الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

تأثير عقاري الدكساميثازون و البريدنيزولون على مستويات بروتين C–التفاعلي ونشاط أنزيمات الكبد ALT ، AST ، ALP في مصل دم ذكور الارانب

محمد بلال عبدالله[1] ، زيد محمد مبارك المهداوي[2]

[1]قسم علوم الحياة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2]قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية: : دكساميثازون، بريدنيزولون، بروتين سي التفاعلي، أنزيمات الكبد.

الاسم: محمد بلال عبدالله

البريد الاليكتروني: mohammedbilalbio1994@gmail.com

رقم الهاتف:

الملخص

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية الطب البيطري / جامعة تكريت للفترة من 2107/12/1 إلى 2017/12/21 ولمدة ثلاثة أسابيع. صُمِمَت الدراسة لمعرفة التأثيرات الجانبية لعقاري الدكساميثازون و البريدنيزولون بجرعة (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) على بروتين C–التفاعلي و أنزيمات الكبد في ذكور الأرانب المحلية *Lepus cuniculua domestica*. أستخدم (30) حيواناً من ذكور الأرانب المحلية و التي تم الحصول عليها من المستشفى البيطري التابع لوزارة الزراعة – شعبة زراعة سامراء وتراوحت أعمارها 7–9 أشهر وأوزانها (1250 – 1500 غم) و وزعت الحيوانات عشوائيا إلى (6) مجاميع ولكل مجموعة (5) حيوانات و كانت المجموعة **(Control)** هي مجموعة السيطرة حيث أعطيت العليقة مع ماء الشرب الاعتيادي، المجموعة **(A)** جرعت بعقار الدكساميثازون بتركيز (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) مع العليقة وماء الشرب الاعتيادي، المجموعة **(B)** جرعت بعقار البريدنيزولون بتركيز (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) مع العليقة وماء الشرب الاعتيادي، المجموعة **(C)** جرعت بعقار الدكساميثازون وعقار البريدنيزولون معاً وبتركيز (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) مع العليقة وماء الشرب الاعتيادي، المجموعة **(D)** جرعت بعقار البريدنيزولون بتركيز (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) و جرعت بفيتامين C بتركيز (30 ملغم/كغم من وزن الحيوان) مع العليقة وماء الشرب الاعتيادي ، المجموعة **(E)** جرعت بعقار الدكساميثازون بتركيز (0.4 ملغم/كغم من وزن الحيوان) و جرعت بفيتامين C بتركيز (30 ملغم/كغم من وزن الحيوان) ، وأستمرت التجربة لمدة (21) يوماً ولكل المجاميع . نتائج الدراسة الحالية أظهرت ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في فعالية بروتين C–التفاعلي مقارنةً مع مجموعة السيطرة في حين أظهرت النتائج أيضاً ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في فعالية أنزيمات الكبد ALP,AST,ALT ولكل المجاميع المعاملة بالعقارات عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة . ونستنتج أن هذه العقاقير تسبب اضراراً واضحة على وظائف الكبد من خلال الارتفاع الملحوظ بمستوى فعالية أنزيماته والتي تُعد دلالة واضحة للكشف عن أضرار الكبد ومشاكله.

المقدمة

القشرانيات السكرية الطبيعية تُنتَج من قشرة الغدة الكظرية و تعمل على الكثير من الوظائف الفسيولوجية في الجسم و الضرورية لإدامة الحياة [1]. وتختلف القشرانيات السكرية و مشتقاتها التركيبية النشطة بيولوجياً في أداء وظائفها الفسيولوجية داخل الجسم ويتم استخدام القشرانيات السكرية الاصطناعية كعلاج بديل عندما يقل أنتاج الهرمونات الطبيعية من قبل الغدة الكظرية [2]. وتعتمد مضاعفات

