

التغيرات البيوكيميائية المرافقة لإستخدام جرعات زائدة من الترامادول على أنزيمات الكبد عند الأرانب.

ط.ب: ياسر محمد حسان. (*) أ.د: موفق شريف جنيد. (**) أ.د: أحمد حمدي مقرش. (***)

(الإيداع: 16 آيار 2022، القبول: 12 أيلول 2022)

الملخص:

أجري البحث على (24) أرنباً تكراراً، بعمر يتراوح ما بين (4-6) شهور ، ووزن وسطي يتراوح ما بين (800-1200) غ ، تم حصل عليها من الأسواق المحلية بمحافظة حماة ، من أجل دراسة التغيرات البيوكيميائية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول في أنزيمات الكبد والكلية عند الأرانب .
وُضعت حيوانات التجربة في حظيرة وحدة أبحاث كلية الطب البيطري لمدة (15) يوماً لكي تتأقلم، ثم قسمت عشوائياً إلى (4) مجموعات حيث ضمت كل مجموعة (6) أرانب .
المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد) ، أعطيت غذاء متوازناً فقط وتركت حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً ، في حين أعطيت المجموعة الثانية عقار الترامادول حقناً بالعضل وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً حتى نهاية مدة التجربة ، بينما أعطيت المجموعة الثالثة عقار الترامادول حقناً بالعضل وجرعة 50 ملغ/كغ يومياً حتى نهاية فترة التجربة ، أما المجموعة الرابعة فُحنت بعقار الترامادول عضلياً وجرعة 60 ملغ/كغ يومياً طوال فترة التجربة .
جُمعت عينات الدم مرتين من مجموعات التجربة ، فالعينة الأولى جُمعت في اليوم الأول، والعينة الثانية جُمعت في نهاية التجربة (28 يوماً) ، ثم أُجريت عليها التحاليل المناسبة لمعايرة مستويات نشاط الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين (ALT) بالإضافة إلى ناقلة أمين الأستبارتات (AST) .
أظهرت نتائج الدراسة وجود فروقات معنوية ($P<0.05$) في مستويات كل من ناقلة أمين الألانين (ALT) ، ناقلة أمين الأستبارتات (AST) ، لدى المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة والمجموعة الرابعة بينما أشارت نتائج المجموعة الأولى (الشاهد) إلى عدم وجود فروقات معنوية .

الكلمات المفتاحية : الترامادول - أنزيمات الكبد (AST _ ALT) - أرانب.

(*) طالب دراسات عليا (ماجستير) - اختصاص علم النسيج البيطرية - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

(**) أستاذ علم النسيج والجنين - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

(***) أستاذ التشريح المرضي - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

Biochemical Changes Associated with Using Overdose of Tramadol in Liver Enzymes of Rabbits.

Vet.Yasser .M. Hassan.(*) Prof.Dr. M.SH. Junaid.(**) Prof.Dr. A. H. Mqrash(***)

(Received: 16 May 2022, Accepted:14 September 2022)

Abstract:

The research was performed on (24) male sexually mature domestic rabbits, with average body weight (800–1200) g , and (4–6) months aged, in order to study the biochemical changes associated with using overdose of tramadol in liver enzymes of rabbits. The experimental animals were placed in the barn of the veterinary departments unit, for a period of (15) days in order to adapt, and then randomly divided into (4) groups, each group (6) rabbits. The first group (control group) was given only a balanced diet and was left until the end of the experiment period (28) days, while the second group was given Tramadol intramuscularly at a dose of 40 mg/kg daily until the end of the experiment period, while the third group was given Tramadol intramuscularly at a dose of 50 mg/kg daily until the end of the experiment period, and the fourth group was injected intramuscularly at a dose of 60 mg/kg daily throughout the experiment period. The first sample was collected after the end of the first day, and the second sample was collected at the end of the experiment (28 days), and then appropriate tests were performed to calibrate the levels of activity of hepatic enzymes alanine aminotransferase in addition to aspartate aminotransferase. The results of the study showed significant differences ($P < 0.05$) in the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, in Group II, Group III and Group IV, while the results of Group I (control group) indicated no significant differences.

Keywords: Tramadol – Enzymes Liver (AST – ALT)– Rabbits.

