تأثير الدايكلوفيناك (الفولتارين) في التركيب النسجي للكلية في ذ كورالأرانب المحلية(*Oryctolagus cuniculus*)

محمد عبد الهادي غالي * *زينب كريم التميمي**

استلام البحث 3، حزيران، 2010
قبول النشر 26، تشرين الاول، 2010

الخلاصة:

صممت هذه الدراسة للتعرف على مدى تأثير عقارDiclofenac Sodium(الفولتارينVoltaren) على التركيب النسجي للكلية في ذكور الأرانب المحلية (Domestic Rabbits) ، حيث أستخدم (12) ذكرا بالغا وقد كان معدل أوزانها (1.4) كغم، قسمت على مجموعتين ، جرعت كل من أفراد المجموعة الأولى بمقدار (1) مل من الفولتارين بتركيز (6 ملغم / كغم) وجرع أفراد المجموعة الثانية ب(1) مل من الماء المقطر (كمجموعة سيطرة). أستمرت عملية التجريع (60) يوما متتالية .

أدت المعاملة بالفولتارين الى ظهور حالات مرضية في نسجية الكلية تضمنت تنخر وحدوث حالة الأرتشاح الخلوي فضلاً عن حصول أحتقان في الأوعية الدموية وظهور حالة الوذمة الدموية . كما بينت النتائج حصول أنعزال الخلايا المكونة للأنابيب الكلوية عن أغشيتها القاعدية ، بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

من النتائج أعلاه نستطيع الأستنتاج بأن لعقار الفولتارين تأثيرا سلبيا على نسجية الكلية في ذكور الأرانب المحلية .

الكلمات المفتاحية : فولتارين ، الكلية ، البروستاكلانديات ، الأرانب

المقدمة:

يعد عقار الدايكلوفيناك Diclofenac sodiumأو ما يسمى بالفولتارين (Voltaren) من الأدوية غير الستيرويدية المضادة للألتهاب Non-steroidal anti- inflammatory drug ، أذ يستخدم بصورة أساسية لعلاج الكثير من الأمراض المزمنة مثل التهاب العظام[1]، وتصلب المفاصل[2] ، كما يستخدم في علاج الألتهابات االحادة والمزمنة Acute and chronic inflammation للكثير من الأمراض فضلاً عن كونه خافضاً للحرارة[3]، كما يستخدم لمعالجة حالات الصداع الشائعة عالمياً[4].

وعلى الرغم من الفوائد العلاجية لهذا العقار الا ان أستعماله لا يخلو من الأضرار الجانبية والسمية[5]، وهذه التأثيرات تظهر آثارها على نسج وأعضاء الجسم ، فقد وجد ان الأدوية تسبب مخاطر للقلب والأوعية القلبية Heart and cardiac vessels risks [6] فضلاً عن القرحة Ulcer في المعدة والأمعاء[7].

يعد الفولتارين من الأدوية المثبطة Inhibitors لعمل أنزيم (Cox) Cyclooxygenase في صنع Prostanoids من حامض الأراشيدونك Arachidonic acid ، أذ يتنافس هذا العقار مع الحامض بالأرتباط مع الأنزيم[8].

يسبب أستعمال الفولتارين تغيرات نسجية مرضية في معظم نسج الجسم ، فقد لاحظ موسكال (Moskal)[9]، ان هذه التغيرات متشابهة في الأنسان والحيوان على السواء ، وقد أتضح أن الحيوانات تكون عرضة للأصابة بقرحة المعدة والأمعاء نتيجة علاجها بهذه العقاقير .

تتأثر خصوبة ذكور الأرانب المحلية بشكل مباشر[10] ، أذ لاحظت صبر[11]، حدوث تغيرات نسجية مرضية Histopathological changes في بعض أعضاء الجهاز التناسلي لذكور خنازير غينيا *Cavia procellus* . وقد توصل الباحثان هارس وبرير [12]، الى أن أستخدام الفولتارين بتراكيز عالية يحدث أضطراباً للقلب والأوعية الدموية. وفي دراسة فيالا وجماعته [13]،حذرت فيها النساء الحوامل من خطر الإسقاط Abortion من استخدام العقار كونه من العقاقير التي تؤثر في الأجنة خلال المراحل الأولى من تكوينها .