العلاج الستيرويدي على مدة العلاج و حجم الجرعة و ان إستخدام الأدوية الستيرويدية على المدى الطويل تسبب العديد من الآثار الجانبية و تشمل داء السكري ومقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم وهشاشة العظام وقصور الغدد التناسلية وقصور الغدة الدرقية و اعتلال الشبكية والتهاب المعدة والتهاب القولون [3]. البريدنيزولون يُعد نشط دوائياً ويمكن أن يتأيض في مجموعة متنوعة من الأنسجة، بما في ذلك الكبد و الرئة و الكلى و الجلد [4] [5]. وكذلك يستخدم البريدنيزولون لعلاج مجموعة واسعة من الإضطرابات الحادة و المزمنة في أعضاء الجسم بما في ذلك ألتهاب المفاصل و الربو وأمراض الحساسية والتهاب الكبد وتضخم الغدة الكظرية وبعض الأمراض الدموية و المعدية والقلبية والعصبية و العديد من الحالات الإلتهابية [6]. يُعد الدكساميثازون من الأدوية الستيرويدية النشطة بيولوجياً [7]، و يستخدم في العديد من الحالات المرضية مثل ألتهاب المفاصل الروماتويدي و الحساسية الشديدة و أمراض الجلد و الربو و مرض الرئة الانسدادي المزمن و كذلك في حالة قصور الغدة الكظرية (داء أديسون) ويؤخذ عن طريق الوريد أو العضلة أو عن طريق الفم [8]. وكذلك يستخدم كعلاج لأمراض العيون [9]. بروتين سي التفاعلي (CRP)، وهو بروتين الطور الحاد وينتمي إلى عائلة البنتراكسين من البروتينات ، ويزداد تركيزه أكثر من 1000 ضعف في الدم أثناء حدوث الإصابة أو الالتهاب أو موت الأنسجة ومن المعروف أن CRP يشارك في اقتران مسببات الأمراض للحث على تدميرها عن طريق نظام مكتمل، ويُعد أيضاً كعلامة تشخيصية للإلتهابات وبعض الأمراض المزمنة [10]. وكذلك يتم التشخيص عن وجود أي اضطرابات أو خلل في وظائف الكبد أو وجود تلف أو تنخر في أنسجته من خلال تقدير فعالية أنزيمات الكبد في مصل الدم وهي Alanine Amino transaminase (ALT) و Aspartate Amino transaminase (AST) و Alkaline phosphatase (ALP) [11]. وتشير الدراسات المختبرية إلى وجود علاقة ترابطية بأمراض الكبد و أنزيماته وأن المضاعفات الجانبية التي تحدث في الكبد تؤدي إلى حدوث خلل في مستويات فعالية أنزيمات الكبد وخصوصاً أنزيم ALT [12]. وهدفت الدراسة إلى معرفة تأثير عقار الدكساميثازون وعقار البريدنيزولون على بروتين سي التفاعلي و أنزيمات الكبد.

المواد و طرائق العمل

الحيوانات المستخدمة و تصميم التجربة:

Experimental Animal and Desig

أُستُخدم 30 ذكراً من الأرانب المحلية التي تم الحصول عليها من المستشفى البيطري التابع لوزارة الزراعة – شعبة زراعة سامراء وتراوحت أعمارها 7–9 أشهر وأوزانها (1250 – 1500 غم) و أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية الطب البيطري / جامعة تكريت للفترة من 2107/12/1 إلى 2017/12/21 ولمدة ثلاثة أسابيع. وزعت الحيوانات عشوائيا إلى (6) مجاميع ولكل مجموعة (5) حيوانات، المجموعة (Control) : عدت مجموعة السيطرة وأعطيت العليقة الأعتيادية مع ماء الشرب، المجموعة (A) : جرعت بعقار دكساميثازون (0.4 ملغم/كغم) مع العليقة الاعتيادية وماء الشرب ، المجموعة (B) : جرعت بريدنيزولون (0.4 ملغم/كغم) مع العليقة الاعتيادية وماء الشرب ، المجموعة (C) : جرعت بعقار الدكساميثازون (0.4 ملغم/كغم) و عقار البريدنيزولون (0.4 ملغم/كغم) مع العليقة الأعتيادية وماء الشرب، المجموعة (D): جرعت بعقار البريدنيزولون (0.4 ملغم/كغم) مع فيتامين C (30 ملغم/كغم) مع العليقة الأعتيادية وماء الشرب، المجموعة (E): جرعت بعقار الدكساميثازون (0.4 ملغم/كغم) مع فيتامين C (30 ملغم/كغم) مع العليقة الأعتيادية وماء الشرب. وأستمرت التجربة لمدة (21) يوماً ولجميع المجموعات. حيث تم الأخذ بالجرعات حسب النشرات الداخلية للأدوية المعمول بها للإنسان و الجرعة الاخرى هي افتراضية حسب تصميم التجربة.

العقاقير المستخدمة في الدراسة Drugs used in the study:

عقار الدكساميثازون : تم استعمال العقار بهيئة حبوب (Sodium phosphate) وهي مصنعة من قبل شركة سامراء لصناعة الأدوية و المستلزمات الطبية – سامراء / العراق، والمتوفر في الصيدليات المحلية وتركيز هذا العقار (0.5 ملغم/ كغم) لكل حبة ، وتم طحن الحبوب جيداً وتذويبها بالماء المقطر ومن ثم تجريعها فموياً بوساطة Gavage tube وبشكل يومي.

عقار البريدنيزولون : تم استعمال العقار بهيئة حبوب (Sodium phosphate) وهي مصنعة من قبل شركة سامراء لصناعة الأدوية و المستلزمات الطبية – سامراء / العراق ، والمتوفر في الصيدليات المحلية وتركيز هذا العقار (5 ملغ/كغم) لكل حبة ، وتم طحن الحبوب جيداً وتذويبها بالماء المقطر ومن ثم تجريعها فموياً بوساطة Gavage tube وبشكل يومي.

فيتامين C: تم استعمال الفيتامين بهيئة حبوب (500 ملغ/كغم) لكل حبة والمتوفر في الصيدليات المحلية، والمصنع من قبل شركة: Basic Nutrition الاماراتية. وتم طحن الحبوب جيداً وتذويبها بالماء المقطر ومن ثم تجريعها فمويا بوساطة Gavage tube وبشكل يومي. وحسب تصميم التجربة.

