جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

الاستجابة الدوائية لبعض المسدرات والمسكنات في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

يعرب جعفر موسى

أطروحة دكتوراه فلسفة

الطب البيطري / الأدوية البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

فؤاد قاسم محمد

١٤٣٣ هـ ٢٠١٢ م

الخلاصة

الهدف من هذه الدراسة بيان مدى تأثير حالة الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين على الاستجابة الدوائية لبعض الأدوية المسدرة والمسكنة للألم المستخدمة في الدراسة وهي الديازيبام والزيلازين والأدوية المسكنة من الألم الطرفية وهي الدايبايرون والدايكلوفيناك في أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً نظراً لدور الإجهاد التأكسدي المهم في تحوير تأثيرات الأدوية ووظيفة الجهاز العصبي.

أدت المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين في ماء الشرب بتركيز ٠,٥ ٪ لأفراخ الدجاج منذ اليوم الأول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها إلى إحداث الإجهاد التأكسدي في هذه الأفراخ من خلال الانخفاض المعنوي في تركيز الكلوتاثيون وصاحبه ارتفاع معنوي في تركيز المالونداياالديهايد في بلازما الدم والدماغ الكلي خلال اليوم السابع والعاشر والرابع عشر من عمر هذه الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة التي أعطيت ماء الشرب العادي.

كانت الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف–٥٠) المسدرة للديازيبام والزيلازين في أفراخ مجموعة السيطرة هي ٦,٥ و ٤,٨ ملغم/كغم في العضل على التوالي وأدى الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين إلى التقليل من قيم الجف-٥٠ المسدرة للديازيبام والزيلازين في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٣,٥ و ١,٨ ملغم/كغم في العضل وبنسبة ٤٦ و ٦٣ ٪ على التوالي. بينما كانت الجرعة المميتة الوسطية (الجم–٥٠) الحادة للديازيبام والزيلازين في أفراخ مجموعة السيطرة هي ٤٥١,٨ و ٨٦,٠ ملغم/كغم في العضل على التوالي وأدت المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين إلى زيادة سمية هذه الأدوية في الأفراخ عن طريق التقليل من قيم الجم-٥٠ الحادة للديازيبام والزيلازين لتصبح ٢٥١,٨ و ٦٥,٣ ملغم/كغم في العضل وبنسبة ٤٤ و ٢٤ ٪ على التوالي.

أدى حقن الديازيبام بجرعة ٢,٥ و ٥ و ١٠ ملغم/كغم في العضل والزيلازين بجرعة ٢ و ٤ و ٨ ملغم/كغم في العضل إلى حدوث التسدير في أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وكان وقت بدء التسدير ومدتا التسدير والإفاقة معتمدة على الجرعة من الديازيبام والزيلازين ولوحظ نقصان في المدة اللازمة لوقت بدء التسدير وزيادة مدتا التسدير والإفاقة بشكل معنوي في المجاميع المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين المحقونة بالديازيبام عند مقارنتها بمجاميع السيطرة بينما لم يظهر هذا التغير بشكل معنوي عند حقن الزيلازين.

وسبب حقن الديازيبام أو الزيلازين بجرعة ٠,٥ و ١ ملغم/كغم في العضل في أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين حدوث تأثير مثبط في السلوك العصبي والنشاط الحركي

للأفراخ ورافق ذلك زيادة في زمن الاستجابة لعدم الحركة الشدّي وزاد هذا التثبيط في المجاميع التي عانت من الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين.

وأدى التحدي الدوائي عن طريق حقن اليوهمبين بجرعة ١ ملغم/كغم في العضل للأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى حدوث تأثير محفز ومعنوي في السلوك العصبي والنشاط الحركي المثبط في الأفراخ المحقونة بالديازيبام أو الزيلازين بجرعة ١ ملغم/كغم في العضل على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة الأفراخ المجهدة التي أعطيت الديازيبام أو الزيلازين لوحدهما.

سبب حقن الديازيبام والكيتامين أو الزيلازين والكيتامين بجرعة ٥ و ٢٠ ملغم/كغم في العضل على التوالي حدوث التخدير في أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وزادت مدتا التخدير والإفاقة منها في مجموعة الأفراخ المجهدة فضلاً عن حدوث الموت في هذه المجموعة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

كانت قيمة الجف–٥٠ المسكنة من الألم للزيلازين في أفراخ مجموعة السيطرة هي ٠,٧٩ ملغم/كغم في العضل وأدى الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين إلى التقليل من هذه القيمة في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٠,٣١ ملغم/كغم في العضل وبنسبة ٦١ ٪. وأدى حقن الزيلازين في أفراخ مجموعة السيطرة بجرعة ٠,٥ و ١ ملغم/كغم في العضل إلى تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٥٠ و ١٠٠ ٪ على التوالي بينما سبب حقن هاتان الجرعتان من الزيلازين في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٨٣,٣٣ و ١٠٠ ٪ على التوالي وزاد التسكين من الألم في المجاميع التي عانت من الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

