



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

سمية الايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج

تماره خالد أحمد النجمي

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة

منى حازم إبراهيم الزبيدي

سمية الايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج

رسالة تقدمت بها
تماره خالد أحمد النجاوي

إلى
مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير
في
الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
منى حازم إبراهيم الزبيدي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا

الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴾

صدق الله العظيم

سورة المجادلة

الآية: 11

إقرار المشرف

أشهد أنّ إعداد هذه الرسالة الموسومة "سمية الايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج " جرى تحت إشرافي في جامعة الموصل/كلية الطب البيطري، وهي جزء من متطلبات شهادة الماجستير في اختصاص الطب البيطري / الادوية والسموم البيطرية.

التوقيع :

المشرف: أ.م.د. منى حازم إبراهيم الزبيدي

التاريخ : / / 2022

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أنّ هذه الرسالة الموسومة " سمية الايفرمكتين في نموذج أفراخ الدجاج " قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

المقوم اللغوي: م.د. فؤاد أحمد محمد صالح

التاريخ : / / 2022

إقرار رئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية

بناءً على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي ، أرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : أ.د. نشأت غالب مصطفى

التاريخ : / / 2022

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءً على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية ، أرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : أ.د. رعد عبد الغني بشير السنجري

التاريخ : / / 2022

قرار لجنة المناقشة

نشهد أننا أعضاء لجنة التقويم والمناقشة قد اطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالبة (تماره خالد أحمد) في محتوياتها وفي ماله علاقة بها / 2022/ / وإنها جديرة بنيل شهادة الماجستير في اختصاص الأدوية والسموم البيطرية.

التوقيع

التوقيع

عضو لجنة المناقشة

عضو لجنة المناقشة

التوقيع

التوقيع

الأستاذ الدكتور منى حازم إبراهيم الزبيدي

عضو لجنة المناقشة (المشرفة)

رئيس لجنة المناقشة

قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية الطب البيطري بجلسته المنعقدة في / 2022/ وقرر منحها شهادة الماجستير في الأدوية والسموم البيطرية.

عميد الكلية

مقرر مجلس الكلية

أ.د. ظافر محمد عزيز

أ.د. رعد عبدالغني بشير السنجري

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على نبينا محمد (ﷺ) الذي قال ((من لا يشكر الناس لا يشكر الله)) الشكر والفضل والمنة لله الذي أعانني على اتمام هذه الرسالة على الرغم من كل الصعوبات التي واجهتني

واتقدم بالشكر الموصول لما قدمه لي وأقبل يدي أُمِّي وأبي الذين بذلا الغالي والنفيس من أجل اكمال دراستي جزاهما الله عني كل خير وأطال في عمرهما وألبسهما لباس الصحة والعافية.

واتقدم بالشكر والامتنان الذي لا تصفه الكلمات لأستاذتي الفاضلة المشرفة على رسالتي الأستاذ المساعد الدكتورة منى حازم إبراهيم لما قدمته لي من نصح ومشورة وتوجيه وتشجيع وفائدة علمية وعملية لإتمام هذه الرسالة جزاها الله تعالى عني كل خير ووفقها لما تحبه وترضاه وحفظها هي وأهل بيتها أجمعين.

ولا انسى أن اقدم شكري وعرفاني لرئاسة جامعة الموصل وعمادة كلية الطب البيطري لإتاحتهما الفرصة أمامي ولفتح باب الدراسة وتقديم كل التسهيلات لإكمال هذه الدراسة وأتقدم بالشكر الجزيل لرئاسة فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والأدوية وعلى رأسها الأستاذ الدكتور نشأت غالب مصطفى.

كما ويسعدني أن أثنى شكري وأمتناني إلى شريكي في الحياة ورفيق دربي زوجي العزيز لما قدمه لي من مساعدة وعون طوال مدة الدراسة أدامه الله ذخراً ولا يسعني إلا أن أتقدم بموصول الشكر إلى سندي في الحياة ومفخرتي الدائمة إلى اخي وأخواتي للوقوف معي طيلة دراستي جزاهم الله عني كل خير ووفقهم لما يحبه ويرضاه وحفظهم من كل سوء.

وختاماً شكري وامتناني إلى كل من أسهم بجهد وأسدى لي خدمة وهمس لي بالدعاء وغاب عن ذهني.

تماره

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 بالزيتون والكيثامين وثايوبنتال الصوديوم فضلاً عن دراسة التغييرات الكيمو حيوية المرافقة لذلك ودراسة تركيز الاحماض الأمينية للنواقل العصبية الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ فضلاً عن دراسة التغييرات النسجية لدمغ الأفراخ .

