



الجمهورية العربية السورية
جامعة حماة
كلية الطب البيطري
قسم التشريح المرضي

**تأثير الأستيل سيستئين في الوقاية من التغيرات التشريحية المرضية الناجمة عن
استخدام الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري**

رسالة أُعدت لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية

اختصاص التشريح المرضي

لطالبة الدراسات العليا

فيحاء هشام الصبّاغ

بإشراف:

د. طلة قنبر

(مشرفاً مشاركاً)

د. واصف الوستوف

(مشرفاً علمياً)

2025م - 1447هـ

فهرس المحتويات		
الصفحة	الموضوع	الفصل
1	المقدمة وأهداف البحث	الفصل الأول
2	المقدمة	1,1
3	أهمية البحث	1,2
3	أهداف البحث	1,3
4	الدراسة المرجعية	الفصل الثاني
5	القداد	2,1
5	الكبد	2,2
7	الكلى	2,3
8	الباراسيتامول	2,4
8	الحرائكية الدوائية للباراسيتامول	2,4,1
10	التأثيرات النسيجية للباراسيتامول على أنسجة الكبد والكلى	2,4,1
14	ديكلوفيناك الصوديوم	2,5
14	الحرائكية الدوائية لديكلوفيناك الصوديوم	2.5.1
16	التأثيرات الدوائية لديكلوفيناك الصوديوم على أنسجة الكبد والكلى	2.5.2
19	N-أستيل سيستئين	2,6
20	الدراسة النسيجية للأستيل سيستئين على أنسجة الكبد والكلى	2.6.1
23	المواد وطرائق العمل	الفصل الثالث
24	حيوانات التجربة	3,1
24	المواد المستخدمة في التجربة	3,2
26	تصميم التجربة	3,3
29	دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسيجية في الكبد والكلى	3,4
30	تحضير المقاطع النسيجية	3,5
31	النتائج	الفصل الرابع
32	الأعراض المرضية الظاهرة على القداد قبل الذبح	4,1

33	التغيرات التشريحية المرضية العيانية في الكبد والكلى	4,2
38	التغيرات التشريحية المرضية المجهرية	4,3
38	التغيرات التشريحية المرضية المجهرية في الكبد	4.3.1
39	نتائج الصباغة بطريقة فان غيزون	4.3.2
44	التغيرات التشريحية المرضية المجهرية في الكلى	4.3.3
45	نتائج الصباغة بطريقة فان غيزون	4.3.4
50	المناقشة	الفصل الخامس
51	المناقشة	5
51	الأعراض المرضية الظاهرة (قبل الذبح)	5,1
52	التغيرات التشريحية المرضية	5,2
52	الكبد	5.2.1
55	الكلى	5.2.2
59	الإستنتاجات	الفصل السادس
60	الإستنتاجات	6
61	التوصيات	الفصل السابع
62	التوصيات	7
63	المراجع	الفصل الثامن
64	المراجع	8

قائمة الجداول والصور والأشكال		
الرقم	الموضوع	الصفحة
1	آليات السمية الكبدية والكلوية للباراسيتامول	13
2	المواد المستخدمة في التجربة (الباراسيتامول - ديكلوفيناك الصوديوم)	24
3	المواد المستخدمة (داي إيثيل إيتير - الأستيل سيستئين)	25
4	حقن جرعات الأدوية	27
5	تقسيم مجموعات التجربة والجرعات المستخدمة في كل منها	28
6	عملية تشريح حيوانات التجربة وجمع العينات	29
7	عينات الكبد والكلى المثبتة في الفورمالين	29
8	عملية تقطيع العينات	30
9	الشرائح النسيجية المصبوغة بـ VG H&E	30
10	الإسهال الشديد والهزال عند حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الخامس عشر من إعطاء الباراسيتامول	33
11	خمول حيوانات المجموعة السادسة بعد خمس أيام من إعطاء ديكلوفيناك الصوديوم	33
12	نفوق أحد حيوانات المجموعة السادسة في اليوم الثامن من بداية التجربة	33
13	المظهر الطبيعي في كبد وكلى مجموعة الشاهد	35
14	اللون الأحمر الداكن في الكبد والكلى المحتقنة عند حيوانات المجموعة الرابعة بعد 14 يوم من بداية التجربة	35
15	مناطق في كبد المجموعة السادسة بعد خمس أيام من بداية التجربة بلون باهت ومناطق بلون داكن إضافةً إلى الشكل والحجم واللون الطبيعي للكلى	35
16	لون وشكل الكبد والكلى الطبيعي وعدم وجود تغيرات مرضية عند حيوانات المجموعة العاشرة بعد خمس أيام من بداية التجربة	36
17	مناطق في الكبد بلون باهت ومنطقة احتقان لدى المجموعة الثالثة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	36
18	مناطق بلون باهت في الكبد ومناطق داكنة إضافةً إلى تضخم الكلى لدى حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	36
19	مناطق بلون باهت ومناطق محتقنة عند حيوانات المجموعة السادسة في اليوم الثامن من بداية التجربة	37

40	مقطع نسيجي في كبد مجموعة الشاهد	20
40	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية	21
41	مقطع نسيجي في الكبد عند حيوانات المجموعة الثالثة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	22
41	مقطع نسيجي في كبد حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	23
41	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الخامسة في اليوم الخامس من الحقن	24
42	مقطع في نسيج الكبد عند حيوانات المجموعة الثامنة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	25
42	صورة مجهرية لنسيج الكبد لدى قداد المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	26
43	مقطع نسيجي في الكبد عند حيوانات المجموعة السادسة في اليوم الثامن من بداية التجربة	27
43	مقطع في نسيج الكبد في المجموعة السابعة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	28
43	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثامنة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	29
45	مقطع نسيجي في كلى مجموعة الشاهد	30
46	مقطع نسيجي في كلى المجموعة الثانية	31
46	مقطع نسيجي في كلى المجموعة الثالثة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	32
46	مقطع نسيجي في كلى حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	33
47	مقطع نسيجي في كلى المجموعة الخامسة في اليوم الخامس من الحقن	34
47	مقطع نسيجي في كلى المجموعة السادسة في اليوم الخامس من الحقن	35
47	مقطع نسيجي في كلى حيوانات المجموعة الثامنة في اليوم الرابع عشر من بداية التجربة	36
47	مقطع نسيجي في كلى المجموعة الثالثة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	37

48	مقطع نسيجي في كلى المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	38
48	صورة مجهرية لنسيج الكلى لدى قداد المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر من بداية التجربة	39
49	مقطع نسيجي في كلى المجموعة السادسة في اليوم الثامن من بداية التجربة	40
49	مقطع نسيجي في كلى المجموعة العاشرة في اليوم الثامن من بداية التجربة	41

قائمة الإختصارات العلمية		
الإختصار	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	الأدوية المضادة للإلتهاب غير الستيروئيدية
ALT	Alanine Aminotransferase	أنزيم الألانين أمينوترانسفيراز
AST	Aspartate Aminotransferase	أنزيم الأسبارتات أمينوترانسفيراز
ALP	Alkaline Phosphatase	الفوسفاتاز القلوي
LCAT	Lecithin Cholesterol Acyltransferase	ليسيثين - كوليسترول أسيل ترانسفيراز
PCM	Paracetamol	الباراسيتامول
PG	Prostaglandin	البروستاغلاندين
GSH	Glutathione	الغلوتاثيون
NAPQI	N-Acetyl-p-benzoquinone imine	N-أسيتيل بارا بينزوكينون ايمين
ROS	Reactive Oxygen Species	مركبات الأوكسجين التفاعلية
DFS	Diclofenac sodium	ديكلوفيناك الصوديوم
ATP	Adenosine Triphosphate	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate – Reduced form	نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات
GFR	Glomerular Filtration Rate	معدل الرشح الكبيبي
NAC	N-acetylcysteine	N-أسيتيل سيستئين
TNF	Tumor Necrosis Factor	عامل نخر الورم
LPS	Lipopolysaccharide	السكريات الدهنية البكتيرية
H&E	Hematoxylin and Eosin stain	صبغة الهيماتوكسيلين-إيوزين
VG	Van Gieson stain	صبغة فان غيزون

ملخص البَحْث

Abstract

الملخص باللغة العربية:

يهدف هذا البحث إلى تقييم التأثيرات التشريحية المرضية لكل من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم على الكبد والكلى لدى القداد السوري ودراسة الدور الوقائي للأستيل سيستئين عند المشاركة الدوائية.

شملت الدراسة خمسين حيواناً من ذكور القداد السوري بعمر شهرين وبوزن (65-75) غ، جرى توزيعها إلى عشر مجموعات تجريبية (5 حيوانات لكل مجموعة)، كما يلي:

• المجموعة الأولى (الشاهد): لم تتلقَ أي معالجة دوائية، وُجمعت منها العينات في اليومين الثامن والرابع عشر من بداية التجربة.

- المجموعة الثانية: أعطيت الأستيل سيستئين بجرعة (450 مغ/كغ) فموياً لمدة 14 يوماً.
- المجموعة الثالثة: أعطيت الباراسيتامول بجرعة علاجية (175 مغ/كغ) فموياً لمدة 14 يوماً.
- المجموعة الرابعة: أعطيت الباراسيتامول بجرعة مضاعفة (350 مغ/كغ) فموياً لمدة 14 يوماً.
- المجموعة الخامسة: أعطيت ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة (50 مغ/كغ) عضلياً لمدة 8 أيام.
- المجموعة السادسة: أعطيت ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة (95 مغ/كغ) عضلياً لمدة 8 أيام.
- المجموعة السابعة: أعطيت الأستيل سيستئين (450 مغ/كغ) فموياً تلاه بعد نصف ساعة إعطاء الباراسيتامول بجرعته العلاجية (175 مغ/كغ) لمدة 14 يوماً.
- المجموعة الثامنة: أعطيت الأستيل سيستئين (450 مغ/كغ) فموياً تلاه إعطاء الباراسيتامول بجرعته المضاعفة (350 مغ/كغ) لمدة 14 يوماً.

• المجموعة التاسعة: أعطيت الأستيل سيستئين فموياً (450 مغ/كغ) تلاه ديكلوفيناك (50 مغ/كغ) عضلياً لمدة 8 أيام.

• المجموعة العاشرة: أعطيت الأستيل سيستئين فموياً (450 مغ/كغ) تلاه ديكلوفيناك (95 مغ/كغ) عضلياً لمدة 8 أيام.

وُجمعت العينات من مجموعات الديكلوفيناك في اليوم الخامس ثم تمت مضاعفة الجرعة وجمع العينات مرة أخرى في اليوم الثامن، بينما وُجمعت العينات من مجموعات الباراسيتامول والأستيل

سيستئين عند نهاية اليوم الرابع عشر ثم تم مضاعفة جرعات الباراسيتامول وجمعت عينات إضافية في اليوم السادس عشر.

أظهرت الأعراض الإكلينيكية خمولاً وفقدان شهية تفاقماً بعد مضاعفة الجرعات مع تسجيل نفوق في المجموعتين الرابعة والسادسة، وعلى صعيد التغيرات العيانية سُجّل احتقان وتضخم في الكبد والكلى لدى مجموعات الباراسيتامول والديكلوفيناك بوضوح أكبر في الجرعات المضاعفة، أما الدراسة المجهرية فقد بيّنت وجود تنكس مائي ونخر بدرجات متفاوتة في الخلايا الكبدية والكيبيات والنببيات الكلوية لدى المجموعتين الرابعة والسادسة، في حين بدت الأعضاء لدى المجموعة الثانية ومجموعات المشاركة العلاجية (السابعة والثامنة والتاسعة والعاشر) أكثر قرباً للسلامة النسيجية. تُشير نتائج البحث إلى فعالية الأستيل سيستئين في الحد من الأذيات النسيجية الناجمة عن السمية الدوائية لكل من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم مما يعزز دوره كعامل وقائي محتمل في حالات السمية الدوائية.

الكلمات المفتاحية: الباراسيتامول - ديكلوفيناك الصوديوم - الأستيل سيستئين - الكبد - الكلى - التغيرات التشريحية المرضية - القداد.

الفصل الأول

المقدمة وأهداف البحث

Introduction and Objectives of
Research

1.1 المقدمة Introduction:

يُعد الباراسيتامول من الأدوية واسعة الاستخدام لتسكين الألم وخفض الحرارة، يتميز بأنه آمن عند استخدامه بجرعات علاجية؛ إلا أن الجرعات الزائدة قد تؤدي إلى سمية خلوية (Prescott, 2000)، أما ديكلوفيناك الصوديوم فهو مضاد التهاب غير استيرويدي Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)، يُستخدم في تخفيف الألم والالتهاب كما في التهاب المفاصل إلا أن استخدامه المديد أو بجرعات مرتفعة قد يسبب أضراراً على الكبد والكلية إضافةً إلى مخاطر هضمية وقلبية وعائية (Hinze & Brune, 2002).

يُعد الكبد العضو الأساسي لاستقلاب الأدوية، ما يجعله أكثر عرضة للتأثيرات السمية الناتجة عن الجرعات العالية (Sachan & Singh, 2018) وهو أكبر أعضاء الجسم عند القداد، يشكل نحو 6% من وزن الجسم وتتمثل وظائفه في إزالة السموم وإنتاج الصفراء وتصنيع بروتينات الدم والكوليسترول والمساهمة في تنظيم مستويات الجلوكوز واليوريا والأحماض الأمينية وعوامل التخثر (Vdoviakova et al., 2016).

تُصنّف السمية الكبدية إلى نمطين رئيسيين لكل منهما آلية مختلفة في الإصابة:

السمية الخلوية (Hepatotoxicity) الناتجة عن أذية الخلايا الكبدية (Hepatocellular Injury)، وتتميز بارتفاع الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Alanine (ALT) و الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأسبارتات Aspartate (AST) Aminotransferase (Musana et al., 2004)، والسمية الصفراوية (Cholestatic Injury) الناتجة عن ركود الصفراء أو انسداد في القنوات الصفراوية وتُرافقها زيادة في مستوى أنزيم الفوسفاتاز القلوي (ALP) Alkaline Phosphatase (Singh et al., 2011)، وتُعزى هذه التبدلات غالباً إلى الإجهاد التأكسدي (Flora et al., 2013).

من جهة أخرى، تُعد الكلية عضواً رئيسياً في إطراح السموم وتنظيم التوازن البيولوجي (Stevens et al., 2006)، وتُعتبر من الأعضاء التي تتأثر بالتسمم الدوائي إذ يؤدي تعرضها لمواد سامة إلى تدهور في وظائفها نتيجة التهابات في الكبيبات والأنابيب القريبة وتلف في المنطقة الخلوية المحيطة (Galley, 2000; Perazella, 2005)، وتُسبب السمية الكلوية غالباً نتيجة لتأذي الميتوكوندريا وزيادة الإجهاد التأكسدي (Markowitz & Perazella, 2005).

وبالنظر إلى السمية الكبدية والكلوية الناتجة عن الجرعات العالية من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم ظهرت الحاجة لإيجاد وسائل وقائية من هذه التأثيرات السمية، ومن هنا جاء اختيار الأستيل سيستئين لما له من خصائص مضادة للأكسدة ودور في تثبيط إطلاق السيتوكينات الالتهابية، بالإضافة إلى دوره في معالجة حالات مرضية متعددة مثل التسمم بالباراسيتامول والتسمم القلبي الناتج عن الدوكسوروبيسين وإصابات القلب الناتجة عن نقص التروية ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والتهاب الشعب الهوائية (Samuni *et al.*, 2013).

وقد تم استخدام القِداد السوري كنموذج حيواني مناسب نظراً لصغر حجمه وخصائصه الفيزيولوجية الملائمة للتجريب (Valentine *et al.*, 2012).

1.2 أهمية البحث:

هناك زيادة كبيرة في استعمال عقاري الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم كدواء مسكن للألام عند الحيوانات، وعلى الرغم من وجود دراسات تطرقت لتأثير الباراسيتامول والديكلوفيناك كلٍ منهما على حدة على أنسجة الكبد والكلى إلا أن التأثير الوقائي للأستيل سيستئين ضد سمية كل منهما قليلة ولذلك أُجريت هذه الدراسة.

1.3 أهداف البحث:

1. دراسة تأثير الجرعات الزائدة من الباراسيتامول على التغيرات التشريحية الكبدية والكلوية لدى القداد السوري.
2. دراسة تأثير الجرعات الزائدة من ديكلوفيناك الصوديوم على التغيرات التشريحية الكبدية والكلوية لدى القداد السوري.
3. دراسة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على التغيرات التشريحية في الكبد والكلى عند استخدام جرعات زائدة من الباراسيتامول لدى القداد السوري.
4. دراسة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على التغيرات التشريحية في الكبد والكلى عند استخدام جرعات زائدة من ديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري.

الفصل الثَّاني
الدراسة المرجعيَّة
Literature Review

2 الدراسة المرجعية Literature Review:

2.1 القداد:

يُعد القَدَاد من القوارض الصغيرة الأكثر استخداماً كنموذج حيواني في الأبحاث الطبية، وذلك بفضل صفاته الفيزيولوجية والسلوكية المميزة، ينتمي إلى عائلة القوارض Cricetidae، ويتميز بوجود جيوب خديّة واسعة تُستخدم لتخزين ونقل الطعام، بالإضافة إلى ذيل قصير وفراء حريري ناعم قد يظهر بألوان متعددة، توجد أنواع عديدة من القَدَاد إلا أن النوع الأكثر شيوعاً في الاستخدامات البحثية هو القداد السوري الذهبي (Mesocricetus auratus)، والذي يُعد الأكبر حجماً مقارنةً بباقي الأنواع، إذ يبلغ متوسط وزنه حوالي 120 غرام (Heatley & Harris, 2009).

يُعد شمال غرب سوريا الموطن الأصلي للقداد السوري حيث ينتشر في المناطق شبه الجافة، إحدى خصائصه الفيزيولوجية اللافتة أن بول القداد يتميز برائحة نفّاذة قوية ناتجة عن تركيز المواد النيتروجينية، يتمتع هذا النوع بمزاجه الهادئ إضافة إلى سرعة نموه وتكاثره، ونظراً لهذه الخصائص، يُعد القداد السوري Mesocricetus auratus النوع النموذجي (model species) ضمن رتبة القوارض الصغيرة في الأبحاث الطبية ويُستخدم بشكل واسع في التجارب المخبرية المرتبطة بوظائف الأعضاء وعلم الأدوية والأمراض المزمنة والوراثية (Miedel & Hankenson, 2015)، ويعتبر نموذجاً مخبرياً شائع الاستخدام في الدراسات الالتهابية والسمية نظراً لتشابه استجابته المناعية مع الثدييات الأخرى.

2.2 الكبد liver:

يُعد الكبد عضواً غذياً رئيسياً يُسهم بشكل فعّال في استتباب الوسط الداخلي للجسم (Ozougwu, 2017) ويقع في الجانب الأيمن من تجويف البطن أسفل الحجاب الحاجز مباشرة (Scanlon & Sandres, 2018)، يقوم بالعديد من الوظائف الحيوية من أبرزها تخزين الغليكوجين وتحليله عند الحاجة وتحويله إلى غلوكوز، بالإضافة إلى استقلاب البروتينات وتخليق عدد من البروتينات الأساسية مثل الألبومين كما يُنتج عوامل التخثر التي تُعد من أهم البروتينات الكبدية، ومنها الفيبرينوجين (العامل الأول) والبروثرومبين (العامل الثاني) إضافةً إلى العوامل المثبطة للتخثر والعوامل الحالة للفيرين، يُنتج الكبد أيضاً مجموعة من بروتينات الطور الحاد مثل

السيروبلازمين والهابتوغلوبين والتي ترتفع مستوياتها في الدم عند وجود أمراض جهازية كالأورام الخبيثة، كما يُنتج إنزيم Lecithin Cholesterol Acyltransferase (LCAT) الذي يُحوّل الكوليسترول إلى كوليسترول إستر مما يساعد في تنظيم مستويات الكوليسترول في الدم، وتُعد إزالة السموم من الوظائف المحورية للكبد؛ حيث يتعامل مع المواد السامة عبر إنزيمات تقوم بتعديل بنيتها الكيميائية من خلال أكسدها، إرجاعها أو تمثيلها ما يؤدي إلى إبطال سميتها أو بتحويلها من مواد منحلة بالدم إلى مواد منحلة بالماء عبر الاقتران مع أحماض عضوية أو معدنية مثل الغليسين (Glycine) مما يُسهّل طرحها عبر البول أو الصفراء (Ozougwu, 2017).

أظهرت الدراسات النسيجية المقارنة وجود تشابهات تركيبية واضحة للكبد بين معظم الحيوانات (Elias, 1955)، حيث يتركب الكبد تشريحياً من أربعة فصوص وهي الفص الأيمن، الفص الأيسر، الفص المذنب والفص المربّع وتُفصل هذه الفصوص بواسطة أربطة رئيسية كالرباط المدور، الرباط الوريدي والرباط المنجلي (Ibrahim, 2020) وتتكون هذه الفصوص من وحدات صغيرة تُدعى الفُصيصات وهي الوحدات الوظيفية الأساسية للكبد وتحتوي على صفائح أو أشرطة من الخلايا الكبدية (Huang et al., 2022).

يوجد في مركز كل فصيص الوريد المركزي وفي الزوايا يوجد ما يُعرف بـ المسافات البابية وعددها بين 3-6، وتحتوي كل واحدة منها على فرع من الوريد البابي وفرع من الشريان الكبدي وقناة صفراوية مبطنة بظهارة مكعبة بسيطة، ويحتوي الكبد أيضاً على خلايا تابعة لنظام وحيدات النواة البلعمية تدعى خلايا كوبفر (Kupffer cells) والتي تعمل على تحلّل كريات الدم الحمراء القديمة؛ تدخل الأوعية الدموية والأعصاب إلى الكبد من خلال الشقّ البابي (Yuong et al., 2013)، إذ ينقل الوريد البابي الدم المحمّل بالمواد الغذائية من المعدة، البنكرياس، الطحال والأمعاء بينما يدخل الشريان الكبدي محملاً بالدم الشرياني المؤكسج وتتجمّع الأوردة المركزية للفصيصات لتشكل الأوردة الكبدية التي تُفرغ محتواها في الوريد الأجوف السفلي (Scanlon & Sandres, 2018).

