

تأثيرات الجرعة الزائدة من الباراسيتامول في بعض المعايير المناعية اللانوعية

روجان غانم محمد العلاف

قسم علوم الحياة /كلية العلوم / جامعة الموصل

(أستلم 10 / 10 / 2018 ؛ قُبل 1 / 11 / 2018)

الملخص

تضمن البحث دراسة متابعة تأثير الاستخدام المفرط للباراسيتامول في بعض المعايير المناعية اللانوعية، حيث شملت الدراسة تقدير الاعداد الكلية للخلايا البيضاء وحساب الاعداد المطلقة للخلايا العدلة والمفاوية والوحيدة النواة فضلا عن تقدير الفعالية البلعمية وشملت الدراسة جمع (30) نموذج دم من أفراد يستخدمون الباراسيتامول بشكل مفرط وبإعمار تراوحت بين (20-40) سنة ومن كلا الجنسين، واستخدمت عينات دم من أشخاص متبرعين لا يستخدمون عقار الباراسيتامول كعينة سيطرة، فأظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فروقات معنوية في الاعداد الكلية للخلايا البيضاء والاعداد المطلقة للخلايا للمفاوية في حين لوحظ وجود ارتفاع معنوي في الاعداد المطلقة للخلايا العدلة والخلايا وحيدة النواة مقارنة بعينة السيطرة، أما فيما يتعلق بالفعالية البلعمية فقد أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي في الفعالية البلعمية لدى الأشخاص الذين يستخدمون عقار الباراسيتامول بشكل مفرط مقارنة بعينة السيطرة.

الكلمات الدالة : الباراسيتامول، الاستجابة المناعية اللانوعية، NBT.

Effects of Paracetamol in Non-Specific Immunological Parameters

Rojan G.M. AL-Allaff

Department of Biology /College of Sciences/ University of Mosul

ABSTRACT

Our study includes follow up the effect of excessive dose of paracetamol in some individuals on non- specific immunological parameters, the study estimates total white blood cell count and calculates the absolute number of neutrophils, lymphocytes and monocytes in blood, and estimation of the effectiveness of phagocytic cells of neutrophils. The study included the collection of (30) blood samples from individuals used paracetamol with excessive dose with age range between (20-40) years of both sexes, blood samples individuals donors do not use paracetamol as control samples were used as well. The results showed no significant differences in number of total white blood cell count and number of lymphocytes for individuals with excessive dose of paracetamol compared with control, on another hand the results showed a significant increase in number of neutrophils and monocytes compared with control, concerning the phagocytic activity, the results showed a significant reduction in phagocytic activity in individuals with excessive dose of paracetamol compared with control.

Keywords: Paracetamol, Non-specific immune response, NBT.

المقدمة

أكتشف الباراسيتامول في عام 1878 من قبل العالم موريس، وعرض للاستخدام الطبي في عام 1883 بسبب سوء تفسير سلامته، كما بقي استعماله محدوداً حتى عام 1955، ويصنف الباراسيتامول كأكثر المسكنات شيوعاً في جميع أنحاء العالم ويستخدم في جميع الأعمار، ويعد هذا العقار الخط الأول في سلم المسكنات لدى منظمة الصحة العالمية ويشجع استخدامه لتخفيف الصداع وغير ذلك من الأوجاع الطفيفة والألم بصورة عامة، ويعد عنصراً رئيساً في علاجات نزلات البرد والإنفلونزا، كما يستخدم بشكل واسع كمسكن وخافض للحرارة ومعالجة الصداع كونه آمن عند أخذه بجرعات مفردة تتراوح بين (1000-3000mg) في اليوم الواحد لدى البالغين، ولوحظ في السنوات الأخيرة بأن سمية الباراسيتامول هي السبب الأول للفشل الحاد للكبد في العالم الغربي (Hawkins et al., 2007).

كما أفادت بعض الدراسات بأن الاستخدام اليومي للباراسيتامول ولفترات طويلة يزيد من مخاطر المضاعفات المعوية العلوية مثل نزيف المعدة وقد يسبب تلفاً في الكلى والكبد (Michael et al., 2007) كما اكتشفت التأثيرات الحينية للباراسيتامول في الفئران والجرذان (Hongslo et al., 1993).

وبغض النظر عن تأثير الباراسيتامول على الكبد، فقد أظهرت دراسة الباحث Eneli عام 2005 أن الاستخدام المتكرر للباراسيتامول يؤثر وبشكل مباشر في عوامل الأكسدة ضمن نسيج الرئة وبذلك يؤثر في عملية التنفس بالإضافة إلى علاقته بالتهابات الأنف والربو لدى البالغين (Eneli et al., 2005).

