

The effect of hydrazine synthesis derivative of naproxen on histopathology of the liver and liver enzymes in Three spot Gourami Fish (*Trichogaster trichopterus*)

Tahereh Naji^{*1}, Homayoun Hoseinzadeh Sahafi², Ali Almasi Rad³, Soroor Ghadimi⁴

1. Corresponding Author, Associate Prof., Dept. of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: tnaji2002@gmail.com
2. Full Professor Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Tehran, Iran. E-mail: h_hosseinzadeh@yahoo.com
3. Full Professor, Dept. of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: rad142@hotmail.com
4. Doctorate in Pharmacy, Dept. of Basic Sciences, Faculty of Pharmaceutical Science, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: ghadimisooroor@gmail.com

Article Info

Article type:
Full Length Research Paper

Article history:
Received: 02.27.2023
Revised: 04.07.2023
Accepted: 04.12.2023

Keywords:
Hydrazine,
Liver enzymes,
Liver tissue,
Naproxen derivative,
Trichogaster trichopterus

ABSTRACT

Hydrazones are an important class of bioactive drugs that have attracted much attention. One of the domains in this category of compounds is the synthesis of new hydrazone derivatives from NSAIDs, which are supposed to be more effective than the previous synthesized derivatives in terms of effect strength and severity of the complications. Many compounds of different chemical derivatives are designed and synthesized to treat various diseases, among which hydrazones are included, and their anti-cancer effects have been reported so far. The aim of this study was to investigate the hepatotoxicity profile of 4-chlorobenzolidin-hydrazine-naproxen derivatives and compare it with the main drug, naproxen. 120 fish specimens of *Trichogaster trichopterus* with average weight of 2.4±1 gr in 8 treatments were divided into control groups, control1 (intact) and control2 (solvent DMSO) and treatment groups receiving 10, 20, 30 mg/kg of naproxen and 10, 20, 30 mg/kg of 4-chlorobenzolidin-hydrazine-naproxen derivatives. These concentrations were selected according to previous works and related articles. After anesthetizing the fishes, liver tissue and liver enzymes were studied in treatment groups and the groups receiving the drug compared with control groups. The statistical results of the level of liver enzymes between control groups and treatments showed a significant difference ($P < 0.05$). Histopathological examination of the liver tissue of the treatments indicated that the liver tissue had undergone a major change in the high doses of both drugs. The results showed that naproxen and 4-chlorobenzolidin-hydrazine-naproxen derivatives affect liver tissue and liver enzymes by increasing doses and increased sinusoidal spacing, and adipose vacuoles in liver tissue.

Cite this article: Naji, Tahereh, Hoseinzadeh Sahafi, Homayoun, Almasi Rad, Ali, Ghadimi, Soroor. 2023. The effect of hydrazine synthesis derivative of naproxen on histopathology of the liver and liver enzymes in Three spot Gourami Fish (*Trichogaster trichopterus*). *Journal of Utilization and Cultivation of Aquatics*, 12 (3), 159-170.



تأثیر مشتق هیدرازون سنتز شده ناپروکسن در هیستوپاتولوژی کبد و آنزیم‌های کبدی ماهی گورامی سه‌خال (*Trichogaster trichopterus*)

طاهره ناجی^{۱*}، همایون حسین‌زاده صحافی^۲، علی الماسی راد^۳، سرور قدیمی^۴

۱. نویسنده مسئول، دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: tnaji2002@gmail.com
۲. استاد مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران. رایانامه: h_hosseinzadeh@yahoo.com
۳. استاد گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: rad142@hotmail.com
۴. دکتری داروسازی، گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: ghadimisoroor@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله کامل علمی- پژوهشی	هیدرازون‌ها یک طبقه مهم دارویی فعال زیستی هستند که توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. یکی از حیطه‌های کار شده در این دسته ترکیبات، سنتز مشتقات جدید هیدرازونی از NSAIDs است که گمان می‌رود نسبت به مشتقات سنتز شده گذشته، از نظر قدرت اثر و کم‌تر شدن شدت عوارض، کارآمدتر باشند. ترکیبات زیادی از دستجات مختلف شیمیایی جهت درمان بیماری‌های گوناگون طراحی و سنتز می‌گردند که هیدرازون‌ها از آن جمله هستند و اثرات درمانی متعدد از جمله ضد سرطان از آن‌ها گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی مشخصات سمیت کبدی مشتق ۴-کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن و مقایسه آن با داروی اصلی یعنی ناپروکسن است. تعداد ۱۲۰ قطعه ماهی گورامی سه‌خال با میانگین وزنی (۲/۴±۱) گرم در ۸ تیمار به‌صورت گروه‌های کنترل ۱ (دست نخورده) و کنترل ۲ (حلال DMSO) و تیمارهای دریافت‌کننده دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ mg/kg ناپروکسن، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ mg/kg از مشتق ۴-کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن تقسیم شدند. این غلظت‌ها با توجه به کارهای قبلی و مقالات مرتبط انتخاب شدند. پس از بیهوش نمودن ماهی‌ها، کبد و آنزیم‌های کبدی در گروه‌های تحت کنترل و تیمار بررسی و گروه‌های دریافت‌کننده دارو با گروه‌های کنترل، مقایسه شدند. نتایج آماری سطح آنزیم‌های کبدی میان گروه‌های کنترل و تحت تیمار اختلاف معناداری را نشان داد ($P \leq 0/05$). نتایج نشان داد که ناپروکسن و مشتق ۴-کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن با افزایش غلظت، بافت کبد و آنزیم‌های کبدی را تحت تأثیر قرار دادند و
واژه‌های کلیدی: آنزیم‌های کبدی، بافت کبد، ماهی گورامی سه‌خال، مشتق ناپروکسن	

باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییراتی هم‌چون گسستگی بافتی، افزایش فاصله سینوزوئیدها و بروز واکنش‌های چربی در بافت کبد شدند.

استناد: ناجی، طاهره، حسین‌زاده صحافی، همایون، الماسی راد، علی، قدیمی، سرور (۱۴۰۲). تأثیر مشتق هیدرازون سنتز شده ناپروکسن در هیستوپاتولوژی کبد و آنزیم‌های کبدی ماهی گورامی سه‌خال (*Trichogaster trichopterus*). نشریه بهره‌برداری و پرورش آبزیان، ۱۲ (۳)، ۱۷۰-۱۵۹.

DOI: 10.22069/japu.2023.21019.1742



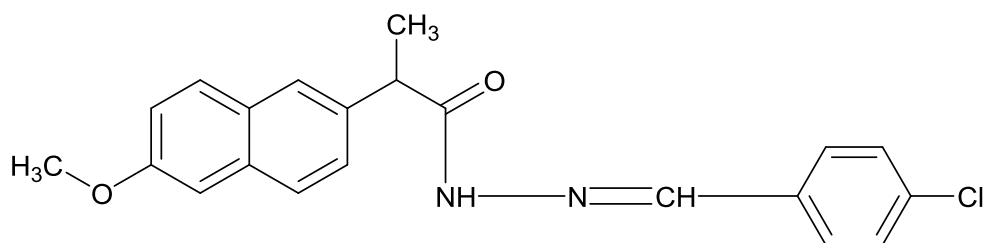
© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

مقدمه

ناپروکسن متعلق به کلاس پروپونیک اسید از NSAIDs بوده و دارای خواص ضد درد، ضد تب و ضد التهاب می‌باشد. نیمه عمر طولانی ناپروکسن نسبت به سایر NSAIDs رایج این امکان را فراهم کرده است که به صورت دو بار در روز مورد مصرف قرار گیرند. این دارو در سال ۱۹۷۶ در ایالات متحده آمریکا برای تجویز نسخه‌ای و در سال ۱۹۹۴ برای تجویز بدون نسخه مورد تأیید قرار گرفت. در حال حاضر بیش از ۱۰ میلیون نسخه ناپروکسن به صورت سالانه نوشته می‌شوند. ناپروکسن برای دردهای خفیف تا متوسط از جمله تروما، تاندونیت، سردرد، اشکال مختلف آرتريت از جمله استئوآرتريت، آرتريت روماتوئید، نقرس و سایر موارد دیگر استفاده می‌شود (۱). هیدرازون‌ها به عنوان مشتقات آلدهیدها و کتون‌ها در نظر گرفته می‌شوند که در آن اتم اکسیژن توسط گروه عملکردی =NNR_2 جایگزین شده است. این ترکیبات به علت سهولت آماده‌سازی و پتانسیل‌های مختلف دارویی مورد مطالعه قرار می‌گیرند. داروسازان در سراسر جهان کارهای بسیار زیادی در زمینه هیدرازون‌ها انجام داده‌اند تا به داروهایی با کارایی بهتر و پروفایل عوارض کم‌تر دست پیدا کنند (۲).

ماهی گورامی سه خال با نام علمی *Trichogaster trichopterus* متعلق به خانواده Anabantidea بوده که به عنوان یک مدل اندوکروینی در پژوهش حاضر در نظر گرفته شده است. اگرچه برخی تفاوت‌های معنی‌دار در سیستم اندوکروینی ماهی‌ها در مقایسه با پستانداران وجود دارد، اما اساس زیربنایی سیستم اندوکروینی آن‌ها بسیار مشابه پستانداران است و به عنوان مدل‌های آزمایشی کاربردهای زیادی دارند (۳). NSAIDs به علت مصرف گسترده‌شان در کل دنیا در دسته مهم‌ترین داروهای آسیب‌زننده به کبد قرار می‌گیرند و بررسی پروفایل سمیت کبدی در این دسته دارویی بسیار دارای اهمیت است (۴). با توجه به توضیحات پیشگفت در مطالعه قبلی مشتق ۴- کلروبنزیلیدین هیدرازین ناپروکسن (شکل ۱) سنتز گردید و اثرات ضدالتهابی بهتری را از خود نسبت به ناپروکسن نشان داد (۵). با توجه به عملکرد خوبی که این ترکیب از خود نشان داده است انتظار می‌رود از نظر پروفایل عوارض از جمله عوارض کبدی که بسیار دارای اهمیت است بررسی شود تا در صورت مطلوب بودن بتوان از این ترکیب بهره برد.



