https://journal.utripoli.edu.ly/index.php/Alqalam/index eISSN 2707-7179

8th Libyan International Conference on Medical, Applied, and Social Sciences

المؤتمر الدولي الليبي الثامن للعلوم الطبية والتطبيقية والانسانية

تحت شعار: التطورات التكنولوجية والاتجاهات الحديثة في التعليم

بحث اصلي

دراسة التغييرات الوظيفية في كبد ذكور الهامستر المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين والتأثير الوقائي المحتمل لعسل السدر

سالمة الأبيض[1*]، عبدالرحمن عبدالدايم[2]، وفاء الدروقي[1]

[1] قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة المرقب، الخمس، ليبيا

[2] قسم علم الامراض، كلية الطب البشري، جامعة المرقب، الخمس، ليبيا

معلومات عن البحث

تاريخ استلام البحث: 2024-04-23

تاريخ قبول البحث: 2024-04-24

تاريخ نشر البحث: 2024-06-27

الكلمات الدالة. المضاد الحيوي الاموكسيسلين، الكبد، الهامستر، العسل.

ايميل المؤلف المسؤول. libya_koms@yahoo.com

المستخلص

هدفت الدراسة الحالية للتعرف على التغييرات الوظيفية في كبد ذكور الهامستر المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين و تقصي التأثير الوقائي و العلاجي المحتمل لعسل السدر ضد السمية الكبدية المستحدثة لحيوانات التجربة بالمضاد الحيوي. استخدم في هذه الدراسة (28) من ذكور الهامستر، قسمت الى 4 مجموعات , المجموعة الاولى (الضابطة السلبية) جرعت بالماء المقطر- المجموعة الثانية (الضابطة الإيجابية) جرعت بالمضاد الحيوي فقط بتركيز (50 مغم/ كجم) - المجموعة الثالثة (معاملة بالعسل كعلاجي مع المضاد الحيوي) حيث جرعت يوميا بالعسل بتركيز (2غم/كجم) وذلك بالتزامن مع تجريعها بالمضاد الحيوي بتركيز (50 مغم/كجم) - المجموعة الرابعة (معاملة بالعسل كوقائي ثم المضاد الحيوي) جرعت افراد هذه المجموعة يوميا بالعسل بتركيز (2غم/كجم) ومن ثم تم تجريعها بالمضاد الحيوي بتركيز (50 مغم/كجم) ثلاث مرات اسبوعيا بالتزامن مع تجريعها بالعسل. اظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي في مستوى نشاط انزيمات الكبد AST وALT وALP و GGT و كذلك الالبومين و البيليروبين و اليوريا وحمض البوليك في المجموعة الضابطة الاجابية (المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين فقط)، اما المجموعة الثالثة التي استخدم فيها العسل كعلاج تحسنت فيها بعض المعايير الحيوية (AST , الألبومين , البيليروبين, وحمض البوليك) وبقاء المعايير الحيوية الاخرى مرتفعة (ALT وALP وGGT واليوريا)، اما المجموعة الرابعة والتي عوملت بالعسل كوقائي لمدة 3 اسابيع قبل تجريع الحيوانات بالمضاد الحيوي حدث فيها تحسن ملحوظ في معظم المعايير الحيوية فقد انخفض كلا من AST و GGT والالبومين والبيليروبين وحمض البوليك واليوريا انخفاضا معنويا $p<0.05$. كذلك بينت نتائج الفحص المجهري لنسيج الكبد في المجموعة المعاملة بالمضاد الحيوي فقط حدوث تلفا شديدا لنسيج الكبد ظهر بصورة تنخر خلوي شديد و تمدد في جدران الاوعية الدموية خصوصا في الوريد المركزي واتساع وبروز في الجيبيبنات الدموية Prominent sinusoidal واحتقانها بالدم. اما المجموعة الرابعة فقد تحسنت فيها الفحوصات النسيجية تحسناً ملحوظا بالمقارنة مع المجموعة الثانية والثالثة.

اقتبس البحث: أحمد مفتاح الزيتوني. أهمية إدارة الازمات في الارتقاء بمستوى اداء المنظمات: دراسة وصفية تحليلية على الشركة العامة للكهرباء. مجلة القلم للعلوم الطبية والتطبيقية. 2024: 7(Supp2) : 124-133. https://doi.org/10.54361/ajmas.2472217

حقوق الطبع والنشر: © 2024 من قبل المؤلفين. تم تقديمه للنشر المحتمل للوصول المفتوح بموجب شروط وأحكام رخصة المشاع الإبداعي الدولي.(CC BY 4.0)
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

المقدمة

العديد من الدراسات العلمية أثبت أن الإستخدام المتزايد للعقاقير له العديد من التأثيرات السلبية [1]، والآثار الجانبية الكبدية الشديدة المحتملة لبعض الأدوية[2] . ويعتبر الكبد من الأعضاء المعرضة للسمية الناتجة عن الأدوية بسبب دوره المهم في عملية التمثيل الغذائي للأدوية، وذلك عن طريق الانزيمات الموجودة في الشبكة الإندوبلازمية لخلايا الكبد والتي تمنع تراكم المركبات الخارجية والداخلية القابلة للذوبان في الدهون عن طريق تحويلها إلى مستقلبات قابلة للذوبان في الماء حيث يمكن للكلى أن تفرزها بسهولة، يؤدي استقلاب الأدوية بواسطة هذا النظام الإنزيمي في بعض الأحيان إلى مركبات أكثر نشاطًا وسمية تؤدي إلى إصابة الكبد [3]. و فسر Corsini و Bortolini (2013) [4] بأن استقلاب الدواء في العموم يؤدي إلى