كشفت الدراسات أن الخلايا الكبدية عند القوارض تتميز بأنها أصغر حجماً مقارنةً بالإنسان وبقية الثدييات والإنسان وتبلغ مدة حياتها نحو 150 يوماً، ويحوي نسيج الكبد على ما يُعرف بـ الخلايا

النجمية (Ito cells) والتي تُشكّل حوالي 15% من إجمالي خلايا الكبد، وتلعب دوراً هاماً في تخزين الدهون وفيتامين A، كما تساهم في تحفيز إنتاج الكولاجين في حالات التليف الكبدي (Yamamoto & Ogawa, 1983).

وقد أظهرت إحدى الدراسات أن حوالي 35% من الخلايا الكبدية لدى القداد تحتوي على نواتين وأن التنظيم الخلوي لكبد القداد يُشبه إلى حدٍ كبير التنظيم الموجود لدى أنواع الثدييات الأخرى (Baratt et al., 2009).

2.3 الكلى kidney:

تُعدّ الكلية عضواً مزدوج الوظيفة؛ إذ تقوم بدور إفرازي عبر إنتاج البول وتُصنّف في الوقت ذاته ضمن الأعضاء الإفراغية لكونها تطرح الفضلات خارج الجسم، تقع الكليتان في التجويف البطني على جانبي العمود الفقري تحديداً أسفل الحجاب الحاجز، تحصل الكلية على نحو 25% من النتاج القلبي وهي نسبة مرتفعة تعكس أهميتها الحيوية في تصفية الدم؛ إذ يُوزّع هذا التدفق الدموي بشكل غير متساوٍ بين منطقتي الكلية، حيث تستقبل القشرة الكلوية ما يقارب 85% من الدم الكلوي بينما يُخصّص 15% فقط للّب الكلوي (Radi, 2019).

يُعد النفرون الوحدة الوظيفية الأساسية في الكلية، الذي يتكوّن من الكبيبة الكلوية والأنبوب الكلوي بأنواعه، حيث يتم في داخله تنفيذ العمليات الأساسية الثلاث وهي الترشيح الكبيبي، إعادة الامتصاص والإفراز الأنبوبي، حيث يرشح الدم في الكبيبة الكلوية وتنتقل المواد المرشحة إلى النبيب الكلوي لتخضع لإعادة الامتصاص الانتقائي والإفراز ومن ثم يتم تجميع البول في الأنابيب الجامعة لينتقل إلى حوض الكلية ومنه إلى الحالب فالمثانة البولية (Kramer, 2019).

تُسهّم الكليتان في الحفاظ على الإستتباب الداخلي للجسم من خلال تنظيم حجم وتركيب سوائل الجسم واستخلاص الماء والأملاح الزائدة، بالإضافة إلى نواتج استقلاب البروتينات كالفضلات النيتروجينية (اليوريا والكرياتينين) من مجرى الدم، كما تحافظ على التوازن الشاردي وتُفرز العديد من الهرمونات مثل الإريثروبويتين والرئينين، مما يجعلها أعضاء أساسية لاستمرار الحياة (Chamanza et al., 2019).

ومن الجدير بالذكر أن عدد النفرونات يختلف بين الأنواع؛ فعلى سبيل المثال تحتوي كلى الفئران على نحو 20,000 نفرون فقط وهو عدد قليل نسبياً بالمقارنة مع باقي الثدييات والإنسان مما ينعكس على انخفاض معدل الترشيح الكبيبي لديها، كما تقتصر الفئران إلى وجود حلقات هينلي الطويلة، وهي البنى المسؤولة عن تركيز البول مما يُقيد من قدرتها على حفظ الماء ويجعل بولها أقل تركيزاً، في المقابل؛ تحتوي كل كلية عند الإنسان على حوالي 1 إلى 1.5 مليون نفرون وهي مجهزة بحلقات هينلي طويلة تسهم في إعادة امتصاص فعالة للماء والأملاح وتسمح بإنتاج بول عالي التركيز عند الحاجة، هذا التكوين يُمكن الكلية من تنقية الدم بكفاءة عالية وضبط التوازنات الفسيولوجية الدقيقة في الجسم (Kramer, 2019).

2.4 الباراسيتامول (PCM):

يُعتبر عقار الباراسيتامول (الأسيتامينوفين) (N-Acetyl-4-aminophenol) دواء مسكّن ألم بسيط وخافض للحرارة شائع الاستخدام جداً في العديد من دول العالم، يستخدم عادةً للتخلص من الحمى وبعض الآلام مثل أوجاع العضلات (Soliman *et al.*, 2014)، تم تصنيع الباراسيتامول لأول مرة عام 1878 بواسطة مورس (Sharma & Mehto, 2014).

الباراسيتامول كيميائياً هو أحد الفينولات، يعمل كمثبط لوظيفة البيروكسيدياز في Cyclooxygenas، وأثبتت الدراسات الحديثة أن الباراسيتامول يقوم بتثبيط تصنيع (COX-3) في الجهاز العصبي المركزي وبالتالي يمنع تكوين البروستاغلاندينات (PG) التي ترتبط بالألم والحمى ولديه تأثير ضعيف على (COX-1,2) في الأنسجة المحيطة (Ayoub & Botting, 2021).

إنّ استخدام هذا الدواء غير مؤذي نسبياً بالجرعات العلاجية، إلا أن المخاوف منه تتزايد عند استهلاكه بجرعات مفرطة (Hawton *et al.*, 2004).

العضو المتضرر الأول من الباراسيتامول هو الكبد، إلا أنّ هناك دراسات تشير إلى إصابة الكلى فبعض التقارير تشير إلى أنّ تليّف الكبد غالباً ما يسبق تليّف الكلى (Blantz, 1996).

2.4.1 الحرائكية الدوائية للباراسيتامول:

بعد تناول جرعة فموية من الباراسيتامول تُمتص بسرعة من الجهاز الهضمي بسبب ضعف حموضته وقابليته للذوبان في الدهون وذلك في مدة تتراوح بين 30 دقيقة إلى ساعتين تقريباً مما

يجعله سريع المفعول في حالات الألم والحمى ثم يتم توزيعه بشكل واسع في أنسجة الجسم بما في ذلك الكبد والكلى، بعد ذلك يتم استقلاب جزء كبير منه في الكبد إلى مستقلبات الغلوكورونيك الكبريتية وذلك من خلال اتحاد كمية تتراوح بين (50-60%) مع حمض الغلوكورونيك glucuronidation وحوالي 30% مع الكبريتات والتي تُعتبر مركبات غير سامة، أما اطراحه فحوالي 90% من الباراسيتامول يتم التخلص منها في البول و10% يطرح في الصفراء (McGill & Jaeschke, 2013).

وتعد هذه المسارات الإستقلابية مشتركة بين الإنسان والقطاد حيث يظهر الباراسيتامول نمط امتصاص وتوزيع واستقلاب كبدي متقارب في كلا النموذجين مع وجود فروق كمية في نسب مسارات الإقتران، إذ يظهر القداد السوري اعتماداً نسبياً أعلى على مسار الكبريتات مقارنةً بالغلوكورونيد إضافةً إلى سرعة استنزاف مخازن الغلوتاثيون عند التعرض لجرعات مرتفعة (Fitzhugh & Nelson, 1976)، في الجرعات العالية ينتج المستقلب السام N-Acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) عبر إنزيمات CYP450، حيث يتم تحويل 5-10% فقط من جرعة الباراسيتامول إلى NAPQI ويُزال في الحالة الطبيعية بواسطة الغلوتاثيون (GSH) Glutathione ويطرح عبر الكلى، إلا أنه في حالات الجرعة الزائدة يتم استنفاد احتياط الكبريتات والغلوتاثيون مما يؤدي إلى تراكم NAPQI وتكوين مركبات الأوكسجين التفاعلية (ROS) Reactive Oxygen Species والجذور الحرة الأخرى، يهاجم المركب المتراكم الخلايا الكبدية مسبباً تلفاً مباشراً في الغشاء الخلوي (أكسدة البروتينات والدهون)، مما يؤدي إلى تلف واسع النطاق للنسيج الكبدي وحدوث النخر (Ramachandran *et al.*, 2024).
necrosis

يُساهم الإجهاد التأكسدي الذي يسببه NAPQI في تحفيز استجابة التهابية داخل النسيج الكلوي، مما يؤدي إلى تدهور وظائف الكلى (ahmad *et al.*, 2012; Isik *et al.*, 2006) مما يؤدي إلى نخر الخلايا الظهارية للأنايب الكلوية والفشل الكلوي الحاد في الإنسان والحيوان (Eguia & Materson, 1997; Moller-Hartmann & Siegers, 1991) (الشكل 1).

تم تقييم الحركية الدوائية للباراسيتامول عند العديد من الحيوانات فبعد إعطائه عن طريق الفم كان التوافر الحيوي 42.2% و 39.0% و 44.5% و 75.5% و 91.0% في الدجاج والديك الرومي

والكلاب والخنزير والخيول على التوالي ويتميز الباراسيتامول عند الخنازير والخيول بمرحلة توزيع سريعة تليها مرحلة إزالة بطيئة بينما عند بقية الحيوانات فالإزالة أبطأ وفي الديوك الرومية لوحظت مرحلة امتصاص طويلة بعد تناوله عن طريق الفم (Neirinckx *et al.*, 2010)، أما التوافر الحيوي للباراسيتامول عند الماعز بعد إعطائه عن طريق الوريد أو الفم كان منخفضاً جداً (16%) وكان نصف العمر الحيوي قصير بشكل غير متوقع 3.35 ساعة (Elbadawy *et al.*, 2015).

2.4.2 التأثيرات النسيجية للباراسيتامول على أنسجة الكبد والكلى:

تُعد السمية الكبدية الناتجة عن الجرعات الزائدة من الباراسيتامول مشكلة صحية عالمية، إذ تسبب خللاً في عملية الاستقلاب، يتحول إلى توليد الجذور الحرة وحدوث الإجهاد التأكسدي ما يؤدي بدوره إلى خلل وظيفي في الأعضاء (Yoon *et al.*, 2016; Upadhyay *et al.*, 2008).

أما بالنسبة للتأثيرات الكلوية فتنتج في الأساس عن تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية الكلوية وانخفاض معدل تدفق الدم الكلوي وبالتالي نقص معدل الترشيح الكبيبي (Whelton *et al.*, 2003).

وقد تناولت العديد من الدراسات السابقة تأثير الباراسيتامول السمي على الكبد والكلى، أولها كانت دراسة عولج فيها ثلاثون قِداد بالباراسيتامول بجرعات 100 و 200 و 400 و 800 مغ/كغ من وزن الجسم كل يومين ولمدة شهرين، أظهرت النتائج وجود تورم خلوي واحتقان أشباه الجيوب الكبدية ونخر في خلايا الكبد، وتحديداً في المجموعة التي تلقت أعلى جرعة من الباراسيتامول، أظهرت الكلى ضرراً طفيفاً، بينما لم يُلاحظ أي ضرر في الأمعاء الدقيقة في جميع الجرعات (Cuisia, 1999).

وتم دراسة تأثير الصيام على قابلية التسمم الكبدية الناجم عن الأسيتامينوفين لدى ذكور القداد السوري الذهبي، لوحظ أن نخر الكبد الناجم عن الأسيتامينوفين قد ازداد نتيجة الصيام، كما اتضح ارتفاع معنوي في نشاط ناقلة الأمين في المصل (SGOT) وأشارت دراسات الحركة الدوائية إلى انخفاض معدل الطرح الكلي للأسيتامينوفين في الحيوانات الصائمة (Miller *et al.*, 1986).

وفي تجربة أخرى على الفئران، تم تقسيم 24 فأراً إلى أربع مجموعات، تلقت ثلاث مجموعات منها جرعات متزايدة (250، 500، 1000 مغ/كغ/يوم) لمدة 3 أشهر في حين بقيت مجموعة واحدة كمجموعة شاهد، أظهرت الجرعات العالية احتقاناً شديداً ونخراً كبدياً وتليف Fibrosis، في حين كانت التغيرات أخف في الجرعات المنخفضة (Majeed *et al.*, 2013).

كذلك؛ في تجربة أخرى تم فيها حقن الفئران داخل الصفاق بجرعة 0.5 مغ/كغ من الباراسيتامول لمدة 30 يوماً، ظهرت علامات تليف كبدي وتسلسل التهابي لمفاوي ونخر خلوي واضح (Abdullah *et al.*, 2017).

ووفقاً لدراسة أخرى، أدى إعطاء 350 مغ من الباراسيتامول داخل الصفاق لدى الفئران إلى حدوث نخر واضح في الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (Peterson *et al.*, 1983).

وفي دراسة أجريت على 18 جرذاً أبيض تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات، الأولى كانت مجموعة شاهد وتلقت المجموعتين الثانية والثالثة جرعتين مختلفتين من الباراسيتامول (175 و550 مغ/كغ/يوم) داخل الصفاق لمدة 14 يوماً، لوحظ ارتفاع في اليوريا والكرياتينين وتغيرات نسيجية كلوية شديدة كالنخر شملت الكبيبات والنبيبات في المجموعة الثالثة (Roy *et al.*, 2015).

وفي دراسة حديثة، تم تقسيم 60 فأراً إلى 6 مجموعات تلقت جرعات فموية مختلفة من الباراسيتامول (150 - 200 - 300 - 500 - 700 مغ/كغ)، الأولى كانت مجموعة الشاهد، أظهرت الأعراض السريرية خمولاً ودماً في البول، سيلان الدمع، الهياج وانخفاض الوزن وفقدان الشهية، سُرحت الحيوانات بعد 24 ساعة ولوحظ تغيرات كبدية نسيجية واضحة كإحتقان الوريد المركزي والتنكس المائي والنخر في حين لم يُلاحظ أي تغيرات نسيجية في الكلى (Hashem *et al.*, 2023).

وفي دراسة أخرى على 14 جرذ ألبينو، تم إعطاء مجموعة منهم جرعة فموية مقدارها 2 غ/كغ من الباراسيتامول والأخرى كانت شاهد، أظهرت النتائج وجود تغيرات مرضية في قشرة الكلية وإحتقان الأوعية الدموية وتشوه في النبيبات القريبة مع علامات نخر (Aziz *et al.*, 2013).

وفي تجربة أجراها الباحث (Karthivashan *et al.*, 2016) أظهرت الفحوص النسيجية بعد إعطاء جرعة واحدة مقدارها 400 مغ/كغ من الباراسيتامول لذكور الفئران حدوث تلف في البنية النسيجية الكلوية شمل اضطراب شكل الكبيبات وارتشاح التهابي.

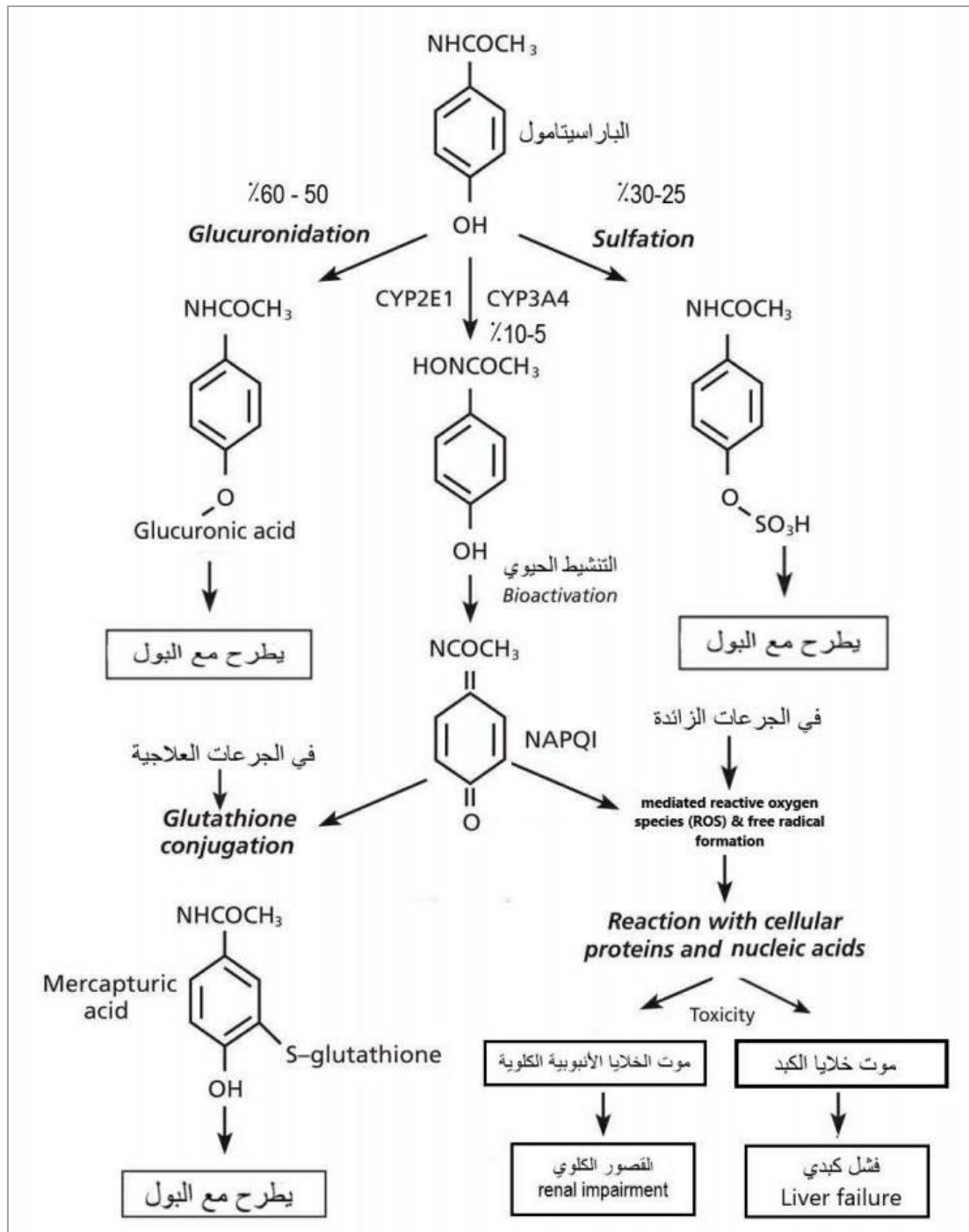
كما أظهرت دراسة على الجرذان البالغة بعد إعطائها الباراسيتامول بجرعة 800 مغ/كغ/يوم لمدة 14 يوماً وجود تغيرات نسيجية في الكبد شملت احتقان الوريد المركزي والتكس المائي والدّهني ونخر الخلايا الكبدية، إضافة إلى تغيرات نووية مثل انحلال النواة (Shahid & Subhan, 2014).

وأظهرت دراسة أخرى على الأرانب أن إعطاء جرعة فموية مقدارها 1 غ/كغ/يوم من الباراسيتامول لمدة 9 أيام سبب ارتفاعاً ملحوظاً في إنزيمات الكبد أسبارتات أمينو ترانسيفيراز (AST) ولانين ترانس أميناز (ALT) والفوسفاتيز القلوي (ALP) والبيليبروبين وانخفاضاً في الغلوتاثيون (GSH) ترافق مع نخر كبدي واضح دون تأثيرات كلوية ملحوظة (Ahmed, 2014).

بينما أظهرت دراسة أخرى باستخدام جرعة فموية واحدة مقدارها 2 غ/كغ في الأرانب ارتفاعاً كبيراً في إنزيمات الكبد ونحراً مركزياً مع تسلسل التهابي للعدلات واللمفاويات (Zira *et al.*, 2009).

وفي دراسة لاحقة، تم إعطاء الأرانب جرعة يومية مقدارها 2 غ/كغ من الباراسيتامول لمدة أسبوعين وأظهرت النتائج ارتفاعاً في اليوريا والكرياتينين في المصل مشيرة إلى تأثير كلوي واضح (Aziz *et al.*, 2019).

وفي دراسة أجريت على دجاج اللحم، قُسمت أربع وعشرون عينة إلى أربع مجموعات، تلقت ثلاث مجموعات منها جرعات فموية من الباراسيتامول (10 و 20 و 40 مغ/كغ) في حين بقيت مجموعة واحدة كمجموعة ضابطة ولم تظهر أعراض سريرية ملحوظة ولكن لوحظ في الجرعات العالية 20 و 40 مغ/كغ شحوب في الكبد، احتقان كلوي وتبقع ووذمة دماغية كما أظهرت الفحوص النسيجية وجود تكسبات كبدية ونخر بؤري مركزي وتغيرات أنبوبية كلوية شديدة وزيادة خلوية في الكبيبات (Madhuri & Bhandarkar, 2010).



(الشكل 1): آليات السمية الكلوية والكبدية للجرعات العالية من الباراسيتامول (Karthivashan et al., 2016; Ogilvie et al., 2012)

2.5 ديكلوفيناك الصوديوم (DFS) Diclofenac sodium:

يُعد ديكلوفيناك الصوديوم من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) وينتمي إلى مجموعة الأحماض الأمينية متخالفة الأريل، يُستخدم على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم لاسيما في الطب البيطري نظراً لفعالته العالية في تسكين الألم وتقليل الالتهاب (Todd & Sorkin, 1988).

من الناحية الكيميائية، يُصنّف ديكلوفيناك كمشتق من حمض الفينيل أسيتيك ويأتي تأثيره العلاجي من خلال تثبيط إنزيمات الأكسدة الحلقية (COX-1,2) Cyclooxygenases مما يؤدي إلى انخفاض تخليق البروستاغلاندينات (PGs) وهي مركبات تفرز في موقع الإصابة وتُسهم في توليد الإحساس بالألم وحدوث الالتهاب (Small, 1989).

