بررسی اثرات آنتی هیستامین دیمن هیدرینات بر آنزیم‌های تست عملکرد کبدی و بافت کبد در موش‌های صحرایی نر

امید نعیمی[۱]، کامبیز روشنایی[۱]، فاطمه جمالو[۱]، مهدی احمدی فر[۲*]

۱- گروه زیست شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: mehdi_ahmadifar67@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۲۵

چکیده

دیمن هیدرینات به عنوان یک داروی ضد تهوع و آنتی رفلاکس معدی در موارد تهوع ناشی از مسافرت مورد استفاده می‌باشد. این دارو به راحتی از راه خوراکی جذب می‌گردد. متابولیسم دیمن هیدرینات کبدی است و از کلیه‌ها به صورت متابولیت دفع می‌گردد. در این تحقیق به بررسی اثرات داروی آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات بر بافت کبد و آنزیم‌های کبدی و تأثیرات بالقوه سوء تجویز بیش از حد این دارو پرداخته‌ایم. از ٤٠ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰ ± ۲۵۰ گرم استفاده شد. رت‌ها در چهار گروه ده تایی تقسیم شدند. یک گروه تیمار با دوزهای مختلف ۲۵۰، ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به وزن بدن از دارو به صورت خوراکی روزانه به مدت ۲۸ روز داده شد. که در پایان دوره، حیوانات را با استفاده از استنشاق اتر کشته و از خون جهت تست‌های آنزیمی و کبد جهت انجام آزمایشات پاتولوژی نمونه‌برداری بعمل آمد. مقایسه سطح آنزیم‌های AST، ALT و ALP در گروه‌های تیمار ۲/۵، ۵ و ۷/۵ در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ($p<۰/۰۵$). بررسی‌های بافت شناسی کبد گروه‌های تیمار، تخریب سینوزوئیدها، از بین رفتن مجاری صفراوی، نامرتب قرارگیری سلول‌ها کنار هم و عدم وجود سلول‌های کوپفر را نمایان کرد که مشخص کننده اثر تخریبی دیمن هیدرینات بر بافت کبد است. دیمن هیدرینات همانند سایر داروها علاوه بر اثرات مثبت می‌تواند اثرات نامطلوبی نیز داشته باشد. یکی از بافت‌های تحت آسیب کبد است، لذا بایستی هنگام تجویز عوارض ناخواسته دارو نیز در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: آنتی هیستامین، دیمن هیدرینات، کبد، رت.

مقدمه

دیمن هیدرامین به عنوان یک داروی ضد تهوع و آنتی رفلاکس معدی (Gastric reflux) در موارد تهوع ناشی از مسافرت مورد استفاده می‌باشد. این دارو به راحتی از راه خوراکی جذب می‌گردد. متابولیسم دیمن هیدرینات کبدی است و از کلیه‌ها به صورت متابولیت طی ٢٤ ساعت دفع می‌گردد (۱۲، ۲). کبد بزرگ‌ترین غده داخلی بدن می‌باشد که داروها، مواد شیمیایی، مواد سمی، ویروس‌ها و انگل‌ها می‌توانند صدمات شدیدی به آن وارد کنند. کبد در فعالیت‌های مختلف ترشحی و تولید مواد بیوشیمیایی نقش دارد. اولین گام

در تشخیص آسیب کبدی انجام آزمایش ساده خون است که حضور آنزیم‌های کبدی مشخص را نشان می‌دهد. تحت شرایط عادی این آنزیم‌ها درون سلول‌های کبدی وجود دارند اما زمانی که کبد آسیب می‌بیند این آنزیم‌ها وارد جریان خون می‌شوند (۲٤).

حساس‌ترین و پرمصرف‌ترین آنزیم‌های تشخیصی کبدی، آمینوترانسفرازها هستند که شامل آسپارتات آمینوترانسفراز (SGOT یا AST) و آلانین آمینوترانسفراز (SGPT یا ALT) هستند. این آنزیم‌ها به طور معمول داخل سلول‌های کبدی قرار دارند زمانی که کبد دچار آسیب می‌شود سلول‌های کبدی آنزیم‌ها را وارد جریان خون می‌کنند، بالا رفتن سطح آنزیم‌ها در خون نشانه آسیب کبدی است (۱، ۲۸).

هدف از این تحقیق، بررسی اثرات آنتی هیستامین دیمن هیدرینات بر بافت کبد و آنزیم‌های کبدی و تأثیرات مخرب آن در اثر تجویز بیش از حد این دارو می‌باشد.

مواد و روش کار

حیوان آزمایشگاهی مورد استفاده در این تحقیق رت‌های نر از نژاد ویستار با سن تقریبی ۸ هفته در محدوده وزنی ۲۰ ±۲۵۰ گرم بودند. موش‌ها در دمای اتاق ۲ ±۲۷ درجه و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. آماده شده در سبد مخصوص دستگاه فیکس قرار گرفته و جارها به ترتیب زیر با الکل و گزیلول و پارافین پر گردید که مدت شباهت‌های فیزیولوژیکی و رشد و نموی آنها به انسان، همچنین سرعت بالای تولیدمثل، نگه‌داری و پرورش آسان و کوچک بودن اندازه آنها از دلایل مهم انتخاب آنها برای این کار تحقیقاتی بود. رت‌های نر به سه گروه ۱۰تایی تقسیم شدند: گروه کنترل: در این گروه شرایط نگهداری مشابه سایر گروه‌ها بود با این تفاوت که آنتی هیستامین به آنها تجویز نشده بود.

