

# Đánh giá tác động của Acetaminophen lên sự phát triển phôi cá ngựa vằn (*Danio rerio*)

Dương Thùy Linh, Hoàng Thị Mỹ Hạnh, Nguyễn Lai Thành\*

Khoa Sinh, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Hà Nội,  
334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

---

## Tóm tắt

Trong nhiều thập kỷ, acetaminophen là chất thuộc nhóm thuốc hạ nhiệt - giảm đau được sử dụng rộng rãi ở nhiều đối tượng kể cả trẻ sơ sinh và phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu chuyên sâu đánh giá ảnh hưởng của acetaminophen lên sự phát triển của phôi thai. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phôi cá ngựa vằn để đánh giá ảnh hưởng của acetaminophen lên sự phát triển từ giai đoạn sớm tới khi ấu thể kết thúc giai đoạn tạo hình và hoàn thiện về hình thái. Giá trị TI thu được sau khi phơi nhiễm phôi cá ngựa vằn ở các nồng độ khác nhau đều lớn hơn một. Bên cạnh đó, các bất thường về hình thái như phù màng noãn hoàng, phù não, dị dạng đuôi, hoại tử, tụ máu và giảm sắc tố của ấu thể đã được quan sát. Kết quả thu được trong nghiên cứu này cho thấy acetaminophen có ảnh hưởng không nhỏ tới quá trình phát triển phôi cá ngựa vằn đặc biệt là khả năng gây dị dạng.

Nhận ngày 26 tháng 9 năm 2015, Chính sửa ngày 07 tháng 11 năm 2015, Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 3 năm 2016

Từ khóa: Acetaminophen; độc tính; cá ngựa vằn; *Danio rerio*; dị dạng.

---

## 1. Đặt vấn đề

Acetaminophen là thành phần chính của đa số loại thuốc giảm đau - hạ sốt thương mại đang được sử dụng. Theo số liệu năm 2008 của tổ chức FDA, Mỹ, khoảng 24,6 tỉ liều acetaminophen được sử dụng mỗi năm và có xu hướng tăng [5]. Loại thuốc này được sử dụng phổ biến, kể cả cho trẻ sơ sinh và phụ nữ mang thai. Trong những năm vừa qua, đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra mức độ nguy hiểm khi sử dụng quá liều acetaminophen cũng như dùng thuốc trong thời gian dài đặc biệt trong thời kỳ mang thai. Tháng 10 năm 2013, các nhà khoa học Canada, đã thống kê các trường hợp mang thai từ năm 1999 đến năm 2008, kết luận rằng: “Những đứa trẻ bị tiếp xúc lâu dài với acetaminophen tại giai đoạn thai nhi cho thấy

những phát triển bất lợi về hành vi khi trẻ được 3 tuổi” [1]. Trong nghiên cứu mới công bố vào tháng 2 năm 2014, các nhà khoa học Đan Mạch đã thống kê trên 64.000 bà mẹ và trẻ em chỉ ra rằng, những bà mẹ dùng acetaminophen trong quá trình mang thai có ảnh hưởng đến triệu chứng tăng động giảm chú ý (ADHD) của trẻ nhỏ sau này [6].

Tuy nhiên, ảnh hưởng của acetaminophen lên sự phát triển của phôi thai chưa có những kết quả nghiên cứu thực sự rõ ràng do hạn chế của phương pháp và đối tượng nghiên cứu trước đây. Mô hình thử độc tính trên động vật có vú bậc cao (như: chuột, thỏ, gà...) là giải pháp hiệu quả nhưng bị hạn chế bởi các vấn đề về đạo đức nghiên cứu, ngân sách và thời gian. Trong những thập niên gần đây, mô hình thử độc trên phôi cá ngựa vằn (*Danio rerio*) khắc phục những khó khăn trên (sinh sản nhanh, dễ nuôi trong phòng thí nghiệm, 85% hệ gen tương đồng với hệ gen người và quá trình phát triển

