

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

منيف صعب أحمد ساجت الجنابي

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

الملخص

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

المقدمة

للعناصر النزرة على عوامل الخصوبة وخاصة الخارصين والسيلينيوم اذ يعد الخارصين من العوامل المهمة للكثير من الفعاليات الحيوية الأساسية كالنمو والتكاثر والايض على حد سواء في الذكور والاناث اضافة الى دور بعض الفيتامينات مثل فيتامين E حيث يعد احد مضادات الاكسدة الرئيسية غير الأنزيمية حيث يتمركز في اغشيه الخلايا وخاصة كريات الدم الحمر كما يخزن مع الدهون في الكبد والعضلات و النسيج الدهنية ويتواجد أيضا في الغدة النخامية والكظرية ويعمل فيتامين E على حماية بعض الامراض الناتجة من الاجهاد التأكسدي (7).

المواد وطرائق العمل :

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

الترامادول من المركبات الافيونية التي تستخدم لمعالجة حالات الالم القاسية حيث سمحت باستخدامه منظمتا صحية عالمية (1) حيث يعمل الترامادول على تثبيط الموصلات العصبية مثل السيروتونين والنورابينفرين لكونه يتحد مع مستقبلاتها الموجودة على سطح الخلية والتي تسمى بال-opioid كما ان للترامادول ارتباط ضعيف ايضا مع مستقبلات خاصه توجد على سطح الخلية تسمى (M1) (o_demethylated) (2) ويستخدم الترامادول كمعالج ضروري للكثير من الامراض المزمنة بوساطة اتحاده مع بعض المركبات التي تزيد من فعالية هذا العقار في تخفيف الالم مثل بعض الفيتامينات كفيتامين B هذا بالإضافة الى استعماله في علاج التهاب المفاصل الرثوي الذي يصاحبه الام حادة وقاسيه حيث يعمل هذا العقار على منع فعل البروستاغلاندينات الامر الذي يخفف من الالم او يمنع حدوثها كما ينظمها بوساطة الحامض الأميني الارجنين ومركب ادينوسين احادي الفوسفيت الحلقي (cAMP) (3) كما ان الترامادول عند استخدامه بشكل دائم او باستمرار ولفترات طويله يسبب الادمان وهذا له اثار سلبيه على معظم الوظائف الحيوية لأعضاء الجسم المختلفة حيث يسبب اورام وتلف للكثير من نسج الاعضاء منها الكبد والكلى والعقد اللمفاوية بالإضافة الى الوظائف التناسلية لكل من الذكور والاناث وخاصة هرمونات التكاثر ولهذا يعد من العوامل التي تساعد على العقم (4) وتعد العناصر النزرة والفيتامينات ذات اهميه خاصة للعديد من الوظائف الحيوية للأنزيمات والبروتينات في الجسم حيث اشارت دراسات (5,6) الى ان التأثيرات الكيموحيوية والفسلجية

حرارة (20_°م في أنابيب بلاستيكية نظيفة لإجراء الفحوصات المطلوبة ثم أخذت أنسجة الكبد والكلى و غسلت بالمحلول الفسلجي وبعدها وضعت في محلول التثبيت الفورمالين بتركيز (10٪) المحضر مسبقا لغرض تحضير الشرائح النسجية لدراساتها .

المتغيرات المدروسة (الفحوصات الهرمونية) :

تم تقدير مستوى الهرمون اللوتيني (LH) والهرمون المحفز للجريبات (FSH) وهرمون الشحمون الخصوي في مصل الدم باتباع الخطوات المرفقة مع عدة التحليل الجاهزة الخاصة بها وحسب تعليمات الشركة المصنعة الخاصة بتقنية (ELISA) (10و11و12) الفحوصات الكيموحيوية : تم تقدير تركيز الكوليسترول والكليسيديات الثلاثية والبروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL) في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة (Biolabo) الفرنسية (13و14و15)

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

$$LDL_C \text{ concentration (mg/dl)} = \frac{\text{total cholesterol} - C_ (HDL_C) - VLDL_C}{5}$$

