IRAQI Academic Scientific Journals
Samarra Journal of Pure and Applied Science
SJPAS
مجلة سامراء للعلوم البحتة والتطبيقية
www.sjpas.com
ISSN:2663-7405

تأثير عقار أسيكلوفير صوديوم على بعض المؤشرات الكيموحيوية في ذكور الأرانب المحلية

شيماء رعد حامد[1]، عثمان رشيد حميد[2*]، مها صالح حسين[1]

1- قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، صلاح الدين، العراق
2- قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، صلاح الدين، العراق (othman.samarrai@uosamarra.edu.iq)
البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول

معلومات البحث:

تأريخ الاستلام: 2020/02/02
تأريخ القبــول: 2020/04/05

الكلمات المفتاحية:

عقار الاسيكلوفير، وظائف الكبد، وظائف الكلى، أنزيمات الكبد

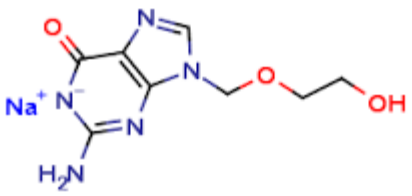
الخلاصة:

أجريت الدراسة الحالية لمعرفة مدى تأثير عقار الاسيكلوفير على وظائف الكبد والكلى في ذكور الارانب المحلية، شملت المؤشرات المدروسة كلاً من انزيم اسبارتيت الناقل لمجموعة الامين (AST)، وإنزيم النين الناقل لمجموعة الأمين (ALT)، انزيم فوسفاتيز القاعدي (ALP)، اليوريا، حامض اليوريك والكيراتنين. صممت التجربة بواقع مجموعتين (6 أرانب لكل مجموعة)، الاولى هي مجموعة السيطرة (C) والثانية هي مجموعة (G) المعاملة بالعقار الاسيكلوفير. أشارت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي في مستوى فعالية أنزيمات الكبد (AST, ALT, ALP) في المجموعة المعاملة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة. وأظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى حامض اليوريك في المجموعة المعاملة بالعقار مقارنة بمجموعة السيطرة، في حين لم تظهر اية فروقات بين المجموعتين بالنسبة لكل من اليوريا والكرياتنين.

المقدمة

المركبات الدوائية: مركبات كيميائية معالجة ، والقسم الأعظم منها مركبات عضوية تستخدم لتغيير وظيفة من وظائف الجسم أو للقضاء على بعض الامراض بالتفاعل مع أجزاء من الخلايا القادرة على التجاوب معها والتي تسمى مستقبلات الدواء، وتقاس فعالية الدواء من خلال تركيزها الفعال عند مستقبلاتها، ولما كان للمركبات الدوائية العضوية أهمية كبيرة في علاج العديد من الأمراض دفع ذلك الباحثين إلى تحضير المركبات العضوية الحديثة أو استخلاصها من المواد الطبيعة وتشخيصها بوساطة الطرق الفيزيائية والكيميائية المتقدمة واثبات تركيبها الكيميائي [1].

ولعل من أهم المركبات التي لها اهمية ضد الفيروسات هو الاسيكلوفير صوديوم، وان آسيكلوفير Acyclovir (ACV)، هو أحد أكثر المضادات الفيروسية شيوعاً، والذي يمتلك العديد من الأسماء التجارية مثل Cyclovir و Herpex و Acivir و Acivirax و Zovirax و Zovir . ان الاسم العلمي لاسيكلوفير الصوديوم هو (Sodium2-((2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H) yl) methoxy) ethanolate) [2]، ويمتلك الصيغة الكيميائية ($C_8H_{11}N_5NaO_3$)، والوزن الجزيئي (247.19 g/mol)، ويعد اكتشاف الآسيكلوفير الخطوة الاولى لبداية عصر جديد في تطوير المضادات الفيروسية لكونه شديد الانتقائية، وقد نالت مستكشفة الدواء جرترود إليون جائزة نوبل في الطب لعام 1986 [3،4]. يعد الاسيكلوفير هو أحد أنواع مضادات النيوكليوسيد التي تقوم بتثبيط عملية انتشار الفيروس عن طريق منع بناء الحامض النووي الريبوزي للفيروس [5]. يوضح الشكل 1 التركيب الكيميائي للأسيكلوفير صوديوم.