---

\* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-4-35588478  
Email: thanhl@vnu.edu.vn

phôi tương tự như ở động vật bậc cao) [3, 4]. Năm 2009, công trình nghiên cứu của David và cs đã chỉ ra ảnh hưởng của acetaminophen lên sự phát triển của cá ngựa vằn ở giai đoạn sớm (phôi vị), giai đoạn nở và giai đoạn ấu thể. Theo những công bố trong bài báo, tác giả tập trung đánh giá ảnh hưởng của acetaminophen ở nồng độ thấp (từ 0 – 100 mg/l) và trường diễn (kéo dài trong 7 ngày) thể hiện ở những kết quả quan sát được ở giai đoạn phát triển phôi vị, mất sắc tố và những dị dạng ở vây và đuôi trong giai đoạn ấu thể [2]. Trong quá trình phát triển của cá ngựa vằn, phôi cá được bao bọc bởi một lớp màng phôi (chorion). Do đó, tại giai đoạn này, phôi cá ngựa vằn chưa có sự tiếp xúc trực tiếp với acetaminophen qua đường tiêu hóa như ở giai đoạn ấu thể do đó sẽ là mô hình hữu ích mô phỏng sự tiếp xúc thụ động với acetaminophen của thai nhi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá chuyên sâu ảnh hưởng của acetaminophen ở nồng độ cao (từ 150 – 1200 mg/l) cũng như những ảnh hưởng của acetaminophen tới sự hình thành các cơ quan trong giai đoạn phát triển phôi cá ngựa vằn. Những kết quả trong nghiên cứu này sẽ cung cấp những minh chứng khoa học để cân nhắc sự cần thiết phải đánh giá lại mức độ ảnh hưởng của acetaminophen lên quá trình phát triển phôi ở các đối tượng nghiên cứu có cấu trúc cơ thể và quá trình phát triển gần với con người hơn như ở các động vật có vú nhằm kiểm tra lại tính an toàn của chất này lên sự phát triển phôi thai.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cá ngựa vằn (*Daino rerio*) trưởng thành được cung cấp bởi phòng thí nghiệm Công nghệ Tế bào Động vật, Bộ môn Sinh học Tế bào, khoa Sinh học, trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Cá được nuôi trong điều kiện  $27 \pm 1^\circ\text{C}$ , 14 giờ sáng/10 giờ tối, pH 7,0–7,2. Đầu chu kỳ sáng, cặp cá ngựa vằn được giao phối trong 30 phút. Phôi được thu và rửa trong dung dịch E3 (nước RO có bổ sung NaCl,  $\text{MgSO}_4$ , KCl,  $\text{CaCl}_2$ ) được chọn dưới kính hiển vi để loại bỏ phôi chết, không

thụ tinh và bất thường ở giai đoạn từ 4-256 tế bào tương ứng 1-3 giờ sau thụ tinh.

Acetaminophen (>99%, Sigma) được pha trong dung dịch E3 với dải nồng độ tương ứng: 150, 200, 250, 300, 400, 550, 700, 900, 1200 (mg/l). Phôi cá ngựa vằn được phơi nhiễm mỗi nồng độ acetaminophen trên đĩa 24 giếng, đối chứng âm được thay thế bằng dung dịch E3. Các mẫu thí nghiệm sẽ được quan sát dưới kính hiển vi và chụp ảnh các dị dạng bất thường thu nhận được tại các thời điểm 24, 48, 72 và 96 giờ. Thí nghiệm được lặp lại ít nhất ba lần.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, các tiêu chí đánh giá thử độc tính dựa theo tiêu chuẩn OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) [8]. Phôi đạt yêu cầu được phơi nhiễm với dải nồng độ acetaminophen khác nhau, quan sát và ghi lại các kết quả về tỉ lệ sống chết cũng như các dị dạng hình thái quan sát được. Tỉ lệ dị dạng được tính theo tỉ lệ phôi bất thường/ấu thể sống sót. Các chỉ tiêu để xác định phôi dị dạng bao gồm: phù màng noãn hoàng, phù não, phù mắt, phù màng bao tim, mất sắc tố, dị dạng hình thái đuôi. Các dị dạng hình thái xuất hiện ở các giai đoạn phát triển khác nhau của phôi cá ngựa vằn. Hình thái được so sánh với các mô tả trước đây của Kimmel và cs [7]. Các chỉ tiêu để xác định phôi chết gồm phôi đông tụ, không tách đuôi, không hình thành thể tiết (24giờ), thiếu nhịp tim (từ 48 giờ đến 96 giờ). Từ các kết quả thử nghiệm, chúng tôi tiến hành tính nồng độ gây chết 50% ( $\text{LC}_{50}$ ), nồng độ gây dị dạng 50% ( $\text{EC}_{50}$ ), chỉ số TI.

