

تأثير عقار الاسبرين في نسجية كبد الفئران البيض السويسرية *Mus musculus*

زينب كريم التميمي*

استلام البحث 23، ايار، 2013
قبول النشر 23، أيلول، 2013

الخلاصة :

صممت هذه الدراسة للتعرف عن مدى تأثير عقار Acetylsalicylic acid (الاسبرين) في التركيب النسجي للكبد في الفئران البيض السويسرية *Mus musculus* ، اذ استعمل (16) فأراً، قسموا على مجموعتين ، جرع كل من افراد المجموعة الاولى (0.5) مل من الاسبرين بتركيز (50مايكروغرام / كغم) و عدت المجموعة الثانية مجموعة سيطرة ، اذ جرعت بالماء المقطر . استمرت عملية التجريع 30يوماً" متتالية . ادت المعاملة بالاسبرين الى ظهور حالات مرضية في نسجية الكبد تضمنت تنخراً وحدوث ارتشاح خلوي فضلا عن حصول احتقان في الوريد المركزي وظهور حالة الوذمة الدموية . كما بينت النتائج حصول حالة انعدام الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية المكونة للنسيج من جراء حصول هذه التغيرات مقارنة بمجموعة السيطرة . يستنتج من ذلك بان لعقار الاسبرين تأثيراً "سلبياً" في نسجية الكبد في الفئران البيض السويسرية .

الكلمات المفتاحية : الاسبرين ، الكبد، الفئران البيض .

المقدمة:

انزيم الاكسدة الحلقي عن طريق آلية العمل الخاصة بها [5].

يعمل الاسبرين على تثبيط انتاج البروستاغلاندينات والثرومبوكسينات وهذا يعود الى التثبيط العكسي لانزيم الاكسدة الحلقي، السايكلوواوكسيجينيز (COX) Cyclooxygenes المطلوب من اجل تخليق البروستاغلاندين والثرومبوكسين [6]. ويعد البروستاغلاندين هرموناً ينتج داخل الجسم وله تأثيرات مختلفة ، والتي تتضمن نقل معلومات الالم الى المخ ، وتعديل درجة الحرارة تحت المهاد البصري [7]. اما الثرومبوكسين فهو مسؤول عن تجمع الصفائح التي تكون الجلطات الدموية والتي تعد السبب في حدوث الازمات. ويرى [8] ان الجرعات القليلة من الاسبرين تكون تدخلاً طبيياً فعالاً في حالات احتشاء القلب الحادة . ويعد النزيف الزائد هو الاثر الجانبي الرئيس لاستعمال الاسبرين كونه يقلل من تجلط الدم.

يستعمل الاسبرين ومركبات الساليسيلات الاخرى وبجرعات عالية في علاج حمى الروماتيزم والتهاب المفاصل الروماتيزمية ، وحالات الالتهاب الاخرى المتعلقة بها [9]، كما انه يقلل حدوث السكتات الدماغية Strokes والذبحة الصدرية Angia [10]، كما يستعمل ايضا في علاج التهاب التامور Pericarditis وامراض القلب والاعوية الدموية [11]. وتمت دراسة دور الاسبرين في تقليل الاصابة بالعديد من اشكال السرطانات على نطاق واسع بما في ذلك سرطان القولون [12]، وفي دراسة وجد أن الرجال والنساء

يتكون الكبد من فصين ايمن وايسر ، تقسم هذه الفصوص الى فصيصات مكونة من كتل من نسيج ظهاري. تترتب الخلايا البارنكيمية او الخلايا الكبدية Hepatocytes فيه على شكل صفائح متلاحمة ومتفرعة بهيئة اشعة تحصر بينها فصح من اشباه الجيوب الدموية ، يقع في مركز كل فصيص وريد مركزي Central vein . يقوم الكبد بوظائف عدة منها التخلص من السموم ، وهذا ما يؤدي الى احداث اضرار فيه [1].

يعد الاسبرين أحد أشهر الأدوية في العالم وأكثرها شعبية اذ انقذ العديد من البشر من الحمى والنوبات القلبية والدماغية والالام الروماتيزمية وأنسداد الشرايين، وما زال حتى الان يعد علاجاً متميزاً في مفعوله عن بدائله مثل الوارفارين المانع لتجلط الدم [2] . كما يعد مضاداً لتأثير الصفائح الدموية عن طريق منع انتاج الثرومبوكسينات Thromboxanes التي تربط جزيئات الصفائح الدموية ببعضها تحت الظروف العادية من اجل اصلاح اوعية الدم المتحطمة . والذي كان السبب في استعمال الاسبرين لاوقات طويلة ، بجرعات مخفضة من اجل منع الازمات القلبية [3] .