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

VLDL _C concentration (mg\dl=triglycerides\5

- تم تقدير تركيز البروتين الكلي وتركيز الالبومين في مصل الدم باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة (Biolabo) الفرنسية (17و18)

- تم حساب تركيز الكوليوليون في مصل الدم باستخدام المعادلة التالية

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

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

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

حافضة ومواد مضادة للفطريات (8) وأعطيت العليقة بشكل يومي اضافته الى ماء الشرب الاعتيادي ولمدة 21 يوم

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

1. مجموعة الترامادول: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) فمويا لمدة 21 يوم
 2. مجموعة الترامادول مع فيتامين E: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) مع فيتامين E (500/كغم) فمويا لمدة 21 يوم
 3. مجموعة الترامادول مع كبريتات الخارصين : اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها يوميا بعقار الترامادول بجرعه بلغت (75ملغم/كغم) مع كبريتات الخارصين (12.5/ملغم/كغم) فمويا لمدة 21 يوم
 4. مجموعة فيتامين E: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها فيتامين E (500/ملغم/كغم) فمويا لمدة 21 يوم
 5. مجموعة كبريتات الخارصين :: اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي مع تجريعها كبريتات الخارصين (12.5/ملغم/كغم) فمويا لمدة 21 يوم
 6. مجموعة السيطرة : حيوانات سليمة اعطيت غذاء وماء شرب اعتيادي لمدة 21 يوم
- العقار المستخدم :- استخدم في هذا البحث عقار الترامادول على شكل كبسولات مصنعة من قبل الشركة الألمانية (AVemts) للأدوية وتحتوي الكبسولة الواحدة على تركيز 50ملغم واذيبت في ماء مقطر ثم جرعت للحيوانات بمقدار (2)مل فمويا على ان المحلول حضر يوميا (9) .
- كبريتات الخارصين :- وجرعت الحيوانات (1)مل من كبريتات الخارصين بتركيز يحتوي على 12.5ملغ الحاصل من اذابه 125ملغم من كبريتات الخارصين في 10مل ماء مقطر حضر المحلول وحفظ في الثلاجة (9) .
- الحصول على العينات الدموية:- بعد انتهاء مدة التجربة البالغة 21 يوم جوعت الحيوانات لمدة 12ساعة ثم خدرت بوساطة الكلورو فورم ثم شربت وسحب الدم مباشرة من القلب بوساطة الطعنة القلبية حيث سحب 6مل من الدم وضع في انابيب اختبار خاليه من المادة مانعة للتخثر و اجريت عليها عملية الطرد المركزي 3000دورة/دقيقة ولمده 15 دقيقة للحصول على المصل وحفظ بدرجة

النتائج والمناقشة:

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

المتغيرات	T.P g/dl	Alpumin g/dl	Globulin g/dl	Uricacid g/dl	B_urea g/dl
المجاميع					
ترامادول 75ملغم/كغم	d 4.8 ±0.42	d 2.0 ±0.36	A 2.8±0.38	a 3.4 ± 0.7	a 54 ± 2.5
ترامادول 75ملغم/كغم + فيتامين E	C 5.4 ±0.63	C 2.8 ±0.56	B 2.6±0.58	b 2.8±0.9	b 48±5.1
ترامادول 75ملغم/كغم + كبريتات الخارصين	C 5.5±0.75	C 2.8±0.71	A 2.7±0.70	C 2.6±0.3	bc 45.±3.2
فيتامين E	b 5.9±0.39	b 3.5±0.42	C 2.4±0.40	d 2.3±0.8	C 40±2.2
كبريتات الخارصين	a 6.2±0.47	a 3.9±0.50	C 2.3±0.48	d 2.3±0.4	C 38±3.4
السيطرة	b 5.8±0.66	b 3.5±0.58	C 2.3±0.61	d 2.2±0.6	bc 44±3.8

*الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى احتمالية ($P<0.05$).