Chỉ số gây dị dạng TI ( $\text{LC}_{50}/\text{EC}_{50}$ ) được sử dụng nhằm đánh giá mức độ nhiễm độc của hóa chất [12].

- $\text{TI} > 1$ , hợp chất được coi là gây quái thai. Tại đó nồng độ mà 50% cá ngựa vằn có bất thường về phát triển thấp hơn nồng độ 50% hợp chất gây chết.

- $\text{TI} < 1$  hóa chất có ảnh hưởng chính là gây chết.

- $\text{TI} = 1$ , đánh giá độc tính phải được thực hiện ở nồng độ  $\text{LC}_{50}$  chính xác để xác định dị

tật của cá ngựa vằn ở nồng độ đó.  $TI = 1$  là khó xảy ra.

Các phân tích thống kê gồm hồi quy, biểu đồ, độ tin cậy được thực hiện với phần mềm Graphpad Prism v.5.04.

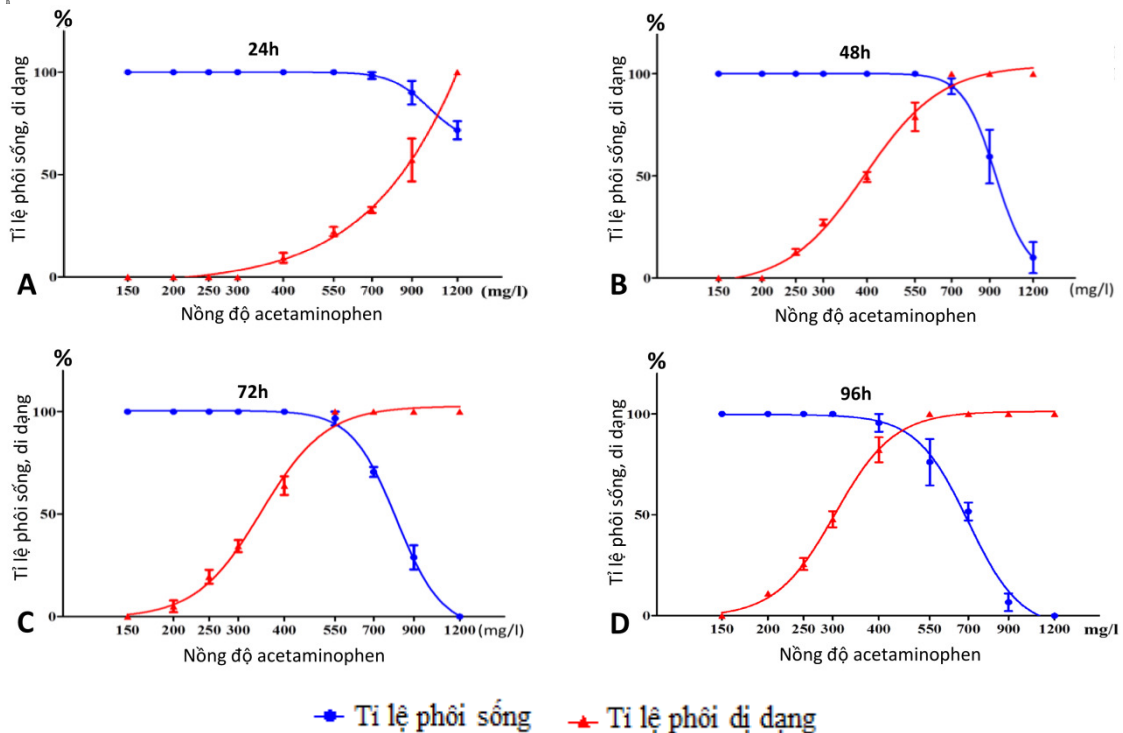
### 3. Kết quả nghiên cứu

#### 3.1. Ảnh hưởng của acetaminophen lên sức sống phôi cá ngựa vằn

Để xác định độ độc của acetaminophen, các đường cong đáp ứng liều tại 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ được xây dựng dựa trên tỉ lệ phôi sống và tỉ lệ phôi dị dạng. Kết quả được thể hiện ở hình 1.

