

التغيرات الفسيولوجية والنسجية المرضية الناتجة من تناول الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو كليهما معاً في كبد ذكور الأرانب

Pathophysiological Changes Induced by Ingestion of Paracetamol and/or Inhalation of Gasoline in The Liver of Male Rabbits

نجاح ضو سالم المديهي³
قسم علم الحيوان، كلية العلوم العجيلات
جامعة الزاوية، ليبيا
najahdaw1987@gmail.com

عزب السيد عزب^{1*}
قسم وظائف الأعضاء، كلية الطب البشري
جامعة صبراتة، ليبيا
azabelsaied@yahoo.com

محمد عمر الباشا²
قسم علم الحيوان، كلية العلوم العجيلات
جامعة الزاوية، ليبيا
m.albasha@zu.edu.ly

Abstract

The current study was conducted to identify the physiological and histological changes in the liver and kidneys of male rabbits induced by inhaling gasoline fumes or ingesting paracetamol or both together. 24 local adult male rabbits were used as experimental animals in this study, which divided into four groups (n = 6). (Control group) In this group, male rabbits were only given drinking water and food for 4 weeks, (Paracetamol group) animals orally received paracetamol (400 mg/kg body weight) daily for 4 weeks, (Gasoline group) in which the male rabbits were exposed to gasoline fumes by inhalation in the exposure chambers for two hours daily for 4 weeks, (Co-administrated paracetamol and gasoline group) animals orally received paracetamol (400 mg/kg body weight) and were subsequently exposed directly to gasoline vapors two hours daily for 4 consecutive weeks. At the end of the experiment, and after 24 hours of dosing and exposure, the animals were anaesthetized and blood was drawn from the heart for biochemical analyses. The animals were dissected after that, and the liver samples were taken for the histological examination. The results showed a significant increase ($P < 0.01$) in the activity of enzymes (ALT, AST, ALP) in the blood serum of rabbits treated with gasoline, paracetamol, and both together compared to the control group, and it also increased significantly ($P < 0.01$) in the gasoline and paracetamol group together. In comparison with the two groups of gasoline and paracetamol, the results showed that the levels of total protein, albumin, and globulin were significantly increased ($P < 0.01$) in the blood serum of gasoline, and paracetamol together, and the total protein and albumin decreased significantly ($P < 0.05$), ($P < 0.01$) respectively. In the serum of the paracetamol group and globulin were not significant. compared to the control group, it also increased significantly ($P < 0.01$) in the gasoline and paracetamol group together compared with the gasoline and paracetamol groups. Also, results showed a severe changes in the liver tissue of males rabbits treated with gasoline and paracetamol, and both of them included dilated and congestion of the central veins and blood sinuses, activated Kupffer cells, leukocytic infiltration, increase in thickness of the wall of Blood vessel and bile duct, and congestion in the hepatic portal veins, and these

المخلص

أجريت الدراسة الحالية للتعرف على التغيرات الفسيولوجية والنسجية المرضية الناتجة عن تناول الباراسيتامول أو استنشاق الجازولين أو كليهما معاً في كبد ذكور الأرانب، وقد استخدم في هذه الدراسة عدد (24) من الأرانب المحلية البالغة كحيوانات تجريبية، قسمت إلى أربعة مجموعات (ن=6) (المجموعة الضابطة) في هذه المجموعة تم إعطاء ذكور الأرانب ماء الشرب والطعام فقط لمدة 4 أسابيع، (مجموعة الباراسيتامول) تلقت فيها ذكور الأرانب بالتجريب عن طريق الفم 400 ملجم من الباراسيتامول/كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع، (مجموعة الجازولين) تم فيها تعريض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين عن طريق الاستنشاق في غرف التعرض ساعتين يومياً ولمدة أربعة أسابيع متتالية، (مجموعة الباراسيتامول والجازولين معاً) أعطيت ذكور الأرانب 400 ملجم من الباراسيتامول/كجم من وزن الجسم يومياً بالتجريب عن طريق الفم وتم تعريضها بعد ذلك مباشرة لأبخرة الجازولين ساعتان يومياً ولمدة أربعة أسابيع متتالية. في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من التجريب والتعرض خدرت الحيوانات وتم سحب الدم منها عن طريق القلب لغرض إجراء التحاليل الكيموحيوية كما شرحت الحيوانات بعد ذلك وتم أخذ عينات من الكبد لغرض التحضير لإجراء الفحص النسيجي. أظهرت النتائج حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط الإنزيمات (ALT، AST، ALP) في مصل دم الأرانب المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما زادت معنوية ($P < 0.01$) في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وكذلك بينت النتائج أن مستويات البروتين الكلي والألبومين والجلوبيولين زادت معنوية ($P < 0.01$) في مصل دم مجموعتي الجازولين والباراسيتامول معاً وانخفض البروتين الكلي والألبومين معنوية ($P < 0.05$)، ($P < 0.01$) بالترتيب في مصل دم مجموعة الباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما إنها زادت معنوية ($P < 0.01$) في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع مجموعتي الجازولين والباراسيتامول. كما أدت المعاملة بالجازولين، والباراسيتامول وكليهما إلى حدوث تغيرات متباينة في نسيج كبد الذكور شملت اتساع واحتقان الأوردة المركزية بالدم، حدوث اتساع في الجيبينات الدموية واحتقانها بالدم، ظهور خلايا كوبر في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود زيادة في سمك جدار الوعاء الدموي واتساع واحتقان في الأوردة البابية الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنيات الصفراوية، وكانت هذه التغيرات أكثر وضوحاً في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع كلاً من مجموعة الجازولين والباراسيتامول. وأكدت التغيرات النسيجية الكبدية النتائج التي حدثت في المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم، وكانت هذه التغيرات أكثر شدة في مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً.

الكلمات المفتاحية: الجازولين، الباراسيتامول، وظائف الكبد، أنسجة الكبد، ذكور الأرانب.

كليهما معاً على وظائف الكبد وتركيبه النسيجي في ذكور الأرانب.

2. المواد وطرق العمل Materials and methods

الكيمياء Chemicals:

تم استخدام أقراص الباراسيتامول (500 ملجم) من شركة Bristol laboratories ltd التي تم شراؤها من الصيدليات المحلية، حيث تم إذابة القرص في 5 مل من الماء المقطر، وإعطاء الأرانب 4 مل من المحلول الذي تم تجهيزه (400 ملجم من الباراسيتامول) لكل كجم من وزن الجسم عن طريق الفم بواسطة أنبوب التجريب (Ravindran *et al.*, 2013)، شيش وآخرون، 2019). تم الحصول على الجازولين الخالي من الرصاص من محطات بيع الوقود المحلية، تم تعريض حيوانات التجارب لأبخرة الجازولين من خلال وضعهم في غرف التعرض، وهي عبارة عن صناديق مصنوعة من الزجاج بأبعاد (70*70*70 سم)، يوجد بها في الجزء العلوي فتحتان في كلا الجانبين الأيمن والأيسر من أجل التهوية، كل فتحة بقطر 5 سم مغطاة بشبكة سلكية، على مسافة 10 سم من أسفل الصندوق تم تثبيت رف شبكي 70*70 سم لوضع الأرانب عليه، تحت هذا الرف تم وضع عبوات سعة 250 مل تحتوي على 200 مل من الجازولين، وتم السماح للحيوانات باستنشاق الأبخرة التي تتبخر من العلب، كان الجازولين الذي تبخر أثناء الاستنشاق حوالي 120 مل/ساعتين، وكان وقت التعرض من الساعة 10.00 إلى 12.00 صباحاً لمدة أربعة أسابيع متتالية، (Elsayed, 2015).

حيوانات التجارب Experimental Animals:

الحيوانات التي تم استخدامها في هذه الدراسة عبارة عن عدد 24 من ذكور الأرانب البالغة المحلية، تتراوح أوزانهم بين 1700 - 2000 جم، وتم الحصول عليها من الأسواق الريفية، وتم إيواء الحيوانات في أقفاص معدنية مخصصة لتربية الأرانب في غرفة تحت ظروف قياسية من حيث التهوية المناسبة ودرجة الحرارة (25 درجة مئوية ± 2) ودرجة رطوبة وظروف إنارة/ ظلام وتم فصل الأرانب عن بعضها وزودت بالماء والغذاء (علف وبرسيم) المناسبين مع مراعاة الظروف القياسية المعمول بها.

تصميم التجربة Experimental Design:

بعد أسبوع من التأقلم قسمت الحيوانات إلى أربع مجموعات (6 أرانب في كل مجموعة) كالتالي:

- المجموعة الأولى** (المجموعة الضابطة): الأرانب في هذه المجموعة زودت بماء الشرب والطعام لمدة 4 أسابيع.
- المجموعة الثانية** (مجموعة الجازولين): تم فيها تعريض ذكور الأرانب لأبخرة الجازولين عن طريق الاستنشاق في غرف التعرض 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.
- المجموعة الثالثة** (مجموعة الباراسيتامول): تلقت فيها ذكور الأرانب الباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً لمدة 4 أسابيع.
- المجموعة الرابعة** (مجموعة الباراسيتامول والجازولين): أعطيت ذكور الأرانب في هذه المجموعة الباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/ كجم من وزن الجسم يومياً وتم تعريضها بعد ذلك مباشرة لأبخرة الجازولين 2 ساعة/ يوم ولمدة أربعة أسابيع متتالية.

جمع عينات الدم Collection of Blood Samples:

عند نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من الجرعة الأخيرة، تم تخدير الحيوانات وذلك باستعمال مادة الكلوروفورم، بعدها تم تثبيت الأرانب على الجهة الظهرية ومسح الجهة البطنية للحيوان بالكحول الإيثيلي (70%)، ثم فتح الجلد بمقص التشريح وسحب 5 مل دم من القلب مباشرة، وجمعت في أنابيب نظيفة وجافة، وتم إجراء عملية الطرد المركزي بمعدل 3000 لفة بالدقيقة لمدة 15 دقيقة، ومن ثم تم فصل مصل الدم وحفظه بالثلاجة عند درجة حرارة (-20) م إلى أن تم إجراء القياسات الكيموحيوية عليه.

التحاليل الكيموحيوية Biochemical Analysis:

قياس نشاط إنزيمي الألائين الناقل لمجموعة الأمين والاسبريتيت الناقل لمجموعة الأمين تم باستخدام الأشعة فوق البنفسجية حسب طريقة (Bergmeyer & Horder, 1980)، قياس تركيز البروتين الكلي في مصل الدم تم حسب طريقة Biuret (Weichselbaum, 1946)، قياس مستوى الألبومين في مصل الدم تم بطريقة Bromocresol Green (Webster *et al.*, 1974، Doumas & Watson, 1971)، تعيين مستوى الجلوبيولين في مصل الدم تم بطرح تركيز الألبومين من تركيز البروتين الكلي.

