

دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## البيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

### دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور

#### الفئران البيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق

بشرى عمر أحمد معروف

قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم) / جامعة بغداد

#### الخلاصة

هدف الدراسة: اجريت الدراسة الحالية للتعرف على تأثير عقار البيروكسيكام في احداث التغيرات الدموية والفسلجية في ذكور الفئران البيض البالغة *Mus musculus* وتضمنت الدراسة حساب اعداد خلايا الدم الحمر والبيض وتركيز الهيموغلوبين وحجم خلايا الدم المرصوصة فضلاً عن قياس تركيز اليوريا والكرياتنين و أيون البوتاسيوم في مصل الدم.

طرق العمل: استعمل في التجربة (٦٤) ذكراً بالغاً من الفئران البيض وقسمت عشوائياً على اربع مجاميع رئيسة جرعت المجاميع الثلاث الاولى بالعقار بتركيز (٥٠، 100، 150) ملغم/كغم على التوالي، أما المجموعة الرابعة (مجموعة السيطرة) فجرعت بـ ٠.١ مل من الماء المقطر، استمر التجريع مدة ثمانية اسابيع، و تم سحب الدم كل اسبوعين لغرض الدراسة الوظيفية الفسلجية.

النتائج: اوضحت النتائج الاحصائية للدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي عند المستوى ( $P < 0.05$ ) في معدل اعداد خلايا الدم الحمر وتركيز الهيموغلوبين والنسبة المئوية لحجم خلايا الدم المرصوصة للمجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، 100، ١٥٠) ملغم/كغم لمدة (٨، 6) أسابيع من التجريع مقارنة مع مجموعة السيطرة ، أما بالنسبة لخلايا الدم البيض فقد بينت النتائج الاحصائية وجود زيادة

## دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

### الببيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

معنوية في معدل اعداد خلايا الدم الببيض عند المستوى ( $P < 0.05$ ) في المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (١٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم لمدة (٦، ٨) اسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين لم يلحظ حدوث فروق معنوية في المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠) ملغم/كغم طيلة مدة التجريع، اما بالنسبة للدراسة الوظيفية فقد ابدت جميع التراكيز تغيرات معنوية عند ( $P < 0.05$ ) في معدل تركيز اليوريا والكرياتين في مصول الفئران المعاملة بالعقار عند الاسابيع الاخيرة من التجريع مقارنة مع مجموعة السيطرة.

الاستنتاج: يتضح من خلال الدراسة ان للعقار تأثيراً واضحاً في مؤشرات الدم حيث سبب انخفاضاً معنوياً في قيم كل من كريات الدم الحمر وتركيز الهيموغلوبين وقيم خلايا الدم المرصوصة، كما سبب زيادة معنوية في اعداد خلايا الدم الببيض، كذلك اثر التجريع المزمّن للعقار في ذكور الفئران الببيض فسلجياً.

الكلمات المفتاحية: بيروكسيكام ، دراسة دموية وفسلجية ، الفئران الببيض

دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

### Hematological and physiological study of the effect of piroxicam in male albino mice *Mus musculus*

Intidhar M.Mnati

Baydaa H.Mutlak

Bushra O.Maarroof

Department of Biology /College of education for pure science  
(Ibn Al-Haitham)/ University of Baghdad

#### Abstract

**Objective:** The current study has been conducted to identify the effect of piroxicam in making hematological and physiological changes in adult male albino mice *Mus musculus*, the study included counting numbers of red and white blood cells, and the estimation of hemoglobin and packed cells volume concentrations, it also included measuring urea, creatinine and potassium ion concentrations in blood serum.

**Methods:** A total number of (64) adult male albino mice were utilized in the present study, they were randomly distributed into four main groups, the first three groups were orally treated with 0.1 ml of the drug with concentrations of (50,100,150) mg/kg respectively, while animals of the fourth group which were considered as control group were treated with 0.1 ml of distilled water, administration were continued for eight weeks, at the end of each period the blood samples were withdrawn for the hematological and physiological studies.

**Results:** the statistical results of the present study revealed significant decrease ( $P<0.05$ ) in the mean number of red blood cells, hemoglobin concentration, and in the percentage of packed cells volume of the animals treated

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

with (50,100,150)mg/kg for the periods (6,8) weeks in comparison with control group, whereas the statistical results of white blood cells showed a significant increase ( $P<0.05$ ) of their levels in the groups treated with (100,150) mg/kg for (6,8) weeks as compared with control group. While the groups treated with (50) mg/kg didn't show any significant changes along the whole administration period, On the other hand, the physiological study showed a significant change ( $P<0.05$ ) in the concentration of urea and creatinine in the last weeks of administration compared with control group.

**Conclusion:** It is obvious from this study that piroxicam has a remarkable effect on blood parameters that caused a significant reduction in red blood cells, hemoglobin and packed cells volume values, it also caused a significant increase in the number of white blood cells, furthermore the chronic administration of piroxicam had a physiological effect in adult male mice.

