

بعض التغيرات الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان المختبرية المعرضة لجرع مختلفة من المضاد

الفطري Ketoconazole

حسين عباس سلمان

قسم علوم الحياة- كلية التربية- جامعة القادسية

الخلاصة

صممت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير الاستخدام المفرط (جرع عالية أو فترات طويلة) للمضاد الفطري Ketoconazole على وزن الجسم ووزن الكبد وبعض المعايير الكيموحيوية (تركيز الإنزيمات الناقلة للامين ALT وAST وتركيز أنزيم الفوسفات القاعدي ALP بالإضافة إلى تركيز البروتين الكلي وتركيز الكولسترول) فضلا عن التأثيرات النسجية في كبد ذكور الجرذان المختبرية .

استخدمت في هذه الدراسة (٢٠) ذكر من الجرذان البيض البالغة جنسيا والتي قسمت عشوائيا إلى اربع مجاميع متساوية : مجموعة السيطرة (C) والتي جرعت ماء الشرب الاعتيادي طيلة فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع, مجموعة المعاملة الأولى (T1) وجرعت المضاد الفطري Ketoconazole بجرعة ١,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة التجربة والبالغة ستة أسابيع ,مجموعة المعاملة الثانية(T2) وجرعت المضاد الفطري Ketoconazole بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع ومجموعة المعاملة الثالثة (T3) وجرعة المضاد الفطري Ketoconazole بجرعة ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع. وبعد نهاية التجربة وزنت الحيوانات وتم تخديرها وسحب الدم مباشرة من القلب لأجراء الفحوصات الكيموحيوية (حساب تركيز الأنزيمات الناقلة للامين ALT وAST وأنزيم الفوسفات ALP وكذلك تركيز البروتين الكلي والكولستيرول) ثم شرحت الحيوانات وتم استئصال الكبد لأخذ وزنها وتحضير الشرائح النسيجية.

أظهرت النتائج حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في وزن الجسم لمجموعة المعاملة (T2 و T3) وانخفاض في تركيز البروتين الكلي والكولستيرول في مجموعة المعاملة (T3) مقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين كانت هنالك زيادة معنوية في وزن الكبد لمجموعة المعاملة (T3) وزيادة معنوية في تركيز الأنزيمات الناقلة للامين ALT وAST وأنزيم الفوسفات القاعدي ALP في مجموعة المعاملة (T1, T2 و T3) مقارنة مع مجموعة السيطرة بالإضافة إلى تغيرات نسيجية مرضية في الكبد تمثلت بتحلل خلايا الكبد وحصول تنخر فيها بسبب Ketoconazole. من هذه النتائج نستنتج ان الجرع العالية من Ketoconazole أو استخدامه لفترات طويلة له تأثيرات سلبية على وظيفة وتركيب الكبد.

المقدمة واستعراض المراجع

منذ وجود الإنسان على الأرض وجدت الكثير من الأمراض التي تفتك بالمجتمعات البشرية . وقد حاول الإنسان مقاومة هذه الأمراض بطرق مختلفة ومنها استخدام الأدوية. ومع تطور العلم تم اكتشاف أنواع مختلفة من الأدوية للحد من انتشار الأمراض أو القضاء عليها. ولكن ظهرت مشكلة جديدة وهي إن معظم هذه الأدوية هي مواد كيميائية غير آمنة ولها تأثيرات جانبية خطيرة على حياة الإنسان تظهر أثناء استخدامها أو بعد الانتهاء منه (التميمي، ٢٠٠٤) . كما إن استخدام الأدوية دون استشارة الطبيب وبشكل مفرط (بجرع عالية أو لفترات طويلة) له تأثيرات سمية خطيرة تؤدي إلى الموت في بعض الأحيان (الطالب، ١٩٨٤) . حيث وجد شوكت (٢٠٠٥) . إن بعض المضادات الحيوية لها تأثيرات سلبية على المعايير البايو كيميائية بالإضافة إلى الأضرار التي تسببها لنسيج الكلية والكبد. كما لاحظ (Fries et al. 1996) ان استعمال الأدوية الغير سترويدية مثل الأسبرين والفولتارين بصورة مستمرة ولفترات طويلة له آثار جانبية مضرّة على صحة الإنسان لأنها تسبب حدوث قرحة بالمعدة وتحطم في بطانة الأمعاء وحدوث نزف.