يعد الاسبرين احد اكثر الادوية المستعملة في العالم ويعرف بأسم حمض الاسيتيل ساليسيلك Acetylsalicylic acid [4] وهو اول عقار تم اكتشافه من فئة الادوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) Non steroidal-Anti inflammatory drugs على الرغم من ان جميع هذه الادوية لا تتكون من الساليسيلات الا انها جميعاً لها التأثير نفسه كما ان لديها القدرة على منع تكوين

*قسم علوم الحياة / كلية العلوم للبنات / جامعة بغداد

النتائج :

تأثر نسيج الكبد في الحيوانات المجرعة بعقار الاسبرين ، الامر الذي ادى الى ظهور بعض التغيرات المرضية في نسيج الكبد والتي تم تشخيصها مجهريا مقارنة بحيوانات مجموعة السيطرة (شكل-1) .

فمن خلال فحص المقاطع النسجية لكبد الفئران البيض المجرعة بالاسبرين، أمكن ملاحظة التأثيرات التي أحدثها هذا العقار في نسيج الكبد والتي تتلخص بتضرر الخلايا الكبدية Hepatocytes وذلك بحدوث تنكس (D) Degeneration وتنخر (N) Necrosis فيها (شكل -2) . كما أظهرت المقاطع النسجية أيضا حدوث حالة احتقان Congestion في الوريد المركزي Central Vein (شكل-3)، وتفجى (Vacuolation (V) وانتفاخ الخلايا الكبدية وضيق الجيبانيات الدموية بشكل عام مع اتساع بعضها واختفاء الترتيب الشعاعي (الشكل - 4) .

وقد بينت المقاطع النسجية للكبد أيضا ظهور حالات امراضية اخرى تمثلت بالارتشاح الخلوي Infiltration (IN) للخلايا اللمفاوية Lymphocyte (شكل - 5) .

كما امكن ملاحظة التغير الحاصل في الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية المكونة للنسيج و حدوث حالة النزف الدموي (H) Hemorrhagie (شكل-6) .



شكل (1) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة فئران السيطرة يوضح الوريد المركزي (c) و الجيبانيات (S) و الخلايا الكبدية (H) قوة التكبير (400 X - هيماتوكسلين - أيوسين)

الذين يتعاطون الاسبرين بانتظام بعد اصابتهم بمرض سرطان القولون تقل خطورة الموت لديهم ، مقارنة بالمرضى الذين لا يستعملون الاسبرين [13]. اما اهم الآثار الجانبية للاسبرين فهي تقرحات المعدة والامعاء [14]، ونزف المعدة وطنين الاذن ، خصوصا في الجرعات العالية . ولم يعد الاسبرين يستعمل مع الاطفال والمراهقين للسيطرة على الاعراض الشبيهة باعراض الانفلوانزا او اعراض الجدري او غيرها من الامراض الفيروسية، التي ترجع الى متلازمة راي [15].

المواد وطرائق العمل :

أستعمل في هذه الدراسة (16) من الفئران البيض البالغة المسماه علميا *Mus musculus* وبأعمار (6-8) اسبوع وياوزان تراوحت بين (25-30) -غرام. وقد تم الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لمركز بحوث التقنيات الاحيائية /جامعه النهريين . قسمت الحيوانات على مجموعتين رئيسيتين وضعت في اقفاص داخل البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة /كلية العلوم للنبات وتمت تغذيتها جيدا بالعليقة الخاصة بغذاء الفئران واعطيت الماء بصورة مستمرة وقد تم تأمين درجة حرارة (20-25) م0 واضاءة (12 ساعة ضوء يوميا).

اما بالنسبة للعقار المستعمل في هذه الدراسة فهو الاسبرين Aspirin المنتج من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية في سامراء- العراق (S.D.I.IRAQ) المصنع بشكل اقراص Tablets بتركيز (100) ملغم/كغم للقرص الواحد، وحضر التركيز المطلوب وفقا لمعادلة التخفيف واعطيت الجرعة فمويا Orally بوساطة محقنة خاصة معدة لهذا الغرض لضمان حصول الحيوان على الجرعة الكاملة.