وتعتمد آلية عمل الباراسيتامول على تثبيط تكوين مادة Prostaglandins في الجهاز العصبي المركزي بالإضافة إلى تأثيره في خفض الحرارة بواسطة التأثير في مركز تنظيم الحرارة بغدة الوطاء (تحت المهاد) Hypothalamus فيعمل على زيادة التعرق وفقدان الحرارة (Ohki et al., 1979). يبدأ تأثير المسكن في غضون عشر دقائق ويستمر ليصل أعلى مستوى لعدم الشعور بالألم بعد مرور ساعة واحدة من أخذه عن طريق الفم ويستمر تأثيره لمدة تتراوح من (4-6) ساعات عند تناول (15mg/Kg) من الباراسيتامول بالنسبة إلى وزن الجسم (Yilmaz et al., 2015).

إن معدل نصف عمر الباراسيتامول داخل الجسم يتراوح من (1-4) ساعات كما أن الجرعة التوجيهية والمسموح بها تتضمن (325-650) ملغم و(500-1000) ملغم على التوالي للبالغين، وموضع الإخذ إما عن طريق الفم أو المستقيم ولمدة تتراوح بين (6-12) ساعة و(250-650) ملغم و(250-500) ملغم على التوالي للأطفال وموضع الإخذ إما عن طريق الفم أو المستقيم ولمدة تتراوح بين (6-12) ساعة (Moller et al., 2005).

ويعود التسمم بعقار الباراسيتامول إلى الإفراط في استخدامه (Woolley and Woolley, 2017) حيث تظهر على الأشخاص أعراض قليلة بعد مرور 24 ساعة من أخذ الجرعة الزائدة تظهر على هيئة شعور بالتعب أو ألم في البطن أو الغثيان، وعادة ما يعقب ذلك ببضعة أيام اصفرار في الجلد وتخثر في الدم فضلاً عن أعراض أخرى كالفشل الكلوي والتهاب البنكرياس وانخفاض السكر في الدم (Yoon et al., 2016).

والباراسيتامول مفيد في معالجة مجموعة واسعة من الحالات السريرية، إلا أنه حتى اللحظة لم يتم تحديد آلية عمله بشكل كامل، كما أن أهميته السريرية تكاد تكون غامضة، حيث أظهرت إحدى الدراسات أن الباراسيتامول يظهر آثاراً جانبية على كل عضو من أعضاء الجسم تقريباً، وقد تحدث السمية حتى ضمن نطاق الجرعة الموصى بها وذلك بسبب تأثيره المباشر في التمثيل الغذائي، كما تحتاج المواد الكيميائية لفترات طويلة حتى يظهر تأثيرها السمي في التركيب الخلوي ويظهر ذلك بشكل واضح من خلال التغيرات الحاصلة في أعداد الخلايا،

وتثبيط عمل الانزيمات ، والتغير في سلوك الكرموسومات، وتغيرات في الغشاء البلازمي و الساييتوبلازم إن تعرض الجسم لهذه المواد بشكل مباشر او غير مباشر يؤدي الى تراكم هذه المواد داخل الجسم وبالتالي تؤدي الى ظهور العديد من الامراض الوراثية ومن اهمها السرطان (Nabal et al ., 2012).

ولمعرفة مدى تأثر خلايا الجهاز المناعي بعقار الباراسيتامول تناولنا تأثيره في الاشخاص الذين يتعاطونه بجرعات زائدة وملاحظة تأثيره المباشر في المعايير المناعية غير المتخصصة ومن ضمنها الأعداد الكلية للخلايا البيضاء بشكل عام والأعداد المطلقة للخلايا العدلة واللمفاوية ووحيدة النواة بشكل خاص فضلا عن تقدير فعالية الخلايا البلعمية لدى أولئك الأشخاص.

المواد وطرائق العمل

العينات:

سحب (5مل) من الدم ووضعه في أنبوب EDTA لغرض اجراء فحص تعداد الخلايا البيضاء والفعالية البلعمية حيث تم اختيار (30) شخص تراوحت أعمارهم بين (20-40) سنة من الذكور والإناث يتعاطون جرعا زائدة من عقار الباراسيتامول بمعدل (15-20) حبة في الأسبوع ولمدة تزيد عن خمس سنوات حيث تم اختيارهم اعتمادا على كونهم أشخاصا لا يعانون من امراض مزمنة او التهابات بكتيرية أو أصابات فايروسية وانما يتناولون العقار لمجرد الشعور بدوار في الرأس او أي حالة تعب او ارهاق، وتمت مقارنة بعينة السيطرة والتي ضمت (30) شخصا لا يتعاطون المسكنات ومن ضمنها الباراسيتامول بصورة مفردة.

