بعض الخلايا الكبدية تتفق هذه التغييرات التنكسية مع دراسات نسيجية سابقة أشارت إلى حدوث نخر وكذلك تفجفي في السيتوبلازما واحتقان في الاوردة المركزية وكذلك في الوريد البابي ونزف ونخر في الخلايا وكذلك في الأغشية الخلوية عند الفئران التي حقنت بعقار الترامادول (Atici et al., 2005).

وبينت نتائج هذه الدراسة عند إجراء الدراسة المجهرية للشرائح المحضرة من عينات أنسجة الكبد والكلى لأرانب المجموعة الثانية المحقونة بعقار الترامادول بجرعة (40) ملغ/كغ يومياً، و بالمقارنة مع مجموعة الشاهد وجود تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تورم الغيمي **cloudy swelling** ،

ويعتقد أن هذا التنكس من إصابات الخلية الأولية المبكرة القابلة للعكس بزوال العامل المسبب وتشمل تورم في الخلية وعضياتها، كذلك انفصال الريبوزومات في الشبكة الهيولية الداخلية (ER)، تعجى في الغشاء الخلوي وتكتل الكروماتين النووي، هذا التورم ناتج عن اضطراب في عمل مضخة (ATP) مما يؤدي إلى زيادة تدفق الماء إلى الخلايا، هذا الاضطراب يحصل بسبب نقص الاوكسجين الذي يساعد في عمليات الفسفرة التأكسدية للمتقدرات أو بسبب التلف الناجم عن السموم والإشعاع (Lambeth and Neish, 2014) .

نُضوب الأوكسجين الخلوي يؤدي إلى توقف عملية الفسفرة التأكسدية، لذلك تلجأ الخلية إلى استقلاب غذائي لاهوائي أو تموت (Challa and Chan, 2010) ، دُعِمَت هذه الدراسة من قِبَل (Samaka et al., 2012) الذي أشار من خلال دراسته إلى وجود توسع في الجيبانات الكبدية ونخر واحتقان بسيط في المجموعات التي حقنت بجرعات من الترامادول .

بالنسبة لأرناب المجموعة الثالثة التي حقنت بعقار الترامادول بجرعة (50) ملغ/كغ يومياً، وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد، لُوِحِظَ توسع و احتقان في الوريد البابي الذي يمكن تفسيره بأنه ناجم عن التأثير الضار الذي سببه عقار الترامادول على القلب، من المعروف بأن قلب الثدييات يتأثر باستخدام المواد الأفيونية (Tanush et al., 2015)، ولُوِحِظَ أيضاً توسع بسيط في الأقنية الصفراوية وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ في الأنوية و نخر في الخلايا وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس المائي **Hydropic degeneration** في الخلايا الكبدية، التنكس المائي مصطلح شائع الاستخدام عند حدوث تغيير في خلايا معينة مثل خلايا الكبد أو خلايا الظهارة الأنبوبية الكلوية، يحدث هذا التنكس عندما لا يتوقف تدفق الماء مع أيونات الصوديوم بسبب اضطراب في عمل مضخة (ATP)، الخلية المتورمة تكون السيتوبلازما فيها شاحبة أو مفرغة،

هذا الشحوب و التفجي يحصل نتيجة تشتت عضيات الخلية وضرر في بروتينات العصارة الخلوية بسبب الماء المتدفق، هذا التتسكس الحاد يؤدي إلى تحلل الخلية وموتها (Geiger *et al.*, 2001) أتفتت هذه الدراسة مع (Atici *et al.*, 2005) في دراسته على الفئران التي نكر فيها حصول احتقان في الوريد البابي في الكبد وحصول تنكس مائي و نزف ونخر في الخلايا عند الفئران التي أعطيت الترامادول لمدة شهر كامل و أتفتت أيضاً مع دراسة (Abou-Elgait *et al.*, 2022) في دراسة أجراها على الفئران، حيث وجد بالفحص النسيجي للكبد وجود ارتشاح خلايا الالتهابية حول الوريد البابي وحول الجيبانات الكبدية وتوسع فيها و فجوات في الغشاء الهولي و تنثي في أنوية الخلايا الكبدية .

كذلك أتفتت مع دراسة (Awadalla and Salah, 2015) في دراسته على الجرذان، حيث لاحظ حصول تفجي سيتوبلازم خلايا الكبد مما يشير إلى تنكس مائي ، الأوردة المركزية كانت محتقنة، ظهر في بعض خلايا الكبد تموت للأنوية .

أما بالنسبة لأرانب المجموعة الرابعة التي حقنت عقار الترامادول بجرعة (60) ملغ/كغ يومياً، وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد، لوحظ احتقان بسيط في الوريد المركزي وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ في الأنوية و نخر في الخلايا وكذلك تغيرات تنكسية تتراوح ما بين التتسكس المائي **Hydropic degeneration** و التتسكس الدهني **Fatty degeneration** ، ويُعتقد أن هذا التتسكس ناتج عن اضطراب أكسدة الدهون الثلاثية في الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية المتأذية، غالباً ما يرى التتسكس الدهني في الكبد لانه يشارك في استقلاب الدهون، الأمر الذي يؤثر في حركة الدم في الجيبانات الكبدية ويؤدي إلى نقص الأكسجة **Hypoxia** (Cam *et al.*, 2008) ، يحدث التتسكس الدهني بسبب فرط نشاط البروتين الدهني الليباز ويرتبط هذا مع إنخفاض إنتاج هرمون

الأديبونكتين من الخلايا الشحمية مما يقلل من أكسدة الأحماض الدهنية الحرة في العضلات وزيادة امتصاص الأحماض الدهنية الحرة عن طريق خلايا الكبد، حيث يتم تخزين الأحماض الدهنية على شكل دهون ثلاثية (Kleiner and Brunt, 2012) .

