تأثير استخدام الأستيل سيستئين في الوقاية من التغيرات التشريحية المرضية في الكبد الناجمة عن استخدام ديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري

فيحاء الصباغ* د. واصف الوسّوف** د. طلّة قنبر***

(الإيداع: 28 نيسان 2025، القبول: 21 تموز 2025)

الملخص:

يهدف هذا البحث إلى معرفة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على التغيرات التشريحية المرضية في أنسجة الكبد الناجمة عن استخدام جرعات مختلفة من ديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري.

أُجريت التجربة على 30 من ذكور القداد بعمر شهرين وبوزن يتراوح من (65 – ٨٠) غ واستمرت التجربة لمدة 8 أيام، قُسمت حيوانات التجربة إلى 6 مجموعات تضم كل مجموعة 5 حيوانات، أُعطيت مجموعة الشاهد (المجموعة الأولى) الماء المقطر، بينما جُرّعت المجموعة الثانية الأستيل سيستئين فقط عن طريق الفم بجرعة 450 ملغ/كغ، وحُقنت المجموعة الثالثة والرابعة بديكلوفيناك الصوديوم عن طريق العضل بالجرعات (50 – 95) ملغ/كغ على التوالي، وحُقنت المجموعة الخامسة والسادسة بديكلوفيناك الصوديوم مع إعطاء الأستيل سيستئين عن طريق الفم بالجرعات (50 – 450) و (95 – 450) ملغ/كغ على الترتيب، وسجُلت الأعراض المرضية خلال فترة التجربة. بعد 5 أيام من بداية التجربة ذُبح حيوان من كل مجموعة وتم تشريحه حيث لوحظت تغيرات مرضية عيانيه على شكل احتقان ونزف تحت محفظة الكبد ومناطق بلون باهت مع تغيرات مرضية نسيجية واضحة في أنسجة الكبد لدى المجموعة الرابعة؛ حيث تمثلت على شكل تورم غيمي وتنكس مائي ودهني ونخر واحتقان في الأوردة، ولوحظ أيضاً ارتشاحاً للخلايا الالتهابية، في حين لم تلاحظ تغيرات مرضية في المجموعات المعالجة. لم تحصل أي حالة نفوق بعد 5 أيام من بداية التجربة لذلك تم مضاعفة الجرعات، وفي اليوم الثامن من التجربة حصلت حالة نفوق لحيوانين في المجموعة الرابعة، حيث بدت التغيرات النسيجية أشد فلوحظ أيضاً التنكس المائي والدهني وارتشاح للخلايا الالتهابية والنخر الشديد.

أشارت النتائج المجهرية إلى دور الأستيل سيستئين في الوقاية من التأثيرات السامة الحاصلة في أنسجة الكبد والناجمة عن استخدام جرعات مختلفة من ديكلوفيناك الصوديوم؛ إذ بلغت ذروة التغيرات في المجموعة الرابعة والتأثيرات الوقائية في المجموعتين الخامسة والسادسة.

الكلمات المفتاحية: الأستيل سيستئين – ديكلوفيناك الصوديوم – التغيرات التشريحية المرضية –الكبد – القداد.

(1) طالبة ماجستير – قسم التشريح المرضي – كلية الطب البيطري – جامعة حماه.
(1) دكتور التشريح المرضي – قسم التشريح المرضي – كلية الطب البيطري – جامعة حماه.
(1) دكتور علم الأدوية والسموم – قسم وظائف الأعضاء – كلية الطب البيطري – جامعة حماه.

The Effect of Acetylcysteine in Preventing pathological Changes in Liver Caused by Use of Diclofenac Sodium for Syrian Hamster

Fayhaa Alsabbagh[1] Dr. Wasef Alwassouf[2] Dr. Talah Kanber[3]

(Received: 28 April 2025, Accepted: 21 July 2025)

Abstract

This study aims to investigate the protective effect of acetylcysteine on the pathological changes in liver tissue caused by the use of different doses of diclofenac sodium in the Syrian hamster.

The experiment was conducted on 30 two-month-old male hamsters weighing 65–80 g. It lasted for eight days. The animals were divided into six groups, each one contained five animals. The control group (group 1) was given distilled water only, while the second group was administered oral acetylcysteine only at a dose of 450 mg/kg. The third and fourth groups were injected diclofenac sodium at the doses of (50, 95) mg/kg, respectively. The fifth and sixth groups received oral acetylcysteine at the doses of (50, 450) mg/kg and (95, 450) mg/kg, respectively. Symptoms were recorded during the experiment.

Five days after the starting of the experiment, an animal from each group was slaughtered and dissected. Gross pathological changes were observed in the form of congestion, subcapsular hemorrhage, and areas of pale color, along with clear histopathological changes in the liver tissue of the fourth group. These changes were manifested in the form of cloudy swelling, hydrocephalus, fatty degeneration, necrosis, and congestion of the veins. There was also noted infiltration of inflammatory cells, while no pathological changes were observed in the treated groups. No deaths occurred five days after the start of the experiment, so the doses were doubled. On the eighth day of the experiment, two animals in the fourth group died, with the histological changes appearing more severe. So, Hydrocephalus, fatty degeneration, inflammatory cell infiltration, and severe necrosis were also observed.

Microscopic results indicated the role of acetylcysteine in preventing the toxic effects on liver tissue caused by the use of different doses of diclofenac sodium. The changes peaked in the fourth group, while the protective effects were evident in the fifth and sixth groups.

Key Words: Acetylcysteine – Diclofenac sodium – Pathological histological changes – Liver – Hamester.