تحلل الدواء الأصلي والتخلص منه بشكل آمن من خلال مسار إزالة السموم. ومع ذلك، في ظل ظروف معينة، قد تؤدي هذه التفاعلات إلى توليد وتراكم المستقلبات التفاعلية الضارة التي تكون أكثر سمية من الدواء الأصلي.
ارتبط الاموكسيسيلين الاموكسيسلين، وهو مضاد حيوي شائع الاستخدام، بالسمية الكبدية في كل من الاعدادات التجريبية والسريرية، حيث ان هذا يثير المخاوف حول صحة الكبد عند استعماله خاصة بكثرة وحول دواعي الحاجة الى استكشاف التدخلات المحتملة للتخفيف من اثاره الضارة [5]. في السنوات الاخيرة حظيت المنتجات الطبيعية بالاهتمام كعلاج يستخدم لتخفيف حدة الاصابات الكبدية الناتجة عن العقاقير، وخاصة تلك التي لها خصائص مضادة للأكسدة وتحمي الكبد، أحد هذه العلاجات هو عسل السدر المشتق من رحيق اشجار السدر، والذي له فائدة علاجية كبيرة لما يحتويه من مضادات للأكسدة والالتهابات [6]. أن الاستخدام المتكرر والمتزايد للمضاد الحيوي الاموكسيسلين كدواء للعديد من الامراض وعند مختلف الاعمار سواء أطفالا أم بالغين يضفي أهمية للبحث بحيث يتم دراسة تأثير الدواء على الكبد ودراسة التغييرات البنيوية على الخلايا الكبدية والتي بدورها تؤدي الى تغير في بعض المعايير الكيموحيوية للدم، وعلى الرغم من وجود بعض البحوث العلمية التي تطرقت لدراسة تأثيره على العديد من أعضاء الجسم لكن لا تتوفر دراسات مشابهة لدراسة التأثير الوقائي المحتمل للعسل للحد من السمية الكبدية المحتملة لهذا العقار. تكمن أهداف البحث في دراسة التغييرات الوظيفية في كبد ذكور حيوانات التجربة (الهامستر) المعرضة للمضاد الحيوي الاموكسيسلين من خلال دراسة تغيرات تراكيز بعض المعايير في مصل الدم في حيوانات التجربة وبخاصة تراكيز الالبومين , البيلوروبين , حمض البوليك uric acid، البولة urea وانزيمات الكبد : انزيم ناقلات الأسبارتات AST و إنزيم الفوسفاتيز القلوي ALP و إنزيم ناقلات الألانين ALT و إنزيم جاما جلوتامايل ترانسفيراز GGT . كما هدفت الدراسة الي تقصي التأثير الوقائي المحتمل لعسل السدر على السمية الكبدية المستحدثة لحيوانات التجربة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين.

المواد وطرق العمل

الادوية

تم استخدام شراب المضاد الحيوي الاموكسيسلين بتركيز 125ملغم/5مل من شركة Bristol laboratories ltd البريطانية الذي تم شرائه من الصيدليات المحلية. عسل النحل:Honey عسل النحل الطبيعي المستخدم في التجربة من مربيي النحل المحليين والقائمين على سلسلة المحلات التجارية الحنُون في مدينة الخمس للعسل الطبيعي.

حيوانات التجربة

استخدمت في هذه التجربة 28 من ذكور الهامستر اوزانها تتراوح من 65-120 جم و اعمارها من شهرين ونصف الى 4 أشهر وقد وضعت في اقفاص للتربية تحت ظروف حرارة قياسية (25 ± 4 م^0) و اضاءة جيدة (12 ساعة اضاءة/ 12 ساعة ظلام)، وتهوية جيدة و قدم لها الغذاء المناسب وتم تزويدها بالماء وذلك بحسب توصيات[7] وتركت الحيوانات لمدة تزيد قليلا عن 15 يوم للتأقلم.

تصميم التجربة

وزعت الحيوانات بعد اقلمتها عشوائيا الى 4 مجموعات وذلك على النحو التالي: المجموعة الاولى وهي المجموعة الشاهدة (الضابطة السلبية)، جرعت فمويا بالماء المقطر فقط وقدم لها الغذاء المناسب طيلة فترة التجربة. المجموعة الثانية : جرعت بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 ملغم / كجم) من وزن الجسم فمويا بمعدل ثلاث مرات أسبوعيا، ولمدة خمس أسابيع. المجموعة الثالثة : جرعت افراد هذه المجموعة يوميا بالعسل بتركيز (2غم/كجم) من وزن الجسم فمويا وذلك بالتزامن مع تجريعها بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم/كجم) ثلاث مرات اسبوعيا ولمدة خمس اسابيع. المجموعة الرابعة : جرعت افراد هذه المجموعة يوميا بالعسل بتركيز (2غم/كجم) من وزن الجسم فمويا وذلك لمدة 3 اسابيع ومن ثم تم تجريعها بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم/كجم) ثلاث مرات اسبوعيا بالتزامن مع تجريعها للعسل.

التشريح وجمع عينات الدم والانسجة

بعد الانتهاء من التجربة تم جمع عينات الدم عن طريق السحب من زاوية العين ثم وضعت عينات الدم في انابيب خاصة بدون مانع للتجلط وذلك لإجراء التحاليل الكيموحيوية عليها، بعد ذلك تم تشريح الحيوان لجمع عينات الانسجة المراد دراستها ووضعت في فورمالين 10%.

التحاليل الكيموحيوية

تم قياس مستويات انزيمات الكبد: Alanine aminotransferase ALT، Aspartate aminotransferase AST، Alkaline phosphatase ALP، Gamma-glutamyl transferase GGT)، و مستوى اليوريا ، حمض البوليك، الالبومين و البيليروبين .

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات المتحصل عليها باستخدم برنامج Statistical package for Social Sciences (SPSS) وتم اختبار الفروقات بفاصل ثقة 95٪ بين متوسطات المجاميع (المتوسط ± الخطأ القياسي) (Means ± MSE) والنسبة المئوية بين المتوسطات تحت التحاليل الإحصائية باستعمال اختبار التباين الاحادي متبوع باختبار المقارنة المتعدد One way analysis of variance test (ANOVA) أي ان النتائج اعتبرت معنوية عند قيمة $p<0.05$.

النتائج

المتغيرات الكيموحيوية

أنزيمات الكبد:

النتائج الموضحة في الجدول (1) تبين حدوث زيادة معنوية ($P<0.001$) ($P<0.01$) علي التوالي في مستوى انزيمي AST وALT في المجموعة الثانية (المجموعة الضابطة الإيجابية) المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم/كجم) من وزن الجسم مقارنة بالمجموعة الضابطة السلبية و بينما كانت هذه الزيادة غير معنوية ($P>0.05$) في المجموعة المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم / كجم) والعسل (علاجي) و (وقائي) بالنسبة لأنزيم AST ومعنوية $P<0.05$ بالنسبة لأنزيم ALT عند المقارنة بالمجموعة الضابطة السلبية. علي العكس عند المقارنة بالمجموعة الضابطة الإيجابية فقد أظهر نشاط أنزيم AST إرتفاعا معنويا عند ($P<0.001$) في كلا المجموعتين الثالثة والرابعة ولكن هذا الارتفاع غير معنويا بالنسبة إلي أنزيم (ALT)، وهذا يعكس الدور التحسيني للعسل.