شکل ۱- ساختار مشتق سنتز شده ناپروکسن.

مواد و روش‌ها

این پژوهش در آزمایشگاه آبزیان دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی صورت پذیرفت. ابتدا آکواریوم‌ها کاملاً شستشو و ضدعفونی و سپس با آب شهری پر شدند ۲۴ ساعت پیش از وارد کردن ماهیان آکواریوم‌ها از آب شهری پر شدند و فیلتر در آکواریوم‌ها قرار گرفت. هدف از این کار کلرزدایی از آب شهری و بالا بردن سطح اکسیژن موجود در آن و به‌طور کلی سازگاری خصوصیات آب، با دما و شرایط آزمایشگاه بود. پس از این کار ماهی‌ها به صورت تصادفی در آکواریوم قرار داده شدند و به آن‌ها ۴۸ ساعت مهلت داده شد تا با محیط سازگار شوند. ۱۲۰ قطعه ماهی گورامی سه خال نابالغ با میانگین وزنی 1 ± 0.2 گرم و میانگین طولی 1 ± 0.9 سانتی‌متر از شرکت خان ماهی واقع در همدان تهیه شد. سپس ماهیان به ۸ گروه ۱۵ تایی تقسیم شده و در آکواریوم‌ها رها شدند. ماهیان تحت شرایط غذایی و نوری یکسان و دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد، $pH=7-7.4$ و درجه سختی بین ۷۵-۷۰ میلی‌گرم بر لیتر کلسیم کربنات نگهداری شدند. برای تمامی

آکواریوم‌ها هر ۲۴ ساعت یک بار بررسی از لحاظ وضعیت سلامت ماهیان، دمای آب و pH محیط صورت می‌گرفت. ماهیان به صورت یک روز در میان به میزان کافی از غذای پولکی آکوا که از فروشگاه ماهی پت خریداری شده بود تغذیه شدند و فیلترهای آب آکواریوم‌ها یک روز در میان تمیز می‌شدند.

داروی ناپروکسن و مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن که در آزمایشگاه شیمی دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی سنتز شده بود در محلول DMSO حل شده و آماده تزریق شدند. در هر تزریق ماهیان ۰/۰۲ سی‌سی از محلول را دریافت کردند. برای تزریق به ماهیان از سرنگ BD نیم میکرولیتر (شرکت Pic) استفاده شد. تزریقات یک روز در میان و در یک دوره ۲۰ روزه انجام شد. در پایان آزمایش ماهیان هر تیمار با عصاره گل میخک (۰/۱ میلی‌لیتر بر لیتر بر اساس مطالعات قبلی) بیهوش شدند و طول و وزن ماهیان و هم‌چنین وزن کبد آن‌ها با استفاده از ترازوی دیجیتال (با دقت ۰/۰۱ گرم) و خط‌کش بیومتری با دقت یک میلی‌متر تحت بررسی قرار گرفت.

جدول ۱- تیمارها و دوز تزریقی در ماهی گورامی سه خال.

گروه‌ها	ماده تزریقی	دوز تزریقی
کنترل شاهد دست‌نخورده	-	-
کنترل حلال	DMSO	۰/۰۲ میلی‌لیتر
۱	ناپروکسن	۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
۲	ناپروکسن	۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
۳	ناپروکسن	۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
۴	مشتق ۴- کلرو بنزولیدین هیدرازین ناپروکسن	۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
۵	مشتق ۴- کلرو بنزولیدین هیدرازین ناپروکسن	۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
۶	مشتق ۴- کلرو بنزولیدین هیدرازین ناپروکسن	۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

پس از وزن کردن بافت کبد در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد (۶). جهت اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی به‌علت کوچک بودن اندازه ماهی‌ها امکان خون‌گیری فراهم نشد، بنابراین از بافت ماهیان و روش هموژنایز جهت این امر استفاده گردید. لوله‌های حاوی مایعات بافتی توسط دستگاه سانتریفیوژ یخچال‌دار سیگما 3-30 KS با دور ۳۰۰rpm در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه جداسازی گردید. آنزیم‌های کبدی با استفاده از روش فتومتریک و دستگاه اسپکتروفوتومتر ساخت کشور کره مدل Optizion POP در طول موج ۳۴۰ و ۴۰۵ نانومتر و کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند. جهت مشاهدات بافتی از روش برش بافتی و رنگ‌آمیزی H&E استفاده شد. لام‌های تهیه شده پس از ۷۲ ساعت کاملاً خشک شده و سپس با میکروسکوپ نوری مدل (Nikon) و بزرگنمایی ۴۰ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی معنی‌دار بودن اختلافات مشاهده شده در تیمارهای مختلف از نرم‌افزار (SPSS) و روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (one Way Anova) استفاده شد. برای ترسیم نمودار از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ استفاده شد.

