

## تأثیر مسمومیت کلرپرومازین بر بافت کبد از نظر تغییرات مورفولوژیک در موش سوری

دکتر ایران رشیدی\*

جواد محمدی اصل\*

کلرپرومازین هیدروکلرید یکی از مشتقات فنوتیازین‌ها است. این دارو از نظر عمل فارموکولوژیک به طور عمده پسیکوتروپ است و علاوه بر آن، دارای خواص آرام بخش و ضد استفراغ نیز می‌باشد. تحقیقات در زمینه اثرات مضر فنوتیازین‌ها به ویژه کلرپرومازین هیدروکلرید بر روی کبد بسیار محدود است. در این تحقیق به منظور بررسی آثار کلرپرومازین هیدروکلرید بر روی بافت کبد، از موش سوری استفاده گردید. بدین منظور، کلرپرومازین هیدروکلرید با واحدهای ۱۶، ۲۰ و ۴۰ میلی گرمی بر کیلوگرم بصورت خوراکی به مدت ۲۱ روز متوالی به حیوانات تجویز شد و به گروه کنترل، حلال کلرپرومازین هیدروکلرید (آب) به مقدار هم حجم گروههای دریافت کننده دارو، تجویز گردید. ۲۴ ساعت بعد از دریافت آخرین واحد دارویی، کبد حیوانات جدا و مورد مطالعه هیستوپاتولوژیکی قرار گرفت. نتایج هیستوپاتولوژیکی بافت کبد نشان‌دهنده آسیب سلولی در گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل بود. این آسیب وابسته به مقدار واحد دارویی بوده است.

کلمات کلیدی : کلرپرومازین ؛ مسمومیت ؛ کبد ؛ موش سوری .

\* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اهواز

\* کارشناس ارشد ژنتیک انسانی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

**مقدمه**

بدنبال مطالعه‌ای سیستماتیک در مورد مشتقات فنوتیازین، نخستین بار کلرپرومازین هیدروکلرید، در سال ۱۹۵۰ توسط Charpentior در فرانسه سنتز گردید و متعاقباً Loborit و Huguenard آن را در بیهوشی مصنوعی بکار بردند. از آن زمان این دارو در طب عمومی، روانپزشکی و بیهوشی بکار برده می‌شود (۱).

کلرپرومازین هیدروکلرید، یکی از مشتقات فنوتیازین‌ها است. این دارو از نظر عمل فارماکولوژیک به طور عمده پسیکوتروپ است و علاوه بر آن، دارای خواص آرام‌بخش و ضد استفرغ نیز می‌باشد (۲).

کلرپرومازین یک تضعف مرکزی با اثر قابل توجه بر تشکیلات شبکه‌ای basal ganglia و هیپوتالاموس می‌باشد. با اثر بر روی هیپوتالاموس، می‌تواند باعث افزایش ترشح پرولاکتین شود. اثر ضد استفرغی قابل توجهی دارد. ایجاد لتارژی، آپاتی و آرامشی مشابه به حالتی که در اثر برداشتن لب فرونتال ایجاد می‌شود، می‌کند؛ خواب ایجاد می‌گردد ولی فرد براحتی بیدار می‌شود. هوشیاری از بین نمی‌رود مگر اینکه دوز بسیاری مصرف شده باشد (۳، ۴ و ۵).

حدوداً در ۰/۵ درصد از بیمارانی که کلرپرومازین هیدروکلرید دریافت می‌کنند؛ زردی ایجاد می‌شود، ولی در افرادی که سابقه زردی دارند، نسبت عود آن حدود ۴۰ درصد است. کلستاز قابل توجهی در کبد ایجاد می‌شود و یک واکنش منونوکلتر ائوزینوفیل در نواحی پورت ایجاد می‌گردد. در سلولهای کبد، دژنراسانس به شکل شعله شمع و گاهی مناطقی از نکروز موضعی مشاهده می‌گردد و ممکن است، با هپاتیت ویروسی حاد و نیز با انسداد مکانیکی مجاری صفراوی اشتباه گردد. معمولاً زردی ظرف چند روز فروکش می‌نماید. گاهی ممکن است، کلستاز به مدت چندین سال باقی مانده شکل سیروز صفراوی بخود گیرد (۱).

