دراسة مقارنة التأثير العلاجي بفيتامين E وكبريتات الزنك على بعض الجوانب الفسلجية والكيموحيوية على الارانب المحلية المجرعة بالترامادول

منيف صعب أحمد ساجت الجنابي

قسم علوم الحياة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

هدفت هذة الدراسة الى بيان التأثير العلاجي لكل من فيتامين E وكبريتات الخارصين على بعض المتغيرات الفسلجية والكيموحيوية على الارانب المحلية المجرعة بالترامادول (75ملغم/كغم) وبعد ثلاث اسابيع خدرت الحيوانات وشرحت لاخذ نسج الكبد والكلى وسحب الدم بواسطة الطعنه القلبية وحضر مصل الدم لاجراء الفحوصات الفسلجية والكيموحيوية حيث اظهرت التأثير ان لعقار الترامادول اثار سلبيه واضحه عليها حيث انخفضت معنويا($p\leq0.01$) تراكيز البروتين الكلي الالبومين وارتفعت تراكيز الكلوبيولين في مصل دم الحيوانات المجرعة بالترامادول بالمقارنة مع مجموعة السيطرة اما الحيوانات المجرعة لفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط ارتفعت معنويا تراكيز البروتين الكلي الالبيومين في حين كانت تراكيز اليوريا وحامض البوليك في مصل دم الحيوانات المجرعة بالترامادول مرتفعة معنويا ($p\leq0.01$)عكس المجاميع المجرعة بفيتامينE وكبريتات الخارصين فقط بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وفي ما يخص انزيمات الكبد (ALP/ALT/AST) فقد ارتفعت معنويا فعاليتها في مصل دم الحيوانات المجرعة بالترامادول على عكس الحيوانات المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط بينما كانت نتائج مرتسم الدهون متأثرة سلبيا في مصل دم الحيوانات المجرعة بالترامادول بارتفاعها معنويا ($p\leq0.01$) باستثناء البروتينات الدهنية عالي الكثافة (HDL_C) بالمقارنة مع مجموعه السيطرة ولوحظ ان مستويات الهرمونات الجنسية في مصل دم الحيوانات المجرعة بالترامادول قد انخفضت معنويا ($P<0.01$) بالمقارنة مع مجموعه السيطرة على عكس المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الزنك فقط اذ ارتفعت معنويا مستوياتها في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

المقدمة

الترامادول من المركبات الافيونية التي تستخدم لمعالجة حالات الالم القاسية حيث سمحت باستخدامه منظمات صحية عالمية (1) حيث يعمل الترامادول على تثبيط الموصلات العصبية مثل السيروتونين والنورابنفرين لكونه يتحد مع مستقبلاتها الموجودة على سطح الخلية والتي تسمى بالopioid كما ان للترامادول ارتباط ضعيف ايضا مع مستقبلات خاصه توجد على سطح الخلية تسمى (M1) (o_demethylated) (2) ويستخدم الترامادول كمعالج ضروري للكثير من الامراض المزمنة بوساطة اتحاده مع بعض المركبات التي تزيد من فعالية هذ العقار في تخفيف الالم مثل بعض الفيتامينات كفيتامين B هذا بالإضافة الى استعماله في علاج التهاب المفاصل الرثوي الذي يصاحبه الام حادة وقاسيه حيث يعمل هذ العقار على منع فعل البروستاكلانديات الامر الذي يخفف من الالم اويمنع حدوثها كما ينظمها بوساطة الحامض الاميني الارجنين ومركب ادينوسين احادي الفوسفيت الحلقي (cAMP) (3) كما ان الترامادول عند استخدامه بشكل دائم او باستمرار ولفترات طويله يسبب الادمان وهذا له اثار سلبيه على معظم الوظائف الحيوية لأعضاء الجسم المختلفة حيث يسبب اورام وتلف للكثير من نسج الاعضاء منها الكبد والكلى والعقد اللمفاوية بالإضافة الى الوظائف التناسلية لكل من الذكور والاناث وخاصه هرمونات التكاثر ولهذا يعد من العوامل التي تساعد على العقم (4) وتعد العناصر النزرة والفيتامينات ذات اهميه خاصة للعديد من الوظائف الحيوية للانزيمات والبروتينات في الجسم حيث اشارت دراسات (5،6) الى ان التأثيرات الكيموحيوية والفسلجية للعناصر النزرة على عوامل الخصوبة وخاصه الخارصين والسيلينيوم اذ يعد الخارصين من العوامل المهمة للكثير من الفعاليات الحيوية الأساسية كالنمو والتكاثر والايض على حد سواء في الذكور والاناث اضافة الى دور بعض الفيتامينات مثل فيتامين E حيث يعد احد مضادات الاكسدة الرئيسية غير الأنزيمية حيث يتمركز في اغشيه الخلايا وخاصة كريات الدم الحمر كما يخزن مع الدهون في الكبد والعضلات و النسج الدهنية ويتواجد أيضا في الغدة النخامية والكظرية ويعمل فيتامين E على حماية بعض الامراض الناتجة من الاجهاد التأكسدي (7).

المواد وطرائق العمل :

استخدمت في هذ البحث ذكور الارانب المحلية البالغة وتراوحت اوزانها ما بين(1400_1650)غرام وبعد اجراء الفحوصات المختبرية من قبل طبيب بيطري للتأكد من سلامتها من الامراض قسمت الحيوانات البالغ عددها (24 ارنب) الى 6 مجاميع بواقع اربع ارانب لكل مجموعه ووضعت في اقفاص تربيه خاصة بالأرانب ذات ارضيه مفروشه بنشارة الخشب وقد روعي جانب من النظافة والتعقيم مع تبديل النشارة كل يومين كما ان الحيوانات قد اخضعت لظروف مختبرية ملائمه من فترة ضوئية مناسبة (12_12) ساعه بين ضوء وظلام ودرجه حرارة مناسبة (25مْ±z) بعد ان تركت الحيوانات لفترة تاقلم امدها اسبوعان للتكيف على الظروف الجديدة وغذيت الحيوانات بواسطة عليقه علف خاصة مكونة من (40٪ حنطة 30٪ ذرة صفراء 20٪ فول صويا 10٪ بروتين حيواني 1٪ حليب مجفف مضافه اليها 50غرام مواد

حافظة ومواد مضادة للفطريات (8) وأعطيت العليقة بشكل يومي اضافه الى ماء الشرب الاعتيادي ولمدة21 يوم

مجاميع الدراسة: قسمت الحيوانات الى سته مجاميع بواقع اربع حيوانات لكل مجموعة :

1. مجموعة الترامادول: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) فمويا لمدة 21يوم

