الملخص العربى – رسالة الماجستير

فاعلية بعض المركبات ضد التسمم الكبدى المستحدث دوائياً فى حيوانات التجارب

رسالة مقدمة من

باسم أنور شحاتة مسيحة

معيد بقسم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة - جامعة بنى سويف

للحصول على

درجة الماجستير فى العلوم الصيدلية "أدوية وسموم"

يتعلق هذا البحث بدراسة التسمم الكبدى لمجموعة من الأدوية هى الباراسيتامول والفينوباربيتون والأيزونيازيد والريفامبيسين، وذلك على جرذان التجارب البيضاء. ولإجراء هذه الدراسة تم تصميم ثلاثة نماذج للتسمم الكبدى تحت الحاد، وتم اختيار جرعات الأدوية بناءً على الجرعات الواردة فى الأدبيات العلمية بالإضافة إلى نتائج التجارب الاستكشافية التى سبق إجراؤها تحت نفس الظروف التى تمت فيها الدراسة العملية. وتلك النماذج هى نموذج التسمم الكبدى بالباراسيتامول فقط، ونموذج التسمم الكبدى بالباراسيتامول مع الفينوباربيتون، ونموذج التسمم الكبدى بالأيزونيازيد مع الريفامبيسين.

لإعداد النموذج الأول، تم حقن عقار الباراسيتامول لجرذان ناضجة النمو، مصوّمة وغير مصوّمة، بجرعات مفردة تراوحت بين 500-700 مجم/كجم بالحقن البريتونى، كما تم تناوله لجرذان ناضجة النمو ومصوّمة، بجرعات مفردة تراوحت بين 400-1000 مجم/كجم عن طريق الفم. وبناءً على درجات التسمم الناتجة، تم اختيار الجرعات الفموية 600، 800 مجم/كجم لتمثل التسمم الكبدى تحت الحاد بفعل الباراسيتامول.

وفى النموذج الثانى، تم تناول عقارى الباراسيتامول والفينوباربيتون معاً لجرذان ناضجة، حيث تم تناول الفينوباربيتون عن طريق الحقن البريتونى بجرعة 75 مجم/كجم/يوم لمدة ثلاثة أيام، ثم جرعة واحدة من الباراسيتامول (بعد تصويم الجرذان) عن طريق الفم (600 مجم/كجم) فى اليوم الرابع.

ولإعداد النموذج الثالث، تم تناول كلٍّ من الأيزونيازيد والريفامبيسين على حدة عن طريق الحقن البريتونى لصغار الجرذان، بجرعة 50 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، كما تم تناول العقارين معاً، كلٍّ بجرعة 50 أو 100 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، وتم اختيار تناول العقارين معاً، كلٍّ بجرعة 50 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، ليمثل درجة تسمم تحت الحاد فى صغار الجرذان.

بدأ تصويم الجرذان الناضجة ابتداءً من 18 ساعة قبل تناول عقار الباراسيتامول و حتى ذبح الجرذان بعد 24 ساعة أخرى، كما بدأ تصويم الجرذان الصغيرة بعد حقن آخر جرعة بفترة 12 ساعة واستمر لمدة 12 ساعة قبل ذبح الجرذان.

تم بهذا البحث دراسة القدرة الوقائية لثلاثة أدوية من المعتقد أنها ذات آليات وقائية مختلفة، وذلك على نماذج التسمم الكبدى السابق ذكرها. تمثلت هذه الأدوية فى الأسيتيل سستايين كمحفز لتصنيع الجلوتاثيون بالكبد، والسايمتيدين كمثبط للإنزيمات الميكروسومية الكبدية، والنيفيديبين كغالق لقنوات دخول الكالسيوم.

لدراسة تأثير عقار الأسيتيل سستايين على الجرذان الناضجة الطبيعية تمت مناولته عن طريق الفم بجرعات مفردة وهى 1200 مجم/كجم، ولدراسة تأثيره الوقائى المحتمل على الجرذان الناضجة المعاملة بعقار الباراسيتامول تمت مناولته عن طريق الفم بجرعات مفردة وهى 500 ، 1200 مجم/كجم وذلك قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة.

لدراسة تأثير عقار الأسيتيل سستايين على صغار الجرذان الطبيعية تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات متتابعة وهى 100 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، ولدراسة تأثيره الوقائى المحتمل على صغار الجرذان المعاملة بعقارى الأيزونيازيد والريفامبيسين تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات 50 ، 100 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، متزامناً مع الأيزونيازيد والريفامبيسين.