گروه ۱ تجربی: در روز یک نوبت از آنتی هیستامین دیمن هیدرینات با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت کردند.

گروه۲ تجربی: این گروه در روز یک نوبت از آنتی هیستامین دیمن هیدرینات با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ دریافت کردند.

گروه۳ تجربی: به این گروه در هر نوبت در روز دوز بالای ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ تجویز شد.

از حیوانات به صورت زنده خون گیری از قلب انجام شد و مدتی به صورت بی‌حرکت خون در یک لوله مخصوص سانتریفیوژ نگه داری گردید. پس از استخراج خون آن را به طور آهسته در یک لوله آزمایش مخصوص سانتریفیوژ بی‌حرکت در دمای آزمایشگاه نگه داری کرده (بلافاصله)، سپس لوله‌های آزمایش را در سانتریفیوژ با دوز ۳۵۰۰ در دقیقه (RPM) به مدت ۱۵ دقیقه قرار داده و سپس با کمک سمپلر با احتیاط سرم را در بالای خون قرار دارد جدا کرده و سرم جدا شده برای سنجش آنزیم‌ها به آزمایشگاه تخصصی انتقال داده شد و مورد سنجش آنزیمی قرار گرفت.

فیکس کردن نمونه‌ها و آبگیری و الکل‌گیری و نفوذ دادن پارافین: بیضه‌ها با سرم فیزیولوژی شسته و به داخل فیکساتور به مدت۲٤-۱۸ ساعت قرار گرفتند و پس از آن نمونه‌ها به ترتیب به اتانول ۳۰، اتانول ۵۰، اتانول ۷۰، اتانول ۸۰، اتانول ۹۰، اتانول ۱۰۰، اتانول ۱۰۰، گزیلول، گزیلول، پارافین و پارافین هر کدام۱ ساعت که با برنامه داده شده به دستگاه فیکساتور به طور اتوماتیک اجرا گردید. پس از آبگیری از نمونه‌ها الکل‌گیری با قرارگرفتن درگزیلول به مدت دو دوره یک ساعتی انجام شد، سپس با قرار دادن نمونه‌ها در حمام پارافین به مدت دو دوره یک ساعتی نفوذ دادن پارافین انجام شد.

قالب‌گیری نمونه‌ها با استفاده از دستگاه قالب‌گیری بافت: قالب‌های پارافین را از پارافین مذاب پر کرده و نمونه‌ها به صورت دلخواه (افقی یا عمودی) در آن قرار می‌دهیم و با سرد شدن پارافین نمونه‌ها قالب-گیری می‌شوند، با قرار دادن بر چسب نام گروه و شماره حیوان در هر قالب شناسنامه نمونه مشخص گردید، سپس سبدهای پارافینی محتوی نمونه را از قالب‌ها بیرون آورده و در فریزر نگهداری می‌کنیم تا زمان برش گیری فراهم شود.

تهیه برش توسط میکروتوم: سبدهای پارافینی محتوی نمونه به جایگاه ویژه خود بر روی دستگاه میکروتوم قرار گرفته و پس از تنظیم پیچ میکروتوم نوارهای پارافینی محتوی مقاطع بافتی با ضخامت٤ میکرون به صورت سریال برش‌برداری شدند، سپس برش‌ها را آهسته به طور ضربدری با دو فرچه موئین برداشته و در بن ماری بر روی آب گرم ٤٥-٤٥ درجه قرار داده تا برش‌ها کاملاً باز شوند، سپس نمونه‌ها را بر روی لام منتقل نموده و در محیط مناسب قرار می‌دهیم تا برش‌ها کاملاً خشک شده و برای رنگ‌آمیزی آماده شوند. برای رنگ‌آمیزی برش‌های بافت کبد از رنگ-آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) استفاده شد. در جدول ۱ مراحل این رنگ‌آمیزی نشان داده شده است.

بررسی میکروسکوپی مقاطع بافتی کبد: برش‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری دوربین دار مورد مطالعه قرار گرفت در این بررسی سلول‌های سینوزوئید و مجاری صفراوی و همچنین سلول‌های کوپفر از درشت‌نمایی متفاوت۱۰× ٤۰× و۱۰۰ × استفاده شد و تعداد هر یک از سلول‌ها در گروه‌های مختلف تجربی و کنترل مورد مقایسه قرار گرفت. در بررسی سلول‌ها نحوه ترتیب سلول‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفتند و سلول‌هایی که مایل و یا بیضوی بودند و یا حاوی سلول‌های ریزش‌یافته بودند مورد مقایسه قرار نگرفتند.