(*) Postgraduate student (Master) –Veterinary Histology – Department of Anatomy – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

(**) Professor of Histology and Embryology – Department of Anatomy – Faculty of Veterinary Medicine– Hama University.

(***)Professor of Pathology – Department of Pathology – Faculty of Veterinary Medicine– Hama University.

1-المقدمة Introduction:

تعتبر المواد الأفيونية من أكثر المسكنات فعالية وتعد العلاج المناسب للألم المزمنة والحادة والسرطانية وغير السرطانية (Collet, 2001) ، كما تعتبر خط علاجي أول في المستشفيات للمرضى الذين يعانون من آلام معتدلة الى شديدة (Holden ,2005) .

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 المزمن الى الشديد بهدف السيطرة على الاعراض وتحسين وظائف ونوعية الحياة (Hung and Mallet, 2013) .

يعد الترامادول مسكن أفيوني اصطناعي مركزي يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الألم المعتدل إلى الشديد (Nossaman *et al.*, 2013) ، تتراوح كفاءته وقوته بين المواد الأفيونية الضعيفة والمورفين (Miranda,1988) ، الترامادول يثبیط 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).

استخدم الترامادول سريريا للتخفيف من الالام الخفيفة إلى المتوسطة في الطب البشري والبيطري (Pypendop and Ilkiw, 2008) ، كما يستخدم الترامادول أثناء الجراحة في التخدير البيطري لأنه يقلل بشكل كبير من متطلبات مواد التخدير الطيارة 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) . لاقت المعالجة بالترامادول قبولاً واسع النطاق في الطب البشري منذ تطبيقه لأول مرة في ألمانيا عام (1977) والذي يعرف بأنه خليط اصطناعي نظير للكوديين (Scott *et al.*, 2000) ، الترامادول متوفر في أوروبا منذ عام 1977 وفي الولايات المتحدة منذ عام 1995 لعلاج متلازمات الألم التي لايمكن علاجها في السابق إلا لمثيلاتها الأفيونية (Moore *et al.* , 1999) .

2- الهدف من البحث Objective of Research :

معرفة مدى تأثر وظائف الكبد بالإعطاء المستمر للترامادول ندرس منها :

❖ أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)

❖ أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST)

3-المواد وطرائق العمل Material and Methods :

3-1-حيوانات التجربة Experimental Animals:

❖ أجري البحث على (24) أرنب ذكر، بعمر يتراوح ما بين (4-6) شهور ، ووزن وسطي يتراوح 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 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 (2 ml) حاوية على الترامادول

بتركيز (100 mg) معدة للحقن العضلي أو تحت الجلد أو التسريب الوريدي من إحدى الصيدليات في محافظة

حماة .

3-3- تصميم التجربة Design the experiment :

وُضعت الأرناب 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 ضمت كل مجموعة (6) أرناب وكانت المعاملة كالتالي :
 ✓ المجموعة الأولى (الشاهد) : عددها (6) أرناب قُدم لها خلطة علفية متوازنة وثُرُكت بدون حقن طيلة فترة التجربة (28) يوماً .

✓ المجموعة الثانية : عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 40 ملغ/كغ/يومياً ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

✓ المجموعة الثالثة : عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 50 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

✓ المجموعة الرابعة : عددها (6) أرناب حُقنت عقار الترامادول عضلياً و بجرعة 60 ملغ/كغ ، حتى نهاية فترة التجربة (28) يوماً .

4-3 - 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) ، أخذت العينات من الوريد الأذني بواسطة محاقن سعة (3) مل ، وذلك بعد إجراء التعقيم المناسب لمكان سحب 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** ، ووُضعت البلازما في أنابيب إيندروف 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- الاختبارات الدموية التي تم إجراؤها :

✓ 3-5-1- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم: Determination of the level of

alanine aminotransferase :enzyme in blood serum

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم وفق طريقة (**Reitman and Frankel** , 1957) ، باستخدام عتيدة التحليل (**Kit**) والمصنعة من قبل شركة (**Bioststems**) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي :



إذ أجري الاختبار 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 مصل الدم: **Determination of the level of**

: aspartate transaminase enzyme in the blood serum

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم وفق طريقة (Reitman and Frankel, 1957) ، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (Biosystems) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل كالتالي :



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

:الناتج Results

4-1- دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة :

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

القيم الطبيعية المرجعية (27.4-72.2 IU/I) (Petra, 2016)			
(وحدة دولية IU/I) مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم			
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 40) حقنت الترامادول بجرعة ملغ/ كغ (يومياً	اليوم(1)		3.69 ± 33.20a
	اليوم(28)	6	1.61 ± 60.22b*
المجموعة الثالثة 50) حقنت الترامادول بجرعة ملغ/ كغ (يومياً	اليوم(1)		3.02 ± 31.77a
	اليوم(28)	6	1.93 ± 78.80c*
المجموعة الرابعة 60) حقنت الترامادول بجرعة ملغ/ كغ (يومياً	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 احصائية 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 احصائية 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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (60.22) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40) IU/I .

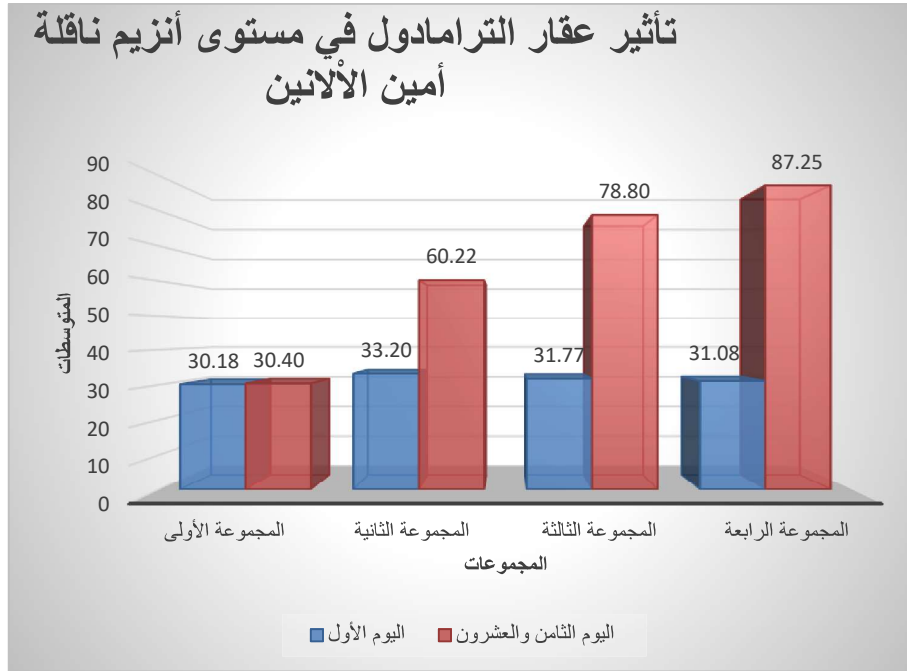
كما نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل ، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة الثالثة ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.80) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40) 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 الألانين لدى أرناب المجموعة الرابعة ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (87.25) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (30.40) IU/I .

عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل 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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.80) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (60.22) IU/I .

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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (87.25) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (60.22) IU/I .

وعند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل 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 الألانين في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (87.25) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثالثة ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (78.80) IU/I .



المخطط رقم (1) : متوسطات قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم لدى الأرنب في مجموعات التجربة .

4-2- دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم لدى الأرنب في مجموعات التجربة :

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

القيم المرجعية الطبيعية (IU/I 10 – 78) (Petra , 2016)			
المجموعات	زمن أخذ العينة	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (وحدة دولية)
المجموعة الأولى	اليوم (1)		24.92a ± 4.04
(الشاهد)	اليوم (28)	6	25.84a ± 5.14
المجموعة الثانية	اليوم (1)		26.71a ± 2.11
(حقنت الترامادول بجرعة 40 ملغ/ كغ يومياً)	اليوم (28)	6	50.91b* ± 4.08
المجموعة الثالثة	اليوم (1)		28.38a ± 3.82
(حقنت الترامادول بجرعة 50 ملغ/ كغ يومياً)	اليوم (28)	6	78.13c* ± 6.23
المجموعة الرابعة	اليوم (1)		26.78a ± 5.91
(حقنت الترامادول بجرعة 60 ملغ/ كغ يومياً)	اليوم (28)	6	89.21d* ± 5.68

تدل الرموز a, b, c, d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية 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 احصائية 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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (50.91) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (25.84) IU/I .