[1] Master student – Department of pathology – Faculty of Veterinary medicine – Hama University.
[2] Doctor of pathology – Department of pathology – Faculty of Veterinary medicine – Hama University.
[3] Doctor of Pharmacology and Toxicology – Department of Physiology – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

1. المقدمة:

يُعد الكبد العضو الأساسي لعملية استقلاب المواد المختلفة بما فيها الأدوية التي قد تعرضه للتأثيرات السامة الناجمة عن استخدام الجرعات الزائدة (Sachan and Singh, 2018).

يعتبر الكبد عند القداد العضو الأكبر حجماً، حيث يقع على الجانب الأيمن في تجويف البطن، تتمثل الوظيفة الأساسية له في إزالة السموم الممتصة من الجهاز الهضمي وله العديد من الوظائف الأخرى منها إنتاج الصفراء وبروتينات الدم والكوليسترول ويشارك أيضاً في تصنيع الجلوكوز بالإضافة إلى أنه ينظم نسبة الأحماض الأمينية في الدم (Vdoviakova et al., 2016).

ديكلوفيناك الصوديوم مضاد التهاب غير استيروئيدي يستخدم في جميع أنحاء العالم وبشكل واسع جداً عند الحيوانات نتيجة تأثيره المضاد للإلتهاب والمسكن الآلام (Todd and Sorkin,1988)، لكن الجرعات الزائدة منه تسبب تسمماً كبدياً ينتج عن تكوين المستقلبات التفاعلية، وتلف الميتوكوندريا ونقص فوسفات النيكوتين أدينين دينوكليوتيد (NADPH) (Aydin et al., 2003).

يستخدم الأستيل سيستئين على نطاق واسع كمذيب للبلغم ويمتلك خصائص مضادة للأكسدة والإلتهاب مما يجعله علاج لمجموعة واسعة من الأمراض عند كل من البشر والحيوانات (Tieu et al., 2023). إنَّ الكبريتات اللاعضوية والجلوتاثيون والسيستين هي المنتجات الإستقلابية الأولية للأسيتيل سيستئين حيث يعتقد أنه يوفر السيستين اللازم لتخليق الجلوتاثيون (Lauterburg et al., 1983). يثبط الأستيل سيستئين إطلاق السيتوكينات الإلتهابية (عامل نخر الورم، الإنترلوكين في البلاعم) (palacio et al., 2011).

تُعد السمية الكبدية الناتجة عن استخدام جرعات مرتفعة من ديكلوفيناك الصوديوم من أبرز الآثار الجانبية المرتبطة بهذا الدواء، الأمر الذي استدعى البحث عن مادة أو إجراء وقائي للحد من هذه السمية، ونظراً لقلة الدراسات التي تناولت هذا الجانب، تمّ اختيار عقار الأسيتيل سيستئين لمعرفة تأثيره الوقائي في الحد من السمية الكبدية الناتجة عن استخدام الديكلوفيناك على نسيج الكبد عند القداد السوري والذي يُعتبر حيوان تجربة نموذجي نظراً لصغر حجمه وطبيعة جسمه الفيزيولوجية التي تمكن الباحثين من استخدامه بسهولة (Valentine et al., 2012).

2. الدراسات المرجعية:

2-1- الكبد:

أظهرت نتائج التشريح النسيجي المُقارن وجود تشابهات هيكلية للكبد عند جميع الحيوانات (Elias, 1955)، مع وجود اختلافات في الترتيبات الكبدية الجيبية وتكوين القناة الصفراوية ووجود الثالوث البابي (Odokuma and Omokar, 2015)، حيث يتركب الكبد تشريحياً من أربعة فصوص وهي الفص الأيمن، الفص الأيسر، الفص المذنب، والفص المربّع، وتُفصل هذه الفصوص بواسطة أربطة رئيسية كالرباط المدور، الرباط الوريدي، والرباط المنجلي (Ibrahim, 2020)، يوجد في مركز كل فصيص وريد مركزي وفي زاوية كل فصيص ٣-٦ مسافات بابية يحوي كل منها وريد هو فرع من الوريد البابي وشرين هو فرع من الشريان الكبدي وقناة صفراوية ذات ظهارة مكعبة بسيطة، ويحتوي الكبد أيضاً على خلايا كوبفر والتي تعمل على تحليل كريات الدم الحمراء القديمة، تدخل الشرايين والأوردة والأعصاب إلى الكبد عن طريق الشق البابي إذ يدخل الوريد البابي إلى الكبد محملاً بالدم من المعدة والبنكرياس والطحال والأمعاء الدقيقة والغليظة، أما الشريان الكبدي فيدخل محملاً بالدم الشرياني المؤكسج، في حين تتحد الأوردة المركزية لجميع الفصيصات لتشكل الأوردة الكبدية التي تنقل الدم من الكبد إلى الوريد الأجوف السفلي (Scanlon and Sandres., 2018)، كشفت الدراسات أن المقاطع النسيجية تُظهِر الفصيص الكبدي عند الأبقار والأغنام والماعز والأرانب والهامستر سداسي الشكل وتكون خلايا الكبد صغيرة الحجم مقارنةً ببقية الثدييات والبشر، كما وُجد أنّ الوريد المركزي قريب من الثالوث البابي (Madhan and Raju, 2014)، للخلايا الكبدية عند القوارض تركيب مشابه لما هو عند بقية الثديات وتتميز بأن لها قدرة خاصة على تخزين الدهون ويكون كبد الهامستر أكثر تأثراً بتغيرات النظام الغذائي مقارنةً بالعديد من الحيوانات الأخرى (Yamamoto and Ogawa, 1983).