بدأ العلاج بالمضادات الفطرية لأول مرة عام ١٩٠٣ ، والتي تعرف على إنها مواد تنتج من قبل الكائن الحي أو إنها تصنع بتراكيب كيميائية مشابهة. وهي تعمل على قتل أو تثبيط نمو الأحياء المجهرية الأخرى (الزبيدي، ٢٠٠٠) وان المضادات الفطرية تتضمن مجموعتين مجموعة المضادات الفطرية الحيوية مثل Nystatin و Amphotercin B وان آلية عمل هذه المجموعة تستهدف الأركوسيتزول الموجود في الأغشية الخلوية للخلية الفطرية وبالتالي تكون معقد معها مما يؤدي إلى حدوث تقوب في أغشية الخميرة ونفوذ الأيونات والإنزيمات وبعض المكونات الأساسية مثل الكلوكوز إلى خارج الخلية وبالتالي موت الخلية الفطرية (Hiemenz & Walsh, 1996). اما المجموعة الثانية المضادات الفطرية المصنعة كيميائياً وتضم عدة مجاميع ثانوية مهمة من المضادات الفطرية أهمها مجموعة الأزول (Azoles group) ومجموعة منازولات الباريميدين (Pyrimidine Analogues) ومجموعة Penamocandins وآلية عملها التداخل مع أنزيمات الأكسدة في الفجريات مسببة تراكمات مميتة من بيروكسيد الهيدروجين (Laurence & Bennet, 1997). ينتمي Ketoconazole إلى مجموعة Azoles group ويعتبر من المركبات

المحبة للدهن لذلك فإن تركيزه عالي في الأنسجة الدهنية وصنع هذا المضاد عام ١٩٧٨، يعطى عن طريق الفم ويفضل إعطاؤه بعد تناول الطعام للتقليل من تأثيراته السلبية (Collin, 1999) وهو يستخدم لعلاج خميرة المبيضات . وهو من المضادات الفعالة ولكن له العديد من الأضرار الجانبية السلبية مثل فقدان الشهية ، الغثيان ، التقيؤ ، سوء الهضم ، طفح جلدي وارتفاع مستوى إنزيمات الكبد كذلك لايفضل استخدامه من قبل النساء الحوامل (MacLean, 2001). فضلا عن التقليل من هرمون الشحمون الخصوي وقلة الحيوانات المنوية لدى الرجال وعدم انتظام الدورة الشهرية لدى النساء (O'Conner et al., 2002). وتصممت هذه الدراسة لبحث التأثيرات السلبية لاستخدام Ketoconazole لفترات طويلة وبجرع عالية في وزن الجسم ووزن الكبد وتركيز بعض أنزيمات الكبد وتركيز البروتين الكلي وتركيز الكولسترول في المصل فضلا عن التغيرات النسجية في ذكور الجرذان .

المواد وطرق العمل**حيوانات التجربة**

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية التربية / جامعة القادسية وتم استخدام ذكور الجرذان البيض التي تم شراؤها من البيت الحيواني التابع لكلية الطب / جامعة الكوفة استخدمت في هذه الدراسة ٢٠ ذكر سوي (Healthy) ناضجا جنسيا وبممر ستة أسابيع وكانت أوزانها بين (٢٥٥-٢٦٢) غم. وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية أبعادها ٥٠ × ٣٥ × ١٥ سم وبمعدل ثلاث حيوانات للقفس الواحد في غرفة مساحتها ٣ × ٤ م . عرضت الحيوانات جميعها لنفس الظروف من درجة الحرارة ٢٠-٢٥م نظمت بواسطة مكيف الهواء . أما معدل الإضاءة فكانت ١٢ ساعة ضوء و١٢ ساعة ظلام وأعطيت الحيوانات العليقة المركزة والماء بصورة حرة ثم وزعت بصورة عشوائية وتركزت لمدة أسبوعين للتأقلم وبعدها وزنت الحيوانات لتحديد الجرعة المناسبة . وبعد تأقلم الحيوانات قسمت إلى أربع مجاميع خمسة حيوانات لكل مجموعة.

