جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

دراسة التأثيرات السمية لليفاميزول والايفرمكتين في الفئران

فرح فتح الله شهاب المولى

رسالة ماجستير
الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ الدكتورة
بنان خالد عبد الرحمن البكوع

1445هـ 2023م

الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية إلى الكشف عن السمية الحادة وتحت الحادة المحدثة بمضادي الديدان الليفاميزول والايفرمكتين كل على حدة ودراسة بعض التأثيرات السمية والكيميا حيوية المحدثة بهما في الفئران.

حددت الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50)Median lethal dose لليفاميزول عن طريق التجريع الفموي للفئران بطريقة الصعود والنزول في الجرعة حيث كانت 155.5 ملغم/ كغم من وزن الجسم ، وأظهرت الفئران المعاملة به علامات تسمم حادة تمثلت بزيادة حك الوجه و إفراز اللعاب وانتصاب الشعر والذيل وجحوظ العينين والرجفة والاختلاجات العصبية ثم الموت خلال 24 ساعة من المعاملة ، بينما كانت الجرعة المميتة التقريبية لليفاميزول عن طريق التجريع الفموي 368 ملغم/كغم من وزن الجسم ، وأظهرت الفئران علامات تسمم مماثلة لعلامات التسمم السابقة خلال 24 ساعة من المعاملة.

وكانت الجرعة المميتة الوسطية للايفرمكتين عن طريق التجريع الفموي 115.25 ملغم / كغم من وزن الجسم، وأظهرت الفئران علامات تسمم حادة تمثلت بزيادة حك الوجه والتدمع وإغلاق العينين وانتصاب الشعر وزيادة التنفس، فضلا عن الانبطاح على أرضية القفص والشلل ومن ثم الموت خلال 24 ساعة من المعاملة، بينما كانت الجرعة المميتة التقريبية للايفرمكتين عن طريق الفم في الفئران 121 ملغم / كغم، من وزن الجسم وبعلامات تسمم حادة مماثلة ايضا.

سببت الجرع السامة غير المميتة لكل من الليفاميزول (100و150 ملغم/كغم)، من وزن الجسم وجرع الايفرمكتين (75 و100 ملغم /كغم)، من وزن الجسم تغيرات في فعالية بعض المعايير الكيميا حيوية تمثلت بالزيادة المعنوية في نشاط وفعالية كل من أنزيماتِ الفوسفاتيز القلوي Alkaline phosphatase (ALP) وأنزيم اللاكتيت منزوع الهيدروجين Lactate dehydrogenase (LDH) والكلوتاميت منزوع الهيدروجين Glutamate dehydrogenase (GDH) مقارنة بمجموعة السيطرة، فضلا عن إحداث الليفاميزول والايفرمكتين لزيادة معنوية في تركيز البيليروبين الكلي في بلازما دم الفئران بعد 24 ساعة من المعاملة.

وأحدثت الجرع السامة غير المميتة لكل من الليفاميزول والايفرمكتين انخفاضا معنويا واضحا في تركيز الكلوتاثايون في نسيجي دماغ وكبد الفئران بعد يوم و7 أيام من المعاملة نتيجة الإجهاد التأكسدي الناتج عن التسمم بهذين الدوائين، كما سبب الليفاميزول والايفرمكتين ارتفاعا معنويا في تركيز المالونداياالديهايد في نسيجي دماغ وكبد الفئران وبنسب عالية نوعا ما مقارنة بمجموعة السيطرة.

ولم تظهر نتائج تجاربنا تأثيرات واضحة في استجابة الفئران المناعية للتسمم بجرع سامة غير مميتة من الليفاميزول والايفرمكتين إذ كأن تأثيرهما بسيطا جدا في تراكيز بعض السايتوكينات Cytokines كالانترلوكين-6 Interlukin-6 (IL-6) وعامل تنخر الورم الفا Tumor necrosis factor (TNF-α) في بلازما دم الفئران بعد يوم و 7 أيام من المعاملة.