جدول ۱- مراحل رنگ آمیزی بافت

ردیف	مرحله	ماده	زمان
۱	پارافین زدایی (Dewaxing)	گزیلولI	۲-۱ دقیقه
		گزیلولII	۲- ۱ دقیقه
۲	آبدهی به بافت در درجات نزولی الکل و آب مقطر (Hydration)	الکل مطلق(۱۰۰٪)	۲-۱ دقیقه
		الکل ۸۰ درجه	۲-۱ دقیقه
		الکل۵۰ درجه	۲-۱ دقیقه
		الکل۳۰ درجه	۲-۱ دقیقه
		آب مقطر	۲-۱ دقیقه
۳	رنگ آمیزی (Staining)	هماتوکسیلین	۲ دقیقه
		شستشو با آب	۵ دقیقه
		اسید- الکل	۱ یا ۲ ثانیه
		شستشو با آب	۵ دقیقه
		الکل۵۰ درجه	۲-۱ دقیقه
		ائوزین	۵ دقیقه
		شستشو با آب	۳-۲ دقیقه

٤	آبگیری از بافت دردرجات صعودی الکل (Dehydration)	الکل ۸۰ درجه	۱ تا ۲ دقیقه
		الکل مطلق (۱۰۰٪)	۱ تا ۲ دقیقه
٥	شفاف کردن (Clearing)	گزیلولII	۲-۱ دقیقه
		گزیلولI	۲-۱ دقیقه

نتایج

تغییرات آنزیم‌های کبدی (AST، ALT، ALP): بررسی اثرات آنتی‌هیستامین دیمن‌هیدرینات بر میزان آنزیم AST: مطالعات در مورد آنزیم AST با دوزهای (۲۵۰، ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورد بررسی قرار گرفت که میزان آنزیم AST گروه-های ۱، ۲ و۳ در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشته است. به طوری که بیشترین میزان افزایش را در گروه ۳ مشاهده می‌کنیم.

اثرات آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات بر میزان آنزیمALT: در این مطالعه میزان تغییرات آنزیم ALT نسبت به دریافت آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات با دوزهای (۷۵۰، ۵۰۰ و۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اختلاف معنی‌داری وجود دارد. با مصرف این آنتی‌هیستامین میزان آنزیم ALT در گروهی که این آنتی هیستامین را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند نسبت به گروه کنترل میزان این آنزیم افزایش ناچیزی داشته است. اما میزان این آنزیم در گروهی که این آنتی‌هیستامین را با دوزهای ۵۰۰ و ۷۵۰ دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل افزایش چشمگیری داشته‌اند. در گروهی از این آزمایش موش‌هایی که آنتی‌هیستامین را با دوز بالا (۵۰۰ و۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($p< ۰/۰۱$).

اثرات آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات بر میزان آنزیم ALP: در این مطالعه میزان تغییرات آنزیم ALP نسبت به دریافت آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات با دوزهای (۲۵۰، ۵۰۰ و۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های کنترل و یک با گروه‌های ۲ و۳ وجود دارد. در واقع بیشترین میزان تغییرات در گروه‌های ۲ و۳ وجود دارد ($p < ۰/۰۱$).

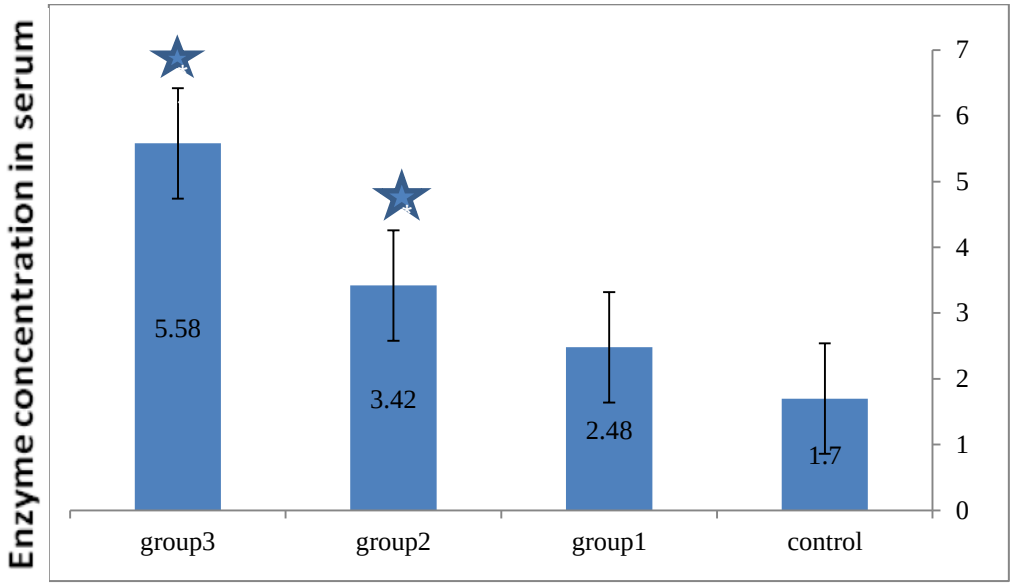
بافت کبد در گروه کنترل: با بررسی‌های انجام شده بر روی بافت‌ها در گروه کنترل مشاهده می‌شود کبدی سالم با سلول‌هایی که مرتب کنار هم قرار گرفته‌اند در نتیجه مجاری صفراوی در بین آنها وجود دارد، وجود سینوزوئیدها و هسته‌ها به وضوح مشخص است.