تعداد خلايا الدم البيضاء :-

- سحب نموذج من الدم بحجم (2.5 مل) ووضعه في أنبوبة اختبار (EDTA-tube) ورجت عينة الدم بهدوء لكي يمتزج الدم بصورة جيدة مادة (EDTA).
 - سحب 0.38 (مل) من محلول (W.B.C) ووضعه في أنبوبة اختبار نظيفة وأضيف إليه (20 مل) من الدم ورج بصورة جيدة لمدة (2-3) دقائق.
 - أخذت الشريحة الخاصة بالعدّ Haemocytometer ووضع عليها الساترة الزجاجية وتم وضع جزء من المعلق بعد الرج بوساطة أنبوب شعري على حافتي الساترة الزجاجية وتركت لمدة دقيقتين حتى تستقر الخلايا لأجراء عملية العدّ، ووضعت الشريحة الزجاجية على المجهر وتم العد على قوة التكبير (10X)، وحسبت أعداد الخلايا البيضاء كما في المعادلة الآتية:
- عدد الخلايا البيضاء في 1 ملم³ = مجموع أعداد الخلايا البيضاء في أربع مربعات ÷ 4 = (200)X
- (Lewis and Bain, 2001).

العد التفريقي لخلايا الدم البيضاء :-

أجري العدّ عن طريق تثبيت مسحة رقيقة ومتجانسة من الدم، ثم صبغت المسحة بصبغة لشمان المركزة لمدة (2-1.5) دقيقة ثم خففت الصبغة باستخدام محلول الفوسفات المنظم لمدة (8 دقائق)، ثم غسلت الشريحة بالماء الاعتيادي وتركت لتجف، وتم فحص (100 خلية بيضاء) لكل عينة (Mckenzie,1996). وحسبت الاعداد المطلقة للخلايا البيضاء =

النسبة المئوية لكل نوع من الخلايا في العد التفريقي * العدد الكلي للخلايا البيضاء / 100 (Blumenreich,1990)

(Allaff and AL-Shahery,2012).

اختبار الفعالية البلعمية:-

- نقل (50 مايكرو لتر) من محلول صبغة NBT المجهزة من قبل شركة SIGMA-ALDRICH الصينية الى انبوب زجاجي.
- اضيف (50 مايكرو لتر) من الدم الممزوج مع مادة EDTA الى محلول الصبغة مع مراعاة مزج العينات بشكل خفيف.
- اجريت عملية تحضين العينات عند (37) درجة مئوية ولمدة (30) دقيقة.
- اجراء عملية مزج العينة بشكل خفيف كل عشرة دقائق ضمن فترة التحضين.
- نقل (5 مايكرو لتر) من المزيج (الصبغة وعينة الدم) الى سطح شريحة زجاجية.
- حضرت مسحات رقيقة من المزيج مع مراعاة عدم الاضرار بالخلايا البيضاء والحاوية على حبيبات الفورمازان المختزلة والتي تكون هشة وقابلة للتحطم.
- عرضت جميع المسحات للتجفيف بواسطة الهواء
- صبغت جميع المسحات بصبغة ليشمان Leishman stain.
- تم عمل ثلاثة مكررات لكل عينة وذلك لتقليل نسبة الخطأ التجريبي.
- استخدمت العدسة الزيتية في حساب اعداد الخلايا البلعمية والحاوية على حبيبات الفورمازان المختزلة، وتعداد (100) خلية لكل مسحة دم، وتم اعتماد النتيجة الموجبة بظهور حبيبات الفورمازان السوداء داخل الخلية البلعمية.
- النسبة المئوية = عدد البلاعم المختزلة لصبغة NBT / عدد البلاعم الكلي $\times 100$ (Simmons and statland, 1997).
- التحليل الإحصائي: -
- اجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج (SPSS.23) حيث أخضعت جميع النتائج لاختبارات T-Test عند مستوى معين ($P \leq 0.05$).

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج دراستنا عدم وجود اختلاف معنوي في الأعداد الكلية للخلايا البيضاء والتي تضم الأشخاص الذين يتناولون جرعات زائدة من الباراسيتامول مقارنة مع الأشخاص الاعتياديين ضمن عينة السيطرة، كما موضح في (الجدول 1).

