

بررسی تجربی اثرات پاتولوژیک استامینوفن روی کبد موش صحرانی (Rat)

دکتر عزیزاله خداکرم تفتی^۱ دکتر کرامت‌اله کیانی^۲

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۴، شماره ۲، ۸۴ - ۷۹، ۱۳۷۸

سایر ماکروملکولها به ویژه پروتئین‌های سلول ترکیب و آسیب کبدی را ایجاد می‌کند (۱۱، ۱۲، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹ و ۲۵). همراه با مصرف استامینوفن اثرات جانبی چندی مانند واکنش‌های آلرژی یا ازدیاد حساسیت، کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی، پان سیتهوپنی، مسمومیت کبدی و کلیوی، اثر روی قلب، تیروئید و باروری گزارش شده است (۹، ۱۵، ۱۶ و ۱۹). به علت آن که هم اکنون استامینوفن به طور وسیعی در دسترس قرار دارد و به عنوان یک داروی کاملاً بی‌خطر مصرف می‌شود و گزارشات موارد آسیب کبدی ناشی از آن حتی در دوزهای درمانی و نزدیک درمانی در انسان رو به افزایش است در این تحقیق اثرات پاتوبیولوژیک این دارو و میزان بی‌خطر بودن آن در دوزهای مختلف درمانی و بالاتر مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه تعداد ۷۰ قطعه رات نر نژاد اسپراو داوولی (Sprague - Dawly rats) با وزن تقریبی ۲۸۰ - ۳۱۰ گرم انتخاب و به ۷ گروه مساوی با وزن مشابه تقسیم شدند. تمام حیوانات در شرایط یکسان نگهداری می‌شدند و ۱۲ ساعت قبل از انجام تجربه غذایی آنها قطع گردید ولی آب به طور آزاد در اختیار آنها قرار داشت. پودر خالص استامینوفن از شرکت مرکزی دارو پخش تهران تهیه شد. حیوانات تحت تجربه شامل گروه شاهد و گروه‌های دیگر که دوزهای روزانه ۰/۰۶۲، ۰/۱۲۵، ۰/۲۵۰، ۱، ۲/۵ و ۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استامینوفن خوراکی از طریق لوله معدی دریافت کردند. بعد از پایان دوره درمانی ۱۰ روزه از تمام گروه‌ها جهت اندازه‌گیری آنزیم‌های سرمی AST و ALT خونگیری مستقیم از قلب به عمل آمد و سپس مورد کالبد گشایی قرار گرفتند. پس از بررسی ضایعات ماکروسکوپی، از کبد آنها نمونه‌هایی جهت انجام آزمایش هیستوپاتولوژیک تهیه و در فرمالین بافر ۱۰ درصد پایدار گردید. بعد از انجام مراحل مختلف آماده سازی بافت، بلوک‌های پارافینی تهیه و با برش مقطعی به قطر ۵ میکرون رنگ‌آمیزی متداول هماتوکسیلین ائورین (H&E) انجام شد. نمونه‌هایی از بافت کبد نیز در برودت انجماد قرار گرفت و پس از تهیه مقاطع به وسیله دستگاه برش انجماد یا کرایوستات از آنها رنگ‌آمیزی اختصاصی چربی سودان ۳ و ۴ و PAS به عمل آمد (۱۴). اسلایدهای تهیه شده مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفت و ضایعات بافتی ایجاد شده در مقایسه با گروه شاهد تشخیص داده شد. همچنین مقادیر سرمی آنزیم‌های AST و ALT حیوانات گروه شاهد و آزمایش اندازه‌گیری و مورد ارزیابی و مقایسه آماری قرار گرفت.

نتایج

در مقایسه با گروه شاهد در گروه‌های دوز درمانی ۰/۰۶۲ و ۰/۱۲۵ پس از دوره آزمایش ضایعات ماکروسکوپی محدود به پرخونی خفیف کبد بود و از نظر میکروسکوپی نیز پرخونی و تورم سلولی سلولهای نواحی مرکز لبولی مشاهده شد. در گروه ۰/۲۵۰، کبد معمولاً متورم، پرخون و تا حدودی بزرگتر از اندازه طبیعی بود و ضایعات میکروسکوپی عمدتاً شامل پرخونی غیر فعال، نکروز انعقادی سلولهای کبدی مرکز لبولی، تورم سلولی و دژنراسانس واکوتلر خفیف تا متوسط سلولهای نواحی میان لبولی (میدزونال) بود. نکروز انعقادی یا

این تحقیق برای ارزیابی اثرات ماکروسکوپی و هیستوپاتولوژیک استامینوفن و تعیین میزان مسمومیت کبدی آن در دوزهای مختلف درمانی و بالاتر انجام گرفت. بدین منظور تعداد ۷۰ قطعه موش صحرانی (Rat) به ۷ گروه مساوی شاهد و گروه‌های آزمایش شامل تجویز خوراکی استامینوفن به میزان ۰/۰۶۲، ۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۱، ۲/۵ و ۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. پس از پایان دوره درمانی ۱۰ روزه از تمام گروه‌ها جهت سنجش مقادیر سرمی آنزیم‌های اسپاراتات امینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) خونگیری به عمل آمد و پس از کالبد گشایی ضایعات ماکروسکوپی و همچنین ضایعات میکروسکوپی کبد با استفاده از رنگ‌آمیزی متداول هماتوکسیلین انوزین و رنگ‌آمیزی اختصاصی سودان ۳ و ۴ و پریودیک اسید شیف (PAS) مورد مطالعه قرار گرفت. در مقایسه با گروه شاهد، در گروه‌های ۰/۰۶۲ و ۰/۱۲۵ فقط ضایعات میکروسکوپی پرخونی و تورم سلولی دیده شد و افزایش معنی داری در مقادیر آنزیم‌های AST و ALT یافت نگردید. ولی در سایر گروه‌های آزمایش با افزایش دوز میزان ضایعات کبدی افزایش یافته و عمدتاً ضایعات ماکروسکوپی پرخونی و بزرگ شدن کبد همراه با تورم لبه‌ها و رنگ به رنگ شدن آن و ضایعات هیستوپاتولوژیم پرخونی غیر فعال و تورم سلولی، دژنراسانس گرانولر و واکوتلر سلولهای کبدی، نکروز انعقادی خفیف تا شدید سلولهای مرکز لبولی، نفوذ و تجمع ماکروفاژها و لنفوسیتها در نواحی نکروزه، فعالیت نوسازی و بازسازی بافت کبدی مشاهده و برای اولین بار وجود گنجیدگیهای داخل هسته‌ای انوزینوفیلیک در سلولهای کبدی نواحی پیرامون نکروز دال بر مسمومیت کبدی استامینوفن تشخیص داده شد. مقادیر آنزیم‌های سرمی AST , ALT گروه‌های فوق در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$).