2ـ مجموعة الترامادول مع فيتامين E: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) مع فيتامين E(500/كغم) فمويا لمدة 21يوم

3ـ مجموعة الترامادول مع كبريتات الخارصين : اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) مع كبريتات الخارصين (12.5/ملغم/كغم) فمويا لمدة 21يوم

4ـ مجموعة فيتامين E: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها فيتامين E (500/ملغم/كغم) فمويا لمدة 21يوم

5. مجموعة كبريتات الخارصين :: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها كبريتات الخارصين (12.5ملغم/كغم) فمويا لمدة 21 يوم

6ـ مجموعة السيطرة : حيوانات سليمة اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي لمدة 21يوم

- العقار المستخدم :- استخدم في هذ البحث عقار الترامادول على شكل كبسولات مصنعة من قبل الشركة الألمانية (AVemts) للأدوية وتحتوي الكبسولة الواحدة على تركيز 50ملغم واذيبت في ماء مقطر ثم جرعت للحيوانات بمقدار (2)مل فمويا على ان المحلول حضر يوميا (9) .

- كبريتات الخارصين :- وجرعت الحيوانات (1)مل من كبريتات الخارصين بتركيز يحتوي على 12.5ملغ الحاصل من اذابه 125ملغم من كبريتات الخارصين في 10مل ماء مقطر حضر المحلول وحفض في الثلاجة (9) .

- الحصول على العينات الدموية:- بعد انتهاء مدة التجربة البالغة 21 يوم جوعت الحيوانات لمدة 12ساعه ثم خدرت بوساطة الكلورو فورم ثم شرحت وسحب الدم مباشرة من القلب بواسطة الطعنة القلبية حيث سحب 6مل من الدم وضع في انابيب اختبار خاليه من المادة مانعة للتخثر و اجريت عليها عملية الطرد المركزي 3000دورة/دقيقة ولمده 15 دقيقة للحصول على المصل وحفظ بدرجة حرارة (_20) مْ في انابيب بلاستيكية نظيفة لإجراء الفحوصات المطلوبة ثم اخذت انسجة الكبد والكلية و غسلت بالمحلول الفسلجي وبعدها وضعت في محلول التثبيت الفورمالين بتركيز (10٪) المحضر مسبقا لغرض تحضير الشرائح النسجية لدراستها .

المتغيرات المدروسة (الفحوصات الهرمونية) :

تم تقدير مستوى الهرمون اللوتيني (LH) والهرمون المحفز للجريبات (FSH) وهرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم باتباع الخطوات المرفقة مع عدة التحليل الجائزة الخاصة بها وحسب تعليمات الشركة المصنعة الخاصة بتقنية (ELISA)(10و 11و 12)

الفحوصات الكيموحيوية : تم تقدير تركيز الكوليسترول والكليسيدات الثلاثية والبروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL) في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركه (Biolabo) الفرنسية (13و 14و 15و)

_ تم حساب تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة للكوليسترول في مصل الدم عن طريق المعادلة التالية (16)

LDL_C concentration(mg\dl)=total cholesterol C._(HDL_C)+VLDL_c

في حين تم حساب تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في مصل الدم اعتمادا على المعادلة التالية (16)

VLDL _C concentration (mg\dl=triglycerides\5

- تم تقدير تركيز البروتين الكلي وتركيز الالبومين في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة (Biolabo) الفرنسية (17و 18)

- تم حساب تركيز الكلوبيولين في مصل الدم باستخدام المعادلة التالية

Concentration of globulin(g\dl)=total broteincon._albumin con.

- قدر تركيز اليوريا وحامض البوليك في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركه (Biolabo) الفرنسية وحسب الطريقة الأنزيمية المذكورة في العدة (15) .

- قدرة فعالية انزيمات الكبد (ALT AST) باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل الشركة السورية (syrbio) وهي طريقه انزيميه لونيه اما انزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) فتم تقدير فعاليته الأنزيمية اعتماد على الطريقة اللونية الموجودة في عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة (Biomerieieax) الفرنسية

النتائج والمناقشة:

جدول(1) دراسة التأثير العلاجي لفيتامين E وكبريتات الخارصين على بعض الجوانب الفسلجية والكيموحيوية في الارانب المحلية المجرعة بالترامادول

المتغيرات / المجاميع	T.P g/dI	Alpumin g/dI	Globulin g/dI	Uricacid g/dI	B_urea g/dI
ترامادول 75ملغم/كغم	d 4.8 ±0.42	d 2.0 ±0.36	A 2.8±0.38	a 3.4 ± 0.7	a 54 ± 2.5
ترامادول75ملغم/كغم + فيتامين E	C 5.4 ±0.63	C 2.8 ±0.56	B 2.6±0.58	b 2.8±0.9	b 48±5.1
ترامادول75ملغم/كغم + كبريتات الخارصين	C 5.5±o.75	C 2.8±0.71	A 2.7±0.70	C 2.6±0.3	bc 45.±3.2
فيتامين E	b 5.9±0.39	b 3.5±0.42	C 2.4±0.40	d 2.3±0.8	C 40±2.2
كبريتات الخارصين	a 6.2±0.47	a 3.9±0.50	C 2.3±0.48	d 2.3±0.4	C 38±3.4
السيطرة	b 5.8±0.66	b 3.5±0.58	C 2.3±0.61	d 2.2±0.6	bc 44±3.8

•الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحتمالية (P<0.05) .

جدول(2) دراسة التأثير العلاجي لفيتامين E وكبريتات الخارصين في بعض الجوانب الفسلجية والكيموحيوية في الارانب المحلية المجرعة بالترامادول

المتغيرات / المجاميع	ALP Iu\ml	AST Iu\ml	ALT Iu\ml
ترامادول ملغم/كغم75	a 28.6±2.4	A 55±5.2	A 32±3.4
ملغم/كغم 75ترامادول +فيتامينE	b 26.4±3.62	B 50±3.3	B 26±4.1
ملغم/كغم75ترامادول +كبريتات الخارصين	b 26.5±4.2	C 46±3.6	B 26±5.7
فيتامين E	C 25.6±2.9	D 42±6.2	C 21±4.1
كبريتات الخارصين	C 25.7±6.3	D 41±4.7	C 20±4.8
السيطرة	d 24.3±5.7	E 39±4.2	C 19±5.9

•الحروف ا لمختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحتمالية (P<0.05) .

