

Ali Jamshidi¹, Mehrdad Shariati*¹, Lili Sepehr-Ara¹, Davood Moghadamnia^{2,3}

1. Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

2. Department of Biology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

3. Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Effect of Abilizol Drug on Functional Test (LFT) and Liver Tissue Changes in Adult Male Rats

Received: 5 August 2016 ; Accepted: 11 August 2017

Abstract

Background: The liver has important role in the metabolism of chemical drugs and plasma protein synthesis. Abilizol is used in the treatment of schizophrenia and bipolar maniac disorders. In this study the effect of abilizol have been observed on serum levels of liver enzymes, total protein, albumin and liver tissue changes.

Materials and Methods: In this experimental study 50 adult male rats from wistar race were divided in to 5 groups of 10. The experimental groups which received 5, 10 and 15 mg/kg of abilizol drug orally for 28 days. The control group which received nothings and the sham group which received solvent. At the end of this Period, blood samples were taken from all groups. ALT (Alanine Transaminase), AST (Aspartate Transaminase), ALP (Alkaline phosphatase), total protein and albumin were measured. Also histological changes of liver studied.

Results: No significant differences were observed in levels of ALT, ALP and albumin enzymes between experimental and control groups. In experimental group received 15mg/kg abilizol drug showed a significant decrease in level of AST in compared with control group. In experimental group received 15mg/kg abilizol drug showed a significant decrease in level of total protein in compared with control group ($p \leq 0.05$). Density of liver tissue in all experimental groups received abilizol drug decrease significantly in compared with control group.

Conclusion: Results show that abilizol is a cause of liver parenchymal cell failure and decreases liver enzymes levels.

Keywords: Abilizol, Liver Enzymes, Total Protein, Albumin, Adult Male Rat

*Corresponding Author:
Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Tel: 0917-3133221
E-mail: mehrdadshariati@hotmail.com

تأثیر داروی آبیلیزول بر آزمون‌های عملکردی (LFT) و تغییرات بافتی کبد در موش‌های صحرایی نر بالغ

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۵/۱۵؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۵/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: کبد نقش مهمی در متابولیسم داروهای شیمیایی و سنتز پروتئین‌های پلاسما دارد. آبیلیزول در درمان بیماری اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مطالعه اثر آبیلیزول بر سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی، پروتئین تام، آلبومین سرم و تغییرات بافتی کبد مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مقادیر ۱۵ mg/kg و ۱۰، ۵ داروی آبیلیزول به صورت دهانی به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. گروه کنترل هیچ چیزی دریافت نکرد و گروه شاهد حلال دارو را دریافت کرد. در پایان این دوره، نمونه خونی از همه گروه‌ها تهیه و آنزیم‌های کبدی شامل آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپارات ترانس آمیناز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، پروتئین تام و آلبومین اندازه‌گیری شدند. همچنین تغییرات بافت کبد مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: در سطوح آنزیم‌های کبدی ALT، ALP و آلبومین بین گروه‌های تجربی و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. سطح آنزیم کبدی AST در گروه تجربی دریافت‌کننده مقدار ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. سطح پروتئین تام در گروه تجربی دریافت‌کننده مقدار ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p \leq 0.05$). تراکم بافت کبد در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که داروی آبیلیزول باعث نقص در سلول‌های پارانشیم کبد و کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی می‌گردد.

کلمات کلیدی: آبیلیزول، آنزیم‌های کبدی، پروتئین تام، آلبومین، موش صحرایی نر بالغ

علی جمشیدی^۱، مهرداد شریعتی^۱، لیلی سپهر آرا^۱، داوود مقدم نیا^{۲،۳}

^۱ گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
^۲ گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران
^۳ گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

* نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۳۱۳۳۲۲۱

E-mail: mehrdadshariati @ hotmail.com

مقدمه

قطر لوله‌های منی‌ساز و محتوی اسپرم و ایندکس اسپرماتوزنیک و میزان اسپرماتوزن می‌گردد ولی محتوی سلول‌های سرتولی در موش‌های صحرایی افزایش میابد.^۱

در معرض قرارگرفتن در معرض داروهای ضدافسردگی از جمله آبیلیزول منجر به کتواسیدوز دیابتی می‌گردد.^۲ درمان با داروی آبیلیزول به مدت چهار هفته با دوز ۱۵ mg/kg باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن و شاخص توده بدنی می‌گردد ولی تغییر معنی‌داری را در سطح کلسترول HDL و LDL ایجاد نمی‌کند و سطح تری‌گلسرید سرم و کلسترول VLDL-1C, VLDL-2C به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد.^۱

از آنجاکه بیشتر این داروها علاوه بر جنبه دارویی، دارای عوارض جانبی بی‌شماری می‌باشند در این پژوهش تلاش بر آن بوده که اثرات جانبی احتمالی داروی آبیلیزول بر آنزیم‌های کبدی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، پروتئین تام، آلبومین و همچنین تغییرات بافتی کبد مورد بررسی قرار گیرد تا نتایج حاصل از این پژوهش بتواند مورد استفاده مراکز روان‌درمانی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی حیوانات مورد استفاده ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۹۰-۱۸۰ گرم و سن ۳-۲/۵ ماه بود که در مرکز پرورش و تکثیر حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تکثیر و جهت آزمایش در آنجا نگهداری شدند.

