دراسة مرضية نسجية لكبد الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعالجة بعقار Azithromycin و Spiramycin لوحدهما وممزوجة مع فيتامين E

سيناء عبد الله علي الجرجري*، انتصار رحيم الكناني** واميمة عادل نجم عبو***
*قسم علوم الحياة– كلية العلوم/ جامعة الموصل
**فرع الأمراض وأمراض الدواجن– كلية الطب البيطري/ جامعة الموصل
***قسم علوم الحياة– كلية التربية/ جامعة الموصل

الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة إحداث الإصابة بداء البويغيات الخبيئة Cryptosporidiosisتجريبياً في الفئران البيضاء من خلال تجريعها باكياس بيض الطفيل *Cryptosporidium parvum* ثم معالجتها بالعقارين azithromycin وspiramycinبشكل فرادي وممزوجين معاً ومع مضاد الاكسدة المتمثل بفيتامين E لمعرفة التغيرات المرضية النسجية للكبد ومقارنته مع كبد الفئران غير المخمجة وغير المعالجة.

أظهر تالنتائج وجود تغيرات مرضية نسجية في كبد الفئران المخمجة بالطفيل المذكور اعلاه تمثلت بالتنكس الفجوي وتضخم خلايا كوفر وتموضع الطفيل في هيولي الخلايا الكبدية مع وجود الاكياس الطفيلية في المجموعة المخمجة فقط. اما عند المجموعة المخمجة والمعالجة بالعقارين azithromycin وspiramycin فقد لوحظ وجود انكماش واختزال في حجم الطفيل مع وجود تغيرات تنكسية طفيفة خلال فترة 14–30يوماً وفي المجموعة المعاملة بالعقارين مع فيتامين E فقد اظهرت النتائج وجود اختزال وفي بعض المقاطع اختفاء الطفيل خلال فترة 14–30 يوماً من المعاملة.

تستنتج هذه الدراسة بان تأثير العقارين على الطفيل في نسيج الكبد ممزوجاً مع فيتامين E اكثر شدة وافضل استجابة مما لو استخدم العقارين بشكل فرادي او ممزوجاً معاً .

Histopathological study on liver of mice infected with *Cryptosporidium parvum* and treatment with Azithromycin, Spiramycin alone and mixed with vitamin E

S. A. A. Al-Jarjary*, E. R. Al-Kennany and O. A. N. Abbu*****
***Dep. of Biology- College of Science\ University of Mosul**
*****Dep. of Pathology and Poultry Disease- College of Veterinary Medicine\ University of Mosul**
******Dep. of Biology- College of Education\ University of Mosul**

Abstract

This study was conducted to induce infection with Cryptosporidiosis experimentally in white mice through inoculation with *Cryptosporidium parvum* then treatment with azithromycin and spiramycin alone or mixed with vitamin E as antioxidant in order to know the histopathological changes of liver and to compare with mice liver not infected and not treated.

The results showed the presence of histopathological changes on liver of mice infected with *Cryptosporidium parvum* represented by vacuolar degeneration and hypertrophy of kupffer cells, localization of parasite in cytoplasm of hepatocyte and presence of parasitiphorous in group treated with spiramycin and azithromycin alone showed regression and shrunkage of parasite associated with presence of mild vacuolar degeneration while in group treated with vitamin E , the results showed regression and disappearance of parasite in some sections through 14-30 days of treatment.

In the study concluded that spiramycin and azithromycin have a high effect on the parasite when mixed with vitamin E.

المقدمة

يعد داء البويغيات الخبيئة Cryptosporidiosis من الامراض المشتركة بين الانسان والحيوان Zoonotic disease (1) والذي يسبب الاسهال في الحيوانات الداجنة فضلاً عن الانسان (2). يتسبب المرض عن الإصابة بأنواع مختلفة من طفيلي داخل خلوي يعرف بـ *Cryptosporidium* العائد لعائلة Cryptosporidiidae، تحت رتبة Eimeriorina، رتبة Eucoccidiorida، تحت صنف Coccidiasina، صنف Sporozoasida، شعبة Apicomplixa (3). وتصنف الانواع المختلفة للطفيل بالاعتماد على نوعية المضيف وموقع الإصابة، ويعد النوع *C. parvum* مسبباً للإصابة في الثدييات،و هو احد مسببات الإسهال في الأطفال (4). وتعد أنواع طفيل البويغيات الخبيئة من الاوالي الطفيلية داخل الخلوية وخارج السايتوبلازم (5)، يوجد الطفيل على شكل اكياس بيض Oocysts حاوي على اربع بويغات Sporozoites. يصاب الانسان والحيوانات المختلفة من خلال ابتلاع اكياس البيض المخمجة والتي تنتقل خلال تجويف المعي الى الامعاء الدقيقة او تنفجر وتتحرر البويغيات الحاوية على بعض العضيات منها الخيوط الهراويةRhoptries micronemes اذ تهاجم الخلايا الظهارية لأمعاء المضيف حيث تغلف نفسها في غشاء خلايا المضيف ومن ثم تحاط بفجوة الطفيل Parasitophorous في تجويف المعي وتنتشر في خلايا المضيف من خلال عملية التكاثر لتكوين الجيل الاول من المفلوقات Meront والتي تحتوي على ثمان اقسومات Merozoites والتي تتحرر لتغزو خلايا اخرى مكونة الجيل الثاني من المفلوقات الحاوية على اربع اقسومات فتتمايز هذه الاقسومات في اماكن اخرى الى امشاج لتكوين أكياس البيض (4، 6).

يستوطن طفيل البويغيات الخبيئة في السبيل المعدي – المعوي وخاصة الامعاء الدقيقة اذ يقلل من امتصاص الغذاء ويمكن ان يهاجم الكبد وخاصة القنوات الكبدية محدثاً آلام في البطن ويرقان Jundicوالتهاب القنوا ت الصفراوية Cholangitis (7) فضلاً عن اصابته للرئتين خاصة عند الاشخاص المصابين بالايدز (8). ان وجود طفيلي البويغيات الخبيئة في انسجة المضيف يؤدي الى حدوث تغيرات مرضية نسجية في المواقع التي يتواجد فيها ومنها الامعاء والمعدة وقد تنتقل عبر الدم الى الكبد والقنوات الصفراوية والبنكرياس والقناة التنفسية والأذ ن الوسطى (9، 10).

