

## بررسی بالینی و آسیب‌شناسی اثرات فنی توئین سدیم در بافت‌های آبشش کبد و کلیه در ماهی حوض (*Carassius auratus*)

• داور شاهسونی، دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

• مجید فرهودی، عضو هیأت علمی موسسه تحقیقاتی و واکسن سازی رازی مشهد

• احمد رضا موثقی، دانشیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

• فرهاد کیخا، دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ دریافت: خرداد ماه ۱۳۸۲ تاریخ پذیرش: اردیبهشت ماه ۱۳۸۵

Email: Shahsavani2002@yahoo.com

### چکیده

یکی از داروهای التیام ضایعات جلدی در حیوانات و انسان فنی توئین سدیم است، که تحقیقات جامعی در زمینه اثرات آسیب‌شناسی این دارو و هم‌چنین دوز آن در ماهیان صورت نگرفته است. در این تحقیق اثرات آسیب‌شناسی و بالینی فنی توئین سدیم در بافت‌های آبشش، کبد و کلیه ماهی حوض بررسی شده است. در این تحقیق تعداد ۱۴۰ عدد ماهی حوض با ۳٪ نمک محلول به مدت ۱۵ دقیقه ضد عفونی و سپس به ۴ گروه ۳۵ تایی تقسیم شدند (شاهد و ۳ گروه آزمایش). به آب گروه‌های ۱ تا ۳ به ترتیب ۵ mg/lit، ۱۰ mg/lit و ۱۵ mg/lit فنی توئین سدیم اضافه شد، طول دوره آزمایش ۲۰ روز بود. نمونه‌های بافتی از کبد، آبشش و کلیه ماهیان تهیه شد و پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین مورد بررسی قرار گرفتند. عمده ضایعات هیستوپاتولوژیک در گروه ۳ مشاهده شد. ضایعات مشاهده شده در کبد شامل پرخونی، خونریزی، نکروز هپاتوسیت‌ها و آگزودای فیبرینی بود و در کلیه افزایش ملانوماکروفاز، پرخونی و خونریزی، نکروز لوله‌های ادراری و در آبشش پرخونی، هیپرپلازی بافت پوششی و سلول‌های کلراید، اتصال تیغه‌های آبششی و خونریزی مشاهده گردید. علائم بالینی در طول مدت آزمایش برای چهار گروه ثبت گردید که در گروه‌های شاهد و ۱ علائم رفتاری طبیعی بود و ماهیان گروه ۲ و ۳ عدم تعادل، بی‌حالی، کم‌اشتهایی، بی‌بوست و افزایش ترشح موکوس در سطح آبشش و پوست را نشان دادند.

کلمات کلیدی: آسیب‌شناسی، فنی توئین سدیم، کبد، کلیه، آبشش، ماهی حوض

Pajouhesh &amp; Sazandegi No 74 pp: 150-155

**Clinical and pathological study of effects of phenytoin sodium in gill, liver and kidney of gold fish (*Carassius auratus*)**

By: *Shahsavani.D, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad- Iran. Farhodi.M, Razi vaccine & serum research Institute, Mashhad- Iran Movassaghi.A.R, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad- Iran 4- Kiekha.F. Graduted from the Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad- Iran*

Phenytoin sodium is one of the effective drugs for healing of skin lesions in animal and human. However, the pathologic effects and dosage in fish has not been investigated yet. In this study the pathologic and clinical effects of phenytoin on gill, liver and kidney of gold fish were investigated. 140 fish were disinfected with 3% sodium chloride solution and then divided into 4 groups (35 fish in each group) including, control, group 1, group 2 and group 3. Phenytoin sodium was administered for 20 days at different dosage: 5, 10 and 15 mgr/lit in groups 1, 2 and 3 respectively. Tissue samples prepared from liver, kidney and gill of all group and stained with H&E staining method. Histopathological lesions were found in groups 3. There were congestion, hemorrhage, necrosis of hepatocytes and fibrinous exudate in liver. There were also congestion, hemorrhage, necrosis of renal tubules and increased melanomacrophage in kidney and congestion of gill, epithelial and chloride cell hyperplasia, hemorrhage and fusion of lamella were observed. Clinical signs were recorded for all groups during the study. Groups control and 1 were normal, but fish of group 2 and 3 showed clinical signs such as ataxia, depression, anorexia, constipation and marked increase of mucous secretion in the skin and gill.