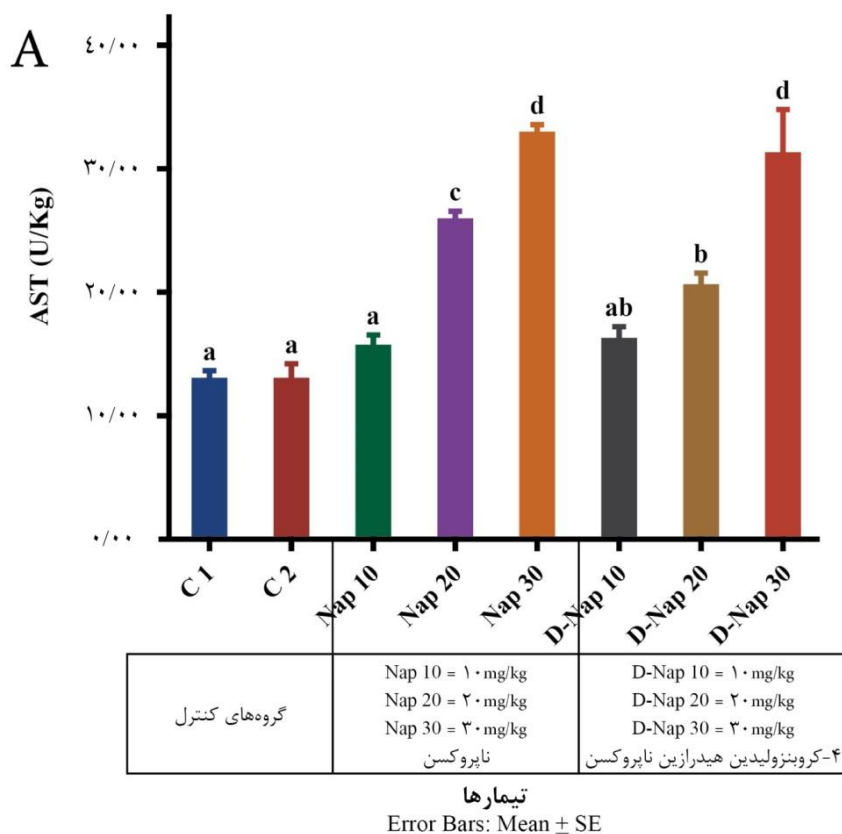
نتایج و بحث

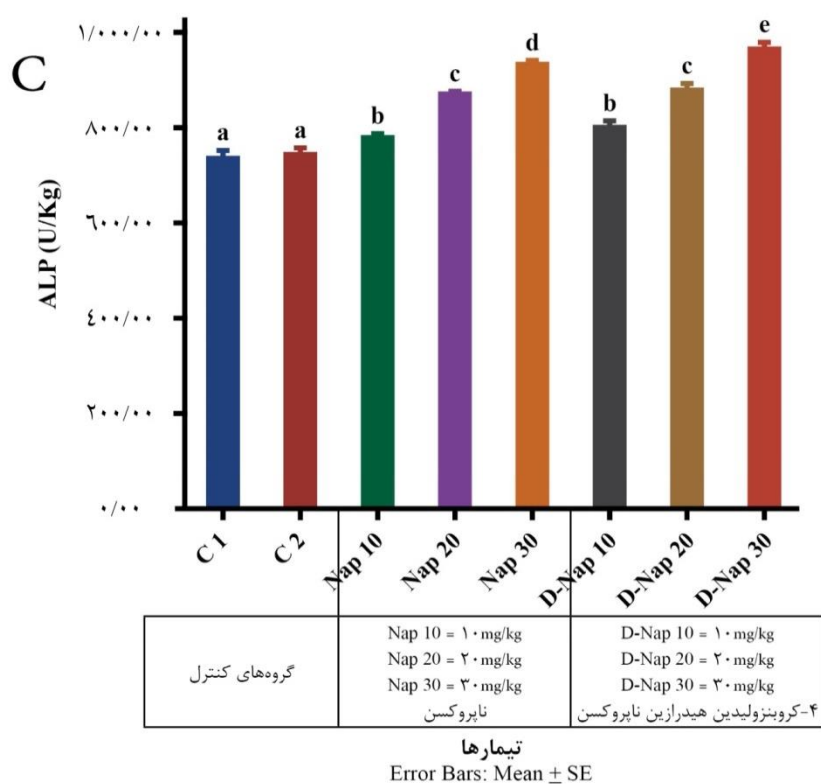
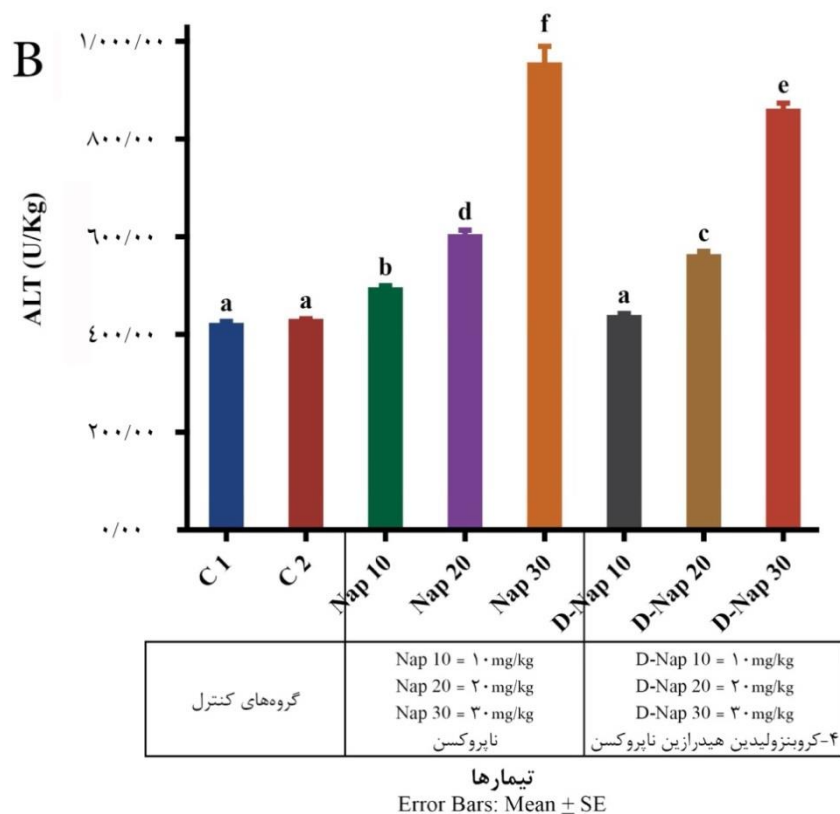
نتایج حاصل در گروه‌های ناپروکسن و مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن در مقایسه با گروه‌های کنترل نشان داد که در هر دو گروه دریافت‌کننده از دو ترکیب مذکور، با افزایش دوز، آنزیم AST افزایش یافت و این افزایش وابسته به دوز بود. در دوزهای ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر دو

