

تأثير عقار Neotigason في بعض المعايير الدموية لذكور و إناث الفئران المختبرية

سلمى سعيد عباس

كلية التربية - قسم علوم الحياة

الخلاصة

صممت هذه الدراسة لبحث بعض التأثيرات الدموية التي يمكن أن يؤديها عقار Neotigason المستخدم في بعض وظائف الجسم الفسيولوجية حيث تم تقسيم ٣٦ من ذكور و إناث الفئران المختبرية في مرحلة البلوغ عشوائياً إلى ثلاث مجاميع متساوية العدد $n=12$ و عوملت الحيوانات على النحو الآتي:-

١. المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) و حقنت ب ٠,١ مل من المحلول الفسيولوجي.
٢. المجموعة الثانية و حقنت ب ٠,١ مل من Neotigason و بجرعة 10 mg/kg/day
٣. المجموعة الثالثة و حقنت ب ٠,١ مل من محلول العقار و بجرعة 20 mg/kg/day

و بعد مرور ١٥ يوماً من بداية الحقن بالخلب تم قياس معايير الدم التالية:-

- أ. العدد الكلي لخلايا الدم البيض (W.B.C.).
- ب. حجم الخلايا المضغوط (P.C.V.).
- ج. تركيز خضاب الدم (HB).

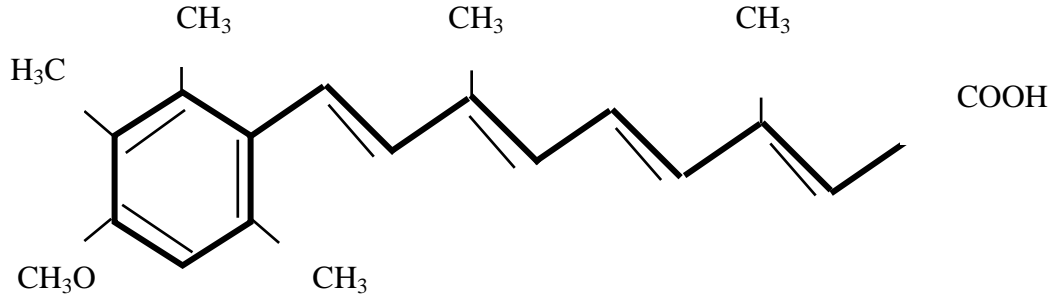
أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث إنخفاض معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز الهيموغلوبين و حجم الدم المضغوط لكلا الجنسين و في كلا الجنسين مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أما قيم العدد الكلي لخلايا الدم البيض فقد أظهرت إنخفاضاً معنوياً عند ($P \leq 0.01$) في الجرعة الواطئة 10 mg/kg/day بالمقارنة مع مجموعة السيطرة لإناث الحيوانات المختبرية و زيادة معنوية عند ($P \leq 0.01$) في الجرعة العالية 20 mg/kg/day و إنخفاض غير معنوي في الجرعة العالية لذكور الحيوانات المعاملة و زيادة معنوية في الجرعة الواطئة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

المقدمة

عقار Neotigason يدعى أيضاً (Acitretin) و هي مادة تعطى فموياً (Oral) في حالة الإصابة بداء الصدفية Psoriasis و يكون بشكل أقراص أو كبسول (10 – 25 mg).

أما تركيبه فهو (All – trans – 9 – (4 – Methoxy – 2, 3, 6 – Tri Methyl Phenyl) – 3, 7, - Di Methyl – 2, 4, 6, 8, - Non tetraenoic acid.



مادة Acitretin عبارة عن مسحوق ذات بلورات صفراء مخضرة له القابلية على الذوبان في الماء (Roche, 2007).

يستخدم هذا العقار لمعالجة داء الصدفية Psoriasis و أمراض الجلد و احمرار الجلد و ظهور الأصداف و اضطرابات الجلد الأخرى، و يعود إلى مجموعة الـ Retinoids و هذه المركبات مشابهة إلى فيتامين A) و يتم الحصول عليها من الطعام لنمو الجسم الطبيعي و تطوره و خصوصاً الجلد (Neotigason, 2007). يعتبر عقار (Acitretin) محب عالي للدهون و ينفذ مباشرة إلى أنسجة الجسم. إن روابط البروتين في هذا العقار تتجاوز ٩٩ % (Rocheuk, 2007).