كانت الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة دكسون بمقدار 525.9 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع بالفم. وأظهرت الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرع 131.5 و 263 و 394.5 ملغم/كغم و نسبتها (25% , 50% , 75%) من الجرعة المميطة الوسطية عن طريق الفم علامات التسمم وهي الخمول، نفش الريش، اغماض العينين، الترنح، اللعاب، الرقود على عظم القص والشلل ثم الهلاك وبنسب تراوحت ما بين 17 100% وكانت مراتب التسمم ما بين 18 28.

تم تحديد تأثير جرع من الايفرمكتين 26.3 و 52.6 و 105.2 ملغم/كغم والتي نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميطة 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% و 75%) من الجرعة المميطة 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 والكيثامين كمخدر عام للأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعة مفردة وهي 200 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 و 263 و 394.5 ملغم/كغم في مستوى نشاط انزيمات الكبد ناقلة أمين الالنين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALP في 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 و 263 و 394.5 ملغم/كغم بعد 24 ساعة من تجريع عن طريق الفم إلى إحداث تغييرات نسجية في دماغ الأفراخ تمثلت بالخرب, ارتشاح الخلايا الالتهابية والخلايا الدبقية والتتسك 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 .

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع
أ	الخلاصة
ج	ثبت المحتويات
و	ثبت الجداول
ز	ثبت الأشكال
ح	ثبت الملاحق
ط	ثبت المصطلحات
2-1	الفصل الأول: المقدمة
13-3	الفصل الثاني: استعراض المراجع
3	1-2 الايفرمكتين
3	1-1-2 الوصف العام
3	2-1-2 التركيب الكيميائي
3	3-1-2 الاسم الكيميائي
4	4-1-2 آلية عمل الايفرمكتين
4	5-1-2 طرق إعطاء الايفرمكتين
5	1-6-2 الأشكال الدوائية للايفرمكتين
5	7-1-2 استخدامات الايفرمكتين
5	8-1-2 موانع الاستخدام
6	9-1-2 الحركية الدوائية للايفرمكتين
7	10-1-2 سمية الايفرمكتين
8	11-1-2 علامات التسمم بالايفرمكتين
10	12-1-2 علاج التسمم بالايفرمكتين
11	13-1-2 الايفرمكتين وعلاقته بالنواقل العصبية
12	14-1-2 الفلومازينيل
27-14	الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل
14	1-3 الحيوانات
14	2-3 الأدوية والمواد المستخدمة

الصفحة	الموضوع
15	3-3 الاجهزة المستخدمة
16	3-4 العدد التشخيصية المستخدمة
16	3-5 تحضير جرع وتراكيز الايفرمكتين
16	3-6 جمع عينات الدم
16	3-7 استخراج الدماغ
17	3-8 التجربة الأولى (تحديد الجرعة المميطة الوسطية (الجم-50) للايفرمكتين في أفراخ الدجاج بطريقة الصعود والنزول عن طريق التجريع بالفم Up and down (method)
17	3-9 التجربة الثانية (تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) من الجرعة المميطة الوسطية في احداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم).
18	3-10 التجربة الثالثة (تأثير إعطاء الجرع المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و10% و20%) من الجرعة المميطة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح open field activity خلال 3 دقائق واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراج الدجاج عن طريق التجريع بالفم).
23	3-11 التجربة الرابعة (التخدير العضلي بالزيتالزين (5ملغم/كغم) والكيامين (20ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين).
24	3-12 التجربة الخامسة (التأثير العلاجي للفلورمازينيل في الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعتي (263 و394.5 ملغم/كغم) والتي نسبتها (50% و75%) من الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين).
25	3-13 التجربة السادسة (تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) في مستوى نشاط انزيمات الكبد ناقلة أمين الالنين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوي ALP في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع عن طريق الفم).
27	3-14 التحليل الاحصائي
40-28	الفصل الرابع: النتائج
45-41	الفصل الخامس : المناقشة
41	1-5 المناقشة

الصفحة	الموضوع
43	2-5 التأثير العلاجي للفلومازينيل على التسمم بالايفرمكتين
43	3-5 تأثير الايفرمكتين على تركيز النواقل العصبية
44	4-5 التحدي الدوائي للايفرمكتين
45	5-5 تأثير الايفرمكتين على وظائف الكبد
47-46	الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات
46	الاستنتاجات
47	التوصيات
62-48	المصادر
65-63	الملاحق
A-B	Abstract

