



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الزاوية

إدارة الدراسات العليا والتدريب

كلية العلوم

قسم الأحياء / شعبة علم الحيوان

**التغيرات الوظيفية والنسجية المرضية في كبد وکلى ذکور**

**الأرانب المعرضة للباراسيتامول والجازولين**

**Physiological and Histopathological Changes in the Liver  
and the Kidney of Male Rabbits Exposed To  
Paracetamol and Gasoline**

إعداد الطالبة

**نجاح ضو سالم المديين**

إشراف

**د. محمد عمر الباشا**

**د. عزب السيد عزب**

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات الإجازة العالية "الماجستير"

بقسم الأحياء / شعبة علم الحيوان للعام الدراسي 2020-2021

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

(وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا)

صدق الله العظيم

(الآية 85 من سورة الأسراء)

## إلى من

إلى النور الذي أضاء دربي وحباً يحتل قلبي واسماً دائماً على لساني إلى من  
وضعوني في بداية المشوار ورفعوني وشجعوني لشق طريقي بكل عزيمة وأمل.

والداي رحمة الله عليهم

إلى من شاركوني في عناء مسيرتي وكانوا لي نعم الرفاق، إلى من بهم  
تكمل فرحتي ومعهم تحقق أول طموحاتي.

أخواتي

إلى الذين تسري دماءهم في عروقي وهم أهل لي.

أقاربي

إلى اللؤلؤة الثمينة والذرة النقية إلى القلوب العامرة بالحب والمليئة بالعطاء.

صديقاتي

إلى من صداقتهم طوقتني وزملتهم أسعدتني ومحبتهم احتضنتني.

زملاء الدراسة

إلى الذين سبقوني وحملوا مشعل العلم ونحتوا في صخور الظلام معالم المعرفة.

أساتذتي

## شاكراً وتقديراً

الحمد لله الذي وفقنا لهذا ولم نكن لنصل إليه لو لا فضله علينا والحمد لله الذي أنامر لنا درب العلم والمعرفة وأضاء الكون بنوره البهي، وحده أعبد وله وحده أسجد خاشعاً شاكراً لنعمته وفضله علي في إتمام هذا الجهد.

والصلاة والسلام على **محمد** **صلى الله عليه وسلم** — مد سراج الأمة وشفيعها

وانطلاقاً من حديث رسول الله صلي عليه وسلم (من لا يشكر الناس لا يشكر الله)

لا بُد لي ان اتقدم بخالص الشكر والتقدير الي اساتذتي الكرام الذين أشرفوا على هذه الرسالة وقدموا لي كل العون وبذلوا من أجلى الكثير لإنجازها....

د. عزب السيد عزب

د. محمد عمر الباشا

كما أتقدم بخالص الشكر والتقدير الي كل من قدم لي يد العون والمساعدة وساهم في إنجاز هذا العمل وإتمامه.....

- مختبر المتفوق للتحاليل الطبية
- عيادة الصافينات للخدمات البيطرية
- المهندس/ بشير الكوني بالخيرات
- الدكتور/ ايوب احمد عيسى

## فهرس المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	ر.ت
I	الآية القرآنية الكريمة	
II	الإهداء	
III	الشكر والتقدير	
IV	فهرس المحتويات	
VI	فهرس الجداول	
VII	فهرس الأشكال	
IX	الملخص	
XI	Abstract	
XIII	قائمة الاختصارات	
الفصل الأول		
1	المقدمة	1.1
3	الأهداف	2.1
4	الدراسات السابقة	3.1
4	الجازولين	1.3.1
7	السمية الكبدية للجازولين	1.1.3.1
13	السمية الكلوية للجازولين	2.1.3.1
21	الباراسيتامول	2.3.1
23	السمية الكبدية للباراسيتامول	1.2.3.1
30	السمية الكلوية للباراسيتامول	2.2.3.1

الفصل الثاني		
36	المواد وطرق العمل	2
36	الكيمائيات	1.2
36	حيوانات التجارب	2.2
37	تصميم التجربة	3.2
37	جمع عينات الدم	4.2
37	التحاليل الكيموحيوية	5.2
38	التحضيرات النسيجية	6.2
39	التحليل الإحصائي	7.2
الفصل الثالث		
40	النتائج	3
40	التغيرات الكيموحيوية في وظائف الكبد	1.1.3
46	التغيرات الكيموحيوية في وظائف الكلى	2.1.3
53	التغيرات النسيجية في كبد ذكور الأرانب	1.2.3
57	التغيرات النسيجية في كلى ذكور الأرانب	2.2.3
الفصل الرابع		
61	المناقشة	1.4
81	الاستنتاجات	2.4
82	التوصيات	3.4
المراجع		

## فهرس الجداول

رقم الصفحة	موضوع الجدول	ر.ت
41	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين، وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي وتركيز البروتينات في مصل دم ذكور الأرانب البالغة	1.3
47	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض البولييك، أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.	2.3

## فهرس الأشكال

رقم الصفحة	موضوع الشكل	ر . ت
8	آليات السمية الكبدية التي يسببها الجازولين	1.1
15	مسارات السمية الكلوية للجازولين	2.1
26	آليات السمية الكبدية والكلوية للباراسيتامول	3.1
42	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم ذكور الأرناب البالغة	1.3
42	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم ذكور الأرناب البالغة	2.3
43	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل دم ذكور الأرناب البالغة	3.3
44	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز البروتين الكلي في مصل دم ذكور الأرناب البالغة	4.3
45	يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز الالبومين في مصل الدم في ذكور الأرناب البالغة.	5.3
46	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز الجلوبيولين في مصل الدم في ذكور الأرناب البالغة	6.3
48	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز اليوريا في مصل الدم في ذكور الأرناب البالغة	7.3
49	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز الكرياتينين في مصل الدم في ذكور الأرناب البالغة	8.3
50	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز حمض البوليك في مصل الدم في ذكور الأرناب البالغة	9.3

51	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز ايونات الصوديوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة	10.3
52	تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز ايونات البوتاسيوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة	11.3
53	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد المجموعة الضابطة لذكور الأرانب	12.3
54	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تعرضت للجازولين	13.3
55	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول	14.3
56	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معا	15.3
57	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب الضابطة	16.3
58	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالجازولين	17.3
59	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالباراسيتامول	18.3
60	صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً	19.3

## الملخص

أجريت الدراسة الحالية للتعرف على التغيرات الوظيفية والنسجية المرضية الناتجة عن تناول الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً في كبد وكلى ذكور الأرانب، إذ استخدم في هذه الدراسة عدد 24 من الأرانب المحلية البالغة كحيوانات تجريبية، قسمت إلى أربعة مجموعات (ن=6) (المجموعة الضابطة) في هذه المجموعة لم يتم علاج ذكور الأرانب بأي من المواد وتم إعطاؤهم ماء الشرب والطعام فقط لمدة 4 أسابيع، (مجموعة الجازولين) تم فيها تعريض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين عن طريق الاستنشاق في غرف التعرض ساعتين يومياً ولمدة أربعة أسابيع متتالية، (مجموعة الباراسيتامول) تلقت فيها ذكور الأرانب بالتجريع عن طريق الفم 400 ملجم من الباراسيتامول/ كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع، (مجموعة الباراسيتامول والجازولين معاً) أعطيت ذكور الأرانب 400 ملجم من الباراسيتامول/ كجم من وزن الجسم يومياً بالتجريع عن طريق الفم وتم تعريضها بعد ذلك مباشرة لأبخرة الجازولين ساعتان يومياً ولمدة أربعة أسابيع متتالية. في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من التجريع والتعرض خدرت الحيوانات وتم سحب الدم منها عن طريق القلب لغرض إجراء التحاليل الكيموحيوية كما شرحت الحيوانات بعد ذلك وتم أخذ عينات من الكبد والكلى لغرض التحضير لإجراء الفحص النسيجي.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في نشاط الإنزيمات (ALT، AST، ALP) في مصل دم الأرانب المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما زادت معنوياً ( $P < 0.01$ ) في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وكذلك بينت النتائج أن مستويات البروتين الكلي والألبومين والجلوبولين زادت معنوياً ( $P < 0.01$ ) في مصل دم مجموعتي الجازولين والجازولين والباراسيتامول معاً وانخفض البروتين الكلي والألبومين معنوياً ( $P < 0.05$ )، ( $P < 0.01$ ) بالترتيب والجلوبولين غير معنوياً في مصل دم مجموعة الباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما إنها زادت معنوياً ( $P < 0.01$ ) في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول. وأظهرت نتائج الدراسة الحالية أيضاً حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تراكيز اليوريا، الكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حدوث زيادة معنوية في تراكيزها في مصل دم مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، أما أيونات الصوديوم والبوتاسيوم فقد زادت تراكيزها معنوياً ( $P < 0.01$ ) في مصل دم الأرانب

المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً زادت معنوياً ( $P < 0.01$ ) تراكيز أيونات الصوديوم بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول وأيونات البوتاسيوم بالمقارنة بمجموعتي الجازولين والباراسيتامول. كما بينت الدراسة الحالية حدوث تغيرات متباينة في نسيج كبد الذكور المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً شملت اتساع واحتقان الأوردة المركزية بالدم، حدوث اتساع في الجيبينات الدموية واحتقانها بالدم، ظهور خلايا كوبفر في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود زيادة في سمك جدار الوعاء الدموي واتساع واحتقان في الأوردة البابية الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنيات الصفراوية، وكانت هذه التغيرات أكثر وضوحاً في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع كلاً من مجموعة الجازولين والباراسيتامول. وقد بين الفحص النسيجي لأنسجة كلى ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بين ظهور تغيرات تشمل اتساع في محافظ بومان وإنكماش في بعض الكبيبات الكلوية، ووجود فراغات بين الأنبيبات البولية محتقنة بالدم في بعض المناطق، وأصبحت الأنبيبات البولية الملتفة القريبة جدرها رقيقة وتحتوي على رواسب بروتينية وحدث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبات وبين الأنبيبات البولية. وأكدت التغيرات النسيجية الكبدية والكلوية النتائج التي حدثت في المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم، وكانت هذه التغيرات أكثر شدة في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً.

## Abstract

The current study was conducted to identify the functional and histological changes in the liver and kidneys of male rabbits induced by inhaling gasoline fumes or ingesting paracetamol or both together. 24 Local adult male rabbits were used as experimental animals in this study, which divided into four groups (n = 6). (Control group) In this group, male rabbits were not treated with any substances, They were only given drinking water and food for 4 weeks, (Gasoline group) in which the male rabbits were exposed to gasoline fumes by inhalation in the exposure chambers for two hours daily for 4 weeks, (Paracetamol group) animals orally received paracetamol (400 mg/kg body weight) daily for 4 weeks, (both paracetamol and gasoline group) animals orally received paracetamol (400 mg/kg body weight) and were subsequently exposed directly to gasoline vapors Two hours daily for 4 consecutive weeks. At the end of the experiment, and after 24 hours of dosing and exposure, the animals were doped and blood was drawn from the heart to conduct biochemical analyzes. The animals were dissected after that, and samples were taken from the liver and kidneys for the histological examination.

The results of the current study showed a significant increase ( $P < 0.01$ ) in the activity of enzymes (ALT, AST, ALP) in the blood serum of rabbits treated with gasoline, paracetamol, and both together compared to the control group, and it also increased significantly ( $P < 0.01$ ) in the gasoline and paracetamol group together. In comparison with the two groups of gasoline and paracetamol, the results showed that the levels of total protein, albumin, and globulin were significantly increased ( $P < 0.01$ ) in the blood serum of gasoline, and paracetamol together, and the total protein and albumin decreased significantly ( $P < 0.05$ ), ( $P < 0.01$ ) respectively In the serum of the paracetamol group and globulin were not significant. compared to the control group, it also increased significantly ( $P < 0.01$ ) in the gasoline and paracetamol group together compared with the gasoline and paracetamol groups. The results of the present study also showed a significant increase ( $P < 0.01$ ) in the concentrations of urea, creatinine, and uric acid in the blood serum of male rabbits treated with gasoline and paracetamol and both together compared to the control group, as well as a significant increase in their concentrations in the blood serum of the gasoline group and paracetamol together compared to with gasoline and paracetamol groups, while the concentration of sodium and potassium ions, were significantly increased ( $P < 0.01$ ) in the serum of rabbits treated with gasoline and paracetamol and both together compared to the control group, as well as in the gasoline and paracetamol group together, the concentrations of sodium ions were significantly increased ( $P < 0.01$ ) compared with the paracetamol

group and concentrations of potassium ions compared to the gasoline and paracetamol groups. . The current study also showed different changes in the liver tissue of males rabbits treated with gasoline and paracetamol, and both of them included dilated and congestion of the central veins and blood sinuses, activated Kupffer cells, leukocytic infiltration, increase in thickness of the wall of Blood vessel and bile duct, and congestion in the hepatic portal veins, and these changes were more pronounced in the gasoline and paracetamol group together compared to gasoline and paracetamol groups. The histological examination of the kidney tissues of male rabbits treated with gasoline and paracetamol, and both together, revealed changes that include expansion of Bowman's capsule and shrinkage in some renal glomeruli, and the presence of spaces between the urinary tubules, congested with blood in some areas, and the nearby urinary tubules whose walls became thin and contain protein deposits And leukocytic infiltration around the glomeruli and between the urinary tubules. The hepatic and renal histological changes confirmed the results that occurred in the biochemical variables in serum, and these changes were more severe in the gasoline and paracetamol group together.

## قائمة الاختصارات

ACR	Acrylamide
AFB1	Aflatoxin B1
ALT	Alanine Aminotransferase
ALP	Alkaline Phosphatase
AlCl <sub>3</sub>	Aluminum chloride
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NPs	Aluminum oxide nanoparticles
ANOVA	Analysis of Variance
ADH	Antidiuretic Hormone
AST	Aspartate Transferase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CAT	Catalase
CV	Central Vein
Cl <sup>-</sup>	Chloride Ion
Cr	Creatinine
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrome P450
DNA	Deoxyribonucleic ACID
DDVP	Dichlorvos
GFR	Glomerular Filtration Rate
G	Glomerulus
H&E	Hematoxylin & Eosin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hydrogen Peroxide

IARC	International Agency for Research on Cancer
LDH	Lactate Dehydrogenase
LI	Leukocyte Infiltration
LPS	Lipopolysaccharide
MDA	Malondialdehyde
MCP	Monocrotophos
NAPQI	N-Acetyl Para Benzo Quinone Imine
PCBs	Polychlorinated Biphenyls
PV	Portal Vein
K <sup>+</sup>	Potassium Ion
PG	Prostaglandin
ROS	Reactive Oxygen Species
GSH	Glutathione
RNA	Ribonucleic ACID
Na <sup>+</sup>	Sodium Ion
SOD	Superoxide Dismutase
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
-SH	Sulfhydryl Groups
TCDD	Tetrachlorodibenzo-P-dioxin
ZnONPs	zinc oxide nanoparticles

## 1.1. مقدمة INTRODUCTION

الكبد هو أكبر عضو في جسم الإنسان يزن حوالي 1500 جرام، ويقع في الركن الأيمن العلوي من البطن ويؤدي أكثر من 500 وظيفة أيضية حيوية (Naruse *et al.*, 2007)، يشارك في تصنيع الجلوكوز وعوامل التخثر واليوريا التي يتم إطلاقها في مجرى الدم، ينظم مستويات الأحماض الأمينية في الدم، كما أنه يشارك في إنتاج مادة تسمى الصفراء التي تفرز في الأمعاء ويساعد في إزالة المواد السامة؛ ويعمل كمرشح يفصل المواد الضارة عن مجرى الدم (Saukkonen *et al.*, 2006).

يعتبر الكبد الهدف الرئيسي للسمية الناتجة عن الأدوية والأجسام الغريبة والأكسدة بسبب دوره المهم في عملية التمثيل الغذائي (Sachan & Singh, 2018)، والتي قد تشمل جرعات زائدة من بعض الأدوية الطبية والمواد الكيميائية الصناعية والمواد الكيميائية الطبيعية والمكملات الغذائية (Papay *et al.*, 2009، Willett *et al.*, 2004). قد تنتج السمية الكبدية ليس فقط من السمية المباشرة للمركب الأولي ولكن أيضًا من المستقلبات التفاعلية الناتجة عن عمليات أيضه (Deng *et al.*, 2009، Saukkonen *et al.*, 2006)، والتي تعتمد بالتالي على تركيز المادة السامة (Kedderis, 1996). السمية الكبدية يمكن أن تميز إلى مجموعتين رئيسيتين لكل منهما آلية مختلفة في الإصابة وهما: مجموعة الخلايا الكبدية Hepatocellular ومجموعة انسداد المجاري الصفراوية Biliary Obstruction (Navarro & Senior, 2006)، مجموعة الخلايا الكبدية تتميز بارتفاع نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين في مصل الدم (Musana *et al.*, 2004) و من ناحية أخرى تتميز مجموعة الركود الصفراوي بارتفاع مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (Singh *et al.*, 2011)، وبصفة عامة فإن النوع المختلط من الإصابات يشمل كلاً من آليات مجموعة الخلايا الكبدية و مجموعة الركود الصفراوي (Teschke, 2009)، ويعزى التسمم في الكبد

بصفة أساسية إلى التغيرات الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (Flora *et al.*, 2013).

الكلية هي العضو الرئيسي الذي يحتاجه جسم الإنسان لتحقيق وأداء العديد من الوظائف المهمة بما في ذلك الحفاظ على التوازن، وتنظيم البيئة خارج الخلية، مثل إزالة السموم، وإفراز المستقلبات والأدوية السامة (Stevens *et al.*, 2006، Ferguson *et al.*, 2008)، هناك مركبات مختلفة وبعض الأدوية قد تؤثر على وظائف الكلية بأكثر من طريقة؛ وتسبب السمية الكلوية التي تُعرف بأنها تدهور سريع في وظائف الكلية بسبب التأثير السام لبعض الأدوية والمواد الكيميائية الضارة (Al-Naimi *et al.*, 2019). لذلك، يمكن اعتبار الكلية عضوًا مستهدفًا رئيسيًا للمواد السامة الخارجية (Galley, 2000، Finn & Porter, 2003). تتكون الكلية من العديد من أنواع الخلايا المنتظمة في النفرون (الوحدة الوظيفية الأساسية للكلية)، وأي محفزات تؤدي إلى فقدان هذه الخلايا يمكن أن تؤدي إلى تلف الكلية والفشل الكلوي (Barnett & Cummings, 2018).

غالبًا ما تسبب الأدوية السامة للكلية التهابًا في الكبيبات والأنابيب القريبة والمنطقة الخلوية المحيطة ثم تقوم بتليف أنسجة الكلية؛ ونظرًا لأن الأنابيب الكلوية وخاصة خلايا الأنابيب الملتفة القريبة تتعرض للأدوية أثناء عملية التركيز وإعادة الامتصاص في الكبيبة فإنها تتأثر بشكل كبير بسمية الأدوية (Perazella, 2005)، وتحدث السمية الخلوية بسبب تلف الميتوكوندريا في الأنابيب وزيادة الإجهاد التأكسدي عن طريق توليد الجذور الحرة (Zager, 1997) Free Radicals، (Markowitz & Perazella, 2005).

الكبد والكلية هي الأعضاء الرئيسية التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن التعرض لأبخرة الجازولين (Ogunneye *et al.*, 2014) وتناول عقاقير الباراسيتامول (Kadhem, 2019) قد سبب سرطان الكبد والفشل الكلوي أو كليهما معاً.

## 2.1. أهداف الدراسة Aims of The Study

### 1.2.1. أهمية الدراسة:

هناك زيادة عالمية في استعمال عقار الباراسيتامول كدواء مسكن للألام وخافض للحرارة وكذلك زيادة في استخدام الجازولين في السنوات الأخيرة لتلبية الاحتياجات المتزايدة للنمو السكاني السريع والتنمية الاقتصادية.

وعلى الرغم من وجود بعض البحوث العلمية التي تطرقت لدراسة تأثير كل منهما على حده إلا أن المتوفر منها حول تأثير عقار الباراسيتامول والجازولين معاً على الكبد والكلى قليل جداً ولم تتوفر دراسات مشابهه في بلادنا، ولذلك أجريت هذه الدراسة.

### 2.2.1. الأهداف:

تهدف هذه الدراسة إلى التالي:

1. التعرف على التأثيرات الضارة الناتجة عن تعاطي الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً على وظائف الكبد والكلى في ذكور الأرانب.
2. تقييم آثار تناول الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً على التركيب النسيجي لكبد وكلى ذكور الأرانب.

### 3.1. الدراسات السابقة *Review of literature*

#### 1.3.1. الجازولين Gasoline

الجازولين هو أحد المنتجات المقطرة من البترول الخام، يحتوي جزء الجازولين من البترول الخام على أكثر من 500 مركباً أليفاتياً وعطرياً ومجموعة متنوعة من الهيدروكربونات المتفرعة الأخرى المشبعة وغير المشبعة التي تحتوي على 3-12 ذرة كربون مثل (n-hexane و n-pentane) (Anderson *et al.*, 1995، Momoh & Oshin, 2015). من المعروف أيضاً، أن هذه المكونات الهيدروكربونية للجازولين تكون شديدة التطاير إذا تركت مكشوفة؛ وقد تشكل أخطرها ملوثات كيميائية في البيئة (Zahlsen & Tri-Tugaswati, 1993). بالإضافة إلى ذلك، أشارت بعض التقارير إلى أن البنزين والتولوين والزيلين تعتبر أخطر مكونات الهيدروكربونات العطرية للجازولين (Perigo & Prado, 2005، Adami *et al.* 2006). بشكل عام، الهيدروكربونات العطرية أكثر سمية من النفثينات (Naphthene)، وهي أكثر سمية من البارافينات (Paraffin)، ويرجع ذلك جزئياً إلى الامتصاص السريع للهيدروكربونات العطرية، حيث تزداد التأثيرات المهيجة والسمية داخل مجموعة معينة من المركبات مع زيادة الوزن الجزيئي، والتفرع وزيادة أعداد الروابط المزدوجة (Reese & Kimbrough, 1993).

لقد زاد استخدام الجازولين في الصناعات والمنازل بشكل سريع في الآونة الأخيرة، وهو سائل متطاير يحتوي على العديد من المكونات العضوية وغير العضوية (Uboh *et al.*, 2009)، قد يتعرض العاملون للجازولين أثناء عملية الإنتاج والنقل، وقد يحدث التعرض لميكانيكي المحركات في ورش العمل ولعاملي الجازولين وعامة السكان أثناء التزود بالوقود في محطات الوقود، يمكن أن يتسبب انسكاب الجازولين أو تسربه أو التخلص منه بشكل غير صحيح في تلوث التربة، والمياه الجوفية والسطحية والهواء.

يدخل الجازولين إلى الجسم عن طريق الفم (عرضياً) أو عن طريق الجلد أو من خلال الاستنشاق (Guo *et al.*, 2003)، حيث تشير بعض التقديرات العالمية إلى أن أكثر من 3.6 مليار جالون من الجازولين الخالي من الرصاص يتم إطلاقها في الهواء كأبخرة سنوياً، حيث ينطلق حوالي 40 ٪ من هذه الكمية أثناء إعادة تزويد المركبات بالوقود في محطات تعبئة الوقود (Uboh *et al.*, 2007، Uboh *et al.*, 2008، Abubakar *et al.*, 2015).

في عدد من دول الشرق الأوسط يقوم الناس بجمع وتخزين الجازولين لغرض التجارة، هؤلاء الناس يتعرضون مباشرة لمكونات الجازولين عن طريق الاستنشاق، الجلد، أو الابتلاع عن طريق الخطأ في بعض الأحيان عند استخدام الخراطيم لسحب الجازولين من خزانات وقود السيارات (Ravnskov, 2000، Ravnskov, 2005)، وإن العمال المهنيين الذين يتعرضون لهذه المكونات بصورة متكررة يكونوا عرضة لخطر كبير من جراء هذا التعرض (Carballo *et al.*, 1994، Rabble & Wong, 1996)، حيث أن التعرض له يكون مصحوباً ببعض المخاطر الصحية على وظائف و أنسجة الجسم (Bonsome & Ligha, 2012)، فالآثار الجانبية المصاحبة للتعرض المزمن أو شبه المزمن لهذه الملوثات سريعة الانتشار في البيئة قد شددت انتباه عامة الناس و العلماء (Uboh *et al.*, 2012)، فقد أدى تعرض الحيوانات لبخار الجازولين إلى ظهور أعراض للتسمم في العديد من الأنسجة وخصوصاً العظام والمخ والقلب والكليتين والكبد والبنكرياس (Pouls, 2000). يؤدي التعرض لتركيزات منخفضة من الجازولين إلى احمرار الوجه، وتزنج ودوار، وتشوش ذهني وصداع، وتشوش الرؤية، وتداخل في الكلام وصعوبة في البلع، والتركيزات العالية إلى الغيبوبة والموت خلال بضع دقائق دون أي صعوبات تنفسية مصاحبة أو علامات نقص الأكسجين (Reese & Kimbrough 1993).

أبخرة الجازولين يمكن أن تؤدي إلى حدوث تغير في نواتج عمليات الأيض في الجسم (Hu & Wells, 1994)، وبعض نواتج الأيض هذه يمكن أن يكون لها رد فعل عكسي و تتفاعل بطرق مختلفة مع عمليات الأيض وخصوصا في الكبد والكلى وتؤدي إلى حدوث تأثيرات سامة (Page & Mehlman, 1989، Nygren *et al.*, 1994) وتسبب هذه النواتج الأيضية للجازولين أضرارا في خلايا وأنسجة الكلى (Atangwho *et al.*, 2007،Nwankwo *et al.*, 2006)، (Crook, 2007)، حيث تم الإشارة إلى أن الحالة الفسيولوجية الطبيعية للكائن الحي يمكن أن تتغير بالتعرض للمواد السامة والتي يمكن أن توجد في الحالات الغازية، السائلة، شبه الصلبة والصلبة؛ ويمكن أن تدخل بسهولة إلى الكائنات الحية من خلال الاستنشاق والابتلاع والتلامس الجلدي والانتشار (Murray, 2003). كما وجد أنها قد تسبب مجموعة واسعة من الاختلالات الكيميائية الحيوية والفسيولوجية عن طريق توليد أنواع الأكسجين التفاعلية والجذور الحرة المختلفة، كما أنها تثبط أنشطة الإنزيمات المضادات للأكسدة مثل (Catalase، Superoxide Dismutase (SOD) (CAT) وتقلل من مستوى الجلوتاثيون (Rahman & Sultana, 2006)، وبالتالي يحتاج الجازولين إلى أن يتم استقلابه للحث على آثاره، ولهذا يلعب التمثيل الغذائي دورا مهما في السمية (Snyder & Hedli, 1993).

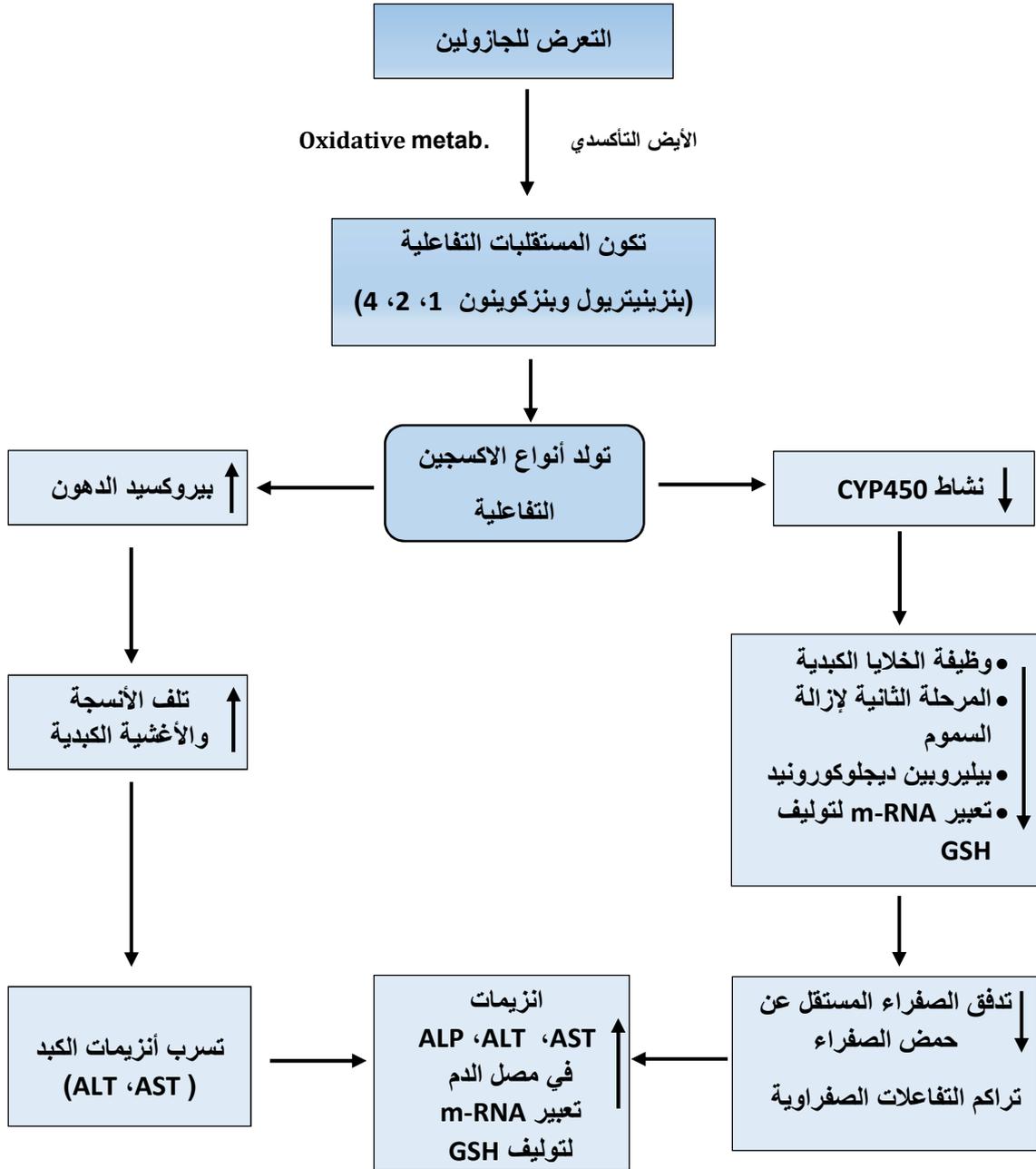
يؤدي التعرض لأبخرة الجازولين إلى السمية الكبدية، السمية الدموية، السمية الكلوية والتغيرات في التمثيل الغذائي للدهون وبعض الأنشطة الكيميائية الحيوية (Dundaroz *et al.*, 2003)، (Uboh *et al.*, 2005، Uboh *et al.*, 2009)، حيث أشارت الدراسات السابقة إلى أن السمية التي يسببها الجازولين تنطوي على العديد من الآليات الجزيئية مثل الإجهاد التأكسدي الذي يؤثر على نظام الدفاع المضاد للأكسدة وينتج عنه تغيرات في الأنسجة، وتلف الحمض النووي، وتعطيل دورة الخلية والموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) (Kim *et al.*, 2006، Uboh *et al.*, 2009).

Rothman *et al.* (1996) كما ذكر (D'Andrea *et al.*, 2014, Renaud *et al.*, 2012 إن التعرض عن طريق الاستنشاق لأبخرة الجازولين يسبب الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة Lipid Peroxidation، وكذلك زيادة مستويات Corticosterone و Aldosterone في مصل دم الحيوانات المعرضة للأبخرة، ويمكن أن يسبب آثارًا صحية سلبية على البشر اعتمادًا على كمية ومدة التعرض (Dere *et al.*, 2003)

### 1.1.3.1 السمية الكبدية للجازولين Hepatotoxicity of Gasoline

تساهم العديد من الآليات في السمية الكبدية التي يسببها الجازولين، بما في ذلك تحريض التنكس الخلوي، وتقليل تنظيم التعبير الجيني، وتحريض الإجهاد التأكسدي (Dere & Ari, 2009)، إن تثبيط Cytochrome P450 (CYP2E1) الذي يحدث في الحيوانات المعرضة لأبخرة الجازولين يحتمل أن يكون ضارًا بالكبد (Awodele *et al.*, 2014)، حيث أن الهيدروكربونات التي تعتبر مكونًا رئيسيًا في المنتجات البترولية يتم استقلابها في الكبد (شكل 1) بواسطة مسارات التأكسد CYP 2E1 والتي تساهم في إنتاج الجذور الحرة ومستقلبات الكينين (quinine metabolites) مثل الفينول (phenol) والهيدروكينون (hydroquinone) والبنزوكينون (benzoquinone; 1,2,4) وبنزينيتريول (benzenetriol) (Kim *et al.*, 2006) ، تخضع المستقلبات المتكونة لمزيد من عمليات التمثيل الغذائي وذلك من خلال عمليات الأكسدة، أو نزع الهيدروجين، أو الاقتران مع الكبريتات، أو حمض الجلوكورونيك (Kim *et al.*, 2006)، تؤدي هذه الجذور الحرة والمستقلبات السامة إلى إتلاف الأحماض النووية (DNA و RNA) (Malini & Maithily, 2017) و أكسدة الدهون وتلف أغشية الخلايا الكبدية مما يتسبب في تسرب المكونات الخلوية وإطلاق إنزيمات الكبد ALT و AST في الدورة الدموية (Al-Olayan *et al.*, 2014، Ekpenyong & Asuquo, 2017) وكذلك إنزيم

ALP الموجود في الغالب في الخلايا المبطنة للقنوات الصفراوية في الكبد، إذا كان هناك انسداد في القناة الصفراوية، فقد يتسرب الإنزيم إلى مجرى الدم وسترتفع مستوياته في البلازما أيضاً (Limdi & Hyde 2003).



الشكل (1.1) يبين آليات السمية الكبدية التي يسببها الجازولين (Ekpenyong & Asuquo, 2017)

كما أن الجذور الحرة والمستقلبات السامة تؤدي إلى انخفاض أنشطة الإنزيمات المضادة

للأكسدة في الدم، بما في ذلك superoxide dismutase، و catalase، و glutathione per

،oxidase، وزيادة في مستويات علامات الإجهاد التأكسدي مثل lipid peroxidase، malondialdehyde في العمال المعرضين لأبخرة الجازولين (Bayraktar *et al.*, 2006)، (Odewabi *et al.*, 2014).

