تأثير عقار كلوكوزامين سلفات (Glucosamine Sulfate) في نسجية كبد ذكور الفئران البيض(Albino Mice)

لمياء عبد الرضا فاضل * مختار خميس حَبَهْ **

استلام البحث 10، اذار، 2014
قبول النشر 17، ايار، 2014

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licens

الخلاصة :

صممت الدراسة الحالية لمعرفة تاثير عقار كلوكوز امين سلفات في كبد ذكور الفئران البيض، تضمنت الدراسة (40) فأرا قسمت لاربع مجاميع :(مجموعة السيطرة والتي جرعت بالماء، اما المجموعة الثانية والثالثة والرابعة فجرعت بالتراكيز (1000, 2000 , 3000)ملغم /كغم على التوالي من عقار كلوكوزامين سلفات طوال مدة الدراسة البالغة (8) اسابيع .تم استئصال الاكباد من الحيوانات المشرحة واجريت عليها التحضيرات المجهرية لغرض الدراسة النسجية .

بين الفحص المجهري لنسيج الكبد المدروس لمدة (4) اسابيع و (8) اسابيع تدرجا في ظهور الحالات المرضية النسجية التي تزداد بزيادة الجرعة المتناولة ومدة التجريع والتي تبدأ بأحتقان دموي وارتشاح فضلا عن انتفاخ وتفجي الخلايا الكبدية مع حدوث حالة التنكس الزجاجي والتنكس النشواني والتنخر الشديدين.

الكلمات المفتاحية: كلوكوزامين سلفات ، كبد ، تغيرات نسجية

المقدمة :

شهدت السنوات الأخيرة ظهور عقاقير كثيرة ومتنوعة يستخدمها الإنسان لمعالجة الأمراض ، وعلى الرغم من أن استخدام هذه العقاقير لفائدة الإنسان إلا إنها قد تحدث العديد من الآثار الجانبية من أعراض وأمراض وعاهات وتشوهات ناتجة عن مخالفة أصول المعالجة الصحيحة [1] فلا توجد مادة كيماوية غير سامة ولكن الجرعة المناسبة المحددة لكائن معين بحسب نوعه وعمره ووزنه هي التي تحدد سمية المادة وتأثيرها في الكائن الحي ففي الجرعة العلاجية قد تهاجم جزيئات المركب أحد مكونات الجسم المصابة أما في الجرعات العالية فإنها تهاجم مناطق مختلفة من الجسم [2].يعد عقار كلوكوز امين أحد العقاقير الذي بدأ استخدامه يتزايد لعلاج مرض احتكاك المفاصل، وقد اجريت عدة دراسات تبحث في مدى فعالية هذا العقار الحديث مقارنة بالعقاقير التقليدية. وقد جاءت نتائج معظم الدراسات في اتجاه التأكيد على فائدة هذا العلاج وجدواه في التخفيف من أعراض المرض، وفهم أكبر لآلية عمل هذا الدواء في معالجة المرض؛ إلا أنه لم يتبين بشكل واضح ما اذا كانت له تأثيرات جانبية في المدى الطويل [3]. ان عقار كلوكوزامين سلفات هو مزيج من الكلوتامين والكلوكوز مع الكبريتات ويستخدم لعلاج مرض هشاشة العظام Osteoarthritis والتهاب المفاصل الروماتيديRheumatoid Arthritis والتهاب الاوتار Tendonitis .ويتركز في الغضروف المفصلي،ويشتق من مادة الكيتين التي توجد في قشرة الروبيان والكركند والسرطانات. وقد تمت التوصية به من ممارسي الطب التكميلي لعلاج التهاب المفاصل اذ اظهرت التجارب ان استخدام الكلوكوزامين سلفات عن طريق الفم بمقدار (1500) ملغم يوميا ولمدة (6) اسابيع للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل في الركبة يعطي نتائج ايجابية منها انخفاض كبير في آلام المفاصل وتحسن في وظائفها فضلا عن ذلك يظهر الكلوكوزامين سلفات فعاليته في تقليل فقدان الغضروف في مفصل الركبة لمدة ثلاث سنوات لذا من الطبيعي ان يوصى بالكلوكوزامين سلفات لعلاج التهاب المفاصل المزمن.[4].