ثبت الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	ت
28	تحديد الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج بطريقة الصعود والنزول عن طريق التجريع بالفم.	1.
29	تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و 50% و 75%) من الجرعة المميطة الوسطية في احداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم.	2.
30	تأثير إعطاء الجرع المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميطة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح open field activity خلال 3 دقائق واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراج الدجاج عن طريق التجريع بالفم.	3.
30	تأثير إعطاء الجرع المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميطة الوسطية في اوزان الأفراخ.	4.
31	تأثير إعطاء الجرع المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميطة الوسطية في تركيز الكلوتاميت والكلاليسين في بلازما دم الأفراخ.	5.
33	التخدير العضلي بالزيبلازين (5ملغم/كغم) والكيثامين (20ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين.	6.
33	التخدير بثايوبنتال الصوديوم (15ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين.	7.
34	التأثير العلاجي للفلورمازينيل في الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بنسبة (50% و 75%) من الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين.	8.
35	تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و 50% و 75%) في مستوى نشاط انزيمات الكبد ناقلة أمين الالنين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوي ALP في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من تجريع بالايفرمكتين عن طريق الفم.	9.
35	تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و 50% و 75%) في تركيز الكلاليسين والكلوتاميت في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع.	10.

ثبت الاشكال

الصفحة	عنوان الشكل	ت
4	التركيب الكيميائي للايفرمكتين.	1.
15	جهاز المطياف الضوئي.	2.
15	صندوق الميدان المفتوح.	3.
21	العدة التشخيصية لتقنية الانزيم المناعي الممتاز للتحري عن الاليزا والمجهز من قبل شركة Paramedical PKL, إيطاليا.	4.
22	نتائج فحوصات الانزيم المناعي الممتاز, حيث تظهر العينه رقم واحد الى سبعة المحاليل القياسية لرسم المنحنى القياسي بينما الباقي هي العينات المفحوصة.	5.
32	تركيز الكلايسين(ميكروكرام/مل) في بلازما دم الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بشكل متكرر.	6.
32	تركيز الكلوتاميت(نانوكرام/مل) في بلازما دم الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بشكل متكرر.	7.
36	تركيز الكلايسين(ميكروكرام/مل) في بلازما دم الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين.	8.
36	تركيز الكلوتاميت(نانوكرام/مل) في بلازما دم الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين.	9.
37	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبلين كلايكول (مجموعة السيطرة) 40x.	10.
38	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (131.5ملغم/كغم) يوضح الخبز (*) وارتشاح الخلايا الالتهابية (∧) $E \alpha H, 10 \times 1.5$ والخلايا الدبقية (∧).	11.
38	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (263ملغم/كغم) يوضح الاحتقان (*) وخبز حول الأوعية الدموية (▲) وتتكس فجوي في الخلايا العصبية (∧) $E \alpha H, 40 \times 1.4$ والخلايا النجمية astrocyte (∧).	12.
39	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (394.5ملغم/كغم) يوضح خلايا بيركنجي (∧) وخبز المادة البيضاء	13.

الصفحة	عنوان الشكل	ت
	(a) white matter ورتكس فجوي في الخلايا العصبية (b) وارتشاح الخلايا الدبقية قليلة التفرع (c) oligodendroglia 10*2.1x.	
39	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة باللايفرمكتين بجرعة (131.5 ملغم/كغم) يوضح احتقان الأوعية الدموية في الظفيرة المشيمية (10*1.9x, H α E (ا) وارتشاح الخلايا الالتهابية (10*1.9x, H α E (ا)	14.
40	مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة باللايفرمكتين بجرعة (263 ملغم/كغم) يوضح خبز حول الأوعية الدموية (*), انكماش وصغر حجم جسم الخلية العصبية Neuronal cell body (▲) والتكس الفجوي (10*1.7x, H α E (ا)	15.

ثبت الملاحق

الصفحة	عنوان الملحق	ت
63	جدول قياس الجرعة المميطة الوسطية (الجم-50).	1
64	المنحى القياسي للكلايسين عند اعطائه بنسب 5 و 10 و 20 % من الجرعة المميطة الوسطية لمدة خمسة أيام.	2
64	المنحى القياسي للكلوتاميت عند اعطائه بنسب 5 و 10 و 20 % من الجرعة المميطة الوسطية لمدة خمسة أيام.	3
65	المنحى القياسي لانزيم AST في بلازما دم الأفراخ المعاملة بنسب 25 و 50 و 75 % من الجرعة المميطة الوسطية.	4
65	المنحى القياسي لانزيم ALT في بلازما دم الأفراخ المعاملة بنسب 25 و 50 و 75 % من الجرعة المميطة الوسطية.	5

ثبت المصطلحات

المصطلح بالإنكليزية	المصطلح بالعربية
Astrocyte cells	الخلايا النجمية
Ataxia	الترنح
Behavioral	سلوكي
Blood brain barrier(BBB)	الحاجز الدموي الدماغي
Central nervous system(C.N.S)	الجهاز العصبي المركزي
Crossed Lines	الخطوط المقطوعة
Defecation	التغوط
Excitatory	مهيجة
Head dropping	تدلي الرأس
Inhibitory	مثبطة
Jumping	القفز
Latency to move	وقت بدء الحركة
Median lethal dose (LD 50)	الجرعة المميتة الوسطية
Neurotoxicity	السمية العصبية
Neurotransmitters	النواقل العصبية
Open field activity	النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح
P- glycoprotein(P-pg.)	بي-البروتين السكري
Paralysis	الشلل
Pecking	النقر
Pharmacological challenge	التحدي الدوائي
Recumbence	الرقود
Salivation	اللعاب
Tonic immobility response	الاستجابة لعدم الحركة الشدي
Toxicity	السمية
Toxicity Score	مراتب التسمم
Tremor	الرجفة
Up and down method	طريقة الصعود والنزول
Wing dropping	تدلي الأجنحة