اثر آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر بافت کبد (گروه ۱): با بررسی‌های انجام شده در این گروه مشاهده می‌شود که تغییرات قابل توجهی در این گروه صورت نگرفته و بافت مورد نظر تقریباً سالم به نظر می‌رسد. البته بهم ریختگی سلول‌ها در برخی نواحی قابل مشاهده است.

اثر آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر بافت کبد (گروه ۲): مشاهدات انجام شده در این گروه نشان می‌دهد که سینوزوئیدها تخریب شده‌اند، سلول‌ها به صورت کاملاً نامرتب کنارهم هستند و همچنین سلول‌های کوپفر وجود ندارند.

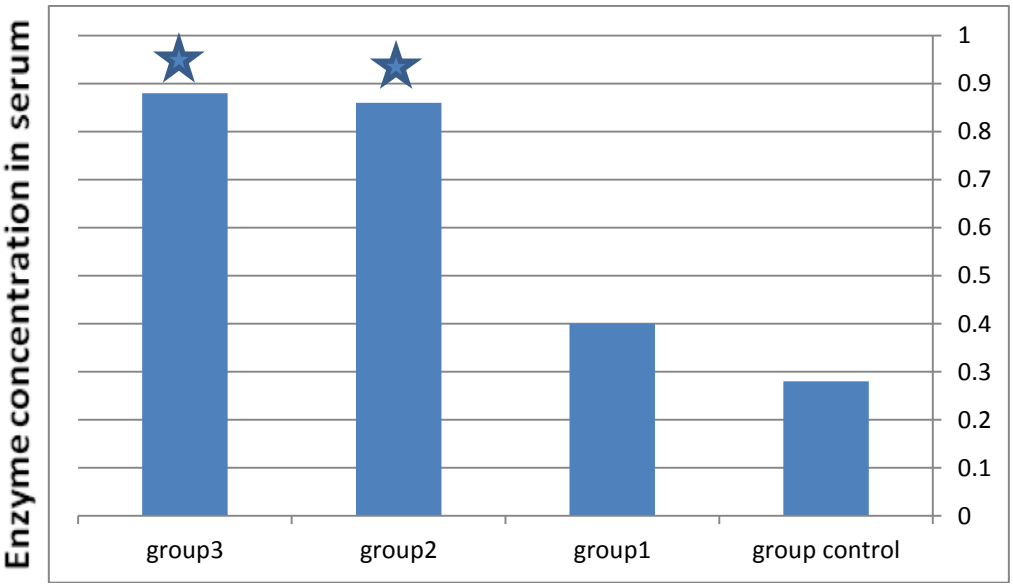
اثر آنتی‌هیستامین دیمن هیدرینات با دوز ۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر بافت کبد (گروه ۳): در گروه ۳ که بالاترین میزان تخریب را مشاهده کردیم رت‌هایی هستند که بالاترین میزان دوز دارو را دریافت کرده‌اند (۷۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). که نمایانگر تخریب سینوزوئیدها است، همچنین مجاری صفراوی از بین رفته‌اند، سلول‌ها به صورت نامنظم

کنار هم قرار گرفته‌اند و سلول‌های کوپفر وجود ندارند. با توجه به اینکه کبد عضو تصفیه کننده بدن به حساب می‌رود و جاذب سموم می‌باشد، باید از مصرف بی‌رویه داروها از جمله دیمن هیدرینات خودداری کرد.



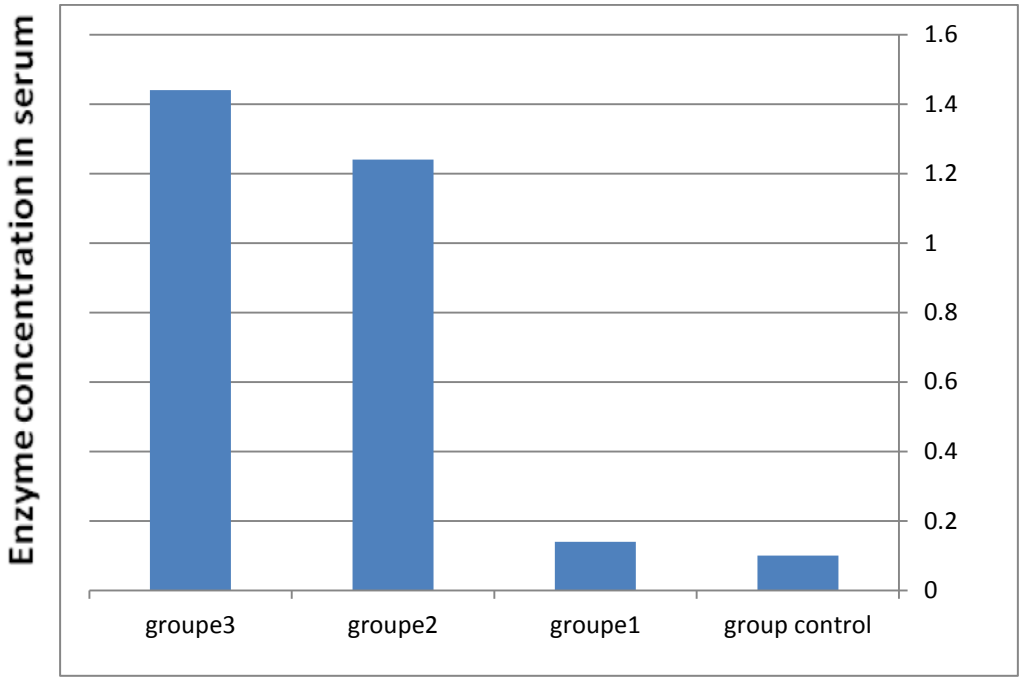
نمودار ۱- میانگین میزان AST در گروه‌های مورد مطالعه