التحضيرات النسيجية Histological Preparations:

changes were more pronounced in the gasoline and paracetamol group together compared to gasoline and paracetamol groups. The hepatic histological changes confirmed the results that occurred in the biochemical variables in serum, and these changes were more severe in the gasoline and paracetamol group together.

Keywords: Gasoline, Paracetamol, Liver function, Hepatic tissues, Male Rabbits.

1. المقدمة Introduction:

الكبد هو أكبر عضو في جسم الإنسان يزن حوالي 1500 جرام، ويقع في الركن الأيمن العلوي من البطن ويؤدي أكثر من 500 وظيفة أيضية حيوية (Naruse *et al.*, 2007)، يشارك في تصنيع الجلوكوز وعوامل التخثر واليورينا التي يتم إطلاقها في مجرى الدم، ينظم مستويات الأحماض الأمينية في الدم، كما أنه يشارك في إنتاج مادة تسمى الصفراء التي تفرز في الأمعاء ويساعد في إزالة المواد السامة ويعمل كمرشح يفصل المواد الضارة عن مجرى الدم ويخرجها (Saukkonen *et al.*, 2006)، يعتبر الكبد الهدف الرئيسي لسمية الناتجة عن الأدوية والأجسام الغريبة والأكسدة بسبب دوره المهم في عملية التمثيل الغذائي (Sachan & Singh, 2018)، والتي قد تشمل جرعات زائدة من بعض الأدوية الطبية والمواد الكيميائية الصناعية والمواد الكيميائية الطبيعية والمكملات الغذائية (Papay *et al.*, 2009، Willett *et al.*, 2004)، قد تنتج السمية الكبدية ليس فقط من السمية المباشرة للمركب الأولي ولكن أيضاً من المستقبلات التفاعلية الناتجة عن عمليات أيضه (Saukkonen *et al.*, 2006، Deng *et al.*, 2009)، والتي تعتمد بالتالي على تركيز المادة السامة (Kedderis, 1996)، السمية الكبدية يمكن أن تميز إلى مجموعتين رئيسيتين لكل منهما آلية مختلفة في الإصابة وهما: مجموعة الخلايا الكبدية Hepatocellular ومجموعة انسداد المجاري الصفراوية Biliary Obstruction (Navarro & Senior, 2006)، مجموعة الخلايا الكبدية تتميز بارتفاع نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين في مصل الدم (Musana *et al.*, 2004) و من ناحية أخرى، تتميز مجموعة الركود الصفراوي بارتفاع مستوى إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (Singh *et al.*, 2011)، وبصفة عامة فإن النوع المختلط من الإصابات يشمل كلا من آليات مجموعة الخلايا الكبدية ومجموعة الركود الصفراوي (Teschke, 2009)، ويعزى التسمم في الكبد بصفة أساسية إلى التغيرات الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (Flora *et al.*, 2013).

الكبد من الأعضاء التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن التعرض لأبخرة الجازولين (Ogunneye *et al.*, 2014) وتناول عقاقير الباراسيتامول قد سبب سرطان الكبد (Kadhem, 2019).

لقد زاد استخدام الجازولين في الصناعات والمنازل بشكل سريع في الآونة الأخيرة، وهو سائل متطاير يحتوي على العديد من المكونات العضوية وغير العضوية (Uboh Abubakar *et al.*, 2009)، يؤدي التعرض لتركيزات منخفضة من الجازولين إلى احمرار الوجه، وتورخ ودوار، وتشوش ذهني وصداخ، وتشوش الرؤية، وتداخل في الكلام وصعوبة في البلع، والتركيزات العالية إلى الغيبوبة والموت خلال بضع دقائق دون أي صعوبات تنفسية مصاحبة أو علامات نقص الأكسجين (Reese & Kimbrough 1993).

أبخرة الجازولين يمكن أن تؤدي إلى التغير في نواتج عمليات الأيض في الجسم (Hu & Wells, 1994)، وبعض نواتج الأيض هذه يمكن أن يكون لها رد فعل عكسي و تتفاعل بطرق مختلفة مع عمليات الأيض وخصوصاً في الكبد والكلى وتؤدي إلى حدوث تأثيرات سامة (Nygren *et al.*, Page & Mehlman, 1989)، (1994)

هناك زيادة عالمية في استعمال عقار الباراسيتامول كدواء مسكن للآلام وخافض للحرارة وكذلك زيادة في استخدام الجازولين في السنوات الأخيرة لتلبية الاحتياجات المتزايدة للنمو السكاني السريع والتنمية الاقتصادية. وعلى الرغم من وجود بعض البحوث العلمية التي تطرقت لدراسة تأثير كل منهما على حده إلا أن المتوفر منها حول تأثير عقار الباراسيتامول والجازولين معاً على الكبد قليل جداً ولم تتوفر دراسات مشابهة في بلدنا، ولذلك أجريت هذه الدراسة التي هدفت إلى التعرف على التأثيرات الضارة الناتجة عن تعاطي الباراسيتامول واستنشاق الجازولين أو

أظهرت نتائج هذه الدراسة إنه عند معاملة الأرناب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين (ALT) في مصل الدم (U/L) (2.07 ± 59.67)، (4.46 ± 54.50) والمقارنة مع المجموعة الضابطة (6.80 ± 66.33) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (1.87 ± 37.50). كما لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (6.80 ± 66.33) بالمقارنة بمجموعتي الجازولين (2.07 ± 59.67) والباراسيتامول (4.46 ± 54.50) (جدول 1، شكل 1).

وأيضاً أدت معاملة الأرناب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين (AST) في مصل الدم (U/L) (5.79 ± 69.33)، (6.80 ± 66.33) و (7.80 ± 87.00) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (2.73 ± 38.33)، ولوحظ حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (7.80 ± 87.00) بالمقارنة بمجموعتي الجازولين (5.79 ± 69.33) والباراسيتامول (6.80 ± 66.33) (جدول 1، شكل 2).

تم تشريح الحيوانات في الحال بعد تخديرها في نهاية التجربة وبعد 24 ساعة من آخر جرعة وتم أخذ عينات صغيرة من الكبد ووضعها في محلول الفورمالين 10% للتثبيت، وبعد ذلك تم انتزاع الماء من العينات بتمريرها في سلسلة تصاعدية من الكحول الإيثيلي وحفظها بعد ذلك في التريبنول لمدة ثلاثة أيام للتأكد من إزالة الماء من العينات، ثم إجراء عملية التزويق بتمرير العينات في الزيلول الذي تم تغييره ثلاثة مرات قبل إجراء عملية الطمر في شمع البرافين التي تمت عند درجة حرارة تتراوح بين 56-58°م (درجة انصهار الشمع)، وتم أخذ ثلاثة قطاعات، سمك القطاع 5 ميكرون من كل عينة من عينات الكبد بحيث يكون بين كل قطاع وآخر على الأقل 500 ميكرون من نفس العينة، وضعت القطاعات على شرائح نظيفة للفحص النسيجي وتم صبغ القطاعات بصبغتي الهيماتوكسيلين (Hematoxylin) والأبوسين (Eosin)، وتم فحصها باستخدام المجهر الضوئي ثنائي العدسات (Ross et al., 1989).

التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

النتائج تم التعبير عنها بالمعوسط \pm الانحراف المعياري، وتم تحليل النتائج إحصائياً باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية (SPSS). وتم مقارنة الفروقات بين متوسطات القيم والانحراف المعياري باختبار ANOVA بطريقة الاتجاه الواحد عند احتمالية أقل من 0.05 باستخدام اختبار دانكان، ويعتبر مستوى الاحتمالية ($P < 0.05$)، ($P < 0.01$) في كل الاختبارات الإحصائية معنوياً.

3. النتائج Results

التغيرات الكيموحيوية Biochemical changes:

جدول 1: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول وكليهما معاً على نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين، وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي وتركيز البروتينات في مصل دم ذكور الأرناب البالغة.

المجموعات المتغيرات	التحكم المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	الجازولين المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	الباراسيتامول المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	الجازولين+الباراسيتامول المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري
إنزيم الألائين (ALT)	1.87 ± 37.50	2.07 ± 59.67	4.46 ± 54.50	6.80 ± 66.33
إنزيم الأسبرتيت (AST)	2.73 ± 38.33	5.79 ± 69.33	6.80 ± 66.33	7.80 ± 87.00
إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP)	2.73 ± 54.33	4.23 ± 98.33	7.29 ± 82.00	7.58 ± 119.33
البروتين الكلي	0.33 ± 6.32	0.31 ± 7.150	0.17 ± 5.88	0.31 ± 8.47
الألبومين	0.21 ± 3.22	0.21 ± 3.70	0.18 ± 2.88	0.15 ± 4.23
الجلوبولين	0.17 ± 3.10	0.11 ± 3.45	0.19 ± 3.00	0.16 ± 4.23

*: تغير معنوي ($P < 0.05$) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، **: تغير معنوي ($P < 0.01$) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. #: تغير معنوي ($P < 0.01$) بالمقارنة مع مجموعة الجازولين، **: تغير معنوي ($P < 0.01$) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول، #: تغير معنوي ($P < 0.01$) بالمقارنة مع مجموعة الباراسيتامول.

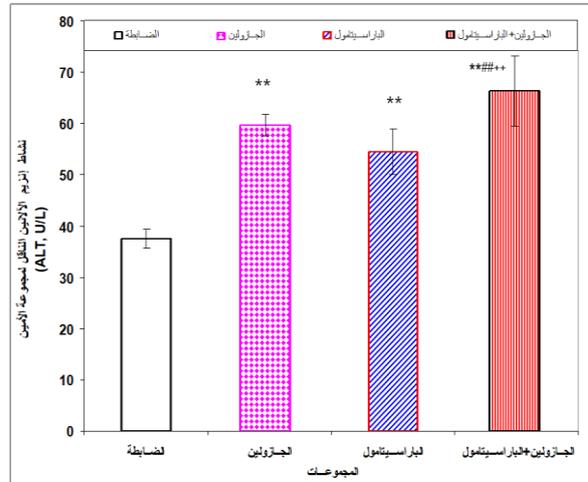
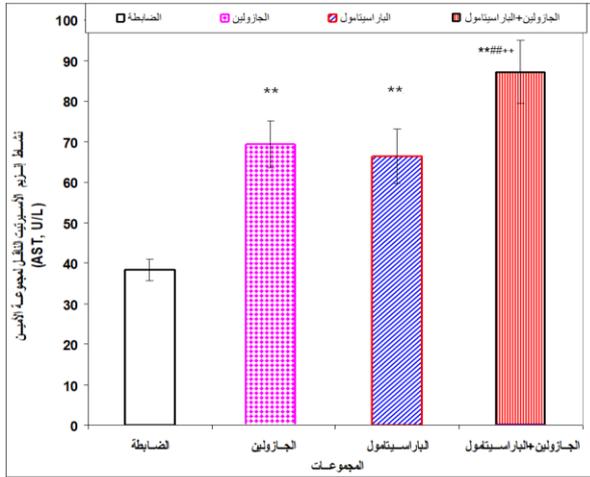
في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول (0.18 ± 2.88) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.21 ± 3.22). ولوحظ حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في تركيز الألبومين في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (0.15 ± 4.23)، مقارنة بمجموعتي الجازولين (0.21 ± 3.70)، والباراسيتامول (0.18 ± 2.88) (جدول 1، شكل 5).