دارو در مقایسه با گروه‌های تحت کنترل اختلاف معنی‌دار نبود ($P>0/05$)، ولی در دوز ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از هر دو دارو، افزایش آنزیم مشاهده شد ($P<0/05$). در دوزهای یکسان از دو ترکیب بین دوزهای ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از ناپروکسن و مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P>0/05$)، اما در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف بین دو ترکیب معنادار گردید ($P<0/05$) (شکل ۲-A). نتایج آنزیم ALT نشان داد که، داروی ناپروکسن جز دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اختلاف معناداری با گروه‌های شاهد بود ($P<0/05$). در مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن نتیجه در مقایسه با گروه‌های کنترل دست‌نخورده و حلال مشابه ناپروکسن بود. در مقایسه دوزهای یکسان از دو ترکیب در افزایش آنزیم ALT، اختلاف معنادار مشاهده شد ($P<0/05$) و توانایی ناپروکسن در بالا بردن ALT در تمامی دوزها بیش‌تر از مشتق سنتز شده ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن بود. افزایش ALT نیز همانند AST در دو ترکیب به‌صورت وابسته به دوز مشاهده شد (شکل ۲-B). در ارتباط با آنزیم ALP، تمامی دوزها در هر دو ترکیب دارای اختلاف معنادار با گروه‌های کنترل بوده و با افزایش دوز، افزایش ALP نیز روندی صعودی پیدا کرد ($P<0/05$). در دوزهای یکسان از هر دو ترکیب، در دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دو ترکیب اختلاف معنادار نبود ($P>0/05$)، اما در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دو ترکیب اختلاف معنادار در افزایش آنزیم ALP مشاهده شد ($P<0/05$) (شکل ۲-C). بررسی هیستولوژی بافت