أخذ عينات الدم Blood sampling :

بعد انتهاء المدة المحددة للتجربة (30) يوما صومت الحيوانات لمدة 20 ساعة ثم خدرت بوساطة الكلوروفورم، ثم سحبت عينات الدم من القلب مباشرة بطريقة الطعنة القلبية Cardiac puncture إذ تم سحب ما يقارب (8–10) مل من الدم ثم وضعه في أنابيب اختبار (test tube) خالية من مادة التخثر وتركت لمدة ربع ساعة تقريبا في درجة حرارة الغرفة وبعدها تم فصل المصل بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة / دقيقة ولمدة 15 دقيقة وحفظ المصل بدرجة (-20°) درجة مئوية في أنابيب بلاستيكية جديدة و نظيفة لحين إجراء الأختبارات الكيموحيوية .

الأختبارات الكيموحيوية Biochemical tests :

* تم تقدير تركيز بروتين C التفاعلي باستخدام عدة تحليل قياسية جاهزة ELISA Kit من شركة (Sunlong) وأتباع التعليمات المرفقة من قبل الشركة المصنعة [13].

* تم تقدير فعالية أنزيم Alanine Amino transaminase (ALT) باستخدام عدة تحليل قياسية جاهزة ELISA Kit من شركة (Rondox Laboratories) وأتباع التعليمات المرفقة من قبل الشركة المصنعة [14].

* تم تقدير فعالية أنزيم Aspartate Amino Transaminase (AST) باستخدام عدة تحليل قياسية جاهزة ELISA Kit من شركة (Rondox Laboratories) وأتباع التعليمات المرفقة من قبل الشركة المصنعة [14] .

* تم تقدير فعالية أنزيم Alkaline Phosphatase (ALP) باستخدام عدة تحليل قياسية جاهزة ELISA Kit من شركة (Bio Merieux) وأتباع التعليمات المرفقة من قبل الشركة المصنعة [14].

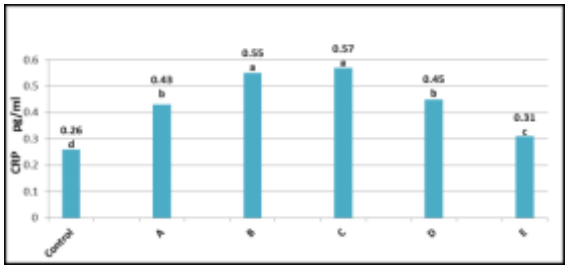
التحليل الأحصائي Statistical analysis :

أجري التحليل الاحصائي للنتائج بوساطة برنامج Analysis of Variance اختبار تحليل التباين (ANOVA)، و بحسب اختبار دانكن تم تحديد الاختلافات المعنوية متعدد الحدود Duncans multiple ranges وبمستوى احتمالية ($P\leq0.05$) [15].

النتائج و المناقشة

1_ تقدير تركيز بروتين C التفاعلي C-Reactive Protein:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية كما في شكل (1) ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في مجموعة E,D,C,B,A (0.43±0.04) (0.55±0.02) (0.57±0.02) (0.45±0.03) (0.31±0.02) pg/ml على التوالي عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة (0.26±0.05) pg/ml .

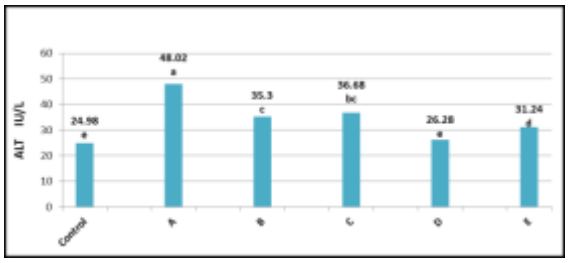


شكل (1): مستويات تركيز بروتين C التفاعلي حسب الجرعات المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة وحسب المجاميع المعاملة : (Control) مجموعة السيطرة، (Dex. 0.4mg/kg):A، (Pred. 0.4mg/kg):B، (Dex. and Pred. 0.4mg/kg):C، (Pred. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg):D، (Dex. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg): E.