Sau 24 giờ phơi nhiễm, acetaminophen ảnh hưởng tới khả năng sống sót cũng như hình thái của phôi và tăng dần theo nồng độ. Tại nồng độ 700 mg/l đã xuất hiện phôi chết, trong khi đó,

ảnh hưởng gây dị dạng được quan sát ở nồng độ thấp hơn là 400 mg/l (Hình 1A). Sau 48 giờ phơi nhiễm, ảnh hưởng của acetaminophen tăng đáng kể so với thời điểm 24 giờ, thể hiện ở số lượng phôi chết tăng lên (nồng độ 1200 mg/l số lượng phôi chết đạt 74,3%) và nồng độ 250 mg/l đã xuất hiện dị dạng hình thái (Hình 1B). Tại thời điểm đánh giá sau 72 giờ phơi nhiễm, phôi chết chỉ bắt đầu được phát hiện thấy ở nồng độ acetaminophen 550 mg/l nhưng tất cả các phôi còn sống đều xuất hiện dị dạng. Kết thúc thí nghiệm tại thời điểm phơi nhiễm 96 giờ, nồng độ 400 mg/l acetaminophen đã bắt đầu làm một số phôi chết và tỷ lệ phôi chết tăng theo chiều tăng nồng độ (hình 1D). Trong các nồng độ phơi nhiễm, ngoài nồng độ 150 mg/l không xuất hiện dị dạng, tất cả các nồng độ còn lại đều có các phôi dị dạng và mức độ cũng như tỷ lệ phôi dị dạng tỷ lệ thuận với nồng độ.



Hình 1: Đường cong đáp ứng liều với acetaminophen sau khi phơi nhiễm tại (A) 24 giờ, (B) 48 giờ, (C) 72 giờ, (D) 96 giờ.

Từ những kết quả thu được từ tỷ lệ chết, tỷ lệ dị dạng ở các nồng độ và thời gian phơi nhiễm khác nhau, chúng tôi xác định được giá trị  $LC_{50}$ ,  $EC_{50}$  thể hiện trong bảng 1. Kết quả cho thấy giá trị TI ( $LC_{50}/EC_{50}$ ) ở các khoảng thời gian phơi nhiễm khác nhau đều lớn hơn 1. Như vậy, acetaminophen có thể được xem là một chất có khả năng gây dị dạng trên phôi cá ngựa vằn.

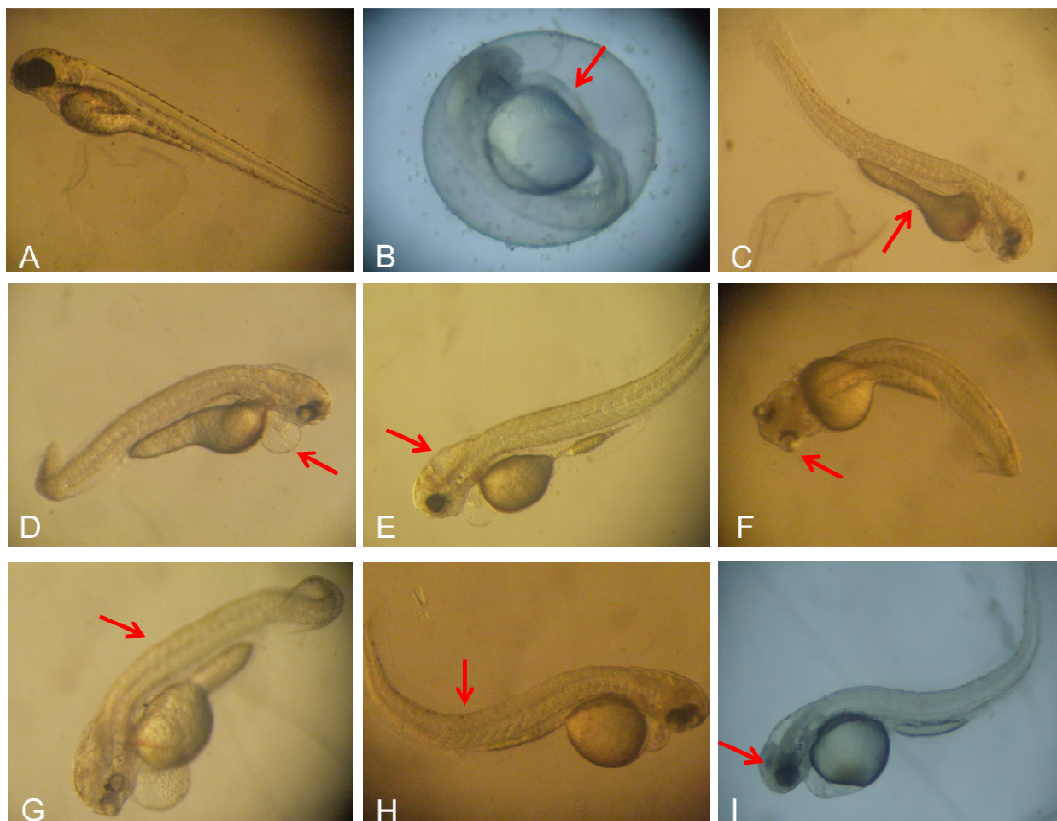
Bảng 1: Các chỉ số  $LC_{50}$ ,  $EC_{50}$  và TI của acetaminophen đối với phôi cá ngựa vằn trong các khoảng thời gian phơi nhiễm khác nhau.