واژه‌های کلیدی: ضایعات هیستوپاتولوژیک، استامینوفن، کبد، موش صحرایی

استامینوفن (پاراستامول، ان استیل پاراآمینوفنل) رایجترین دارویی است که خاصیت ضدتب، ضد درد با اثر ضد التهابی ضعیف داشته و به طور وسیعی در علوم پزشکی و توسط عامه مردم در دامپزشکی بویژه در درمان دامهای کوچک و اسب تجویز و مورد استفاده قرار می‌گیرد. این داور به تنهایی یا ضمن ترکیب با سایر داروها با بیش از ۲۰۰ فرمول برای درمان علامتی درد، تب، سرفه و سرماخوردگی وجود دارد (۱، ۸، ۹، ۱۳، ۱۶ و ۱۹). استامینوفن اگرچه در دوزهای درمانی نسبتاً بی‌خطر معرفی شده است ولی اثرات جانبی متعددی برای آن گزارش شده است و دوزهای فوق درمانی می‌تواند سبب مسمومیت کبدی در انسان و حیوان آزمایشگاهی شود (۳، ۲۴ و ۲۵). مکانیسم عمل این دارو مهار مسیر سیکلواکسیژناز و وقفه بیوسنتز پروستاگلاندین از اسید آراشیدونیک می‌باشد (۱، ۱۹). استامینوفن در کبد متابولیزه شده و بخش عمده‌ای از آن به صورت کنژوگه‌های گلوکورونید و سولفات از طریق ادرار دفع می‌شود. قسمتی از دارو نیز به وسیله سیستم سیتوکروم اکسیداز P ۴۵۰ به متابولیت‌های راکتیو بخصوص ان استیل پی بنزو کینونیمین (NAPQI) تبدیل می‌شود که می‌تواند با گلوکوتایون موجود در سلولهای کبدی ترکیب و به صورت اسید مرکاپتوریک از ادرار دفع شود. دوزهای بالای استامینوفن سبب تخلیه گلوکوتایون کبدی شده و مقادیر زیادی از متابولیت فعال با ماکروملکولهای نوکلئوفیلیک (DNA) و

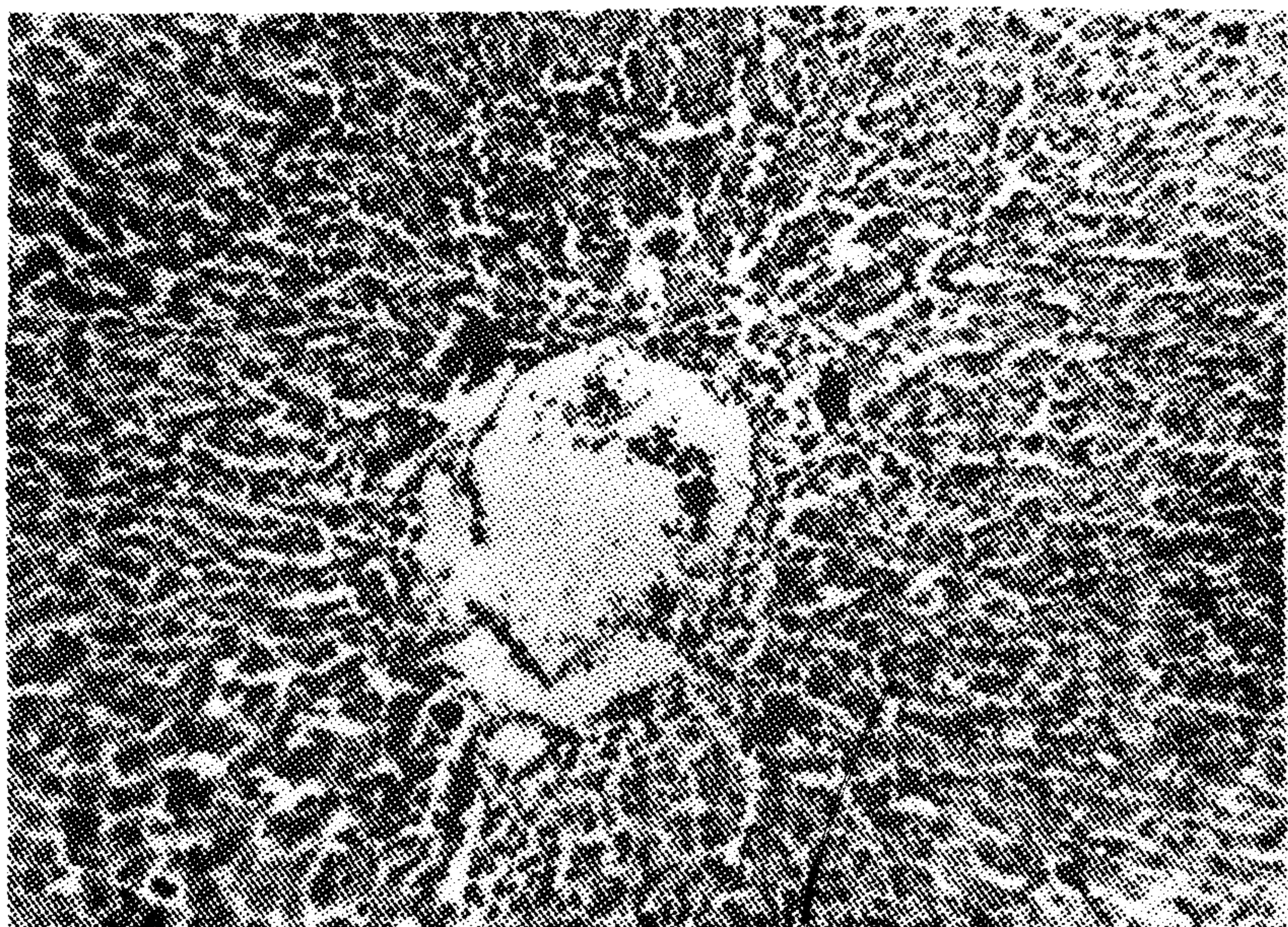
۱) گروه آموزشی پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.

۲) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - تهران.