وقد يكون ارتفاع تركيز بروتين سي التفاعلي دلالة واضحة للكشف المبكر عن الإصابة بارتفاع ضغط الدم في وقت مبكر [16]. ونلاحظ أن تناول الأدوية الستيرويدية المفرط لمدة زمنية و بجرع عالية هو من أحد أهم الأسباب التي قد تؤدي إلى حدوث ارتفاع في ضغط الدم وذلك بآلية تضييق الأوعية الدموية [17]. ويعزى كذلك أن سبب ارتفاع بروتين سي التفاعلي في الدم هو نتيجة لحدوث ارتفاع في ضغط الدم الذي يكون بسبب العقاقير الستيرويدية المستخدمة العالية النشاط. وأيضاً يعزى على ارتفاع تركيز بروتين سي التفاعلي هو مؤشر واضح ومهم للكشف المبكر عن الاصابة بداء السكري [18]. وعند الاستخدام المزمن للأدوية الستيرويدية ولمدة من الزمن وبجرع عالية حيث تعمل على التعبير في زيادة مستوى السكر في الدم من خلال تحلل الكلايكوجين الذي يخزن في الكبد وبكمية كبيرة ومقاومة هرمون الأنسولين المهم في عملية تنظيم السكر مما يؤدي إلى فرط السكر بالدم وبالتالي الإصابة بداء السكري [19]. وأيضاً يُعزى أن ارتفاع تركيز بروتين سي التفاعلي هو سببٌ ناتج عن الإصابة بداء السكري الذي سببته هذه الأدوية الستيرويدية. وكذلك يعد ارتفاع تركيز بروتين C التفاعلي كمؤشر واضح وفعال عند أنتشار العدوى البكتيرية وحدوث الإلتهابات في أمراض الأوعية القلبية [20]. وتعمل الأدوية الستيرويدية على كبح الأجسام المناعية المضادة للإلتهابات مما يزيد من أنتشار العدوى في الجسم مسببة أضراراً جانبية على بعض أعضاء الجسم [21]. وقد يكون ارتفاع تركيز بروتين سي التفاعلي في الدم هو نتيجة لاختزال أعداد كثيرة من الأجسام المضادة الكابحة للإلتهابات من خلال فعالية هذه الأدوية الستيرويدية المضادة للالتهابات وهذا ما يعطي فرصة كبيرة لانتشار الجراثيم في داخل جسم الحيوان وذلك نتيجةً لقلة الأجسام المضادة مسببةً بذلك التهابات لبعض الأعضاء مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز بروتين سي التفاعلي في الدم . وأكدت دراسة حديثة إلى دور فيتامين C كونه مضاد للأكسدة فعال عند حقنه في الجرذ حيث يقلل من مستويات الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress و الجذور الحرة Free Radicals وأيضاً يُقلل من الآثار الجانبية الضارة التي تسببها الأكسدة نتيجة المؤثرات الخارجية [22]. وكذلك يُعد دور فيتامين C كمضاد أكسدة فعال عند استخدامهُ كعلاج للمرضى الذين يعانون من حالات مرضية تسبب التهاب حاد في الجسم حيث يقلل من تركيز بروتين سي التفاعلي في الدم [23].

2_ تقدير فعالية أنزيم Alanine Amino Transaminase (ALT) :

أظهرت نتائج الدراسية الحالية كما في شكل (2) ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في مجموعة E,C,B,A (48.02±1.03) (35.30±3.6) (36.680±1.8) (31.24± 2.9) IU/L على التوالي عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة (24.98±2.2) IU/L ولا يوجد فرق معنوي ($P\geq0.05$) في مجموعة D (26.28±1.8) IU/L عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة (24.98±2.2) IU/L .

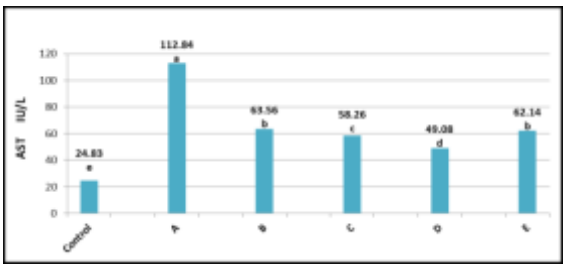


شكل (2): مستويات فعالية أنزيم ALT حسب الجرعات المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة وحسب المجاميع المعاملة : (Control) مجموعة السيطرة، (Dex. 0.4mg/kg):A، (Pred. 0.4mg/kg):B، (Dex.):C Pred. 0.4mg/kg and Vit. C):D ،(and Pred. 0.4mg/kg (30mg/kg، (Dex. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg):E.