ان من احد الادوار الفسيولوجية التي يقوم بها الكلوكوزامين سلفات هو التحفيز لتخليق مادة proteoglycans الضرورية لاداء عمل المفصل وتثبيط انحلاله ويحفز على تجديد الغضروف بعد التعرض للضرر.[5,6] وقد يعزز دخول الكبريت(Sulfar) الى الغضروف [7].يتم انتاج كلوكوزامين في الجسم من خلال مسار التخليق الحيوي الاميني الهكسوس امين (Hexosamine biosynthetic pathway)، [8]

ويعد الكلوكوزامين سلفات من احد العقاقير التي تسبب الالتهاب الكبدي المزمن (chronic hepatitis) وذلك بسبب الافراط في استخدامه من المرضى المصابين بألتهاب المفاصل الرثوي والتهاب الروماتيزم والام الظهر وغيرها من الامراض التي يعمل على علاجها هذا العقار .[9].

*جامعة بغداد /كلية العلوم / قسم علوم الحياة
**جامعة بغداد /كلية العلوم للبنات / قسم علوم الحياة

لذلك صممت هذه الدراسة لمعرفة التأثيرات النسجية التي يسببها هذا العقار في نسجية الكبد .

المواد و طرائق العمل:

حيوانات التجربة:

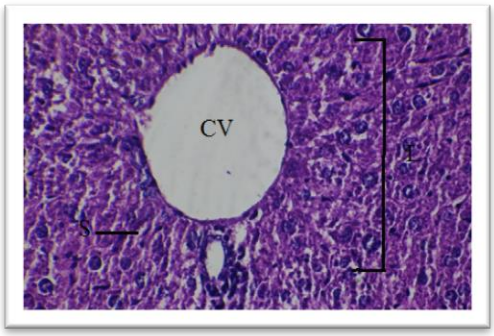
استخدم في هذه التجربة (40) فأرا من الفئران السويسرية البيضاء وبعمر (8-10) اسابيع وبمعدل وزن (25-30) غم تم الحصول عليها من مركز الرقابة الصحية والدوائية .اجريت التجربة في البيت الحيواني التابع لكلية العلوم للبنات /جامعة بغداد .وضعت بأقفاص بلاستيكية فرشت ارضيتها بنشارة الخشب قسمت الحيوانات لاربع مجاميع :الاولى مجموعة السيطرة والتي جرعت بالماء المقطروالمجموعة الثانية جرعت بعقار كلوكوزامين سلفات امريكي المنشأ بتركيز (1000)ملغم /كغم ،اما المجموعة الثالثة فجرعت بالعقار وبتركيز (2000)ملغم /كغم والمجموعة الرابعة جرعت بتركيز (3000)ملغم /كغم. تم اختيار التراكيز اعتمادا على الجرعة المميتة لنصف العدد من حيوانات التجربة Lethal Dose 50% , والتي يرمز لها LD50 والتي تبلغ في هذا العقار 5000ملغم/كغم .[10] وبعد انتهاء التجربة قتلت الحيوانات بطريقة فصل العنق بالسحب (Cervical dislocation) .بعد تشريح الحيوانات تم استئصال الاكباد واستعملت طريقة [11,12,13]

وثبت عضو الكبد بمثبت الفورمالين بتركيز 10% ، مررت بسلسلة تصاعدية من الكحول الاثيلي (70%- 80% – 90% – 95% – 100%) لمدة (45) دقيقة لكل تركيز . وبعد ذلك روقت العينات بالزايلين Xylene لمدة (45) دقيقة . وضعت العينات المروقة في مزيج من الزايلين وشمع البارافين بنسبة1:1 في فرن تبلغ درجة حرارته 58م° لمدة ربع ساعة . ثم شربت العينات بشمع البارافين على ثلاث مراحل ولمدة ساعة لكل مرحلة. وبعد ذلك تم أسجاء العينات بالشمع نفسه ونقلها الى قوالب خاصة ، بعدها ترك القالب بدرجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة لتيصلب .قطعت النماذج بأستخدام المشراح الدوار Rotary Microtome الى اشرطة بسمك 7 مايكروميتر ، ووضعت بضع قطرات من أح ماير على شرائح زجاجية وحملت عليها الاشرطة المقطوعة ، ثم وضعت الشرائح فوق صفيحة كهربائية ساخنة درجة حرارتها 37 م° وتركت لمدة 24 ساعة لتجف .اتبعت الطريقة الروتينية في تلوين المقاطع النسجية بأستخدام ملون هيماتوكسيلين هارس Harrs's Haematoxylin وملون الايوسين الكحولي Alcoholic Eosin فضلا عن استخدام كاشف شف Schiff reagent .