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

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

*الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى احتمالية ($P<0.05$).

الارانب المحلية المجرعة بالترامادول مرتفعة معنويا مقارنة بمجموعه السيطرة اما المجاميع التي جرعت بفيتامين E وكبريتات الخارصين فلم يكن هناك تغيرا معنويا في تراكيزها في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة . ومن الملاحظ لنتائج جدول (2) ان انزيمات الكبد (ALT AST ALP) قد اثرت عليها الاضرار في نسج الكبد باستخدام الترامادول اذ ارتفعت معنويا ($p\leq 0.01$) فعاليتها في مصل دم الارانب بالمقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لم تتغير فعاليتها معنويا لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط

اشارت النتائج في جدول (1) ان لعقار الترامادول تأثير سلبي في عدد من العوامل البايولوجية اذ انخفض معنويا ($p\leq 0.01$) تراكيز البروتين الكلي والالبومين لدى المجاميع الحيوانية المجرعة بالترامادول بالمقارنة مع مجموعته السيطرة في حين ارتفع معنويا ($p\leq 0.01$) تركيز البروتين الكلي لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين فقط بالمقارنة مع مجموعته السيطرة في مصل الدم بينما ارتفع تركيز الكلوبولين معنويا لدى المجاميع المجرعة بالترامادول مقارنة بمجموعة السيطرة في حين كانت تراكيز اليوريا وحامض البوليك في مصل دم

وكبريتات الخارصين بالمقارنة مع مجموعه السيطرة ووضحت النتائج في جدول (4) ان مستويات الهرمونات الجنسية الذكرية والهرمونات المحفزة لإنتاجها (LH,FSH,Testesteron) قد حدث فيها اضطرابا عند المجاميع المجرعة بالترامادول اذ انخفضت معنويا ($p \leq 0.01$) مستوياتها في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعه السيطرة بينما ارتفعت معنويا مستويات هذه الهرمونات لدى المجاميع المجرعة بفيتامين E وكبريتات الخارصين مقارنة مع مجموعه السيطرة .

مقارنة بمجموعة السيطرة وبينت النتائج في جدول(3) ان قيم مرتسم الدهون لدى المجاميع المجرعة بالترامادول قد تأثرت سلبا اذ ارتفعت معنويا ($p \leq 0.01$) تراكيز الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً للكوليسترول في مصل دم الارانب المحلية في حين انخفضت معنويا تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة للكوليسترول بالمقارنة مع مجموعه السيطرة في حين لم نجد هناك تغيرا معنويا ($p \leq 0.01$) في تراكيز مرتسم الدهون لدى الحيوانات المجرعة بفيتامين E

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

بالترامادول

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

*الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحصائية ($P < 0.05$) .

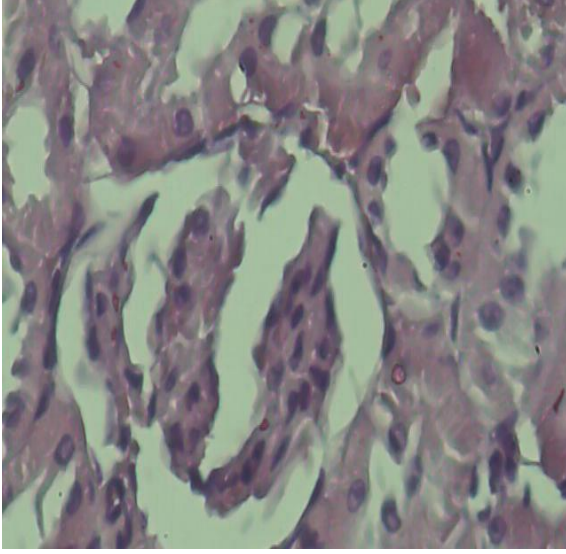
جدول(4) دراسة التأثير العلاجي لفيتامين E وكبريتات الخارصين على بعض الجوانب الفسلجية (الهرمونات الجنسية) في الارانب المحلية