**Key words:** Pathology, Phenytoin sodium, Liver, Kidney, Gill, Gold fish

**مقدمه**

شایع ترین عوارض دارو دو بینی، آتاکسیو نیستاگموس می باشد، مصرف مزمن فنی توئین ممکن است در متابولیسم ویتامین D اختلال ایجاد کرده و سبب استئومالاسی شود (۸، ۹، ۱۱، ۱۲). پوست ماهی در مقایسه با پستانداران بسیار ظریف و حساس تر بوده و هم چنین پوست ماهیان علاوه بر این که اولین سد دفاعی می باشد به عنوان یک سد اسموتیک عمل می کند، بنابر این ضایعات کوچک به طور سریع پیشرفت می کنند و تبدیل به یک ضایعه بزرگتر مخصوصا در ماهیان آب شیرین می شوند. تعدادی از بیماری های ویروسی، باکتریایی، انگلی و دیگر آسیب های جلدی می توانند میزان بالایی از صدمات بافتی را ایجاد کنند. بنابر این درمان بیماری های جلدی ماهی با اتخاذ شیوه های مختلف درمانی و هم چنین انواع داروها در جهت بهبود سریع ماهیان ضرورت دارد. التیام بافتی در ماهیان چون تحت تاثیر فاکتورهای مختلف (حرارت، pH، تغذیه، استرس، فعالیت تولید مثل جنسی...) قرار دارد، لذا در بسیاری از موارد دوره التیام طولانی می گردد (۳، ۶). شاهسونی و همکاران در مطالعه بالینی و هیستوپاتولوژیک با استفاده از روش حمام طولانی مدت فنی توئین سدیم در ترمیم ضایعه جلدی ماهی حوض (*Carassius auratus*) اذعان نمودند که مقدار ۵ میلی گرم در لیتر فنی توئین سدیم از سایر مقادیر در تسریع روند التیام و بهبودی موثرتر می باشد (۳). شاهسونی و همکاران در بررسی مقایسه ای هیستوپاتولوژیک اثرات التیامی ویتامین A و فنی توئین سدیم به طور موضعی در ضایعه جلدی ماهی حوض، دریافتند که فنی توئین سدیم روند

فنی توئین قدیمی ترین داروی ضد صرع غیر آرام بخشی است که در سال ۱۹۳۸ به دنبال بررسی های سیستماتیک ترکیباتی مثل فنوباریتال که باعث تغییراتی در حملات تشنجی ناشی از جریان الکتریسیته در حیوانات آزمایشگاهی می شوند، ساخته شد. این دارو قبلا با نام دی فنیل هیدانتوئین خوانده می شد. از لحاظ ساختمان شیمیایی فنی توئین یک هیدانتوئین با استخلاف دی فنیل می باشد. فنی توئین در چندین سیستم فیزیولوژیک اثرات مهمی اعمال می کند. این دارو انتقال یون های سدیم، پتاسیم و کلسیم، پتانسیل غشاء و غلظت اسیدهای آمینه و ناقل های عصبی نوراپی نفرین، استیل کولین و GABA را تغییر می دهد. مکانیسم عمل این دارو در مطالعات روی نورون های کشت سلولی نشان می دهد که فنی توئین، پتانسیل های عمل انفجاری مداوم و با فرکانس بالا را بلوک می کند. اثر فوق در غلظت درمانی در نتیجه تغییر در انتقال یون سدیم است که از طولانی شدن حالت غیر فعال کانال سدیمی ناشی می شود. مکانیسم احتمالی اثرات این دارو بر روی پوست، ممانعت از فعالیت غیر طبیعی آنزیم کلاژناز می باشد و هم چنین باعث افزایش مقدار کلاژن، ازدیاد فیبروبلاست ها، تسریع در تشکیل بافت جوانه ای جدید و موجب تحریک روند تشکیل عروق جدید می شود. مصرف موضعی آن به علت انسداد کانال سدیم همانند بی حس کننده باعث کاهش درد می شود. سرعت و میزان جذب فنی توئین به اندازه ذره و دیگر مواد دارویی اضافه شده به آن بستگی دارد، جذب فنی توئین سدیم از دستگاه گوارش تقریبا کامل است.

