

يعتبر الفشل الكبدى الحاد او القصور الكبدى الحاد متلازمة سريرية مرعبة وهى ناتجة عن موت منتشر ومفاجئ لخلايا الكبد ، ومن اسبابها التهاب الكبد الفيروسي و بعض الادوية والسموم .في حين أن المعالجة بعقار ال دى-جالاكتوزامين مع الليوبولسكاريد يؤدي إلى نموذج تجريبي لهذا المرض. الاكسدة وما ينتج عنها من إجراءات داخل الخلايا لموت الخلايا المبرمج قد يكون السبب الرئيسي لهذا التلف المفاجئ فى الكبد. وعلى الرغم من انتشار العديد من الادوية فى مجال مكافحة الفشل الكبدى الحاد الى ان الاتجاه السائد هو استخدام المواد الطبيعية التى قد تكون اقل ضررا من حيث الاثار السلبية على المرضى ، فى هذه الدراسة تم تعيين ال FoxO3a وهو عامل النسخ المسئول عن المشاركة في موت الخلايا المبرمج ومقاومة الاكسدة المتورطين في التسبب في الأمراض المرتبطة بالاكسدة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، واضطرابات الكبد، وإصابة الكبد الناجم عن الكحول أيضا و قد ثبت أن ال فوركهيد بوكس او ٣ قد تغير في عدوى التهاب الكبد الوبائي C و الكبد الدهني وفى بعض سرطانات الخلايا الكبدية. وكان الهدف من هذه الدراسة متابعة بعض التغيرات البيوكيميائية والهيستوباثولوجية فى اكباد الجرذان مع القاء الضوء على عامل النسخ ال فوركهيد بوكس او ٣ كأحد المجثات الواعدة لتشخيص المرض قبل وبعد المعالجة بكل من السيليبينين و فيتامين هـ "E" و مقارنة النتائج بمثيلاتها فى اكباد الجرذان السليمة والمعالجة بعقار ال الليوبولسكاريد مع ال دى-جالاكتوزامين.

دلت النتائج على ان القيمة العلاجية لمستخلص السليبينين اكثر فاعلية من القوة الوقائية له.

فى حين ان فيتامين هـ اقل تأثيرا وقائيا وعلاجيا وقد تمت مناقشة كل النتائج تفصيلا واحصائيا وقد تم تمثيل مقارنات النتائج فى جداول بالرجوع الى القيم الطبيعية للنتائج فى حين صورت بالرسم البيانى عند مقارنتها بالقيم الطبيعية للمجموعة المستحدث بها الفشل الكبدى الحاد.

القصور الكبدى الحاد هو عجز الكبد عن أداء وظائفه الحيوية، فى جسم الإنسان (مثل إنتاج البروتين، وتنقية الدم من السموم)، نتيجة إصابته بأمراض خطيرة كاليرقان والفيروس الكبدى، فئة C وتشمع الكبد أو كنتيجة للاستخدام المفرط، لبعض الأنواع من الأدوية كالباراسيتامول وتعاطي المخدرات والإكثار من شرب الكحول. كما ان الفشل الكبدى يستدعي إجراء عملية زرع كبد للمريض فى أسرع وقت ممكن. وقد ثبت فى العديد من الدراسات العلمية السابقة وجود بعض الآثار الجانبية لبعض الادوية الكيميائية ، لذلك اتجهت الدراسات الحديثه لاستخدام العلاجات ذات المصدر الطبيعى وبعمل تغطية كاملة على الدراسات السابقة تم تحديد بعض العلاجات المستخدمة فى الامراض الكبدية ( السليبينين وفيتامين هـ ) حيث ان هذه الدراسات لم تكن كافية لالقاء الضوء على بعض المعايير لتحديد فاعليتها. لذلك هدفت هذه الدراسه لالقاء الضوء على القوة العلاجية والوقائية فى تحسين الخلل الناتج بوظائف الكبد الناتج عن السمية بعقار ال دى- جلاكتوز امين واليبوبولسكاريد.

تم تحديد معدل هذا التحسن خلال قياس بعض المؤشرات البيوكيميائية والمناعية مع التركيز على pFoxO3a وTrxII بغرض القاء الضوء على فاعليته التشخيصية فى اكتشاف هذا الخلل بالاضافة الى القطاعات الهيستوباثولوجية والتي تعكس الحالة الصحية للكبد قبل وبعد العلاج مما سيكون له اثر واضح فى تقييم ايجابية العلاج من عدمه.