**Key words:** Piroxicam, Hematological and physiological study, albino mice

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

### المقدمة

هنالك الكثير من العقاقير شائعة الاستعمال التي تعطي تأثيرات جانبية غير مرغوب بها رغم ضرورة استعمالها كأدوية علاجية أو وقائية [1]. يطلق مصطلح Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) على العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب التي تستعمل في علاج الامراض والاضطرابات الروماتيزمية Rheumatic disorders وتسكين الالام Palliation of pains، تعتمد الية عملها على تثبيط أنزيم السايكلوكسيجيناز Cyclooxygenase enzyme (COX) الضروري لتخليق البروستاغلاندينات Prostaglandins، وكالعقاقير الاخرى فإن لها تأثيرات جانبية وسلبية في أجهزة ووظائف الجسم المختلفة التي تتضمن حدوث قرح Ulcers، نزف دموي Hemorrhage، تهيج معدي Gastric irritation و الفشل الكلوي Renal failure [2].

يعد عقار البيروكسيكام Piroxicam من العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs وأحد المركبات المشتقة من الاوكسيكام Oxicam derivative [3,4] وقد سجلت بعض الحالات الامراضية الناجمة عن استعمال بعض العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب البيروكسيكام، اذ بين [5] أن الفئران المحقونة بعقاري البيروكسيكام Piroxicam والاندوميثاسين Indomethacin (10,5) ملغم/كغم على التوالي ولمدة اسبوعين أظهرت انخفاضاً في العدد الكلي لخلايا الدم الحمر و اعداد خلايا الدم البيض و لم يظهر اي تغير في مستوى الهيموغلوبين، في حين اظهر استعمال عقار الاندوميثاسين حدوث زيادة في العدد الكلي لخلايا الدم البيض. كما اشارت الدراسة الى حدوث نقصان طفيف في مستوى اليوريا في مصل الدم. وفي اتجاه اخر اوضحت دراسة [6] ان استعمال عقار البيروكسيكام ادى الى ارتفاع مستوى اليوريا في المصل.

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## الببيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

وأشارت دراسة [9] ان الحيوانات المجرعة بعدة انواع من العقاقير غير الستيرويدية لعشرة ايام لم تظهر اي تغير ملحوظ في مستوى اليوريا بينما ادى الى حصول زيادة ملحوظة في مستوى البوتاسيوم.

نظراً لقلّة الدراسات حول الاضرار الجانبية التي يسببها الاستعمال المزمّن للعقاقير فقد صممت هذه الدراسة للتعرف على تأثير عقار البيروكسيكام Piroxicam في بعض المعايير الدموية والنواحي الوظيفية لذكور الفئران الببيض البالغة *Mus musculus*.

### المواد وطرق العمل

#### - حيوانات التجربة

استعمل في الدراسة الحالية (٦٤) ذكراً بالغاً من ذكور الفئران الببيض السويسرية *Mus musculus* التي تم الحصول عليها من المركز الوطني للرقابة الصحية والبحوث الدوائية ، بأعمار تراوحت بين (٨-١٠) أسابيع وبمعدل وزن قدره (٢٥-٣٠) غرام ، وضعت الحيوانات خلال مدة الدراسة داخل أقفاص بلاستيكية ذات أغطية معدنية مشبكة، قسمت الحيوانات عشوائياً على اربع مجاميع رئيسة وبواقع (١٦) فاراً في كل مجموعة ، جرعت المجاميع الثلاثة الاولى بجرعة ١-٥ من عقار البيروكسيكام بتركيز (١٥٠، ١٠٠، ٥٠) ملغم/كغم، اما المجموعة الرابعة (مجموعة السيطرة) فجرعت ب ٠.١ مل من الماء المقطر. وتم سحب الدم كل اسبوعين لغرض الدراسة الدموية والفسلجية.

#### - العقار المستعمل وتصميم التجربة

استعمل عقار البيروكسيكام Piroxicam المنتج على شكل كبسول Capsules وبتركيز (٢٠) ملغم للكبسولة الواحدة ، وحضرت منه التراكيز (١٥٠، ١٠٠، ٥٠) ملغم/كغم على التوالي، حضرت هذه التراكيز يومياً وأعطيت فموياً ولمدة (٢ و٤ و٦ و٨) اسابيع ، تم اجراء العديد من التجارب المختبرية قبل المباشرة بتحديد

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

الجرع بالاعتماد على الجرعة المميتة لنصف العدد (LD<sub>50</sub>) للعقار البالغة (360) ملغم/كغم [8]، وتم اختيار عدة جرع ابتداءً من جرعة ٢٥٠ ملغم/كغم نزولاً الى جرعة ٥٠ ملغم/كغم ، تم اختيار ثلاثة تراكيز تحت مميتة Sub lethal concentrations وهي (150, 100, 50) ملغم/كغم، ومقدار الجرعة الواحدة هو (٠.١) ملتر، واعطيت هذه التراكيز فمويًا باستعمال انبوبة تجريع معدية Stomach cannula وبصورة يومية.

### - الدراسة الدموية والفسلجية

تم جمع عينات الدم عن طريق طعنة القلب مباشرة بعد تخدير الحيوانات بمادة الكلوروفورم Chloroform ، بعدها قسم الدم الى قسمين، الاولي يوضع في انابيب حاوية على مادة الهيبارين لغرض اجراء الفحوصات الدموية ، والثاني يوضع في انابيب خالية من الهيبارين لغرض فصل المصل بعد وضعة بجهاز الطرد المركزي وبمعدل ٢٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة ، عزل المصل عن باقي مكونات الدم وحفظ في الثلجة بدرجة (-٤) م [9] ، علماً ان كمية الدم التي يمكن الحصول عليها من الفئران قليلة جداً لاجراء كافة الفحوصات المذكورة لكل فأر ولا تتحمل تقسيمها الى اجزاء.