- ١- المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) :- تشمل خمسة حيوانات جرعت ماء الشرب الاعتيادي طول فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع.
- ٢- المجموعة الثانية:- مجموعة المعاملة الأولى وتشمل خمسة حيوانات وجرعة المضاد الفطري

باستخدام محاليل جاهزة من شركة (Bio Merieux) الفرنسية المحتوية على الكولسترول استريز الذي يعمل على تحويل الكولسترول المؤستر في مصل الدم إلى كولسترول وأحماض دهنية بوجود الأوكسجين وأنزيم كولسترول اوكسيديز (Burtis & Ashwood, 1999).

الدراسات النسيجية

تم تحضير المقاطع النسيجية للكبد حسب طريقة (المختار وجماعته 1982).

التحليل الإحصائي

أخضعت نتائج التحليل الإحصائي بهدف معرفة الفروق المعنوية بين مجموعة السيطرة والمعاملات وأستخدم اختبار (F) لإيجاد تلك الفروق (الراوي وخلف الله، ٢٠٠٠).

النتائج والمناقشة

أظهرت النتائج (الجدول ١) حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل وزن الجسم في مجموعة المعاملة T2 و T3 مقارنة مع مجموعة السيطرة وكان أكثر معنوية في T3. في حين كانت هنالك زيادة معنوية ($P < 0.05$) في وزن الكبد في مجموعة T3 و T2 مقارنة مع بقية المجموع وجاءت هذه النتائج متفقة مع ما توصل إليه (Wendy et al., 1992 و Meredith et al., 2000). وربما يعود سبب انخفاض وزن الجسم إلى الآثار السلبية الجانبية لـ (Ketoconazole) والتي أهمها فقدان الشهية وحالات الإسهال والتقيؤ والتي تؤدي إلى نقص العناصر الغذائية الرئيسية الضرورية لنمو الجسم (MacLean, 2001). أو قد يعود إلى تأثير Ketoconazole على النخامية وبالتالي قلت بعض الهرمونات الضرورية للنمو مثل الشحمون الخصوي و هرمون النمو التي تعتبر مهم لنمو وبناء عضلات الجسم (Geral et al., 2007; Ganong, 2003; Robert et al., 1989). في حين ان الزيادة الحاصلة في وزن الكبد كانت استجابة لحالة التسمم بـ (Ketoconazole) باعتبارها مركز لتأيض السموم والعقاقير الطبية، وقد لوحظ احتقان وازرقاق عليها عند تشريح الحيوانات (Meredith et al., 2000).

كما أظهرت النتائج الجدول (٢) حصول زيادة معنوية ($P < 0.05$) في تركيز أنزيمات الكبد (ALT , AST , ALP) في مجموعة المعاملة (T2 و T3) مقارنة مع مجموعة السيطرة وكانت أكثر معنوية في المجموعة T3 و اتفقت هذه النتائج مع نتائج

Ketoconazole بجرعة ١,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة التجربة والبالغة ستة أسابيع. المجموعة الثالثة:- مجموعة المعاملة الثانية وتشمل خمسة حيوانات وجرعة المضاد الفطري Ketoconazole بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع. المجموعة الرابعة:- مجموعة المعاملة الثالثة وتشمل خمسة حيوانات وجرعة المضاد الفطري Ketoconazole بجرعة ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة والبالغة ستة أسابيع.

قتل الحيوانات

تم اخذ وزن الحيوانات بعد نهاية التجربة ثم خدرت الحيوانات بمادة Chloroform وسحب الدم من القلب بصورة مباشرة وحفظ في أنابيب غير حاوية على مادة مانعة للتخثر (EDTA) لغرض الحصول على المصل لقياس بعض المعايير الكيموحيوية. ثم شرحت الحيوانات وتم استئصال الكبد ثم وضعت في المحلول الفسلجي، بعدها وزنت ووضعت في الفورمالين ١٠٪ لحين تحضير المقاطع النسيجية.