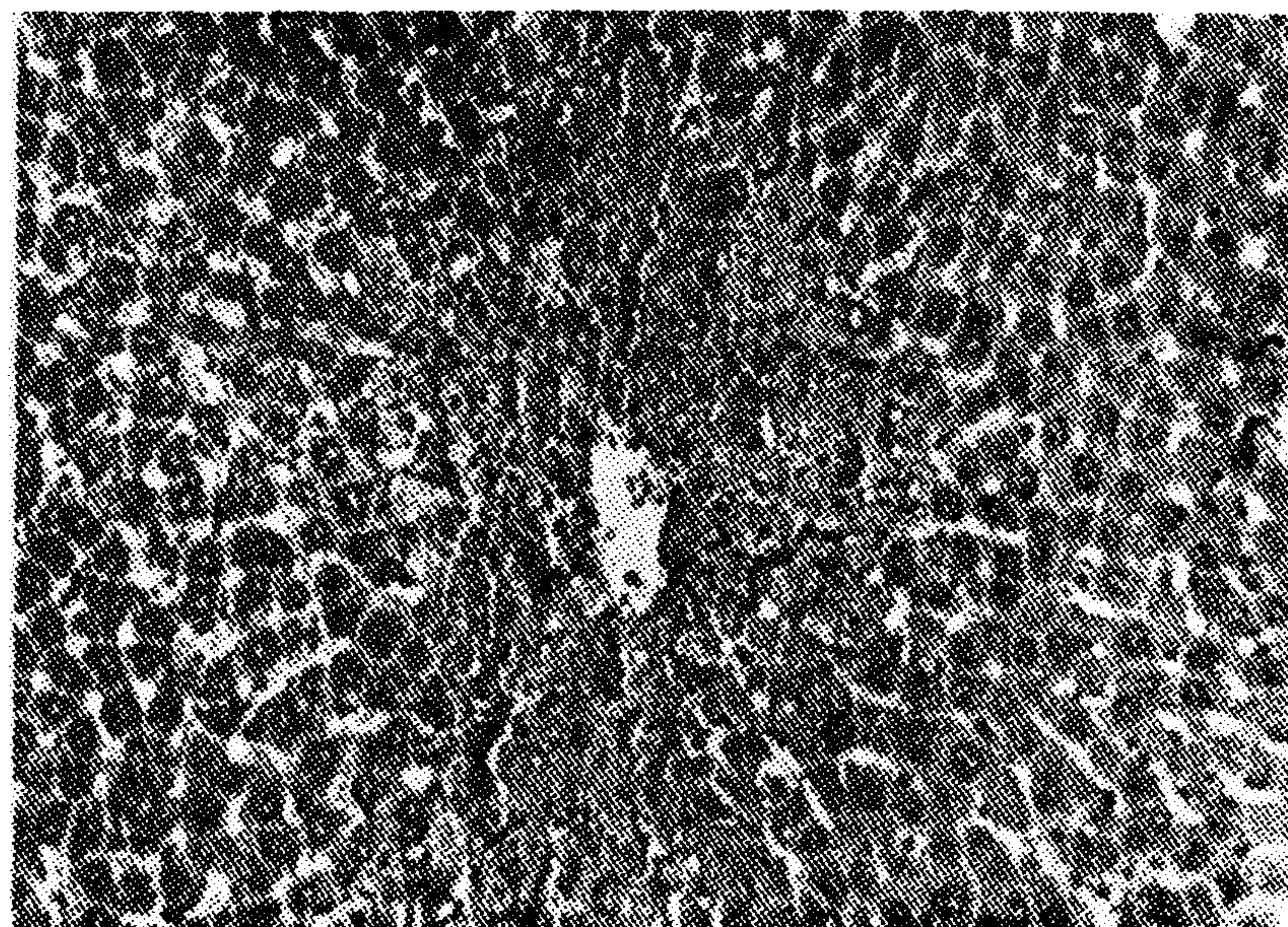


آنها ضایعات ماکروسکوپی، میکروسکوپی که بسیار قابل توجه و چشمگیر بود. کبد بسیار متورم و بزرگ و کانونهای وسیع و پراکنده سفید رنگ همراه با خونریزی در آن مشهود بود. از نظر میکروسکوپی پرخونی و خونریزی شدید، نکروز انعقادی وسیع سلولهای کبدی نواحی مرکز لبولی و میان لبولی و دژنراسانس واکوتل سلولهای نواحی اطراف لبولی وجود داشت. دژنراسانس واکوتل به صورت وجود واکوتل‌های متوسط تا بسیار بزرگ در سیتوپلاسم سلولهای کبدی متغیر بود (تصویر ۳) که بر اساس منفی بودن رنگ آمیزی سودان و PAS، واکوتل‌های آبکی مشخص گردید. در اکثر نمونه‌ها گنجیدگیهای داخل هسته‌ای اتوزینوفیلیک تا بازو فیلیک در سلولهای غیر نکروز مشاهده شد (تصویر ۵). در گروه ۵ دارو پنج قطعه در عرض ۱۲ - ۷ ساعت، سه قطعه ۲۴ - ۱۲ ساعت و دو قطعه ۴۸ - ۳۶ ساعت بعد از شروع درمان تلف شدند. در حیوانات تلف شده در ۱۲ - ۷ ساعت فقط پرخونی شدید کبد و در سایرین بسته به مدت زمان مرگ پس از تجویز دارو ضایعات پرخونی و خونریزی شدید و نکروز انعقادی وسیع سلولهای نواحی مرکز لبولی، میان لبولی و اطراف لبولی مشاهده شد (تصویر ۶). در جدول شماره ۱ ضایعات هیستوپاتولوژیک کبد ناشی از تجویز دوزهای مختلف استامینوفن خلاصه شده است.

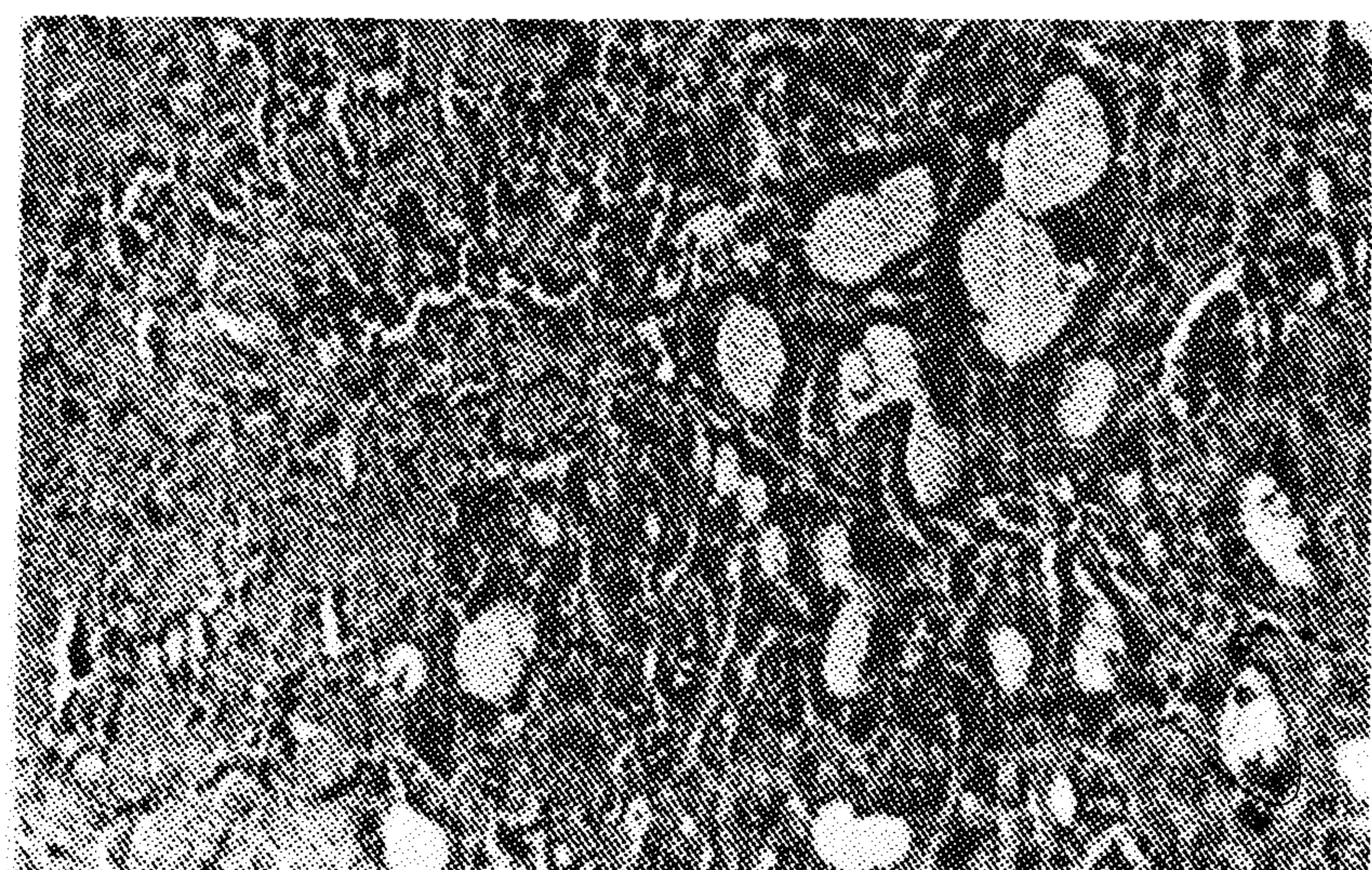
پیکنوز، قطعه قطعه شدن (کایورکسی) و لیز شدن (کاریولیز) هسته سلولها و اتوزینوفیلی شدن سیتوپلاسم آنها تشخیص داده شد و واکنش آماسی در پیرامون نکروز بسیار خفیف بود (تصویر ۱). رنگ آمیزی سودان و PAS وجود قطرات کوچک چربی و گلیکوژن را در داخل سیتوپلاسم سلولهای غیر نکروزه تأیید کرد. در گروه ۱ گرمی دارو، ضایعات ماکروسکوپی به صورت پرخونی، تورم کبد و رنگ به رنگ شدن آن و ضایعات میکروسکوپی اساسی شامل پرخونی وسیع، نکروز انعقادی مشخص ناحیه مرکز لبولی همراه با نفوذ و تجمع سلولهای آماسی تک هسته‌ای در نواحی نکروز بود (تصویر ۲). دژنراسانس واکوتل سلولهای کبدی نواحی میان لبولی و اطراف لبولی (پری پورتال)، فعالیت بازسازی و نوسازی بافت کبد با وجود موارد میتوز فراوان و سلولهایی با هسته‌های بزرگ و هستک‌های برجسته و همچنین گنجیدگیهای داخل هسته‌ای اتوزینوفیلی قابل تشخیص بود. واکوتل‌های کوچک تا بزرگ و متعدد موجود در سیتوپلاسم سلولهای نواحی غیر نکروزه (تصویر ۴) با استفاده از رنگ آمیزی‌های سودان و PAS فاقد چربی یا گلیکوژن بود و دژنراسانس آبکی تشخیص داده شد. از حیوانات گروه ۲/۵ گرمی دارو دو قطعه بعد از ۴۸ - ۲۴ ساعت، سه قطعه ۴ - ۳ روز و چهار قطعه پس از ۷ روز تلف شدند و در تمام



