"مقاله پژوهشی"

بررسی اثر هیستولوژیک ترکیب ضد درد و التهاب ۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول بر تغییرات آنزیم‌های کبدی و ساختار فراسلولی کبد ماهی گورامی سه‌خال (*Trichogaster trichopterus*)

مهسا مازندرانی[۱]، طاهره ناجی[۱*]، همایون حسین زاده[۲]، علی الماسی راد[۳]

۱.گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲.موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی ، تهران ، ایران
۳ .گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۲۶

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی اثرات هیستولوژیک ترکیب ضد درد و التهاب [۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول] بر کبد ماهی گورامی سه خال نابالغ بود. نخست ۱۵۰ قطعه ماهی گورامی سه‌خال نابالغ با وزن ۰/۵± ۲ گرم از کارگاه پرورش ماهی، خان ماهی واقع در قزوین در اردیبهشت سال ۱۳۹۸ تهیه شد. آزمایش شامل ۴ تیمار با غلظت‌های ۱۰ ،۲۰ ،۳۰ و۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود. نخست کلرزدایی آب اکواریوم‌ها طی ۲۴ساعت و سنجش فاکتورهای فیزیکوشیمیایی انجام شد. تزریق ها به صورت یک روز درمیان و طی ده تزریق انجام شد. سپس تمام تیمارها تشریح و کبدها برای تهیه مقطع بافت کبدی جهت بررسی با میکروسکوپ نوری و تغییرات سطوح آنزیم-های بافتی به آزمایشگاه ارسال شدند. نتایج حاکی از آن بود که سطح آنزیم ALT ۸۸۸/۶-۷۱۶/۵ ، AST ۲۹-۱۶/۶ و ALP ۱۷۰۷-۱۸۴۶/۶ واحد بر کیلوگرم، بترتیب در کنترل ۱ تا تیمار۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر نمود، که این اختلاف بین تیمار و شاهد معنی دار بود ($P\leq$۰/۰۵). هم‌چنین بررسی میکروسکوپی نیز حاکی از تغییرات غشای سلولی،گسستگی و شکاف بین سنوزوئیدها از دوز۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به بالا به صورت وابسته به دوز بود. از این رو افزایش دوز، بافت کبد و آنزیم های کبدی را تحت تاثیر قرار داده و سبب افزایش آن و تغییراتی همچون گسستگی بافتی، افزایش فاصله ی سنوزوئیدها و پیدایش واکوئل های چربی شد.

کلمات کلیدی: بافت کبد، ماهی گورامی سه خال، تیازولوتریازول

*عهده دار مکاتبات tnaji2002@gmail.com

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

مقدمه

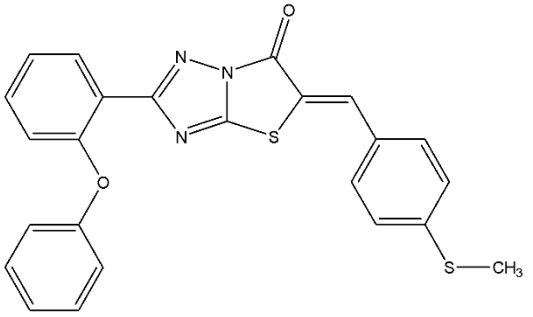
آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز از خانواده ترانس آمینازها در ماهیان، در بافت کبد تغلیظ می‌شوند و مقادیر آن‌ها در بیماری نکروتیک حاد کبد در اثر تماس با سموم کبدی افزایش می‌یابد. در بیماری‌های حاد کبدی که منجر به ایجاد صدمات غشایی یا نکروز سلولی می‌شوند، فعالیت آمینوترانسفراز در سرم خون به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (Akrami *et al*., 2015). آلکالین فسفاتاز آنزیمی است که دارای انواع استخوانی، روده‌ای و کبدی است. میزان این آنزیم در بیماری حاد کبدی افزایش می‌یابد و به محض گذر از مرحله حاد سطح سرمی آن به ناگهان کاهش می‌یابد (Soochan *et al*., 2012). التهاب حاد پاسخ اولیِه بدن در مقابل آسیب بافتی است. پاسخ ایمنی وقتی ظاهر می‌شود که سلول های ایمنی درپاسخ به مواد محرک داخلی یا خارجی فعال شده باشند. نتیجه این پاسخ ایمنی می‌تواند مفید یا مضر باشد. التهاب مزمن در اثر آزاد شدن یکسری واسطه های التهابی بوجود می‌آید که باعث ایجاد اثرات طولانی مدت می‌شود. مثل آرتریت روماتوئید که در آن التهاب مزمن به درد و انهدام استخوان یا غضروف منتهی می‌شود. هدف از درمان التهاب، تسکین درد و متوقف نمودن سیر پیشرفت بافتی است. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی درد و التهاب را کنترل می‌کنند و در موارد التهاب حاد و مزمن مفید هستند. ماده جدید [۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول]، -5-(5Z) [(4methylsulfarryl)benzylidene]-2-(20-phenoxyphenyl)[1,3]thiazolo[3,2-b]triazol-6(5H)2-phenpxy با اثر ضددرد و التهاب در آزمایشگاه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران طراحی و سنتز شد. ساختار این ماده که در شکل ۱ آمده است، بوسیله طیف سنجی و FT-IR آنالیز و بررسی شد. طی بررسی-ها اثرات ضددرد قوی نشان داد و در مواردی تا ۲/۴ برابر از مفنامیک اسید قوی تر بود. در عمل فعالیت ضد التهابی بالاتر یا معادل مفنامیک اسید داشت - (Assarzadeh *et al*., 2014).