يصل عقار (Acitretin) إلى البلازما بعد (١ – ٤) ساعات من تناوله. تكون الفعالية الحيوية للتعاطي الفموي لهذا العقار أفضل عند إعطائه مع الطعام. إن الفعالية الحيوية للجرعة المفردة منه بنسبة ٣٦ – ٩٥ % (Rocheuk, 2007). يتأريض Acitretin بواسطة Isomerisation إلى 13-cis Isomer (cis Acitretin). كل من Acitretin و 13 – cis Isomer تطرحان من الجسم بعد أن يتم تجزئتهما و تخرج مع البراز بنسبة ٣٥ – ٤٥ % و مع الإدرار بنسبة ٤٨ – ٦١ % (Rocheuk, 2007).

إن الدراسات التي أجريت على المرضى المعالجين بجرعات مضاعفة و الذين تتراوح أعمارهم بين ٢١ – ٧٠ سنة أظهرت بأن نصف عمر طرح Acitretin تقريباً ٥٠ ساعة و ٦٠ ساعة لنواتجه الأيضية الرئيسية في البلازما (cis Acitretin) و الذي يعتبر مسبباً للتشوهات الخلقية Teratogen و في حالات العلاج الطويل الأمد للمرضى المعالجين بعقار Acitretin فإن نصف عمر الطرح ٩٦ ساعة و بالنسبة إلى cis Acitretin ١٢٣ ساعة و

لذا فإن أكثر من ٩٩ ٪ من العقار يطرح خلال ٣٦ يوم بعد توقف العلاج الطويل الأمد. إن العقار Acitretin يبرز على هيئة نواتج الأيضية و بمقدار متساوي عبر كل من الكلية و الصفراء.(Rocheuk,2007). تشير بعض الدراسات على تأثير العقار بصورة غير مباشرة على معايير الدم حيث يسبب تأثيراً ساماً على الخلايا المكونة للدم إذ يسبب توقف خلايا العظم و النمو الطبيعي له (Roof, 1998)، فضلاً عن ظهور آلام المفاصل و العظام و خصوصاً في الأطفال المصابين (Medline Plus, 2006;Fiyati, 2004).

و قد وجد (Rocheuk (2007) أنه يسبب تأثيرات في العظام و خاصة العظم الأسفنجي و تكلسه و حصول التشوهات فيه و حالات فرط التعظم ، و بالتالي يسبب عرقلة في تكوين و إنتاج كريات الدم الحمر في نخاع العظم و يسبب إضراراً في الكبد و خصوصاً إنزيماته مسبب إرتفاعها (Yamauchi, 2003; Brecher, 2003; Berbis, 2001). و قد وجد تجمع لفيتامين A في الكبد و حصول حالة فرط فيتامين A و حصول حالات من إحمرار الجلد و العين و علامات إضطراب الكبد (Roche, 2007 ; Fiyati, 2004). و هذا يدل على زيادة تحلل الدم أو ما يسمى باليرقان التحلي (عادي و حنا، ١٩٨٧).

و قد وجد (Woman (1998) حصول إضطرابات في عمل الكلية و بالتالي يعكس على دورها في تحفيز إنتاج خلايا الدم و حدوث إنخفاض في معايير الدم. بالإضافة إلى كونه يسبب نزف طويل الأمد في اللثة و حالات من السعال المزمن و تقيؤ دموي و هذا يسبب إنخفاض في معايير الدم (Windsor, 1998). و يسبب الإستخدام المستمر له البول السكري Diabetes (Fiyati, 2004). و بالتالي يؤثر بشكل سلبي على معدل الأيض بشكل عام. و قد وجد (Yamauchi (2003), Brecher (2003) and Berbis (2001) أن لعقار Neotigason تأثير على الأعضاء اللمفاوية و خصوصاً العقدة اللمفاوية الصغرى و التي تسبب إضطرابات في إنتاج الخلايا البيضاء. تهدف الدراسة الحالية لمعرفة تأثير عقار Neotigason في بعض المعايير الدموية لذكور و إناث الفئران المختبرية و التي تشمل: عدد الكلي لخلايا الدم البيض W.B.C. و قياس حجم الخلايا المضغوطة P.C.V. و قياس تركيز الهيموغلوبين.