علامت ستاره به نشانه معنادار بودن اختلاف معنی بین گروه‌ها با گروه کنترل می‌باشد ($p<$ ۰/۰۱)

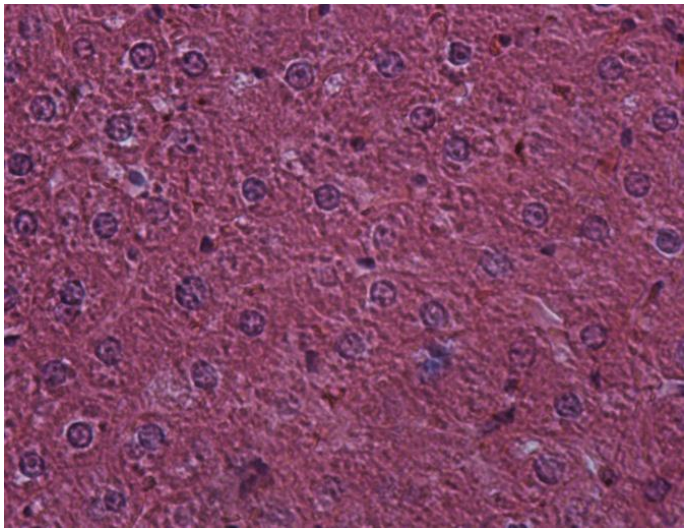


نمودار ۲- میانگین میزان ALT در گروه‌های مورد مطالعه

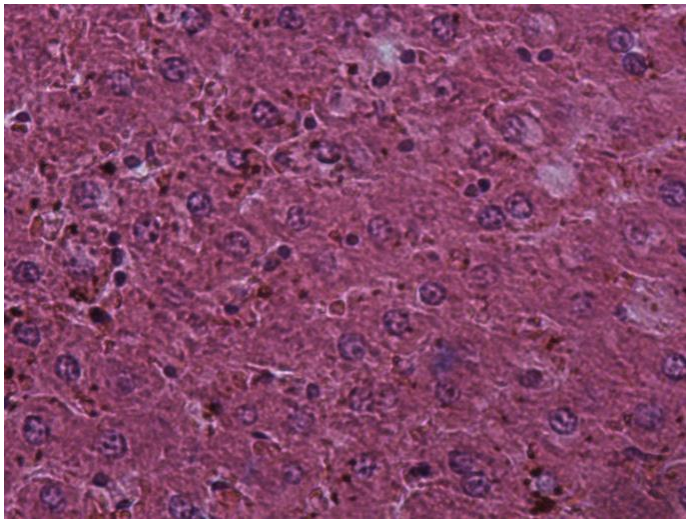
علامت ستاره به نشانه معنادار بودن اختلاف معنی بین گروه ها با گروه کنترل می‌باشد ($p<$ ۰/۰۱)



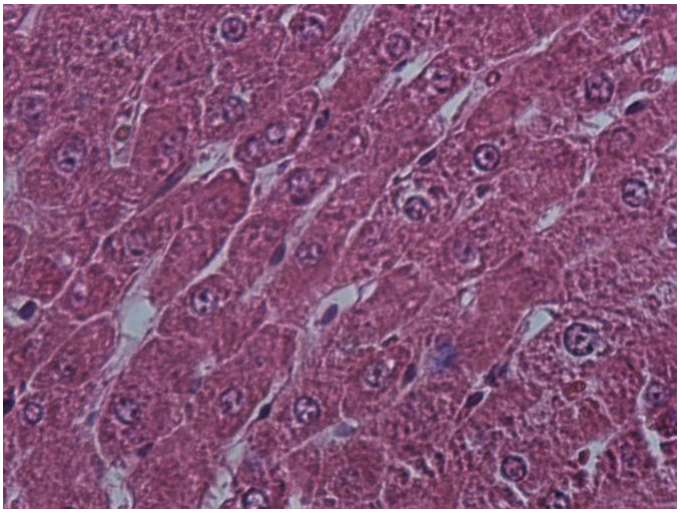
نمودار ۳- میانگین میزان ALP در گروه های مورد مطالعه