المواد وطرائق العمل:

أستخدم في هذه الدراسة (12) ذكراً بالغاً من الأرانب المحلية Domestic Rabbits ، نوع *Oryctolagus cuniculus* ، وبأعمار تتراوح بين 5-6 أشهر . وضعت الحيوانات في أقفاص حديدية بأبعاد (48 ،45 ، 60) سم ، وبواقع

*قسم علوم الحياة كلية العلوم للبنات جامعة بغداد

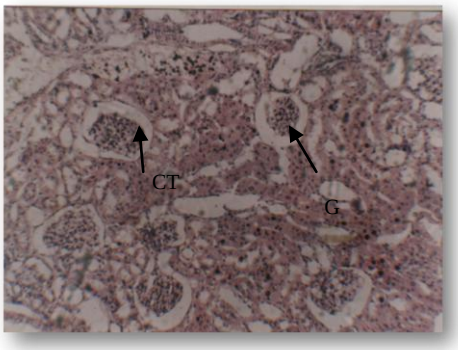
(6) أرانب في القفص الواحد داخل غرفة مكيفة بدرجة حرارة (20-25) درجة مئوية وتأمين الإضاءة (12 ساعة ضوء يوميا) وتغذيتها جيداً .

قسمت الحيوانات على مجموعتين و بواقع (6 حيوانات لكل مجموعة) أعطي أفراد المجموعة الأولى جرعة فموية من الفولتارين مقدارها (1 مل) بتركيز (6 ملغم /كغم) ، أما المجموعة الثانية فجرعت ب(1 مل) من الماء المقطر كمجموعة سيطرة .

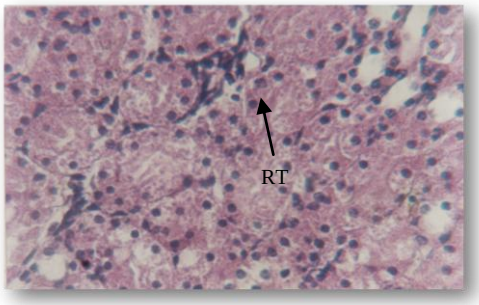
استمرت عملية التجريع مدة (60) يوما ًمتتالياً، حضرت المقاطع النسجية للكلية بعد قتل الحيوان ، حيث تم شق بطن الحيوان طولياً وأزيلت الأنسجة المحيطة بالكلية وأستؤصلت الكلية بدقة وغسلت مباشرة بمحلول فسلجي . حفظت الأعضاء كاملة في مثبت االفورمالين Formalin Fixative بتركيز [14]10%, الى حين تحضير المقاطع النسجية حسب طريقة كيرنان [15]، بعدها فحصت العينات بمجهر مركب Compound Microscope من نوع Olympus BH_2 ذو كاميرا من نوع Camira C35 .

النتائج :

أظهرت نتائج معاملة ذكور الأرانب بالفولتارين وبجرعة (6 ملغم/ كغم) من وزن الجسم ولمدة (60) يوم . تأثرنسجية الكلى من خلال ظهور بعض التغيرات المرضية فيها عند مقارنتها بحيوانات مجموعة السيطرة (شكل 1،2) .

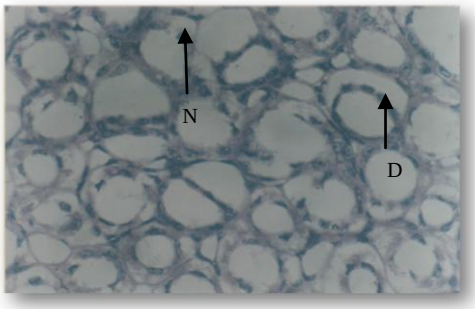


شكل (1) : مقطع مستعرض في قشرة الكلية لحيوانات السيطرة (H&E)G: كبيبة ، CT: نبيب ملتوي (100x)