اشارت النتائج في جدول (1) ان لعقار الترامادول تأثير سلبي في عدد من العوامل البايلوجية اذ انخفض معنويا ($p\leq0.01$) تراكيز البروتين الكلي والالبومين لدى المجاميع الحيوانية المجرعة بالترامادول بالمقارنة مع مجموعه السيطرة في حين ارتفع معنويا($p\leq0.01$) تركيز البروتين الكلي لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط بالمقارنه مع مجموعه السيطرة في مصل الدم بينما ارتفع تركيز الكلوبيولين معنويا لدى المجاميع المجرعة بالترامادول مقارنة بمجموعة السيطرة في حين كانت تراكيز اليوريا وحامض البوليك في مصل دم الارانب المحلية المجرعة بالترامادول مرتفعة معنويا مقارنة بمجموعه السيطرة اما المجاميع التي جرعت بفيتامين E وكبريتات الخارصين فلم يكن هناك تغيرا معنويا في تراكيزها في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة . ومن الملاحظ لنتائج جدول (2) ان انزيمات الكبد (ALT AST ALP) قد اثرت عليها الاضرار في نسج الكبد باستخدام الترامادول اذ ارتفعت معنويا ($p\leq0.01$) فعاليتها في مصل دم الارانب بالمقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لم تتغير فعالياتها معنويا لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط

مقارنة بمجموعة السيطرة وبينت النتائج في جدول(3) ان قيم مرتسم الدهون لدى المجاميع المجرعة بالترامادول قد تاثرت سلبيا اذ ارتفعت معنويا($p\leq0.01$) تراكيز الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليسترول في مصل دم الارانب المحلية في حين انخفضت معنويا تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليسترول بالمقارنة مع مجموعه السيطرة في حين لم نجد هناك تغيرا معنويا ($p\leq0.01$) في تراكيز مرتسم الدهون لدى الحيوانات المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين بالمقارنة مع مجموعه السيطرة واوضحت النتائج في جدول (4) ان مستويات الهرمونات الجنسية الذكرية والهرمونات المحفزة لإنتاجها (LH,FSH,Testesteron) قد حدث فيها اضطرابا عند المجاميع المجرعة بالترامادول اذ انخفضت معنويا ($p\leq0.01$) مستوياتها في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعه السيطرة بينما ارتفعت معنويا مستويات هذه الهرمونات لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين مقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول(3) دراسة التأثير العلاجي لفيتامين E وكبريتات الخارصين على بعض الجوانب الفسلجية (مرتسم الدهون) في الارانب المحلية المجرعة بالترامادول

المتغيرات / المجاميع	Cholesterol mg/dI	T_G mg/dI	HDL mg/dI	LDL mg/dI	VLDL mg/dI
ترامادول 75ملغم/كغم	a 130±4.6	a 118±1.8	A 40±1.2	A 66.4±2.1	a 23.6±3.4
ترامادول +فيتامين E	B 118±2.8	C 102±2.3	B 50±1.4	b 47.6±1.5	bc 20.4±2.1
ترامادول +كبريتات الخارصين	B 120±3.4	b 108±5.1	C 52±1.7	b 46.4±1.2	b 21.6±4.3
فيتامين E	C 112±3.6	cd 98±6.3	A 59±2.3	c 37.4±2.2	c 17.6±4.7
كبريتات الخارصين	c 112±5.7	cd 98±3.7	A 59±3.2	c 36±3.1	c 18±4.3
السيطرة	c 115±7.2	d 95±4.7	A 58±1.6	c 38±3.4	c 19±5.6

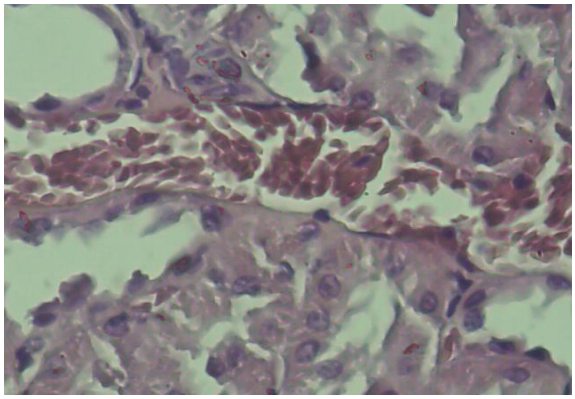
•الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحتمالية ($P<0.05$) .

جدول(4) دراسة التأثير العلاجي لفيتامين E وكبريتات الخارصين على بعض الجوانب الفسلجية (الهرمونات الجنسية) في الارانب المحلية المجرعة بالترامادول

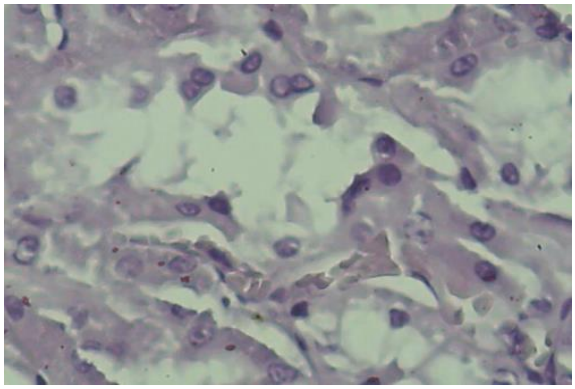
المتغيرات / المجاميع	LH Iu/L	F_SH Iu/L	TeSteSeron Iu/L
ترامادول 75ملغم / كغم	E 3.7±0.1	F 2.8±0.9	E 1.8±0.4
ترامادول +فيتامين E	D 4.2±1.1	D 4.2±1.2	D 2.2±0.5
ترامادول +كبريتات الخارصين	c 4.8 ±1.4	E 3.5±1.1	c 2.6±0.3
فيتامين E	A 6.3±1.0	A 7.4±1.3	A 3.8±0.3
كبريتات الخارصين	A 6.2±0.9	B 6.9±0.9	A 3.8±0.4
السيطرة	B 6.0±1.3	C 6.4±1.2	B 3.0±0.5

•الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحتمالية ($P<0.05$) .