حيث توافق نتائج دراستنا الحالية مع ما أشار إليه الباحث [24]. أن حدوث ارتفاع في فعالية أنزيمات الكبد ALT و AST في الجرذان عند معاملة الجرذ بالعقاقير الستيرويدية . ويعزى ذلك الارتفاع إلى أن العقاقير الستيرويدية المستخدمة في الدراسة تعمل على رفع فعالية أنزيم ALT و AST في الدم نتيجةً لحدوث المضاعفات العلاجية على بعض الأعضاء ويوجد أنزيم ALT بأعلى مستوى له في الكبد ويكون موجود بكميات قليلة في القلب و العضلات [25]. وأشار الباحث [26] إلى أنه عند حقن الجرذ بعقار الدكساميثازون (0.1ml/kg) أدى إلى رفع مستوى أنزيمات الكبد ALT و AST وذلك نتيجة الأفراط الذي يسببه العلاج الستيرويدي في التعبير عن Glucose-6-phosphate dehydrogenase الذي يزيد من مستوى الإجهاد التأكسدي Oxidative stress في الكبد وبالتالي الحاق الضرر به . وقد يُعد ارتفاع مستوى أنزيم ALT في الدم هو مؤشر واضح على وجود أحد الامراض أو وجود إصابة وذلك لأن الكثير من الامراض التي تحدث في الكبد تؤدي إلى ارتفاع مستوى هذا الأنزيم [27]. وقد يُعزى السبب في زيادة فعالية أنزيم ALT نتيجة التأثيرات السلبية الضارة التي تسببها الأدوية الستيرويدية و التي تؤثر بشكل كبير على الكبد، بالإضافة إلى أن الكبد يلعب دوراً مهماً في أيض المركبات والأدوية السامة التي تدخل إلى الجسم [28]. وقد يعزى سبب هذه الزيادة في تركيز أنزيم ALT راجعة إلى تأثير العلاجات الستيرويدية على عضلات القلب وبالتالي إفراز هذا الأنزيم وارتفاع تركيزه في الدم [29]. ويعزى إلى دور فيتامين C في التقليل من الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي التي تسببه العقاقير الستيرويدية و يمنع تكون الجذور الحرة و بالتالي يساعد في المحافظة على وظائف الكبد وفعاليته [30]. و نلاحظ ارتفاعاً بنسبة كبيرة في المجموعة المعاملة بالدكساميثازون لوحده ويعود السبب إلى نشاط علاج الدكساميثتازون 30 ضعف عن الكورتيزول الطبيعي و بالتالي يسبب تأثيرات ضارة بنسبة عالية على وظائف الكبد وأنسجته مما يزيد من إفراز أنزيم ALT بشكل عالي نتيجة الضرر الحاصل على الكبد [31]. وكذلك تؤثر جميع المعاملات للعقاقير الستيرويدية أيضاً على الخلايا الكبدية المسؤولة عن إزالة السموم مما تؤدي إلى تدميرها و عرقلة وظائفها وبالتالي تفرز أنزيم ALT كمؤشر على حدوث ضرر في الكبد وبنسب عالية [32].

3_ تقدير فعالية أنزيم Aspartate Amino Transaminase (AST):

أظهرت نتائج الدراسة الحالية كما في شكل (3) ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في مجموعة E,D,C,B,A (112.84±14.9) (63.56±8.1) (58.26±4.2) (49.08±1.5) (62.14±12.3) IU/L على التوالي عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة (24.83±0.8) IU/L .



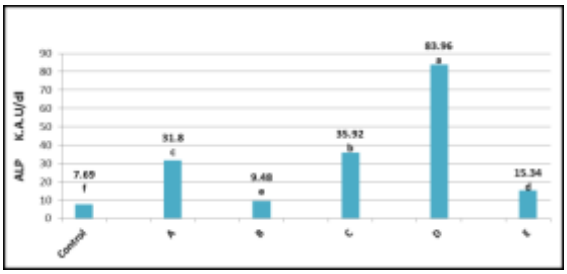
شكل (3) : مستويات فعالية أنزيم AST حسب الجرعات المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة وحسب المجاميع المعاملة : (Control) مجموعة السيطرة، (Dex. 0.4mg/kg):A، (Pred. 0.4mg/kg):B، (Dex.): C Pred. 0.4mg/kg and Vit. C):D ،(and Pred. 0.4mg/kg (30mg/kg، (Dex. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg):E.

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما أشار أليه الباحث على أنهُ يحدُث ارتفاع في مستوى فعالية أنزيمات الكبد AST و ALT في الجرذ المعاملة بالعقاقير الستيرويدية [24]. ويُعزى سبب زيادة مستوى فعالية أنزيم AST في الدم نتيجةً إلى دور التأثيرات السلبية الضارة التي تسببها الأدوية الستيرويدية والتي تؤثر بشكل مباشر على الكبد، وذلك لأن الكبد يلعب دوراً مهماً في أيض المركبات والأدوية السامة التي تدخل إلى الجسم [33]. حيث يكون التوزيع النسبي لأنزيم AST في الجسم مُتغير من حيوان لآخر وكذلك من نسيج لآخر في نفس الحيوان حيثُ يُوجد في مصل الدم وجميع الأنسجة في الجسم وهذا ما يجعلهُ يُساهم في تشخيص العديد من الأمراض وكمؤشر واضح لها وأن الزيادة لهذا الأنزيم في الدم تدُل على شدة المرض و أيضاً عجز الخلايا الكبدية وكذلك تلف الأنسجة الكبدية [27]. والتأثرات الضارة من قبل الأدوية و المركبات الكيميائية الأخرى على فعالية أنزيمات الكبد مما تؤدي أيضاً إلى ارتفاع في مستويات هذه الأنزيمات الكبدية في الدم وذلك لدور الكبد المهم و الفعال في تأيض هذه الأدوية و السموم [28]. وقد يكون التباين الحاصل بين المجاميع المعاملة بالعقاقير الستيرويدية هو معتمداً على نشاط العقار و قدرة الجسم على تقبل الكميات العالية منه وارتباطه مع مستقبلاته الموجودة على أسطح الخلايا المستهدفة. وقد تُعزى هذه الزيادة الواضحة في مستوى أنزيم AST نتيجةً لتأثير الأدوية الستيرويدية على عضلات القلب وبالتالي يتم إفرازه بكمية كبيرة في الدم [34]. و يُعزى أيضاً دور فيتامين C كونه مضاد فعال للأكسدة إلى التقليل من