هناك العديد من الدراسات التي أجريت في السابق عن السمية الكبدية الناتجة عن التعرض للجازولين نذكر منها: دراسة تم فيها استخدام المؤشرات الدموية الكيموحيوية لرصد سمية الجازولين في الجرذان البيضاء، حيث تم وضعها في أربع مجموعات وإعطائها داخل الصفاق (0.0، 2.0، 4.0 و 10.0 جم/كجم/يوم) من الجازولين على فترتين شهر وشهرين وفي نهاية كل فترة تم سحب مجموعة من الجرذان لإجراء التحاليل، وقد أظهرت النتائج حدوث زيادة كبيرة ( $P < 0.05$ ) في أنشطة الإنزيمات (ALT، AST و ALP) في مصل دم جميع المجموعات، حيث وضحت الدراسة أن تعرض للجازولين على المدى الطويل يمكن أن يؤدي إلى تلف الكبد (Igboh *et al.*, 2009).

كما أظهرت دراسة أجريت على ذكور جرذان الويستار البيضاء، تعرضت لاستنشاق أبخرة الجازولين 6 ساعات يوميًا، 5 أيام في الأسبوع لمدة 10 أسابيع، حدوث زيادة معنوية ( $P \leq 0.05$ ) في أنشطة ALT، AST و ALP، وانخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في البروتين الكلي والألبومين في مصل دم المجموعة المعرضة لأبخرة الجازولين، كما لوحظ تغيرات نسيجية مرضية شديدة، مثل النخر الكبدي المركزي، وزيادة نشاط خلايا كوففر، وارتشاح بالخلايا الليمفاوية مقارنةً بمجموعة التحكم. يشير هذا إلى أن السلامة الخلوية لأنسجة الكبد قد تغيرت بسبب مكونات بخار الجازولين وبالتالي اختلال وظائفها الخلوية (Uboh *et al.*, 2012).

كما أجري (Azeez *et al.* (2013) دراسة تبحث في الدور المحتمل للإجهاد التأكسدي على الأنسجة بالاقتران مع السمية تسببها الهيدروكربونات البترولية، حيث تم تعريض الجرذان للجازولين

عن طريق الاستنشاق وتناول الغذاء والماء الملوث به، استمر التعرض لمدة ثمانية أسابيع، أظهرت النتائج أن مستويات ألبومين والبروتين الكلي في مصل الدم كانت متشابهة.

وفي دراسة تناولت التأثير المقارن للتعرض لاستنشاق الكيروسين والديزل والجازولين ومزيج من الكيروسين والديزل والجازولين على وظائف الكبد في ذكور الجرذان البيضاء، التي تعرضت لاستنشاق الجازولين خمس ساعات يوميًا لمدة واحد وعشرين (21) يومًا متتاليًا، أظهرت نتائجها زيادة في نشاط إنزيمات ALT، AST وALP في مصل الدم بشكل ملحوظ ( $P \leq 0.05$ ) في مجموعة الجازولين بالمقارنة مع مجموعة التحكم، كما أظهر الفحص النسيجي لكبد الجرذان المعرضة لاستنشاق المنتجات البترولية تغيرات في البنية النسيجية الطبيعية لأنسجة الكبد، مما يبين أن تعرض الجرذان البيضاء لاستنشاق المنتجات البترولية يمكن أن يسبب تغييراً كبيراً في مستويات وظائف الكبد والتشوه في البنية النسيجية الطبيعية لأنسجة الكبد (Imo et al., 2015).

كذلك أجريت دراسة لتقييم السمية الكبدية والكلوية للجازولين في ذكور الجرذان البيضاء، تم إعطاؤها 0.5 مل من الجازولين لكل كجم من وزن الجسم، أظهرت الدراسة زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في نشاط (ALT، AST وALP) في بلازما الدم بينما انخفض مستوى البروتين الكلي للبلازما بشكل ملحوظ ( $P < 0.05$ ) في المجموعة المعرضة للجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أكد الفحص النسيجي للكبد أن تناول الجازولين تسبب في حدوث تغيرات دهنية ونخر في خلايا الكبد وارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وتليف الكبد (Momoh & Oshin, 2015).

وفي دراسة (El-Ghazaly et al. (2016) عرضت ذكور الفئران البيضاء السويسرية للجازولين 80، 90 بجرعة 0.5 مل/كجم من وزن الجسم عن طريق الجلد لمدة 8 أسابيع، أظهرت نتائجها حدوث زيادة في نشاط إنزيمات وظائف الكبد (ALT، AST وALP) في مصل الدم وانخفاض في محتوى البروتين الكلي في الكبد، وحدثت تغيرات مرضية كانت أكثر وضوحاً عند المعاملة بالجازولين

80 مقارنة بالجازولين 90 اعتمادا على مدة التعرض. كما أظهرت مجموعة الجازولين 90: بعد (4) أسابيع، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، جيوب دموية متسعة، وزيادة عدد خلايا الكبد ثنائية النواة، وظهور فجوات في الخلايا الكبدية، بعد (8) أسابيع أظهرت الأنسجة الكبدية تغيرات مرضية أكثر مما كانت عليه بعد (4) أسابيع كفقد انتظام الخلايا الكبدية، وارتشاح بخلايا الدم البيضاء. احتوت خلايا الكبد على فجوات، اتساع واحتقان الجيوب بالدم، وزيادة عدد خلايا كوبفر ووجود انتقاعات سيتوبلازمية غيمية. أما في مجموعة الجازولين 80: المقاطع كشفت بعد (4) أسابيع عن اختفاء كامل لبنية الكبد في بعض المناطق تضمن ذلك تسلاً خلويًا واضحًا، ووجود فجوات في الخلايا الكبدية مع نوى متحللة وزيادة عدد خلايا الكبد ثنائية النواة ومراحل مختلفة من انحلال الأنوية. بعد (8) أسابيع ظهرت تغيرات مرضية شديدة مثل توسع الوريد البابي، والتسلل الخلوي حول القناة الصفراوية، وزيادة عدد الخلايا ثنائية النواة، وزيادة نشاط خلايا كوبفر.

وفي دراسة أخرى (Oguwike et al., 2017) أعطيت فيها ذكور الجرذان البيضاء جرعة عالية وجرعة منخفضة من الأسماك الملوثة بالجازولين لمدة أسبوعين فقط، أظهرت نتيجة التحليل أن هناك زيادة معنوية في نشاط إنزيمات الكبد (AST، ALT و ALP) في مصل دم الحيوانات المعرضة لجرعات عالية ومنخفضة من الطعام الملوث بالجازولين. تستنتج هذه الدراسة أن الأسماك الملوثة بالجازولين لها تأثير سام على الكبد مما يتسبب في تلف الكبد أو التهابه.

وفي دراسة أجريت على 32 من ذكور جرذان عرضت للجازولين 6 ساعات يوميًا لستة أيام في الأسبوع لمدة 11 اسبوعاً، أظهرت النتائج أن التعرض للجازولين لم يظهر أي تغيرات مهمة في نشاط إنزيمات الكبد (AST، ALT و ALP) في مصل دم المجموعة المعرضة للجازولين بالمقارنة مع مجموعة التحكم (Abubakar, 2020).

كما أجريت دراسة تبحث في وظائف الكبد والوظائف المناعية، وقد تمت الدراسة على 29 من الذكور العاملين في محطات الجازولين في نيجيريا، لوحظ من نتائج الدراسة حدوث زيادة غير معنوية في نشاط إنزيم AST والبروتين الكلي والألبومين، وانخفاض غي معنوي في نشاط انزيمات ALT وALP في العاملين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Akinosun *et al.*, 2006).

وفي دراسة صممت لتقييم الآثار السمية المتوقعة للتعرض طويل الأمد لمنتجات البترول في عمال تعبئة الجازولين، أجريت على 48 شخصاً يعملون في محطات تعبئة الجازولين ويتعرضون لمشتقات الوقود المختلفة لمدة لا تقل عن 5 سنوات، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في نشاط إنزيمي (AST، ALT) في مصل الدم، حيث توصلت الدراسة إلى إن التعرض الطويل الأمد للمشتقات البترولية يزيد من خطر الإصابة بتسمم الكبد (Mahmood, 2012).

أما في دراسة تم إجراؤها لقياس أنشطة AST وALT وALP في مصل الدم بين العاملين وغير العاملين في محطات الجازولين، تم اختيار خمسين عاملاً في محطة الجازولين كمجموعة اختبار و50 عاملاً من غير محطات الجازولين كمجموعة تحكم، لوحظ زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في نشاط AST، ALT وALP عند مقارنتها بمجموعة التحكم (Eltom & Elsir 2017).

كذلك تمت دراسة تأثير أبخرة الجازولين على 40 من عمال مضخات الجازولين الذين يعملون 8 ساعات على الأقل في اليوم لأكثر من 3 سنوات، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في نشاط إنزيمات الكبد AST وALT في مصل الدم بين القائمين بتعبئة الجازولين مقارنة بالمجموعة الضابطة، باستثناء نشاط انزيم ALP في مصل الدم الذي كان ارتفاعه غير معنوياً بالمقارنة مع مجموعة التحكم، حيث استنتجت هذه الدراسة أن عمال مضخة الجازولين معرضون بشكل أكبر لخطر تطور التغيرات البيوكيميائية في الإنزيمات الكبدية مع مرور الوقت (Rahul *et al.*, 2017).

ودراسة أجريت في عام (2019) هدفت إلى تقييم التغيرات البيوكيميائية بين 31 عاملاً في محطات الوقود في مدينة تاجوراء، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في نشاط إنزيمات (ALT، AST وALP) في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وأن التعرض للجازولين لفترات طويلة قد يؤدي إلى زيادة مخاطر الإصابة بالاضطرابات الكبدية و الكلوية (Salem et al., 2019).

وأخيراً في دراسة أجريت عام (2020) استهدفت فحص التسمم الكبدى الناتج عن التعرض للجازولين في عمال محطات الوقود، أظهرت النتائج أن نشاط ALT، AST، ALP ومستوى البروتين الكلى في مصل الدم أعلى بين العمال المعرضين للجازولين بالمقارنة مع مجموعة التحكم، بينما كان الألبومين أقل في مصل دم الأشخاص المعرضين للجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، حيث توصلت الدراسة إلى أن التعرض المهني لأبخرة الجازولين للعاملين بالمحطات يمكن أن يؤدي إلى آثار ضارة على وظائف الكبد (Moghadam et al., 2020)

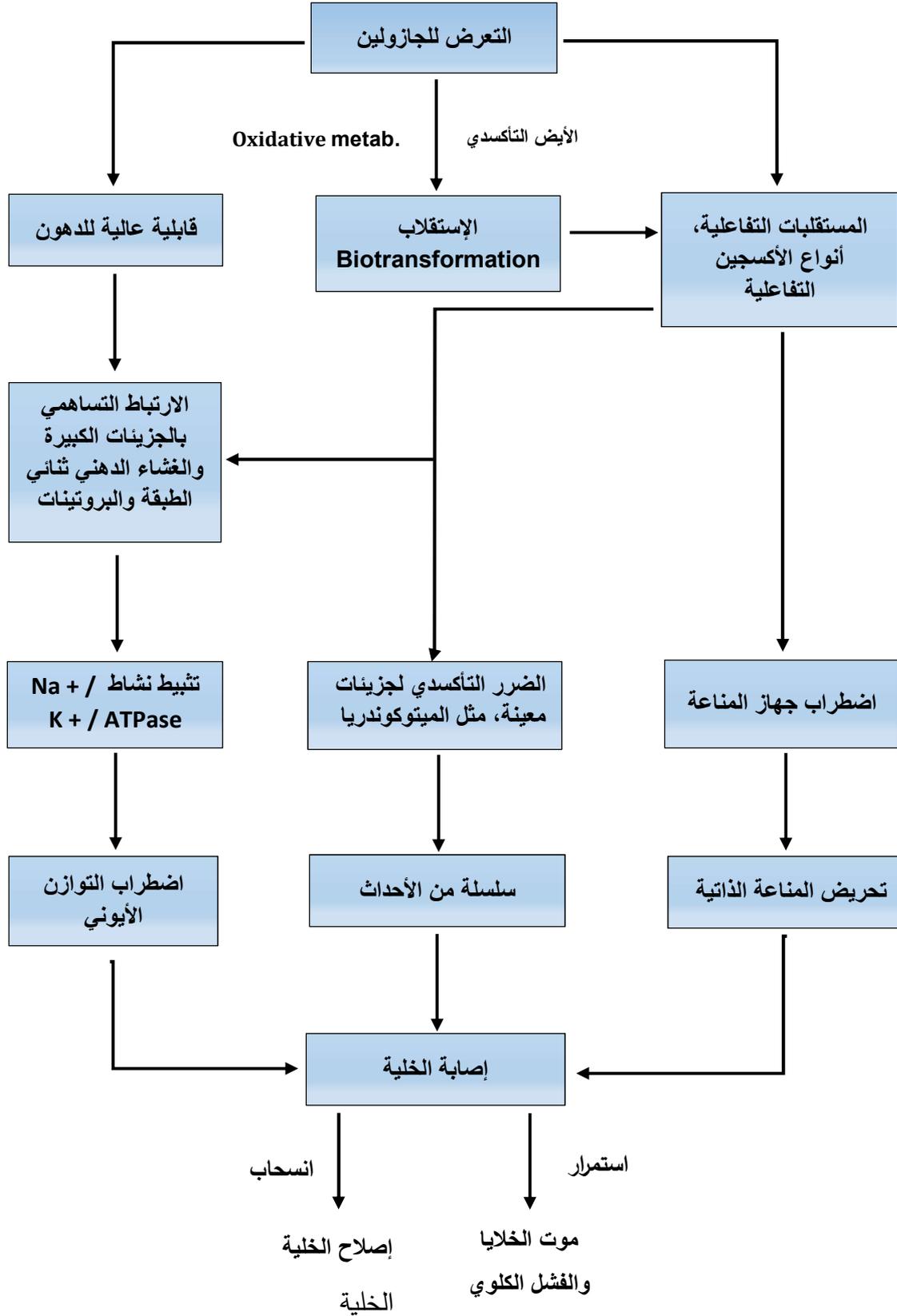
### 2.1.3.1 السمية الكلوية للجازولين Nephrotoxicity of Gasoline

أظهرت العديد من الدراسات أن التعرض المتكرر والحاد لمكونات الجازولين يرتبط بزيادة خطر الإصابة بضعف وظائف الكلى، إما بسبب قدرتها على بدء إصابة الكلى أو تفاقم القصور الكلوي (Ravnskov, 2000، Ravnskov, 2005، Nwanjo & Ojiako, 2007). يمكن أن تتحول الملوثات الكيميائية الناتجة من أبخرة الجازولين إلى نواتج أضرار مختلفة في الجسم (Hu & Wells, 1994)، بعض هذه المستقلبات قد تكون شديدة التفاعل وتتفاعل بطرق مختلفة مع عملية التمثيل الغذائي والنقل والإفراز لإحداث تأثيرات سامة (Nygren et al., 1994)، ويؤدي تفاعلها مع أنسجة الكلى إلى إصابة الخلايا وبالتالي تلف الأنسجة، وبمجرد أن تتضرر أنسجة الكلى تنخفض الوظيفة العامة للكلى. في كثير من الحالات، تكون الخلايا الكبيبية والخلايا

الأنبوبية هي الأكثر عرضة للإصابة (Nanez *et al.*, 2005)، وتعتبر هذه المواقع أكثر حساسية للمركبات السامة والمذيبات العضوية، لأنها تمتلك عمليات إعادة امتصاص وإفراز فعالة ومساحات سطح غشائية كبيرة مما يزيد من خطر الإصابة وتلفها (Ekpenyong & Asuquo, 2017).

تعتمد الآلية الكامنة وراء اختلال وظائف الكلى الناجم عن الجازولين (الشكل 2.1) على قابليته العالية للإرتباط بالدهون وتحريضه على الإجهاد التأكسدي بواسطة المستقلبات المؤكسدة للجازولين مما يؤدي إلى إحداث اضطراب في الجهاز المناعي بما في ذلك تحفيز المناعة الذاتية، والتأثيرات على وظيفة الخلايا التائية وتثبيط الوظيفة المناعية (Ekpenyong & Asuquo, 2017)، وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (Glomerular filtration rate, GFR) نتيجة للأضرار الفيزيائية والكيميائية التي تحدث بالكبيبات والنيبيبات الكلوية (Uhegbu *et al.*, 2015) بما في ذلك الأضرار بالدهون والبروتينات في الأغشية البلازمية (Momoh & Oshin, 2015) بسبب ارتفاع نسبة إقبال الجازولين على الدهون (Vulimiri *et al.*, 2017) مما يؤدي إلى تثبيط نشاط مضخة الصوديوم والبوتاسيوم وNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase والذي يؤدي بدوره إلى تعطيل التوازن الأيوني وإصابة الخلايا، وقد يتحول الجازولين إلى مواد وسيطة تفاعلية مثل (بنزينيتريول وبنزكوينون 1،2،3) التي ترتبط تساهمياً بالجزيئات الكبيرة وتغير من نشاطها من خلال دورة الأكسدة والاختزال، وقد تؤدي الزيادة في أنواع الأكسجين التفاعلية إلى تلف الخلايا (Ekpenyong & Asuquo, 2017).

كشفت الدراسات أن التعرض للهيدروكربونات البترولية أدى إلى تلف مؤكسد في الكلى يظهر من خلال ارتفاع MDA (Malondialdehyde) الكلوي، وانخفاض الجلوتاثيون (GSH)، والأكسيد الفائق (SOD) وأنشطة الكاتالاز (CAT)، حيث يعتبر الإجهاد التأكسدي هو طريقة أساسية لعمل الخلل الكلوي الناجم عن الهيدروكربونات البترولية (Azeez *et al.*, 2013).



الشكل (2.1) يوضح مسارات السمية الكلوية للجازولين (Ekpenyong & Asuquo, 2017)

وتبين بعض الدراسات الأخرى أن التعرض للهيدروكربونات البترولية هو عامل خطر لضعف وظائف الكلى من خلال آلية تعتمد على الإجهاد التأكسدي، وزيادة الدهون فوق المؤكسدة ( Lipid peroxidation) وتقليل آلية الدفاع الأنزيمية المضادة للأكسدة، فوجود أنواع الأكسجين التفاعلية يمكن أن تدمر العديد من الجزيئات الخلوية كالبروتينات والدهون والحمض النووي ( Alisi *et al.*, 2011، 2013، Azeez *et al.*, 2013). ومن الدراسات التي أجريت في السابق تتناول السمية الكلوية الناتجة عن التعرض للجازولين، دراسة (Obidoa *et al.* (2003) التي تم فيها تعريض عشرة (10) فئران من ذكور ويستار للجازولين لمدة سبعة (7) أيام وتأثير ذلك على الكلى، أظهرت نتائجها حدوث تغيرات في أنسجة الكلى شملت احتقان في الأوعية الدموية ونخر في الخلايا الطلائية المبطنة للنبيبات البولية.

كما اجريت دراسة على عدد 28 فأراً من نوع الألبينو، عرضت لأبخرة الجازولين ست ساعات يومياً ولمدة 64 يوماً في غرف خاصة بعد تركها تنتشع بأبخرة الجازولين، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين في مصل دم الحيوانات المعرضة لأبخرة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2008)

وفي دراسة أجريت سنة (2009) تم من خلالها تقييم التأثير المقارن للتعرض لأبخرة الديزل والجازولين على وظائف الكلى في جردان الويستار البيضاء، التي تعرضت لأبخرة الجازولين 6 ساعات/ يوم على مدى 6 أيام/ أسبوع ولمدة 64 يوماً، لوحظ من النتائج أن التعرض لأبخرة الجازولين أدى إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في كرياتينين المصل، واليوريا، حمض البوليك وأيونات البوتاسيوم وانخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستويات أيونات الصوديوم والكلور في مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2009)

كما قيمت دراسة سنة (2010) التأثير الكلوي المرتبط بالتعرض للجازولين وأبخرة الكيروسين في الجرذان، باستخدام مستويات اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك، البوتاسيوم، الصوديوم والكلوريد في مصل الدم، حيث تعرضت الفئران بالكامل للأبخرة الناتجة عن التبخر المباشر للجازولين الخالي من الرصاص 6 ساعات/ يوم لمدة 20 أسبوعاً، أظهرت النتائج أن مستويات اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك وأيونات البوتاسيوم كانت أعلى بشكل ملحوظ، بينما كانت مستويات أيونات الصوديوم والكلوريد أقل معنوياً ( $P < 0.05$ ) بين الفئران المعرضة لأبخرة الجازولين والكيروسين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (Uboh *et al.*, 2010).

كذلك صممت دراسة لتقييم التأثيرات السمية الكلوية المرتبطة بالتعرض الفموي للجازولين والديزل في ذكور الجرذان، حيث تم تعريض الجرذان للجازولين عن طريق الفم بجرعة (4.0 مجم/ كجم/ يوم، 6 أيام/ أسبوع) لمدة 60 يوماً، وقد أظهرت النتائج أن تناول الجازولين أدى إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم وMDA في نسيج الكلى، وكذلك انخفاض GSH في أنسجة الكلى مقارنة مع مجموعة التحكم (Uboh *et al.*, 2010).

وفي دراسة تبحث الدور المحتمل للإجهاد التأكسدي على أنسجة الكلى بالاقتران مع السمية الكلوية التي تسببها الهيدروكربونات البترولية في الجرذان التي تعرضت للجازولين عن طريق الاستنشاق وتلوث الغذاء والماء، حيث استمر التعرض لمدة ثمانية أسابيع أدى إلى حدوث ارتفاع كبير في اليوريا والكرياتينين في مصل الدم والذي قد يرجع إلى الإجهاد التأكسدي (Azeez *et al.*, 2013).

أما في دراسة أجريت سنة (2015) بينت إن تناول جرذان الويستار البيضاء للأغذية الملوثة بالجازولين إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا، الكرياتينين وأيونات البوتاسيوم في مصل الدم. على العكس من ذلك، انخفضت مستويات أيونات الصوديوم، أيونات الكلوريد

وأيونات البيكربونات في مصّل الدم بشكل ملحوظ بالمقارنة مع جرذان المجموعة الضابطة (Achuba & Nwokogba, 2015).

وأجرى Momoh & Oshin (2015) دراسة لتحديد السمية الكلوية للجازولين في ذكور الجرذان البيضاء، تم إعطاؤها 0.5 مل من الجازولين لكل كجم من وزن الجسم عن طريق الفم، أظهرت هذه الدراسة زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في مستويات اليوريا، والكرياتينين وحمض البوليك في مصّل دم جرذان مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

أيضاً أجريت دراسة لفحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الكيروسين والديزل الجازولين على وظائف الكلى، وقد لوحظ زيادة في مستويات الكرياتينين، اليوريا والبوتاسيوم في مصّل الدم معنويًا ( $P<0.05$ ) في جميع المجموعات المعرضة للمنتجات البترولية مقارنة بمجموعة التحكم، زادت أيونات الصوديوم بشكل غير معنوي في المجموعة المعرضة للجازولين مقارنة مع التحكم، كما أظهر الفحص النسيجي لكلى فئران مجموعة الجازولين نخرًا وتشوه الكبيبات ومحافظ بومان في أنسجة الكلى عند مقارنتها مع التحكم (Uhegbu et al., 2015).

قيمت دراسة (Obanya et al., 2018) الضرر المحتمل من التعرض لأبخرة عادم مولدات الجازولين باستخدام الفئران البيضاء لمدة 30 يومًا، أشارت النتائج إلى أن أبخرة عوادم مولدات الجازولين كانت لها آثاراً ضارة على كلى الفئران كما أظهر الفحص النسيجي لقطاعات الكلى انحلالاً للكبيبات البولية ونخر حاد في القشرة الكلوية.

تمت دراسة تأثير الكيروسين والجازولين وغاز البترول المسال والتعرض للوقود الحيوي على المؤشرات الحيوية للكلى والكبد في ذكور جرذان الويستار، وقد شملت الدراسة خمسين ذكراً، تم تعريضها لاستنشاق الجازولين لمدة ستة أسابيع (6 أيام في الأسبوع)، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في مستويات اليوريا، والكرياتينين وحمض البوليك في مصّل الدم بالمقارنة مع

المجموعة الضابطة، أشارت هذه النتائج إلى أن التعرض المتكرر للكبروسين والجازولين وغاز البترول المسال وأبخرة الوقود الحيوي قد يؤدي إلى تسمم كبدي وكلوي مما يضعف وظائف الكبد والكلية الطبيعية (Tochukwu et al., 2020).

أيضاً أجريت دراسة سنة (2014) لتقييم التأثيرات السمية للأبخرة البترولية على وظائف الكلية شملت ثلاثين (30) عامل من خمس محطات تعبئة مختلفة في مدينة إبادان بنيجيريا، كشفت نتائجها حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات الكرياتينين واليوريا، وفي تراكيز ايونات الصوديوم، البوتاسيوم والكلوريد في مصل الدم لدى العاملين المعرضين للجازولين بالمقارنة مع مجموعة التحكم، حيث أشارت الدراسة إلى أن استنشاق أبخرة البترول على المدى الطويل له تأثير سلبي على وظائف الكلية (Ogunneye et al., 2014).

كما أجريت دراسة على 200 موظف من كلا الجنسين العاملين في محطات تعبئة الوقود في مدينة شيراز (إيران)، أظهرت نتائجها أن مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم كانت أعلى بشكل ملحوظ في الأفراد المعرضين بالمقارنة مع غير المعرضين للجازولين، وعلى العكس من ذلك، كانت تراكيز أيونات الكالسيوم والصوديوم أقل بشكل ملحوظ بالمقارنة مع الأفراد الغير معرضين (Neghab et al., 2015).

وفي دراسة هدفت إلى استكشاف آثار الجازولين على مؤشرات الدم والكلية في تجار الجازولين شملت الدراسة 300 رجلاً في زابول (إيران)، قد أظهرت نتائجها اختلاف في مستويات الكرياتينين واليوريا نيتروجين بين المجموعات المعرضة وغير المعرضة، حيث كان الكرياتينين أقل بينما اليوريا نيتروجين في المصل كان أعلى بالمقارنة مع مجموعة التحكم (Firouzkouhi et al., 2016).

أجرى Bin-Mefrij & Alwakeel (2017) دراسة لمعرفة تأثير أبخرة الجازولين وأبخرة عوادم المركبات على وظائف الكلية لعمال محطات وقود الجازولين في الرياض، شملت ثلاثة

وثلاثون مشاركًا، أظهرت نتائج تحليل الدم لوظائف الكلى ارتفاع ملحوظ ( $P < 0.05$ ) في مستويات

الكرياتينين واليوريا في مصل دم مجموعة الدراسة مقارنة مع مجموعة التحكم

كذلك أجريت دراسة لتقييم العلاقة بين التعرض للجازولين وتشوهات وظائف الكلى المبكرة في

مكان العمل (ميكانيكا ورش تصليح السيارات "التقليدية" ومحطات الوقود)، حيث تعرض 99 فردًا

لفترات طويلة للجازولين، أوضحت الدراسة إن تعرض العاملين في ورش تصليح السيارات التقليدية

وفي محطات الوقود للجازولين قد زاد بشكل كبير من مخاطر الإصابة بالضعف الكلوي المبكر

(Bertha et al., 2017).

وفي دراسة تهدف إلى تقييم تأثير التعرض للجازولين على تركيز إلكتروليطات المصل بين العاملين

في محطة بترول كركوك بالعراق، شملت على 29 عاملاً في محطات الوقود يتعرضون بشكل مستمر

لمدة عام على الأقل لأبخرة الجازولين، لوحظ من النتائج أن مستويات أيونات الصوديوم والبوتاسيوم

والكلور في الدم أعلى بشكل ملحوظ بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ahmad, 2019).

أيضاً أجريت دراسة 2019 لتقييم التغيرات البيوكيميائية بين العاملين في محطات الوقود بمدينة

تاجوراء، وقد شملت الدراسة واحد وثلاثين عاملاً، أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود زيادة في مستويات

الكرياتينين واليوريا نيتروجين في مصل الدم بشكل كبير لديهم بالمقارنة مع المجموعة غير المعرضة

(Salem et al., 2019).

وفي دراسة أجريت سنة (2020) الهدف منها هو تقييم اختبارات وظائف الكبد والكلى بين 43

العاملين في محطات الجازولين شمال إثيوبيا، أظهرت النتائج أن مستويات اليوريا، والكرياتينين

وحمض البوليك في مصل الدم كان أعلى بشكل ملحوظ بين العاملين في محطات الجازولين بالمقارنة

مع المشاركين في الدراسة كمجموعة ضابطة، كانت هناك أيضاً زيادة كبيرة في مستويات اليوريا،

والكرياتينين وحمض البوليك بين العاملين في محطات الجازولين مع تعرض يزيد عن 6 سنوات

مقارنةً بتلك التي تعرضت لمدة 2، 3 و6 سنوات، وتشير النتائج إلى أن زيادة مستويات المتغيرات يتناسب طردياً مع فترة التعرض لأبخرة الجازولين (Asefaw *et al.*, 2020).

### 2.3.1 الباراسيتامول Paracetamol

يعتبر عقار الباراسيتامول أو أسيتامينوفين (N-Acetyl-4-aminophenol) دواء مسكن للألم وخافض للحرارة شائع الاستخدام في العديد من دول العالم (Soliman *et al.*, 2014)، ويستخدم الباراسيتامول عادة للتخلص من الحمى والصداع وبعض الآلام مثل أوجاع العضلات، التهاب المفاصل، آلام الظهر، أوجاع الأسنان و نزلات البرد، كما إنه يعتبر البديل الأفضل لعقار الأسبرين (acetylsalicylic acid) خاصة في المرضى الذين يعانون من اضطرابات التخثر، أو الأفراد الذين لديهم تاريخ من القرحة الهضمية، أو الذين لا يستطيعون تحمل الأسبرين، وكذلك الأطفال (American Medical Association, 1986، IARC, 1990). تم تصنيع الباراسيتامول لأول مرة في عام 1878 بواسطة مورس (Sharma & Mehta, 2014)، تم وصفه لأول مرة بأنه مسكن وخافض للحرارة من قبل فون ميرينج في عام 1893. في الأربعينيات من القرن الماضي، أكد برودي وأكسيلرود نشاطه كمسكن وخافض للحرارة (Jackson *et al.*, 1984)، وبدأ استخدامه الأولي عن طريق وصفة طبية في الولايات المتحدة في عام 1951. (Ameer & Greenblatt, 1977)، إلا أن الباراسيتامول قد أظهر بعض الآثار الغريبة والتي تشكل خطراً على الحياة مثل تسببه في إلحاق الضرر بالكبد الأمر الذي قد يكون سبباً في حدوث الفشل الكبدي المفاجئ وقد يؤدي إلى الوفاة أيضاً (Malar & Bai, 2012).

إن استخدام الباراسيتامول بالجرعات العلاجية غير مؤذي نسبياً، إلا أن المخاوف منه تتزايد عند استهلاكه بجرعات مفرطة (Hawton *et al.*, 2004)، كما تم الإبلاغ عن 26,000 حالة دخلت المستشفيات و458 حالة وفاة سنوياً، ومن عام 1993 حتى عام 2007 كان أكثر من 700,000

حالة قد دخلت قسم الطوارئ في الولايات المتحدة يعزى السبب فيها إلى تعاطي جرعات زائدة من عقار الباراسيتامول (Li & Martin, 2011)، وأظهرت دراسة أجريت في الفترة من نوفمبر 2000م حتى أكتوبر 2004م في الولايات المتحدة الأمريكية أن سبب الإصابة بالفشل الكبدي الحاد هو تناول الباراسيتامول عند 41% من البالغين و 25% من الأطفال (Bower et al., 2007). فعند تناول جرعات عالية من عقار الباراسيتامول يؤدي ذلك إلى تكون نواتج أيضية سامة تسبب تنخر في خلايا الكبد والأنابيب الكلوية، وقد تؤدي هذه الأضرار الناتجة إلى الوفاة (الصلابي وآخرون، 2015).

الباراسيتامول كيميائياً هو أحد أنواع الفينولات، ومثل العديد من الفينولات الأخرى فإنه يتأكسد بسهولة، وتعتبر هذه الأكسدة أساسية في آلية عمله المفترضة كمثبط لوظيفة البيروكسيداز (peroxidases) في Cyclooxygenase (COX-1,2)، يتأكسد الباراسيتامول أيضاً بواسطة بيروكسيدازات الدم الأخرى ويمنعها. أظهرت دراسة (Vane, 1971) أن الأسبرين ومضادات الالتهاب الأخرى تمنع تكوين البروستاجلاندين (PGs)، وهي عوامل مرتبطة بالألم والحمى والالتهاب، أن الباراسيتامول مثبط لتخليق (PG) في الأنظمة الخلوية في ظل ظروف محددة ولديه انتقائية واضحة لأحد إنزيمات الأكسدة الحلقية (COX)، وهي (COX-2) (Graham et al., 2013).

على الرغم من أن العضو المتضرر من الباراسيتامول في المقام الأول هو الكبد، إلا أن هناك أدلة أيضاً على إصابة الكلى، فالبعض من التقارير السريرية تشير إلى تليف الكبد غالباً ما يسبق تليف الكلى، ولكن هناك بعض من التقارير الأخرى بينت حدوث إصابة في الكلى دون وقوع إصابات كبيرة في الكبد، تناول الباراسيتامول في الجرعات المنخفضة قد يؤدي إلى تليف الكلى في الأشخاص الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة، أو من استهلاك المفرط للكحول، أو من زيادة نشاط انزيم السيتوكروم P-450، أما في حال تناول جرعات تزيد عن 4 جرام يومياً يمكن أن تؤدي إلى فشل كلوي حاد في الأفراد (Blantz, 1996).