2.5.1 الحرائكية الدوائية لديكلوفيناك الصوديوم:

يُعد ديكلوفيناك الصوديوم من الأدوية التي تُمتص بسرعة وكفاءة عالية بعد إعطائها عبر عدة طرق بما في ذلك الفم أو الحقن العضلي والوريدي، حيث يُلاحظ وصوله إلى التركيز البلازمي الأعظمي خلال فترة تتراوح بين ساعة إلى ساعتين من الإعطاء، إلا أن التوافر الحيوي الفموي للدواء يبقى منخفضاً نسبياً، ويتراوح بين 50-60% فقط نتيجة تعرضه لاستقلاب كبدي أولي عند مروره الأول عبر الكبد، يرتبط الديكلوفيناك بالبروتينات البلازمية وتحديداً بالألبومين بنسبة تتجاوز 99%، ويتم استقلابه بشكل شبه كامل في الكبد عبر إنزيمات السيتوكروم P450 لا سيما CYP3A4 و CYP2C9 لينتج عنه مجموعة من المستقلبات الهيدروكسيلية والمركبات المرتبطة بالغلوكورونيد، وعلى الرغم من أن هذه المستقلبات غير فعالة دوائياً إلا أن تراكمها أو تأخر إخراجها قد يُسهم في حدوث تأثيرات سمية على الكبد أو الكلية، وتُطرح النسبة الأكبر من مستقلبات الدواء عبر الكلية على شكل مركبات غلوكورونيدية (حوالي 65%) بينما يتم إخراج الجزء المتبقي عن طريق الصفراء والبراز ويبلغ متوسط نصف العمر الحيوي للديكلوفيناك حوالي 1-2 ساعة غير أن تأثيره الدوائي قد يمتد لفترة أطول ويُعزى ذلك إلى تراكمه في الأنسجة الملتهبة واستمرارية ارتباطه بالبروتينات في موقع التأثير (Todd & Sorkin, 1988).

تُسبب الجرعات الزائدة منه تسمماً كبدياً قد يكون مميتاً ويُعزى هذا التأثير السمي إلى تكوين مستقلبات تفاعلية في الكبد عبر إنزيمات السيتوكروم P450، مما يؤدي إلى إنتاج مركبات

تفاعلية تُعرف بإيمينات البنزوكينون (Reactive Benzoquinone Imines) والتي ترتبط مباشرة بحدوث السمية الكبدية، تشير الدراسات إلى أن الديكلوفيناك يؤثر في سلامة الغشاء الميتوكوندري ويُضعف سلسلة نقل الإلكترون، ما ينتج عنه انخفاض في إنتاج أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) Adenosine Triphosphate وتحفيز آليات موت الخلية إضافة إلى ذلك، فإن استقلاب الديكلوفيناك إلى مركبات تفاعلية يؤدي إلى استنزاف نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات (NADPH) وهو عامل مهم للحفاظ على التوازن التأكسدي داخل الخلية، إنَّ الخلل الميتوكوندري ونقص الـ NADPH يُعتبران من الآليات الرئيسة لحدوث السمية الكبدية الناتجة عن ديكلوفيناك الصوديوم (Aydin *et al.*, 2003).

من ناحية أخرى، إنَّ ديكلوفيناك الصوديوم يملك تأثيرات سامة على الكلية تتراوح من اختلال طفيف في الوظيفة إلى الفشل الكلوي (Aydin *et al.*, 2003)، وتُعزى هذه السمية إلى آلية الدواء كمثبط لإنزيمات COX، ما يؤدي إلى تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الكلوية التي تنظم التروية الدموية، فينتج عن ذلك تضيق الأوعية الكلوية وانخفاض معدل الرشح الكبيبي وجريان الدم الكلوي مما يجعل الكلية عرضة للأذية (Yasmeen *et al.*, 2007)، ويُعد الكرياتينين مؤشراً حساساً لمعدل الرشح الكبيبي لأنه يُطرح عن طريق الكلى دون أن يُعاد امتصاصه أو إفرازه أنبوبياً (Sahu *et al.*, 2009).

وقد جرى تقييم الخصائص الدوائية للديكلوفيناك في أنواع مختلفة من الحيوانات، فعند إعطائه مباشرة داخل الأمعاء في الجرذان كان الامتصاص سريعاً للغاية وبلغ تركيزه الأقصى في البلازما خلال دقيقتين فقط، أما عند إعطائه فمياً فقد لوحظت أيضاً ذروة مبكرة للتركيز ولكنها كانت أقل مقارنة بالإعطاء داخل الأمعاء، وقد بلغ التوافر الحيوي عن طريق الفم 79% بينما وصل إلى 100% عند الإعطاء داخل الأمعاء (Peris-Ribera *et al.*, 1991).

عند الأغنام، بلغ التوافر الحيوي للديكلوفيناك المُعطى عضلياً أو وريدياً نحو 100% ما يدل على أن الحقن العضلي يُنتج تركيزات في البلازما مماثلة لتلك الناتجة عن الإعطاء الوريدي، وكان نصف عمر الامتصاص النهائي 1.94 ± 2.84 ساعة و 1.60 ± 2.12 ساعة بعد الإعطاء الوريدي والعضلي على التوالي، كما أظهرت الدراسة أنه يتم التخلص من الديكلوفيناك بسرعة بعد 2-3 ساعات من إعطائه بهاتين الطريقتين (Altaher *et al.*, 2006).

أما عند الأبقار، فيتميز ديكلوفيناك الصوديوم بخصائص دوائية مهمة عند إعطائه عضلياً أو وريدياً تشمل الامتصاص السريع، الإطراح البطيء، تركيز ذروة مرتفع في البلازما وتوافر حيوي عالٍ وتُعد الجرعة الموصى بها 2.2 مغ/كغ من وزن الجسم (Yang et al., 2019).

أما عند إعطائه فمويًا للماشية، فقد بلغ نصف عمر الامتصاص 0.35 ± 1.51 ساعة وكان التوافر الحيوي 100% (Sawguchi et al., 2016).

وفي الخنازير، وُجد أن ذروة تركيز البلازما تتحقق بعد 0.35 ± 0.80 ساعة بينما بلغ نصف عمر الامتصاص 0.26 ± 0.36 ساعة مما يشير إلى أن ديكلوفيناك يتمتع بامتصاص سريع، إطراح فعال، تركيز بلازمي مرتفع وتوافر حيوي جيد (Pejicic et al., 2006).

2.5.2 التأثيرات النسيجية لديكلوفيناك الصوديوم على أنسجة الكبد والكلى:

يُعتبر ديكلوفيناك الصوديوم دواءً آمناً عند استخدامه ضمن الجرعات العلاجية، إلا أنه قد يُسبب أضراراً كبدية عند تناوله بجرعات عالية ففي دراسة أجراها الباحث (Salman et al., 2020) وزملائه لمعرفة تأثير ديكلوفيناك الصوديوم على نسيج الكلى لدى القداد، تلقت الحيوانات الديكلوفيناك بجرعة 6 ملغم / كغم من وزن الجسم ثلاث مرات في الأسبوع لمدة خمسة أسابيع، أظهرت النتائج اضطراب ملحوظ في وظائف الكلى، يتميز بزيادة كبيرة في مستويات الفوسفاتيز القلوي (ALP) والبوتاسيوم في حين انخفض تركيز الصوديوم مقارنة بمجموعة الشاهد، أظهرت التغيرات النسيجية المرضية أن ديكلوفيناك الصوديوم سبب أضراراً هيكلية كبيرة للكلى وظهرت علامات واضحة دلت على نخر خلوي حاد في الأنابيب الكلوية والكبيبات، وقد يتضح ذلك من انهيار أغشية الخلايا والحطام الخلوي الكثيف في تجويف الأنابيب والكبيبات وزيادة مساحة بومان واحتقان الدم الشديد.

وبدراسة التأثير السمي للديكلوفيناك على تطور الكلى في فترة ما بعد الولادة عند الفئران (0 - 7 أيام)، تلقت المجموعات الديكلوفيناك بجرعات 3.9-9-18 مغ/كغ على التوالي أظهر الفحص النسيجي لعينات الكلى بعد قتل جميع الحيوانات في اليوم الثامن من الحياة بعد الولادة نخر وضمور واضح في الكبيبات وارتشاح الخلايا وحيدة النواة وزيادة الأنسجة الليفية وتشوه في

الأنابيب الملتوية القريبة، أظهرت النتائج أن الديكلوفيناك يؤدي إلى آثار ضارة تعتمد على الجرعة في الكلى المعرضة لهذا الدواء بعد الولادة (Musrafa *et al.*, 2019).

وفي دراسة الباحث (Aydin *et al.*, 2003) على الجرذان تم حقن المجموعات الثلاث بجرعات 50 - 100 - 150 مغ/كغ من وزن الجسم ديكلوفيناك كل يوم ولمدة خمسة أيام، لم يلاحظ أية تغيرات مرضية في مجموعة التحكم بينما في المجموعة الأولى المعالجة بالديكلوفيناك لوحظ تغيرات تنكسية خفيفة في نسيج الكبد وأيضاً تورم غائم وتنكس مائي في الخلايا الظهارية للأنابيب الكلوية، في المجموعة الثانية المعالجة بالديكلوفيناك بجرعة 100مغ/كغ كانت التغيرات التنكسية أشد في نسيج الكبد مقارنةً بالمجموعة الأولى حيث ظهر نخر للخلايا الكبدية، وفي أنسجة الكبد والكلى للمجموعة الثالثة التي أعطيت جرعة عالية 150مغ/كغ من الديكلوفيناك كان النخر والتورم الغائم والتنكس المائي وارتشاح الخلايا للمفاوية والعدلات مع زيادة الأنسجة الليفية في الكبد والكلى مقارنةً بالمجموعة التي أعطيت جرعات منخفضة، أشارت النتائج أن الجرعة العالية من ديكلوفيناك الصوديوم تسبب تغيرات مرضية واضحة في أنسجة الكبد والكلى.

أما لدى الأرناب، فقد أظهرت دراسة قم بها الباحثان (Pourjafar & Dearakhshanfar,) (2004) حيث تم تقسيم 24 أنثى من الأرناب إلى 4 مجموعات متساوية وحُقنت عضلياً مرة واحدة يومياً لمدة 10 أيام، المجموعة الأولى (الشاهد) حُقنت بمحلول ملحي عادي فقط أما المجموعات الثانية والثالثة والرابعة فقد تلقت الدواء بجرعات 1 و1.5 و2 مغ/كغ على التوالي، في نهاية التجربة، كشفت الفحوصات المجهرية عن احتقان الكبد والكلى في المجموعتين 3 و4 في المقابل، لم تُظهر الفحوصات النسيجية المرضية أي آفات في المجموعة الأولى، بينما أظهرت التهاب الكبد للمفاوي وتغير دهني في الكبد وتليف كلوي في المجموعة الثانية، ونخر كبدي والتهاب كبدي لمفاوي وضمور كبيبات الكلى والتهاب الكلية الخلالي وتليف كلوي وتشنخ محفظة بومان وتليف حوض الكلية ووذمة معدية في المجموعة الثالثة، وضمور كبيبات الكلى وتليف لب وحوض الكلية ونخر أنبوبي حاد والتهاب الكلية الخلالي وتكوّن خلايا عملاقة والتهاب كبدي ووذمة معدية في المجموعة الرابعة.

وفي دراسة (Ramesh *et al.*, 2002) التي أجريت لمعرفة سمية الديكلوفيناك في الكلاب، تم إعطاء الديكلوفيناك بجرعة 3مغ/كغ ولمدة أربعة أيام، لوحظ بعد جمع عينات الدم زيادة مستويات

الكرياتينين واليوريا بشكل ملحوظ بينما لم تتغير مستويات ALT وAST وALP بشكل ملحوظ وكشف الفحص بعد الوفاة وجود تقرحات في المعدة وأظهر الفحص المجهرى للكلى تورم في الأنابيب الكلوية ولم يلاحظ أي تغيرات نسيجية في الكبد.

أظهرت إحدى الدراسات على العجول بعد حقنها بجرعة 3 ملغ/كغ من ديكلوفيناك مرتين يومياً لمدة أربعة أيام ارتفاعاً في مستويات اليوريا والكرياتينين وناقلة أمين الأسبارتات (AST) وناقلة أمين الألانين (ALT) وأظهر الفحص المجهرى نخر في خلايا الكبد وتورم في الأنابيب الكلوية (Shridar & Narayanan, 2007).

كما أظهرت دراسة على الأغنام بعد حقنها عضلياً بجرعة 2 ملغ/كغ يومياً لمدة ثلاثة أيام ارتفاعاً في إنزيمات الكبد ALT وAST وارتفاع الكرياتينين في المصل، مشيرة إلى اضطراب في وظائف الكبد والكلى (Yahea *et al.*, 2023).

وفي تجربة على دجاج التسمين، تم حقن طيور التسمين بعمر (35 يوم) للمجموعات الأربعة A1, A2, A3, A4 بمعدل 1,25 - 2,5 - 5 - 10 ملغ/كغ من وزن الجسم في العضل ولمدة أربع أيام متتالية، تم حقن المجموعة الخامسة ب 0,2 ملغ/كغ من المحلول الملحي الطبيعي، تم اتباع نفس نظام الجرعات للمجموعات B1, B2, B3, B4, B5 باستخدام الطريق الفموي، العلامات الإكلينيكية التي لوحظت عند الطيور التي تلقت 2,5 - 5 - 10 ملغ/كغ من وزن الجسم ديكلوفيناك الصوديوم الخمول والنوم وفقدان الشهية وعدم الاستجابة للمنبهات الخارجية والعينين المغمضتين والتنفس العميق وصعوبة المشي والوقوف، تم إجراء الفحص على الطيور التي ماتت أثناء فترة التجربة بأسرع ما يمكن وعلى الطيور التي نجت، لوحظ آفات جسيمة في الأعضاء الداخلية والخارجية، كانت الآفات هي النقرس الحشوي الذي تجلى على شكل ترسبات لخليط من مادة طباشيرية بيضاء (بلورات حمض البولييك)، تفاوت تواجد اليورات في مناطق متعددة البؤر إلى واسعة في الأنسجة تحت الجلدية والعضلات الصدرية وعضلات الفخذ والتامور والسطح المصلي للكبد والكلى، لوحظ حصيات بولية في مجرى البول وكان الكبد هشاً والكلى شاحبة منتفخة، وتم التوصل إلى أن عقار ديكلوفيناك الصوديوم غير آمن في الجرعات العالية (Ramzan *et al.*, 2015).

وفي دراسة على عدة أنواع من الطيور، تم إعطاؤها ديكلوفيناك فموياً بجرعات 0 - 0,25 - 2,5 - 5 - 10 - 20 مغ/كغ لمدة سبعة أيام متتالية، شملت الأعراض الإكلينيكية الخمول وانخفاض الوزن والموت وزادت شدة الأعراض مع زيادة الجرعة كما لوحظ بالفحص النسيجي تضخم الكبد والكلى وأظهر الفحص المجهرى في جميع الأنواع نخرًا كلويًا حاداً ووجود تغير دهني مع نخر في خلايا الكبد (Hussain *et al.*, 2008).

وبتجربة أخرى، تم تقسيم 18 طائراً إلى ثلاث مجموعات، حيث تلقت إحداها فموياً جرعة علاجية (2 مغ/كغ) والأخرى جرعة عالية (20 مغ/كغ)، لم تُظهر مجموعة الشاهد أي أعراض مرضية، المجموعات التي تلقت جرعة 2 ملغ/كغ أظهرت أعراضاً خفيفة تمثلت بالخمول والإسهال بينما أظهرت الجرعة العالية أعراضاً إكلينيكية حادة ونفوق 50% من الطيور خلال 24-36 ساعة كما أظهر الفحص النسيجي آفات نخرية شديدة في الكبد والكلى والقلب والأمعاء (Jain *et al.*, 2009).

2.6 N-أسيتيل سيستئين N-Acetylcysteine:

يُشتق الأسيتيل سيستئين (N-acetylcysteine, NAC) من حمض السيستئين، ويُعدّ من المركبات المضادة للأكسدة إضافة لكونه حال للبلغم يستخدم في أمراض الجهاز التنفسي مما يساهم في علاج مجموعة واسعة من الحالات المرضية لدى كل من الإنسان والحيوان (Rajakrishnan *et al.*, 1997)، يُستقلب NAC داخل الجسم إلى عدد من النواتج الحيوية وتشمل السيستئين، الكبريتات اللاعضوية والجلوتاثيون (GSH)، حيث تعمل هذه المستقلبات على دعم تخليق الإنزيم النازع للهيدروجين (GDH) وتعزيز إزالة السموم (Olsson *et al.*, 1988).

يُظهر NAC تأثيراً مثبطاً على إطلاق السيتوكينات الالتهابية مثل عامل نخر الورم Tumor Necrosis Factor (TNF) والإنترلوكينات في الخلايا البالعة (palcio *et al.*, 2011)، ويُعتبر TNF وسيطاً رئيسياً في إحداث الصدمة السمية الداخلية، لذا فإن تثبيطه من قبل NAC يُعدّ عاملاً وقائياً في نماذج حيوانية مختلفة لتسمم الدم أو العدوى بالسموم الداخلية، كذلك؛ يُعدّ NAC من مضادات الأكسدة القوية ويُستخدم كمقدمة في تخليق الجلوتاثيون (GSH)، وقد ثبت أنه يقي من الوذمة الرئوية الناتجة عن السكريات الدهنية البكتيرية Lipopolysaccharide

(LPS)، كما أظهرت دراسة على الفئران أن إعطاء NAC عن طريق الفم ساهم في الوقاية من سمية LPS (Peristeris *et al.*, 1992).

يمكن إعطاء NAC عن طريق الفم أو الوريد ما يتيح الوصول السريع إلى تراكيزات عالية منه في الجسم (Villeneuve & Gosselin, 2017) كما يمكن إعطاؤه عن طريق الاستنشاق، حيث أظهر أماناً في بعض الحالات حتى عند الجرعات العالية (Shahripour *et al.*, 2014)، ومع ذلك فإن الجرعات العالية من NAC قد ترتبط بتأثيرات جانبية؛ إذ يمكن أن يتحول إلى مركب مؤكسد يسبب موت الخلايا النسيجية (Tsai *et al.*, 2024).

عند إعطائه فموياً، يُمتص NAC بسرعة عبر الأمعاء ويُستقلب في الكبد، حيث يتم توجيه معظم السيستئين الناتج نحو تخليق الغلوتاثيون، بعد تناول جرعة بمقدار 200-400 ملغ، تُسجل ذروة التركيز في البلازما خلال ساعة إلى ساعتين، يُظهر NAC ارتباطاً كبيراً ببروتينات البلازما يصل إلى نحو 50% بعد أربع ساعات من الإعطاء، لا تتوفر معلومات دقيقة حتى الآن حول عبور NAC للحاجز الدموي الدماغي أو إفرازه في الحليب أو عبر المشيمة ويبلغ نصف العمر الحيوي لـ NAC بعد تناوله فموياً نحو 6.25 ساعة وتُطرح حوالي 30% من الجرعة في البول و3% في البراز، أما التوافر الحيوي الفموي لـ NAC فيتراوح بين 6-10%، ويُعتقد أن عملية استقلابه تحدث بسرعة (Holdiness, 1991).

2.6.1 الدراسة النسيجية للأستيل سيستئين على أنسجة الكبد والكلى:

تُعد أمراض الكبد والكلى الناتجة عن الجرعات العالية من الأدوية من الحالات الشائعة، ويُعتبر الإجهاد التأكسدي العامل الأساسي في نشوء هذه الأمراض، إذ يشارك في استجابة الكبد الليفية ويعزز من تطورها (Cichoz-lach & Michalak, 2014).

تم استخدام الأستيل سيستئين (N-Acetylcysteine, NAC) على نطاق واسع كدواء آمن وفعال في علاج التسمم بالباراسيتامول، حيث يُعد الباراسيتامول من الأدوية التي تسبب سمية كبدية نتيجة تكوين مستقلب سام يُعرف بـ (N-Acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI وهو مركب تفاعلي يتم تعطيله بواسطة الغلوتاثيون، وعند تجاوز قدرة الغلوتاثيون على التعطيل يتراكم NAPQI في الكبد مما يؤدي إلى تلف الخلايا وموتها، وتتمثل آلية عمل الأستيل

سيستئين في تجديد مخازن الغلوتاثيون (GSH) والمساهمة في تعزيز التزود بالأوكسجين للكبد المتضرر (Harrison *et al.*, 1991).

ويُعد الإجهاد التأكسدي أيضاً من الآليات الأساسية الكامنة وراء السمية الكلوية الناتجة عن الجرعات الزائدة من الأدوية، ما يجعل مضادات الأكسدة مثل NAC ذات قدرة محتملة على الحد من هذه السمية (Aydin *et al.*, 2003).

أُجريت دراسة لتقييم التأثير الوقائي للأستيل سيستئين على نسيج الكبد عند ذكور الفئران البيضاء السويسرية البالغة (20–30 غرام)، تم إعطاؤها باراسيتامول فمويًا بجرعة 400 مغ/كغ ولوحظ أن معدل البقاء على قيد الحياة في مجموعة الباراسيتامول وحدها بلغ 37.5٪، أما الفئران التي عولجت بـ NAC فقد ارتفع معدل البقاء لديها إلى 72٪، مع انخفاض ملحوظ في مستويات إنزيمات الكبد وعودة تركيزات GSH إلى المستوى الطبيعي (Al-mustafa *et al.*, 1997).

وفي دراسة أخرى أُجريت لتقييم التأثيرات النسيجية لـ NAC عند إعطائه فمويًا لفئران بيضاء (150–400 غرام)، تم تقسيم الحيوانات إلى مجموعتين، الأولى تلقت ماءً مقطرًا والثانية أعطيت NAC بجرعة فموية مفردة قدرها 450 مغ/كغ، بعد 24 ساعة من العلاج، لم تبد الحيوانات أعراضاً ظاهرة ولم تُظهر التحاليل الدموية فروقاً ذات دلالة إحصائية في مستويات إنزيمات الكبد، كما أن الشكل النسيجي للكبد بقي طبيعياً في كلتا المجموعتين واستنتج أن NAC بجرعة فموية مفردة لا يُسبب سمية كبدية واضحة (Dass, 2021).

في المقابل، عند إعطاء جرعات مرتفعة من NAC داخل الصفاق عند الفئران بلغت 800 ملغ/كغ في الذكور و933 مغ/كغ في الإناث، لوحظ ارتفاع في مستويات إنزيمات الكبد (ALT، AST، ALP)، إضافة إلى ارتفاع اليوريا والكرياتينين كما كشفت الدراسة عن حدوث تنكس دهني في الكبد ونخر في الأنابيب الكلوية وضمور في اللب الأحمر للطحال مع زيادة الإجهاد التأكسدي بسبب انخفاض مستويات الغلوتاثيون ما أدى في النهاية إلى وفيات ناتجة عن تلف في الكبد والكلى والطحال (Tsai *et al.*, 2024).