الجدول 1: مقارنة الأعداد الكلية لخلايا الدم البيضاء بين الأشخاص الذين يتناولون جرعات زائدة من الباراسيتامول وعينة السيطرة

Sig	Extrem values cell/mm ³	Mean±S.D. cell/mm ³	No.of Subject	Groups
0.275	4500-9400	7725 ±2077	30	Samples
	4000-9500	7171± 1804	30	Control

*الاختلافات عند مستوى معنوية ($P \leq 0.05$)

أظهرت دراسة كل من (AL-Kakey et al., 2006)، (Seriki et al., 2015) ارتفاعاً معنوياً في الأعداد الكلية للخلايا البيضاء لدى جرذان الهامستر بعد أعطائهم جرعة زائدة من الباراسيتامول بمعدل (300mg/day) (ولمدة يومان) عن طريق الحقن الوريوني مقارنة بعينة السيطرة وقد علل احد الباحثين الارتفاع الحاصل في تعداد الخلايا البيضاء الى ميكانيكات الدفاع المناعية اللانوعية التي تحاول أن تحمي الجسم من عوامل

الأصابة خصوصاً بعد أصابة الكبد ولم تتفق دراستنا مع دراسة هذين الباحثين حيث أظهرت نتائج دراستنا عدم وجود فروقات معنوية في تعداد الخلايا البيضاء لدى الأشخاص الذين يتعاطون جرعة زائدة من الباراسيتامول مقارنة بعينة السيطرة، وقد يعزى السبب في تباين النتائج الى اختلاف نماذج الدراسة بالإضافة الى الفترة الزمنية لتعاطي عقار الباراسيتامول حيث ان دراسة الباحث اختارت يومين فقط لمتابعة تأثير الجرعة الزائدة في جردان الهامستر في حين أن نماذج دراستنا تضمن عينات دم لأشخاص يتعاطون العقار لفترات طويلة تجاوزت عدة سنوات وبمعدل أكثر من 20 حبة في الأسبوع الواحد.

كما أظهرت نتائج دراستنا وجود ارتفاع معنوي في الأعداد المطلقة للخلايا العدلة للأشخاص الذين يتناولون جرعات زائدة من الباراسيتامول مقارنة مع الأشخاص الأعتياديين ضمن عينة السيطرة، وكما موضح في (الجدول 2)

الجدول 2: مقارنة في الأعداد المطلقة لخلايا العدلة بين الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول مقارنة بعينة السيطرة

Sig.	Extrem values cell/mm ³	Mean± S.D. cell/mm ³	No.of Subject	Groups
0.001 *	2014-7257	4412±1666	30	Samples
	1800-7250	3583±295	30	Control

*الاختلافات عند مستوى معنوية ($P \leq 0.05$)