أنفقت الدراسة الحالية مع (Alhamedi , 2015) التي أجراها على الأرانب التي أعطيت عقار الترامادول بجرعة (40) ملغ/كغ يومياً، حيث لوحظ حدوث احتقان في الوريد المركزي وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تنشي و تغلظ في الأنوية، وكذلك تغيرات تنكسية تراوحت بين التنكس المائي والتنكس الدهني .

و أنفقت أيضاً مع دراسة (Muslim et al., 2018) ، حيث استخدم في هذه التجربة (20) فأر، تبين بالفحص النسيجي للكبد وجود تغيرات تنكسية في الخلايا الكبدية وتوسع بالوريد المركزي ومنطقة نخر واحتقان الأوعية و احتقان للوريد البابي وانحلال خلوي وأظهر الفحص النسيجي لنسيج الكلية توسع محفظة بومان، نخر، تغيرات تنكسية، ارتشاح الخلايا اللمفية وتغيرات تنكسية في الأنابيب الكلوية الدانية .

كما أكدت نتائج النسيجية المرضية الآثار السامة للترامادول على نسيج الكلى بعد إعطاء الترامادول لمدة (28) يوماً متتالياً وجرعات مفرطة، حيث تم ملاحظة وجود تغيرات تنكسية شملت تنكس مائي في الأنابيب الكلوية القاصية والدانية وكذلك نخرًا ونزف دموي وكذلك شملت التغيرات ضمورًا في الكبيبة الكلوية وتوسعًا في المحفظة .

وبينت نتائج دراستنا عند إجراء الدراسة المجهرية للشرائح المحضرة من عينات أنسجة الكلى لأرانب المجموعة الثانية المحقونة بعقار الترامادول بجرعة (40) ملغ/كغ يومياً، وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد، حيث لوحظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبكي) الذي يمكن تفسيره أن السبب في الضمور هو نقص في تغذية الخلايا الذي يؤدي إلى حدوث خلل في استقلاب البروتين وتنكس

البروتين ضمن الخلايا (Doherty and Baehrecke, 2018) ، وأظهرت الخلايا الكلوية تغلظ و نخر في الخلايا وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس مائي **Hydropic degeneration** ، هذه النتائج أتفقت مع دراسة (Elkhateeb *et al.*, 2015) الذي لاحظ خلال دراسته تغييرات شملت كعب كلوية ضامرة وتوسعاً في محفظة بومان مع فقدان أجزاء منها وكذلك كانت الانابيب الكلوية متنكسة ، وأشار (Elmanama *et al.* , 2015) أن استخدام الترامادول على المدى الطويل له آثار سلبية على وظائف الكلى .

بالنسبة لأرناب المجموعة الثالثة التي حقنت بعقار الترامادول بجرعة (50) ملغ/كغ يومياً، وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد، لوحظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وأظهرت الخلايا الكلوية تغلظ في الأنوية وضمور ونخر في الانابيب الكلوية وكذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تنكس مائي **Hydropic degeneration** ، واتفقت نتائج الدراسة هذه مع نتائج دراسة (Atici *et al.*, 2005) الذي أشار إلى حصول تغيرات تنكسية في الانابيب الكلوية (تنكس مائي) وضمور في الكعب الكلوية وتوسع في المحفظة الكلوية، وزيادة في قيم الكرياتينين ويمكن اعتبار هذه التغييرات دليلاً على تلف في أنسجة الكلى.

أما بالنسبة لأرناب المجموعة الرابعة التي حقنت عقار الترامادول بجرعة (60) ملغ/كغ يومياً، وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد، لوحظ وجود ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وكذلك رد فعل ألتهابي حول الكبيبة الكلوية تجلّى رد الفعل الالتهابي بوجود للمفاويات وأظهرت الخلايا الكلوية تغلظ في الأنوية، ونخر في الانابيب الكلوية قد يعزى السبب لحدوث النخر الخلوي (Necrosis) لأذية معينة قد أصبت الخلية أو بسبب توقف الدم عنها وبالتالي حرمانها من الأوكسجين ويمثل الانتفاخ سمة واضحة في حال النخر حيث تنتفخ الخلية بكاملها وتتمزق وتحدث هذه التأثيرات لأن الإصابة تمنع الخلية من ضبط التوازن الخاص بها نتيجة الخلل في مضخة

الصوديوم والبوتاسيوم ويترافق النخر مع حدوث استجابة مناعية وينتهي بتحلل الخلايا (*et al.*)
(Galluzzi 2017) ، وكذلك لوحظ وجود نزف قد يكون سبب هذا النزف تلف في النيفرونات
الوظيفية والتي ينجم عنها خلال في وظائف الكلى (Bishop *et al.*, 2005) .
أما بالنسبة لهذه الجرعة فقد كانت الدراسات تكاد تكون نادرة وليس هناك دراسات مشابهة ونتائج
مشابهة لهذه النتائج لتمكننا من المقارنة بينها وبين الدراسات الأخرى.

الفصل السادس :

الاستنتاجات :

Chapter Six:

Conclusions:

1-6- الاستنتاجات Conclusions :

- ❖ من نتائج هذا البحث يمكننا القول بأنه كلما زادت الجرعة المعطاة كلما زاد تأثير عقار الترامادول السلبي على نسيج كل من الكبد و الكلى .
- ❖ أن الزيادة في الجرعة أدت إلى إرتفاع في مستويات قيم الأنزيمات (AST – ALT – Creatinine) في مجموعات الدراسة .
- ❖ أدى حقن الترامادول بجرعة (50 – 60) ملغ/كغ إلى ظهور أعراض عصبية شديدة على حيوانات التجربة .
- ❖ حقن عقار الترامادول بجرعة (60) ملغ/كغ يومياً بالعضل، أدى إلى حصول تغييرات تنكسية في أنسجة الكبد و الكلى، أكثر من بقية المجموعات الدراسة .