فنی توئین سدیم اضافه گردید. دمای آب در طول دوره آزمایش به طور متوسط ۲۳ درجه سانتیگراد، اکسیژن محلول ۶-۶/۵ میلی‌گرم در لیتر و سختی آب ۱۵۰ mg/l بود. هر ۳ روز یک بار آب آکواریوم تعویض و مجدداً برای هر گروه دوز مورد نظر اضافه می‌گردید. در این آزمایش از کپسول‌های ۱۰۰ mg/l فنی توئین سدیم استفاده گردید. بعد از پایان دوره آزمایش از هر گروه به طور تصادفی ۸ ماهی انتخاب و بعد از بیهوش کردن (ضربه به سر) از بافت کبد، کلیه و آبشش نمونه برداری صورت می‌گرفت و سپس نمونه‌های بافتی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده می‌شدند، پس از طی مراحل آماده سازی بافت، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و به روش هماتوکسیلین-اُئوزین رنگ آمیزی گردیدند و سپس هر یک از لام‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند.

### نتایج علائم بالینی

در ماهیان مورد تحقیق در گروه شاهد و ۱ علائم رفتاری طبیعی بود. ماهیان به رفلکس‌های خارجی (تمایل به دریافت غذا، فرار در هنگام صید و...) پاسخ می‌دادند و علائم جلدی خاصی مشاهده نگردید. اما ماهیان گروه ۳ و ۲ در طول دوره آزمایش، عدم تعادل، بی‌حالی، کم‌اشتهایی، بی‌بوست، افزایش تعداد حرکات سرپوش آبششی و افزایش موکوس روی سطح آبشش و بدن را نشان دادند.

### یافته‌های هیستوپاتولوژیک

در روزهای ۵ و ۱۰ آزمایش تعدادی از ماهیان گروه‌های مختلف، بافت‌های کبد، کلیه و آبشش آنها مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفت که عمده علائم آسیب شناسی شامل پرخونی در آبشش، پرخونی و خونریزی خفیف در بافت کبد و کلیه در گروه ۳ در روز ۱۰ آزمایش بود و سایر گروه‌ها علائم خاصی را نشان نمی‌دادند. به همین منظور عمده بررسی بافتی در پایان دوره آزمایش انجام پذیرفت. در مطالعه میکروسکوپی لام‌های

التیام زخم را نسبت به ویتامین A بیشتر تسریع می‌کند و بازسازی بافت پوششی محل ضایعه سریعتر تشکیل می‌گردد (۲). استفاده از فنی توئین سدیم به روش حمام طولانی مدت (روش ساده و کاربردی) موجب تسریع در التیام بافت می‌گردد. ولی اثرات آسیب شناسی این دارو در بافت‌های مختلف ماهیان مورد بررسی قرار نگرفته است، به همین منظور این تحقیق جهت بررسی اثرات آسیب شناسی فنی توئین سدیم در ماهی حوض در بافت‌های مختلف انجام پذیرفت.

### مواد و روش کار

در این تحقیق چون ماهی حوض از لحاظ بافت شناسی و فیزیولوژیک شباهت‌های زیادی با گونه‌های دیگر خانواده کپور ماهیان دارد، لذا به عنوان الگوی آزمایشی انتخاب شد. LC ۵۰ فنی توئین سدیم در مطالعات اولیه که در چند مرحله بر روی تعدادی از ماهیان انجام پذیرفت برای ماهیان با وزن کمتر از ۳۵ گرم، ۲۰ mg/l و برای وزن بیش از ۸۰ گرم، ۳۰ mg/l ثبت گردید. در یک تحقیق گزارش شده‌ای، میزان دوز درمانی فنی توئین سدیم به روش حمام طولانی مدت ۵ mg/l در مدت ۲۰ روز جهت ترمیم ضایعه جلدی ماهی حوض اعلام گردید (۳)، لذا دوزهای ۱۵ و ۱۰، ۵ mg/l که کمتر از LC ۵۰ می‌باشد، انتخاب گردید تا بررسی اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیک دارو در بافت‌های مختلف ماهی (آبشش، کبد و کلیه) مورد بررسی قرار گرفته و دقیقاً مشخص شود که دوز درمانی اعلام شده هیچ گونه ضایعه بافتی در ماهی ایجاد نمی‌کند. تحقیق منتشر نشده‌ای وجود دارد که دوز ۳/۵ mg/l فنی توئین سدیم بر روی ضایعه جلدی در ماهی قزل‌آلای رنگین کمان اثر درمانی دارد. جهت بررسی بالینی و آسیب شناسی داروی فنی توئین سدیم یک گروه به عنوان شاهد و ۳ گروه تحت آزمایش در نظر گرفته شد.