لدراسة تأثير عقار السايمتيدين على الجرذان الناضجة الطبيعية تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعتين متتابعتين، بفاصل زمنى ساعتين، كلٌ منهما 100 مجم/كجم، ولدراسة قدرته الوقائية المحتملة على الجرذان الناضجة المعاملة بعقار الباراسيتامول تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعة واحدة 100 مجم/كجم وذلك قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة، أو بجرعتين كلٌ منهما 100 مجم/كجم، إحداهما قبل الباراسيتامول بساعة واحدة والأخرى بعد الباراسيتامول بساعة واحدة.

لدراسة تأثير عقار السايمتيدين على صغار الجرذان الطبيعية تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات متتابعة وهى 40 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، ولدراسة قدرته الوقائية المحتملة على صغار الجرذان المعاملة بعقارى الأيزونيازيد والريفامبيسين تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات 20 ، 40 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، متزامناً مع الأيزونيازيد والريفامبيسين.

لدراسة تأثير عقار النيفيديبين على الجرذان الناضجة الطبيعية تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعتين متتابعتين، بفاصل زمنى ثماني ساعات، كلٌ منهما 25 مجم/كجم، ولدراسة قدرته الوقائية المحتملة على الجرذان الناضجة المعاملة بعقار الباراسيتامول تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعة واحدة 25 مجم/كجم وذلك قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة، أو بجرعتين كلٌ منهما 25 مجم/كجم، إحداهما قبل الباراسيتامول بساعة واحدة والأخرى بعد الباراسيتامول بسبع ساعات.

لدراسة تأثير عقار النيفيديبين على صغار الجرذان الطبيعية تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات متتابعة وهى 10 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، ولدراسة قدرته الوقائية المحتملة على صغار الجرذان المعاملة بعقارى الأيزونيازيد والريفامبيسين تمت مناولته عن طريق الحقن البريتونى بجرعات يومية 5 ، 10 مجم/كجم/يوم لمدة 21 يوماً، متزامناً مع الأيزونيازيد والريفامبيسين.

قُيّم النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز كدلالات بيولوجية على ضرر خلايا الكبد. تم أيضاً قياس مستوى المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الجلوتاثيون بالكبد ونشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى الكبدى كدلالات

بيولوجية على الإجهاد الأكسيدى، كما تم تعيين محتوى الكبد من الكالسيوم ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم كدلالات بيولوجية على زيادة دخول الكالسيوم بالكبد والتهاب الكبد، على الترتيب. نتائج قياسات الدلالات البيولوجية السابقة تم تأكيدها عن طريق دراسة التغيرات النسيجية المصاحبة.

ويمكن تلخيص أهم نتائج هذه الدراسة فيما يلى:

١. فشل عقار الأسيتيل سستايين فى التأثير على الجرذان الطبيعية تأثيراً حقيقياً فيما يتعلق بنشاط إنزيم الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز بالدم وكذلك المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون والكالسيوم، أو نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى الكبدى ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم، وذلك سواءً عندما تمت مناولته للجرذان الناضجة بجرعات مفردة بالفم (1200 مجم/كجم)، أو لصغار الجرذان بجرعات يومية عن طريق الحقن البريتونى (100 مجم/كجم/يوم) لمدة 21 يوماً.

٢. أدى تناول عقار السايمتيدين للجرذان الطبيعية إلى زيادة حقيقية فى نشاط إنزيم الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز بالدم، ولكنه لم يؤثر تأثيراً حقيقياً على المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون و الكالسيوم، أو على نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى الكبدى ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم، وذلك سواءً عندما تمت مناولته للجرذان الناضجة بجرعتين متتابعتين عن طريق الحقن البريتونى (كلٌّ منهما 100 مجم/كجم) بفاصل زمنى ساعتين، أو عندما تمت مناولته لصغار الجرذان بجرعات يومية عن طريق الحقن البريتونى (40 مجم/كجم/يوم) لمدة 21 يوماً.

