

مقارنة تأثير الروفلوميلاست و الداباجليفلوزين والايثارسيبت علي النتائج القلبية في الفران المصابة بمرض السكري

توطئة للحصول علي درجة الدكتوراه في الفارماكولوجيا الاكلينيكية

رسالة مقدمة من

الطبيبة \ سارة وهيب فايق

بكالوريوس الطب و الجراحة - كلية الطب - جامعة الفيوم

مدرس مساعد الفارماكولوجيا الاكلينيكية - كلية الطب - جامعة الفيوم

تحت اشراف

أ. د \ سوسن عبد العزيز صادق

استاذ الفارماكولوجيا الاكلينيكية

كلية الطب - جامعة الفيوم

أ. د \ نوال السيد الجوهري

استاذ الفارماكولوجيا الاكلينيكية

كلية الطب - جامعة القاهرة

د \ غادة صلاح أحمد

مدرس الفارماكولوجيا الاكلينيكية

كلية الطب - جامعة الفيوم

كلية الطب

جامعة الفيوم

٢٠١٩

الملخص العربي

اجريت هذه الدراسة لتوضيح تأثير كل من **الروفلوميلاست** و **داباجليفلوزين** و **الايتانرسيب** علي القلب و الاوعية الدموية في الفئران المصابة بمرض البول السكري المحدث تجريبيا بعقار الاستربتوزوتوسين.

- في هذه الدراسة تم استخدام ٤٨ فأر أبيض تزن ما بين (١٥٠ - ٢٠٠ جرام) و قسمت الي مجموعتين رئيسيتين كالآتي:-

• المجموعة الاولى: (المجموعة الضابطة) (٢٤ فأر)

تنقسم الي أربعة مجموعات فرعية تتكون كل مجموعة من ستة فئران:

➤ المجموعة الفرعية الاولى: (المجموعة الضابطة الطبيعية)

تم حقن الفئران ب١مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني مرة واحدة و اعطيت ماء مقطر عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم.

➤ المجموعة الفرعية الثانية: (الروفلوميلاست)

تم حقن الفئران ب١مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني مرة واحدة و اعطيت روفلوميلاست بجرعة ٠.٥ مجم \ كجم عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم.

➤ المجموعة الفرعية الثالثة: (داباجليفلوزين)

تم حقن الفئران ب ١مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني مرة واحدة و اعطيت داباجليفلوزين بجرعة ١ مجم \ كجم عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم.

➤ المجموعة الفرعية الرابعة: (الايتانرسيب)

تم حقن الفئران ب ١مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني مرة واحدة و تم حقن أيضا ايتانرسيب بجرعة ١ مجم \ كجم تحت الجلد مرتين أسبوعيا لمدة ٢١ يوم.

• المجموعة الثانية : (المجموعة المصابة بالسكري) (٢٤ فأر)

تنقسم الي أربعة مجموعات فرعية تتكون كل مجموعة من ستة فئران:

➤ المجموعة الفرعية الاولى :

تم حقن الفئران بجرعة واحدة من مادة الاستربتوزوتوسين (٦٥ مجم \ كجم) داخل الغشاء البريتوني واحدة و اعطيت ماء مقطر عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم..

➤ المجموعة الفرعية الثانية :

تم حقن الفئران بجرعة واحدة من مادة الاستربتوزوتوسين (٦٥ مجم \ كجم) داخل الغشاء البريتوني و اعطيت روفلوميلاست بجرعة ٠.٥ مجم \ كجم عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم.

➤ المجموعة الفرعية الثالثة :

تم حقن الفئران بجرعة واحدة من مادة الاستربتوزوتوسين (٦٥ مجم \ كجم) داخل الغشاء و اعطيت داباجليفلوزين بجرعة ١ مجم \ كجم عن طريق الفم يوميا لمدة ٢١ يوم.

➤ المجموعة الفرعية الرابعة:

تم حقن الفئران بجرعة واحدة من مادة الاستربتوزوتوسين (٦٥ مجم \ كجم) داخل الغشاء البريتوني و تم حقن أيضا ايتانرسيبب بجرعة ١ مجم \ كجم تحت الجلد مرتين أسبوعيا لمدة ٢١ يوم.

بعد انتهاء التجربة اجريت القياسات التالية :

❖ رسم القلب الكهربائي لقياس كلا من :

(معدل ضربات القلب – زمن QT – زمن QTc -مدي موجة R- انحراف ST).

❖ تم أخذ عينة دم لقياس نسبة الجلوكوزالصائم و الهيموجلوبين السكري والانسولين في الدم.

❖ ثم تم ذبح الفئران بفصل النخاع الشوكي، ثم استئصال قلوب الفئران لقياس كفاءة انقباضات القلب باستخدام جهاز اللانجندورف. ثم تم غسل القلوب بمحلول ملحي وحفظها لقياس مستوي التيومرنيكروزس فاكتور ألفا والكارديوتروفين و الميتالوبروتينيز ١٣ بواسطة ELISA ثم التحليل الباثولوجي.