عند النظر للنتائج المبينة في الجدول (1) يلاحظ وجود زيادة معنوية ($P<0.001$) في مستوى انزيم ALP في حيوانات المجموعة الثانية (المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم / كجم) فقط والثالثة و الرابعة و التي تم معاملتها بالمضاد الحيوي (50 مغم/كجم) والعسل (2غم/كجم) كعلاجي و وقائي عند مقارنتها مع مستوى الأنزيم في المجموعة الضابطة السلبية. كما لوحظ في النتائج انه يوجد انخفاض معنوي ذو دلالة احصائية $P<0.05$ و $P<0.001$عند مقارنة المجموعة الثالثة و الربعة بالمجموعة الثانية وكان هذا الانخفاض.

اظهرت نتائج هذه الدراسة حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.001$) في مستوى إنزيم GGT في دم الحيوانات المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم/كجم) من وزن الجسم مقارنة بالمجموعة الضابطة السلبية. كذلك الحال في المجموعة الثالثة (المعاملة بالمضاد الحيوي (50 مغم/كجم) والعسل (2غم/كجم) من وزن الجسم معاً) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية . بينما كانت هذه الزيادة غير معنوية ($P>0.05$) في المجموعة الرابعة. كما لوحظ في الجدول رقم (1) انه يوجد انخفاض معنوي ذو دلالة احصائية ($P<0.001$) في مستوي الانزيم عند مقارنة المجموعة الرابعة بالمجموعتين الثانية والثالثة.

بروتينات الكبد و اليوريا وحمض اليوريك:

يلاحظ من الجدول (2) أن تجريع حيوانات الهامستر بالمضاد الحيوي أدى الى حدوث ارتفاعا معنويا ($P<0.01$) في مستوى تركيز Albumin في المجموعة الثانية بالمقارنة مع المجموعة الاولى (الضابطة السلبية). بينما كانت هذه الزيادة غير معنوية في المجموعة الثالثة و الرابعة، كما لوحظ ايضا من النتائج أنه يوجد انخفاض معنوي ذو دلالة احصائية ($P<0.05$) في مستوى الالبومين عند مقارنة المجموعة الرابعة بالمجموعة الثانية. أدت معاملة حيوانات الهامستر بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 مغم / كجم) من وزن الجسم في المجموعة الثانية الي حدوث زيادة معنوية ($P<0.001$) في مستوى البيليروبين في المجموعة الثانية بالمقارنة بالمجموعة الاولى ولم تكن هذه الزيادة معنوية في المجموعة الثالثة و الرابعة. في حين أنه وجد انخفاض معنوي ($P<0.05$) عند مقارنة المجموعة الثالثة و الرابعة بالثانية. عند النظر في النتائج الموضحة في الجدول (2) نجد أن المعاملة بالمضاد الحيوي ادي الي حدوث ارتفاعا معنويا في جميع مجاميع التجربة في تركيز اليوريا مقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية، كما لوحظ من الجدول وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز اليوريا في المجموعة الرابعة عند مقارنتها بالمجموعة الثانية. أظهرت النتائج في الجدول (2) أن معاملة حيوانات الهامستر بالمضاد الحيوي أدى الى حدوث زيادة معنوية ($P<0.001$) في مستوى تركيز حمض البوليك في المجموعة الثانية مقارنة بالمجموعة الاولى. بينما كانت هذه الزيادة غير معنوية في المجموعة الثالثة و الرابعة. بيما لوحظ من الجدول وجود انخفاض معنوي عند مقارنة المجموعة الثالثة و الرابعة بالمجموعة الثانية.

جدول (1) يوضح تأثير المضاد الحيوي الاموكسسيلين (50 مغم/كجم) من وزن الجسم و العسل على أنزيمات الكبد (ALT, AST GGT& ALP,)

المعايير		المجموعة الضابطة (-)	المجموعة الضابطة (+) أموكسيسلين فقط	أموكسيسلين + عسل (علاجي)	اموكسيسلين+ عسل (وقائي)
AST (U/L)	SE ± Mean	^{a}3.51± 61.00	^{b}41.72 ± 175.17	^{a}8.14 ± 68.00	^{a}9.15 ± 68.61
	التغير عن المجموعة الضابطة %(-)		***187.16	11.48	11.74
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ ### 61.18	↓ ### 60.83
ALT (U/L)	SE ± Mean	^{a}3.68 ± 52.88	^{b}5.06 ± 83.17	^{b}11.21 ± 80.83	^{ab}7.85 ± 71.50
	التغير عن المجموعة الضابطة %(-)		**57.28	* 52.86	35.21
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓2.81	↓4.03
ALP (U/L)	SE ± Mean	^{a}6.70 ± 116.00	^{d}13.50 ± 248.42	^{c}6.91 ± 219.17	^{b}4.24 ± 184.88
	التغير عن المجموعة الضابطة %(-)		***114.16	***88.94	***59.38
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ #11.77	↓###25.58
GGT (U/L)	SE ± Mean	^{a}0.50 ± 2.63	^{b}1.14 ± 10.17	^{b}1.38 ± 9.50	^{a}0.41 ± 3.25
	التغير عن المجموعة الضابطة %(-)		***286.69	***261.22	23.57
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓6.59	↓###68.04

القيم أعطيت علي شكل (المتوسط ±الخطا القياسي)

****-**-*حدوث تغير معنوي ذو دلالة إحصائية عند (P<0.001) و (P<0.01) و (P<0.05) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية علي التوالي.*

-## -# حدوث تغير معنوي بقيمة معنوية (P<0.001) و (P<0.01) و (P<0.05) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة الإيجابية (مضاد فقط) علي التوالي.