### النتائج

أظهرت الدراسة الحالية جملة من النتائج يمكن توضيحها كما يأتي :

### الدراسة الدموية

#### - خلايا الدم الحمر

بينت النتائج الاحصائية للمجاميع المجرعة بالعقار حدوث انخفاض معنوي في معدل اعداد خلايا الدم الحمر في المجموعة المجرعة بتركيز (١٥٠) ملغم/كغم لمدة اسبوعين بينما كانت المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (١٠٠) ملغم/كغم من انخفاض طفيف غير معنوي ( $P < 0.05$ ) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

لم تظهر المجاميع المجرعة بتركيز (٥٠) ملغم/كغم ايه تغيرات معنوية لاسيما في حالات التجريع الاولى التي استمرت اسبوعين ، وظهرت المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم انخفاضاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في معدل قيم اعداد كريات الدم الحمر لمدة (٤، ٦) اسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة، وقد ازداد مقدار هذا الانخفاض بزيادة التركيز ومدة التجريع، حيث كان الانخفاض اكثر شدة في الاسابيع الاخيرة من التجريع بالعقار كما موضح في جدول (١)

جدول (١): يبين تأثير عقار البيروكسيكام في معدل اعداد خلايا الدم الحمر

$10 \times 10^6$  خلية/ملم<sup>٣</sup>

في ذكور الفئران المجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة.

L.S.D	متوسط اعداد خلايا الدم الحمر $10 \times 10^6$ خلية/ملم <sup>٣</sup> ± S.E				تركيز عقار البيروكسيكام mg/kg
	المدد (بالاسابيع)				
	٨	٦	٤	٢	
٠.٤٢٥	±٤.٧٢ ٠.٢٦	±٤.٦٩ ٠.٢٠	0.25±4.70	±٤.٨٠ ٠.٢٦	Control (0)
*٠.٧٣٣	±٢.١٤ ٠.١٧	±٣.٣٢ ٠.٠٥	±٤.١٤ ٠.١١	4.86 ٠.٢٣±	50
*٠.٥٤١	±٢.١٨ ٠.٢٣	±٢.٥٦ ٠.٢١	±٣.٦٧ ٠.١٦	٤.٢٥ ٠.٠٦±	100
*٠.٦٧٤	±١.٨٦ ٠.١٧	±٢.٤٢ ٠.١٧	±٣.١٠ ٠.١٢	٣.٩٥ ٠.٢٤±	150
-----	*٠.٥٤٨	*٠.٥٠٧	*0.541	*0.630	L.S.D

\* ( $P < 0.05$ ) ، NS: غير معنوي



# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

### - خلايا الدم البيض

بينت النتائج الاحصائية حدوث زيادة معنوية في معدل اعداد خلايا الدم البيض عند المستوى ( $P < 0.05$ ) في المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (١٠٠، ١٥٠٠) ملغم/كغم بعد مرور (٦، ٨) اسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في جدول (٢).

جدول (٢) : يبين تأثير عقار البيروكسيكام في معدل اعداد خلايا الدم البيض  $\times 10^3$  خلية/ملم<sup>٣</sup>

في ذكور الفئران المجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة.

L.S.D	متوسط اعداد خلايا الدم البيض $\times 10^3$ (خلية/ملم <sup>٣</sup> ) $\pm$ S.E				تركيز عقار البيروكسيكام mg/kg
	المدد (بالاسابيع)				
	٨	٦	٤	٢	
٠.٢٧٧	$\pm ٤.٨٥٠$ ٠.٤٠٠	$\pm ٤.٨٢٠$ ٠.٣١٥	$\pm 4.750$ 0.350	$\pm ٤.٨٢٥$ ٠.٤١٧	Control (0)
٠.٥٢٦	$\pm ٤.٧٦٨$ ٠.١٧٤	$\pm ٤.٦٠٠$ ٠.٢١٦	$\pm ٤.٦٥٠$ ٠.١٤٧	4.630 0.624 $\pm$	50
*٠.٦٤٤	$\pm ٧.٠٦٢$ ٠.٥٥٤	$\pm ٦.٥٧٥$ ٠.٢١٧	$\pm ٤.٩٦٧$ ٠.٢٨٥	٤.٥١٢ ٠.٦٥٧ $\pm$	100
*٠.٦٨١	$\pm ٦.٨٠٠$ ٠.١٥٨	$\pm ٦.٦٠٠$ ٠.١٩٥	$\pm ٤.٧٧٥$ ٠.٣١٧	٤.٩١٢ ٠.١١٩ $\pm$	150
-----	*٠.٦٨٣	*٠.٦٧١	0.453NS	0.459NS	L.S.D

\* ( $P < 0.05$ ) ، NS : غير معنوي

### - تركيز الهيموغلوبين

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

أظهرت النتائج الاحصائية المذكورة في الجدول (٣) التغيرات الدموية في تركيز الهيموغلوبين اذ يلاحظ حدوث انخفاض معنوي عند المستوى ( $P < 0.05$ ) للمجاميع الجرعة بالعقار بتركيز (٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠) ملغم/كغم لمدة (٤ ، ٦ ، ٨) أسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة. في حين لم تلاحظ حدوث تغيرات معنوية في تركيز الهيموغلوبين للمجاميع الجرعة بالعقار بتركيز (٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠) لمدة اسبوعين مقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول (٣): يبين تأثير عقار البيروكسيكام في تركيز الهيموغلوبين غم/مل في ذكور الفئران البيض الجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة .

L.S.D	متوسط تركيز الهيموغلوبين غم/مل $\pm$ S.E				تركيز عقار البيروكسيكام mg/kg
	المدد (بالاسابيع)				
	٨	٦	٤	٢	
٠.٢٦٥	٠.٠٨ $\pm$ ١٠.٨٢	$\pm$ ١٠.٩٠	$\pm$ 10.87	$\pm$ ١٠.٨٥	Control (0)
*١.١٨٣	٠.١١ $\pm$ 8.27	٠.٢٠ $\pm$ 8.77	$\pm$ 9.77	10.60	50
*١.٢٧٤	٠.١٥ $\pm$ ٧.٨٧	$\pm$ ٨.٩٠	$\pm$ ٩.٣٧	١٠.٣٠	100
*١.٤٠٥	٠.١١ $\pm$ ٦.٧٧	$\pm$ ٨.٤٥	$\pm$ ٨.٨٠	١٠.٤٠	150
-----	*٠.٤٣٤	*٠.٨٣٢	0.868*	0.337NS	L.S.D

\* ( $P < 0.05$ ) ، NS: غير معنوي

### - النسبة المئوية لحجم خلايا الدم المرصوصة

يظهر الجدول (٤) تأثير التركيز ومدة التجريع في نسبة حجم خلايا الدم المرصوصة، حيث نلاحظ عدم حدوث فروق معنوية ( $P > 0.05$ ) للمجاميع الجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم لمدة اسبوعين مقارنة مع مجموعة السيطرة ، كما اظهرت النتائج الاحصائية عدم وجود فروق معنوية عند

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## البعض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

المستوى ( $P < 0.05$ ) في المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم لمدة اربعة اسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما سجل حدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) للمجموعة المجرعة بالعقار بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم وللمدة نفسها مقارنة مع مجموعة السيطرة، أما بالنسبة للمجاميع المجرعة بتركيز (٥٠، ١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم لمدة (٦، ٨) أسابيع فقد لوحظ حدوث انخفاض معنوي عند المستوى ( $P < 0.05$ ) في نسبة حجم خلايا الدم المرصوفة حيث سجلت اقل قيمة عند التركيز (١٥٠) ملغم/كغم عند الاسبوع الثامن ( $0.47 \pm 23.25$ ).

جدول (٤): يبين تأثير عقار البيروكسيكام في نسبة حجم خلايا الدم المرصوفة % في ذكور الفئران البيض المجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة .

L.S.D	متوسط نسب حجم خلايا الدم المرصوفة % $\pm$ S.E				تركيز عقار البيروكسيكام mg/kg
	المدد (بالاسبوع)				
	٨	٦	٤	٢	
٠.٥٣	$20 \pm 35.60$ ٠	$35.85 \pm$ ٠.٥٢	$35.75 \pm$ 0.30	$35.50 \pm$ ٠.٢٨	Control (0)
*٣.٢٩	$27.25 \pm$ ٠.٤٧	$28.5 \pm$ ١.١٩	$31.82 \pm$ ٠.٨٧	$33.75 \pm$ 0.47	50
*٢.٨٥	$26.05 \pm$ ٠.٤٣	$29.53 \pm$ ٠.٩٧	$31.50 \pm$ ٠.٦٤	$34.25 \pm$ ٠.٠٩	100
*٣.٦٧	$23.25 \pm$ ٠.٤٧	$27.76 \pm$ ٠.٨٦	$27.62 \pm$ ٢.٥٩	$34.11 \pm$ ٠.٠٩	150
-----	*١.٧٢٧	*٣.٢٥٥	5.115*	1.471NS	L.S.D

\* ( $P < 0.05$ ) ، NS: غير معنوي

### الدراسة الفسلجية

#### - تركيز اليوريا

بينت النتائج الاحصائية للدراسة الحالية حدوث زيادة طفيفة غير معنوية في تركيز اليوريا للمجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم لمدة اسبوعين

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما كانت المجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (١٥٠) ملغم/كغم لمدة اربعة اسابيع من حدوث ارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما لوحظ حدوث زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في تركيز اليوريا للمجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم في الاسابيع الاخيرة (8,6) من التجريع كما في جدول (٥).

جدول (٥): يوضح تأثير عقار البيروكسيكام في تركيز اليوريا (ملغم/ديسي لتر) في ذكور الفئران

البيض المجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة.