2-2- ديكلوفيناك الصوديوم:

مضاد التهاب غير استيروئيدي يستخدم في جميع أنحاء العالم وبشكل واسع جداً عند الحيوانات نتيجة تأثيره المضاد للإلتهاب والمسكن للآلام (Todd and Sorkin, 1988).

يوجد العديد من الدراسات السابقة عن التأثير السمي لديكلوفيناك الصوديوم في أنسجة الكبد منها دراسة أجراها الباحث (Aydin et al., 2003) حيث تم حقن الجرذان بجرعات متزايدة من الديكلوفيناك، لوحظت تغيرات نسيجية مرضية في أنسجة الكبد على شكل تورم غائم وتنكس مائي ونخر الخلايا الكبدية وتسلل للخلايا اللمفاوية وزادت شدة التغيرات مع زيادة الجرعة وأشارت نتائج هذه الدراسة أن الجرعات العالية من الديكلوفيناك تسبب تغيرات مرضية واضحة في أنسجة الكبد.

كما درست التأثيرات السامة للديكلوفيناك عند كبد المجترات حيث لوحظ بالفحص المجهري نخر واضح في الخلايا الكبدية عند حقنه بجرعة ٣ملغ/كغ مرتين يومياً ولمدة أربع أيام (Shridar and Narayanan, 2007).

وفي دراسة أجراها الباحثان (Pourjafar and Dearakhshanfar, 2004) حيث حقن الأرانب بديكلوفيناك الصوديوم عضلياً مرة واحدة يومياً ولمدة 10 أيام بجرعات 1- 1,5- 2 ملغ/كغ على التوالي ، وظهرت النتائج على الشكل التالي: المجموعة الأولى (الشاهد) جميع عينات الأنسجة كانت طبيعية أما المجموعة الثانية المعطاة 1ملغ/كغ لوحظ التهاب الكبد اللمفاوي وتليف في الكلى أما في المجموعة الثالثة المعطاة 1,5 ملغ/كغ لوحظ نخر الخلايا الكبدية والتهاب الكبد اللمفاوي وضمور الكبيبات والتهاب الكلية اللمفاوي وسماكة محفظة بومان وتليف في الحوض الكلوي وأخيراً في المجموعة الرابعة المجرَّعة 2ملغ/كغ لوحظ التهاب الكبد وضمور الكبيبات ونخر أنبوبي حاد وتكوين لخلايا عملاقة. وبدراسة أخرى للباحث (Hussain et al., 2008) وزملائه تم اجراؤها لمعرفة التأثيرات السمية للديكلوفيناك في أنواع مختلفة من الطيور، تمّ إعطاؤهم ديكلوفيناك الصوديوم عن طريق الفم بجرعة 0 ،0.25 ،2.5 ،10 ،20 ملغ/كغ على التوالي لمدة سبعة أيام متتالية، فشملت الأعراض السريرية الخمول والنعاس وانخفاض الوزن وزادت شدة الأعراض مع ارتفاع الجرعة كما لوحظ بالفحص النسيجي تضخم الكبد والكلى وأظهر الفحص المجهري في جميع الأنواع وجود نخر في خلايا الكبد ونخر كلوي حاد. وبتجربة أخرى للباحث (Ramesh et al., 2002) وزملائه لمعرفة سمية الديكلوفيناك عند الكلاب بجرعة 3ملغ/كغ لمدة أربعة أيام لوحظ وجود تقرحات بالمعدة وتضخم الأنابيب الكلوية بينما لم يلاحظ وجود أية تغيرات نسيجية في الكبد.

2-3- N-أسيتيل سيستئين N-Acetylcysteine:

يشتق الأسيتيل سيستئين من حمض السيستين، يستخدم على نطاق واسع كمذيب للبلغم ويمتلك خصائص مضادة للأكسدة والإلتهاب مما يجعله علاج لمجموعة واسعة من الأمراض (Tieu et al., 2023)، ويعتبر آمن بشكل عام حتى في الجرعات العالية منه (Dauletbaev et al., 2009). يُمتص الأستيل سيستئين عند إعطائه عن طريق الفم بشكل سريع في الأمعاء، فبعد تناوله بجرعة قدرها 200-400ملغ، يصل إلى تركيزات البلازما القصوى خلال ساعة إلى ساعتين، كما أن ارتباطه بالبروتين كبيراً حيث يصل إلى 50% بعد 4 ساعات من الجرعة (Holdiness, 1991).

وهناك العديد من الدراسات التي تطرقت لدراسة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين نتيجة التسمم بمضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية حيث تم دراسة تأثير الأستيل سيستئين (NAC) على تسمم الكبد الناتج عن

الديكلوفيناك عند الجرذان، سبب حقن ديكلوفيناك الصوديوم فقط بجرعة ٥٠ملغ/كغ داخل الصفاق لمدة ٤ أيام ارتفاع في ناقلة أمين الألانين (GPT) وناقلة أمين الأسبارتات (GOT) والفوسفاتاز القلوي (ALP) وعامل نخر الورم (TNF) في الكبد مقارنة بمجموعة الشاهد بينما في المجموعات المعالجة بالأستيل سيستئين والسليمارين لوحظ انخفاضاً كبيراً في جميع المعايير بالإضافة إلى تحسن التغيرات النسيجية المرضية في الكبد (Nouri et al., 2017)، كما وُجد في دراسة أخرى أن علاج الفئران بالأستيل سيستئين بجرعة ١٢٠٠ملغ/كغ عن طريق الفم يمنع الضرر الكبدي الناجم عن استخدام ١٠٠٠ ملغ/كغ من الباراسيتامول حيث أدى الأستيل سيستئين إلى زيادة تخليق الجلوتاثيون وتوفير المزيد منه لإزالة السموم من المستقلب التفاعلي للبارسيتامول (Corcoran et al., 1985)، كما بين الباحث (Dass, 2021)أن إعطاء الأستيل سيستئين بجرعة 450ملغ/كغ كجرعة فموية ليس لها أي تأثير سام عند الفئران، و تم إجراء دراسة لمعرفة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على نسيج الكبد عند ذكور الفئران، حيث لوحظ ارتفاع نسبة أنزيمات الكبد عند إعطاء الباراسيتامول بجرعة ٤٠٠ملغ/كغ عن طريق الفم وانخفضت النسبة عند إعطاء الأستيل سيستئين أما مستويات الجلوتاثيون (GSH) فارتفعت إلى الحد الطبيعي (Al-mustafa et al., 1997).