المجرعة بالترامادول

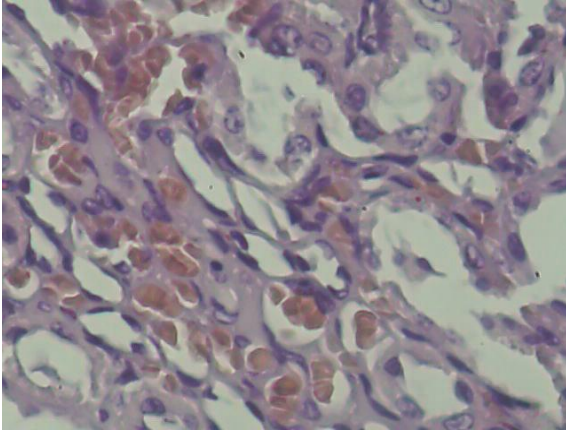
المجاميع	المتغيرات	LH Iu/L	F_SH Iu/L	TeSteSeron Iu/L
ترامادول		E	F	E
75ملغم / كغم		3.7±0.1	2.8±0.9	1.8±0.4
ترامادول		D	D	D
+فيتامين E		4.2±1.1	4.2±1.2	2.2±0.5
ترامادول		c	E	c
+كبريتات الخارصين		4.8±1.4	3.5±1.1	2.6±0.3
فيتامين E		A	A	A
		6.3±1.0	7.4±1.3	3.8±0.3
كبريتات الخارصين		A	B	A
		6.2±0.9	6.9±0.9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

*الحروف المختلفة تعني وجود فرق معنوي في مستوى إحصائية ($P < 0.05$) .

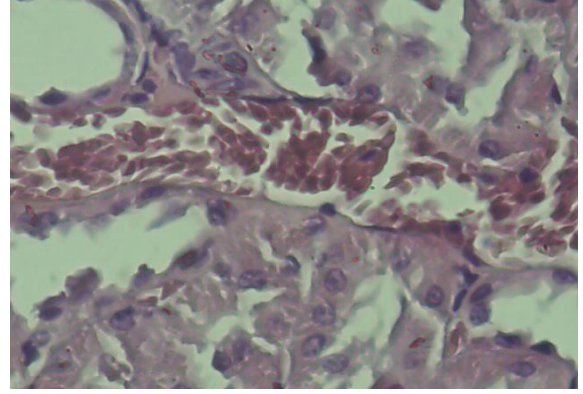
_ نسيج الكلية



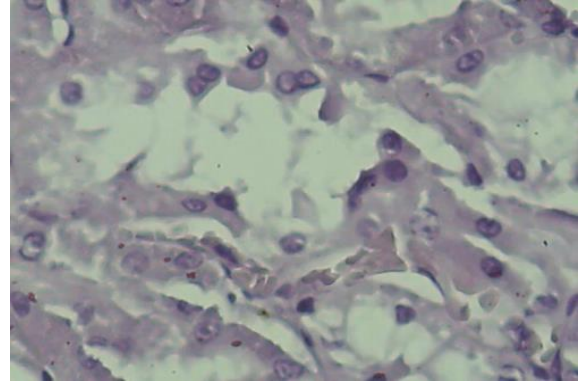
صورة (3) مجموعة الترامادول مع كبريتات الخارصين كما ظهر عدد محدود من الكبيبات وقد حصل فيها انكماش وابتعاد عن محفظة بومان مما جعل الحيز المحفظي واسع ضمور الكبيبة وابتعادها عن محفظة بومان A النبيب الملفوف القريب B النبيب الملفوف البعيد C (X40)