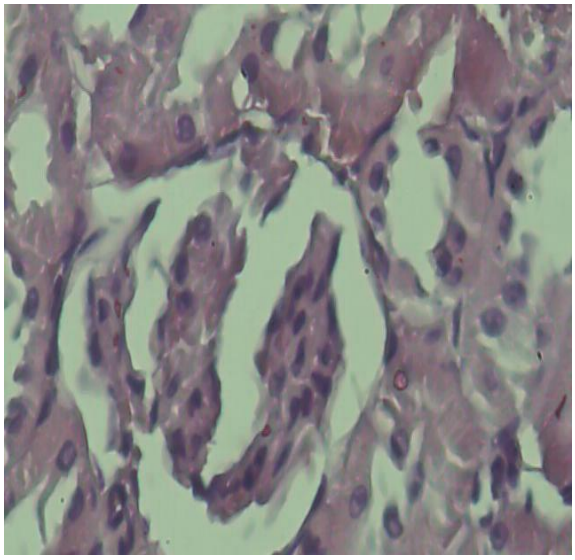
_ نسيج الكلية



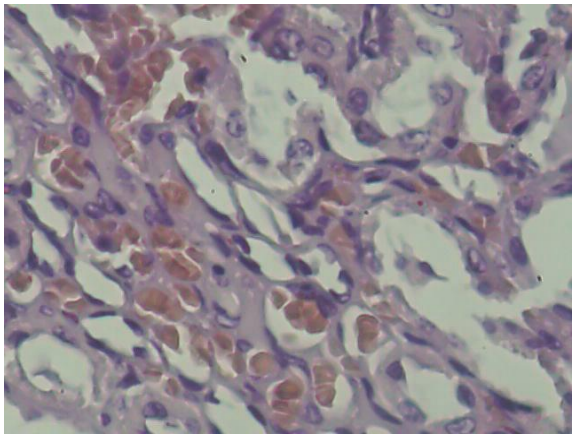
صورة (1) مجموعة الترامادول فقط وظهر في العديد من الكبيبات وجود تفجي في خلاياها ونزف دموي فيها وظهر احتقان دموي ونزف لكريات الدم الحمراء بين الكبيبات وبين النبيبات الملفوفة القريبة والبعيدة وتم ملاحظه تنكس في عدد من الخلايا الظهاريه لمبطنه للنبيبات الملفوفة خاصه القريبة تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الملفوفة الكلوية مع انسلاخها A (X40)



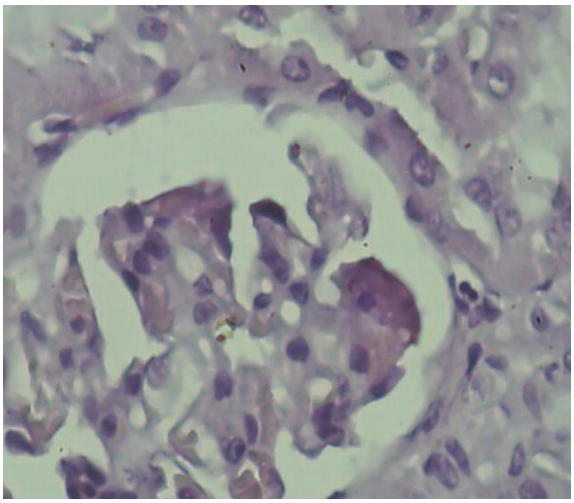
صورة (2) مجموعة الترامادول مع فيتامين E وظهرت النبيبات الملفوفة القريبة مبطنه بخلايا هرمية وتجويف هذه النبيبات صغير بالمقارنة مع النبيبات الملفوفة البعيدة التي بطنت بخلايا مكعبة وتجويف نبيبي واسع وهناك احتقان دموي في الاوعيه الدمويه في القشرة وخاصه القريبة من الكبيبات احتقان دموي لأوعية القشرة الدموية في الكلية A النبيب الملفوف القاصي B النبيب الولفوف الداني او القريب C (X40)



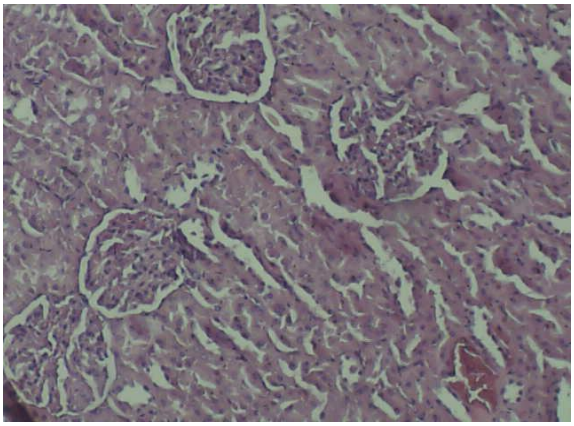
صورة (3) مجموعة الترامادول مع كبريتات الخارصين كما ظهر عدد محدود من الكبيبات وقد حصل فيها انكماش وابتعاد عن محفظة بومان مما جعل الحيز المحفظي واسع ضمور الكبيبة وابتعادها عن محفظة بومان A النبيب الملفوف القريب B النبيب الملفوف البعيد C (X40)



صورة (4) مجموعة فيتامين E فقط وظهر فيها لب الكلية احتوى على نبيبات كلويه وقنوات جامعه طبيعية الشكل عدا انسلاخ مفرد لبعض الخلايا المبطنة لهذه النبيبات في تجاويفها ووجود احتقان دموي الأوعية الدموية الشعرية والاكبر حجما في النسيج الخلالي بين النبيبات احتقانات دموية واسعه للأوعية الدموية الشعرية في اللب الكلوي Aالنبيبات لكلويةB عروة هنلي C (X40)

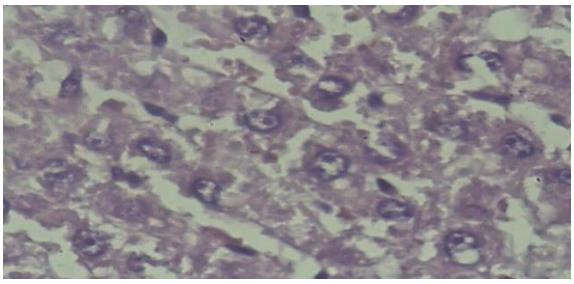


صورة (5) مجموعة كبريتات الخارصين فقط و يلاحظ تنكس معظم خلايا الكبيبات الكلوية في القشرة مع حصول ضمور عام في الكبيبات تنكس وانكماش الكبيبة الكلوية في القشرة A تفجي الخلايا الظهارية الكبيبية B (X40)

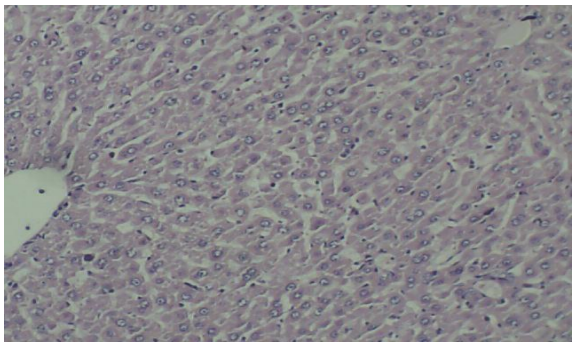


صورة (6) مجموعة السيطرة وفيها قشرة الكلية احتوت على نبيبات كلويه شكل وتركيب طبيعي في معظمها حيث انها محاطه بمحفظة بومان وفيها عدد من الشعيرات الدموية الكبيبية والخلايا الظهارية الكبيبية قشرة الكلية ويلاحظ الشكل الطبيعي للكبيبات الكلوية Aالنبيبات الملفوفة القريبة B النبيبات الملفوفة البعيدة C (X10)

