

Evaluation of the antischistosomal properties of artemether in experimental murine infections compared to praziquantel

Waleed El Awamy Mohammad

يعد مرض البلهارسيا من الأمراض المزمنة والمنهكة للصحة والذي تسببه الديدان الورقية الطفيلية التي تسمى (الشيستوسوما). لا تزال البلهارسيا تهدد الملايين من البشر، وخاصة قاطني المناطق الريفية في الدول النامية. اكتشف مجموعة من العلماء الصينيون منذ عهدين مضيا خواص المضادة للبلهارسيا لعقار الأرتيميثر والذي يعد مشتق من عقار الأرتيميسينين المضاد للملاريا. وقد اكتشفت الدراسات المعملية أن الأرتيميثر يمتلك الفاعلية القصوى ضد الأطوار الصغيرة من البلهارسيا. لقد تمت هذه الدراسة علي الفاعلية المحتملة لعقار الأرتيميثر سواء كان منفردا أو متحدا مع عقار البرازيكوانتيل والتي تم تجربتها علي الفئران البيضاء وفئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا المعوية والبلهارسيا البولية علي التوالي. وكان العدد الكلي للفئران البيضاء التي تمت الدراسة عليها اثنان وأربعون وكان عدد فئران الهامستر أيضا اثنان وأربعون وتم تقسيم كل منهم إلي سبع مجموعات كما يلي: المجموعة (أ): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية ولم تتلقي أي علاجات. المجموعة (أ1): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر عند الأسبوع الثالث من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (أ2): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار البرازيكوانتيل عند الأسبوع الثالث من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (أ3): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا عند الأسبوع الثالث من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (أ4): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر عند الأسبوع السابع من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (أ5): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار البرازيكوانتيل عند الأسبوع السابع من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (أ6): وهي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا عند الأسبوع السابع من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). وأيضا تم تقسيم فئران الهامستر إلي سبع مجموعات كما يلي: المجموعة (ب): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية ولم تتلقي أي علاجات. المجموعة (ب1): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر عند الشهر الأول من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (ب2): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار البرازيكوانتيل عند الشهر الأول من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (ب3): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا عند الشهر الأول من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (ب4): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر بعد ثلاثة أشهر ونصف من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (ب5): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار البرازيكوانتيل بعد ثلاثة أشهر ونصف من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). المجموعة (ب6): وهي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وتم علاجها بعقار الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا بعد ثلاثة أشهر ونصف من العدوي (مرحلة الطور الغير بالغ). لقد تم إعطاء عقار البرازيكوانتيل للفئران البيضاء وفئران الهامستر عن طريق الجهاز الهضمي بجرعة واحدة هي 300 مجم/كجم بينما عقار الأرتيميثر تم إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي بجرعة 50 مجم/كجم. لقد تم تقييم الأثر العلاجي لكل عقار علي الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية وعلي فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية وذلك باستخدام المعايير الآتية: 1- التقييم الطفيلي: أ) تعداد الديدان: وذلك لإيجاد