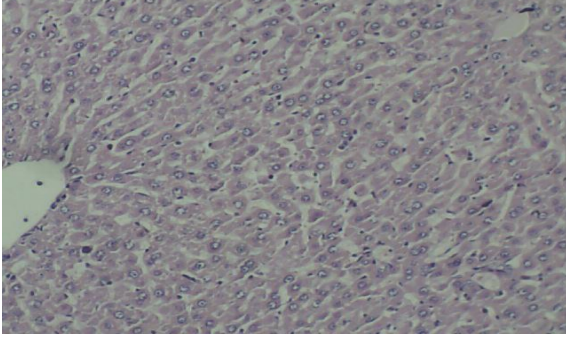
صورة (4) مجموعة فيتامين E فقط وظهر فيها لب الكلية احتوى على نبيبات كلوية وقنوات جامعته طبيعية الشكل عدا انسلاخ مفرد لبعض الخلايا المبطنة لهذه النبيبات في تجايفها ووجود احتقان دموي للأوعية الدموية الشعرية والأكبر حجما في النسيج الخلالي بين النبيبات احتقانات دموية واسعه للأوعية الدموية الشعرية في اللب الكلوي A النبيبات لكلوية B عروة هنلي C (X40)



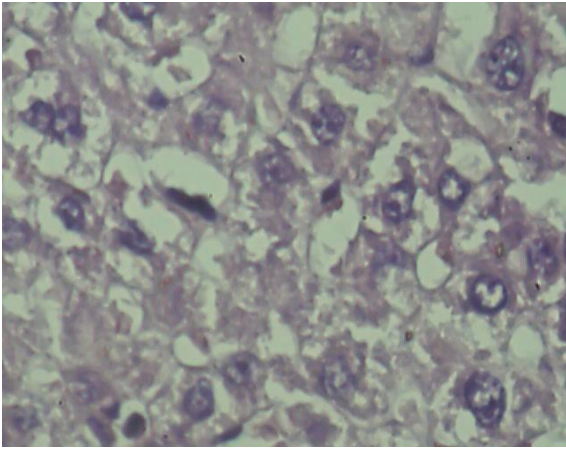
صورة (1) مجموعة الترامادول فقط وظهر في العديد من الكبيبات وجود تفجج في خلاياها ونزف دموي فيها وظهر احتقان دموي ونزف لكريات الدم الحمراء بين الكبيبات وبين النبيبات الملفوفة القريبة والبعيدة وتم ملاحظه تنكس في عدد من الخلايا الظهارية لمبطنه للنبيبات الملفوفة خاصة القريبة تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات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



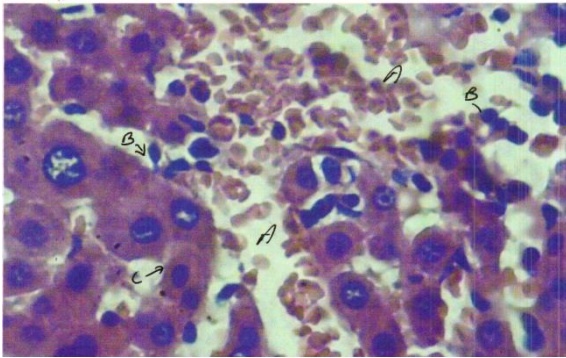
صورة (2) مجموعة الترامادول مع فيتامين E وظهرت النبيبات الملفوفة القريبة مبطنه بخلايا هرمية وتجويف هذه النبيبات صغير بالمقارنة مع النبيبات الملفوفة البعيدة التي بطنت بخلايا مكعبة وتجويف نبيبي واسع وهناك احتقان دموي في الاوعية الدموية في القشرة وخاصة القريبة من الكبيبات احتقان دموي لأوعية القشرة الدموية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