L.S.D	متوسط تركيز اليوريا (ملغم/ديسي لتر) $\pm$ S.E				تركيز عقار البيروكسيكام م mg/kg
	المدد (بالاسابيع)				
	٨	٦	٤	٢	
٣.٤١	$\pm 36.55$ ٠.٦٨	$\pm 36.50$ ٠.٦٣	$\pm 36.58$ ٠.٧٠	$36.50 \pm 0.65$	Control (0)
*٣.٧٨	$\pm 47.50$ ١.٠٤	$\pm 43.50$ ١.٨٤	$\pm 39.00$ ١.٢٩	36.75 $1.37 \pm$	50
*٥.١٩	$\pm 48.25$ ٠.٨٥	$\pm 41.25$ ١.٣١	$\pm 36.50$ ٠.٦٤	35.75 $1.31 \pm$	100
*٥.٢٢	$\pm 58.00$ ١.٠٨	$\pm 46.25$ ١.٧٥	$\pm 45.25$ ١.٢٥	35.75 $1.31 \pm$	150
----	*٣.٠١٦	*٥.٢٩١	*3.674	NS٤.٢٧٣	L.S.D

\* ( $P<0.05$ ) ، NS: غير معنوي

### - تركيز الكرياتينين

اظهرت النتائج الاحصائية والمدرجة في الجدول (٦) حدوث زيادة معنوية عند المستوى ( $P<0.05$ ) في تركيز الكرياتينين للمجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠) ملغم/كغم لمدة ستة اسابيع مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين لم تظهر على المجاميع الاخرى المجرعة بالعقار بتركيز (١٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم اية تغيرات معنوية لمدة التجريع نفسها، بينما كانت التغيرات معنوية عند الاسابيع الاخيرة من

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

التجريب، اذ أظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية للمجاميع المجرعة بالعقار بتركيز (٥٠، ١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم عند الاسبوع الثامن.

جدول (٦) : يبين تأثير عقار البيروكسيكام في تركيز الكرياتينين (ملغم/ديسي لتر) في ذكور الفئران

البيض المجرعة بالعقار مقارنة مع مجموعة السيطرة .

L.S.D	متوسط تركيز الكرياتينين (ملغم/ديسي لتر) $\pm$ S.E				تركيز عقار البيروكسيكام mg/kg
	المدد (بالاسابيع)				
	٨	٦	٤	٢	
٠.٢١٢	$\pm 0.775$ ٠.٠٨	$\pm 0.800$ ٠.٠٥	$\pm 0.777$ ٠.٠٦	$0.04 \pm 0.775$	Control (0)
*٠.٢٦٣	$0.04 \pm 1.13$	$0.17 \pm 1.23$	$\pm 0.900$ ٠.٠٩	$0.06 \pm 0.850$	50
*٠.٣٠٤	$0.12 \pm 1.25$	$0.05 \pm 1.08$	$\pm 0.775$ ٠.٠٣	$0.800$ $1.31 \pm$	100
*٠.٣٩٢	$0.08 \pm 1.62$	$0.06 \pm 1.15$	$0.06 \pm 0.950$ 0	$0.700$ $0.07 \pm$	150
-----	*٠.٠١٦	*٠.٣٥٥	0.301NS	NS٠.٢١٩	L.S.D

\* (P<0.05) ، NS: غير معنوي

### المناقشة

اجريت الفحوصات الخاصة بالدراسة الدموية للمجاميع المجرعة بعقار البيروكسيكام وبتركيز (٥٠، ١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم ، وبينت نتائج الدراسة الحالية ان المجاميع المجرعة بالعقار اظهرت حصول انخفاض معنوي ملحوظ عند المستوى (P<0.05) في العدد الكلي لخلايا الدم الحمر (Red blood corpuscles (R.B.Cs) وتركيز الهيموغلوبين (Hb) Hemoglobin concentration والنسبة المئوية لحجم خلايا الدم المرصوصة (PCV%) Packed cells volume عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة كما في الجدول (1)، (3)، (٤) على التوالي، وقد ازداد مقدار هذا الانخفاض بزيادة التركيز ومدة التجريب، اذ لوحظ ان هنالك انخفاضاً اكثر شدة في

## دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

### Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

المجاميع المجرعة بالعقار لمدة ستة وثمانية اسابيع من التجريع، قد يعزى هذا الانخفاض الذي لوحظ في الدراسة الحالية الى حدوث فقر الدم Anemia الناتج عن النزف المعوي المعدي Gastrointestinal bleeding المتسبب عن تناول العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs [11,10]. وربما يعود السبب في هذا النقصان المعنوي الى امكانية حصول انخفاض في انتاج مادة الاريثروبويتين Erythropoietin في الكلى والمسؤول عن تنظيم انتاج خلايا الدم الحمر من نخاع العظم، اذ يحصل تدمير للخلايا المسؤولة عن انتاجه في الكلى نتيجة التأثير السمي للعقار وهذا ما اكدته دراسة [12]، وربما يكمن السبب في حدوث حالة فقر الدم التحلي المناعي الذاتي Auto immune hemolytic anemia عند استعمال العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs ولمدة زمنية طويلة [14,13]، وقد عزت دراسة [15] الى ان حالة فقر الدم التحلي المناعي تحدث عن طريق الاجسام المضادة الذاتية Immunoglobulin-G (IgG) الذي يلامس المستضد Antigen الموجود على سطح كرية الدم الحمراء الذي يهضم جزئياً عن طريق الخلية البلعمية في الطحال ويزال من مجرى الدم، أو قد يعود السبب الى السمية الخلوية للعقار Cytotoxic drug ، اذ إن زيادة مدة التجريع تزيد من تحفيز الموت الخلوي Apoptosis [16].

