جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

مقارنة التأثيرات الدوائية للكيتورولاك في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

رفل لقمان عبدالله

رسـالة ماجسـتير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

يعرب جعفر موسى

١٤٤٤ هـ ٢٠٢٢ م

الخلاصة

كان الهدف من الدراسة الحالية هو المقارنة والكشف عن التأثيرات الدوائية للكيتورولاك (التأثيرات المسكنة للألم والخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب) في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وكذلك التحري عن مدى تأثير الإجهاد التأكسدي على هذه الفعالية الدوائية فضلا عن التعرف على الحركية الدوائية وتركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج ومدى تغيرها في حالة الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين.

أدت المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين في مياه الشرب للأفراخ بنسبة ٠,٥٪ منذ اليوم الاول وإلى اليوم الرابع عشر إلى حدوث الإجهاد التأكسدي تمثلت بالانخفاض المعنوي في تركيز مضادات الأكسدة في بلازما الدم في اليوم السابع والعاشر والرابع عشر من عمرها وبنسبة ٣٩ ، ٢٩ و ٤١ ٪ على التوالي.

حُددت الجرعة الفعالة الوسطية (الجف٥٠) المسكنة للألم للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) وكانت ٧,٧٩ ملغم/كغم ، في العضل بينما عمل الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الزيادة من فعالية الكيتورولاك المسكنة للألم تمثلت بالانخفاض في قيمة الجف٥٠ لأفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٦,٥٨ ملغم/كغم ، في العضل وبنسبة انخفاض بلغت ١٦٪.

وكانت الجرعة المميتة الوسطية (الجف٥٠) الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) هي ٢٦٢,٨٠ ملغم/كغم ، في العضل وعمل الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الزيادة من السمية الحادة الكيتورولاك بالتقليل من قيمة الجم٥٠ في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٢٢٦,٣٠ ملغم/كغم ، في العضل وبنسبة انخفاض بلغت ١٤٪.

وبالاعتماد على قيم الجف٥٠ والجم٥٠ للكيتورولاك في أفراخ مجموعتي السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين تبين ان الكيتورولاك ذو مدى امان واسع اذ بلغت قيمة المعيار العلاجي ٣٤ وفي كلا المجموعتين.

وأدى حقن أفراخ مجموعتي السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبجرع متعددة من الكيتورولاك وهي ٣,٥ ، ٧ و ١٤ ملغم/كغم ، في العضل (التي تمثل الجف٢٥ ، الجف٥٠ والجف١٠٠ على التوالي) إلى تسكين الألم وبصورة معتمدة على الجرعة وعمل الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الزيادة من فعالية الكيتورولاك المسكنة للألم.

وأدى حقن الكيتورولاك بجرعة منفردة (تمثل الجف١٠٠ للكيتورولاك) وهي ١٤ ملغم/كغم ، في العضل في أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى تسكين الألم في الاوقات ١٥ ، ٣٠ ، ٦٠ و ١٢٠ دقيقة بعد حقن الكيتورولاك وكان افضل وقت معنوي لتسكين الألم هو بعد ٣٠ دقيقة من حقن الكيتورولاك.

وسبب حقن خميرة الخباز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم ، في الخلب وفي مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى رفع درجة الحرارة بصورة معنوية في الأفراخ بعد ٣ و ٤ ساعات من الحقن بينما سبب حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ملغم/كغم ، في العضل التقليل من درجة الحرارة المحدثة بحقن خميرة الخباز وكان افضل وقت للكيتورولاك والذي عمل على تخفيض درجة الحرارة هو بعد ١ ، ٢ و ٤ ساعات من حقن خميرة الخباز عند مقارنة مجموعة بيروكسيد الهيدروجين بمجموعة السيطرة.

