



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

الكشف عن التأثيرات السمية-العصبية والمسكنة للألوم للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج

إنعام كاظم عثمان

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة منى حازم إبراهيم الزبيدي

الخلاصة

كان الهدف من دراستنا تقييم الخواص السمية العصبية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج، ومعرفة الأسباب التي تقف وراء هذه التأثيرات، في تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) الحادة للسفترياكسون بطريقة الصعود والنزول وإحداث السمية العصبية للسفترياكسون بجرع مختلفة، وتسجيل علامات، ومراتب التسمم، ودراسة السلوك العصبي، والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح، ودراسة التغيرات الكيموحيوية المرافقة لذلك فضلاً عن دراسة الحركية السمية والمقاطع النسجية للدماغ .

كانت (الجم-٥٠) الحادة باستعمال طريقة الصعود والنزول هي ٢١٣١ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر. إذ أظهرت الأفراخ المعاملة بالسفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥، ٥٠، ٧٥% من الجرعة المميّنة الوسطية علامات التسمم وهي الخمول، نفث الريش، وغلق الجفون، والترنح والرعشة، والرقود على عظم القص والشلل ثم الموت وينسب تراوحت ما بين ٣٣-١٠٠% وكانت مراتب التسمم ٢٤,٢٥ و ٢٩ على التوالي.

تم دراسة تأثير جرع السفترياكسون والتي نسبتها ١٠,٢٠, ٥٠% من الجرعة المميّنة الوسطية ولمدة ٧ أيام متتالية في النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح والذي تمثل بالزيادة المعنوية في المدة اللازمة للتحرك من المربع الوسطي، مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما أدى إعطاء السفترياكسون بهذه الجرعة الى ارتفاع معنوي في أوزان الافراخ مقارنة بمجموعة السيطرة.

لم يكن للسفترياكسون بهذه الجرعة تأثيراً معنوياً على نشاط إنزيم AST (Aspartate aminotransferas) ناقلة الامين سباراتيت وكلوكوز الدم، بينما سببت جرعة ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية الى انخفاض معنوي في نشاط إنزيم ALT (Alanine transaminase) ناقلة امين الانين مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم يكن للسفترياكسون تأثيراً معنوياً على تركيز اليوريا بينما سببت جرعتي ٥% و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين مقارنة مع مجموعة السيطرة .

وكان تركيز السفترياكسون في بلازما الدم عند اعطاؤه بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بعضلة الصدر هو ١,٦٥٢ ، ٣,٥٣٦ ، ٢٤٩,٣٦٥ ، ٢,١١٣٤ ، ٢,٢١ ، ٩,٠٨ ، مايكروغرام/مل بعد ٠,٢٥ ، ٠,٥ ، ١ ، ٢ ، ٤ ، ١٢ ، ٢٤ ساعة على التوالي من الحقن بالسفترياكسون.

وتم حساب معايير الحركية السمية باستخدام تحليل الايزوبولوجرافيك (Isobolographic analysis) إذ كان عمر نصف الطرح ١٥.١٦ ساعة، وثابت معدل الطرح ٠.٠٤٥٧ ساعة⁻¹، وحجم الانتشار الظاهري في حالة التوازن ١١١,٣٢٧٤٧٠٩ لتر/كغم، والتصفية الكلية ٥,٠٩ لتر/ساعة/كغم، والمساحة تحت منحنى التركيز في البلازما ٣٩٢,٩٥ مايكروغرام/مل×ساعة، والمساحة الانثية تحت المنحنى ٧٤٧٥,٥٧ مايكروغرام/مل×ساعة^٢ ومعدل وقت بقاء الدواء في الجسم ١٩,٠٢ ساعة وسجل وقت اعلى تركيز هو ١ ساعة وكان اعلى تركيز في البلازما هو ٢٩٤٣٤ مايكروغرام/مل.

سبب إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في عضلة الصدر الى ظهور تغييرات نسية في دماغ الأفرخ شملت النزف وإرتشاح الخلايا الالتهابية بعد ساعة من الحقن وبعد ٢٤ ساعة أدى السفترياكسون إلى ظهور خرب وتكس فجوي وإزالة للنخاعين واحتقان .

سبب السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر تأثيراً مسكناً للألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفرخ من خلال إنعدام رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالديهايد وكانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون في أفرخ الدجاج هي ٤٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر، بينما كانت الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول في أفرخ الدجاج هي ٣٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر. وكانت الجرعة المسكنة الوسطية للدايكولوفيناك هي ٦,٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر. كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون عند إعطائه مع الباراسيتامول ونسبة ٠,٥:٠,٥ في الأفرخ هي ٦,٧٧ و ٥,٤٣ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي، بينما كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون، ودايكولوفيناك الصوديوم عند اعطائهما معاً في الأفرخ هي ٦,٧٧ و ٠,٩٩ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي وكان نوع التداخل مابين السفترياكسون والباراسيتامول، والسفترياكسون ودايكولوفيناك الصوديوم تداخلاً تآزرياً حيث سجلت قيمة Y فكانت ٠,٣٢ و ٠,٣١٧ وكانت نسبة الإنخفاض بالجرعة ٨٤%.