ونظراً لكون الكبد من الاعضاء المهمة في الجسم والتي تقوم بوظائف عدة منها ازالة السموم ومقاومة الخمج من خلال افراز بعض الانزيمات وتصنيع وخزن بعض مضادات الاكسدة ارتأت هذه الدراسة استخدام بعض العقاقير منفردة واخرى ممزوجة مع بعضها مضافاً اليها فيتامين E كمضاد للاكسدة ضد الخمج بالبويغات الخبيئة لمتابعة التغيرات التي تحدث في نسيج الكبد خلال فترة الخمج.

المواد وطرائق العمل

- **جمع العينات:** جمعت 50 عينة براز من اطفال بعمر 3–4 سنوات ومن كلا الجنسين من الذين يعانون من التهاب المعدة والأمعاء المسبب للإسهال، من مستشفى ابن الاثير التعليمي في الموصل. حفظت العينات في 2.5% من ثنائي كرومات البوتاسيوم وحفظت في الثلاجة لحين إجراء الفحص عليها.
- **فحص عينات البراز:** فحصت عينات البراز للكشف عن وجود اكياس بيض طفيل *Cryptosporidium parvum* باستخدام طريقة المسحات المصبوغة بصبغة زيل نلسن المحورة Modified Zeihl Neelsen stain او ما يسمى بالصبغة الصامدة للحامض Acid fast stain (11). وتم التأكد منها باستخدام العدسة الزيتية للمجهر الضوئي، بعدها حفظت العينات الموجبة الحاوية على اكياس البيض بمحلول دايكرومات البوتاسيوم ووضعت في الثلاجة لحين الاستخدام (12).
- **الدراسة التجريبية:**
- **الحيوانات المختبرية Laboratory animals:** استخدمت (104) فأرة مختبرية من الفئران السويسرية البيضاء Swiss Albino Mice نوع *Mus musculus* سلالة Balb/C والتي تم الحصول عليها من مختبرات كلية التربية في جامعة الموصل وتم تربية الفئران في اقفاص بلاستيكية قدم لها العلف والماء الاعتياديين، وزعت الفئران عشوائياً الى ثمانية مجاميع 12 لكل مجموعة وثمان فئران لمجموعة السيطرة. فحصت الفئران يومياً لمدة اسبوع للتأكد من خلوها من خمج الطفيل ومن ضمنها *C. parvum*.
- **تحضير الجرعات:** حضرت الجرعات المخمجة من اكياس بيض طفيل *C. parvum* المعزولة من براز الأطفال المصابين بداء البويغيات الخبيئة بالاعتماد على طريقة الباحثون (13) ثم حدد عدد الاكياس اللازمة للجرعة باستخدام شريحة الهيموسايتوميتر Hemocytometer (المانية الصنع).
- **تصميم التجربة:** جرعت الفئران المستخدمة في الدراسة بعمر 3–4 اسابيع عن طريق الفم باستخدام الانبوب المعدي Stomach tube بجرعة تحتوي على 3×10^{4} كيس بيض لكل فأرة (14، 15) إذ جرعت الفئران 0.5 مل من المعلق الحاوي على العدد المذكور اعلاه من اكياس البيض.فحص براز الفئران المصابة يومياً للتأكد من حدوث الاصابة. عوملت الفئران المصابة بالعقاقير الآتية:

المجموعة الاولى: مجموعة السيطرة بدون اصابة.

المجموعة الثانية: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة.

المجموعة الثالثة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالعقار Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20 غرام من وزن الجسم مذاباً في محلول دارىء الفوسفات في كل المجاميع.

المجموعة الرابعة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالعقار Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20 غرام من وزن الجسم مع فيتامين E.

المجموعة الخامسة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالعقار Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20 غرام من وزن الجسم.

المجموعة السادسة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالعقار Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20 غرام من وزن الجسم مع فيتامين E.

المجموعة السابعة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالمزج بين العقارين Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20 غرام والـ Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20 غرام من وزن الجسم.

المجموعة الثامنة: فئران مخمجة بطفيلي البويغيات الخبيئة ومعاملة بالمزج بين العقارين Azithromycin بتر كيز 4 ملغم/20 غرام والـ Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20 غرام من وزن الجسم مع فيتامين E.

تم استخدام هذه التراكيز للعقاقير اعتماداً على دراسة (16).

- **الفحص النسجي:** بعد انتهاء فترة المعاملة والتي بلغت ثلاثة، سبعة، أربعة عشر وثلاثين يوماً من احداث الخمج والمعاملة تم اجراء الصفة التشريحية لملاحظة التغيرات المرضية العيانية لنسيج الكبد ثم اخذت نماذج من الكبد وثبتت في محلول الفورمالين الدارىء المتعادل 10% (neutral buffered formaline) وحضرت منها بلوكات شمعية، قطعت بسمك 4–6 مايكروميتر الى شرائح نسجية ثم صبغت بصبغة الهيماتوكسلين–ايوسين (17) وفحصت باستخدام مجهر التصوير المركب ثم صورت باستخدام المجهر المركب المزود بآلة التصوير.