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

اذ (C) تمثل التركيز اما (V) فتمثل الحجم .

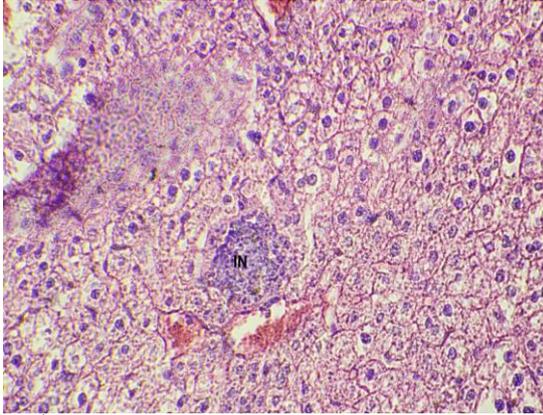
قسمت الحيوانات الى مجموعتين :

-المجموعة الأولى

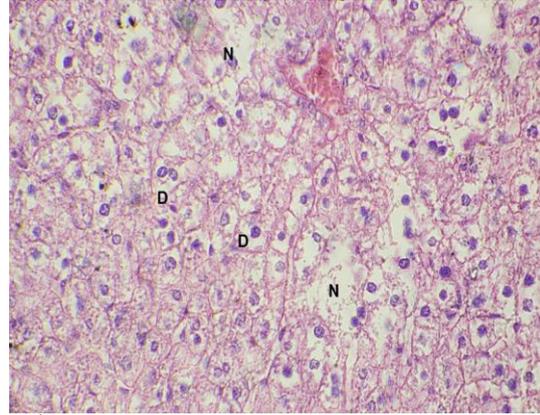
تتألف من (8) فئران تم تجريب كل منها فمويا ب0.5 مل من الاسبرين بتركيز 50 مايكروغرام/كغم من وزن الجسم فمويا ولمدة 30 يوما وقتلت بعد ذلك بطريقة قطع الحبل الشوكي وتم تشريحها.

-المجموعة الثانية

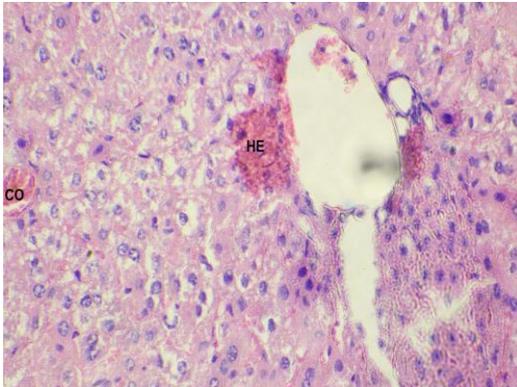
عدت حيوانات سيطرة وتألقت من (8) من الفئران البيض وتم تجريبها بالماء المقطر .



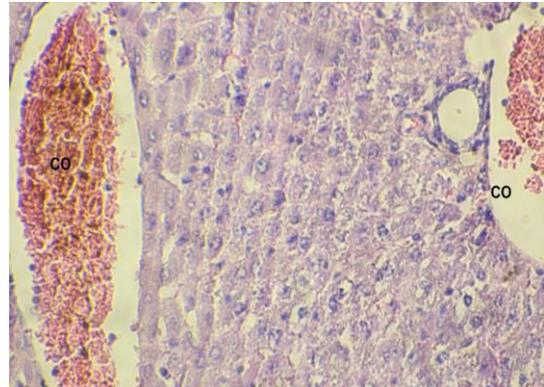
شكل (5) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة الفئران المعاملة بالعقار يوضح حالة الارتشاح الخلوي (IN) قوة التكبير (400X - هيماتوكسيلين - أيوسين)



شكل (2) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة الفئران المعاملة بالعقار يوضح التنكس الخلوي (D) و التنخر الخلوي (N) قوة التكبير (400X - هيماتوكسيلين - أيوسين)



شكل (6) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة الفئران المعاملة بالعقار يوضح حالة الوذمة الدموية (HE) و الأحتقان (CO) قوة التكبير (400 X - هيماتوكسيلين - أيوسين)