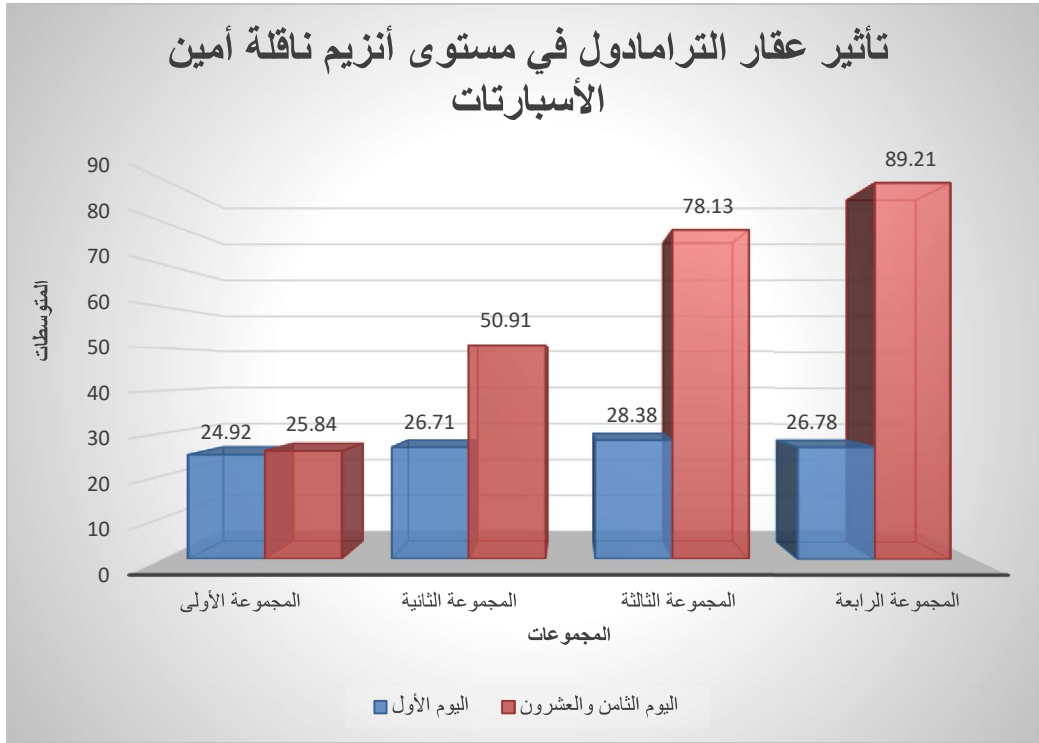
كما نلاحظ أن حقن الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً بالعضل ، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P < 0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرناب المجموعة الثالثة ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.13) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواه في مصل الدم لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (25.84) IU/I .

عند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل 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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (78.13) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثانية ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (50.91) IU/I .

وعند مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل 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 مصل الدم لديها في اليوم (28) من التجربة (89.21) IU/I ، وذلك مقارنة مع مستواها في نفس اليوم من التجربة لدى أرناب المجموعة الثالثة ، حيث بلغ متوسط مستواها في مصل الدم (78.13) IU/I .



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

5- المناقشة :

❖ تأثير عقار الترامدول على مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل دم الأرانب :

يوجد أنزيم ناقلة أمين الألانين في هيولى الخلايا الكبدية، وتحديداً في المتقدرات (المصورات الحيوية) (Sparkes *et al*.,1993) ، ويُعدُّ نصف العمر لهذا الأنزيم عند الأرانب 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 Rayment, 2000) ، وقد أشار (Petra, 2016) إلى أن المستوى الطبيعي لأنزيم ALT في مصل الدم عند الأرانب السليم (27.4-72.2 IU/l) .