موش‌ها در قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات با ابعاد ۴۰×۲۵×۱۵ سانتی‌متر و با سقف مشبک از جنس استیل بود. در هرکدام از قفس‌ها ۱۰ سر موش نگهداری می‌شدند. کف قفس‌ها توسط تراشه‌های چوب و خاکاره مغروش می‌شد. خاکاره‌های موجود در کف قفس هرروز یک‌بار تعویض و قفس‌ها هفته‌ای یک‌بار با آب و مواد ضدعفونی‌کننده شسته می‌شدند.

در تمام طول مدت آزمایش موش‌ها طی دوره نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند و درجه حرارت اتاق

در میان بیماری‌های مختلفی که بشر با آن دست‌وپنجه نرم می‌کند اختلالات کبدی و خونی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. امروزه معضل اختلالات کبدی کمتر از سرطان نیست چراکه داروهای شیمیایی کارایی کافی در درمان این اختلالات از خود نشان نمی‌دهند. علاوه بر آن باعث عوارض توکسیک می‌شوند.

امروزه شمار بیمارانی که از مشکلات روحی و روانی رنج می‌برند روزبه‌روز افزایش پیدا می‌کند. اسکیزوفرنی و افسردگی نمونه‌ای از این بیماری‌های روحی و روانی است که از داروهای متنوعی برای درمان آن‌ها استفاده می‌گردد.

داروی آبیلیزول (آریپیپرازول) یک داروی شیمیایی از نسل جدید داروهای مهارکننده باز جذب سروتونین است که مصرف گسترده‌ای در درمان اسکیزوفرنی، اختلالات دوقطبی و افسردگی دارد.^۱

آبیلیزول یک داروی تحریک‌کننده روان است که به‌صورت قرص، محلول و آمپول (تزریق) قابل‌دسترس است. فرمول ساختاری آبیلیزول، دی‌هیدروکربوستریل ۳ و ۴ [بوتکسی پیرازینیل] ۱۰- (دی‌کلرو فیل -۳ و ۴) -۷ است. مشخص گردیده که بین شاخص توده بدنی و مقاومت انسولینی در بیماران درمان شده با داروهای ضدافسردگی ارتباط وجود دارد.^۲

این دارو، یک داروی ضدافسردگی چند حلقه‌ای است و به‌عنوان یک مهارکننده باز جذب سروتونین، نور اپی‌نفرین و دوپامین شناخته می‌شود. تمایل زیادی به گیرنده‌های دوپامینی D2, D3 و سروتونین 5-HT1A و 5-HT2A و تمایل متوسطی به گیرنده‌های هیستامینی H1، آلفا-۱ - آدرنژیک، سروتونینی 5-HT7, 5-HT2C و دوپامین D4 و سایت‌های باز جذب سروتونین دارد. آبیلیزول تمایلی به گیرنده‌های موسکارتینی کولینرژیک ندارد. آبیلیزول به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های 5-HT1A سروتونینی و گیرنده‌های دوپامینی D2 و به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونین 5-HT2A عمل می‌کند.^{۳-۶}

آبیلیزول یک آگونیست ایزوفرم‌های طولانی و کوچک گیرنده‌های دوپامینی D2 است که با تنظیم فعالیت آدنیلات سیکلاز و رهاسازی پرولاکتین ارتباط دارد.^۷ مطالعات نشان دادند تیمار با داروی آبیلیزول با دوزهای ۲ mg/kg منجر به کاهش وزن بیضه و

سینی مخصوص تشریح قرار داده و سپس با تیغ جراحی پوست و جناغ سینه برش داده شده تا فضای لازم جهت نمونه‌گیری از قلب ایجاد شود. سپس با استفاده از یک پنس جناغ سینه را بالا نگه‌داشته و نیدل یک سرنگ ۵ میلی‌لیتری را وارد بطن کرده و به میزان لازم خون‌گیری صورت گرفت و سپس نیدل را از سرنگ جدا کرده و خون به آرامی درون لوله‌آزمایش با برچسب مخصوص ریخته شد. بعد از حدود ۲۰ دقیقه تا نیم ساعت خون را در محیط آزمایشگاه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده تا فرایند آگلوتیناسیون صورت بگیرد. این روش خون‌گیری برای تمام حیوانات مورد آزمایش یکسان بود. نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم از لخته خون جدا شد^{۱۲}.

آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای بیوشیمیایی خون با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Technicon RA-1000) اندازه‌گیری شدند. نتایج به‌دست‌آمده به‌وسیله آنالیزهای آماری آنوا (ANOVA) و تست توکی (Tukey) بررسی شده و مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار میانگین بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ مورد ارزیابی قرار گرفتند. علاوه بر این بافت کبد جداشده و بافت‌ها به‌وسیله هماتوکسیلین اتوزین رنگ‌آمیزی شده و به‌وسیله میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند^{۱۳}.