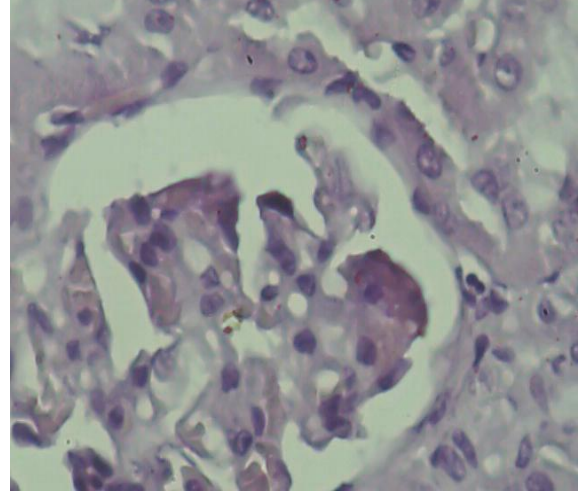
صورة (2) مجموعة ترامادول مع فيتامين E نلاحظ ان فصيفصات الكبد
ظهر فيها خلايا كبدية متعددة الاضلاع وذات انويه باهته وقد وجدت بعض
الخلايا فيها نواتين كرويتين ونويات ظاهرة في وسط النواة صفوف الخلايا
الكبدية A والوريد المركزي B (X20)



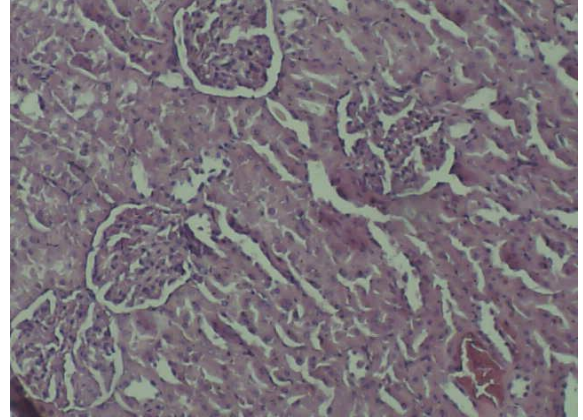
صورة (3) مجموعة ترامادول مع كبريتات الخارصين نلاحظ ان متن الكبد
احتوت على خلايا كبدية متضخمة مع انويه كرويه باهته الصبغة وذات
انويه واضحة في مركز كل نواة غير ان بعض الخلايا الكبدية قد احتوى
ساييتوبلازمها على نواة متحللة تنكس الخلايا الكبدية وتحلل النوى A خلايا
كفر B (X40)



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

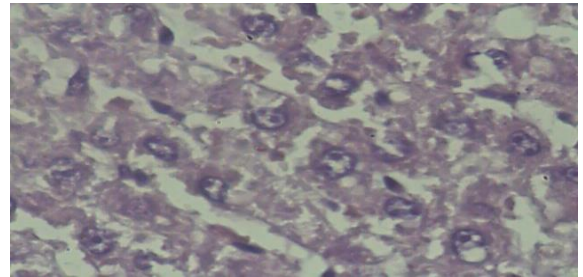


صورة (5) مجموعة كبريتات الخارصين فقط و يلاحظ تنكس معظم خلايا
الكبيبات الكلوية في القشرة مع حصول ضمور عام في الكبيبات تنكس
وانكماش الكبيبة الكلوية في القشرة A تفجي الخلايا الظهارية الكبيبية B
(X40)



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

نسيج الكبد

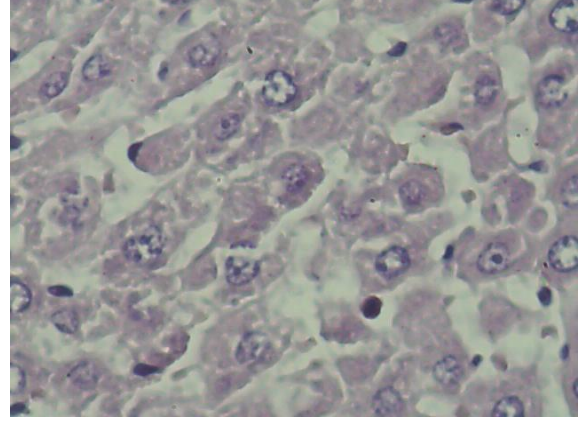


صورة (1) مجموعة الترامادول فقط نلاحظ فيها الوريد المركزي في كل
فصيص احتوى على خلايا دموية حمراء عديدة وبعض هذه الخلايا فيها
تحلل دموي وكل وريد احيط بغمد من الخلايا اللمفية التي انتشرت في
الباحات البابية المحتوية ايضا على احتقان دموي في الشريان الكبدى
داخلها تنكس الخلايا وتفجي الساييتوبلازم A تحلل النواة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