وأظهرت دراسة أخرى أن إعطاء NAC بجرعة فموية مقدارها 1200 مغ للفئران قد منع الضرر الكبدي الناتج عن تناول 1000 مغ من الباراسيتامول، وذلك من خلال تعزيز تخليق الغلوتاثيون وتوفيره لإزالة المستقلبات التفاعلية السامة (Corcoran *et al.*, 1985).

كما أُجريت دراسة لتقييم التأثير الوقائي للأستيل سيستئين ضد الضرر التأكسدي الناتج عن الجرعات العالية من الباراسيتامول عند الفئران، حيث أدى تناول جرعة كبيرة من الباراسيتامول إلى حدوث أكسدة دهنية في الأنسجة ونشاط إنزيم الكاتالاز في كل من الكبد والكلية بالإضافة إلى ارتفاع مستويات البيليروبين واليوريا والكرياتينين في الدم، وقد أظهرت النتائج أن المعالجة بالأستيل سيستئين ساهمت بشكل فعال في حماية الأعضاء من هذا الضرر من خلال الحد من الأثر السمي للباراسيتامول وتحسين المؤشرات البيوكيميائية والنسجية (EL-Maddawy & EL-Sayed, 2018).

وفي دراسة حديثة أخرى تناولت السمية الكلوية الناجمة عن الترامادول عند الفئران، أظهرت النتائج أن الترامادول بجرعة سامة (30 مغ/كغ/يومياً) سبب تلفاً واضحاً في الكلية، بينما لوحظ تحسن ملحوظ في الأنسجة لدى المجموعة التي تلقت NAC بجرعة 100 مغ/كغ/يومياً، فيما لم تظهر الجرعة العلاجية من الترامادول أي أذى نسيجي يُذكر (Abo-youssef *et al.*, 2023).

في تجربة سريرية على عشر قطط، تم إعطاء كل منها جرعة فموية من الباراسيتامول بمقدار 325 مغ/كغ، تلتها جرعة أخرى بعد أربع ساعات، عُولجت خمس قطط منها بالأستيل سيستئين بجرعة 140 ملغ/كغ عن طريق الفم، أعطيت بالتزامن مع الجرعة الثانية من الباراسيتامول وتكررت كل 8 ساعات لثلاث جرعات إضافية، نجت جميع القطط المعالجة في حين ماتت قطتان من المجموعة غير المعالجة، وفي تجربة مماثلة باستخدام جرعة أعلى من الباراسيتامول (650 مغ/كغ) كانت الجرعة قاتلة لجميع القطط، بينما نجا اثنان فقط من أربعة من الحيوانات التي تلقت العلاج (omer, 1980).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Metarials and method

3 المواد وطرائق العمل Metarials and method:

3.1 حيوانات التجربة:

أُجريت التجربة على (50) حيوان من ذكور القداد السوري بعمر شهرين ووزن يتراوح بين (65 - 75) غ خالية ظاهرياً من الأمراض وذلك في الفترة الممتدة من 1 إلى 2024/10/8 لدى المجموعات التي حُقت ديكلوفيناك الصوديوم ومن 1 إلى 2024/10/14 لدى مجموعات الباراسيتامول والأستيل سيستين، خضعت جميع الحيوانات للمراقبة لمدة أسبوع كفترة تمهيدية ضمن ظروف التربية المناسبة.

3.2 المواد المستخدمة في التجربة:

الباراسيتامول 1000 ملغ بشكل أقراص، ديكلوفيناك الصوديوم 75 ملغ/3 مل، الأستيل سيستين 250 ملغ/5 مل، داي إيثيل إيتير (Diethyl Ether) (الشكل 2،3)



(الشكل 2): المواد المستخدمة في التجربة (الباراسيتامول - ديكلوفيناك الصوديوم)



(الشكل 3): المواد المستخدمة (داي إيثيل إيتير - الأستيل سيستئين)

3.3 تصميم التجربة:

تمّ تقسيم القداد السوري إلى عشر مجموعات تجريبية احتوى كل منها على خمسة أفراد وذلك على الشكل الآتي:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تتلقَ أي معالجة.

المجموعة الثانية: تلقت عقار الأستيل سيستئين بجرعة 450 ملغ/كغ فموياً باستخدام محقن أنسولين وبحجم 0.63 مل لكل حيوان.

المجموعة الثالثة: تلقت عقار الباراسيتامول بجرعة علاجية مقدارها 175 ملغ/كغ فموياً بعد حلّ مضغوطة الباراسيتامول في 100 مل ماء مقطر وسحب حجم جرعة 1.225 مل لكل حيوان.

المجموعة الرابعة: تلقت جرعة مضاعفة من الباراسيتامول مقدارها 350 ملغ/كغ فموياً، تم تحضيرها بإذابة المضغوطة في 50 مل ماء مقطر ثم إعطاء حجم 1.225 مل لكل حيوان.

المجموعة الخامسة: تلقت ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة 50 ملغ/كغ عبر الحقن العضلي بحجم 0.14 مل لكل حيوان.

المجموعة السادسة: تلقت ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة قاتلة للنصف 95 ملغ/كغ عبر الحقن العضلي بحجم 0.266 مل لكل حيوان.

المجموعة السابعة: تلقت الأستيل سيستئين بجرعته السابقة 450 ملغ/كغ (0.63 مل) فموياً، تلاه بعد نصف ساعة إعطاء الباراسيتامول بجرعته العلاجية (1.225 مل).

المجموعة الثامنة: تلقت الأستيل سيستئين بجرعته السابقة (0.63 مل) فموياً، تلاه بعد نصف ساعة إعطاء الباراسيتامول بجرعة مضاعفة (1.225 مل).

المجموعة التاسعة: تلقت الأستيل سيستئين بجرعته السابقة 450 ملغ/كغ (0.63 مل) فموياً، تلاه بعد نصف ساعة إعطاء ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة 50 ملغ/كغ عضلياً بحجم 0.14 مل.

المجموعة العاشرة: تلقت الأستيل سيستئين بجرعته السابقة 450 ملغ/كغ (0.63 مل) فموياً، تلاه بعد نصف ساعة إعطاء ديكلوفيناك الصوديوم بجرعة 95 ملغ/كغ عضلياً بحجم 0.266 مل

(الشكل 4).

جُمعت العينات من مجموعة الشاهد في اليوم الثامن واليوم الرابع عشر من بداية التجربة كما تمّ جمع العينات بعد 14 يوم للمجموعة التي تلقت الأستيل سيستئين (المجموعة الثانية) والمجموعات التي أعطيت الباراسيتامول (المجموعة الثالثة والرابعة والسابعة والثامنة).

جمعت عينات أيضاً بعد خمس أيام للمجموعات التي حقنت ديكلوفيناك الصوديوم (المجموعة الخامسة والسادسة والتاسعة والعاشر) ثم تمت مضاعفة الجرعة وجمعت العينات مرة أخرى بعد ثمانية أيام من بداية التجربة.

وبعد استكمال مدة التجربة الأساسية للمجموعات المعاملة بالباراسيتامول (الثالثة والرابعة والسابعة والثامنة) لمدة 14 يوماً، تمت مضاعفة الجرعات في هذه المجموعات وأخذت عينات إضافية في اليوم السادس عشر من بداية التجربة، أعطيت الجرعات وفق ما هو موضح تفصيلاً في (الجدول 1).



الشكل رقم (4): يوضح حقن جرعات الأدوية

(الجدول 1): يوضح تقسيم مجموعات التجربة والجرعات المستخدمة في كل منها

رقم المجموعة	المادة المعطاة	الجرعة (مغ/كغ)	حجم الجرعة مل/لكل قذاد/يومياً	طريقة الإعطاء	مدة التجربة
1	لم تُعطَ شيء	-	-	-	-
2	الأسستيل سيسنتين	450	0.63	فموي	14 يوم
3	الباراسيتامول (جرعة علاجية)	175	1.225	فموي	14 يوم
4	الباراسيتامول (جرعة مضاعفة)	350	1.225	فموي	14 يوم
5	ديكلوفيناك (جرعة علاجية)	50	0.14	عضلي	8 أيام
6	ديكلوفيناك (LD50)	95	0.266	عضلي	8 أيام
7	NAC+باراسيتامول (علاجية)	175+450	1.225+0.63	فموي	14 يوم
8	NAC+باراسيتامول (مضاعفة)	350 +450	1.225+0.63	فموي	14 يوم
9	NAC+ديكلوفيناك (علاجية)	50 +450	0.14+0.63	فموي, عضلي	8 أيام
10	NAC+ديكلوفيناك (LD50)	90 +450	0.266+0.63	فموي, عضلي	8 أيام

3.4 دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية في الكبد والكلى:

تم ذبح حيوانين من القداد في اليوم الخامس واليوم الثامن من بدء حقن ديكلوفيناك الصوديوم، كما تم ذبح حيوانين أيضاً في اليوم الرابع عشر واليوم السادس عشر من تجريب الباراسيتامول (الشكل 5)، أُجريت الصفة التشريحية مباشرةً للحيوانات المذبوحة وكذلك للحيوانات النافقة خلال فترة التجربة، حيث تم تسجيل التغيرات العيانية الظاهرة على الكبد والكلى ثم جُمعت العينات النسيجية من هذه الأعضاء وثُبتت في محلول الفورمالين المتعادل بتركيز 10% تمهيداً للفحص المجهرى ودراسة التغيرات النسيجية المرضية (الشكل 6).



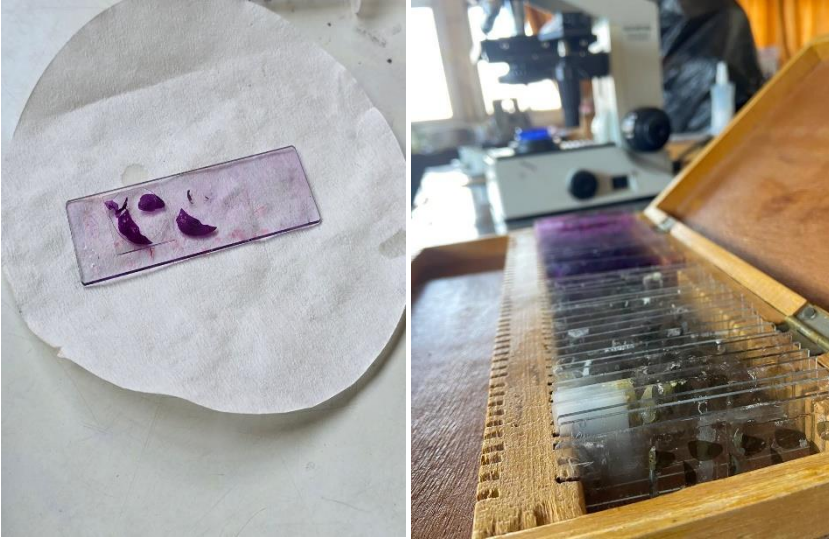
(الشكل 6): يوضح عينات الكبد والكلى المثبتة في الفورمالين



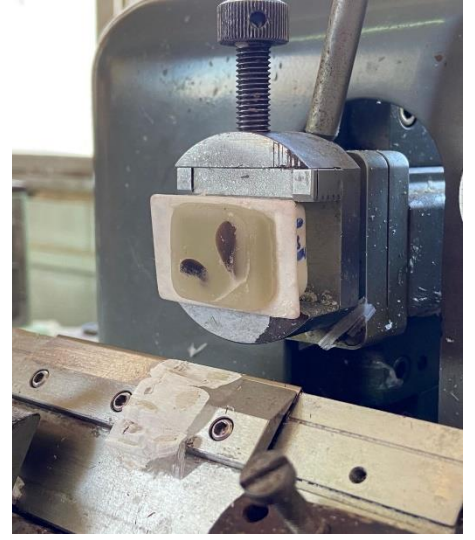
(الشكل 5): يوضح عملية تشريح حيوانات التجربة وجمع العينات

3.5 تحضير المقاطع النسيجية:

تم تحضير المقاطع النسيجية وفقاً لطريقة (Mondal, 2017) والتي تضمنت غسل العينات وإدماجها بالبارافين، ثم قُطعت شرائح نسيجية بسماكة تراوحت بين 3 - 5 ميكرون من عينات الكبد والكلى باستخدام جهاز القطع النسيجي Mikrotom (الشكل 7)، وقد تم تلوين الشرائح بصبغة الهيماتوكسيلين-إيوزين (H&E) Hematoxylin and Eosin stain لإجراء الفحص النسيجي العام، بالإضافة إلى استخدام صبغة فان غيزون (VG) Van Gieson stain للكشف عن التليف، فُحصت الشرائح تحت المجهر الضوئي وتم توثيق الصور النسيجية باستخدام كاميرا Nikon عالية الدقة (الشكل 8).



(الشكل 9): يوضح الشرائح النسيجية المصبوغة بـ H&E و VG



(الشكل 8): يوضح عملية تقطيع العينات

الفصل الرَّابِع

النَّاتِج

Results

4 النتائج Results

4.1 الأعراض المرضية الظاهرة على القِداد قبل الذبح:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُلاحظ أية أعراض مرضية خلال كامل فترة التجربة وبقيت الحيوانات بحالة طبيعية دون أي تغير في السلوك أو الشهية أو الوزن.

المجموعة الثانية (الأستيل سيستئين 450 ملغ/كغ): لم تُظهر هذه المجموعة أية علامات مرضية تُذكر طوال فترة التجربة حيث حافظت الحيوانات على نشاطها الطبيعي وتناولها المعتاد للغذاء.

المجموعة الثالثة (الباراسيتامول 175 ملغ/كغ): ظهرت أعراض خفيفة مقارنةً بالمجموعات عالية الجرعة حيث لوحظ خمول بسيط وضعف عام دون علامات هزال أو فقدان وزن واضح.

المجموعة الرابعة (الباراسيتامول 350 ملغ/كغ): بدأت الأعراض بالظهور اعتباراً من اليوم الثالث من التجربة وتمثلت بالخمول وفقدان الشهية وبعد مضاعفة الجرعة في اليوم الرابع عشر تقامت الأعراض بشكل ملحوظ وظهرت علامات الهزال الشديد والإسهال والتوقف عن تناول الغذاء والانخفاض الواضح في الوزن مما أدى إلى نفوق حيوانين في اليوم السادس عشر (الشكل 10).

المجموعة الخامسة (ديكلوفيناك الصوديوم 50 ملغ/كغ): سُجلت أعراض خفيفة مشابهة للمجموعة الثالثة اقتصرت على الضعف والخمول بعد مضاعفة الجرعة في اليوم الخامس ولم يُسجل أي نفوق.

المجموعة السادسة (ديكلوفيناك الصوديوم 90 ملغ/كغ): تجلّت الأعراض بالخمول وفقدان الشهية وبعد مضاعفة الجرعة في اليوم الخامس ازدادت شدة الأعراض وظهرت علامات الخمول الشديد والضعف الحاد مما أدى إلى نفوق حيوانين في اليوم الثامن (الشكل 11, 12).

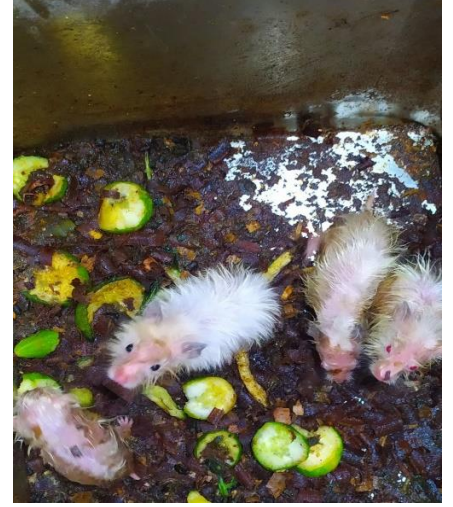
المجموعات السابعة والثامنة (الأستيل سيستئين ثم الباراسيتامول) والتاسعة والعاشر (الأستيل سيستئين ثم ديكلوفيناك الصوديوم): بقيت الحيوانات في هذه المجموعات بحالة طبيعية طوال مدة التجربة مع غياب أية علامات سريرية مرضية أو حالات نفوق.



(الشكل 12): يوضح نفوق أحد حيوانات المجموعة السادسة في اليوم الثامن من بداية التجربة



(الشكل 11): يوضح خمول حيوانات المجموعة السادسة بعد خمس أيام من إعطاء ديكلوفيناك الصوديوم



(الشكل 10): يوضح الإسهال الشديد والهزال عند حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الخامس عشر من إعطاء البلر اسيتامول

4.2 التغيرات التشريحية المرضية العيانية في الكبد والكلى:

المجموعة الأولى (الشاهد): ظهرت الأعضاء سليمة حيث بدا الكبد بلون بني متجانس مع حواف حادة وسطح أملس واحتفظت الكلى بلونها الطبيعي ومظهرها المتجانس (الشكل 13).

المجموعة الثانية (الأستيل سيسنتين 450 ملغ/كغ): لم يلاحظ أي تغير لوني أو شكلي ظاهر في الكبد أو الكلى حيث بدت بشكل طبيعي.

المجموعة الثالثة (الباراسيتامول 175 ملغ/كغ): لم تُسجَل أي تغيرات مرضية بينما ظهرت بعد مضاعفة الجرعة مناطق باهتة في الكبد مع احتقان خفيف في بعض المواضع دون ملاحظة تغيرات في الكلى (الشكل 17).

المجموعة الرابعة (الباراسيتامول 350 ملغ/كغ): أظهر الكبد علامات احتقان واضحة بينما بدت الكلى بلون أحمر داكن وبعد مضاعفة الجرعة تجلّت التغيرات بمناطق باهتة واضحة مترافقة مع احتقان الكبد وأظهرت الكلى علامات تضخم (Nephromegaly) (الشكل 14، 18).

المجموعة الخامسة (الديكلوفيناك 50 ملغ/كغ): لوحظت مناطق باهتة خفيفة على سطح الكبد مع كلى طبيعية وبعد مضاعفة الجرعة ظهرت على الكبد مناطق باهتة ضمن نسيج كبدي طبيعي دون تغيرات في الكلى.

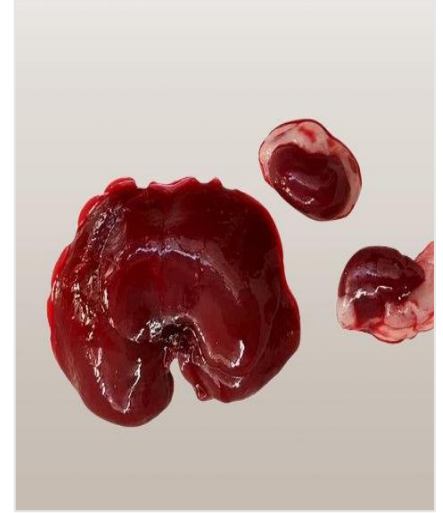
المجموعة السادسة (الديكلوفيناك 95 ملغ/كغ): ظهر تباين في لون الكبد بين مناطق داكنة وأخرى شاحبة بينما لم تُسجَل تغيرات بارزة في الكلى وبعد مضاعفة الجرعة ظهرت أيضاً مناطق محتقنة وشاحبة بينما بدت الكلى بلون أحمر داكن (الشكل 15، 19).

المجموعات السابعة والثامنة (الأستيل سيستئين ثم الباراسيتامول)، التاسعة والعاشرة (الأستيل سيستئين ثم الديكلوفيناك): ظهر الكبد والكلى بمظهر طبيعي دون وجود أي تغيرات مرضية عيانية واحتفظت الأعضاء بمظهرها الطبيعي بعد مضاعفة الجرعة (الشكل 16).

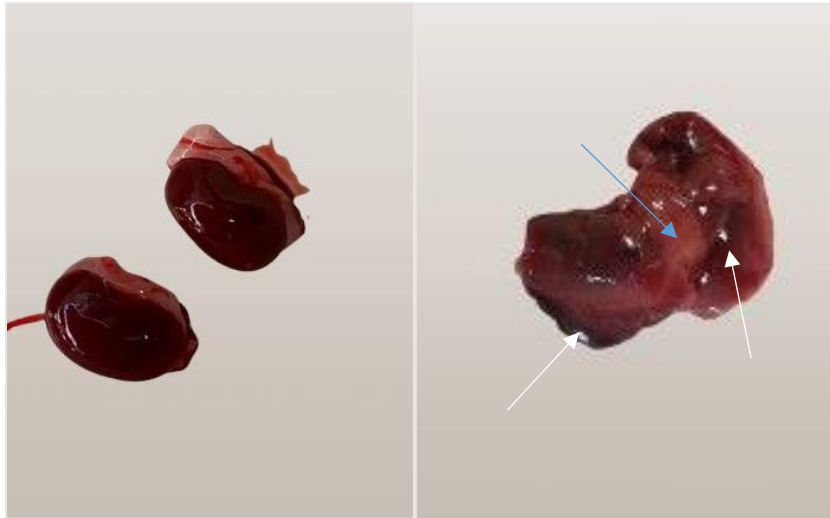
وفي سياق حالات النفوق: أظهر الكبد لدى أحد حيوانات المجموعة الرابعة النافقة بهتان واسع في النسيج الكبدي المحيط بينما بدا الكبد لدى أحد حيوانات المجموعة السادسة النافقة متضخماً (Hepatomegaly) مع بهتان شامل في حين احتفظت الكلى بشكلها الطبيعي دون ملاحظة تغيرات عيانية.