### 1.2.3.1 السمية الكبدية للباراسيتامول Hepatotoxicity of Paracetamol

تعتبر السمية الكبدية الناتجة عن الجرعات الزائدة من الباراسيتامول مشكلة عالمية، حيث أن التسمم بالجرعات الزائدة من الباراسيتامول يمثل أكثر من 50 ٪ من الحالات المرتبطة بالفشل الكبدي الحاد في الولايات المتحدة الأمريكية (Ostapowicz *et al.*, 2002، Larson *et al.*, 2005، Yoon *et al.*, 2016)، كما تؤدي إلى التغيير في حالة التوازن الداخلي (homeostatic status) بالتالي حدوث تحول في التوازن الديناميكي لعملية التمثيل الغذائي نحو توليد الجذور الحرة وحدث الإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى اختلال وظيفي في الأعضاء (Upadhyay *et al.*, 2008).

تم إجراء العديد من الدراسات حول الحماية من السمية الكبدية وحتى الآن لا توجد أدوية فعالة تمامًا تحفز وظائف الكبد وتوفر حماية كاملة للعضو (Ali *et al.*, 2019). ففي البالغين، جرعة واحدة من الباراسيتامول 150 مجم/كجم أو تناول جرعات مزمنة تصل إلى 4 جرام/يوم يمكن أن تحفز التسمم الكبدي (Dart *et al.*, 2006). بينما عند الأطفال، قد تكون الجرعات الحادة فوق 200 مجم/كجم مطلوبة للحد على نفس الدرجة من السمية الكبدية كما في البالغين (Rumack & Matthew, 1975) هذا الحد الأعلى قد يرجع إلى أن الأطفال لديهم كبد أكبر بالنسبة لحجم الجسم من البالغين وبالتالي يكونون أكثر تحملاً للجرعة الزائدة من عقار الباراسيتامول (Omoruyi *et al.*, 2015)، أو لأن أكسدة الباراسيتامول والتي تحدث بشكل أساسي بمشاركة الإنزيم CYP2E1 تكون عند الأطفال لا تكاد تذكر، لأن نشاط CYP2E1 يزداد مع تقدم في العمر (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014)، والنتيجة لذلك هي زيادة خطر الإصابة بالسمية الكبدية لدى كبار السن بالمقارنة مع الأطفال (Schmidt, 2005، Bernal *et al.*, 2013).

بعد تناول جرعة فموية من الباراسيتامول تمتص الأمعاء الباراسيتامول بسرعة بسبب ضعف حموضته وقابليته للذوبان في الدهون، وبعد ذلك يتم تحويل جزء كبير منه إلى اتحادات

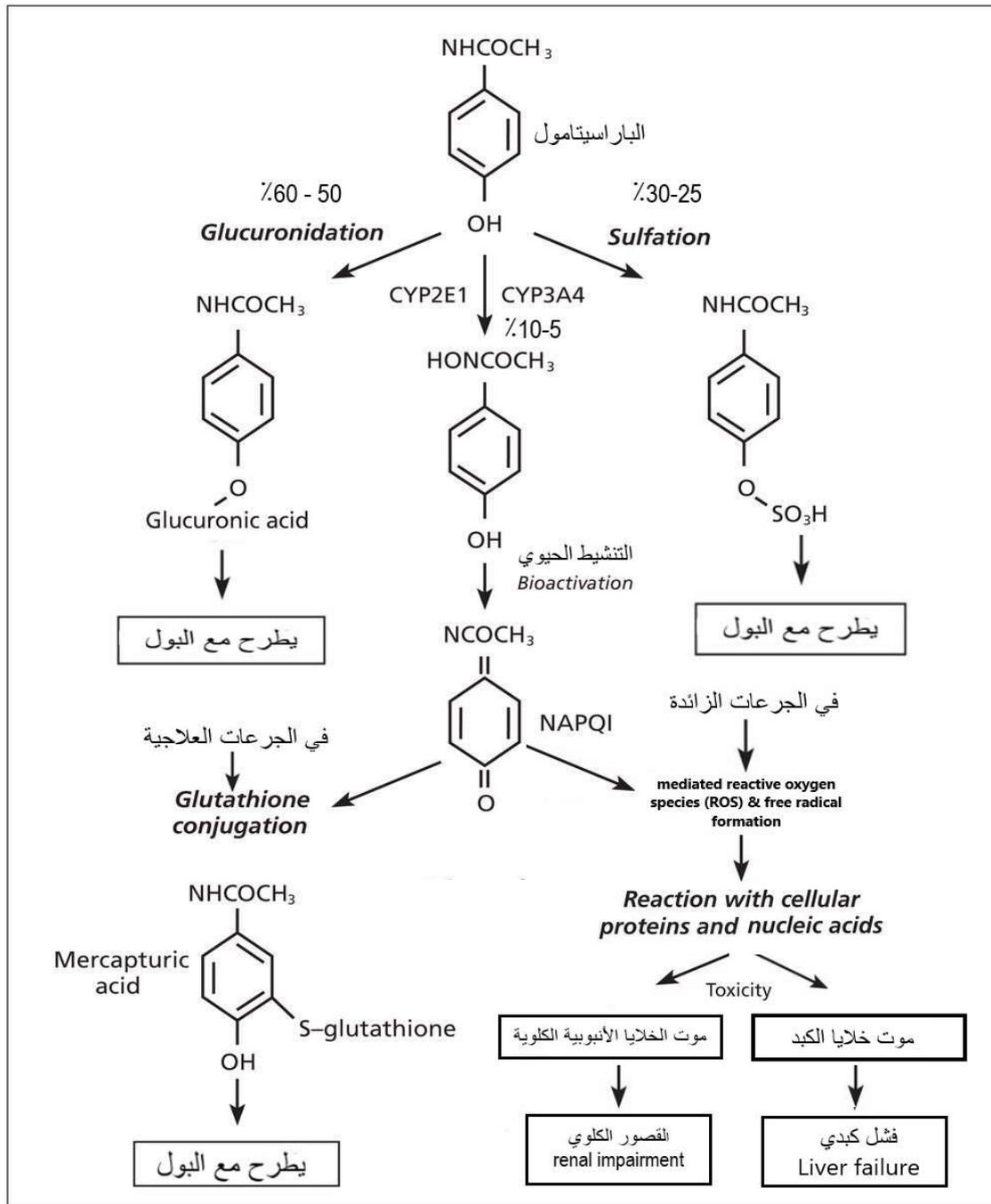
غلوكورونيك الكبريتية و ذلك من خلال اتحاد كمية تتراوح حوالي بين (50-60%) مع حمض الغلوكورونيك (glucuronidation) و حوالي (25-30%) مع الكبريتات (sulphation) والتي تعتبر غير نشطة دوائيا ويتم التخلص منها في البول الشكل (3.1)، في ميكروسومات الكبد يتم تحويل نسبة صغيرة من الباراسيتامول (5-10%) بواسطة نظام السيتوكروم P450 (CYP2A6; CYP2E1) إلى مركب تفاعلي نشط والذي يرتبط بشكل أساسي بالسمية الكبدية المستحدثة بالباراسيتامول

(McGill & Jaeschke 2013) N-Acetyl Para Benzo Quinone Imine (NAPQI) (Jozwiak-Bebenista & Nowak 2014) عن طريق أكسدة إلكترونين مباشرة من الباراسيتامول، وهي آلية لم يتم التعرف عليها سابقًا للأشكال CYP (Gillette et al. 1981، Dahlin et al. 1984، Potter & Hinson 1987، Hinson et al., 2010)، في الكبد البشري تكون الأشكال الخمسة لإنزيمات CYP المسؤولة بشكل أساسي عن التمثيل الغذائي لمعظم الأدوية هي CYP3A4، CYP2D6، CYP2C9، CYP2C19 و CYP1A2 (Dong et al. 2000). يُعتقد حاليًا أن أشكال CYP الرئيسية المسؤولة عن التنشيط الحيوي للباراسيتامول وبالتالي تعزيز السمية الكبدية هي CYP1A2، CYP2A6، CYP2E1 و CYP3A4 (Snawder et al. 1994، 1998، Chen et al. 1998، Tonge et al. 1998، Hinson et al., 2010)، ويعتبر CYP2E1 هو المسؤول عن التنشيط الحيوي للباراسيتامول في البشر (Chen et al. 1998)، في الجرعات العلاجية يتم إزالة المركبات السامة NAPQI بواسطة الجلوتاثيون داخل الخلايا (Dahlin et al. 1984، Vermeulen et al., 1992)، أما في الجرعات الزائدة من الباراسيتامول يتم استنفاد مخزون الجلوتاثيون وبالتالي انخفاض معدلات إزالة هذه المركبات السامة، فتؤدي الزيادة السريعة في تركيزها إلى ارتباطها بالجزيئات الكبيرة الموجودة على الأغشية

الخلوية من خلال الرابطة التساهمية التي بدورها تؤدي إلى حدوث نخر في الأنسجة واختلال وظيفي نهائي في الأعضاء (Bessems & Vermeulen 2001، Ilahi *et al.* 2019).

يرتبط NAPQI بمجموعة السلفاهيدريل (SH-) sulfhydryl groups في البروتينات الهيكلية وتشكيل مقاربات البروتين (protein adducts) التي تؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي واختلال في وظائف الميتوكوندريا مع نضوب مخزون ATP، مما يؤدي إلى تغيير التوازن وزيادة نفاذية غشاء الخلية، ويزداد على ذلك تورم خلوي، انحلال النواة، وتسرب الإنزيمات (AST، ALT) إلى مجرى الدم (Yoon *et al.*, 2016، Vliegenthart *et al.*, 2015، Yuan & Kaplowitz, 2013).

توضح دراسة (Whitcomb & Block, 1994) وجود ارتباط واضح بين سوء التغذية والسمية الكبدية للباراسيتامول، حيث تصبح احتياطات GSH مستنفدة بسهولة وتتوقف عملية الجلوكورونيد الكبدية، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات GSH، وغالبًا ما ترتبط حالات التغذية السيئة بالإدمان على الكحول، وبالتالي قد يقع المرضى الذين يعانون من السمية الكبدية التي يسببها الباراسيتامول ضحية لانخفاض مخازن GSH في الجسم وكذلك تعزيز نشاط إنزيمات CYP.



الشكل (3.1) يبين أليات السمية الكلوية والكبدية للباراسيتامول (Ogilvie et al., 2012).

(Karthivashan et al., 2016)

لقد تم تناول السمية الكبدية الناتجة عن المعاملة بالباراسيتامول في العديد من الدراسات التي أجريت في السابق نذكر منها: دراسة (Zira et al., 2009) التي أجريت لفحص التغييرات الأيضية الناتجة من إصابة الكبد في الأرانب التي تم إعطاؤها جرعة واحدة من الباراسيتامول 2 جم/كجم من

وزن الجسم، أظهرت النتائج زيادة كبيرة في نشاط إنزيمات ALT وAST في مصل الدم، وحدث نخر مركزي في الكبد مع تسلل التهابي، يتكون أساساً من كريات الدم البيضاء متعددة الأشكال في مجموعة الأرانب المعاملة بالباراسيتامول مقارنة بالحيوانات الضابطة.

ودراسة Patel *et al.*, (2010) تلقت فيها الجرذان البيضاء من سلالة الويستار جرعة واحدة من عقار الباراسيتامول (3 جم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم، أظهرت حدوث ارتفاع كبير في نشاط إنزيمات الكبد (AST، ALT وALP) وMDA، وانخفاض مستويات البروتين الكلي في مصل الدم مقارنة بمجموعة التحكم، كما أظهر الفحص النسيجي لأنسجة كبد الجرذان المعاملة بالباراسيتامول حدوث اضطراب في الخلايا الكبدية مع نخر مركزي شديد يمتد إلى المنطقة الوسطى، اتساع الجيبينات الدموية واحتقانها بالدم وتسلل للخلايا الالتهابية المزمنة في المناطق البابية.

وفي دراسة لتقييم تلف الكبد الناجم عن الباراسيتامول في جرذان ويستار البيضاء، والتي تم فيها إحداث السمية الكبدية عن طريق إعطاء الباراسيتامول عن طريق الفم بجرعة (640 ملجم/كجم من وزن الجسم) مرة واحدة خلال فترة العلاج البالغة 16 يوماً، أظهرت أن إعطاء الباراسيتامول أدى إلى ارتفاع ملحوظ في نشاط إنزيمات الكبد (AST، ALT وALP) بالمقارنة مع تلك الموجودة في حيوانات التحكم. ومع ذلك، انخفض مستوى البروتين الكلي في الدم، كما أظهر الفحص النسيجي لأنسجة الكبد حدوث اختلال في خلايا الكبد الطبيعية مع نخر مركزي، ووجود فجوات السيتوبلازمية وتغيرات دهنية في كبد الجرذان المعاملة بالباراسيتامول (Datta *et al.*, 2013).

وفي دراسة تم فيها إعطاء ذكور جرذان ويستار الباراسيتامول (400 ملجم / كجم من وزن الجسم) لمدة سبعة أيام عن طريق الفم، وقد أظهرت نتائجها حدوث زيادة في نشاط إنزيمي AST وALT في مصل دم الجرذان التي تناولت الباراسيتامول مما يشير إلى حدوث تلف و/أو تخر في خلايا الكبد (Ravindran *et al.*, 2013)

كما ذكر Ahmed (2014) في دراسة أجريت للتحقق من السمية الكبدية التي يسببها الباراسيتامول تم فيها استخدام مجموعتين من الأرانب كل منهما ستة أرانب الأولى ضابطة والثانية عولجت بالباراسيتامول (1 جم/ كجم من وزن الجسم/ يوم) عن طريق الفم لمدة تسعة أيام، أن التعرض للباراسيتامول أنتجت سمية كبدية شديدة في الأرانب، حيث أدت إلى ارتفاع كبير في نشاط الإنزيمات (ALT وAST وALP) ومستوى MDA وانخفاض في مستوى GSH في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

وفي دراسة على التسمم الناجم عن الإيثانول والباراسيتامول في كبد ذكور الجرذان، تم فيها إحداث تلف كبدي عن طريق إعطاء الباراسيتامول بجرعة 2 جم/كجم من وزن الجسم لمدة 11 يوماً، بينت أن الباراسيتامول تسبب في حدوث أضرار كبدية شديدة في الجرذان، والذي يتضح من الزيادة المعنوية ( $P < 0.01$ ) لنشاط إنزيمات الكبد (ALT، AST، وALP) في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أظهر التشريح النسيجي ارتفاعاً شديداً في الانحلال الدهني والفجوي، حدوث النخر وارتشاح بخلايا الدم البيضاء (Kumar et al., 2014).

كما أجريت دراسة تم فيها استخدام 30 من ذكور الأرانب البالغة السليمة، أعطيت لهم الباراسيتامول بجرعة (500 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم) عن طريق الفم ولمدة 15 يوماً، لوحظ من النتائج حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.001$ ) في نشاط إنزيمات الكبد (ALT، AST، وALP) وحدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.001$ ) في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصل دم مجموعة الأرانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع الضابطة، كما أظهرت أنسجة الكبد في مجموعة الباراسيتامول انتفاخ الخلايا الكبدية مع وجود فجوات سيتوبلازمية، وزيادة اصطبغ الأنوية وانكماشها، واتساع في الجيبينات الدموية وارتشاح بخلايا الدم البيضاء (Sayed & El-Kordy, 2014).

أفادت دراسة (Yuvarani et al., 2014) التي أجريت على جرذان الويستار البيضاء، وتم فيها إحداث السمية الكبدية باستخدام الباراسيتامول بجرعة (2 جم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم بجرعة وحيدة، حدوث تغيرات دهنية هائلة، ونخر وتنكس في خلايا الكبد بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

كما بينت دراسة أجريت على الجرذان البالغة، تم إعطاؤها الباراسيتامول بجرعة 800 ملجم/كجم من وزن الجسم يومياً عن طريق الفم لمدة أربعة عشر يوماً، أن الباراسيتامول تسبب في ارتفاع كبير ( $P < 0.05$ ) في نشاط إنزيمات AST و ALT و ALP والبروتين الكلي في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما بين الفحص النسيجي احتقان في الوريد البابي، وظهور فجوات وتخر كبد (Omoruyi et al., 2015).

وفي دراسة سنة (2015) أعطيت فيها الأرناب الباراسيتامول بجرعة (2000 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم) لمدة سبعة أيام، أظهرت نتائجها زيادة معنوية ( $P < 0.001$ ) في نشاط الانزيمات ALT، AST و ALP في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أظهر الفحص النسيجي لكبد الأرناب المعاملة بالباراسيتامول حدوث تدمير لبنية الكبد وحدث نخر في خلاياه وارتشاح انسجته بالخلايا الليمفاوية (Saleem et al., 2015).

وفي دراسة أخرى تم فيها معاملة جرذان الويستار بجرعة واحدة من الباراسيتامول (1000 ملجم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم في اليوم السابع من التجربة، أظهرت نتائجها ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في نشاط انزيمي ALT و AST في مصل دم مجموعة الفئران المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع مجموعة التحكم، كما أظهر الفحص المجهرى احتقاناً ملحوظاً في الوريد المركزي مع نزيف وتنكس في خلايا الكبد (تدمير جدار الخلية وغياب النوى)، ودرجات مختلفة من النخر الخلوي واضحاً من خلال وجود أشكال مختلفة من تغيرات في النواة (Ali et al., 2019).

كما سجل (Kadhem 2019) في دراسة على ذكور الأرانب، تم إعطائها الباراسيتامول بجرعة (300 ملجم/ كجم من وزن الجسم/يوم) لمدة 14 يوماً، حدوث زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في نشاط إنزيمات الكبد (ALT و AST) وانخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في مستويات البروتين الكلي والألبومين في مصل دم مجموعة الباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما بينت تغيراً نسيجياً يشمل تمدداً واحتقاناً في الوريد المركزي والأوعية الدموية البابية، ووجود فجوات سيتوبلازمية في الخلايا الكبدية، و ظهور نزيف وبؤر نخرية، وتجمع للخلايا الالتهابية، وتليف خفيف في المناطق البابية وتضخم في القناة الصفراوية.

وفي دراسة على بعض المؤشرات المتعلقة بالكبد في ذكور الأرانب المعاملة بالباراسيتامول تلقت حقنة داخل الصفاق من الباراسيتامول (1000 ملجم/ كجم من وزن الجسم) أظهرت نتائجها زيادة ملحوظة في نشاط إنزيمات الكبد ALT و AST و ALP في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما اظهر الفحص المجهرى لنسيج الكبد في مجموعة الباراسيتامول حدوث نخر وتسلل الخلايا الالتهابية (Ilahi et al. 2019).

### 2.2.3.1 السمية الكلوية للباراسيتامول Nephrotoxicity of Paracetamol

تؤدي الجرعات زائدة من الباراسيتامول إلى حدوث تأثيرات متفاوتة على الكلى، قد تكون الآثار الكلوية الضارة الشديدة ناتجة جزئياً عن تثبيط توسع الأوعية الدموية في الكلى بواسطة Prostaglandin مما يتسبب في تضيق الأوعية وانخفاض معدل تدفق الدم خلالها، فيؤدي إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي (Whelton et al., 2003). يعتمد الفشل الكلوي الناجم عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على الدواء والجرعة ومدة التأثير الدوائي وصحة المريض (Whelton & Hamilton 1991).

في الجرعات العلاجية، يتم تحويل نسبة قليلة فقط من الباراسيتامول إلى المستقلب السام التفاعلي NAPQI، والذي يتم تقليله بشكل أكبر بواسطة الجلوتاثيون ويتم إفرازه لاحقاً على شكل مستقلبات مائية مملوءة بالجلوكورونيد (غير سامة) من خلال الجهاز الكلوي. في جرعة زائدة، يتم استنفاد إمداد الكبريتات والجلوتاثيون، وبالتالي يتم إنشاء المزيد من NAPQI عبر التمثيل الغذائي لـ CYP450 الشكل (3.1)، يرتبط هذا الوسيط بالبروتينات الخلوية المتاحة ويبدأ أكسدة الدهون وأنواع الأكسجين التفاعلي الوسيطة (ROS) وتشكيل الجذور الحرة الأخرى، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وإلحاق الضرر بالنسيج الكلوي (Ahmad *et al.*, 2012، Isik *et al.*, 2006). علاوة على ذلك، تشير هذه السلسلة إشارات التهابية وانتشار الإصابة، مما يؤدي إلى موت الخلايا الأنوبوية وحدث الفشل الكلوي الحاد في كل من البشر والحيوانات (Moller-Hartmann & Siegers, 1991، Eguia & Materson, 1997). يوصف NAPQI بالتساوي في إصابة الكبد والكلى التي يسببها الباراسيتامول، وهناك بعض الاختلافات في طريقة استقلاب الباراسيتامول، حيث ترتبط أحد هذه الاختلافات بالإنزيم الموجود في لب الكلى وهو إنزيم Cyclooxygenase (COX) والذي يستقلب الباراسيتامول أيضاً إلى NAPQI (Larsson *et al.*, 1985، Mohandas *et al.*, 1981) يختلف السيتوكروم P-450 الموجود في الكلى اختلافاً طفيفاً عن مثيله في الكبد، ولكن المستقلب المتكون (NAPQI) وتأثيره السام على الكبد والكلى متماثل (Bessems & Vermeulen 2001) التأثير السام للباراسيتامول على الكبد أو الكلى قد يكون منفصلاً وقد يؤثر على عضو واحد أكثر من الآخر (Stern *et al.*, 2005)، وبشكل خاص لكلى الأفراد الذين يعانون من الجوع أو يشربون الكحول بانتظام أو يأخذون الأدوية مثل عقار تحفيز إنزيمات P450 microsomal oxidase (Okwuosa *et al.*, 2009). في الآونة الأخيرة أفاد (Zhu *et al.*, 2018) أن إعطاء

diclofenac مع الباراسيتامول معاً للمريض من أجل تسكين الألم بعد الجراحة بسبب إصابة حادة في الكلى.

وقد أجريت العديد من الدراسات السابقة عن السمية الكلوية للباراسيتامول ونذكر منها: دراسة أجريت على السمية التي يسببها الباراسيتامول في كلى ذكور جرذان الويستر البيضاء، التي تم إعطائها جرعة واحدة 750 ملجم من الباراسيتامول/كجم من وزن الجسم في اليوم 14 من التجربة عن طريق الفم، أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة التحكم، كما أظهر الفحص النسيجي أن الباراسيتامول تسبب في نخر ملحوظ وتورماً معتدلاً غائماً في الأنبيبات الملتفة القريبة وتتكسأ فجوياً شديداً للنيبيبات البعيدة (Palani et al., 2010).

كما بينت دراسة تم فيها تجريع ذكور جرذان الويستر بالباراسيتامول بجرعة (400 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم) لمدة سبعة أيام، أظهرت نتائجها أن تناول الباراسيتامول أدى إلى زيادة كبيرة في مستويات اليوريا، وحمض البوليك والكرياتينين في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ravindran et al., 2013).

كذلك تم في دراسة (Roy et al., 2015) اختبار السمية الناتجة عن الباراسيتامول، حيث تم تقسيم ثمانية عشر من ذكور الجرذان البيضاء إلى ثلاث مجموعات، المجموعة الأولى كانت بمثابة مجموعة تحكم، المجموعة الثانية والثالثة تم إعطاؤهم الباراسيتامول بجرعات 175 ملجم و 550 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم داخل الصفاق لمدة 14 يوماً، لوحظ زيادة مستويات اليوريا والكرياتينين بشكل ملحوظ ( $P < 0.05$ )، كما انخفضت الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل SOD و catalase و GSH بشكل ملحوظ ( $P < 0.05$ ) في جرذان المجموعة الثالثة مقارنة بالمجموعة الأولى والثانية، وأظهرت التراكم النسيجية للكلية لحيوانات المجموعة الثالثة خلافاً شديداً في الكبيبات

وتمدد النبيبات الكلوية. تشير هذه النتائج إلى أن الحقن داخل الصفاق للباراسيتامول بجرعة عالية يسبب السمية الكلوية وتلف الخلايا الكلوية لحيوانات التجارب.

كما أجريت دراسة على السمية الكلوية التي يسببها الباراسيتامول في جرذان الألبينو، حيث تم إعطائها جرعة واحدة من الباراسيتامول (2 جم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم، إظهرت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين في مصل دم مجموعة الباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أظهر الفحص النسيجي لكلي جرذان المجموعة المعالجة بالباراسيتامول وجود تشوه في النبيبات الملتفة القريبة، ظهور علامات نخر، زيادة اصطبغ الأنوية واحتقان الأوعية الدموية في منطقة القشرة الكلوية (Canayakin *et al.*, 2016).

أظهرت دراسة (Karthivashan *et al.* 2016) التي أجريت على ذكور الفئران، أن تناول جرعة واحدة من الباراسيتامول مقدارها (400 ملجم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم في اليوم الثامن من التجربة، أظهر زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا، الكرياتينين، أيونات الصوديوم، أيونات البوتاسيوم وأيونات الكلوريد في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة التحكم، كما أظهر الفحص النسيجي حدوث تلف في الأنسجة الكلوية شمل عدم انتظام شكل وحجم الكبيبات، واتساع النبيبات البولية ووجود تسلسل للخلايا الالتهابية.

كما بينت دراسة على ذكور جرذان الويستر التي قسمت إلى مجموعتين أعطيت إحداهما الباراسيتامول بجرعة عالية مفردة (3000 ملجم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم، والثانية تلقت جرعة منخفضة من الباراسيتامول (300 ملجم/كجم/يوم) عن طريق الفم لمدة 10 أيام، وجدت الدراسة أن الباراسيتامول بالجرعات العالية والمنخفضة أنتج تأثيرات سامة على الكلى، حيث تسبب إعطاء جرعة عالية من الباراسيتامول في ضمور الشعيرات الدموية الكبيبية، وتمدد وضمور ملحوظ

في النسيج الطلائي المبطن للأنايب البعيدة، أما في الجرعة المنخفضة ظهور النيبات البولية متسعة وغير منتظمة والباقية بها نسيج طلائي مبطن أنويته متحللة (Alsheika, 2018).

وفي دراسة (Iqbal et al. 2018) تم تجريب ذكور جرذان الويستر البيضاء الباراسيتامول بجرعة (2 جم/كجم من وزن الجسم/يوم) لمدة أسبوعين. أظهرت النتائج زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين وأيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم المجموعة المعالجة بالباراسيتامول بالمقارنة مع مجموعة التحكم.

وفي دراسة (Aziz et al. 2019) أعطيت ذكور الأرانب الباراسيتامول بجرعة (2 جم/كجم/يوم) عن طريق الفم لمدة اسبوعين، أظهرت النتائج حدوث زيادة ملحوظة ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا، الكرياتينين وأيونات البوتاسيوم والصوديوم في مصل دم الأرانب المعرضة للباراسيتامول مقارنة مع التحكم.

وكذلك في دراسة (Kadhem 2019) تم إعطاء ذكور الأرانب الباراسيتامول بجرعة (300 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم) لمدة 14 يوماً، أظهرت النتائج وجود زيادة معنوية ( $P \leq 0.05$ ) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، بينما أظهر الفحص النسيجي للكلية تغيرات تضمنت انخفاضاً في حجم الكبيبات الكلوية بشكل كبير مع كبسولة رقيقة، تحلل خلايا النسيج الطلائي، وتجويف نجمي (star lumen) للأنبيبات البولية، ونزيف بين الأنبيبات البولية، وانحلال غشاء الخلية مع تسلل الخلايا الالتهابية Inflammatory Cell.

كما أجريت دراسة عن إصابة الكلى الحادة التي يسببها الباراسيتامول، تحيث لقت الجرذان جرعة واحدة من الباراسيتامول (2 جم/كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم، أظهرت النتائج أن الباراسيتامول تسببت في تلف الكلى كما يتضح من التغيرات الجوهرية في البنية الدقيقة للكبيبات الكلوية والنبيبات

الملتفة القريبة، وزيادة ملحوظة ( $P<0.05$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Haidara *et al.*, 2020).

كما أعطى (2020) Quayamuddin *et al.* الجرذان البيضاء الباراسيتامول بجرعة (750 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم) ولمدة 10 أيام. وأظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية ( $P<0.001$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين في مصل الدم كما انخفض معنويا ( $P<0.001$ ) مستوى حمض البوليك في مصل دم الجرذان المعالجة بالباراسيتامول بمقارنة مع الضابطة، كما أظهر الفحص المجهرى لأنسجة كلى الجرذان المعاملة بالباراسيتامول تمدد النبيبات البولية، واتساع في تجويف محفظة بومان، وتلف خلايا الرجلاء (podocytes).

## 2. المواد وطرق العمل Materials and methods

### 1.2. الكيماويات Chemicals:

تم استخدام أقراص الباراسيتامول (500 ملجم) من شركة Bristol laboratories ltd التي تم شراؤها من الصيدليات المحلية، حيث تم إذابة القرص في 5 مل من الماء المقطر، وتم إعطاء الأرانب 4 مل من المحلول الذي تم تجهيزه (400 ملجم من الباراسيتامول) لكل كجم من وزن الجسم عن طريق الفم بواسطة أنبوب التجريب (Ravindran *et al.*, 2013، شبش وآخرون، 2019). تم الحصول على الجازولين الخالي من الرصاص من محطات بيع الوقود المحلية.

### 2.2. حيوانات التجارب Experimental Animals:

الحيوانات التي تم استخدامها في هذه الدراسة عبارة عن عدد 24 من ذكور الأرانب البالغة المحلية، تتراوح أوزانهم بين 1700 - 2000 جم، وتم الحصول عليها من الأسواق الليبية، وتم إيواء الحيوانات في أقفاص معدنية مخصصة لتربية الأرانب في غرفة تحت ظروف قياسية من حيث التهوية المناسبة ودرجة الحرارة (25 درجة مئوية +/-2) ودرجة رطوبة وظروف إنارة/ ظلام وتم فصل الأرانب عن بعضها وزودت بالماء والغذاء (علف وبرسيم) المناسبين مع مراعاة الظروف القياسية المعمول بها. تم تعريض حيوانات التجارب لأبخرة الجازولين من خلال وضعهم في غرف التعرض، وهي عبارة عن صناديق مصنوعة من الزجاج بأبعاد (70\*70\*70 سم)، يوجد بها في الجزء العلوي فتحتان في كلا الجانبين الأيمن والأيسر من أجل التهوية، كل فتحة بقطر 5 سم مغطاة بشبكة سلكية، على مسافة 10 سم من أسفل الصندوق تم تثبيت رف شبكي 70 \* 70 سم لوضع الأرانب عليه، تحت هذا الرف تم وضع عبوات سعة 250 مل تحتوي على 200 مل من الجازولين، وتم السماح للحيوانات باستنشاق الأبخرة التي تتبخر من العلب، كان الجازولين الذي تبخر أثناء الاستنشاق حوالي 120 مل/ ساعتين، وكان وقت التعرض من الساعة 10.00 إلى 12.00 صباحًا

لمدة أربعة أسابيع متتالية (Elsayed, 2015).

### 3.2. تصميم التجربة Experimental Design:

بعد أسبوع من التأقلم قسمت الحيوانات إلى أربع مجموعات (6 أرانب في كل مجموعة) كالتالي:

أ- المجموعة الأولى (المجموعة الضابطة): هذه المجموعة لم تعامل بأي مواد زودت الأرانب فيها بماء الشرب والطعام لمدة 4 أسابيع.

ب- المجموعة الثانية (مجموعة الجازولين): تم فيها تعريض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين عن طريق الاستنشاق في غرف التعرض 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.

ج- المجموعة الثالثة (مجموعة الباراسيتامول): تلقت فيها ذكور الأرانب الباراسيتامول بالتجريع عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع.

د- المجموعة الرابعة (مجموعة الباراسيتامول والجازولين): أعطيت ذكور الأرانب في هذه المجموعة الباراسيتامول بالتجريع عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً وتم تعريضها بعد ذلك مباشرة لأبخرة الجازولين 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.

### 4.2. جمع عينات الدم Collection of Blood Samples:

عند نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من الجرعة الأخيرة، ثم تخدير الحيوانات وذلك باستعمال مادة الكلوروفورم، بعدها تم تثبيت الأرنب على الجهة الظهرية ومسح الجهة البطنية للحيوان بالكحول الإيثيلي (70%)، ثم فتح الجلد بمقص التشريح وسحب 5 مل دم من القلب مباشرة و تم جمعت في أنابيب نظيفة وجافة، وتم إجراء عملية الطرد المركزي بمعدل 3000 لفة بالدقيقة لمدة 15 دقيقة، ومن ثم تم فصل مصل الدم وحفظه بالثلاجة عند درجة حرارة (-20) م إلى أن تم إجراء القياسات الكيموحيوية عليه.

## 5.2. التحاليل الكيموحيوية Biochemical Analysis :

قياس نشاط إنزيمي الالانين الناقل لمجموعة الأمين و الاسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين تم باستخدام الأشعة فوق البنفسجية حسب طريقة (Bergmeyer & Horder, 1980)، قياس تركيز البروتين الكلى في مصل الدم تم حسب طريقة Biuret (Weichselbaum, 1946)، قياس مستوى الألبومين في مصل الدم تم بطريقة Bromocresol Green ( Doumas & Watson, 1971 ) ، (Webster *et al.*, 1974 )، تعيين مستوى الجلوبيولين في مصل الدم تم بطرح تركيز الألبومين من تركيز البروتين الكلى، وتم تحديد تركيز اليوريا بواسطة إنزيم Urease ( Fawcett & Scott, ) (1960)، وتركيز حمض البوليك حسب طريقة (Fossatti *et al.*, 1980)، وتم قياس الكرياتينين بدون ترسيب البروتين (Bartels, 1972)، وتم قياس تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم باستخدام جهاز Easylyte Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>.

## 6.2. التحضيرات النسيجية Histological Preparations :

تم تشريح الحيوانات في الحال بعد تخديرها في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من آخر جرعة وتم أخذ عينات صغيرة من الكبد والكلى ووضعها في محلول الفورمالين 10% للتثبيت، وبعد ذلك تم انتزاع الماء من العينات بتمريرها في سلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي وحفظ بعد ذلك في التريبنول لمدة ثلاثة أيام للتأكد من إزالة الماء من العينات، ثم تم إجراء عملية الترويق بتمرير العينات في الزيلول ويتم تغييره ثلاثة مرات قبل إجراء عملية الطمر في شمع البرافين التي تمت عند درجة حرارة تتراوح بين 56-58°م ( درجة انصهار الشمع)، وتم أخذ ثلاثة قطاعات، سمك القطاع 5 ميكرون من كل عينة من عينات الكبد والكلى بحيث يكون بين كل قطاع وآخر على الأقل 500 ميكرون من نفس العينة، وضعت القطاعات على شرائح نظيفة للفحص النسيجي وتم صبغها بصبغتي الهيماتوكسيلين والأيوسين، وتم فحصها بالمجهر الضوئي ثنائي العدسات (Ross *et al.*, 1989) .