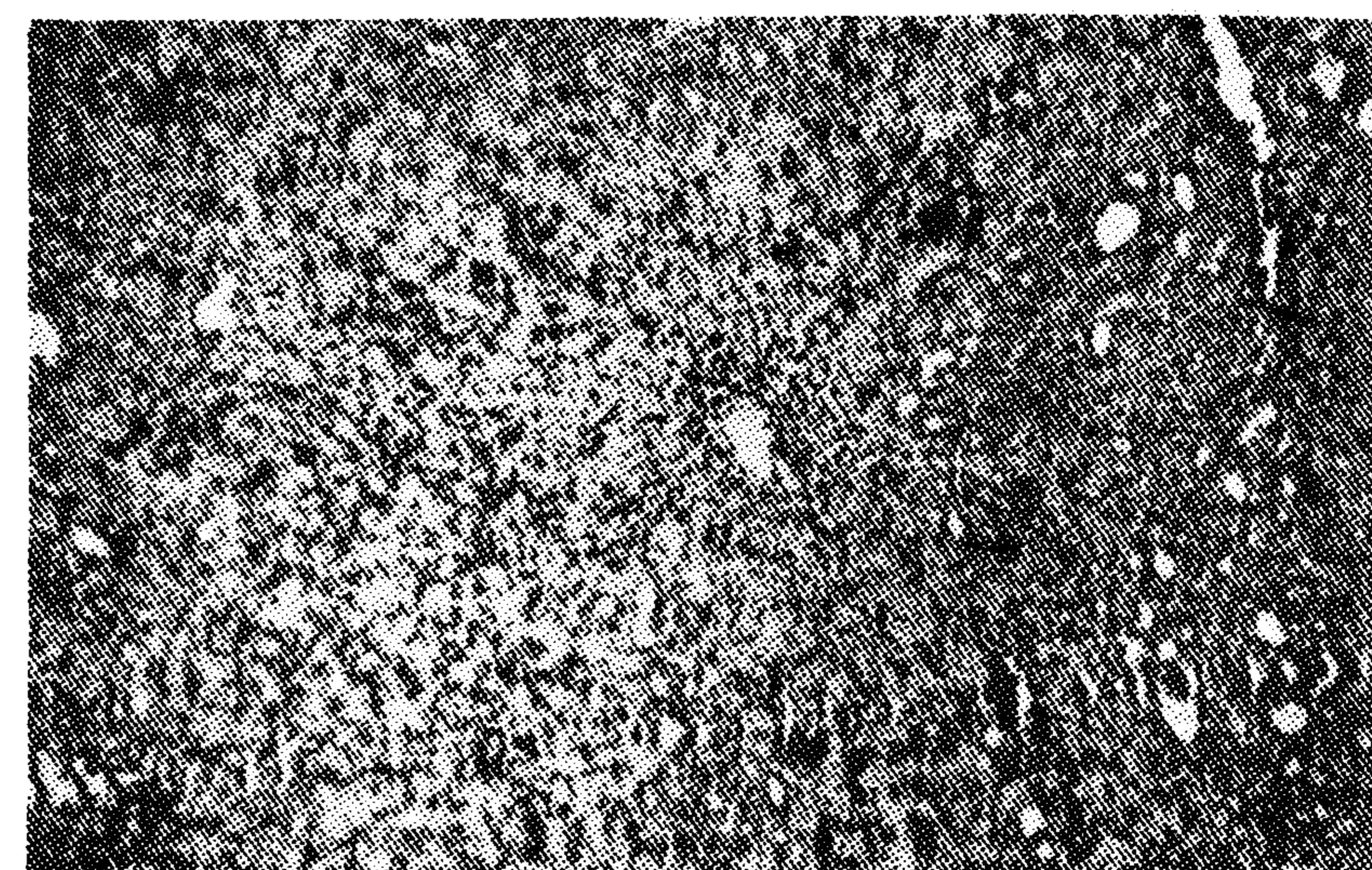
تصویر ۲ - پرخونی، تورم سلولی و نکروز انعقادی سلولهای کبدی ناحیه مرکز لبولی همراه با تجمع ماکروفاژها و لنفوسیتها در پیرامون ورید مرکز لبولی (H&E, x ۱۰۰).



تصویر ۱ - نکروز انعقادی سلولهای کبدی ناحیه مرکز لبولی. در این تصویر پیکنوز، قطعه قطعه شدن (کایورکسی)، لیز شدن (کاریولیز) هسته سلولها و اتوزینوفیلی شدن سیتوپلاسم آنها مشاهده می‌شود. (H&E, x ۱۰۰).