وأظهرت الفئران المتسممة بالايفرمكتين بالجرع (75 و100) ملغم /كغم من وزن الجسم بالتجريع الفموي تثبيطا معنويا عاليا في نشاط أنزيم الاسيتيل كولين استراز وانخفاضا واضحا في كل من بلازما الدم (25.9 و33.6 %) ونسيج دماغ الفئران (75.9 و68.2 %) على التوالي، وهي نسب عالية دلت على تثبيط كبير في نشاط الأنزيم مقارنة بنسب التثبيط المحدثة بالليفاميزول (100 و150) ملغم /كغم من وزن الجسم بعد 4 و24 ساعة من المعاملة التي كانت قليلة جدا.

وأثبتت هذه النتائج وجود تأثيرات سمية وكيميا حيوية حادة وتحت الحادة لكلا مضادي الديدان الليفاميزول والايفرمكتين على الرغم من كونهما آمني الاستخدام.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Study of the toxic effects of levamisole and ivermectin in mice

Farah Fathullah Shihab Almawla

M. Sc. Thesis

In Veterinary Medicine / Veterinary pharmacology and Toxicology

Supervised By

Professor

Dr. Banan Khalid Al-Baggou

2023 A.D **1445 A.H**

Abstract

The current study aims to detect the acute and subacute toxicity that caused by the anthelmintics levamisole and ivermectin separately and to study some of the toxic and biochemical effects caused by them in mice.

The median lethal dose (LD50) of levamisole was determined by oral dosing to mice in the manner of ascending and descending in dose and was 155.5 mg/ kg of body weight, and the treated mice showed signs of acute poisoning represented by increased excessive grooming, increased salivation, piloerection tachycardia, plugged eyes, tremor, convulsions and ending in death within 24 hr. of treatment, while the approximate lethal dose of levamisole was 368 mg/kg of B.wt, the mice showed signs of intoxication similar to the previous signs of intoxication within 24 hr. of treatment.

The median lethal dose of ivermectin was 115.25 mg / kg of B.wt, and the mice showed acute signs of poisoning, represented by excessive grooming, lacrimation, closing of the eyes, piloerection, tachycardia and rapid respiration, flat body appearance, paralysis and then death within 24 hr of treatment, while the approximate lethal dose of ivermectin in mice was 121 mg / kg, of B.wt and also with severe signs of poisoning.

Non-lethal toxic doses of levamisole (100 and 150 mg/kg) of B.wt and doses of ivermectin (75 and 100 mg /kg) of body weight caused significant changes in the effectiveness of some biochemical parameters, represented by a significant increase in the activity (ALP,LDH) and glutamate dehydrogenase (GDH) compared to the control group, as well as levamisole and ivermectin induced an increase in the concentration of total bilirubin significantly in the plasma of mice 24 hours after treatment.

Non-lethal toxic doses of levamisole and ivermectin caused a decrease in the concentration of GSH significantly, in the brain and liver tissues of mice after one and 7 days of treatment as a result of oxidative stress caused by poisoning with these two drugs, and levamisole and ivermectin caused a significant increase in the concentration of MDA in the brain and liver tissues of mice at rather high rates compared to the control group.

The results of our experiments did not show obvious effects in the immune response of mice to poisoning with non-lethal toxic doses of levamisole and ivermectin, as their effect was very small in the concentrations of some Cytokines represented by the concentration of Interlukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in the blood plasma of mice after one and 7 days of treatment.

Mice poisoned with ivermectin at doses of (75 and 100) mg /kg of body weight by oral dosing showed a high moral inhibition in the activity of acetylcholinesterase, enzyme decrease in both blood plasma (25 and 33 %) and mice brain tissue (75 and 68%), respectively, and high rates indicated a significant inhibition in the activity of the enzyme compared to the inhibition rates induced with levamisole (100 and 150) mg /kg the body after 4 and 24 hrs. of treatment, which was very little.

These results proved the presence of acute toxic and biochemical effects of both anthelmintic levamisole and ivermectin despite the fact that they are safe to use.