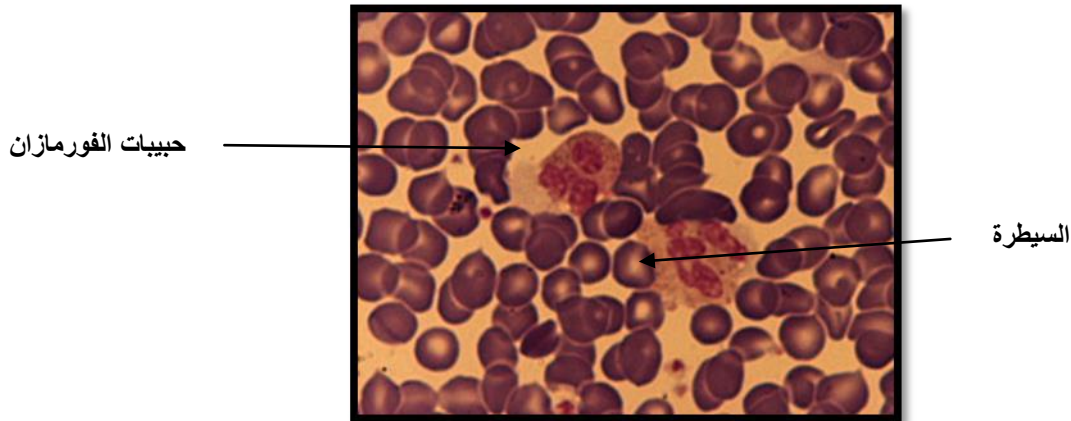
تضمنت دراستنا الحالية تقدير أعداد وفعالية الخلايا البلعمية لما لها من أهمية بالغة في دفاعات الجسم اللانوعية فضلاً عن كونها الخط الدفاعي الثاني ضد عوامل الأصابة حيث أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في أعداد الخلايا العدلة لدى الأشخاص الذين يتعاطون جرعات زائدة من الباراسيتامول مقارنة بعينة السيطرة كما موضح في الجدول أعلاه وأظهرت إحدى الدراسات أن تناول الجرعات الزائدة من الباراسيتامول يؤدي الى فشل في وظائف الكبد بصورة عامة وأن أكثر حالات اختلال الكبد تكمن في عدم قابلية خلايا الكبد على هضم او معالجة الجرعة الزائدة من عقار الباراسيتامول، حيث ان 50% من حالات الاختلال الكبدي بسبب التسمم بجرع الباراسيتامول الزائدة ناتج عن فشل في تمييز محتوى الباراسيتامول من المركبات المضادة للألم أو ان الأستخدام المتكرر للباراسيتامول قد يقود الى تراكم الجرعة الزائدة وبالتالي إصابة الكبد بالحالة المذكورة انفاً (Larson et al., 2005). وأظهرت دراسة Mitchell وآخرون عام 1973 التي تعاملت مع الحيوانات المختبرية أن أختلال الكبد قد يعود الى تكون مركبات وسطية فعالة تبدأ بإستنزاف الكلوتاثيون glutathione وإحداث تغييرات تساهمية في البروتينات الخلوية، ويعد تكون المواد الفعالة الوسيطة والبروتينات المرتبطة حدثاً مهماً في بدء عملية تسمم الكبد واختلاله، كما أظهرت دراسة اخرى وجود تغييرات تساهمية في بروتينات الماييتوكونديريا والتي تحت على حدوث اختلال وظيفي في عضيات الماييتوكونديريا، وبالتالي تستهدف تكوين الأوكسجين الفعال reactive oxygen و peroxynitrite، إن وجود الضغط التأكسدي يؤدي الى زيادة نفاذية أغشية الماييتوكونديريا وبالتالي فقدان جزئيات الطاقة ATP بالإضافة الى ذلك فإن تحطيم عضيات الماييتوكونديريا يحرر عدداً من بروتينات وانزيمات الاغشية الخلوية مثل apoptosis-inducing factor و endonuclease التي تصل الى النواة وتبدأ عملية تحلل DNA الخاص بالخلية الكبدية وقد لوحظت هذه الظاهرة بوجه خاص عند استخدام الجرعة الزائدة من عقار الباراسيتامول كمضادات للألم (Jaeschke and Bajt, 2006).

هذه العوامل مجتمعة تستهدف الاستجابة الالتهابية inflammatory response وأول نوع من خلايا الدم البيضاء التي تبدأ بالتجمع حول خلايا الكبدية العلية هي الخلايا العدلة neutrophils حيث تبدأ هذه الخلايا بتحفيز العديد من العوامل الخلوية الوسيطة مثل High mobility group box-1 (HMGB1) وهو عبارة عن بروتين كروماتيني يُفرز بواسطة الخلايا المتتخرة (Scaffidi et al., 2002). إن البروتين HMGB1 له قدرة الارتباط مع مستقبل خاص على سطح خلايا Kupffer

cells وتحفيز إنتاج السايبتوكينات الأولية والمحفزة للعملية الالتهابية وبالتالي تنشيط وتجميع الخلايا العدلة حول جيوب الخلايا الكبدية المتضررة (Tsung *et al.*, 2005)، إن الهدف من تجمع الخلايا العدلة حول هذه الخلايا إزالة الخلايا المتضررة والميتة كما هو الحال في معالجة إصلاح الجروح وغيرها، ومن خلال هذه الفعاليات تقوم الخلايا العدلة بإنتاج أنزيمات proteases التي لها القدرة على هضم العديد من المواد الأساس Substrates بالإضافة الى قدرة الخلايا العدلة على إنتاج المركبات المؤكسدة السامة مثل Hydrogen peroxide, hypochlorous (El-Benna *et al.*, 2005).

إن الخلايا العدلة المنظمة عند موقع الخلل في الكبد لا تهاجم الخلايا الصحية بل تهاجم الخلايا الميتة والخلايا المجهدة بفعل الجرعة الزائدة من الباراسيتامول وهذه الدراسات مجتمعة تعطي تفسيراً واضحاً عن الارتفاع الحاصل في اعداد الخلايا العدلة لدى الاشخاص الذين يتناولون جرعة مفرطة من عقار الباراسيتامول حيث تعالج هذه الخلايا التحلل الحاصل في الخلايا الكبدية والسيطرة على العملية الالتهابية.