(الشكل 14): يوضح اللون الأحمر الداكن في الكبد والكلية المحتقنة عند حيوانات المجموعة الرابعة بعد 14 يوم من بداية التجربة



(الشكل 13): يوضح المظهر الطبيعي في كبد وكلية مجموعة الشاهد



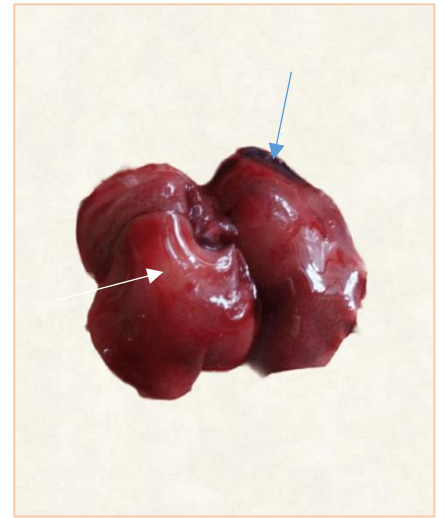
(الشكل 15): يوضح وجود مناطق في كبد المجموعة السادسة بعد خمس أيام من بداية التجربة بلون باهت (سهم أزرق) ومناطق بلون داكن محتقنة (سهم أبيض) إضافة إلى الشكل والحجم واللون الطبيعي للكلية



(الشكل 16): يوضح لون وشكل الكبد والكلى الطبيعي وعدم وجود تغورات موضية عند حيوانات المجموعة العاشرة المعالجة بالأسيتيل سيستئين بعد خمس أيام من بداية التجربة



(الشكل 18): يوضح وجود مناطق بلون باهت في الكبد (السهم الأزرق) ومناطق داكنة (السهم الأبيض) إضافة إلى تضخم الكلى لدى حيوانات المجموعة الرابعة بعد مضاعفة الجوعة



(الشكل 17): يوضح مناطق في الكبد بلون باهت (السهم الأبيض) ومنطقة احتقان (السهم الأزرق) بعد مضاعفة الجوعة لدى المجموعة الثالثة



(الشكل 19): يوضح مناطق بلون باهت (السهم الأزرق) ومناطق محتقنة (السهم الأسود) عند حيوانات المجموعة السادسة بعد مضاعفة الجوع

4.3 التغيرات التشريحية المرضية المجهرية:

4.3.1 التغيرات التشريحية المرضية المجهرية في الكبد:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُلاحظ أي تغيرات مرضية في النسيج الكبدي طيلة فترة التجربة، إذ بدا التركيب النسيجي طبيعياً مُتمثلاً بخلايا كبدية متعددة الأضلاع ذات هيولى متجانسة وأنوية مركزية منتظمة (الشكل 20).

المجموعة الثانية (الأسيتيل سيسنتين 450 ملغ/كغ): لوحظ وجود تنكس مائي (Hydropic degeneration) في الخلايا الكبدية (الشكل 21).

المجموعة الثالثة (الباراسيتامول 175 ملغ/كغ): لوحظ وجود تنكس مائي خفيف في الخلايا الكبدية، وبعد مضاعفة الجرعة بدا التنكس المائي أكثر وضوحاً مقارنةً بالجرعة الأساسية (الشكل 22).

المجموعة الرابعة (الباراسيتامول 350 ملغ/كغ): ظهرت تغيرات أكثر وضوحاً تمثلت بتنكس مائي واضح مع نخر خفيف حول المسافة البابية وارتشاح التهابي خفيف سادت فيه العدلات (Neutrophils) (الشكل 23)، وبعد مضاعفة الجرعة ازدادت شدة التغيرات حيث سُجل تنكس مائي ونخر مع احتقان خفيف بالوريد المركزي وارتشاح التهابي أشد تركّز حول المسافة البابية بمشاركة العدلات (الشكل 26).

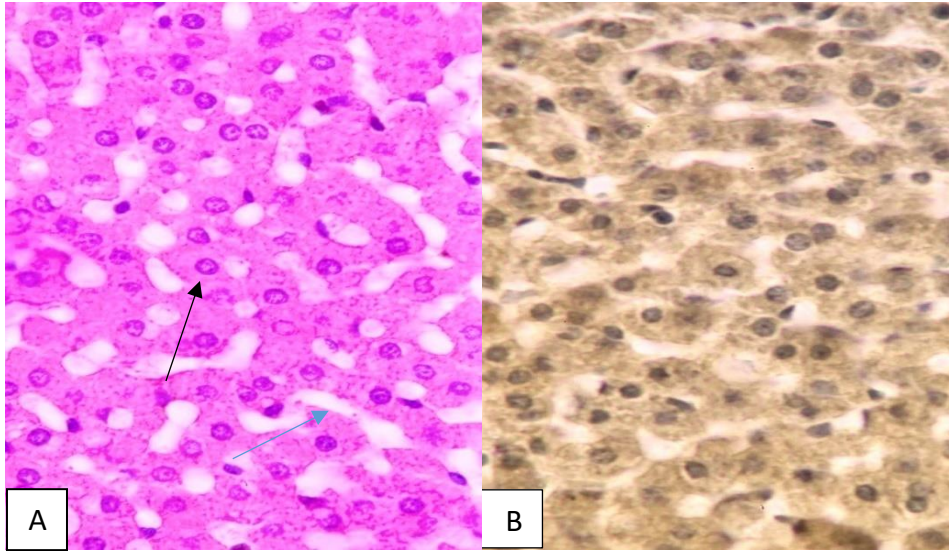
المجموعة الخامسة (الديكلوفيناك 50 ملغ/كغ): لوحظ درجات متفاوتة من التنكس المائي في الخلايا الكبدية في اليوم الخامس وبعد مضاعفة الجرعة رافق التغيرات نخر خفيف في الخلايا الكبدية (الشكل 24).

المجموعة السادسة (الديكلوفيناك 95 ملغ/كغ): سُجل وجود تنكس مائي في الخلايا الكبدية بالإضافة إلى احتقان في الوريد المركزي (Congestion) في اليوم الخامس، وبعد مضاعفة الجرعة ظهرت تغيرات أشد تمثلت بتنكس مائي شديد مع فقدان انتظام ترتيب الخلايا الكبدية، إضافة إلى احتقان واضح وارتشاح التهابي تمركز حول المسافة البابية بمشاركة العدلات بشكل رئيسي (الشكل 27).

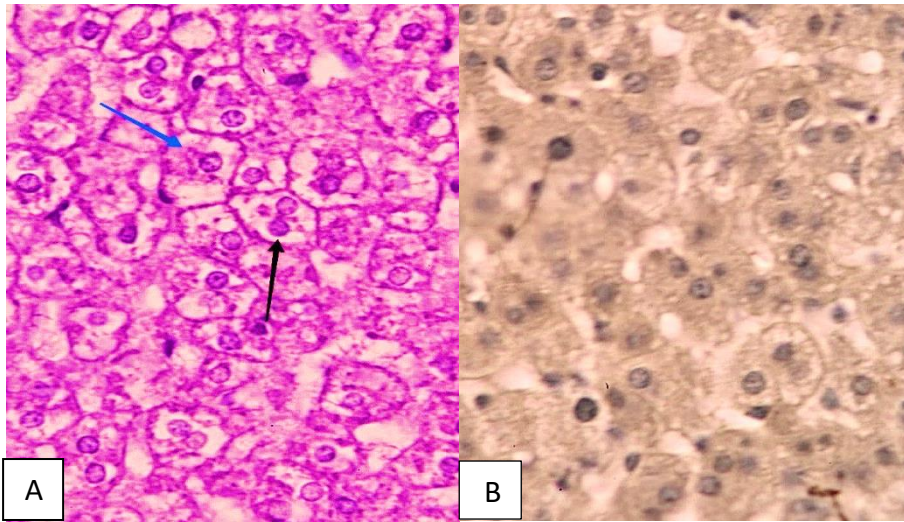
المجموعات السابعة والثامنة (الأستيل سيستئين ثم الباراسيتامول) والتاسعة والعاشر (الأستيل سيستئين ثم الديكلوفيناك): بدت الأنسجة الكبدية أقرب إلى الشكل الطبيعي ولم يلاحظ تغيرات مرضية تُذكر (الشكل 25)، وبعد مضاعفة الجرعة استمر هذا المظهر الطبيعي في المجموعات السابعة والتاسعة والعاشر (الشكل 28) في حين لوحظ في المجموعة الثامنة تغير محدود تجلّى على شكل تورم غيمي ونخر خفيف في الخلايا الكبدية فقط (الشكل 29).

4.3.2 نتائج الصباغة بطريقة فان غيزون:

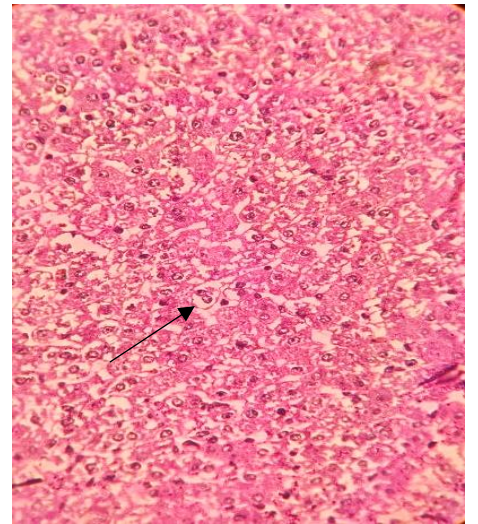
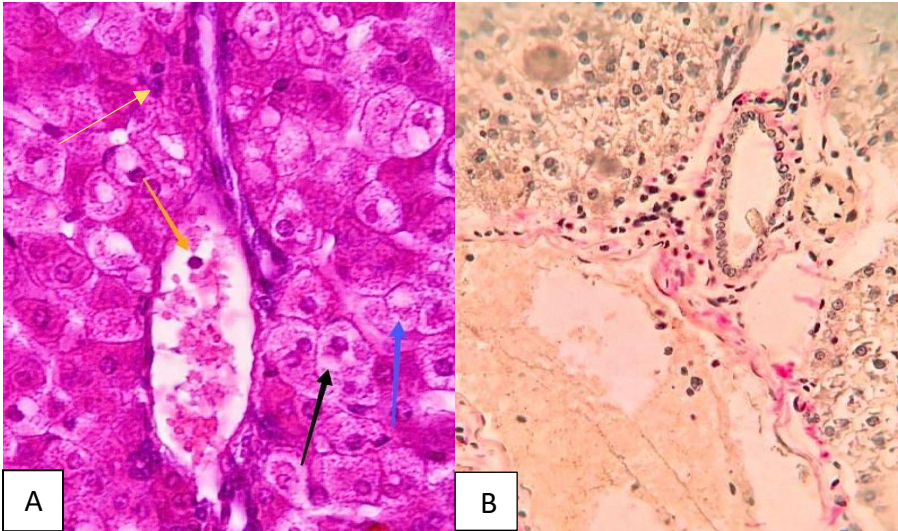
لم يلاحظ في جميع مجموعات التجربة أي زيادة في ألياف الكولاجين أو الخلايا مولدة الليف (Fibroblasts)، كما لم تُسجل علامات تشير إلى تليف نسيجي في المقاطع المصبوغة بصبغة فان غيزون.



(الشكل 20): مقطع نسيجي في كبد مجموعة الشاهد
 (A) يوضح خلية كبدية طبيعية (السهم الأسود)، جيب دموي (السهم الأزرق)
 (B) يوضح الخلايا الكبدية الطبيعية (H&E×100، VG×100)

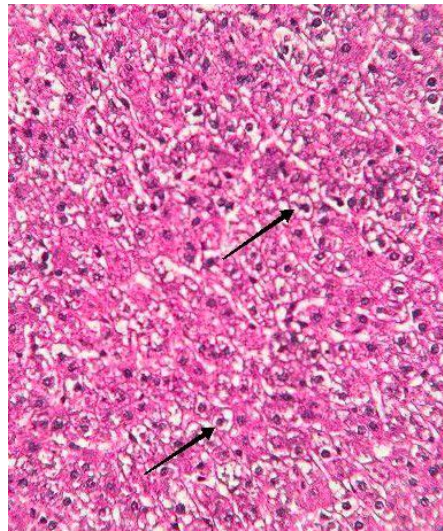


(الشكل 21): مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية
 (A) التتس المائي (السهم الأزرق)، خلايا كبدية ذات فواتين (السهم الأسود)
 (B) لا تلاحظ أي تغورات مرضية (H&E×100، VG×100)

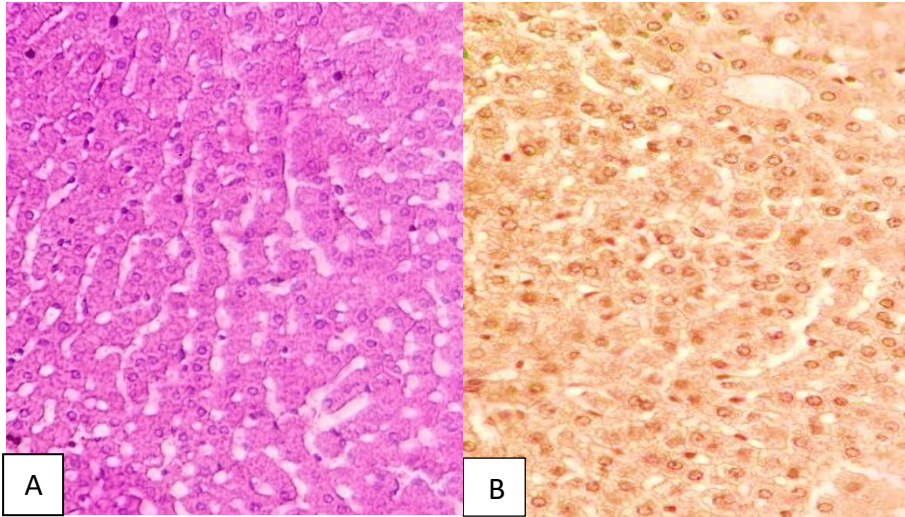


(الشكل 23): مقطع نسيجي في كبد حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الرابع عشر من الإعطاء
 (A) يوضح التتسكس المائي (السهم الأسود) والنخر (السهم الأزرق) ولتشاح العدلات (السهم الأصفر) ($H\&E \times 100$)
 (B) وجود مولدات الليف وألياف الكولاجين حول المسافة البابية بشكل طبيعي ولم تلاحظ أي تغيرات مرضية ($VG \times 40$)

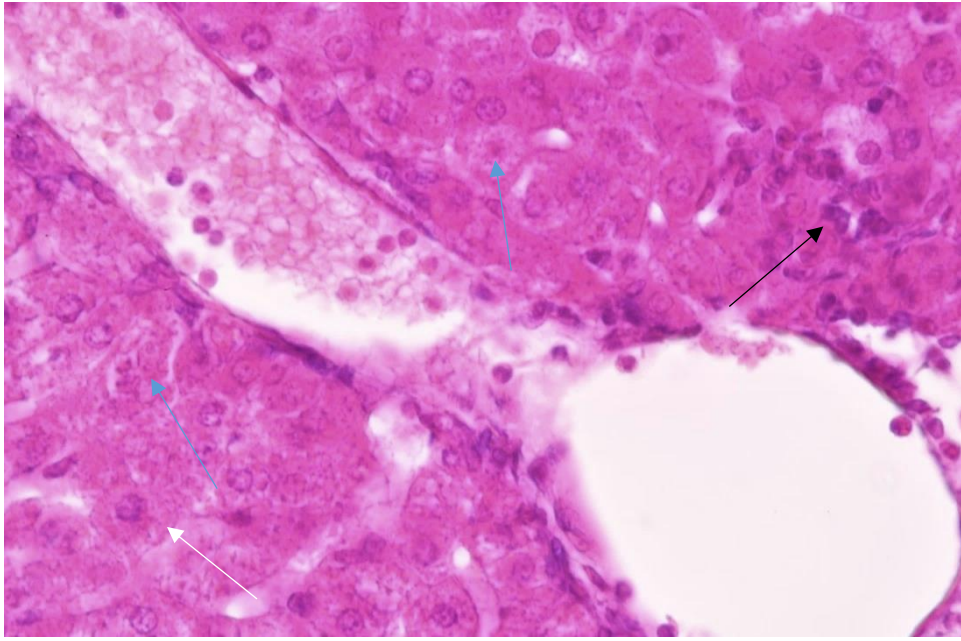
(الشكل 22): مقطع نسيجي في الكبد عند حيوانات المجموعة الثالثة في اليوم الرابع عشر من الإعطاء يوضح التتسكس المائي (السهم الأسود) ($H\&E \times 40$)



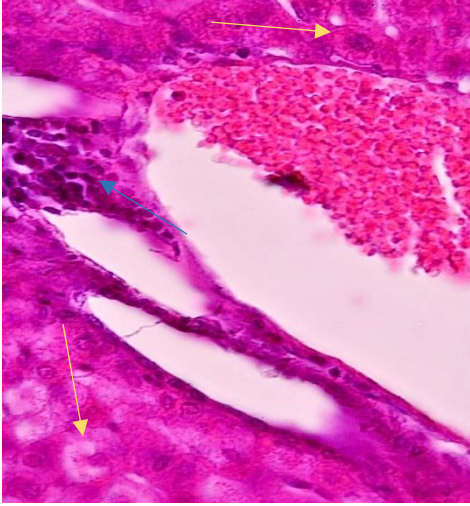
(الشكل 24): مقطع نسيجي في كبد المجموعة الخامسة في اليوم الخامس من الحقن يوضح التتسكس المائي (السهم الأسود) ($H\&E \times 40$)



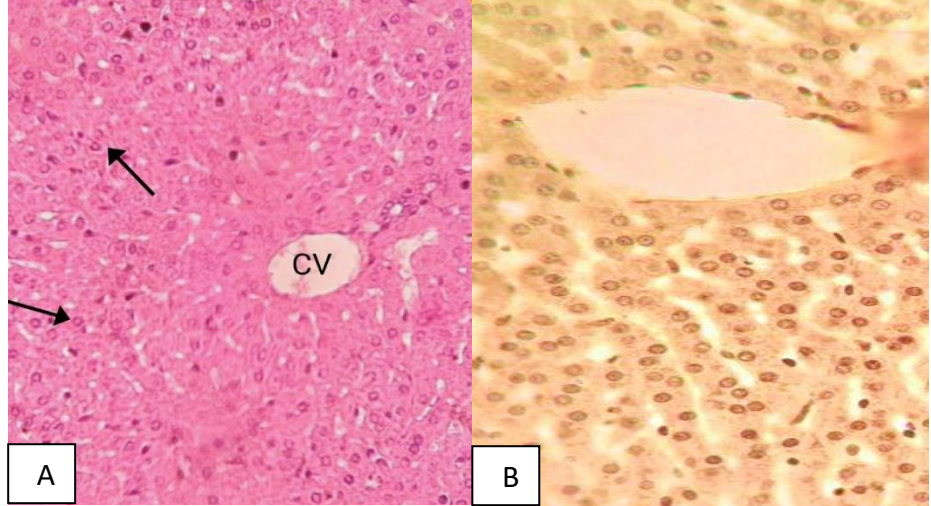
(الشكل 25): مقطع في نسيج الكبد عند حيوانات المجموعة الثامنة في اليوم الرابع عشر من الإغذاء
 (A) الخلايا الكبدية الطبيعية (H&E×40)
 (B) لا تلاحظ أي تغيرات مرضية (VG×40)



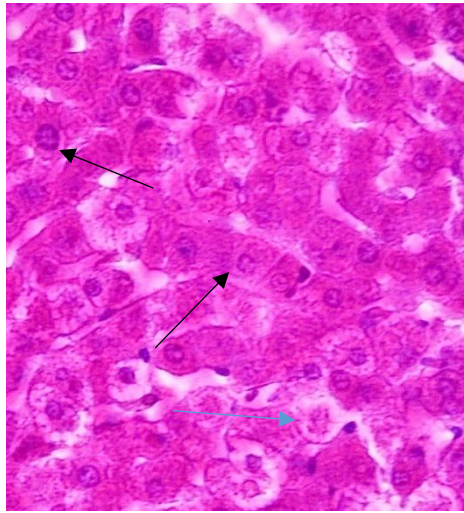
(الشكل 26): صورة مجهرية لنسيج الكبد لدى قداد المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر تُظهر التنكس المائي (السهم الأبيض)، النخر (السهم الأزرق)، بؤرة نخرية (عدلات) (السهم الأسود) (H&E×100)



(الشكل 27): مقطع نسيجي في الكبد
عند حيوانات المجموعة السادسة في
اليوم الثامن يوضح التتبع المائي
(السهم الأصفر)، لتتبع العدلات
(السهم الأزرق) (H&E×100)



(الشكل 28): مقطع في نسيج الكبد في المجموعة السابعة في اليوم
السادس عشر
A يوضح الخلايا الطبيعية (السهم الأسود)، الوريد المركزي (CV)
(H&E×40)
B لم يلاحظ أي تغير مرضي (VG×40)



(الشكل 29): مقطع نسيجي في كبد
المجموعة الثامنة في اليوم السادس
عشر يوضح التورم الغيمي (السهم
الأسود) والنخر الخفيف (السهم
الزرق) (H&E×100)

4.3.3 التغيرات التشريحية المرضية المجهرية في الكلى:

المجموعة الأولى (الشاهد): أظهرت العينات بنية نسيجية طبيعية تمثلت بوضوح الكبيبات (Glomeruli) والنبيبات الكلوية الدانية والقاصية (Proximal and distal tubules) دون وجود أي علامات مرضية (الشكل 30).

المجموعة الثانية (الأستيل سيستئين 450 ملغ/كغ): لم تُلاحظ أية تغيرات مرضية حيث بدت الكبيبات والنبيبات الكلوية سليمة وبنية طبيعية (الشكل 31).

المجموعة الثالثة (الباراسيتامول 175 ملغ/كغ): لوحظت تغيرات مرضية خفيفة تمثلت بحدوث تورم غيمي (Cloudy swelling) ونخر في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية (الشكل 32) وبعد مضاعفة الجرعة ازدادت شدة التغيرات حيث ظهر تنكس مائي والنخر كان أشد في الخلايا الظهارية للنبيبات (الشكل 37).

المجموعة الرابعة (الباراسيتامول 350 ملغ/كغ): لوحظ وجود تنكس مائي (Hydropic degeneration) في النبيبات الكلوية يرافقه احتقان في المنطقة بين النبيبات (Congestion) بالإضافة إلى وجود مواد بروتينية داخل لمعة النبيبات (Proteinaceous material) (الشكل 33) وبعد مضاعفة الجرعة ازدادت شدة الآفات بشكل واضح حيث سُجل تنكس مائي شديد مع نخر في الكبيبات الكلوية ونزف ووجود مواد بروتينية بكميات أكبر في لمعة النبيبات (الشكل 38،39).