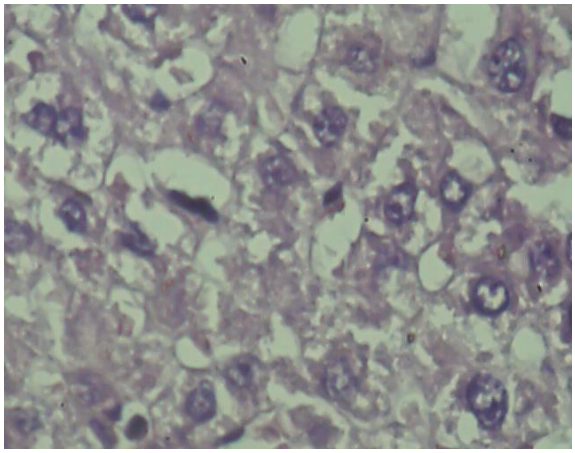
_نسيج الكبد



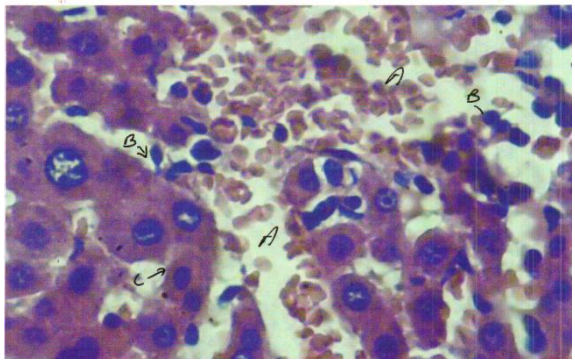
صورة (1) مجموعة الترامادول فقط نلاحظ فيها الوريد المركزي في كل فصيص احتوى على خلايا دموية حمراء عديدة وبعض هذه الخلايا فيها تحلل دموي وكل وريد احيط بغمد من الخلايا اللمفية التي انتشرت في الباحات البابيه المحتوية ايضا على احتقان دموي في الشريان الكبدي داخلها تنكس الخلايا وتفجي السايتوبلازم A تحلل النواة B الجيبانيات الدموية وخلايا كفر (X40)



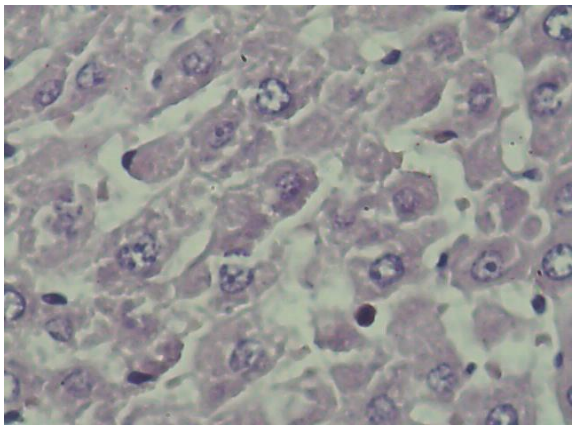
صورة (2) مجموعة ترامادول مع فيتامين E نلاحظ ان فصيفصات الكبد ظهر فيها خلايا كبديه متعددة الاضلاع وذات انويه باهته وقد وجدت بعض الخلايا فيها نواتين كرويتين ونويات ظاهرة في وسط النواة صفوف الخلايا الكبدية A والوريد المركزي B (X20)



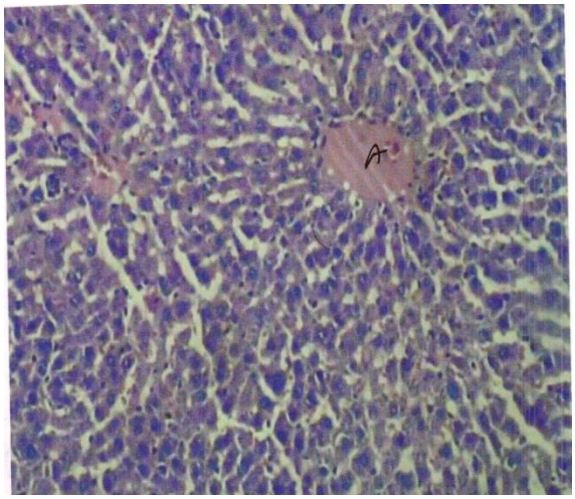
صورة (3) مجموعة ترامادول مع كبريتات الخارصين نلاحظ ان متن الكبد احتوت على خلايا كبديه متضخمة مع انويه كرويه باهته الصبغة وذات انويه واضحه في مركز كل نواة غير ان بعض الخلايا الكبدية قد احتوى سايتوبلازمها على نواة متحللة تنكس الخلايا الكبدي وتحلل النوى A خلايا كفر B (X40)



صورة (4) مجموعة فيتامين E فقط فيها الجيبينات الدموية المحتقنة بالدم (A) وخلايا كوبر (B) والخلايا الكبدية (C) (HTEX40) احتوى متن الكبد على الخلايا الكبدية الطبيعية الشكل والحجم في معظمة وظهر السايتوبلازم ذات صبغة حمراء ونوى الخلايا كروية كبيرة الحجم والعديد منها ظهر بنواتين والخلايا مضلعة الشكل مع وجود احتقانات دموية وخلايا كوبر وخلاية لمفية مرتشحة



صورة (5) مجموعة كبريتات الخارصين نلاحظ فيها الباحات البابيه احتوت على فروع الشريان الكبدي المحتقن بالدم وفرع الوريد البابي والعصبية الصفراء واحيطت بعظها بعدد من الخلايا اللمفية التي ايضا احاطت بعدد من الاوردة المركزية في مراكز الفصيصات خلايا كفر Aالجيبانيات الدموية B الخلايا الكبديةC (X40)



صورة (6) لمجموعة السيطرة تظهر فيها صغوف الخلايا الكبدية مرتبة حول الوريد المركزي (A) (HTEX20). متن الكبد احتوى على الخلايا الكبدية المضلعة الشكل (polygonal) وفيها نواة او نواتين لكل خلية كروية الشكل وفيها نويات مميزة بداخلها وسايتوبلازم غامق الصبغة وصفوف الخلايا ممتدة من محيط كل فصيص باتجاه مركزه الذي احتوى على الوريد المركزي الممتلئ بالدم.