وتعتمد المعايير المناعية على دراسة أعداد خلايا النظام المناعي ووظائفها وفي متابعة تقدير فعالية الخلايا البلعمية باستخدام صبغة NBT كما في الصورة (1) التي تظهر حبيبات الفورمازان المختزلة بواسطة الخلايا البلعمية حيث تبدو على شكل حبيبات سوداء ضمن الحافة الداخلية للخلية البلعمية، وأظهرت نتائج دراستنا انخفاضاً معنوياً في الأعداد المطلقة للخلايا البلعمية لدى الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول بالنسبة الى الأشخاص الأعتياديين ضمن عينة السيطرة، كما هو موضح في (الجدول 3).



الصورة 1: الخلية البلعمية الحاوية على حبيبات الفورمازان الداكنة مقارنة بالسيطرة (100X)

الجدول 3: مقارنة الأعداد المطلقة لخلايا البلعمية للأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول بعينة السيطرة

Sig.	Extrem values cell/mm ³	Mean± S.D. cell/mm ³	No. of Subject	Groups
0.007*	894-1952	1245±391	30	Samples
	550-2700	1449±77	30	Control

*الاختلافات عند مستوى معنوية (P≤0.05)

اظهرت نتائج دراسة الباحث Olatosin وآخرين عام 2007 الذي استخدم الجرذان المعاملة بجرع زائدة من الباراسيتامول انخفاضاً كبيراً في تركيز الهيموغلوبين في دم تلك الفئران (Olotosin *et al.*, 2007).

إن انخفاض مستوى الهيموغلوبين يشير الى انخفاض مستوى الأوكسجين الواصل الى الانسجة بفعل الأكسدة الحيوية وباقي الفعاليات الايضية، وبما ان الفعالية البلعمية تعتمد على وجود الاوكسجين بغية اكسدة

وتحطيم المستضدات الغريبة التي من الممكن ان تدخل الجسم بسبب انزيمات Protease وانزيم Iysozyme كما ان انخفاض مستويات الأوكسجين يؤثر وبشكل مباشر في الفعالية البلعمية ويؤدي الى انخفاض في مستوى أدائها وهذا يتفق مع النتائج التي حصلنا عليها من جهة ويفسر الارتفاع الحاصل في اعداد الخلايا العذلة لدى الاشخاص الذي يتناولون جرعة زائدة من عقار الباراسيتامول من جهة اخرى حيث ان النظام المناعي يبدأ بضخ اعداد كبيرة من الخلايا البلعمية والخلايا البيضاء الاخرى كرد فعل لضعف الفعالية البلعمية.

وفي تقدير للأعداد المطلقة للخلايا للمفاوية أظهرت نتائجنا عدم وجود فروقات معنوية بين الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول مقارنة مع الأشخاص الاعتياديين ضمن عينة السيطرة، كما موضح في (الجدول 4).

الجدول 4: مقارنة في الأعداد المطلقة لخلايا للمفاوية بين الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول مقارنة بعينة السيطرة .

Sig.	Extrem values cell/mm ³	Mean± S.D. cell/mm ³	No. of Subject	Groups
0.586	1610-3936	2486±615	30	Samples
	1090-4600	2420±218	30	Control

*الاختلافات عند مستوى معنوية (P<0.05)

أظهرت دراسة الباحث (ELGarbulli and Bashashq, 2008) التي تناول فيها تأثيرات الباراسيتامول في المكونات الجينية (genetic material) من خلال متابعة المؤشرات الانقسامية Mitotic index وسلوك الكروموسوم في اثناء انقسام خلايا الدم البيضاء لدى الانسان، حيث اظهرت دراسته ان الباراسيتامول يزيد من معدل انقسام الخلية إذا كان تركيزه منخفضاً منه، في حين أن التراكيز المرتفعة من الباراسيتامول لها تأثيرات مثبطة في مؤشرات الانقسام الخلوي Mitotic index وهذا التنشيط يعتمد على مدة تعرض الخلية للباراسيتامول، وقد لا تفسر هذه الدراسة ما توصلت إليه دراستنا الحالية من عدم وجود فروقات معنوية في مستويات الخلايا للمفاوية لدى الاشخاص الذين يتعاطون الباراسيتامول بجرع عالية لفترات طويلة مقارنة مع الاشخاص الاعتياديين، ولكنها تعطينا اشارة واضحة في ان التراكيز العالية من الباراسيتامول تؤثر وبشكل مباشر في اعداد الخلايا للمفاوية.

