ARABIC SUMMARY

بسم الله الرحمن الرحيم

إن مجمـــوعة الأدوية اللاستيرويدية والمضادة للالتهابات هي من أوسع الأدوية استخداما حـــيث انها تستخدم كمسكنات وخوافض للحرارة و كمضادات للالتهابات، وتمثل تقريبا ٥ % من جملة الأدوية التي توصف للعلاج. ويتسبب كثرة استخدامها في حدوث كثير من التأثيرات الجانبية التـــي تدعو الي الحد من استخدامها،وتعد القناة الهضمية والكلى والكبد من أكثرالأعضاء تأثراً بهذه المجمـــوعة مـــن الأدوية.وهذه المجموعة من الأدوية تقوم بعملها من خلال تأثيرها على إنزيمات السيكلوأوكسيجينيزسواء السيكلوأوكسيجينيز ١ أوالسيكلو أو كسيجينيز ٢ .

ويـــوجد الإنزيم الأول بصورة طبيعية في معظم الأنسجة حيث ينشأ عنه وظيفة فسيولوجية بينما يحدث إفراز الآخر في المناطق الملتهبة من الجسم ليؤدي إلى تكوين البروستاجلاندين المتسبب في حدوث الآلام والإلتهابات.

وتنقسم مجموعة الأدوية اللاستيرويدية والمضادة للالتهابات الىمجموعتين هما:

١- مجمـــوعة لااختـــيارية(التقلـــيدية) وتقـــوم بعملهـــا ســـن خـــلال تأثيـــرها على إنزيمات السيكلوأوكسيجينيز ١
والسيكلو أو كسيجينيز ٢

٢- مجمـــوعة اختـــيارية و تقـــوم بعملها من خلال تأثيرها على إنزيم السيكلو أو كسيجينيز ٢ وتشمل الأتودولاك والميلوكسكام

ولقـــد تطورت بعض الأنواع الجديدة من هذه المجموعة من الأدويه والتي يتركز عملها فـــي تثبيط إنزيم السيكلوأوكسجينيز-٢بهدف أن يكون تأثيرها أقل ضررا على غشاء المعدة .ولقد بـــدأ حديـــثا اســـتعمال الأتـــودولاك والميلوكـــسيكام والـــذي يتركـــز عملهمـــا فـــي تثبيط إنزيم السيكلوأوكـــسيجينيز ٢ ولكـــنهما يؤثران تأثيراً طفيفاً على إنزيم السيكلوأوكسيجينيز ١ .ومع أن الاختـــبارات الإكلينيكية تدل علي سلامة استعمال مثبطات السيكلوأوكسيجينيز ٢ على القناة الهضمية إذا مـــا قـــورنت بالأدوية التقليدية المثبطة لكلا الانزيمين فان الأتودولاك والميلوكسكام في رأي الـــبعض لهمـــا تأثيرات غير مرغوبة على القناة الهضمية مماثله لتأثيرات الأدوية التقليدية من هذه المجموعة.

والتسمم الكبدي هو أحد الآثارالجانبية لهذه المجموعة التقليدية من الأدوية والذي أدى إلى سحب بعض هذه الأدوية بعيدا عن التداول العلاجي , كما أن لهذه المجموعة تأثيرات جانبية على وظائف الكلى. والمجموعة الجديدة المثبطة لإنزيم السيكلوأوكسيجينيز ٢ من الممكن ان تسبب آثارا جانبية مماثلة على وظائف الكلى.

ولا يوجد حتى الآن تأثيرا جينيا بسبب هذه الأدوية . لكنه باستقراء الملاحظات المعملية فقد وجد أن ذلك يحتاج إلي مزيد من الدرا سة والبحث .

وقد اجريت هذه الدراسة لمقارنة التأثيرات السمية الحادة والمزمنة(قصيرة الأمد) لدوائي الميلوكسكام والأتودولاك المثبطين أساسا لإنزيم السيكلوأوكسيجينيز ٢ .

والغرض من هذا البحث هو تقييم التأثيرات السمية لهذه الأدوية علي النمط الصبغي (الكروموسومات) ومدى ماتحدثه من تغيرات باثولوجية وكيميائية حيوية في وظائف الكبد والكلى ودلالات الموت الخلوي المبرمج فيهما.ولمعرفة مدي تحسن أوزوال سمية هذه الأدوية بعد التوقف عن استخدامها وذلك في جرذان التجارب البيضاء البالغة.

وقد أجريت هذه الدراسة على ١٥٠ جرذاً بالغاً من إناث الجرذان البيضاء تراوحت أوزانها بين ١٢٠- ١٥٠جم وقد تم تقسيمها كالتالي:

دراسة التأثير السمي الحاد:

ضمت هذه الدراسة ٦٠ جرذاً تم تقسيمها بالتساوى إلى ٣ مجموعات(١): المجموعة الضابطة (أعطيت المعلق الحامل للعقار) (٢): مجموعة الأتودولاك ،(٣): مجموعة الميلوكسيكام أعطيت مجموعة الأتودولاك ٤٧ملليجرام/كجم أي نصف الجرعة المميتة للنصف من عقار الأتودولاك(الجرعة المميتة للنصف =٩٤ملليجرام/كجم) بينما أعطيت مجموعة الميلوكسيكام٤٢ ملليجرام/كجم أي نصف الجرعة المميتة للنصف من عقارالميلوكسيكام(الجرعة المميتة للنصف = ٨٤ ملليجرام/كجم) عن طريق الفم ثم تم ذبحها بعد ٢٤ ساعة.