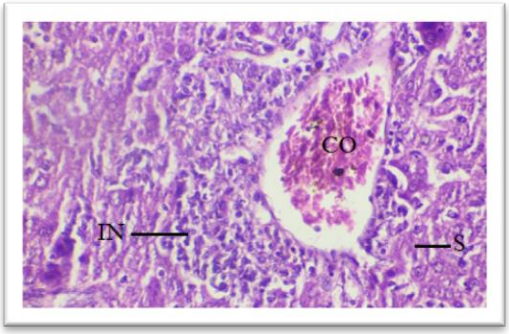
النتائج :

يبين الفحص المجهري للدراسة الحالية أن نسيج الكبد مؤلف من فصيصات Lobules ، يتألف الفصيص من وريد مركزي(CV) Central vein يحتل مركز الفصيص وتمتد منه الحبال الكبدية Hepatic cords المتكونة من صفين من الخلايا الكبدية(HE) Hepatocyte التي تترتب بشكل شعاعي حول الوريد تحصر بينها أوعية دموية شعرية تدعى بالجيبانيات الدموية Sinusoids كما موضح في الشكل(1).

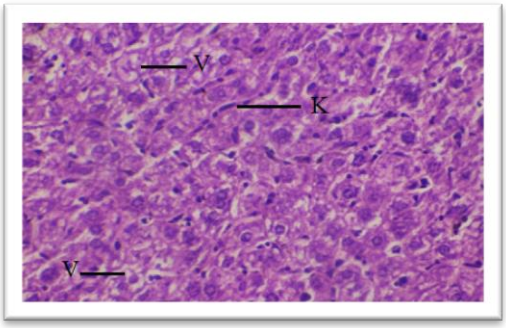
اظهرت نتائج الفحص المجهري للمجاميع المعاملة بالعقار ولمدة (4) اسابيع من التجريع حدوث حالة احتقان Congestionوارتشاح للخلايا الالتهابية Infiltration وزيادة انتفاخ الخلايا الكبدية مما ادى الى غياب الترتيب الشعاعي Dysarangment لنسيج الكبد عند المعاملة بالتركيز(1000)ملغم /كغم ،كما في الشكل (2)، وقد لوحظ في المجموعة المعاملة بالتركيز (2000)ملغم /كغم زيادة عدد خلايا كفر الكبدية Kupffer cells وزيادة في عدد الخلايا ثنائية النوى كما في الشكل (3) اما بأستخدام ملون شف فلوحظ ترسيب للمواد الكلايكوجينية في الخلايا الكبدية في الاسابيع الاولى من التجريع كما في الشكل (4).اما في المجاميع المعاملة بالتراكيز (2000,3000)ملغم /كغم فقد لوحظ ظهور حالة التفجي في الخلايا الكبدية بدلا من ترسيب الكلايكوجين علاوة على وضوح الالياف والاغشية القاعدية بين الخلايا كما في الشكل (5) كما ظهرت حالة التنكس الزجاجي مابين الخلايا كما في الشكل (6) . اما بعد مرور (8) اسابيع من التجريع فلوحظ ان كلا من التركيز ومدة التجريع عملا على زيادة شدة الاصابة في النسيج الكبدي فعلاوة على ما ذكر في المدة السابقة من التجريع فقد ظهرت هنالك حالات مرضية اخرى مثل ظهور خلايا كبدية في الطور الاول من حالة التنخر ويسمى الطور التغلظي Pyknotic كما في الشكل(7)مع زيادة ملحوظة في تفجي الخلايا الكبدية وانتفاخها وغياب الترتيب الشعاعي لنسيج الكبد كما في الشكل (8)،وقد ظهرت حالة التنكس النشواني Amyloid degeneration والتي شملت المناطق المحيطة بالاوردة المحتقنة ومابين الخلايا الكبدية كما في الشكل (9).