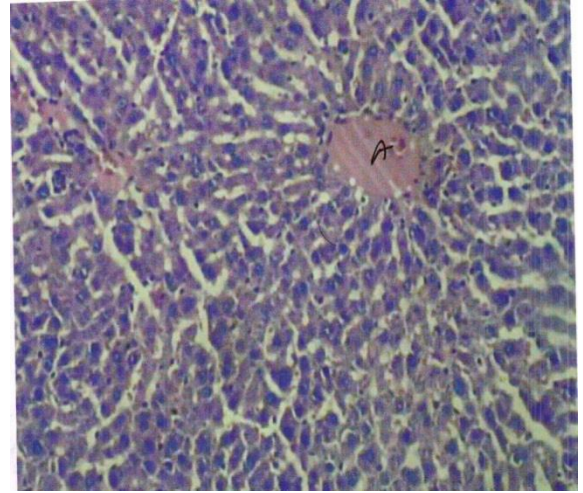
في بروتينات البلازما الاليومين والكلوبيولين حيث لوحظ انخفاض في تركيز الاليومين وزيادة في تركيز الكلوبيولين وهذا قد يكون ناتج من كون الاليومين يعد عامل مضاد للاكسدة داخلي المنشأ لأجل معالجه حالات الاجهاد التأكسدي المتأني من استخدام الترامادول اذ تشابه دوره مع دور فيتامين E كمضاد للأكسدة في هذه التجربة وان الانخفاض في تركيز الاليومين قد ولد زيادة في تركيز الكلوبيولين وهذا الخل قد يكون ناتج من الاعتلالات الوظيفية للكلية او التهاب الامعاء بسبب اجهاد التأكسدي (22 ، 21) وذكر الباحثان (23) ان الاليومين يعد ناقل للدهون من الانسجة الدهنية كما يعد منظم ازمويا في الجسم بالإضافة الى كونه يساعد في نقل الهرمونات والأدوية داخل الجسم اما بالنسبة لارتفاع حامض البوليك واليوريا في مصل الدم قد يعود بشكل اساسي الى المضاعفات المزمنة التي تحدث نتيجة لاستعمال الترامادول الذي احدث اختلالات في وظيفه الكلية كما يمكن ان يعود السبب الى فقدان المصدر المباشر لطاقه ولجوء الحيوان الى المصدر البديل للطاقة وهي البروتينات مما ينجم عنها تكوين كميات كبيرة وهي من اليوريا وحامض البوليك وخاصة ان حامض البوليك يعد ايضا من مضادات الاكسدة غير الأنزيمية داخلية المنشأ (24 ، 25)

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

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



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



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

المناقشة

وظائف الكلية: يمكن ان يعزا سبب انخفاض تراكيز البروتين الكلي لمعامله الحيوانات بعقار الترامادول ولفترة طويلة اذ حدث تأثيرات سلبية على بعض الوظائف الحيوية في اجسامها وخاصة عمليتي امتصاص وتايض البروتينات في الامعاء والكبد الامر الذي يؤدي الى نقصان تركيزها في مصل الدم بسبب قلة امتصاص الاحماض الأمينية في الامعاء الدقيقة وزيادة طرحها من قبل الكلية (19) كما ان للترامادول يعمل على تخفيف الالام الحادة لكونه ينضم من قبل الحامض الاميني الارجنيني وكذلك الادينوسينمونوفوسفيت الحلقي CAMP مما يساهم ايضا في خفض مستوى البروتينات الكلية (20) ان الخلل الذي حدث في ايض البروتينات الكلية قد سبب ايضا خلل