عدد الديدان الناتجة عن عملية الإرواء للدورة الكبدية للفئران (ب) عملية عد البويضات (الأوؤجرام): وذلك لتقييم التغيرات في المراحل المختلفة للبويضات الموجودة في جدار الأمعاء (ج) الحمل البويضي للأنسجة: وهو عدد البويضات لكل جرام من الأنسجة (الكبد والأمعاء). 2- الفحص الهستوباثولوجي: وذلك لعينات الكبد والأمعاء والمثانة البولية والتي تمت صباغتها بالهيماتوكيلين والأيوسين وأيضا صبغة الماسون حتي يتشني تقييم تأثير العقار المستخدم علي الأورام الحبيبية الناتجة عن الإصابة بالبلهارسيا في الأنسجة السالف ذكرها وقد تم ذلك من خلال معايير مساحة سطح وعدد الأورام الحبيبية. أسفرت نتائج البحث عن النتائج الآتية: في الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية: عند إعطاء عقار الأرتيميثر منفردا فقد كان له أثر مخفض علي العدد الكلي للديدان في هذه الفئران عند إعطاؤه في مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 72.6% بينما في مرحلة الطور البالغ انخفض العدد الكلي للديدان إلي نسبة 20.5%. وقد أدى عقار البرازيكوانتيل إلي خفض العدد الكلي للديدان إلي نسبة 81.5% عند إعطاؤه في مرحلة الطور البالغ. لقد تم تسجيل الأثر الأعلي في خفض العدد الكلي للديدان في الفئران عند استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا إلي نسبة 97.3% في مرحلة الطور الغير بالغ بينما انخفضت النسبة إلي 88.4%. وقد أوضحت عملية عد البويضات أن عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور الغير بالغ تسبب في خفض نسب البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة إلي 98.5% و 98.8% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 98.83 بويضة وقد أدى عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور البالغ إلي خفض نسب عدد البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة إلي 11.2% و 11.9% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 23.33 بويضة. علي الوجه الآخر فإن عقار البرازيكوانتيل أدى إلي خفض نسب البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة في مرحلة الطور البالغ إلي 80.1% و 70% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 78.5 بويضة وقد أدى هذا العقار في مرحلة الطور الغير بالغ إلي خفض نسب البويضات الناضجة والبويضات الناضجة إلي 3.7% و 4.3% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 16.83 بويضة. أدى إعطاء عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا معدلات خفض جيدة في أعداد البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة بينما زاد عدد البويضات الميتة في المرحلتين البالغة والغير بالغة. انخفض عدد البويضات بالكبد إلي نسبة 97.2% في مرحلة الطور الغير ناضج والتي عولجت بعقار الأرتيميثر وأيضا فإنه انخفض إلي نسبة 27.4% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فكان انخفاض نسبة البويضات الكبدية في مرحلة الطور البالغ إلي 54.7% وفي مرحلة الطور الغير بالغ انخفضت النسبة إلي 5.3% بينما باستخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا انخفضت النسب إلي 99.8% و 67.2% في مرحلتي ما قبل البلوغ والبلوغ علي التوالي. انخفضت نسبة عدد البويضات المعوية في مرحلة الطور الغير بالغ إلي 95.1% والتي عولجت بعقار الأرتيميثر وانخفضت النسبة أيضا إلي 14.2% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فقد انخفضت النسبة إلي 58.9% في مرحلة الطور البالغ وإلي 21.7% في مرحلة الطور الغير بالغ. وقد أوضح استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا معدلات عالية من خفض البويضات المعوية. من الناحية الهستوباثولوجية فقد انخفضت مساحة سطح الأورام الحبيبية بعد استخدام عقار الأرتيميثر إلي نسبة 92% في مرحلة الطور الغير بالغ وإلي 23.2% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فكان التأثير بشكل رئيسي علي مرحلة الطور البالغ وقد انخفضت مساحة سطح الأورام الحبيبية إلي 53% لكن كان الانخفاض في مرحلة الطور الغير بالغ إلي 19.9% بينما عند استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا فكان الخفض في مساحة سطح الأورام الحبيبية أكبر من استخدام كل عقار علي حدي. لقد انخفضت أعداد الأورام الحبيبية باستخدام عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 91.3% وفي مرحلة الطور البالغ إلي نسبة 25.3% بينما عقار البرازيكوانتيل فقد أدى إلي خفض عدد الأورام الحبيبية في مرحلة الطور البالغ إلي نسبة 51.9% وفي مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 17.1% بينما باستخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا فقد أدى إلي خفض أعداد الأورام الحبيبية بمعدلات أكبر من استخدام أي منهما منفردا. أوضحت المقاطع الهستوباثولوجية في الكبد تحسن واضح في التغيرات الباثولوجية عند استخدام عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور الغير بالغ بينما باستخدام البرازيكوانتيل فلم يظهر أي تحسن في أي من المرحلتين البلوغ وما قبل البلوغ (فظهر بها كثير من الأورام الحبيبية مختلفة الأحجام والأشكال مع وجود احتشاد من خلايا الالتهاب مع اختلال الشكل البنائي للكبد وتغيم الخلايا الكبدية ونخر لخلايا الكبد). وقد أدى استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل إلي تحسن واضح وكبير في التغيرات الباثولوجية في المقاطع الكبدية. وقد أوضحت مقاطع الأمعاء تقريبا نفس التغيرات الباثولوجية الكبدية للأدوية المستخدمة في