الحروف المختلفة في الصف الواحد تشير الي وجود اختلاف معنوي p<0.05 بين المجاميع المختلفة بينما تشير الحروف المتشابهة الي عدم وجود اختلاف معنوي ذو دلالة إحصائية بحسب اختبار Duncan

جدول (2) يوضح تأثير المضاد الحيوي الاموكسسيلين (50 مغم/كجم) من وزن الجسم و العسل على مستويات الالبومين والبيلوروبين واليوريا و حمض اليوريك

المعايير		المجموعة الضابطة (-)	المجموعة الضابطة (+) أموكسيسلين فقط	أموكسيسلين + عسل (علاجي)	اموكسيسلين+ عسل (وقائي)
ALB (mg/dl)	SE ± Mean	± 2.60 ^{a}0.38	^{b}0.04 ± 3.83	^{ab}0.12 ± 2.99	^{a}0.34 ± 2.66
	التغير عن المجموعة الضابطة (-)%		**47.31	15.00	2.31
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ $^{\#}$21.93	↓ $^{\#}$30.55
BIL (mg/dl)	SE ± Mean	± 0.02 ^{a}0.01	^{b}0.02 ± 0.08	^{a}0.01 ± 0.04	^{a}0.01 ± 0.03
	التغير عن المجموعة الضابطة (-)%		***300.00	100.00	50.00
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ $^{\#}$50.00	↓ $^{\#\#\#}$62.5
UREA (mg/dl)	SE ± Mean	± 22.5 ^{a}1.38	^{c}1.53 ± 36.00	^{bc}0.84 ± 30.67	^{ab}3.38 ± 28.45
	التغير عن المجموعة الضابطة (-)%		***60.00	*36.30	26.44
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ 14.81	↓ $^{\#}$20.97
URIC ACID (mg/dl)	SE ± Mean	± 1.48 ^{a}0.34	^{b}0.41 ± 3.97	^{a}0.23 ± 2.09	^{a}0.23 ± 1.73
	التغير عن المجموعة الضابطة (-)%		***168.24	41.22	16.89
	التغير عن المجموعة الضابطة (+) اموكسيسلين فقط%			↓ $^{\#\#\#}$47.36	↓ $^{\#\#\#}$56.42

القيم أعطيت علي شكل (المتوسط ±الخطا القياسي)

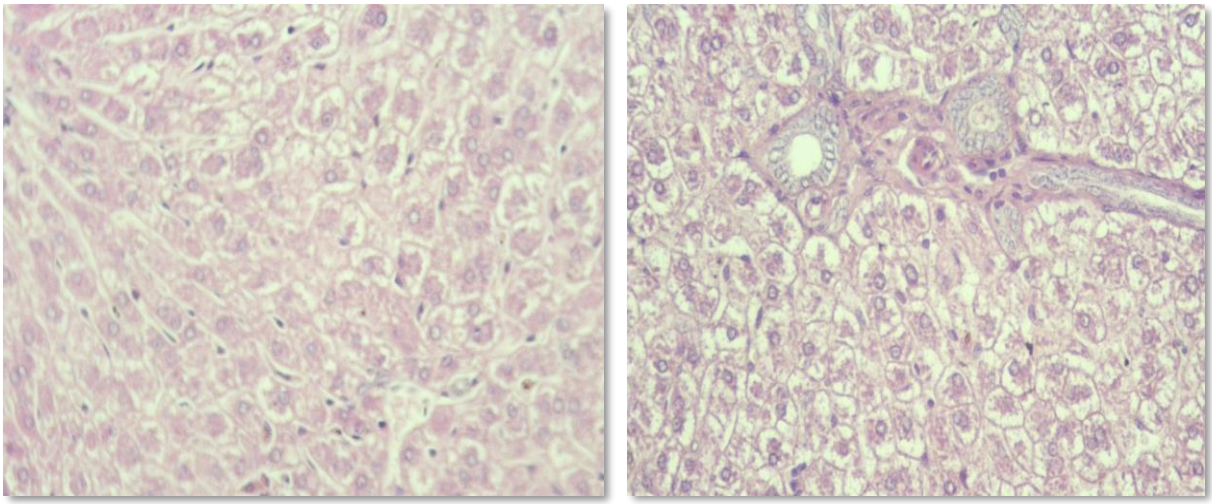
****-**-*حدوث تغير معنوي بقيمة معنوية (P<0.001) و (P<0.01) و (P<0.05) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية علي التوالي.*

-## -# حدوث تغير معنوي بقيمة معنوية (P<0.001) و (P<0.01) و (P<0.05)بالمقارنة مع المجموعة الضابطة الإيجابية (مضاد فقط) علي التوالي.

الحروف المختلفة في الصف الواحد تشير الي وجود اختلاف معنوي p<0.05 بين المجاميع المختلفة بينما تشير الحروف المتشابهة الي عدم وجود اختلاف معنوي ذو دلالة إحصائية بحسب اختبار Duncan

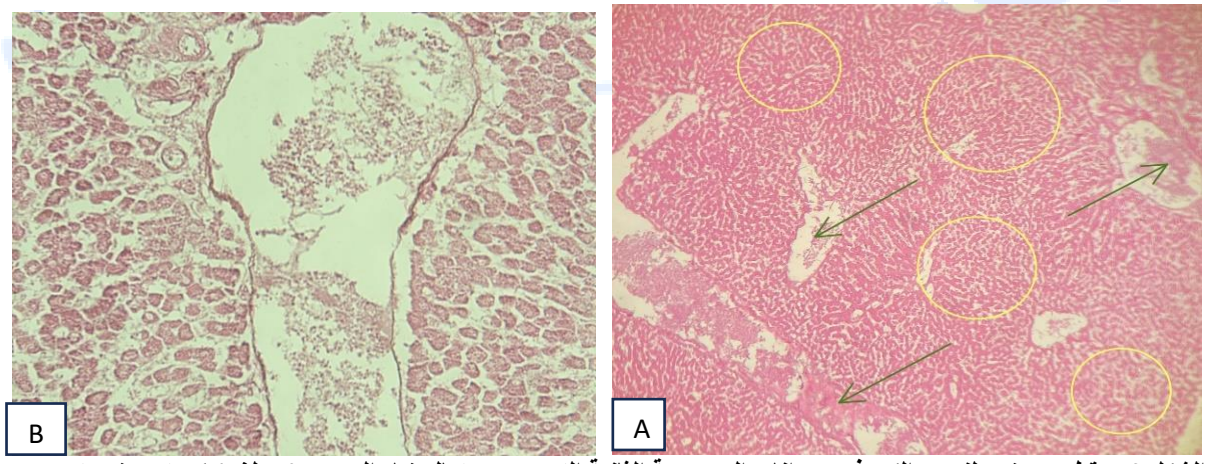
ثانياً: الدراسة النسيجية Histological study

في الدراسة النسيجية التي أجريت على مقاطع نسيجية بسمك 5 ميكرون وملونة بصبغة الهيماتوكسيلين والايوسين في كبد حيوانات المجموعة التجريبية الاولى والتي صـــنفت انها مجموعة التحكم الســـلبي أظهرت النتائج خلايا كبدية طبيعية ولم تشاهد أي مظاهر أو تغيرات خلوية تشير الي ضرر نسيجي كما في شكل (1) .