تحقیقات در زمینه اثرات مضر فنوتیازین‌ها به ویژه کلرپرومازین هیدروکلرید بر روی کبد بسیار محدود است. در این تحقیق، به منظور بررسی آثار کلرپرومازین هیدروکلرید بر روی بافت کبد از موش سوری استفاده گردید.

**روش پژوهش**

در این پژوهش از موش نژاد Mouse Out Breadswice White که از مؤسسه تحقیقات و سرم سازی رازی تهیه شده بود، استفاده گردید. وزن این حیوانات در اندازه‌های ۲۵-۲۰ گرم بود. اتاق نگهداری حیوان به ابعاد ۳×۳ متر و این اتاق دارای وسایل تهویه و خنک‌کننده بود و با سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی اداره می‌شد.

غذای حیوانات از نوع غذای آماده، ساخت شرکت خوراک دام و طیور شوشتر و آب حیوانات از نوع تصفیه شده در ظرف آبخوری از جنس شیشه بوده است. قفس نگهداری موشها از جنس گالوانیزه بود. در هر قفس، حداکثر ۱۰ موش نگهداری می‌شد. کف قفس با تراشه‌های درشت و تمیز چوب پوشانده شده بود. قفسها نیز در فواصل منظم (هر ۳ روز) تعویض و تمیز می‌شد و مورد استفاده قرار می‌گرفتند.

کلرپرومازین هیدروکلرید مورد استفاده ساخت شرکت داروسازی تهران شیمی بود که بصورت پودر کریستالی سفید مایل به خاکستری است و بصورت نمک هیدروکلرید می‌باشد و به راحتی در آب حل می‌گردد. بنابراین برای درست کردن حلال از آب تصفیه شده شهر استفاده شد.

به منظور بررسی آسیب کبدی، حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند. به گروه اول فقط آب به مقدار روزانه یک سی‌سی داده شد. به گروه دوم تا چهارم به ترتیب ۱۶، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن موش محلول کلرپرومازین

هیدروکلرید از طریق خوراکی به مدت ۲۱ روز تجویز شد. ۲۴ ساعت بعد از تجویز آخرین واحد دارو، کبد حیوانات برداشته و در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد؛ سپس جهت بررسی هیستوپاتولوژیکی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید. از بافتهای کبد مقاطع میکروسکوپی تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردیدند. بررسی هیستوپاتولوژیکی لامها بوسیله پاتولوژیست انجام گرفت.

## یافته‌ها

در بافت کبد گروه کنترل، هپاتوسیتها بصورت شعاعی در هر دو ردیف در اطراف یک ورید خونی مرکزی قرار گرفته‌اند. در بین صفحات، سینوزوئیدهای کبدی قرار دارند. سلولها بصورت مرتب و صفحات سلولی به شکل ردیفهای منظم دیده می‌شوند. بافت بخوبی و بصورت یکنواخت رنگ هماتوکسیلین و ائوزین را بخود گرفته است و سلولها دست نخورده هستند. در حیواناتی که ۱۶ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن، کلرپرومازین هیدروکلرید از طریق خوراکی دریافت کرده بودند؛ بافت کبد نکرور قابل ملاحظه هپاتوسلولر و التهاب پورتال و لوبور وجود نداشت؛ بنابراین در این واحد کلتاز مشاهده نگردید. اما آسیب سلول کبدی که به شکل تورم منتشر سلولهای کبدی (تورم داخل سلولی) می‌باشد، دیده شد. همچنین در این واحد، تغییر چربی در قسمت مرکزی لوبولها در کبد اکثر حیوانات مشاهده گردید.