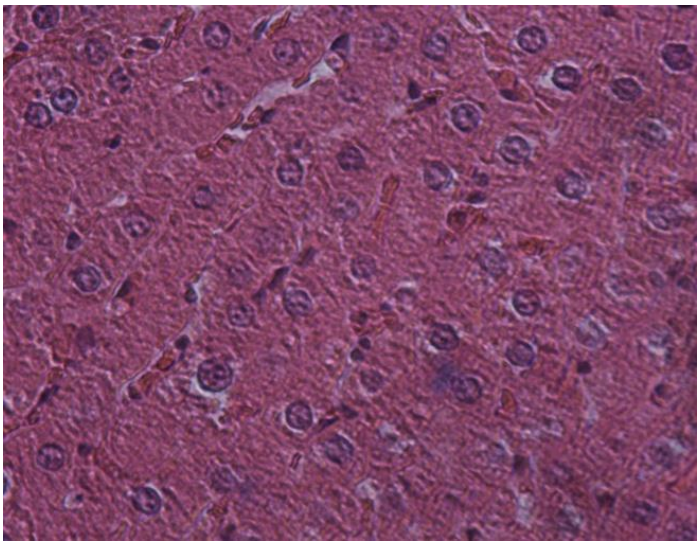
شکل ۱-تصویر میکروسکوپی بافت کبد (گروه کنترل)



شکل ۲- تصویر میکروسکوپی بافت کبد (گروه ۲۵۰ mg/kg)



شکل۳- تصویر میکروسکوپی بافت کبد (گروه ۵۰۰ mg/kg)



شکل ٤- تصویر میکروسکوپی بافت کبد (گروه ۷۵۰ mg/kg)

بحث

داروی دیمن هیدرینات یک داروی آنتی‌هیستامین است و احتمالاً با اثر ضدموسکارینی مرکزی باعث کاهش فعالیت لابیرنت و مرکز CTZ در بصل النخاع می‌شود مهار سرگیجه و تهوع و استفراغ است. این دارو به خوبی از راه خوراکی جذب می‌گردد، متابولیسم آن کبدی است و از راه کلیه طی ٢٤ ساعت به صورت متابولیت دفع می‌گردد (٣، ٣١، ٣٢).

میزان عملکرد مناسب بافت کبد به عوامل متعددی بستگی دارد یکی از این عوامل طبیعی ماندن آنزیم‌های AST و ALT می‌باشد. لذا مطالعه تعیین اثرات داروی دیمن هیدرینات دربافت کبد موش صحرایی و همچنین آنزیم‌های کبدی هدف از انجام این بررسی می‌باشد (١٠، ٤).

در مطالعه حاضر بررسی اثر داروی دیمن هیدرینات بر آنزیم AST را مورد بررسی قرار قرار گرفت نتایج نشان داد که این دارو با افزایش میزان دوز باعث افزایش این آنزیم در گروه‌های تجربی می‌گردد (١١، ١٢).

تحقیقات گذشته نشان داده است که داروهایی مانند دیفن هیدرامین (Diphenhydramine) و کلرفنیرامین (Chlorpheniyamin maleate) باعث افزایش آنزیم AST شده است.

داروی لوراتادین (Loratadin) نیز باعث افزایش چشمگیری در میزان این آنزیم شده است، همچنین این داروها در گروه‌های مختلف پارامترهایی از قبیل پرخونی، ارتشاح لنفوسیتی در اطراف ورید مرکزی، تغییرات سیتوپلاسم از قبیل روشن شدن و دانه دانه شدن سیتوپلاسم را نیز شامل می‌شود (١٣،١٤،٣٠).

البته داروی‌های دیگری مانند سیتریزین (Cetirizine) و سایمتیدین (Cimetidine) نیز باعث افزایش در این آنزیم در گروه‌های مورد مطالعه داشته‌اند اما میزان تغییرات آن نسبت به داروهای ذکر شده کمتر است (١٥).

اثر داروی فاموتیدین (Famotidine) برروی این آنزیم تغییرات چندانی را نسبت به گروه کنترل نشان نمی‌دهد زیرا که هسته سلول‌های کبدی وزیکولر نشده و به طور کلی حجم سلول‌ها هم در سیتوپلاسم و هم در هسته متعادل می‌باشد (٣١ ، ١٦).

در مطالعه‌ی بعدی به بررسی اثر داروی دیمن هیدرینات بر آنزیم ALT پرداختیم که بیشترین تغییرات را در گروه ٢ و٣ که افزایش قابل قبولی را مشاهده کردیم.

تحقیقات گذشته در مورد بررسی‌های انجام شده بر روی این آنزیم نشان دهنده‌ی این است که داروهای مختلفی بر روی این آنزیم اثر می‌گذارند. دیفن هیدرامین باعث افزایش در گروه‌های مورد مطالعه این آنزیم می‌باشد، این دارو از طریق مهار اتصال گیرنده، عملکرد غده هیپوفیز را تحت تاثیر قرار می‌دهد و بر ترشح T_4،T_3 اثر می گذارد (٧، ٣، ١٩، ٢٨).

داروی کلر فنیرامین نیز باعث افزایش این آنزیم در گروه‌های با دوز بالا می‌شود که به نظر میرسد این افزایش به دلیل گردش آنزیم‌های ALT، AST و ALP که ناشی از افزایش سنتز و یا ترشح آنها باشد (٢٠، ٢١). داروی لوراتادین نیز افزایش شدیدی در میزان این آنزیم دارد.

داروهای دیگر مانند سیتریزین و سایمتیدین تغییرات چندانی نداشته‌اند، البته این دارو تا حدودی بر عملکرد غده تیروئید تاثیر داشته و باعث کاهش تبدیل T_4 به T_3 می گردد. (٢٢).

همچنین داروی فاموتیدین اثر آن بر روی این آنزیم کاملاً بی معنی است (٢٣، ٢٤).