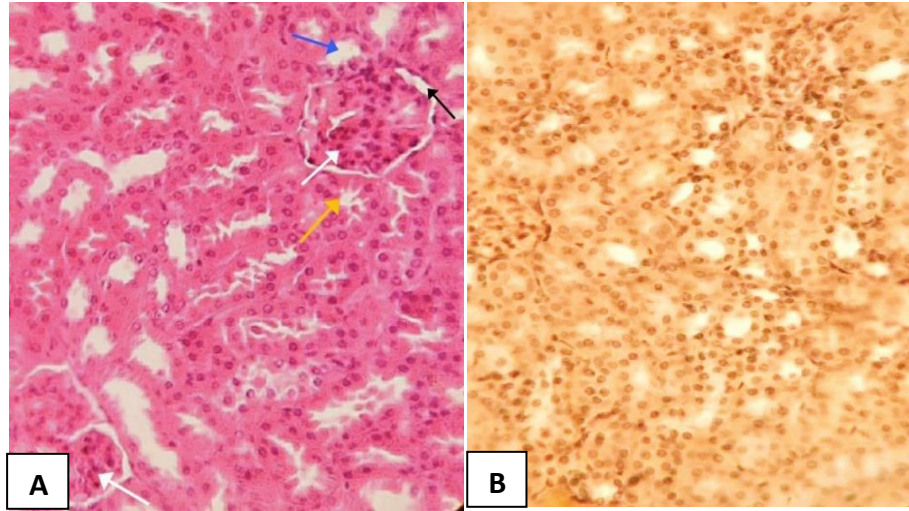
المجموعة الخامسة (الديكلوفيناك 50 ملغ/كغ): أظهرت العينات تغيرات مرضية بدرجات متفاوتة تضمنت تورم غيمي وتنكس مائي في الخلايا النسيجية وبعد مضاعفة الجرعة ظهرت تغيرات تنكسية متفاوتة الشدة رافقها نخر في الخلايا الظهارية (الشكل 34).

المجموعة السادسة (الديكلوفيناك 95 ملغ/كغ): لوحظ وجود تنكس مائي في النبيبات وتنكس فجوي (Vacuolar degeneration) في الكبيبات الكلوية مع نخر في الخلايا الظهارية واحتقان واضح في الأنسجة الخلالية (الشكل 35) وبعد مضاعفة الجرعة بدت التغيرات أكثر شدة حيث ظهر نخر واسع النطاق مع ضمور في الكبيبات (Glomerular atrophy) واحتقان شديد بين النبيبات (الشكل 40).

المجموعات السابعة والثامنة (الأسيتيل سيستئين ثم الباراسيتامول) والتاسعة والعاشر (الأسيتيل سيستئين ثم الديكلوفيناك): بدت العينات النسيجية طبيعية تقريباً، حيث ظهرت الكبيبات والنيبيات ببنية سليمة دون تغيرات مرضية تُذكر (الشكل 36) واستمر هذا النمط حتى بعد مضاعفة الجرعة (الشكل 41).

4.3.4 نتائج الصباغة بطريقة فان غيزون:

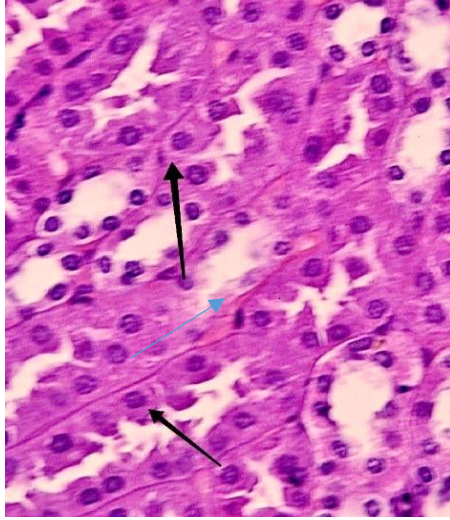
لم يُلاحظ في جميع مجموعات التجربة أي زيادة في ألياف الكولاجين أو الخلايا مولدة الليف (Fibroblasts)، كما لم تُسجّل مؤشرات على وجود تليف نسيجي في المقاطع المصبوغة بصبغة فان غيزون.



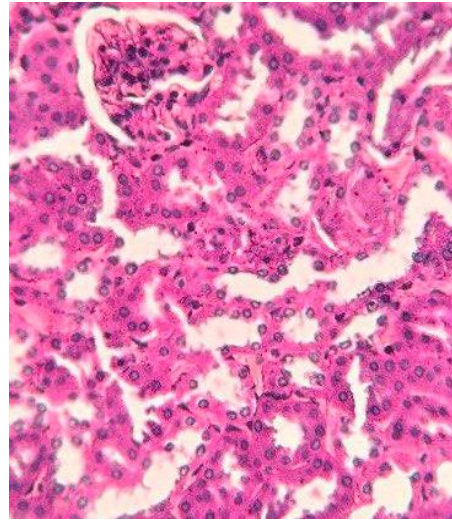
(الشكل 30): مقطع نسيجي في كلى مجموعة الشاهد يوضح:

(A) الكبيبات الكلوية (السهم الأبيض) ومحفظة بومان (السهم الأسود)،
والنيبيب الداني (السهم الأصفر) والنيبيب القاصي (السهم الأزرق)
(H&E×40)

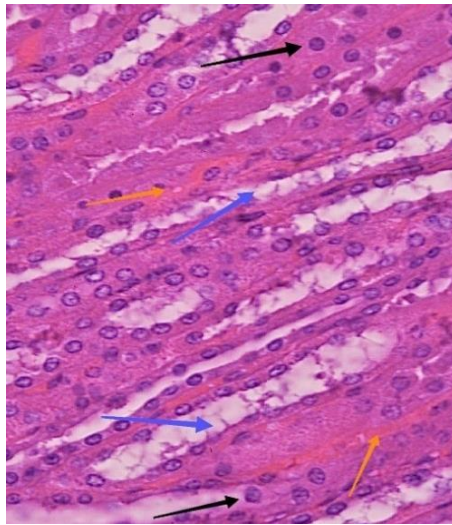
(B) يوضح عدم وجود أي تغورات مرضية (VG×40)



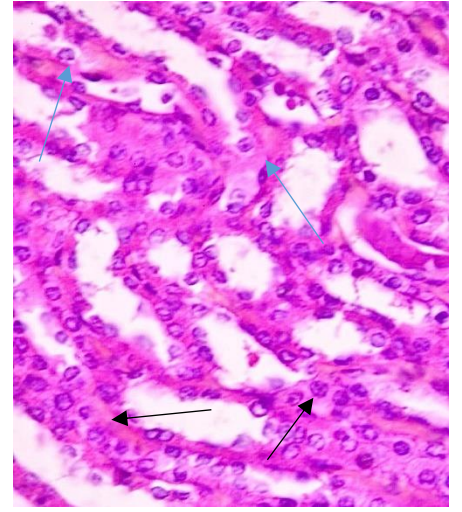
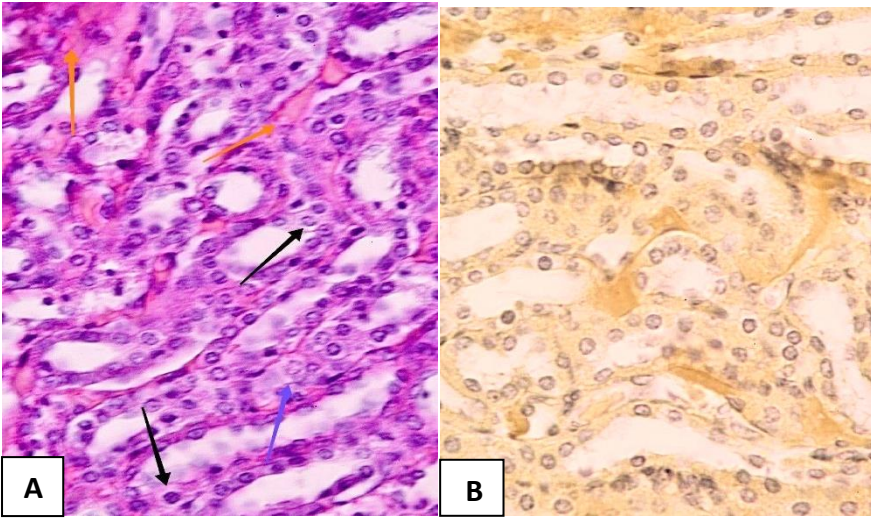
(الشكل 32): مقطع نسيجي في
كلى المجموعة الثالثة في اليوم
الرابع عشر من الإغطاء يوضح
التورم الغيمي (السهم الأسود)، نخر
(السهم الأزرق) (H&E×100)



(الشكل 31): مقطع نسيجي في
كلى المجموعة الثانية يوضح
الكبيبة والنبيبات الكلوية بالشكل
الطبيعي (H&E×40)

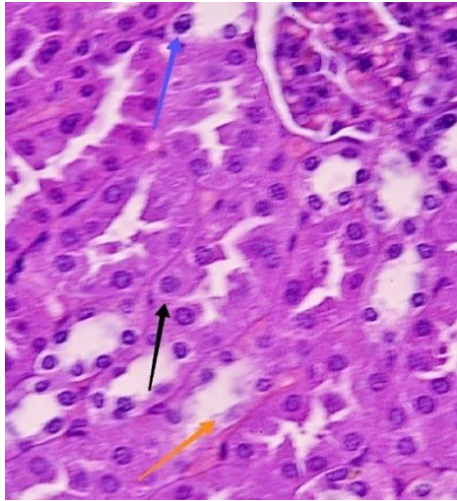


(الشكل 33): مقطع نسيجي في كلى
حيوانات المجموعة الرابعة في اليوم الرابع
عشر من الإغطاء يوضح التورم الغيمي
(السهم الأسود) ووجود مواد بروتينية (السهم
الأزرق) واحتقان الشعيرات الدموية بين
النبيبات (السهم الأصفر) (H&E×40)

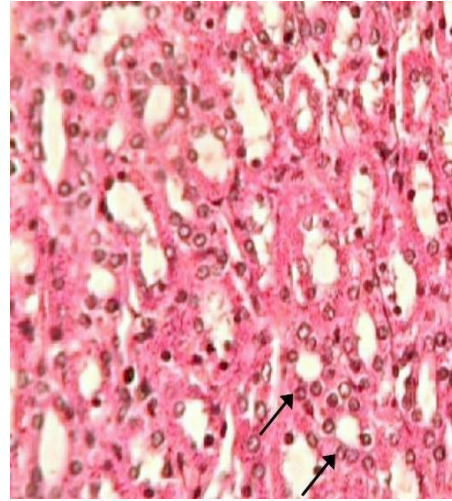


(الشكل 35): مقطع نسيجي في كلى المجموعة السادسة في اليوم الخامس من الحقن
 (A) يوضح التتسكس المائي (السهم الأسود)، النخر (السهم الأزرق)، الإحتقان (السهم الأصفر) (H&E×100)
 (B) لا تلاحظ أي تغيرات مرضية (VG×100)

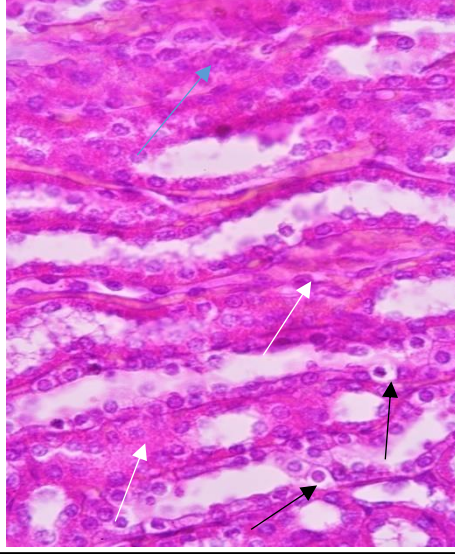
(الشكل 34): مقطع نسيجي في كلى المجموعة الخامسة في اليوم الخامس من الحقن يوضح التورم الغيمي (السهم الأسود) والتتسكس المائي (السهم الأزرق) (H&E×100)



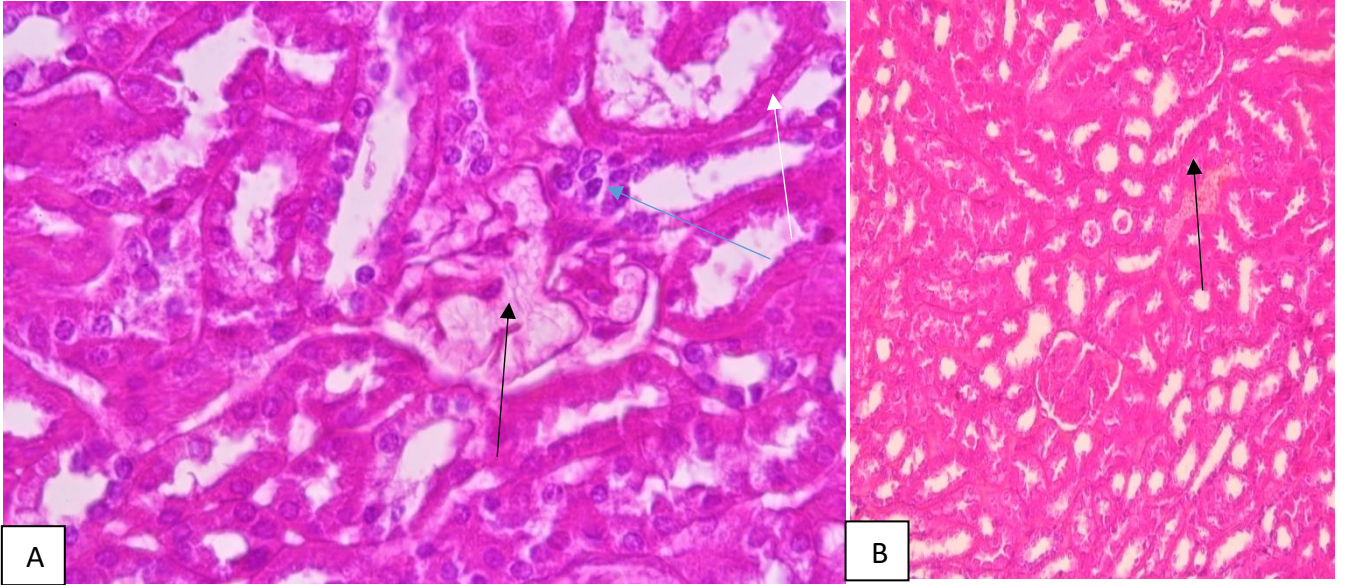
(الشكل 37): مقطع نسيجي في كلى المجموعة الثالثة في اليوم السادس عشر يوضح التورم الغيمي (السهم الأسود)، التتسكس المائي (السهم الأزرق)، النخر (السهم الأصفر) (H&E×100)



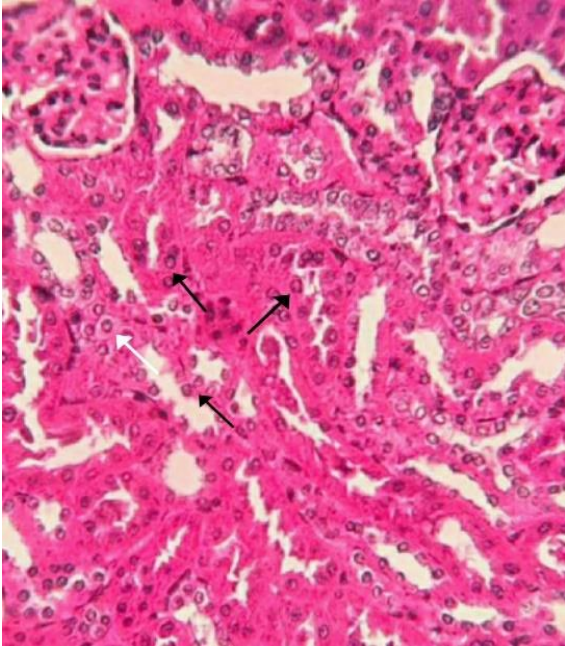
(الشكل 36): مقطع نسيجي في كلى حيوانات المجموعة الثامنة في اليوم الرابع عشر من الإعطاء يوضح الخلايا المبطننة للذبيبات الكلوية طبيعية (السهم الأسود) (H&E×40)



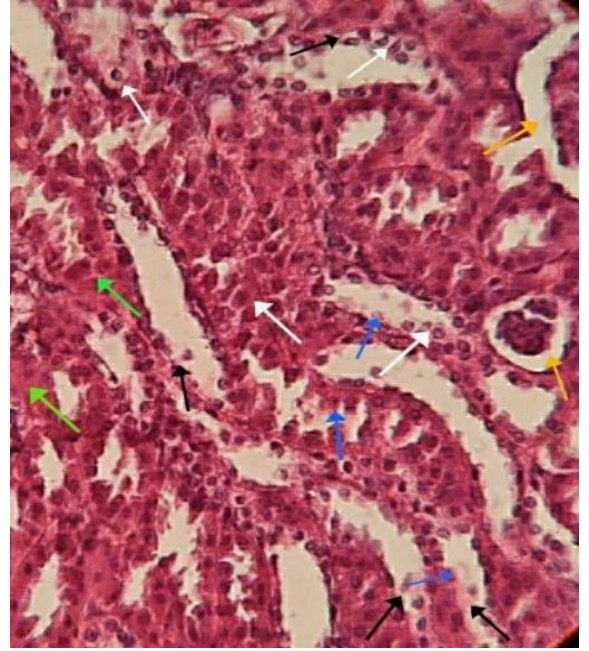
(الشكل 38): صورة مجهرية لنسيج الكلى لدى قداد المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر يوضح المواد البروتينية (السهم الأبيض)، التتسكس المائي (السهم الأسود)، لتشاح الخلايا الإلتهاابية (العدلات) (H&E×100)



(الشكل 39): صورة مجهرية لنسيج الكلى لدى قداد المجموعة الرابعة في اليوم السادس عشر تُظهر: (A) كبة كلوية منتخوة (السهم الأسود)، لتشاح خلايا التهابية (العدلات) (السهم الأزرق)، نخر الخلايا الظهرية للنبيبات (السهم الأبيض) (H&E×100)، منطقة توف بين النبيبات الكلوية (السهم الأسود) (H&E×40)



(الشكل 41): مقطع نسيجي في كلى
المجموعة العاشرة في اليوم الثامن
يوضح الخلايا الطبيعية (السهم
الأسود) (H&E×40)



(الشكل 40): مقطع نسيجي في كلى المجموعة السادسة في
اليوم الثامن يوضح التتسكس المائي (السهم الأبيض) مع نخر
شديد (السهم الأزرق) ضمور الكبيبة الكلوية (السهم الأصفر)
واحتقان في المنطقة بين النبيبات (السهم الأخضر)
(H&E×40)

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

5 المناقشة Discussion:

إنَّ الكبد والكلَى من الأعضاء الرئيسية التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن إعطاء الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم يسبب فشل الكبد وتلف الكلى (Brune *et al.*, 2015; Bunchorntavakul & Reddy, 2018).

5.1 الأعراض المرضية الظاهرة (قبل الذبح):

لم تُظهر المجموعة الثانية التي تلقت الأستيل سيستئين أية تغيرات مرضية ظاهرة على الحيوانات، قد يشير ذلك إلى أن هذا المركب يعد من مضادات الأكسدة الآمنة والفعالة عند استخدامه بجرعات علاجية (Samuni *et al.*, 2013)، تتشابه نتائج هذه الدراسة مع ما وجدته الباحث (Dass, 2021) بينما لم تظهر دراستنا تغيرات مرضية واضحة أو أية حالة نفوق ناتجة عن إعطاء الأستيل سيستئين كما وجد الباحث (Tsai *et al.*, 2024).

في حين تجلّت الأعراض السريرية لدى مجموعة القِداد السادسة المعالجة بديكلوفيناك الصوديوم على شكل خمول وضعف في الشهية وكانت أكثر وضوحاً في اليوم السادس من بداية التجربة ولم تُبدِ قِداد المجموعة الخامسة التي حُفنت بالجرعة العلاجية أي أعراض ملحوظة، تُعزى الأعراض إلى التأثير السمي للجرعات العالية من مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية والتي تُحدث تثبيطاً قوياً لإنزيم السيكلوأوكسجيناز وخاصة COX-1 ما يؤدي إلى نقص تصنيع البروستاغلاندينات الواقية في المعدة والكليتين ونتيجة لذلك؛ تحدث اضطرابات هضمية وكلوية تسهم في ظهور أعراض جهازية واضحة مثل الخمول وفقدان الشهية (Hawkey, 2001).

وقد تشابهت هذه المظاهر السريرية مع تلك التي سُجلت لدى القِداد المعالجة بالباراسيتامول ولا سيما في المجموعة الرابعة في اليوم الثالث من بداية التجربة والتي تمثلت بالخمول وانخفاض الشهية وتفاقت الأعراض عقب مضاعفة الجرعة وتجلّت بفقدان تام للشهية وهزال واضح وإسهال شديد، في حين لم تُظهر قِداد المجموعة الثالثة أعراضاً واضحة، تُعزى هذه الأعراض إلى السمية الجهازية الناتجة عن تراكم المستقلب السام N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)، فعند تجاوز الجرعة العلاجية يُستنزف مخزون الغلوتاثيون الكبدي وهو العامل الأساسي في إزالة سمية NAPQI، ما يؤدي إلى تراكمه في الكبد والجهاز الهضمي متسبباً في تنكس وتخرب الخلايا الكبدية واضطراب الاستقلاب (McGill & Jaeschke, 2013)، ينعكس

هذا الخلل في صورة أعراض جهازية مثل فقدان الشهية والضعف العام، أما الإسهال الشديد فيُعد استجابة التهابية فيحدث تهيج الغشاء المخاطي المعوي بفعل تراكم المستقبلات السامة، ويُفانم هذا التهيج ضعف قدرة الكبد على إتمام عملية إزالة السموم (James *et al.*, 2003)، تماثلت نتائج هذه الدراسة مع ما أورده الباحث (Ramzan *et al.*, 2015) في تجربته على طيور التسمين إذ أصيبت الطيور بالخمول وفقدان الشهية عند حقن الديكلوفيناك، بالمقابل لم تسجل دراستنا نفس شدة الأعراض التي لاحظها الباحث (Jain *et al.*, 2009) إذ ظهر لدى طيور تجربته الخمول والإسهال عند إعطاء الجرعة العلاجية ولوحظ النفوق بعد 24-36 ساعة وهو اختلاف قد يعود إلى النوع الحيواني المستخدم أو العوامل البيئية المحيطة أو كمية وزمن الجرعة، كما تماثلت التغيرات الظاهرة على القِداد في هذه الدراسة عند إعطاء الباراسيتامول مع بعض الأعراض (الخمول وفقدان الشهية) التي تجلت لدى دراسة الباحث (Hashem *et al.*, 2023).