أما الانخفاض غير المعنوي عند مستوى ( $P>0.05$ ) الحاصل في معدل اعداد خلايا الدم الحمر عند تركيز (٥٠، ١٠٠) ملغم/كغم في المجاميع التي استمرت فيها مدة التجريع اسبوعين فيعود سببه الى التنشيط الكبير لعقار البيروكسيكام لانزيمات Cyclooxygenase enzymes ، وهذا ما اوجدته دراستنا الحالية وهو يتوافق مع ما جاء به [17] في دراسته لتأثير عقار الميلوكسيكام Meloxicam في الجرذ و صغارها.

# دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## الببيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

تتطابق نتائج الدراسة الحالية مع ما اشارت له دراسة [18] اذ درسوا تأثير التعرض شبه المزمّن لعقار الميلوكسيكام Meloxicam في بعض المتغيرات الكيموحيوية والنسجية في اكبّاد الجرذ حيث لاحظوا حدوث انخفاض معنوي في معدلات اعداد خلايا الدم الحمر (RBCs) وتركيز الهيموغلوبين (Hb) وفي النسبة المئوية لحجم خلايا الدم المرصوفة (PCV%) للمجاميع الجرعة بالعقار بتركيز (٠.٢، ٠.٦) ملغم/كغم، وكذلك دراسة [19] التي بينت حصول تغيرات معنوية لمعدل اعداد خلايا الدم الحمر وتركيز الهيموغلوبين وحجم خلايا الدم المرصوفة عند المستوى ( $P < 0.05$ ) في دم الجرذ المحقونة بعقار الديكلوفيناك (الفولتارين) Diclofenac (Voltarin) بتركيز (١٣.٥) ملغم/كغم بعد مرور اربعة اسابيع من بدء التجربة .

أما معدل اعداد خلايا الدم الببيض (White blood cells (WBCs) فقد بينت نتائج الدراسة الحالية ان الزيادة في معدل اعداد خلايا الدم الببيض (WBCs) ذات قيمة معنوية وبمستوى ( $P < 0.05$ ) للمجاميع الجرعة بالعقار بتركيز (١٠٠، ١٥٠) ملغم/كغم في الاسابيع الاخيرة من التجريع التي استمرت (٨، ٦) اسابيع كما موضح في الجدول (2).

وما اظهرته نتائج الدراسة الحالية يأتي تأكيداً لما توصلت اليه العديد من الدراسات ومنها دراسة [20] التي اشارت الى حصول ارتفاع في اعداد خلايا الدم الببيض عند معاملة الحيوانات بعقار الميلوكسيكام Meloxicam، ودراسة [5] التي تضمنت دراسة التأثير السمي للعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs في الجرذ ، اذ أدى استعمال عقار الاندوميثاسين Indomethacin الى حدوث زيادة معنوية في اعداد خلايا الدم الببيض للجرذ الجرعة بالعقار، كذلك دراسة [21] التي تناولت التأثيرات السمية للعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs في الجرذ حيث لاحظوا حدوث زيادة معنوية ملحوظة في معدل

## دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

### Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

اعداد خلايا الدم البيض للجرذ المجرعة بعقار Nimesulide. قد تعزى هذه الزيادة في خلايا الدم البيض الى ان تناول بعض انواع العقاقير المتمثلة بالعقاقير الحاوية على الكورتزون Cortison والليثيوم Lithium، والعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs يؤدي الى حدوث زيادة في اعداد خلايا الدم البيض [24] ، وقد يعود السبب في الزيادة الحاصلة الى الضرر النسيجي البالغ في كبد وكلى الفئران المعاملة والناجم عن تناول العقار لمدة طويلة وهذا يتطابق مع ما جاء به [5] الذي اشار الى ان تجريع الجرذ بعقار الاندوميثاسين Indomethacin ادى الى حصول زيادة معنوية ( $P < 0.05$ ) في معدل اعداد خلايا الدم البيض وقد فسر السبب في هذه الزيادة الى الضرر النسيجي البالغ في الكبد الناتج عن استعمال العقار، والمتمثل بحدوث تنخر خلايا الكبد المحيطة بالوريد البوابي الكبدي Hepatic portal vein، وازدياد خلايا كوفر Kupffer cells مما يدل على حدوث تسمم كبدي حاد Acute hepatotoxicity، وهذا يحفز ارتفاع مستوى خلايا الدم البيض، وهذا ما أظهرته نتائج الدراسة الحالية.

في حين لا تتطابق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة [23] التي اشارت الى عدم وجود فروق معنوية في العدد الكلي لخلايا الدم البيض في دم الارانب المحقونة بعقار الديكلوفيناك (الفولتارين) Diclofenac (voltaren) لمدة (٤٥) يوماً بتركيز (٠.٣) ملغم/كغم، ودراسة [7] التي تضمنت دراسة تأثير عقار Flunixin meglumin في الكلاب السليمة حيث لاحظوا عدم وجود تغيرات معنوية لاعداد خلايا الدم البيض في الكلاب المعاملة.

