

تأثير عقار Nitrofurantoin على الكبد في الفئران البيض

منى هاشم عبد الرزاق *

مختار خميس حبه**

استلام البحث 20، كانون الاول، 2012
قبول النشر 3، اذار، 2014

الخلاصة:

تضمنت الدراسة الحالية تقيماً لتأثير عقار Nitrofurantoin على الكبد في الفئران البيض، وقد تم استخدام 128 من الفئران البيض الذكور. عوملت الحيوانات ب (150-200 ملغم/كغم) ولمدة 8 اسابيع. احدث العقار تغيرات نسجية في الكبد تمثلت بانتفاخ الخلايا الكبدية مع اختفاء الترتيب الشعاعي و تفجي الخلايا الكبدية وزيادة في عدد خلايا كوفر وظهور خلايا عملاقة، كما سبب عقار NFT احتقاناً دموياً وارتشاح الخلايا الالتهابية للكبد في جميع التراكيذ المستخدمة.

الكلمات المفتاحية: Nitrofurantoin; الكبد; الفئران البيض; فشل الكبد الحاد

المقدمة:

يعتبر عقار الNFT من المضادات الحيوية antibiotic التي تُستعمل لمعالجة التهابات المسالك البولية urinary tract infections (UTI) [Zhanet et al, 2001; Peterson at el, 2011] وهو من عائلة Nitrofurantoin، ادخل في التطبيقات السريرية عام 1953 [Kaepman and Kurzrock, 2004] ويمتص هذا العقار امتصاصاً كاملاً وسريعاً من قبل القناة الهضمية ويحدث بشكل رئيسي في الأمعاء، Bains et al, [2009]. يتم ايض عقار الNFT في الجسم وخاصة في الكبد بنسبة 50-60% وتجري عملية الايض بواسطة تقلص مجموعة الnitro وفتح حلقة الfuran التي تعتبر الأساس التركيبي لهذا العقار [Reynolds, 1993]. يتم اخراج عقار الNFT بسرعة عبر الكلى ولذا فانه ليس له عمل مضاد للبكتيريا في الدم ويتم اخراجه عن طريق محافظ بومان و الأنابيب الكلوية. [BNF, 2010]

أوضحت الدراسات لتأثير العقار بعض الجوانب المرضية التي يسببها العقار لحيوانات لبونه مختلفة، ومن هذه الدراسات ما قام به Spielberg and Gordon, (1981) حول التأثير السمي لعقار NFT على الخلايا اللمفية خارج الجسم الحي in vitro حيث لاحظا ازدياد عدد الخلايا الميتة كلما زادت الجرعة المعطاة من العقار. كما أشار Mollison et al. (1992) إلى إن استخدام عقار NFT لعدة سنوات يسبب فشل الكبد الحاد، في حين يسبب التهاب الكبد الحاد إذا ما اخذ لمدة ستة أسابيع. وقد اوضح كل من Maaland and Guardabassi, (2011) فعالية المضادات للميكروبات خارج الجسم لعقار NFT ضد بعض أنواع البكتريا المعزولة من الكلاب والقطط، حيث اثبتا ان العقار ذو مقاومة متعددة للبكتريا.

إن عقار NFT يسبب مرضاً رئوياً وضرراً كبدياً (Peall and Hodges, 2007). كما و يسبب التهاباً حاداً ومزمنياً وتسمماً للخلايا الكبدية hepatotoxicity بعد اسابيع من تناوله (Heber and Roberts, 1993). ويكون عقار NFT مرتبطاً بالتهاب الكبد الذاتي المناعة (Appleyard et al., 2010)، وبين (Sharp et al., 1980) ان عقار NFT مرتبط بحدوث التهاب كبد مزمن وتخر كبد شديد عند تناوله لمدد طويلة. كما اشار (Si et al., 1983) الى حدوث التهاب كبد مزمن بالاضافة الى وجود خلايا لمفية سمية cytotoxic lymphocytes كثيرة في النسيج الحشوي الكبدي. وقد اوضح Aksamija et al., (2009) ان عقار NFT يسبب تسمماً كبدياً.