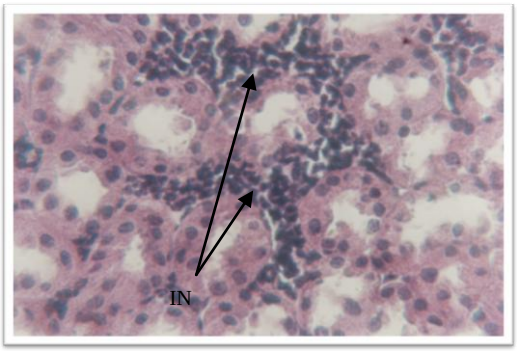


شكل (2) : مقطع مستعرض في لب كلية حيوانات السيطرة (H&E) RT: نبيب كلوي (400X)

ففي ذكور الأرانب المجرعة بتركيز (6 ملغم / كغم) ظهرت حالة أنعزال الخلايا الكلوية عن غشائها القاعدي (D) Detachment of epithelial cells (شكل-3) وتنخر بعض الخلايا الكلوية (N) Necrosis (شكل - 3) ، كما بينت النتائج أيضاً وجود حالة الأرتشاح للخلايا الألتهابية (IN) Infililtration في منطقة لب الكلية (شكل-4) .



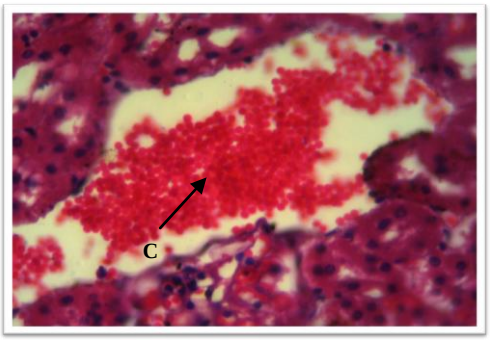
شكل (3) : مقطع مستعرض في لب كلية حيوانات المعاملة (H&E)D: انسلاخ الخلايا عن غشائها القاعدي ، N: تنخر خلوي (400X)



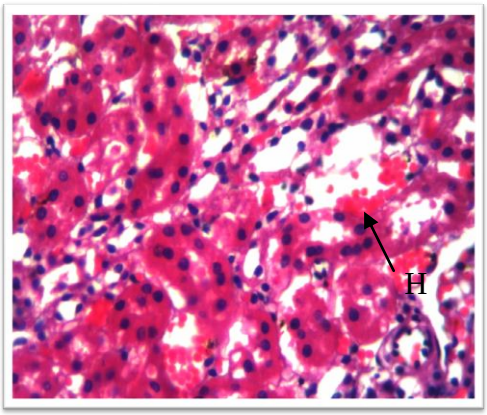
شكل (4) : مقطع مستعرض في لب كلية حيوانات المعاملة (H&E) IN : ارتشاح خلوي (400X)

وقد أظهرت نتائج الدراسة أيضاً ظهور حالة الأحتقان Conjestion (C) في الأوعية الدموية لمنطقة لب الكلية (شكل-5) وتجمع كريات دم حمراء في الفسح بين الخلايا الكلوية وضمن منطقة

اللب للحيوانات ويمكن تسميتها بالوذمة الدموية Hemorrhagic (H) (شكل- 6) .



شكل (5) : مقطع مستعرض في لب كلية حيوانات المعاملة C(H&E):احتقان دموي (400X)



شكل (6) : مقطع مستعرض في لب كلية حيوانات المعاملة H(H&E):أدمة دموية (400X)

المناقشة :