وسبب حقن الفورمالديهايد (بحجم حقن ٠,٠٥ مل وبتركيز ٠,١٪) في باطن القدم لأفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين حدوث الالتهاب وأدى حقن الكيتورولاك إلى التقليل المعنوي من الالتهاب المحدث بالفورمالديهايد وكانت فعالية الكيتورولاك المضادة للالتهاب اعلى في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة بمجموعة السيطرة وبنسبة ٨١ و ٧٣ ٪ على التوالي.

وأدى حقن الكيتورولاك مع الكيتامين على الزيادة المعنوية في التأثير المسكن من الألم للكيتامين وفي أفراخ مجموعتي السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وكانت اعلى زيادة معنوية في تسكين الألم هي في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة بمجموعة السيطرة ولم يؤدِ حقن الكيتورولاك مع الكيتامين إلى حدوث تغير معنوي في وقت بدء النوم ومدتي النوم والإفاقة في مجموعة بيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع أفراخ مجموعة السيطرة.

وأدى حقن الكيتورولاك (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لمدة خمسة أيام متتالية في مجموعتي أفراخ السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى حدوث تسكين الألم وازدادت الفعالية المسكنة للألم للكيتورولاك في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع أفراخ مجموعة السيطرة في اليوم المحدد وفي الأيام الخمسة من القياس.

وسبب حقن الكيتورولاك لمدة خمسة أيام متتالية حدوث زيادة في انزيم الفوسفات القاعدية ، الكيرياتينين وحامض اليوريك في المجموعة المحقونة بالكيتورولاك مقارنة مع المجموعة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي بينما عمل الحقن المتتالي للكيتورولاك إلى حدوث زيادة معنوية اعلى في أنزيم الفوسفات القاعدية ، الكرياتينين وحامض اليوريك في

مجموعة بيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) المحقونة بالكيتورولاك.

وسبب الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين الارتفاع المعنوي في تركيز الكيتورولاك (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) في بلازما دم مجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة في الاوقات المختلفة من القياس وهي بعد ١٥، ٣٠، ١، ٢، ٤، ٢٤ ساعة من الحقن بالكيتورولاك وبنسبة زيادة بلغت ٢٤، ٣٨، ٥٤، ١٩٩، ٣٩، ٥٩٪ على التوالي.

وعمل الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين إلى التغيير من معايير الحركية الدوائية للكيتورولاك متمثلة بزيادة المنطقة تحت المنحنى ، المنطقة تحت المنحنى الاني ، التركيز الأعلى وثابت معدل الطرح وبنسبة ٥٩ ، ١٩ ، ٣٨ ، ٤٣٪ على التوالي بينما سبب التقليل من معدل وقت البقاء ، عمر النصف للطرح ، حجم الانتشار والتصفية الكلية للكيتورولاك بنسبة ٢٥ ، ٣٠ ، ٥٦ و ٣٧٪ على التوالي.

تشير نتائج هذه الدراسة إلى ان الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين يعمل على التحوير من التأثيرات الدوائية للكيتورولاك (المسكنة للألم ، الخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب) فضلا عن التغيير من معايير الحركية الدوائية للكيتورولاك من خلال الزيادة الحاصلة في تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

Comparison of the pharmacological effects of ketorolac in stressed and non-stressed chicks with hydrogen peroxide

Rafal Luqman Abdulah

MSc / Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Yaareb Jaafar Mousa

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

Abstract

The aim of the current study was to compare *and* reveal the pharmacological activity of ketorolac (analgesic, antipyretic *and* anti-inflammatory activity) in normal *and* stressed chicks with hydrogen peroxide (H_2O_2), investigating the effect of oxidative stress)OS) on the pharmacological activity as well as identifying the ketorolac pharmacokinetics *and* plasma concentration in chicks and the extent of its change in the case of oxidative stress with hydrogen peroxide.

Treatment with H_2O_2 in the drinking water of chicks at 0.5% from the 1st to the 14th days-old led to the occurrence of OS through a significant decrease in the concentration of antioxidants in the plasma on the 7^{th}, 10^{th} and 14^{th} days by 39, 29 and 41%, respectively.