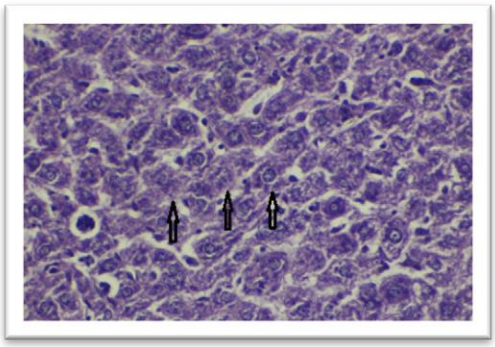
شكل(1): مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران مجموعة السيطرة يوضح الوريد المركزي CV والترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية والجيبانيات الدموية S (H&E) X 400.



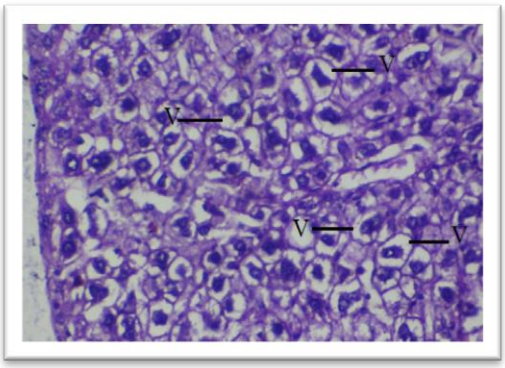
شكل (2):مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 1000ملغم/كغم من العقار لمدة اربعة اسابيع يوضح الاحتقان في الاوعية الدموية CO ،وارتشاح الخلايا الالتهابية IN وانتفاخ الخلايا الكبدية S. (H&E)400 X.



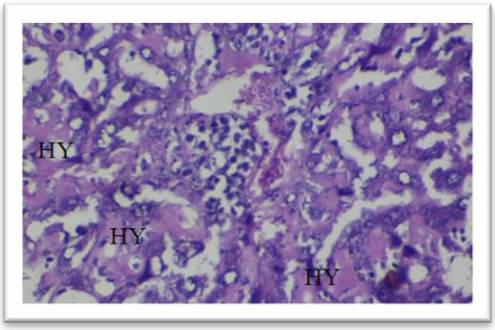
شكل (3): مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 2000 ملغم/كغم من العقار لمدة اربعة اسابيع يوضح زيادة وبروز خلايا كفرK ووجود الفجوات في الخلايا الكبديةV.(H &E) X40.



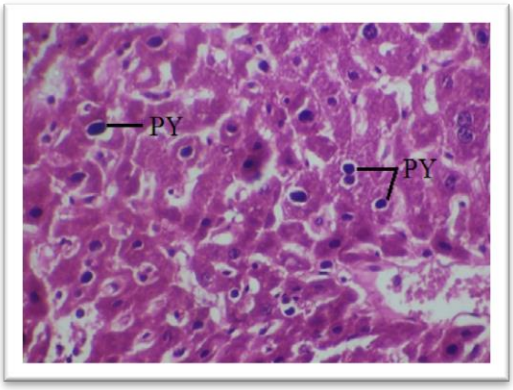
شكل (4): مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 1000ملغم/كغم من العقار لمدة اربعة اسابيع يوضح حالة ترسيب الكلايكوجين داخل الخلايا الكبدية ↑. (PAS) X400.



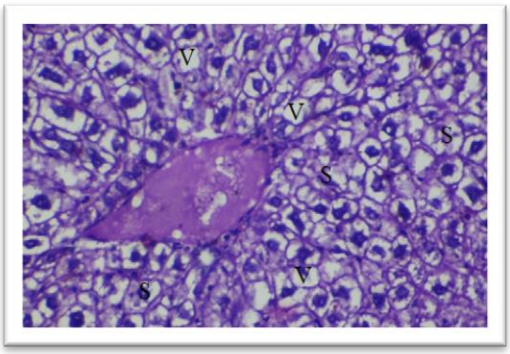
شكل (5): مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 3000ملغم/كغم من العقار لمدة 4 اسابيع يوضح زيادة حالة التفجي داخل الخلايا الكبدية V. (PAS) X400.