دراسة التأثير السمي المزمن(قصير المدي):

ضـــمت هـــذه الدراســـة ٩٠ جرذاً تم تقسيمها بالتساوى إلى ٣ مجموعات(١): المجموعة الضابطة (أعطيت المعلق الحامل للعقار)،(٢): مجموعة الأتودولاك ،(٣): مجموعة الميلوكسيكام أعطـــيت المجمـــوعة الضابطة المعلق الحامل للعقار وأعطيت مجموعة الأتودولاك١/١٠ الجرعة المميتة للنصف من عقار الأتودولاك (٩,٤ملليجرام/كجم) بينما أعطيت مجموعة الميلوكسيكام ١/١٠ الجرعة المميتة للنصف من عقارالميلوكسيكام (٨,٤ملليجرام/كجم) عن طريق الفم يوميا ثم تم ذبح عشرة فئران من كل مجموعة من المجموعات الثلاث بعد أسبوعين من بدأ التجريع اليو مي وبعد أربعة أسابيع ثم أوقف التجريع لتذبح العشرالباقية من كل مجموعة من المجموعات الثلاث بعد أربعةأسابيع أخري لمعرفة مدي تحسن أوزوال سمية هذه الأدوية بعد التوقف.

تـــم أخـــذ عينات الدم لعمل وظائف علي الكلي والكبد وتشريح الفئران واستخراج الكلي والكبد لفحص التغيرات الباثولوجية, كما استخدمت عينات من الكلي والكبد في تقييم حدوث الموت الخلوي المبرمج في خلاياها عن طريق استخلاص الحمض النووي DNA وذلك بمرور عشرة من الملليجرامات من خلايا الكبد أوالكلى بسلسلة من المعالجات الخاصة ثم صب الخلاصات المحتوية علـــي الحمـــض الـــنووي NDA فـــي فجوات الهلام ثم تجريتها خلال الهلام بتأثير جهاز الفصل الكهربي.

وتـــم أيـــضا تحضيرالنمط الصبغي (الكرموسومات)من خلايا النخاع العظمي ثم فحصت الكرموســـومات فـــي مائتين وخمسون مرحلة متوسطة من مراحل انقسام الخلية وذلك في كل جرذ وسجلت نتائج الشذوذ في أشكال وأعداد الكرموسومات.

النتائج

وقد لخصت نتائج هذه الدراسة فيما يلي:

١- الدراسة الوراثية الخلوية:

أســـفر التأثيـــر الـــسمي الحاد عن زيادة ذات دلالة إحصائية لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكـــسيكام فـــي بعـــض ما يتعلق النمط الشكلي والعددي للصبغيات عند مقارنتها بالمجموعة

الضابطة، غير أنه لاتوجد زيادة ذات دلالة إحصائية لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام عند مقارنة أحدهما بالآخر.

أمـــا التأثيـــر الـــسمي المـــزمن (القصير الأمد) فقد أسفرت نتائجه عن زيادة ذات دلالة إحـــصائية لكل من عقاري الأتودولاك والمياوكسيكام في بعض ما يتعلق بالنمط الشكلي والعددي للـــصبغيات من شذوذ عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة، أما عند مقارنة أحد العقارين بالآخرفقد وجدت زيادة طفيفة ذات دلالة إحصائية للتأثير السمي المزمن للميلوكسيكام بالنسبة للأتودولاك في بعض ما يتعلق بالنمط الشكلي والعددي للصبغيات من شذوذ.

٢- دراسة التأثير السمي علي الكبد:

فـــي هذه الدراسة أسفرالتأثير السمي الحاد والمزمن (القصير الأمد) عن زيادة ذات دلالة إحـــصائية فـــي بعـــض وظائـــف الكبد لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام عند مقارنتهما بالمجمـــوعة الـــضابطة، أما عند مقارنة أحد العقارين بالآخرفقد وجدت زيادة ذات دلالة إحصائية للتأثيـــر السمي المزمن للميلوكسيكام بالنسبة للأتودولاك. أما المجموعات التي أوقف فيها التجريع لـــتذبح بعد أربعة أسابيع أخري لمعرفة مدي تحسن أوزوال سمية هذه الأدوية فقد أسفرت الدراسة عـــن عـــدم وجـــود زيـــادة ذات دلالـــة إحـــصائية في وظائف الكبد لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام عند مقارنتهما بالمجموعة الضابطة،وكذلك عند مقارنة أحد العقارين بالآخر.