3. الهدف من البحث:

1. دراسة تأثير الجرعات الزائدة من ديكلوفيناك الصوديوم على التغيرات التشريحية المرضية الكبدية والكلوية لدى القداد السوري.
2. دراسة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على التغيرات التشريحية المرضية في الكبد والكلى عند استخدام جرعات زائدة من ديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري.

4. مواد وطرائق البحث:

4-1- مكان إجراء البحث وحيوانات التجربة:

أجريت التجربة على (30) من ذكور القداد السوري بعمر (2-3) أشهر ووزن يتراوح بين (65-80)غ وخالية من الأمراض ظاهرياً، تمت تربيتها في أقفاص خاصة في كلية الطب البيطري/جامعة حماه وذلك في 2024/10/1 واستمرت لمدة ثمانية أيام.

4-2- تصميم التجربة:

تم تقسيم الحيوانات على (6) مجموعات، ضمت كل مجموعة (5) حيوانات، حقنت بعض مجموعات التجربة بجرعات مختلفة من ديكلوفيناك الصوديوم عن طريق العضل مرة واحدة صباح كل يوم طيلة فترة

التجربة كما جرعت بعض المجموعات بالإضاقة للديكلوفيناك عقار الأستيل سيستئين يومياً بعد ساعتين من حقن الديكلوفيناك، تم تحديد جرعة الديكلوفيناك اعتماداً على الجرعة القاتلة للنصف LD50 عند الفئران والتي تبلغ 95ملغ من الديكلوفيناك/كغ وزن حي (Thangari et al., 2012) وتم اختيار جرعة الأستيل سيستئين حسب (Dass, 2021)، وأخذت العينات على مرحلتين، الأولى بعد 5 أيام من بداية التجربة ثم تمت مضاعفة الجرعة وأخذت عينات أيضاً بعد ثمانية أيام من بداية الجرعة، وأعطيت الجرعات على النحو الآتي:

- المجموعة الأولى (الشاهد): حقنت 0,5 ملغ من الماء المقطر/كغ.
- المجموعة الثانية: جُرّعت 450ملغ من الأستيل سيستئين/كغ وزن حي.
- المجموعة الثالثة: حقنت 50ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم/كغ وزن حي.
- المجموعة الرابعة: حقنت 95ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم/كغ وزن حي.
- المجموعة الخامسة: حقنت 50ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم وجُرّعت بعد ساعتين 450ملغ من الأستيل سيستئين/كغ وزن حي.
- المجموعة السادسة: حقنت 95ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم وجُرّعت بعد ساعتين 450ملغ من الأستيل سيستئين/كغ وزن حي.

5. النتائج:

5-1- الأعراض المرضية الظاهرة على القداد قبل الذبح:

لوحظت الأعراض المرضية في اليوم الثالث من بداية التجربة لدى قداد المجموعة الرابعة وظهرت أشد بعد مضاعفة الجرعة، تمثّلت هذه الأعراض بالخمول Lethargy بالإضافة إلى فقدان الشهية Anorexiaدون حدوث أي حالة نفوق، وفي اليوم السادس من التجربة ازدادت شدة الأعراض حيث أصيبت الحيوانات بالإسهال Diarrhea والهزال Wasting (الشكل رقم 1) إضافة إلى فقدان الشهية وبعد ثمانية أيام من بداية التجربة لوحظ نفوق حيوانين في المجموعة الرابعة أما المجموعة الثالثة التي حقنت الجرعة العلاجية فقد كانت الأعراض فيها أقل شدة مقارنةً مع المجموعة الرابعة بينما بقيت المجموعات المعالجة بالأستيل سيستئين طبيعية ولم تلاحظ فيها أي أعراض مرضية أو أي حالة نفوق.



الشكل رقم (1): يوضح الإسهال الشديد والهزال عند حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم السادس من إعطاء الديكلوفيناك

2-5- التغيرات التشريحية المرضية العيانية للكبد:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُلاحظ أي تغيرات مرضية عيانية لدى جميع حيوانات الشاهد طيلة فترة التجربة، إذ بدا الكبد بمظهر طبيعي وباللون البني المتجانس والحواف الحادة (الشكل رقم 2).