الفصل السابع :

التوصيات :

Chapter Seven:

Recommendations:

7-1- المقترحات و التوصيات Suggestions and Recommendations:

- ❖ نوصي بإجراء دراسات موسعة لتقييم تأثير الترامادول على أنسجة الأجهزة المختلفة عند الأرناب ، وخاصةً الأنسجة العصبية .
- ❖ نوصي بإجراء دراسات لمعرفة لحظة بداية حدوث ارتفاع قيم الأنزيمات .
- ❖ تطبيق الدراسة على حيوانات تجارب مختلفة ، ومقارنة النتائج مع دراستنا لمقارنة اختلاف مستويات القيم بين الحيوانات .
- ❖ إجراء دراسات بيوكيميائية أخرى كقياس نسبة البروتين في الدم والبيليروبين و اليوريا.
- ❖ إجراء دراسات عن عقار الترامادول من أجل معرفة تأثيره على مكونات الدم الخلوية .
- ❖ إجراء دراسات مستقبلية ، يتم فيها حقن عقار الترامادول بتركيز مختلفة ولفترات زمنية مختلفة ، للحصول على التركيز الأمثل ، و الأكثر فعالية ، وتحديد الفترة الزمنية اللازمة للعلاج بهذا العقار .
- ❖ تحديد كل من : ED50 , LD50 بشكل دقيق ، و دراسة مدة الاستشفاء .

الفصل الثامن :

المراجع :

Chapter eight:

References:

8-المراجع العلمية:Reference

8-1-المراجع الأجنبية:Reference

- 1- Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., Elwasei, F.M., (2011).** Protective effect of Nigella sativa oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: role of nitric oxide and oxidative stress. Eur. J. Pharmacol., 32, 725-733.
- 2- Abdullah, B.A., (2018).** Histological and Molecular Studies of the Effects of Tramadol on Brain, Liver and Kidney of Adult Rabbits. Iraqi Journal of Agricultural Sciences –8102:49(6):1083-1089.
- 3- Abou-Elgait, A.T., Mohammed, G.K., Abd Elrahim, E.A., Abdelmageed, M.M.A., (2022).** Effect of Tramadol administration on the liver of juvenile and adult male albino mice: Comparative histological and histochemical study SVU-IJMS, 5(1):77-83.
- 4- Adams, E.H., Breiner, S., Cicero, T.J., (2006).** A comparison of abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. J. pain Symptom Manage., 31, 465- 476.
- 5- ADRAC., (2003).** Tramadol – four years' experience. Aust. Adv Drug. React. Bull. 22:2-3.
- 6- Afshari, R., Afshar, R., Mégarbane, B., (2011).** Tramadol overdose: review of the literature. Ré- animation.;20(5):436-41.
- 7- Agrawal, A., Diwan, S., Mahajan, R., (2009).** Severe delirium following single dose of tramadol. Indian journal of medical sciences.;63(2):80-1.
- 8- Ahmad, R.M., Al-Hubaity, A.J.Y., Alazow, N.S., (2021).** the Potential Preventive Role of Vitamin C Against Structural Changes in

Male Rats' Liver Induced By Tramadol. Journal of the Arab Board of Health Specializations Vol. 22, No. 1.

9– Aldiwan, M.A., Alzobidy, A.M.H., Younis, M.A., (2015). The effect of Tramadol on some blood and biochemical parameters of male rats (*Rattus norvegicus*), Baghdad Science Journal Vol.12(3).

10– Alhamedi, A., (2015). Histopathological and histochemical study of tramadol on rabbit's liver and kidney. MSc. Thesis. Faculty of science, Islamic University of Gaza.;16–23.

11– Ali, O.K.h., Al-Jmor, S.A., Al-Graibawi, M.A., (2015). Effects of tramadol on histopathological and biochemical parameters in male rabbits. Am J Life Sci;3(3):85–90.

12– ALICI, H.A., OZMEN, I., CESUR, M., SAHIN, F., (2003). Effect of the Spinal Drug Tramadol on the Fatty Acid Compositions of Rabbit Spinal Cord and Brain, Biol. Pharm. Bull. 26(10) 1403—1406.

13– Al-Mashhadane, F.A., Ismail, H.K., Al-Saidya, A.M., (2019). Histopathological effects of chronic use of tramadol on liver and kidney in sheep model. J. Pharm. Sci. Res., 11, 2208–2212.

14– Al-Mashhadane, F.A., Mustafa, E.A., Taqa, G.A., (2019). Histological and antimicrobial effects of tramadol infiltration on incisional oral mucosal wound healing in rabbits , Iraqi Journal of Veterinary Sciences, Vol. 33, No. 2, 335–340.

15– Al-Hamdany, M.Z., (2019). Comparative anatomical, histological, and histochemical study of liver in human and domestic rabbit. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, Vol. 33, No. 2, 437–446 .