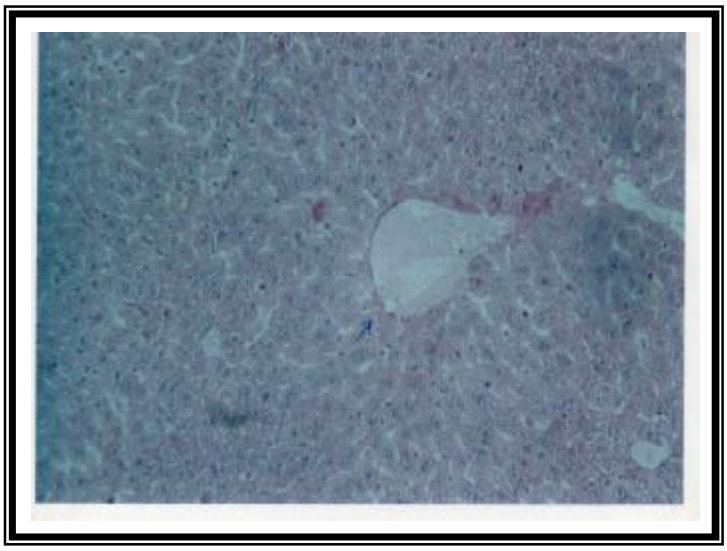
النتائج

1. **التغيرات المرضية:** بعد إجراء الصفة التشريحية خلال الفترات (3، 7، 14، 30) يوماً من الخمج لوحظ وجود تضخم في الكبد Hepatomegally خاصة خلال الفترات (7–14) يوماً في مجموعة الفئران المخمجة بالبويغيات الخبيئة مقارنة ببقية المجاميع ومنها السيطرة.
2. **التغيرات النسجية المرضية:**

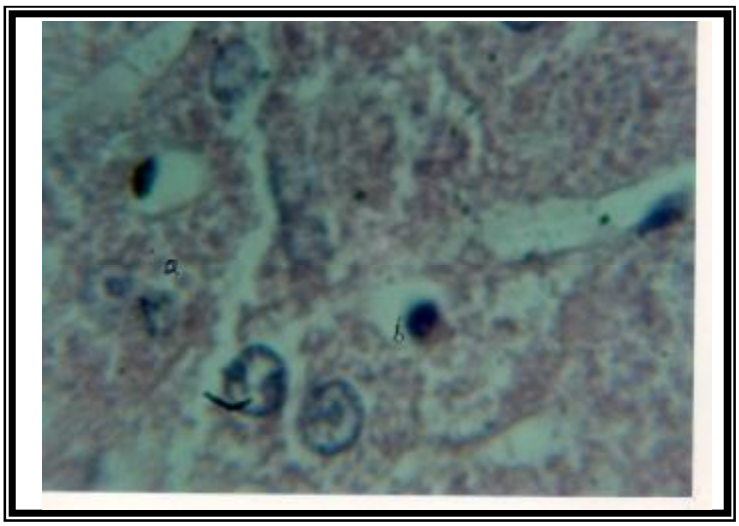
- **مجموعة السيطرة:** أظهر تالمقاطع النسجية لكبد الفئران غير المخمجة عدم وجود تغيرات نسجية. التركيب النسجي للكبد تمثل بوجود الفصيص الذي يحوي على وريد مركزي محاط بخلايا كبدية تتركب بشكل حبال يفصل بينها وبين الجيبانيات Siniosoid والتي تبطن بخلايا البطانة Endothelial cell وخلايا كوفر وترتبط الفصيصات مع بعضها بالباحة البابية Portal area التي تحوي على القنيوات الصفراوية فضلاً عن الأوعية الدموية (صورة 1).
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة *C. parvum*:** أظهر تالمقاطع النسجية لكبد الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة بعد مرور 3–7 ايام من الخمج وجود تغيرات نسجية مرضية تمثلت بالتنكس الفجوي الشديد في هيولي الخلايا الكبدية (صورة 2) مع تضخم خلايا كوفر فضلاً عن وجود الطفيل ملتصقاً بجدار الخلية الكبدية (صورة 3). اما عند الايام 14–30 يوماً من الخمج فقد اظهر الكبد تغيرات مشابهة عند الايام (3–7) بعد الخمج الا انها اكثر شدة حيث اظهرت تنكس فجوي من النوع المنتشر Diffuse vacuolar degeneration مع اكياس طفيلية متليفة fibrotic cyst فضلاً عن وجود الطفيل في اماكن اخرى منها عند حافة الجيبانيات عند خلايا البطانة وبشكل فجوات طفيلية واحتقان الاوعية الدموية (الصورتان 4 و 5).
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20غم:** بينت المقاطع النسجية لكبد الفئران المخمجة وجود تنكس فجوي شديد مع اختزال في حجم الطفيل عند الايام 3–7 من المعاملة (صورة 6)، وعند اليوم 14–30 لوحظ اختزال في حجم الطفيلي (صورة 7).
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20غم مع فيتامين E:** أظهر تالمقاطع النسجية وجود تغيرات نسجية تمثلت بتوسع الجيبانيات مع احتقان الاوعية الدموية وانكماش وتنكس في حجم الطفيل مع تضخم خلايا كوفر فضلاً عن التنكس الفجوي (صورة 8).
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20غم:** أظهر تمقاطع الكبد النسجية وجود تنكس فجوي مع ظهور بعض خلايا الكبد تعاني من النخر

التجلطي وتوسع الجيبانيات عند اليوم 3–7 من المعاملة فضلاً عن تنكس الطفيل (صورة 9) اما عند اليوم 14–30 من المعاملة فقد لوحظ وجود انكماش في حجم الطفيل (صورة 10).