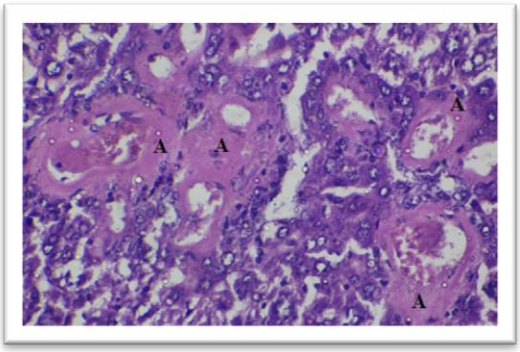
شكل (6): مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 3000ملغم/كغم من العقار لمدة اربعة اسابيع يوضح حالة التنكس الزجاجيY H داخل الخلايا الكبدية . (PAS) X400.



شكل(7): مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 2000 ملغم/كغم من العقار لمدة ثمانية اسابيع يوضح حالة الطور التغلظي pyknotic . X400.(H&E)



شكل(8): مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 2000 ملغم/كغم من العقار لمدة ثمانية اسابيع يوضح حالة تفجي الخلايا الكبدية Vوانتفاخها واختفاء الترتيب الشعاعيS. X400.(H&E)



شكل(9): مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 3000 ملغم/كغم من العقار الامريكي لمدة ثمانية اسابيع يوضح حالة التنكس النشواني حول الاوردة الدموية المحتقنة A. X400.(H&E)

المناقشة:

تعد العقاقير المحفزة لسمية الكبد المسبب الرئيس لاصابة الكبد[14] .ان الحالات المرضية التي تسببها العقاقير للكبد اما ان تكون متوقعة Predictable واما غير متوقعة Unpredictable ، الاولى تظهر في الكبد خلال ايام ناجمة بشكل عام عن سمية الكبد بسبب ايض العقاقير [15] .والثانية تحدث بشكل امراض عرضية تحدث خلال الاسابيع الوسطية من التعامل بالعقاقير(1-8) اسابيع او لمدة طويلة [16] ، ان الحالات المرضية التي تسببها العقاقير تتضمن ترسب سمية العقار او عمليات الايض التي تحفز الاستجابة المناعية Immun response او تؤثر بشكل مباشر في كيموحيوية الخلية[17] ، وفي كلتا الحالتين تكون المحصلة هي حدوث الالتهاب الكبدي Hepatitis[18,19] . لقد بينت دراستنا الحالية حدوث تغيرات مرضية نسجية عدة منها انتفاخ الخلايا الكبدية نتيجة للالتهاب inflammation الذي أحدثه عقار GS مما أدى إلى ضيق الجيبانيات الدموية ومن ثم اختفاء الترتيب الشعاعي خاصة عند التراكيز العالية ومراحل التجريع الطويلة، التي اتفقت مع نتائج [20] من حيث اختفاء الترتيب الشعاعي وارتشاح واحتقان ووجود خلايا متنخرة في مناطق مختلفة من النسيج .

ان لانتفاخ الخلايا مسببات عديدة منها حدوث التحلل Fatty degeneration للدهون والبروتينات أو التحلل المائيDegeneration Hydropic ، إذ تسبب السموم تثبيط عملية التحلل السكري ونقصاناً في بعض المواد وكذلك تثبيط عملية الفسفرة التأكسدية التي تسبب نقصانا في أنتاج ال ATP التي تؤدي بدورها إلى فشل عمل مضخات الصوديوم والبوتاسيوم(Na, K) pump، إذ يحصل انسياب للصوديوم والماء إلى داخل الخلايا وخروج البوتاسيوم منها مما يؤدي إلى أنتفاخ المايتوكوندريا والشبكة البلازمية الداخلية التي تتبع بفصل الرايبوسومات ويظهر السايتوبلازم مملوءا بفجوات كبيرة غير منتظمة [21]. او ربما يعود السبب الى تجمع الكلايكوجين داخل الخلايا الكبدية كما بينته نتائج دراستنا الحالية وخاصة في الاسابيع الاولى من التعرض للعقار.

إن الارتباط التساهمي للعوامل الكيمياوية والسموم للبروتينات الداخل خلوية intracellular proteins يمكن إن يسبب نقصاناً في مستويات الطاقة ومن ثم يؤثر في عمل الغشاء البلازمي من خلال تأثيره في بروتينات النقل فيه [22,23].بينما بين [24] أن ظهور الفجوات داخل الخلايا الكبدية ينتج عن حدوث اضطراب أو خلل في آليات النقل الأيوني مما يؤدي الى تجمع الماء داخل الخلايا بهيئة فجوات كبيرة وصغيرة.