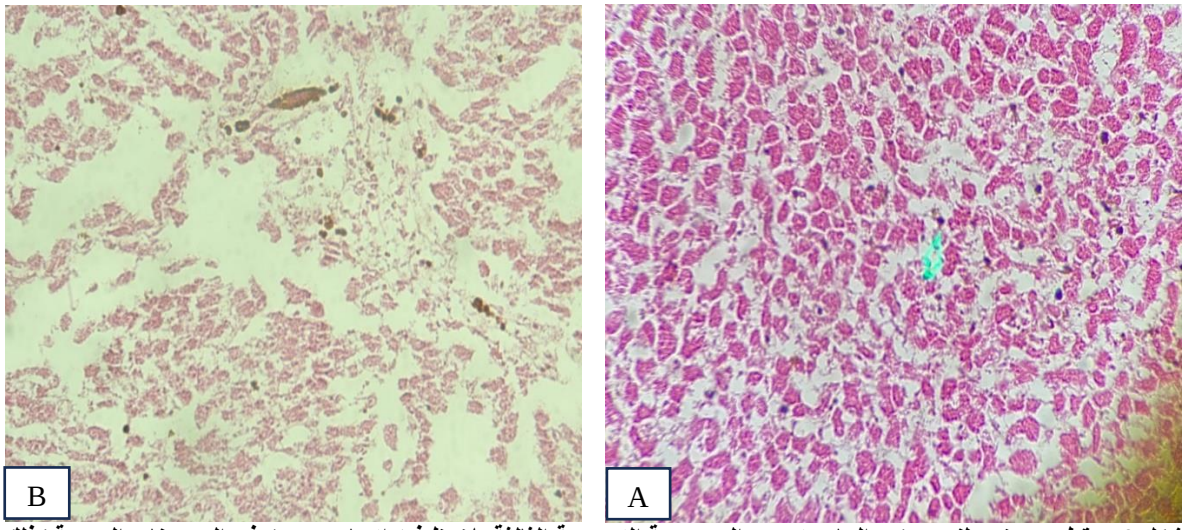


شكل 1: مقطع عرضي لنسيج الكبد بدون أي معاملة يوضح الخلايا الكبدية والوريد المركزي بصورته الطبيعية وتراص الخلايا الكبدية بصورة منتظمة 40x H&E

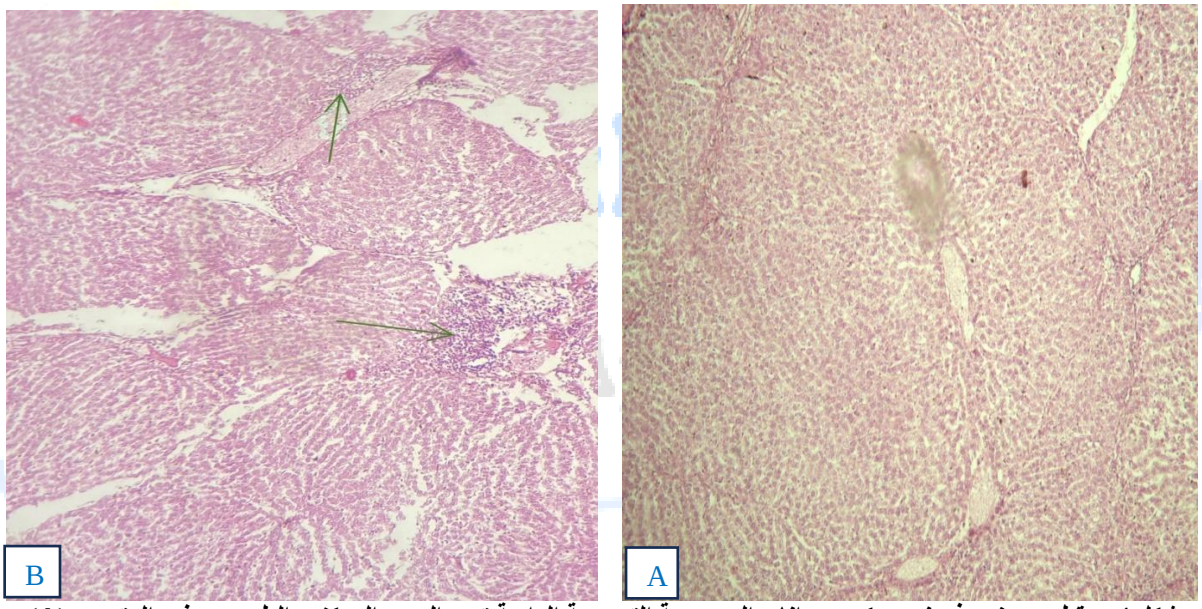
اما في حيوانات المجموعة الثانية والتي جرعت بالمضـــاد الحيوي الاموكســـيســـلين فقط أظهرت النتائج حدوث تغيرات نسيجية وخلوية في الكبد مقارنة بالمجموعة الأولى متمثلة في حدوث تمدد في جدران الاوعية الدموية خصوصا في الوريد المركزي CV , وايضـــا لوحظ حدوث احتقان دموي وريدي Congestion of blood , كذلك حدوث تنخر شـــديد في الخلايا وموتها Massive parenchymal Necrosis حيث انها ظهرت بمظهر الخلايا الشبحية وصنف انه تنخر مخثر شكل (2) (Coagulative Necrosis) والذي يرجح أنه حدث بسبب سمية المضاد الحيوي على خلايا الكبد . كذلك لوحظ حدوث اتساع وبروز في الجيبيبنات الدموية Prominent sinusoidal واحتقانها بالدم كما يتضح في شكل (3).



الشكل 2: مقطع عرضي لنسيج الكبد في حيوانات المجموعة الثانية التي جرعت(بالمضاد الحيوي 50ملغم / كجم) يوضح تمدد و اتساع في الوريد المركزي مع وجود احتقان دموي كذلك حدوث تنخر خلوي شديد للخلايا الكبدية حيث تشير الأسهم علي الوريد المتسع و الحلقات الصفراء تشيرالي التنخر (A) 10 x و كما يتضح التنخر الشديد في(B) 40x H&E .