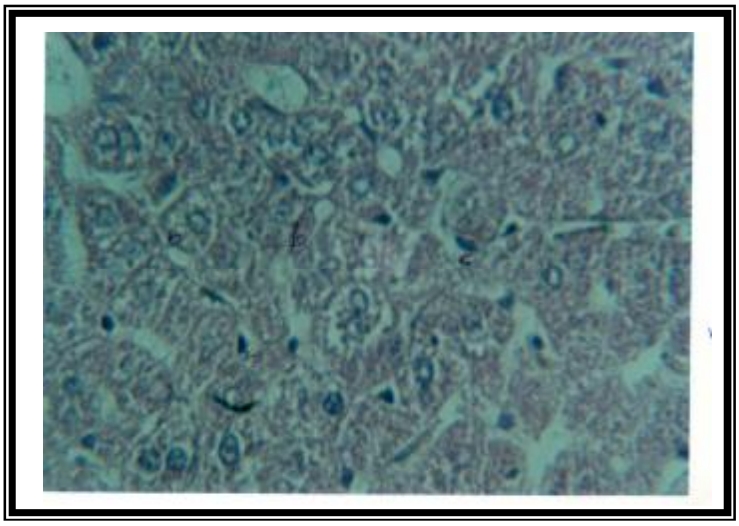
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Spiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20غم وفيتامين E:** أظهر ت وجود تنكس فجوي مع احتقان الاوعية الدموية واختزال حجم الطفيل عند 3–7 ايام من المعاملة (صورة 11) فضلاً عن التنكس الفجوي والتغير الدهني Fatty changes. اما عند اليوم 30 من المعاملة فقد لوحظ وجود تنكس فجوي وانكماش في حجم الطفيل (صورة 12).
- **مجموعة الفئران المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Azithromycin بتركيز 4 ملغم/20غم وSpiramycin بتركيز 1.5 ملغم/20غم:** بينت المقاطع النسجية لكبد الفئران بعد 3–7 ايام وجود تغيرات نسجية تمثلت بوجود الثقب الدهني مع انكماش واختزال في حجم الطفيل مع توسع الجيبانيات اما عند اليوم 14–30 من الخمج والمعاملة فقد لوحظ وجود تنكس فجوي وتوسع الجيبانيات فضلاً عن اختفاء الطفيل.
- **مجموعة الفئر ان المخمجة بطفيل البويغيات الخبيئة والمعاملة بعقار Azithromycin و Spiramycin مضافاً إليها فيتامين E:** أظهر ت مقاطع نسيج الكبد وجود تغيرات طفيفة اشتملت على الاحتقان في الاوعية الدموية وانكماش في حجم الطفيل عند اليوم الثالث الى السابع من المعاملة اما عند اليوم 14–30 من المعاملة فقد لوحظ وجود انكماش في حجم الطفيل مع احتقان الاوعية الدموية وفي مقاطع اخرى لوحظ اختفاء الطفيلي من النسيج الكبدي (الصورتان 13 و14).



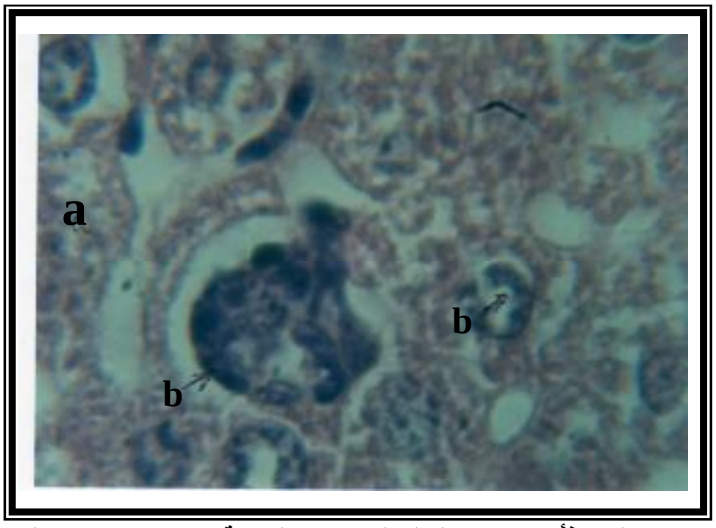
صورة(1) مقطع نسجي لكبد فأر عند مجموعة السيطرة غير المخمجة، توضح الوريد المركزي المحاط بالخلايا الكبدية (arrow) H & E 100X



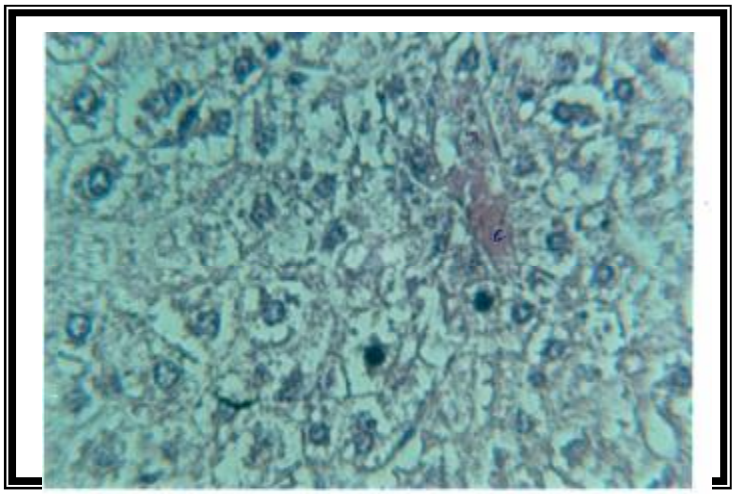
صورة(2) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة بعد 3 ايام من الخمج يوضح التنكس الفجوي (a) مع وجود الطفيل عند حافة جدار الخلايا الكبدية (b) H & E 1000X



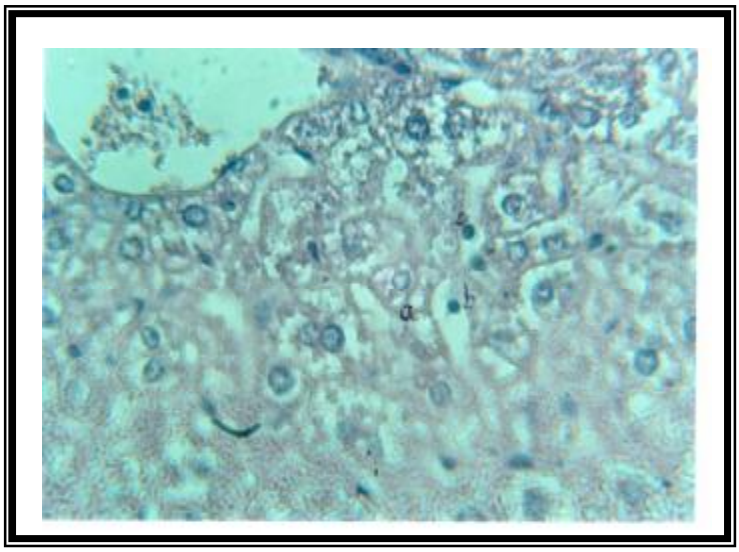
صورة(3) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة بعد 7 ايام من الخمج يوضح وجود الطفيل (a) والتنكس الفجوي الشديد (b) وتضخم خلايا كوفر (c) H & E 400X