از آنجا که این ماده به عنوان جایگزینی برای Nsaid ها به شمار می رود، ابتدا اثرات هیستولوژیک و تغییرات آنزیم‌های کبدی ماهی گورامی به عنوان حیوان مدل در مطالعات بیوکلینیکال برای بررسی ناهنجاری‌ها و بیماری‌های انسان که در دهه های اخیر رشد چشمگیری داشت مشخص شد. لذا تحقیقات نشان داد که در صورت استفاده ی مزمن از داروهای ضددرد و ضد التهاب خوراکی که دارای عبور اولیه کبدی می‌باشند منجر به تجمع متابولیت‌های آنها در بافت کبد شده و ایجاد آسیب های سلولی و ساختاری و همچنین تغییرات آنزیمی می‌کند.کبد اندامی حیاتی برای حفظ محیط داخلی بدن است و داروها مهمترین علت آسیب کبدی هستند (Sriuttha *et al*., 2018). بنابراین سنجش آنزیم های کبدی AST،ALT وALP به عنوان شاخصی از میزان تخریب ترکیباتی که اثرات کبدی دارند اطلاعات مفیدی به ما می‌دهد. کبد بزرگترین غده بدن و یکی از مهمترین اندام های هدف در مصرف Nsaid هاست (Sgro *et al*., 2002).

آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز از خانواده ترانس آمینازها در ماهیان، در بافت کبد تغلیظ می‌شوند. مقادیر آنها در بیماری نکروتیک حاد کبد در اثر تماس با سموم کبدی افزایش می‌یابد. در بیماری‌های حاد کبدی که منجر به ایجاد صدمات غشایی یا نکروز سلولی می‌شوند، فعالیت

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

آمینوترانسفراز در سرم خون به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. آلکالین فسفاتاز آنزیمی است که دارای انواع استخوانی، روده‌ای و کبدی است. میزان این آنزیم در بیماری حاد کبدی افزایش می‌یابد و به محض گذر از مرحله حاد سطح سرمی آن به ناگهان کاهش می‌یابد (Akbari, 2021).



شکل ۱: ترکیب جدید [۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول]

شروع آسیب کبدی پس از دارو درمانی طی یک هفته تا چند ماه رخ می‌دهد، بطوریکه با افزایش AST و ALT و یا هر دو همراه است. البته موضوع حائز اهمیت طول مدت درمان با Nsaid است که در بیماری های مزمن معمولا بیش از ۱۲ هفته می‌باشد. از این رو بیماران بایستی به صورت دوره‌ای مانیتور شوند. بیماری های زمینه‌ای نظیرروماتوئید ارتریت و اوستئوارتریت که مزمن بوده و درازمدت دارو می‌گیرند آسیب های کبدی بیشتری نشان می دهند. دوز Nsaid استفاده شده در اوستئو آرتریت کمتر از روماتوئید ارتریت بوده و از همین جهت آسیب کبدی آن کمتر است (Sriuttha *et al*., 2018).

مکانیسم عمل تمام Nsaid ها از طریق مهار سیکلواکسیژناز است که از این رو درد و التهاب را کاهش می‌دهند. از آنجا که NSAID ها گسترده‌ترین ترکیبات ضد التهاب و ضد درد nر جهان هستند، در کاهش علائم بسیاری از بیماری های مزمن استفاده می شوند، وگاها باعث عوارض دارویی در بیماران می‌شود. به دلیل اینکه کبد نقش مهمی در متابولیسم این داروها دارد در برخی بیماران که خود دارای بیماری زمینه‌ای می‌باشند، باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییرات بافتی کبد می‌شود (Nikose, 2018). آنزیم‌های کبدی ترکیبات پروتئینی هستند و نقشی حیاتی در فعالیت های سلولی دارند. هرگونه آسیب کبدی می‌تواند منجر به افزایش این سه آنزیم اصلی کبد (ALT,AST,ALP) شود. درصورتیکه فرآیند متابولیسم به صورت غیرمعمول آهسته باشد، ریسک آسیب کبدی افزایش می‌یابد (Rubenstein and Laine, 2004). آنزیم‌های کبدی از جمله فاکتورهای بیوشیمیایی مهم هستند، که از سنجش آنها به عنوان یک شاخص آزمایشگاهی استاندارد جهت بررسی اختلالات کبدی در موجودات استفاده می‌شود. پرمصرف ترین آنزیم‌های تشخیص کبدی، شامل آسپارتات آمینوترانسفرازها (AST یا SGOT) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا SGPT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) هستند. این آنزیم‌ها به طور معمول داخل سلول های کبدی قرار دارند. زمانی که کبد دچار آسیب می شود، سلول‌های کبدی این آنزیم-ها را وارد خون می‌کنند. بالا رفتن سطح این آنزیم‌ها در خون نشانه آسیب کبدی است. این آنزیم‌ها در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی چندین مرتبه بیشتر از مایع خارج سلولی هستند. زمانی که به غشای سلول های کبدی صدمه‌ای وارد شده و یا در صورت مرگ سلول های کبدی میزان آن در پلاسما افزایش می یابد. میزان این افزایش نشانه‌ای از درجه وسعت ضایعات کبدی است (Giannini *et al*., 2005). از آنجا که کبد اندامی حیاتی برای حفظ محیط داخلی بدن است،