شكل 3: مقطع عرضي لنسيج كبد الهامستر من المجموعة التجريبية الثالثة يلاحظ فيه اتساع وبروز في الجيبيبنات الدموية كذلك يشير السهم الأخضر الى الركود الصفراوي في القنيات الصفراوية Cholestasis (A)، وتشير النقاط البنية المنتشرة الي الركود الصفراوي في القناة الصفراوية وكذلك اتساع الوريد المركزي يصاحبه احتقان دموي وريدي (B)H&E 40x .



شكل 4: مقطع عرضي في نسيج كبد حيوانات المجموعة التجريبية الرابعة تبين الوريد المركزي الطبيعي وغير المتوسع (A) ووجود بعض الخلايا الالتهابية (B)H&E 10x

أما عند حيوانات المجموعة الرابعة والتي جرعت بالعسل (2غم/كجم) من الجسم لثلاث أسابيع ومن ثم تمت معاملتها بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 ملغم/كجم) من وزن الجسم فقد أظهرت نتائج الفحص المجهري للأنسجة تحسن كبير جدا بالمقارنة مع المجموعة الثانية والثالثة في العديد من افراد هذه المجموعة , اما بعض افرادها فقد لوحظ حدوث اصابة طفيفة تتمثل في تمدد بسيط للأوعية الدموية و الجيبيبنات الدموية كذلك تجمعات قليلة للخلايا الالتهابية (lymphocytes) في النسيج في منطقة portal tracts ومناطق حول CV(Zone 3) كمافي شكل (4).

المناقشة

عند تقييم صحة خلايا الكبد، يتم قياس بعض المؤشرات الحيوية للتسمم الكبدي، أحد اهم هذه المؤشرات هي انزيمات الكبد لأن أي تلف أو ضرر في الخلايا الكبدية الناتجة عن النخر أو تلف غشاء الخلية يؤدي عادة إلى إطلاق الإنزيمات في مجرى الدم، ولذلك فإن قياس هذه الإنزيمات في المصل يعطي مؤشراً على الحالة الصحية للكبد. فمثلا يشير الارتفاع في مستوى انزيم AST إلى تلف الكبد، و قد يكون بسبب إلتهاب الكبد الفيروسي وكذلك إحتشاء القلب وإصابة العضلات أو غيرها، و من المعروف أن زيادة النشاط الأنزيمي لانزيمات الكبد في المصل يعكس بشكل مباشر نفاذية كبيرة أو تمزق

الخلايا، كذلك أفادت بعض الدراسات إلى أن المستوى المرتفع من الفوسفاتيز القلوي ALP، وهو إنزيم يتم إنتاجه في الكبد والعظام والمشيمة، إلى إصابة الكبد أو انسداد القناة الصفراوية [8].

عند النظر الى نتائج الدراسة الحالية نجد أن تجريع الحيوانات بالمضاد الحيوي بجرعة 50 ملغم/كجم من وزن الجسم أدى الى حدوث زيادة معنوية في مستوى تركيز أنزيمات الكبد AST و ALT و ALP و GGT تتفق هذه النتائج مع الدراسة التي قام بها (Daoud واخرون , 2017)[1] و التي أوضحت أن زيادة بعض المضادات الحيوية مثل الجنتامايسين Gentamicin والسيبروفلوكساسين Ciprofloxacin والبيرومايسين Puromycin تؤدي الى تأثيرات سامة على بعض أنسجة الجسم منها الكبد وتتجلى السمية في إرتفاع معدل أنزيمات الكبد AST, ALT و ALP وتغييرات في تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم لدى الانسان، و يعزي (Giannini واخرون, 2005)[9] السبب في اختلال الاتزان الطبيعي لإنزيمات الكبد وزيادة نشاطها إلى تلف الكبد أو تغير في تدفق الصفراء و تسرب الإنزيمات من خلايا الكبد التالفة. كما قد تعود الزيادة الحاصلة في فعالية الانزيمين AST, ALT إلى تضخم الخلايا الكبدية وتحفيز الشبكة الاندوبلازمية لانتاج كمية أكبر من الانزيم يتناسب مع حجم الخلية [10]. و نتائج الدراسة النسيجية الحالية تؤكد هذه النتائج و التي تمثلت في شدة التنخر الخلوي الحاصل و الذي أدي إلي حدوث تسرب الانزيمات خارج الخلايا للحيوانات المعاملة بالمضاد الحيوي حيث وصفت الخلايا الكبدية بأنها خلايا شبحية أي أنها اشباه خلايا، و هذا يتوافق مع نتائج [1]والتي تمثلت في حدوث تمدد للأوعية الدموية وخاصة الوريد المركزي إضافة إلى ظهور علامات التنخر الخلوي الشديد كما اتفقت مع نتائج دراسة [11] والتي اشار فيها إلى تضخم وإحتقان الخلايا الكبدية في الفئران المعالجة بالأموكسيسيلين ومن ثم نخر و موت الخلايا المبرمج. كذلك حدوث تشوه ملحوظ في بنية كبد الفئران البيضاء وتشوه الاوردة المركزية وتوسع الجيوب الدموية وتسلل الخلايا الالتهابية (Mohammed و Mahmoud، 2024)[12]. فسرت بعض الابحاث التشوه الملحوظ في بنية الكبد وظهور الخلايا الالتهابية والتنخر الخلوي الحاصل في الكبد عند المعاملة بحمض الأموكسيسيلين-الكلافولانيك بسبب تأثير العقار السام على خلايا الكبد و الذي أدي إلي إرتفاع في الجزيئات التفاعلية المؤكسدة وإنخفاض في مضادات الأكسدة.[13][14][15]

تبين من نتائج الدراسة الحالية الدور التحسيني و الإيجابي الذي يقوم به عسل السدر حيث أظهرت النتائج في المجموعة الثالثة المعاملة بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين والعسل (علاجي) أن مستوى انزيم AST سجل انخفاضا معنويا عند مقارنته مع المجموعة الضابطة الايجابية يتوافق هذا الانخفاض بسبب العسل مع نتيجة دراسة قام بها [16] لتقييم السمية الكبدية في الجرذان المعالجة بالأدوية المضادة للسل (أيزونيازيد Isoniazid ، ريفامبيسين Rifampicin وبيرازيناميد Pyrazinamide). ولكن عند النظر لمستوى الانزيمات (ALT) و (ALP) و (GGT) في المجموعة الثالثة نجد انها سجلت ارتفاعا معنويا بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية، أي أن العسل عند إعطائه بالتزامن مع المضاد الحيوي لم يكن له تأثير على مستوى هذه الانزيمات وهذه النتيجة تتفق مع دراسة اجراها [8] لمعرفة تأثير مستخلص نبات الصبار والعسل ضد تلف الكبد الناتج عن الإيبوبروفين في الجرذان البيضاء حيث كانت هناك زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستويات (AST) و (ALT) و (ALP) بالمقارنة مع فئران السيطرة. كما لوحظ في هذه المجموعة استمرار التأثيرات النسيجية فلم يحدث تحسن في نسيج الكبد بالمقارنة مع المجموعة الثانية والتي عوملت بالمضاد الحيوي.