شكل 1: التركيب الكيميائي لاسيكلوفير صوديوم

الكبد عضو اساس في الجسم وله عدة إنزيمات من أهمها أنزيم اسبارتيت الناقل لمجموعة الامين Aspartate amino transaminase (AST) وهو من الأنزيمات المتماثلة والذي يوجد بشكلين متماثلين متمركزين في السايتوبلازم والمايتوكوندريا، ويعد من الأنزيمات التي تتحرر إلى الدم نتيجة وجود تمزق في اغشية الخلية [6]، يوجد أنزيم AST بتراكيز عالية في العضلات القلبية والعضلات الهيكلية والكبد والكلى وكريات الدم الحمر [7]، أما انزيم Alanine amino transaminase (ALT) فيصنف من الانزيمات الناقلة لمجاميع الامين [8]، ويتواجد الانزيم بفعالية عالية في الكبد وبفعالية اقل في العضلات الهيكلية والقلب والكلى، وهو يعد مؤشراً كيموحيوياً لمعرفة مدى تنخر الكبد، إذ ان حدوث أي اصابة في الانسجة يؤدي إلى تحرر الانزيم [9]، اما انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP) وهو أحد إنزيمات بلازما الدم، والذي تزداد فعاليته في البلازما نتيجة لحالات متعددة منها فيزيولوجية طبيعية ومنها مرضية تدل على آفات معينة [10].

تلعب الكلى دوراً مهماً في العديد من وظائف الجسم مثل التخلص من المواد الناتجة من التفاعلات الحيوية وطرحها خارج الجسم، ويتم طرح اليوريا والتي تمثل الناتج النهائي لتقويض البروتينات [11]، ويزداد إنتاج اليوريا عند تناول البروتينات أو عندما يزداد تقويض الجسم للبروتينات [12]. اما حامض اليوريك فهو أحد المركبات العضوية النيتروجينية غير البروتينية في الدم، إذ يترشح حوالي 75% عن طريق الكلية، ويعتمد تكوينه على مدى ما يحتويه الطعام من بروتينات، وكذلك على عمليات الهدم التي تحدث في الخلايا [13]، اما الكرياتنين فيعد من الأنهدريدات الحلقية والذي ينتمي إلى صنف المركبات النتروجينية غير البروتينية وينتج من الأيض النهائي للنتروجين [12]. لذلك فقد هدفت الدراسة بيان تأثير عقار اسيكلوفير صوديوم على وظائف الكبد والكلى.

المواد وطرائق العمل

استعملت في هذه التجربة ذكور الأرانب المحلية الملونة تراوحت اوزانها بين (1000-1200) غم وضعت في اقفاص نظيفة في مكان ذي درجة حرارة تتراوح بين (20-28مْ) وبظروف تهوية جيدة وتعرضت الحيوانات الى أوقات إضاءة جيدة 12 ساعة ضوء مقابل 12 ساعة ظلام، وأعطيت الحيوانات الماء والعليقة التركية الجاهزة بشكل حر. استمرت فترة التجربة لمدة اسبوع واحد وقسمت الحيوانات الى مجموعتين (6 أرانب لكل مجموعة): الاولى هي مجموعة السيطرة (C) والثانية هي مجموعة (G) والمعاملة بالعقار الاسيكلوفير والتي جرعت فموياً بتركيز 50 ملغم/ 1مل/ يوم من ايسكلوفير لمدة أسبوع.

جمع عينات الدم

جمعت عينات الدم عن طريق الطعنة القلبية وذلك بسحب 5 مل من الدم، وضعت العينات في أنابيب اختبار وترك الدم ليتخثر لمدة 10 دقائق وبسرعة 3000 دورة/ دقيقة. سحب المصل ثم وضع في انابيب خاصة للحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة -20 °C لحين اجراء الفحوصات المطلوبة.