تقدير فعالية الانزيمات الناقلة للامين ALT وAST

اتبعت الطريقة اللونية للعالمين Coles (1980) لتقدير فعالية الإنزيمات الناقلة للامين ALT و AST واستخدمت عدة التحاليل Kit المجهزة من شركة Giese الإيطالية.

تقدير فعالية أنزيم الفوسفات القاعدي ALP

استخدمت طريقة (Belfeld & Goldberg, 1971) وهي طريقة لونية تستند إلى استخدام المادة الاساس والتي يعمل عليها الأنزيم من خلال العيوات المجهزة من الشركة الفرنسية (Biomerieux) .

تقدير البروتين الكلي في مصل الدم Determination of serum total protein

استخدمت طريقة بايوريت Biuret Method لتقدير البروتين الكلي في مصل الدم (Coles, 1980).

تقدير كمية الكولسترول في المصل

تم استخدام الطريقة الأنزيمية (Richmond, 1973) لتقدير كمية الكولسترول

إلى تأثير (Ketoconazole) على تكوين الكولسترول داخل خلايا الكبد حيث يثبط تكوين مركب Lanosterol وهو المركب الوسطي لتكوين الكولسترول (Gylling *et al.*, 1993).
 أما في ما يخص الدراسة النسجية فيعد فحص الشرائح المأخوذة من الكبد تبين وجود تغيرات مرضية في الكبد تضمنت تلف وتخر وتكسبات في الخلايا الكبدية للمجموعة المعاملة (T2 و T3) مقارنة بالسيطرة واتفقت هذه النتائج مع ما وجدته (Chine *et al.*, 2003). وربما يعود سبب هذه التغيرات إلى دور الجذور الحرة المتولدة بفعل (Ketoconazole) في أكسدة الدهون غير المشبعة الموجودة في أغشية خلايا الكبد وبالتالي موتها وتحللها وحصول تنخر (Amin, 2008 & Findor *et al.*, 1998) أما مجموعة المعاملة (T1) فكانت التغيرات النسجية فيها بسيطة وغير واضحة كما هي في مجموعة المعاملة (T2 و T3).

(Rodriguez & Buckholz, 2003) وربما يكون سبب هذه الزيادة تسمم الكبد بـ (Ketoconazole) وتلفها وحصول تكسبات وتلف في أنسجتها وبالتالي نضوح كميات كبيرة من هذه الأنزيمات إلى الدم (Rodriguez & Buckholz, 2003; Findor *et al.*, 1998).

في حين أظهرت نتائج الدراسة الحالية الجدول (٢) حصول انخفاض تدريجي في معدل تركيز البروتين الكلي وتركيز الكولسترول في البلازما في مجاميع المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة لكن معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة (T3) مقارنة مع مجموعة السيطرة وربما يعود سبب ذلك إلى التلف الحاصل في خلايا الكبد حيث أن الكبد يلعب دور مهم في تصنيع البروتينات أو ربما تأثير (Ketoconazole) على وظيفة الكلية أدى ترشيح بعض البروتينات وخصوصاً ذات الوزن الجزيء الواطئ (فطائم, ٢٠٠٠, Chin *et al.*, 2003). أما سبب انخفاض الكولسترول فقد يعود

جدول (١) يبين تأثير إعطاء Ketoconazole على وزن الجسم ووزن الكبد في ذكور الجرذان

T3	T2	T1	C	المجاميع
263 c	270b	275a	277a	الوزن
± 1.2	± 1.3	± 1.2	± 2.01	وزن الجسم (غم)
9.9b	9.4a	8.01a	7.9a	وزن الكبد (غم)
± 0.06	± 0.01	± 0.1	± 0.09	

- T2 تمثل مجموعة المعاملة الثانية التي جرعت Ketoconazole بجرعة ٣ ملغم/كلغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.
- T3 تمثل مجموعة المعاملة الثالثة التي جرعت Ketoconazole بجرعة ٦ ملغم/كلغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع. الحروف المختلفة تشير إلى وجود فرق معنوي