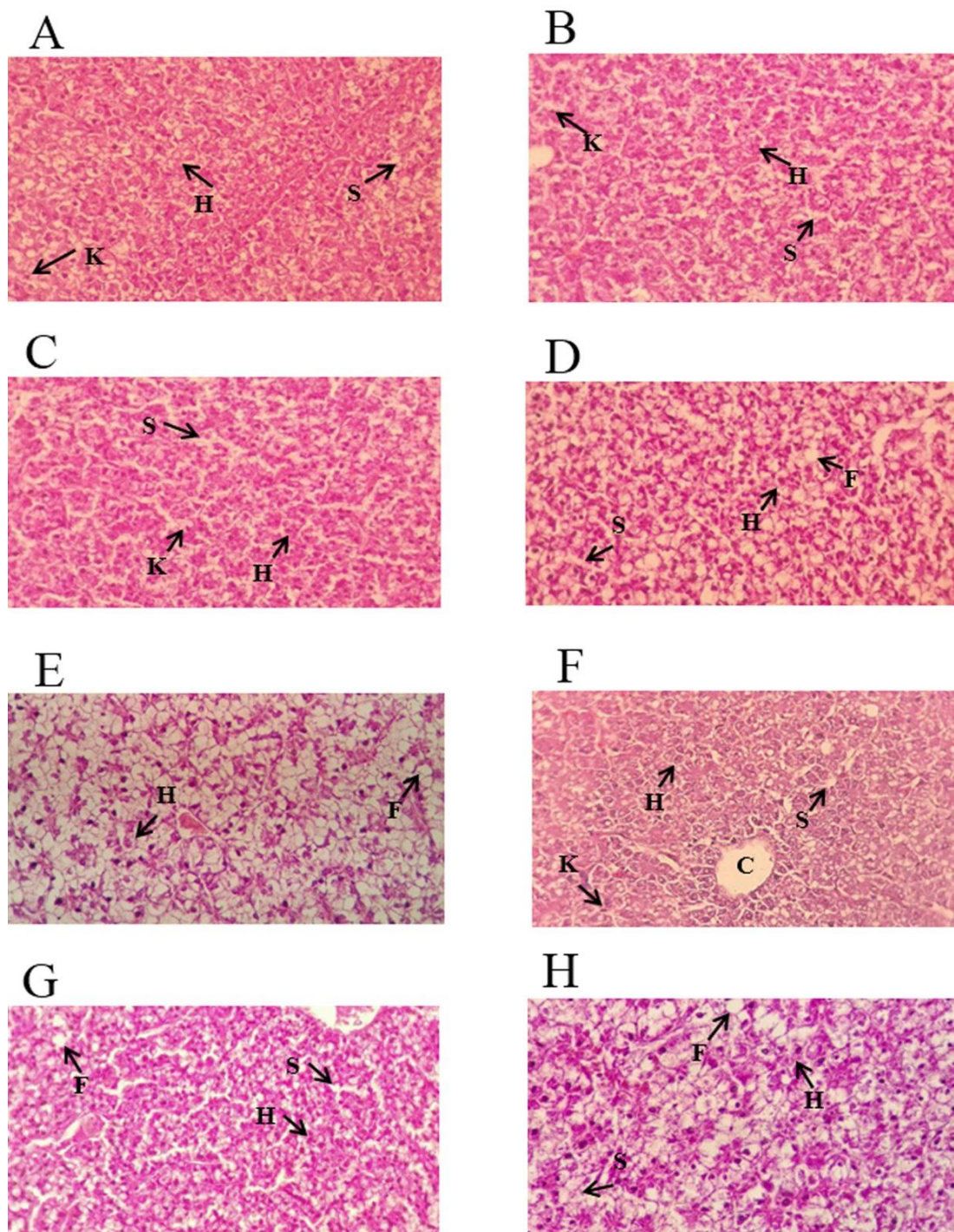
بدر گروه‌های کنترل و تحت تیمار نشان داد که در گروه‌های کنترل دست‌نخورده، کنترل حلال و دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای ظاهر سالم و متشکل از هپاتوسیت‌های با دیواره‌های مشخص و هسته‌های روشن و واضح بودند و سینوزوئیدهای کبدی که به شکل طبیعی در فاصله صفحات سلول‌های کبدی قرار داشتند. به ترتیب با افزایش دوز گسستگی بافتی مشاهده شد، فاصله سینوزوئیدها از هم بیشتر شد و واکوئول‌های چربی به صورت پراکنده در بافت رویت شد. در مقایسه با دوز ۲۰ میلی‌گرم دوز بودند (شکل ۳).

بدر گروه‌های کنترل و تحت تیمار نشان داد که در گروه‌های کنترل دست‌نخورده، کنترل حلال و دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای ظاهر سالم و متشکل از هپاتوسیت‌های با دیواره‌های مشخص و هسته‌های روشن و واضح بودند و سینوزوئیدهای کبدی که به شکل طبیعی در فاصله صفحات سلول‌های کبدی قرار داشتند. به ترتیب با افزایش دوز گسستگی بافتی مشاهده شد، فاصله سینوزوئیدها از هم بیشتر شد و واکوئول‌های چربی به صورت پراکنده در بافت رویت شد. در مقایسه با دوز ۲۰ میلی‌گرم





شکل ۲- A: نمودار آنزیم AST، B: نمودار آنزیم ALT و C: نمودار آنزیم ALP (حروف مشابه به معنای عدم وجود اختلاف در سطح معناداری ۰/۰۵ می‌باشد).



شکل ۳- تصاویری از مقاطع بافت کبد در ماهی گورامی سه خال در گروه‌های کنترل و تیمار. A: گروه کنترل دست‌نخورده، B: گروه کنترل DMSO. C: تیمار ناپروکسن ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، D: تیمار ناپروکسن ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، E: تیمار ناپروکسن ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، F: تیمار مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، G: تیمار مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، H: تیمار مشتق ۴- کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (رنگ‌آمیزی H&E، بزرگنمایی ۴۰×، H: هپاتوسیت، S: سینوزوئید، K: سلول کوپفر، F: سلول چربی، CV: ورید مرکزی).