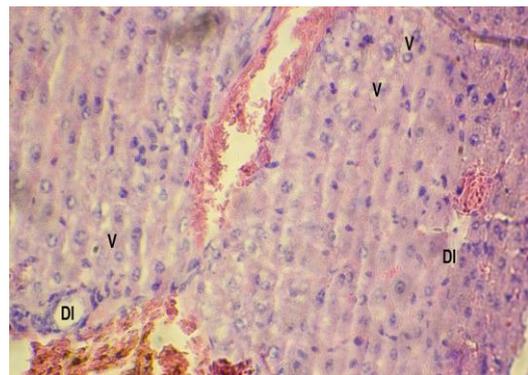


شكل (3) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة فئران معاملة بالعقار يوضح حالة الأحتقان (CO) في الوريد المركزي قوة التكبير (400 X - هيماتوكسيلين - أيوسين)

المناقشة :

لقد أظهرت نتائج الدراسة النسجية لكبد الفئران البيض المعاملة بالاسبرين وجود تغيرات مرضية Pathological Changes ، قد يعود تأثيرها الى وجود تأثيرات سمية Toxic effects للاسبرين في الخلايا الكبدية ، اذ ان العقار يتأيض Metabolized في خلايا الكبد محدثاً سميتها hepato toxicity ، وهو سبب رئيس في احداث الضرر فيها[1]وتتفق هذه النتيجة مع ما توصل اليه [16] من حدوث تغيرات نسجية في كبد ذكور الجرذان البيض البالغة Adult albino rats بعد الحقن العضلي Intra muscular للاسبرين، تمثلت بحدوث حالات سلبية مثل التنكس والتنخر الخلوي مع حدوث توسع في جيبانبات نسيج الكبد وظهور حالة ارتشاح الخلايا اللمفاوية .

كما استنتج الباحث [17] ان سمية الاسبرين في خلايا الكبد تتأتى من تأثيره في فعالية انزيم Mitochondrial adenosine



شكل (4) : مقطع في نسيج الكبد لمجموعة الفئران المعاملة بالعقار يوضح حالة اتساع الجيبانبات الدموية (DI) و حالة تفجى الخلايا الكبدية (V) قوة التكبير (400 X - هيماتوكسيلين - أيوسين)

5. John Robert Vane.1999. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin – like drugs. *Nature-New Biology* 231(25):232-5. PMID 5284360 .
6. Ray , W. A . ; Stein , C . M . ; Hall , K . ; Daugherty , J . R . and Griffin , M. R. .2009. Non steroidal anti inflammatory drugs and risk of serious coronary hear disease : an abservation cohort study . *Lancet* . , 359 (9301) : 23 – 118 .
7. Hartwig, O.H.2007. Pharmacokinetic consideration of common analgesics and antipyretics . *Am. J. of Med.* 75(5):30-7.
8. Lewis, H.D.; Davis, J.W.; Archibald, DG., Schnaper, H. W. an Demots, H.1993. Protective effect of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina *The New Engl. J. med.* 309(7) :396- 40.
9. Vane , J . R . and Botting , R . M . 2001. Therapeutic roles of selectiing thrve Cox- 2 inhibition William Harvey press VOL 584 pp .
10. Meacock , S. CR and Kitchen , E. A. 2005. Some effects of non_steroidal anti inflammatory drugs on leucocyte migration *jour. of veter. Pharm. and Ther.* 6: 320_325.
11. Julian, D.G.; Chamberlain, D.A. and Pocock, s.J.1996. a comparison of spirin and anticoagulation followaring thrombolysis for myocardial infarction . *Brit. Med. J.* 89(10).
12. Thun, M.J. and Namboodiri, M. M. .1991. Aspirin use and reduced risk of fetal colon cancer . *Med* 325(23): 1593-6.
13. John, R.V. 1999. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin – linke drugs . *Nature New Biology* 231(25):232-5.
14. Funatsu , T . ; Chono , K . ; Keto , Y. and Sasamata , M. 2007. Mucosal
- از يعمل العقار (ATPase) triphosphatase على تثبيط عمل هذا الانزيم داخل الخلية الكبدية وذلك من خلال تثبيط تصنيع البروستاكلاندينات المسؤولة عن حيوية وتحفيز عمل الانزيم ومن ثم يؤثر ذلك في الافعال الحيوية التي تقوم بها الخلايا الكبدية متسببا في احداث تغيرات كيميائية نسجية عديدة Histochemical Alterations . وعزا الباحث [18] التغيرات النسجية التي يحدثها الاسبرين في الكبد الى تسبب العقار في انخفاض نسبة الكلايوجين Glycogen في الخلايا الكبدية و تثبط تصنيع ATP في المايوتوكندريا مما يحدث ضررا واضحا في برنكيما الكبد . وجاءت نتائج الدراسة متفقة مع ما توصل اليه الباحث [19] في دراسته لتأثير الاسبرين في الدجاج اذ اشار الى وجود تأثيرات كبيرة للجرع العالية من الاسبرين في خلايا الكبد تمثلت بحدوث التخر والتكس المائي hydropic degeneration مع حالة الارتشاح للخلايا للمفاوية احادية النواة . ان سبب هذه التغيرات يعود الى الضرر Risk الذي اصاب الخلايا الكبدية من تنكس وتخر واضحين من جراء التأثيرات السمية التي احدثها العقار في نسجية الكبد من خلال هذه النتائج يمكن الاستنتاج بوجود تأثير سلبي في نسيج الكبد وان هناك حاجة الى دراسات أخرى لتأكيد ذلك.