نتایج

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به میزان فعالیت آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز نشان‌دهنده این است که گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ نشان ندادند (جدول ۱).

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به میزان فعالیت آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز نشان‌دهنده این است که گروه تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول به مقدار ۱۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را در سطح $p \leq 0/05$ نشان داد (جدول ۲).

20 ± 2 درجه سانتی‌گراد بوده که توسط بخاری گازی تأمین می‌شد. تابش نور به‌صورت غیرمستقیم و یکنواخت از پنجره‌های آزمایشگاه صورت می‌گرفت. تعویض هوای درون آزمایشگاه توسط یک دستگاه تهویه صورت می‌گرفت. آب آشامیدنی حیوانات در تمام مدت آزمایش از آب‌لوله‌کشی شهری بود که هرروز در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت.

غذای حیوانات به‌صورت غذای فشرده مخصوص موش‌ها که از شرکت دام و طیور پارس تهیه‌شده بود در اختیار قرار می‌گرفت. حیوانات در تمام طول دوره بدون هیچ محدودیتی آب و غذا به‌طور یکسان دریافت می‌کردند.

تیمار حیوانات

گروه کنترل: شامل ۱۰ سر موش که تیمار دارویی و غیر دارویی (حلال) روی آن‌ها انجام نشد.

گروه شاهد: شامل ۱۰ سر موش که هرکدام از آن‌ها روزانه ۰/۰۵ سی‌سی اتانول حل‌شده در ۱۵ سی‌سی آب مقطر به‌عنوان حلال به‌صورت دهانی به مدت ۲۸ روز دریافت می‌کردند.

گروه تجربی ۱: شامل ۱۰ سر موش که هرکدام از آن‌ها روزانه مقدار ۵mg/kg داروی آبیلیزول به‌صورت دهانی به مدت ۲۸ روز دریافت می‌کردند.

گروه تجربی ۲: شامل ۱۰ سر موش که هرکدام از آن‌ها روزانه مقدار ۱۰mg/kg داروی آبیلیزول به‌صورت دهانی به مدت ۲۸ روز دریافت می‌کردند.

گروه تجربی ۳: شامل ۱۰ سر موش که هرکدام از آن‌ها روزانه مقدار ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول به‌صورت دهانی به مدت ۲۸ روز دریافت می‌کردند^۱.

در پایان دوره آزمایش حیوانات تحت تأثیر بی‌هوشی با اتر قرار گرفتند. بدین‌صورت که ابتدا مقداری پنبه حاوی اتر درون جار شیشه‌ای قرار داده شد. سپس حیوان به درون جار منتقل و درب جار بر روی آن قرار گرفت. پس از ۲-۱ دقیقه حیوان تحت تأثیر اتر بی‌هوش شد. روش بیهوشی برای تمام موش‌ها یکسان بود.

خون‌گیری مستقیم از قلب به عمل آمد. روش خون‌گیری بدین‌صورت بود که ابتدا پس از بی‌هوش شدن، حیوان را بر روی

جدول ۱: اثر تجویز دهانی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت آنزیم آلانین آمینوترانسفراز در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	میانگین غلظت سرمی ALT بر حسب U/I ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)
کنترل	۱۰	۳۷/۹۰ ± ۷/۴۴
شاهد	۱۰	۳۳/۶۰ ± ۷/۲۷
تجربی ۱	۱۰	۳۷/۴۰ ± ۷/۶۳
تجربی ۲	۱۰	۳۰/۲۰ ± ۵/۷۸
تجربی ۳	۱۰	۳۰/۷۰ ± ۳/۳۶

هر یک از مقادیر نشان‌دهنده خطای معیار \pm میانگین است.

تجربی ۱: دریافت‌کننده ۵mg/kg آبیلیزول، تجربی ۲: دریافت‌کننده ۱۰mg/kg آبیلیزول، تجربی ۳: دریافت‌کننده ۱۵mg/kg آبیلیزول

معنی‌داری را در سطح $p \leq 0/05$ نشان داد. ولی گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول به مقادیر ۱۰ و ۱۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (جدول ۵).

نتایج حاصل از بررسی هیستولوژیکی کبد

پس از بررسی بافت کبد در گروه‌های مختلف تجربی (۱۵ mg/kg و ۱۰ و ۵)، شاهد و کنترل معلوم گردید که تراکم بافت کبد در تمام گروه‌های دریافت‌کننده داروی آبیلیزول (۱۵ mg/kg و ۱۰ و ۵) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد و این نتایج نشان می‌دهد که داروی آبیلیزول با این مقادیر باعث آسیب به سلول‌های پارانشیمی کبد می‌گردد.

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به میزان فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز نشان‌دهنده این است که گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ نشان ندادند (جدول ۳).

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به میزان غلظت سرمی آلبومین نشان‌دهنده این است که گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ نشان ندادند (جدول ۴).