المواد وطرائق العمل:

1 - المواد

بعد تشريح الحيوانات تم استئصال الكبد ووضع في فورمالين 10% لغرض التثبيت والحفظ، استخدمت طريقة (Bancroft & Gamble, 2008) في تحضير صبغتي الهيماتوكسلين والايوسين، وطريقة Moussa, et al (1984) في تحضير لاصق ماير

ب التحضيرات النسجية

أُتبعَت طريقة (Bancroft & Steven, 1982) في تحضير الشرائح النسجية:

ج - فحص الشرائح النسجية والتصوير

Examination of Histological Slides and photography

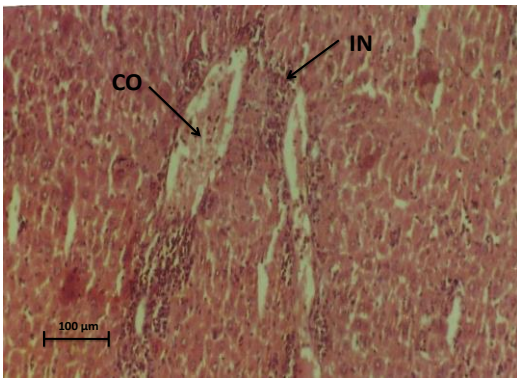
فحصت الشرائح باستخدام مجهر مركب Compound Microscope وتحت قوى تكبير مختلفة، ثم صورت المقاطع باستخدام كاميرا

*كلية الزراعة واسط

** قسم علوم الحياة- كلية العلوم للنبات/جامعة بغداد 913

التغيرات النسجية للكبد في المجاميع المعاملة
Histological changes of the liver in the
treated groups
المجموعة المعاملة بالتركيز (150) ملغم/كغم من
العقار .

- المجموعة المعاملة بالتركيز (150) ملغم/كغم
من العقار عند اسبوعين من التجريب
أظهرت نتائج الفحص المجهرى للمقاطع النسجية
للکبد في الفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم
من العقار حدوث أحتقان دموي بسيط
Congestion في الوريد المركزي وارتشاح
infiltration للخلايا الالتهابية كل من هذين
التغيرين شكل (3-3) .



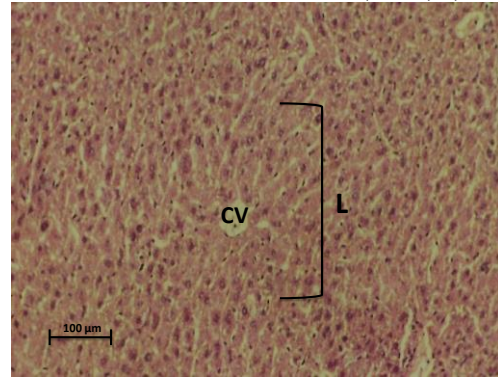
شكل (3-3) مقطع مستعرض في نسيج الكبد
للفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم من
العقار لمدة اسبوعين يوضح الأحتقان الدموي
CO، ارتشاح الخلايا الالتهابية IN. (H & E).

- المجموعة المعاملة بالتركيز (150) ملغم/كغم
عند اربعة اسابيع من التجريب
استمرار حدوث الأحتقان الدموي
Congestion في الوريد المركزي وارتشاح
infiltration للخلايا الالتهابية شكل (4-3)
- المجموعة المعاملة بالتركيز (150) ملغم/كغم
من العقار عند ستة اسابيع من التجريب
يظهر الارتشاح بمظاهر متفاوتة فمنها يتوزع بشكل
بشكل حلقي حول الوعاء الدموي شكل (5-3)
يرافقهما انتفاخ الخلايا الكبدية Swelling of
hepatocytes وبالتالي اختفاء الترتيب الشعاعي .

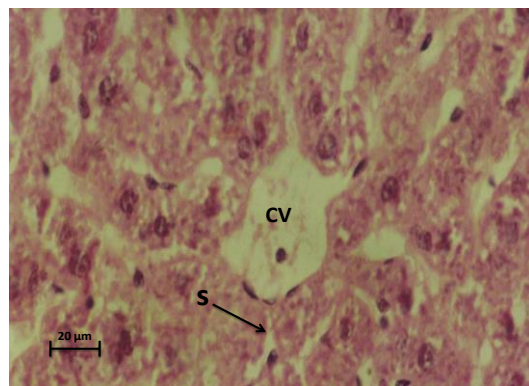
تصوير فوتوغرافي موصلة بمجهر مركب من
نوع HP.Olympus

النتائج:

التركيب النسجي للكبد في مجموعة السيطرة
Histological structure of the liver in
control group
أظهرت المقاطع النسجية للدراسة الحالية أن نسيج
الكبد في الفئران البيض لمجموعة السيطرة يتألف
من الفصوص الكبدية Hepatic lobes يحوي كل
فص على الوريد المركزي Central vein تترتب
حوله الخلايا الكبدية Hepatocytes بصف او
صفيين من الخلايا تدعى بالحبال الكبدية Hepatic
cords تحصر بينها الجيبانيات الدموية
Sinusoids التي تصب في الوريد المركزي، كل
من الحبال الكبدية والجيبانيات الدموية تكون ترتيباً
شعاعياً حول الوريد المركزي شكل
(1-3) (2-3)

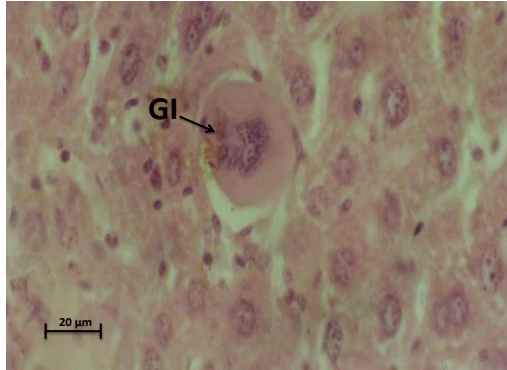


شكل (1-3): مقطع مستعرض في نسيج كبد فئران
مجموعة السيطرة يوضح الفص الكبدي L
والوريد المركزي CV والترتيب الشعاعي للخلايا
الكبدية (H&E)



شكل (2-3) مقطع مستعرض في نسيج كبد
فئران مجموعة السيطرة يوضح الوريد المركزي
C والجيبانيات S (H&E)

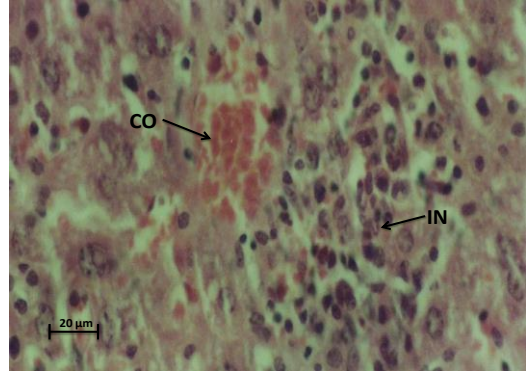
- المجموعة المعاملة بالتركيز (150) ملغم/كغم من العقار عند ثمانية أسابيع من التجريع أهم التغيرات المرضية التي عانى منها الكبد هي ظهور الخلايا العملاقة Giant cells في نهاية الاسبوع الثامن من التجريع شكل (3- 7) إضافة إلى حدوث الاحتقان الدموي Congestion في الوريد المركزي وارتشاح infiltration للخلايا الالتهابية .



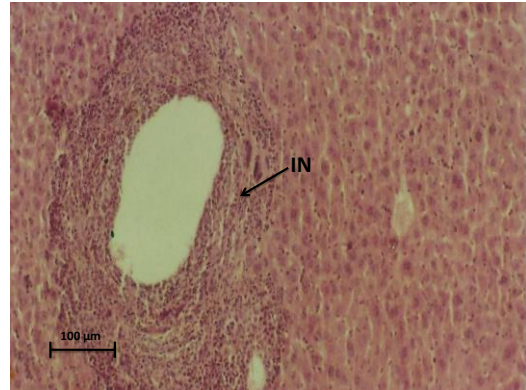
شكل (3- 7) مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم من العقار لمدة ثمانية أسابيع يوضح الخلية العملاقة GI (H&E).

المجموعة المعاملة بالتركيز (200) ملغم/كغم من العقار.

- المجموعة المعاملة بالتركيز (200) ملغم/كغم من العقار عند اسبوعين من التجريع أظهرت نتائج الفحص المجهرى للمقاطع النسجية للكبد في الفئران المعاملة بالتركيز 200 ملغم/كغم من العقار التغيرات نفسها التي طرأت على النسيج الكبدي في التركيز (150) ملغم/كغم من احتقان وارتشاح للخلايا الالتهابية مع وجود بعض التغيرات المرضية الأخرى مثل زيادة انتفاخ الخلايا الكبدية، والملاحظ في هذا التركيز زيادة عدد الخلايا الكبدية ثنائية النوى بالإضافة الى زيادة عدد خلايا كوفر مع زيادة بروزها في تجويف الجيبانيات الدموية ووجود الفجوات في الخلايا الكبدية شكل (3- 8).