■ ولقد اظهرت النتائج ما يلي :

- زيادة ذات دلالة احصائية في مستوي السكر (٢١٣%) و الهيموجلوبين السكري (١٤٠%) و انخفاضاً ذا دلالة احصائية في مستوي الانسولين في الدم في **الفران المصابة بالسكري** (٦٦.٤%).
- **مع الروفلوميلاست:** انخفاضاً ذا دلالة احصائية في مستوي السكر (٣٧%) و الهيموجلوبين السكري (٤٢%) و زيادة ذا دلالة احصائية في مستوي الانسولين في الدم (٨٥%).
- **مع الداباجليفلوزين:** و لقد أظهرت النتائج انخفاضاً ذا دلالة احصائية في مستوي السكر (٣٥%) و الهيموجلوبين السكري (٤٩%) و زيادة ذا دلالة احصائية في مستوي الانسولين في الدم (٦٥%).
- اما بالنسبة **للايتانرسيبت:** قد أظهرت النتائج انخفاضاً ذا دلالة احصائية في مستوي السكر (٤٢.٥%) و الهيموجلوبين السكري (٤٨%) و زيادة ذا دلالة احصائية في مستوي الانسولين في الدم (٩٧%).
- اظهرت النتائج زياده ذات دلالة احصائية في مستوي التيومرنيكروزس فاكثور ألفا (٦٨٨.٥%) و الكارديوتروفين (٣٤٠%) و الميتالوبروتينيز ١٣ (٤٢٨.٥%) في **الفران المصابة بالبول السكري**.
- كما أدت الثلاثة أدوية الي انخفاض ذا دلالة احصائية في مستوي التيومرنيكروزس فاكثور ألفا و الكارديوتروفين و الميتالوبروتينيز ١٣ كالاتي:
 - **الروفلوميلاست** أدى الي انخفاض بنسبة (٤٧.١%) في مستوي التيومرنيكروزس فاكثور ألفا و بنسبة (٤٧.٥%) في مستوي الكارديوتروفين و بنسبة (٦٣.٥%) في مستوي الميتالوبروتينيز ١٣.
 - **الداباجليفلوزين** أدى الي انخفاض بنسبة (٤٧%) في مستوي التيومرنيكروزس فاكثور ألفا و بنسبة (٥٨%) في مستوي الكارديوتروفين و بنسبة (٦٠%) في مستوي الميتالوبروتينيز ١٣.

- **الايثارسيبت** أدى الي انخفاض بنسبة (٥٤.٥ %) في مستوي التيومرنيكروزس فاكتور ألفا و بنسبة (٥٤%) في مستوي الكارديوتروفين و بنسبة (٦٥ %) في مستوي الميتالوبروتينيز ١٣ .
- لقد أظهرت النتائج أيضا انخفاضا ذا دلالة احصائية في معدل ضربات القلب كما أظهرت زيادة ذا دلالة احصائية في زمن ال QT و QTc و انحراف ST في الفئران المصابة بالبول السكري .
- أظهرت النتائج زيادة ذا دلالة احصائية في معدل ضربات القلب و انخفاضاً ذا دلالة احصائية زمن ال QT و QTc مع الروفلوميلاست و الايثارسيبت. بينما أوضحت النتائج انخفاضاً ذا دلالة احصائية في زمن QTc و انحراف ST مع الداباجليفلوزين.
- و لم يحدث تغييراً ذات دلالة احصائية في معدل ضربات القلب و زمن ال QT مع الداباجليفلوزين.
- و لم يحدث أيضا تغيير ذا دلالة احصائية في انحراف ST مع الروفلوميلاست.
- بينما أظهرت النتائج زيادة ذا دلالة احصائية في انحراف ST مع الايثارسيبت.
- و لم يحدث تغيير ذا دلالة احصائية في مدي موجة R في الفئران المصابة بالبول السكري مع الروفلوميلاست و الداباجليفلوزين و الايثارسيبت.
- كما أظهرت النتائج انخفاضاً ذا دلالة احصائية في كفاءة انقباض عضلة القلب في الفئران المصابة بالبول السكري بينما لم تظهر النتائج اي تحسن مع الروفلوميلاست و الداباجليفلوزين و الايثارسيبت.
- و اظهرت نتائج الفحص الباثولوجي باستخدام صبغة الهيماتوكسولين و الايوسين تغيراً واضحاً في ترتيب خلايا القلب و زياده المسافات البينية و تغيرات تنكسية في خلايا القلب و زيادة في خلايا الالتهاب في الفئران المصابة بالبول السكري و الذي تحسن في المجموعات المعالجة بالادوية (الروفلوميلاست و الداباجليفلوزين و الايثارسيبت).

- كما أظهر الفحص الباثولوجي باستخدام صبغة ماسون ترائى كروم تليف في الفئران المصابة بالبول السكري و الذي تحسن في المجموعات المعالجة بالروفلوميلاست و الداياجليفلوزين و الـايتانرسبيت.