الفحوصات الكيموحيوية

قدرت فعالية انزيمات الكبد حسب طريقة العمل الموضحة في عدة الكت المجهزة من شركة Biosystem الاسبانية، في حين قدر مستوى اليوريا و حامض اليوريك والكرياتنين حسب طريقة العمل الموضحة في عدة الكت المجهزة من شركة Vitro الالمانية، Randox الانكليزية و Biosystem الاسبانية على الترتيب.

التحليل الاحصائي

اجريت جميع الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS Statistics، اختبار t-test وعند مستوى احتمالية 0.05.

النتائج والمناقشة

اشارت النتائج الموضحة في جدول 1 الى وجود ارتفاع معنوي في مستوى فعالية انزيم AST و ALT للمجموعة G مقارنة بمجموعة السيطرة، وان ارتفاع مستوى الانزيمين قد يكون بسبب حدوث ضرر في الخلايا الكبدية، اذ يعد انزيم AST من الانزيمات الموجودة في الكبد فضلا عن وجوده في اعضاء الجسم المختلفة مثل العضلات والقلب، لذلك في حال ارتفاع نسبته في الدم فإن ذلك قد يكون مؤشراً على وجود خلل في الكبد والعضلات [14،15].

ان الآثار الجانبية للاسايكلوفير عادة ما تكون خفيفة ولكن الجرعات العالية تؤدي الى الغثيان والتقيؤ والدوار والاعراض العصبية وارتفاع الانزيمات والفشل الكلوي [16].

اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في انزيم الفوسفاتيز القاعدي في المجموعة G مقارنة بمجموعة السيطرة، وتشير المستويات المرتفعة في اغلب الاحيان الى مشاكل في الكبد والمرارة والعظام وسرطان الكلى أو مشاكل معوية أو مشكلة في البنكرياس، ويرتفع في حالات تليف الكبد والتهاب المرارة والتهاب الكبد، وفي حالات نادرة ارتفاع مستوى ALP يمكن ان يشير الى وجود فشل في القلب او سرطان الكلى او العدوى البكتيرية [17].

جدول 1: تأثير عقار الاسيكلوفير على مستويات انزيمات الكبد في امصال دم ذكور الارانب المحلية

Group	AST	ALT	ALP
	Mean ± S.D U/L		
C	29.666±4.366^{c}	50.666±14.165^{b}	82.500±6.410^{b}
G	112.500±41.664^{a}	136.166±45.459^{a}	165.333±6.947^{a}

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول 2 ارتفاعا غير معنوي في مستوى اليوريا في المجموعة المعاملة بالعقار (G) (22.333±10.366) ملغم/100سم^3 مقارنة مع مجموعة السيطرة (27.666±4.501) ملغم/100سم^3، ويمكن ان يعزى ذلك الى ان لعقار الاسيكلوفير القدرة على اصابة الكلية بخلل قد يؤدي الى تجمع اليوريا وتراكمها في الدم وبالتالي يرتفع مستواها [15]. ان اي زيادة في اليوريا تعبر عن خلل في الوظيفة التشريحية للكلية، وقد يعزى بسبب الارتفاع الحاصل في اليوريا الى الطبيعة الكيميائية لعقار الاسيكلوفير التي لها القدرة على احداث خلل في الوظيفة التشريحية للكلية [16].

واشارت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي في المجموعة (G) (5.566±0.753) ملغم/سم^3 مقارنة بمجموعة السيطرة (0.441±0.202) ملغم/سم^3. ان ارتفاع مستوى حامض اليوريك في الدم يعطي مؤشراً الى وجود ضرر معين في الكلية ومؤشر لأمراض الكلية [17]، وان الاختلاف في مستوى مصل حامض اليوريك ينتج عن التفاعل بين عوامل جينية متعددة وعوامل بيئية [18]. لذلك فإنه من الضروري تعديل الجرعة لعقار الاسيكلوفير للاشخاص الذين يعانون من الفشل الكلوي [19].