التجربة. في فئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية: عند إعطاء عقار الأرتيميثر منفردا فقد كان له أثر مخفض علي العدد الكلي للديدان في هذه الفئران عند إعطاؤه في مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 87.9% بينما في مرحلة الطور البالغ انخفض العدد الكلي للديدان إلي نسبة 16.2%. وقد أدى عقار البرازيكوانتيل إلي خفض العدد الكلي للديدان إلي نسبة 81.3% عند إعطاؤه في مرحلة الطور البالغ. لقد تم تسجيل الأثر الأعلى في خفض العدد الكلي للديدان في الفئران عند استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا إلي نسبة 97.5% في مرحلة الطور الغير بالغ بينما انخفضت النسبة إلي 92.4%. وقد أوضحت عملية عد البويضات أن عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور الغير بالغ تسبب في خفض نسب البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة إلي 91.8% و 89.2% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 92 بويضة وقد أدى عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور البالغ إلي خفض نسب عدد البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة إلي 5.7% و 4.2% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 15.67 بويضة. علي الوجه الآخر فإن عقار البرازيكوانتيل أدى إلي خفض نسب البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة في مرحلة الطور البالغ إلي 79% و 58.7% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 75.67 بويضة وقد أدى هذا العقار في مرحلة الطور الغير بالغ إلي خفض نسب البويضات الناضجة والبويضات الناضجة إلي 4.6% و 19.2% علي التوالي بينما زاد متوسط عدد البويضات الميتة إلي 19.17 بويضة. أدى إعطاء عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا معدلات خفض جيدة في أعداد البويضات الغير ناضجة والبويضات الناضجة بينما زاد عدد البويضات الميتة في المرحلتين البالغة والغير بالغة. انخفض عدد البويضات بالكبد إلي نسبة 95.8% في مرحلة الطور الغير ناضج والتي عولجت بعقار الأرتيميثر وأيضا فإنه انخفض إلي نسبة 25.6% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فكان انخفاض نسبة البويضات الكبدية في مرحلة الطور البالغ إلي 60.2% وفي مرحلة الطور الغير بالغ انخفضت النسبة إلي 12.9% بينما باستخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا انخفضت النسب إلي 99.8% و 77.9% في مرحلتي ما قبل البلوغ والبلوغ علي التوالي. انخفضت نسبة عدد البويضات المعوية في مرحلة الطور الغير بالغ إلي 83% والتي عولجت بعقار الأرتيميثر وانخفضت النسبة أيضا إلي 16% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فقد انخفضت النسبة إلي 68.8% في مرحلة الطور البالغ وإلي 22.7% في مرحلة الطور الغير بالغ. وقد أوضح استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا معدلات عالية من خفض البويضات المعوية. من الناحية الهستوباثولوجية فقد انخفضت مساحة سطح الأورام الحبيبية بعد استخدام عقار الأرتيميثر إلي نسبة 80.1% في مرحلة الطور الغير بالغ وإلي 21.4% في مرحلة الطور البالغ بينما باستخدام عقار البرازيكوانتيل فكان التأثير بشكل رئيسي علي مرحلة الطور البالغ وقد انخفضت مساحة سطح الأورام الحبيبية إلي 59.2% لكن كان الانخفاض في مرحلة الطور الغير بالغ إلي 23.2% بينما عند استخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا فكان الخفض في مساحة سطح الأورام الحبيبية أكبر من استخدام كل عقار علي حدة. لقد انخفضت أعداد الأورام الحبيبية باستخدام عقار الأرتيميثر في مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 89.8% وفي مرحلة الطور البالغ إلي نسبة 16.2% بينما عقار البرازيكوانتيل فقد أدى إلي خفض عدد الأورام الحبيبية في مرحلة الطور البالغ إلي نسبة 58.2% وفي مرحلة الطور الغير بالغ إلي نسبة 21.6% بينما باستخدام عقاري الأرتيميثر والبرازيكوانتيل معا فقد أدى إلي خفض أعداد الأورام الحبيبية بمعدلات أكبر من استخدام أي منهما منفردا. وقد أظهرت المقاطع الهستوباثولوجية في الكبد والأمعاء والمثانة البولية لفئران الهامستر المعدية بالبلهارسيا البولية نفس التحسن تقريبا مثلما حدث مع الفئران البيضاء المعدية بالبلهارسيا المعوية التي عولجت أيضا باستخدام الأرتيميثر أو البرازيكوانتيل أو كلاهما سويا.