نتائج معاملة الأرناب بالجازولين والباراسيتامول معاً أظهرت حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في تركيز الجلوبيولين في مصل الدم (g/dl) (0.11 ± 3.45)، (0.16 ± 4.23) بالترتيب مقارنة مع المجموعة الضابطة (0.17 ± 3.10)، كما لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في تركيز الجلوبيولين في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (0.16 ± 4.23)، مقارنة بمجموعتي الجازولين (0.11 ± 3.45)، والباراسيتامول (0.19 ± 3.00) (جدول 1، شكل 6).

وكذلك أظهرت نتائج معاملة الأرناب بالجازولين، والباراسيتامول، وكليهما معاً حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل الدم (U/L) (4.23 ± 98.33)، (7.29 ± 82.00) و (7.58 ± 119.33) بالترتيب على التوالي بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (2.73 ± 38.33)، ولوحظ حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل دم الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (7.58 ± 119.33)، بالمقارنة بمجموعتي الجازولين (4.23 ± 98.33)، والباراسيتامول (7.29 ± 82.00) (جدول 1، شكل 3).

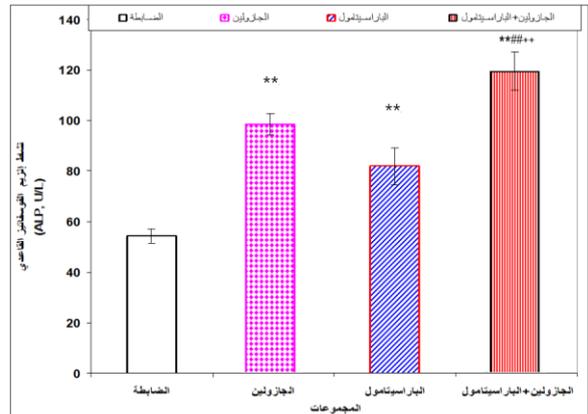
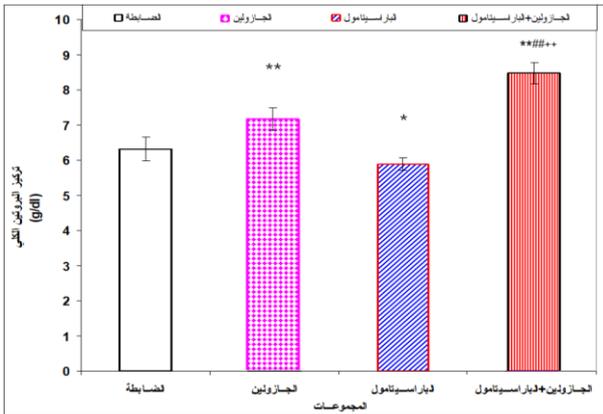
كما تشير النتائج إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في تركيز البروتين الكلي في مصل الدم (g/dl) في مجاميع الأرناب التي تمت معاملتها بالجازولين (0.31 ± 7.150) والجازولين والباراسيتامول معاً (0.31 ± 8.47)، وانخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مجموعة الأرناب التي تمت معاملتها بالباراسيتامول (0.17 ± 5.88) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (0.33 ± 6.32). كما لوحظ حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في تركيز البروتين الكلي لدى المجموعة التي تمت معاملتها بالجازولين والباراسيتامول معاً (0.31 ± 8.47) مقارنة بمجموعتي الجازولين (0.31 ± 7.150)، والباراسيتامول (0.17 ± 5.88) (الجدول 1، الشكل 4).

أيضاً نتائج معاملة الأرناب بالجازولين، وبالجازولين والباراسيتامول معاً، تشير إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في تركيز الألبومين في مصل الدم (g/dl) (0.21 ± 3.70)، (0.15 ± 4.23) بالترتيب على التوالي، بينما لوحظ حدوث انخفاض معنوي



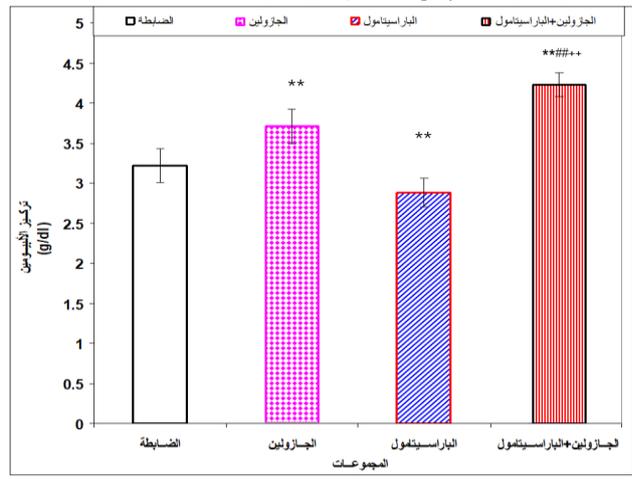
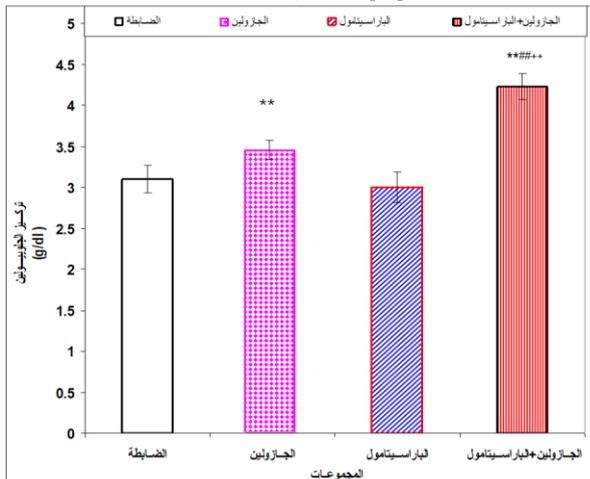
شكل 2: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الأستات الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

شكل 1: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأمين في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.



شكل 4: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز البروتين الكلي في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

شكل 3: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على نشاط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

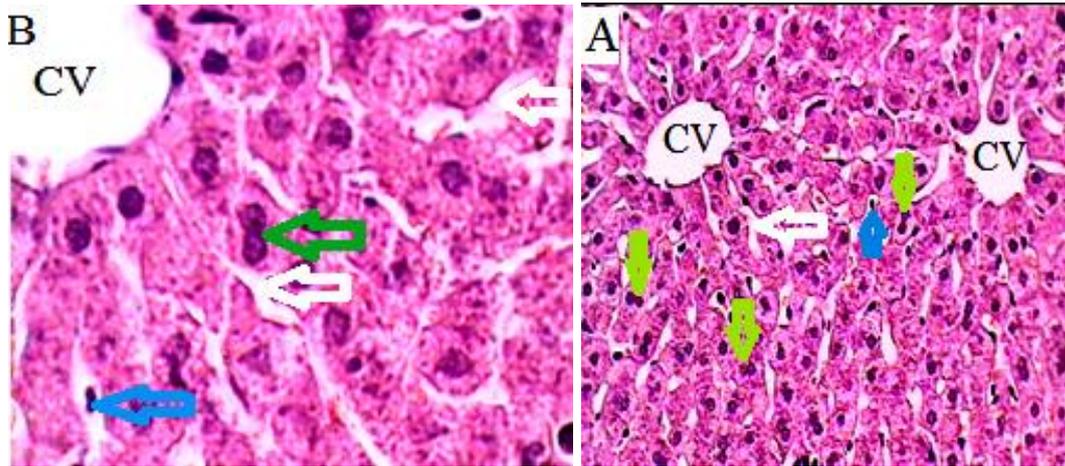


شكل 6: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز الجلوبيولين في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

شكل 5: تأثير استنشاق الجازولين، تناول الباراسيتامول و كليهما معاً على متوسط تركيز الألبومين في مصل دم ذكور الأرانب البالغة.

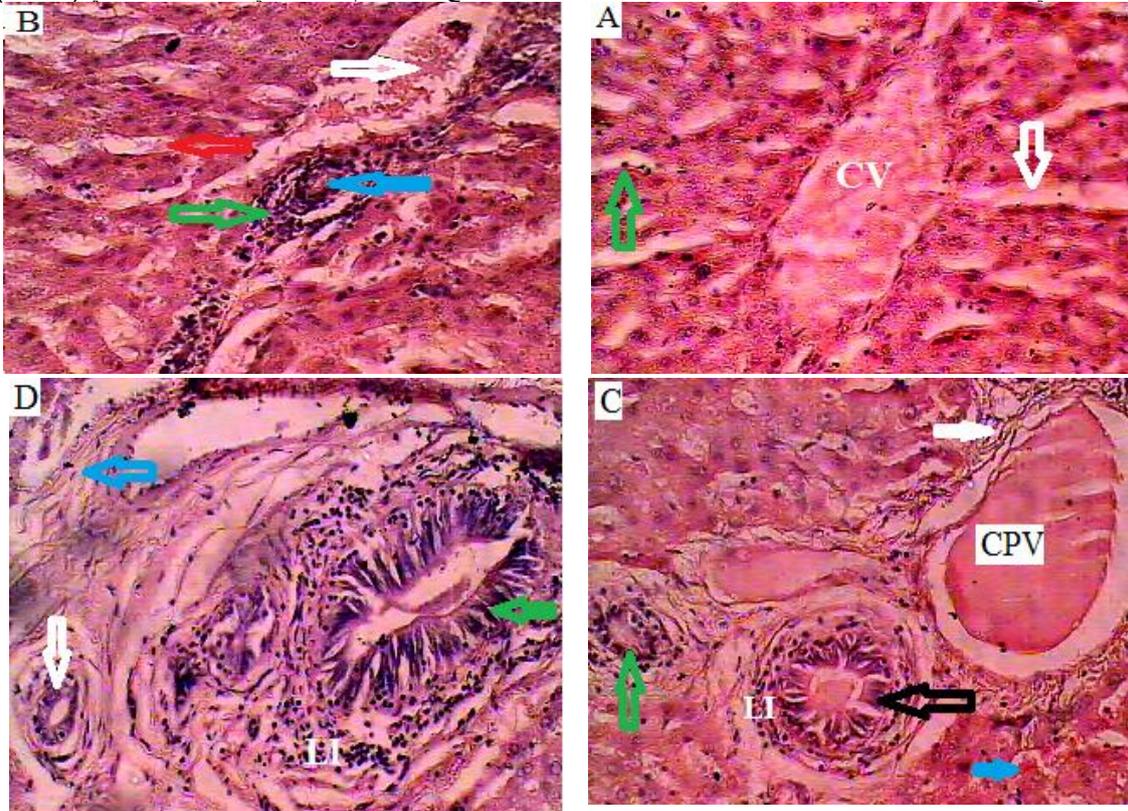
التغيرات النسيجية Histological Changes:

يبين الشكل رقم (7) صور ضوئية للقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرانب في المجموعة الضابطة، حيث تبدو الخلايا الكبدية متعددة الأضلاع، ومتجانسة السيتوبلازم، ومحتوية على أنوية كبيرة مركزية، وتترتب هذه الخلايا على هيئة أشرطة كبدية بينها جيبيبات دموية تحتوي على خلايا كوبفر (Kupffer cells)، ويوجد وريد مركزي في مركز الفصيص الكبدية مبطن بنسيج طلائي حشفي بسيط.