تعداد ۱۴۰ عدد ماهی حوض (به طول متوسط ۱۹ cm) انتخاب و با محلول نمک ۳٪ به مدت ۱۵ دقیقه ضد عفونی گردیده و سپس ماهیان به ۴ گروه ۳۵ تایی تقسیم و در آکواریوم‌های با حجم ۲۰۰ لیتر قرار داده شدند. به محیط گروه ۱، ۵ mg/l، به گروه ۲، ۱۰ mg/l و به گروه ۳، ۱۵ mg/l

جدول ۱: ضایعات و شدت آنها در کبد ماهیان ۴ گروه تحت آزمایش (روز ۲۰ آزمایش)

گروه‌ها	شاهد	گروه ۱ ۵ mg/lit	گروه ۲ ۱۰ mg/lit	گروه ۳ ۱۵ mg/lit
ضایعات				
پرخونی	-	-	+	+++
خونریزی	-	-	-	++
نفوذ سلولهای آماسی	-	-	-	+++
نکروز هیپاتوسیت‌ها	-	-	-	++
اگزودای فیبرینی	-	-	-	++

عدم حضور (-) خفیف (+) متوسط (++) شدید (+++)

جدول ۲: ضایعات و شدت آنها در کلیه ماهیان ۴ گروه تحت آزمایش (روز ۲۰ آزمایش)

گروهها ----- ضایعات	شاهد	گروه ۱ ۵ mg/lit	گروه ۲ ۱۰ mg/lit	گروه ۳ ۱۵ mg/lit
افزایش ملانوماکروفاز	=-	-	+	++
حضور کست‌های پرتئینی	-	-	-	++
پرخونی	-	-	+	++
خونریزی	-	-	-	++
نفوذ سلولهای آماسی	-	-	-	+++
نکروز لوله‌های کلیوی	-	-	=-	+

عدم حضور (-) خفیف (+) متوسط (++) شدید (+++)

جدول ۳: ضایعات و شدت آنها در آبشش ماهیان ۴ گروه تحت آزمایش (روز ۲۰ آزمایش)

گروهها ----- ضایعات	شاهد	گروه ۱ ۵ mg/lit	گروه ۲ ۱۰ mg/lit	گروه ۳ ۱۵ mg/lit
پرخونی	-	-	+	++
هیپرپلازی بافت پوششی	-	-	-	++
هیپر پلازی سلولهای کلراید	-	-	-	++
نکروز بافت پوششی	-	-	-	++
یکی شدن تیغه‌های آبششی	-	-	-	++
خونریزی شدید	-	-	-	+++
نفوذ سلولهای آماسی	-	-	-	+++
آماس فیبرینی	-	-	-	++

عدم حضور (-) خفیف (+) متوسط (++) شدید (+++)