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

مصرف طولانی مدت داروها برای کنترل درد و التهاب باعث آسیب های جبران ناپذیر کبدی می‌شوند. در این تحقیق میزان سمیت کبدی ماده جدید ۵- (۴- متیل تیو بنزیلیدن) تیازولوتریازول را به عنوان جایگزینی برای داروهای ضد دردد و ضد التهاب غیر استروئیدی بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

این تحقیق در اردیبهشت ۱۳۹۸ در محل آزمایشگاه فیش لب دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران انجام شد. طی آن به بررسی اثرات ترکیب ضد درد و التهاب [۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول] بر تغییرات سطح آنزیم‌های کبدی و هیستولوژیک ساختار کبد ماهی گورامی سه‌خال (*Trichogaster trichopterus*) پرداخته شد. بدین منظور پس از کلرزدایی آب اکواریوم ، فاکتور های فیزیکو شیمیایی آب از قبیل: سختی، دما، pH و ... بررسی شد. سپس آزمایشات در ۶ گروه (۱ گروه شاهد، ۱گروه حلال و ۴ گروه تیمار) که هر گروه شامل ۱۵ قطعه ماهی گورامی سه خال نابالغ صورت‌گرفت. به منظور آداپته شدن ماهی‌ها با شرایط محیطی به مدت ۷۲ ساعت بدون تزریق در آکواریوم نگهداری شدند. سپس تزریق دوزهای تعیین شده به گروه های تیمار به صورت درون عضله ای انجام شد. ماده مورد نظر توسط حلال توئین ۸۰ حل شد. یکنواخت سازی پخش ماده موثره توسط دستگاه سونیکاتور پیش از انجام هر تزریق انجام شد. دوزهای ۱۰،۲۰،۳۰ و۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به ترتیب برای تیمارهای ۱ و ۲ و ۳ و۴ به صورت یک روز در میان طی ۱۰ تزریق به ماهی‌ها تزریق انجام شد. میزان مرگ و میر ماهی‌ها در طول مدت آزمایش ثبت شد. ماهی‌ها قبل و بعد از تزریق جهت انجام تست‌های بیومتری طول و وزن، به وسیله عصاره گل میخک بیهوش شدند. پس از انجام تزریقات تمامی تیمار ها و شاهد و حلال تشریح شدند. پس از اندازه گیری وزن کبد و برش‌گیری از آن، میزان تغییرات بافت کبد بررسی‌شد. بدین منظور پس از تهیه قطعاتی از بافت کبد از فیکساتیو مناسب (فرمالین)، جهت فیکس‌کردن بافت استفاده شد. پس ازآن آماده سازی بافت جهت مشاهده با میکروسکوپ نوری در محل آزمایشگاه فیش لب دانشکده علوم دارویی انجام شد. بررسی آنزیم‌های کبدی AST،ALT و ALP توسط کیت‌های شرکت پارس آزمون و بر اساس هموژن بافتی ماهی‌ها انجام شد. سپس با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری One way ANOVA ماهی‌ها در گروه‌های کنترل و تیمار از نظر وزن و طول بدن و نوسانات آنزیم‌های کبدی مقایسه شدند.