اعطائه للترامادول لمدة عشرة ايام بجرعه 25 ملغرام /كغم . وكما اوضح (36) ان سبب التغيرات الهرمونية ممكن ان تعود الى ضعف وظيفه الخصيه والتي تكون تحت سيطرة هرمونات كوندو تروبيين خصوصا LH و FSH المفرزة من الغدة النخامية كما ان انخفاض تركيز الزنك في السائل المنوي يؤدي الى خفض فعالية انزيم (ACE) enzyme Angiotensin converting وهذا بدوره يؤدي الى خفض مستوى هرمون التستستيرون ويوقف عمليه تكوين النطف وهذا بدوره يؤدي الى خفض مستوى هرمون التستستيرون ويوقف عمليه تكوين النطف (34 , 38 , 37) و اشار كل من (34 , 28) الى الدور الايجابي لفيتامين E عند اعطائه لحيوانات التجربة من حيث زيادة اعداد النطف الطبيعية ومستوى الهرمونات الجنسية لكونه يعمل على اصلاح الاضرار الناتجة من استخدام العوامل المؤكسدة ومنها العقاقير فضلا عن دوره في زيادة انتاج النطف وزيادة مستوى الهرمونات الجنسية عند اعطائه لوحده لحيوانات المختبرية .

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

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

الهرمونات الجنسية: من الملاحظ للنتائج في جدول (4) ان مستويات الهرمونات الجنسية قد تأثرت بصورة سلبية حيث انخفضت وبصورة معنوية عن مستواها الطبيعي في مجموعة السيطرة. وقد يكون السبب ذلك حدوث اضرار كبيرة على نسج الخلايا النسيجية والأنسجة الرابطة الخلالية وهذا يدل على انخفاض في نشاط تكوين النطف داخل النسيجات بسبب الجرعة المتناولة من الترامادول واحداث هذه الاضرار في هذه النسج . وقد تكون ناتجة من انخفاض في مستويات هرمونات LH الذي يسبب ضمور في الخلايا وفي مراحل تكوين النطف كما ان انخفاض مستويات هرمون التستستيرون الذي يكون مسؤول عن الوظيفة الطبيعية للخصية او البربخ وكذلك له دور مهم في تدعيم الخلايا الظهارية للبربخ علما ان هرمون التستستيرون ينقل من الخصية الى البربخ بوساطة البروتين المرتبط بمنشط الذكورة (ABP) الذي يفرز من خلايا سرتولي عن طريق تأثير هرمون FSH وهنا يتوضح الدور السلبى للترامادول وتأثيراته على وظيفه الهرمونات الجنسية المفرزة من المناسل حيث انخفضت مستوياتها بالمقارنة مع مجموعته السيطرة الطبيعية فضل عن تأثيراته السمية كما اشار لذلك (29) عند

المصادر

antioxidant activity of aphanamixispolystachyabark. *American Journal of Infectious Diseases*; 5(2): 60-4_Bedwal, RS.;Bahuguna, A. (1994). Zinc, copper and selenium in reproduction .*Experientia*.50, 626
5_Luka, N.; Massanyi, P.; Krockova, J.; Nad, P.; Slamecka, J.; Ondruska, L.; Formicki, G.; Trandzik, J. (2009). Relationship between trace

1_Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V (2010). Therapeutic use, abuse and nonmedical use of opioids: A ten-year perspective. *Pain Physician* 13:401–435
2_Allain, C. C. (1974). *Clinical Chemistry*. 20/4, p: 470-475.
3_Alluri, V., Krishnaraju, V., Rao, V. N., Rao, K. N. and Golakoti, T. (2009). In vitro and In vivo

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

25_Nakamura M, Minami K, Uezono Y, et al: The effects of the tramadol metabolite O-desmethyl tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M1 or M3 receptors. *Anesth Analg* 2005; 101: 180–186.

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

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

28_Zheng, X.M. (2003). Extracellular superoxide dismutase. *Free Radical and Radiation Biol. Univ. of Iowa. Free radical in Biol. and Med.* 77:222 .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

19_ Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, Strain EC (2011). Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J PharmacolExp Ther* 338:255–262.

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

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

Muneef Saab Ahmed Sachit Aljanabi

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

Abstract:

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