#### تضمنت خطة العمل بالجزء العملى بالرسالة على الخطوات التالية:

**أولاً :** احداث الخلل بوظائف كبد الجرذان باستخدام عقارى ال دى جلاكتوزامين واليبوبولسكاريد حيث تم حقن جرعة واحدة لكل منهما فى الغشاء البريتونى بالجرعات الاتية ( ٥٠٠ ميليجرام/ كيلوجرام من وزن الجرذ) و ( ٥٠ ميكروجرام / كيلوجرام من وزن الجرذ) على التوالى .

**ثانياً :** تحديد المعايير البيوكيميائية التالية التى استخدمت للتقييم المقارن بين قوة الفاعلية العلاجية والوقائية لهذين العلاجين فى تحسين هذا الخلل.

١- المعايير البيوكيميائية: وتضمنت انزيمات الكبد (ALT and AST) ،الانزيمات المضادة للاكسدة SOD,CAT (and MnSOD) ومضادات الاكسدة اللانزيمية (GSH, mGSH and TrxII)، دلالة اكسدة الدهون من خلال قياس معدل (MDA).

٢- المعايير المناعية : تضمنت تحديد معدل الموت المبرمج للخلايا من خلال قياس انزيمى (caspase-3 and caspase-8).

٣- استخدام (pFoxO3a, pAkt, Erk) وهذا بغرض اختبار فاعليتهم التشخيصية للكشف عن القصور الكبدى الحاد.

**ثالثا:** عمل قطاعات هيستوباثولوجية فى اكباد الجرذان فى كل المجاميع المستخدمة فى الدراسة لتأكيد نتائج الدلالات الحيوية والمناعية.

استخدم فى هذه الدراسة (٦٠) جرذ قسمت الى المجموعات التالية (١٠ جرذ فى كل مجموعة).

### اولا: مجموعتى ضوابط المقارنة :-

١- السالبة: هى الجرذان السليمة الغير معالجة والتي استخدمت كضابط مقارنة للمجموعات المعالجة بالسليبينين

والفيتامين هـ او ال دى- جالاكتورامين مع الليوبولسكاريد.

٢- الموجبة: هى الجرذان المستحدث بها القصور الكبدى الحاد والتي اعطيت جرعه واحده من ال دى-جالاكتورامين

مع الليوبولسكاريد بنفس الجرعات المذكوره سابقا.

### ثانيا: مجموعتى تقدير القوة الوقائية:-

١- مجموعة اعطيت عن طريق الحقن فى الغشاء البريتونى عقار السليبينين بجرعة (١٠٠ملج/كجم من وزن الجرذ

يومية) لمدة اسبوعين ثم حقنت بال دى- جالاكتورامين مع الليوبولسكاريد بنفس الجرعات المذكوره سابقا.

٢- مجموعة اعطيت عن طريق الفم فيتامين هـ بجرعة (٤٠٠ملج/كجم من وزن الجرذ يوميا) لمدة اسبوعين ثم حقنت

بال دى- جالاكتورامين مع الليوبولسكاريد بنفس الجرعات المذكوره سابقا.

### ثالثا : مجموعتى تقدير القوة العلاجية:-

١- مجموعة حقنت بجرعة واحده من ال دى- جالاكتورامين مع الليوبولسكاريد بنفس الجرعات المذكوره سابقا ثم

حقنت لمدة اسبوعين بالسليبينين بنفس الجرعة السابقة.

٢- مجموعه حقنت بجرعة واحده من ال دى- جالاكتورامين مع الليوبولسكاريد بنفس الجرعات المذكوره سابقا ثم

اعطيت فيتامين هـ عن طريق الفم لمدة اسبوعين بنفس الجرعة السابقة.

بعد انتهاء مدة الحقن لكل المجموعات تم تجميع عينات الدم عن طريق الجيب الوبى للعين بعد تخدير الجرذان تم ذبحها

والحصول على عينات انسجة الكبد .

وقد دلت النتائج على ما يلي:-

**اولا:- تأثير الحقن بمادتي ال دي جالاكتورامين مع اليبوبولسكاريد:-**

اظهرت الدراسة ثبوت ظاهرة القصور الكبدى الحاد وحالة السمية المثبته حيث حدث تأثيرا معنويا بمعدل ارتفاع فى , MDA caspase-3 and ) الموت المبرمج للخلايا ( caspase-8 ، فى حين اظهرتنتبيطا فى النظام الانزيمى ولا انزيمى المضاد للاكسدة (SOD,CAT, (GSH, mGSH, MnSOD) ومعامل النسخ pFoxO3a بنسب انخفاض معنوية واحصائية عند المقارنة بالقيم المطلقة للمجموعة الضابطة السالبة.

**ثانيا: فئران المجموعة العلاجية:-**

عند مطابقه معدلات التغيير فقد لوحظ ان العلاج احدث اثرا فعالا مباشرا حيث سجلت النتائج معدل تحسن بنسب معنوية مختلفة احصائيا لكل من العلاجين على كافة محاور ومسارات الدراسة مقارنة بمعدلاتهم الطبيعية.