الآثار الناتجة عن العقاقير الستيرويدية التي تزيد من مستوى الإجهاد التأكسدي و الذي بدوره يقلل من مستوى الإجهاد التأكسدي و يقلل من تكون الجذور الحرة [30]. وكذلك أيضاً قد يعود السبب للارتفاع الملحوظ في المجموعة المعاملة بعقار الدكساميثازون إلى نشاط العقار أضعاف كثيرة عن الأدوية الستيرويدية الأخرى ويرتبط بمستقبلاته بشكل جيد بعد امتصاصه في الأمعاء ويؤثر على أنسجة الكبد و وظائفه بشكل كبير حيث يحدث تنخر و تضخم للخلايا الكبدية مما يجعلها تفرز أنزيم AST كمؤشر إلى تضرر الكبد و بكميات عالية نسبة إلى حجم الضرر الموجود في الكبد [35].

4_ تقدير فعالية أنزيم Alkaline phosphatase (ALP) :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية كما في شكل (4) ارتفاعاً معنوياً (P≤0.05) في مجموعة E,D,C,B,A (31.80±2.3) (15.34±1.9) (83.96±3.8) (25.07±2.4) (9.48±0.6) K.A.U/dl على التوالي عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة (7.69±0.3) K.A.U/dl .



شكل (4) : مستويات فعالية أنزيم ALP حسب الجرعات المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة وحسب المجاميع المعاملة : (Control) مجموعة السيطرة، A:(Dex. 0.4mg/kg)، B:(Pred. 0.4mg/kg)، C:(Dex. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg)، D:(and Pred. 0.4mg/kg Pred. 0.4mg/kg and Vit. C)، E:(Dex. 0.4mg/kg and Vit. C 30mg/kg).

ويعزى سبب الارتفاع الحاصل في مستوى فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي إلى تأثير الأدوية الستيرويدية على فرط نشاط هرمون جنب الدرقية Parathyroid hormone الناتج من منع امتصاص الكالسيوم في الامعاء وبالتالي يزيد ارتفاع هذا الهرمون والذي يكون مرتبط بأرتفاع طفيف في معدل تركيز ALP في الدم [36]. ويعزى أيضاً ارتفاع مستويات أنزيمات الكبد ومنها الفوسفاتيز القاعدي ALP يكون نتيجةً لاستخدام العقاقير و الأدوية الطبية ، حيث أن عملية تأيض و تحلُل الأدوية الستيرويدية والسموم تحدث في الكبد وتؤدي بذلك إلى ارتفاع في تركيز أنزيم ALP و AST و ALT [37]. وقد يُعزى أن تناول العقاقير الستيرويدية وبجرع عالية ولمدة طويلة تسبب تنخر في خلايا نسيج الكبد وذلك يؤدي إلى ارتفاع في مستوى أنزيماته في مصل الدم وهذا يكون ناتج من تحطم الخلايا الكبدية وزيادة فعالية الأنزيمات الكبدية الى الدم وبنسب عالية وتُعد طريقة تقدير فعالية أنزيمات الكبد هي طريقة مهمة و واضحة للكشف عن مشكلات الكبد [38]. و التباين الحاصل في المجاميع المعاملة بالعقاقير الستيرويدية قد يكون السبب إلى دور العقار و فعاليته بيولوجياً و كذلك الارتباط بمستقبلاته بعد ما أن يتم امتصاصه في الأمعاء. ويؤدي فيتامين C دوره الفعال كونه مضاد للأكسدة على تقليل الأضرار الناجمة عن العقاقير الستيرويدية وتقليل مستويات الإجهاد التأكسدي وكذلك التحسين من الأضرار النُسجية الحاصلة في الأعضاء والتي تسببها الأدوية الستيرويدية وأيضاً المحافظة على مستويات الأنزيمات في الكبد و كذلك تحسين في أداء وظائفه بصورة طبيعية [39]. ويقد يكون السبب في الأرتفاع العالي والحاصل للمجموعة المعاملة بعقار البريدنيزولون و فيتامين C إلى العمل التآزري بين العقار و الفيتامين و تأثر العقار بشكل فعال على العظم مما يحفز الخلايا الناقضة للعظم Osteoclasts و بالتالي إخراج ALP من العظم أضافة إلى إفرازه من الكبد كمؤشر على تضرر الكبد نتيجة العقار الستيرويدية وبالتالي ارتفاع مستواه في الدم .