و من جانب اخر أوضحت النتائج حدوث تحسن كبير في العديد من المعايير الدموية في مصل دم حيوانات المجموعة الرابعة والتي تم تجريعها بالعسل يومياً لمدة أسبوعين كوقاية وفي اليوم السادس عشر تم تجريعها بجرعات من المضاد الحيوي الاموكسيسلين بمعدل ثلاث مرات اسبوعيا حيث وجد حدوث ارتفاع غير معنوي في مستوى الانزيمات AST و ALT و GGT عند مقارنتها مع المجموعة الضابطة السلبية، مع المجموعة و انخفاض معنوي بالمقارنة بالمجموعة الضابطة الايجابية (المعاملة بالمضاد الحيوي فقط) ولكن الحال يختلف عند النظر لمستوى انزيم ALP فقد سجل ارتفاعا معنويا ($P<0.001$) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة السلبية وسجل انخفاضا معنويا ($P<0.001$) عند مقارنة فعالية الانزيم في المجموعة الرابعة بالثانية.

وفي دراسة قام بها Omidipour واخرون (2021)[17] لمعرفة التأثير الوقائي لعسل الزعتر ضد السمية الكبدية لحمض الفالبرويك Valproic acid في فئران Wistar ، حيث وجد ان استخدام عسل الزعتر أدي الى تحسين المؤشرات النسيجية المرضية لأنسجة الكبد بشكل ملحوظ، وسبب أنخفاضًا في نشاط انزيمات الكبد AST وALT و GGT في بعض المجموعات المعاملة بالعسل، وهذا يتوافق مع النتائج المعروضة في البحث الحالي حيث أدى استخدام العسل كوقائي الى تحسين التنخر الخلوي الشديد المتسبب به المضاد الحيوي كذلك أدى إلى تحسن في مستويات انزيمات الكبد AST وALT و GGT . و السبب في هذا هو أن المركبات المضادة للأكسدة الموجودة في العسل تمنح تأثيرات وقائية على الكبد عن طريق الحفاظ على سلامة غشاء الخلية الكبدية كذلك يمنع تكوين جذور الهيدروكسيل وبالتالي الحفاظ على سلامة الخلايا ووظائفها [18] . اما عند النظر للنتائج النسيجية للمجموعة الرابعة والتي جرعت افرادها بالعسل (2غم/كجم) من الجسم لثلاث أسابيع ومن ثم تمت معاملتها بالمضاد الحيوي الاموكسيسلين (50 ملغم/كجم) من وزن الجسم فقد أظهرت نتائج الفحص المجهري للأنسجة تحسن كبير جدا وظهور الخلايا الالتهابية بالمقارنة مع المجموعة الثانية و الثالثة، وهذا يتفق مع العديد من الدراسات التي اثبتت ان لهذه الخلايا القدرة على حماية الكبد واصلاح الضرر من خلال افراز مضادات الالتهاب مثل السيتوكينات [1] و يعتقد ان التحسن الملحوظ في أنسجة هذه المجموعة من حيث نفص التنخر الخلوي الحاد الذي وجد

في كلتا المجموعتين السابقتين بسبب التأثير الوقائي للعسل والذي يحتوي على مجموعة متنوعة من المركبات التي تعمل كمضادات أكسدة وهذا يساعد علي حماية الجسم من الضرر الناتج عن الجذور الحرة.
يوجد ايضا مؤشرات حيوية اخرى حساسة تشير بشكل مباشر إلى مدى تلف الكبد وسميته، من هذه المعايير البيليروبين حيث ترتبط مستوياته بوظائف الخلايا الكبدية حيث يدل الارتفاع في مستوى البيليروبين على شدة نخر الخلايا الكبدية وتلفها و تسرب البيليروبين في الدم [19]، كذلك يشير مستوى اليوريا و الالبومين الى صحة الخلايا الكبدية، فالاختلال في تركيزهما إلى حد كبير يدل علي إصابة الكبد وهذا يعكس الدور الرئيسي الذي يلعبه الكبد في إنتاج اليوريا و الالبومين [20][21].كذلك تتفق نتائج الدراسة الحالية من حيث الزيادة المعنوية في تراكيز انزيمات ALT، AST و ALP والبروتين الكلي والالبومين مع نتائج دراسة [22][23] التي ظهر فيها ارتفاع كل هذه المعايير في مصل دم الفئران المعاملة بالمضاد الحيوي أموكسيسيلين بجرعة 80 ملغم/كغم من وزن الجسم. وفي دراسة قام بها Khowaja واخرون (2020) [24] لمعرفة التغييرات المرضية النسيجية و التأثير الوقائي للعسل ضد التسمم الكبدي الناتج عن الأسيتامينوفين في الفئران البيضاء حيث أوضحت النتائج ان العسل اظهر حدوث حماية ضد السمية الناجمة عن عقار الاسيتامينوفين في كبد الجرذان. حيث تم استعادة البنية الخلوية الطبيعية مع تحسين التغيرات البيوكيميائية. وهذا يتوافق مع النتيجة التي تم التوصل اليها في هذه الدراسة حيث انخفض مستوى البيليروبين في المجموعة المعاملة بالعسل كوقائي وكذلك حدث تحسن في البنية النسيجية في هذه المجموعة. و قد اكد Alarami وAl-Awar (2013) [25] في دراسة لمعرفة التأثيرات الوقائية والعلاجية لعسل النبق علي التسمم الكبدي الناجم عن البنسلين، ان التأثير الوقائي لعسل النبق كان أكثر فعالية من التأثير العلاجي على الكبد وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة الحالية حيث كانت التأثيرات الوقائية للعسل افضل من التأثيرات العلاجية له. وقد اثبتت هذه النتائج أيضا من قبل [26][27] .