## 7.2. التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

النتائج تم التعبير عنها بالمتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري، وتم تحليل النتائج إحصائياً باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية (SPSS). وتم مقارنة الفروقات بين متوسطات القيم والانحراف المعياري باختبار الـ ANOVA بطريقة الاتجاه الواحد عند احتمالية أقل من 0.05 باستخدام اختبار دانكان، ويعتبر مستوى الاحتمالية ( $P < 0.05$ ) في كل الاختبارات الإحصائية معنوياً.

### 3. النتائج Results

#### 1.3. التغيرات الكيموحيوية Biochemical changes:

##### 1.1.3. التغيرات الكيموحيوية في وظائف الكبد:

أظهرت نتائج هذه الدراسة إنه عند معاملة الأرانب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P<0.01$ ) في نشاط إنزيم الالانين الناقل لمجموعة الأمين (ALT) في مصل الدم (U/L) ( $2.07\pm59.67$ )، ( $4.46 \pm 54.50$ ) و ( $6.80\pm66.33$ ) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $1.87 \pm 37.50$ ). كما لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ( $P<0.01$ ) في نشاط إنزيم الالانين الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، بالمقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، شكل 1.3).

وأيضاً أدت معاملة الأرانب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً إلى حدوث زيادة معنوية ( $P<0.01$ ) في نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين (AST) في مصل الدم (U/L) ( $5.79\pm69.33$ )، ( $6.80 \pm 66.33$ ) و ( $7.80 \pm 87.00$ ) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $2.73 \pm 38.33$ )، ولوحظ حدوث ارتفاع معنوي ( $P<0.01$ ) في نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، بالمقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، شكل 2.3).

جدول 1.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين، وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي وتركيز البروتينات في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

المتغيرات	المجموعات	الضابطة	الجازولين	الباراسيتامول	الجازولين+الباراسيتامول
		المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري			
نشاط إنزيم الألانين الناقل لمجموعة الأمين (ALT, U/L)	1.87 ± 37.50	**2.07 ± 59.67	**4.46 ± 54.50	**6.80 ± 66.33	++ ## **6.80 ± 66.33
نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين (AST, U/L)	2.73 ± 38.33	**5.79 ± 69.33	**6.80 ± 66.33	**7.80 ± 87.00	++ ## **7.80 ± 87.00
إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP, U/L)	2.73 ± 54.33	**4.23 ± 98.33	**7.29 ± 82.00	**7.58 ± 119.33	++ ## **7.58 ± 119.33
تركيز البروتين الكلي (g/dl)	0.33 ± 6.32	**0.31 ± 7.150	*0.17 ± 5.88	*0.31 ± 8.47	++ ## **0.31 ± 8.47
تركيز الألبومين (g/dl)	0.21 ± 3.22	**0.21 ± 3.70	**0.18 ± 2.88	**0.15 ± 4.23	++ ## **0.15 ± 4.23
تركيز الجلوبيولين (g/dl)	0.17 ± 3.10	**0.11 ± 3.45	0.19 ± 3.00	0.16 ± 4.23	++ ## **0.16 ± 4.23

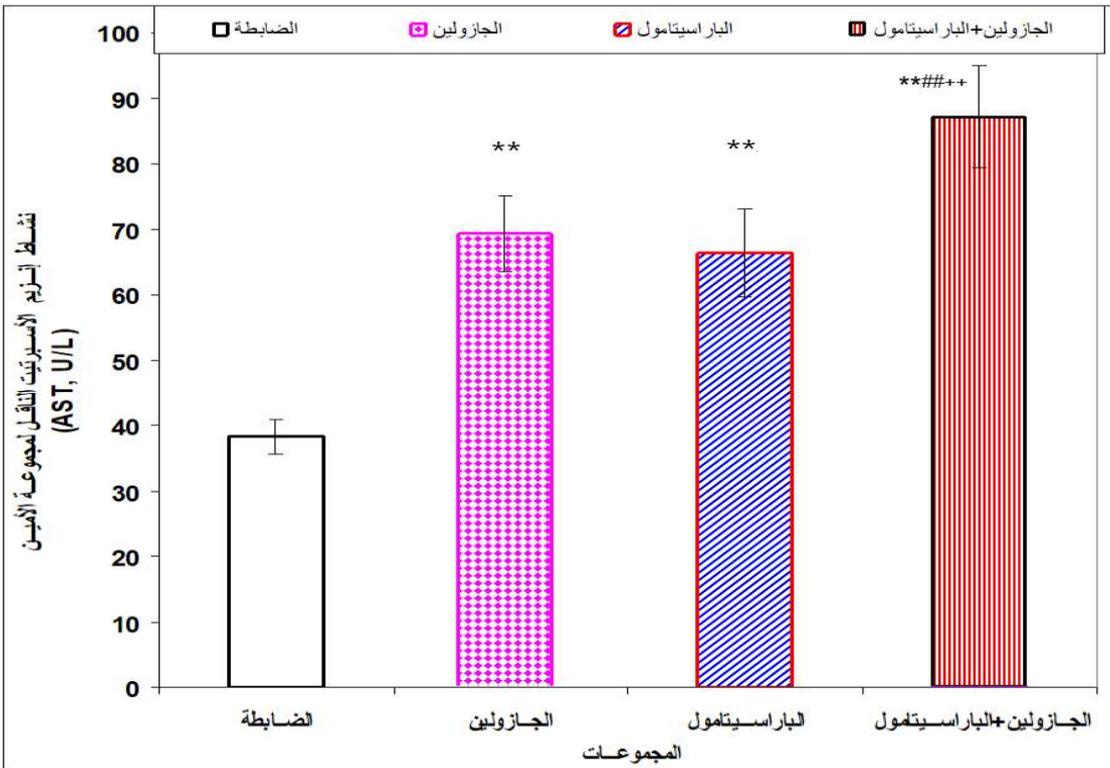
\*: تغير معنوي ( $P < 0.05$ ) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، \*\*: تغير معنوي ( $P < 0.01$ ). بالمقارنة مع المجموعة الضابطة:

###: تغير معنوي ( $P < 0.01$ ) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين ++: تغير معنوي ( $P < 0.01$ ) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول

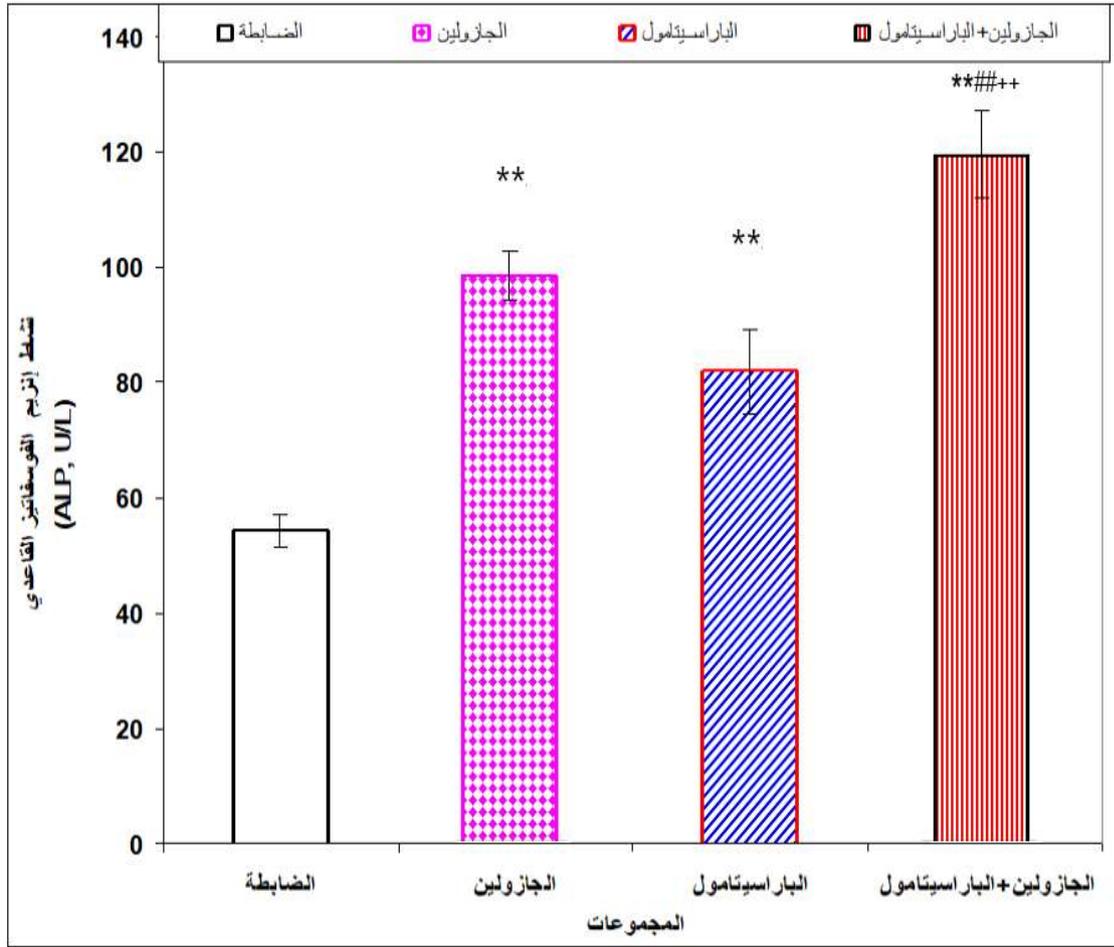
وكذلك أظهرت نتائج معاملة الأرانب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل الدم (U/L) ( $4.23 \pm 98.33$ )، ( $7.29 \pm 82.00$ ) و ( $7.58 \pm 119.33$ ) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $2.73 \pm 54.33$ )، ولوحظ حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.01$ ) في نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، بالمقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، شكل 3.3).



شكل 1.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين في مصد دم ذكور الأرانب البالغة.

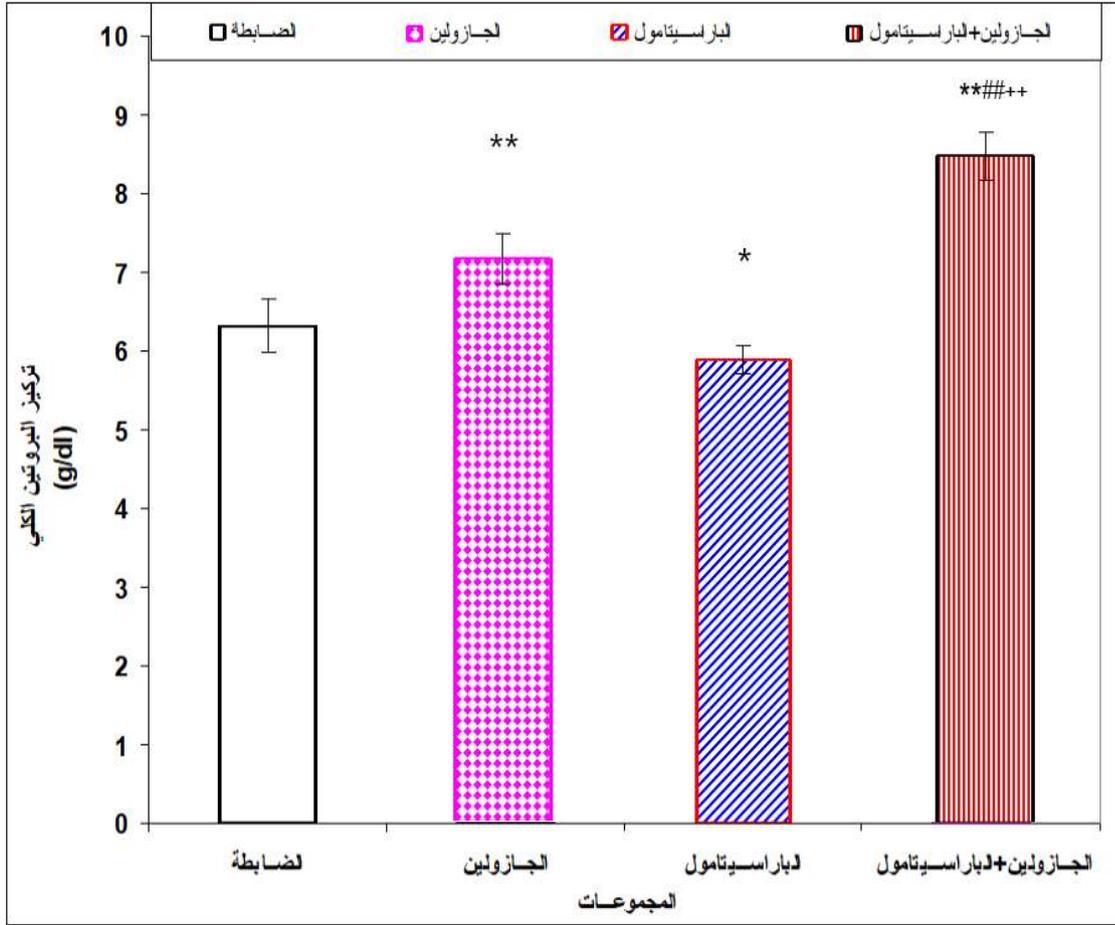


شكل 2.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط إنزيم الأسبرتات الناقل لمجموعة الأمين في مصد دم ذكور الأرانب البالغة.



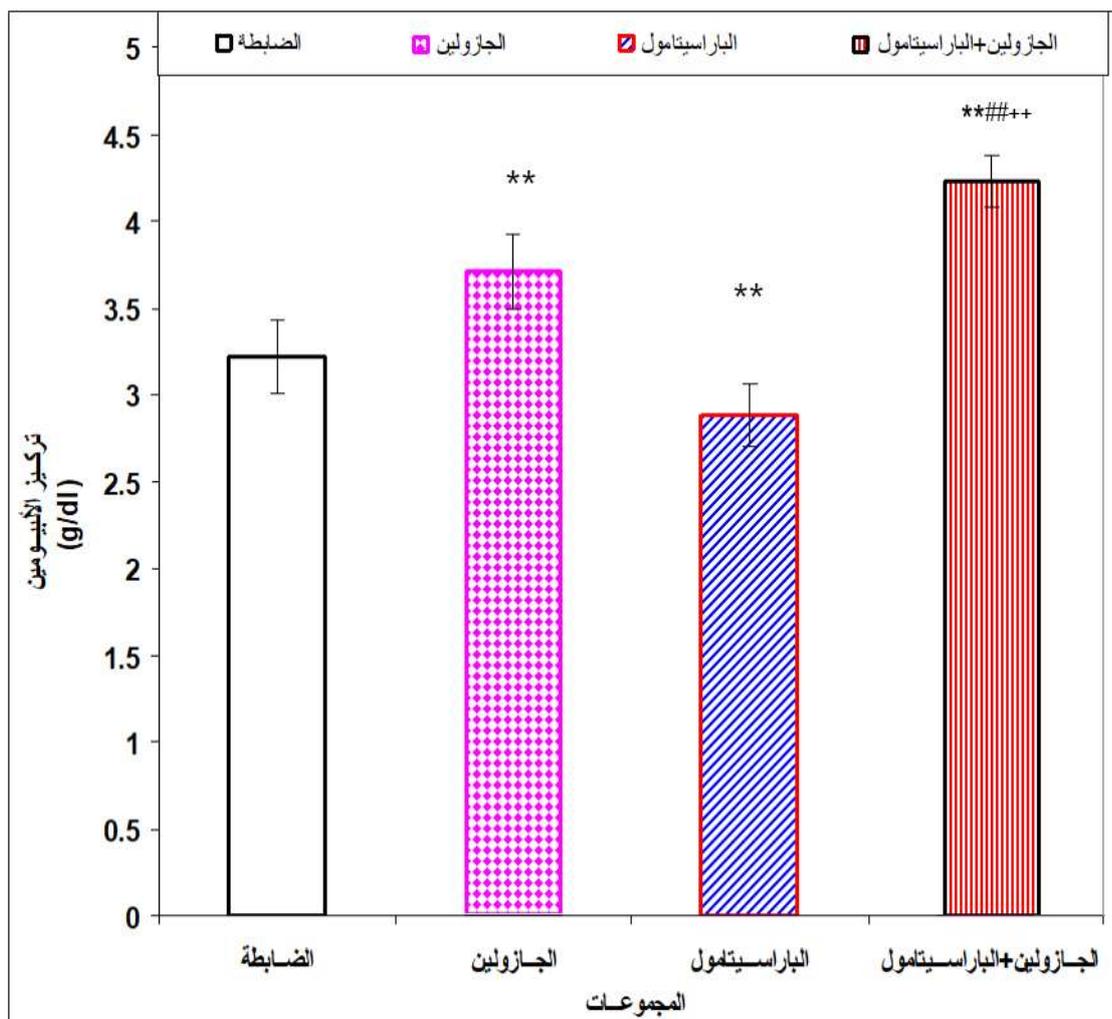
شكل 3.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

كما تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز البروتين الكلي في مصل الدم (g/dl) في مجاميع الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين ( $0.31 \pm 7.150$ ) والجازولين والباراسيتامول معاً ( $0.31 \pm 8.47$ )، وانخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول ( $0.17 \pm 5.88$ ) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.33 \pm 6.32$ ). كما لوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز البروتين الكلي لدى المجموعة التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، الشكل 4.3).



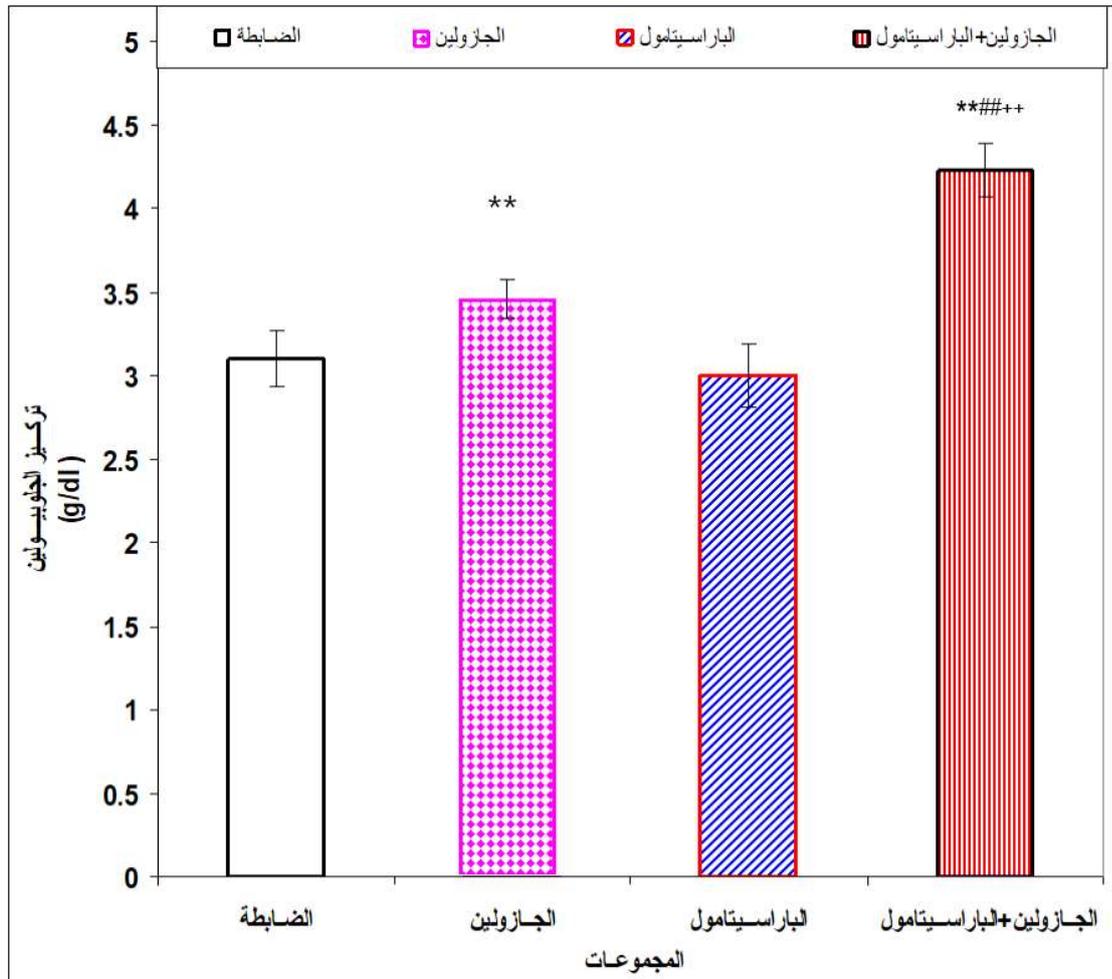
شكل 4.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز البروتين الكلي في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

أيضاً نتائج معاملة الأرانب بالجازولين، وبالجازولين والباراسيتامول معاً، تشير إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز الألبومين في مصل الدم ( $0.21 \pm 3.70$ ) (g/dl)، ( $0.15 \pm 4.23$ ) بالترتيب على التوالي، بينما لوحظ حدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.01$ ) في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول ( $0.18 \pm 2.88$ ) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.21 \pm 3.22$ ). ولوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز الألبومين في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، شكل 5.3).



شكل 5.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز الألبومين في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

نتائج معاملة الأرانب بالجازولين والجازولين والباراسيتامول معاً أظهرت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز الجلوبيولين في مصل الدم ( $0.11 \pm 3.45$ ), ( $0.16 \pm 4.23$ ) بالترتيب مقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.17 \pm 3.10$ )، كما لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.01$ ) في تركيز الجلوبيولين في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 1.3، شكل 6.3).



شكل 6.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز الجلوبيولين في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

### 2.1.3. التغيرات الكيموحيوية في وظائف الكلى:

تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز اليوريا في مصل الدم (U/L) في الأرانب التي تم معاملتها بالجازولين ( $3.08 \pm 54.67$ )، الباراسيتامول ( $2.16 \pm 43.33$ ) وكليهما معاً ( $5.01 \pm 73.50$ ) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $1.63 \pm 29.33$ )، ولوحظ أيضاً حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز اليوريا في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 2.3، شكل 7.3).

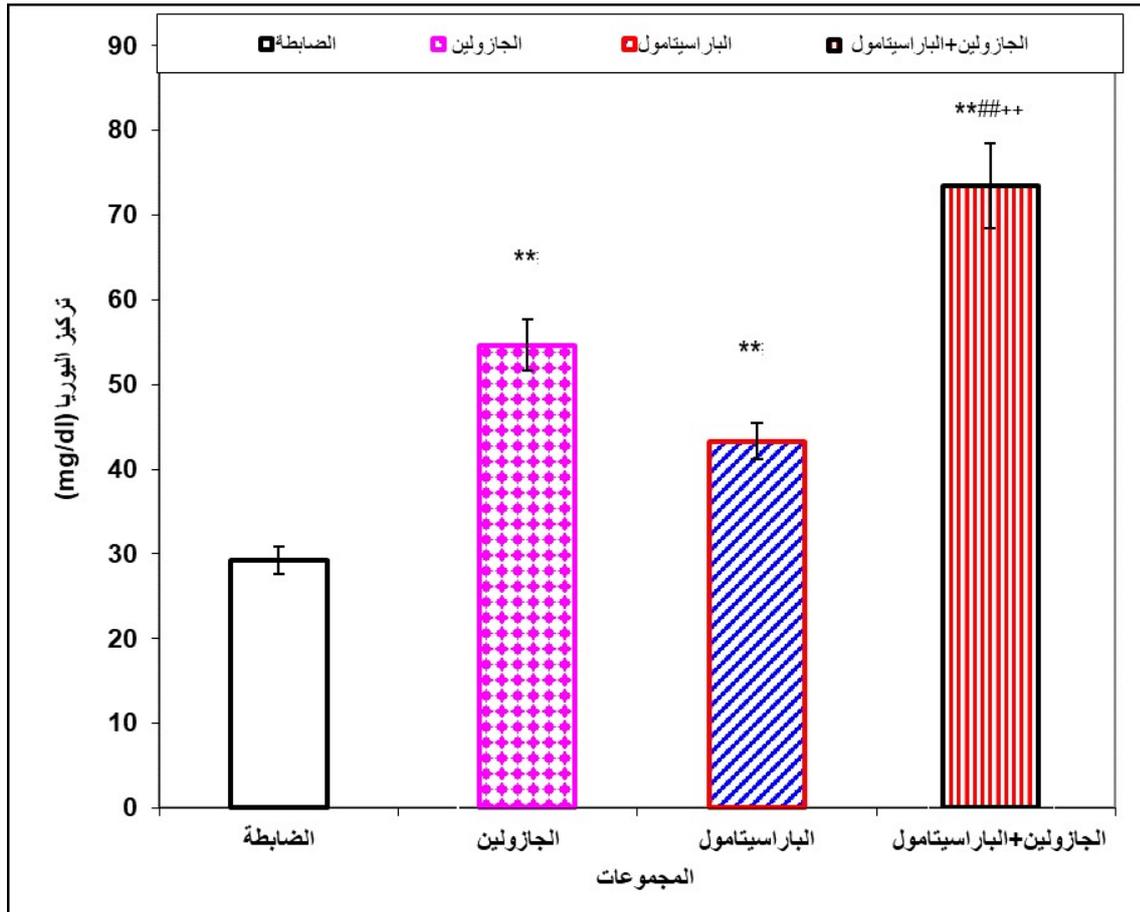
جدول 2.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك، أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

المتغيرات	المجموعات	الضابطة	الجازولين	الباراسيتامول	الجازولين+ الباراسيتامول
		المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري			
تركيز اليوريا (mg/dl)	1.63±29.33	**3.08±54.67	**2.16±43.33	+++###5.01±73.50	
تركيز الكرياتينين (mg/dl)	0.15±0.83	**0.07±1.29	**0.15±1.22	+++0.12±1.42	
تركيز حمض البوليك (mg/dl)	0.23±2.88	**0.39±6.17	**0.35±4.33	+++###0.33±8.32	
تركيز الصوديوم (mmol/l)	1.47±138.17	**0.85±145.17	**1.79±143.38	+++2.90±147.32	
تركيز البوتاسيوم (mmol/l)	0.15±3.48	**0.18±6.62	**0.35±5.83	+++###0.41±7.38	

\*\* : تغير معنوي ( $P < 0.01$ ) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة # : تغير معنوي ( $P < 0.05$ ) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين.

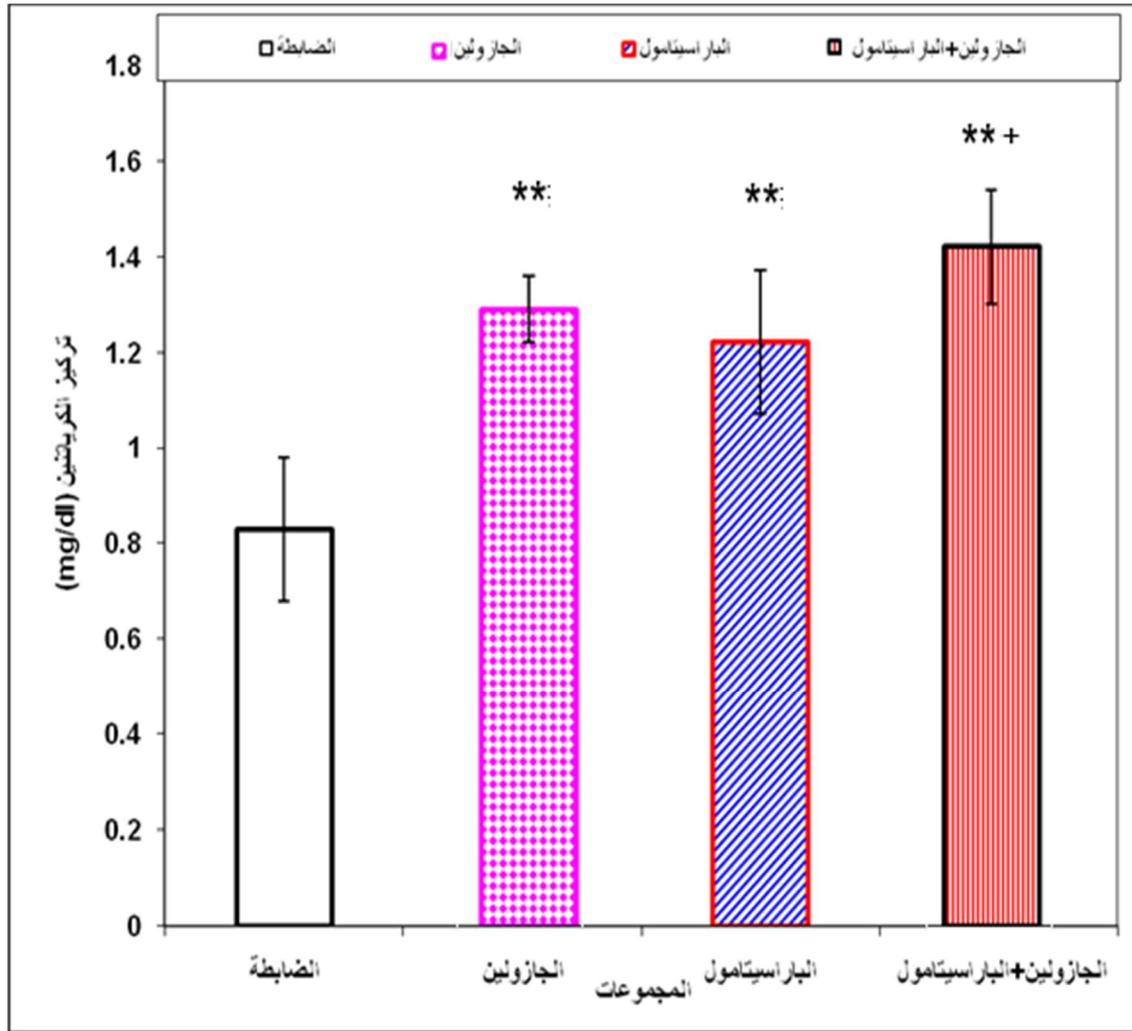
### : تغير معنوي ( $P < 0.01$ ) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين \* : تغير معنوي ( $P < 0.05$ ) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول

++ : تغير معنوي ( $P < 0.01$ ) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول



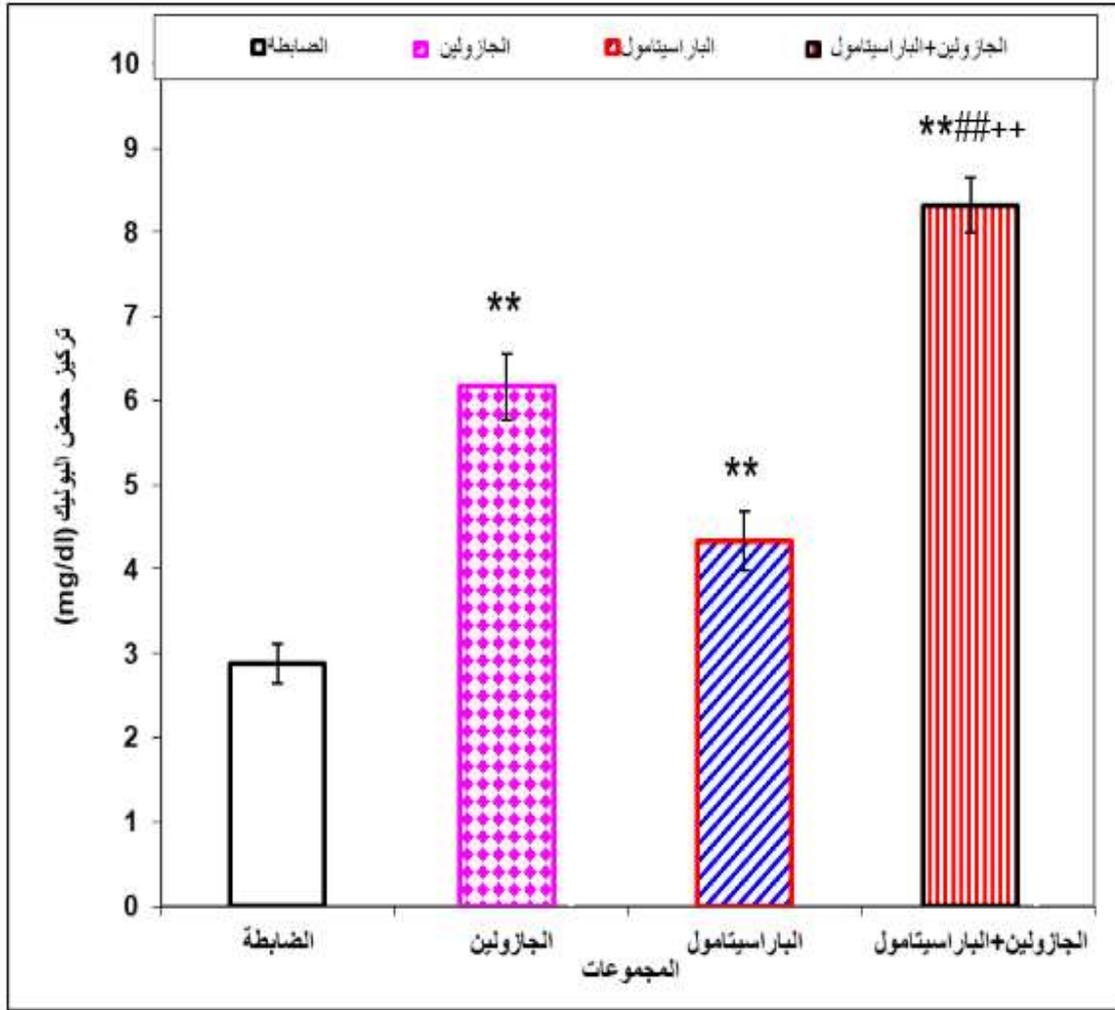
شكل 7.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز اليوريا في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن عند معاملة الأرانب بالجازولين ( $0.07 \pm 1.29$ )، الباراسيتامول ( $0.15 \pm 1.22$ ) وكليهما معاً ( $0.12 \pm 1.42$ ) أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز الكرياتينين في مصل الدم (mg/dl)، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.15 \pm 0.83$ )، و حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز الكرياتينين في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، بالمقارنة مع مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول فقط (جدول 2.3، شكل 8.3).