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به میزان غلظت سرمی پروتئین تام نشان‌دهنده این است که گروه تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول به مقدار ۱۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل کاهش

جدول ۲: اثر تجویز دهانی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	میانگین غلظت سرمی AST بر حسب U/I ($\text{SEM} \pm \bar{x}$)
کنترل	۱۰	۱۸۶ ± ۳۵ / ۷۹
شاهد	۱۰	۱۵۷ / ۱ ± ۲۷ / ۰۰
تجربی ۱	۱۰	۱۶۲ / ۷ ± ۳۰ / ۵۹
تجربی ۲	۱۰	۱۴۹ / ۶ ± ۶۲ / ۲۷
تجربی ۳	۱۰	۱۳۱ / ۷ ± ۲۴ / ۱۱*

هر یک از مقادیر نشان‌دهنده خطای معیار \pm میانگین است.

علامت * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ است.

تجربی ۱: دریافت‌کننده ۵mg/kg آبیلیزول، تجربی ۲: دریافت‌کننده ۱۰mg/kg آبیلیزول، تجربی ۳: دریافت‌کننده ۱۵mg/kg آبیلیزول

جدول ۳: اثر تجویز دهانی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	میانگین غلظت سرمی ALP بر حسب U/I (SEM±x)
کنترل	۱۰	۶۱۳/۳۰±۱۶۸/۸۴
شاهد	۱۰	۴۵۷/۹۰±۱۵۷/۵۴
تجربی ۱	۱۰	۶۰۲/۳۰±۱۵۷/۳۹
تجربی ۲	۱۰	۶۰۱/۳۰±۱۱۲/۰۱
تجربی ۳	۱۰	۶۳۰/۴۰±۱۰۷/۱۳

هر یک از مقادیر نشان‌دهنده خطای معیار± میانگین است.

تجربی ۱: دریافت‌کننده ۵mg/kg آبیلیزول، تجربی ۲: دریافت‌کننده ۱۰mg/kg آبیلیزول، تجربی ۳: دریافت‌کننده ۱۵mg/kg آبیلیزول

جدول ۴: اثر تجویز دهانی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی آلبومین (Alb) در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	میانگین غلظت سرمی ALB بر حسب g/dl (SEM±x)
کنترل	۱۰	۴/۴۶±/۱۶
شاهد	۱۰	۴/۳۳±/۳۴
تجربی ۱	۱۰	۴/۵±/۴۱
تجربی ۲	۱۰	۴/۱۸±/۲۴
تجربی ۳	۱۰	۴/۱۵±/۱۵

هر یک از مقادیر نشان‌دهنده خطای معیار± میانگین است.

تجربی ۱: دریافت‌کننده ۵mg/kg آبیلیزول، تجربی ۲: دریافت‌کننده ۱۰mg/kg آبیلیزول، تجربی ۳: دریافت‌کننده ۱۵mg/kg آبیلیزول

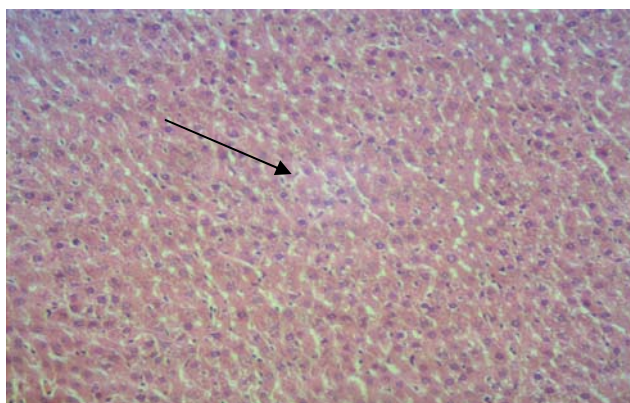
جدول ۵: اثر تجویز دهانی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی پروتئین تام در مقایسه با گروه کنترل

گروه‌های مختلف	تعداد نمونه‌ها	میانگین غلظت سرمی T.Prot بر حسب g/dl (SEM±x)
کنترل	۱۰	۷/۵۹±/۲۷
شاهد	۱۰	۷/۳۲±/۳۸
تجربی ۱	۱۰	۷/۵۵±/۸۷
تجربی ۲	۱۰	۷/۱۴±/۲۲
تجربی ۳	۱۰	۶/۹۳±/۱۹*

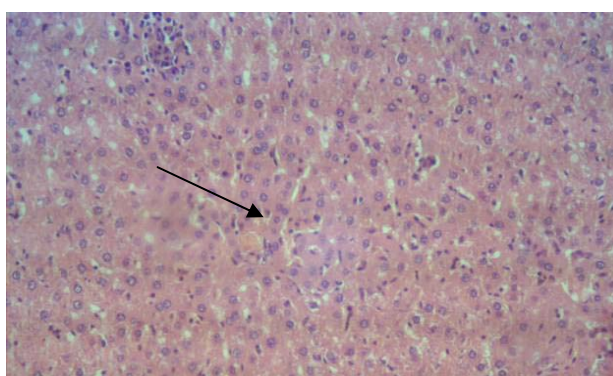
هر یک از مقادیر نشان‌دهنده خطای معیار± میانگین است.

علامت * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ است.