جدول 2: تأثير عقار الاسيكلوفير على مستوى وظائف الكلية في امصال دم ذكور الارانب المحلية

Group	Urea	Uric acid	Creatinine
	Mean ± S.D mg/dl		
C	22.333±10.366^{a}	0.441±0.202^{b}	0.9167±0.183^{a}
G	27.666±4.501^{a}	5.566±0.753^{a}	1.916±0.713^{a}

وأظهرت النتائج ارتفاعا غير معنوي في مستوى الكرياتنين في المجموعة المعاملة بالعقار (G) (1.916±0.713) ملغم/100سم^3 مقارنة مع مجموعة السيطرة (0.9167±0.183) ملغم/100سم^3، ويعد الكرياتنين مركب يتكون بوساطة عمليات ايضية ويطرح في الحالة الطبيعية، عندما تكون الكلية غير قادرة على الترشيح وطرح الفضلات و ذلك سيؤدي الى ارتفاع تركيز الكرياتنين في المصل [20].

وتتفق الدراسة الحالية مع ما توصل اليه Dorsky [21]، اذ ان الاثر الضار الرئيس للأسيكلوفير هو ارتفاع الكرياتنين الناتج من الاصابة الكلوية الثانوية بالاسايكلوفير والتي تتطور عادة في غضون 12– 48 ساعة من أخذ الدواء كما يتضح من الزيادة في كرياتنين الدم [22].

وهذا ما يؤيد الدراسة الحالية وقد تكون هناك حاجة لغسيل الكلى في بعض الحالات الشديدة [23]. على الرغم من ان علاج الاسايكلوفير شديد التحمل الا ان له تأثيرات على الكلية والتي تؤدي الى الفشل الكلوي الحاد وقد لوحظ ان الفشل الكلوي الناجم عن الاسايكلوفير في حوالي 12– 48 % من الحالات الاخرى من التسمم الكلوي الناجم عن الاسيكلوفير واضح بزيادة مستوى الكرياتنين في البلازما او رواسب البول غير الطبيعية او الاصابة الكلوية الحادة [24].

الاستنتاجات

اظهرت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي في مستوى فعالية انزيمات الكبد، وكذلك ارتفاع معنوي في مستوى حامض اليوريك، ولذلك يمكن ان يستنتج ان لعقار الأسيكلوفير التأثير على وظائف الكبد والكلى.

References

1. Davis, A., & Ward, S. E. (Eds.). (2014). *The handbook of medicinal chemistry: principles and practice*. Royal Society of Chemistry.
2. National Drug Profile ID https://bioportal. bioontology. org/ontologies /NDFRT ? pclasses & conceptid ,N0000147084- accessed .2018.
3. O'Brien, J. J., & Campoli-Richards, D. M. (1989). Acyclovir. *Drugs*, *37*(3), 233-309.
4. Whitley, R. J., Alford, C. A., Hirsch, M. S., Schooley, R. T., Luby, J. P., Aoki, F. Y., ... & NIAID Collaborative Antiviral Study Group*. (1986). Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *New England Journal of Medicine*, *314*(3), 144-149.
5. Balfour Jr, H. H., Bean, B., Laskin, O. L., Ambinder, R. F., Meyers, J. D., Wade, J. C., ... & Keeney, R. E. (1983). Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *New England Journal of Medicine*, *308*(24), 1448-1453.
6. Nishikawa, M., Miyake, H., & Fujisawa, M. (2016, September). De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 34, No. 9, pp. 417-e9). Elsevier.
7. Y Al-Abbasy, O., I Al-Lehebe, N., & A Al-Bajari, S. (2014). Purification of Glutathion Peroxidase and Determination of it's Relation with some biochemical parameters in type II Diabetic patients. *College Of Basic Education Researches Journal*, *13*(2), 1013-1030.
8. Lala, V., & Minter, D. A. (2018). Liver function tests. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
9. Kodydková, J., Vávrová, L., Kocík, M., & Zak, A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biologica*, *60*(4), 153.
10. Ezeugwunne, I. P., Ogbodo, E. C., Analike, R. A., Amah, U. K., Oguaka, V. N., Okwara, E. C., ... & Onwurah, O. W. Evaluation of Serum Alkaline Phosphatase and Acid Phosphatase in Relation to Abo Blood Groups and Genotypes of Male Blood Donors in University College Hospital Ibadan, Oyo State.
11. Liano, F., Pascual, J., & Madrid Acute Renal Failure Study Group. (1996). Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney international*, *50*(3), 811-818.