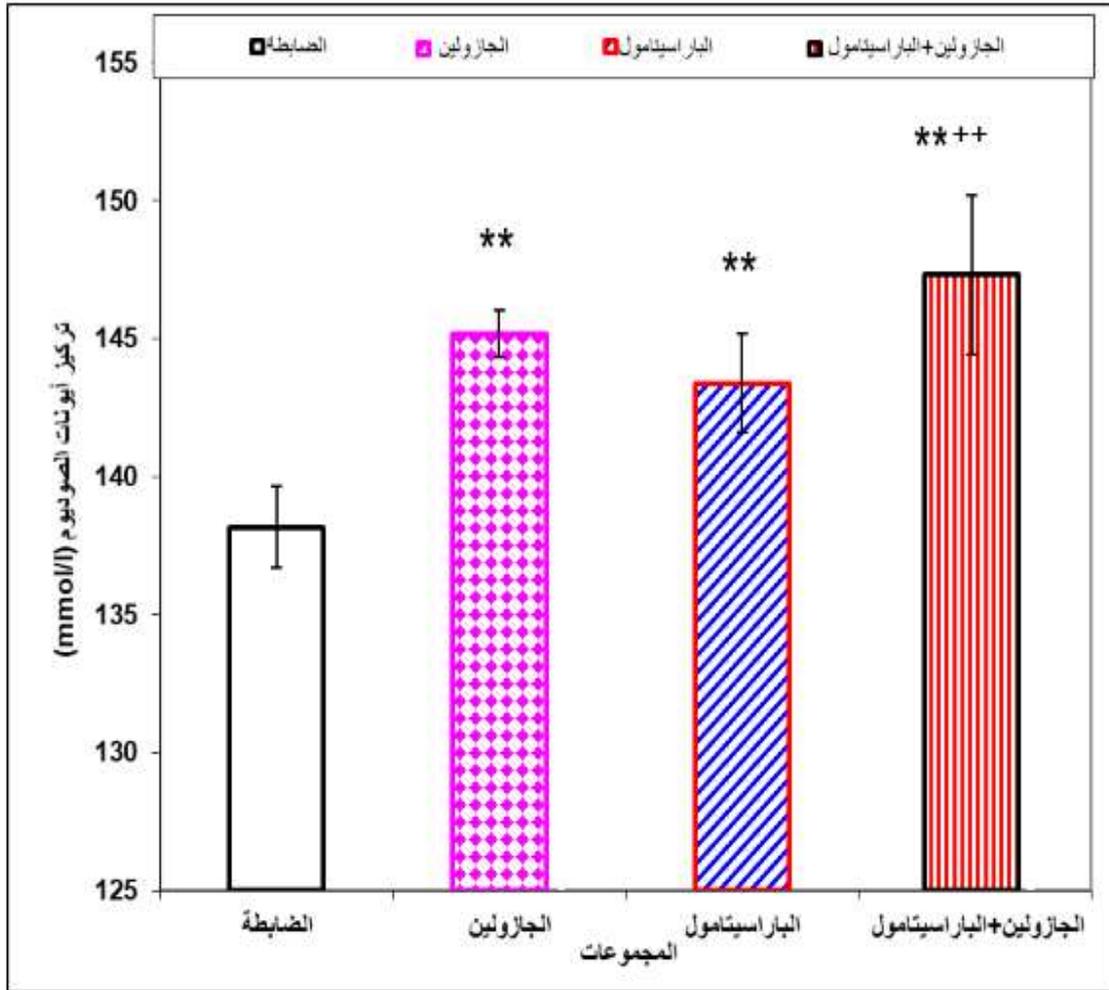
شكل 8.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز الكرياتينين في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

أما نتائج دراسة تركيز حمض البوليك بينت أن معاملة الأرانب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً، أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز حمض البوليك في مصل الدم (mg/dl) ( $0.39 \pm 6.17$ )، ( $0.35 \pm 4.33$ )، ( $0.33 \pm 8.32$ ) بالترتيب على التوالي، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.23 \pm 2.88$ ). كما لوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيزه في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة مع مجموعتي الجازولين، والباراسيتامول (جدول 2.3، شكل 9.3).



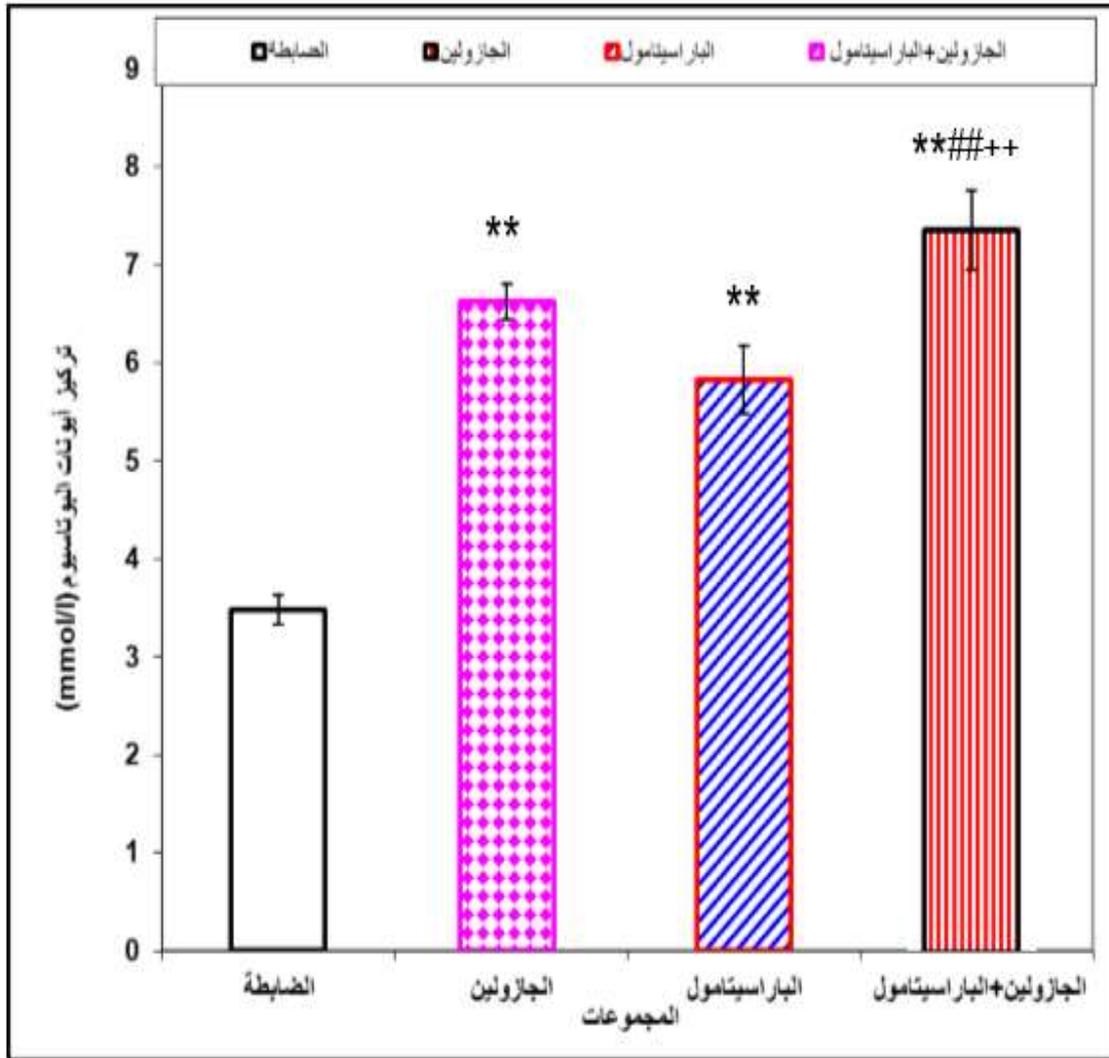
شكل 9.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز حمض البوليك في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

كما تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز أيونات الصوديوم في مصل الدم (mmol/l) عند معاملة ذكور الأرانب بالجازولين، الباراسيتامول و كليهما معاً ( $0.85 \pm 145.17$ )، ( $1.79 \pm 143.38$ )، ( $2.90 \pm 147.32$ ) بالترتيب على التوالي، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $1.47 \pm 138.17$ ). ولوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز أيونات الصوديوم في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة بالمجموعة التي تمت معاملتها بالباراسيتامول فقط (جدول 2.3، شكل 10.3).



شكل 10.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز ايونات الصوديوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

وأخيراً فإننا نلاحظ من النتائج أن معاملة ذكور الأرانب بالجازولين ( $0.18 \pm 6.62$ )، والباراسيتامول ( $0.35 \pm 5.83$ ) وكليهما معاً ( $0.41 \pm 7.38$ ) أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز أيونات البوتاسيوم في مصل الدم (mmol/l)، بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ( $0.15 \pm 3.48$ ). ولوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز البوتاسيوم في مصل دم الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً، مقارنة بمجموعتي الجازولين، والباراسيتامول فقط (جدول 2.3، شكل 11.3).

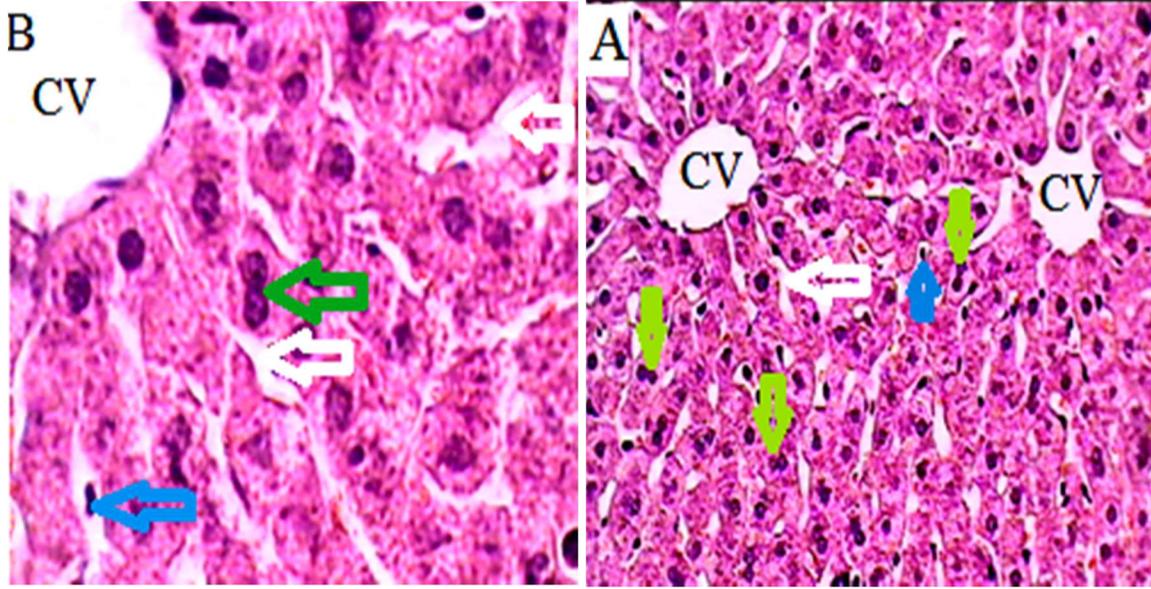


شكل 11.3: يوضح تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على متوسط تركيز ايونات البوتاسيوم في مصل الدم في ذكور الأرانب البالغة.

## 2.3. التغيرات النسيجية Histological Changes:

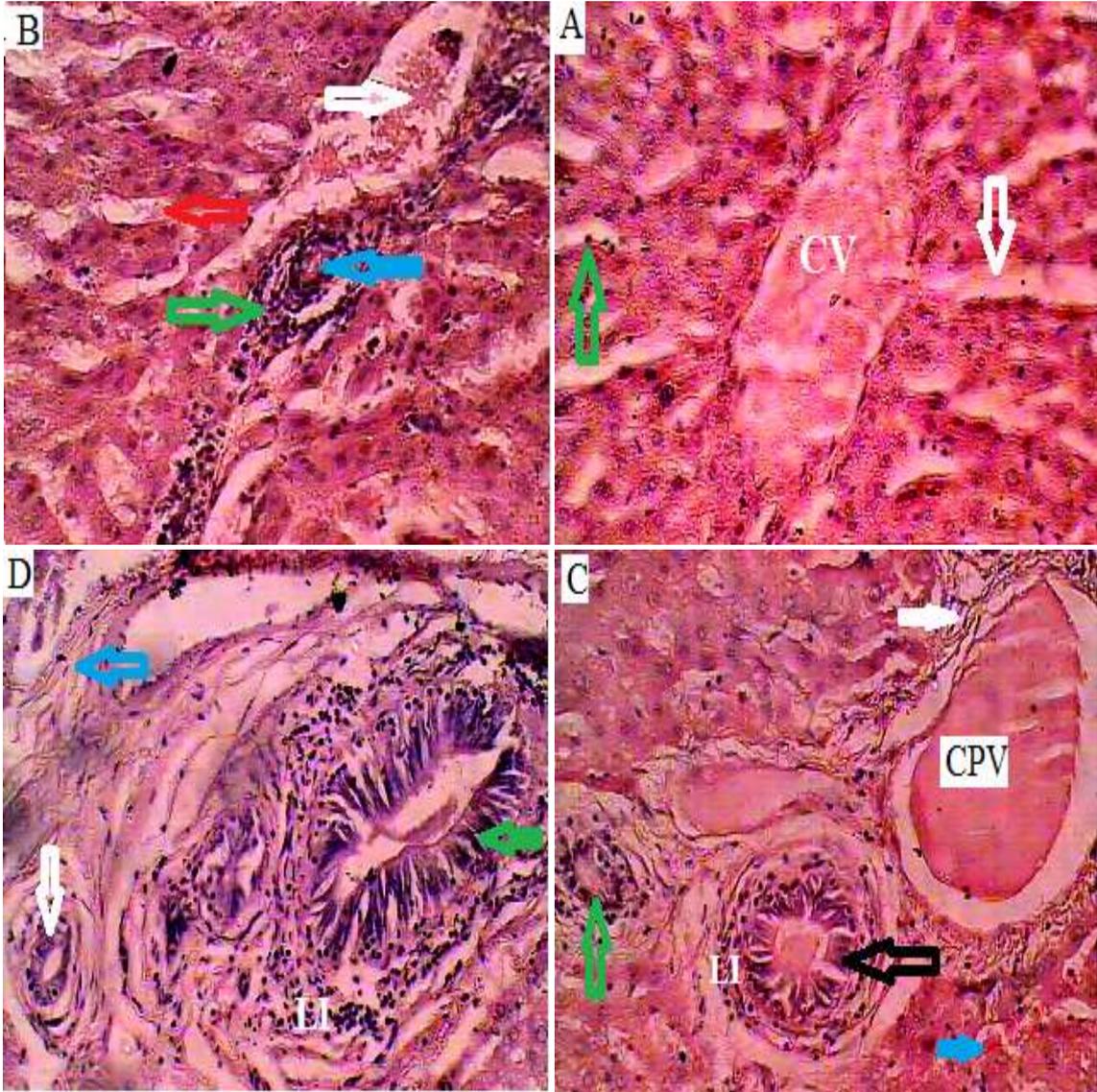
### 1.2.3. التغيرات النسيجية في كبد ذكور الأرانب:

يبين الشكل (12.3) صور ضوئية للقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرانب في المجموعة الضابطة، حيث تبدو الخلايا الكبدية متعددة الأضلاع، ومتجانسة السيتوبلازم، ومحتوية على أنوية كبيرة مركزية، وتترتب هذه الخلايا على هيئة أشرطة كبدية بينها جيبيبات دموية تحتوي على خلايا كوبفر (Kupffer cells)، ويوجد وريد مركزي في مركز الفصيصة الكبدي مبطن بنسيج طلائي حرشفي بسيط.



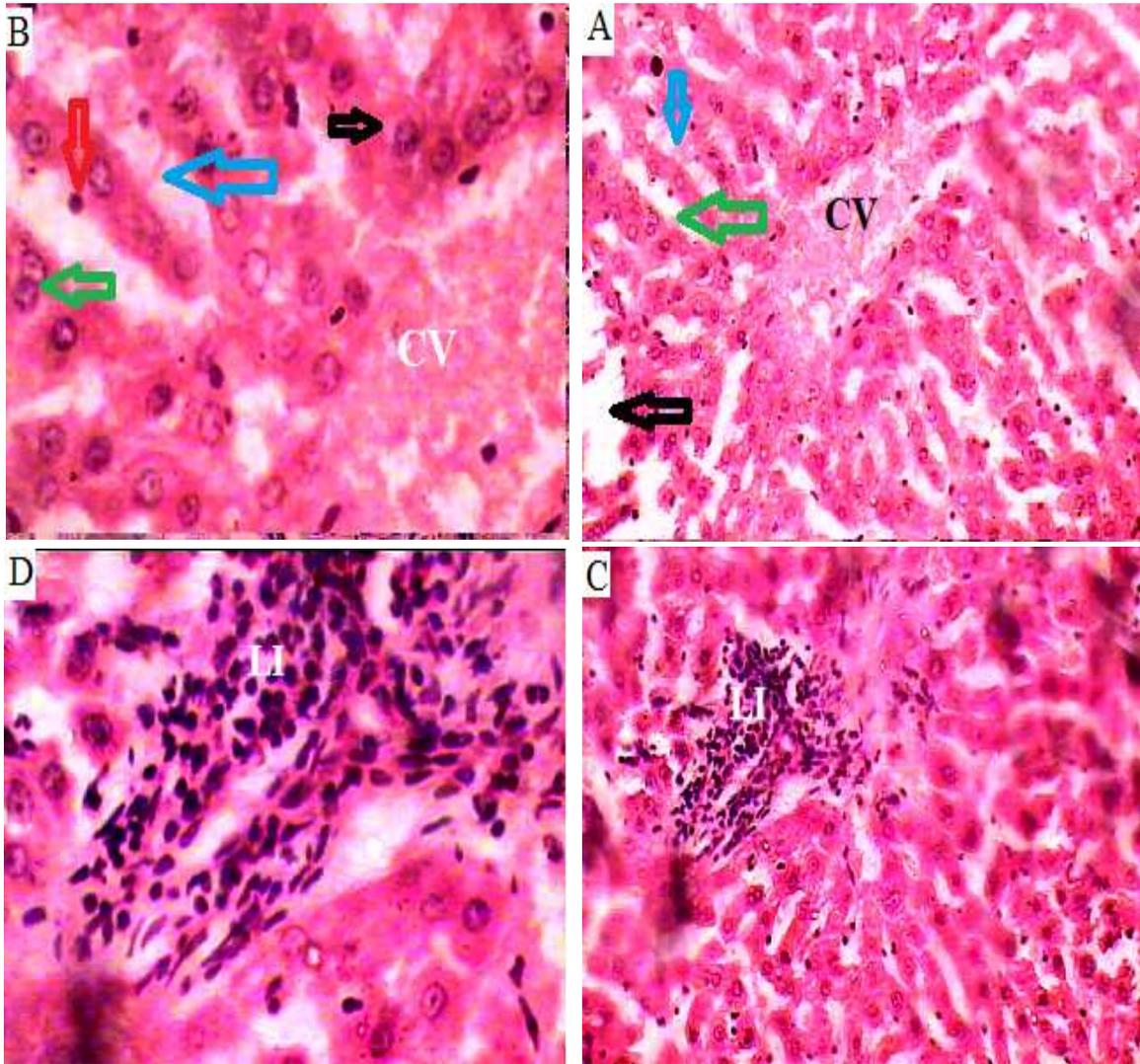
شكل 12.3: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد المجموعة الضابطة لذكور الأرانب.  
A: وريد مركزي (CV)، جيبيب دموي (السهم الأبيض)، خلية كوبفر (السهم الأزرق)، خلايا كبدية ذات نواتين (السهم الأخضر)؛ B: وريد مركزي (CV)، جيبيب دموي (السهم الأبيض)، خلية كوبفر (السهم الأزرق)، خلايا كبدية ذات نواتين (السهم الأخضر) (1000X ; H&E).

تظهر الصورة الضوئية للقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرانب المعرضة لأبخرة الجازولين حدوث اتساع واحتقان في الأوردة المركزية للفصيصات الكبدية والجيبيبات الدموية، وزيادة في عدد ونشاط خلايا كوبفر، وجود دم متجلط في الوريد البابي الكبدي، كما نلاحظ زيادة في سمك جدار الشريان الكبدي، وحدوث تليف في المنطقة البابية، وزيادة سمك جدر القنيات الصفراوية، ووجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء في منطقة الحيز البابي (شكل 13.3).



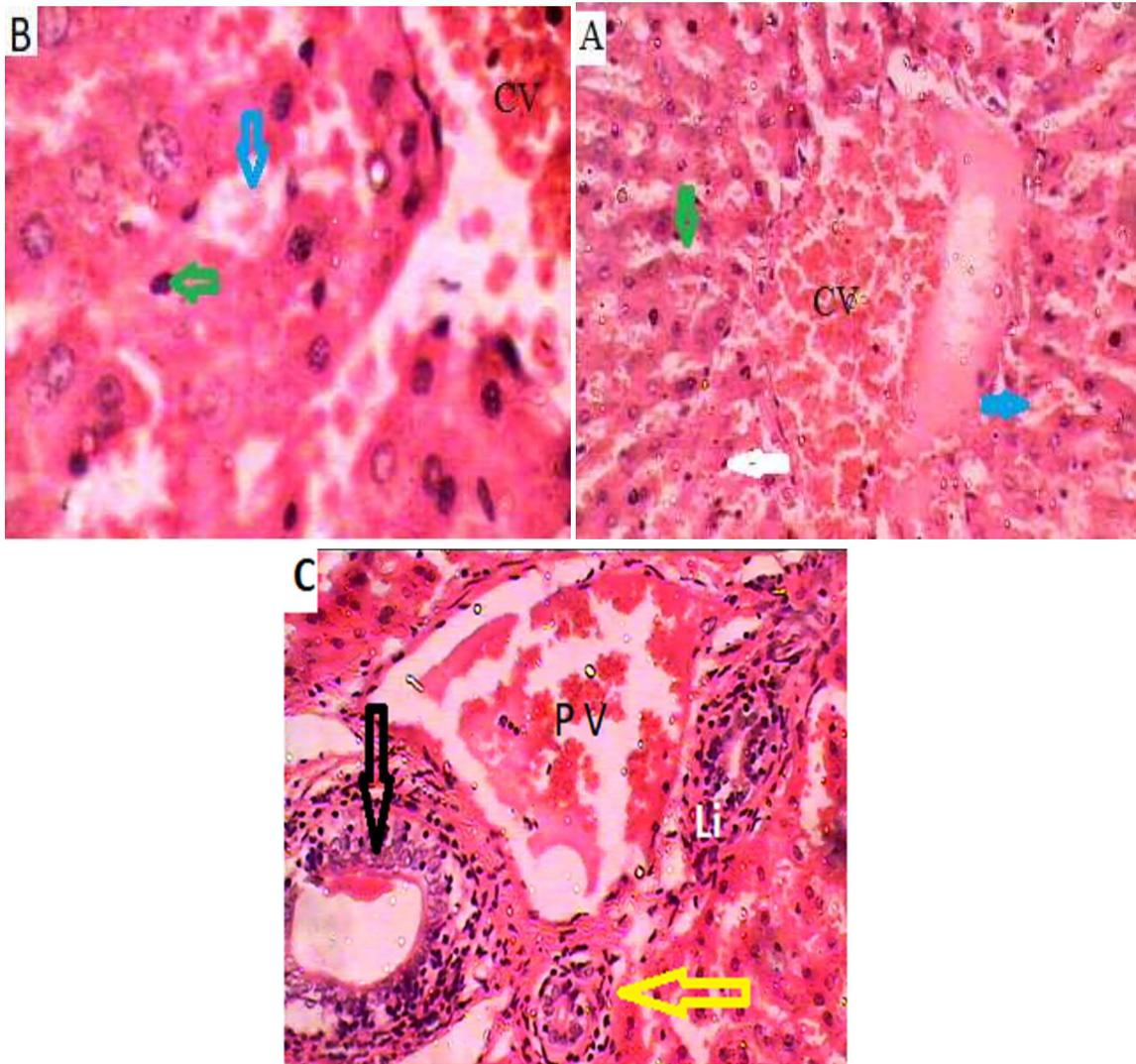
**شكل 13.3:** صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تعرضت للجازولين تظهر هذه الصور: **A:** ، وريد مركزي (CV) متسع محتقن بالدم، (السهم الأبيض) يشير إلى جيب دموي محتقن بالدم ، (السهم الأخضر) يشير إلى خلية كوبفر نشطة؛ **B:** (السهم الأبيض) يشير إلى فرع من الوريد الكبدي البابي محتقن بخلايا الدم الحمراء، (السهم الأحمر) يشير إلى جيب دموي يحتوي على خلايا دم حمراء، (السهم الأزرق) يشير إلى قنية صفراوية جدارها سميك، (السهم الأخضر) يشير إلى ارتشاح الحيز البابي بخلايا دم بيضاء؛ **C:** (السهم الأزرق) جيب دموي محتقن بالدم ، (السهم الأسود) يشير إلى زيادة سمك جدار الشريان الكبدي، ارتشاح بخلايا دم بيضاء (LI) في منطقة الحيز البابي، (السهم الأخضر) يشير إلى زيادة سمك جدار القنية الصفراوية ، وجود تليف في المنطقة البابية (السهم الأبيض) ، ووريد بابي متسع يحتوي على دم متجلط (CPV)، (H&E؛ x 400)؛ **D:** (السهم الأزرق) يشير إلى وجود ألياف بروتينية أو حدوث تليف في منطقة الوريد البابي، (السهم الأخضر) يشير إلى زيادة سمك جدار الشريان الكبدي، (LI) ارتشاح بخلايا دم بيضاء في منطقة الحيز البابي، (السهم الأبيض) يشير إلى قنية صفراوية ذات جدار سميك (H&E؛ 1000×).

يظهر (الشكل 14.3) صور ضوئية لقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرانب المعاملة بالباراسيتامول تشمل اتساع واحتقان الأوردة المركزية بالدم، حدوث اتساع في الجيبينات الدموية واحتقانها بالدم، وجود تحلل في الخلايا الكبدية، ظهور خلايا كوفير في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود تليف وزيادة في سمك جدار الوعاء الدموي واتساع واحتقان في الأوردة البابية الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنيات الصفراوية.



شكل 14.3: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تمت معاملة بالباراسيتامول تظهر هذه الصور: A: وريد مركزي محتقن بالدم (cv)، اتساع في الجيبينات الدموية (السهم الأخضر)، احتقان الجيبينات الدموية بالدم (السهم الأزرق)، تحلل الخلايا الكبدية (السهم الأسود) (H&E; x 400) B: اتساع و احتقان الوريد المركزي بالدم (CV)، اتساع و حتقان الجيبينات الدموية بالدم (السهم الأزرق)، خلية كوفير نشطة (السهم الأحمر)، خلية كبدية ذات نواتين (السهم الأخضر)، جيب دموي محتقن بالدم (السهم الأسود) C: حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء (LI) و تنخر في الخلايا الكبدية (D: (400x; H&E) ارتشاح بخلايا الدم البيضاء (LI) (1000x; H&E)

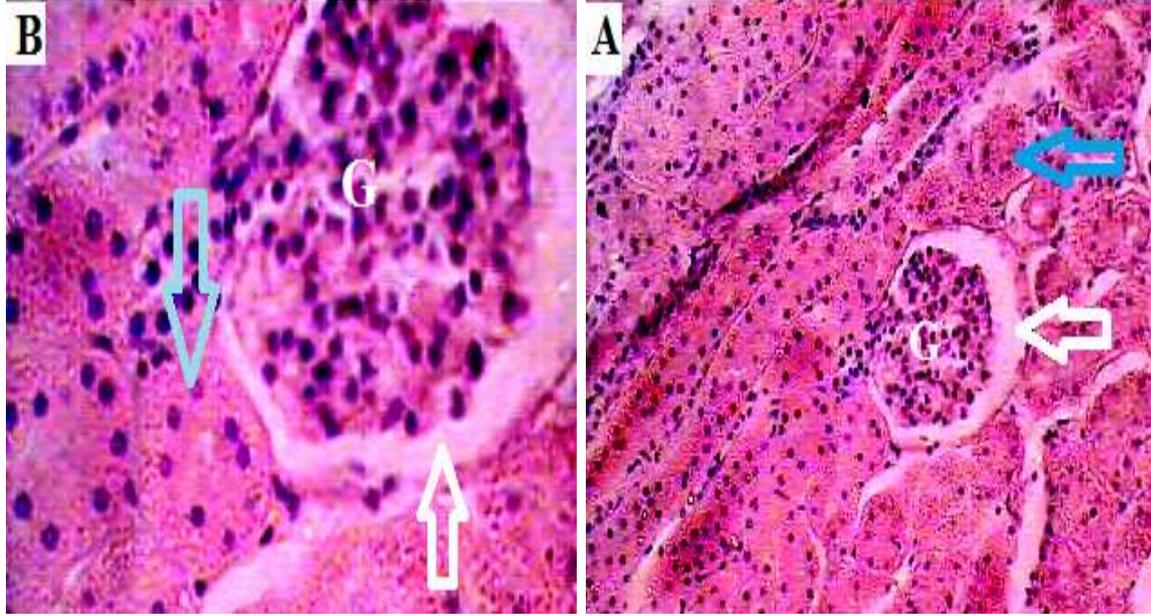
كما نلاحظ في الصور الضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معا وجود اتساع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم، ظهور جيبيبات دموية متسع ومحتقن بالدم، ظهور خلايا كوفير في حالة نشطه، وجود ارتشاح بخلايا دم بيضاء وكذلك حدوث تنخر كبدي (الشكل 15.4).



**الشكل (15.3):** صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرانب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معا: تظهر هذه الصور: A: وجود اتساع في الوريد المركزي واحتقانه بالدم (CV)، السهم الأخضر يشير إلى الجيبب الدموي متسع، احتقان جيبيب دموي بالدم (السهم الأزرق)، خلايا كوفير (السهم الأبيض) وجود دم داخل الجيبيبات الدموية (السهم الأزرق)، وريد المركزي محتقن بالدم (CV)، السهم الأبيض يشير إلى خلايا كوفير، جيبيب دموي متسع (السهم الأخضر) (1000x; H&E)؛ C: السهم الأصفر يشير إلى قنية صفراوية جدارها سميك، شريان كبدي جداره سميك (السهم الأسود)، ارتشاح بخلايا دم بيضاء (LI) (400x; H&E).

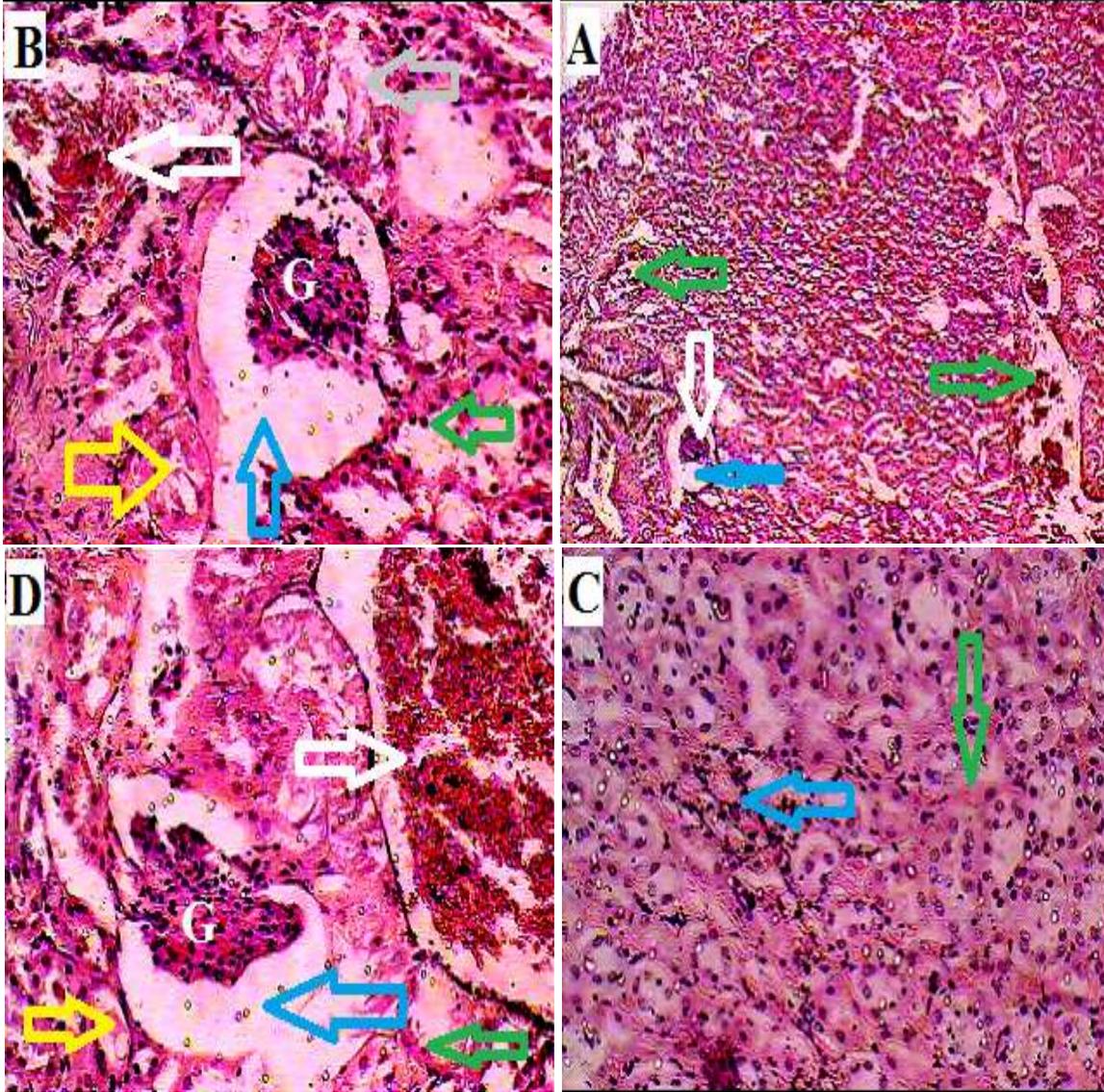
### 2.2.3. التغيرات النسيجية في كلى نكور الأرناب:

يظهر لنا (الشكل 16.3) صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى المجموعة الضابطة تين أن التركيب النسيجي لطبقة القشرة بالكلية طبيعي، حيث نلاحظ أن كريات ملبجي منتظمة وتتكون من كبيبات محاطة بمحافظ بومان، ووجود انبيبات ملتفة قريبة جدرانها سميكة.