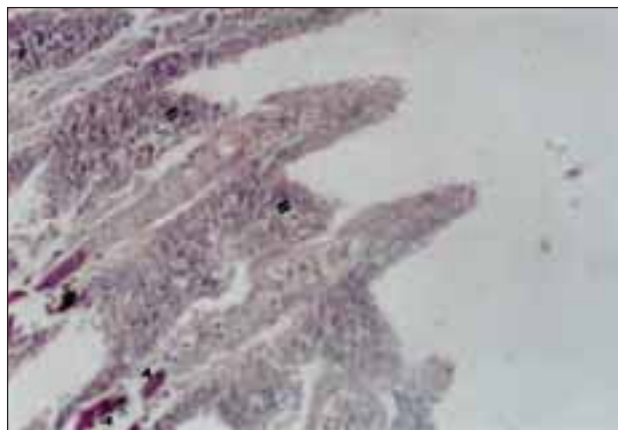
که عوامل بیماری زای اولیه و ثانویه تنوع زیادی دارند. اکثر این ضایعات به شدت عفونی شده و در بیشتر موارد موجب تلفات سنگین در جمعیت ماهیان می‌گردد. فنی توئین سدیم یکی از داروهایی است که می‌تواند در صنعت پرورش آبزیان مورد استفاده قرار گیرد، مشروط بر این که دوزهای درمانی و سلامتی آن در گونه‌های مختلف ماهیان مورد آزمایش و بررسی قرار گیرد. گزارش‌های مکتوب و مستند از اثرات درمانی فنی توئین سدیم در بافت جلدی ماهی وجود دارد، اما ضایعات آسیب شناسی فنی توئین سدیم دریافت کبد، آبشش و کلیه ماهیان مورد بررسی قرار نگرفته است. شاهشونی و همکاران فنی توئین سدیم را به روش حمام طولانی مدت

تهیه شده از نمونه‌های بافتی بویژه در ماهیانی که در معرض ۱۵ mg/l فنی توئین سدیم قرار گرفته بودند، ضایعات پاتولوژیک مشاهده گردید که در جداول ۱، ۲ و ۳ ذکر شده اند و هم چنین آثار برخی از ضایعات در تصاویر ۱ تا ۴ نشان داده شده است.

### بحث

درمان بیماری‌های جلدی ماهی با اتخاذ شیوه‌های مختلف درمانی و هم چنین انواع داروهای جدید، موثر، قابل دسترس و ارزان در جهت بهبود سریع ماهیان ضرورت دارد، زیرا ماهیان در محیطی زندگی می‌کنند

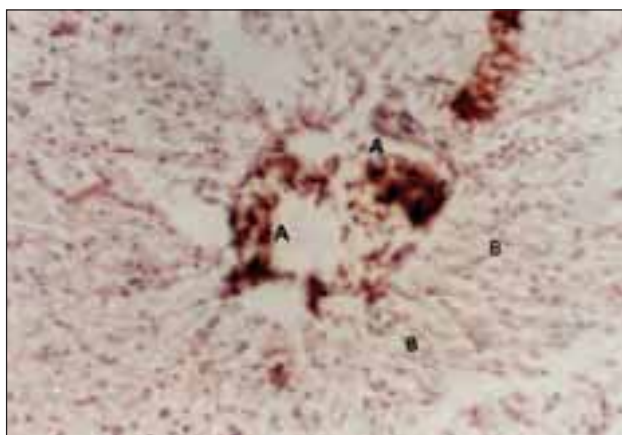
به روش تزریقی (IP) استفاده شد، دریافتند که میزان ۵ mg/l فنی توئین هیچ گونه تغییری در شاخص‌های خونی موش‌های سوری ایجاد نمی‌کند، در حالی که با افزایش دوز شاخص‌های خونی دچار تغییراتی شده که احتمال بروز عارضه خونی مگالوبلاستیک افزایش می‌یابد (۸). Nash و همکاران در سگی که در اثر مصرف فنی توئین سدیم تلف شده بود، علائم هیپاتیت و زردی گزارش کردند (۱۰). این دارو در مغز، کبد، عضله