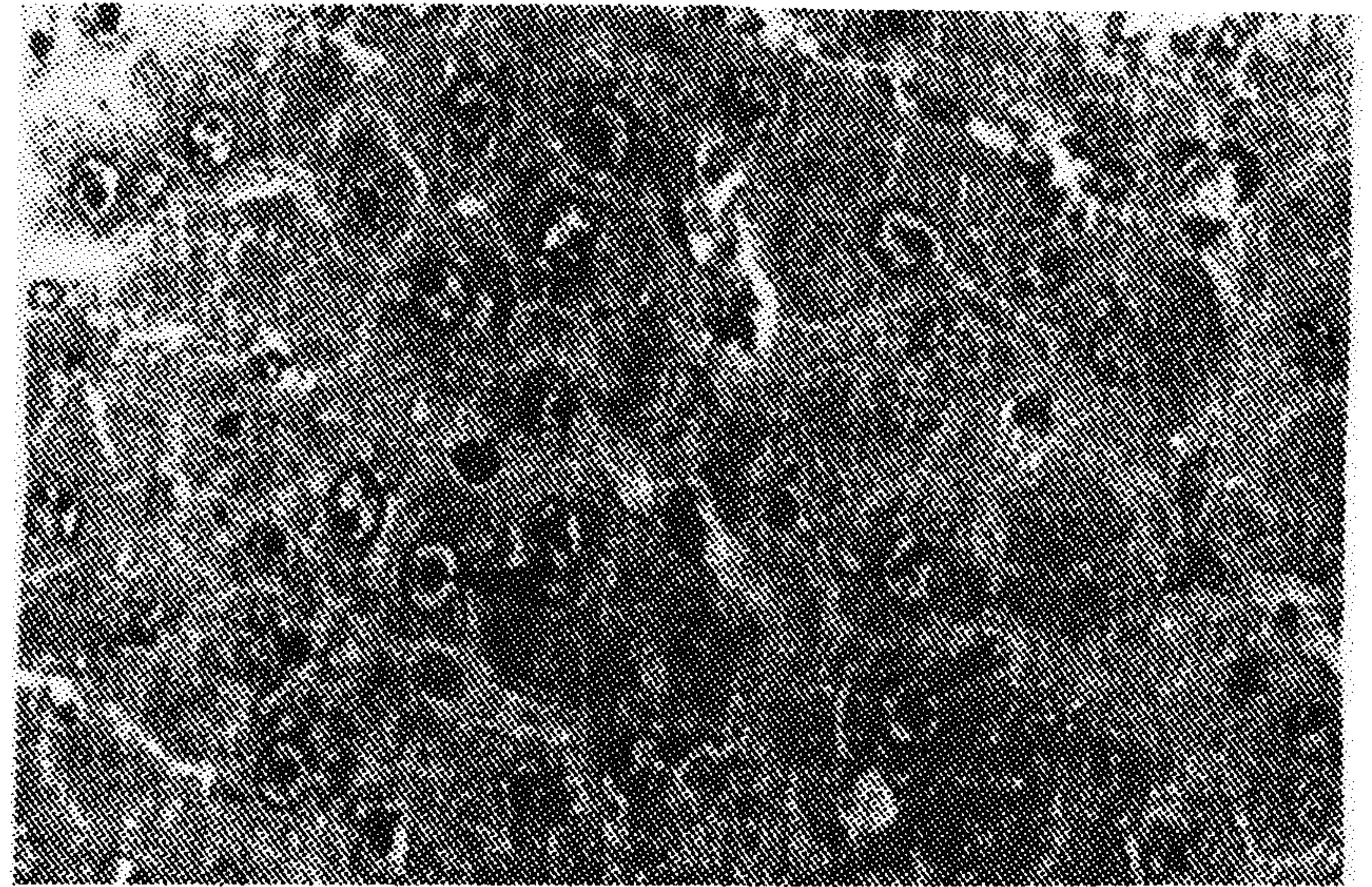
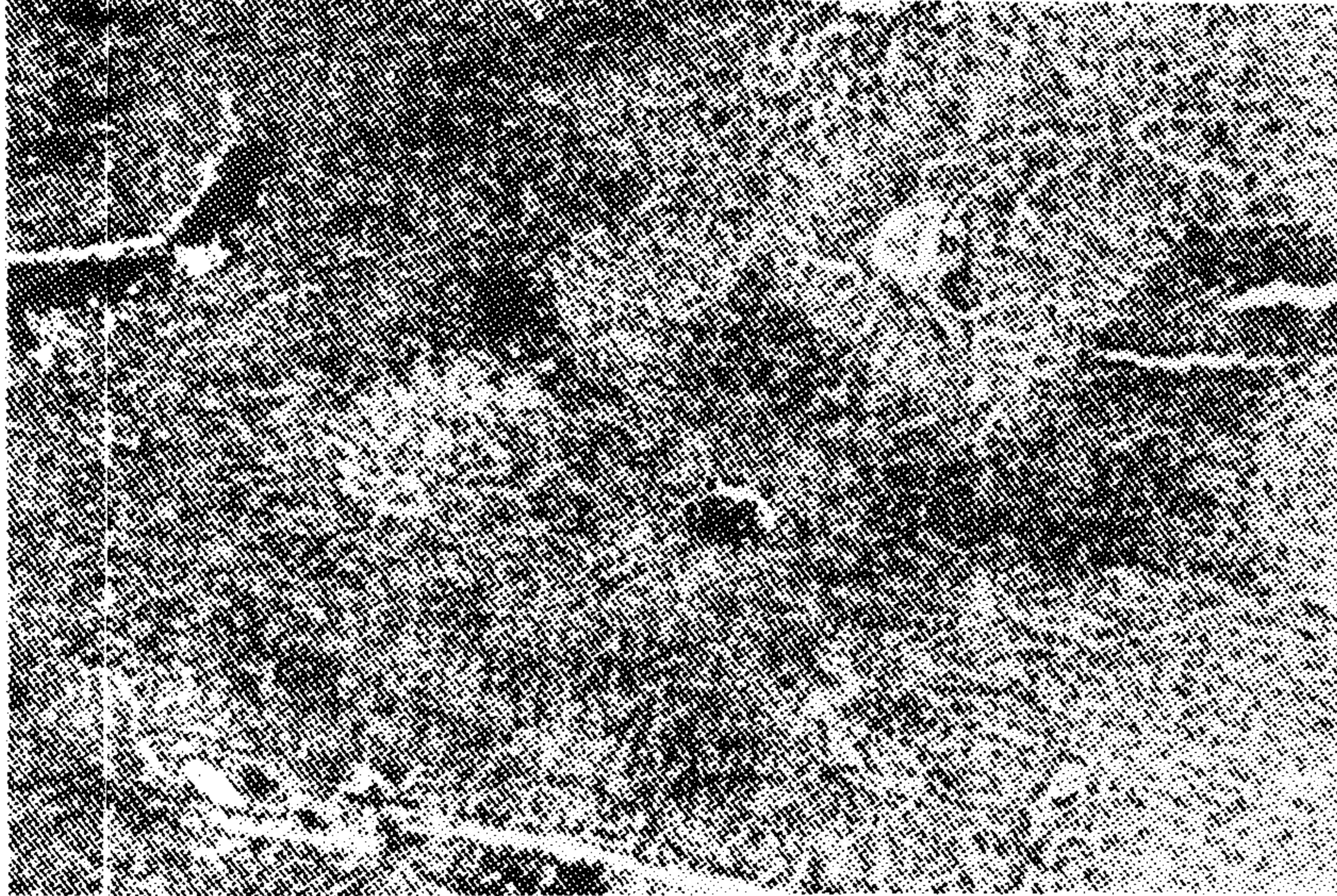


تصویر ۴ - دژنراسانی واکوتل شدید سلولهای کبدی ناحیه میان لبولی و اطراف لبولی. واکوتل‌های کوچک تا بزرگ (پیکانه) در سیتوپلاسم سلولهای کبدی مشاهده می‌شود. (H&E, x ۲۵۰).