دلت نتائجنا ، أن قيم أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم أرانب المجموعة الأولى كانت ضمن الحدود الطبيعية المرجعية ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم في أرانب المجموعة الأولى (30.40) IU/l كما هو موضح في الجدول رقم (1)، شهدت قيم أنزيم ناقلة أمين الألانين حدوث زيادة بسيطة في مستوى الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الثانية التي حقنت عقار الترامدول وبجرعة 40 ملغ/كغ يومياً ، حيث بلغ متوسط مستواه (60.22) IU/l كما هو موضح في الجدول رقم (1) ، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

كذلك لوحظ حدوث زيادة متوسطة في قيمة الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الثالثة التي حقنت عقار الترامدول بجرعة 50ملغ/كغ يومياً ، حيث بلغ متوسط مستواه (78.80) IU/l كما هو موضح في الجدول رقم (1)، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

دللت النتائج أيضاً إلى حصول زيادة كبيرة في قيمة الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الرابعة التي حقنت عقار الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ ، حيث بلغ متوسط مستواه (87.25) IU/I كما هو موضح في الجدول رقم (1)، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

اتفقت دراستنا مع ما توصل إليه (Elyazji et al., 2013) حيث لاحظ حدوث زيادة في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألائين لدى الأرانب بعد حقن عقار الترامادول بالعضل وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً ، واتفقت أيضاً مع دراسة أجراها (2005)، . (Atici et al) على فئران حيث أدى حقن المورفين والترامادول إلى حدوث زيادة في مستوى أنزيم ناقلة الأمين الألائين . السبب في هذا الارتفاع في مستوى الأنزيم يعزى إلى دور الكبد في استقلاب الترامادول و هذا الاستقلاب قد يسبب سمية كبدية أثناء عملية الاستقلاب (Wu et al., 2001) ، وتشير هذه الزيادة في مستوى الأنزيم إلى خلل أو تلف في أنسجة الكبد (Yang et al., 2009) .

❖ تأثير عقار الترامادول على مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم الأرانب:

يوجد أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في هبولى الخلايا الكبدية، وفي خلايا أعضاء أخرى من الجسم كالقلب والعضلات الهيكلية (Meredith and Rayment, 2000) ، أن المستوى الطبيعي لأنزيم AST في مصل الدم عند الأرانب السليمة (10 IU/I) (Petra , 2016) .

دللت نتائجنا ، أن قيم أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم أرانب المجموعة الأولى كانت ضمن الحدود الطبيعية المرجعية ، حيث بلغ متوسط مستواه في مصل الدم في أرانب المجموعة الأولى (25.84) IU/I كما هو موضح في الجدول رقم (2)، كما شهدت قيم أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات حدوث زيادة متوسطة في مستوى الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الثانية التي حقنت عقار الترامادول وجرعة 40 ملغ/كغ يومياً ، حيث بلغ متوسط مستواه (50.91) IU/I ، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

كذلك لوحظ حدوث زيادة كبيرة في قيمة الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الثالثة التي حقنت عقار الترامادول بجرعة 50 ملغ/كغ يومياً ، حيث بلغ متوسط مستواه (78.13) IU/I كما هو موضح في الجدول رقم (2)، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

دللت النتائج أيضاً إلى حصول زيادة كبيرة في قيمة الأنزيم في مصل دم أرانب المجموعة الرابعة التي حقنت عقار الترامادول بجرعة 60 ملغ/كغ ، حيث بلغ متوسط مستواه (89.21) IU/I كما هو موضح في الجدول رقم (2)، ذلك مقارنة مع مجموعة الشاهد .

اتفقت دراستنا مع دراسة (Ali et al ., 2015) التي أجراها على أرانب حقنت الترامادول بجرعة (10-15 ملغ/كغ) بالعضل يومياً ، أدى هذا الحقن إلى حدوث زيادة معنوية في مستوى الأنزيم في المجموعات المحقونة بالمقارنة مع مجموعة الشاهد .

إن ارتفاع الأنزيمات الكبدية هو إشارة على ضعف وظائف الكبد (Aldalou et al ., 2014)، قد يكون للمستقلب نشاط أعلى من الدواء الأصلي هذه المستقلبات قادرة على حث الجذور الحرة أو ربطها مع الجلوتاثيون ، هذا الإقتران يؤدي إلى تراكم الجذور الحرة وكذلك مستقلبات الترامادول التي تحفز حدوث سمية خلوية بشكل مباشر وغير مباشر (Calignano et al., 1992) ، كما تؤدي إلى اضطراب في وظائف الأنزيمات وتلفاً في الحمض النووي أو بيروكسيد الدهون (Cavallo et al., 2007) .

6- الاستنتاجات:

❖ من نتائج هذا البحث يمكننا القول بأنه كلما زادت الجرعة المعطاة كلما زاد تأثير عقار الترامادول على مستويات قيم الأنزيمات (AST – ALT) .