- 16– Assis, D.N., Navarro, V.J., (2009).** Human drug hepatotoxicity: a contemporary clinical perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 5: 463–473.
- 17– Atici, S.I.L., Cinel, N., Cinel, G., Doruk, E., (2005).** Liver and Kidney toxicity in chronic use of opioids : an experimental long term treatment model *J BIOSCI* 30 : 245–252.
- 18– Awadalla, E.A., Salah–Eldin, A.E., (2015).** Histopathological and molecular studies on tramadol mediated hepato–renal toxicity in rats. *IOSR J Pharm Biol Sci*,; 10(6): 90–102.
- 19– Barkin, R.L., (2008).** Extended–release tramadol (ULTRAM ER): a pharmacokinetic, and pharma– codynamic focus on effectiveness and safety in patients with chronic/persistent pain. *Am. J. Ther.*, 15 (2): 157–66.
- 20– Bartels, H., Bohmer, M., Heierli, C., (1972).** Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clinica.Chemica.Acta.*37: 193–197.
- 21– Bishop, L.M., Fody, P.E., schoe, H.L., (2005).** Clinical chemistry principles, procedures correlations. 5th ed. Lippinoch Williams and Wilkins, Philadelphia, Hong Kong. Pp.330–253.
- 22– Bloor, M., Paech, M.J., Kaye, R., (2012).** Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth*;21:163–7.
- 23– Bohnert, A.S., Valenstein, M., Bair, M.J., (2011).** Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose–related deaths. *JAMA.* ;305:1315–1321.
- 24– Borzelleca, J.F., Egle, J.L., Harris, L.S., Johnson, D.N., Terrill, J.B., Belleville, J. A., (1994).** Toxicological evaluation of

muagonists. Part I: Assessment of toxicity following 30 days of repeated oral dosing of male and female rats with levo- α -acetylmethadol HCL (LAAM). *J. Appl. Toxicol.*, 14, 435–446.

25– Cam, Y., Atasever, A., Erslan, G., Kibar, M., Atalay, O., Beyaz, L., A. Liman, B.C., (2008). *Eimeria stiedae*: Experimental toltrazuril ivermectin. rabbits and the effect of treatment with infection in and *Experimental Parasitology* 119: 164–172.

26– Casella, S., Giannetto, C., Giudice, E., Marafioti, S., Fazio, F., Assenza, A., (2013). ADP induced platelet aggregation after addition of tramadol in vitro in fed and fasted horses plasma. *Res Vet Sci*;94:325–30.

27– Center, SA., (1993). Disorders of the hepatobiliary system. In: WILLS, J., WOLF, A.: *Handbook of feline medicine*. Pergamon Press, Oxford, pp. 175–192.

28– Challa, S., Chan, F.K.M., (2010). Going up in flames: necrotic cell injury and inflammatory diseases. *Cell Mol Life Sci* 67:3241–3253.

29– Chao, C.K., Yu, L.L., Su, L.L., (2000). Bioequivalence study of tramadol by intramuscular administration in healthy volunteers. *Arzneimittel Forschung*; 50 (7): 636–40.

30– Collet, B.J., (2001). Chronic Opioid Therapy for Non-Cancer Pain. *Br. J. Anaesth.* 87, 133–143.

31– Cox, S., Villarino, N., Doherty, T., (2010). Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. *Res Vet Sci*;89:236–41.

32– Davis, T.R.A., Kensler, C.J., Dews, P.B., (1973): Comparison of behavioral effects of nicotine, d-amphetamine, caffeine and

dimethylheptyl tetrahydrocannabinol in squirrel monkeys.

Psychopharmacology. (Berl). 32:51–65.

33– Dayer, P., Desmeules, J., Collart, L., (1997). Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 2:18–24.

34– De Decker, K., Cordonnier, J., Jacobs, W., (2008). Fatal intoxication due to tramadol alone: case report and review of the literature. *Forensic Sci. Int.*, 25, 79–82.

35– Doherty, J., Baehrecke, E.H., (2018). Life, death and autophagy, *Nat Cell Biol* 20:1110 –1117.

36– Driessen, B., Reimann, W., Giertz, H., (1993). Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol* 108, 806–811.

37– Droge, W., (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.*, 82, 47–95

38– Eassa, B.I., El-Shazly, M.A., (2013). Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl*;15:138–42.

39– Egger, C.M, Souza, M.J., Greenacre, C.B., (2009). Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 70, 945–949.

40– El Fatoh, M.F., Farag, M.R., Sayed, S.A.E., Kamel, M.A., (2014). Abdel-Hamid, N.E.; Hussein, M.A.; Salem, G.A. Some biochemical, neurochemical, pharmacotoxicological and histopathological alterations induced by long-term administration of tramadol in male rats. *Int. J. Pharm. Sci.*, 4, 565–571.

- 41– El-Gaafarawi, I.I., (2006).** Biochemical Toxicity Induced By Tramadol Administration In Male Rats. *Egyptian J Hosp Med*; 23: 353–62.
- 42– El Ghazali, M., Barezaik, I.M., Abdel Hadi, A.A., Eltayeb, F.M., Al Masri, J., Wasfi, I.A., (2008).** The pharmacokinetics, metabolism and urinary detection time of tramadol in camels. *Vet J*, 178: 272–277.
- 43– El khateeb, A., El Khishin, I., Megahed, O.H., Mazen, F., (2015).** Effect of *Nigella sativa* Linn oil on tramadol–induced hepato– and nephrotoxicity in adult male albino rats. *Toxicol. Rep.*, 2, 512–519.
- 44– Elmanama, A.A., Abu Tayyem, N.E.S., Essawaf, H.N., Hmaid, I.M., (2015).** Tramadol–Induced Liver and Kidney Toxicity among Abusers in Gaza Strip, Palestine. *Jordan Journal of Biological Sci.*, 8(2), 133–137.
- 45– El-Naggar, M., El-Sehly, W.M., Morad, G.M., Eeed, M., Hassan, M., (2009).** The toxic effect of prolonged Ultram administration on cerebral cortex of albino rats: Toxicological and histological study. *Experimental and Toxicologic Pathology.*;61(3):290.
- 46– El-Sayed, A.A, Mohamed, K.M., Nasser, A.Y., Button, J., Holt, D.W., (2013).** Simultaneous determination of tramadol, O–desmethyltramadol and Ndesmethyltramadol in human urine by gas chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr B: Analyt Technol Biomed Life Sci*;926:9–15.
- 47– El-Wessemy, A.M., (2008).** Histopathological and ultra–structural studies on the side effects of the analgesic drug tramadol on the liver of albino mice. *Egypt. J. Zool.*, 50, 423–442.