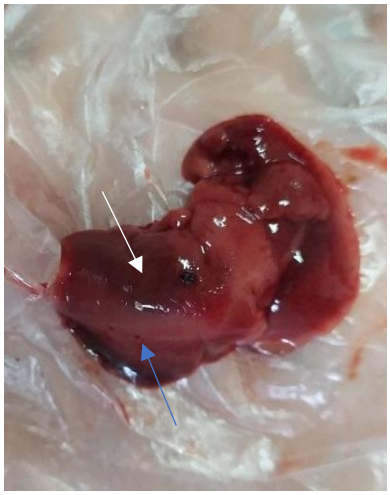
المجموعة الثانية والثالثة: لم يظهر أي تغيّر لوني ملحوظ ناتج عن إعطاء الأستيل سيستئين والديكلوفيناك بالجرعة العلاجية حيث كان للكبد اللون الطبيعي والشكل المتجانس، لكن التغيرات الأشد لوحظت في المجموعة الرابعة حيث ظهر في الكبد مناطق احتقان Congestion بلون داكن ونزف Hemorrhage تحت المحفظة ومناطق أخرى بلون باهت (الشكل رقم 3)، بينما المجموعة الخامسة والسادسة (المحقونة بديكلوفيناك الصوديوم والمجرعة بالأستيل سيستئين) لم يلاحظ فيها تغيرات لونية في الكبد حيث أخذ المظهر الطبيعي واللون البني والحواف الحادة.

» اليوم الثامن من بداية التجربة:

حدثت تغيرات مرضية أشد مقارنةً مع المجموعات قبل مضاعفة الجرعة لكن التغيرات الأكثر شدة ظهرت في المجموعة الرابعة حيث بدا فيها الكبد متضخماً مع وجود مناطق باهتة وأخرى تحوي نزف دموي (الشكل رقم 4).



الشكل رقم (4): يوضح التضخم ووجود مناطق بلون باهت (السهم الأزرق) ونزف تحت المحفظة (السهم الأبيض) ومناطق محتقنة (السهم الأسود) في كبد المجموعة الرابعة في اليوم الثامن



الشكل رقم (3): يوضح مناطق بلون باهت (سهم أزرق) ومناطق بلون داكن(سهم أبيض) في كبد المجموعة الرابعة في اليوم الخامس



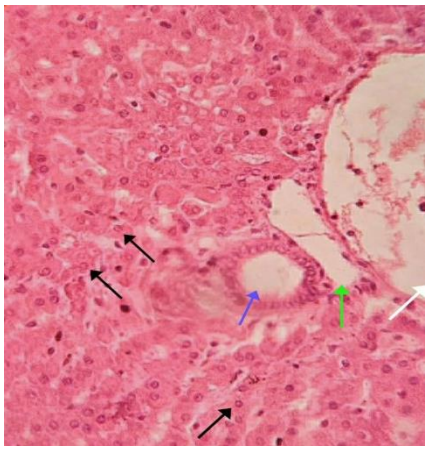
الشكل رقم (2): يوضح المظهر الطبيعي في كبد وكلى مجموعة الشاهد

2-5- التغيرات التشريحية المرضية في نسيج الكبد:

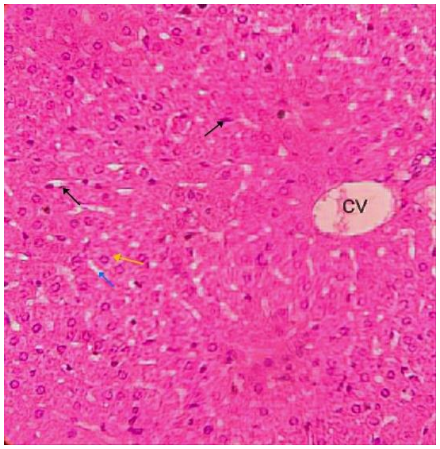
المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُلاحَظ أي تغيرات مرضية في أنسجة الكبد لدى القداد طيلة فترة التجربة (الشكل رقم 5).

المجموعة الثانية: لم يلاحظ أي تغير مرضي في أنسجة الكبد ناتج عن إعطاء الأستيل سيستئين حيث ظهرت خلايا الكبد بشكلها الطبيعي وفي المجموعة الثالثة ظهرت خلايا الكبد مصابة بدرجات مختلفة من التورم الغيمي Hydropic degenration والتنكس المائي Hydropic degeneration والدهني Fatty degeneration (الشكل رقم 6)، أما في المجموعة الرابعة: لوحظ وجود تغيرات تنكسية شديدة في خلايا الكبد تمثلت بالتنكس المائي والتنكس الدهني إضافة إلى احتقان الأوردة المركزية ونخر Necrosis في المسافات البابية وارتشاح للخلايا الإلتهابية (اللمفاويات) (الشكل رقم 7)، وفي المجموعة الخامسة والسادسة ظهرت خلايا الكبد أقرب للشكل الطبيعي ولم تلاحظ أي تغيرات مرضية في نسيج الكبد.

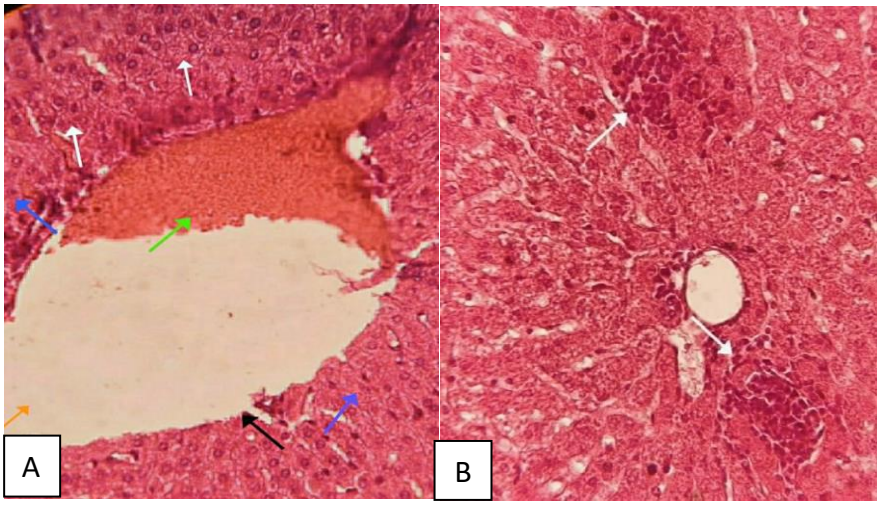
اليوم الثامن من التجربة: المجموعة الثالثة لوحظ في الكبد التنكس المائي والدهني ونخر خفيف في الخلايا الكبدية، أما المجموعة الرابعة فظهر فيها نسيج الكبد مصاباً بالتنكس والنخر الشديد للخلايا مع عدم انتظام أشكالها إضافة إلى احتقان الأوردة المركزية وتليف وارتشاح للخلايا الإلتهابية بشكل شديد (الشكل رقم 8)، وفي المجموعة الخامسة والسادسة ظهرت الخلايا الكبدية أقرب للشكل الطبيعي مع عدم وجود احتقان في الأوردة (الشكل رقم 9).