12. Meyer, D.J. & Harvey, J.W. (1998) Veterinary Laboratory Medicine 2nd ed., Saunder, W.B. Company Philadelphia.1998. 240 – 247.
13. Friedman. Renal Failure. Brookln.10(2):2003.1-15.
14. Brian, K. & Vacaqnelyn, C. Liver Function tests www. Healthline.com Retrieved . 2018.
15. Dufour, D. R., Lott, J. A., Nolte, F. S., Gretch, D. R., Koff, R. S., & Seeff, L. B. (2000). Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clinical chemistry*, *46*(12), 2027-2049.
16. Tilson, H. H., Engle, C. R., & Andrews, E. B. (1993). Safety of acyclovir: a summary of the first 10 years experience. *Journal of medical virology*, *41*(S1), 67-73.
17. Lee, D. H., Lim, B. S., Lee, Y. K., & Yang, H. C. (2006). Effects of hydrogen peroxide (H 2 O 2) on alkaline phosphatase activity and matrix mineralization of odontoblast and osteoblast cell lines. *Cell biology and toxicology*, *22*(1), 39-46.
18. Pillitteri , A. Maternal Child Health Nursing: Care of the Childbearing and Childrearing Family , 3rd ed., Lippincott, Philadelphia, 1999:1358-59.
19. Kang, D. H., Nakagawa, T., Feng, L., Watanabe, S., Han, L., Mazzali, M., ... & Johnson, R. J. (2002). A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(12), 2888-2897.
20. Meng, J. B., Zheng, X., Zhang, G., & Fang, Q. (2011). Oral acyclovir induced acute renal failure. *World journal of emergency medicine*, *2*(4), 310.
21. DORSKY, D. I., & CRUMPACKER, C. S. (1987). Drugs five years later: acyclovir. *Annals of internal medicine*, *107*(6), 859-874.
22. Sawyer, M. H., Webb, D. E., Balow, J. E., & Straus, S. E. (1988). Acyclovir-induced renal failure: clinical course and histology. *The American journal of medicine*, *84*(6), 1067-1071.
23. Brigden, D., Rosling, A. E., & Woods, N. C. (1982). Renal function after acyclovir intravenous injection. *The American journal of medicine*, *73*(1), 182-185.
24. Hsu, C. Y., Ordonez, J. D., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Go, A. S. (2008). The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*, *74*(1), 101-107.

IRAQI Academic Scientific Journals

Samarra Journal of Pure and Applied Science

SJPAS

www.sjpas.com

ISSN:2663-7405

Effect of acyclovir sodium on some biochemical markers in local male rabbits

Shimaa Raad Hamid[1], Othman Rashid Al Samarrai[2]*, Maha Salih Hussein[1]

1-Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Salahddin, Iraq

2-Department of Applied Chemistry, College of Applied Science, University of Samarra, Salahddin, Iraq

*othman.samarrai@uosamarra.edu.iq

Article Information

Received: 02/02/2020

Accepted: 05/04/2020

Keywords:

Acyclovir, liver function, and kidney function.

Abstract

The current study was carried out to examine the effect of acyclovir on liver and kidney functions of local rabbits. The indicators studied included AST, ALT, ALP, Urea, Uric acid, Creatinine. The experiment was designed with two groups (6 rabbits in group), the first is control group (C) and second group is (G) that was treated with acyclovir drug. Results showed a significant increase in the level of liver enzymes activity (AST, ALT, ALP) in G group compared with control group. Also, a significant increase in the level of Uric acid in G group compared with control group, but no significant differences in the levels of Urea and Creatinine between group (G) and control group.