- 48– Elwy, A.M., Tabl, G., (2014).** Effects of Chronic Usage of Tramadol, Acetaminophen and Tramacet on Some Biochemical and Immunological Changes in Male Rats. *J Drug Res Egypt*; 35(1): 63–71.
- 49– Elyazji, N., Abdel, A.I., Aldalou, A., Shahwan, O., (2013).** The Effects of Tramadol Hydrochloride Administration on the Hematological and Biochemical Profiles of domestic male Rabbits, *IUG Journal of Natural and Engineering Studies*, 21(2): 51–65, ISSN 1726–6807.
- 50– Emokpae, M.A., Ogunniyi, O.B., Dada, G.O., Awopetu, V.I., (2019).** Alteration in the levels of some markers of Oxidative Stress and liver function induced by Tramadol Administration in Male Rabbits: the effect of its withdrawal, Nigeria. *J Med Discovery* (2019); 4(1):jmd18045; DOI:10.24262/jmd.4.1.18045.
- 51– Farmer, A.D., Ferdinand, E., Aziz, Q., (2013).** Opioids and the gastrointestinal tract –a case of narcotic bowel syndrome and literature review. *J Neurogastroenterol Motil*;19:94–8.
- 52– Fawzi, M.M., (2010).** Medicolegal aspects concerning tramadol abuse. The new Middle East youth plague: an Egyptian overview 2010. *J Forensic Res*; 2:130.
- 53– Feldmann, G., (2006).** Liver apoptosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 30(4):533–45.
- 54– Fields, H.L., (2011).** The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. *Neuron*; 69, 591–594
- 55– Finkel, R., Clark, M.A., Cubeddu, L.X., (2009).** Opioids, In : drugs affecting central nervous system. *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*, 4th ed., PP.159–171.

- 56– Fishbein, D.H., Krupitsky, E., Flannery, B.A., Langevin, D.J., Bobashev, G., Verbitskaya, E., (2007).** Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug Alcohol Depend*; 90:25–38.
- 57– Fraga, C.G., (2005).** Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med*.;26:235–44.
- 58– Galluzzi, L., Kepp, O., Chan, F.K., (2017).** Necroptosis. Mechanisms and relevance to disease, *Annu Rev Pathol* 12:103–130.
- 59– Geiger, B., Bershadsky, A., Pankov, R., (2001).** Transmembrane extracellular matrix—cytoskeleton crosstalk. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2:793–805.
- 60– Ghosh, J., Das, P., Manna, P.C., (2010).** Acetaminophen induced renal injury via oxidative stress and TNF–alpha production: therapeutic potential of arjunolic acid. *Toxicology*, 268: 8–18.
- 61– Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N., Lewis, N.A., Howland, M.A., Hoffman, R.S., Nelson, L.S., (2000).** editors Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7 ed. New York: McGraw – Hill Medical;916.
- 62– Gomez–Bautista, M., Rojo–Vazquez, F.A., Alunda, J.M., (1987).** The effect of host's age on the pathology of *Eimeria stiedae* infection in rabbits *Vet. Parasitol.*, 24: 47–57.
- 63– Gomez–Lechon, M.J., Ponsoda, X., Jover, R., Fabra, R., Trullenque, R., Castell, J.V., (1988).** Hepatotoxicity of the opioids morphine, heroin, meperidine, and methadone to cultured human hepatocytes; *Mol. Toxicol.* 1 453–463.

- 64– Grond, S., Sablotzki, A., (2004).** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.* 43, 879–923.
- 65– Hafez, E., Issa, S., Rahman, S.A., (2015).** Parenchymatous toxicity of tramadol: Histopathological and biochemical study. *J. Alcohol Drug Depend.*, 3, 5.
- 66– Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S.V., Greene, D., Raskin, P., Donofrio, P., Cornblath, D., Olson, W.H., Kamin, M., (2000).** Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*; 14 (2): 65–70.
- 67– Hassanian–Moghaddam, H., Farajidana, H., Sarjami, S. Owiliaey, H., (2013).** Tramadol–Induced Apnea. *American Journal of Emergency Medicine*, 31, 26–31.
- 68– Hennies, H.H., Friderichs, E., Schneider, J., (1988).** Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 38, 877–880.
- 69– Holden, J.E., Jeong, Y., Forrest, J.M., (2005).** The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues* ; 16: 291– 301.
- 70– Hopkins, D., Shipton, E.A., Potgieter, D., (1998).** Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth*; 45 (5 Pt 1): 435–42.
- 71– Huang, A.R., Mallet, L., (2013).** Prescribing opioids in older people. *Maturitas* 74:123–129.

72– Ibrahim, M.A., Ibrahim, H.M., Mohamed, A.A., Tammam, H.G., Mohammed, A.A., (2019) . Vitamin E supplementation ameliorates the hepatotoxicity induced by Tramadol: Toxicological, histological and immunohistochemical study. *Toxicol. Mech. Methods*, 30, 177–188.

73– Ing Lorenzini, K., Daali, Y., Dayer, P., Desmeules, J., (2012). Pharmacokinetic pharmacodynamic modelling of opioids in healthy human volunteers. a minireview. *Basic Clin. Pharmacol .Toxicol.*110: 219–226.