تشير نتائجنا أن السفترياكسون قليل السُمية في أفراخ الدجاج ،ويمتلك تأثيرات سلوكية عصبية ولم يكن له تأثير ضار على كلوكوز الدم وإنزيمات الكبد وادى الى ارتفاع الكرياتينين ولم يكن له تأثير ضار على اليوريا، فضلا عن ذلك للسفترياكسون تأثيرات مسكنة للألم الناجم عن الفورمالديهايد في أفراخ الدجاج ولدى السفترياكسون تداخل تآزري عند اعطاءه مع المسكنات الاخرى مثل الباراسيتامول والدايكلوفيناك ، مما يوفر طريقة مفيدة في العلاج السريري للألم الالتهابي.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine



The detection of neurotoxic and analgesic effects of ceftriaxone in chicks model

Inaam Kadhim Othman

M Sc/ Thesis

**Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and
Toxicology**

Supervised By

Assistant Professor

Dr. Muna Hazim Ibrahim AL-Zubaidy

Abstract

The aim of this study was to evaluate the neurotoxic properties of ceftriaxone in chicks and to know the reasons behind these effects by determining the median lethal dose(LD50) of ceftriaxone by up and down method, the neurotoxicity of ceftriaxone at different doses, recording the signs and scores of poisoning, studying the neurobehavioral motor activity in the open- field and studying the accompanying biochemical changes as well as studying the toxicokinetics and histopathological sections of the brain.

The LD50 of ceftriaxone using the up and down method was 2132 mg/kg of body weight IM. Chicks treated with ceftriaxone at doses of 25, 50, 75%, of the LD50 showed signs of toxicity, which are lethargy, fluffy feathers, closed eyeslids, ataxia, tremor and recumbancy, paralysis, and then the death, rates ranged between 33 -100%, and scores toxicity were 24, 25, 29.respectively

Ceftriaxone at doses of 5, 10 and 20% of the LD50 for seven consecutive days caused significant increase in the latency to move, as well as significantly decrease in lines crossed . That was accompanied by a significant increase in the weight of chicks compared to the control group.

Ceftriaxone in these doses had no significant effect on (AST) enzyme activity and blood glucose, while 20% of the LD50 dose caused a significant decrease in ALT enzyme activity compared to the control group. Ceftriaxone had no significant effect on blood urea concentration, while 5% and 20% of the LD50 caused a significant increase in serum creatinine concentration compared to the control group.

Ceftriaxone at a dose 2000 mg / kg body weight, IM caused its appearance in the blood plasma at concentrations of 1,652, 3,536, 249,365, 2,1134, 1,37, 2,21 and 6.08 µg/ml after 0.25, 0.5, 1, 2, , 4, 12 and 24 hours after IM injection . The toxicity criteria were calculated using the pk.solver program, Which repeated the elimination half-life was 15.16 hours, the elimination rate constant 0.0457 hours⁻¹, the apparent distribution of volume 111,3274709 L/Kg, the total clearance 5.09 L/h/kg, and the total area under the concentration curve in plasma 392. 95 µg/ml, the area under the moment curve is 7475.57 µg /ml, and ther residence time for the drug to stay in the body is 19.02 hours, the

maximal concentration time was 1 hour, and the highest concentration in plasma was 294.37 µg/ml.

Ceftriaxone at a dose of 2000 mg/kg IM caused histopathological changes in the brain of the chicks, including bleeding and infiltration of inflammatory cells one hour after the injection, and after 24 hours, ceftriaxone led to the appearance of edema, vacuolar degeneration, demyelination and congestion.

Ceftriaxone at doses of 1330, 1064 and 523 mg/kg caused analgesic effect of formaldehyde-induced pain by lack of elevation of the right leg compared to the formaldehyde-treated group. The analgesic median effective dose ED₅₀ of ceftriaxone in chicks was 42.6 mg/kg IM, while the ED₅₀ of paracetamol was 32.6 mg/kg IM. The ED₅₀ of diclofenac sodium was 6.26 mg/kg IM. The ED₅₀ analgesic dose of ceftriaxone when given with paracetamol at a ratio of 0.5:0.5 in chicks was 6.77 and 5.43 mg/kg body weight, respectively, while the ED₅₀ of ceftriaxone and diclofenac sodium when given together in chicks was 11.9 and 0.99 mg / kg body weight respectively. The type of interaction between ceftriaxone, paracetamol, ceftriaxone and diclofenac was synergism interaction, where the χ^2 value was recorded as 0.32 and 0.317, and the percentage of dose reduction was 84%.

Our results revealed that ceftriaxone had low toxicity in chicks with neurobehavioral effects. It had no toxic effect on blood glucose, liver and kidney function. In addition, ceftriaxone had analgesic effects in formaldehyde-induced pain in chicks, which provided a useful modality in the clinical treatment of inflammatory pain.