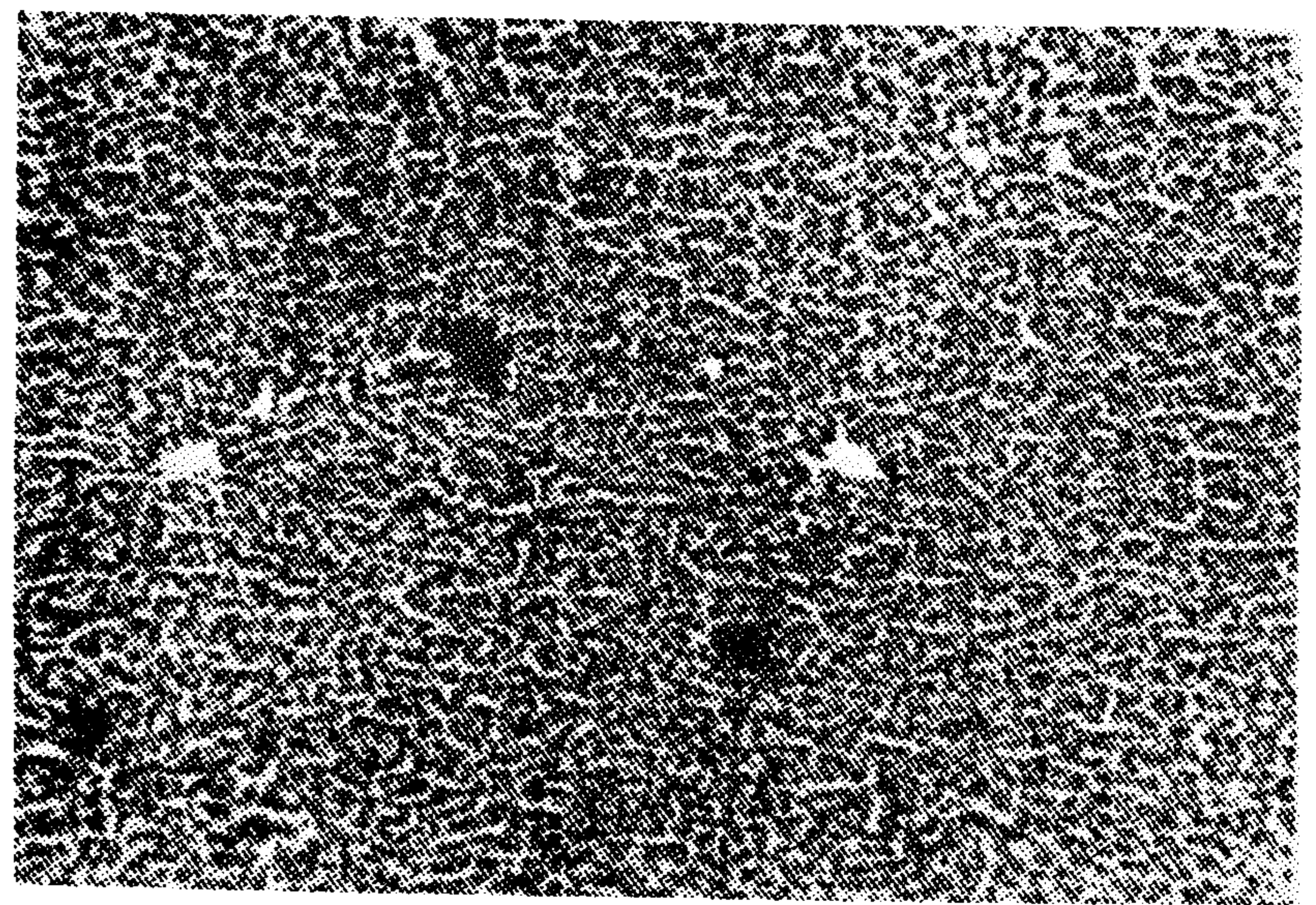
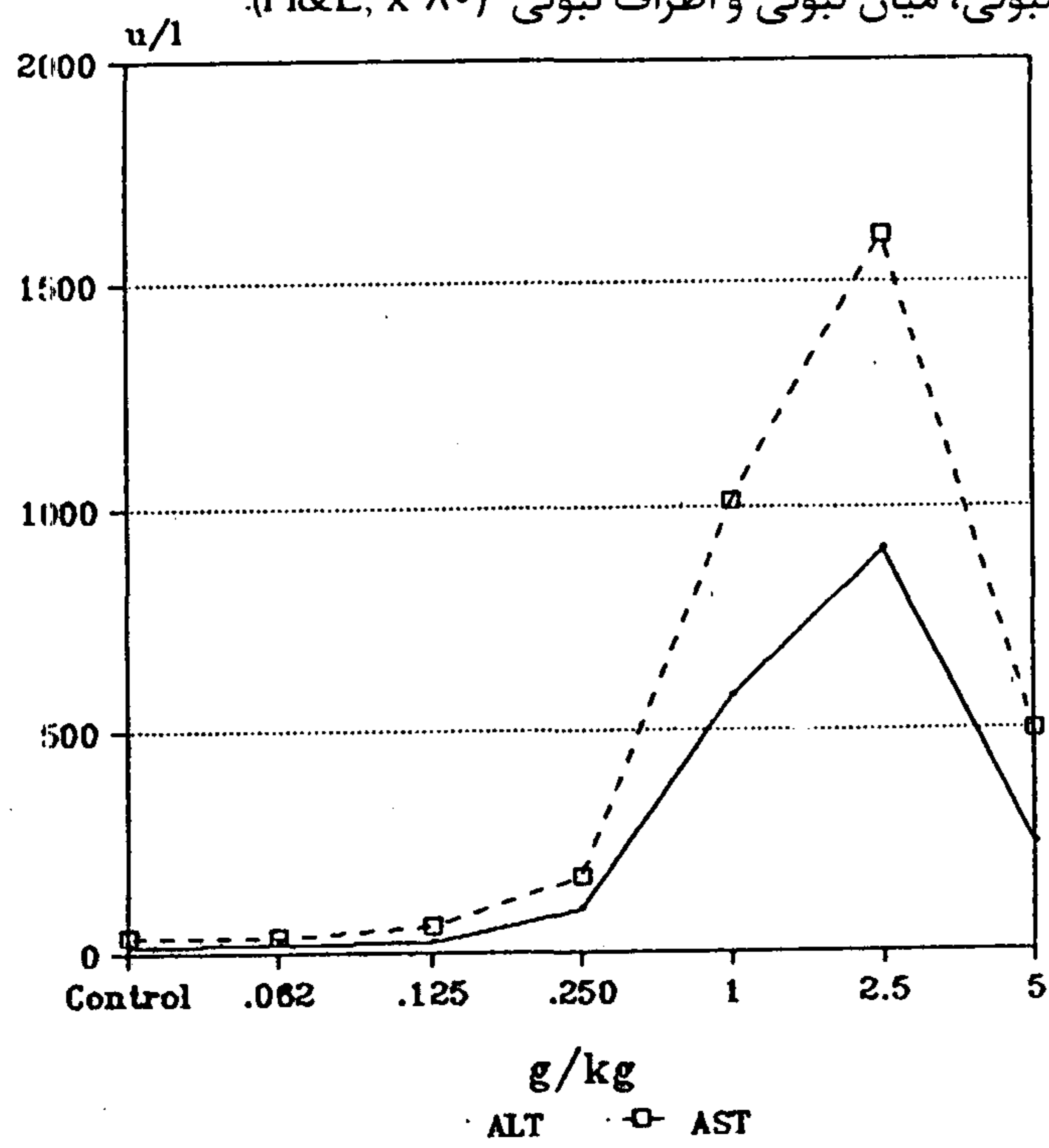
تصویر ۳ - نکروز انعقادی وسیع همراه با خونریزی سلولهای کبدی نواحی مرکز لبولی و میان لبولی و دژنراسانس واکوتل مشخص سلولهای اطراف لبولی (پری پورتال). (H&E, x ۱۰۰).





تصویر ۶ - پرخونی، خونریزی و نکروز انعقادی وسیع و منتشر سلولهای کبدی نواحی مرکز لیولی، میان لیولی و اطراف لیولی (H&E, x ۸۰).

تصویر ۵ - گنجیدگیهای داخل هسته‌ای اتوزینوفیلی (پیکانها) در سلولهای کبدی نواحی غیر نکروزه بافت کبد (H&E, x ۶۴۰).



نمودار ۱ - مقایسه تغییرات مقادیر سرمی آنزیمهای ALT و AST در گروههای شاهد و آزمایش.

تصویر ۷ - کبد موش صحرایی، گروه شاهد، ساختمان طبیعی بافت کبد همراه با دو ورید مرکز لیولی در این تصویر مشاهده می‌شود (H&E, x ۸۰).

جدول ۱ - ضایعات هیستوپاتولوژیک ناشی از تجویز خوراکی دوزهای مختلف درمانی و فوق درمانی استامینوفن در کبد موش صحرایی (رات)

فعالیت بازسازی و نوسازی	گنجیدگیهای داخل هسته‌ای	نکروز انعقادی	دژنراسانس گرانولر و واکوتلر	پرخونی و تورم سلولی	ضایعات هیستوپاتولوژیک گروه (گرم/کیلوگرم)
-	-	-	-	±	شاهد
-	-	-	-	++	۰/۰۶۲
-	-	-	±	++	۰/۱۲۵
+	±	+	++	++	۰/۲۵۰
+++	++	++	+++	+++	۱
+++	++	+++	+++	+++	۲/۵
+	+	+++	-	+++	۵

± متغیر + خفیف ++ متوسط +++ شدید



جدول ۲- میانگین و انحراف معیار (SD) آنزیمهای AST, ALT سرم موشهای صحرایی گروههای آزمایش و شاهد

گروه	شاهد (g/kg)	۰/۰۶۲ (g/kg)	۰/۱۲۵ (g/kg)	۰/۲۵۰ (g/kg)	۱ (g/kg)	۲/۵ (g/kg)	۵ (g/kg)
AST	۳۶/۸ ± ۹/۹	۳۷/۱ ± ۸/۹	۵۸/۸ ± ۳۵/۶	۱۶۹/۴ ± ۱۵۷/۱*	۱۰۱۲/۸ ± ۴۲۷/۲*	۱۶۰۲/۲ ± ۷۰۷/۷*	۴۹۴/۴ ± ۴۶۶/۱*
ALT	۱۶/۵ ± ۵/۵	۱۸/۶ ± ۵/۷	۲۳/۵ ± ۱۰/۲۶	۹۴/۵ ± ۹۱/۱*	۵۷۶/۴ ± ۲۵۵/۲*	۹۰۶ ± ۳۳۵/۹۵*	۲۳۷/۵ ± ۲۲۲*

* اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه شاهد وجود دارد (P < ۰/۰۵).