در حیواناتی که ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن، کلرپرومازین هیدروکلرید از طریق خوراکی دریافت کرده بودند، در بافت کبد آنها نکرور قابل ملاحظه هپاتوسلولر و التهاب پورتال و لوبور وجود داشت. در این واحدها کلتاز مشاهده گردید. آسیب سلول کبدی به شکل تورم منتشر سلولهای کبدی و تجمع سلولهای التهابی تک هسته‌ای در فضای پورت (شبه هپاتیت حاد) و همچنین تغییر چربی در قسمت مرکزی لوبول کبدی در تعداد کمتری از حیوانات مشاهده گردید.

## بحث

این تحقیق نشان داد که در کبد موشهای سوری دریافت کننده کلرپرومازین هیدروکلرید، آسیب بافتی دیده می‌شود و این آسیب وابسته به دوز دارو است. آسیبهای دیده شده در کبد شامل کلتاز، هپاتیت حاد و تغییر چربی می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که کلرپرومازین هیدروکلرید فنوتازینی است که ایجاد کلتاز با یا بدون تغییرات همراه با هپاتیت می‌کند. کلتاز باعث تغییرات سلولی مشخص و ظهور التهاب می‌گردد. سلولهای کبدی متورم، توخالی و پرماند می‌شوند. بعضی از سلولهای کبدی ناپدید شده و آگزودای التهابی مرکزی در نزدیکی شکاف سلولی دیده می‌شود (۶، ۷، ۸ و ۹).

همچنین مطالعات دیگر نشان داده‌اند که تقریباً  $\frac{1}{4}$  بیماران که کلرپرومازین هیدروکلرید مصرف می‌کنند، یک تا چهار هفته بعد از مصرف کلتاز داخل کبدی با یرقان بروز می‌کند و آغاز عارضه با تب، بشورات پوستی، درد مفاصل، لنف آدنوپاتی، تهوع و استفراغ همراه است (۹). نتایج این تحقیق نیز نشان می‌دهد که کلتاز در گروههایی که ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم دارو مصرف کرده بودند، عارض شده بود و تعداد موشهایی که دچار کلتاز شده بودند؛ با افزایش غلظت دارو، بیشتر می‌شد. در گروه کنترل و گروه با دریافت ۱۶ میلی‌گرم دارو، کلتاز مشاهده نشد. بنابراین کلتاز عارضه‌ای است که در واحدهای پایین بروز نمی‌کند ولی در واحدهای دارویی بالاتر بروز می‌کند. بنابراین در اینجا می‌توان نتیجه گرفت که حداقل دوز مصرفی برای ایجاد کلتاز در موش سوری نزدیک به ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن است.

هیپاتیت حاد باید بر اثر صدمات ویروسی، سمی، فارماکولوژیک یا با واسطه ایمنی کبد ایجاد می‌شود. در نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به اشکال شدید هیپاتیت، سلولهای التهابی از محدوده فضای پورت فراتر رفته و توده‌های مجزایی از هیپاتوسیتها را احاطه می‌کنند (۱۰). عوامل بسیاری برای ایجاد هیپاتیت حاد گزارش شده‌اند که یکی از آنها، داروی کلرپرومازین است (۱۱). ایجاد هیپاتیت حاد بعد از مصرف داروی کلرپرومازین هیدروکلرید در این تحقیق نیز ثابت شد و تعداد موشهایی که مبتلا به هیپاتیت بودند، با افزایش واحد دارو بیشتر می‌شد. در گروههای ۱۶ میلی گرمی فقط ۶۰ درصد موشها و در گروههای ۲۰ و ۴۰ به ترتیب ۸۰ و ۱۰۰ درصد موشها هیپاتیت حاد داشتند.

یکی دیگر از تغییرات هیستوپاتولوژیکی که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت، تغییرات چربی بود. تغییر چربی در کبد امری شایع است و ممکن است، این تغییر خیلی شدید باشد که در انواع مختلف عفونتها و مسمومیت‌های داخلی پدید می‌آید. گرایش به ایجاد تغییر چربی در قسمتهای مرکزی لبولها می‌باشد (۱۱). در این حالت، چربی‌های خنثی از نوع تری گلیسرید در سلولهای پارانشیم کبد و سلولهای میوکارد و گاهی در اعضاء دیگر مانند کلیه و عضلات تجمع یافته و این حالت نیز معمولاً در بیشتر موارد قابل برگشت است ولی در مواردیکه شدید باشد، سبب نکروز و مرگ سلولها می‌گردد. در حیوانات مورد بررسی در این تحقیق نیز تغییر چربی مشاهده گردید ولی با افزایش واحد دارو تعداد موشهای دارای تغییرات چربی کاهش پیدا کرده بود که سه دلیل احتمالی برای آن متصور است:

۱- افزایش میزان ورود اسیدهای چرب آزاد بداخل سلولهای کبدی؛

۲- افزایش تشکیل تری گلیسرید از اسیدهای چرب و آلفا تری گلیسرول؛

۳- کاهش تبدیل تری گلیسرید به لیپوپروتئین به کمک آپو پروتئین؛

به طور کلی کلرپرومازین هیدروکلرید یک آنتی‌پسیکوتیک هیپاتوتوکسیک است که منجر به تغییر چربی که معمولاً مربوط به ذخیره گلیسریدهاست؛ می‌شود و این ممکن است، به علت جلوگیری از متابولیسم بعدی تری گلیسریدها مثل تشکیل لیپوپروتئین و جلوگیری از عملکرد آنزیمهای لیزوزوم می‌باشد.

در خاتمه پیشنهاد می‌شود با توجه به اثرات متفاوت کلرپرومازین هیدروکلرید در کبد موش، اثرات این دارو و دیگر داروهای فنوتیازینی در ارگانهای مختلف در انسان مورد بررسی قرار گیرد.

**Abstract*****The Effect of Chlorpromazine Toxicity on the Morphological Changes of Liver in Mice***

This study is intended to investigate the effects of chlorpromazine hydrochloride on the liver in mice . To do this , chlorpromazine in doses of 16 , 20 and 40 mg/kg were administered to the experimental group in a 21-day period . While , the control group received an equal volume of water as placebo . 24 hours after the last dose , the subjects' livers were isolated for histopathological study . The results indicated a dose-dependent cellular damage in the experimental group .

**Key Words** : *Chlorpromazine ; Toxicity ; Liver ; mice .*

**منابع**

- ۱ - شمس‌زاده امیری، محمد. فارماکولوژی جامع. تهران: نشر مترجم. ۱۳۷۲.
- ۲ - جاویدان نژاد، صادق. حاجی بابایی، ملوک. اطلاعات دارویی بالینی. تهران: نشر علوم دانشگاهی. ۱۳۷۳.
- 3 - Jacob LS. Pharmacology. 4th ed. Williams and Wilkins inc. 1996.
- 4 - Reynolds J. Martindale, the extra pharmacopoeia. 31 th ed. Royal pharmaceutical society. 1996.
- 5 - Abernathy CO, Zimmerman HJ, Ishak KG, Utili R, Gillespie J. Drug - induced cholestasis in the perfused rat liver and its reversal by tauroursodeoxycholate: an ultrastructural study. Proc Soc Exp Biol Med. 199(1). 1992 . PP 54-8.
- 6 - Azer SA, Stacey NH. Current concept of hepatic uptake, intracellular transport and biliary secretion of bile acids: physiological basis and pathophysiological changes in cholestatic liver dysfunction. J Gastroenterol Hepatol. 11(4). 1996. PP 396-407.
- 7 - Kissane j. m. Anderson's pathology. 9th ed. C. V. Mosby Company, 1990.
- 8 - Lammert F, Matern S. Hepatic disease caused by drugs. Schweiz Rundsch Med Prax. 86(29-30). 1997. PP 1176-71.
- 9 - Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. W. B. Saunders Company. 1999.
- 10 - Mesure G, Bayle F, Vanelle JM, Olie JP, Loo H. {cytolytic hepatitis during treatment with phenothiazine: apropos of a case}. Encephale. 22(5). 1996. PP 388-90.
- ۱۱ - آندرسون، ویلیام. آسیب شناسی اختصاصی. مترجم: شکور، عباس. صاحب کشف، سعید و عباسی، همایون. تهران: انتشارات سهامی چهر. ۱۳۶۸.