لم تُلاحظ أي أعراض اكلينيكية واضحة لدى القِداد التي تلقت الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم بالإضافة للأستيل سيسنتين في المجموعات الأربعة الأخيرة، وقد يعزى ذلك إلى خواص الأستيل سيسنتين المضادة للأكسدة ودوره الفعال في إعادة تزويد الخلايا بالغلوتاثيون مما يساهم في تقليل السمية الخلوية والمحافظة على الوظائف الحيوية للأعضاء دون ظهور علامات سريرية (Zafarullah *et al.*, 2003).

5.2 التغيرات التشريحية المرضية:

5.2.1 الكبد:

أظهرت نتائج الدراسة وجود تغيرات مرضية عيانية عند مضاعفة الجرعة في أكباد القِداد ضمن مجموعات التجربة التي تلقت الباراسيتامول والديكلوفيناك، إذ لوحظ في المجموعة الثالثة وجود مناطق ذات لون باهت في نسيج الكبد بعد مضاعفة جرعة الباراسيتامول بينما ظهرت في المجموعة الرابعة مناطق داكنة قبل المضاعفة، ترافقت مع مناطق شاحبة بعد مضاعفة الجرعة أما المجموعة الخامسة فقد أبدت بهتاناً خفيفاً بعد إعطاء الديكلوفيناك، يُعزى اللون الباهت إلى حدوث تنكس خلوي وخصوصاً التنكس المائي في الخلايا الكبدية وهو تغير شائع يُلاحظ في حالات السمية الدوائية ويُعد مؤشراً على اختلال في وظيفة المتقدرات وتوازن الأيونات والماء داخل الخلية، أما اللون الداكن فيُفسَّر بوجود احتقان دموي ناجم عن تراكم الدم ضمن الأوعية

الدموية الدقيقة نتيجة خلل في الجريان الدموي خلال الالتهاب مما يؤدي إلى ركوده واحتباسه وهو ما يتجلى عيانياً بمظهر أحمر داكن (Tan *et al.*, 2022)، ازداد وضوح التغيرات في المجموعة السادسة وترافق بظهور مناطق داكنة بعد مضاعفة الجرعة، تُعزى التغيرات العيانية الشديدة التي لوحظت في أكباد القداد في المجموعتين الرابعة والسادسة بعد مضاعفة الجرعة إلى تراكم المستقلب السام للباراسيتامول (N-Acetyl-p-benzoquinone imine - NAPQI) بالإضافة إلى السمية المرتبطة بالديكلوفيناك نتيجة استنزاف NADPH وحدوث خلل في وظيفة المتقدرات (Kalinec *et al.*, 2014; Ying, 2008)، كما لوحظ تضخم الكبد في قداد المجموعة السادسة النافقة، يُعزى ذلك أيضاً إلى مجموعة من الآليات المرضية التي تشمل التتسكس الخلوي، النخر والالتهاب، وكلها ناتجة عن التأثير السُمي التراكمي للدواء على الخلايا الكبدية.

في المقابل، لم تُسجّل تغيرات مرضية عيانية واضحة في الكبد لدى حيوانات المجموعتين الثانية التي تلقت الأستيل سيستئين، والثالثة قبل مضاعفة الجرعة ويُحتمل أن يكون ذلك نتيجة تلقي جرعات علاجية دون أن تصل إلى الحد السمي المؤثر كما لم تُلاحظ أي تغيرات عيانية مرضية لدى أكباد قداد المجموعات المعالجة بالأستيل سيستئين (السابعة والثامنة والتاسعة والعاشر) وقد يُعزى ذلك إلى فعالية الأستيل سيستئين كمضاد أكسدة ودوره في تخفيف الأثر السمي الناتج عن الأدوية (Zafarullah *et al.*, 2003).

من الناحية النسيجية (المجهرية) أظهرت الفحوص المجهرية لمقاطع الكبد في المجموعة الثانية التي عولجت بالأستيل سيستئين حدوث تنكس مائي في الخلايا الكبدية وهو ما يتوافق مع نتائج دراسة الباحث (Tsai *et al.*, 2024)، في حين خالف ما ورد في دراسة الباحث (Dass, 2021) التي لم تُسجّل فيها تغيرات نسيجية بعد استخدام المركب ذاته، ويُرجّح أن يكون هذا الاختلاف ناتجاً عن فترة المعالجة في الدراسة الحالية (14 يوماً)، الأمر الذي قد يسبب خللاً طفيفاً في وظيفة المتقدرات أو يؤثر على إنتاج الطاقة الخلوية (ATP)؛ رغم فعالية الأستيل سيستئين في دعم منظومة مضادات الأكسدة عبر تعزيز مستويات الغلوتاثيون ومكافحة الجذور الحرة.

كما لوحظ وجود تنكس مائي في كبد حيوانات المجموعة الثالثة ويُعزى ذلك إلى التأثير السمي الدوائي الذي أدى إلى فشل جزئي في عمل مضخات الصوديوم والبوتاسيوم على غشاء الخلية مما تسبب بتراكم الماء داخل الخلايا (Boelsterli, 2003; Walker et al., 1983).

أما في المجموعتين الرابعة والسادسة اللتين تلقتا جرعات مرتفعة من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم، فقد تم رصد تغيرات نسيجية شديدة تمثلت بحدوث نخر كبدي، ويُعزى ذلك إلى تراكم مستقلب الباراسيتامول السام (NAPQI) الذي يسبب أذية مباشرة للخلايا الكبدية، إضافة إلى التأثير السمي للديكلوفيناك المرتبط باستنزاف نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد فوسفات (NADPH)، مما يؤدي إلى تلف الميتوكوندريا واختلال التوازن التأكسدي داخل الخلية (Ying, 2008; Kalinec et al., 2014).

وقد ترافقت هذه التغيرات بعد مضاعفة الجرعات بحدوث احتقان في الوريد المركزي وارتشاح خفيف للخلايا الالتهابية (العدلات) في كبد حيوانات المجموعة السادسة، بينما ظهر احتقان واضح وارتشاح للعدلات حول المسافة البابية لدى حيوانات المجموعة الرابعة، ويُعزى ذلك إلى الأذية الخلوية الناتجة عن نفاذ الغلوتاثيون وتراكم المستقبلات السامة والتي تُحدث خللاً في بطانة الأوعية الدموية الدقيقة وتُبطئ الجريان الدموي مما يؤدي إلى تراكم الدم داخل الجيوب الكبدية (Boelsterli, 2003)، كما أن الإجهاد التأكسدي الناتج عن هذه الأذية قد يُحفز موت الخلايا الكبدية بطريقة مبكرة مما يؤدي إلى تنشيط خلايا كوبفر وإفراز السيتوكينات الالتهابية التي تجذب العدلات إلى موضع الأذية بهدف إزالة الخلايا التالفة (Ishida et al., 2006).

من جهة أخرى، لم تُشاهد زيادة في ألياف الكولاجين والخلايا مولدات الليف في جميع مجموعات الدراسة عند صبغ المقاطع الكبدية بصبغة فان غيزون (Van Gieson)، ويُعزى غياب ذلك إلى أن الأذية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول والديكلوفيناك لا تكفي لتحفيز الخلايا المولدة لليف لإنتاج الكولاجين، إذ أن تطور التليف يتطلب وجود محفزات التهابية مزمنة ومستديمة، ما يتماشى مع ما ورد في دراسة الباحث (Li et al., 2021) حول ارتباط التليف بالكشف عن أذية مزمنة وليست حادة.

وقد توافقت نتائج هذه الدراسة مع ما ذكره (Shahid & Subhan, 2014) من حيث تأثير الباراسيتامول على نسيج الكبد لدى الجرذان بجرعة 800 ملغ/كغ ولمدة أربعة عشر يوم، في

حين خالفت نتائج دراسة (Majeed et al., 2013) التي سجّلت حدوث تليف كبدي ناتج عن استخدام الباراسيتامول والذي قد يُعزى إلى مدة إعطاء الدواء والتي استمرت ثلاثة أشهر مع إعطاء جرعات عالية (500-1000 ملغ/كغ)، وخالفت ما توصلت إليه دراسة (Ramesh et al., 2002) التي لم ترصد أية تغيرات نسيجية في كبد الكلاب بعد استخدام الديكلوفيناك بجرعة 3 ملغ/كغ ولمدة أربعة أيام.

أما زوال التغيرات المرضية في كبد المجموعات المعالجة بالأسيتيل سيستئين (السابعة، التاسعة والعاشر) فيُعزى إلى فعاليته كمضاد أكسدة من خلال حمايته للمتقدرات من الأذية وتحفيزه لإنتاج الغلوتاثيون ما يساهم في تقليل التنكس والنخر والاحتقان كما يعمل الأسيتيل سيستئين كمضاد للإلتهاب عبر تثبيط السيتوكينات الالتهابية مما يخفف من ارتشاح الخلايا الالتهابية ويحدّ من تقدم الأذية النسيجية وهي آليات مجتمعة تسهم في حماية الخلايا الكبدية واستعادة بنيتها الطبيعية (Palacio et al., 2011; Peristeris et al., 1992)، وقد تشابهت هذه النتائج مع ما ورد في دراسات (Corcoran et al., 1985; EL-Maddawy & EL-Sayed, 2018) حول التأثير الوقائي للأسيتيل سيستئين ضد سمية الباراسيتامول.

من ناحية أخرى، فإن ظهور التورم الغيمي والنخر الخفيف في نسيج كبد حيوانات المجموعة الثامنة رغم تلقي العلاج بالأسيتيل سيستئين قد يُعزى إلى شدة التأثير السمي رغم التدخل العلاجي، مما أدى إلى اضطراب في عمل مضخات الصوديوم والبوتاسيوم واختلال التوازن الأيوني والمائي داخل الخلية، ويُرجّح أن تكون التباينات بين نتائج الدراسات ناتجة عن اختلاف نوع حيوان التجربة وعمره والجرعات المستخدمة ومدة التعرض والعوامل البيئية المحيطة.

5.2.2 الكلى:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية غياب أي تغيرات مرضية عيانية جوهريّة في كلى قداد المجموعة الثانية التي تلقّت الأسيتيل سيستئين والمجموعتين الثالثة والخامسة عند إعطاء الجرعات العلاجية من الباراسيتامول والديكلوفيناك الصوديوم على التوالي مما يشير إلى أن الجرعة العلاجية لا تُحدث أذى ملحوظ على المستوى العياني، في المقابل؛ أظهرت كلى حيوانات المجموعتين الرابعة والسادسة قبل مضاعفة الجرعة تلوناً داكناً بينما سجّل تضخم الكلى في المجموعة الرابعة بعد مضاعفة الجرعة، يُعزى التغير في اللون إلى حدوث الإحتقان الدموي واضطراب تدفق الدم نتيجة

التأثير السمي للدوائين على الكبيبات والخلايا الوعائية ما يؤدي إلى احتباس الدم داخل الأوعية الشعرية وظهوره بشكل عياني كلون أحمر داكن (Whelton *et al.*, 2003; Yasmeen *et al.*, 2007)، أما تضخم الكلية فيُفسر بحدوث تنكس مائي نتيجة التسمم الدوائي ما يؤدي إلى تراكم الماء داخل الخلايا النسيجية وزيادة حجمها، كما يسهم الإجهاد التأكسدي الناجم عن المستقلبات السامة في تحفيز إطلاق وسائط التهابية ترفع من نفوذية الأوعية الدموية فتسمح بتسرب السوائل إلى الأنسجة البينية مسببة وذمة وزيادة في حجم ووزن الكلية (Ahmad *et al.*, 2012)، كما لم تُلاحظ أي تغيرات عيانية مرضية لدى كلى قداد المجموعات المعالجة بالأسيتيل سيستئين (السابعة والثامنة والتاسعة والعاشر) وقد يُعزى ذلك إلى فعالية الأسيتيل سيستئين كمضاد أكسدة ودوره في تخفيف الأثر السمي الناتج عن الأدوية.

من الناحية المجهرية، سُجّل في كلى حيوانات المجموعة الثالثة تورم غيمي وترافق ذلك مع تنكس مائي في المجموعة الخامسة قبل مضاعفة الجرعة، تُعزى هذه التغيرات إلى اضطراب في وظيفة مضخات الصوديوم والبوتاسيوم في غشاء الخلية نتيجة نقص ATP أو أذية المتقدرات بفعل السموم (Robbins *et al.*, 2021) كما لوحظ احتقان ونزف في المنطقة بين النبيبات الكلوية في المجموعتين الرابعة والسادسة وظهرت مواد بروتينية في لمعة النبيبات لدى حيوانات المجموعة الرابعة قبل وبعد مضاعفة الجرعة، يُفسر الاحتقان نتيجة أذية بطانة الأوعية الدموية وبطء جريان الدم مما يؤدي لتراكمه بسبب ارتفاع نسبة المستقلبات السامة (NAPQI) (Klaassen, 2013; Yasmeen *et al.*, 2007)، أما وجود المواد البروتينية في لمعة النبيبات؛ فيُعزى إلى الأذية السمية المباشرة التي يُحدثها المستقلب السام N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) على الخلايا الظهارية للنبيبات ما يؤدي إلى فقدان قدرتها على إعادة امتصاص البروتينات المرشحة من الكبيبة وتراكمها في اللعة الأنبوية (D'amico & Bazzi, 2003).

وقد رُصد وجود نخر في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات والكبيبات الكلوية وارتشاحاً للخلايا الإلتهابية (العدلات) في المجموعة الرابعة بعد مضاعفة الجرعة، ويُعزى هذا النخر إلى الإجهاد التأكسدي الشديد الناتج عن تراكم الجذور الحرة واستنزاف مخزون الغلوتاثيون ما يُفقد الخلايا قدرتها على إزالة السموم ويقود إلى موت خلوي غير مبرمج يظهر على شكل نخر واضح

(Ahmad *et al.*, 2012; Isik *et al.*, 2006)، أما ارتشاح العدلات فيعد علامة على الإصابة الكلوية الحادة والتي تؤدي إلى إطلاق إشارات كيميائية مما يفعل الإستجابة الإلتهابية وارتشاح الخلايا الإلتهابية لمنطقة الإصابة، ومن بين التغيرات الجديرة بالملاحظة ظهور ضمور كيببي في المجموعة السادسة بعد مضاعفة الجرعة، يُعزى إلى تأثيرات سمية مباشرة طالت الخلايا البطانية والظهارية الكيببية ما أدى إلى تراجع نشاطها الخلوي وفقدان بنيتها الطبيعية، يُضاف إلى ذلك النقص في التروية الكيببية الناتج عن تثبيط البروستاغلاندينات، مما ساهم في انخفاض الضغط الكيببي وضمور البنى الكيببية تدريجياً (Fogo, 2003).

رغم هذه التغيرات، لم تُلاحظ أي مؤشرات على زيادة ألياف الكولاجين في نسيج الكلى في جميع مجموعات الدراسة حسب ما أظهرته مقاطع الكلى المصبوغة بصبغة فان غيزون، ويُعزى ذلك إلى أن التليف يتطلب تنشيطاً طويلاً للأمد لمولدات الليف بوساطة مسببات التهاية مزمنة، بينما اقتصر تأثيرات الباراسيتامول والديكلوفيناك في هذه الدراسة على نمط السمية الحادة والذي لا يؤدي بالضرورة إلى تشكيل نسيج ليفي دائم (Liu, 2011).

وقد توافقت هذه النتائج مع ما أورده الباحث (Roy *et al.*, 2015) في دراسته لتأثير الباراسيتامول على كلى الجرذان لمدة 14 يوم بجرعات 175-550 ملغ/كغ، في حين لم تتفق مع ما ذكره الباحث (Hashem *et al.*, 2023) وزملائه في دراسته على الفئران، حيث لم يلاحظ تغيرات نسيجية مرضية ويُرجح ذلك لقصر مدة التجربة (24 ساعة).

كذلك جاءت نتائج تأثير الديكلوفيناك في هذه الدراسة متشابهة مع نتائج (Hussain *et al.*, 2008) لدى الطيور حتى اليوم السابع من التجربة لديه ومع نتائج (Aydin *et al.*, 2003) عند الفئران، إلا أنها خالفتهما بظهور تليف كلوي ومن المتوقع أن يعود التليف لإستخدام جرعة عالية (150 ملغ/كغ).

لم تُلاحظ أي تغيرات عيانية أو نسيجية في الكلى في مجموعات الدراسة التي عولجت بالأستيل سيستئين (NAC)، ويُعزى هذا التأثير الوقائي إلى الخصائص القوية المضادة للأكسدة للأستيتيل سيستئين، حيث يعمل كمصدر مباشر للسيستئين الضروري لتصنيع الغلوتاثيون وهو مضاد الأكسدة الرئيسي داخل الخلية كما يعزز NAC من قدرة الخلايا الكلوية على مقاومة الأذية

التأكسدية الناتجة عن الجذور الحرة ويسهم في تحسين التروية الدموية داخل قشرة الكلية، ما يحد من التنكس والاحتقان (Zafarullah *et al.*, 2003).

وقد خالفت نتائج هذه الدراسة النتائج التي أوردها الباحث (Tsai *et al.*, 2024) الذي سجل تغيرات مرضية في نسيج الكلى لدى الفئران باستخدامه جرعات (800 و 950 ملغ/كغ)، بينما كانت متوافقة مع ما ورد في دراسة (EL-Maddawy & EL-Sayed, 2018) التي أكدت التأثير الوقائي للأسيتيل سيستئين ضد الضرر التأكسدي الناتج عن الجرعات العالية من الباراسيتامول، وقد يعود الاختلاف بين الدراسات نتيجة لاختلاف نوع الحيوان التجريبي، مدة التعرض للدواء، الجرعات المستخدمة، والعوامل البيئية المحيطة.

الفصل السادس
الإستنتاجات
Conclusions

6 الإستنتاجات Conclusions:

1. يؤدي إعطاء الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم لدى القداد السوري بجرعات عالية إلى ظهور أعراض مرضية واضحة وحدوث نفوق.
2. سبب كل من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم عند الجرعة العالية تغيرات مرضية تنكسية في خلايا الكبد والكلى.
3. إن الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم عند الجرعات العالية يسببان تأثيرات سمية كبدية وكلوية تجلت بتركس مائي شديد وبؤرنخرية محدودة
4. أظهر الأستيل سيستئين فعالية وقائية واضحة ضد الأذية الكبدية والكلوية الناتجة عن الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم عند استخدامه بشكل متزامن مع هذه الأدوية.

الفصل السابع
التوصيات والمقترحات
Recommendations and
Suggestions

7 التوصيات والمقترحات :Recommendations and Suggestions

1. نوصي بعدم استخدام الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم بشكل متكرر وبجرعات مرتفعة عند الحيوانات.
2. نوصي بالمزيد من الدراسات التجريبية النسيجية لمعرفة التأثير الوقائي للأستيل سيستئين عند استخدام الباراسيتامول والديكلوفيناك ضمن فترات زمنية أطول وبمستويات جرعات متعددة.
3. نوصي بإجراء دراسة دراسة أنزيمية كبدية وكلوية للتأثير الوقائي للأستيل سيستئين عند استخدام جرعات عالية من الباراسيتامول وديكلوفيناك الصوديوم.

الفصل الثامن

المراجع

References

1. Abdullah, B. A., Wadi, S. A., & Sarhat, E. R. (2017). Histological study effects of paracetamol on livers and kidneys of adult mice. *Tikrit Journal for Agricultural Sciences*.
2. Abo-Youssef, M., El-Aziz, A., Mostafa Kamal, A., & Yousre Mohammed Abd El-Aziz, W. (2023). THE POSSIBLE PROTECTIVE ROLE OF N-ACETYLCYSTEINE AGAINST TRAMADOL-INDUCED NEPHROTOXICITY IN THE ADULT ALBINO RATS (LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY). *Al-Azhar Medical Journal*, 52(4), 1005-1024.
3. Ahmad S. T., Arjumand W., Nafees S., Seth A., Ali N., Rashid S., and Sultana S. (2012). Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxicity in Wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *Toxicol. Lett*, 208 (2): 149- 161.
4. Ahmed, J. H. (2014). A significant hepatotoxicity associated with paracetamol overdose in the absence of kidney injury in rabbits. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 3(6), 1043.
5. Al-Mustafa, Z. H., Al-Ali, A. K., Qaw, F. S., & Abdul-Cader, Z. (1997). Cimetidine enhances the hepatoprotective action of N-acetylcysteine in mice treated with toxic doses of paracetamol. *Toxicology*, 121(3), 223-228.
6. Altaher, A. Y., Alkharfy, K. M., Al-Hadiya, B. M., & Khan, R. M. A. (2006). Pharmacokinetics of diclofenac in sheep following intravenous and intramuscular administration. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(4), 241-245.
7. Aydin, G., Gökçimen, A., Öncü, M., Çicek, E., Karahan, N., & Gökalp, O. (2003). Histopathologic changes in liver and renal tissues induced

- by different doses of diclofenac sodium in rats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 27(5), 1131-1140.
8. Ayoub, S. S., & Botting, R. M. (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an evolving mechanism of action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1867(12), 166205.
 9. Aziz, H. O. A., Sarhan, N. I. and Abo-Elfadl, A. (2013): Histological study of the protective role of curcumin versus ginger on renal corpuscles of carbon tetrachloride-treated mice. *Egyptian Journal of Histology*, 36(2), 336-345
 10. Baratta, J. L., Ngo, A., Lopez, B., Kasabwalla, N., Longmuir, K. J., & Robertson, R. T. (2009). Cellular organization of normal mouse liver: a histological, quantitative immunocytochemical, and fine structural analysis. *Histochemistry and cell biology*, 131, 713-726.
 11. Bart, A.B., Portman, N., Macsueer, R.N.M., (2002). Liver pathology. Churchill livingstone., 828-829.
 12. Blantz R.C. (1996). Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am. J. Kid. Dis.*, 28(1 Suppl 1): S3-S6.
 13. Boelsterli, U. A. (2003). Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 192(3), 307-322.
 14. Brown, E. M., Salzberg, D. J., & Weir, M. R. (2012). Renal Consequences of Prostaglandin Inhibition in Heart Failure. In *The Kidney in Heart Failure* (pp. 117-125). Boston, MA: Springer US.
 15. Brune, K., Renner, B., & Tiegs, G. (2015). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *European journal of pain (London, England)*, 19(7), 953–965.

16. Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2018). Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clinics in liver disease*, 22(2), 325–346.
17. Chamanza, R., Naylor, S. W., Carreira, V., Amuzie, C., Ma, J. Y., Bradley, A. E., ... & Loudon, C. (2019). Normal anatomy, histology, and spontaneous pathology of the kidney, and selected renal biomarker reference ranges in the cynomolgus monkey. *Toxicologic pathology*, 47(5), 612-633.
18. Cichoż-Lach, H.; Michalak, A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 8082–8091.
19. Clarkson, C. E., & Fletcher, T. F. (2011). Anatomy of the kidney and proximal ureter. *Nephrology and urology of small animals*, 1-9.
20. Corcoran, G. B., Todd, E. L., Racz, W. J., Hughes, H., Smith, C. V., & Mitchell, J. R. (1985). Effects of N-acetylcysteine on the disposition and metabolism of acetaminophen in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232(3), 857-863.
21. Cuisia, M. M. H., Geronimo, R. A. S., & Salvador, C. E. M. (1999). The effect of Acetaminophen on *Mesocricetus auratus* (golden hamster) organs.
22. D'amico, G., & Bazzi, C. (2003). Pathophysiology of proteinuria. *Kidney international*, 63(3), 809-825.
23. DaSS, E. (2021). Effects of Oral N-Acetylcysteine on the Haemato-Biochemical and Histopathological Changes on the Liver of Albino Rats. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 15(1).
24. Eguia L., and Materson B. J. (1997). Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy: J. Hum. Pharm. Drug Therapy*, 17(2): 363- 370.
25. Elbadawy, M., Sasaki, K., Miyazaki, Y., Aboubakr, M., Khalil, W. F., & Shimoda, M. (2015). Oral pharmacokinetics of acetaminophen to

- evaluate gastric emptying profiles of Shiba goats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(10), 1331-1334.
26. Elias, H. (1955). Liver morphology. *Biological reviews*, 30(3), 263-310.
27. El-Maddawy, Z. K., & El-Sayed, Y. S. (2018). Comparative analysis of the protective effects of curcumin and N-acetyl cysteine against paracetamol-induced hepatic, renal, and testicular toxicity in Wistar rats. *Environmental science and pollution research*, 25, 3468-3479.
28. Fitzhugh, O. G., & Nelson, A. A. (1976). Metabolism of [14C]-paracetamol and its interaction with aspirin in hamsters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65(9), 1341–1345.
29. Flora G., Gupta D. and Tiwari A). .(Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin 2013 against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 152(1): 31-40.
30. Fogo, A. B. (2003). Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 18(10), 1034–1038.
31. Galley H. F. (2000). Can acute renal failure be prevented?. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.*, 45(1): 44-50.
32. Graham G. G., Davies M. J., Day R. O., Mohamudally A., and Scott K. F(2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol.*, 21(3): 201- 232.
33. Hardwick, S. J., Wilson, J. W., Fawthrop, D. J., Boobis, A. R., & Davies, D. S. (1992). Paracetamol toxicity in hamster isolated hepatocytes: the increase in cytosolic calcium accompanies, rather than precedes, loss of viability. *Archives of toxicology*, 66(6), 408-412.
34. Harrison, P.M.; Wendon, J.A.; Gimson, A.E.; Alexander, G.J.; Williams, R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and

- oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1852–1857.
35. Hashem, S. H., AL-Rekabi, F. M., & Ali, S. (2023). Evaluation of the Acute Toxicity of Acetaminophen in Mice. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 47(2), 81-87.
36. Hawkey, C. J. (2001). COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(5), 801-820.
37. Hawton K., Simkin S., Deeks J., Cooper J., Johnston A., Waters K., Arundel M., Bernal W., Gunson B., Hudson M., Suri D., and Simpson K. (2004). UK legislation on analgesic packs: before and after study of longterm effect on poisonings. *Brit. Med. J.*, 329(7474): 1076- 1079.
38. Heatley, J. J., & Harris, M. C. (2009). Hamsters and gerbils. In *Manual of exotic pet practice* (pp. 406-432). WB Saunders.
39. Hinz, B., & Brune, K. (2002). Diclofenac. *Current Pharmaceutical Design*, 8(12), 1073–1093.
40. Holdiness, M. R. (1991). Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clinical pharmacokinetics*, 20, 123-134.
41. Huang, R., Zhang, X., Gracia Sancho, J., & Xie, W. F. (2022). Liver regeneration: cellular origin and molecular mechanisms. *Liver Int*, 00 : 1- 10 .
42. Hussain, I., Khan, M. Z., Khan, A., Javed, I., & Saleemi, M. K. (2008). Toxicological effects of diclofenac in four avian species. *Avian pathology*, 37(3), 315-321. Hussain, I., Khan, M. Z., Khan, A., Javed, I., & Saleemi, M. K. (2008). Toxicological effects of diclofenac in four avian species. *Avian pathology*, 37(3), 315-321.
43. Ibrahim, H. (2020). Morphological variations and measurements of the caudate lobe of the human liver: a cadaveric study. *The Medical Journal of Cairo University*, 88(March), 155-160.

44. Ishida, Y., Kondo, T., Kimura, A., Tsuneyama, K., Takayasu, T., & Mukaida, N. (2006). Opposite roles of neutrophils and macrophages in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury. *European journal of immunology*, 36(4), 1028-1038.
45. Isik B., Bayrak, R., Akcay, A., and Sogut, S. (2006). Erdosteine against acetaminophen induced renal toxicity. *Mole. Cell. Biochem.*, 287(1), 185-191.
46. Jaffe, F. A. (1994). Petechial Hemorrhages a review of pathogenesis. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 15(3), 203-207.
47. Jain, T., Koley, K. M., Vadlamudi, V. P., Ghosh, R. C., Roy, S., Tiwari, S., & Sahu, U. (2009). Diclofenac-induced biochemical and histopathological changes in white leghorn birds (*Gallus domesticus*). *Indian journal of pharmacology*, 41(5), 237-241.
48. James, L. P., Mayeux, P. R., & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug metabolism and disposition*, 31(12), 1499-1506
49. Kalinec, G. M., Thein, P., Parsa, A., Yorgason, J., Luxford, W., Urrutia, R., & Kalinec, F. (2014). Acetaminophen and NAPQI are toxic to auditory cells via oxidative and endoplasmic reticulum stress-dependent pathways. *Hearing research*, 313, 26-37..
50. Karthivashan G., Kura A. U., Arulselvan P., Isa N. M., and Fakurazi S. (2016). The modulatory effect of *Moringa oleifera* leaf extract on endogenous antioxidant systems and inflammatory markers in an acetaminophen-induced nephrotoxic mice model. *Peer J.*, 4: e2127.
51. Kiernan, F. (1833). XXIX. The anatomy and physiology of the liver. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, (123), 711-770.

52. Klaassen, C. D. (Ed.). (2013). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (8th ed.). McGraw-Hill Education.
53. Kramer, H. (2019). Diet and chronic kidney disease. *Advances in Nutrition*, 10(Supplement_4), S367-S379.
54. Li, Z. B., Chen, D. D., He, Q. J., Li, L., Zhou, G., Fu, Y. M., ... & Ji, D. (2021). The LAC score indicates significant fibrosis in patients with chronic drug-induced liver injury: a large biopsy-based study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 734090.
55. Liu, Y. (2011). Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, 7(12), 684–696.
56. Madhuri, H., & Bhandarkar, A. G. (2010). Histopathological changes in experimental paracetamol toxicity in poultry. *Royal Veterinary Journal of India*, 6(1), 23-25.
57. Majeed, S. K., Ramadhan, M. A., & Monther, W. (2013). Long-term toxicological effects of paracetamol in rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 27(1), 65-70.
58. Markowitz G. S., and Perazella M. A. (2005). Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clinic. Chim. Acta.*, 351(1-2): 31-47.
59. McGill, M. R., & Jaeschke, H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical research*, 30, 2174-2187.
60. Miedel, E. L., & Hankenson, F. C. (2015). Biology and diseases of hamsters. In *Laboratory animal medicine* (pp. 209-245). Academic Press.
61. Miller, M. G., Price, V. F., & Jollow, D. J. (1986). Anomalous susceptibility of the fasted hamster to acetaminophen hepatotoxicity. *Biochemical pharmacology*, 35(5), 817-825.

62. Moller-Hartmann W., and Siegers C. P. (1991). Nephrotoxicity of paracetamol in the rat-mechanistic and therapeutic aspects. *J. Appl. Toxicol.*, 11(2): 141-146.
63. Mondal, S. K. (2017). *Manual of histological techniques*. JP Medical Ltd.
64. Musana K.A., Yale S.H., and Abdulkarim A.S. (Tests of liver injury. *Clin. Med.* 2004). *Res.*, 2(2): 129-31
65. Mustafa, H. N., Alkan, I., Deniz, G., Altunkaynak, B. Z., Annaç, E., & Kaplan, S. (2019). A Study on the Toxic Effect of Different Doses of Diclofenac Sodium on the Development of the Kidney in the Postnatal Period. *International Journal of Morphology*, 37(3).
66. Naya, Y., Hata, N., Kobayash, M., Thuyuki, M., Koyama, Y., & Ogihara, K. (2023). Pathological study of proximal tubule mitochondria in diclofenac-induced acute kidney injury model mice. *Tissue & cell*, 84, 102188.
67. Neirinckx, E., Vervae, C., De Boever, S., Remon, J. P., Gommeren, K., Daminet, S., ... & Croubels, S. (2010). Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Research in veterinary science*, 89(1), 113-119.
68. Ogilvie J. D., Rieder M. J., and Lim R. (2012). Acetaminophen overdose in children. *CMAJ*, 184(13): 1492-1496.
69. Olsson, B.; Johansson, M.; Gabrielsson, J.; Bolme, P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988, 34, 77–82.
70. Omer, V. V. S., & McKnight, E. D. (1980). Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicosis in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(9), 911-913.
71. Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 4(8), 13-24.

72. Palacio, J.R.; Markert, U.R.; Martínez, P. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Inflamm. Res.* 2011, 60, 695–704.
73. Pejcic, Z., Pokrajac, M., & Jezdimirovic, M. (2006). Pharmacokinetics of diclofenac in pigs after intramuscular administration of a single dose. *Acta veterinaria*, 56(4), 323-331.
74. Peris-Ribera, J. E., Torres-Molina, F., Garcia-Carbonell, M. C., Aristorena, J. C., & Pla-Delfina, J. M. (1991). Pharmacokinetics and bioavailability of diclofenac in the rat. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 19, 647-665.
75. Peristeris, P., Clark, B. D., Gatti, S., Faggioni, R., Mantovani, A., Mengozzi, M., ... & Ghezzi, P. (1992). N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cellular immunology*, 140(2), 390-399.
76. Peterson FJ, Knodell RG, Lindemann NJ, Steele NM. Prevention of acetaminophen and cocaine hepatotoxicity in mice by cimetidine treatment. *Gastroenterology*. 1983 Jul;85(1):122-9. PMID: 6852446.
77. Pourjafar, M., & Derakhshanfar, A. (2004). A histopathologic study on the side effects of the Diclofenac sodium in rabbits. *Animal health: a breakpoint in economic development*, 360-361.
78. Prescott, L. F. (2000). Paracetamol: past, present, and future. *American Journal of Therapeutics*, 7(2), 143–147.
79. Radi, Z. A. (2019). Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. *International journal of toxicology*, 38(3), 215-227.
80. Rajakrishnan, V., Viswanathan, P., & Menon, V. P. (1997). Hepatotoxic effect of alcohol on female rats and siblings: effect of N-acetylcysteine. *Hepatology research*, 9(1), 37-50.

81. Ramachandran, A., Akakpo, J. Y., Curry, S. C., Rumack, B. H., & Jaeschke, H. (2024). Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Biochemical pharmacology*, 228, 116056.
82. Ramesh, N., Jayakumar, K., Honnegowda, H., Narayana, K., & Vijayasarithi, S. K. (2002). A study on toxicity of diclofenac in dogs.
83. Ramzan, M., Ashraf, M., Hashmi, H. A., Iqbal, Z., & Anjum, A. A. (2015). Evaluation of diclofenac sodium toxicity at different concentrations in relation to time using broiler chicken model. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 25(2).
84. Robbins, S. L., Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (10th ed.). Elsevier.
85. Roy, S., Pradhan, S., Das, K., & Mandal, A. (2015). Acetaminophen induced kidney failure in rats: a dose response study.
86. Sachan R. and Singh R. (2018). Chemical induced liver injury: types, mechanisms and biomarkers. *Anat. Sci.*, 1(3):
87. Sahu U, Jain T, Roy S, Tiwari S, Ghosh R, Koley K, Vadlamudi V (2009). Diclofenac-induced biochemical and histopathological changes in white leghorn birds (*Gallus domesticus*), *Indian Journal of Pharmacology*, 41(5): 237. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.58515>.
88. Salman, H., Daoud, A., & Dabbagh, M. (2020). Evaluation of a Protective Effect of the Water Extract of Thymus Leaves Against Diclofenac Sodium-Induced Renal Toxicity in the Syrian Hamster. *Evaluation*, 7(2), 151-157.
89. Samuni, Y., Goldstein, S., Dean, O. M., & Berk, M. (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(8), 4117-4129.
90. Sawaguchi, A., Sasaki, K., Miyanaga, K., Nakayama, M., Nagasue, M., & Shimoda, M. (2016). Rapid absorption of diclofenac and

- acetaminophen after their oral administration to cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(9), 1481-1485.
91. Scanlon, V. C. and Sanders, T. (2018). *Essentials of anatomy and physiology*. FA Davis. F. A. Davis Company (5) United States of America, :379-380.
 92. Shahid, M., & Subhan, F. (2014). Comparative histopathology of acetaminophen induced hepatotoxicity in animal models of mice and rats. *Pharmacol Online*, 3(33), 32-43.
 93. Shahripour, R.B.; Harrigan, M.R.; Alexandrov, A.V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: Mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014, 4, 108–122.
 94. Sharma C. V., and Mehta V. (2014). Paracetamol: mechanisms and updates. *Cont. Edu. Anaes. Crit. Care Pain*, 14(4): 153- 158.
 95. Shridar, N. B., & Narayanan, K. (2007). Toxicity study of diclofenac in calves.
 96. Singh A., Bhat T. K., and Sharma O. P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J. Clinic. Toxicol.*, S4: 001.
 97. Small, R. E. (1989). Diclofenac sodium. *Clinical pharmacy*, 8(8), 545-558.
 98. Soliman M.M., Nassan M.A., and Ismail T.A.) (. Immunohistochemical and 2014 molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. *Compl. Altern. Med.*, 14(457): 457- 468.
 99. Stevens L. A., Coresh J., Greene, T., and Levey A. S. (2006). Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *New Engl. J. of Med.*, 354(23): 2473-2483.
 100. Tan, Y., Cheong, M. S., & Cheang, W. S. (2022). Roles of reactive oxygen species in vascular complications of diabetes: therapeutic properties of medicinal plants and food. *Oxygen*, 2(3), 246-268.

101. Thanagari, B. S., Fefar, D. T., Prajapati, K. S., Jivani, B. M., Thakor, K. B., Patel, J. H., ... & Undhad, V. V. (2012). Haemato-biochemical alterations induced by diclofenac sodium toxicity in Swiss albino mice. *Vet World*, 5(7), 417-419.
102. Todd, P. A., & Sorkin, E. M. (1988). Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35, 244-285.
103. Tsai, M. S., Liou, G. G., Liao, J. W., Lai, P. Y., Yang, D. J., Wu, S. H., & Wang, S. H. (2024). N-acetyl Cysteine Overdose Induced Acute Toxicity and Hepatic Microvesicular Steatosis by Disrupting GSH and Interfering Lipid Metabolisms in Normal Mice. *Antioxidants*, 13(7), 832.
104. Upadhyay G., Singh AK., Kumar A., Prakash O., and Singh MP. (2008). Resveratrol modulates pyrogallolinduced changes in hepatic toxicity markers, xenobiotic metabolizing enzymes and oxidative stress. *Eur. J. Pharm.*, 596(1– 3): 146– 52.
105. Valentine, H., Daugherity, E. K., Singh, B., & Maurer, K. J. (2012). The experimental use of Syrian hamsters. In *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents* (pp. 875-906). Academic Press.
106. Vdoviaková, K., Petrovová, E., Krešáková, L., Maloveská, M., Teleky, J., Jenčová, J., ... & Jenča Jr, A. (2016). Importance rat liver morphology and vasculature in surgical research. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 4716.
107. Villeneuve, E.; Gosselin, S. N-Acetylcysteine. In *Critical Care Toxicology*; Brent, J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., Palmer, R., White, J., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2017.

108. Walker, R. M., Racz, W. J., & McElligott, T. F. (1983). Scanning electron microscopic examination of acetaminophen-induced hepatotoxicity and congestion in mice. *The American journal of pathology*, 113(3), 321–330.
109. Weiss, D. J., & Wardrop, K. J. (Eds.). (2010). *Schalm's veterinary hematology* (6th ed.). Wiley-Blackwell.
110. Whelton A., Sturmer T., and Porte GA. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: De Bore ME, Porter GA, Bennett WA, Verpooten GA, editors. *Clinical Nephrotoxins. 2*. London: Kluwer Academic Publishers, pp: 279–306.
111. Yahea, M. T., Tayser, O. M., & Albadrany, Y. M. (2023). Hepatorenal and Hematological Effect of Diclofenac in Sheep. *SVU-International Journal of Veterinary Sciences*, 6(1), 166-174.
112. Yamamoto K, Ogawa K. Fine structure and cytochemistry of lysosomes in the Ito cells of the rat liver. *Cell Tissue Res* 1983;233:45-57
113. Yang, Y. J., Liu, X. W., Kong, X. J., Qin, Z., Li, S. H., Jiao, Z. H., & Li, J. Y. (2019). An LC–MS/MS method for the quantification of diclofenac sodium in dairy cow plasma and its application in pharmacokinetics studies. *Biomedical Chromatography*, 33(7), e4520.
114. Yasmeen, T., Qureshi, G. S., & Perveen, S. (2007). Adverse effects of diclofenac sodium on renal parenchyma of adult albino rats. *JPMA*.
115. Ying, W. (2008). NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxidants & redox signaling*, 10(2), 179-206.
116. Young, B., Woodford, P. and O'Dowd, G., (2013). *Wheater's functional histology E-Book: a text and colour atlas*. Elsevier Health Sciences.

117. Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M., and Pyrsopoulos N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.*, 4(2): 131- 142.
 118. Zafarullah, M., Li, W. Q., Sylvester, J., & Ahmad, M. (2003). Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60, 6-20.
 119. Zira A., Mikros E., Giannioti K., Galanopoulou P., Papalois A., Liapi C., and Theocharis S. (2009). Acute liver acetaminophen toxicity in rabbits and the use of antidotes: a metabonomic approach in serum. *J. Appl. Toxicol.*, 29(5): 395-402.
-

Samples from diclofenac-treated groups were collected on day 5, followed by dose escalation and additional sampling on day 8; samples from paracetamol and NAC-treated groups were collected on day 14, followed by dose escalation of paracetamol and additional sampling on day 16.

Clinically, treated animals exhibited lethargy and decreased appetite, which intensified after dose escalation, with mortality recorded in Groups 4 and 6. Gross examination revealed hepatic and renal congestion and enlargement, particularly in high-dose paracetamol and diclofenac groups. Histopathological evaluation demonstrated varying degrees of hydropic degeneration and necrosis in hepatocytes, as well as glomerular and tubular lesions within the renal cortex of Groups 4 and 6. In contrast, Group 2 and co-treatment groups (7–10) displayed largely preserved hepatic and renal architecture.

These findings indicate that NAC effectively alleviates tissue injury induced by paracetamol and diclofenac sodium, suggesting a potential protective role against drug-induced toxicity.

Keywords: Paracetamol – Diclofenac sodium – Acetylcysteine – liver – kidney – pathological changes – Syrian hamster.

Abstract

This study aimed to evaluate the pathological effects of paracetamol and diclofenac sodium on the liver and kidneys of Syrian hamsters and to investigate the protective role of N-acetylcysteine (NAC) when administered concomitantly. Fifty male Syrian hamsters (2 months old; 65–75 g) were assigned into ten experimental groups (n=5 each) as follows:

- Group 1 (Control): received no treatment; samples were collected on days 8 and 14.
- Group 2: received NAC (450 mg/kg) orally for 14 days.
- Group 3: received paracetamol at a therapeutic dose (175 mg/kg) orally for 14 days.
- Group 4: received paracetamol at a double dose (350 mg/kg) orally for 14 days.
- Group 5: received diclofenac sodium (50 mg/kg) intramuscularly for 8 days.
- Group 6: received diclofenac sodium (95 mg/kg) intramuscularly for 8 days.
- Group 7: received NAC (450 mg/kg) orally followed 30 minutes later by paracetamol (175 mg/kg) for 14 days.
- Group 8: received NAC (450 mg/kg) orally followed by paracetamol (350 mg/kg) for 14 days.
- Group 9: received NAC (450 mg/kg) orally followed by diclofenac (50 mg/kg) intramuscularly for 8 days.
- Group 10: received NAC (450 mg/kg) orally followed by diclofenac (95 mg/kg) intramuscularly for 8 days.

Syrian Arab Republic

Hama University

Faculty of Veterinary Medicine

Department of Patholog



**The Effect of Acetylcysteine in Preventing pathological
Changes Caused by Use of Paracetamol and Diclofenac
Sodium for Syrian Hamster**

Thesis Presented by

Fayhaa Hesham Alsabbagh

D.V.M

For

M. sc. Degree in Vet. Med. Sc

Forensic medicine specialty

Under the Supervision

Dr. Wasef Al Wassouf

Dr. Talla Kanbar

2025 - 1447