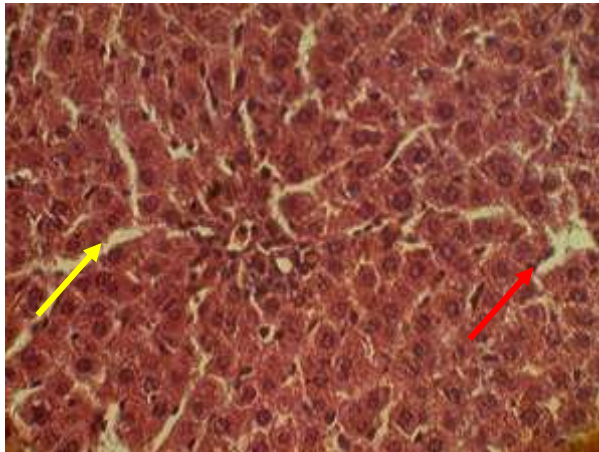
- الأرقام تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي
- C تمثل مجموعة السيطرة التي جرعة ماء الشرب الاعتيادي طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.
- T1 تمثل مجموعة المعاملة الأولى التي جرعت Ketoconazole بجرعة 1.5 ملغم/كلغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.

جدول (٢) يبين تأثير Ketoconazole على بعض المعايير الكيموحيوية في ذكور الجرذان

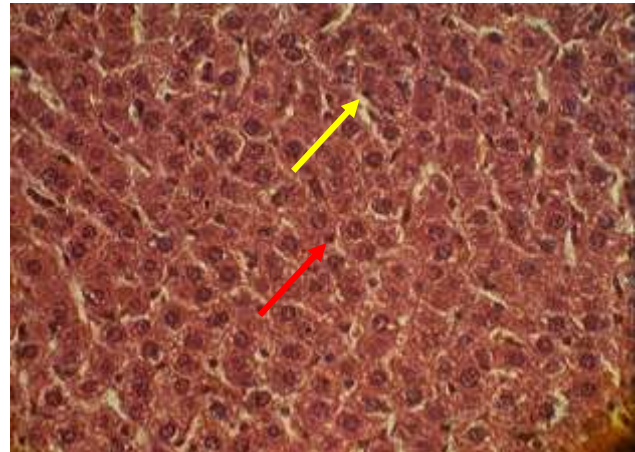
T3	T2	T1	C	المجاميع المعيار
55.33c ± 2.4	40.01b ± 3.1	33.50ab ± 2.0	31.5a ± 2.1	ALT (وحدة دولية/لتر)
105.13c ± 1.55	91.00b ± 0.25	87.02ba ± 0.1	83.00a ± 2.1	AST (وحدة دولية/لتر)
96.09c ± 1.1	82.23b ± 0.19	77.04ba ± 1.05	72.65a ± 1.22	ALP (وحدة دولية/لتر)
4.7b ± 0.46	5.5ab ± 0.40	5.8ab ± 0.5	6.12a ± 0.1	البروتين الكلي (غم/ديسيلتر)
76.3ab ± 0.3	79.7ab ± 0.1	82.2ab ± 0.1	82.5a ± 0.7	الكوليسترول (غم/ديسيلتر)

● T2 تمثل مجموعة المعاملة الثانية التي جرعت Ketoconazole بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.
● T3 تمثل مجموعة المعاملة الثالثة التي جرعت Ketoconazole بجرعة ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.
الحروف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي

● الأرقام تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي
● C تمثل مجموعة السيطرة التي جرعة ماء الشرب الاعتيادي طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.
● T1 تمثل مجموعة المعاملة الأولى التي جرعت Ketoconazole بجرعة 1.5 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة فترة التجربة البالغة ستة أسابيع.