الشكل رقم (6): مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية يوضح الوريد البابي (السهم الأبيض) والشريان الكبدي (السهم الأخضر) والقناة الصفراوية (السهم الأزرق) والخلايا الكبدية (السهم الأسود) (H&E×40)

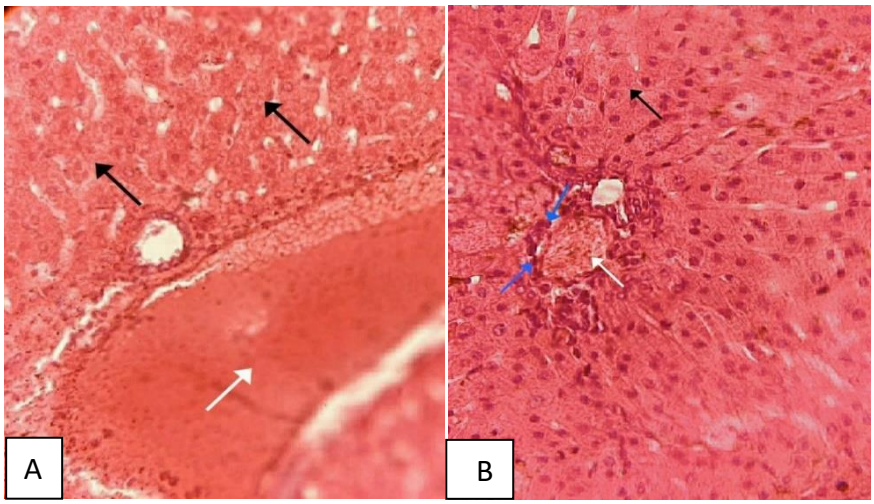


الشكل رقم (5): مقطع نسيجي في كبد مجموعة الشاهد يوضح الوريد المركزي (CV)، جبيب دموي (السهم الأزرق)، خلية كوبفر (السهم الأسود)، خلية كبدية طبيعية (السهم الأصفر) (H&E×40)



الشكل رقم (7): A) يوضح التنكس المائي في كبد المجموعة الرابعة في اليوم الخامس (السهم الأبيض) والنخر (السهم الأزرق) وتضرر بطانة الوعاء الدموي (السهم الأسود) والإحتقان (السهم الأخضر)، فرع من الوريد البابي (السهم الأصفر) (H&E×40)

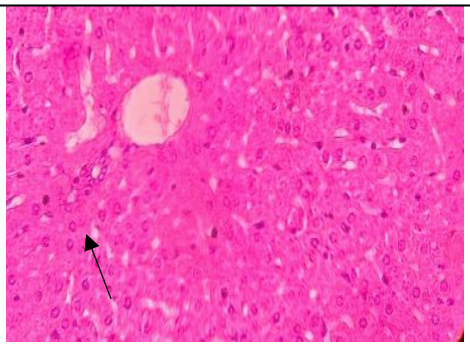
B) ارتشاح الخلايا الإلتهابية (السهم الأبيض) (H&E×40)



الشكل رقم (8): مقطع نسيجي في الكبد عند حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الثامن

A) يوضح النخر الشديد (السهم الأسود) واحتقان الوريد البابي مع تضرر بطانته (السهم الأبيض) (H&E×40)

B) يوضع احتقان الوريد البابي (السهم الأبيض)، التورم الغيمي (السهم الأسود)، ارتشاح الخلايا الالتهابية (السهم الأزرق) (H&E×40)



الشكل رقم (9): يوضح الخلايا الطبيعية (السهم الأسود) في المجموعة الخامسة في اليوم الثامن (H&E×40)

6. المناقشة:

تضمنت الأعراض المرضية الظاهرة الخمول والهزال والتعب والدمع وفقدان الشهية والإسهال وتفاقمت شدة الأعراض بعد ستة أيام من بداية التجربة، تشابهت هذه الأعراض مع ما وجده الباحث (Hashem et al., 2023)، بينما لم تلاحظ أي علامات مرضية لدى المجموعات المعالجة بالأستيل سيستئين، تُعزى

سرعة ظهور الأعراض إلى الإمتصاص السريع لديكلوفيناك الصوديوم بعد حقنه عضلياً (Todd and Sorkin, 1988) حيث أن ظهور هذه الأعراض يعود للتأثير السام للديكلوفيناك على نسيج الكبد (Seo et al., 2012)، كذلك في الجرعات العلاجية يتم تحويل نسبة قليلة إلى المستقلب السام N-أستيل بارا بنزوكينون إيمين (NAPQI) أمّا في الجرعات الزائدة يتم استنفاد محتوى الجلوتاثيون وبالتالي يزداد تراكم المركبات السامة فترتبط بالجزيئات الكبيرة الموجود على الأغشية الخلويّة ممّا يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وإلحاق الضرر بأنسجة الكبد (Aydin et al., 2003).