المناقشة

وظائف الكلية: يمكن ان يعزا سبب انخفاض تراكيز البروتين الكلي لمعاملة الحيوانات بعقار الترامادول ولفترة طويلة اذ حدث تأثيرات سلبيه على بعض الوظائف الحيوية في اجسامها وخاصة عمليتي امتصاص وتايض البروتينات في الامعاء والكبد الامر الذي يؤدي الى نقصان تركيزها في مصل الدم بسبب قله امتصاص الاحماض الأمينية في الامعاء الدقيقة وزيادة طرحها من قبل الكلية (19) كما ان للترامادول يعمل على تخفيف الالام الحادة لكونه ينضم من قبل الحامض الاميني الارجنني وكذلك الادينوسينمونوفوسفيت الحلقي CAMP مما يساهم ايضا في خفض مستوى البروتينات الكلية (20) ان الخلل الذي حدث في ايض البروتينات الكلية قد سبب ايضا خلل في بروتينات البلازما الالبومين والكلوبيولين حيث لوحظ انخفاض في تركيز الالبومين وزيادة في تركيز الكلوبيولين وهذا قد يكون ناتج من كون الالبومين يعد عامل مضاد للاكسدة داخلي المنشأ لأجل معالجه حالات الاجهاد التأكسدي المتأتي من استخدام الترامادول اذ تشابه دوره مع دور فيتامين E كمضاد للأكسدة في هذه التجربة وان الانخفاض في تركيز الالبومين قد ولد زيادة في تركيز الكلوبيولين وهذ الخلل قد يكون ناتج من الاعتلات الوظيفية للكلية او التهاب الامعاء بسب اجهاد التأكسدي (22 , 21) وذكر الباحثان (23)ان الالبومين يعد ناقل للدهون من الانسجة الدهنية كما يعد منظم ازموزيا في الجسم بالإضافة الى كونه يساعد في نقل الهرمونات والأدوية داخل الجسم اما بالنسبة لارتفاع حامض البوليك واليوريا في مصل الدم قد يعود بشكل اساسي الى المضاعفات المزمنة التي تحدث نتيجة لاستعمال الترامادول الذي احدث اختلالات في وظيفه الكلية كما يمكن ان يعود السبب الى فقدان المصدر المباشر لطاقه ولجوء الحيوان الى المصدر البديل للطاقة وهي البروتينات مما ينجم عنها تكوين كميات كبيرة وهي من اليوريا وحامض البوليك وخاصه ان حامض البوليك يعد ايضا من مضادات الاكسدة غير الأنزيمية داخليه المنشأ (24 , 25)

انزيمات الكبد : ربما يفسر الارتفاع المعنوي في فعالية انزيمات الكبد (ALT AST ALP) خلال استعمال الترامادول الامر الذي احدث اجهاد تاكسدي في انسجه الارانب مما سبب تغيرات تركيبيه وظيفيه ضارة بالخليه الكبدية والى حدوث خلل او تعطيل في نقل المتأيضات . وان تلف خلايا الكبد ينتج عنه تحرير هذه الانزيمات الى مجرى الدم ومن المعروف ان انزيم الفوسفاتيز القاعدي يوجد اساسا مرتبطا بالغشاء البلازمي بخلايا الكبد (27 , 26) كما اشارة (9 , 28) الى الدور الايجابي لكل من فيتامين E وكبريتات الخارصين كل على حدة في تخفيف الاثار السلبية للعوامل المؤكسدة المعطاة للحيوانات المختبرية ومنها الترامادول على نسج الكبد والكلى كما انهما من العوامل المساعدة في تخفيض فعالية انزيمات الكبد بالمقارنة مع المجاميع المعاملة بالترامادول

مرتسم الدهون: قد يعود سبب زيادة تراكيز الكوليسترول الى زيادة امتصاصه من قبل الامعاء بسبب زيادة نشاط انزيم الكوليسترول اسيل ترانسفيريز المسؤول عن امتصاص الكوليسترول والذي يتحفز عند نقص الانسولين نتيجة لإجهاد التأكسدي الذي يصيب خلايا بيتا البنكرياسية لتأثير اصناف الاوكسجين الفعالة (29) كما ان للترامادول يسبب تأثيرات سلبيه على الكبد وانزيماته الامر الذي يؤدي الى خلل في ايض الكثير من المواد الهمه للجسم كالبروتينات والدهون اما بسبب خلل في ايض الدهون او في وسائل نقل الدهون وخزنها او طرحها في الجسم (30) كما ان زيادة اصناف الاوكسجين الفعالة تؤدي الى زيادة الكوليسترول وانخفاض في مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL _C في مصل الدم فضلا عن زيادة اكسدتها من قبل اصناف الاوكسجين الفعالة (21). ان دور البروتينات الدهنية واطئة الكثافة LDL معروف كناقل رئيسي للكوليسترول من الكبد الى

الأنسجة الطرفية حيث يلاحظ ارتفاع تركيزه في البروتينات واطئة الكثافة (32, 31) , كما ان زيادة هذه البروتينات قد يكون ناتج عن زيادة في مستوى المالون ثنائي اللدهايد الناتج عن الاجهاد التأكسدي (31) كما ان الزيادة في عمليه الاكسدة في الجسم تساهم في ارتفاع مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً مما يؤدي الى خفض في فعالية انزيم lipoproteinlapase الموجود في انسجه الجسم فهذا بدورة يحدث خلل في مستويات الدهون وارتفاع مستوى الدهون الثلاثية في الدم حيث ان نسبه الدهون الثلاثية في VLDL تكون عالية ولهذا يمكن ان تفسر اليه ارتفاع TG فيVLDL باليه ارتفاع TG نفسها . كما ان انخفاض الكوليسترول والدهون الثلاثية لدى الحيوانات المعاملة بفيتامين E يؤكد الدور المضاد للأكسدة الذي يقوم به فيتامين E اذ يعمل على ازاله الجذور الحرة ويمنع تحطيمها للأغشية الخلوية ويثبط بيروكسدة الدهن من خلال كسر سلسله الانتشار ويقلل اكسدة LDL (34 33), ولكون فيتامين E مضاد اكسدة فهو يعمل ايضا على زيادة في تركيز HDL وخفض تركيز كل من VLDL , LDL حيث يعمل فيتامين C مع فيتامين E مع بعظهما على شكل دورة cycle على سطح غشاء الخلية حيث يعمل فيتامين C على اعادة فيتامين E الذائب في الدهون مما يمنع عمليه اكسدة LDL ويزيد من HDL (34 , 35) .