The median effective dose (ED_{50}) of ketorolac was determined in the chicks of the control group (tap water) to be 7.79 mg/kg, intramuscularly (IM), while OS with H_2O_2 increased the analgesic efficacy of ketorolac through a decrease in the analgesic ED_{50} value in the stressed chicks with H_2O_2 to become 6.58 mg/kg, IM, with a percentage of decrease 16%.

The acute median lethal dose (LD_{50}) of ketorolac in chicks of the control group was 262.80 mg/kg, IM. The OS with H_2O_2 increased the acute toxicity of ketorolac by reducing the value of LD_{50} in stressed chicks to become 226.30 mg/kg, IM, with a percentage of decrease 14%.

Based on the ED_{50} and LD_{50} values of ketorolac in both chicks of the control group *and* those stressed with H_2O_2, it was found that ketorolac has a wide range of safety, as the value of the therapeutic index was 34 in both groups of chicks.

Injecting the chicks of the control and stressed groups at multiple doses of ketorolac, which are 3.5, 7 and 14 mg/kg, IM (representing

ED_{25}, ED_{50} and ED_{100}, respectively) led to analgesia in a dose-dependent manner while the OS with H_2O_2 increased the effectiveness of ketorolac analgesia.

Ketorolac's injection at a single dose (representing ED_{100} of ketorolac) which is 14 mg/kg, IM in chicks of the control *and* stressed groups led to analgesia during the times of 15, 30, 60 and 120 minutes after the injection of ketorolac, *and* the best significant time for analgesia was after 30 minute of injection.

Injecting baker's yeast at a dose of 135 mg/kg, IP in both the control and stressed groups, increased the temperature significantly in the chicks at 3 and 4 hours after the injection, while the injection of ketorolac, at a dose of 14 mg/kg, IM caused a decrease in the baker's yeast-induced temperature and the best time for ketorolac to reduce the temperature was at 1, 2 and 4 hours after injecting baker's yeast.

Formaldehyde injection (0.05 ml of 0.1%) into the paw of the chicks caused inflammation for the groups of the control *and* stressed chicks while the injection of ketorolac led to a significant reduction in the inflammation caused by formaldehyde by 81 and 73%, respectively.

Injection of ketorolac with ketamine led to a significant increase in the analgesic efficacy of ketamine in both the control and H_2O_2-stressed chicks while the onset, duration *and* recovery from hypnosis was the same in the control *and* stressed groups of chicks.

Injecting of ketorolac (14 mg/kg, IM) for five consecutive days resulted in analgesia in both groups of chicks while the analgesic efficacy of ketorolac was increased in the stressed chicks when compared with the chicks of the control group during the specified day of measurement.

The injection of ketorolac for five consecutive days caused an increase in alkaline phosphatase, creatinine *and* uric acid in the group injected with ketorolac compared with the group injected with

physiological saline, while the consecutive injection of ketorolac caused a significant increase in alkaline phosphatase enzyme, creatinine and uric acid in the stressed group of chicks when compared with the control group (tap water) that injected with ketorolac.

OS caused a significant increase in the concentration of ketorolac (14 mg/kg, IM) in the plasma of the group of chicks stressed with H2O2 when compared with the control group during the different measurement times, which are after 15, 30, 1, 2, 4 and 24 hours of injection with an increasing percentages of 24, 38, 54, 199, 39, and 59%, respectively.

H_2O_2-induced OS changed the pharmacokinetic parameters of ketorolac, represented by an increase in the area under the curve, the area under the moment curve, the maximal concentration and elimination rate constant by 59, 19, 38, and 43%, respectively while it decreases the mean residence time, elimination half-life, volume of distribution *and* the total clearance of ketorolac by 25, 30, 56, and 37%, respectively.

The results of this study indicate that H_2O_2-induced OS modulates the pharmacological activity of ketorolac (analgesic, antipyretic *and* anti-inflammatory), as well as, altering the pharmacokinetic parameters of ketorolac through an increase in the concentration of ketorolac in the plasma.