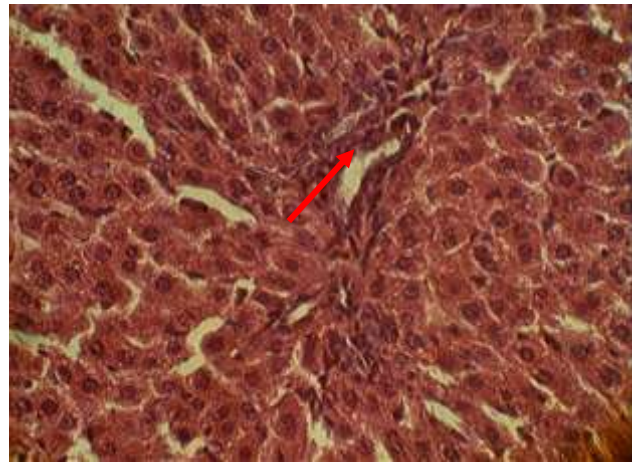


صورة رقم (٢) مقطع في نسيج الكبد لمجموعة المعاملة الثانية توضح تحلل في خلايا كبد (السهم الاحمر) وتوسع الجبيبيات الدموية (السهم الاصفر)



صورة رقم (١) مقطع في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة توضح الخلايا الكبدية (السهم الاحمر) و الجبيبيات الدموية (السهم الاصفر)

- Belfeld, A. & Goldberg, D.M. (1971).enzyme.Oynecol.12:561-562.
- Burtis, C.A. & Ashwood, E.R.(1999) Tietz textbook 3rd ed., W.B. Saunder co., Philadelphia, pp. 831,788-789.
- Chine, R.N., Sheen, I.S. & Liaw, Y.F. (2003). Unintentional rechallenge resulting in a causative relationship between ketoconazole and active liver injury.4c(57):829-830.
- Coles, E.H. (1980). Veterinary clinical pathology .3^{ed} ed. W.B. Sanders. Co. Philadelphia. pp:190-192.
- Collin, B., Clancy, J. and Neuyen, M.H. (1999). Antifungal resistance in non-*albicans Candida* species. Drug. Resist. updata, 2:9-14.
- Findor, J.A., Sorda, J.A., Igartua, E.B. and Avagnina, A.(1998). Ketoconazole-induced Liver damage .medicina.58(3):277-282.E) (internet).
- Fries, J.F., Singh, G. and Ramey, D.R. (1996). The clinical epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. In: Vane, J.R., Botting, R.M.. (eds). Clinical significance and potential of selective Cox-2 inhibitors. London. U.K. William Harvey press. 57-65.
- Ganong, W.F. (2003). Review of medical physiology. 2nd ed. Lange medical Book/McGraw Hill. London, Mexico, Sanfrancisco, Chicago, Toronto, Madrid, new Jersey.
- Geral, T., Ankley, K., Jensen, M., Kahl, D., Elizabeth. A., Makyn, L., Balk, G., Rodney, D., and Daniel L. (2007). Environmental. Toxicology and chemistry. 26:1214-1223.
- Gylling. H., Vanhanen, H., & Mrehinen, T.A. (1993).effect of Ketoconazole on cholesterol precursors and low density lipoprotein kinetics in hypercholesterolemia. Journal of Lipid Research Volume 34, (59).
- Hiemenz, J.W. & Walsh, T.J. (1996) Lipid Formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. Clin. Infect . Dis., 22:S133-S144.
- Laurence, P.N. & Bennet, M.J.(1997).Clinic pharmacology. inter. stude. Edi. of 8th ed. published.
- Maclean, D. (2001). Ketoconazole (Nizoral) Candian AIDs treatment information exchange (CATIE)internet.



صورة رقم (٣) مقطع في نسيج الكبد لمجموعة المعاملة الثالثة توضح حصول تنخر في نسيج الكبد (السهم الأحمر)