	24 giờ	48 giờ	72 giờ	96 giờ
$LC_{50}$ (mg/l)	-	935	800	700
$EC_{50}$ (mg/l)	830	394	340	300
TI	-	2,56	2,34	2,33

### 3.2. Ảnh hưởng của acetaminophen tới sự phát triển hình thái của phôi cá ngựa vằn

Bên cạnh tác động tới khả năng sống sót của phôi, acetaminophen còn ảnh hưởng tới sự phát triển hình thái của ấu thể. Chúng tôi quan sát được nhiều dị dạng hình thái trong quá trình phát triển của phôi ở các thời gian phơi nhiễm khác nhau. Kết quả được thể hiện ở hình 2.

Phân tích các dị dạng hình thái phôi, chúng tôi quan sát thấy một số dị dạng xuất hiện trong suốt quá trình phát triển và hoàn thiện của cơ quan như: phù màng noãn hoàn, phù màng bao tim, mất sắc tố. Trong khi đó, một số dị dạng lại xuất hiện sau khi các cơ quan đã hoàn thiện như: phù não, phù mắt, hoại tử mắt.



Hình 2: Các dị dạng khi phơi nhiễm acetaminophen.

A: Đối chứng; B: Phù màng noãn hoàng (24 giờ); C: Hoại tử (48 giờ); D: Phù màng bao tim (72 giờ); E: Phù não (96 giờ); F: Phù mắt (96 giờ); G: Mất sắc tố (96 giờ); H: Dị dạng hình thái đuôi (96 giờ); I: Hoại tử não (96 giờ).

Mũi tên: Điểm bất thường.

#### 4. Thảo luận

Tác động của acetaminophen phụ thuộc vào liều và thời gian phơi nhiễm thể hiện ở tỉ lệ phôi chết cũng như mức độ nghiêm trọng và phức tạp của những bất thường hình thái. Chúng tôi cũng quan sát được mức độ nghiêm trọng của dị dạng cũng gia tăng như phù nề lớn hơn, tăng dị dạng hình thái đuôi và hoại tử... Từ bảng 1 cho thấy, chỉ số TI >1 tại tất cả các giai đoạn đánh giá và kết quả này cũng tương đồng với kết quả của Ingrid và cs [11]. Từ đó chúng tôi đưa ra kết luận acetaminophen là chất có ảnh hưởng đến quá trình phát triển hình thái phôi cá ngựa vằn. Chỉ số TI tại thời điểm 48 giờ (TI = 2,56) có giá trị lớn nhất trong các thời điểm đánh giá. Kết hợp với sự giảm mạnh của giá trị EC<sub>50</sub> trong giai đoạn phơi nhiễm 24 - 48 giờ, ta nhận thấy acetaminophen tác động lớn nhất vào hình thái ở giai đoạn hình thành và phát triển cơ quan mà không phải ở giai đoạn sau hoàn thiện. Bên cạnh đó, một số công bố kết quả nghiên cứu cũng chứng minh tính độc của acetaminophen lên sự phát triển cơ quan như thận, khuyết tật ống tiền thận và gây độc gan [3, 10].

Dựa trên kết quả phơi nhiễm với acetaminophen, chúng tôi đã xác định rằng việc tiếp xúc với acetaminophen trong 24 giờ đầu tiên của phôi, đủ để gây ảnh hưởng lên sự phát triển hình thái thể hiện ở phù màng noãn hoàng (hình 2B). Trong các dị dạng thu được dị dạng phù màng bao tim là dị dạng phổ biến nhất, xuất hiện ở nhiều nồng độ cũng như trong suốt thời gian phơi nhiễm. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận những ảnh hưởng của acetaminophen lên hệ tim mạch và hệ thần kinh như phù màng bao tim, tụ máu, phù não, hoại tử não (Hình 2D, 2E, 2I).