من التغيرات المرضية النسجية المتميزة التي رافقت معظم المجاميع المعرضة لعقار GS هي احتقان الأوعية الدموية وارتشاح الخلايا الالتهابية إذ يعمل العقار على حدوث التهاب حاد يؤدي إلى حصول تغيرات في انسياب الدم داخل الأوعية إذ يحصل استرخاء وتمدد في تلك الأوعية مما يؤدي إلى تجمع الدم داخلها وهذا هو التفسيرنفسه الذي جاء به [25] .وقد أوضح [26] ان أحتقان الوريد المركزي و الجيبانيات ناتج عن موت بعض الخلايا الكبدية وتنكس النسيج الكبدي في حين تتجمع الخلايا الدموية وتستقطب في الجيبانيات . اما الارتشاح فقد يعود سببه الى زيادة نفوذية الأوعية الدموية التي تحدث عند تقلص الخلايا البطانية للأوعية الدموية استجابة لبعض الكيمياويات او نتيجة فقدان الجسيمات الرابطةDesmosomes التي تقع بين الخلايا البطانية مما يسمح بمرور خلايا الدم[27] . فعند توسع الأوعية الدموية يسمح لكميات كبيرة من خلايا الدم البيض الالتهابية من المرور إلى المنطقة المصابة التي تلتصق مع بعضها وتتحرك حركة دائرية عندها تندفع الخلايا الالتهابية من المركز إلى المحيط لتلتصق بالخلايا الاندوثيلية المبطنة للوعاء الدموي لتجد طريقها خارج الوعاء بسبب زيادة المسافات بين الخلايا الاندوثيلية الناجمة عن تأثير المسبب الخارجي[21]. فضلا عن ذلك فان العقار قد سبب زيادة ملحوظة في عدد خلايا كوفر Kupffer cells داخل الجيبانيات الدموية نتيجة الالتهاب طويل الأمد وهذا يتطابق مع ما جاء به[28] اللذان بينا أن الضرر الكيمياوي المزمن يؤدى إلى زيادة عدد خلايا كفر في الجيبانيات الدموية. أما في حالتي التنكس الزجاجي Hyalinization والتنكس النشواني Amyloid فالتنكس الزجاجي ينتشر مابين الخلايا اما التنكس النشواني فيظهر غالبا حول الاوردة المحتقنة فتعد نتيجة نهائية لعملية ضمور أو تلف الخلية إذ تتمثل بتجمع بروتينات غير طبيعية ناتجة عن تحلل الأحماض الأمينية وخصوصا الكلوبيولينات المناعية والكاربوهيدرات [29,27] ، نتيجة لموت الخلايا الكبدية بسبب الالتهاب الذي سببه العقار على الخلايا مما ادى الى موتها .

المصادر:

1. الشاعر ،عبد المجيد والطالب، ربى وقطاش،د. رشدي 2004 . علم الدواء ، دار البازوري العلمية للنشر والتوزيع ،عمان – الاردن ،ص 15-23 .

2. عفيفي ،فتحي عبد العزيز 2002. أسس علم السموم ، الطبعة الاولى .الفجر للنشر والتوزيع – القاهرة :ص36

3. Stuber, K.; Sajko, S. and Kristmanson, K . 2011 . Efficacy of glucosamine, chondroitin, and methylsulfonylmethane for spinal JCCA ;55(1):47-55

4.Reginster, J.Y.; Deroisy, R; Rovati, L.C; Lee, R.L, Lejeune E and Bruyere O, et al. 2001 . Long-term effects of glucosamine sulphate onosteoarthritis progression: arandomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet;357:251–6

5.Setnikar, I; Cereda, R; Pacini, M.A and Revel, L . 1991. Antireactive properties of glucosamine sulfate. Arzneim Forsch;41:157-161

6. Karzel, K and Lee, K.J. 1982. Effect of hexosamine derivatives on mesenchymal metabolicprocesses of in vitro cultured fetal boneexplants. Z Rheumatol;41:212-218.