و بافت چربی تجمع پیدا می‌کند. فنی توئین در کبد ابتداء با پاراهیدروکسیلاسیون به پاراهیدروکسی فنیل متابولیزه شده که این متابولیت متعاقباً با اسید گلوکورونیک کونژوگ می‌شود در انسان به شکل گلوکورونید دفع می‌شود. متابولیت‌ها از نظر بالینی غیر فعال بوده و از راه ادرار دفع می‌شوند (۹). بسیاری از آسیب‌ها و ضایعات توکسیکوپاتیک و تغییرات بافتی که در ماهیان ایجاد می‌شود می‌تواند به عنوان نشانه‌ای از تماس با مواد شیمیایی و آلوده کننده مورد استفاده قرار گیرد. کبد، کلیه و آبشش ماهیان بعد از این که بطور حاد و یا مزمن در معرض ترکیبات شیمیایی قرار می‌گیرند سریعاً واکنش نشان می‌دهند. جریان آرام خونرسانی، تجمع و جمع‌آوری گزنوبیوتیک در کبد و فعالیت بالای آنزیمی بویژه در هیپاتوسیت‌های اطراف ورید مرکزی لوبولی می‌تواند یکی از دلایل توسعه ضایعه در هنگام تماس با مواد آلوده کننده در بافت کبد باشد، که در این تحقیق در جاتی از نکروز هیپاتوسیت‌ها، آگزودای فیبرینی و خونریزی مشاهده شد. ساختمان ظریف آبشش‌ها به روش‌های مختلفی به ترکیبات شیمیایی پاسخ می‌دهد، که به نوع، شدت عامل و مدت زمان تماس بستگی دارد. در اکثر موارد ضایعات در میان کمان آبششی انتشار پیدا می‌کند، هرچند که عوامل اختصاصی روی سلول‌های خاصی اثر می‌کنند. برای مثال تخریب و نکروز سلول‌های کلراید در مسمومیت با کادمیم و نیتريت دیده می‌شود. در تحقیق حاضر بر اثر تحریک طولانی مدت بافت آبشش توسط فنی توئین سدیم در جاتی از پر خونی، هیپرپلازی بافت آبششی و یکی شدن تیغه‌های آبششی ملاحظه گردید. بافت کلیه علاوه بر جذب مجدد گلوکز و نمک، نقش مهمی در دفع یون‌های دو ظرفیتی و کاتیون‌ها و آنیون‌ها آلی دارد، هم چنین