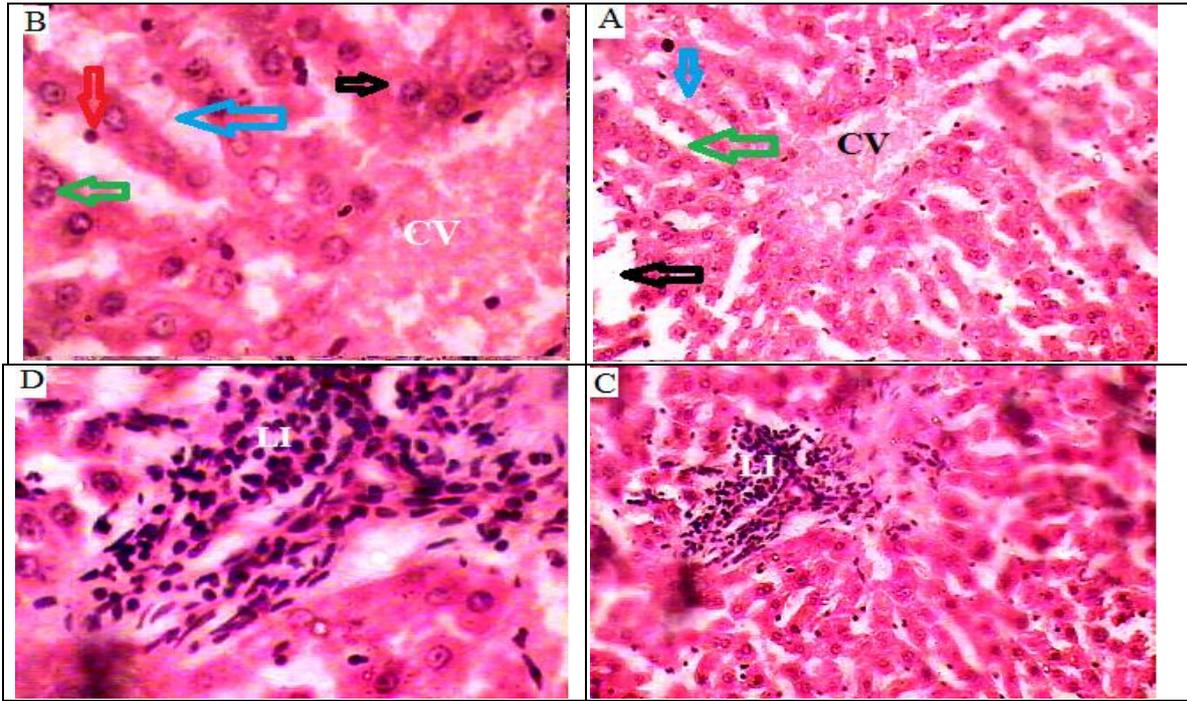
شكل 7: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد المجموعة الضابطة لذكور الأرنب. A: وريد مركزي (CV)، جيبب دموي (السهام الأبيض)، خلية كوففر (السهام الأزرق)، خلايا كبدية ذات نواتين (الأسهم الخضراء) (400X; H&E)؛ B: وريد مركزي (CV)، جيبب دموي (السهام الأبيض)، خلية كوففر (السهام الأزرق)، خلية كبدية ذات نواتين (الأسهم الخضراء) (1000X; H&E).

تظهر الصورة الضوئية للقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرنب المعرضة لأبخرة الجازولين حدوث اتساع واحتقان في الأوردة المركزية للفصيصات الكبدية والجيبينات الدموية، وزيادة في عدد ونشاط خلايا كوففر، وجود دم متجلط في الوريد البابي الكبدي، كما نلاحظ زيادة في سمك جدار الشريان الكبدي، وحدث تليف في المنطقة البابية، وزيادة سمك جدر القنبيات الصفراوية، وجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء في منطقة الحيز البابي (شكل 8).

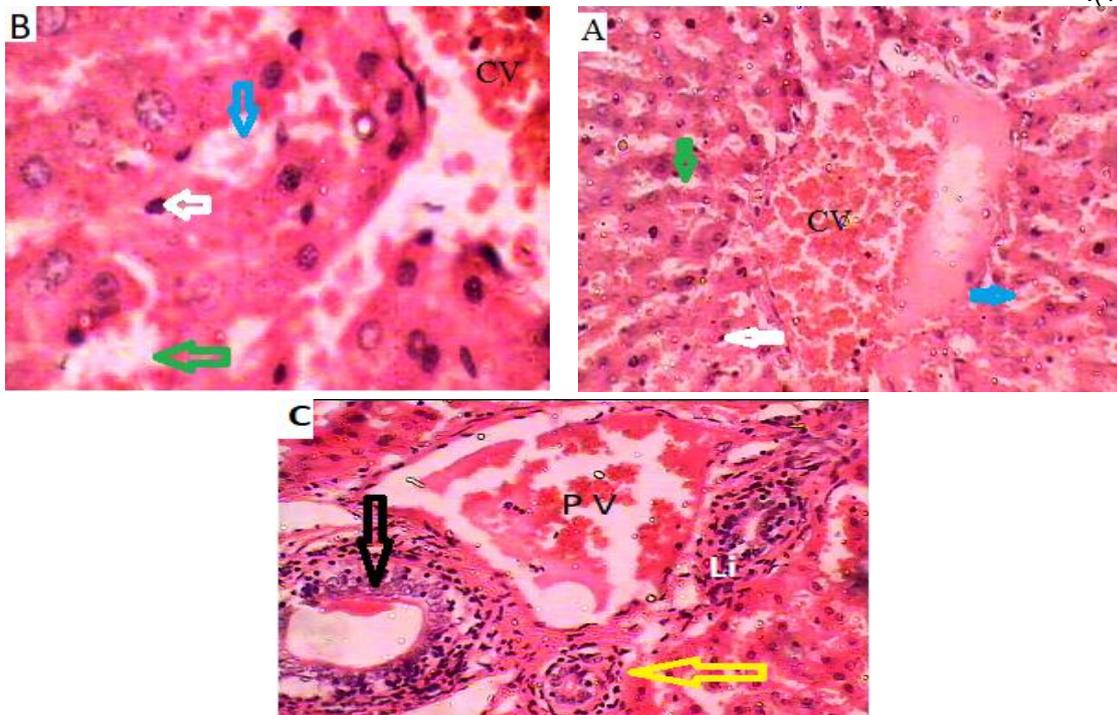


شكل 8: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرنب التي تعرضت للجازولين تظهر هذه الصور: A: وريد مركزي (CV) متسع محتقن بالدم، (السهام الأبيض) يشير إلى جيبب دموي محتقن بالدم، (السهام الأخضر) يشير إلى خلية كوففر نشطة؛ B: (السهام الأبيض) يشير إلى فرع من الوريد الكبدي البابي محتقن بخلايا الدم الحمراء، (السهام الأحمر) يشير إلى جيبب دموي يحتوي على خلايا دم حمراء، (السهام الأزرق) يشير إلى قنية صفراوية جدارها سميك، (السهام الأخضر) يشير إلى ارتشاح الحيز البابي بخلايا دم بيضاء؛ C: (السهام الأزرق) جيبب دموي محتقن بالدم، (السهام الأسود) يشير إلى زيادة سمك جدار الشريان الكبدي، ارتشاح بخلايا دم بيضاء (LI) في منطقة الحيز البابي، (السهام الأخضر) يشير إلى زيادة سمك جدار القنية الصفراوية، وجود تليف في المنطقة البابية (السهام الأبيض)، ووريد بابي متسع يحتوي على دم متجلط (CPV)، (H&E; x 400)؛ D: (السهام الأزرق) يشير إلى وجود الألياف بروتينية أو حدوث تليف في المنطقة الوريد البابي، (السهام الأخضر) يشير إلى زيادة سمك جدار الشريان البابي الكبدي، (LI) ارتشاح بخلايا دم بيضاء في منطقة الحيز البابي، (السهام الأبيض) يشير إلى قنية صفراوية ذات جدار سميك (H&E; 1000x).

يظهر (الشكل 9) صور ضوئية للقطاعات النسيجية في كبد ذكور الأرنب المعاملة بالباراسيتامول تشمل اتساع واحتقان الأوردة المركزية بالدم، حدوث اتساع في الجيبينات الدموية واحتقانها بالدم، وجود تحلل في الخلايا الكبدية، ظهور خلايا كوففر في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود تليف وزيادة في سمك جدار الوعاء الدموي واتساع واحتقان في الأوردة الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنبيات الصفراوية.



شكل 9: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرناب التي تمت معاملة بالباراسيتامول تظهر هذه الصور: A: وريد مركزي محتقن بالدم (CV)، اتساع في الجيبينات الدموية (السهم الأخضر)، احتقان الجيبينات الدموية بالدم (السهم الأزرق)، تحلل الخلايا الكبدية (السهم الأسود)؛ B: (H&E; x 400) اتساع و احتقان الوريد المركزي بالدم (CV)، اتساع و احتقان الجيبينات الدموية بالدم (السهم الأزرق)، خلية كوفير نشطة (السهم الأحمر)، خلية كبدية ذات نواتين (السهم الأخضر)، جيب دموي محتقن بالدم (السهم الأسود)؛ C: حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء (LI) و تتخر في الخلايا الكبدية (H&E; 400×): D: ارتشاح بخلايا الدم البيضاء (LI) (H&E; 1000×). كما نلاحظ في الصور الضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرناب التي تمت معاملة بالباراسيتامول معا وجود اتساع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم، ظهور جيبينات دموية متسع ومحتقن بالدم، ظهور خلايا كوفير في حالة نشطه، وجود ارتشاح بخلايا دم بيضاء وكذلك حدوث تتخر كبدية (الشكل.10).