أوضحت النتائج الاحصائية للدراسة الفسلجية حدوث زيادة معنوية في تركيز اليوريا والكرياتنين في مصول مجاميع الفئران المجرعة بسلسلة التراكيز لعقار البيروكسيكام كما في الجدول (٥)، (٦) ويعزى سبب الزيادة الحاصلة الى التأثير السمي للعقار



# دراسة دموية وفلسجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## الببيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

في الكليتين، اذ تترشح اليوريا عن طريق الكبيبات Glomeruli من الدم ويعاد امتصاص جزء قليل منها عن طريق النبيبات الكلوية Renal tubules [24,17]. ان ارتفاع كل من اليوريا والكرياتين يعتمد على معدل الترشيح الكبيبي ان ارتفاع كل من اليوريا والكرياتين يعتمد على معدل الترشيح الكبيبي (GFR) Glomerular filtration rate فاذا ما قلت فعالية النفرونات الكلوية نتيجة الفشل في وظيفة الكلى سيؤدي الى ارتفاع اليوريا والكرياتين في مصل الدم لعدم افرغهما، لذا فان قياس تركيزي اليوريا والكرياتين في الدم من المؤشرات المهمة في تقييم درجة الفشل الكلوي Renal failure، اذ يتم ترشيح اليوريا والكرياتين خلال الكبيبات ولاتتم اعادة امتصاصهما عن طريق النبيبات الكلوية لذلك تدل الزيادة الحاصلة في تركيز اليوريا والكرياتين على نقصان معدل الترشيح الكبيبي (GFR) Glomerular filtration rate اي حصول ضعف في وظيفة الكليتين Kidney function impairment [26,25]، وهذا يفسر ما توصلت اليه نتائج الدراسة الحالية بحصول ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا والكرياتين جراء استعمال العقار وحسب التركيز ومدة التجريع .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ماتوصلت اليه دراسة كل من [27] ودراسة [28] لتأثير العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs في ذكور الفئران الببيض، اذ ان العقاقير غير الستيرويدية تعمل على تثبيط تكوين البروستاغلاندينات Prostaglandins في الكلية وهذا يؤدي الى انخفاض جريان الدم فيها مما يؤدي الى زيادة المستوى المصلي لليوريا والكرياتين، أو قد يرجع السبب الى ان العقاقير غير الستيرويدية تعمل على احتباس الماء والاملاح في الكلية وقلة طرح البول من ناحية وحدث نزف المعدة والامعاء من ناحية اخرى [9].

أشارت دراسة [29] الى ان العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs تحفز نظام Renin-angiotensin مؤدياً ذلك الى الفشل الكلوي الحاد

دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## البيض *Mus musculus*

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

Acute renal failure عن طريق تثبيط تكوين البروستاغلاندينات Prostaglandins، وزيادة في مستويات اليوريا والكرياتين في مصل الدم. كما جاءت نتائج الدراسة الحالية مؤكدة لما ذكره [6] في دراسته لتأثير عقار البيروكسيكام Piroxicam وبعض العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs الأخرى في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل العظمي Osteoarthritis الذي فسر السبب في ارتفاع مستوى اليوريا والكرياتين في مصل دم المرضى الى ان اعاقا انزيمات السايكلوواوكسيجيناز Cyclooxygenase enzymes (COX) في الجهاز البولي يضعف الترشيح الكبيبي الذي يمكن ان يؤدي الى حدوث فشل كلوي حاد Acute renal failure.

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشري عمر أحمد معروف

### المصادر

[1] الشاعر، عبدالمجيد ؛ الطالب، ربي و قطاش، رشدي.(٢٠٠٤). علم الدواء الطبعة العربية. داراليازوري العلمية للنشر والتوزيع. عمان، الاردن: ٢١-١٤٨.

[2] Carryl,O.R.&Spangler,R.S.(1995).Comparative Effects of nabumetone, Naproxen, Piroxicam and Diclofenac on rat Gastric Irritancy following acute exposure to OTC Non-steroidal anti-inflammatory agents and other gastric Irritants.Scand J.Rheumatol.,24:330-341.

[3]Lapeyer,M.;Decastro,A.M.;Bareille,M.P.;Delpozo,J.G;Requejo, A;Arias,L.M.;Montastruc,J.L.& carvajal,A.A.(2006).non-steroidal anti-inflammatory drug related with hepatic damage in France and Spain.Fundun.clin. Pharmacol.,28(4):391-395.

[4] Al-khedairy,E.B.H.(2012).Effect of additives on the solubility and dissolution of Piroxicam from prepared Hard Gelatin Capsule.Iraqi.J.Pharm.Sci.,21(1) :117-122.

[5] Abatan,M.O.;Lateef,I. &Taiwo,V.O.(2006).Toxic effect of non-steroidal anti-inflammatory agents in rats.African Journal of biomedical researches,9:219-223

[6] Hussain,S.A.;Numan,I.T.;Khalaf,B.H. &Abdulla,T.A.(2007).Therapeutic use of Silymarin in the management of suspected renal & hepatic injury produced by NSAIDs in Osteoarthritis patients.Iraqi. J. Pharm. Sci.,16(1):34-38.

## دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

### Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

[7]Borges,M.;Fillho,R.M.;Lapsoy,C.B.;Okamoto,C.G.;Chaves,M.P.;Viera,A.N.Melchert,A.(2013).Non-stereoidalanti-inflammatory therapy. Changes on renal function of healthy dogs.Acta.cirurgica. BraSileira. ,28(12): 842-847.