Một số nghiên cứu đã công bố tác động của acetaminophen lên sự phát triển của phôi cá ngựa vằn thông qua chỉ số đánh giá TI, nhưng chưa có những đánh giá về dị dạng hình thái trong quá trình phát triển của phôi [11]. Tuy

nhiên nghiên cứu của chúng tôi đã đưa ra các chỉ tiêu dị dạng chi tiết như: phù màng bao tim, tụ máu, mất sắc tố... Như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được chính xác các dị dạng cũng như mức độ ảnh hưởng của acetaminophen lên giai đoạn phát triển sớm của phôi cá ngựa vằn.

Những kết quả thí nghiệm này cho thấy, nếu bị phơi nhiễm ở nồng độ cao hoặc kéo dài trong quá trình phát triển thì phôi cá ngựa vằn sẽ có những dị dạng ở nhiều bộ phận và ở các mức độ khác nhau. Mặc dù nồng độ acetaminophen thí nghiệm cũng như thời gian phơi nhiễm có thể cao hơn nhiều so với thực tế sử dụng thuốc ở trên người, và đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm động vật bậc thấp hơn so với con người, nhưng kết quả này cũng phần nào chỉ ra được những bất thường có thể xuất hiện trong giai đoạn phôi của các động vật khác vì các động vật bậc cao hơn cá cũng có những giai đoạn phát triển sớm tương đồng với phôi cá, như quá trình phát triển phôi người cũng trải qua giai đoạn có khe mang, hình thành đuôi, có túi noãn hoàng... Những tác động mạnh lên cấu trúc thần kinh như não hoặc các tế bào có nguồn gốc thần kinh như tế bào sắc tố cho thấy đây là những cơ quan, tế bào có tính nhạy cảm cao với acetaminophen. Có thể các thử nghiệm đánh giá chức năng sẽ giúp xác định được mức độ tác động lên chức năng của cơ quan, đặc biệt là cơ quan thần kinh.

#### 5. Kết luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành các thí nghiệm nghiên cứu nhằm xác định mối liên hệ đáp ứng liều giữa tỉ lệ sống chết và tỉ lệ dị dạng cũng như xác định chỉ số TI. Từ kết quả thu được, chúng tôi bước đầu kết luận acetaminophen có ảnh hưởng tới quá trình phát triển phôi cá ngựa vằn đặc biệt là khả năng gây dị dạng.