الشكل 10: صور ضوئية لقطاعات نسيجية في كبد مجموعة الأرناب التي تمت معاملة بالباراسيتامول معا: تظهر هذه الصور: A: وجود اتساع في الوريد المركزي واحتقانه بالدم (CV)، السهم الأخضر يشير إلى الجيب الدموي متسع، احتقان جيب دموي بالدم (السهم الأزرق)، خلايا كوفير (السهم الأبيض) (H&E 400×)؛ B: وجود دم داخل الجيبينات الدموية (السهم الأزرق)، وريد المركزي محتقن بالدم (CV)، السهم الأبيض يشير إلى خلايا كوفير، جيب دموي متسع (السهم الأخضر) (H&E 1000×)؛ C: السهم الأصفر يشير إلى قنية صفراوية جدارها سميك، شريان كبدى جداره سميك (السهم الأسود)، ارتشاح بخلايا دم بيضاء (LI) (H&E 400×).

الكبد من الأعضاء التي تتأثر بالمركبات السامة والملوثات البيئية والعقاقير، حيث أظهرت عدد من الدراسات أن تناول عقار الباراسيتامول والتعرض لأبخرة الجازولين وتناول جرعات من عقار الباراسيتامول على وظائف وأنسجة الكبد في ذكور الأرناب البالغة. (Hafez et al., 2015) و (Ogunneye et al., 2014) وهو عضو مركزي وحيوي يقوم

المناقشة DISCUSSION

أجريت هذه الدراسة لمعرفة التغييرات الوظيفية والنسجية الناتجة عن التعرض لأبخرة الجازولين وتناول جرعات من عقار الباراسيتامول على وظائف وأنسجة الكبد في ذكور الأرناب البالغة.

والماء الملوث به لمدة ثمانية أسابيع لم يؤدي إلى حدوث تغيرات معنوية في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصل الدم مقارنة بالمجموعة الضابطة. يمكن أن يكون ارتفاع مستوى الجلوبيولين الناتج عن التعرض للجازولين نتيجة لارتفاع مستويات الجلوبيولين المناعي (Akinosun et al., 2006)، قد يعود الاختلاف في النتائج بين الدراسة الحالية والدراسات السابقة لاختلاف مدة التعرض لأبخرة الجازولين أو إلى كيفية التعرض سواء بالاستنشاق أو الملامسة أو الابتلاع.

كما بينت هذه الدراسة تغيرات في نسيج كبد ذكور الأرانب المعرضة لأبخرة الجازولين متمثلة في حدوث اتساع واحتقان في الأوردة المركزية للفصيصات الكبدية والجيبيينات الدموية، وزيادة في عدد ونشاط خلايا كوفير، وجود دم متجلط في الوريد البابي الكبد، وزيادة في سمك جدار الشريان الكبد، وحدث تليف في المنطقة البابية، وزيادة سمك جدر الفصيصات الصفراوية، ووجود ارتشاح بخلايا الدم البيضاء في منطقة الحيز البابي. وهذه النتائج تتوافق مع نتائج سابقة منها دراسة أجريت سنة (2012) تمت فيها دراسة تأثير بخار الجازولين على الجرذان، أظهرت نتائجها تغيرات في البنية الهيكلية لأنسجة الكبد تشمل ظهور نخر كبدي مركزي، وزيادة في نشاط خلايا كوفير، وارتشاح بالخلايا الليمفاوية مقارنة بمجموعة التحكم، وهذا يشير إلى أن السلامة الخلوية لأنسجة الكبد قد تغيرت بسبب مكونات بخار الجازولين وبالتالي اختلال وظائفها الخلوية (Uboh et al., 2012)، وفي دراسة تناولت تأثير تعرض ذكور الجرذان البيضاء لأبخرة الكيروسين والديزل والجازولين على أنسجة ووظائف الكبد، أظهرت حدوث تغيرات في وظائف الكبد وكذلك التركيب النسيجي له بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Imo et al., 2015). كما بينت دراسة أخرى أجريت لتحديد السمية الكبدية الشديدة على عوامل الإجهاد التأكسدي في ذكور الجرذان البيضاء تم إعطاؤها 0.5 مل من الجازولين لكل كجم من وزن الجسم، حدثت أضرار نسيجية مرضية شديدة في الكبد، وتغيرات دهنية، ونخر في خلايا الكبد وارتشاح شديد بخلايا الدم البيضاء في المجموعة المعاملة بالجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Momoh & Oshin, 2015). إن التعرض المتكرر لأبخرة الجازولين يؤثر على التركيب النسيجي لخلايا الكبد، ومن المحتمل أن يكون الضرر التأكسدي التراكمي هو أحد الآليات الأساسية المسؤولة عن التأثيرات السمية لأبخرة الجازولين، وينتج الإجهاد التأكسدي من وجود أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تزيد عن قدرة مضادات الأكسدة (Uboh, 2005)، وأن أنواع الأكسجين التفاعلية يمكن أن تلحق الضرر بالدهون والبروتينات والأحماض النووية، وبالتالي تغيير في بنية ووظائف الخلايا والأنسجة والأعضاء والأجهزة على التوالي (Momoh & Oshin, 2015)، حيث وجد أن استقلاب الهيدروكربونات الأليفاتية والعطرية، والمكونات الرئيسية للمنتجات البترولية (مثل الجازولين والكيروسين والديزل) تزيد بشكل كبير من إنتاج أنواع الجذور الحرة في الأنسجة المختلفة (Bondy et al., 1995، 2015، Masoud et al., 2020، Asefaw et al., 2020). كما بينت الدراسة الحالية أن تجريع ذكور الأرانب البالغة الباراسيتامول بجرعة 400 ملجم/كجم من وزن الجسم ولمدة أربعة أسابيع متتالية قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية في نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأميين (ALT)، إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأميين (AST) وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) بالمقارنة مع مجموعة الأرانب الضابطة. هذه النتائج تتفق مع نتائج العديد من الدراسات أجريت في السابق (Omoruyi et al., 2013، Ravindran et al., 2014، Zubairi et al., 2014، Diab et al., 2020). حيث أظهرت دراسة أجريت على الفئران التي أعطيت الباراسيتامول عن طريق الفم بجرعة 400 ملجم/كجم من وزن الجسم/يوم لمدة 7 أيام، حدثت ارتفاع معنوي ($P < 0.01$) في نشاط إنزيمات (ALT، AST، ALP) في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ravindran et al., 2013)، كما بينت دراسة (Zubairi et al., 2014) إنه عند معاملة الأرانب الباراسيتامول بجرعة 1 جم/كجم من وزن الجسم يومياً لمدة تسعة أيام متتالية، قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P < 0.03$) في نشاط إنزيم (AST) وارتفاع كبير ($P < 0.01$) في نشاط إنزيمي ALT وALP. وأوضحت دراسة (Kadhem, 2019) أن إعطاء الأرانب الباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/كجم من وزن الجسم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية في نشاط إنزيمي ALT وAST في مصل الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. وفي دراسة أخرى أدى إعطاء جرذان الويستار لجرعة واحدة من الباراسيتامول (1000 ملجم/كجم) إلى حدوث زيادة معنوية في

بتثبيط وإزالة المواد السامة والعقاقير (Soliman et al., 2014)، ويعزى التسمم في الكبد بصفة أساسية إلى التغيرات الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (Flora et al., 2013)، فالكبد هو العضو الأول الذي ينبغي النظر إليه عند التحري عن الآثار الضارة للملوثات البيئية والسموم، فأغلب المواد التي يتم امتصاصها بواسطة الأمعاء الدقيقة تمر عبر الدم أولاً إلى الكبد، حيث تتراكم السموم والمعادن الثقيلة، ويتم تثبيط نشاطها (Saidi et al., 2013).

أبخرة الجازولين يمكن أن تؤدي إلى التغير في نواتج عمليات الأيض في الجسم (Hu & Wells, 1994)، وبعض هذه النواتج يمكن أن يكون لها رد فعل عكسي وتتفاعل بطرق مختلفة مع عمليات الأيض وخصوصاً في الكبد وتؤدي إلى حدوث تأثيرات سامة (Page & Mehlman, 1989)، (Nygren et al., 1994).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث تغيرات في وظائف كبد ذكور الأرانب المعرضة لأبخرة الجازولين لمدة ساعتان وعلى مدى أربعة أسابيع متتالية، تشمل ارتفاع معنوي في نشاط إنزيم الألائين الناقل لمجموعة الأميين (ALT)، إنزيم الأسبرتيت الناقل لمجموعة الأميين (AST) وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) بالمقارنة مع مجموعة الأرانب الضابطة، وهذه النتائج تتماشى مع عدد من الدراسات السابقة (Ayalogu & Dede, 2001، Uboh, 2005) ومنها: دراسة أجريت سنة (2012) على كبد ذكور جرذان الويستار المعرضة لأبخرة الجازولين لمدة 6 ساعات يومياً، 5 أيام في الأسبوع ولمدة 10 أسابيع، أوضحت أن التعرض لأبخرة الجازولين زاد بشكل كبير ($P \leq 0.05$) من أنشطة إنزيمات الكبد (ALT، AST، ALP) في مصل دم الفئران المعرضة لاستنشاق الجازولين عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة (Uboh et al., 2012)، كما بينت دراسة بحثت التأثيرات السامة التي يسببها الجازولين على الكبد في ذكور جرذان الويستار البيضاء حدوث زيادة معنوية ($P < 0.05$) في أنشطة الإنزيمات الكبدية المصلية (ALT، AST، ALP) في الجرذان المعرضة للجازولين مقارنة بالضابطة (Nwokogba, 2015، Achuba & 2015)، كذلك أوضحت دراسة أجريت لمعرفة تأثير استنشاق أبخرة الجازولين على كبد ذكور الجرذان البيضاء لخمس ساعات يومياً ولمدة واحد وعشرين (21) يوماً حدوث زيادة معنوية ($P \leq 0.05$) في نشاط إنزيمات الكبد (ALT، AST، ALP) في مصل دم الفئران المختار المعرضة للجازولين عند مقارنتها بالمجموعة الضابطة (Imo et al., 2015)، كما أجريت دراسة لتحديد السمية الكبدية الشديدة للجازولين على عوامل الإجهاد الكبد في ذكور الجرذان البيضاء أظهرت وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في نشاط إنزيمات الكبد (ALT، AST و ALP) في مصل دم جرذان مجموعة الجازولين بالمقارنة مع فئران المجموعة الضابطة (Momoh & Oshin 2015). يعزى (Beckett et al., 1989) أن سبب الزيادة في مستوى نشاط ALT، AST وALP في مصل الدم إلى إصابة الكبد لدى المرضى الذين يعانون من السمية الكبدية الشديدة، قد تكون هذه الإنزيمات قد تسربت من خلايا الكبد التالفة بسبب حدوث نخر أو زيادة نفاذية أغشيتها (McIntyre & Rosalki, 1992)، (Imo et al., 2015) نتيجة للخصائص الديناميكية الغير طبيعية للأغشية الخلوية بعد التعرض لأجزاء الهيدروكربون الموجودة في أبخرة الجازولين، حيث يؤدي استقلاب الهيدروكربونات الأليفاتية والعطرية التي تعتبر المكونات الرئيسية لأبخرة الجازولين إلى حدوث تغيرات في الأغشية الخلوية بسبب تكون الجذور الحرة التفاعلية (Leighton et al., 1985، 1985، Bondy et al., 1995، Achuba & Osakwe, 2003، Uboh, 2005، Patrick-Iwuanyanwu et al., 2011، Mahmood, 2012، Masoud et al., 2015).