**١ - بالنسبة للعلاج بعقار السيليبينين:**

سجل السيليبينين معدل تحسن فى انزيمات الكبد (ALT and AST) ومعدل اكسدة الدهون MDA بالاضافة الى ارتفاعا معنويا فى مضادات الاكسدة (SOD, CAT, MnSOD, mGSH, TrxII) مما اعادها تقريبا الى المعدل الطبيعى. وايضا احدث العلاج تحسنا واضحا فى انزيمات الموت المبرمج للخلايا وتحليل فاعلية عامل النسخ pAkt و pFoxo3a وErk فقد اوضحت النتائج ان العلاج بالسيليبينين يودى الى زيادة معنوية فى قياس ال pFoxO3a وانخفاضا معنويا فى قياس ال pAkt , Erk.

**٢ - بالنسبة للعلاج بفيتامين هـ:**

اثبتت الدراسة ان العلاج بفيتامين هـ كان اقل حساسية فى اغلب المحاور المقاسة عن تلك النتائج التى ظهرت مع السيليبينين ، ولكن مما هو جدير بالذكر تقارب بعض النتائج فى بعض مضادات الاكسدة وانزيمات الموت المبرمج للخلايا وفى بعض الاحيان كان تأثير فيتامين هـ اكبر من تأثير السيليبينين كما فى TrxII and TLR4.

**ثالثا : فئران المجموعة الوقائية:-**

**١ - التأثير الوقائى للسيليبينين:**

اظهرت الدراسة تأثيرا وقائيا متوسطا للسيليبينين بمعدل تحسن فى انزيمات الكبد(ALT and AST) ومعدل اكسدة الدهون MDAبالاضافة الى ارتفاعا معنويا فى مضادات الاكسدة (SOD, CAT, MnSOD, mGSH, TrxII) مما أعادها تقريبا الى المعدل الطبيعى.ولكنه اقل احصائيا من معدلات التحسن فى المجموعة العلاجية.

ايضا اظهرت الدراسة تحسنا وقائيا واضحا فى انزيمات الموت المبرمج للخلايا وتحليل فاعلية عامل النسخ pFoxo3a و pAkt و Erk فقد اوضحت ان العلاج بالسليبيبينين يؤدي الى زيادة معنوية فى قياس ال FoxO3a وانخفاضا معنويا فى قياس ال pAkt , Erk.

### ٢- التاثير الوقائى لفيتامين هـ:

على صعيد جميع المحاور اوضحت الدراسة ان لفيتامين هـ تحسنا ايجابيا اقل نسبيا من ذلك التحسن الواضح مع السليبيبينين. وقد اكدت النتائج الهيستوباثولوجية ما قد تم ذكره سابقا فى النتائج البيوكيميائية حيث ان حقن الجرذان بمادتي ال دى- جالاكتورامين مع اليبوبولسكاريد ادى الى خلل فى انسجة كبد الفئران وحدث فشل كبدي حاد وقد تبين ذلك من خلال فقدان شكلها المتراص الطبيعى. وعند استخدام السليبيبينين او فيتامين هـ اظهرت النتائج تحسن ملحوظ فى المجموعات العلاجية عن المجموعات الوقائية وان السليبين له التاثير الاكبر وذلك من خلال عودة الخلايا لشكلها المتراص الطبيعى مع الاحتفاظ بالانوية والمحتوى السيتوبلازمى وتقليل محيط الانسجة التالفه.

### وقد خلصت الدراسة الى الاستنتاج النهائى التالى:-

اوضحت النتائج المدعمة بالتحاليل القياسية والاحصائية ان عقارى السليبيبينين وفيتامين هـ قد ثبتا تاثير مادتي ال دى- جالاكتورامين مع اليبوبولسكاريد فى احداث القصور الكبدي الحاد، ولكن بمعدلات تحسن متباينة، حيث ابرز عقار السليبيبينين تحسنا واضحا كعلاج من مصدر طبيعى واطهر اعادة بنائه للنظام المضاد للاكسدة داخل وخارج الميتوكوندريا ومن خلال العودة بمعايير الدراسة الى المستويات الطبيعية مما يدل على ان قوته العلاجية اكثر ايجابية من تلك المسجلة وقائيا وفى حين كان فيتامين هـ أقل تاثيرا علاجيا وقائيا بالرغم من احداثه بعض التعديلات الايجابية لقيم و أنشطة معايير الدراسة مقارنة بمثيلاتها المسجلة فى كل ضوابط المقارنة الأخرى بعقار السليبيبينين.