٣. أدى تناول عقار النيفيديبين للجرذان الناضجة الطبيعية إلى زيادة حقيقية فى نشاط إنزيم الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز بالدم، وذلك عندما تمت مناولته بجرعتين متتابعتين عن طريق الحقن البريتونى (كلٌّ منهما 25 مجم/كجم) بفاصل زمنى ثمانى ساعات، ولكنه لم يؤثر تأثيراً حقيقياً على المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون و الكالسيوم، أو على نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى الكبدى ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم. أيضاً لم يؤثر تناول عقار النيفيديبين لصغار الجرذان الطبيعية تأثيراً حقيقياً على نشاط إنزيم الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز بالدم أوعلى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون و الكالسيوم، وكذا على نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى الكبدى ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم، وذلك عندما تمت مناولته بجرعات يومية عن طريق الحقن البريتونى (10 مجم/كجم/يوم) لمدة 21 يوماً.

٤. أدى تناول عقار الباراسيتامول عن طريق الحقن البريتونى بجرعة 500 مجم/كجم للجرذان الناضجة المصوّمة إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، ولكنه لم يؤثر فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم، وعند زيادة الجرعة إلى 700 مجم/كجم أدى تناول العقار إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، وكذلك فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم. على الجانب الآخر، لم يؤدِّ تناول عقار الباراسيتامول عن طريق الحقن البريتونى بجرعة 500 أو 700 مجم/كجم للجرذان الناضجة الغير مصوّمة إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى

بالدم لأى من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز أو الجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، أو فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٥. لم يحدث فرق حقيقى بين الجرذان الناضجة المصوّمة التى تناول عقار الباراسيتامول بجرعة واحدة 500 مجم/كجم عن طريق الفم وتلك التى تناولت العقار عن طريق الحقن البريتونى، وذلك باعتبار النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، وكذلك نسبة وزن الكبد لوزن الجسم. وعند زيادة جرعة العقار إلى 700 مجم/كجم حدث فرق حقيقى بين الجرذان التى تناولت العقار عن طريق الفم وتلك التى تناولته عن طريق الحقن البريتونى، وذلك باعتبار النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، ولكن لم يحدث فرق حقيقى بين طريقتى التناول باعتبار نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٦. لم يؤثر تناول عقار الباراسيتامول للجرذان الناضجة المصوّمة بجرعة واحدة 400 مجم/كجم عن طريق الفم تأثيراً حقيقياً على نشاط إنزيمى الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، وكذلك على مستوى المالون داى ألدهايد بالدم والمحتوى الكبدى من الجلوتاثيون ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٧. أدى تناول عقار الباراسيتامول للجرذان الناضجة المصوّمة بجرعات مفردة، تراوحت من 500-1000 مجم/كجم عن طريق الفم، إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى زيادة حقيقية فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الكبد من الكالسيوم، كما أدى تناول العقار إلى نقص حقيقى فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون وتثبيط حقيقى لنشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، بالإضافة إلى تغيرات نسيجية مصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير حقيقي فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم حتى جرعة 800 مجم/كجم.

٨. أدى تناول عقار الأسيتيل سستايين بجرعات مفردة (500 ، 1200 مجم/كجم، بالفم) قبل عقار الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) بساعة واحدة إلى نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم والمحتوى الكبدى من الكالسيوم، كما أدى إلى زيادة حقيقية فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون وارتفاع حقيقى فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، بالإضافة إلى تحسن واضح فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٩. أدى تناول عقار الأسيتيل سستايين بجرعات مفردة (500 مجم/كجم، بالفم) قبل عقار الباراسيتامول (800 مجم/كجم، بالفم) بساعة واحدة إلى نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، وأيضاً إلى نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون أو نسبة