المواد و طرائق العمل

أستخدمت في هذه الدراسة ذكور و إناث الفئران المختبرية من نوع *Mus musculus* L. سلالة BALB/C و بعمر ٩ أسابيع و أستخدمت طريق الحقن بالخلب (IP) Intra-peritoneal و بواقع ٠,١ مل لكل ٢٥ غم من وزن الجسم (Balanchand *et al.*, 1987). يتم تحضير محلول الحقن بإذابة ٢٥ ملغم من العقار في ١٠ مل من المحلول الفسيولوجي للجرعة الواحدة و ٥ ملغم من العقار في ١٠ مل من المحلول الفسيولوجي للجرعة العالية. و أستمروا الحقن لمدة ١٥ يوماً. و تم تقسيم الحيوانات في البحث الحالي إلى ثلاثة مجاميع و هي:-

A. مجموعة السيطرة Control Group حقنت حيوانات هذه المجموعة بـ ٠,١ مل من المحلول الفسيولوجي

لكل ٢٥ غم من وزن الحيوان.

B. المجموعة المعاملة الأولى T₁ Treated Group One حقت حيوانات هذه المجموعة بـ ٠,١ مل من محلول العقار و بجرعة 10 ملغم /كلغم / يوم.

C. المجموعة المعاملة الثانية T₂ Treated Group Two حقت حيوانات هذه المجموعة بـ ٠,١ مل من محلول العقار و بجرعة 20 ملغم /كلغم / يوم.

و تضمنت الدراسة الحالية بحث تأثير عقار ال- Neotigason في المعايير التالية:-

١. العدد الكلي لخلايا الدم البيض White Blood Cells.

٢. تقدير النسب المئوية لحجم كريات الدم الحمر P.C.V.

٣. تقدير الهيموغلوبين Hemoglobin.

و لحساب معايير الدم عن طريق ثقب القلب و حفظ الدم في أنابيب خاصة تحوي مادة مانعة للتخثر.

و تم حساب كريات الدم البيض للذكور و الإناث المعاملة باستخدام طريقة

Lewis *et al.* (2001) و Backer and Silverton (1976) في هذا الإختبار، و قياس النسب المئوية لحجم

كريات الدم الحمر Packed Cells Volume P.C.V.% باستخدام طريقة اليماتوكرت الدقيقة، و قياس

الهيموكلوبين باستخدام طريقة Cyanomethoglobin.

التحليل الإحصائي

بإستخدام برنامج Spss لإختبار أقل فرق معنوي عند مستوى إحتتمالية (P < 0.01).

النتائج

تأثير عقار Neotigason في معايير الدم في ذكور الفئران المختبرية :

أظهرت الدراسة الحالية و الموضحة في الجدول (١) إنخفاضاً معنوياً عند مستوى إحتتمالية (P < 0.01) في تركيز الهيموغلوبين و الحجم المضغوط للدم و لكلا الجرعتين مقارنة بمجموعة السيطرة. أما قيم أعداد كريات الدم البيض فقد أظهرت زيادة معنوية عند مستوى إحتتمالية (P < 0.01) في الجرعة الواحدة و إنخفاض غير معنوي في الجرعة العالية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول رقم (1) تأثير عقار Neotigason في معايير الدم لذكور الفئران المختبرية

(المعدل ± الخطأ القياسي)