وأظهرت نتائج هذه الدراسة هذه وجود تغيرات مرضية عيانية على الكبد حيث لوحظ تضخم الكبد وشحوب على حوافه والذي قد يعود إلى التورم الغيمي والتنكس المائي الذي تمّ ملاحظته في الدراسة النسيجية، أما اللون الأحمر فيمكن أن يعود إلى وجود نزف تحت محفظة الكبد ويعزى ذلك إلى تفاقم الحالة الإلتهابية (اللمفاويات) التي تؤثر على الأوعية الدموية وتؤدي لحدوث نزيف (Bangeree et al., 2023)، وقد يعزى اللون الأحمر أيضاً إلى وجود الإحتقان الناتج عن تراكم الدم السلبي داخل الأوردة وذلك لأن الزيادة في أنواع الأكسجين التفاعلية تؤدي إلى ضعف توسع الأوعية الدموية عن طريق تقليل التوافر الحيوي لأكسيد النتريك (Tan et al., 2022)، أما من الناحية النسيجية (المجهرية) فإن حقن ديكلوفيناك الصوديوم أدى إلى تغيرات مرضية مختلفة تمثلت بدرجات مختلفة من التنكس والنخر إضافة إلى احتقان الأوردة المركزية لا سيّما بعد مضاعفة الجرعة، لوحظت التغيرات حول المسافات البابية نتيجة ورود الدم إليها من الأمعاء عبر الوريد البابي بسبب قلة الأكسجين، تعود تلك الإضطرابات المختلفة إلى تأثير الديكلوفيناك السمي وبالتالي حدوث الإجهاد التأكسدي وتلف الخلايا (Ferrara et al,. 2003)، إضافة إلى أن السمية تسبب تلف الميتوكوندريا وبالتالي استنفاد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات نكليوتيد (ATP) وتؤدي إلى تفكك الأحماض الدهنية غير المشبعة خاصة (حمض الأراكيدونيك واللينوليك) التي هي أهداف أساسية للجذور الحرة (McCord & Fridovich, 1988).

توافقت هذه النتائج مع ما وجده عدد من الباحثين (Poujafar and Dearakhshanfar, 2004)، (Aydin et al., 2003) لتأثير ديكلوفيناك الصوديوم في أنسجة الكبد، بينما لم تتفق مع الباحث (Ramesh et al., 2002)حيث لم يظهر الكبد أي تغيرات تشريحية مرضية ناجمة عن حقن الديكلوفيناك.

وفي المجموعات المعالجة بالأستيل سيستئين لم تلاحظ تغيرات مرضية في أنسجة الكبد يرجع ذلك إلى قدرة الأستيل سيستئين على تثبيط إطلاق السيتوكينات الإلتهابية (TNF) حيث أنها تعتبر وسيطاً رئيسياً في التسبب بالصدمة التسممية الداخلية (palcio et al., 2011)، إضافة إلى دور الأستيل سيستئين في تخليق الجلوتاثيون (GSH) في الكبد الذي يعد مضاد أكسدة خلوي يعمل على الإرتباط المباشر مع

المستقلبات السامة وتحييدها (Peristeris et al., 1992)، كما تماثلت نتائج الفحص النسيجي لعينات الكبد في هذه الدراسة مع نتائج الباحث (Corcoran et al., 1985) وزملائه للتأثير الوقائي للأستيل سيستئين.

7. الإستنتاجات:

1. إن إعطاء ديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري بجرعات عالية يترافق بظهور أعراض مرضية واضحة كما يمكن أن يؤدي إلى النفوق نتيجة الفشل الكبدي.
2. سبب ديكلوفيناك الصوديوم عند الجرعة العلاجية تغيرات مرضية في الكبد تمثلت على شكل تغيرات تنكسية مما يشير إلى أذية خلوية قابلة للإنعكاس.
3. إن ديكلوفيناك الصوديوم عند الجرعات العالية يسبب تأثيرات سمية كبدية تجلت على شكل مناطق احتقان وشحوب ونزف تحت محفظة الكبد وتأثيرات نسيجية تتمثل بوجود التنكس والنخر الخلوي وردود الفعل الإلتهابية.
4. إن للأستيل سيستئين تأثير وقائي ضد السمية الكبدية التي يحدثها ديكلوفيناك الصوديوم عند حقنه بجرعات عالية لدى القداد السوري.

8. التوصيات:

1. نوصي بعدم استخدام ديكلوفيناك الصوديوم بشكل متكرر وبجرعات عالية عند الحيوانات.
2. نوصي بإجراء المزيد من الدراسات التجريبية النسيجية لمعرفة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين عند استخدام جرعات مختلفة من الديكلوفيناك.
3. نوصي بإجراء دراسات تشمل الأنزيمات الكبدية لمعرفة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين عند استخدام جرعات مختلفة من ديكلوفيناك الصوديوم.