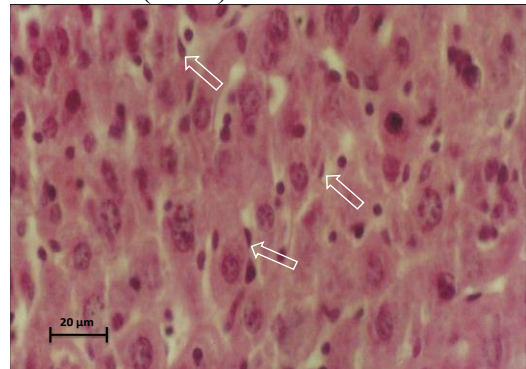


شكل (3- 4) مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم من العقار لمدة اربعة أسابيع يوضح الاحتقان الدموي CO، ارتشاح الخلايا الالتهابية IN. (H &E).



شكل (3- 5) مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم من العقار لمدة ستة أسابيع يوضح ارتشاح الخلايا الالتهابية IN. (H &E).

ومن الاعراض المرضية الأخرى هي وجود زيادة ملحوظة في عدد خلايا كوفر Kupffer cells داخل الجيبانيات الدموية شكل (3- 6).



شكل (3- 6) مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 150 ملغم/كغم من العقار لمدة ستة أسابيع يوضح خلايا كوفر. (H&E).

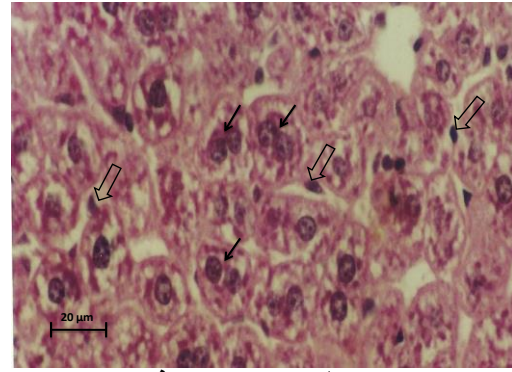
المناقشة :

تعتبر الخلايا الكبدية الجزء المتأثر الأول بالعقاقير وذلك لكي تحافظ على توازنها homeostasis لكي تلائم التغيرات والضغوط التي تكونها المؤثرات الخارجية ومنها العقاقير كما ولها القدرة العالية على التكيف كاستجابة لتلك التغيرات إذا ما زادت عن حدها الطبيعي وذلك من خلال التعديل في تركيبها الخلوي أو الوظيفي مثل زيادة فعالية الخلية بحصول التضخم hypertrophy أو النقصان في فعالية الخلية بحدوث الضمور atrophy أو بتغير شكل ووظيفة الخلية (metaplasia Robbins) (and Kumar,1987).

لقد بينت دراستنا الحالية حدوث تغيرات مرضية نسجية عدة منها انتفاخ الخلايا الكبدية نتيجة للالتهاب inflammation الذي أحدثه عقار NFT مما أدى إلى ضيق الحبيبات الدموية وبالتالي اختفاء الترتيب الشعاعي خاصة عند التراكيز العالية ومرآل التجريع الطويلة وهذا يتطابق مع ما جاء به (Appleyard et al., 2010). ان لانتفاخ الخلايا مسببات عديدة منها حدوث التحلل degeneration للدهون والبروتينات أو التحلل المائي Hydropic Degeneration ، إذ تسبب السموم تثبيط عملية التحلل السكري ونقصاناً في بعض المواد وكذلك تثبيط عملية الفسفرة التأكسدية التي تسبب نقصاناً في إنتاج ال ATP التي تؤدي بدورها إلى فشل عمل مضخات الصوديوم إذ يحصل انسياب للصوديوم والماء إلى داخل الخلايا وخروج البوتاسيوم منها مما يؤدي إلى انتفاخ الماييتوكونديريا والشبكة البلازمية الداخلية التي تتبع بفصل الرايبوسومات ويظهر السائتوبلازم مملوءاً بفجوات كبيرة غير منتظمة (Kumar et al., 2007). إن الارتباط التساهمي للعوامل الكيميائية والسموم لبروتينات السداخل خلوية intracellular proteins يمكن أن يسبب نقصاناً في مستويات الطاقة وبالتالي يؤثر على عمل الغشاء البلازمي من خلال تأثيره على بروتينات النقل فيه (Cullen, 2005).

