

Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Mosul
College of Medicine



The Histological and Behavioural Changes of Male Neonatal Pups' Brain After Exposure to Paracetamol and Ibuprofen

A Thesis Submitted

By

Saif Mohammed Yasir Albo Hussin

To

The Council of the College of Medicine

University of Mosul

In partial fulfillment of the requirements

For the degree of

Master of Science

In

Anatomy

Supervised By

Assist. Prof. Dr. Luma Ibrahim Khalel Al-Allaf

2021 A.D.

1443 A.H.

Abstract

Background:

Paracetamol and ibuprofen are non-steroidal anti-inflammatory drugs most commonly used during pregnancy and the early postnatal period. However, both drugs readily cross the placenta and the blood-brain barrier. While therapeutic doses of these two drugs are considered safe during these periods, recent studies in both humans and rodents suggest a link between exposure to these drugs at a critical period (Brain growth spurt) and behavioural consequences later in life.

During brain development, a small layer of cells must develop into a complex system consisting of billions of precisely organized cells, within a tightly controlled time frame. This can make the developing brain more susceptible to toxic insults than the adult brain.

Aim: To assess the possible effect of postnatal administration of paracetamol and ibuprofen in rats on some parameters including the developmental, behavioral and histological of the brain.

Materials and Methods: Thirty male albino pups were used in this work, and they were categorized into 3 groups (each included 10 pups) as follows: Group 1 (Control group): injected with Distilled Water (DW) subcutaneously (SC) in the scruff. Group 2 (Paracetamol group): injected with 60 mg/kg of paracetamol subcutaneously in the scruff. Group 3 (Ibuprofen group): gavaged with 60mg/kg Ibuprofen (the form of injection of Ibuprofen was not available). Pups of 3 groups were treated from postnatal day (7- 14). All pups were weighed daily, and corresponding doses of these agents were given. Then some developmental and neurobehavioral tests were performed

consequently. These included nest seeking test, eye-opening, open field test, and T- maze test. Then on postnatal day 35, all rats were weighed, euthanized, and the brains were obtained from each pup and submitted for macroscopic and microscopic examination. The histological sections were stained with Hematoxylin and Eosin (H. and E.). Statistical analysis was performed using one way ANOVA, and Kruskal-Wallis tests.

Results: The current study revealed that there is no significant difference in bodyweight, eye opening test, nest seeking test, and weight of the brain among study groups. While there is a significant difference in open field test in ibuprofen group in comparison with control and paracetamol groups, and there is a statistical difference in both paracetamol and ibuprofen groups in comparison with control group in T maze test.

The light microscopic examination of sections of frontal region of cerebral cortex of group 2 exhibited spectrum of histological changes in comparison with those of controls, among these alterations is the presence of vacuoles (intracellular and extracellular), vacuolated glial cells, gliosis, vasogenic edema, spongiosis, and neuronal necrosis. While Sections of rats of group 3 revealed features of spongiosis, vasogenic edema, neuronal necrosis, infiltration of inflammatory cells, and congestion of blood vessels in meningeal layer.

Conclusion: The present study concluded that exposure to paracetamol or ibuprofen from (PND 7-PND 14) induced several alterations in the developmental and behavioural outcomes in rats in comparison with those of the control group. Paracetamol and ibuprofen have an impact on the histology of the frontal cortex of rats that were exposed to one of these agents during the early postnatal period.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الطب

التغيرات النسيجية والسلوكية لأدمغة ذكور الجرذان حديثي الولادة بعد التعرض للباراسيتامول والايبوبروفين

رسالة تقدم بها

سيف محمد ياسر ابو حسين

الى

مجلس كلية الطب في جامعة الموصل
وهي جزء من نيل شهادة ماجستير علوم
في التشريح

بإشراف

الاستاذ المساعد الدكتورة لى ابراهيم خليل العلاف

الخلاصة

الخلفية: يعد الباراسيتامول والإيبوبروفين من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية الأكثر شيوعاً أثناء الحمل والفترة المبكرة التالية للولادة. ومع ذلك، فإن كلا الدواءين يعبران المشيمة والحاجز الدموي الدماغي بسهولة. على الرغم من أن الجرعات العلاجية لهذين العقارين تعتبر آمنة خلال هذه الفترات، إلى أن الدراسات الحديثة في كل من البشر والقوارض تشير إلى وجود صلة بين التعرض لهذه الأدوية في فترة حرجة (طفرة نمو الدماغ) والعواقب السلوكية في وقت لاحق من الحياة.