الاستنتاجات

الافراط في استخدام المضاد الحيوي الاموكسيسلين سبب في ضرر كبدي شديد تمثل في ارتفاع انزيمات الكبد AST وALT وALP وGGT والمعايير الاخرى كالألبومين، البيليروبين، اليوريا، وحمض البوليك ، كذلك سبب تلفا كبيرا لنسيج الكبد. والعسل ذو فعالية أكبر عند استعماله كوقائي عنه كعلاجي حيث أحدث تحسن ملحوظ في معظم المعايير وفي الانسجة المتضررة.

References: *المراجع:*

1. Daoud A, Morra M, Mohamed D. Hepatoprotective Effect of aqueous Rosemary extract on amoxicillin induced hepatocytotoxicity in Syrian Hamster. Tishreen University Journal-Biological Sciences Series. 2017;39(3).
2. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1994 Mar 1;33(3):387-401.
3. Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. Current Opinion in Pediatrics. 2002 Oct 1;14(5):601-7.
4. Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: The role of drug metabolism and transport. The journal of clinical pharmacology. 2013 May;53(5):463-74.
5. Kim JS, Jang YR, Lee JW, Kim JY, Jung YK, Chung DH, Kwon OS, Kim YS, Choi DJ, Kim JH. A case of amoxicillin-induced hepatocellular liver injury with bile-duct damage. The Korean journal of hepatology. 2011 Sep;17(3):229.
6. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi AA. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. The scientific world journal. 2011 Apr 5;11:766-87.
7. El-Missiry MA, El Gindy AM. Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of Eruca sativa seeds. Annals of Nutrition and Metabolism. 2000 Oct 9;44(3):97-100.
8. Garba AM, Mohammed B, Garba SH, Numan AI, Dalori BM. The effects of honey and aloe vera extract on ibuprofen induced liver damage in rats. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012;3(2):6-10.
9. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Cmaj. 2005 Feb 1;172(3):367-79.
10. Ene AC, Milala MA, Nwankwo EA. The effect of different doses of Black caraway (Carum carvi L.) oil on the liver enzymes of alloxan-induced diabetic rats.
11. Li D, Shi W, Lu X, Liu Z, Zhang S, Sun Y, Shi W, Zhu X. A Protective Role of Okadaic Acid in Liver Injury Induced by Amoxicillin. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022 Jan;172(3):328-31.

12. Mohammed, Hanaa Abdel Sattar, and Mohammed Abdel Rahman Mahmoud. "The Possible Ameliorative Effect of Vitamin C Against الاموكسيسلين-Clavulanic Acid Toxicity in the liver of Adult Male Albino Rats." Sohag Medical Journal 28.2. (2024): 64-73.
13. Brauchle E, Thude S, Brucker SY, Schenke-Layland K. Cell death stages in single apoptotic and necrotic cells monitored by Raman microspectroscopy. Scientific reports. 2014 Apr 15;4(1):4698.
14. Yu Z, Guo F, Zhang Z, Luo X, Tian J, Li H. Protective Effects of Glycyrrhizin on LPS and Amoxicillin/Potassium Clavulanate-Induced Liver Injury in Chicken. Pakistan veterinary journal. 2017 Jan 1;37(1).
15. Hussein A, Elwia S, Abd El Rahman S, Fakher H. Modulatory Role of Gallic Acid and Vitamin C on Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination Induced Hepatotoxicity in Adult Albino Rats. Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology. 2020 Jan 1;28(1):55-71.
16. Chandane RD, Jaju JB, Ghadlinge MS, Bhosale RR, Chandrakapure AR. Effect of honey on hepatotoxicity induced by antitubercular drugs in albino rats. Int J Basic Clin Pharmacol. 2013 Mar;2(2):177-81.
17. Omidipour R, Zarei L, Boroujeni MB, Rajabzadeh A. Protective effect of thyme honey against valproic acid hepatotoxicity in Wistar rats. BioMed Research International. 2021 Feb 20;2021.
18. Khalil MI, Alam N, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH. Phenolic acid composition and antioxidant properties of Malaysian honeys. Journal of food science. 2011 Aug;76(6):C921-8.
19. Manokaran S, Jaswanth A, Sengottuvelu S, Nandhakumar J, Duraisamy R, Karthikeyan D, Mallegaswari R. Hepatoprotective activity of Aerva lanata Linn. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. Research journal of pharmacy and technology. 2008;1(4):398-400.
20. Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR. Unraveling the mysteries of serum albumin—more than just a serum protein. Frontiers in physiology. 2014 Aug 12;5:108587.
21. Salazar JH. Overview of urea and creatinine. Laboratory medicine. 2014 Feb 1;45(1):e19-20.
22. Nasir AS, Taher BS. The Role of Silver Nanoparticles Against Amoxicillin/Clavulanate-Induced Liver Damage in the Female Rats. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2021 Oct 1;15(4).
23. Hussain K, Lashari MH, Farooq U, Mehmood T. Deleterious effects of amoxicillin on immune system and haematobiochemical parameters of a rabbit. BioMed Research International. 2022;2022(1):8691261.
24. Khowaja S, Nadeem F, Siddiqui S, Fahim A, Majid A, Nizamani GS, Rathi SL. HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF PROTECTIVE EFFECT OF HONEY AGAINST ACETAMINOPHEN-INDUCED HEPATOTOXICITY IN WISTAR ALBINO RATS. Pakistan Journal of Pathology. 2020 Apr 1;31(1):1-6.
25. Alarami AM, Al-Awar MS. Hepatoprotective and hepatocurative effects of nabk honey in penicillin-induced hepatic toxicity.
26. Al-Awara MS, AL-Shaibanib EA, Salihc EM, Al-Eryania MA. The protective effect of nabk honey against pathological effects of penicillin and streptomycin: Histological structure and functions of Guinea pigs liver. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2013 May 12;3(4,):S1-6.
27. Al-Awar MS, Gumaih HS, Al-Ameri DA, Al-Hamdani NM, Al-Eriani MA, Muaqeb AA, Moqbel FS. The protective effect of Sider honey and Zinc on imidacloprid induced hepatorenal and hematological toxicity in rats. 2018 .مجلة العلوم الطبيعية و الحياتية والتطبيقية Mar 30;2(1):49-29.