شكل 16.3: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرناب الضابطة: تظهر هذه الصور: محافظ بومان (الأسهم البيضاء)، انبيبات ملتفة قريبة جدرانها سميكة (الأسهم الزرقاء)، كبيبة كلوية (G) (H&E, A×400&B×1000).

توضح الصور الضوئية للقطاعات النسيجية في كلى مجموعة الأرناب التي استنشقت الجازولين وجود مناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بالنبيبات البولية، كبيبات منكمشة، محافظ بومان متسعة، انبيبات بولية ملتفة قريبة جدرانها رقيق فقد سطح خلاياها الزغيبات وظهور رواسب بروتينية في تجويفها، ووجود نبيبات بولية متحللة، ووجود نزيف وارتشاح بخلايا دم بيضاء بين النبيبات البولية (الشكل 17.3).

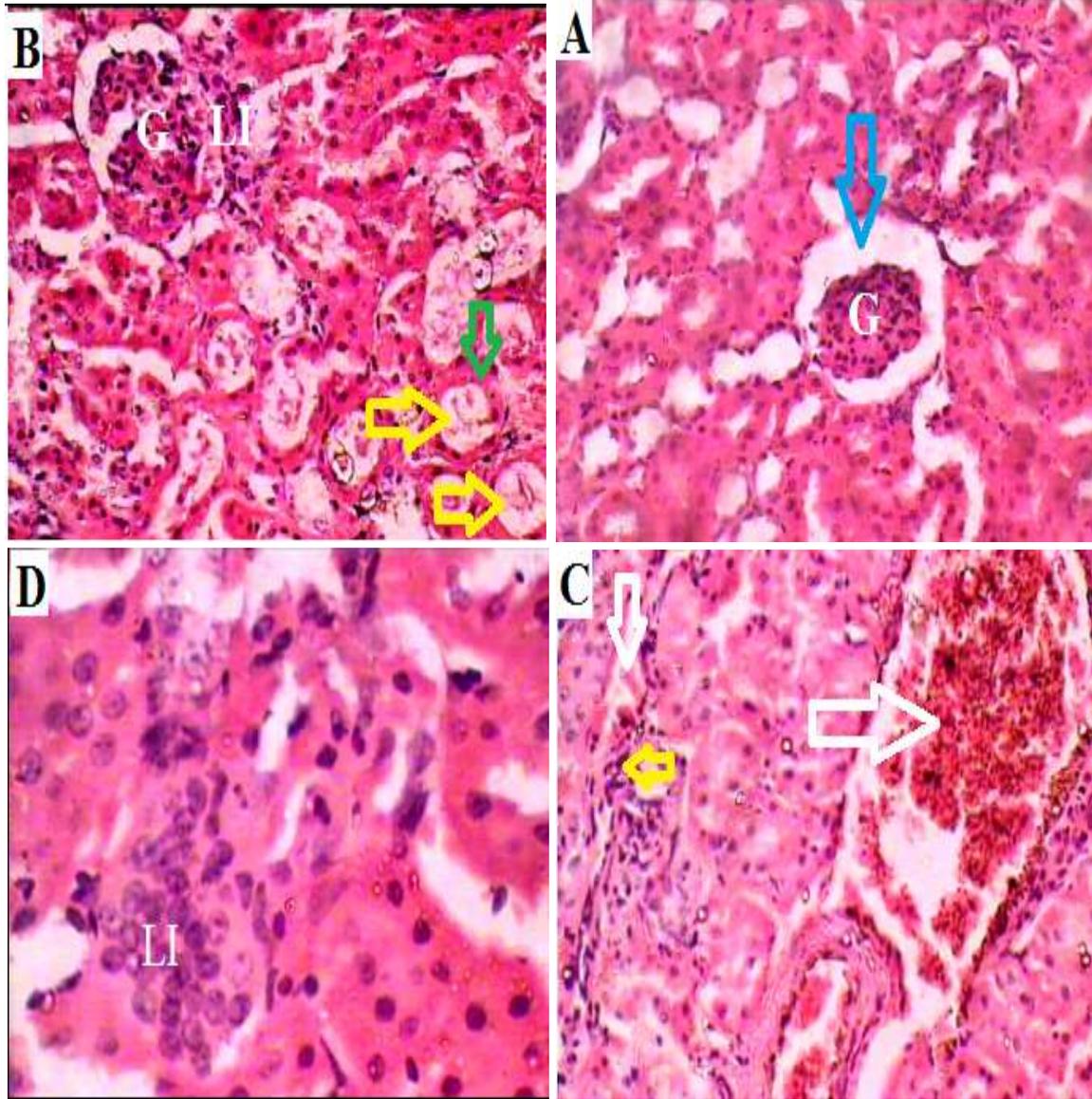


**شكل 17.3:** صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلي مجموعة الأرناب المعاملة بالجازولين:  
تظهر الصور: **A:** السهم الأخضر يشير الى وجود مناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، السهم الأبيض يشير الى كبيبة منكمشة والسهم الأزرق يشير الى اتساع حيز محفظة بومان (H&E, A×100) ؛ **B:** كبيبة منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأبيض يشير الى وعاء دموي متسع محتقن بالدم، السهم الأخضر يشير الى انبيبة بولية ملتفة قريبة جدارها رقيق، السهم الأصفر يشير الى وجود رواسب بروتينية في تجويف انبيبة ملتفة قريبة والسهم الرمادي يشير الى انبيبات بولية متحللة ؛ **C:** الصورة توضح قطاع في منطقة النخاع يشير فيه السهم الأزرق الى ارتشاح بخلايا دم بيضاء بين الأنبيبات البولية والسهم الأخضر الى وجود نزيف بين النبيبات البولية ؛ **D:** كبيبة كلوية منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأصفر يشير الى وجود رواسب بروتينية داخل انبيبة بولية ملتفة قريبة، السهم الأخضر يشير الى انبيبة بولية ملتفة قريبة جدارها رقيق فقدت خلاياها الزغيبات والسهم الأبيض يشير الى وعاء دموي متسع محتقن بالدم (H&E, B×400).

تظهر الصور الضوئية للقطاعات النسيجية في كلي الأرناب التي تم معاملتها بالباراسيتامول

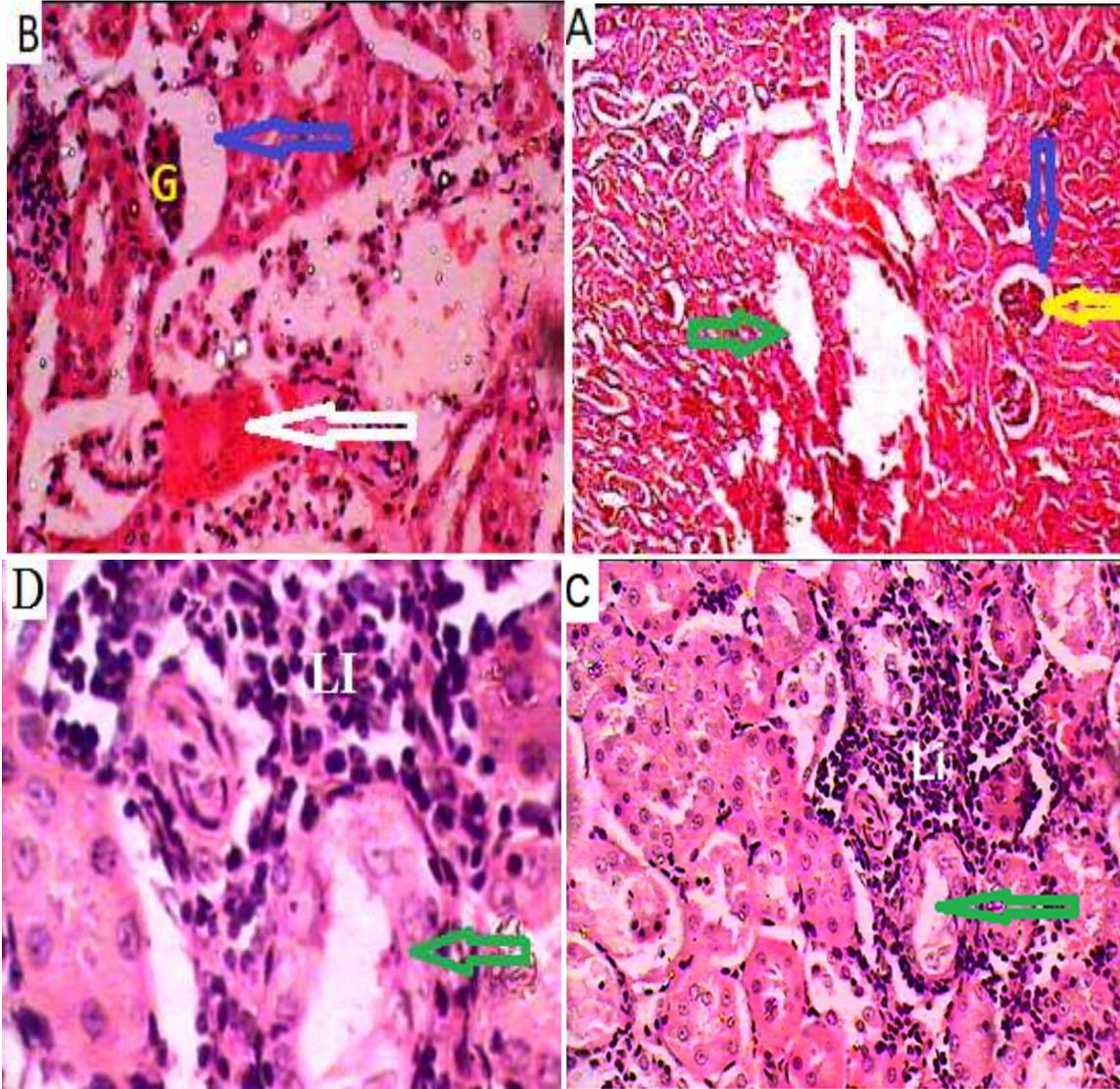
وجود اتساع في محافظ بومان وإنكماش في بعض الكبيبات الكلوية، ووجود فراغات بين النبيبات

البولية محتقنة بالدم في بعض المناطق، وأصبحت النبيبات البولية الملتفة القريبة جدرها رقيقة وتحتوي على رواسب بروتينية وحدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبات وبين النبيبات البولية (الشكل 18.3).



شكل 18.3: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرانب المعاملة بالباراسيتامول: تظهر الصور: A: كبيبة منكمشة (G)، السهم الأزرق يشير الى اتساع في محفظة بومان ووجود فراغات بين الأنبيبات البولية؛ B: كبيبة كلوية (G)، السهم الأخضر يشير الى انبيبة ملتفة قريبة رقيقة الجدار ذات تجويف واسع، الاسهم الصفراء تشير الى ترسبات بروتينية في تجويف النبيبات الكلوية وارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبة الكلوية ( LI ) ؛ C : الاسهم البيضاء تشير الى وجود فراغات وأوعية دموية محتقنة بالدم، السهم الأصفر يشير الى ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية (H&E,A;B;C×400)؛ D: ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية ( LI ) ووجود انبيبات ملتفة قريبة طبيعية (H&E,D×1000).

أخيراً نلاحظ في (الشكل 19.3) صور ضوئية لقطاعات النسيجية بمنطقة القشرة في كلى الأرناب التي تم معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً ظهور كبيبات كلوية منكمشة، محافظ بومان متسعة، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء وفراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية التي جدرها رقيقة وتجويفها متسعة.



شكل 19.3: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كلى مجموعة الأرناب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً: تظهر الصور: A: السهم الأصفر يشير الى كبيبة كلوية منكمشة، السهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة، السهم الأبيض يشير الى فراغات محتقنة بالدم و أخرى متسعة بين النبيبات البولية (السهم الأخضر) (H&E,A×100)؛ B: السهم الأبيض يشير الى فراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، كبيبة منكمشة (G) والسهم الأزرق يشير الى محفظة بومان متسعة؛ C: انبيبة بولية ملتفة قريبة ذات تجويف متسع (السهم الأخضر) وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء بين النبيبات البولية (LI) (H&E,B;C×400)؛ D: ارتشاح بخلايا الدم البيضاء(LI)، السهم الأخضر يشير الى انبيبة بولية ملتفة قريبة ذات تجويف متسع خلاياها فاقدة للزغيبات (H&E,D×1000)

## 1.4. مناقشة DISCUSSION

الكبد والكلى من الأعضاء الرئيسية التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن تناول عقار الباراسيتامول والتعرض لأبخرة الجازولين يسبب سرطان الكبد والفشل الكلوي (Hafez *et al.*, 2015 & Ogunneye *et al.*, 2014).

حيث يعتبر الكبد عضو مركزي وحيوي يقوم بتنشيط وإزالة المواد السامة والعقاقير الطبية (Soliman *et al.*, 2014)، ويعزى التسمم في الكبد بصفة أساسية إلى التغيرات الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (Flora *et al.*, 2013)، فالكبد هو العضو الأول الذي ينبغي النظر إليه عند التحري عن الآثار الضارة للملوثات البيئية والسموم، فأغلب المواد التي يتم امتصاصها بواسطة الأمعاء الدقيقة تمر عبر الدم أولاً إلى الكبد، حيث تتراكم السموم والمعادن الثقيلة، ويتم تثبيط نشاطها (Saidi *et al.*, 2013).

أجريت هذه الدراسة لمعرفة التغيرات الوظيفية والنسجية الناتجة عن التعرض لأبخرة الجازولين وتناول جرعات من عقار الباراسيتامول على وظائف وانسجة الكبد والكلى في ذكور الأرانب البالغة. حيث يمكن أن يؤدي التعرض لأبخرة الجازولين إلى التغير في نواتج عمليات الأيض في الجسم (Hu & Wells, 1994)، وبعض هذه النواتج يمكن أن يكون لها رد فعل عكسي وتتفاعل بطرق مختلفة مع عمليات الأيض في الجسم وخصوصاً في الكبد وتؤدي إلى حدوث تأثيرات سامة (Nygren *et al.*, 1994، Page & Mehlman, 1989). حيث أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث تغيرات في وظائف كبد ذكور الأرانب المعرضة لأبخرة الجازولين لمدة ساعتان وعلى مدى أربعة أسابيع متتالية، تشمل ارتفاع معنوي في نشاط إنزيم الآلانين الناقل لمجموعة الأمين (ALT)، إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين (AST) وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) بالمقارنة مع مجموعة الأرانب الضابطة، وهذه النتائج تتماشى مع عدد من الدراسات التي أجريت في السابق

(Uboh, 2005، Ayalogu & Dede, 2001) ومنها: دراسة أجريت سنة (2012) على كبد ذكور جرذان الويستار المعرضة لأبخرة الجازولين لمدة 6 ساعات يوميًا، 5 أيام في الأسبوع ولمدة 10 أسابيع، أوضحت أن التعرض لأبخرة الجازولين زاد بشكل كبير ( $P \leq 0.05$ ) من أنشطة إنزيمات الكبد (ALT، AST و ALP) في مصل دم الفئران المعرضة لاستنشاق الجازولين عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2012)، كما بينت دراسة بحثت التأثيرات السامة التي يسببها الجازولين على الكبد في ذكور جرذان الويستار البيضاء حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في أنشطة الإنزيمات الكبدية المصلية (ALT، AST و ALP) في الجرذان المعرضة للجازولين مقارنة بالضابطة (Achuba & Nwokogba, 2015)، كذلك أوضحت دراسة اجريت لمعرفة تأثير استنشاق ابخرة الجازولين على كبد ذكور الجرذان البيضاء لخمس ساعات يوميًا ولمدة واحد وعشرين (21) يومًا حدوث زيادة معنوية ( $P \leq 0.05$ ) في نشاط إنزيمات الكبد (ALT، AST و ALP) في مصل دم الفئران الاختبار المعرضة للجازولين عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة (Imo *et al.*, 2015)، كما أجرى Momoh & Oshin (2015) دراسة لتحديد السمية الكبدية الشديدة للجازولين على عوامل الإجهاد الكبدية في ذكور الجرذان البيضاء أظهرت وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في نشاط انزيمات الكبد (ALT، AST و ALP) في مصل دم جرذان مجموعة الجازولين بالمقارنة مع فئران المجموعة الضابطة.

يعزي (Beckett *et al.* (1989) السبب في زيادة مستوى نشاط الإنزيمات (ALT، AST و ALP) في مصل الدم إلى حدوث إصابة في الكبد لدى المرضى الذين يعانون من السمية الكبدية الشديدة، قد تكون هذه الانزيمات قد تسربت من خلايا الكبد التالفة بسبب حدوث نخر أو زيادة نفاذية أغشيتها (Imo *et al.*, 2015، McIntyre & Rosalki, 1992) نتيجة للخصائص الديناميكية الغير طبيعية للأغشية الخلوية بعد التعرض لأجزاء الهيدروكربون الموجودة في أبخرة

الجازولين، حيث يؤدي استقلاب الهيدروكربونات الأليفاتية والعطرية التي تعتبر مكونات رئيسية لأبخرة الجازولين إلى حدوث تغيرات في الأغشية الخلوية بسبب تكون الجذور الحرة ( Leighton *et al.*, 1985، Bondy *et al.*, 1995، Achuba & Osakwe, 2003، Uboh, 2005، Patrick-Iwuanyanwu *et al.*, 2011، Mahmood, 2012، Masoud *et al.*, 2015).

كما أظهرت الدراسة الحالية ارتفاع معنوي في تركيز البروتين الكلي، والألبومين والجلوبولين في مصل الدم في المجموعة المعرضة لأبخرة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، هذه النتائج تتماشى مع دراسات سابقة مثل دراسة (Akinosun *et al.*, 2006) التي تبحث في وظائف الكبد والوظائف المناعية لدى العاملين في مجال الجازولين، وأظهرت نتائجها حدوث زيادة غير معنوية في البروتين الكلي والألبومين في مصل دم العاملين في مرافق الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. كما بينت دراسة (Moghadam *et al.*, 2020) أن تعرض عمال محطات الوقود للجازولين قد أدى إلى ارتفاع في مستوى البروتين الكلي وانخفاض في مستوى الألبومين في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. وعلى العكس من ذلك، فقد أظهرت نتائج دراسة (Azeez *et al.*, 2013) أن تعرض الجرذان لاستنشاق أبخرة الجازولين وتناول الغذاء والماء الملوث به لمدة ثمانية أسابيع لم يؤدي إلى حدوث تغيرات معنوية في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصل الدم مقارنة بالمجموعة الضابطة. يمكن أن يكون ارتفاع مستوى الجلوبيولين الناتج عن التعرض للجازولين نتيجة لارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي (Akinosun *et al.*, 2006)، قد يعود الاختلاف في النتائج بين الدراسة الحالية والدراسات السابقة لاختلاف مدة التعرض لأبخرة الجازولين أو إلى كيفية التعرض سواء بالاستنشاق أو الملامسة أو الابتلاع.

كما بينت هذه الدراسة تغيرات في نسيج كبد ذكور الأرانب المعرضة لأبخرة الجازولين متمثلة في حدوث اتساع واحتقان في الأوردة المركزية للفصيصات الكبدية والحيبيبات الدموية، وزيادة في

عدد ونشاط خلايا كوفير، وجود دم متجلط في الوريد البابي الكبدي، وزيادة في سمك جدار الشريان الكبدي، وحدوث تليف في المنطقة البابية، وزيادة سمك جُدر القنيات الصفراوية، ووجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء في منطقة الحيز البابي. وهذه النتائج تتوافق مع نتائج سابقة منها دراسة أجريت سنة (2012) تمت فيها دراسة تأثير بخار الجازولين على الجرذان، أظهرت نتائجها تغيرات في البنية الهيكلية لأنسجة الكبد تشمل ظهور نخر كبدي مركزي، وزيادة في نشاط خلايا كوبفر، وارتشاح بالخلايا الليمفاوية مقارنةً بمجموعة التحكم، وهذا يشير إلى أن السلامة الخلوية لأنسجة الكبد قد تغيرت بسبب مكونات بخار الجازولين وبالتالي اختلال وظائفها الخلوية (Uboh *et al.*, 2012)، وفي دراسة تناولت تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لأبخرة الكيروسين والديزل والجازولين على أنسجة ووظائف الكبد، أظهرت حدوث تغيرات في وظائف الكبد وكذلك التركيب النسيجي له بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Imo *et al.*, 2015). كما بينت دراسة أخرى أجريت لتحديد السمية الكبدية الشديدة على عوامل الإجهاد التأكسدي في ذكور الجرذان البيضاء تم إعطاؤها 0.5 مل من الجازولين لكل كجم من وزن الجسم، حدوث أضرار نسيجية مرضية شديدة في الكبد، وتغيرات دهنية، ونخر في خلايا الكبد وارتشاح شديد بخلايا الدم البيضاء في المجموعة المعاملة بالجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Momoh & Oshin, 2015).

إن التعرض المتكرر لأبخرة الجازولين يؤثر على التركيب النسيجي لخلايا الكبد، ومن المحتمل أن يكون الضرر التأكسدي التراكمي هو أحد الآليات الأساسية المسؤولة عن التأثيرات السمية لأبخرة الجازولين، وينتج الإجهاد التأكسدي من وجود أنواع الأكسجين التفاعلية التي تزيد عن قدرة مضادات الأكسدة (Uboh, 2005)، وأن أنواع الأكسجين التفاعلية يمكن أن تلحق الضرر بالدهون والبروتينات والأحماض النووية، وبالتالي تغيير في بنية ووظائف الخلايا والأنسجة والأعضاء والأجهزة على التوالي (Momoh & Oshin, 2015)، حيث وجد أن استقلاب الهيدروكربونات الأليفاتية والعطرية،

والمكونات الرئيسية للمنتجات البترولية (مثل الجازولين والكيروسين والديزل) تزيد بشكل كبير من إنتاج أنواع الجذور الحرة في الأنسجة المختلفة (Bondy *et al.*, 1995، Masoud *et al.*, 2015، Asefaw *et al.*, 2020).

كما بينت الدراسة الحالية أن تجريع ذكور الأرانب البالغة بالباراسيتامول بجرعة 400 ملجم/كجم من وزن الجسم ولمدة أربعة أسابيع متتالية قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية في نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين (ALT)، إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين (AST) وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) بالمقارنة مع مجموعة الأرانب الضابطة. هذه النتائج تتفق مع نتائج العديد من الدراسات أجريت في السابق (Ravindran *et al.*, 2013، Zubairi *et al.*, 2014، Omoruyi *et al.*, 2015، Diab *et al.*, 2020). حيث أظهرت دراسة أجريت على الفئران التي أعطيت الباراسيتامول عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم لمدة 7 أيام، حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.01$ ) في نشاط إنزيمات (ALT، AST، ALP) في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ravindran *et al.*, 2013)، كما بينت دراسة (Zubairi *et al.*, 2014) إنه عند معاملة الأرانب باراسيتامول بجرعة 1جم/كجم من وزن الجسم يومياً لمدة تسعة أيام متتالية، قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.03$ ) في نشاط إنزيم (AST) وارتفاع كبير ( $P < 0.01$ ) في نشاط إنزيمي ALT وALP. وأوضحت دراسة (Kadhem, 2019) أن إعطاء الأرانب للباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/كجم من وزن الجسم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية في نشاط إنزيمي ALT وAST في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. وفي دراسة أخرى أدى إعطاء جرذان الويستر لجرعة واحدة من الباراسيتامول (1000 ملجم/كجم) إلى حدوث زيادة معنوية في نشاط إنزيمي ALT وAST في مصل الدم بالمقارنة بالمجموعة الضابطة (Ali *et al.*, 2019). وكذلك أظهرت دراسة (Diab *et al.*, 2020) أن تجريع ذكور الفئران

بالباراسيتامول بجرعة 500 ملجم/ كجم يوميا لمدة 4 أيام، قد أدى إلى زيادة معنوية في نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة.

على الرغم من أن كلا من الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين موزعة على نطاق واسع في أنسجة أخرى من الجسم، فإن أنشطة إنزيم ALT خارج الكبد منخفضة وبالتالي يعتبر هذا الإنزيم أكثر تحديداً لتلف خلايا الكبد، وقد ترجع الزيادة في نشاط هذه الإنزيمات (ALT، AST، ALP) إلى حدوث خلل في أغشية الخلايا الكبدية نتيجة التعرض للباراسيتامول مما أدى إلى خروج الإنزيمات الكبدية من سيتوبلازم الخلايا إلى الدورة الدموية (Hinson *et al.*, 2010، Ravindran *et al.*, 2013، Diab *et al.*, 2020).

كما أظهرت هذه الدراسة انخفاضا معنوياً في تركيز البروتين الكلي وتركيز الألبومين في مصل دم الأرانب المعالجة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وهذه النتائج تتماشى مع نتائج دراسة (Mossa *et al.*, 2012) التي أظهرت وجود انخفاض في مستويات البروتين الكلي والألبومين في مصل دم ذكور الجرذان المعالجة بالباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 66.66 ملجم/ كجم/ يوم لمدة 28 يوماً، وسجل (Hamza & Al-Harbi, 2015) انخفاض في مستويات البروتين الكلي في مصل ذكور الفئران المعالجة بالباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 2 جم/ كجم/ يوم لمدة 30 يوماً. وكذلك بينت دراسة (Omoruyi, *et al.*, 2015) أن تجريب جرذان الويستار بجرعة 800 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث انخفاضاً معنوياً في تركيز البروتين الكلي في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وأما في دراسة أجريت سنة (2019) أعطيت فيها الأرانب الباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً أظهرت حدوث انخفاضاً معنوياً ( $p \leq 0.05$ ) في تركيز البروتين الكلي

والألبومين في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Kadhem, 2019)، وفي دراسة أخرى (Ali *et al.*, 2019) بينت أن إعطاء جرذان الويستار لجرعة واحدة من الباراسيتامول 1000 ملجم/ كجم من وزن الجسم قد أدى إلى حدوث انخفاض غير معنوي في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصل الدم بالمقارنة بالمجموعة الضابطة، وقد يرجع هذا التباين في النتائج إلى اختلاف الجرعات وفترات التعرض للعقار. يعد الكبد المصدر الرئيسي لمعظم بروتينات المصل، حيث تكون الخلايا الكبدية البارانشيمية (parenchymal cells) مسؤولة عن تخليق الألبومين والفيبرينوجين وعوامل التخثر الأخرى ومعظم الجلوبيولينات (Thapa & Walia, 2007)، ويمثل الألبومين 60% من إجمالي بروتين المصل، يمكن أن يكون الانخفاض الملحوظ في الألبومين بعد علاج الحيوانات بالباراسيتامول نتيجة لانخفاض عدد الخلايا المسؤولة عن تخليقه في الكبد بسبب النخر والذي ينعكس بالتالي على مستوى البروتين الكلي في المصل، وهذا ما يفسر انخفاضه (Hamza & Al-Harbi, 2015، Goldwasser & Feldman, 1997)

وأظهرت أيضاً نتائج الدراسة الحالية أن تجريع ذكور الأرانب بالباراسيتامول قد أدى إلى حدوث تغيرات نسيجية في كبد ذكور الأرانب تشمل اتساع واحتقان الأوردة المركزية والجيبينات الدموية بالدم، وجود نخر في الخلايا الكبدية، ظهور خلايا كوبفر في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود تليف وزيادة في سمك جدار الأوعية الدموية واتساع واحتقان الأوردة البابية الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنيات الصفراوية، وقد اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج العديد من الدراسات السابقة (Dash *et al.*, 2007، Wilhelm *et al.*, 2009، Yousef *et al.*, 2010، Galal *et al.*, 2012، Hassanin *et al.*, 2013، Soliman *et al.*, 2014، El-Maddawy & El-Sayed, 2018، Salem *et al.*, 2018) ومنها دراسة أجريت عام (2014) أظهرت أن معاملة الأرانب بجرعة باراسيتامول (1جم/ كجم من

وزن الجسم/يوم) لمدة تسعة أيام متتالية قد أدى إلى حدوث تغيرات نسيجية مرضية ناتجة عن السمية الكبدية في جميع الأرناب المعاملة بالباراسيتامول متمثلة في تنخر الخلايا الكبدية، توسع جيبي مع احتقان بالكريات الدم الحمراء، التهاب واضح يتمثل في ارتشاح بالخلايا الليمفاوية وتسلل الخلايا الالتهابية إلى المنطقة البابية (Zubairi *et al.*, 2014). وكذلك دراسة شبش وآخرون (2019) التي أجريت على الجرذان البيضاء التي أعطيت الباراسيتامول عن طريق الفم بتركيز 400 ملجم/كجم يومياً لمدة أسبوعين، والتي أظهرت وجود نخر في خلايا الكبد، واحتقان واتساع في الأوعية الدموية ووجود ارتشاح بالخلايا الليمفاوية (Lymphocytic Infiltration) حول الأوردة المركزية نتيجة التسمم بالجرعات العالية من الباراسيتامول، وفي دراسة (Ali *et al.*, 2019) أظهر الفحص التشريحي المرضي لأنسجة كبد جرذان الويستار المعالجة بجرعة واحدة من الباراسيتامول تبلغ (1000 مجم/كجم من وزن الجسم) وجود احتقان في الوريد المركزي مع نزيف ونخر خلوي بدرجات متفاوتة ووجود أشكال مختلفة من التغيرات في النواة، وأيضاً دراسة (Kadhem, 2019) التي بينت أن إعطاء الأرناب للباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/كجم من وزن الجسم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث تغيرات في أنسجة الكبد شملت تمهداً واحتقاناً في الوريد المركزي، التحلل المفرط للخلايا الكبدية، نزيف وبؤر نخرية، تجمع الخلايا الالتهابية، تليف خفيف في المنطقة البابية وتضخم في القنبيات الصفراوية. تحدث السمية الكبدية للباراسيتامول من خلال تسلسل ميكانيكي معقد يشمل هذه الأحداث: (1) استقلاب CYP إلى المستقلب التفاعلي NAPQI الذي يستنفذ الجلوتاثيون عن طريق تفاعل الاقتران ويرتبط تساهمياً بالبروتينات (2) فقدان الجلوتاثيون يؤدي إلى زيادة استجابة الإجهاد التأكسدي (3) زيادة الإجهاد التأكسدي يؤدي إلى فقدان إمكانات غشاء الميتوكوندريا، وفقدان قدرة الميتوكوندريا على تخليق ATP (4) فقدان ATP الذي يسبب النخر (Hinson *et al.*, 2010).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة معنوية ( $P<0.01$ ) في نشاط الإنزيمات (ALT، AST، ALP) في مصل دم الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وتتفق هذه النتائج مع دراسة أجريت لبحث تأثير التعرض المشترك لفلوريد الصوديوم (NaF) والكلوربيريفوس (Chlorpyrifos, CPF) على كبد جرذان الويستار البالغة، التي تلقت عن طريق ماء الشرب NaF بتركيز 10 جزء في المليون (10 مجم/لتر) والكلوربيريفوس (10 مجم/كجم) عن طريق الفم لمدة 28 يوم. أظهرت نتائجها زيادة معنوية في نشاط إنزيمات ALT، AST، وALP في بلازما الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وكذلك زادت بالمقارنة مع مجموعات التي تلقت (NaF)، (CPF) على حدة (Raina *et al.*, 2015)، ودراسة (Lu *et al.*, 2010) التي بينت أن إعطاء ذكور الجرذان لخليط من (Polychlorinated biphenyl, PCBS) و (Tetrachlorodibenzo-p-dioxin -2,3,7,8) (TCDD) بجرعة 10 ملجم/كجم، و10 ميكروجرام/كجم لمدة ستة أيام قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P<0.01$ ) في نشاط إنزيمي AST وALP في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي (PCBS) و (TCDD)، وكذلك دراسة (Kumar *et al.*, 2018) التي أظهرت حدوث ارتفاع معنوي ( $p<0.05$ ) في نشاط إنزيمي AST وALP في مصل دم الجرذان التي جرعت عن طريق الفم بخليط من (Dichlorvos, DDVP) و (Monocrotophos, MCP) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي (DDVP) و (MCP)، وقد ترجع الزيادة في نشاط الإنزيمات في الدراسة الحالية إلى زيادة شدة التأثير السمي الناتج عن التعرض لكلا من الجازولين والباراسيتامول معاً على الخلايا الكبدية وأغشيتها.