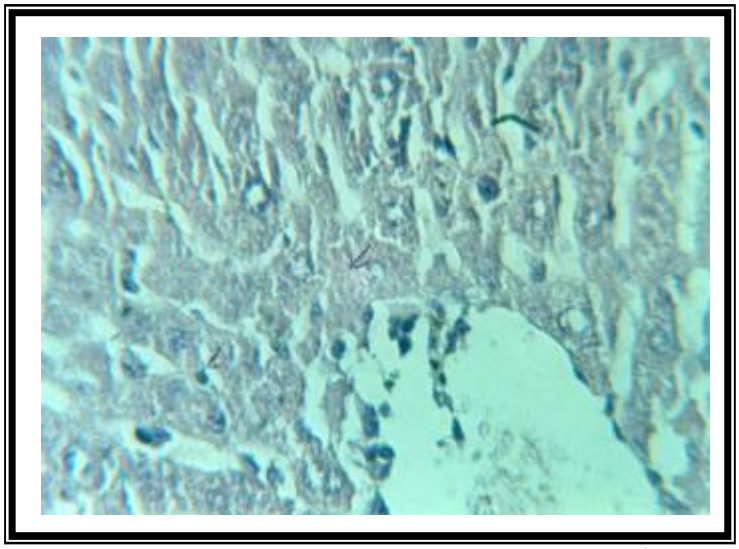
صورة(4) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة بعد 30 يوم من الخمج يوضح التنكس الفجوي الشديد (a) مع وجود الاكياس الطفيلية في الخلايا الكبدية (b) H & E 1000X



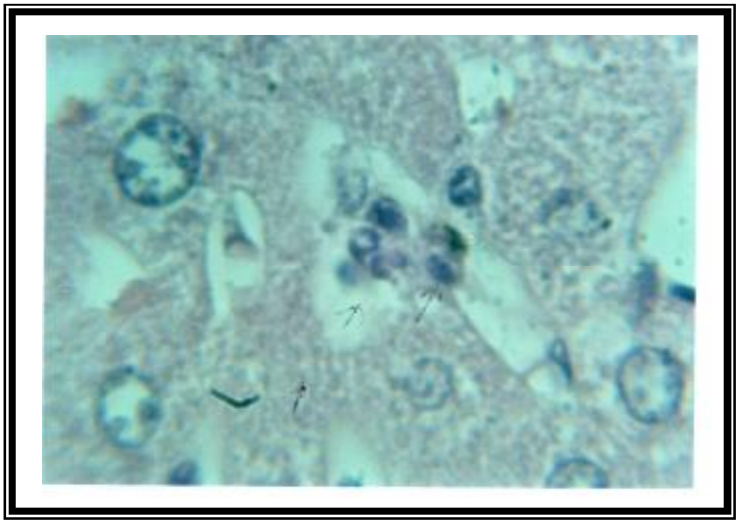
صورة(5) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة بعد 30 يوم من الخمج يوضح وجود الطفيل داخل الخلايا الكبدية (a) مع التنكس الفجوي الشديد المنتشر (b) والاحتقان (c) H & E 400X



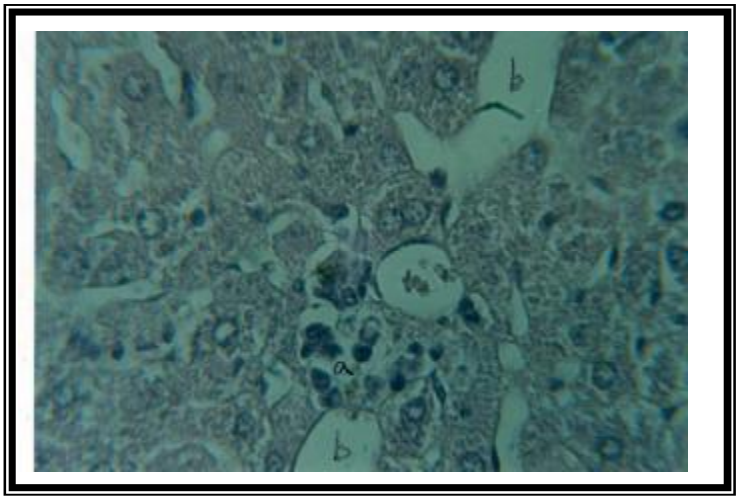
صورة(6) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار azithromycin بعد 7 أيام من الخمج يوضح وجود التنكس الفجوي الشديد (a) مع اختزال في حجم الطفيل (b) H & E 400X



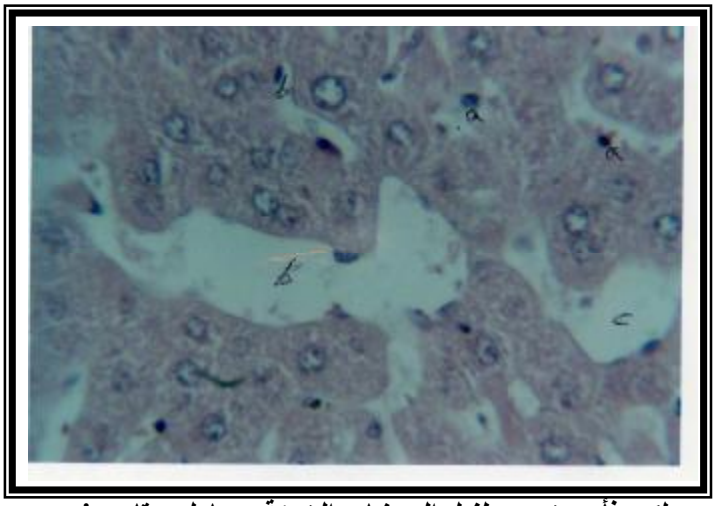
صورة(7) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار azithromycin بعد 30 يوماً من الخمج يوضح اختزال في حجم الطفيل مع التنكس الفجوي الشديد ( ) H & E 400X