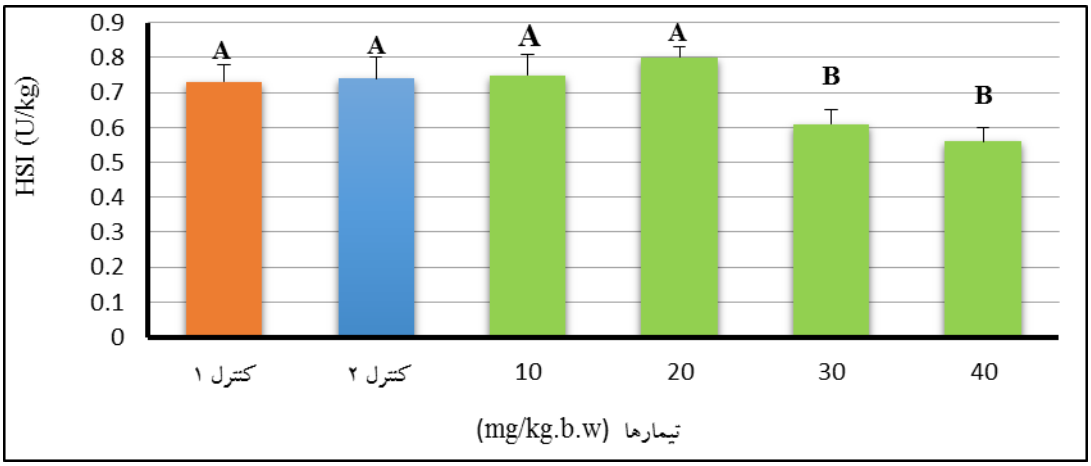
نتایج

نتایج شاخص هپاتوسوماتیک

بررسی شاخص هپاتوسوماتیک حاکی از آن بود که شاخص هپاتوسوماتیک در گروه‌های کنترل ۱ و ۲ نسبت به هم اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P\geq0.05$)،که این موضوع نشانه عدم ایجاد آسیب های سلولی توسط ماده حلال است. همچنین نتایج نشان داد که تیمارهای ۱۰mg/kg.b.w و ۲۰mg/kg.b.w نیز نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان ندادند ($P\geq0.05$)، که نشان دهنده حداقل آسیب سلولی در دوز های پایین است. در نهایت نتایج تیمارهای ۳۰mg/kg.b.w و ۴۰mg/kg.b.w نسبت به هم اختلاف معنی‌داری

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

نداشتند (P≥0.05) ولیکن نسبت به گروه کنترل و تیمار های ۱۰mg/kg.b.w و ۲۰mg/kg.b.w اختلاف معنی-داری را نشان دادند (P≤0.05) (شکل ۲).



شکل ۲: شاخص هپاتوسوماتیک (HSI) در تیمارهای مختلف
حروف غیر مشابه به معنای وجود اختلاف معنادار در سطح P≤۰/۰۵ می‌باشد

نتایج آنزیم‌های کبدی

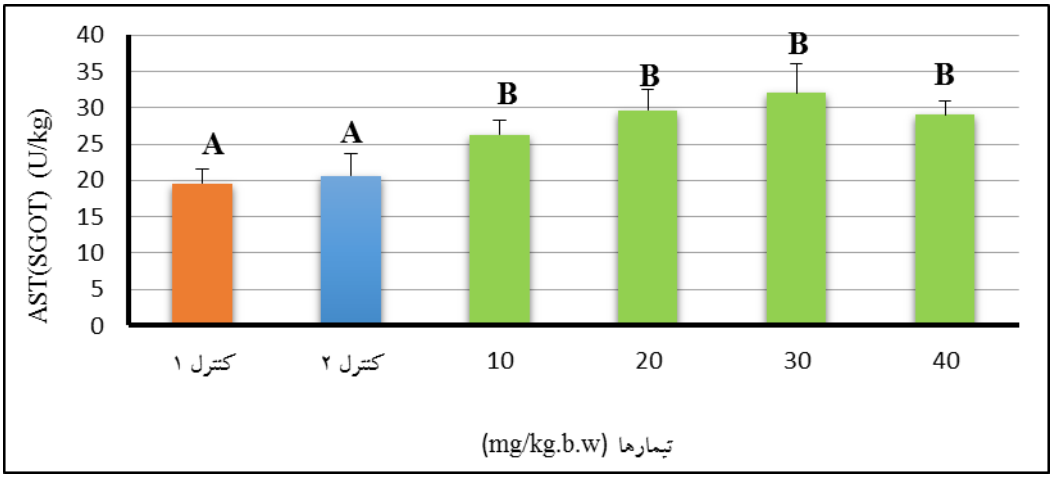
سنجش سطح آنزیم AST و مقایسه ی نتایج میزان آنزیم در گروه های کنترل ۱ و ۲ اختلاف معنیداری را نشان نداد (P≥0.05). اختلاف سطح آنزیم AST در تمامی گروه ای تیمار نسبت به کنترل نشان داد که درگروه‌های دریافت کننده داروی مذکور با افزایش دوز مصرفی، مقادیر آنزیم AST در تمامی تیمارها افزایش محسوسی یافت و اختلاف بین نتایج حاصل از تمام تیمارها نسبت به گروه کنترل معنیار بود (P≤0.05) (شکل ۳). این اختلاف حاکی از آن است که با افزایش دوز این اثر رفته رفته افزایش یافته است تا جاییکه در دوز ۴۰mg/kg.b.w افت ناگهانی آنزیم AST را شاهد بودیم. این اثر ناشی از تخریب گسترده و نکروز سلول های ترشح کننده آنزیم است. به زبان ساده تر آسیب و تخریب سلولی به حدی وسیع بود، که تعداد کثیری از سلول ها از بین رفته و دیگر سلول‌های زیادی برای ترشح آنزیم وجود نداشتند.