وكذلك بينت نتائج الدراسة الحالية أن مستويات البروتين الكلي والألبومين والجلوبيولين زادت معنوياً ( $P<0.01$ ) في مصل دم مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة

الضابطة ومجموعي الجازولين والباراسيتامول، وهذه النتائج تتماشى مع نتائج دراسة سابقة بينت أن تلقي الجرذان لمادة الأكريلاميد (ACR) بالتجريب بجرعة 20 ملجم/كجم وكلوريد الألومنيوم (AlCl<sub>3</sub>) في مياه الشرب بجرعة 50 ملجم/كجم من وزن الجسم معاً في نفس الوقت ولمدة 21 يوماً أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P<0.001$ ) في مستوى الألبومين في بلازما الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعي الأكريلاميد وكلوريد الألومنيوم (Ghorbel *et al.*, 2015)، ومع دراسة أجريت لفحص تأثير التعرض المشترك لجرعات (lipopolysaccharide, LPS) ومختلف جرعات (Aflatoxin B<sub>1</sub>, AFB<sub>1</sub>) على معايير التلف الكبدي في كبد ذكور جرذان الويستار، أظهرت حدوث زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في مستويات البروتين الكلي في مصل دم المجموعات المعاملة بجرعات (LPS) ومختلف جرعات (AFB<sub>1</sub>) معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حوث زيادة في مستوياته بالمقارنة مع مجموعة (LPS) ومختلف جرعات (AFB<sub>1</sub>) على حدة (Koohi *et al.*, 2017)، وكذلك مع دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي أوضحت أن حقن الجرذان بكلا من نترت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم أدى إلى حدوث زيادة معنوية ( $P< 0. 01$ ) في مستوى الألبومين في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما زاد بالمقارنة مع مجموعتي نترت الصوديوم والنيكوتين. وعلى عكس ذلك، فقد انخفض البروتين الكلي والجلوبولين في مجموعة نترت الصوديوم والنيكوتين معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعي نترت الصوديوم والنيكوتين. كذلك أوضحت الدراسة الحالية عند معاملة ذكور الأرانب بالجازولين والباراسيتامول معاً أدى إلى تغيرات في انسجة الكبد تشمل اتساع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم، ظهور جيبيينات دموية متسعة ومحتقنة بالدم، ظهور خلايا كوفير في حالة نشطه، وجود ارتشاح بخلايا دم بيضاء وكذلك حدوث تنخر كبدي، وهذا يتفق مع نتائج دراسة أجريت في السابق أظهرت حدوث تغيرات نسيجية مثل النخر وتسلل كريات البيضاء في كبد الجرذان التي عولجت بخليط من

كلوريد الألومنيوم وأكريلاميد بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ghorbel *et al.*, 2015)، كما أوضحت دراسة أجريت على السمية الكبدية الناتجة عن التعرض المشترك للكاديوم والفلوريد في جردان الويستار حدوث توسع في الجيوب الكبدية وتكاثر في عدد خلايا كوبفر بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Arab-Nozari *et al.*, 2020)، من المحتمل أن يكون النخر في الخلايا الكبدية ناتجاً عن ارتباط السموم الكبدية بأغشية الخلايا أو التفاعل مع بعض المكونات المحددة للمسارات الأيضية التي تؤدي إلى تغيير هيكلها ووظيفتها (Craciun & Rusu, 1980).

تحافظ الكلى على المحيط الخارجي للخلايا عبر مشاركتها في طرح النواتج الأيضية مثل البولينيا والكرياتينين وحمض البوليك وتنظيم توازن الماء والأيونات (Uboh *et al.*, 2009)، ويمكن تقييم الخلل في وظائف الكلى من خلال مستويات بعض الأيونات مثل ( $Cl^-$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$ ) ونواتج عمليات الأيض مثل الكرياتينين واليوريا في مصل الدم (Crook, Nwankwo *et al.*, 2006)، اليوريا هي المنتج النهائي الرئيسي لتكسير البروتين، وحمض البوليك هو المنتج الرئيسي نيوكليوتيدات البيورينات (Purine nucleotides)، يتم إنتاج الكرياتينين داخلياً وإطلاقه في سوائل الجسم حيث يتم قياس تركيزه كمؤشر على الترشيح الكبيبي (Ravindran *et al.*, 2013).

بينت هذه الدراسة إن تعرض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين لمدة ساعتين يومياً ولمدة 4 أسابيع، أدى إلى حدوث تغيرات في وظائف كلى ذكور الارانب، حيث أظهرت زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في مستويات اليوريا، الكرياتينين و حمض البوليك في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وهذه النتائج تتفق مع نتائج سابقة منها: (Uboh *et al.*, 2008، Momoh & Oshin, 2015، Asefaw *et al.*, 2020) وفي دراسة أجريت سنة (2009) أظهرت نتائجها أن التعرض جردان الويستار لأبخرة الجازولين أدى إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في كرياتينين واليوريا وحمض البوليك في مصل دم مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2009). كما

أجريت دراسة لتقييم تأثير السمية الكلوية لأبخرة الجازولين على العاملين في محطات تزويد السيارات بالجازولين، وقد أظهرت نتائجها حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ogunneye *et al.*, 2014). وفي دراسة بحثت في التأثيرات الكيميائية والتحسينية للعسل الطبيعي على السمية الكلوية للجازولين في جردان الويستر البيضاء، أظهرت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات المصل من اليوريا والكرياتينين بالمقارنة مع الفئران المجموعة الضابطة (Achubal & Nwokogba 2015). وفي دراسة أجريت 2015 لفحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الجازولين على وظائف الكلى، بينت حدوث زيادة في مستويات الكرياتينين واليوريا مصل الدم معنويا ( $P < 0.05$ ) في المجموعة المعاملة بالجازولين بالمقارنة بمجموعة التحكم (Uhegbu *et al.*, 2015)، كما بينت دراسة (Tochukwu *et al.*, 2020) تأثير الجازولين على المؤشرات الحيوية للكلية في ذكور جردان الويستر حيث أظهرت نتائجها حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في مستويات اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم هذه الجرذان بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما أشارت إلى أن التعرض المتكرر للجازولين قد يؤدي إلى تسمم كبدي وكلوي. ويشير الارتفاع في مستوى هذه المستقلبات في المصل إلى عدم قدرة الكلى على إفراز هذه المنتجات، نتيجة الانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي (GFR)، حيث أن الهيدروكربونات المهلجنة تآذي الطبقة المبطننة للأنيبيبات الملتقة القريبة، مما يؤدي إلى وجود فجوات في البطانة الظهارية، بالتالي حدوث تسرب خلفي للفلتر وتناقص الترشيح الكبيبي (Momoh & Oshin 2015، Counts *et al.*, 1995).

كما أظهرت الدراسة الحالية زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الارانب المعاملة بالجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وهذه النتائج تتفق مع نتائج سابقة منها: دراسة أجريت لتقييم التأثيرات السمية للأبخرة الجازولين على كلية العاملين

بمحطات تعبئة الجازولين كشفت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في تراكيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم مقارنة مع مجموعة التحكم (Ogunneye *et al.*, 2014)، وفي دراسة تم فيها فحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الجازولين على وظائف الكلى، لوحظ زيادة في تراكيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في الفئران المعرضة للجازولين مقارنة مع السيطرة (Uhegbu *et al.*, 2015)، وفي دراسة أخرى تهدف إلى تقييم تأثير تعرض للجازولين على تركيز بعض إلكتروليات في مصل دم 29 من العاملين في محطات الجازولين، أظهرت نتائجها أن مستويات أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلور في مصل الدم أعلى بشكل ملحوظ في العاملين بالمقارنة مع الضابطة (Ahmad, 2019)، ولا تتفق الدراسة الحالية مع دراسات أجريت سنة (2009، 2010) أظهرت نتائجها أن التعرض لأبخرة الجازولين أدى إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في تركيز البوتاسيوم وانخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستويات الصوديوم في مجموعة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Uboh *et al.*, 2009، Uboh *et al.*, 2010).

يعتبر توازن أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد في الدم مؤشراً على مدى جودة عمل القلب والكلى، التركيز غير الطبيعي لبعض الإلكتروليتات في البلازما أو المصل هو مؤشر على ضعف وظائف الكلى، يمكن أن تكون المكونات الممتصة لهذه الأبخرة و/ أو مستقبلاتها ربما تفاعلت مع أنسجة الكلى وأدت إلى إضعاف وظائف الكلى، قد تكون التركيزات العالية جداً من البوتاسيوم نتيجة لأمراض الكلى أو المواد التي يمكن أن تقلل من إفراز البوتاسيوم من الجسم. عادة ما يرتبط فرط بوتاسيوم الدم بالفشل الكلوي أو قصور الغدة الكظرية أو صدمة الجفاف، وتعد الزيادة في تراكيز البوتاسيوم في المصل في الحيوانات المعرضة للمنتجات البترولية عند مقارنتها مع مجموعة التحكم مؤشراً على احتمال تأثر أغشية الخلايا المبطنة للنبيبات البولية بالتعرض للمواد الكيميائية (Uhegbu *et al.*, 2015).

كما بينت الدراسة الحالية وجود تغيرات مرضية في نسيج كلى ذكور الأرانب المعاملة بالجازولين مقارنة مع المجموعة الضابطة، حيث أظهرت وجود أوعية دموية ومناطق متسعة وأوعية دموية محتقنة بالدم بين النبيبات البولية، كبيبات منكمشة، اتساع في حيز محفظة بومان، وجود رواسب بروتينية، النبيبات بولية بعضها متحلل وبعضها ذات جدر رقيقة وارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وهذه التغيرات تتماشى مع نتائج دراسات أجريت في السابق منها: دراسة (Obidoa *et al.*, 2003) التي تم فيها تعريض 10 ذكور جرذان الويستار للجازولين لمدة سبعة أيام لمعرفة تأثير ذلك على الكلى، لوحظ حدوث احتقان في الأوعية الدموية، والتتكس الشديد ونخر في الخلايا الطلائية المبطنة للنبيبات البولية. كما بينت دراسة أخرى تم من خلالها فحص تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لاستنشاق الكيروسين والديزل والجازولين على وظائف الكلى، أظهر التحليل النسيجي لقسم الكلى للفئران في مجموعة الجازولين حدوث تغيرات في معايير وظائف الكلى وتشويه في البنية النسيجية الطبيعية لأنسجة الكلى، شملت نخرًا وتشوه في الكبيبات ومحافظ بومان عند مقارنتها مع السيطرة، هذا يعني أن التعرض لاستنشاق الجازولين يمكن أن يسبب تلف الكلى (Uhegbu *et al.*, 2015)، كما أجريت دراسة لتقييم الضرر المحتمل على الفئران البيضاء بسبب تعرضها لأبخرة عادم مولدات الجازولين لمدة 30 يومًا، أشارت نتائج الفحص النسيجي لقطاعات الكلى حدوث تحلل في النبيبات البولية ونخر حاد في القشرة الكلوية (Obanya *et al.*, 2018).

تحدث التغييرات على المستوى الجزيئي لنسيج الكلى حتى قبل أن تبدأ المواد النيتروجينية مثل الكرياتينين واليوريا في التراكم في الدم، حيث تحتوي النبيبات القريبة على عدد كبير من الميتوكوندريا وهي ضرورية لعملية إعادة امتصاص الماء والمواد المذابة التي تتطلب الطاقة، الميتوكوندريا هي أكبر منتجي الجذور الحرة والتي بدورها تزيد من قابلية الكلى للتلف الناتج عن الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة والمواد المؤكسدة التي يتم إنتاجها أثناء إصابة الكلى الحادة أو

المزمنة تلعب دورًا في التسبب في حدوث المضاعفات اللاحقة (Gyurászová *et al.*, 2020) حيث قد تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية إلى تدهور الغشاء القاعدي الكبيبي وتغيير وظائف الخلايا الكبيبية والأنبوبية (Baud & Ardaillou, 1986).

كما بينت هذه الدراسة إن تجريع ذكور الارانب الباراسيتامول بجرعة (400 ملجم/كجم من وزن الجسم) ولمدة 4 أسابيع، أدت إلى حدوث تغيرات في وظائف و انسجة كلية ذكور الارانب، حيث أظهرت زيادة معنوية ( $P<0.01$ ) في تراكيز اليوريا، الكرياتينين وحمض البوليك في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، و هذا يتفق مع عدة دراسات (Canayakin *et al.*, 2016، Karthivashan *et al.*, 2016، Iqbal *et al.*, 2018) أجريت في السابق منها: دراسة أجريت تم فيها إعطاء الباراسيتامول عن طريق الفم بجرعة 750 ملجم/كجم من وزن الجسم لمرة واحدة، وقد تسبب الباراسيتامول في زيادة كبيرة في مستويات اليوريا والكرياتينين في بلازما الدم (Palani *et al.*, 2010)، كما بينت دراسة أجريت على ذكور جرذان الويستار، التي جرعت بالباراسيتامول (400 ملجم/كجم من وزن الجسم) لمدة سبعة أيام، أظهرت نتائجها زيادة كبيرة في مستويات اليوريا وحمض البوليك والكرياتينين في مصل الدم (Ravindran *et al.*, 2013)، وفي دراسة أجريت على جرذان بيضاء تم إعطائهم الباراسيتامول بجرعات 175 مجم و550 ملجم/كجم من وزن الجسم داخل الصفاق لمدة 14 يومًا على التوالي، أظهرت حدوث ارتفاع في مستويات اليوريا والكرياتينين بشكل ملحوظ ( $P<0.05$ ) في المجموعة الثالثة مقارنة بالمجموعتين الأولى والثانية (Roy *et al.*, 2015). وفي دراسة (Kadhem 2019) تم إعطاء الأرانب الباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/كجم من وزن الجسم لمدة 14 يومًا، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها زيادة معنوية ( $P \leq 0.05$ ) في مستويات الكرياتينين واليوريا في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. وكذلك قد أدى إعطاء الجرذان البيضاء الباراسيتامول بجرعة (750 ملجم/كجم) لمدة 10 أيام إلى

ارتفاع في مستويات اليوريا والكرياتينين معنويا ( $P < 0.001$ ) في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Quyamuddin *et al.*, 2020).

المؤشرات الوظيفية للكلية مثل اليوريا وحمض البوليك والكرياتينين هي المؤشرات الرئيسية للضعف الكلوي (Ravindran *et al.*, 2013) ويعتبر الارتفاع في تركيز هذه المتغيرات في البلازما موثوقاً للتحقيق في السمية الكلوية التي يسببها الدواء في الحيوانات (Adelman *et al.* 1981، Mandal *et al.*, 2015) هذا الارتفاع يكون ناتج بشكل رئيسي عن زيادة إنتاج الجذور الحرة والأسيتالديهيد اللذين يعملان على تلف الأنسجة (Freund & Ballinger, 1988)، وتسبب في تغييرات في مستويات فوق أكسيد الهيدروجين وأنواع الأوكسجين التفاعلية ( $O_2^-$  و  $H_2O_2$ ) والتي قد تؤثر على كل من مساحة السطح ومعامل الترشيح في الكبيبات مما يؤدي إلى احتباس اليوريا والكرياتينين في الجسم (Kadhem, 2019).

كما أظهرت الدراسة الحالية زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تركيز ايونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الارانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وهذا يتماشى مع عدد من الدراسات منها على سبيل المثال: الدراسة التي أجريت على ذكور فئران تلقت جرعة 400 ملجم من الباراسيتامول/كجم من وزن الجسم، أظهرت نتائجها ارتفاعاً كبيراً في مستويات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم الفئران المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Karthivashan *et al.*, 2016)، كما بينت دراسة أجريت على جرذان التي تم إعطائها (2 جم من الباراسيتامول/كجم من وزن الجسم/ يوم) لمدة أسبوعين حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم في المجموعة المعالجة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Iqbal *et al.*, 2018). وفي دراسة أخرى أجريت على أرانب أعطيت 2

جم من الباراسيتامول/ كجم/ من وزن الجسم أظهرت زيادة ملحوظة ( $P < 0.05$ ) في تركيز أيونات البوتاسيوم والصوديوم في مصل الدم الأرناب بالمقارنة مع التحكم (Aziz *et al.*, 2019). وتعود الزيادة في تركيز الإلكتروليتات وخاصةً أيونات الصوديوم نتيجة لسلسلة من التغييرات التفاعلية التي تحفز إنتاج الألدوستيرون الذي يؤدي إلى زيادة امتصاص الصوديوم من الأنابيب، ويقلل من إنتاج الهرمون المضاد لإدرار البول (Antidiuretic Hormone ADH)، كما يحدث تغييراً في حساسية الأنابيب للـ ADH (Anyasor *et al.*, 2011، Nwaehujor *et al.*, 2017). ويلعب البوتاسيوم على وجه الخصوص دوراً مهماً للغاية في نقل النبضات العصبية من الخلايا العصبية إلى الخلايا المستقبلة، ويدل التغيير في مستويات البوتاسيوم في الدم إلى حدوث تأثير ضار على المضخة التي تحافظ على المستويات الفسيولوجية للبوتاسيوم في الكائنات الحية (Aziz *et al.*, 2019، Iqbal *et al.*, 2018).

كما بينت الدراسة الحالية ظهور تغيرات في نسيج كلى ذكور الأرانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، شملت حدوث انكماش في الكبيبات، واتساع في تجاويف محافظ بومان، وظهور فراغات بين النبيبات البولية التي بعضها ذات جدر رقيقة مع وجود ترسبات بروتينية في تجويفها، وحدث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء حول الكبيبة البولية ووجود أوعية دموية محتقنة بالدم، وتتماشى هذه النتائج مع نتائج دراسات أجريت في السابق منها: دراسة أجريت على ذكور الجرذان البيضاء حيث تم حقنهم بالباراسيتامول داخل الصفاق بجرعات 175 ملجم و 550 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً، وقد أظهرت النتائج حدوث خللاً شديداً في الكبيبات والأنبيبات الكلوية والذي كان أكثر وضوحاً في الجرعة العالية (Roy *et al.*, 2015)، بالإضافة إلى دراسة أخرى أجريت على جرذان الألبينو تم إعطائها جرعة من الباراسيتامول (2جم/ كجم من وزن الجسم)، أظهرت نتائجها تشوه شديد في الأنبيبات الملتفة القريبة، ظهور علامات نخر، وتكس

في الخلايا المبطنة للنيبيات البولية، بالإضافة إلى تسرب كريات الدم الحمراء بين النيبيات البولية واحتقان الأوعية الدموية في منطقة القشرة (Canayakin *et al.*, 2016)، كما في دراسة أخرى سنة (2016) أظهرت إن إعطاء الباراسيتامول لذكور الفئران بجرعة (400 ملجم/ كجم من وزن الجسم) قد أدى إلى حدوث انكماش في الكبيبات واتساع في النيبيات مع تسلل الخلايا الالتهابية بوضوح في أنسجة كلى الفئران (Karthivashan *et al.*, 2016). وفي دراسة تم فيها استخدام ذكوراً من الأرانب أعطيت الباراسيتامول بجرعة 300 مجم/كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 14 يوماً، أظهرت تغييرات تضمنت انخفاض حجم الكبيبات بشكل كبير، مع كبسولة رقيقة، وتجويف في النيبيات الكلوية، ونزيف في النسيج الخلالي، وتسلل الخلايا الالتهابية (Kadhem, 2019)، بالإضافة لدراسة عن تأثير إعطاء الباراسيتامول في الجرذان البيضاء بجرعة (750 مجم/كجم/يوم) لمدة 10 أيام، أظهر الفحص المجهرى لأنسجة كلى الجرذان المعاملة بالباراسيتامول تمدد الأنابيب البولية، وتسرب في تجويف محفظة بومان، وتلف خلايا الرجلاء (podocytes) (Quyamuddin *et al.*, 2020).

تشير بعض الدراسات إلى أن إعطاء الجرعات العالية من الباراسيتامول تؤدي إلى استنفاد إمداد الكبريتات والجلوتاثيون، وبالتالي تكوين المزيد من NAPQI عبر التمثيل الغذائي لـ CYP450، الذي يرتبط بالبروتينات الخلوية المتاحة ويبدأ أكسدة الدهون وأنواع الأكسجين التفاعلي الوسيطة وتشكيل الجذور الحرة (ROS) الأخرى، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وإلحاق الضرر بالنسيج الكلوي (Ahmad *et al.*, 2012، Isik *et al.*, 2006). علاوة على ذلك، تشير هذه السلسلة إشارات التهابية وزيادة الإصابة، مما يؤدي إلى موت الخلايا الأنوبوية/ الفشل الكلوي الحاد (Moller-Hartmann & Siegers, 1991).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أيضاً حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تراكيز اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الأرناب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حدوث زيادة معنوية في تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تراكيز اليوريا والكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بنترتيت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حدوث زيادة معنوية في تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي نترتيت الصوديوم والنيكوتين، وكذلك دراسة (Son *et al.*, 2014) التي بينت أن معاملة ذكور الجرذان بخليط من الميلامين (Mel) وحمض السيانوريك (CA) بجرعة (6.3 / 63 ملجم/ كجم من وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 50 يوماً، أدى إلى زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في تراكيز الكرياتينين وحمض البوليك في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بخليط من الميلامين وحمض السيانوريك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الميلامين وحمض السيانوريك على حدة، كما بينت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.01$ ) في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم الأرناب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك زادت تراكيزها بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وهذه النتائج تتفق مع نتائج (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت حدوث زيادة معنوية في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بنترتيت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومع مجموعتي نترتيت الصوديوم والنيكوتين، ومع دراسة (Son *et al.*, 2014) التي بينت حدوث زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في تراكيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في مصل دم ذكور الجرذان المعاملة بخليط من الميلامين وحمض السيانوريك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك زادت تراكيزها

بالمقارنة بمجموعتي الميلايين وحمض السيانونريك على حدة، كما بينت الدراسة الحالية حدوث تغيرات في أنسجة كلى تكور الجرذان المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً تشمل ظهور كبيبات كلوية منكمشة، محافظ بومان متسعة، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء وفراغات متسعة محتقنة بالدم بين النبيبات البولية التي جذرها رقيقة وتجويفها متسعة، وهذه التغيرات تتفق مع دراسة سابقة (Yousef *et al.*, 2019) أظهرت تغيرات أكثر وضوحاً في أنسجة كلى الجرذان المعاملة بمزيج من (Aluminum oxide nanoparticles, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NPs) و (zinc oxide nanoparticles, ZnONPs) عن طريق الفم لمدة 75 يوماً شملت تحلل في النبيبات الملتفة القريبة واحتقانه بالدم واتساع في محافظ بومان، وانكماش الكبيبات الكلوية وارتشاح بالخلايا الإلتهابية، وكذلك دراسة (Abushofa *et al.*, 2019) التي بينت أنه عند معاملة الجرذان بخليط من نترتيت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم أدى إلى حدوث تغيرات أكثر وضوحاً في أنسجة الكلى تشمل انحلالاً في النبيبات الكلوية واحتقانه بالدم وانكماش الكبيبات الكلوية واتساع محافظ بومان.

## 2.4. الاستنتاجات Conclusions

- أن التعرض المتكرر لأبخرة الجازولين ولفترت طويلة قد يتسبب في خلل في وظائف الكبد والكلى وحدوث تغيرات نسيجية بهما.
- إن تناول عقار الباراسيتامول بجرعات العالية أو لفترات طويلة يتسبب في حدوث تلف لكبد وكلى حيوانات التجارب.
- إن تناول الجازولين والباراسيتامول معاً قد فاقم من خطر اصابة الكبد والكلى في حيوانات التجارب.
- إن الخلل في وظائف الكلى قد ترافق مع السمية الكبدية الناتجة عن معاملة حيوانات التجارب بالجازولين والباراسيتامول أو كليهما معاً.

### 3.4. التوصيات Recommendations

- عدم التعرض لفترات طويلة لأبخرة الجازولين وخاصة للعاملين على مضخات التعبئة في محطات الوقود.
- أخذ الحيطة والحذر عند العمل في محطات الوقود لتجنب التعرض المتكرر للجازولين سواء بالبلع أو استنشاق ابخرته.
- تجنب تناول العقاقير الطبية التي قد تحتوي مركبات تشكل خطراً على الجسم عند العاملين في محطات الوقود لمنع تراكم السموم بالجسم ومضاعفة خطر الإصابة ويجب إبلاغ الطبيب المعالج بذلك.
- وضع حد لعمليات التجارة الغير مشروعة للجازولين، لأن هؤلاء الباعة يتعرضون مباشرة لمكونات الجازولين عن طريق الاستنشاق، الجلد، أو الابتلاع عن طريق الخطأ في بعض الأحيان عند استخدام الخرطوم لسحب الجازولين من خزانات وقود السيارات مما يؤدي إلى تراكم السموم في الجسم وازدياد خطر الإصابة.
- نوصي المصابين بأمراض الكبد، بعدم تناول عقار الباراسيتامول دون استشارة الطبيب المعالج.
- عدم تجاوز الجرعات المحددة من الباراسيتامول المشار إليها في نشرات الأدوية.
- في حالة تناول دواء آخر، يجب التأكد من عدم احتوائه على الباراسيتامول حتى لا يتم تجاوز الحد المسموح به للجرعة اليومية.
- عند استخدام عقار الباراسيتامول يجب أن يكون العلاج به لأقصر فترة زمنية ممكنة ومن الضروري ترك فاصل زمني بين جرعات الدواء حتى لا يحدث تراكم للسموم.

## المراجع References

- الصلابي، بسمة، أبوبريدة، أحمد و قصيبات، مروان. الباراسيتامول وتسمم الكبد بالجرعات الزائدة منه، الندوة الثانية حول نظريات وتطبيقات العلوم الأساسية والحيوية، جامعة مصراتة ص: 20-30 (2015).
- شيش، الهمالي حسين، الماطوني، وفاء فرج، الزيداني، أمينة خليل، بن صالح، فاطمة الحسين، الجدي، نسرين محمد وحنيش، فتحية علي. التأثير العلاجي لفيتامين ج على كبد ذكور الجرذان المعاملة بالباراسيتامول. المؤتمر السنوي الثالث حول نظريات وتطبيقات العلوم الأساسية والحيوية ص: 352-359 (2019).
- Abubakar M. B. (2020). The effects of honey administration on petrol-induced oxidative stress and hepatotoxicity in sprague-dawley male rats. *Anna. Clin. Exper. Med.*, 1(1): 16- 22.
- Abubakar MB., Abdullah WZ., Sulaiman SA., and Ang BS. (2015). The effects of exposure to petrol vapours on growth, haematological parameters and oxidative markers in sprague-dawley male rats. *Malays J. Med. Sci.*, 22(1): 23-31.
- Abushofa F., Azab A., and Alkadrawy S. (2019). Hepatic patho- physiological changes induced by nicotine and/or sodium nitrite injection in male Albino rats. *East Afric. Schol. J. Med. Sci.*, 2(4): 184-196.
- Achuba I., and Nwokogba C. (2015). Effects of honey supplementation on hydrocarbon-induced kidney and liver damage in Wistar albino rats. *Biokemistri*, 27(1): 50- 55.
- Achuba F.I., and Osakwe S. A. (2003). Petroleum-induced free radical toxicity in African catfish (*Clarias gariepinus*). *Fish Physiol. Bioch.*, 29(2): 97– 103.
- Adami G., Larese F., Venier M., Barbieri P., LoCoco F., and Reisenhofer E. (2006). Penetration of benzene, toluene, and xylenes contained in gasoline's through human abdominal skin in vitro. *Toxicol. Vitro.*, 20(8): 1321–1330.
- Adelman R. D., Spangler W. L., Beasom F., Ishizaki G., and Conzelman G. M. (1981). Frusemide enhancement of netilmicin nephrotoxicity in dogs. *J. antim. Chemo.*, 7(4): 431-440.
- Ahmad D. A. (2019). Estimation of serum electrolyte concentration among fuel pump/petrol station workers in Kirkuk city. *Inter. J. Res. Pharm. Sci.*, 10(4): 2602-2606.
- 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.
- Ahmed J. H. (2014). A significant hepatotoxicity associated with para- cetamol overdose in the absence of kidney injury in rabbits. *Inter. J. Bas. Clin. Pharm.*, 3(6): 1043.

- Akinosun M., Arinola G., and Salimonu S. (2006). Immunoglobulin classes and liver function tests in Nigerian petrol attendants. *Ind. J. Occup. Envir. Med.*, 10(2): 58-61
- Ali A., Abdalla M., and Abdalla O. (2019). Protective effects of vitamin A on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Inter. J. Acad. App. Res.*, 3(3): 19- 24.
- Alisi C., Ojiako O., Osuagwu C., and Onyeze G. (2011). Response pattern of antioxidants to lipid peroxide concentration in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity is tightly logistic in rabbits. *Euro. J. med. Plan.*, 1(4): 118- 129.
- Al-Naimi M. S., Rasheed H. A., Hussien N. R., Al-Kuraishy H. M., and Al-Gareeb A. I. (2019). Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 10(3): 95-99.
- Al-Olayan E., El-Khadragy M., Aref A., Othman M., Kassab R., and Abdel Moneim A. (2014). The potential protective effect of *Physalis peruviana* L. against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats is mediated by suppression of oxidative stress and down regulation of MMP-9 expression. *Oxid. Med. Cell Longev.*, Vol. 2014.
- Alsheika T. (2018). Effect of captopril on paracetamol induced nephrotoxicity in rats: Histological study. *Al Jinan*, 10(1): 449-67.
- Ameer B., and Greenblatt D. (1977). Acetaminophen. *An. intem. Med.*, 87(2): 202- 220.
- American Medical Association (1986). *AMA drug evaluations*, 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia, W.B. Saunders, PP: 73-74
- Anderson D., Yu T., and Schmezer P. (1995). An investigation of DNA-damaging ability of benzene and its metabolites in human lymphocytes using the comet assay. *Envi. Mol. Muta.*, 26(4): 305–314.
- Anyasor G., Olorunsogo O., and Olubode O. (2011). Evaluation of selected biochemical parameters in renal and hepatic functions following oral administration of artesunate to albino Rabbits. *Resear.*, 3(7): 30-34.
- Arab-Nozari M., Ahangar N., Mohammadi E., Lorigooini Z., Shokrzadeh M., Amiri T., and Shaki F. (2020). Ginkgo biloba attenuated hepatotoxicity induced by combined exposure to cadmium and fluoride via modulating the redox imbalance, Bax/Bcl-2 and NF-kB signaling pathways in male rats. *Mol. Biol. Rep.*, 47(9): 6961-6972.
- Arnold M., Angerer J., Boogaard J., Hughes F., O'Lone B., Robison H., and Robert Schnatter A. (2013). The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Crit. Revi. Toxic.*, 43(2): 119- 153.
- Asefaw T., Wolde M., Edao A., Tsegaye A., Teklu G., Tesfay F., and Gebremariam G. (2020). Assessment of liver and renal function tests among gasoline exposed gas station workers in Mekelle city, Tigray region, Northern Ethiopia. *PloS one*, 15(10): e0239716

- Atangwho J., Ebong E., Eteng U., Eyong U., and Obi U. (2007). Effects of *Vernonia amygdalina* Del. leaf on kidney function of diabetic rats. *Int. J. Pharm.*, 3(2): 143-148.
- Awodele O., Sulayman A., and Akintonwa A. (2014). Evaluation of haematological, hepatic and renal functions of petroleum tanker drivers in Lagos, Nigeria. *Afric. Heal. Scie.*, 14(1): 178-184.
- Ayalogu O. E., Igboh N. M., and Dede E. B. (2001). Biochemical changes in the serum and liver of albino rats exposed to petroleum samples (gasoline, kerosene, and crude petroleum). *J. App. Sci. Envir. Manag.*, 5(1): 97-100
- Azeez O. M., Akhigbe R. E., and Anigbogu C. N. (2013). Oxidative status in rat kidney exposed to petroleum hydrocarbons. *J. Nat. Sci. Boi. Med.*, 4(1): 149 - 154
- Aziz R., Munir K., Bashir A., Habib B., Mubeen A., Rana N., .... and Chaudhry F. (2019). Effects of date extract on paracetamol induce nephrotoxicity in rabbits. *Pak. J. Med. Heal. Sci.*, 13(2): 510-511
- Barnett L. M., and Cummings B. S. (2018). Nephrotoxicity and renal pathophysiology: a contemporary perspective. *Toxicol. Sci.*, 164(2): 379-390.
- Bartels H., Böhmer M., and Heierli C. (1972). Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clinic. Chim. Acta.*, 37: 193-197.
- Baud L., and Ardaillou R. (1986). Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Ame. J. Phys. Phys.*, 251(5): F765-F776.
- Bayraktar NM., Karagozler AA., Bayraktar M., Titretir S., and Gozukara EM. (2006). Investigation of the blood biochemical status of gas station workers. *Toxicol. Envir. Chem.*, 88(4): 587– 594,
- Beckett GJ., Foster GR., Hussey AD., Oliveira DBG., Donovan JW., Prescott LF., and Proudfoot AT. (1989). Plasma glutathione s-transferase and F-protein are more sensitive than alanine aminotransferase as markers of paracetamol (acetaminophen)-induced liver damage. *Clin. Chem.*, 35(11): 2186-2189
- Bergmeyer H. U., and Hørder M. (1980). International federation of clinical chemistry. Scientific committee. Expert panel on enzymes. IFCC document stage 2, draft 1; 1979-11-19 with a view to an IFCC recommendation. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine amino- transferase. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 18(8): 521-34.
- Bernal W., Hyyrylainen A., Gera A., Audimoolam V. K., McPhail M. J., Auzinger G., Rela M., Heaton N., O'Grady J. G., Wendon J., and Williams, R. (2013). Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J. Hep.*, 59(1): 74- 80.
- Bertha A., Olmedo-Buenrostro, Ortega-Ortiz, José. G., Guzman-Esquivel J., Delgado-Enciso., ... and Delgado-Enciso I. (2017). Workplace gasoline exposure increases the

- risk for early renal dysfunction: A case-control study in Mexico. *Biom. Res.*, 28 (22): 9859-9863
- Bessems JG., and Vermeulen NP. (2001). Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit. Rev. Toxicol.*, 31(1): 55-138
- Bin-Mefrij M., and Alwakeel S. (2017). The effect of fuel inhalation on the kidney and liver function and blood indices in gasoline station workers. *Advan. Nat. Appl. Sci.*, 11(1): 45-50.
- Blantz R.C. (1996). Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *Am. J. Kid. Dis.*, 28(1 Suppl 1): S3-S6.
- Bondy S.C., Lam H.R., Ostergard G., Guo S.X., and Ladefoged O. (1995). Changes in markers of oxidative stress in brain, liver, kidney of young to aged rats following exposure to macromatic white spirit. *Arch. Toxicol.*, 69(6): 410-414.
- Bonsome B., and Ligha A.E. (2012). Effect of zinc on the kidney of gasoline poisoned rats . *J. Phys. Pharm. Adv.*, 2(4): 176-183.
- Bower W. A., Johns M., Margolis H. S., Williams I. T., and Bell B. P. (2007). Population-based surveillance for acute liver failure. *Am. J. Gastr.*, 102(11): 2459- 2463.
- Canayakin D., Bayir Y., Kilic Baygutalp N., Sezen Karaoglan E., Atmaca H. T., Ozgeris F. K., Keles M., and Halici Z. (2016). Paracetamol-induced nephron- toxicity and oxidative stress in rats: the protective role of (*Nigella sativa*). *Pharm. Bio.*, 54(10): 2082-2091.
- Carballo M., Nigro M. L., Fraga I., and Gadano A. (1994). Ethylene oxide: cytogenetic and biochemical studies in persons occupationally exposed. *Envi. Mol. Mutag.*, 23(23): 7-12.
- Chen W., Koenings LL., Thompson SJ., Peter RM., Rettie AE., Trager WF., and Nelson SD. (1998). Oxidation of acetaminophen to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6. *Che. Res. Toxicol.*, 11(4):295–301.
- Counts R.S., Nowak G., Wyatte R.D., and Schnellman R.G. (1995). Nephrotoxicant inhibition of renal proximal tubule cell regeneration. *Am. J. Phys.*, 169F: 274-281.
- Craciun C., and Rusu M. (1980). "Ultrastructural changes in the liver of aminophenazone and nitriteintoxicated rats. *Morpho. Embryo.*, 26(2): 163-166.
- Crook MA. (2007). The kidneys. In: *Clinical chemistry and metabolic medicine*, 7<sup>th</sup> Edi. Book power Britain, pp: 36-57.
- D'Andrea MA., and Reddy GK. (2014). Hematological and hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a faring incident at the British petroleum plant in Texas City. *Envi. Heal.*, 13(12):115.