بينما بين (Bigoniya et al., 2009). أن ظهور الفجوات داخل الخلايا الكبدية ينتج عن حدوث اضطراب أو خلل في آليات النقل الأيوني مما يؤدي إلى تجمع الماء داخل الخلايا بهيئة فجوات كبيرة وصغيرة .

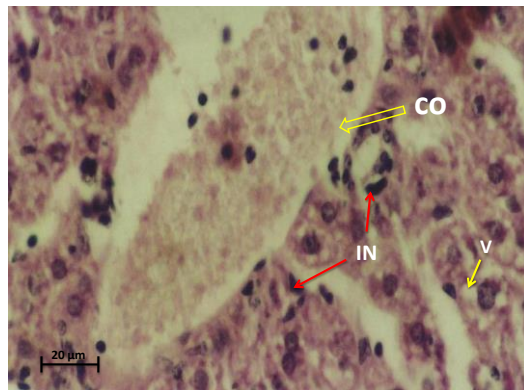
من التغيرات المرضية النسجية المتميزة التي رافقت معظم المجاميع المعرضة لعقار NFT هي احتقان الأوعية الدموية وارتشاح الخلايا الالتهابية إذ يعمل العقار على حدوث التهاب حاد يؤدي إلى حصول تغيرات في انسياب الدم داخل الأوعية إذ يحصل استرخاء وتمدد في تلك الأوعية مما يؤدي



شكل (3-8) مقطع مستعرض في نسيج كبد الفئران المعاملة بالتركيز 200 ملغم/كغم من العقار لمدة اسبوعين يوضح زيادة في خلايا ثنائية النوى (→) وبروز خلايا كفر (⇐) ووجود الفجوات في الخلايا الكبدية. (H & E).

- المجموعة المعاملة بالتركيز (200) ملغم/ كغم من العقار عند اربعة أسابيع من التجريع اوضحت الدراسة الحالية حدوث حالتى الاحتقان والارتشاح شكل (3-9) فضلاً عن حدوث التغيرات عند الاسبوعين من التجريع الشكل (3-8).

- المجموعة المعاملة بالتركيز (200) ملغم/ كغم من العقار عند ستة أسابيع من التجريع ظهور الفجوات في سائتوبلازم معظم خلايا الكبد وكذلك الاحتقان في الوريد المركزي ، فضلاً عن ارتشاح مجاميع من الخلايا الالتهابية المتجمعة بشكل حلقي بالقرب من الوريد المركزي شكل (3-9).



شكل (3-9) مقطع مستعرض في نسيج الكبد للفئران المعاملة بالتركيز 200 ملغم/كغم من العقار لمدة ستة اسابيع يوضح احتقاناً دمويّاً (CO) ووجود فجوات في بعض الخلايا الكبدية (V) ، يوجد قرب الوريد المركزي ارتشاح الخلايا الالتهابية IN المتجمعة بشكل حلقي (H&E).

المصادر:

1. Amit,G.; Cohen,P. and Ackerman,Z.(2002) Nitrofurantoin-Induced Chronic Active Hepatitis. *IMAJ* .4:184,186.
2. Aksamija, A.; Horvat, G.; Habek, D.; Zalac, D.and Jendris, E. (2009). Nitrofurantoin- induced acute liver damage in pregnancy. *Arh Hig Rada Toksikol*. 60(3):357-361.
3. Appleyard, S.; Saraswati, R. and Gorard, D.A. (2010).Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 4:311.
4. Appleyard, S.; Saraswati, R. and Gorard, D.A. (2010).Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 4:311.
5. Bains A., Buna D., and Hoag N.A. (2009) A retrospective review assessing the efficacy and safety of nitrofurantoin in renal impairment. *Canadian Pharmacists Journal*: September 2009, 142(5):248-252.
6. Bigoniya, P.; Singh, C. S. and Shukla, A.(2009).A Comprehensive Review of Different Liver Toxicants Used in Experimental Pharmacology . *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 1(3) :124-135 .
7. British National Formulary (BNF) . (2010) British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain . 57th ed London. P-398.
8. Cotran, R. S. ; Kumar, V. and Collins, T. (1999) . Robbin's: Pathologic Basis of Disease. 6th ed. W.B.Saunders Company , Philadelphia , Pp:847 ,848 ,868
9. Cullen, J.H.(2005). Mechanistic classification of liver injury. *Toxicologic Pathology*. 33: 6-8.
10. Hargett, C.W.; Thomas ,S.A.; Roggli, V. L. and Hollingsworth, J. W. (2006). Giant Cell Interstitial Pneumonia Associated with Nitrofurantoin. *Lung* .184: 147-149 .