References

المصادر

- التميمي، عبد الحليم سالم علي أنعم. (٢٠٠٤). بعض التأثيرات الفسلجية والمناعية لعقار البنتوسام (Sodium stiboglucondte) في الذكور الجرذان البيض (*Rattus norvegicus*). أطروحة الدكتوراه. جامعة بغداد/كلية تربية ابن الهيثم.
- الراوي، خاشع محمود وخلف الله ، عبد العزيز محمد. (٢٠٠٠). تصميم وتحليل التجارب، دار الكتب للنشر ، جامعة الموصل.
- الزيدي، حامد مجيد. (٢٠٠٠). علم الأحياء المجهرية النظري . دار الكتب للطباعة والنشر. جامعة بغداد . وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.
- الطالب، هشام احمد. (١٩٨٤). علم الأحياء الدقيقة الطبية . مديرية دار الكتب للطباعة والنشر. جامعة بغداد.
- شوكت، طارق فرج، موسى رياض كاظم، غني . قتيبة جاسم . (٢٠٠٥). تأثيرات أنواع مختلفة من المضادات الحيوية على بعض المعايير البايو كيميائية للدم ونشاط بعض خمائر الكبد لخروج اللحم . جامعة القادسية للأبحاث البيطرية ، ٤(٢) : ٢٧-١٩
- فطاييم، عبد الرحيم. (٢٠٠٠). علم وظائف الدم. دار وائل للطباعة والنشر عمان.
- المختار، كواكب عبد الرزاق. العلاف، سهيلة محمود والطار، عدنان عبد الله. (١٩٨٢). التحضيرات المجهرية، وزارة التعليم العالي والبحث العلمي. جامعة بغداد.
- Amin, A. (2008). Ketoconazole-induced testicular damage in rats reduced by Gentaina extract, Experimental and toxicologic pathology.59:377-384.

- Rat Anterior pituitary cells *in vitro*. Wero. endocrinology :513-518.
- Rodriguez, R.J. & Buckholz, C.J. (2003). Hepatotoxicity of ketoconazole in sparague-Dawley rats. glutathione depletion, flavin –containing monooxygenases-mediated bioactivation and hepatic covalent binding. T aylor & francis health science. XenoBiotica.33(4):429-441.
 - Wendy, R., Heckman, B., Rian, R., Kane, R., Pakyz, E. and Same, M. (1992). The effect of Ketoconazole on endocrine and Reproductive parameters in male mice and Rats Journal of Andology . 13.no.3.
 - Meredith, S.R. & Suzanne, M.R. (2000). Assessment of pubertal Development and Thyroid function in Juvenile female Rats. Environmental protection Agency. Ther. Immune NO.143-101.
 - O'Connor, J.C., Frame, S.R. & Ladics, G.S. (2002). Evaluation of a 15-day screening assay using male rats for identifying steroid biosynthesis and thyroid modulators. Toxicol. Sci., 69:79-91.
 - Robert D., Pierre, V., Jean .P., David A., Courtos, N., Vilay L. and Bernarel, D. (1989). Differential effects of ketoconazole on prolactin and Growth Hormone release by normal and Tumoral

Some of physiological and histological changes in experimental albino rat exposure to different doses of antifungal ketoconazole

Abstract

This study was performance to investigate the effect of over doses (high dose and long term) of antifungal ketoconazole on body weight, liver weight, Biochemical parameters (ALP, AST and ALT enzymes, as well as total protein and cholesterol concentrations), and histological study of liver .

For this purpose twenty adult male rats were divided randomly into equal four groups as below: Animals of control were treated with drinking water, first group (T1) treated with drinking water and 1.5mg/kg of body weight of ketoconazole, second group (T2) treated with drinking water and 3mg/kg of body weight of ketoconazole, third group (T3) treated with drinking water and 6mg/kg of body weight of ketoconazole, At the end of treatment, animals were weighted, and anesthetized, blood draw was done to biochemical tests, then animals were sacrificed and dissected, after that liver, were eradication to weighted and prepared histological slide.

The results revealed that the different concentrations of ketoconazole led to significant decrease ($P < 0.05$) in body weight in T2 and T3 comparison with control group, and significant decrease in total protein and cholesterol concentrations in T3 comparison with control group. Where as significant increase ($P < 0.05$) in liver weight in T3 and significant increase ($P < 0.05$) in transamines enzymes (AST, ALT), Alkaline phosphate enzyme (ALP), in T1, T2 and T3 comparison with control group. The histopathological results revealed a necrotic and degenerative changes in liver cells caused by ketoconazole.

It can be concluded that the effect of different doses of ketoconazole or using to long term led to negative effects on public health.