المعاملات	Total W.B.C ملم ^٣ /١٠ ^٣	حجم الخلايا المضغوط P.C.V. %	تركيز الهيموغلوبين
مجموعة السيطرة	٤,٣ ± ٠,١٨٩	٣٧,٦ ± ٠,٣٧٩	١٤ ± ٠,٦٣٢
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 10 mg/kg/ day	٨,٣٠٠* ± ١,٤٥	٣٠,٣* ± ٠,١٩	١٠,١* ± ٠,٠٦
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 20 mg/kg/ day	٣,٨٣٣ ± ٠,٩١	٢٩,٦* ± ٠,٤٣٨	٩,٨* ± ٠,١٥١

* يوجد فرق معنوي عند مستوى إحصائية ($P < 0.01$) في إختبار أقل فرق معنوي المعدل (R.L.S.D.).

تأثير عقار Neotigason في معايير الدم في إناث الفئران المختبرية

أظهرت نتائج الدراسة الحالية و الموضحة في جدول رقم (٢) إنخفاضاً معنوياً عند مستوى إحصائية ($P < 0.01$) في تركيز الهيموغلوبين و الحجم المضغوط للدم لكلا الجرعتين مقارنة مع مجموعة السيطرة. أما قيم العدد الكلي لخلايا الدم البيض فقد أظهرت إنخفاضاً معنوياً عند مستوى إحصائية ($P < 0.01$) و في الجرعة الواطئة و زيادة معنوية عند ($P < 0.01$) في الجرعة العالية بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

جدول رقم (٢) تأثير عقار Neotigason في معايير الدم لإناث الفئران المختبرية

(المعدل \pm الخطأ القياسي)

المعاملات	Total W.B.C ملم ^٣ /١٠ ^٣	حجم الخلايا المضغوط P.C.V. %	تركيز الهيموغلوبين
مجموعة السيطرة	٤,٦ \pm ٠,١٢٦	٣٨,٢٥٠ \pm ٠,١٥٨	١٤,٥ \pm ٠,٣١
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 10 mg/kg/ day	٢,٠* \pm ٠,٣١٦	٣٠* \pm ٠,٨٩٤	١٠* \pm ٠,٦٣
مجموعة الحيوانات المعاملة بالجرعة 20 mg/kg/ day	٩,٠* \pm ٢,٥	٣٢,٦* \pm ٠,١٢٦	١٠,٨* \pm ٠,٥

* يوجد فرق معنوي عند مستوى إحصائية ($P < 0.01$) في إختبار أقل فرق معنوي المعدل (R.L.S.D.).

المناقشة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن عقار Neotigason سبب إنخفاضاً في معدل الحجم المضغوط و تركيز الهيموكلوبين في ذكور و إناث الفئران المختبرية و في كلا الجرعتين و قد يرجع لها الإنخفاض في أعداد كريات الدم الحمر نتيجة التكلس الهيكل العظمي (Martins and Arruda, 2004) حيث تتكون الخلايا الحمر و البيض المحببة و البيض أحادية النواة و الصفائح الدموية في الأنسجة المنتجة للخلايا الدموية الموجودة في النخاع العظمي (Junqueira et al., 1998) و أشار (Martins and Arruda, 2004) إلى حدوث تغيرات نسيجية في الهيكل الطرفي و نتيجة لشبه العقار من الناحية الكيميائية مع فيتامين A و ترسب الأخير و بتراكمه في العظام و حالة فرط فيتامين A (Hypervitaminosis A) و فرط الكالسيوم Hyperostosis و إنسداد مشاشة العظم و احتمال خلخلة العظام Osteoporosis و بالتالي يؤثر سلباً على عملية تكوين خلايا الدم.