- Dahlin DC., Miwa GT., Lu AY., and Nelson SD. (1984). N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450- mediated oxidation product of acetaminophen. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81(5): 1327–1331.
- Dart R. C., Erdman A. R., Olson K. R., Christianson G., Manoguerra A. S., Chyka P. A., ... and Troutman W. G. (2006). Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin. Toxicol., 44(1): 1- 18.
- Dash D., Yeligar V., Nayak S., Ghosh T., Rajalingam D., Sengupta, P., M Aiti B., and Maity T. (2007): Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* (linn.) R.Br. on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Trop. J. Pharm. Res., 6 (3): 755-765.
- Datta S., Dhar S., Nayak S. S., and Dinda S. C. (2013). Hepatoprotective activity of *Cyperus articulatus* Linn. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. J. Che. Pharm. Res., 5(1): 314-319.
- Deng X., Luyendyk J. P., Ganey P. E., and Roth R. A. (2009). Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models. Pharm. Revi., 61(3): 262-282.
- Dere E., and Ari F. (2009). Effect of benzene on liver functions in rats (*Rattus norvegicus*). Envi. Moni. Assess., 154(1-4): 23-27.
- Dere E., Gyborova S., and Aydın H. (2003). The effect of benzene on serum hormones and the activity of some enzymes in different tissues of rats. Acta Veterinaria, 53(2-3): 87-101.
- Diab K.A., Fahmy M.A., Hassan E.M., Hassan Z.M., Omara E.A., and Abdel-Samie N.S. (2020). Inhibitory activity of black mulberry (*Morus nigra*) extract against testicular, liver and kidney toxicity induced by paracetamol in mice. Mole. Biom. Rep., 47(3):1733-1749.
- Dong H., Haining RL., Thummel KE., Rettie AE., and Nelson SD. (2000). Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. Drug Metab. Dispos., 28(12): 1397–1400.
- Doumas B., and Watson W. (1971). Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. Clin. Chim. Acta., 31(1): 87 - 96.
- Dundaroz M., Turkbay T., Akay C., Sarici S., Aydın A., Denli M., and Gokcay E. (2003). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in adolescents with inhalant abuse. Turk. J. Pedia., 45(1): 43-45.
- 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.

- Ekpenyong C. E., and Asuquo A. E. (2017). Recent advances in occupational and environmental health hazards of workers exposed to gasoline compounds. *Int. J. Occup. Med. Envi. Heal.*, 30(1): 1– 26
- El-Ghazaly N., Ali A., Dekinesh S., Sedky A., and Kabeil S. (2016). Hepatotoxicity of gasoline as an environmental pollutant on albino mice. *Athens. J. Sci.*, 3(1): 31- 44.
- El-Maddawy Z., and El-Sayed Y., (2018). Comparative analysis of the protective effects of curcumin and n-acetyl cysteine against paracetamol-induced hepatic, renal, and testicular toxicity in Wistar rats. *Envi. Sci. Pollut. Res.*, 25(4): 3468-3479.
- Elsayed A. S. (2015). DNA fragmentation and apoptosis caused by gasoline inhalation, and the protective role of green tea and curcumin. *Pyrex. J. Biom. Res.*, 1(6): 68-73.
- Eltom A., and Elsir Hamd H. T. (2017). Assessment of liver enzymes level among Sudanese gasoline station workers. *Sch. J. App. Med. Sci.*, 5(31): 738- 43.
- Fawcett J.K., and Scott J.E. (1960). A rapid and precise method for the determination of urea. *J. Clin. Path.*,13(2): 156 -159.
- Ferguson M. A., Vaidya V. S., and Bonventre J. V. (2008). Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicol.*, 245(3): 182-193.
- Finn W. F., and Porter G. A. (2003). Urinary biomarkers and nephron-toxicity. In *Clinical nephrotoxins*. 2<sup>nd</sup> edition Kluwer Academic Publishers; Massachusetts, pp: 621– 655.
- Firouzkouhi M., Abdollahimohammad A., Babaiepur-Diveshali M., Firouzkouhi A., and Shaikh M. (2016). Effects of gasoline on blood, kidney and liver parameters of unregulated gasoline traders. *Der Pharmacia Lettre*, 8(8): 58-61.
- Flora G., Gupta D. and Tiwari A.(2013). Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 152(1): 31-40
- Fossatti P., Prencipe L., and Berti G. (1980). Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzene-sulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system indirect enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin. Chem.*, 26(2): 227- 231.
- Freund G., and Ballinger WE. (1988). Decrease of benzodiazepine receptors in frontal cortex of alcoholics. *Alcohol.*, 5(4): 275-282.
- Galal R., Zakii H., Seif El-Nasr M., and Agha A. (2012). Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Arch. Iran. Med.*, 15(11): 674-680.
- Galley H. F. (2000). Can acute renal failure be prevented?. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.*, 45(1): 44-50
- Ghorbel I., Elwe, A., Jamoussi K., Boudawara T., Kamoun N. G., and Zeghal N. (2015). Potential protective effects of extra virgin olive oil on the hepatotoxicity induced by

- co-exposure of adult rats to acrylamide and aluminum. *Food & function*, 6(4): 1126-1135.
- Gillette JR., Nelson SD., Mulder GJ., Jollow DJ., Mitchell JR., Pohl LR., and Hinson JA. (1981). Formation of chemically reactive metabolites of phenacetin and acetaminophen. *Adv. Exp. Med. Biol.*,136(Pt B): 931–950.
- Goldwasser P., and Feldman J. (1997). Association of serum albumin and mortality risk. *J. Clin. Epidemiol.*, 50(6): 693-703.
- 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.
- Guo J., Wang D., and Huang H. (2003). Spontaneous remission of edema and regranulation of goblet cells in rat trachea after capsaicin – induced acute inflammation. *Anat. Embryol.*, 206 (4): 301– 309.
- Gyuraszova M., Gurecka R., Babickova J., and Tothova L. (2020). Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Hafez E. M., Paulis M. G., Ahmed M. A., Fathy M. N., Abdel-Lateff A., and Algendaby M. M. (2014). Protective and anti-oxidant activity of the *Euryops arabicus* against paracetamol induced hepatorenal toxicity in rats. *J. Clin. Toxicol.*, 5(1): 1-6.
- Haidara M. A., Al-Ani B., Eid R. A., Mohammed M. E., Al-Hashem F., and Dallak M. (2020). Acetaminophen induces alterations to the renal tubular ultrastructure in a rat model of acute nephrotoxicity protected by resveratrol and quercetin. *Int. J. Morphol.*, 38(3): 585-591.
- Hamza R. Z., and Al-Harbi M. S. (2015). Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and *Nigella sativa* extract supplements. *Asian Paci. J. Trop. Biomed.*, 5(7): 521-531.
- Hassanin K., Hashem K., and Abdel-Kawi S. (2013). Hepatoprotective effects of vitamin C and micronized vitamin C against paracetamol induced hepatotoxicity in rats: a comparative study. *Inter. J. Biochem. Biotechnol.*, 2(7): 474-483.
- 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.
- Hinson JA., Roberts DW., and James LP. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb. Exp. Pharm.*, (196): 369-405.
- Hu Z., and Wells P.G. (1994). Modulation of benzo (a) pyrene bioactivation by glucuronidation in lymphocytes and hepatic microsomes from rats with a hereditary

- deficiency in bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 127(2): 306-313
- Igboh N., Onwubiko D., Agomuo E., Amadi B., and Onyesom I. (2009). Gasoline-induced haematological changes and the associated hepato- toxicity in albino rats. *Curr. World Envir.*, 4(1): 49- 54.
- Ilahi I., Khan J., Ali H., Ghias M., Rahim A., Haq T. U., Sajad M. A., Zaman S., Rahim G., Jan T., Ahmad S., Ullah S., Sania Mehreen and Zafar H. (2019). Hepatoprotective and nephroprotective activities of *Pistacia integerrima* fruit extract in paracetamol intoxicated male rabbits with effect on blood cells count. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 32(2): 817-823
- Imo C., Uhegbu F. O., and Ifeanchi, N. C. (2015). Effect of exposure to inhalation of selected petroleum products on liver function of male albino rats: a comparative study. *Inter. Org. Sci. Res. J. Environ. Sci., Toxic. Food Tech.*, 9(9): 99- 105.
- International Agency for Research on Cancer IARC. (1990). Mono- graphs on the evaluation risks to human. Chromate, nickel and welding, pp: 49.
- Iqbal S., Aziz R. S., Ali L., Ahmed S., Rana M., Makhdoom H. M., ... and Akbar F. N. (2018). Acetaminophen; Reversal of Acetaminophen Induced Nephrotoxic Phenotype in Male Wistar Rats with Phoenix *Dactylifera* L. *Profe. Med. J.*, 25(12): 1923-1927
- Isik B., Bayrak, R., Akcay, A., and Sogut, S. (2006). Erdosteine against acetaminophen induced renal toxicity. *Mole. Cell. Biochem.*, 287(1), 185-191.
- Jackson C. H., MacDonald N. C., and Cornett J. W. (1984). Aceta- minophen: a practical pharmacologic overview. *Canad. Med. Asso. J.*, 131(1): 25- 32, 37
- Jozwiak-Bebenista M., and Nowak J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta. Poloniae. Pharm.*, 71(1): 11- 23.
- Kadhem M. (2019). Protective of ethanolic extract of *Saussurea lappa* against paracetamol-induced hepatic and renal damage in male rabbits. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 12: 68-73.
- 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.
- Kedderis G. L. (1996). Biochemical basis of hepatocellular injury. *Toxicol. Path.*, 24(1): 77-83.
- Kim S., Vermeulen R., Waidyanatha S., Johnson BA., Lan Q., Smith MT., Zhang L., Li G., Shen M., Yin S. , Rothman N., and Rappaport SM. (2006). Modeling human metabolism of benzene following occupational and environmental exposures. *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.*, 15(11): 2246– 2252.

- Koohi M. K., Staji H., Hayati F., Ghazi-Khansari M., Jamshidi, R., and Shahroozian E. (2017). Co-exposure effects of Ips with various aflatoxin b1 doses in isolated perfused rat liver model. *Iran. J. Toxicol.*, 11(1): 27-32.
- Kumar G. S., Ranajit S. K., and Kumar K. E. (2014). Hepatoprotective activity of aqueous bark extract of *alstonia scholaris* in paracetamol and ethanol induced liver damage in albino Wistar rats. *World J. Pharm. Res.*, 3(5): 1200-1220
- Kumar V., Basniwal P. K., and Vijayaraghavan R. (2018). Effects of combined exposure to dichlorvos and monocrotophos on hepato-toxicity in rats. *Bull. Pharm. Res.*, 8(1):153
- Laine J. E., Auriola S., Pasanen M., and Juvonen R. O. (2009). Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. *Xenobiotica*, 39(1): 11-21.
- Larson A. M., Polson J., Fontana R. J., Davern T. J., Lalani E., Hynan L. S., Reisch J. S., Schiodt F. V., Ostapowicz G., Shakil A., Lee W. M., and Acute Liver Failure Study Group (2005). Acetaminophen induced acute liver failure: results of a United States multi-center, prospective study. *Hepatology*, 42(6): 1364- 1372.
- Larsson R., Ross D., Berlin T., Olsson LI., And Moldéus P. (1985) Prostaglandin synthase catalyzed metabolic activation of p-phenetidine and acetaminophen by microsomes isolated from rabbit and human kidney. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 235(2): 475-80.
- Leighton F.A., Lee Y.Z., Kahimtula A.D., Brien P.J.O., and Peakall D.B. (1985). Biochemical and functional disturbance of RBCs of herring gull ingesting Prudhoe Bay crude oil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81(1): 25-31.
- Li C., and Martin B. C. (2011). Trends in emergency department visits attributable to acetaminophen overdoses in the United States: 1993–2007. *Pharmacoepr. Drug Safety*, 20(8): 810-818.
- Limdi J., and Hyde G. (2003). Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad. Med. J.*, 79(932): 307– 312.
- Lu C., Wang Y., Sheng Z., Liu G., Fu Z., Zhao J., Yan X., Zhu B., and Peng S. (2010). NMR-based metabonomic analysis of the hepatotoxicity induced by combined exposure to PCBs and TCDD in rats. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 248(3): 178-184.
- Mahmood N. A. (2012). Relationship between exposure to petrol products and the trace metal status, liver toxicity and hematological markers in gasoline filling workers in Sulaimani city. *J. Envi. Occu. Heal.*, 1(1): 6-11.
- Malar V.L., and Bai M.S. (2012). Beware of paracetamol toxicity. *J. Clinic. Toxicol.* 2(6):142.
- Malini S. S., and Maithily K. (2017). Analysis of oxidative stress in chronic exposure to petroleum hydrocarbons in Karnataka, India. *Asia Pacific J. Med. Toxicol.*, 6(1): 6-11.

- Mandal A., Patra A., Mandal S., Roy S., Mahapatra S. D., Mahapatra T. D., Paul T., Das K., Mondal K. C., and Nandi D. K. (2015). Therapeutic potential of different commercially available synbiotic on aceta- minophen-induced uremic rats. *Clin. Exper. Nephrol.*, 19(2): 168-177.
- 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.
- Neghab M., Hosseinzadeh K., and Hassanzadeh J. (2015). Early liver and kidney dysfunction associated with occupational exposure to sub-threshold limit value levels of benzene, toluene, and xylenes in unleaded petrol. *Safety heal. work*, 6(4): 312-316.
- McGill MR., and Jaeschke H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm. Res.*, 30(9): 2174– 2187.
- McIntyre N., and Rosalki S. (1992). Biochemical investigations in the management of liver disease. In *Hepatobiliary diseases* .PP. 39-71.
- Moghadam S. R., Afshari M., Ganjali A., and Moosazadeh M. (2020). Effect of occupational exposure to petrol and gasoline components on liver and renal biochemical parameters among gas station attendants, a review and meta-analysis. *Revi. Envir. Heal.*, 35(4): 517– 530
- Mohandas J., Duggin GG., Horvath JS., and Tiller DJ. (1981). Regional differences in peroxidatic activation of paracetamol (acetaminophen) mediated by cytochrome P450 and prostaglandin endoperoxide synthetase in rabbit kidney. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm.*, 34(1): 69-80.
- Moller-Hartmann W., and Siegers C. P. (1991). Nephrotoxicity of para- cetamol in the rat-mechanistic and therapeutic aspects. *J. Appl. Toxicol.*, 11(2): 141-146.
- Momoh J., and Oshin T. T. (2015). Severe hepatotoxicity and nephro- toxicity of gasoline (petrol) on some biochemical parameters in Wistar male albino rats. *Am. J. Biochem.*, 5(1): 6-14.
- Mossa A. T. H., Heikal, T. M., and Omara E. A. A. (2012). Physiological and histopathological changes in the liver of male rats exposed to paracetamol and diazinon. *Asian Paci. J. Trop. Biome.*, 2(3): S1683-S1690.
- Murray R.K. (2003). Metabolism of xenobiotics. In: Janet F., Jim R., Janene M.O. (Eds.). 26<sup>th</sup> ed., *Harper's Illustrated Biochemistry* 26<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., pp: 626–632.
- Musana K.A., Yale S.H., and Abdulkarim A.S. (2004). Tests of liver injury. *Clin. Med. Res.*, 2(2): 129-31

- Nanez A., Alejandro NF., Falahatpisheh MH., Kerzee JK., Roths JB., and Romos KS. (2005). Disruption of glomerular cell-cell and cell-matrix interactions in hydrocarbon nephropathy. *Am. J. Physiol Renal Physiol.*, 289(6): 1291–1303.
- Naruse K., Tang W., and Makuuchi M. (2007). Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J. Gastro.*, 13(10): 1516.
- Navarro V. J., and Senior J. R. (2006). Drug-related hepatotoxicity. *New Engl. J. Med.*, 354(7): 731-739.
- Neghab M., Hosseinzadeh K., and Hassanzadeh J. (2015). Early liver and kidney dysfunction associated with occupational exposure to sub-threshold limit value levels of benzene, toluene, and xylenes in unleaded petrol. *Safety Health Work*, 6(4): 312-316.
- Nwaehujor CO., Asuzu O V., Nwibo DD., Nwobi OC., and Ezeigbo II. (2017). Effects of artesunate on some biochemical parameters in pregnant albino wistar rats challenged with lethal strain plasmodium berghei nk65: appreciating the activities of artemisinin drugs on key pregnancy hormone balance. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 69(6): 408–11.
- Nwanjo HU., and Ojiako OA. (2007). Investigation of the potential health hazards of petrol station attendants in Owerri, Nigeria. *J. Appl. Sci. Envi. Manage.*, 11(2): 197–200.
- Nwankwo EA., Nwankwo B., and Mubi B. (2006). Prevalence of impaired kidney in hospitalized hypertensive patients in Maiduguri, Nigeria. *Intern. J. Int. Med.*, 6(1): 1- 7
- Nygren J., Cedervall B., Eriksson S., Duskinska M., and Kolman A. (1994). Induction of DNA strand breaks by ethylene oxide in human diploid fibroblasts. *Envir. Molec. Mutag.*, 24(3): 161-167.
- Obanya H. E., Amaeze N. H., Okoroafor C. U., and Togunde O. (2018). Physiological, oxidative stress and histopathological effects of exposure of White mice, *Mus musculus* to petrol generator exhaust. *Inter. J. Trop. Dise. Heal.* 33(2): 1- 11.
- Obidoa O., Eirewele E., Eseanyika U. S., and Shoyinka S. O. (2003). Effects of nominal exposure to petrol on organ pathogenesis and histopathology of rats. *Bio-Res.*, 1(1): 75- 82.
- Odewabi AO., Ogundahunsi OA., and Oyalowo M. (2014). Effect of exposure to petroleum fumes on plasma antioxidant defense system in petrol attendants. *Br. J. Phamacol. Toxicol.*, 5(2): 91- 95.
- Ogilvie J. D., Rieder M. J., and Lim R. (2012). Acetaminophen overdose in children. *CMAJ*, 184(13): 1492-1496.

- Ogunneye A. L., Omoboyowa D. A., Sonibare A. L., Adebusuyi A. J., and Faniran T. P. (2014). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of petroleum fumes on petrol attendants in Ibadan, Nigeria. *Nig. J. Basic Appl. Sci.*, 22(3-4): 57-62.
- Oguwike F. N., Onubeze D. M., Offor C. C., Asika L., and Ndubisi C. N. (2017). Hepatotoxic effect of petrol and kerosene contaminated diet on albino Wistar rats. *Green. J. Med. Sci.*, 7 (1): 1-4
- Okwuosa C. N., Achukwu P. A., Nwachukwu D. C., Eze A. A., and Azubuike N. C. (2009). Nephroprotective activity of stem bark extracts of *Canarium Schweinfurthii* on acetaminophen-induced renal injuries in rats. *Inter. J. Med. Heal. Develop.*, 14(1): 6-13
- Omoruyi S. I., Enogieru A. B., and Momodu O. I. (2015). Evaluation of the hepatoprotective effect of *Uvaria afzelii* against paracetamol induced liver toxicity in Wistar rats. *Inter. J. Pharm. Sci. Res.*, 6(7): 2734- 2740
- Ostapowicz G., Fontana R. J., Schiødt F. V., Larson A., Davern T. J., Han S. H., ... and Lee W. M. (2002). Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals inter. Med.*, 137(12): 947- 954.
- Page N. P., and Mehlman M. (1989). Health effects of gasoline refueling vapors and measured exposures at service stations. *Toxicol. Indus. Heal.*, 5(5): 869- 890.
- Palani S., Raja S., Kalash R. S., and Kumar B. S. (2010). Evaluation of nephroprotective and antioxidant activity of *Mahonia leschenaultia takeda* on acetaminophen-induced toxicity in rat. *Toxicol. Envi. Chem.*, 92(4): 789-799.
- Papay J. I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S. D., Walsh J. S., and Hunt C. M. (2009). Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 54(1): 84-90.
- Patel B. A., Patel J. D., and Rajval B. P. (2010). Hepatoprotective activity of *Saccharum officinarum* L. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Inter. J. Pharm. Sci. Res.*, 4(1): 102-108.
- Patrick-Iwuanyanwu K.C., Onyemaenu C. C., Wegwu M. O., and Ayalogu E. O. (2011). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of kerosene and petrolcontaminated diets in Wistar albino rats. *Res. J. Environ. Toxicol.*, 5(1): 49-57.
- Perazella M. A. (2005). Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin. Drug Saf.*, 4(4): 689-706.
- Perigo JF., and Prado C. (2005). Evolution of occupational exposure to environmental levels of aromatic hydrocarbons in service stations. *Ann Occup. Hyg.*, 49(3): 233–240
- Potter DW., and Hinson JA. (1987). Mechanisms of acetaminophen oxidation to N-acetyl-P-benzoquinone imine by horseradish peroxidase and cytochrome P-450. *J. Biol. Chem.*, 262(3): 966–973.

- Pouls M. (2000). Oral chelation and nutritional replacement. *Heal. Edu. Allia. Life Long.*, 5: 53.
- Quyamuddin M. D., Kumar P., Kumar S., and Haque M. R. (2020). Nephroprotective activity of ethanolic extract of *Cinnamomum zeyla -nicum* bark against acetaminophen induced nephrotoxicity in albino rats. *J. Drug Deliv. Thera.*, 10(4-s): 80-86.
- Rabble G.K., and Wong O. (1996). Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. *Envi. Heal. Persp.*, 104 (Suppl 6): 1381-1392.
- Rahman S., and Sultana S. (2006). Chemopreventive activity of glycyrrhizin on lead acetate mediated hepatic oxidative stress and its hyper proliferative activity in Wistar rats. *Chem. Biol. Inter.*, 60 (1): 61– 69.
- Rahul N. G., Vyas S., Sankhla M., and Punjabi P. (2017). Biochemical assessment of the hepatic functions of the petrol pump workers of Jaipur city. *National J. Phys. Pharm. Pharm.*, 7(10): 1099-1103.
- Raina R., Baba N. A., Verma P. K., Sultana M., and Singh M. (2015). Hepatotoxicity induced by subchronic exposure of fluoride and chlorpyrifos in Wistar rats: Mitigating effect of ascorbic acid. *Biol. trace element res.*, 166(2): 157-162.
- Ravindran C. A., Vikneswaran A., Murugaiyah L., Khiang P. K., and Xavier R. (2013). Hepatoprotective activity of leaf of methanol extract of *Laurus nobilis*. L. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 6(4): 153-157.
- Ravnskov U. (2000). Hydrocarbon exposure may cause glomerulonephritis and worsen renal failure: evidence based on Hill's criteria of causality. *Q. J. Med.*, 93 (8): 551–556.
- Ravnskov U. (2005). Experimental glomerulonephritis induced by hydrocarbon exposure: a systematic review. *BMC Nephrol.*, 6(1): 1-4.
- Reese E., and Kimbrough R. D. (1993). Acute toxicity of gasoline and some additives. *Envi. Heal. Persp.*, 101(suppl 6): 115-131.
- Renaud HJ., Rutter A., and Winn LM. (2012). Assessment of xenobiotic biotransformation including reactive oxygen species generation in the embryo using benzene as an example. *Methods Mol. Biol.*, 889:253–263.
- Ross M.H., Reith E.J., and Romrell L.J. (1989). *Histology: A Text Atlas* (2<sup>nd</sup> ed.). Baltimore. Williams &Wilkins., pp: 51-84.
- Rothman N., Li G. L., Dosemeci M., Bechtold W. E., Marti G. E., Wang Y. Z., Linet M., Xi L Q., Lu W., Smith. M T., Titenko-Holland N T., Zhang L P., Blot W., Yin S N., and Hayes R. B. (1996). Hemato-toxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am. J. Indus. Med.*, 29(3): 236- 246.

- Roy S., Pradhan S., Das K., Mandal A., Mandal S., Patra A., Samanta A., Sinha B., and Nandi D. (2015). Acetaminophen induced kidney failure in rats: A dose response study. *J. Bio. Sci.* 15(4): 187-193.
- Rumack B. H., and Matthew H. (1975). Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, 55(6): 871- 876..
- Sachan R. and Singh R. (2018). Chemical induced liver injury: types, mechanisms and biomarkers. *Anat. Sci.*, 1(3):
- Saidi S., Azaza M., Windmolders P., van Pelt J., and El-Feki A. (2013). Cytotoxicity evaluation and antioxidant enzyme expression related to heavy metals found in tuna by-products meal: an in vitro study in human and rat liver cell lines. *Exp Toxicol. Pathol.* , 65(7-8): 1025–1033.
- Saleem M., Irshad I., Baig M. K., and Naseer F. (2015). Evaluation of hepatoprotective effect of chloroform and methanol extracts of *Opuntia monacantha* in paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Bang. J. Pharm.*, 10(1): 16-20.
- Salem G. M., Almallah F. R., Amer I. O., Alatrash A. K., Bashein A., and Aljidaemi F. F. (2019). Biochemical alterations in gasoline workers exposed to benzene at the Libyan petroleum stations in Tajoura city. *Liby. Conf. Chem. Appl.*, 1(2): 108-112
- Salem G., Shaban A., Diab H., Elsaghayer W., Mjedib M., Hnesh A., and Sahu R. (2018). Phoenix dactylifera protects against oxidative stress and hepatic injury induced by paracetamol intoxication in rats. *Biom. Pharm.*, 104: 366-374.
- Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M., Schenker S., Jereb J. A., Nolan C. M., Peloquin C. A., Gordin F. M., Nunes D., Strader D. B., Bernardo J., Venkataramanan R., and Sterling T. R. (2006). An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 174(8): 935-952.
- Sayed M. M., and El-Kordy E. A. (2014). The protective effect of curcumin on paracetamol-induced liver damage in adult male rabbits: biochemical and histological studies. *Egyp. J. Hist.*, 37(4): 629-639.
- Schmidt L. E. (2005). Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*, 54(5): 686-690.
- Sharma C. V., and Mehta V. (2014). Paracetamol: mechanisms and updates. *Cont. Edu. Anaes. Crit. Care Pain*, 14(4): 153- 158.
- Singh A., Bhat T. K., and Sharma O. P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J. Clinic. Toxicol.*, S4: 001.
- Snawder JE., Roe AL., Benson RW., and Roberts DW. (1994). Loss of CYP2E1 and CYP1A2 activity as a function of acetaminophen dose: relation to toxicity. *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 203(1): 532–539.
- Snyder R., and Hedli C. C. (1993). An overview of benzene metabolism. *Envi. Heal. Persp.*, 104(6): 1165- 1171.

- Soliman M.M., Nassan M.A., and Ismail T.A. (2014). Immunohisto- chemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. *Compl. Altern. Med.*, 14(457): 457- 468.
- Son J. Y., Kang Y. J., Kim K. S., Kim T. H., Lim S. K., Lim H. J., Jeong T. C., Choi D. W., Chung K. H., Lee B. M., and Kim H. S. (2014). Evaluation of renal toxicity by combination exposure to melamine and cyanuric acid in male sprague-dawley rats. *Toxicol. Res.*, 30(2): 99-107.
- Stern ST., Bruno MK., Hennig GE., Horton RA., Roberts JC., and Cohen SD. (2005). Contribution of acetaminophen-cysteine to acetaminophen nephrotoxicity in CD-1 mice: I. Enhancement of acetaminophen nephrotoxicity by acetaminophen-cysteine. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 202(2): 151-9.
- 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.
- Teschke R. (2009). Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues. *Ann. Hepatol.*, 8: 184-195.
- Thapa BR., and Walia A. (2007). Liver function tests and their inter-pretation. *Indi. J. Pediatr.*, 74(7): 663-671.
- Tochukwu U., Chukwuemeka M. S., Emmanuel D. C., Desmond C. O., Joseph A. C., and Nnaemeka I. S. (2020). Comparative nephrotoxicity and hepatotoxicity effects of kerosene, gasoline, liquefied petroleum gas and biomass fuel exposure on male albino rats. *Asi. J. Res. Bioch.*, 7(4): 45- 52.
- Tonge RP., Kelly EJ., Bruschi SA., Kalthorn T., Eaton DL., Nebert DW., and Nelson SD. (1998). Role of CYP1A2 in the hepatotoxicity of acetaminophen: Investigations using CYP1A2 null mice. *Toxicol Appl. Pharm.* 153(1): 102–108.
- Uboh F. E. (2005). Evaluation of toxicological implications of inhalation exposure to kerosene fumes and petrol fumes in rats. *Acta Biol. Szeged.*, 49(3-4): 19- 22.
- Uboh F. E., Akpanabiatu M., I. and Alozie Y. (2008). Comparative effect of gasoline vapours on renal functions in male and female albino wistar rats. *J. Pharm. Toxicol.*, 3(6): 478-484.
- Uboh F. E., Akpanabiatu M. I., Ndem J. I., Alozie Y., and Ebong P. E. (2009). Comparative nephrotoxic effect associated with exposure to diesel and gasoline vapours in rats. *J. Toxicol. Envi.*, 1(4): 68- 74.
- Uboh F. E., Ebong P. E., Akpan H. D., and Usuh I. F. (2012). Hepato- protective effect of vitamins C and E against gasoline vapor-induced liver injury in male rats. *Turk. J. Boi.*, 36(2): 217-223.

- Uboh F., Akpanabiatu M., Ekaidem I., Eteng M., and Eyong E. (2010). Exposure to gasoline and kerosene vapours: a risk factor for nephrotoxicity in rats. *Inte. J. Toxicol.*, 7(2): 1-7.
- Uboh FE., Akpanabiatu MI., Ekaidem IS., Ebong PE., and Umoh IB. (2007). Effect of inhalation exposure to gasoline on sex hormones profile in Wistar albino rats. *Acta Endocrinologica (Buc)*, 3(1): 23–30.
- Uboh FE., Ekaidem IS., Ebong PE., and Umoh IM. (2009). The hepato- protective effect of vitamin A against gasoline vapor toxicity in rats. *Gastroent. Res.*, 2(3):162–167.
- Uhegbu F.O., Chinedu I., and Glory I. N. (2015). Effect of exposure of male albino rats to kerosene, diesel and petrol on kidney function. *Int. Res. J. Envi. Sci.*, 4(11): 12-18
- 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.
- Vane J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, 231(25): 232- 235.
- Vermeulen NP., Bessems JG., Van DE., and Straat R. (1992). Molecular aspect of paracetamol-induced hepatotoxicity and its mechanism-based prevention. *Drug Metab.*, 24(3): 367-407.
- Vliegenthart A. B., Antoine D. J., and Dear J. W. (2015). Target biomarker profile for the clinical management of paracetamol overdose. *Brit. j. clin. pharm.*, 80(3): 351-362.
- Vulimiri S. V., Pratt M., Kulkarni S., Beedanagari S., and Mahadevan B. (2017). Reproductive and developmental toxicity of solvents and gases. In *Reproductive and Developmental Toxicology 2<sup>nd</sup> ed.*, pp: 379-396.
- Webster D., Bignell A. H. C., and Attwood E. C. (1974). An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clinica Chimica Acta*, 53(1), 101-108
- Weichselbaum C. T. (1946). An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Ame. j. clin. pathol.*, 16(3\_ts): 40-49.
- Whelton A., Hamilton CW., and Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (1991): Effects on kidney function. *J. Clin. Pharm.*, 31(7): 588–598.
- 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.
- Whitcomb DC., and Block GD. (1994). Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA.*, 272:1845–1850

- Wilhelm E., Jesse C., Leite M., and Nogueira C. (2009). Studies on preventive effects of Diphenyl diselenide on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Pathophysio.*, 16(1): 31–37.
- Willett K. L., Roth R. A., and Walker L. (2004). Workshop overview: hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. *Toxicol. Sci.*, 79(1): 4-9.
- Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M., and Prysopoulos N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.*, 4(2): 131- 142.
- Yousef M., Mutar T. F., and Kamel M. N. (2019). Hepato-renal toxicity of oral sub-chronic exposure to aluminum oxide and/or zinc oxide nanoparticles in rats. *Toxicol. Reports*, 6: 336-346.
- Yousef M., Omar S., Guendi M., and Abdelmegid L. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food Chem. Toxicol.*, 48(11): 3246-3261.
- Yuan L., and Kaplowitz N. (2013). Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clinics Liver Dise.*, 17(4): 507-518.
- Yuvarani S., Radhika J., Jothi. G., and Sangeetha D. (2014). Hepato-protective activity of herbal formulation in paracetamol induced toxicity in albino rats. *World J. Pharm. Res.* 3(9): 1361-1369.
- Zager R. A. (1997). Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Seminars Nephrol.*, 17( 1): 3-14.
- Zahlsen I., and Tri-Tugaswati A. (1993). Review of air pollution and its health impact in Indonsia. *Envir. Res.*, 63(1): 95-100.
- Zhu Y., Xu P., Wang Q., Luo J. Q., Xiao Y. W., Li Y. Y., Zhou Y., Cave A., and Banh H. L. (2018). Diclofenac--Acetaminophen combination induced acute kidney injury in postoperative pain relief. *J. Pharmacy Pharm. Sci.*, 21(1): 19-26.
- 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.
- Zubairi M. B., Ahmed J. H., and Al-Haroon S. S. (2014). Effect of adrenergic blockers, carvedilol, prazosin, metoprolol and combination of prazosin and metoprolol on paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Ind. J. pharma.*, 46(6): 644.