إلى تجمع الدم داخلها وهذا هو التفسير نفسه الذي جاء به كلٌّ من (Robbins and Kumar,1987). وقد أوضح (Kumar *et al* ., 2007) أن احتقان الوريد المركزي و الجيبانيات ناتجاً عن موت بعض الخلايا الكبدية وتنكس النسيج الكبدية في حين تتجمع الخلايا الدموية وتستقطب في الجيبانيات . أما الارتشاح فقد يعود سببه الى زيادة نفوذية الأوعية الدموية التي تحدث عند تقلص الخلايا البطانية للأوعية الدموية استجابة لبعض الكيمياءويات أو نتيجة فقدان الجسيمات الرابطة Desmosomes التي تقع بين الخلايا البطانية مما يسمح بمرور خلايا الدم Cotran *et al* , (1999) . فعند توسع الأوعية الدموية يسمح لكميات كبيرة من خلايا الدم البيضاء الالتهابية من المرور إلى المنطقة المصابة التي تلتصق مع بعضها وتتحرك حركة دائرية عندها تندفع الخلايا الالتهابية من المركز إلى المحيط لتلتصق بالخلايا الاندوثيلية المبطنة للوعاء الدموي لتجد طريقها خارج الوعاء بسبب زيادة المسافات بين الخلايا الاندوثيلية الناجمة عن تأثير المسبب الخارجي (Kumar *et al* ., 2007) . وهذا يتطابق مع دراستنا الحالية ودراسة (Amit *et al* .,2002) عند دراسته على المرضى الذين يتناولون العقار لمراحل طويلة.

من التغيرات النسجية المرضية المهمة التي بينتها دراستنا الحالية ظهور الخلايا العملاقة في نسيج الكبد جراء تأثير العقار وهذا مطابق لما جاء به (Appleyard *et al*., 2010) عند دراسته تأثير عقار NFT على المصابين بالتهاب المجاري البولية. في حين أن اغلب الدراسات السابقة تشير إلى وجود مثل هذه الخلايا في نسيج الرئة للمجاميع الحيوانية المعرضة لعقار NFT كما في دراسة (Hargett *et al*.,2006) ، وهذه الحالة تعد رد فعل على الالتهاب المتسبب نتيجة العقار (Khan *et al* .,2009;Potenzaetal,2008) ، إذ أن مواقع الالتهاب المزمن ستؤدي إلى استمرار تجمع خلايا البلعمة التي باستطاعتها إن تتضاعف لتعرق مواقع الالتهاب أو تتجمع مع بعضها البعض لتكوين خلايا متعددة النوى تدعى الخلايا العملاقة (Kumar *et al* ., 2007) . بالإضافة الى ذلك فان العقار قد سبب زيادة ملحوظة في عدد خلايا كوفر Kupffer cells داخل الجيبانيات الدموية نتيجة الالتهاب طويل الأمد وهذا يتطابق مع ما جاء به (Rubin & Strayer , 2008) اللذان بينا أن الضرر الكيمياءوي المزمن يؤدي إلى زيادة عدد خلايا كوفر في الجيبانيات الدموية.