نتایج آنزیم ALT نشان داد که سطح این انزیم در گروه‌های کنترل ۱ و ۲ اختلاف معنی‌داری ندارد (P≥0.05). همچنین اختلاف سطح آنزیم در تیمارهای ۱۰mg/kg.b.w و ۲۰mg/kg.b.w نسبت به گروه کنترل معنی‌داربود (P≤0.05). با توجه به شکل حاصل از تغییر سطوح آنزیم، سطح آنزیم درتیمارهای mg/kg.b.w ۳۰و mg/kg.b.w ۴۰ نسبت به کنترل و تیمارهای

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

۱۰mg/kg.b.w و ۲۰mg/kg.b.w اختلاف معنی‌دار داشتند (P≤0.05). نتایج این آنزیم حاکی از آن است که افزایش ALT نیز همانند AST وابسته به دوز می باشد (شکل ۴).

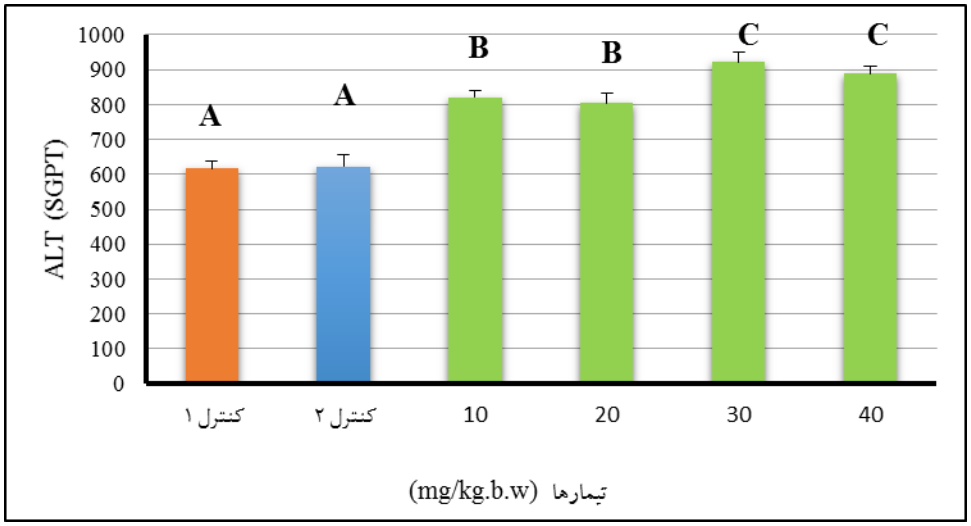
نتایج حاصل از آنزیم ALP حاکی از آن بود که میزان تغییرات آنزیم در گروه های کنترل ۱ و ۲ اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (P≥0.05). هم چنین تیمار ۱۰mg/kg.b.w نیز با کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P≥0.05). ولی تیمار ۲۰mg/kg.b.w نسبت به گروه کنترل و تیمار ۱۰mg/kg.b.w اختلاف معنی-داری را نشان داد (P≤0.05). همچنین تیمارهای ۲۰mg/kg.b.w و ۴۰mg/kg.b.w نسبت به هم اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (P≥0.05). اما نسبت به سایر تیمارها و کنترل اختلاف معنی‌داری داشتند (P≤0.05). تغییرات سطح آنزیم ALP نیز وابسته به دوز بود (شکل ۵).



شکل ۳: میزان آنزیم AST(SGOT) در تیمارهای مختلف

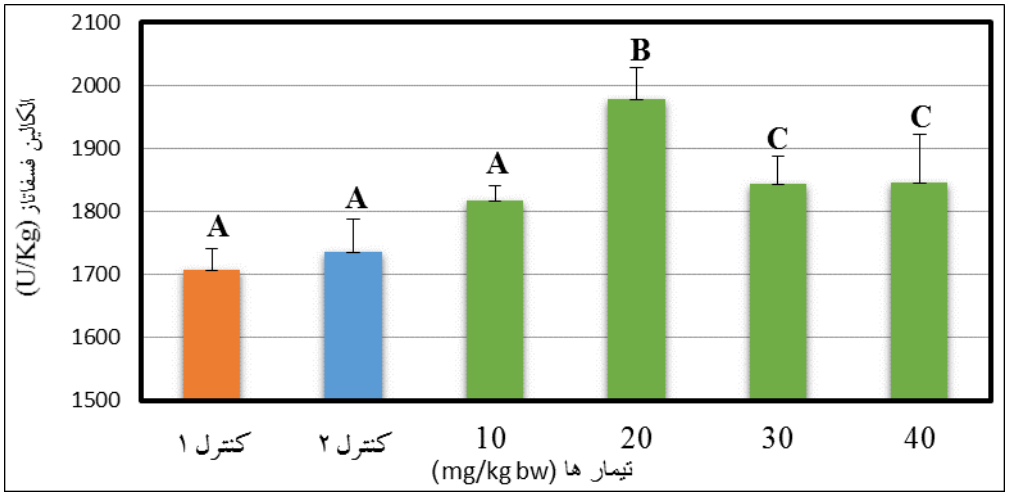
حروف غیر مشابه به معنای وجود اختلاف معنادار در سطح P≤۰/۰۵ می‌باشد