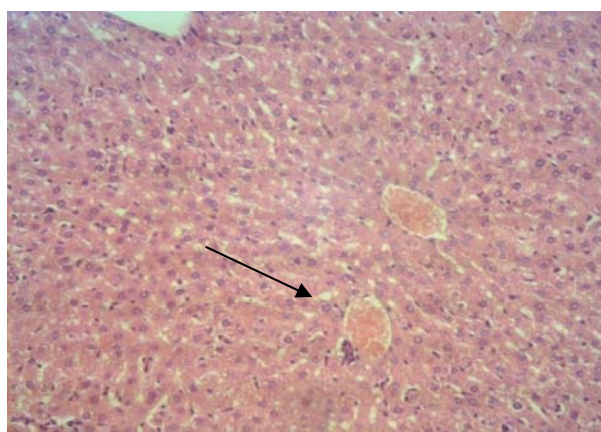
تجربی ۱: دریافت‌کننده ۵mg/kg آبیلیزول، تجربی ۲: دریافت‌کننده ۱۰mg/kg آبیلیزول، تجربی ۳: دریافت‌کننده ۱۵mg/kg آبیلیزول



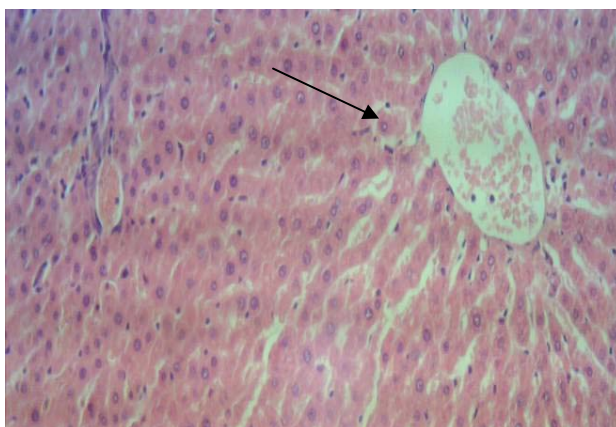
شکل ۱: فتومیگراف بافت کبد در گروه کنترل - برش طولی رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین بزرگنمایی $\times 100$. هپاتوسیت‌ها ظاهری طبیعی دارند و فاقد نکروز هستند.



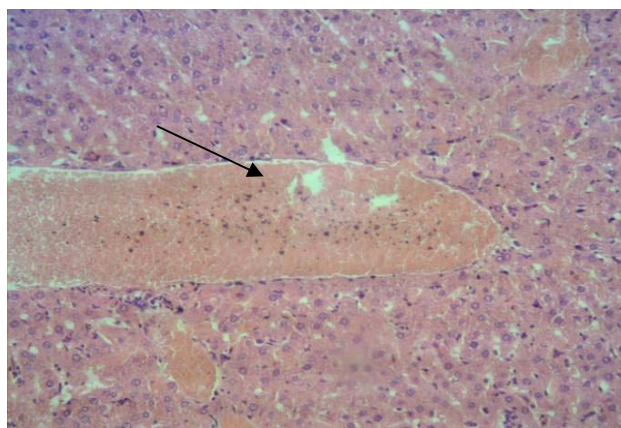
شکل ۲: فتومیگراف بافت کبد در گروه شاهد - برش طولی رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین بزرگنمایی $\times 100$. هپاتوسیت‌ها ظاهری طبیعی دارند و فاقد نکروز هستند.



شکل ۳: فتومیگراف بافت کبد در گروه دریافت‌کننده‌ی مقدار ۵ mg/kg داروی آبیلوزول - برش طولی رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین بزرگنمایی $\times 100$. در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد آسیب سلولی مشاهده شد. آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم، تورم هسته و نکروز خفیف ملاحظه گردید.



شکل ۴: فتومیگراف بافت کبد در گروه دریافت‌کننده مقدار ۱۰ mg/kg داروی آبیلیزول - برش طولی رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بزرگنمایی $\times 100$. در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد آسیب سلولی مشاهده شد. آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم، تورم هسته و نکروز متوسط ملاحظه گردید. ولی آسیب در مقایسه با گروه تجربی ۱ شدت بیشتری دارند.



شکل ۵: فتومیگراف بافت کبد در گروه دریافت‌کننده مقدار ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول - برش طولی رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین بزرگنمایی $\times 100$. در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد آسیب سلولی مشاهده شد. آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم، تورم هسته و نکروز حاد ملاحظه گردید. ولی آسیب در مقایسه با گروه تجربی ۲ شدت بیشتری دارند.

بحث

معنی‌دار نبودند. در مورد آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) هیچ‌کدام از گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول نسبت به گروه کنترل دارای تغییر معنی‌دار نبودند.