كما أظهرت الدراسة الحالية ارتفاع معنوي في تركيز البروتين الكلي، والألبومين والجلوبيولين في مصل الدم في المجموعة المعرضة لأبخرة الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، هذه النتائج تتماشى مع دراسات سابقة مثل دراسة (Akinosun et al., 2006) التي تبحث في وظائف الكبد والوظائف المناعية لدى العاملين في مجال الجازولين، وأظهرت نتائجها حدوث زيادة غير معنوية في البروتين الكلي والألبومين في مصل دم العاملين في مرافق الجازولين بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. كما بينت دراسة (Moghadam et al., 2020) أن تعرض عمال محطات الوقود للجازولين قد أدى إلى ارتفاع في مستوى البروتين الكلي وانخفاض في مستوى الألبومين في مصل الدم مقارنة بالمجموعة الضابطة. وعلى العكس من ذلك أظهرت نتائج دراسة (Azeez et al., 2013) أن تعرض الجرذان لاستنشاق أبخرة الجازولين وتناول الغذاء

بتركيز 400 ملجم/ كجم يومياً لمدة أسبوعين، والتي أظهرت وجود نخر في خلايا الكبد، واحتقان واتساع في الأوعية الدموية ووجود ارتشاح بالخلايا الليمفاوية (Lymphocytic Infiltration) حول الأوردة المركزية نتيجة التسمم بالجرعات العالية من الباراسيتامول، وفي دراسة (Ali et al., 2019) أظهر الفحص التشريحي المرضي لأنسجة كبد جردان الويستر المعالجة بجرعة واحدة من الباراسيتامول تبلغ (1000 مجم/ كجم من وزن الجسم) وجود احتقان في الوريد المركزي مع نزيف ونخر خلوي بدرجات متفاوتة ووجود أشكال مختلفة من التغيرات في النواة، وأيضاً دراسة (Kadhem, 2019) التي بينت أن إعطاء الأرانب للباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/ كجم من وزن الجسم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث تغيرات في أنسجة الكبد شملت تمدداً واحتقاناً في الوريد المركزي، التحلل المفرط للخلايا الكبدية، نزيف وبؤر نخرية، تجمع الخلايا الالتهابية، تليف خفيف في المنطقة البابية وتضخم في القنابات الصفراوية. تحدث السمية الكبدية للباراسيتامول من خلال تسلسل ميكانيكي معقد يشمل هذه الأحداث: (1) استقلاب CYP إلى المستقلب التفاعلي NAPQI الذي يستنفذ الجلوتاثيون عن طريق تفاعل الاقتران ويرتبط تساهمياً بالبروتينات (2) فقدان الجلوتاثيون يؤدي إلى زيادة استجابة الإجهاد التأكسدي (3) زيادة الإجهاد التأكسدي يؤدي إلى فقدان إمكانات غشاء الميتوكوندريا، وفقدان قدرة الميتوكوندريا على تخليق ATP (4) فقدان ATP الذي يسبب النخر (Hinson et al., 2010).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط الإنزيمات (ALT, AST, ALP) في مصلى دم الأرانب المعاملة بالجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وتتفق هذه النتائج مع دراسة أجريت لبحث تأثير التعرض المشترك لفلوريد الصوديوم (NaF) والكلوربيريفوس (Chlorpyrifos, CPF) على كبد جردان الويستر البالغة، التي تلقت عن طريق ماء الشرب NaF بتركيز 10 جزء في المليون (10 مجم/ لتر) والكلوربيريفوس (10 مجم/ كجم) عن طريق الفم لمدة 28 يوم. أظهرت نتائجها زيادة معنوية في نشاط إنزيمات ALT, AST, و ALP في بلازما الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وكذلك زادت بالمقارنة مع مجموعات التي تلقت (NaF)، (CPF) على حدة (Raina et al., 2015)، ودراسة (Lu et al., 2010) التي بينت أن إعطاء ذكور الجرذان لخليط من (Polychlorinated biphenyl, PCBs) و (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin TCDD) بجرعة 10 ملجم/ كجم، و 10 ميكروجرام/ كجم لمدة ستة أيام قد أدى إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في نشاط إنزيمي ALT و AST في مصلى الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي (PCBS) و (TCDD)، وكذلك دراسة (Kumar et al., 2018) التي أظهرت حدوث ارتفاع معنوي ($p < 0.05$) في نشاط إنزيمي ALT و AST في مصلى دم الجرذان التي جرعت عن طريق الفم بخليط من (Dichlorvos, DDVP) و (Monocrotophos, MCP) بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي (DDVP) و (MCP)، وقد ترجع الزيادة في نشاط الإنزيمات في الدراسة الحالية إلى زيادة شدة التأثير السمي الناتج عن التعرض لكلا من الجازولين والباراسيتامول معاً على الخلايا الكبدية وأغشيتها.

وكذلك بينت نتائج الدراسة الحالية أن مستويات البروتين الكلي والألبومين والجلوبولين زادت معنوية ($P < 0.01$) في مصلى دم مجموعة الجازولين والباراسيتامول معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الجازولين والباراسيتامول، وهذه النتائج تتماشى مع نتائج دراسة (Ghorbel et al., 2015) التي بينت أن تلقي الجرذان لمادة الأكريلاميد (ACR) بالتجريب بجرعة 20 ملجم/ كجم و كلوريد الألومنيوم (AICI3) في مياه الشرب بجرعة 50 ملجم/ كجم من وزن الجسم معاً في نفس الوقت ولمدة 21 يوماً أدى إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.001$) في مستوى الألبومين في بلازما الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي الأكريلاميد وكلوريد الألومنيوم، ومع دراسة أجريت لفحص تأثير التعرض المشترك لجرعات (lipopolysaccharide, LPS) ومختلف جرعات (Aflatoxin B1, AFB1) على معايير التلف الكبدية في كبد ذكور جردان الويستر، أظهرت حدوث زيادة معنوية ($P < 0.05$) في مستويات البروتين الكلي في مصلى دم المجموعات المعاملة بجرعات (LPS) ومختلف جرعات (AFB1) معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وكذلك حوث زيادة في مستوياته بالمقارنة مع مجموعة (LPS) ومختلف جرعات (AFB1) على حدة (Koochi et al., 2017)، وكذلك مع دراسة (Abushofa et al., 2019) التي أوضحت أن حقن الجرذان بكلا من

نشاط إنزيمي ALT و AST في مصلى الدم بالمقارنة بالمجموعة الضابطة (Ali et al., 2019). وكذلك أظهرت دراسة (Diab et al., 2020) التي أظهرت أن تجريب ذكور الفئران بالباراسيتامول بجرعة 500 ملجم/ كجم يوماً لمدة 4 أيام، قد أدى إلى زيادة معنوية في نشاط الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصلى الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. على الرغم من أن كلا من الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين موزعة على نطاق واسع في أنسجة أخرى من الجسم، فإن أنشطة إنزيم ALT خارج الكبد منخفضة، وبالتالي يعتبر هذا الإنزيم أكثر تحديداً لتلف خلايا الكبد، وقد ترجع الزيادة في نشاط هذه الإنزيمات (ALT, AST, ALP) إلى حدوث خلل في أغشية الخلايا الكبدية نتيجة التعرض للباراسيتامول مما أدى إلى خروج الإنزيمات الكبدية من سيتوبلازم الخلايا إلى الدورة الدموية (Hinson et al., 2010, Ravindran et al., 2013, Diab et al., 2020).

كما أظهرت هذه الدراسة انخفاضاً معنوياً في تركيز البروتين الكلي وتركيز الألبومين في مصلى دم الأرانب المعاملة بالباراسيتامول بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وهذه النتائج تتماشى مع نتائج دراسة (Mossa et al., 2012) التي أظهرت وجود انخفاض في مستويات البروتين الكلي والألبومين في مصلى دم ذكور الجرذان المعاملة بالباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 66.66 ملجم/ كجم/ يوم لمدة 28 يوماً، وسجل (Hamza & Al-Harbi, 2015) انخفاض في مستويات البروتين الكلي في مصلى ذكور الفئران المعاملة بالباراسيتامول بالتجريب عن طريق الفم بجرعة 2 جم/ كجم/ يوم لمدة 30 يوماً. وكذلك بينت دراسة (Omoruyi et al., 2015) أن تجريب جردان الويستر بجرعة 800 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً قد أدى إلى حدوث انخفاضاً معنوياً في تركيز البروتين الكلي في مصلى الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وأما في دراسة أجريت سنة (2019) أعطيت فيها الأرانب الباراسيتامول بجرعة 300 ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم لمدة 14 يوماً أظهرت حدوث انخفاضاً معنوياً ($p \leq 0.05$) في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصلى الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Kadhem, 2019)، وفي دراسة أخرى (Ali et al., 2019) بينت أن إعطاء جردان الويستر لجرعة واحدة من الباراسيتامول 1000 ملجم/ كجم من وزن الجسم قد أدى إلى حدوث انخفاض غير معنوي في تركيز البروتين الكلي والألبومين في مصلى الدم بالمقارنة بالمجموعة الضابطة، وقد يرجع هذا التباين في النتائج إلى اختلاف الجرعات وفترات التعرض للعقار. يعد الكبد المصدر الرئيسي لمعظم بروتينات المصل، حيث تكون خلايا الكبدية البارانشيمية (parenchymal cells) مسؤولة عن تخليق الألبومين والفيبرينوجين وعوامل التخثر الأخرى ومعظم الجلوبيولينات (Thapa & Walia, 2007)، ويمثل الألبومين 60% من إجمالي بروتين المصل، يمكن أن يكون الانخفاض الملحوظ في الألبومين بعد علاج الحيوانات بالباراسيتامول نتيجة لانخفاض عدد الخلايا المسؤولة عن تخليقه في الكبد بسبب النخر والذي يعكس بالتالي على مستوى البروتين الكلي في المصل، وهذا ما يفسر انخفاضه (Hamza & Al-Goldwasser & Feldman, 1997, Hamza & Al-Harbi, 2015).