اوضحت نتائج الدراسة النسجية للكلية ظهور تغيرات مرضية فيها قد يعود سببها الى تأثير الفولتارين بتركيز 6 ملغم/كغم من وزن الجسم على نسجية الكلية ، إذ ظهرت حالة أنعزال الخلايا المكونة للنبيبات الكلوية عن أغشيتها القاعدية ، خصوصاً خلايا النبيبات النازلة والصاعدة (descending and assenting tubules) في منطقة لب الكليةmedulla (Kidney) مع ظهور حالة التنخر لبعض الخلايا ، وقد يعود السبب في ذلك الى تأثير الفولتارين المثبط للبروستاكلاندينات في الخلايا الأندوثيلية المبطنة للشرينات (Arteriols) المغذية للخلايا الكلوية ، إذ تعمل البروستاكلاندينات على تحفيز الشرينات على التوسع ، وأن هذا التثبيط يؤدي الى حدوث تقلص (Constrictionهذه الشرينات مما يقلل من تزودها بالدم اللازم والذي يؤثر بدوره على تغذية الخلايا وبالتالي حدوث الموت الخلوي . وجاءت هذه الدراسة متفقة مع ما توصلت اليه الباحثة طلعت وجماعتها [16]، بحدوث حالة التلف (Damage)في نبيبات الكلية للجرذان المختبرية بعد أعطائها جرعة من الفولتارين مقدارها (2 ملغم / كغم) من وزن الجسم يومياً ولمدة أسبوعين متتالية . وقد أوضحت النتائج ظهور حالة الأرتشاح الخلوي في منطقة لب الكلية للحيوانات المعاملة . والذي قد يعود سببه الى تأثير الفولتارين الذي يثبط عمل الأنزيم COX في تصنيع البروستاكلاندينات في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية والتي تلعب دوراً في تنظيم أستجابات الأوعية الدموية Responses (Vascular) وحالات الألتهاب (Inflammation) [17]، حيث أكد فانزكا وجماعته [18]، على أحداث الفولتارين تغيرات نسجية في الكلية كونه يكبح البروستاكلاندينات E والثرومبوكسينات المسؤولة عن عمليات تنظيم مستوى جريان الدم في الأوعية والحفاظ على حالة الأتزان الفيسولوجي(Homeostasis) في الجسم من خلال دورها في عمليات التنظيم الأيوني . إن حدوث مثل هذه التغيرات في نسجية الكلية ينعكس سلبياً على وظائفها ، فقد أوضحت دراسة هاباساري وجماعته [19] ، إن أعطاء الجرع العالية من الفولتارين ولمدة طويلة يحدث فشلاً كلوياً مزمناً Renal chronic failure)).

وقد أظهرت النتائج أيضاً حدوث تغيرات مرضية أخرى في خلايا وأنسجة الكلية تمثلت بظهور حالة الوذمة الدموية في الفسح بين الخلايا المكونة للنبيبات الكلوية والذي قد يعزى سببه الى تأثيرات العقار على التنظيم الغشائي للخلايا ، إذ أشار طيب وجماعته [20]، الى حصول تغيرات مرضية كثيرة في أنســـجة كلى الأرانب بعد حقنها بجرعة من الفولتـــارين مقدارهـــا (1.5) ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة (70) يوم ، منها حدوث تلف في الخلايا المكونة للكبيبة وزيادة الأجسام الحالة (Lysosomes) فيها . وقد أشار ليما وجماعته [21] الى أنعكاس تأثيره في خلايا الكلية على التنظيم الغشائي مما يؤدي الى تجمع السوائل الوذمية في الفسح بين الخلايا .

المصادر :

1. Mejerjo,C.and enneberg,B. 2008 .Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: arandomiz controlled trial . journal of oral Rehabilitation,10(11):1365-2842 .
2. Monson , K. and Schoenstadt , M.D. 2007. What is Diclofenac sodium used . Heal. Infer . Brou.,35:119.

3. Gehanno ,P.; Dreiser ,R.L.; Lonescu,E.; Gold ,M.and Liu,J.M. 2003. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects inacute febrile Sore throat. Clin Drug Invest, 23 : 71 – 263 .

4. Mertelletti , P . ; Farinelli , I . ; Coloprisco , G . and Pata cchioli , F R . 2007 . Role of NSAIDs in acute treatment of headache. Drug Development Research , 68 : 276-281 .

5. Bennett,J.S.; Daugherty,A .;Herrington,D.;Green Gncnland ,P. 2005. The use of Non-steroidal anti- inflammatory drugs (NSAIDs),a science advisory from the american heart association . Amer . Heart Ass., Inc.111:1713-1716.

6. Roelfofs, D.M.;Deyo,R.A. ;Koes,B.W.;Scholten ,R.M.and Taider,M.W. 2007.Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of systematicReviews .4 (3) : 146 - 152 .