مجاری صفراوی کبد وجود دارد که با تورم و انسداد مجاری صفراوی سطح سرمی آن افزایش می‌یابد. AST به طور طبیعی در انواع مختلف بافت‌ها مانند کبد، قلب، ماهیچه، کلیه و مغز وجود دارد. این آنزیم در صورت آسیب به هر یک از این بافت‌ها وارد خون می‌شود. قسمت عمده ALT برعکس AST به طور طبیعی در بافت کبد یافت می‌شود. اگرچه نمی‌توان گفت این آنزیم منحصراً در کبد قرار دارد، اما کبد جایی است که دربرگیرنده بیش‌ترین غلظت این آنزیم است (۱۱ و ۱۲). در طی یک بررسی در ارتباط با بیماری ۶۵ ساله با سابقه دیابت تیپ II و هایپرپلازی پروستات و تشخیص سرطان پانکراس که پس از مرخص شدن داروی ناپروکسن تجویز شده بود، افزایش سطح AST و ALP مشاهده شد که منجر به قطع داروی ناپروکسن و جایگزینی با پردنیزولون شد (۱۳). در بررسی فردی ۶۳ ساله سفیدپوست که به دلیل پنومونی مایکوپلاسمایی بستری شده بود، مشاهده گردید که با تجویز لووفلوکسالین، داکسی سایکلین و ناپروکسن بعد از ده روز دچار یرقان شده و آنزیم‌های ALT، AST و ALP افزایش یافتند که طبق شواهد از زمان تجویز سه داروی ذکر شده این تغییرات شروع شده بود. بنابراین سمیت کبدی به وجود آمده ناشی از مصرف لووفلوکسالین، داکسی سایکلین و ناپروکسن گزارش شد (۱۴). در مطالعه‌ای با مقایسه اثر دارویی سیکلوسپورین و کمپلکس هیدرازونی کادمیوم آنزیم ALP در بافت کبد، کلیه و ریه در موش‌های آلبینو افزایش یافت مشاهده شد که این افزایش در کمپلکس هیدرازونی کادمیوم و سیکلوسپورین در این سه بافت تفاوت معناداری نداشت (۱۵). در پژوهشی که اثرات محافظتی کبد و فلوریتین و مشتق ایزونیکوتینیل هیدرازون فلوریتین در موش‌های سفید و رت انجام شد، مشاهده گردید که موش‌ها و رت‌های مسموم شده که تحت درمان با این دو ترکیب بودند

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) در اغلب مراکز درمانی به عنوان ضددرد و ضدالتهاب تجویز و یا توسط بیماران به صورت بدون نسخه خریداری می‌شوند. خطر آسیب کبدی در این داروها بالقوه کم است (۱ تا ۸ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ بیمار)، اما هنگامی که آسیب کبدی ناشی از این داروها رخ دهد می‌تواند بسیار جدی باشد و حتی موجب سردرگمی در تشخیص شود (۷). سمیت کبدی ناشی از NSAIDs می‌تواند در هر زمانی از مصرف دارو اتفاق بیفتد، اما به طور معمول بیش‌ترین زمان رخ دادن سمیت ۱۲-۶ هفته پس از شروع مصرف است (۸). دو الگوی اصلی برای سمیت کبدی از نظر علائم وجود دارد. الگوی اول یک التهاب کبدی همراه با زردی، تب، تهوع و افزایش شدید ترانس آمینازها و بعضی اوقات افزایش ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. الگوی دیگر همراه با شاخه‌های خونی و بافتی توأم با التهاب بافتی مزمن می‌باشد (۹). دو مکانیسم اصلی مسئول سمیت کبدی ناشی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی است: حساسیت بالا و انحراف متابولیکی. ریسک فاکتورهای ایجادکننده سمیت کبدی عبارتند از: جنس مونث، سن بالای ۵۰ سال و بیماری‌های خودایمنی (۱۰). سلول‌های کبدی بسیاری از فعالیت‌های متابولیکی را انجام می‌دهند و حاوی تعداد زیادی آنزیم هستند. آمینوترانسفرازها حساس‌ترین و پرمصرف‌ترین آنزیم‌های تشخیصی کبد می‌باشند. آمینوترانسفرازها شامل: آسپارات آمینوترانسفراز (SGOT یا AST) و آلانین آمینوترانسفراز (SGPT یا ALT) هستند. آمینوترانسفرازها باعث کاتالیز واکنش‌های شیمیایی در سلول‌ها می‌شوند که در آن گروه آمین از یک مولکول دهنده به مولکول گیرنده منتقل می‌گردد. به همین دلیل به آن‌ها آمینوترانسفراز گفته می‌شود. آنزیم ALP همراه صفرا توسط کبد ترشح می‌شود. این آنزیم در سلول‌های پوششی

نتیجه گیری

با بررسی تصاویر میکروسکوپ نوری و برآیندی از مقایسه آنزیم‌های کبدی، به نظر می‌رسد که اثرات سوء مشتق ۴-کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روی بافت کبد کم‌تر از ناپروکسن در همان دوزها بوده است اما در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر دو ترکیب آسیب‌های بافتی و برآیند افزایش آنزیمی تقریباً یکسان بوده است. وجود گروه‌های هیدرازونی در مشتق سنتتزشده ۴-کلروبنزولیدین هیدرازین ناپروکسن در دوزهای پایین سبب اثرات محافظتی و آسیب‌رسانی کم‌تر به کبد شده ولی با افزایش دوز این اثر محافظتی کاهش یافته است.