و يسبب العقار مسخ جيني للخلايا و بالتالي يؤثر في عملية تكوين خلايا الدم. (Yamauchi, 2003; Brecher, 2003; Berbis, 2001) أو قد يكون سبب الإنخفاض لتأثير Neotigason في أنسجة الكبد و الإخلال في عمله (Windsor, 1998). و يسبب هذا العقار إزدياد في الإنزيمات الكبدية (ALT, AST) (Yamauchi, 2003; Brecher, 2003) حيث تفسر الزيادة الحاصلة بمستوى هذه الإنزيمات إلى مدى التحطم الحاصل في خلايا الكبد المسؤولة عن إزالة السمية (العبودي، ٢٠٠١) و يلعب الكبد دوراً في إفراز هرمون Erythropoietin بنسبة (١٠ - ١٥)% من المستوى الكلي لهذا الهرمون و يعمل هذا الهرمون كعامل نمو لتنظيم إنتاج خلايا الدم الحمر و نضجها في نقي العظم و في دراسات حديثة أجريت على الفئران و الجرذان أظهرت بوضوح أن جزيئات الهرمون تنتج بواسطة (الخلايا الكبدية) و يلعب الكبد دوراً مهماً في إزالة السمية عن طريق الخلايا البلعمية الكبيرة Kuffer cell (Machalinska et al., 2002 a). و قد يعزى الإنخفاض في خلايا الدم الحمر إلى تأثير Neotigason في الكلية حيث يسبب أضراراً في عمل الكلية (Martins and Arruda, 2004; Woman, 1998). حيث تفرز خلايا الكلية حوالي (٨٥ - ٩٠)% من المستوى الكلي لهرمون Erythropoietin في البالغ و لذلك فإن أعراض الكلية المزمنة يرافقها فقر دم شديد (Machalinska et al., 2002 b).

و بما أن العقار يطرح أو يستبعد غالباً عن طريق الكلية و لذلك فإن من المحتمل أن يتسم هذا العضو و خصوصاً خلايا الكلية (Rocheuk, 2007) أو نتيجة للأضرار التي يسببها عند وصوله المعدة، حيث يسبب هذا العقار قرحة المعدة (Medline Plus, 2006) و بالتالي سوف يسبب إنخفاضاً في إمتصاص بعض الفيتامينات B₁₂ و الذي يلعب دوراً كبيراً في نشأة كريات الدم الحمر أو تخليقها في نخاع العظم (الشريفة و عرسان، ٢٠٠٠). و يفرز العامل الداخلي من قبل الغشاء المخاطي المعدي و هو مطلوب لإمتصاص فيتامين B₁₂ (عداي و حنا، ١٩٨٧). و بذلك فإن أي ضرر يصيب المعدة يؤثر في عملية تكوين خلايا الدم.

و قد وجد أن العقار يسبب تغيرات في الغدة الصعترية (Thymus Gland) (Yamauchi, 2003; Brecher, 2003; Berbis, 2001) و بالتالي يؤثر سلباً على خلايا الدم البيض حيث تعتبر الغدة الصعترية من الأعضاء للمفاوية و التي تلعب دوراً في تكوين الخلايا البيض (Junqueira et al., 1998). مما يؤدي إلى إنخفاض في أعداد خلايا الدم البيض أما الإرتفاع فيحدث لوجود العقار حيث تزداد الخلايا البيض (المحبيبات العدلة) بتأثير السموم (فطائر، ٢٠٠٠). و قد يرجع الإختلاف في القيم على مستوى جنس الحيوان إلى طبيعة التكوين الجسماني بين الذكور و الإناث حيث تكون الإناث حاوية على مواد شحمية أكثر من الذكور الأمر الذي يؤدي إلى أن هذه المواد الشحمية تعمل على إمتصاص السموم الداخلة إلى جسم الحيوان (Kaneko et al., 1986).

References

المصادر

- الشريفة، محمد منسي و عرسان، أرشيد (٢٠٠٠). مقدمة في الكيمياء الحيوية السريرية، دار وائل للطباعة و النشر. عمان.
- العبودي، سندس جعفر رزاق (٢٠٠١). تأثير طفيلي المنشقة الدموية *Schistosoma haematobium* في بعض المعايير الدموية و الكيموحيوية للفئران المختبرية. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة البصرة.