وزن الكبد لوزن الجسم. كما أدى تناول عقار الأسيتيل سستايين بجرعة مفردة أعلى (1200 مجم/كجم، بالفم) قبل عقار الباراسيتامول (800 مجم/كجم، بالفم) بساعة واحدة إلى نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، وأيضاً إلى نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم، بالإضافة إلى زيادة المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون، ولكن لم يؤثر العقار على نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١٠. لم يؤدِّ تناول عقار السايمتيدين (100 مجم/كجم، بالحقن البريتونى) بجرعة واحدة قبل عقار الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) بساعة واحدة، أو بجرعتين متتابعتين، إحداهما قبل الباراسيتامول بساعة واحدة والأخرى بعده بساعة واحدة، إلى تغير حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لأى من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، أو فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الكبد من الكالسيوم والجلوتاثيون ونشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، بالإضافة إلى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١١. لم يؤدِّ تناول عقار النيفيديبين بجرعة مفردة (25 مجم/كجم، بالحقن البريتونى) قبل عقار الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) بساعة واحدة، إلى تغير حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لأى من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز أو فى محتوى الكبد من الجلوتاثيون، وكذا فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم. على الجانب الآخر، أدى تناول العقار بجرعتين متتابعتين (25 مجم/كجم، بالحقن البريتونى)، إحداهما قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة والأخرى بعده بسبع ساعات، إلى نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الكبد من الكالسيوم، بالإضافة إلى تحسن ملحوظ فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير حقيقى فى محتوى الكبد من الجلوتاثيون أو فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، كما لم يؤثر فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١٢. لم يؤثر تناول عقار النيفيديبين (25 مجم/كجم، بالحقن البريتونى) بجرعتين متتابعتين، إحداهما قبل عقار الباراسيتامول (800 مجم/كجم) بساعة واحدة والأخرى بعده بسبع ساعات، إلى تغير حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لأى من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، أو فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم والمحتوى الكبدى من الجلوتاثيون ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١٣. أدى تناول عقار الفينوباربيتون للجرذان الناضجة (75 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، ثلاثة أيام) إلى زيادة حقيقية فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى، كما أدى إلى تغيرات نسيجية طفيفة، ولكن لم يؤثر العقار تأثيراً حقيقياً فى النشاط الإنزيمى بالدم لأى من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس

أمينيز أو الجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز أو اللاكتيك ديهيدروجينيز، أو فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم والمحتوى الكبدى من الجلوتاثيون والكالسيوم، وكذا نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١٤. أدى تناول عقارى الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) والفينوباربيتون (75 مجم/كجم/يوم، ثلاثة أيام، بالحقن البريتونى) معاً للجرذان الناضجة إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى زيادة حقيقية فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الكبد من الكالسيوم ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم، كما أدى إلى نقص حقيقى فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون، بالإضافة إلى تغيرات نسيجية شديدة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقارين معاً إلى تغير حقيقي فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد.

١٥. تسبب تناول عقار الفينوباربيتون للجرذان الناضجة (75 مجم/كجم/يوم، ثلاثة أيام، بالحقن البريتونى) قبل عقار الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) فى زيادة حقيقية للنشاط الإنزيمى بالدم لكلٍّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز، وأيضاً إلى زيادة حقيقية فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم، وذلك مقارنةً بالجرذان التى تناولت الباراسيتامول فقط.

١٦. أدى تناول عقار السايمتيدين (100 مجم/كجم، بالحقن البريتونى) للجرذان الناضجة، المعاملة بكلٍّ من الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) والفينوباربيتون (75 مجم/كجم/يوم، ثلاثة أيام، بالحقن البريتونى)، إلى نقص حقيقى فى نشاط إنزيم الجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، ولكن لم يؤثر فى نشاط إنزيم الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز، وذلك عندما تم تناول العقار بجرعة مفردة قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة.

١٧. أدى تناول عقار السايمتيدين (100 مجم/كجم، بالحقن البريتونى) للجرذان الناضجة، المعاملة بكلٍّ من الباراسيتامول (600 مجم/كجم، بالفم) والفينوباربيتون (75 مجم/كجم/يوم، ثلاثة أيام، بالحقن البريتونى)، إلى نقص حقيقى فى نشاط إنزيمات الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز بالدم، كما أدى إلى نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم ومحتوى الكبد من الكالسيوم، بالإضافة إلى زيادة حقيقية فى محتوى الكبد من الجلوتاثيون وكذلك نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، مع تحسن واضح فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن دون تغير حقيقى فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم، وذلك عندما تم تناول العقار بجرعتين متتابعتين، إحداهما قبل عقار الباراسيتامول بساعة واحدة والأخرى بعده بساعة واحدة.