در مطالعه آخرین آنزیم به بررسی آنزیم ALP می-پردازیم که این آنزیم نیز با افزایش میزان دوز دارو، باعث بالا رفتن میزان این آنزیم شده است (۲٤، ۲۵).
داروی دیفن‌هیدرامین و کلرفنیرامین باعث بالا رفتن میزان این آنزیم می‌شوند (۲۵، ۲٦).
در مطالعه حال حاضر بافت گروه کنترل کاملاً سالم و هیچ گونه تغییرات قابل ملاحظه‌ای در سلول‌های سینوزوئید و کوپفر وجود نداشته است. اما هرچه میزان دوز داروی تجویز شده بالا رود تخریب بافت کبد را شاهد هستیم به طوری که در بالاترین دوز دارو سینوزوئیدها تخریب شده‌اند و سلول‌ها به صورت کاملاً نامرتب کنارهم هستند و سلول‌های کوپفر وجود ندارند (۲۳، ۲٦).
از تأثیرات داروها و آنتی‌هیستامین‌های مختلف بر بافت کبد می‌توان به تأثیر آنتی‌هیستامین دیفن هیدرامین اشاره کرد که نتایج مطالعات میکروسکوپ نوری در موش‌های صحرایی گروه تحت مطالعه نشان دهنده تخریب سینوزوئیدها و همچنین مجاری صفراوی و عدم وجود سلول‌های کوپفر است (۲٦).
تحقیقات گذشته دانشمندان در مورد تأثیر آنتی-هیستامین‌ها به خصوص آنتی‌هیستامین کلرفنیرامین که از شایع‌ترین عوارض آن بی‌اشتهایی، اسهال، استفراغ و اختلال در گوارش می‌باشد. تأثیر این دارو بر روی بافت کبد به گونه‌ای است که مجاری صفراوی را به طور کامل از بین می‌برند و تعداد سلول‌های کوپفر را دربافت کبد کاهش می‌دهند (۲۳).
مطالعات گذشته تأثیر داروی لوراتادین که از عوارض آن می‌توان به اشکال در دفع ادرار و اشکال در گوارش بدن و کاهش آنزیم‌های کبدی اشاره کرد اما این دارو بر روی بافت کبد نیز بی تأثیر نیست و بافت کبد را دچار تغییر و تحولاتی می‌کند. تخریب سینوزوئیدها و نامنظم بودن سلول‌ها در کنار یکدیگر از جمله عوارض آن بر بافت کبد است (۲۳، ۲۵).
داروی سایمتیدین که باعث ناتوانی جنسی و افزایش ضربان قلب، اسهال و دل پیچه، کهیر، راش و تعریق است بافت کبد را به شدت تخریب می‌کند و باعث از بین رفتن مجاری صفراوی می‌شود (۲۷، ۲۸).
از جمله داروهای دیگر می‌توان به سیتریزین و فاموتیدین اشاره کرد از جمله عوارض این داروها می‌توان به ژنیکوماستی، هیرسوتیسم، افزایش آنزیم-های کبدی و اغما اشاره کرد البته داروی فاموتیدین باعث اسهال، یبوست، نفخ، خارش یا کهیر، بثورات پوستی و خونریزی یا کبود شدگی غیر معمول اشاره کرد (۱۵).
تأثیر این داروها نسبت به داروهای دیگر بر بافت کبد کمتر بوده ولی از تأثیرات ناچیز آن را می‌توان به از بین بردن برخی بیماری‌های صفراوی و عدم وجود سلول‌های کوپفر و همچنین تخریب اندک سلول‌های سینوزوئید اشاره کرد.
استفاده از داروها هم در مورد داروهای تیپیک و هم در مورد داروهای غیرتیپیک دیده شده است.
خطر مورد بررسی در کسانی که قبلا از داروهای آنتی‌سایکوتیک استفاده کرده بودند (و فعلا دارویی مصرف نمی کردند) با افرادی که اصلادارو مصرف نمی کردند مشابه بود. همچنین یافته‌های یک تحلیل گرایشی (Propensity) نیز که تاثیرعوامل بالقوه مخدوشگر را به حداقل می‌رساند مشابه با یافته‌های تحلیل اولیه بود.
موسسه ملی سلامت (NIH) ایالت متحده در سال ۲۰۰۳ اقدام به راه اندازی شبکه آسیب‌های دارویی کبد نمود. این شبکه کنسرسیومی از ۵ مرکز پزشکی دانشگاهی است که بیماران مبتلا به سمیت کبدی ایدیوسنکراتیک ناشی از داروها را شناسایی و پیگیری می نماید.در این گزارش خصوصیات بالینی۳۰۰ مورد اولیه ثبت شده در این شبکه به صورت خلاصه ارائه

شده است. موارد سمیت ناشی از استامینوفن از این بانک اطلاعاتی کنار گذاشته شده است.

دیمن هیدرینات به طور معمول در درمان حالت تهوع و استفراغ هم تجویز می شود ممکن است خطر آسیب شدید کبدی را در افراد سالمند افزایش دهد.