المصادر

1. Becker, D. E. (2013). Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids . *Anesthesia progress*, **60(1)**, 25-32.
2. Catteral, W.A.; and Goodman, M.K. (2006). Gildmans. The pharmacological basis of therapeutics 11 th edition. Chapter 14.
3. Al-Muswie, R.T. (2017) . Effect of long term Administration of hydrocortisone on some organs in females rats. *Journal of Univesity of Thi-Qar*, **12(4)**, 34-44.
4. Borresen, S.W.; Klose, M.; Baslund, B.; Rasmussen, A.K.; Hilsted, L.; Friis-Hansen, L.; and Feldt-Rasmussen, U. (2017). Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *European journal of endocrinology*, **177(4)**, 287-295.
5. Borlak, J.; van Bommel, F.; and Berg, T. (2018). N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury. *Liver International*, **38(2)**, 365-376.
6. Francisco, G.E.; Honigberg, I.L.; Stewart, J.T.; Kotzan, J.A.; Brown, W.J.; Schary, W.L.; and Shah, V.P. (1984) . In vitro and in vivo bioequivalence of commerical prednisone tablets. *Biopharmaceutics and drug disposition*, **5(4)**, 335-344.
7. Valenzuela, O.A.; Jellyman, J.K.; Allen, V.L.; Holdstock, N.B.; and Fowden, A.L. (2017) . Effects of maternal dexamethasone treatment on pancreatic β cell function in the pregnant mare and post natal foal. *Equine veterinary journal*, **49(1)**, 99-106.
8. Bonfiglio, V.; Reibaldi, M.; Fallico, M.; Russo, A.; Pizzo, A.; Fichera, S.; and Longo, A. (2017) . Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug design, development and therapy*, **11**, 2359-2372.

9. Brady, C.J.; Villanti, A.C.; Law, H.A.; Rahimy, E.; Reddy, R.; Sieving, P.C.; and Tang, J. (2016). Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *The Cochrane Database Syst Rev;* **2**: CD010469.
10. Chandrashekara, S. (2014). C-reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology*, ***2*(S1)**:1-23.
11. Arslan, N.; Buyukgebiz, B.; and Ozturk, Y. (2005) . Fatty liver on obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurement hyperlipidemia Turk. *J. Pediatr,* **47(1)**:23-27 .
12. Sharabi, Y.; and Eldad, A. (2000) . Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hyperlipidemia and obesity. *The American journal of medicine*, **109(2)**: 171-176 .
13. Alexandrov, P.N.; Kruck, T.P.; and Lukiw, W.J. (2015). Nanomolar aluminum induces expression of the inflammatory systemic biomarker C-reactive protein (CRP) in human brain microvessel endothelial cells (hBMECs). *Journal of inorganic biochemistry*, **152(4)**: 210-213.
14. Tietz,N. W. (1999). Textbook of clinical chemistry. 3rded. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders. pp: 819-861,1245-1250.
15. Bruning, J.L.; and Kintz, B.L. (1987). Computational handbook of statistics (3rd ed.). Glenview, IL, US: Scott, Foresman and Co.
16. AL-Harbi, H.J. (2018). Circulating Level of Serum Chemerin and CRP in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and Without Hypertension in Menopauses Women. *Journal of University of Babylon*, **26(1)**:132-139.
17. Vitellius, G.; Trabado, S.; Bouligand, J.; Delemer, B.; and Lombès, M. (2018). Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. In *Annales d'endocrinologie*, **79(3)**:98-106.
18. Hassan, A.J. (2016) . Relations of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) with microalbuminuria as a useful predictor of cardiovascular risk among type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of the Faculty of Medicine*, **58(1)**:90-93.
19. Suh, S.; and Park, M.K. (2017). Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinology and Metabolism*, **32(2)**:180-189.
20. Warka'a, T. (2017). Evaluation of IL-35 and hs-CRP in Iraqi Patients with Cardiovascular diseases. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*, **27(3)**:493-500.
21. Gensler, L. S. (2013). Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *The Neurohospitalist*, **3(2)**:92-97.
22. Ali, M.A.; Eid, R.M.; and Hanafi, M.Y. (2018). Vitamin C and E chronic supplementation differentially affect hepatic insulin signaling in rats. *Life sciences*, **194(1)**:196-204.
23. Block, G.; Jensen, C.D.; Dalvi, T.B.; Norkus, E.P.; Hudes, M.; Crawford, P.B.; and Harmatz, P. (2009). Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radical Biology and Medicine*, **46(1)**:70-77.
24. Rabee, D.A.; Kahiosh, H.J.; and Abdulatif, S.H. (2014). The effect of different doses from hydrocortisone on the liver tissue in the male rat. *karbala journal of pharmaceutical sciences*, **(7)**:58-66.
25. Bancroft, J.D.; and Stevens, A. (1982).Theory and practice of histological techniques. 2nd (Ed.) Churchill livingstone, Edinburgh, London, PP:662.
26. Hasona, N.A.; Alrashidi, A.A.; Aldugieman, T.Z.; Alshdokhi, A.M.; and Ahmed, M.Q. (2017). Vitis vinifera extract ameliorate hepatic and renal dysfunction induced by dexamethasone in albino rats. *Toxics*, **5(2)**:11.
27. Hasona, N.A.; Amer, O.H.; Morsi, A.; and Raef, A. (2017). Comparative biochemical, parasitological, and histopathological studies on cystic echinococcosis in infected sheep. *Comparative Clinical Pathology*, **26(4)**:805-810.
28. Nkono, B L. N. Y.; Sokeng, S.D.; Désiré, D.D.P.; and Kamtchouing, P. (2014). Antihyperglycemic and antioxydant properties of alstonia boonei De wild.(Apocynaceae) stem bark aqueous extract in dexamethasone-induced hyperglycemic rats. *International Journal of Diabetes Research*, **3(3)**:27-35.
29. Pocock, G.; and Richards, C.D. (2004). Human Physiology, The Basis of Medicine. 2nd ed. Oxford Medical Publications. Oxford University Press, Inc., New York.
30. Niu, Y.; Herrera, E.A.; Evans, R.D.; and Giussani, D.A. (2013). Antioxidant treatment improves neonatal survival and prevents impaired cardiac function at adulthood following neonatal glucocorticoid therapy. *The Journal of physiology*, **591(20)**:5083-5093.
31. Sato, K.; Nishiguchi, K.M.; Maruyama, K.; Moritoh, S.; Fujita, K.; Ikuta,Y.; and Nakazawa, T. (2016). Topical ocular dexamethasone decreases intraocular pressure and body weight in rats. *Journal of negative results in biomedicine*, **15(1)**:5.
32. Al Esmaial, W. N. H. (2013). Histological and biochemical study on effect of the oral contraceptive pills in experimental male mice. Al-taqani, **26(3)**: 37-45.
33. Francis, T.; Kenney, G.; Wesley, D. (2005). Wicks and David L . Greenman . *J. of Cellular and Compara. Physiol*. **66(1)**:125–136.
34. Kelly, L. (2004). Essential of Human Physiology for Pharmacy. CRC Press Pharmacy Education Series. Baco Raton London, New York, Washington, D.C.
35. Khalid *et al*., .(2017). Effect of dexamethasone and contraceptive pills in Female Rats (Rattus *norvegicus) . World J Pharm Sci*, **5(3)**:171-175.