الهرمونات الجنسية: من الملاحظ للنتائج في جدول (4) ان مستويات الهرمونات الجنسية قد تأثرت بصورة سلبيه حيث انخفضت وبصورة معنويه عن مستواها الطبيعي في مجموعة السيطرة. وقد يكون السبب ذلك حدوث اضرار كبيرة على نسج الخلايا النبيبيه والأنسجة الرابطة الخلالية وهذ يدل على انخفاض في نشاط تكوين النطف داخل النبيبات بسبب الجرع المتناولة من الترامادول واحداث هذة الاضرار في هذه النسج . وقد تكون ناتجه من انخفاض في مستويات هرمونات LH الذي يسبب ضمور في الخلايا وفي مراحل تكوين النطف كما ان انخفاض مستويات هرمون التستستيرون الذي يكون مسؤول عن الوظيفة الطبيعية للخصية او البربخ وكذلك له دور مهم في تدعيم الخلايا الظهارية للبربخ علما ان هرمون التستستيرون ينقل من الخصية الى البربخ بوساطة البروتين المرتبط بمنشط الذكورة (ABP) الذي يفرز من خلايا سرتولي عن طريق تأثير هرمون FSH وهنا يتوضح الدور السلبي للترامادول وتأثيراته على وظيفه الهرمونات الجنسية المفرزة من المناسل حيث انخفضت مستوياتها بالمقارنة مع مجموعه السيطرة الطبيعية فضل عن تأثيراته السمية كما اشار لذلك(29) عند اعطائه للترامادول لمدة عشرة ايام بجرعه 25 ملغرام /كغم . وكما اوضح (36) ان سبب التغيرات الهرمونية ممكن ان تعود الى ضعف وضيفه الخصيه والتي تكون تحت سيطرة هرمونات كونادو تروبين خصوصا LH و FSH المفرزة من الغدة النخامية كما ان انخفاض تركيز الزنك في السائل المنوي يؤدي الى خفض فعالية انزيم (ACE enzyme Angiotensin coverting(وهذا بدورة يؤدي الى خفض مستوى هرمون التستستيرون ويوقف عمليه تكوين النطف وهذا بدوره يؤدي الى خفض مستوى هرمون التستستيرون ويوقف عمليه تكوين النطف (34 , 38 , 37) واشار كل من (34 , 28) الى الدور الايجابي لفيتامين E عند اعطائه لحيوانات التجربة من حيث زيادة اعداد النطف الطبيعية ومستوى الهرمونات الجنسية لكونه يعمل على اصلاح الاضرار الناتجة من استخدام العوامل المؤكسدة ومنها العقاقير فضلا عن دوره في زيادة انتاج النطف وزيادة مستوى الهرمونات الجنسية عند اعطائه لوحده للحيوانات المختبرية .

مناقشة انسجه الكبد والكلية: بينت الدراسة الحالية التأثير الواضح لعقار الترامادول على نسج الكبد من خلال الفحوصات لنسجه في هذا البحث وهذا ما اشار اليه (30) ان سبب التغيرات النسيجية تعود الى تأثير الترامادول بجرعه 50 ملغم / كغم ولمدة 60 يوم على انسجه الجسم المختلفة ومنها الكبد حيث بدا واضحا تنكس الخلايا وانسلاخها اضافه الى اختفاء الانويه من بعض الخلايا حيث اشار الى ذلك (24) بأن التأثير المعاكس لعقار الترامادول قد سبب تحطم لبعض الخلايا وضمور للبعض الاخر, كما ان الاذى الذي اصاب انسجة الكلية من خلال استخدام الترامادول قد اصاب الشعيرات الكبيبيه او الأوعية الكلوية الدقيقة الاخرى اوالحالات التي تؤدي الظهارة الأنبوبية الكلوية ولهذا تكون الكبيبه شديدة النفوذية لتسمح بمرور البروتينات والكريات الحمر بالتسرب من دم الشعيرات الكبيبيه الى الرشاحة الكبيبيه كل هذه الحالات ناتجه عن قائمه طويله من الأدوية والسموم التي تؤذي الظهارة الكلوية وتسبب القصور الحاد ومنها الترامادول (36) كما لوحظ من خلال هذه النتائج ان اعطاء الحيوانات المعاملة بالترامادول جرع من فيتامين E واخرى من كبريتات الخارصين قد احدث نوعا من اصلاح الاضرار نوعا ما بحيث انخفضت التأثيرات السلبية للعقار على الكبد كما ان استعمال الفيتامين لوحده وكبريتات الخارصين لوحدها قد كانت تأثيراتها الإيجابية واضحه من خلال وجود النوى وقلة التنكس وعدم وجود احتقان دموي وغيرها من الاضرار الاخرى الامر الذي يؤكد الدور الايجابي لهذه العناصر .

المصادر

1_Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V (2010). Therapeutic use, abuse and nonmedical use of opioids: A ten-year perspective. Pain Physician 13:401–435

2_Allain,C. C. (1974). Clinical Chemistray. 20/4, p: 470-475.

3_Alluri,V., Krishnaraju, V., Rao, V. N., Rao, K. N. and Golakoti, T. (2009). In vitro and In vivo antioxidant activity of aphanamixispolystachyabark. *American Journal of Infectious Diseases*; 5(2): 60-

4_Bedwal, RS.;Bahuguna, A. (1994). Zinc, copper and selenium in reproduction .*Experientia*.**50**, 626

5_Luka, N.; Massanyi , P.; Krockova , J.; Nad , P.; Slamecka, J.; Ondruska, L.; Formicki, G.; Trandzik, J. (2009). Relationship between trace

element rations concent and spermatozoa quality in rabbit semen .*Slovak . J. Anim .Sci*.**42**, 46-50.

6_Bramley; P.M., Elmadfa; I., Kafatos; A., Kelly; F.J., Manios; Y., Roxborough; H.E., Schuch; W., Sheehy; P.J.A. and Wagner; K.H. **(2000)**. Vitamin E. J Sci. Food Agric.; 80:913–938.

7_Bedwal, RS.;Bahuguna , A. (1994). Zinc, copper and selenium in reproduction .*Experientia*.**50**, 626.

8_الجنابي قاسم عزيز رزوقي (2008) دراسة تأثير المستخلص المائي لبذور العنب في الاجهاد التأكسدي المستحدث ببيروكسيد الهدروجين في ذكور الجرذان ر / رساله ماجستير /كليه التربية /جامعه تكريت

9_العوسج / شهد عبد الكريم احمد (2013) دراسة فسلجية كيموحيوية نسجيه للتأثير القائي لكبريتات الخارصين في ذكور الارانب البيض المعاملة بعقار الترامادول / رساله ماجستير / كليه التربية / تكريت

10_Lenton , E.; Meal, L.; and Sulaiman , R. (1982) .Plasma concentrations of Human Gonadotropin from the Time of

11_Vitt, U.A.; Kloosterboer , H.J. ; Rose, U.M. ; Mulders , J.W. ; Kiesel , P.S. ; Beta, S. &Nayudu, P.L. (1998). Isoforms of human recombinant follicle stimulating hormone S: comearis on of effects on murine follicle development in vitro .Biol. Reprod.59 : 854-861.