بر اساس تحقیقات انجام‌شده نقایص کبدی و پیوند کبد در افرادی که تحت درمان قرار گرفته با آبیلیزول در هفت مورد مشاهده گردید. در یکی از این هفت مورد هم نقایص کبدی و هم پیوند کلیه گزارش شد. چهار مورد از آن‌ها از بین رفتند و سه مورد در

مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به فعالیت آنزیم‌های کبدی نشان‌دهنده این است که در مورد آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) تنها گروه تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول به مقدار ۱۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. در مورد آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) هیچ‌کدام از گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول نسبت به گروه کنترل دارای تغییر

IL-6 و TNF-alpha و مالون آلدئید در کبد افزایش پیدا می‌کند. به‌طور خلاصه دیابت از طریق تغییرات ماکروملکولی و بافتی و بیوشیمیایی منجر به صدمات کبدی می‌گردد.^{۲۳}

از آنجایی که داروی آبیلیزول آگونیست گیرنده‌های آدرنژیک است مشخص گردیده که آگونیست‌های گیرنده‌ای آدرنژیک منجر به ایجاد مسمومیت کبدی می‌گردند.^{۲۴} به نظر می‌رسد تحریک گیرنده‌های آدرنژیک توسط دارو، باعث تسهیل در ساخت سلول‌های ایمنی سازنده ایترلوکین‌ها و افزایش سنتز این ماده توسط سلول‌های ایمنی شده و ایترلوکین‌ها نیز به‌نوبه خود باعث بروز پاسخ‌های التهابی در کبد و ایجاد ضایعه در بافت کبد می‌گردند، زیرا سلول‌های بافت کبد دارای گیرنده‌های IL1 هستند و به ایترلوکین پاسخ می‌دهند.^{۲۴} همچنین نشان داده شده است که سیتوکین‌های التهابی مختلف از قبیل IL1 و IFN و TNF-alpha در طی آسیب یافتن کبد در ضمن القای دارو، آسیب را در بافت درگیر شده افزایش می‌دهند. گیرنده‌های IL1 در سلول‌های کبدی وجود دارد.^{۲۴} پس می‌تواند بر آنها اثر کند. مطالعات نشان داده است که داروهای ضدافسردگی از جمله آبیلیزول منجر به ایجاد سندروم متابولیک و افزایش رهاسازی TNF-alpha می‌گردند.^{۲۵} چون این دارو باعث التهاب کبد می‌شود پس می‌توان احتمال داد که باعث آزاد سازی TNF-alpha شود و از این طریق باعث ایجاد نکرور کبدی گردد. علاوه بر این دارو از طریق اختلال در سنتز پروتئین‌ها باعث کاهش تراکم بافت کبد می‌گردد.

مقایسه میانگین نتایج آماری مربوط به غلظت سرمی پروتئین تام نشان‌دهنده این است که تنها گروه تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول به مقدار ۱۵ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد.

بسیاری از پروتئین‌های پلاسما در کبد ساخته می‌شوند که آلبومین از نظر مقدار از همه مهم‌تر است و سنتز روزانه‌ی آن در کبد ۳ گرم است. فیبرینوژن تنها در کبد ساخته می‌شود. فاکتورهای منعقدکننده‌ی دیگر مانند پروترومبین احتمالاً منحصراً در کبد ساخته می‌شوند. منشأ گلوبولین‌های آلفا و بتا در کبد است.^{۲۶} داروی آبیلیزول آگونیست گیرنده‌های HT1A-5 است^{۲۷} و از این طریق باعث افزایش سروتونین شده و این نوروترانسمیتر باعث کاهش

بیمارستان بستری شدند.^{۱۴} مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب آبیلیزول و فلاواکسامین باعث ایجاد صدمه کبدی و افزایش ترانس آمینازها می‌گردد که توسط گزارش‌های بافت‌شناسی تأیید شده‌اند.^{۱۵} مطالعات نشان‌دهنده ارتباط بین درمان با آبیلیزول و هپاتیت شدید و ناگهانی است.^{۱۶}

چون سطح آنزیم آلانین آمینوترانسفراز در سیتوپلاسم و آپاراتات آمینوترانسفراز در سیتوپلاسم و میتوکندری‌های سلول‌های کبدی و آنزیم آلکالین فسفاتاز در غشای سلول‌های کبدی چندین مرتبه بیشتر از مایع خارج سلولی است زمانی که سلول‌های کبدی دچار نقص و آسیب‌دیدگی شوند این آنزیم‌ها از سلول خارج گشته و غلظت سرمی آن‌ها افزایش می‌یابد.^{۱۷}

افزایش ضعیف یا متوسط آنزیم کبدی AST می‌تواند اختلال کبدی حاصل از نقایص کبدی را تأیید کند اما غلظت آلکالین فسفاتاز می‌تواند طبیعی بماند.^{۱۸} در پستانداران افزایش AST نسبت به ALT نشانه خوبی برای نکرور کبدی سلول‌های پارانشیم کبد است.^{۱۹} مشخص گردیده که مصرف طولانی‌مدت داروهای ضدافسردگی منجر به ایجاد استئاتوز کبدی، افزایش شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی و سوء عملکرد متابولیک می‌گردد.^{۲۰} تحقیقات نشان داده‌اند که داروی آبیلیزول افزایش سطح ترانس آمینازها و تری‌گلیسرید بدون حصول وزن یا افزایش قند خون القا شده توسط olanzapine را نرمال می‌کند.^{۲۱} در مطالعه دیگر مشخص گردید که داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی شامل olanzapine و آبیلیزول منجر به ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی در موش‌های صحرایی نر آلبینو بالغ می‌گردند.^{۲۲} به نظر می‌رسد که داروی آبیلیزول از طریق ایجاد نقایص کبدی و هپاتیت باعث کاهش غلظت آنزیم کبدی AST گردیده است. داروی آبیلیزول باعث ایجاد هیپرگلیسمی (افزایش قند خون) و دیابت می‌گردد. مشخص گردیده که دیابت می‌تواند منجر به پیشبرد استئاتوهپاتیت غیرالکلی و سیروز و در نهایت کارسینومای هپاتوسلولار گردد. مکانیزمی که دیابت منجر به صدمه کبدی می‌گردد شامل افزایش استرس‌های اکسیداتیو و اختلال در پاسخ‌های التهابی است که این موارد نسخه‌برداری ژن‌های پیش‌مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را فعال می‌کند و منجر به صدمه به هپاتوسیت‌ها می‌گردند. علاوه بر این در طی دیابت تجمع تولیدات صدمات اکسیداتیو شامل سیتوکین‌های التهابی از جمله IL-