20. or Biliary Segmentation. *Faculté de Médecine, Paris, France*. 16:459-467
21. Peall, A.F. and Hodges, A. (2007) Concomitant pulmonary and hepatic toxicity secondary to nitrofurantoin: a case report. *J Med Case Reports*, 1:59-61.
- Peterson F.J., Combs G.J.R., Holtzman J.L. and Mason R.P. (2011). Effect of Selenium and Vitamin E Deficiency on Nitrofurantoin Toxicity in the Chick. *JN the journal of nutrition*. Pp:1741-1746.
22. Potenza, L.; Luppi, M.; Barozzi, P.; Rossi, G.; Cocchi, S.; Codeluppi, M.; Pecorari, M.; Masetti, M.; Benedetto, D.F.; Gennari, W.; Portolani, M.; Gerunda, G.E.; Lazzarotto, T.; Landini, M.P.; Schulz, T.F.; Torelli, G. and Guaraldi, G. (2008). HHV-6A in Syncytial Giant-Cell Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 359, 593-602.
23. Racusen, L.C. (1997). Pathology of acute renal failure. *Advances in renal replacement therapy*. 4(2), Pp: 3-16.
24. Reynolds J.E (1993) Martindale, The Extra Pharmacopea. 30Th.ed. The Pharmaceutical Press. London
25. Robbins, S. L. and Kumar, V. (1987) . Basic Pathology . 4th ed W.B.Saunders Company .Philadelphia , London ., Pp:29, 31 ,50-53 .
26. Rubin, R. and Strayer, D.S. (2008) . Rubin's pathology: Clinicopathologic foundation of medicine .5th ed . Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins .Philadelphia , PP:5-6
27. Sharp, J.R.; Ishak, K.G. and Zimmerman, H.J. (1980). Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med*.;92(1):14-19.
28. Si, L.; Whiteside, T.L.; Schade, R.R. and van Thiel, D.H. (1983). Studies of lymphocytes subpopulations in the liver tissue and blood of patients with
11. Heber, M.F. and Roberts, J.P. (1993). Endstage liver disease associated with nitrofurantoin requiring liver transplantation. *Ann pharmacotherapy*, 27(10): 1193-1194.
12. Janqueira, L. C. and Carneiro, J. (2005) . "The Basic Histology" Text and Atlas. 11th ed . McGraw-Hill . New York ., Pp:274-277 ,323-329, 373-379.
13. Kaepman, E. and Kurzrock, E. A. (2004). Adverse reactions of Nitrofurantoin, Trimethoprim and Sulfamethoxazole in children . *THE journal of urology® printed in U.S.A* . Vol. 172, 448-453.
14. Khan, M.A.; Ahn, J.; Shah, N.; Jakate, S.; Patel, A.; Burns, M. and Cohen, S.M. (2009). Fulminant Hepatic Failure in an Adult Patient With Giant-Cell Hepatitis. *Gastroenterology & Hepatology* . 5(7) Pp:502
15. Kumar, V.; Abbas, A. K.; Fausto, N. and Mitchell, R. N. (2007) . Robbins Basic Pathology . 8th ed . Saunders Elsevier ., Pp:2,9,37,55,84, 292,632-634.
16. Kumar, V.; Abbas, A. K.; Fausto, N. and Mitchell, R. N. (2007) . Robbins Basic Pathology . 8th ed . Saunders Elsevier ., Pp:2,9,37,55,84, 292,632-634.
17. Maaland, M. and Guardabassi, L. (2011). In vitro antimicrobial activity of nitrofurantoin against *Escherichia coli* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats. *Vet Microbiol*. 151(3-4):396-399.
18. Mollison, L.C.; Angus, P.; Richards, M.; Jones, R.M. and Ireton, J. (1992). Hepatitis due to nitrofurantoin. *Med J Aust*. 2;156(5):347-9.
19. Moussa, T. A.; EL-Asser, A. A. and EL-Banhawy, M. A. (1984) . Principle and Practice of Histochemistry . DAR AL-MAAREF . Cairo ., Pp:140 .

30. Zhanel G.G., Hoban D.J., Karlowsky J.A. (2001). Nitrofurantoin Is Active against Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(1):324–326.

chronic active hepatitis (CAH). *J Clin Immunol*, 3:408 .

29. Spielberg, S. P. and Gordon, G. B. (1981). Nitrofurantoin cytotoxicity. In vitro assessment of risk based on glutathione metabolism. *J Clin.* 67(1): 37–41.

The effect of Nitrofurantoin on liver on Albino mice

*Muna H. Abdul Razzaq**

*Mukhtar Kh. Haba***

* College of Agricultural\Waset university

**Biology Department/College for science –University of Baghdad

Abstract:

the current study Included, evaluation the impact of Nitrofurantoin drug on liver in albino mice, 128 male albino mice have been used . Animals treated with (150,200 Mg/Kg) for 8 weeks .

NFI caused histological changes in liver represented by , swelling of hepatocytes, disappearance of radial arrangement , vaculation of liver cells , increasing of kupffer cells and appearance of giant cells.

NFT caused Congestion of blood vessels and infiltration of inflammatory cells in liver in all used concentrations.