12_Bristow, A.F. (1998) . Standardization of protein hormone immunoassays : current controversies. proceeding of the UKNEQAS Endocrinology meeting ACB , 3: 66-73

13_Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. EurUrol 2010;57:804–14.

14_Fossati,P. and Prencipe, L. (1982). Serum triglyceride determined colorimetrically with an enzyme that produce hydrogen per-oxide. *Clin. Chem*; 28(16): 2077-2080.

15_Tietz, N. W. **(1999).** Textbook of clinical chemistry. 3rded. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders. Pp: 819-861,1245-1250.

16_Trinder,P. A. **(1969)**.Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem*; 6: 24-33.

17_Tietz,N. W. **(1995).**Clinical Guide to Laboratory Tests.3rded. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.Pp: 266-273.

18_Doumas, B. T., Waston, W. A., Bigg, H. G. **(1971).**Albumin standards and the measurement of serum albumin with BCG. *Clin ChimActa*; 31: 87-96.

19_ Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, Strain EC (2011). Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. J PharmacolExp Ther338:255–262.

20_Silion M, Hritcu D, Jaba IM, Tamba B, Ionescu D, Mungiu OC, Popa IM. 2010. In vitro and in vivo behavior of ketoprofen intercalated into layered double hydroxides. J Mater Sci Mater Med 21:3009–3018.

24_ الدوري سرى سمير محمد (1012) دراسة تأثير المستخلص المائي لنبات اللهانة على مستويات هرمونات الدرقية الاجهاد التأكسدي وعدد من المعايير البيولوجية في الارانب / رسالة ماجستير / كلية العلوم / جامعة تكريت

25_Nakamura M, Minami K, Uezono Y, et al: The effects of the tramadol metabolite O-desmethyl tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus*oocytes expressing cloned M1 or M3 receptors. Anesth Analg2005; 101: 180–186.

26_Mark B. Bloch, Robert A. Dyer, Sylvia A. Heijke and et al. Tramadol infusion for post thoracotomy pain relief: A placebo– controlled comparison with epidural morphine. Anesthesia Analgesia 2002;94:523-8.

27_Lee, **D.; Lim, B.-S.; Lee, Y.K.; and Yang, H.-C.(2006).** Effects of hydrogen peroxide (H2O2) on alkaline phosphatase activity and matrix mineralization of odontoblast and osteoblast cell lines. Cell Biology and Toxocology. Volume 22,Number 1; pp.39-46(8).

28_Zheng, **X.M. (2003).**Extracellular superoxide dismutase. Free Radical and Radiation Biol. .Unive. oflowa. *Free radical in Biol.andMed*.77:222 .

29_Maechler, P., Wollheim, C., Bentzen, C. and Niesors, E. (1993). Importance of exogenous cholesterol in diabetic rats: effect of treatment with insulin or with an Acyl – CoA: Cholesterol acyl tranceferase inhibitor. Ann. Nutr. Metab., 37: 99 – 209.

30_Nazaria H. Tramadol Intoxication . The 9th Iranian congress of toxicology 2007 , pp.63-64.

31_Salonen, JT. (2002). Plasma vitamin C modifies association between hypertension and risk of stroke. Stroke. 33 (6): 1568 – 1573.

32 ._عبدالله أمنه احمد طايس (2011) دراسة فسلجية والكيموحيوية لدى النساء العقيمات والسليمات في محافظه صلاح الدين / رساله ماجستير / كليه التربية / جامعه تكريت.

33_محمد / اسماء خالد مطني (2012) تاثير استخدام عقار الكلومفين ستريت والقهوة العربية وفيتامين E على بعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية والنسجية في الارانب البيض المعرضة للاجهاد والتاكسد بيروكسيد الهدروجين / رسالة ماجستير/كليه التربيه/تكريت

34_عبد الرحمن صاحب جمعة (2008) التأثيرات الفسلجية والكيموحيوية لعدد من المستخلصات النباتية في الدم والجهاز التناسلي الذكري في الجرذان البيض Rattusnorvegicus المعرضة للكرب التأكسدي /أطروحة دكتوراه / كليه التربية / جامعه تكريت.

35_محمد مدحت حسين خليل (2005) علم الغدد الصماء الطبعة الثالثة دار الكتاب الجامعي العين الامارات العربية المتحدة ص 192_227.

36_Guyton, **A.C. and Hall, J.E. (2010).** Text book of medical physiology 11th Ed. Philadelphia 5thed. pp: 1014-1019. Implantation until the second week of pregnancy . *Fertility and sterility* 37. 773-778 .

A comparative Study of the effect of Vitamin E and Zinc sulfate on Some Physiological and biochemical Parameters in the albino Rabbits males - orally vaccinated with Tramadol

Muneef Saab Ahmed Sachit Aljanabi

Dept. of Biology , College of Education for Pure Sciences , Tikrit University , Tikrit , Iraq

Abstract:

This research aims at investigating the therapeutic effect of Vitamin E and Zinc sulfate on some physiological and biochemical parameters in the albino rabbits males orally vaccinated with Tramadol (75 mg/kg). After being vaccinated, the rabbits were anesthetized and dissected to take autopsies from their livers and kidneys. Samples of blood were taken and serum was ready for the physiological and biochemical tests. The results how that Tramadol has obvious negative effects on the rabbits. That is, the concentrations of the protein for the total albumin have decreased ($p \leq 0.01$), whereas the concentrations of the Cryglobulinemia increased 9in the rabbits vaccinated with Tramadol) compared with the control group. As for those vaccinated with only vitamin E and Zinc sulfate, the study shows that there is an increase in the protein concentration for the albumin, whereas Urea and Uric Acid in those vaccinated with Tramadol very high ($p \leq 0.01$), unlike those vaccinated with only vitamin E and Zinc sulfate in comparison with the controlling group. As for the liver enzymes (ALP, ALT, AST), their effectiveness has increased significantly in the serum of those vaccinated with Tramado to those vaccinated with only vitamin E and Zinc sulfate. The lipid profile was negatively affected in the rabbits vaccinated with Tramadol, that is, it is increased significantly ($p \leq 0.01$), except the lipid proteins of high density (HDL-C) in comparison with the controlling group. It has been noticed that sex hormones in the serum of those vaccinated with Tramadol ($p \leq 0.01$), in comparison with the controlling group, unlike those vaccinated with only vitamin E and Zinc sulfate, that is, they increased significantly in the serum in comparison with the controlling group.