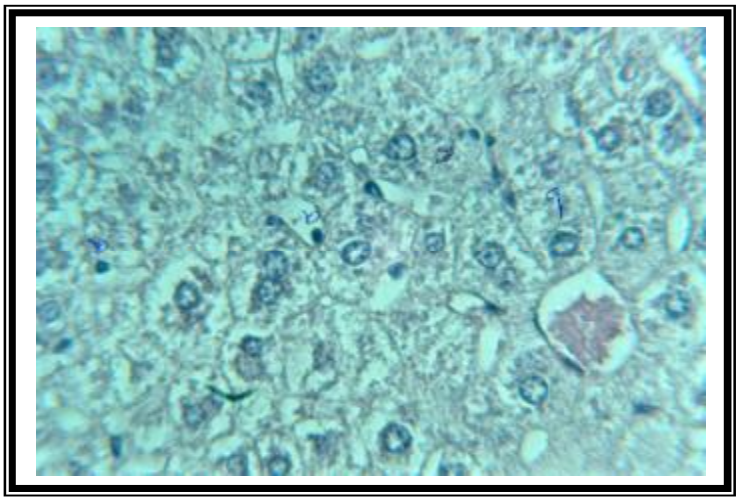
صورة(8) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار azithromycin وفيتامين E بعد 30 يوماً من الخمج يوضح تنكس الطفيل وتوسع الجيبانيات (←) مع التنكس الفجوي H & E 1000X (←←)



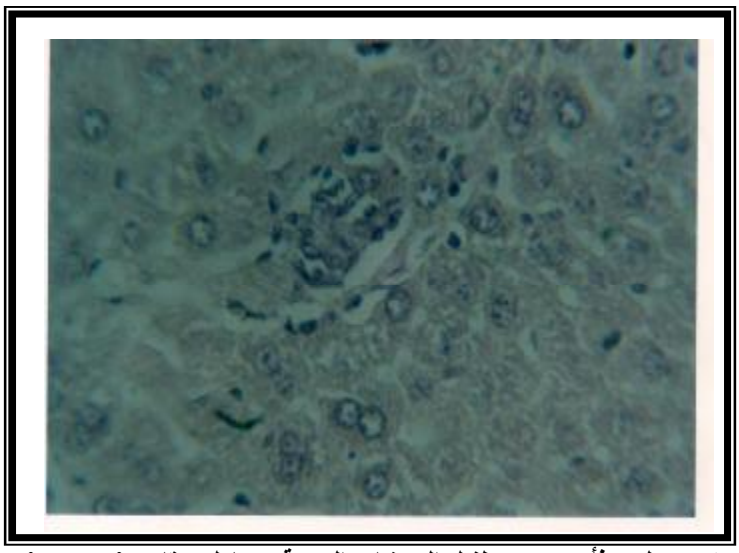
صورة(9) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار spiramycin بعد 7 ايام من الخمج يوضح تنكس الطفيل (a) مع توسع الجيبانيات (b) ونخر تجلطي لخلايا الكبد (c) H & E 400X



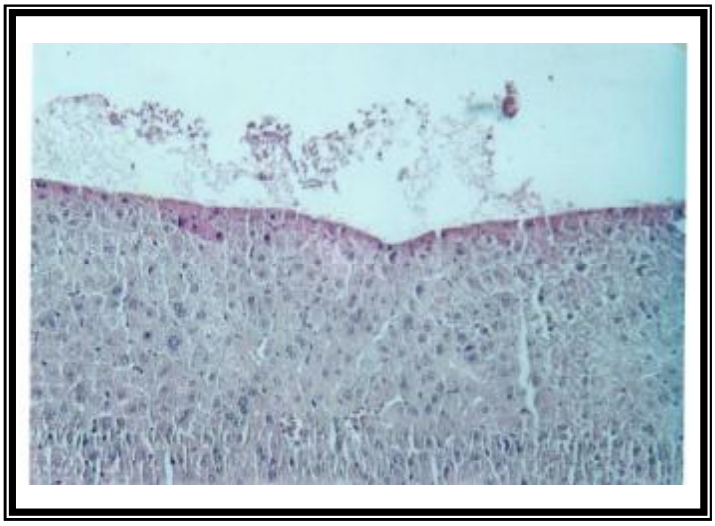
صورة(10) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار spiramycin وفيتامين E بعد 30 يوماً من الخمج يوضح انكماش في الطفيل عند حافات الخلايا الكبدية (a) مع تضخم خلايا كوفر (b) وتوسع الجيبانيات (c)400X H & E



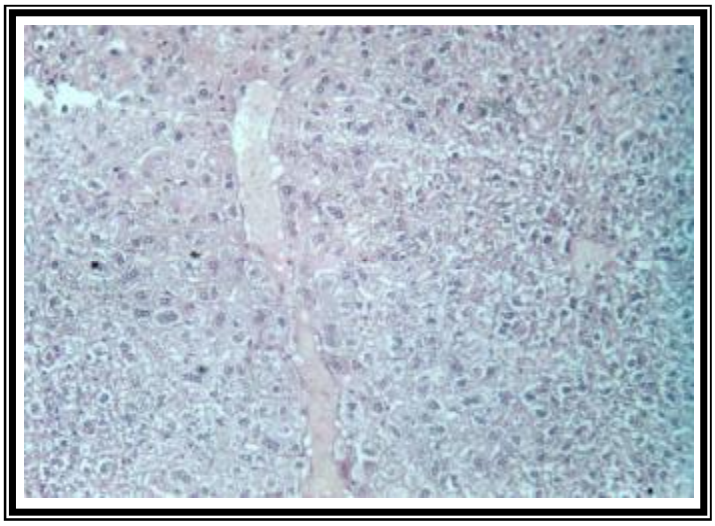
صورة(11) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار spiramycin وفيتامين E بعد 14 يوماً من الخمج يوضح انكماش في الطفيل (a) مع توسع الجيبانيات (b) فضلاً عن التنكس الفجوي والتغيير الدهني (c)400X H & E