7. Funatsu ,T.; Chono,K.;Hirata,T. ;Keto,Y.;Kimoto,A.and Sasamata , M.microcirculatory disturbance in inflammatory drug treated rats . European J. Pharmacol., 554(1,5): 53-59 .

8. Small, R.E. 1989. Diclofenac sodium.J. Aller .Clin.Immun.,8:58-545 .

9. Moskal,T.J. 2004.Minimizing the risk factors associated with veterinary NSAIDs .Center for veterinary Medicine,224(8):1231-1232.

10. التميمي، زينب كريم خريبط 2009 تأثير الدايكلوفيناك(الفولتارين) في الجوانب الوظيفية والنسجية للجهازالتناسلي الذكري للأرانب المحلية (*Oryctolagus cuniculus*) ، صفحة 64-66.

11. صبر ، أسيل نجاح 2006 دراسة تأثير عقار الفولتارين على الخصوبة في ذكور خنازير غينيا ، مجلة القادسية للعلوم الصرفة ، 11(3) : 70 – 77 .

12. Harris , R.C.and Breyer,M.D. 2006.Update onc yclooxygenase-2 inhibitors. Clin.JAM Soc.Nephrol., 1:236-245.

13. Fiala,C.; Swahn,M.L.; Stephansson,O. and Danielsson ,K.G. 2005 . The effect of non-steriodal anti-inflammatory drugs on meical abortion with misoprostol at 13-22 weeks gestation . Hum . Repr. , 20 (11) : 3072 – 3077 .

14. Bancroft , J.D. and Stevens , A. 1986. Theory and practice of histological techniques , 2nded . Churchill livingstone , London :XIV 662 PP.

15. Kiernan, J.A. 1999 Histological and histochemical methods, theory and practice . 3rd ed .Butter Worth-Heinermann. Oxford , 114.

16. Talat, Y ; Farzana, Y. and Ghulam, S.Q. 2008. To Evaluate the role of Diclofenac Sodium on renal parenchyma of young albino rats . Pak J. Pharm. Sci., 21(2) : 98-102.

17. Rang, H.P. ; Dale, M.M. ; Ritter, J.M. and Moove, P.K. 2003. Pharmacology. 5th. Ed . Elsevier . Churchill livingstone Edinburgh, London:244-260.

18. Fanzca , H.K. ; Mmbs , M.X. and Phd. , Y.L. 1999 . Renal Dysfunction Associated with the perioperative use of Diclofenac . Anesh. Analg., 89: 999.

19. Haapasaari, J.; Wuolijoki, E. and Ylijoki, H. 1983 .Treatment of juvenile rheumatoid diclofenac sodium .Scand JRheumatol , 12(4):5-471.

20. Taib , N. T. ; Jarrar , B. M. and Mubarak , M.M. 2004 . Ultrastructural alterations in renal tissues of rabbits induced by diclofenac sodium (voltaren) . Saud. Med. J., 25: 1360-1365 pp.

increase Na-K-2Cl cotransporter abundance in thick ascending of Henle's loop . J. Physiol. Ren.Physi.,277 (2):219-226 .

21. Liama, P.F.; Ecelbarger,C.A.; Ware,J.A.; Andrews,P.;Lee ,A. ; Turner , R.; Nielsen , S . and Knepper,M.A. 1999. Cyclooxygenase inhibitors

Effect of Diclofenac (Voltaren) in histological structure of kidney in male Rabbits *(Oryctolagus cuniculus)*

Mohammed A. Gali ***Zainab K. Al-Temimi****

*Department of Biology/ College of Science for Women/ University of Baghdad.

Abstract:

This study was designed to know the effect of Diclofenac sodium (voltaren) drug on the histological composition of kidney in domestic rabbits . Twelve adult males with (1.4) kg weight . The first group of animals administrated orally by 1 ml of Voltaren with 6 mg/kg , while the second group with (1) ml of distal water (as control group) . the administrated continue for (60) days sequentially.

The treatment with voltaren showed pathological cases in tissues and cells of kidney including necrosis, infilteration ,congestion in blood vessels edema.Also epithelial separation in kidney tubules in comparison with control group

Conclusion from the above results, revealed that voltaren had negative effects on the kidney tissues in local males rabbits .