كما اظهرت دراسة أخرى تأثير تراكيز الباراسيتامول المختلفة (125، 250، 500 mg/ml) في تضاعف الخلايا للمفاوية حيث تحث هذه التراكيز على تقطيع جزيئات DNA الخاصة بالخلايا للمفاوية وبالتالي تطور عملية القتل المبرمج، وهذه التأثيرات ترتبط ارتباطاً مباشراً بمدة تعاطي جرعة الباراسيتامول لذلك يعد الباراسيتامول مادة ضارة لـ DNA الخلايا للمفاوية، وبالتالي فهو ذو أضرار جانبية عالية اكثر من فائدته في تسكين الألم (Thura, 2014).

وفي تقدير للأعداد المطلقة للخلايا الوحيدة النواة، أظهرت نتائجنا ارتفاعاً معنوياً بين الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول بالنسبة الى الأشخاص الاعتياديين ضمن عينة السيطرة، كما موضح في (الجدول 5).

الجدول 5: مقارنة الأعداد المطلقة للخلايا وحيدة النواة بين الأشخاص الذين يتناولون جرعة زائدة من الباراسيتامول بعينة السيطرة.

Sig.	Extrem values cell/mm ³	Mean± S.D. cell/mm ³	No. of Subject	Groups
------	------------------------------------	---------------------------------	----------------	--------

0.000*	360-800	634±156	30	Samples
	140 -500	170±16	30	Control

*الاختلافات عند مستوى معنوية (P≤0.05)

اتفقت نتائج دراستنا مع دراسة الباحث (Oyedeji *et al.*, 2013) الذي تابع تأثيرات الباراسيتامول وبتريكيز (mg/kg 7.5) لمدة 42 يوم في المقاييس الدموية Haematological parameters لجرذان التجارب (Albino rat) حيث اظهرت نتائج دراسته عدم وجود فروقات معنوية في العدد الكلي لكريات الدم البيضاء في حين ظهر ارتفاع معنوي في اعداد الخلايا العدلة والوحيدة النواة مقارنة بعينة السيطرة.

ان من اهم الاستنتاجات التي توصلنا اليها في دراستنا هي وجود اختلال في نسب الخلايا البيضاء التي تعد الخط الدفاعي الثاني ضد عوامل الاصابة، وإن تباين نتائج بعض الدراسات مع دراستنا الحالية قد يُعزى الى اختلاف في مدة تعرض الخلايا البيضاء للباراسيتامول واختلاف التراكيز المستخدمة ضمن عينة التجربة. كما لم يقتصر تأثير الباراسيتامول في اعداد الخلايا البيضاء بل لوحظ تأثيره المباشر في الفعالية البلعمية التي تقوم بها الخلايا العدلة في مجرى الدم والخلايا الوحيدة النواة في الانسجة حيث لوحظ انخفاض في الفعالية البلعمية مقارنة بعينة السيطرة، ان هذه القيم المضطربة تشير الى ضرورة اخذ الحذر عند تناول هذه العقار ضمن حدود السلامة المقررة وبفترات زمنية محددة، كما يمكن اجراء دراسات اخرى لمتابعة التأثير التراكمي لهذا العقار في جميع الفعاليات الحيوية والانظمة الخلوية.

المصادر الأجنبية

- AL-Kakey, I.S.; Al-Hussary, N.A.; Mohammed, I.H.(2006). Effect of Daonil in combination with paracetamol or oxytetracycline in cholesterol levels in blood of rats. *Rafidain J. Sci.*,**17**(A1),1-8.
- Allaff, R.G.; AL-Shahery, M.A.(2012). Estimation of phagocytic activity in diabetic patients (Type1,2). *Rafidain J. Sci.* **23**(4A),31-40.
- Bumenreich, M.S.(1990)."Clinical Methods The History Physical and Laboratory Examination".3rd ed. Walker HK, Hall WD, Hurst JW.Boston, Butterworths,153 p.
- El-Benna, J.; Dang, M.P.; Gougerot pocidalo, M.A.; Elbim, C. (2005). Phagocyte NADPH oxidase multicomponent enzyme essential for host defenses. *Arch immune.*, **53**,199-206.
- ELGarbuli, F.R.; Bashasha, J.A. (2008). The hazard of paracetamol addiction on cell division. *J. Sci and its Appl.*, **2**(1), 6-11.
- Eneli, I.; Sadri, K.; Camargo, C.Jr.; Barr, R.G. (2005) Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest.*, **127**,604–612.
- Hawkins, L.C.; Edwards, J.N.; Dargan, P.I. (2007). Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. *Drug Saf.*, **30** (6), 465-79.
- Hongslo, J.K.; Smith, C.V.; Brunborg, G. (1993). Genotoxicity of paracetamol in mice and rats. *Muta.*, **9**(2), 93-100.
- Jaeschke, H.; Bajt, M.I.(2006). Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen- induced liver cell death. *Toxicol Sci.*, **89**, 31-41.
- Larson, A.M.; Polson, J.; Fontana, R.J.; Davern, T.J.; Lalani, E.; Hynan, L.S.; Reisch, J.S.; Schiodd, F.V.; Ostapowicz, G.(2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a united states multicenter, prospective study. *Hepatology.*,**42**(6),1364-1372.
- Lewis, S.M.; Bain, B.S. (2001). "Dacie and Lewis Practical Haematology Harcourt Publishers Faulty" 9th ed., 320 p.