وأظهرت أيضاً نتائج الدراسة الحالية أن تجريب ذكور الأرانب بالباراسيتامول قد أدى إلى حدوث تغيرات نسيجية في كبد ذكور الأرانب تشمل اتساع واحتقان الأوردة المركزية والجيبيبات الدموية بالدم، وجود نخر في الخلايا الكبدية، ظهور خلايا كوبر في حالة نشطة، حدوث ارتشاح بخلايا الدم البيضاء، وجود تليف وزيادة في سمك جدار الأوعية الدموية واتساع واحتقان الأوردة البابية الكبدية، كذلك حدوث زيادة في سمك جدار القنابات الصفراوية. قد اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج العديد من الدراسات السابقة (Dash et al., 2007, Wilhelm et al., 2009, Yousef et al., 2010, Soliman et al., 2012, Galal et al., 2013, Hassanin et al., 2013, Salem et al., 2014, El-Maddawy & El-Sayed, 2018, al., 2018) ومنها دراسة أجريت عام (2014) أظهرت أن معاملة الأرانب بجرعة باراسيتامول (1 جم/ كجم من وزن الجسم/ يوم) لمدة تسعة أيام متتالية قد أدى إلى حدوث تغيرات نسيجية مرضية ناتجة عن السمية الكبدية في جميع الأرانب المعاملة بالباراسيتامول متمثلة في تنخر الخلايا الكبدية، توسع جيبيبي مع احتقان بالكريات الدم الحمراء، التهاب واضح يتمثل في ارتشاح بالخلايا الليمفاوية وتسلل الخلايا الالتهابية إلى المنطقة البابية (Zubairi et al., 2014). وكذلك دراسة (شيش وآخرون، 2019) التي أجريت على الجرذان البيضاء التي أعطيت الباراسيتامول عن طريق الفم

Sci., 22(1): 23-31.

Abushofa F., Azab A., and Alkadrawy S. (2019). Hepatic patho- physiological changes induced by nicotine and/or sodium nitrite injection in male Albino rats. East Afric. Schol. J. Med. Sci., 2(4): 184-196.

Achuba I., and Nwokogba C. (2015). Effects of honey supplementation on hydrocarbon-induced kidney and liver damage in Wistar albino rats. Biokemistri, 27(1): 50- 55.

Akinosun M., Arinola G., and Salimonu S. (2006). Immunoglobulin classes and liver function tests in Nigerian petrol attendants. Ind. J. Occup. Envir. Med., 10(2): 58-61

Ali A., Abdalla M., and Abdalla O. (2019). Protective effects of vitamin A on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Inter. J. Acad. App. Res., 3(3): 19- 24.

Arab-Nozari M., Ahangar N., Mohammadi E., Lorigooini Z., Shokrzadeh M., Amiri T., and Shaki F. (2020). Ginkgo biloba attenuated hepatotoxicity induced by combined exposure to cadmium and fluoride via modulating the redox imbalance, Bax/Bcl-2 and NF-kB signaling pathways in male rats. Mol. Biol. Rep., 47(9): 6961-6972.

Asefaw T., Wolde M., Edao A., Tsegaye A., Teklu G., Tesfay F., and Gebremariam G. (2020). Assessment of liver and renal function tests among gasoline exposed gas station workers in Mekelle city, Tigray region, Northern Ethiopia. PloS one, 15(10): e0239716

Ayalogu O. E., Igboh N. M., and Dede E. B. (2001). Biochemical changes in the serum and liver of albino rats exposed to petroleum samples (gasoline, kerosene, and crude petroleum). J. App. Sci. Envir. Manag., 5(1): 97-100

Azeez O. M., Akhigbe R. E., and Anigbogu C. N. (2013). Oxidative status in rat kidney exposed to petroleum hydrocarbons. J. Nat. Sci. Boi. Med., 4(1): 149 - 154

Beckett GJ., Foster GR., Hussey AD., Oliveira DBG., Donovan JW., Prescott LF., and Proudfoot AT. (1989). Plasma glutathione s-transferase and F-protein are more sensitive than alanine aminotransferase as markers of paracetamol (acetaminophen)-induced liver damage. Clin. Chem., 35(11): 2186-2189

Bergmeyer H. U., and Hørder M. (1980). International federation of clinical chemistry. Scientific committee. Expert panel on enzymes. IFCC document stage 2, draft 1; 1979-11-19 with a view to an IFCC recommendation. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine amino- transferase. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 18(8): 521-34.

Bondy S.C., Lam H.R., Ostergard G., Guo S.X., and Ladefoged O. (1995). Changes in markers of oxidative stress in brain, liver, kidney of young to

نترتريت الصوديوم والنيكوتين معاً يومياً ولمدة 45 يوم أدى إلى حدوث زيادة معنوية ($P < 0.01$) في مستوى الألبومين في مصلى الدم بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، كما زاد بالمقارنة مع مجموعتي نترتريت الصوديوم والنيكوتين. وعلى عكس ذلك، فقد انخفض البروتين الكلي والجلوبولين في مجموعة نترتريت الصوديوم والنيكوتين معاً بالمقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعتي نترتريت الصوديوم والنيكوتين. كذلك أوضحت الدراسة الحالية عند معاملة ذكور الأرانب بالجازولين والباراسيتامول معاً أدى إلى تغيرات في انسجة الكبد تشمل اتساع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم، ظهور جيبيينات دموية متسعة ومحتقنة بالدم، ظهور خلايا كوفير في حالة نشطه، وجود ارتشاح بخلايا دم بيضاء وكذلك حدوث تنخر كبدي، وهذا يتفق مع نتائج دراسة أجريت في السابق أظهرت حدوث تغيرات نسيجية مثل النخر وتسلل كريات البيضاء في كبد الجرذان التي عولجت بخليط من كلوريد الألومنيوم وأكرباميد بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Ghorbel et al., 2015)، كما أوضحت دراسة أجريت على السمية الكبدية الناتجة عن التعرض المشترك للكاديوم والفوريد في جرذان الويستار حدوث توسع في الجيوب الكبدية وتكاثر في عدد خلايا كوفير بالمقارنة مع المجموعة الضابطة (Arab-Nozari et al., 2020)، من المحتمل أن يكون النخر في الخلايا الكبدية ناتجاً عن ارتباط السموم الكبدية بأغشية الخلايا أو التفاعل مع بعض المكونات المحددة للمسارات الأيضية التي تؤدي إلى تغيير هيكلها ووظيفتها (Craciun & Rusu, 1980).

الاستنتاجات Conclusions

نستنتج من هذه الدراسة أن التعرض المتكرر لأبخرة الجازولين ولفترت طويلة قد يتسبب في خلل في وظائف الكبد وحدث تغيرات نسيجية بها، وتناول عقار الباراسيتامول بجرعات عالية لفترات طويلة يتسبب في حدوث تلف لكبد حيوانات التجارب. إستنشاق الجازولين وتناول الباراسيتامول معاً قد فاقم من خطر إصابة الكبد في حيوانات التجارب. إن الخلل في وظائف الكبد قد ترافق مع السمية الكبدية الناتجة عن معاملة حيوانات التجارب بالجازولين والباراسيتامول أو كليهما معاً.

التوصيات Recommendations

توصي هذه الدراسة بعدم التعرض لفترات طويلة لأبخرة الجازولين وخاصة للعاملين على مضخات التعبئة في محطات الوقود، وأخذ الحيطة والحذر عند العمل في محطات الوقود لتجنب التعرض المتكرر للجازولين سواء بالبلع أو استنشاق أبخرته. تجنب تناول العقاقير الطبية التي قد تحتوي مركبات تشكل خطراً على الجسم عند العاملين في محطات الوقود لمنع تراكم السموم بالجسم ومضاعفة خطر الإصابة ويجب إبلاغ الطبيب المعالج بذلك. وضع حد لعمليات التجارة الغير مشروعة للجازولين، لأن هؤلاء الباعة يتعرضون مباشرة لمكونات الجازولين عن طريق الاستنشاق، الجلد، أو الابتلاع عن طريق الخطأ في بعض الأحيان عند استخدام الخراطيم لسحب الجازولين من خزانات وقود السيارات مما يؤدي إلى تراكم السموم في الجسم وازدياد خطر الإصابة. وتوصي الدراسة المصابين بأمراض الكبد، بعدم تناول عقار الباراسيتامول دون استشارة الطبيب المعالج، وعدم تجاوز الجرعات المحددة المشار إليها في نشرات الأدوية، وفي حالة تناول دواء آخر، يجب التأكد من عدم احتوائه على الباراسيتامول حتى لا يتم تجاوز الحد المسموح به للجرعة اليومية. وعند استخدام عقار الباراسيتامول يجب أن يكون العلاج به لأقصر فترة زمنية ممكنة ومن الضروري ترك فاصل زمني بين جرعات الدواء حتى لا يحدث تراكم للسموم.

المراجع References

شبيش، الهاملي حسين، الماطوني، وفاء فرج، الزيداني، أمينة خليل، بن صالح، فاطمة الحسين، الجدي، نسرین محمد وحنیش، فتحية علي. التأثير العلاجي لفيتامين ج على كبد ذكور الجرذان المعاملة بالباراسيتامول. المؤتمر السنوي الثالث حول نظريات وتطبيقات العلوم الأساسية والحيوية ص: 352-359 (2019).

Achuba F.I., and Osakwe S. A. (2003). Petroleum-induced free radical toxicity in African catfish (*Clarias gariepinus*). Fish Physiol. Bioch., 29(2): 97– 103.

Abubakar MB., Abdullah WZ., Sulaiman SA., and Ang BS. (2015). The effects of exposure to petrol vapours on growth, haematological parameters and oxidative markers in sprague-dawley male rats. Malays J. Med.