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]



شکل ۴: میزان آنزیم ALT(SGPT) در تیمارهای مختلف

حروف غیر مشابه به معنای وجود اختلاف معنادار در سطح P≤۰/۰۵ می‌باشد



شکل ۵: میزان آنزیم ALP در تیمارهای مختلف

حروف غیر مشابه به معنای وجود اختلاف معنادار در سطح P≤۰/۰۵ می‌باشد

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

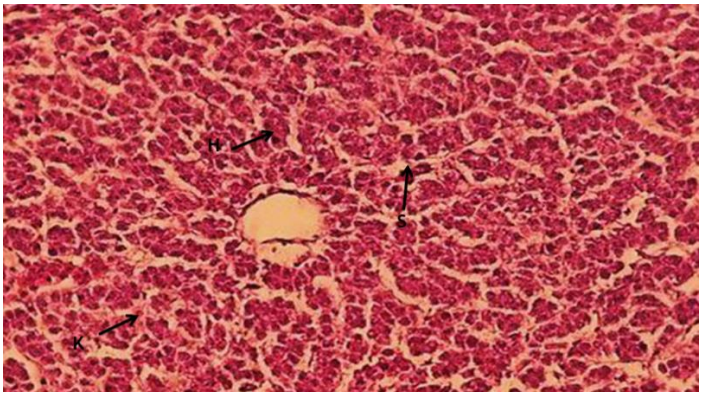
[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

نتایج حاصل از بررسی‌های بافتی

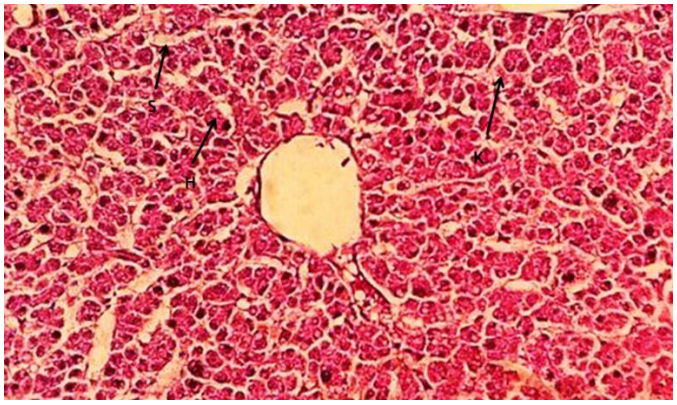
نتایج حاصل از بررسی بافت کبد نشان داد که در گروه کنترل ۱، هپاتوسیت‌ها دارای هسته ی مرکزی و سیتوپلاسم واضح و مشخص بودند. همچنین از شکل کاملا طبیعی برخوردار بودند. همچنین سینوزوئیدهای کبدی به صورت نرمال در فاصله صفحات سلولهای کبدی قرارگرفتند. توده چربی دراین تیمار مشاهده نشد و به طور کلی یک نمای طبیعی از بافت کبد دیده شد (شکل ۶).

بررسی مقطع کبدی در تیمار ۲۰mg/kg.b.w حاکی از آن بود که سلول‌ها کمابیش همانند گروه کنترل بودند و از یک ظرفیت کبدی نرمال برخوردار بودند. هپاتوسیت ها دارای هسته ی مرکزی وسیتوپلاسم واضح و مشخص بودند. همچنین از شکل کاملا طبیعی برخوردارربودند. همچنین سینوزوئیدهای کبدی به صورت نرمال در فاصله صفحات سلول‌های کبدی قرارگرفتند. توده چربی در این تیمار مشاهده نشد (شکل ۷).

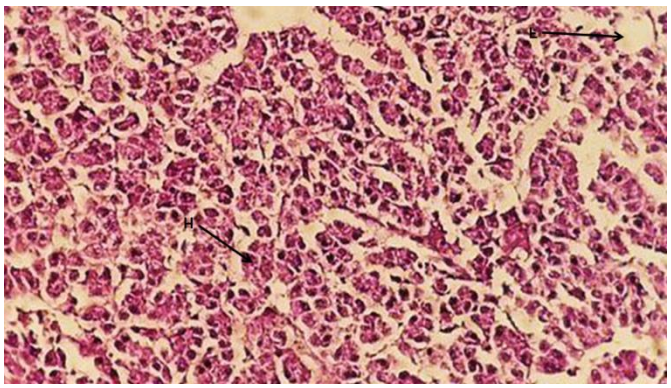
بررسی مقطع کبدی در تیمار ۳۰mg/kg.b.w حاکی از گسستگی و شکاف‌های وسیع بین هپاتوسیت ها بود. همچنین فاصله گسترده بین سلولها و اتساع سینوزوئیدها صورت گرفته بود. در این دوز حفره‌ها و شکاف‌های بین سلولی افزایش یافته، واکوئل‌های چربی در جای جای سلول مشخص بود. دیواره سلولی هپاتوسیت‌ها به وضوح مشخص نیست و آشفتگی سلولی به وضوح قابل رویت است (شکل ۸).