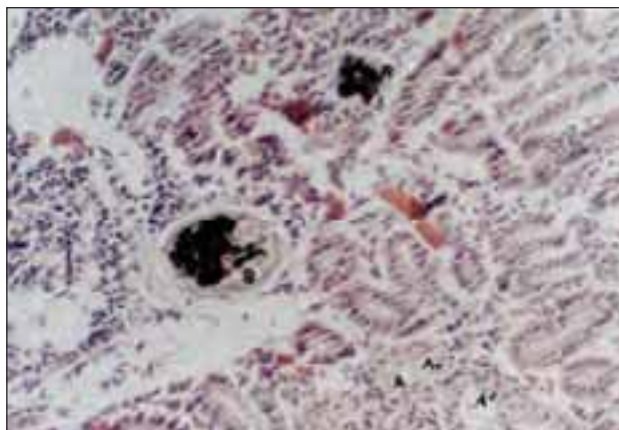
تصویر ۱: پرخونی (A)، هیپرپلازی و

اتصال لاملاها در آبشش (B) گروه ۳ (۶۴ H&E X).

(۲۰ روز) در ماهیانی که بر اثر جراحی دچار ضایعه جلدی در ناحیه خط میانی شکمی شده بودند، مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار دادند، و اعلام نمودند که دوز ۵ mg/l موجب تسریع در روند التیام و بهبودی ضایعات می‌گردد (۳). شاهسونی و همکاران در بررسی مقایسه‌ای که بر روی اثرات التیامی‌پماد فنی توئین سدیم و اکسید روی در ضایعه جلدی ناشی از برش جراحی در ناحیه شکمی ماهی حوض انجام دادند، مشاهده نمودند که اثرات التیامی فنی توئین سدیم موضعی نسبت به اکسید روی بهتر بوده است (۱). شاهسونی و همکاران در تحقیقی که بر روی اثرات التیامی‌ویتامین A و فنی توئین سدیم در ضایعه جلدی ماهی حوض انجام داده بودند، دریافتند که فنی توئین سدیم روند التیام زخم را نسبت به ویتامین A بیشتر تسریع نموده و بازسازی بافت پوششی محل ضایعه سریعتر تشکیل می‌گردد (۲). فرزند و همکار در تحقیقی درباره تعیین غلظت خونی فنی توئین در بیماران صرعی و عوارض ناشی از آن در انسان اعلام نمودند که افزایش مصرف دارو موجب آسیب‌هایی در انسان می‌گردد که شامل: عوارض عصبی و کبدی، اختلالات استخوانی، واکنش ازدیاد حساسیت، اختلالات گوارشی و هیپرپلازی لثه می‌باشد (۷). عطار در مطالعه‌ای که بر روی فنی توئین سدیم انجام داد، دریافت که این دارو اثرات درمانی موثری در ترمیم زخم‌ها دارد، بطوری که دو فاکتور مهم جوش خوردن زخم‌ها یعنی پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و انفیلتراسیون مویزگی در ژنوبیت بیماران صرعی دیده می‌شود و در اندازه گیری غلظت دارویی در بافت‌های مختلف مشخص گردید که بیشترین تجمع دارویی در دستگاه عصبی مرکزی و کبد می‌باشد که در مصرف زیاد دارو، موجب نکروز هیپاتوسیت‌ها در کبد می‌گردد (۵). شریفی و همکار اعلام نمودند مصرف بیش از حد دارو در بزرگسالان علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و یا یبوست، و عوارض خونی آن شامل ترومبوسیتوپنی، لکوپنی، گرانولوسیتی و پان سیتوپنی و عوارض سیستم اعصاب مرکزی از جمله حرکات غیرارادی در چشم، گیجی، درد مفاصل، لکنت زبان، خواب آلودگی می‌باشد (۴). نکویی چهرمی در تحقیقی بر روی موش‌های سوری با دوزهای مختلف فنی توئین (۵ mg/l، ۱۰ mg/l و ۲۰ mg/l) که به مدت ۴۰ روز



تصویر ۲: پرخونی ورید مرکز لوبولی (A)، نکروز و دژنراسانس هیپاتوسیت‌ها (B) گروه ۳ (۱۶۰ H&E X).



تصویر ۴: نکروز توپول‌های کلیوی (A) و افزایش ملانوماکروفاز (B) گروه ۳ (۱۶۰ H&E X).

آزادسازی گسترده فنی توئین. پایان نامه دوره دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. شماره ثبت ۳۰۱. ص ۳۵-۱۰.

۵- عطار، حسین. ۱۳۷۱؛ بررسی اثرات ضد میکروبی فنی توئین. پایان نامه دوره دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. شماره ثبت ۳۴۶-۱۶-۳۰.

۶- فرگوسن، هیو. دلبیو، آسیب شناسی سیستمیک ماهی. ۱۳۸۱؛ ترجمه شاهسونی، داور و موثقی، احمد رضا. انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد. ص ۱۱۱-۱۰۹ و ۲۳۵-۲۳۱.

۷- فرزندی، غلامحسین، انصاری دوکاهه، مهدی. ۱۳۷۱؛ روش تعیین غلظت خونی فنی توئین و کاربامازپین در بیماران صرعی و کاربرد بالینی آن. پایان نامه دوره دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. شماره ثبت ۲۸۹. ص ۷۳-۴۹.

۸- نکوئی چهارمی، روزیتا. ۱۳۷۶؛ بررسی اثرات فنوباریتال و فنی توئین بر روی اندکس‌های خونی در بیماران مبتلا به صرع و موش سوری. پایان نامه دوره دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. شماره ثبت ۶۶۳. ص ۲۱-۱۰.

9- Katzung, B. G., 1998; Basic and clinical pharmacology(7th edition). A Simon & Schuster Company. pp:388-392.

10 - Nash.A.S., Thompson, H.and Bogan, J.N.1994; Phenytoin toxicity a fetal case in a dog with hepatitis and joundic. Conf Vet.1994.

11- Richard Adams, H., 2001; Veterinary pharmacology and therapeutics(8th edition). Iowa State University Press. pp: 360-70, 488-89, 491-92.

