جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

# سمية الايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج

تماره خالد أحمد النجماوي

رسالة ماجستير
الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
منى حازم إبراهيم الزبيدي

1444هـ 2022م

# الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة الكشف عن التأثيرات السمية للايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج, والوقوف على الأسباب الرئيسة لهذه التأثيرات وذلك بالاعتماد على تجارب السمية الحادة وقياسات السلوك العصبي والنشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح والتحدي الدوائي بالزيلازين والكيتامين وثايوبنتال الصوديوم فضلًا عن دراسة التغييرات الكيمو حيوية المرافقة لذلك ودراسة تركيز الاحماض الأمينية للنواقل العصبية الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ فضلاً عن دراسة التغييرات النسجية لدماغ الأفراخ .

كانت الجرعة المميتة الوسطية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة دكسون بمقدار 525.9 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع بالفم. وأظهرت الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرع131.5 و263 و394.5 ملغم/كغم و نسبتها (25٪ ,50 ٪ ,75٪) من الجرعة المميتة الوسطية عن طريق الفم علامات التسمم وهي الخمول, نفش الريش, اغماض العينين, الترنح, اللعاب, الرقود على عظم القص والشلل ثم الهلاك وبنسب تراوحت مابين 17 100٪ وكانت مراتب التسمم مابين 18 28.

تم تحديد تأثير جرع من الايفرمكتين 26.3 و52.6 و105.2 ملغم/كغم والتي نسبتها(5%و10%و20%) من الجرعة المميتة الوسطية عن طريق الفم ولمدة خمسة أيام متتالية في النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح والتي تمثلت بالزيادة المعنوية في المدة اللازمة للتحرك من المربع الوسطي رافقه زيادة معنوية في اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي بالجرعتين 52.6 و 105.2 ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة كما أدى اعطاء الايفرمكتين بهذه الجرع إلى انخفاض معنوي في أوزان الأفراخ مقارنة بمجموعة السيطرة. سبب الايفرمكتين بجرعة 26.3 ملغم /كغم إلى انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاميت رافقه زيادة معنوية في تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفراخ .

نجح الفلومازينيل بجرعة 0.1 ملغم/كغم عن طريق الحقن بالخلب في علاج علامات التسمم المحدثة بالايفرمكتين بنسبة(50%و75%) من الجرعة المميتة الوسطية حيث أدى الى اختفاء العلامات بالكامل ومنها الرجفة, اللعاب والترنح كما أدى الفلومازينيل إلى انخفاض نسب الهلاك بعد 24 ساعة من التجريع بالايفرمكتين الى نسب 33٪ و 67٪.

أما تجربة التحدي الدوائي بمزيج الزيلازين والكيتامين كمخدر عام للأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعة مفردة وهي200 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم فقد سبب الايفرمكتين بتقليل مدة النوم مقارنة مع مجموعة السيطرة , كما نجح الايفرمكتين بجرعة 100 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الفم في اطالة مدة النوم المحدثة بثايوبنتال الصوديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة .

لم يؤثر اعطاء الايفرمكتين بالجرع 131.5 و263 و394.5 ملغم/كغم في مستوى نشاط انزيمات الكبد ناقلة أمين الالنين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALPفي بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع عن طريق الفم كما أدى اعطاء الايفرمكتين بالجرع نفسها إلى انخفاضاً معنوياً في تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم يؤثر بشكل معنوي على تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفراخ.

أدى اعطاء الايفرمكتين بالجرع 131.5 و263 و394.5 ملغم/كغم بعد 24 ساعة من تجريع عن طريق الفم إلى إحداث تغييرات نسجية في دماغ الأفراخ تمثلت بالخزب, ارتشاح الخلايا الالتهابية والخلايا الدبقية والتنكس الفجوي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

تشير هذه النتائج إلى أن الايفرمكتين ذو سمية قليلة في أفراخ الدجاج ويمتلك تأثيرات سلوكية عصبية اضافة إلى تأثيراته على الاحماض الامينية للنواقل العصبية الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ, ولم يكن له تأثير ضار على الكبد في ضوء انزيماته فضلاً عن إحداثه تغييرات متوسطة الشدة في أنسجة الدماغ .

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

# Toxicity of ivermectin in a chick model

**Tamara Khaled Ahmed Al-Najmawi**

**M. Sc. Degree**

**In Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology**

**Supervised By**

**Assistant Professor**

**Dr. Muna Hazim Ibrahim Al-Zubaidy**

**2022 A.D** **1444 A.H**

## Abstract

The aim of this study was to examine the toxic effects of ivermectin in a chick model, and to determine the main reasons for these effects, based on acute toxicity experiments, neurobehavioral measurements, motor activity of chicks in the open field, the drug challenge with xylazine, ketamine and sodium thiopental, as well as studying the biochemical changes accompanying these effects. The study also includet the measurement of tha amino acid glutamate and glycine in the plasma of chicks in and studying the histological changes of the chicks brain.

The median lethal dose of ivermectin in chicks by using the Dixon method was 525.9 mg/kg of body weight via oral administration. Chicks treated with ivermectin at doses of 131.5, 263 and 394.5 mg/kg,which represented 25% 50%, 75% of the LD50, showed signs of poisoning that included lethargy, fluffing of feathers, closed eyelids, tremor, ataxia, recumbancy, and death, at percentages that ranged between 17-100%, and the toxicity scores were between 18-28.

Ivermectin at doses 52.6 and 105.2 mg/kg, orally for five consecutive days caused asignificant increase in the latency to move in the open field compare with control group, as well as asignificant increase in the time of tonic immobility test.

Ivermectin at doses of 26.3,52.6 and 105.2 mg/kg, orally led to significant decrease in the body weight of the chicks compared to the control group. Ivermectin at a dose of 26.3 mg/kg caused a significant decrease in glutamate concentration, accompanied by a significant increase in glycine concentration in chicks blood plasma.

Flumazenil at a dose of 0.1 mg/kg i.p was successful in treating the signs of poisoning caused by ivermectin, which led to the complete disappearance of the signs( including tremor, salivation , ataxia) and

flumazenil reduced death prevented ivermectin induced 24h after the adminstration.

Pharmacological challenge as the anesthetic combination of xylazine and ketamine in chicks treated with ivermectin in a single dose 200 mg / kg body weight orally, ivermectin caused a decrease in sleep duration compared to the control group, and ivermectin at 100 mg/kg, body weight orally Prolonged sleep duration induced by sodium thiopental compared with the control group.

Ivermectin administration at doses of 131.5, 263, and 394.5 mg/kg did not affect the activity level of liver enzymes ALT, AST and ALP in chicks plasma 24 hours after oral dosind. A significant decrease occurred in the concentration of glutamate in the plasma of chicks compared with the control group, while it did not significantly affect the concentration of glycine in the plasma of chicks.

Ivermectin at doses of 131.5, 263 and 394.5 mg/kg after 24 hours of oral administration caused histological changes in the brain of chicks represented by edema, infiltration of inflammatory cells, glial cells and vacuolar degeneration compared with the control group.

In conclusion, these results suggest that ivermectin is of low toxicity in chicks and has neurobehavioral effects in addition to its effects on the neurotransmitters glutamate and glycine in blood plasma, and it had no harmful effect on the liver through its enzymes as well as causing moderate histopathological changes in brain tissue.