شکل ۶: مقطعی از بافت کبد ماهی کنترل(شاهد)، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰، (H: هپاتوسیت، S:سینوزوئید، K:کوپفر)



شکل ۷: مقطعی از بافت کبد ماهی تیمار۲ دوز ۲۰mg/kg.b.w؛ رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰، (H: هپاتوسیت، S: سینوزوئید، K:کوپفر)



شکل ۸: مقطعی از بافت کبد ماهی تیمار ۳۰mg/kg.b.w، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰، (H: هپاتوسیت، S: سینوزوئید،F: سلول چربی)

بحث

تولید و مصرف گسترده داروهای ضد درد و التهاب سبب افزایش تماس انسان و افزایش ریسک آسیب سلول‌های کبدی در انسان شده است. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (Nsaids) در اغلب مراکز درمانی به عنوان ضد درد و التهاب تجویز و یا توسط بیماران به صورت بدون نسخه خریداری می‌شوند. خطر آسیب کبدی در این داروها بالقوه کم است، اما زمانی که آسیب کبدی ناشی از این داروها رخ دهد می‌تواند بسیار جدی بوده و حتی باعث سردرگمی در تشخیص شود. سمیت کبدی ناشی از این دارو ها می‌تواند در هر زمانی از مصرف دارو رخ دهد (Aithal and Day, 1999).

مطالعات سلولی نشان دادکه داروهای Nsaid که بطورگسترده برای کنترل درد و التهاب اختلالات روماتولوژی به کار می‌روند، دارای اثرات هیستولوژیک شایعی می‌باشند. بطوریکه ۱۲ هفته پس از شروع درمان آغاز می‌شود. در این مطالعه مشخص شد که بیشترین عارضهی کبدی با دیکلوفناک و سولینداک رخ می‌دهد (O'connor *et al*., 2003).

داروهای Nsaid از بین هر ۱۰۰۰۰۰بیمار تحت درمان ۳٪ را درگیر می‌کند. یافته ها نشان داد که فاکتورهای ژنتیکی در میزان آسیب‌های کبدی بیماران تحت درمان با Nsaid اثر گذار است. همچنین در میزان پاسخ ایمنی متابولیت های آسیب رسان موثر است (Day, 2007). Nsaid ها خانواده بزرگی از ترکیبات ضددرد و ضد التهاب را شامل می‌شوند و جزو مهمترین علل آسیب های کبدی می باشند. این داروها رنج وسیعی از آسیب های کبدی را از بی‌علامت تا نارسایی کبدی از خود بروز می‌دهند. حدود ۱۰ درصد از آمار سمیت کبدی وابسته به دارو در اثر عوارض جانبی Nsaid هاست. تجویز این دسته ضددرد ها در انگلستان محدود شده است. از این رو نیازمند دارویی در حداقل دوز و حداقل طول مدت استفاده هستیم (Bessone, 2010).

سلول‌های کبدی بسیاری از فعالیتهای متابولیکی را انجام می‌دهند و حاوی تعداد زیادی آنزیم می‌باشند. آمینوترانسفرازها حساس‌ترین و پر مصرف ترین آنزیم-های تشخیصی‌کبد می‌باشند. آمینوترانسفرازها شامل اسپارتات آمینوترانسفراز (AST یا SGOT) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا SGPT) هستند. آمینو ترانسفرازها باعث کاتالیز واکنش‌های شیمیایی در سلول می‌شوند، که در آن گروه آمین، از یک مولکول دهنده به مولکول گیرنده منتقل می‌شوند. به همین دلیل به آن-ها آمینو ترانسفراز گفته می‌شود. آنزیم ALP همراه صفرا توسط کبد تشریح می‌شود، این آنزیم در سلول های پوششی مجاری صفراوی کبد وجود دارد که با تورم و انسداد مجاری صفراوی سطح سرمی آن افزایش می‌یابد.AST به طور طبیعی در انواع مختلف بافت ها از قبیل کبد، قلب، ماهیچه،کلیه و مغز قرار دارد. این آنزیم در صورت آسیب به هریک از این بافت ها وارد خون می‌شود. قسمت عمده ی ALT برعکس AST به طور طبیعی در بافت کبد یافت می‌شوند. اگرچه نمی‌توان گفت این آنزیم منحصرا در کبد قرار دارد، اما کبد جایی است که در برگیرنده بیشترین غلظت این آنزیم است (Chaudhari *et al*., 2017).

آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) به طور انحصاری در داخل سیتوپلاسم سلولهای کبدی وجود دارد. درحالیکه اسپارتات آمینوترانسفراز (AST) هم به صورت سیتوپلاسمی و هم به صورت میتوکندریایی

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

وجود دارد. ارزیابی سطح پلاسمایی آمینوترانسفرازها نشان دهنده آسیب سلولی در ارگانی است که این آنزیم داخل ان بالا رفته است (Hervey, 2011).

دو الگوی اصلی برای سمیت کبدی از نظر علائم وجود دارد. الگوی اول یک التهاب کبدی همراه با زردی، تب، تهوع و افزایش شدید ترانس امیناز ها و بعضی اوقات افزایش ائوزینوفیل هاست. الگوی دیگر همراه با خونریزی توام با التهاب بافتی مزمن می‌باشد (Aithal and Day, 1999).

دو مکانیسم اصلی مسئول سمیت کبدی ناشی از مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می باشد؛ حساسیت بالا و انحراف متابولیکی. ریسک فاکتورهای ایجاد کنندهی سمیت کبدی عبارتند از: جنسیت خانم، سن بالای ۵۰ سال و بیماری‌های خود ایمنی (Rodriguez *et al*.,1994).

بررسی یافته‌های آنزیمی، بالینی و مشاهدات میکروسکوپ نوری و الکترونی حاصل از این تحقیق نشان دادکه ماده مورد نظر با افزایش دوز، بافت کبد و آنزیم‌های کبدی را تحت تاثیر قرار می دهد. درنتیجه باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییراتی همچون گسستگی بافتی، افزایش قاصله ی سینوزوئیدها و پیدایش واکوئل های چربی در بافت کبد شده‌بود. با بررسی نتایج تصاویر میکروسکوپ نوری و برایندی از مقایسه آنزیم‌های کبدی، به نظر می‌رسد که اثرات زیان آور ترکیب ضد درد و التهاب [۵_ (۴_متیل سولفانیل) بنزیلیدن تیازولوتریازول] در دوزهای ۱۰mg/kg.b.w و ۲۰mg/kg.b.w روی بافت کبدکمتر از Nsaid های موجود در بازار دارویی نظیر مفنامیک اسید می‌باشد. اما در دوز ۳۰mg/kg.b.w هر دو ترکیب آسیب‌های بافتی و برآیند افزایش آنزیمی تقریبا یکسان بوده است. با افزایش دوز این آسیب زایی به صورت وابسته به دوز افزایش یافت و به صورت افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و نکروز بافتی و شکاف‌های وسیع بین سلولی خود را نشان داد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان مقاله از کلیه کسانی‌که ما را در انجام این پژوهش یاری‌نمودند تشکر و قدردانی می نمایند.

منابع

1. Akbari, P., 2021. Blood serum enzymes and antioxidant system of gray mullet liver (*Mugil cephalus*) fed with different levels of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). Journal of Aquaculture Development, 15(3), 1-11.
2. Aithal, P.G., Day, C.P., 1999. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. Gut journal, 44,731-735.
3. Assarzadeh, M.J., Almasirad, A., Shafiee, A., Nassiri Koopaei, M. and Abdollahi,M., 2014. Synthesis of new thiazolo [3,2,b] [1,2,4] triazole-6(5H)-one derivatives as potent analgesic and anti-inflammatory agents:medicinal chemistry research, 23, 948-957.
4. Bessone, F., 2010. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. World journal of gastroenterology, 16(45), 5651-5661.
5. Chaudhari, H.J., Ravat, M.K., Vaniya, V.H., Bhedi, A.N., 2017. Morphological study of human liver and its Surgical Importance. Journal of Clinical and Diagnostic Research.11 (6), AC09-AC12.
6. Day, C., 2007. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. International of hematology, 11,563-575.
7. Giannini, E.G., Testa, R., Savarino, V., 2005. Liver enzyme alternation: A guide for clinicians. Canadian Medical Association Journal, 172(3), 367-79.
8. Hervey, R.A., 2011. Ferrier DR, Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry,5th edition.

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]

Publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. 213-214.
9. Nikose, S., 2018. Hepatotoxicity and Changes in liver enzymes due to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in non-traumatic musculoskeletal painful disorders. Molecular Enzymology and Drug Targets, 12, 7-10.
10. O'connor, N., Dargan, P.I., Jones, A.L., 2003. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. An international journal of medicine, 96(11), 787-791.
11. Rodriguez, G., William, R. L.A., Derby, L.E., 1994. Acute liver injury associated with no steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. International Archives of Internal Medicine, 154, 311-16.
12. Rubenstein, J. H., Laine, L., 2004. The hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Alimentary Pharmacology and Therapeutics journal, 5, 10-15.
13. Sgro, C., Clinard, F., Ouazir K., 2002. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study .Hepatology Journal, 36, 451-5.
14. Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., Permsuwan, U., 2018. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Hepatology Journal, 13, 5-8.

[Downloaded from aqudev.lahijan.iau.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.23223545.1400.15.3.7.6]
[DOI: 10.52547/aqudev.15.3.89]