[8] Florey,K.(1986).Analytical Profiles of Drug Substances Vol.15.Academic Press, INC.Oriando Florida,USA:796 pp.

[9] مولود، كلثوم عساف.(٢٠٠٦). تأثير بعض العقاقير اللاستيرويدية المضادة للالتهاب في بعض الجوانب الفسيولوجية والنسجية لذكور الجرذان البيض *Rattus norvegicus*. اطروحة دكتوراه، كلية التربية (ابن الهيثم)، جامعة بغداد.

[10]Basavraj,S.T.;Fefan,D.T.;Prajapati,B.M.;Jivani,K.B.;Thakor,J.H.;Patel,D.J.;Ghodasara,B.P.& undhad,V.V.(2012).Hemato-biochemical alterations induced by diclofenac sodium toxicity in swiss albino mice. Veterinary world,5(7):417-419.

[11]Ahmad,I.;Qureshi,T.A.;Sadiue,V.;Khan,S.A.;Ahmad,S.;Rehman,Z.V.;Bahdar,S.&Mushtaq,M. (2013).Hematological effects of diclofenacsodium in goat.The journal of animal & plant sciences,23(1): 103-107.

[12] Hayder,Z.S.;Aziz,J.M.&Jaff, M.S.(2009). Effect of Dialysis on Erythropoietin and some hematological parameters in patients with chronic renal failure. Zanco.J.Med.Sci., 13(2) : 1-8.

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

- [13] Guirdy, J.B.; Ogburn, C.L. & Griffin, F.M. (1979). Fatal autoimmune hemolytic anemia associated with Ibuprofen. JAMA, 242:68-69.
- [14] Al-Saady, M.A.; Abdul-latif, A. & Al-Shemmery, H.N. (2011). Pharmacological effects of diclofenac sodium on some hematological parameters of male rabbits. Medical Journal of Babylon, 8(3):441-452.
- [15] Dhaliwal, G.; Cornett, P.A. & Tierney, L.M. (2004). Hemolytic anemia. Am. Fam. Physician., 69:2599-2606
- [16] Fischbach, F. (2000). A manual of laboratory and Diagnostic tests. 6<sup>th</sup> edn. Vol. I & Vol II. Lippincott, Philadelphia: 1295pp.
- [17] Al-Rekabi, F.M.K. (2009). Evaluating the toxicity of meloxicam in mice and rats and their pups. PH.D thesis, college of veterinary medicine, University of Baghdad.
- [18] Al-Rekabi, F.M.K.; Abbas, D.A. & Hadi, N.R. (2009). Effects of sub chronic exposure to meloxicam on some hematological, biomedical & liver histopathological parameters in rats. Iraqi journal of veterinary sciences, 23:249-254.
- [19] El-Maddawy, Z.K. & El-Ashmawy, I.M. (2013). Hepatorenal & hematological Effects of diclofenac sodium in rats. Global Journal of pharmacology, 7(2):123-132.

## دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

### Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

[20] Engelhardt,G.;Hamma,D.&Schnitzler,C.(1995). Meloxicam: apotentinhibitor of adjuvant arthritis in the lewisrat.Inflamm. res.,44 (12): 548-555.

[21] Ukwueze,C.; Ukwueze,C. &Ernest,N.E.(2014).

Comparativestudy on the toxic effects of some Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rats.J.Vet.Adv.,4(12):767-771

[22] Holland,S.M. &John,I.G.(1997). Disorders of granulocytes &monocytes.In Harrison's principles of internal medicine,McGraw Hill, New York.

[23] Al-Saady,M.A.;Abdul-latif,A.&Al-

Shemmary,H.N.(2011).Pharmacological effects of diclofenac sodium on somehematological parameters of male rabbits.Medical Journal of Babylon,8(3):441-452.

[24] عبدالرزاق،منى هاشم.(٢٠١٢).تأثير عقار النيتروفورانتون على الكبد والكلى في ذكور الفئران البيض.رسالة ماجستير ،كلية العلوم للبنات،جامعة بغداد.

[25] Duncun,L.;Heathcot,J.;Djurdjev,O.&Levin,A.(2001).Screening for renal disease using serum creatinin.Nephrol.Dial.Transplant.,16: 1042-1046.

[26] Guyton,A.C.&Hall,J.E.(2006).Text book of medical physiology.10<sup>th</sup> edn.W.B.Saunders company.Philadelphia:104-862.

[27] Raouf,A.A.;Thana,M.T.

&Shoman,A.E.(2010).Biochemistryand cytogenetical Studies of the

دراسة دموية وفسلجية لتأثير عقار البيروكسيكام في ذكور الفئران

## Mus musculus البيض

انتظار محمد مناتي      بيداء حسين مطلق      بشرى عمر أحمد معروف

Non steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) in male mice.

Jor.Am.sci.,6(9): 936-942.

[28]Somchit,M.;Sanat,F.;Hui,G.;Wahab,S.&Ahmad,Z.(2014).Mefenamicacid induced nephrotoxicity: An animal model. Adv.Pharm Bull,4:1-4.

[29] Ulinski,T.;Guignonis,V.;Dunan,O.

&Bensman,A.(2004).Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs.Europ.J.Pediat.,163:148-150