74– Ismail, M., Al–Nageep, G., Chan, K., (2010). Nigella sativa thymoquinone–rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radic. Biol. Med.*, 48(5), 664–672.

75– Khandave, S.S., Sawant, S.V., Joshi, S.S., Bansal, Y.K., Kadam, S.S., (2010). Comparative bioequivalence studies of tramadol hydrochloride sustained–release 200 mg tablets. *Drug Des Devel. Ther.*, 25(4), 367–374.

76– Kleiner, D.E., Brunt, E.M., (2012). Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research, *Semin Liver Dis* 32:3.

77– Klepstad, P., Fladvad, T., Skorpen, F., (2011). Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain*;152,1139–45.

78– Klotz, U., (2003). Tramadol–the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Azneimittelforschung*. 53, 681–7.

79– Koneru, A., Satyanarayana, S., Rizwan, S., (2009).

Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Glob J Pharmacol*; 3: 149– 53.

80– KuKanich, B., Papich, M.G., (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite Odesmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 27,239–246.

81– Lambeth, J.D., Neish, A.S., (2014). Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double–edged sword revisited, *Annu Rev Pathol* 9:119–145.

82– Lanier, R.K., Lofwall, M.R., Mintzer, M.Z., Bigelow, G.E., Strain, E.C., (2010). Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 211(4): 457–466.

83– Lavasani, H., Sheikholeslami, B., Ardakani, Y.H., Abdollahi, M., Hakemi, L., Rouini, M.R., (2013). Study of the pharmacokinetic changes of Tramadol in diabetic rats. *Daru*;21:17.

84– Lee, R.C., Tavish, M.C., Sorkin, E.M., (1993). Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*. 46,313–340.

85– Lintz, W., Becker, R., Gerloff, J., (2000). Pharmacokinetics of tramadol tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 4th communication: drops (without ethanol). *Arzneimittel schung*; 50 (2): 99–108.

86– Lintz, W., Beier, H., Gerloff, J., (1999). Bioavailability of tramadol i.m. injection in comparison to i.v. infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 37 (4): 175–83.

87– Lintz, W., Barth, H., Osterloh, G., (1998). Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 3rd communication: suppositories. *Arzneimittel. Forschung.*, 48 (9): 889–99.

88– Lintz, W.H., Barth, O.G., Schmidt–Bothelt, E., (1986). Bioavailability of Enteral Tramadol of Formulations 1st Communication: Capsules. *Arzneimittel Forschung*, 36, 1278–1278.

89– Lofwall, M.R., Babalonis, S., Nuzzo, P.A., Siegel, A., Campbell, C., Walsh, S.L., (2013). Efficacy of extended–release tramadol for treatment of prescription opioid withdrawal: A twophase randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence.*;133(1):188–197.

90– Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., (2017). Drug and Active Principle . *Color Atlas of Pharmacology*, 5th Edition ., PP.16–26.

91– Mahmood, M.B., (2016). Explore The Synergism of Sedative dose Medetomidine with Tramadol to Induce Analgesic Effects in Rabbits. *Bas.J.Vet.Res.Vol.15,No.2,2016.* ISI Impact Factor:3.461.

92– Manji, M., Rigg, C., Jones, P., (1997). Tramadol for postoperative analgesia in coronary artery bypass graft surgery. *Br.J. Anaesth.*; 2 (2): 44.

93– Mansour, A., Fox, C., Akil, H., Watson, S., (1995). Opioid–receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*; 18: 22–9.

94– Masini, A., Gallesi, D., Giovannini, F., Trenti, T., Ceccarelli, D., (1997). Membrane potential of hepatic mitochondria after acute

cocaine administration in rats – the role of mitochondrial reduced glutathione. *Hepatology*, 25(2), 385–390.

95– Mastrocinque, S., Fantoni, D.T., (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*;30:220– 228.

96– Matthiessen, T., Wöhrmann, T., Coogan, T.P., Uragg, H., (1998). The experimental toxicology of tramadol: an overview *Toxicol. Lett.*, 95 (1), 63–71.

97– Merck, C.O., (1983). The. Merck Index . Tramadol in " The Merck Index ,10th Edition" Rahway, USA, p 1368,

98– Meredith, A., Rayment, L., (2000). Liver disease in rabbits. *Seminars Avian and Exotic Pet Medicine.*, 9: 146–152.

99– Mescher, A.L., (2018). Organs Associated with the Digestive Tract . Junqueira’s Basic Histology text and atlas.15 ed.Chapter 16. PP.235–243.

100– Millan, M.J., (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66, 355–474.

101– Milne, R.W., McLean, C.F., Mather, L.E., Nation, R.L., Runciman, W.B., Rutten, A.J., Somogyu, A.A., (1997). Influence of renal failure on the disposition of morphine, morphine–3 glucuronide and morphine–6–glucuronide in sheep 65 during intravenous infusion with morphine; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282:779–786.

102– Miranda, H.F., (1988). Antinociception tolerance and physical dependence comparison, between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav*;71:389–95.