١٨. لم يؤدِّ تناول أى من الأيزونيازيد منفرداً (50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) أو الريفامبيسين منفرداً (50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان إلى تغير حقيقى فى النشاط الإنزيمى للجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز أو الجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، كما لم يؤثر أى العقارين فى محتوى الكبد من الجلوتاثيون أو فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

١٩. نتج عن تناول عقارى الأيزونيازيد والريفامبيسين معاً لصغار الجرذان (كلٌّ بجرعة 50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى زيادة حقيقية فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم، كما أدى تناول العقارين معاً إلى نقص حقيقى فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون وتثبيط حقيقى لنشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، بالإضافة إلى تغيرات نسيجية مصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقارين معاً إلى تغير حقيقي فى المحتوى الكبدى من الكالسيوم أو فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم. كما أدى تناول عقارى الأيزونيازيد والريفامبيسين معاً لصغار الجرذان بجرعة أعلى (كلٌّ بجرعة 100 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) إلى زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً إلى زيادة حقيقية فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم وكذا فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم، بالإضافة إلى نقص حقيقى فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون وتثبيط حقيقى فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد، بالإضافة إلى تغيرات نسيجية مصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقارين معاً إلى تغير حقيقي فى المحتوى الكبدى من الكالسيوم.

٢٠. لم يؤثر تناول عقار الأسيتيل سستايين (50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌّ بجرعة 50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) فى نشاط إنزيمى الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، أو فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم، كما لم يؤدِّ تناول العقار إلى تحسن التغيرات النسيجية المصاحبة.

٢١. نتج عن تناول عقار الأسيتيل سستايين (100 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌّ بجرعة 50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌّ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وأيضاً نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم وزيادة حقيقية فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون، بالإضافة إلى ارتفاع حقيقى فى نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد مع تحسن واضح فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير نسبة وزن الكبد لوزن الجسم أو محتوى الكبد من الكالسيوم.

٢٢. أدى تناول عقار السايمتيدين (20 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌّ بجرعة 50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) إلى نقص حقيقى فى نشاط إنزيمى الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، مع تحسن فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن لم يؤثر العقار تأثيراً حقيقياً فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون أو فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٢٣. نتج عن تناول عقار السايمتيدين (40 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌ بجرعة50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) نقص حقيقى فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وكذلك نقص حقيقى فى تركيز المالون داى ألدهايد بالدم مع زيادة حقيقية فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون، بالإضافة إلى تحسن واضح فى التغيرات النسيجية المصاحبة، ولكن لم يؤدِّ تناول العقار إلى تغير نسبة وزن الكبد لوزن الجسم أو محتوى الكبد من الكالسيوم وكذا نشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد.

٢٤. لم يؤدِّ تناول عقار النيفيديبين (5 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌ بجرعة50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) إلى تغير حقيقى فى نشاط إنزيمى الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز بالدم، أو فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون ونسبة وزن الكبد لوزن الجسم.

٢٥. نتج عن تناول عقار النيفيديبين (10 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) لصغار الجرذان المعاملة بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً (كلٌ بجرعة50 مجم/كجم/يوم، بالحقن البريتونى، 21 يوماً) زيادة حقيقية فى النشاط الإنزيمى بالدم لكلٌ من الجلوتاميك-بيروفيك ترانس أمينيز والجلوتاميك-أُكسالوأسيتيك ترانس أمينيز واللاكتيك ديهيدروجينيز، وكذلك نقص حقيقى فى المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون، ولكن لم يؤثر تناول العقار فى مستوى المالون داى ألدهايد بالدم أو فى نسبة وزن الكبد لوزن الجسم وكذا محتوى الكبد من الكالسيوم ونشاط إنزيم الجلوتاثيون ترانسفيريز بالسائل الخلوى بالكبد.

الاستنتاج:

يُستنتج من هذه الدراسة مايلى:

١. يُعد عقارا الباراسيتامول والأيزونيازيد مثالان لسموم كبدية حقيقية، تتسبب مستقلباتهما فى التسمم الكبدى، ولتلك المستقلبات قدرة على التفاعل مع الجلوتاثيون ثم مع الجزيئات الخلوية الكبرى، مما يؤدى إلى سُمّية خلايا الكبد. كما يشترك العقاران فى أن التسمم الكبدى الناتج عن أى منهما يكون مصحوباً بإجهاد أكسدة مع تناقص فاعلية الأنظمة المضادة للأكسدة بالخلية، حيث تتمكن المستقلبات المذكورة فى البدء فى تكوين فوق أكسيدات الليبيدات الخلوية. غير أن العقارين يختلفان فى التأثير على المحتوى الكبدى من الكالسيوم فى حالة التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول فقط دون الأيزونيازيد.