أثناء تطور الدماغ، تتطور طبقة صغيرة من الخلايا إلى نظام معقد يتكون من بلايين الخلايا المنظمة بدقة ضمن إطار زمني مسيطر عليه بإحكام. هذا يمكن أن يجعل الدماغ النامي أكثر عرضة للإصابة بالمواد السامة من دماغ البالغين.

الهدف: لتقييم التأثير المحتمل لاعطاء الباراسيتامول والإيبوبروفين بعد الولادة في الجرذان على بعض العوامل بما في ذلك النمو والسلوك والنسيج للدماغ.

المواد و طرائق العمل: تم استخدام ثلاثين من ذكور جراء الجرذان المهقاء في هذا العمل، وتم تصنيفهم إلى ٣ مجموعات (تحتوي كل واحدة على عشرة جراء) على النحو التالي: المجموعة ١ (مجموعة السيطرة): تم حقنهم بالماء المقطر تحت الجلد في مؤخرة الرأس. المجموعة الثانية (مجموعة الباراسيتامول): تم حقنها بـ ٦٠ ملغم / كغم من الباراسيتامول تحت الجلد في مؤخرة الرأس. المجموعة الثالثة (مجموعة ايبوبروفين): تم تجريعهم بـ ٦٠ ملغم / كغم ايبوبروفين (ايبوبروفين على شكل الزرق لم يكن متوفر). عولجت جراء المجموعات الثلاث من اليوم السابع بعد الولادة إلى اليوم الرابع عشر. تم وزن جميع الجراء كل يوم، وتم إعطاء الجرعات المناسبة من هذه المواد. ثم أجريت بعد ذلك بعض الاختبارات التطورية والسلوكية العصبية. وهي تشمل اختبار البحث عن العشب، اختبار فتح العين، اختبار الميدان المفتوح، واختبار المتاهة على شكل حرف T. ثم في اليوم ٣٥ بعد الولادة، تم وزن جميع الجرذان، وأجري القتل الرحيم، وتم الحصول على الأدمغة من كل جرو واخضاعها للفحص العياني والمجهري. صبغت المقاطع النسيجية باستخدام الهيماتوكسيلين و الايوسين. تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي و اختبار كروسكال واليس.

النتائج: كشفت الدراسة الحالية أنه لا يوجد فرق معنوي في وزن الجسم، واختبار فتح العين، واختبار البحث عن العشب، ووزن الدماغ بين مجموعات الدراسة. بينما توجد فروق ذات دلالة

إحصائية في اختبار المجال المفتوح في مجموعة الإيبوبروفين مقارنة بمجموعتي التحكم والباراسيتامول، وهناك فرق إحصائي في كل من مجموعتي الباراسيتامول والإيبوبروفين مقارنة بمجموعة التحكم في اختبار المتاهة على شكل حرف T.

أظهر الفحص المجهرى بالمجهر الضوئي للمقاطع النسيجية للمنطقة الأمامية من القشرة الدماغية للمجموعة الثانية مجموعة من التغيرات النسيجية مقارنةً بمجموعة السيطرة، ومن بين هذه التغيرات وجود فجوات (داخل الخلايا وخارجها) ، فجوات حول الخلايا الدبقية، ودبق، وذمة وعائية، الإسفنج ونخر الخلايا العصبية. بينما كشفت المقاطع النسيجية لجرذان المجموعة الثالثة عن معالم داء الإسفنج، وذمة وعائية، ونخر عصبي، وارتشاح الخلايا الالتهابية، واحتقان الأوعية الدموية في الطبقة السحائية.

الاستنتاج: خلصت الدراسة الحالية إلى أن التعرض للباراسيتامول أو الإيبوبروفين من (اليوم السابع بعد الولادة - اليوم الرابع عشر) تسبب في العديد من التغيرات في النتائج التطورية والسلوكية في الجرذان مقارنة مع مجموعة السيطرة. يؤثر الباراسيتامول والإيبوبروفين على أنسجة القشرة الأمامية للجرذان التي تعرضت لأحد هذه العوامل في الفترات المبكرة بعد الولادة من اليوم السابع بعد الولادة ولغاية اليوم الرابع عشر.