9. المراجع:

1. Al-Mustafa, Z. H., Al-Ali, A. K., Qaw, F. S., & Abdul-Cader, Z. (1997). Cimetidine enhances the hepatoprotective action of N-acetylcysteine in mice treated with toxic doses of paracetamol. Toxicology, 121(3), 223-228.
2. AYDIN, G., Alparslan, G. Ö. K. Ç., MEN, M. Ö., KARAHAN, N., & GÖKALP, O. (2003). Histopathologic Changes in Liver and Renal Tissues Induced by Different Doses of Diclofenac Sodium in Rats. Turk J Vet Anim Sci, 27, 1131-1140.
3. Banerjee, P., Gaddam, N., Chandler, V., & Chakraborty, S. (2023). Oxidative stress–induced liver damage and remodeling of the liver vasculature. The American Journal of Pathology, 193(10), 1400-1414.
4. Corcoran, G. B., Todd, E. L., Racz, W. J., Hughes, H., Smith, C. V., & Mitchell, J. R. (1985). Effects of N-acetylcysteine on the disposition and metabolism of acetaminophen in mice. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 232(3), 857-863.
5. DaSS, E. (2021). Effects of Oral N-Acetylcysteine on the Haemato-Biochemical and Histopathological Changes on the Liver of Albino Rats. Journal of Clinical & Diagnostic Research, 15(1).
6. Dauletbaev, N., Fischer, P., Aulbach, B., Gross, J., Kusche, W., Thyroff-Friesinger, U., ... & Bargon, J. (2009). A phase II study on safety and efficacy of high-dose N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis. European journal of medical research, 14, 352-358.
7. Elias, H. (1955). Liver morphology. Biological reviews, 30(3), 263-310.
8. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9:669–76.
9. Hashem, S. H., AL-Rekabi, F. M., & Ali, S. (2023). Evaluation of the Acute Toxicity of Acetaminophen in Mice. The Iraqi Journal of Veterinary Medicine, 47(2), 81-87.
10. Holdiness, M. R. (1991). Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. Clinical pharmacokinetics, 20, 123-134.
11. Hussain, I., Khan, M. Z., Khan, A., Javed, I., & Saleemi, M. K. (2008). Toxicological effects of diclofenac in four avian species. Avian pathology, 37(3), 315-321.
12. Ibrahim, H. (2020). Morphological variations and measurements of the caudate lobe of the human liver: a cadaveric study. The Medical Journal of Cairo University, 88(March), 155-160.
13. Lauterburg, B. H., Corcoran, G. B., & Mitchell, J. R. (1983). Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. The Journal of clinical investigation, 71(4), 980-991.

14. Madhan, K. E., & Raju, S. (2014). Comparative histology of human and cow, goat and sheep liver. Journal of surgical academia, 4(1), 10-13.
15. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: the first twenty years (1968–1988). Free Radic Biol Med 1988;5:363–9
16. Nouri, A., Heidarian, E., & Nikoukar, M. (2017). Effects of N-acetyl cysteine on oxidative stress and TNF-α gene expression in diclofenac-induced hepatotoxicity in rats. Toxicology mechanisms and methods, 27(8), 561-567.
17. Odokuma, E. I., & Omokaro, E. I. (2015). Comparative histologic anatomy of vertebrate liver. Annals of Bioanthropology, 3(1), 1.
18. Olsson, B.; Johansson, M.; Gabrielsson, J.; Bolme, P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988, 34, 77–82.
19. Palacio, J.R.; Markert, U.R.; Martínez, P. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-activated macrophages. Inflamm. Res. 2011, 60, 695–704.
20. Peristeris, P., Clark, B. D., Gatti, S., Faggioni, R., Mantovani, A., Mengozzi, M., ... & Ghezzi, P. (1992). N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. Cellular immunology, 140(2), 390-399.
21. Pourjafar, M., & Derakhshanfar, A. (2004). A histopathologic study on the side effects of the Diclofenac sodium in rabbits. Animal health: a breakpoint in economic development, 360-361.
22. Ramesh, N., Jayakumar, K., Honnegowda, H., Narayana, K., & Vijayasarathi, S. K. (2002). A study on toxicity of diclofenac in dogs.
23. Sachan R. and Singh R. (2018). Chemical induced liver injury: types, mechanisms and biomarkers. Anat. Sci., 1(3):
24. Scanlon, V. C. and Sanders, T. (2018). Essentials of anatomy and physiology. FA Davis. F. A. Davis Company (5) United States of America,:379-380.
25. Seo, P. J., Kim, N., Kim, J. H., Lee, B. H., Nam, R. H., Lee, H. S., ... & Song, I. S. (2012). Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to age in rats. Gut and liver, 6(2), 210.
26. Shridar, N. B., & Narayanan, K. (2007). Toxicity study of diclofenac in calves.
27. Tan, Y., Cheong, M. S., & Cheang, W. S. (2022). Roles of reactive oxygen species in vascular complications of diabetes: therapeutic properties of medicinal plants and food. Oxygen, 2(3), 246-268.
28. Thanagari, B. S., Fefar, D. T., Prajapati, K. S., Jivani, B. M., Thakor, K. B., Patel, J. H., ... & Undhad, V. V. (2012). Haemato-biochemical alterations induced by diclofenac sodium toxicity in Swiss albino mice. Vet World, 5(7), 417-419.

29. Tieu, S., Charchoglyan, A., Paulsen, L., Wagter-Lesperance, L. C., Shandilya, U. K., Bridle, B. W., ... & Karrow, N. A. (2023). N-Acetylcysteine and its immunomodulatory properties in humans and domesticated animals. Antioxidants, 12(10), 1867.
30. Todd, P. A., & Sorkin, E. M. (1988). Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs, 35, 244-285.
31. Valentine, H., Daugherity, E. K., Singh, B., & Maurer, K. J. (2012). The experimental use of Syrian hamsters. In The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents (pp. 875-906). Academic Press.
32. Vdoviaková, K., Petrovová, E., Krešáková, L., Maloveská, M., Teleky, J., Jenčová, J., ... & Jenča Jr, A. (2016). Importance rat liver morphology and vasculature in surgical research. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 22, 4716.
33. Yamamoto K, Ogawa K. Fine structure and cytochemistry of lysosomes in the Ito cells of the rat liver. Cell Tissue Res 1983;233:45 57.