- 103– Miranda, H.F., Pinardi, G., (1998).** Antinociception tolerance and physical dependence comparison between morphine and tramadol ,–Pharmacology Biochemistry and Behavior, 61: 357360.
- 104– Mirin, S.M., Meyer, R.E., Mendelson, J.H., Ellingboe, J., (1980).** Opiate use and sexual function. Am J Psychiatry; 137:909–915.
- 105– Moore, K.A., Cina, S.J., Jones, R., Selby, D.M., Levine, B., Smith, M.L., (1999).** Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. Am J Forensic Med Pathol. ; 20(1):98–100.
- 106– Muslim, Z.Z., (2018).** The Biochemical and Histological Effects Liver and Kidney of Albino Mice. Thi–Qar Medical of Tramadol on Journal (TQMJ): Vol.(15), No.(1)
- 107– Nagmatsu, K., Onho, Y., Ikebuchi, H., Takahashi, A., Terao, T., Takanaka, A., (1986).** Morphine metabolism in isolated rat hepatocytes and its implications for hepatotoxicity; Biochem. Pharmacol. 35 ,3543–3548.
- 108– Natalini, C., Robinson, E., (2000).** Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. American Journal of Veterinary Research 61, 1579–1586.
- 109– Nossaman, V.E., Ramadhyani, U., Kadowitz, P.J., Nossaman, B.D., (2010).** Advances in perioperative pain management: Use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol and tapentadol. Anesthesiol Clin;28:647–66.
- 110– Okie, S., (2010).** A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med.;363:1981–1985.

- 111– Owoade, A.O., Adetutu, A., Olorunnisola, OS., (2018).** Hematological and Biochemical Changes in Blood, Liver and Kidney Tissues under the Effect of Tramadol Treatment J Alcohol Drug Depend 2019, 7:5.
- 112– Pang, W.W., Wu, H.S., Tung, C.C., (2003).** Tramadol 2.5 mg (middle dot) kg⁻¹ appears to be the optimal intraoperative loading dose before patient-controlled analgesia (French Article). Can. J. Anesth; 50 (1): 48– 51.
- 113– Petra, W., (2016).** Clinical pathology. BSAVA Manual of Rabbit Medicine :PP. 124–137.
- 114– Poppers, P.J., (1980).** Hepatic drug metabolism and anesthesia, Anaesthesist, 29(2), 55–58.
- 115– Progler, Y., (2010).** Drug addiction in Gaza and the illicit trafficking of tramadol. J Res Med Sci; 15:185–188.
- 116– Pypendop, B.H., Ilkiw, J.E., (2008).** Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O desmethyl-tramadol, in cats. J Vet Pharmacol Ther 31, 52–59.
- 117– Rabei, H.M., (2011).** The immunological and histopathological changes of tramadol, tramadol/acetaminophen and acetaminophen in male albino rats—Comparative study. Egypt J. Hosp. Med., 45, 477– 503.
- 118– Rafati, A., Yasini, S.M., Dashti-Rahmatabadi, M.H., Pakdel, S., Norani, F., (2006).** Tramadol Dependence Rate as Compared with Morphine in Rats. World J. Med. Sci., 1 (1): 40–43.
- 119– Raffa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W., Shank R.P., Codd, E.E., Vaught, J.L., (1992).** Opioid and nonopioid components

independently contribute to the mechanism of action of tramadol an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*; 260: 275–285.

120– Raffa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W., Shank, R.P., Codd, E.E., Vaught, J.L., Jacoby, H.I., Selve, N., (1993). Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267, 331–340.

121– Reitman, S., Frankel, S., (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am.J.Clin.Pathol.* 28(1):56–63.

122– Rouini, M.R., Khansarib, M.G., Ardakania, Y.H., Dasiana, Z., Lavasania, H., (2008). A Disposition Kinetic Study of Tramadol in Rat Perfused Liver. *Biopharm Drug Dispos.* 29: 231–235.

123– Saleem, R., Iqbal, R., Abbas, M.N., Zahra, A., Iqbal, J., Ansari, M.S., (2014). Effects of tramadol on histopathological and biochemical parameters in mice (*Mus musculus*) model. *Glob J Pharm* 8:14–19. doi:10. 5829/idosi.gjp.2014.8.

124– Salem, E.A., Wilson, S.K., Bissada, N.K., Delk, J.R., Hellstrom, W.J., Cleves, M.A., (2008). Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med*; 5:188–193.

125– Samaka, R.M., Girgis, N.F., Shams, T.M. (2012). Acute toxicity and dependence of tramadol in albino rats: Relationship of Nestin and Notch 1 as stem cell markers. *J. of American Science*, 8(6), 313–327.

126– Sayed, H.Y.M., Zidan, A.H.M., (2016). Histopathological and biochemical effects of acute and chronic tramadol drug toxicity on liver,

kidney, and testicular function in adult male albino rats. J Forensic Toxicol Medicol Anal;1(2):40–45

127– Schnitzer, T.J., (2002). Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. Journal of pain and symptom management.;23(4):S24–S30.

128– Scott, L.J., Perry, C.M., (2000). Tramadol. A review of its use in perioperative pain. Drugs ;60:139–176.

129– Seddighi, M.R., Egger, C.M, Rohrbach, B.W., Cox, S.K., Doherty, T.J., (2009). Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. Vet Anaesth Analg, 36, 334–340.

130– Shadnia, S., Soltaninejad, K., Heydari, K., (2008). Tramadol intoxication: a review of 114 cases. Hum. Exp. Toxicol., 27, 201–5.

131– Shi, Q., Hong, H., Senior, J., Tong, W., (2010). Biomarkers for drug–induced liver injury, Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., vol. 4 (pg. 225–234)

132– Simeon, G.G., Abbey, ST., (2018). Some Marker Enzymes and Histological Alteration on the Administration of Tramadol Hydrochloride on Rat Liver. Modern Research in Inflammation, 7, 9–20.

133– Singhal, P.C., Sharma, P., Sanwal, V., Prasad, A., Kapasi, A., Ranjan, R., Franki, N., Reddy, K., Gibbons, N., (1998). Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts; Kidney Int. 53,350– 357.

134– Souza, M.J., Greenacre, C.B., Cox, S.K., (2008). Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). American Journal of Veterinary Research 69, 979–982.