وبالفحص المجهري لخلايا كبد الجردان التي جرعت الميلوكسيكام والأتودولاك وجد أنها تعاني من تغيرات باثولوجية تؤكد ماحدث من تغيرات في وظائف الكبد.

ومن ذلك نخلص إلي أن الميلوكسيكام أكثر قليلا من الأتودولاك في تأثيره السمي علي الكبد.

٣- دراسة التأثير السمي علي الكلي:

فـــي هذه الدراسة أسفرالتأثير السمي الحاد والمزمن (القصير الأمد) عن زيادة ذات دلالة إحـــصائية فـــي وظائف الكبد لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام عند مقارنتها بالمجموعة الـــضابطة، أما عند مقارنة أحد العقارين بالآخرفقد وجدت زيادة ذات دلالة إحصائية للتأثير السمي المـــزمن للميلوكـــسيكام بالنـــسبة للأتودولاك، أما المجموعات التي أوقف فيها التجريع لتذبح بعد

أربعةأســـابيع أخـــري لمعرفة مدي تحسن أوزوال سمية هذه الأدوية فقد أسفرت الدراسة عن عدم وجـــود زيادة ذات دلالة إحصائية في وظائف الكلي لكل من عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة،وكذلك عند مقارنة أحد العقارين بالآخر.

وبالفحص المجهري لخلايا كلي الجرذان التي جرعت الميلوكسيكام والأتودولاك وجد أنها تعاني من تغيرات باثولوجية تؤكد ماحدث من تغيرات في وظائف الكلي.

ومن ذلك نخلص إلي أن الميلوكسيكام أكثر قليلا من الأتودولاك في تأثيره السمي علي الكلي.

دراسة الموت الخلوي المبرمج

و قد أوضحت نتائج هذه الدراسة أن الموت الخلوي المبرمج في خلايا الكبد والكلى يكون أكثرحدوثاً في الجرذان التي عولجت بعقارالميلوكسيكام عند مقارنتها بجرذان المجموعة الضابطة، وكذلك عند مقارنتها بعقار الأتودولاك.

كما أوضحت نتائج هذه الدراسة أن الموت الخلوي المبرمج في خلايا الكبد والكلى هو أقل مـــا يكون حدوثاً في جرذان تلك المجموعات التي أوقف فيها التجريع لتذبح بعد أربعةأسابيع أخري لمعرفة مدي تحسن أوزوال سمية هذه الأدوية.

والخلاصة:

أنه يمكننا مما تقدم من نتائج هذه الدراسة أن نستخلص ما يلي:

أن عقاري الأتودولاك والميلوكسيكام لهما تأثيرسمي ارتدادي علي الصبغيات ، و تأثيرسمي كبدي وكلوي ارتدادي عندما يعطي أحدهما أو كلاهما بجرعة عاليه أو لفترة طويلة وأن تأثيرالميلوكسيكام يكون أكثر قليلا من تأثير الأتودولاك.

التوصيات:

إنه يمكننا مما تقدم من نتائج هذه الدراسة أن نوصي بما يلي:

١- إن أمـــراض الكلـــي المتـــسببة عن مجموعة الأدوية اللاستيرويدية المضادة للالتهابات قضية صـــحيةهامة و إن انتشارها قدْ يزيد في المستقبلِ بسبب التوافر المتزايد لهذه المجموعة من الأدوية شـــاملة مثبطات إنزيم السيكلوأوكسيچينيز٢ كالأتودولاك والميلوكسيكام لذا يوصي بعدم تناول هذه الأدوية إلا بوصفة طبية وتحت ضرورة ملحة.

٢- المرضى أصحاب المعالجة الطويلة المدى بالأدوية اللاستيرويدية المضادة للالتهابات يجبُ أنْ يعمل لهم إختباراتَ وظائف الكبد والكلي بشكل دوري.

٣- مـــن الـــواجب عمـــل إختـــبار حمل شهريًا للسيدات اللاتي يتناولن هذه الأدوية وذلك لتجنب التأثيرات الضارة التي تحدثهاعلي الصبغيات الوراثية مما يؤدي إلي تشوهات الأجنة.

٤- يجـــب تحـــري العقـــار الأقل في تأثيره السمي علي الكلي والكبد من أفراد هذه المجموعة من الأدوية (الأتودولاك اذا ما قورن بالميلوكسيكام) ،خصوصاً عند وجود اعتلال بأحد هذه الأعضاء

٥- يوصـــي بمزيد من الدراسات والأبحاث علي مثبطات إنزيم السيكلوأوكسيچينيز٢ كالأتودولاك والميلوكسيكام لتقييم التأثيرات السمية لهذه الأدوية علي أعضاء الجسم الأخري شاملة الكلي والكبد، وذلـــك لوجـــود جـــدل علمي حول السمية المقارنة بينها وبين المجموعة التقليدية من هذه الأدوية اللاستيرويدية ويفضل أن تجري هذه الدراسات والأبحاث علي مرضي الإنسان.