غلظت آلبومین اندازه‌گیری شده سرم در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول کمی کاهش را نسبت به گروه کنترل نشان داد ولی این کاهش معنی‌دار نبود. مطالعات نشان داده‌اند که داروی آبیلیزول مقاومت انسولینی را القا می‌کند. مشخص گردیده که انسولین به‌تنهایی یا همراه با مکمل‌های آمینواسیدی برای تثبیت میزان سنتز آلبومین ضروری است. علاوه بر این انسولین همراه با یا بدون مکمل آمینواسید بر سنتز پروتئین بافتی کبد تأثیر حادی ندارد و انسولین دارای اثرات مهاری بر سنتز فیبرینوزن است^{۳۴}. به نظر می‌رسد علت معنی‌دار نبودن کاهش غلظت آلبومین سرمی این است که غلظت آلبومین سرم در بیماری‌های مزمن کبدی حتی سیروز کبدی و نقایص کبدی معمولاً نرمال است. به نظر می‌رسد علت عدم‌تغییر معنی‌دار غلظت آلبومین همین مورد باشد.

نتیجه‌گیری کلی

نتایج نشان می‌دهد که داروی آبیلیزول از طریق کاهش سطح آنزیم‌های کبدی باعث ایجاد نقایص حاد کبدی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون صورت گرفت که از ایشان کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Beak KS, Ahn S, Lee J, Kim JH, Kim HG, Kim E, Kim JH, Sung NY, Yang S, Kim MS, Hong S, Kim JH, Cho JY. Immunotoxicological effects of aripiprazole: In vivo and In vitro studies. *Korea J Physiol Pharmacol*. 2015 ; 19(4):365-72.
2. Kim SH., Nikolics L, Abbasi F, Lamendola C, Link J, Reaven GM, Lindley S. Relationship between body mass index and insulin resistance in patients treated with second generation antipsychotic agents. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(8) :493-8.
3. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302(1) : 381-9.
4. Carson W, Cornblatt B, Saha A, Ali M, Kern R, Green M. Neurocognitive benefits of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12:S291-S291.
5. Mete D, Dafreville C, Paitel V, Wind P. Aripiprazole, gambling disorder and compulsive sexuality. *Encephale* 2016; 42(3):281-3.
6. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer- Brody S, Lohrkn Swinson T, Gartlehner G, Brody S, Miller WC. perinatal Depression: prevalence, screening Accuracy , and screening outcomes. *AHR Q*. 2005; 119:1-8.

انسولین می‌گردد در نتیجه با کاهش انسولین غلظت پروتئین تام کاهش می‌یابد^{۲۸،۲۹}.

مطالعات نشان داده‌اند که داروی آبیلیزول مقاومت انسولینی را القا کرده ولی تأثیری بر روی هورمون‌های postprandial ندارد.^{۳۰} علاوه بر این مشخص گردیده که داروی آبیلیزول باعث ایجاد هیپرگلیسمی (افزایش قند خون) و دیابت می‌گردد که احتمالاً با تغییرات در آنزیم‌های کبدی در ارتباط است^{۳۱}. دیابت ایجادشده توسط آبیلیزول به علت کاهش انسولین اتفاق می‌افتد. کاهش انسولین نیز احتمالاً به علت افزایش سروتونین است. افزایش نور اپی نفرین نیز باعث کاهش انسولین می‌گردد^{۳۲}. از آنجا که انسولین برای ساخت پروتئین‌ها ضروری است (ضرورت آن برای ساخت پروتئین در حیوان به‌اندازه هورمون رشد است). بنابراین به نظر می‌رسد کاهش معنی‌دار پروتئین تام سرمی به دلیل کم شدن سنتز پروتئین‌ها باشد. زمانی که انسولین در دسترس نباشد عملاً تمام ذخیره‌سازی پروتئین متوقف می‌شود و کاتابولیسم پروتئین‌ها افزایش می‌یابد. این کاهش به وجود آمده در مقدار انسولین شاید بتواند کاهش معنی‌دار پروتئین تام سرمی را توجیه کند. آبیلیزول با ایجاد دیابت باعث کاهش غلظت انسولین و به دنبال آن کاهش غلظت پروتئین تام می‌گردد^{۳۳}.