٢. لا يُعد الفينوباربيتون والريفامبيسين سمان كبديان حقيقيان، حيث تعتمد سُمّيتاهما الكبدية على قدرتيهما على تنشيط الإنزيمات الميكروسومية الكبدية وبالتالى على زيادة معدل تكوّن نواتج الأيض السامة النشطة للباراسيتامول والفينوباربيتون، على التوالى.

٣. يُعد عقار الباراسيتامول ساماً لكبد الجرذان الناضجة المصوّمة حينما يُعطى العقار بجرعات مفردة، سواءً عن طريق الفم أو عن طريق الحقن البريتونى. ومن الضرورى تصويم الجرذان لإحداث التسمم. يؤدى تناول العقار عن طريق الحقن البريتونى إلى درجات تسمم مقاربة لتلك الناتجة عن تناوله بالفم.

ومن الواضح أيضاً أن التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول لا يتم إلا إذا تجاوزت جرعة العقار حداً أدنى لا تظهر دونه أىُّ سُمّية كبدية.

٤. يؤدى تناول الباراسيتامول مع الفينوباربيتون وتناول الأيزونيازيد مع الريفامبيسين إلى سُمّية كبدية للجرذان الناضجة وصغار الجرذان، على التوالى.

٥. لعقار الأسيتيل سستايين قدرة وقائية ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول فى الجرذان الناضجة أو ذلك الحادث بالأيزونيازيد مع الريفامبيسين فى صغار الجرذان، وتُعزى تلك القدرة الوقائية إلى التأثير المضاد للأكسدة الذى يمتلكه العقار، إما مباشرةً أو عن طريق زيادة المحتوى الكبدى من الجلوتاثيون. يمكننا بذلك القول أن العلاج بمضادات الأكسدة ربما يمثل سلاحاً هاماً ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول أو ذلك الحادث بالأيزونيازيد.

٦. ليس لعقار السايمتيدين قدرة وقائية ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول منفرداً فى الجرذان الناضجة، ولكن لديه قدرة وقائية ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول والفينوباربيتون معاً فى الجرذان الناضجة، وكذا ذلك الحادث بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً فى صغار الجرذان، وتُعزى قدرته الوقائية إلى تأثيره المثبط للإنزيمات الميكروسومية الكبدية. يمكننا بذلك أن نقول أن العلاج بمثبطات الإنزيمات الميكروسومية الكبدية ربما يمثل وسيلة وقائية فعالة ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول أو ذاك الحادث بالأيزونيازيد ولكن تحت ظروف النشاط المتزايد لتلك الإنزيمات الميكروسومية.

٧. يمتلك عقار النيفيديبين قدرة وقائية ضد التسمم الكبدى الحادث بالباراسيتامول منفرداً فى الجرذان الناضجة، ولكن ليست لديه قدرة وقائية ضد التسمم الكبدى الحادث بالأيزونيازيد والريفامبيسين معاً فى صغار الجرذان، وتُعزى قدرته الوقائية إلى تأثيره المضاد لدخول الكالسيوم بالخلايا الكبدية. يمكننا بذلك اعتبار أن العلاج بمضادات الكالسيوم ربما يكون وسيلة وقائية فعالة ضد التسمم الكبدى الحادث فقط بالسموم الكبدية التى تعتمد سميتها على اضطرابات توازن الكالسيوم بالخلية الكبدية.

٨. يؤدى تناول عقار النيفيديبين إلى زيادة سُمّية تناول الأيزونيازيد والريفامبيسين معاً فى صغار الجرذان، ويُعزى ذلك إلى قدرة العقار على زيادة معدل تكوّن نواتج الأيض السامة لعقار الأيزونيازيد، وذلك خلال تنشيط الإنزيمات الميكروسومية الكبدية.

٩. بالمقارنة بعقارى السايمتيدين والنيفيديبين، يُعد عقار الأسيتيل سستايين أقل سُمّيةً وأعظم قدرة واقية ضد التسمم الكبدى.

د. باسم أنور شحاتة

قسم الأدوية والسموم