7.Murray, M.T. 1996. Encyclopedia of Nutritional Supplements. Rocklin, CA, Prima Publishing, , pp 336-341

8. Schleicher, E.D and Weigert, C. 2000 .Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. Kidney Intl., 58 (77), S-13-S-18

9. Cerda, C.; Bruguera, M.and Parés ,A. 2013. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J* Gas; 19(32): 5381-5384

10. Kelly, G. 1998. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. Alt Med Rev;3:27-39

11. Bancroft, J. D. and Steven, A. 1982.Theory and practices of histological technique.2nd ed. Churchill Livingstone .London., PP:662 .

12.Bancroft,J.D.and Gamble, M. 2008. Theory and practices of histological technique.16th ed . Churchill Livingstone Elseivier . Philadelphia .PP:56 .

13.الحاج ، حميد أحمد . 2010 . التحضيرات المجهرية الضوئية النظرية والتطبيق . الطبعة الاولى . دار المسيرة للنشر والتوزيع ، عمان - الاردن ، ص 17 – 135

14. Kaplowitz, N. 2001. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. Drug Saf; 24:483–90.

15. Pham, T.V.; Lu, S and Kaplowitz ,N. 1997**.** Acetaminophen hepatotoxicity. In: Taylor MB, ed. Gastrointestinal emergencies. 2nd ed. Baltimore: Williams& Wilkins,:371–88.

16. Shear, N and Spielberg, S. 1988**.** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. J Clin Invest; 82:1826–32.

17. Thompson, N.; Caplin ,M and Hamilton, M, et al. 1995. Anti-tuberculosis medicationand the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J; 8:1384–8

18. Kaplowitz, N. 2002**.** Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. Semin Liver Dis; 22:137–44.

19. Zimmerman, H. 1999**.** Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins,.

20. Ossendza,R.A.; Grandval, P and Chinoune, F. 2007. Hépatite aiguë cholestatique à la Glucosamine Forte. Gasroenterol Clin Biol, 31, 449-450.

21.Kumar, V. ; Abbas, A. K. ; Fausto, N. and Mitchell, R. N. 2007 . Robbins Basic Pathology . 8th ed . Saunders Elsevier ., PP:2,9,37,84, 292,632-634.

22.Racusen, L.C. 1997. Pathology of acute renal failure. Advances in renal replacement therapy. 4(2), Pp: 3-16.

23.Cullen, J.H. 2005. Mechanistic classification of liver injury. Toxicologic Pathology.33: 6-8

24.Bigoniya, P.; Singh, C. S. and Shukla, A. 2009.A Comprehensive Review of Different Liver Toxicants Used in Experimental Pharmacology IJPSDR., 1(3) :124-135

25.Robbins, S. L. and Kumar, V. 1987 . Basic Pathology. 4th ed W.B. Saunders Company .Philadelphia , London .,Pp:29, 31 ,50-53 .

26 . محمود، غياث صالح ورسول، عبد الرحمن . علم الأمراض البيطري العام. مطبعة 1984 جامعة الموصل، صفحة 637.

27. Cotran, R. S. ; Kumar, V. and Collins, T. 1999. Robbin's : Pathologic Basis Of Disease . 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia , PP:847 ,848 ,868

28. Rubin,R. and Strayer, D.S. 2008 .Rubin's pathology: Clinicopathologic foundation of medicine .5th ed . Wolters Klwer/Lippincott Williams &Wilkins .Philadelphia ,PP:5-6 .

29. Stevens, A. ; Lowe, J. and Young, B. 2002 . Wheater's Basic Histopathology "A colour Atlas and Text". 4thed .Churchill Livingstone . London ,New York . ,PP:6,7,63,64 .

Effect glucosamine sulfate drug on liver tissue of male Albino mice

Lamiaa A. fadill *Mukhtar Kh. Haba**

University of Baghdad, College of Science, Department of Biology
* University of Baghdad, College of Science for Women, Department of Biology

Abstract:

The current study designed to determine the effect of Glucosamine sulfate on the liver tissue of Albino mice .the study included (40)mice divided in to 4 groups(control group had distilled water orally).The other groups treated with(1000,2000,3000)ml/k .respectively for 8 week .the liver have been taken from dissected animal for microscopic preparation to study the histological changes .Frequently histopathologicale changes appeared in the liver tissue of the exposure groups during (4-8)week .This changes depends on (Dose and Time). The effects were Congestion ,Infiltration ,Swelling ,Vaculation ,Hyalinization , Amyloid and Necrosis.

Key words: Glucosamine Sulfate, liver, Histological changes.