آلبومین یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های چرخه‌ای در جریان خون است که به‌وسیله کبد ساخته می‌شود و در جریان خون ترشح می‌شود. آلبومین خون یک راهنمای گران‌بها و یک نشانه حساس برای بیماری کبد است و در طی پاسخ‌های التهابی کاهش می‌یابد^{۳۳}.

7. Aihara K, Shimada J, Miwa T, Tottori K, Burris KD, Yocca FD, Horie M, Kikuchi T. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release. *Brain Res.* 2004; 1003 : 9-17.
8. Soliman HM, Wagih HM, Attia GM, Algaidi SA. Light and electron microscopic study on the effect of anti schizophrenic drugs on the structure of seminiferous tubules of adult male albino rats. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014;52(4):335-49.
9. Polcwiartek C, Vang T, Bruhn CH, Hashemi N, Rosenzweig M, Nielsen J. Diabetic ketoacidosis in patients exposed to antipsychotics :a systematic literature review and analysis of Danish adverse drug event reports. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(21-22):3663-3672.
10. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):165-9.
11. Mostafavi Pour Z, Zal F, Monabati and Vessal M. Protective effects of a combination of quercetin and vitamin E against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Hepathol Res.* 2008;38(4):385-92.
12. Atef M. Al-Attar. Attenuating effect of Ginkgo biloba Leaves extract on liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. *J Biomed Biotechnol.* 2012. ID:761450.
13. Salim Said Alkiyumi, Mahmood Amen Abdullah, Ahmed Salim Alrashdi, Suzy Munir salama ,Siddig Ibrahim Abdelwahab and A.Hamid A.Hadi. Ipomoea aquatic extract protective action against thioacetamide-induced hepatotoxicity. *Molecules* 2012;17: 6146-6155.
14. Jordan S, et al. "The antipsychotic aripiprazole is a potent partial agonist at the human 5- HT1A receptor ". *Eur J Pharmacol.* 2002;441(3):137-140.
15. Shastri CS, Shafeeque AA, Ashwathnarayana BJ. Effect of combination of aripiprazole and fluvoxamine on liver functions in experimental animals. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(2):121-5.
16. Swainston Harrison T, Prry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-36.
17. Panteghini M, Falsetti F, Chiari E. et al. Determination of Aspartate aminotransferase isoenzymes in hepatic disease. *Lab J Res Lab Med.* 1983;10:515–519.
18. Thapa BR, Anuj W. Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian J Pediatr.* 2007;74:663–671.
19. Giannini E, Botta F, Fasoli A. et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1249–1253.
20. Morlan-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-Garica de la Foz V, Martinez- Garica O, Alonso-Martin C, Crespo J, Romero-Gomez M, Fabrega E, Crespo-Facorro B. Incidence of none-alcoholic liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(23-24):3947-3952.
21. Pawelczyk T, Pawelczyk A, Rabe-Jablonska J. Olanzapine-induced triglyceride and aminotransferase elevations without weight gain or hyperglycemia normalized after switching to aripiprazole. *J Psychiatr Pract.* 2014;20(4):301-7.
22. Soliman HM, Wagih HM, Algaidi SA, Hafiz AH. Histological evaluation of the role of atypical antipsychotic drugs in inducing non-alcoholic fatty liver disease in adult male albino rats (light and electron microscopic study). *Folia Biol (Praha).* 2013;59(5):173-80.
23. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: The role oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016;16(2):e132-41.
24. Roberts SM, DeMott RP, James RC. Adrenergic modulation of hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 1997; 29(1-2):329-53.
25. Paredes RM, Quinones M, Marballi K, Gao X, Valdez C, Ahuja SS, Velligan D, Walss-Bass C. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2014;17(8):1139-48.
26. De Feo P, Lucidi P. Liver protein synthesis in physiology an in disease state. *Curr Opin Clin Nutr Metab.* 2002;5(1):47-50.
27. Wood MD, Scott C, Clarke K, et al. Aripiprazole and its human metabolite are partial agonists at the human dopamine D2 receptor , but the rodent metabolite displays antagonist properties. *Eur J Pharmacol.* 2006; 546(1-3): 88-94.
28. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(8):1400-11.
29. Padmini A, Ushahree B, Babu Ravi. Nalleri Pratibha: Association of alkaline phosphatase phenotypes with arthritides. *indian journal of Human Genetics.* 2004;5-8.
30. Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, Fuller C, Nguyen HL, Rickels K. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain on psychiatric disease. *Diabetes* 2013;62(9):3232-40.
31. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabetic Medicine* 2005;22(10):1440-3.

32. Guyton and Hall. Medical Physiology.2000;980-1107.

33. Ruot B, Breuille D, Rambourdin F, Bayle G, Capitan P, Obled C. Synthesis rate of plasma albumin is a good indicator of liver albumin synthesis in sepsis. Am J Physiol Endocrinol.2000;279(2):E244-51.

35. Ahlman B, Charton M, Fu A, Berg C, O'Brien P, Nair KS. Insulin effect on synthesis rates of liver proteins. A swine model comparing various precursors of protein synthesis. diabetes. 2001;50(5):947-54.