با توجه به اینکه کبد عضو تصفیه‌کننده بدن به حساب می‌رود و جاذب سموم می‌باشد، باید از مصرف بی-رویه داروها از جمله دیمن هیدرینات خودداری کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از آسیب‌های شدید کبدی این مطالعه نشان می‌دهد که باید از تجویز داروی دیمن هیدرینات به صورت مکرر و در دوزهای بالا جلوگیری کرد.

منابع

1. Abernathy C.O., Zimmerman H.J., Ishak K.G., Utili R., Gillespie J., 2003. Drug - induced cholestasis in the perfused rat liver and its reversal by tauroursodeoxycholate: an ultrastructural study. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 199(1): 54-8.

2. Androli T., Carpenter C., Griggs R., Benjamin I., 2007. Diseases of the Liver and Biliary System. in: Cecil'sEssentials of Medicine. 7th ed. USA: WB Saunders Company, 23.

3. Arteel G., Marsano L., Mendez C., Bentley F., McClain C.J., 2003. Advances in alcoholic liver disease. *Best Practice* & Research *Clinical Gastroenterology*, 17: 625–47.

4. Azer S.A., Stacey N.H., 2001. Current concept of hepatic uptake, intracellular transport and biliary secretion of bile acids: physiological basis and pathophysiological changes in cholestatic liver dysfunction. *Journal of Gastroenterology Hepatology*, 11(4): 396-407.

5. Bloomgarden Z.T., 2005: Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and famotidine liver disease. *Diabetes Care*, 28: 1518-1523.

6. Becker U., Deis A., Sorensen T.I., 2009. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23: 1025–9.

7. Bellentani S., Tiribelli C., Saccoccio G., 2011. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*, 20: 1442–9.

8. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., 2008. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*, 41: 845–50.

9. Bouchier I.A.D., Hislop W.S., Prescott R.J., 2007. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *Journal of Hepatology*, 16: 290–7.

10. Bell H., Jahnsen J., Kittang E., Raknerud N., Sandvik L., 2004. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39: 858– 63.

11. Brunt E.M., Tiniakos D.G., 2010. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 16: 5286-5296.

12. Charde M., Kurane P., Dhabale P., 2015. Development of Stability Indicating Assay Method for Estimation of Ibuprofen and Famotidine in Combined Dosage Form in Tablet. *International Journal* of *Advances in Pharmaceutical Analysis*, 5(4): 85-92

13. Corrao G., Arico S., Zambon A., 2010. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HBsAg and anti-HCV negative subjects? Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Journal of Hepatology*, 27: 470–6.

and Loratadine in a Pharmaceutical Preparation Using Chemometric Techniques. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 36(3): 171-182.

23. Poullis A.P., Shetty A.K., Risley P.D., Collinson P.O., Mendall M.A., 2003. Effect of the CD14 promoter polymorphism on liver function tests and its association with alcohol and obesity. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15: 1317–22.

24. Rouault T.A., 2003. Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: why does it occur and what is its role in pathogenesis? *Alcohol*, 30: 103–6.

25. Stickel F., Osterreicher C.H., 2006. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol*, 41: 209– 24.

26. Sherlac S., 2001. Discases of the liver and bilary system 8 edition black Well scientific. *Oxford*, P: 1-12

27. Safdar K., Schiff E.R., Alcohol and hepatitis C., Semin Liver Dis 2004; 24: 305– 15. 35) Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 2014; 24: 217–32.

28. Stewart S., Jones D., Day C.P., 2001. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends* in *Molecular Medicine*, 7: 408–13.

29. Sorensen T.I., Orholm M., Bentsen K.D., Hoybye G., Eghoje K., Christoffersen P., 2012.Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet*, 2: 241–4.

30. Tome S., Lucey M.R., 2004. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Alimentary Pharmacology* & Therapeutics, 19: 707–14.

31. Teli M.R., Day C.P., Burt A.D., 2011. Determinants of progression to cirrhosis or

14. Glass J.R., Sproule B.A., Herrmann N., Busto U.E., 2008. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a ran- domized, placebo-controlled trial. *Journal* of *Clinical Psychopharmacology*, 28: 182–188.

15. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunene-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T, 2009. Probiotics prevent associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123: 335-41.

16. Kerr J.B., Maddocks S., Sharpe R.M., 2003. SGPT and SGOT have independent, synergistic and stage-dependent effects upon Liver in the rat Liver. *Journal of Cell and Tissue Research*, 268:179–189.

17. Karanth J., Jeevaratnam K. 2010. Effect of carnitine supplementation on mitochondrial enzymes in liver and skeletal muscle of rat after dietary lipid manipulation and physical activity. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48: 503-510.

18. Luper S.A. 2005. Review of plants used in the treatment of liver disease. *Alternatvie Medicine Review*, 3: 40-2.

19. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., 2001. Melchionda N: Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50: 2002-1850

20. Neuberger J., Schulz K.H., Day C., 2002. Transplantation for alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, 36: 130–7.

21. Pageaux G.P., Bismuth M., Perney P., 2003. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *Journal of Hepatology*, 38: 629–34.

22. Palabiyik I.M., Onur F., 2007. Simultaneous Spectrophotometric Determination of Pseudoepedrine Sulphate

fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, 346: 1562–3.

32. Zintzaras E., Stefanidis I., Santos M., Vidal F., 2006. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphism increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology*, 43: 352–61.