36. Moss, D.W.; and Henderson, A.R. (1999). Alkaline phosphatase. In: Tietz-Textbook of clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER (Eds). 3rd edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 676-684pp.
37. Guyton, A.C.; and Hall, J.E. (2016). Text book of medical physiology 13th Ed. Philadelphia USA.
38. Ghawet, H. A.(2015). Effects of tramadol on the reproductive function of wistar albino rats. *Journal of Experimental Biology*, **5(1)**:56-64.
39. Morikawa, D.; Nojiri, H.; Itoigawa, Y.; Ozawa, Y.; Kaneko, K.; and Shimizu, T. (2018) . Antioxidant treatment with vitamin C attenuated rotator cuff degeneration caused by oxidative stress in Sod1-deficient mice. *JSES Open Access*, **2(1)**: 91-96.

The Effect of dexamethasone and prednisolone on C-reactive protein levels and liver enzymes ALT, AST, ALP activities in Blood serum of male Rabbits.

Mohammed Bilal Abdullah[1] , Zaid Mohammed Mubarak Al-Mahdawi[2]
[1]*Department of Biology , College of Education for Pure Sciences , University of Tikrit , Tikrit , Iraq*
[2] *Department of Biology , College of Science , University of Tikrit , Tikrit , Iraq*

Abstract
This study was at the Animal House of the Faculty of Veterinary Medicine / University of Tikrit for the period from 1/12/2107 to 21/12/2017 for three weeks. This study was designed to investigate the side effects of dexamethasone and prednisolone drugs in a dose (0.4 mg / kg B.W.) on some parameters in the *Lepus cuniculua domestica* rabbits . Use 30 domestic male rabbits were obtained from the Veterinary Hospital of the Ministry of Agriculture - Samarra Agriculture Division, aged 7-9 months and their weights (1250 - 1500 g) The animals were randomly distributed to 6 groups and each group contains 5 animals. The first group **(Control)** was the control group where the diet was given with normal drinking water. The second group **(A)** was given Dexamethasone (0.4 mg / kg B.W.) with the diet and regular drinking water. The third group **(B)** was given prednisolone (0.4 mg / kg B.W.) with the diet and regular drinking water, the fourth group **(C)** given dexamethasone and prednisolone together with a concentration of (0.4 mg / kg B.W. For each one) with the diet and regular drinking water. The fifth group **(D)** given the drug prednisolone (0.4 mg / kg B.W.) and vitamin C with a concentration of (30 mg / kg B.W.) with the diet and regular drinking water. The sixth group **(E)** given dexamethasone (0.4 mg / kg B.W.) and vitamin C with a concentration of (30 mg / kg B.W.) . The experiment lasted 21 days for all groups. The results showed a significant increase ($P \leq 0.05$) in C-reactive protein concentration of the serum compared to the control group, while it led to a significant increase ($P \leq 0.05$) in level of liver enzymes ALT, AST, ALP and all groups treated with drugs when compared to control group. We conclude that these drugs cause significant damage to liver function through the significant increase in the level of enzymes, a clear indication of the detection of liver damage and problems.