## Lời cảm ơn

Kinh phí thực hiện nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài TN.15.13.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Brandlistuen R.E., Ystrom E., Nulman I., Koren G., and Nordeng H., "Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study", *International Journal of Epidemiology*, (2013) 1.
- [2] David A., Pancharatna K., "Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*", *Journal Apply Toxicology*, 29 (2009) 597.
- [3] Driessen M., Kienhuis A.S., Pennings J.L., Pronk T.E., van de Brandhof E.J., Roodbergen M., Spaink H.B., van de Water B., van de Ven LT., "Exploring the zebrafish embryo as an alternative model for the evaluation of liver toxicity by histopathology and expression profiling", *Archives of toxicology*, 87 (2013) 807.
- [4] Howe K., Clark M.D., Toroja C.F., Torrance J., Berthelot C., Muffato M., Collins J.E., Humphray S., McLaren K., Matthews, L., McLaren S., Sealy I., Caccamo M., Churcher C., Scott C., Baret J.C., Koch R., Rauch G.J., White S., Chow W., Kilian B., Quintais L.T., Guerra-Assunção J.A., Zhou Y., Gu Y., Yen J., Vogel J.H., Eyre T., Redmond S., Banerjee R., Chi J., Fu B., Langley E., Maguire S.F., Laird G.K., Lloyd D., Kenyon E., Donaldson S., Sehra H., Almeida-King J., Loveland J., Trevanion S., Jones M., Quail M., Willey D., Hunt A., Burton J., Sims S., McLay K., Plumb B., Davis J., Clee C., Oliver K., Clark R., Riddle C., Elliott D., Theadgold G., Harden G., Ware D., Begum S., Mortimore B., Kerry G., Heath P., Phillimore B., Tracey A., Corby N., Dunn M., Johnson C., Wood J., Clark S., Pelan S., Griffiths S., Smith M., Glithero R., Howden P., Barker N., Lloyd C., Stevens C., Harley J., Holt K., Panagiotidis G., Lovell J., Beasley H., Henderson C., Gordon D., Auger K., Wright D., Collins J., Raisin C., Dyer L., Leung K., Roberson L., Ambridge K., Leongamornlert D., McGuire S., Gilderthorp R., Griffiths C., Manthravadi D., Nichol S., Barker G., Whitehead S., Kay M., Brown J., Murnane C., Gray E., Humphries M., Sycamore N., Barker D., Saunders D., Wallis J., Babbage A., Hammond S., Mashreghi-Mohammadi M., Barr L., Martin S., Wray P., Ellington A., Matthews N., Ellwood M., Woodmansey R., Clark G., Cooper J.D., Tromans A., Grafham D., Skuce C., Pandian R., Andrew R., Harrison E., Kimberley A., Garnett J., Fosker N., Hall R., Garner P., Kelly D., Bird C., Palmer S., Gehring I., Berger A., Dooley C.M., Eran-Urun Z., Eser C., Geiger H., Geisler M., Karotki L., Kirn A., Konantz J., Konantz M., Oberlander M., Rudolph-Geiger S., Teucke M., Lanz C., Raddatz G., Osoegawa K., Zhu B., Rapp A., Widaa S., Langford C., Yang F., Schuster S.C., Carter N.P., Harrow J., Ning Z., Herrero J., Searle S.M.J., Enright A., Geisler R., Plasterk R.H.A., Lee C., Westerfield M., Jong P.J., Zon L.I., Postlethwait J.H., Nusslein-Volhard C., Hubbard T.J.P., Crollius H.R., Rogers J. and Stemple D.L., "The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome", *Nature*, 496 (2013) 498.
- [5] [Http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/Informationbydrugclass/Ucm165107](http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/Informationbydrugclass/Ucm165107).
- [6] Blaser, J.A. and Allan G.M., "Acetaminophen in pregnancy and future risk of ADHD in offspring", *Le Médecin de famille canadien*, 60 (2014) 642.
- [7] Kimmel, C.B., Ballard W.W., Kimmel S.R., Ullmann B., and Schilling T.F., "Stages of embryonic development of the zebrafish", *Developmental dynamics*, 203 (1995) 253.
- [8] OECD (2013) Test No. 236: Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing
- [9] Parng, C., Seng W.L., Semino C., and Mcgrath P. (2002), "Zebrafish: a preclinical model for drug screening", *Assay and drug development technologies*, 1 (2002) 41.
- [10] Peng, H.-C., Wang Y.-H., Wen C.-C., Wang W.-H., Cheng C.-C., and Chen Y.-H.,

- “Nephrotoxicity assessments of acetaminophen during zebrafish embryogenesis”, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 151 (2010) 480.
- [11] Selderslaghs, I.W., Blust R., and Witters H.E., “Feasibility study of the zebrafish assay as an alternative method to screen for developmental toxicity and embryotoxicity using a training set of 27 compounds”, *Reproductive Toxicology*, 33 (2012) 142.
- [12] Selderslaghs I.W., VanRompaya A., Coenb W.D., and Wittersa H.E., “Development of a screening assay to identify teratogenic and embryo toxic chemicals using the zebrafish embryo”, *Reproductive Toxicology*, 28 (2009) 308.

## Effects of Acetaminophen on Embryonic Development in a Model of Zebrafish (*Danio Rerio*)

Duong Thuy Linh, Hoang Thi My Hanh, Nguyen Lai Thanh

*Biology Faculty, VNU University of Science, Vietnam National University,  
334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam*

**Abstract:** For many decades, acetaminophen has been widely used as an anti-pyretic, analgesic for almost all groups of patients, including infants and pregnant women. However, there has been hardly any in-depth study assessing the effects of acetaminophen on embryonic development. In this study, we employed a model of Zebrafish at early and laval stages to study the effects of acetaminophen on the embryo development. The zebrafish embryos were exposed to acetaminophen 2 hours after fertilization until 96 hours of larval stage. The TI (index of malformation) of acetaminophen was drastically higher than the control in all treatments. Moreover, various kinds of malformation, including yolk sac edema, heart edema, head edema, curved tail, necrosis as well as hypopigmentation, were observed. Based on these evidences, we concluded that acetaminophen might induce drastical impact on the development of zebrafish embryos, probably the major cause for malformation.

*Keywords:* Acetaminophen, toxicity, zebrafish, *Danio rerio*, malformation.