- Hamza R. Z., and Al-Harbi M. S. (2015). Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and *Nigella sativa* extract supplements. *Asian Paci. J. Trop. Biomed.*, 5(7): 521-531.
- Hassanin K., Hashem K., and Abdel-Kawi S. (2013). Hepatoprotective effects of vitamin C and micronized vitamin C against paracetamol induced hepatotoxicity in rats: a comparative study. *Inter. J. Biochem. Biotechnol.*, 2(7): 474-483.
- Hinson JA., Roberts DW., and James LP. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb. Exp. Pharm.*, (196): 369-405.
- Hu Z., and Wells P.G. (1994). Modulation of benzo (a) pyrene bioactivation by glucuronidation in lymphocytes and hepatic microsomes from rats with a hereditary deficiency in bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 127(2): 306-313
- Imo C., Uhegbu F. O., and Ifeanchi, N. C. (2015). Effect of exposure to inhalation of selected petroleum products on liver function of male albino rats: a comparative study. *Inter. Org. Sci. Res. J. Environ. Sci., Toxic. Food Tech.*, 9(9): 99- 105.
- Kadhem M. (2019). Protective of ethanolic extract of *Saussurea lappa* against paracetamol-induced hepatic and renal damage in male rabbits. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 12: 68-73.
- Kedderis G. L. (1996). Biochemical basis of hepatocellular injury. *Toxicol. Pathol.*, 24(1): 77-83.
- Koohi M. K., Staji H., Hayati F., Ghazi-Khansari M., Jamshidi, R., and Shahroozian E. (2017). Co-exposure effects of lps with various aflatoxin b1 doses in isolated perfused rat liver model. *Iran. J. Toxicol.*, 11(1): 27-32.
- Kumar V., Basniwal P. K., and Vijayaraghavan R. (2018). Effects of combined exposure to dichlorvos and monocrotophos on hepato-toxicity in rats. *Bull. Pharm. Res.*, 8(1):153
- Leighton F.A., Lee Y.Z., Kahimtula A.D., Brien P.J.O., and Peakall D.B. (1985). Biochemical and functional disturbance of RBCs of herring gull ingesting Prudhoe Bay crude oil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81(1): 25-31.
- Lu C., Wang Y., Sheng Z., Liu G., Fu Z., Zhao J., Yan X., Zhu B., and Peng S. (2010). NMR-based metabonomic analysis of the hepatotoxicity induced by combined exposure to PCBs and TCDD in rats. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 248(3), 178-184.
- Mahmood N. A. (2012). Relationship between exposure to petrol products and the trace metal status, liver toxicity and hematological markers in gasoline filling workers in Sulaimani city. *J. Envi. Occu. Heal.*, 1(1): 6-11.
- McIntyre N., and Rosalki S. (1992). Biochemical investigations in the management of liver disease. In aged rats following exposure to macromatic white spirit. *Arch. Toxicol.*, 69(6): 410-414.
- Craciun C., and Rusu M. (1980). "Ultrastructural changes in the liver of aminophenazone and nitriteintoxicated rats. *Morpho. Embryo.*, 26(2): 163-166.
- Dash D., Yeligar V., Nayak S., Ghosh T., Rajalingam D., Sengupta, P., M Aiti B., and Maity T. (2007): Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* (linn.) R.Br. on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Trop. J. Pharm. Res.*, 6 (3): 755-765.
- Deng X., Luyendyk J. P., Ganey P. E., and Roth R. A. (2009). Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models. *Pharm. Revi.*, 61(3): 262-282.
- Diab K.A., Fahmy M.A., Hassan E.M., Hassan Z.M., Omara E.A., and Abdel-Samie N.S. (2020). Inhibitory activity of black mulberry (*Morus nigra*) extract against testicular, liver and kidney toxicity induced by paracetamol in mice. *Mole. Biom. Rep.*, 47(3):1733-1749.
- Doumas B., and Watson W. (1971). Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta.*, 31(1): 87 - 96.
- El-Maddawy Z., and El-Sayed Y., (2018). Comparative analysis of the protective effects of curcumin and n-acetyl cysteine against paracetamol-induced hepatic, renal, and testicular toxicity in Wistar rats. *Envi. Sci. Pollut. Res.*, 25(4): 3468-3479.
- Elsayed A. S. (2015). DNA fragmentation and apoptosis caused by gasoline inhalation, and the protective role of green tea and curcumin. *Pyrex. J. Biom. Res.*, 1(6): 68-73.
- Flora G., Gupta D. and Tiwari A. (2013). Preventive efficacy of bulk and nanocurcumin against lead-induced oxidative stress in mice. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 152(1): 31-40
- Galal R., Zakii H., Seif El-Nasr M., and Agha A. (2012). Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Arch. Iran. Med.*, 15(11): 674-680.
- Ghorbel I., Elwe, A., Jamoussi K., Boudawara T., Kamoun N. G., and Zeghal N. (2015). Potential protective effects of extra virgin olive oil on the hepatotoxicity induced by co-exposure of adult rats to acrylamide and aluminum. *Food & function*, 6(4): 1126-1135.
- Goldwasser P., and Feldman J. (1997). Association of serum albumin and mortality risk. *J. Clin. Epidemiol.*, 50(6): 693-703.
- Hafez E. M., Paulis M. G., Ahmed M. A., Fathy M. N., Abdel-Lateff A., and Algandaby M. M. (2015). Protective and anti-oxidant activity of the *Euryops arabicus* against paracetamol induced hepatorenal toxicity in rats. *J. Clin. Toxicol.*, 5(1): 1-6.

- Reese E., and Kimbrough R. D. (1993). Acute toxicity of gasoline and some additives. *Envi. Heal. Persp.*, 101(suppl 6): 115-131.
- Ross M.H., Reith E.J., and Romrell L.J. (1989) *Histology: A Text Atlas* (2nd ed.). Baltimore. Williams & Wilkins., pp: 51-84.
- Sachan R. and Singh R. (2018). Chemical induced liver injury: types, mechanisms and biomarkers. *Anat. Sci.*, 1(3):
- Saidi S., Azaza M., Windmolders P., van Pelt J., and El-Feki A. (2013). Cytotoxicity evaluation and antioxidant enzyme expression related to heavy metals found in tuna by-products meal: an in vitro study in human and rat liver cell lines. *Exp Toxicol. Pathol.*, 65(7-8): 1025–1033.
- Salem G., Shaban A., Diab H., Elsaghayer W., Mjedib M., Hnesh A., and Sahu R. (2018). Phoenix dactylifera protects against oxidative stress and hepatic injury induced by paracetamol intoxication in rats. *Biom. Pharm.*, 104: 366-374.
- Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M., Schenker S., Jereb J. A., Nolan C. M., Peloquin C. A., Gordin F. M., Nunes D., Strader D. B., Bernardo J., Venkataramanan R., and Sterling T. R. (2006). An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 174(8): 935-952.
- Singh A., Bhat T. K., and Sharma O. P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J. Clinic. Toxicol.*, S4: 001.
- Soliman M.M., Nassan M.A., and Ismail T.A. (2014). Immunohisto- chemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. *Compl. Altern. Med.*, 14(457): 457- 468.
- Teschke R. (2009) Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues. *Ann. Hepatol.*, 8: 184-195.
- Thapa BR., and Walia A. (2007). Liver function tests and their inter-pretation. *Indi. J. Pediatr.*, 74(7): 663-671.
- Uboh F. E. (2005). Evaluation of toxicological implications of inhalation exposure to kerosene fumes and petrol fumes in rats. *Acta Biol. Szeged.*, 49(3-4): 19- 22.
- Uboh F. E., Ebong P. E., Akpan H. D., and Usuh I. F. (2012). Hepato- protective effect of vitamins C and E against gasoline vapor-induced liver injury in male rats. *Turk. J. Boi.*, 36(2): 217-223.
- Uboh FE., Ekaidem IS., Ebong PE., and Umoh IM. (2009). The hepato- protective effect of vitamin A against gasoline vapor toxicity in rats. *Gastroent. Res.*, 2(3):162–167.
- Webster D., Bignell A. H. C., and Attwood E. C. (1974). An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clinica Chimica Acta*, 53(1), 101-108
- Hepatobiliary diseases (pp. 39-71)..
- Momoh J., and Oshin T. T. (2015). Severe hepatotoxicity and nephro- toxicity of gasoline (petrol) on some biochemical parameters in Wistar male albino rats. *Am. J. Biochem.*, 5(1): 6-14.
- Mossa A. T. H., Heikal, T. M., and Omara E. A. A. (2012). Physiological and histopathological changes in the liver of male rats exposed to paracetamol and diazinon. *Asian Paci. J. Trop. Biome.*, 2(3): S1683-S1690.
- Musana K.A., Yale S.H., and Abdulkarim A.S. (2004) . Tests of liver injury. *Clin. Med. Res.*, 2(2): 129-31
- Naruse K., Tang W., and Makuuchi M. (2007). Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J. Gastro.*, 13(10): 1516.
- Navarro V. J., and Senior J. R. (2006). Drug-related hepatotoxicity. *New Engl. J. Med.*, 354(7): 731-739.
- Nygren J., Cedervall B., Eriksson S., Duskinska M., and Kolman A. (1994). Induction of DNA strand breaks by ethylene oxide in human diploid fibroblasts. *Envir. Molec. Mutag.*, 24(3): 161-167.
- Ogunneye A. L., Omoboyowa D. A., Sonibare A. L., Adebuseyi A. J., and Faniran T. P. (2014). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of petroleum fumes on petrol attendants in Ibadan, Nigeria. *Nig. J. Basic Appl. Sci.*, 22(3-4): 57-62.
- Omoruyi S. I., Enogieru A. B., and Momodu O. I. (2015). Evaluation of the hepatoprotective effect of *Uvaria afzeli* against paracetamol induced liver toxicity in Wistar rats. *Inter. J. Pharm. Sci. Res.*, 6(7): 2734-2740
- Page N. P., and Mehlman M. (1989). Health effects of gasoline refueling vapors and measured exposures at service stations. *Toxicol. Indus. Heal.*, 5(5): 869- 890.
- Papay J. I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S. D., Walsh J. S., and Hunt C. M. (2009). Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 54(1): 84-90.
- Patrick-Iwuanyanwu K.C., Onyemaenu C. C., Wegwu M. O., and Ayalogu E. O. (2011). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of kerosene and petrolcontaminated diets in Wistar albino rats. *Res. J. Environ. Toxicol.*, 5(1): 49-57.
- Raina R., Baba N. A., Verma P. K., Sultana M., and Singh M. (2015). Hepatotoxicity induced by subchronic exposure of fluoride and chlorpyrifos in Wistar rats: Mitigating effect of ascorbic acid. *Biol. trace element res.*, 166(2): 157-162.
- Ravindran C. A., Vikneswaran A., Murugaiyah L., Khiang P. K., and Xavier R. (2013). Hepatoprotective activity of leaf of methanol extract of *Laurus nobilis*. L. against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 6(4): 153-157.

- Yousef M., Omar S., Guendi M., and Abdelmegid L. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food Chem. Toxicol.*, 48(11): 3246-3261.
- Zubairi M. B., Ahmed J. H., and Al-Haroon S. S. (2014). Effect of adrenergic blockers, carvedilol, prazosin, metoprolol and combination of prazosin and metoprolol on paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Ind. J. pharma.*, 46(6): 644.
- Weichselbaum C. T. (1946). An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Ame. j. clin. pathol.*, 16(3-ts): 40-49.
- Wilhelm E., Jesse C., Leite M., and Nogueira C. (2009). Studies on preventive effects of Diphenyl diselenide on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Pathophysio.*, 16(1): 31–37.
- Willett K. L., Roth R. A., and Walker L. (2004). Workshop overview: hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. *Toxicol. Sci.*, 79(1): 4-9.