صورة (12) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقار spiramycin وفيتامين E بعد 30 يوماً من الخمج يوضح التنكس الفجوي واختزال حجم الطفيل (←) 400X H & E



صورة (13) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقاري azithromycin وspiramycin ممزوجاً مع فيتامين E يوضح اختفاء الطفيل H & E 100X



صورة (14) مقطع نسجي لكبد فأر مخمج بطفيل البويغيات الخبيئة ومعامل بعقاري azithromycin وspiramycin ممزوجاً مع فيتامين E يوضح اختفاء الطفيل مع التنكس الفجويH & E 100X

المناقشة

يعد طفيل البويغيات الخبيئة من الطفيليات الشديدة الخمجية والتي لها القابلية على مقاومة الأنواع المختلفة من العقاقير الفعالة في الأشخاص ذوي المناعة الكاملة والهابطة (18) وبالرغم من اختبار العديد من العقاقير ضد هذا الطفيل منها paromomycin، azithromycinوالأدوية العالية الفعالية المضادة للفايروسات في قابليتها على تثبيط نمو الطفيل داخل وخارج الجسم الحي (19) إلا أنها لم تستطع القضاء على الطفيل ويعود ذلك إلى مقاومة الطفيل داخل الخليةو خارج السايتوبلازم، ومن هنا ارتأينا إلى اختيار تأثير بعض العقاقير مثل azithromycin و spiramycinلوحدهما أو ممزوجين مع فيتامين E كمضاد للأكسدة له القابلية على ضغط غشاء الخلية في نسيج الكبد وذلك لما يملكه من وظائف مهمة منهاإزالا السموم التي قد يحدثها الطفيل فضلاً عن ملاحظة ان كان لاستخدام العقاقير تأثير سلبي على نسيج الكبد.

اظهر هذا البحث وجود الطفيل في نسيج الكبد بشكل اكياس بيض واقسومات في الخلايا الكبدية والقنوات الصفراوية وملتصقة بالجدار مما يؤكد قابلية انتقال الطفيل الى الانسجة الحشوية في الجسم ومنها الكبد والرئة والبنكرياس (20).

ان وجود الطفيل في نسيج الكبد قد احدث تغيرات نسجية تمثلت بالاحتقان والنخر والتنكس الفجوي خلال فترات الخمج (3–30)يوماً وهو قد يكون ناتج عن ان الطفيل له القابلية على افراز نوع من السموم المشابهة لتلك المفرزة من قبل بكتريا *Esherichia coli*وسموم اخرى محللة للبروتين تؤثر على تركيب الخلايا ووظيفتها (21). كما اظهرت النتائج وجود الطفيل في تراكيب كيسية متليفة محدثة بذلك اذى شديد في نسيج الكبد وهي تعد احد التعقيدات التي يحدثها الطفيل في نسيج الكبد (22، 23، 24).

في هذه الدراسة استخدم كل من azithromycin و spiramycinمع وبدون فيتامين Eكونه مضاداً للأكسدة لملاحظة مدى تأثيره على نسيج الكبد المخمج بداء البويغيات الخبيئة إذ أظهر ت النتائج عند مجموعة الفئران المعاملة بعقار azithromycin و spiramycin (التي تعد من المركبات المايكروليدية) وبجرعة 4 ملغم/ 20 غرام و 1.5 ملغم/ 20 غرام على التوالي (16) وجود تأثير لهذين العقارين على طفيل البويغيات الخبيئة من خلال الاختزال في الحجم فضلاً عن تأثيره الطفيف والذي ظهر بشكل تنكس فجوي خلال الـ 14 يوماً من المعاملة. هذه النتيجة تؤكد قابلية هذه المجموعة من المضادات في تثبيط بناء البروتين بواسطة الارتباط مع مواقع الببتيدات المنقولة لوحدة الرايبوسوم الكبيرة (25) كما انه قد يكون للخلايا الكبدية نفوذية عالية لادخال العقارين الى داخل الفجوة الطفيلية وهذه بدورها تدخل الطفيل وتؤثر على المايتوكوندريا المتواجدة في المعقدات القمية وهذا يثبت تأثير العقارين على المراحل الداخل خلوية اكثر من الخارج خلوية (26).

ان استخدام فيتامين Eكونه مضاداً للاكسدة مثل (بيروكسيد الهيدروجين والسوبر اوكساید) مع العقارين يعد داعماً لعمل العقارين وذلك من خلال كون هذا الطفيل قد يكون له القابلية على تحرير بعض جذور الاوكسجين الحرة اثناء التكاثر داخل الخلايا الكبدية التي تعمل على تحطيم جدران الخلايا وتحرير جذور الاوكسجين الحرة والسوبر اوكساید وهذا بدوره يعمل على احداث الاذى لنسيج الكبد. اظهرت النتائج وجود اختزال في حجم الطفيل وتضخم في خلايا كوفر (صورة 10) هذه النتائج تشير الى مضادات الاكسدة في اغشية الخلايا مما يدعم الخلايا في وظائفها المناعية من خلال اصطياد جذور الهيدروكسيل الحرة وبذلك توفر الحماية لخلايا الكبد من الاذ د الناتج عن تكاثر الطفيل فضلاً عن كون فيتامين E يقلل من حدوثية الامراض المزمنة والتي تسبب اجهاد تأكسدي واظهرت الدراسات الحديثة قابلية فيتامين E على نقل البروتين في خلايا الكبد لغرض استخدامه في اصلاح ما تلف منها لترتبط مع الدهون البروتينية المصلية (27).

بينت بعض النتائج وجود اختفاء كلي للطفيل داخل نسيج الكبد مما يؤكد ذلك دعم فيتامين E لعمل العقارين المستخدمين azithromycin وspiramycin، ولتسليط الضوء على آلية عمل الفيتامين والعقارين داخل نسيج الكبد يجب ان تكون هناك دراسات مستقبلية خاصة فيما يتعلق بقابلية الطفيل والأدوية في إنتاج جذور الأوكسجين الحرة ونواقلها مع أنزيمات الكبد وآلية عملها.