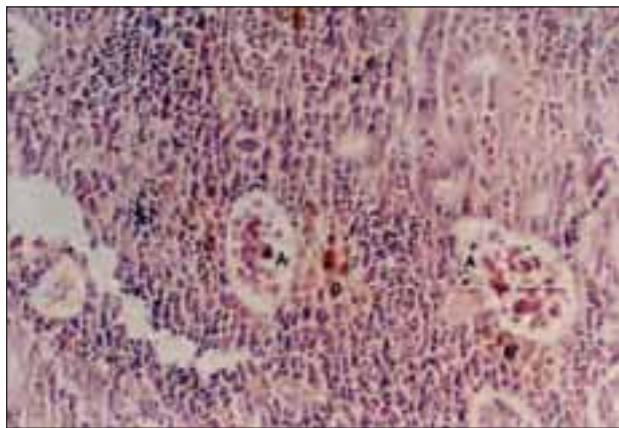
12-Robert,R.J.2001; Fish pathology(3th edition).W.B.Saunders Company.pp:140-3, 100,36-7, 80-8.

13- Woo, P.T.K. and Leatherland. J.F.,1998; Fish disease and disorder (Non-infection disorders.,Volume. 2).CABI Publishing.PP:133-155.

این یک روش مهم برای دفع مواد شیمیایی خارجی می‌باشد. کلیه یک اندام هدف برای بسیاری از فلزات سنگین و ترکیبات شیمیایی می‌باشد لذا تماس با مواد شیمیایی، موجب تخریب یا نکروز سلول‌های پوششی لوله‌های کلیوی شده به خصوص در ماهیانی که به مدت طولانی با مقدار بالایی از دارو درمان شده باشند و همانند سایر مهره داران بدنبال نکروز، بازسازی اپیتلیوم لوله‌ها به سلامت غشاء پایه باقی مانده بستگی دارد و در غیر این صورت ترمیم به وسیله فیبروز انجام می‌گیرد. در این مطالعه بر اثر تحریک ماده فوق در بافت کلیه پرخونی، خونریزی و درجانی از نکروز لوله‌های کلیوی مشاهده گردید (۶، ۱۲، ۱۳). در تحقیق حاضر با بررسی نتایج هیستوپاتولوژیک و علائم بالینی در گروه‌های چهارگانه، با توجه به این که در گروه دریافت کننده دوز ۵ mg/lit هیچگونه علائم بالینی واضح مشاهده نشده و هم چنین در هیچکدام از بافت‌ها (کبد، کلیه و آبشش) ضایعه‌ای بروز نکرد و با توجه و به گزارش‌های مستند دیگری که بر روی ماهیان انجام شده است، به نظر می‌رسد این دوز (۵mg/lit) از فنی توئین سدیم، دوز مناسب به منظور تسریع التیام بافت‌های جلدی ماهیان باشد (۳). هم چنین با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق رابطه‌ای مستقیم بین افزایش غلظت دارو و شدت ضایعات در بافت‌های کبد، کلیه و آبشش ماهیان مشخص گردید.

### منابع مورد استفاده

- ۱- شاهسونی، داور، موثقی، احمد رضا، صاحبی، غلامحسین. ۱۳۸۰؛ بررسی مقایسه‌ای اثرات التیامی اکسید روی و فنی توئین سدیم در ضایعات جلدی ماهی قرمز. مجله پژوهش و سازندگی، شماره ۵۲. ص ۹۸-۱۰۲.
- ۲- شاهسونی، داور، موثقی، احمد رضا، صاحبی، غلامحسین. ۱۳۸۱؛ بررسی مقایسه‌ای هیستوپاتولوژی اثرات التیامی ویتامین A و فنی توئین سدیم در ضایعات جلدی ماهی قرمز. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، شماره ۵۷. ص ۴۶-۴۳.
- ۳- شاهسونی، داور، موثقی، احمد رضا، لیلا، باغی. ۱۳۸۳؛ بررسی بالینی و آسیب شناسی بافتی اثر فنی توئین سدیم در ترمیم ضایعه جلدی ماهی حوض (به روش حمام طولانی مدت). مجله علمی‌شیلات ایران، شماره ۴۷. ص ۷۴-۶۵.
- ۴- شریفی نوقانی، مهران، مرکبی، سهیل. ۱۳۷۱؛ فرمولاسیون قرص‌های با



تصویر ۳: پرخونی عروقی (A)، افزایش مراکز ملانوماکروفاز در کلیه (B) گروه ۳ (۱۶۰ H&E X).