- Mckenzie, S.B. (1996). "Textbook of Haematology". 2nd ed., Williams and Wilkins, A Waverly company.U.S.A., pp 605-607.
- Michael, S.; Gross, A.D.; Altman, R. (2007)." The Cancer Dictionary". New York. Infobase Publishing ©2007. ISBN 9780816064113.
- Mitchell, J.R.; Jollow, D.J.; Potter, W.Z.; Davis, D.C.; Gillette, J.R.; Brodie, B.B.(1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis.I Role of drug metabolism. *J. Pharmacol Exp Ther.*, **187**.185-194.
- Moller, P.; Sindet-Pedersen, S.; Petersen, C.; Juhl, G.; Dillenschneider, A.; Skoglund, L.(2005).Onset of acetaminophen analgesia; comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Brit. J. Anesth.*, **94** (5),642-648.
- Nabal, M.; Librada, S.; Jose, M. (2012). The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in addition, toWHO stepIII opioids in the control of pain in advanced cancer. *Palliative Medicine.*,**26**(4)305-312.
- Ohki, S.; Ogino, N.; Yamamoto, S.; Hayaishi, O. (1979). Prostaglandin hydroperoxides, an integral part of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J. Biol. Chem.*, **254** (3), 829–36. PMID 104998.
- Olatosin, T.M.; Chukwuemeliezedech, U.C.H.E.; Akinduko, D.S.; Bardi, J.(2007). Effects of Moringa oleifera seed oil on acetaminophen-induced oxidative stress and liver damage in Wistar albino rats. *ISOR J. Pharm. and Bio. Sci.*, (IOSR-JPBS), **9**(2) ver I.
- Oyedeji, K.O.; Ojeniran, S.S.; Bdarinwa, A.F.(2013). Effect of paracetamol (acetaminophen)on haematological and reproductive parameters in male albino rats. *Inter J. Pharm Sci Review and Res.*, **20**(2)296-300.
- Scaffidi, P.; Misteli, T.; Bianchi, M.E. (2002). Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cell triggers inflammation. *Nature.*, **418**,191-195.
- Seriki, A.S; Adebayo, O.F.; Oshagbemi A.; Uche, O.(2015). Effect of paracetamol-induced liver damage on some hematological parameter; Red blood cell (RBC) count, white blood cell (WBC) count and packed cell volume (PCV) in Wistar Rats of either sex INDO American. *J. Pharm Res.*, ISSN no:pp. 2231-6876.
- Simmons, A.; Statland, B.E. (1997). "Hematology a Combined Theoretical and Technical Approach" 2nd ed. By Butter worth, Heinemann, U.S.A., pp.407-408.
- Thura, A.K. (2014). Apoptotic activity of paracetamol on normal lymphocyte by DNA fragmentation measurements. *Euro J. Exper Bio.*, **4** (5),1-6.
- Tsung, A.; Sahai, R.; Tanaka, H.; Nakao, A.; Fink, M.P.; Lotze, M.T. (2005). The nuclear factor HMGB1 mediators hepatic injury after murine liver ischemia reperfusion. *J. Experimental Medicine.* **201**(7)1135 p.
- Woolley, D.; Woolley, A.(2017). "Practical Toxicology: Evaluation, Prediction, and Risk". 3^{ed} ed. CRC Press. 330 p.
- Yilmaz, M.Z.; Sarihasan, B.B.; Kelesaka, E.; Tas, N.; Caglaratorun, A.; KoKsal, E.; Kuruoglu, E. (2015). Comparison of the analgesic effect of paracetamol and tramadol in lumbar disc surgery. *Turkish J. Med. Sci.*,**45**,438-442.
- Yoon, E.; Babar, A.; Choudhary, M.; Kutner, M.; Pysopoulos, N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. and Trans. Hepat.*, **4** (2),131–42.