كانت قيم الجف–٥٠ المسكنة من الألم للدايبايرون والدايكلوفيناك في أفراخ مجموعة السيطرة هي ٦٥,٣ و ١٦,٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي وأدى الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين إلى التقليل من هذه القيم في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٣٧,٢ و ١٣,٤ ملغم/كغم في العضل وبنسبة ٤٣ و ١٨ ٪ على التوالي. وسبب حقن كل من الدايبايرون أو الدايكلوفيناك في أفراخ مجموعة السيطرة بجرعة ٧٠ و ١٦ ملغم/كغم في العضل على التوالي تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٦٦,٦٧ و ٥٠ ٪ على التوالي بينما سبب حقنهما زيادة تسكين الألم في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبنسبة ٨٣,٣٣ و ٨٣,٣٣ ٪ على التوالي.

وسبب حقن الأفراخ المجهدة بالزيلازين والدايبايرون والدايكلوفيناك بجرعة ١ و ١٠٠ و ٢٥ ملغم/كغم في العضل على التوالي قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد بجرعة ٠,٠٥ مل في القدم اليمنى تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد من خلال الزيادة المعنوية في الفترة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم المحقونة بالفورمالديهايد ونقصان معنوي في عدد مرات رفعها فضلاً

عن التقليل من الزمن المستغرق من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها بالمقارنة مع الأفراخ المجهدة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) ، كما أدى حقن كل من الدايبايرون أو الدايكلوفيناك إلى التقليل المعنوي من سُمكْ القدم الناتج عن حقن الفورمالديهايد المحدث للالتهاب في الأفراخ المجهدة وبنسبة ٥٨ و ٤٧ ٪ على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي.

وعند حقن الديازيبام بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل وقياس تركيزه في بلازما الدم باستخدام جهاز الاستشراب السائل عالي الأداء ذو الكاشف فوق البنفسجي ، أدى الإجهاد التأكسدي المحدث في أفراخ الدجاج ببيروكسيد الهيدروجين إلى زيادة تركيز الديازيبام في بلازما الدم خلال أوقات القياس المختلفة وكانت هذه الزيادة معنوية خلال أوقات القياس ٠,٥ ، ٠,٧٥ ، ١ و ٤ ساعة بعد حقن الديازيبام بجرعة واحدة منفردة مقارنة بمجموعة السيطرة.

وسبب الإجهاد التأكسدي المحدث في أفراخ الدجاج ببيروكسيد الهيدروجين تغيراً في المعايير الحركية الدوائية للديازيبام في بلازما الدم مقارنة بمجموعة السيطرة إذ أدى إلى التقليل من ثابت معدل طرح الديازيبام مع حدوث إطالة في عمر النصف لطرحه من بلازما الدم وزيادة في المنطقة تحت منحنى الوقت-التركيز لبلازما الدم وزيادة المنطقة تحت المنحنى الآني وزيادة معدل وقت بقاء الديازيبام في بلازما الدم وزيادة تركيزه عند الوقت صفر ورافق ذلك التقليل من حجم الانتشار ومن التصفية الكلية للديازيبام بينما وصل أعلى تركيز للديازيبام في بلازما الدم إلى ٠,٥٤ مايكروغرام/مل خلال ساعة واحدة بعد الحقن العضلي للديازيبام بجرعة واحدة منفردة هي ١٠ ملغم/كغم.

تقترح نتائج هذه الدراسة أن الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج يعمل على تغيير الاستجابة الدوائية للأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي وهي الديازيبام والزيلازين والأدوية المسكنة من الألم الطرفية وهي الدايبايرون والدايكلوفيناك من خلال زيادة حساسية وتثبيط الدماغ فضلاً عن تغييره من الحركية الدوائية المرتبطة بالاستجابة الدوائية.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Pharmacological Response to Some Sedatives and Analgesics in Chicks Stressed with Hydrogen Peroxide

Yaareb Jaafar Mousa

Ph.D. Dissertation

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology

Supervised by

Professor

Dr. Fouad Kasim Mohammad

2012 A.C. **1433 A.H.**

Summary

The objective of this study was to demonstrate the effect of oxidative stress induced by hydrogen peroxide (H_2O_2) on the pharmacological response to centrally sedatives and analgesics diazepam and xylazine and peripheral analgesics dipyrone and diclofenac in 7–14 day old chicks.