المصادر

1. Hendrix, C. M. (1998). Diagnostic veterinary parasitology. 2nd ed. Mosby.,P.19– 34.
2. Morrison, L. (1998). Cryptosporidiosis. TAG: The OI report.,P.1– 9.
3. Brandonisio, O.; Marangi, A.; Panaro, M. A.; Marzio, R.; Natalicchio, M. I.; Zizzadoro, P. & DeSantis, U. (1996). Prevalence of *Cryptosporidium* in children with enteritis in Southern Italy. Europ. J. of Epidemiol., 12: 187–190.
4. Clark, D. P. (1999). New insights into human cryptosporidiosis. Clin. Microbiol. Rev., 2 (4): 554 – 563.
5. Radostits, O. M.; Blood, D. C. & Gay, C. C. (1994). Cryptosporidiosis: textbook of veterinary medicine disease of cattle, sheep, pigs, goats and horses, 8th ed., P. 1195 – 1199.
6. Collee, J. G.; Fraser, A. G.; Marmion, B. P. & Simmons, A. (1996). Mackie and maccartney. Paracitical medical microbial., 14th ed. Churchill Living stone Inc., New York.
7. Denkinger, G. M.; Harigopal, P. & Dowdy, L. M. (2009). *Cryptosporidium parvum*-associated sclerosing cholangitis in a liver transplant patient. Transplant Infectious Dis., 10:133-136.
8. McGowan, I. (1993). The natural history of cryptosporidiosis diarrhea in HIV-infected patients. AIDS., 7 (3): 349 – 354.
9. Vakil, N. B.; Schwartz, S. M.; Buggy, B. P.; Brummitt, C. F.; Kherellah, M.; Letzer, D. M.; Gilson, I. H. & Jones, P. G. (1996). Biliary cryptosporidiosis in HIV infected people after the waterborne outbreak of cryptosporidiosis in Milwaukee. N. Engl. J. Med., 334 (1): 19-23.
10. Elliott, D. A. & Clark, D. P. (2000). *Cryptosporidium parvum* induces host cell action accumulation at the host parasite interface. Infect Immunol., 68(4): 2315-2322.
11. Henriksen, S. A. & Pohlenz, J. F. (1981). Staining of cryspposporidia by amodified Ziehl-Neelsen technique. Acta Vet. Scand., 22: 594 – 596.
12. Ma, P. & Soave, R. (1983). Three steps stool examination for cryptosporidiosis in 10 homosexual men with proptracted watery diarrhea. J. Infect. Dis., 147: 824 – 828.
13. Freire-Santos, F.; Oteiza-Lopez, A. M.; Vergara-castiblanco, C. A. & Area-Mazas, M. E. (1999). Effects of salinity, temperature storage time on mouse experimental infection by *Cryptosporidium parvum*. Vet. Parasitol., 87:1– 7.
14. Lindsay, D. S.; Woods, K. M.; Upton, S. J. & Blagburn, B. L. (2000). Activity of decoquinate against *Cryptosporidium parvum* in cell culture and neonatal mice. Vet. Parasitol., 89: 307 – 311.
15. Woods, K. M.; Nesterenko, M. N. & Upton, S. J. (1996). Efficacy of 101 antimicrobials and other agents on the development of *Cryptosporidium parvum in vitro*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 90 (6): 603 – 615.

16. الجرجري، سيناء عبد الله. (2006). محاولات في علاج داء البويغيات الخبيئة في الفئران البيض سلالة BALB/c. أطروحة دكتوراه، كلية العلوم، جامعة الموصل.
17. Drury, R. A. B. & Wallington, E. A. (1983) Cartton's histological technique. 5th ed. Oxford University Press.
18. O'Donoghue, P. J. (1995). *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis in man and animals. Int. J. Parasitol., 25: 139 – 195.
19. Kayser, O.; Warers, W. R.; Woods, K. M.; Upton, S. J.; Keithly, J. S.; Laatsch, H. & Kiderlen, A. F. (2002). Evaluation of *in vitro* and *in vivo* activity of benzindazole-4, 9-quin-nones against *Cryptosporidium parvum*. J. Advance Access., 50 (6): 975 – 980.
20. Sampurna, R. (2009) *Cryptosporidium.* http://www.histopathology-india.net
21. Casemore, D. P. (1989). Human cryptosporidiosis. Recent Adv. Infec., 3:209 – 236.
22. Roy, C. C.; Weber, A. M.; Morin, C. L.; Lepage, G.; Brisson, G.; Yousef, I. & Lasalle, R. (1981). Hepatobiliary disease in cystic fibrosis: a survey of current issues and concepts. Gastroenterology, 81 (6): 1143-1161.
23. Park, R. W. & Grand, R. J. (1981). Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: A review. Gastroenterology, 81 (6):1143-61.
24. Marcos, A.; Fisher, R. A.; Ham, J. M.; Shiffman, M. L.; Sanyal, A. J.; Luketic, V. A.; Sterling, R. K. & Posner, M. P. (1999). Right lobe living donor liver transplantation. Transplantation, 68 (6):798-803.
25. Giacometti, A.; Cirioni, O.; Barchiesi, F.; Ancarani, F. & Scalis, G. (2000). *In vitro* anti-cryptosoridial activity of cationic peptides alone and in combination with inhibitors of ion transport systems. J. Antimicrob. Chemother., 45:651–654.
26. Griffiths, J. K.; Balakrishnan, R.; Widmer, G. & Tzipori, S. (1998). Paromomycin and geneticin inhibit intracellular *Cryptosporidium parvum* without trafficking through the host cell cytoplasm implication for drug delivery . Infect. Immun., 66 (8): 3874 – 3883.
27. Regina, B. F. & Naret, G. T. (1999). Vitamin E: Function and metabolism. FA SEB J., 13:1145-1155.