نسبت به موش‌های مسموم شده‌ای که این ترکیبات را دریافت نکرده بودند دارای سطح سرمی AST و ALT پایین‌تری بودند که این کاهش سطح وابسته به دوز بود. همچنین در بررسی‌های هیستولوژی بافت کبد مشاهده شد موش‌هایی که این دو ترکیب را دریافت کرده بودند نسبت به موش‌های مسمومی که ترکیبی را دریافت نکرده بودند آسیب بافتی کم‌تری داشتند (۱۶). در پژوهشی که اثرات محافظت‌کنندگی کبد آنالوگ‌های ایزونیکوتینیل هیدرازون در مقابل سمیت کبدی ناشی از ایزونیزاید در موش‌های سفید انجام شد، مشاهده شد که اگر در رژیم درمانی حاوی ایزونیزاید بعضی آنالوگ‌های هیدرازونی ایزونیکوتینیل همراه شود، شاهد اثرات محافظت‌کننده کبد خواهند بود (۱۷).

منابع

- Zimmerman, H. J. (1999). Drugs used to treat rheumatic and musculoskeletal disease. The NSAIDs. In, *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 517-554.
- Ali, M. R., Marella, A., Alam, M. T., Naz, R., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., & Hooda, J. (2012). Review of biological activities of hydrazones. *Indones. J. Pharm.* 193-202.
- Takatsuki, A., & Yamaguchi, I. (2001). Fish reproduction as an indicator of endocrine disruption by chemical compounds. *Riken Review*. 43-44.
- Fosbol, E. L., Gislason, G. H., Jacobsen, S., Folke, F., Hansen, M. L., Schramm, T. K., & Traerup, J. (2009). Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85 (2), 190-197.
- Azizian, H., Mousavi, Z., Faraji, H., Tajik, M., Bagherzadeh, K., Bayat, P., & Almasirad, A. (2016). Arylhydrazone derivatives of naproxen as new analgesic and anti-inflammatory agents: Design, synthesis and molecular docking studies. *J. Mol. Graph.* 67, 127-136.
- Nasri, S., & Ebrahimi, S. (2006). [Medical effect of *Vitex agnus-castus*. *J. Babol Univ. Med. Sci.* 7, 49-53.
- Rodríguez, L. A. G., Williams, R., Derby, L. E., Dean, A. D., & Jick, H. (1994). Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch. Intern. Med.* 154 (3), 311-316.
- Manoukian, A. V., & Carson, J. L. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. *Drug Safety*. 15 (1), 64-71.
- Aithal, P. G., & Day, C. P. (1999). The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut*. 44 (5), 731-735.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., & Hillon, P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: French population-based study. *Hepatology*. 36 (2), 451-455.

11. Limdi, J. K., & Hyde, G. M. 2003. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med. J.* 79 (932), 307-12.
12. Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alternation: a guide for clinicians. *Cmaj.* 172 (3), 367-79.
13. Lin, S. H., Wang, C. Y., Ho, J. C., & Wu, W. M. (2010). Naproxen-induced pseudo lymphoma syndrome: a case report. *Dermatol Sin.* 28 (1), 27-31.
14. Carrascosa, M. F., Lucena, M. I., Andrade, R. J., Caviedes, J. R. S., Lavín, A. C., Mones, J. C., & Serrano, V. B. (2009). Fatal acute hepatitis after sequential treatment with levofloxacin, doxycycline, and naproxen in a patient presenting with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Ther.* 31 (5), 1014-1019.
15. Razzaq, I. H. A. (2015). Study of the Toxic effect of new Cadmium (II) complex [CdL₂]. 1/2H₂O on GPT and ALP activity in some organs of female mice comparable with antitumor drug Cyclophosphamide (CP). *Baghdad Sci. J.* 12 (1), 140-147.
16. Zuo, A. R., Yu, Y. Y., Shu, Q. L., Zheng, L. X., Wang, X. M., Peng, S. H., & Cao, S. W. (2014). Hepatoprotective effects and antioxidant, anti-tyrosinase activities of phloretin and phloretin isonicotinyl hydrazone. *J. Chin. Med. Assoc.* 77 (6), 290-301.
17. Georgieva, N., Gadjeva, V., & Tolekova, A. (2004). New isonicotinoylhydrazones with SSA protect against oxidative-hepatic injury of isoniazid. *Tanzan. J. Sci.* 2, 37-43.