❖ كلما زادت فترة الإعطاء أدى ذلك إلى زيادة تأثير عقار الترامادول على مستويات قيم الأنزيمات (AST – ALT) .

7- المقترحات والتوصيات :

❖ إجراء دراسات موسعة لتقييم تأثير الترامادول على الأجهزة المختلفة عند الأرانب .

❖ إجراء دراسات لمعرفة لحظة بداية حدوث ارتفاع هذه القيم .

❖ 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 قياس مستوى الكرياتينين و اليوريا .

8- المراجع References:

- **Aldalou AR, Abdel-Aziz I and Shahwan O (2014):** Impact of giving sildenafil (Viagra) / Tramadol (Tramal) combination on the blood of domestic rabbits. Journal of Science. Vol 4 Issue 3: 162-169.
- **Atici, S., Cinel, I., Cinel, L., Doruk, N., Eskandari, G., Oral, U. (2005):** Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. J Biosci. 30: 245-252.
- **Calignano, A., Capasso, A., Persico, P., Mancuso, F., Sorrentino, L., (1992):** Dexamethasone modifies morphine-, atropine-, verapamil-induced constipation in mice. Gen. Pharmacol. 23, 753-756.
- **Cavallo, F., Micheli, L., Giorgi, G., Capasso, A., (2007):** Dexamethasone antagonizes morphine effects on GSSG levels. Biomed. Res. 18 (2), 89-92.
- **Collet, B.J. (2001):** Chronic Opioid Therapy for Non-Cancer Pain. Br. J. Anaesth. 87, 133-143.
- **Dayer P, Desmeules J and Collart L (1997):** Pharmacology of tramadol. Drugs. 2:18-24.
- **Elyazji Nehad, Abdel-Aziz Ismail, Aldalou Ayoub, Shahwan Osama, (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.
- **Holden JE, Jeong Y, Forrest JM.(2005):** The endogenous opioid system and clinical pain management. AACN Clin Issues ; 16: 291- 301.
- **Huang AR, Mallet L (2013):** Prescribing opioids in older people. Maturitas 74:123-129.

- **Meredith, A., Rayment, L. (2000).** Liver disease in rabbits. *Seminars Avian and Exotic Pet Medicine.*, 9: 146–152.
- **Miranda HF(1988):** Antinociception tolerance and physical dependence comparison, between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav* ;71:389–95.
- **Moore KA, Cina SJ, Jones R, Selby DM, Levine B, Smith ML. (1999):** Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. *Am J Forensic Med Pathol.* ; 20(1):98–100.
- **Nossaman VE, Ramadhyani U, Kadowitz PJ, Nossaman BD. Advances in perioperative pain management(2013):** Use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol and tapentadol. *Anesthesiol Clin*;28:647–66.
- **Obed Khalid Ali, AL– Jmor Sara Ahmed, Al–Graibawi Mawlood. A. A(2015):** Effects of Tramadol on Histopathological and Biochemical Parameters in Male Rabbits. *American Journal of Biology and Life Sciences.* Vol. 3, No. 3, 2015, pp. 85–90.
- **Petra ,W.(2016):** BSAVA Manual of Rabbit Medicine . Clinical pathology; 9:124–137, ISBN 978 1 905319 49 7.
- **Pypendop BH, Ilkiw JE (2008):** Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O desmethyl–tramadol, in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 52–59.
- **Reitman S and 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.
- **Saleem R, Iqbal R, Abbas MN, Zahra A, Iqbal J, Ansari MS (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.
- **Scott LJ, Perry CM. (2000):** Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs* ;60:139–176.
- **Seddighi MR, CM Egger, BW Rohrbach, SK Cox and TJ Doherty, (2009):** Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 36: 334–340.
- **Sparkes, A., and Gruffydd–Jones, T.J. (1993):** Laboratory diagnostic aids. In: WILLS, J., WOLF, A.: *Handbook of feline medicine.* Pergamon Press, Oxford, pp. 91–112.
- **Trescot AM, Datta S, Lee M and Hansen H. (2008):** Opioid pharmacology. *Pain. Physician.*11: 133–153.
- **Wu, W., McKown, L., Gauthier, A., Jones W., Raffa, R. (2001):** Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride in rat and dog. *Xenobiotica.* 31: 423– 441.