- عداي، محسن و حنا، فؤاد شمعون (١٩٨٧). علم الفسلجة. جامعة الموصل – مديرية دار الكتب للطباعة و النشر .
- فطاير، عبد الرحيم. (٢٠٠٠). علم وظائف الدم. دار وائل للطباعة و النشر، عمان.
- Baker, F. T. and Silverton, R. E. (1976). Introduction to medical laboratory technology. 5th ed., London, ISBN, V: 407 pp: 519 – 532.
- Balanchand, R. J.; Hori, K. and Blanchard, D. C. (1987). Ethanol effects in aggression of rat selected for different levels of aggressiveness pharmacology. *Biochemistry and Behavior*, 27: 641.
- Berbis, P. (2001). Acitretine *Ann Dermatol Venereol*; 128: 737 – 745.
- Brecher, AR. (2003). Orlow Sg. Oral retinoid therapy for Dermatologic Conditions in children and adolescents. *Jamacad Dermatol*; 49: 178 – 182.
- Fiyati, B. (2004). Soriatane acitretin Neotigason. P. 1 – 6.
- Junqueira, L. C.; Carneiro, J. and Kelley, R. O. (1998). Basic histology a Lange medical book Appleton and Lange Stamford. America. 494pp.
- Kaneko, H.; Motsuou, M.; and Miyamoto, G. (1986). Different metabolism of fenvilerate and granuloma formation identification of cholesterol esters. Dervit from a specific chiral isomera, *Toxicole. Appl. Pharmacol.* 83: 148 – 156.
- Machalinska, A.; Nowak, ; Jarema, A.; Wiszniewska and Machalinski, B. (2002a). *In vivo* effects of sodium fluoride on bone marrow transplantation in lethally irradiated mice. 35 (2): 81 – 89.
- Machalinska, A.; Wiszniewska, B.; Tarasiuk, J. and Machalinski, B. (2002b). morphological effects of sodium fluoride on Hematopietic organs in mice. *Fluoride*, 35 (4): 1 – 9.
- Martinss, G. A. and Arruda, L. (2004). Systematic treatment of psoriasis – part I : methotrexate and acitretin tratamento sistemico da psoriase - parte I: methotrexatina and acitretina.79 (30) : 263 – 278.
- Medline plus (2006). A service of theu. S. mational library of medicine and the national in statutes of health. P(1-5).
- Neotigason (2007). Consumer Medicine information (1-5).
- Roche (2007). Neotigason. Acitretin, (1-7).
- Rocheuk.(2007).Neotigason 10mg and 25 mg capsules.(1-11).
- Roof, J. (1998). Neotigason (known as Soriatane in US). P 1 – 12.
- Windsor, J. (1998). Neotigason (know as soriatane) in the U.S. (1 – 12).
- Woman, M. (1998). Health and Nutrition, Health Centre – Neotigason. P (1 – 6).

- Yamauchi, PS., Rizk, D. Kormeili tetal (2003). Current systematic therapies for psoriasis: where are we now? JAM. Acad. Dermatol. 49: 566 – 577.

Abstract

Neotigason (Acitretin) is a retinoid for the oral treatment of severe cases of psoriasis and disorders of keratinization. Consequently this study has been designed to investigate the physiological affects of Neotigason on the lab male and female *Mus musculus* L., these animals divided to following groups (n=12), thirty six:

1. First group I.P. injected with normal saline.
2. Second group I.P. injected with 10 mg/day of Neotigason.
3. Third group I.P. injected with 20 mg/day of Neotigason.

Mice were tested 15 days after the onset of the first injection and following physiological parameter were recorded:-

- A. Number of White Blood Cells (W.B.C.).
- B. Measure of Packed Cells Volume (P.C.V.).
- C. Concentration of Haemoglobin (Hb).

The result of the current study showed that there is a significant decrease ($P \leq 0.01$) in packed cells volume (P.C.V.) and concentration of haemoglobin (HB). To both doses sexes. It is also noticed that a significant decrease ($P \leq 0.01$) in the number of white blood cells (W.B.C.) in the dose 10 mg/day and a significant increase in the number of white blood cells in the dose 20 mg/day in female mice and no significant decrease in he number of white blood cells in the dose 20 mg/Kg/day and significant increase ($P \leq 0.01$) in the number of white blood cells in the dose 10 mg/Kg/day for the male mice.