آبکی، نکروز مرکز لبولی، نفوذ ماکروفاژها و فعالیت بازسازی سریع سلولهای کبدی بوده است (۶ و ۷). بر اساس تحقیق حاضر در دوزهای درمانی و نزدیک درمانی (۰/۰۶۲ و ۰/۱۲۵). تنها ضایعه میکروسکوپی در کبد پرخونی و تورم سلولی بود و تغییر آنزیمهای AST و ALT سرم نسبت به گروه شاهد معنی دار نبود (P < ۰/۰۵). در دوزهای بالاتر (۰/۲۵۰، ۱، ۲/۵، ۵ گرم) ضایعات کبدی بسته به میزان داروی تجویزی شامل پرخونی غیرفعال، تورم سلولی، خونریزی، نکروز انعقادی مرکز لبولی، دژنراسانس گرانولر، دژنراسانس آبکی سلولهای کبدی و فعالیت بازسازی و نوسازی سلولهای کبدی متغیر بود. دژنراسانس آبکی سلولهای کبدی نواحی مجاور نکروز که به وسیله رنگ آمیزی سودان و PAS تأیید گردید با نتایج الکر و همکاران (۱۹۸۵) مطابقت داشته ولی با نتایج بوید و هاگان (۱۹۶۸) مبنی بر دژنراسانس چربی سلولهای کبدی همخوانی ندارد. مسمومیت ناشی از دوزهای درمانی و نزدیک درمانی استامینوفن توسط مک کلاین (۱۹۸۰) و جانسون (۱۹۸۱) در انسان گزارش شده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد. علت این عدم مطابقت عمدتاً به وجود بیماریهای کبدی همزمان بخصوص سیروز کبدی در بیماران فوق مربوط می شود که سابقه مصرف الکل به مدت طولانی داشته اند و در موارد عدم وجود نارسایی کبدی احتمال بروز آسیب کبدی در اثر دوزهای درمانی استامینوفن به مراتب کمتر است. نکروز مرکز لبولی مشاهده شده در تحقیق حاضر با نتایج سایر محققان فوق کاملاً مطابقت دارد. مکانیسم نکروز کبدی ناشی از متابولیت های سمی آن استیل پی بنزوکوئین (NAPQ) می باشد. متابولیت های فوق عامل الکتروفیلیک و اکسید کننده قوی بوده که با پیوند کوالانسی به ماکروملکولها و سایر ملکولهای پروتئینی سلول سبب رسوب آنها و کاهش فعالیت پمپ سدیم پتاسیم شده و در اثر این اختلال، سدیم در داخل سلول باقیمانده و با افزایش فشار اسمزی سبب کشیده شدن آب به داخل سلول، ایجاد تورم سلولی و متعاقباً مرگ سلولی می شود. فلورن (۱۹۸۷) ضمن بیوپسی از کبد دو بیمار انسانی که به ترتیب روزانه ۱/۵ - ۱ گرم و ۳ گرم استامینوفن مصرف کرده بودند نکروز مرکز لبولی و تجمع سلولهای آماسی را گزارش نموده است. دنپورت و فین (۱۹۸۸) نیز نکروز مرکز لبولی و نارسایی کبدی را در اثر مصرف مقادیر سمی استامینوفن در انسان گزارش کرده اند. در تحقیق حاضر یکی از ضایعات هیستوپاتولوژیک تشخیصی در گروههای ۱، ۲/۵ و ۵ گرمی دارو وجود گنجیدگیهای داخل هسته ای انوزینوفیلیک در سلولهای کبدی نواحی غیر نکروزه تشخیص داده شد که می تواند تا حدود زیادی رهگشای تشخیص میکروسکوپی موارد مسمومیت با استامینوفن در انسان باشد. ترکیب متابولیت های فعال استامینوفن با DNA هسته سلول می تواند مبین و توجه کننده گنجیدگیهای داخل هسته ای فوق باشد. تغییرات مقادیر سرمی آنزیمهای AST و ALT در گروههای ۰/۲۵، ۱، ۲/۵ و ۵ گرمی دارو معنی دار ارزیابی شد (P < ۰/۰۵). در تحقیق حاضر مقادیر آنزیمهای فوق با ضایعات هیستوپاتولوژیک

میانگین و انحراف معیار مقادیر سرمی آنزیمهای AST و ALT بعد از تجویز دوزهای مختلف استامینوفن و گروه شاهد در جدول ۲ خلاصه شد است. در مقایسه با گروه شاهد، در گروههای ۰/۲۵، ۱، ۲/۵ و ۵ گرمی دارو اختلاف معنی داری در میزان آنزیمهای فوق وجود دارد (P < ۰/۰۵).

بحث

استامینوفن به علت تجویز و مصرف روزافزون آن و به واسطه اثرات و عوارض مختلف شناخته شده و ناشناخته آن روی دستگاههای مختلف بدن به ویژه سیستم کبدی در موارد دوزهای درمانی و فوق درمانی توجه محققان را به خود جلب نموده است. دوزهای نزدیک و فوق درمانی استامینوفن به عنوان عامل ایجاد نکروز مرکز لبولی کبد در انسان و حیوانات شناخته شده است (۱، ۲، ۷، ۸، ۲۰ و ۲۱). تحقیق حاضر نیز نشان دهنده طیف وسیع ضایعات مسمومیت کبدی در دوزهای بالاتر از حد درمانی در موش صحرایی می باشد. پرخونی غیر فعال کبدی از نخستین تغییرات مسمومیت کبدی استامینوفن در انسان، رات، موش، سگ، خوک و هامستر گزارش شده است (۴، ۵، ۶، ۱۰، ۱۵، ۲۲، ۲۳ و ۲۴). در این مطالعه نیز پرخونی غیر فعال کبدی از یافته های برجسته بعد از تجویز دارو بود و در مدت زمان طولانی تر با خونریزی و نکروز مرکز لبولی ادامه یافت. پرخونی غیر فعال به طور فراگیر در تمام بدن اتفاق نمی افتد و به طور اولیه فقط در کبد مشاهده می شود (۲۵). بوید و هاگان (۱۹۶۸) اثرات تجویز طولانی مدت استامینوفن را مورد بررسی قرار داده و در موشهای صحرایی که روزانه حدود ۱/۱ - ۰/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استامینوفن دریافت کرده بودند پرخونی غیر فعال کبدی، دژنراسانس چربی و نکروز وسیع گزارش کردند و در دوزهای روزانه بالاتر (تا ۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نکروز کبدی و سیروز را تشخیص دادند. بوید و برسکی (۱۹۶۶) در راتهای تلف شده حدود ۲۴ ساعت پس از تجویز استامینوفن پرخونی غیر فعال مرکز لبولی و ۷ - ۱ روز پس از آن نکروز مرکز لبولی را در کبد تشخیص دادند. محققان فوق علت مرگ سریع پس از تجویز دارو را نارسایی تنفسی ذکر کرده و مشاهدات خود را تا روز هفتم ثبت نمودند ولی ضایعات کبدی را در حیوانات بقاء یافته شرح ندادند (۲). والکر و همکاران (۱۹۸۵) پس از تجویز دوز ۰/۷۵۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استامینوفن در موش پرخونی، دژنراسانس آبکی و نکروز کبدی را گزارش کرده اند و مرگ موشهای صحرایی را به کم خونی شدید در اثر پرخونی کبد و شوک هیپوولمیک نسبت داده اند. پرسکات و کریچلی (۱۹۸۳) مرگ انسان را ناشی از نارسایی سریع کبدی گزارش نموده اند (۶ و ۷). آسیب ناشی از هیپوکسی یا کاهش اکسیژن خون، مسمومیت حاصل از استامینوفن را وخیم تر می کند. دیکسون و همکاران (۱۹۷۱ و ۱۹۷۵) تغییرات کبدی متعاقب تجویز یک دوز بالای استامینوفن را زمانهای مختلف مطالعه نموده و مهمترین ضایعات مشاهده شده توسط محققان فوق ایجاد واکولهای



تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مساعدت بی‌دریغ مدیریت محترم دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، مدیریت محترم شرکت مرکزی دارو پخش تهران، جناب آقای دکتر سعید نظیفی حبیب آبادی در انجام این تحقیق، آقای شورانگیز و خواهر خانم رودکی در تهیه مقاطع میکروسکوپی، آقای خاتمی در تهیه تصاویر و همچنین خواهر خانم فراست که زحمت تایپ مقاله را متحمل گردیدند صمیمانه قدردانی و تشکر می‌گردد.