المصادر :

1. Radwan , M . A . 2000. Diclofenac and ketoprofen Pharmacokinetic interaction in rats . *J. Pharm . Pharmacological* . , 52 : 665- 669 .
2. Tohgi, H.; Konno, K.; Tamura, B.; Kimura and Kawano, K. 1992. Effects of low –to-high doses of aspirin platelets aggregability and metabolites of thromboxane A2 prostacyclin *Stroke* 23:1400-1403. PMID1412574.
3. Sanmuganathan, P.S.; Ghahramani, P.; Jackson, P.R. and Ramsay, L.E. 2001. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials . *Heart* 85:265-271.
4. Harris , R . C and Breyer , M . D . 2006 Vpdate on cyclooxygenase -2 inhibitors. *Clin . JAM Soc . Nephrol* . , 1 : 236- 245 .

- Bioactivation of aspirin in rats and human hepatocytes; identification of glutathion Conjugated Metabolites Drug Metabol . Dispos . 27(3): 365 – 372 .
18. Ouellette , G . S . ; Slitzky , B . E . ; Gates , J . A . ; Lagards , S . and West , A . B . 1991. Reversible hepatitis associated with diclofenac . J. Clin . Gastroenterol , 13 (2) : 205- 210 .
19. Jain , T . ; Koley , K . M . ; Vadlamudi , V . P . ; Ghosh , R . C . ; Roy , and Sandhya , T . 2009. Diclofenac – induced biochemical and histopathological changes in white leghorn birds (Gallus domesticus) . Aust. Vet. , 41 (5) : 237- 24
- acid causes gastric mucosal Microcirculatory disturbance in non steroidal anti- inflammatory drug treated rats –pharm. 54 (1) 53 – 59.
15. Mckanna , J.A . ; Zhizhang , M . ; Wang , JL . ; Cheng , H . F and Harries , R .C . 1998 . Constitutive expression of cyclooxygenase - 2 in rat vas deferens . Am . J . Physiol . Regul . Integr . Comp . physiol . , 275 (1) : 227- 233 .
16. Aydin , G . ; Ekrem , U . K . and Osman , G . K . 2003. Histopathologic changes in liver and Renal tissue induced by different doses of Aspirin in Rats . Vet. Anim .Sci : , 27: 1131_ 1140 .
17. Tang,W.;Stearns,R. and Banndiera, S.M. 1999. Studies on cytochrome P – 450 mediated

Effect of Aspirin drug in Liver tissue of swiss white mice *Mus musculus*

*Zainab K. Al-Timimi **

*Biology Department/ college of sciences for women/University of Baghdad

Abstract:

This study was designed to identify the extent of the effect of drug Acetylsalicylic acid (aspirin) on histological structure of liver in Swiss albino mice *Mus musculus*. (16) mice were used and divided into two groups. The first group was orally treated with (0.5ml) of aspirin at concentration of (50 mcg / kg) and the second group was considered as control group Treated with distilled water lasted for 30 days.

Treatment with Aspirin led to the occurrence of histopathological cases included liver necrosis ,cellular infiltration, congestion in central vein and a case of Hemorrhage. The results also showed the absence of radial arrangement of the constituents of hepatic cells from tissue due to these changes with the control group.

From the above results, it could be concluded that the drug aspirin had a negative effect on liver of Swiss albino