Treatment of one day old chicks for 14 days with H_2O_2 in the drinking water at 0.5 % caused a significant decrease in glutathione concentration and increased malondialdehyde concentration in the plasma and whole brain of the chicks at ages of 7, 10 and 14 in comparison to control group that received H_2O_2 free water.

The median effective sedative doses (ED_{50}) for diazepam and xylazine in the control group were 6.5 and 4.8 mg/kg, intramuscularly (i.m.), respectively, whereas H_2O_2 decreased them to 3.5 and 1.8 mg/kg, i.m. by 46 and 63 %, respectively. The 24 h median lethal doses (LD_{50}) of diazepam and xylazine in the control group were 451.8 and 86.0 mg/kg, i.m., respectively whereas stressed chicks with H_2O_2 showed an increase in toxicity through lowering in the LD_{50} values to 251.8 and 65.3 mg/kg, i.m. by 44 and 24 %, respectively.

Injection of diazepam at 2.5, 5 and 10 mg/kg, i.m. and xylazine at 2, 4 and 8 mg/kg, i.m. caused sedation in the control and stressed chicks in a dose dependant manner. H_2O_2 significantly decreased the onset of diazepam sedation and increased its duration and recovery while xylazine injection did not showed a significant difference in comparison to control group.

Diazepam or xylazine injection at 0.5 and 1 mg/kg, i.m. in the control and stressed chicks inhibited their general locomotor activity in the open-field test accompanied with an increase in the tonic immobility response, whereas H_2O_2 increased the inhibitory effects of both drugs in the chicks.

Challenging the chicks with yohimbine at 1 mg/kg, i.m. significantly stimulated the locomotor activity of the stressed chicks that received diazepam or xylazine.

Diazepam and ketamine or xylazine and ketamine injections at 5 and 20 mg/kg, respectively, induced anesthesia in the control and stressed chicks with an increase in duration and recovery in the stressed chicks which also suffered from 16.67 and 33.33 % mortality, respectively.

The analgesic ED_{50} of xylazine in the control group was 0.79 mg/kg, i.m., whereas H_2O_2 decreased this value to 0.31 mg/kg, i.m. by 61 %. Xylazine at 0.5 and 1 mg/kg, i.m. caused analgesia in 50 and 100 % of the control chicks, respectively. The same doses of xylazine caused analgesia in 83.33 and 100 % of the stressed chicks, respectively while H_2O_2 increased the analgesic effect of xylazine in stressed chicks in comparison to control group.

The analgesic ED_{50} values of dipyrone and diclofenac in the control group were 65.3 and 16.4 mg/kg, i.m. respectively. H_2O_2 decreased them in the stressed chicks to 37.2 and 13.4 mg/kg, i.m. by 43 and 18 %, respectively. Dipyrone and diclofenac at 70 and 16 mg/kg, i.m. caused analgesia in 66.67 and 50 % of the control group, respectively and in 83.33 and 83.33 % of the stressed chicks, respectively.

The stressed chicks that were injected with xylazine, dipyrone and diclofenac at doses of 1, 100, 25 mg/kg, i.m. respectively before 15 minutes of 0.05 ml formaldehyde injection in the right foot of chicks paw caused analgesia from pain induced by formaldehyde as shown by significant increase in the onset of right foot lift and significant decrease of its frequency as well as decrease in the time elapsed to lowering of right foot in comparison with the stressed group that was injected with physiological normal saline (control group). Dipyrone and diclofenac also caused a significant decrease in foot thickness that resulted from formaldehyde induced inflammation in stressed chicks by 58 and 47 %, respectively in comparison with the control group that was injected with physiological normal saline.

Diazepam concentration in the plasma which was measured by HPLC with UV detector after its injection at 10 mg/kg, i.m., revealed that the oxidative

stress induced by H_2O_2 in the chicks caused an increase in diazepam concentration in plasma during the different measured times as well as a significant increase during 0.5, 0.75, 1 and 4 h after a single dose of diazepam injection in comparison with the control group.

The oxidative stress induced with H_2O_2 in the chicks caused alterations in pharmacokinetic parameters of diazepam in the plasma in comparison with the control group, which included decrease in elimination rate constant for diazepam and an increase in the plasma elimination half–life, area under the concentration–time curve of plasma, area under the moment curve, mean residence time and its concentration at time zero as well as decrease in the volume of distribution and total clearance of diazepam, while its maximal concentration reached 0.54 μg./ml one hour after i.m. injection of a single dose of 10 mg/kg diazepam in the stressed chicks.

The results of this study suggest that the oxidative stress induced with H_2O_2 in the chicks changes the pharmacological response of the centrally inhibitor drugs diazepam and xylazine and to the peripheral analgesics dipyrone and diclofenac through an increment of the brain sensitivity and its inhibition as well as by possible changes in pharmacokinetic parameters that linked to pharmacological response.