نکروز کبدی مطابقت دارد. اندازه‌گیری آنزیمهای فوق می‌تواند معیار با ارزشی برای تشخیص موارد نکروز کبدی باشد. پایین بودن میانگین مقادیر آنزیمهای ALT و AST در گروه ۵ گرمی نسبت به گروههای ۱ و ۲/۵ گرمی دارو ناشی از تلف شدن سریع موشهای گروه فوق پس از تجویز دارو یا تخریب شدید و انفجاری بافت کبد می‌باشد که منجر به تخلیه سریع آنزیمهای سلولها شده است. در نتیجه علیرغم افزایش نسبت به میزان طبیعی کاهش فعالیت آن مشاهده می‌شود.

References

1. Ameer, B., Greenblatt, D.J. and Boston, M. Acetaminophen. *Annals of internal Medicine*, 87, 202-209, (1977).
2. Boyd, E.M. and Berezky, G.M. Liver necrosis from paracetamol. *Brit. J. Pharmacol.* 26: 606-614, (1966).
3. Boyer T.D. and Routh, S.L., Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. *J. Am. Med. Assoc.* 218: 440-441, (1971).
4. Canalese, J., Gimson, A. E.S., Davis, M. and Williams, R. Factors contributing mortality in paracetamol induced hepatic failure. *B. Med. J.* 282: 199-201, (1981).
5. Chiu, S. and Bhakthan, N. M. G., Experimental acetaminophen-induced hepatic necrosis. *Lab. Invest.*, 39: 193, (1978).
6. Dixon, M.F., Dixon, B., Aparicio, S.R. and Loney D.P. Experimental paracetamol-induced hepatic necrosis: A light and electron-microscopy and histochemical study. *J. Pathol.*, 116: 17-29, (1975).
7. Dixon M.F., Nimmon, J. and Prescott, L. F. Experimental paracetamol-induced hepatic necrosis: A histopathological study. *J. Pathol.* 103: 225-229, (1971).
8. Floren, C.H., Thesleff, P. and Nilsson, A. Severe liver damage caused by therapeutic doses of acetaminophen. *Acta. Med. Scand.*, 222: 285-288, (1987).
9. Indel, P.A. Analgesic antipyretics and antiinflammatory agents. Goodman, L.S., Gilman, A. G., Rall, T.W. and Murad, F., *The Pharmacological basis of therapeutics*, 8th Ed. Vol 1, New York, Mac Millan publishing Co. pp. 656-659, (1991).
10. Hinson, J.A., Phol, L.R., Monks, T.J. and Gillette, J.R., Acetaminophen induced hepatotoxicity. *Life Science*, 29: 107-111, (1981).
11. Jollow, J. R., Jollow, D.J., Potter, W. Z., Davis, D.C., Gillette, J.R. and Brodie B.B. Acetaminophen-induced hepatotoxicity II. role of Covalant of drug metabolism. *J. pharmacol. Exper. therap.* 187: 185-195, (1973).
12. Jollow O.J., Thorgeirson, S.S., Potter, W.Z., Hashimoto, M. and Mitchell, J.R. Acetaminophen-induced hepatic necrosis VI-metabolic disposition of toxic and nontoxic doses of acetaminophen. *Pharmacol.* 12: 251-271, (1974).
13. Kalyoncv, A.F. et al. Acetaminophen hypersensitivity and other analgesics. *Ann. Allergy Mar.* 72 (3) 285-286, (1994).
14. Luna, L. G., *Manual of histologic staining methods of the Armed forces institute of pathology frozen section.* 3rd ed., Mc Grow - Hill Book company, New York, 36: 149-160, (1968).
15. Mann, J. M., Louis, M. P., Kragel, P.J., Kragel, A.H. and Robert, W.C. Cardiac consequences of massive acetaminophen overdose. *The American Journal of Cardiology*, 63: 1018-1020, (1989).
16. Meyers, J.E. and Goldfien, A. Review of medical pharmacology. *Lange medical publications*, pp: 280-289, (1980).
17. Mitchell J.R., Jollow, D.J., Potter W.Z., Acetaminophen-induced hepatic necrosis I. role of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 187: 185-194, (1973).
18. Mitchell, D.B., Acosta, D. and Bruckner, J.V. Role of glutathione in the cytotoxicity of acetaminophen in a primary culture of rat hepatocytes. *Toxicology*, 37: 127-146, (1985).
19. Nicholas, H., Booth, L.E., and McDonald J., *Veterinary Pharmacology and Therapeutic*, 6th edition, Iowa State University Press, Ames, PP. 329-340, (1988).
20. Omer, E.V. S. Treatment of acetaminophen toxicosis in cats. *Modern Veterinary Practice.* 815-818, (1983).
21. Proudfoot, A.T. and Wright, N. Acute paracetamol poisoning. *Br. Med. J.* 2: 413-418, (1970).
22. Sato, C., Matsuda, V. and lieber, C.S. Increased hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. *Gastroenterology*, 80: 140-148, (1981).
23. Walker, R.M., Raiz, W.J. and McElligott, T.F. Acetaminophen-induced hepatotoxic congestion in mice *Am. J. Pathol.* 5(2) 233-240, (1985).
24. Walker, R.M., Racz, W.J., and McElligott, T.F., Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Lab. invest.* 42(2): 181-189, (1980).
25. Walker R.M., Racz W.J. and McElligott T.F. Scanning electron microscopic examination of acetaminophen-induced hepatotoxicity and congestion in mice. *Am. J. Pathol.* 113: 321-330, (1983).



Pathology of experimental acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats

Khodakaram Tafti, A.¹, Kiani, K.²

¹Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Shiraz, Shiraz-Iran. ²Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, University of Shiraz, Shiraz-Iran.

The Pathological lesions due to oral administration of different daily doses i.e. 0.062, 0.125, 0.250, 1, 2.5 and 5 gram per kg B.W. (Body Weight) of acetaminophen in the liver of rat and also changes in serum levels of AST (Aspartate aminotransfrase) and ALT (Alanine amino transfrase) were studied. No lesions were observed in rats received 0.062 and 0.125 g/kg B.W of acetaminophen where as the rats received higher doses than

0.125 g/kg B.W. showed severe lesions which were dose dependent and based on the post treatment interval. The main lesions included passive congestion, cell swelling, granular degeneration, hemorrhage, mild to severe centrilobular coagulative necrosis, moderate to severe vacuolar degeneration in the midzonal and periportal hepatocytes, regenerative activity and macrophage infiltrations. There was evidence of hydropic vacuolation by sudan and PAS (Periodic acid schiff) staining in the surviving hepatocytes with vacuolar degeneration. There were eosinophilic intranuclear inclusion bodies in the surviving hepatocytes that could be as a pathognomonic lesion. The serum levels of AST and ALT with doses of 0.062 and 0.125 g per kg B.W. showed no significant increase in their levels as compared to control ones, however, a significant increase ($P < 0.05$) was noted in the animals which received higher doses and it corroborated with the microscopic lesions in the liver.

Key words: Histopathologic lesions, Acetaminophen, Liver, Rat