- 135– Sparkes, A., Gruffydd–Jones, T.J., (1993).** Laboratory diagnostic aids. In: WILLS, J., WOLF, A.: Handbook of medicine. Pergamon Press, Oxford, pp. 91–112.
- 136– SPSS, (2016). SPSS/PC+ (2016). for the PC/XT. SPSS INC.**
- 137– Stadler, T., (1994).** Eckdaten zur Pharmakokinetik der Retardtablette Tramal long 100. Aachen: Grunenthal GmbH , 1994.
- 138– Stoops, W.W., Lofwall, M.R., Nuzzo, P.A., Craig, L.B., Siegel, A.J., Walsh, S.L., (2012).** Pharmacodynamic profile of tramadol in humans: influence of naltrexone pretreatment. *Psychopharmacology (Berl)*.;223(4):427–38.
- 139– Sunshine, A., (1994).** New clinical experience with tramadol. *Drugs*; 47 Suppl. 1: 8–18.
- 140– Tanush, G., Priya, P., Wilbert, S., Aronow, A., (2015).** Association Between Opioid Abuse/Dependence and Outcomes in Hospitalized Heart Failure Patients. *American Journal of Therapeutics*; 0, 1–7.
- 141– Tjäderborn, M., Jönsson, A.K., Hägg, S., Ahlner, J., (2007).** Fatal unintentional intoxications with tramadol during. *Forensic Sci. Int.*, 173, 107–11.
- 142– Tolman, K.G., (1998).** Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics; *Am. J. Med.* 105:13S–19S.
- 143– Trescot, A.M., Datta, S., Lee, M., Hansen, H., (2008).** Opioid pharmacology. *Pain. Physician.* 11,133–153.
- 144– Turrens, F.J., (2003).** Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J. Physiol.*, 552 (2), 335–344.

glomeruli in the rabbits of the second group, as well as the occurrence of hydropic degeneration and necrosis of the renal tubes and atrophy of the renal glomeruli in the kidneys of the rabbits of the third group, for the rabbits of the fourth group the presence of atrophy in the renal glomeruli as well as cellular infiltration around the renal glomeruli manifested cellular infiltration in the presence of lymphocytes and showed thickening of the nuclei and necrosis in the renal tubes, as well as hemorrhage .

Keywords: Tramadol – Rabbits – Liver – Kidney – Macroscopic changes – Pathological changes.

the groups, and necrotic foci were seen circulating in the kidneys of the rabbits of the fourth group .

The histological sections of the liver showed the presence of flexion and thickening of the nuclei as well as degenerative changes that were cloudy swelling, as well as expansion of the hepatic sinuses in the liver of the rabbits in the second group expansion and congestion in the portal vein and cellular infiltration The cellular infiltration was manifested in the presence of lymphocytes clearly, and also observed expansion of the bile ducts, and the hepatocytes showed the presence of flexion and thickening, as well as degenerative changes that were hydropic degeneration in hepatocytes In the liver of group III rabbits, a slight congestion in the central vein and hepatocytes have shown the presence of flexion and thickening of the nuclei and necrosis in the liver cells, as well as degenerative changes ranging from hydropic degeneration to fatty degeneration in the hepatocytes of the fourth group rabbits .

The changes in the kidney tissue were represented by the occurrence of hydropic degeneration in the renal tubes and atrophy of the renal

sample was collected at the end of the experiment (28) days, The activity levels of hepatic enzymes Alanine aminotransferase (ALT) as well as the aspartate aminotransferase (AST) were calibrated, and the creatinine level was measured .

Macroscopic pathological changes in liver and kidney tissue in rabbits were recorded, and then tissue samples were taken from these livers and kidneys on the last day of the experiment, placed in neutral formalin 10 (%) and then the samples were subjected to embedding in wax, and tissue sections were prepared with a thickness of (4 _ 6) microns and stained the tissue sections with hematoxicin and eosine.

The results of the study showed significant differences ($P<0.05$) in the levels of Alanine amine transporter (ALT), aspartate amine transporter (AST), creatinine in the second group, the third group and the fourth group, while the results of the first group (control) did not indicate the absence of significant differences .

For macroscopic changes, no macroscopic pathological changes were observed in liver and kidneys in the rabbits of the control group, while congestion and fading of liver color were observed in the rest of

Abstract

This research was conducted on (24) male rabbits, ranging in age from (6-4) months, ranging in average between (800-1200) g, obtained from local markets in Hama governorate, in order to study the histological changes associated with using of overdoes of tramadol in liver and kidney tissues of rabbits .

The experimental animals were placed in the barn of the research unit of the Faculty of Veterinary Medicine for (15) days to adapt, and then randomly divided into (4) groups , each group included (6) rabbits.

The first group (control group) was given only a balanced diet and left until the end of the trial period (28 days), while the second group was given the drug tramadol intramuscularly dose of (40) mg/kg per day until the end of the trial period, while the third group was given tramadol intramuscularly dose of (50) mg/kg per day until the end of the trial period, and the fourth group was injected with tramadol intramuscularly dose of (60) mg/kg per day throughout the trial period .

Blood samples were collected twice from the experimental groups, the first sample was collected after the end of the first day and the second

Syrian Arab Republic
Hama University
Faculty of Veterinary Medicine
Department of Anatomy



**" Histological Changes Associated with Using
Overdoes of Tramadol in Liver and Kidney Tissues of
Rabbits "**

**This Thesis is Produced to Accomplish a Master
Degree in Veterinary Medicine Science**

Candidate

Vet.Yasser Mohammad Hassan

Under the Supervision

Prof.Dr.M.SH.Junaid

Prof.Dr.A.H. Mokresh

1444 - 2022