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

اكتشف الايفرمكتين عام 1975، ودخل سوق الأدوية البيطرية عام 1981 (Vercruysse and Rew, 2002; Mehlhorn, 2008)، واستخدم على البشر في أواخر ثمانينات القرن العشرين، أدرج هذا الدواء في قائمة الأدوية الأساسية النموذجية لمنظمة الصحة العالمية واعتمده إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة لعلاج الطفيليات (Campbell, 2012).

أصبح الايفرمكتين في عام 2018 بالمرتبة 420 ضمن قائمة اشهر الأدوية الموصوفة في الولايات المتحدة بأكثر من 100 ألف وصفة طبية، ويتوفر في الاسواق بشكل مكافئ (Ivermectin-Drngusage statistics, 2021).

ينتمي الايفرمكتين إلى عائلة الايفرمكتينات avermectins وهو معزول بشكل أساس عن منتجات التخمر للفطريات *Streptomyces avermitilis* وهو من الأدوية المضادة للطفيليات. في الطب البيطري، يعد الايفرمكتين أحد أكثر الأدوية شيوعاً في العلاج الدوائي للأمراض الطفيلية في الحيوانات المحلية والبرية الناجمة عن الديدان الخيطية الطفيلية والمفصليات. في الطب البشري، يعد الايفرمكتين الدواء المفضل في علاج داء الفيلاريات (Campbell et al., 1983; Brander et al., 1991; Adams, 2001; Hardman et al., 2001).

يعمل الايفرمكتين على تنشيط قنوات الكلوريد ذات بوابات الكلوتاميت، ومن ثم يمنع النقل العصبي في الديدان الخيطية (والمفصليات) للحث على الشلل الرخو (Martin, 1997). يمكن أن يعطى هذا الدواء عن طريق الفم أو لوضعه على الجلد لمعالجة الاصابات الخارجية، تتضمن الاعراض الجانبية الشائعة احمرار العين، جفاف وحروق الجلد (The American Society of Health-System Pharmacists, 2016).

نظراً للاستخدام الواسع للايفرمكتين للقضاء على الطفيليات ولقلة الدراسات عن سميته في الدواجن ارتأت دراستنا الحالية الكشف عن التأثيرات السمية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج وكان لدينا محاور عدة لتحقيق الهدف الرئيس من البحث تضمنت ما يأتي:

1. دراسة السمية الحادة في أفراخ الدجاج وتشمل قياسات الجرعة المميتة الوسطية للايفرمكتين بطريقة الصعود والنزول. واحداث السمية الحادة الناتجة عن التعرض لجرع مختلفة من الايفرمكتين .
2. دراسة التأثيرات السلوكية العصبية واختبارات الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج .
3. دراسة التحدي الدوائي للايفرمكتين مع الأدوية المخدرة مثل (الزيبازين والكيثامين وثايوبنتال الصوديوم).
4. دراسة التغيرات الكيمو حيوية المرافقة للتسمم بالايفرمكتين على مستوى انزيمات الكبد ALP,ALT,AST في بلازما دم الأفراخ.
5. أخذ مقاطع نسيجية لدماع الأفراخ بعد معاملتها بجرع حادة من الايفرمكتين .
6. دراسة تأثير الايفرمكتين على تركيز الاحماض الامينية للنواقل العصبية مثل الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Review of Literature

1-2: الايفرمكتين Ivermectin

1-1-2: الوصف العام

الايفرمكتين مسحوق أبيض مائل إلى الأبيض المصفر, غير محب للماء Non-hydrophilic بمعنى آخر غير قابل للذوبان في الماء ولكنه يذوب بحرية في الميثانول والبروبيلين كلايكلول وذوبانه في الايثانول يصل الى نسبة 95% (Vercruysse and Rew, 2002).

2-1-2: التركيب الكيميائي

يتكون الايفرمكتين من مركبين مختلفين عن بعضهما بمجموعة الميثيلين CH_2 إذ تكون النسبة 20% من B1b و 80% من B1a و 22-23-dihydroivermectin-B1b $C_{47}H_{72}O_{14}$ و 22-23- dihydroivermectin B1a $C_{48}H_{74}O_{14}$ (Vercruysse and Rew, 2002).

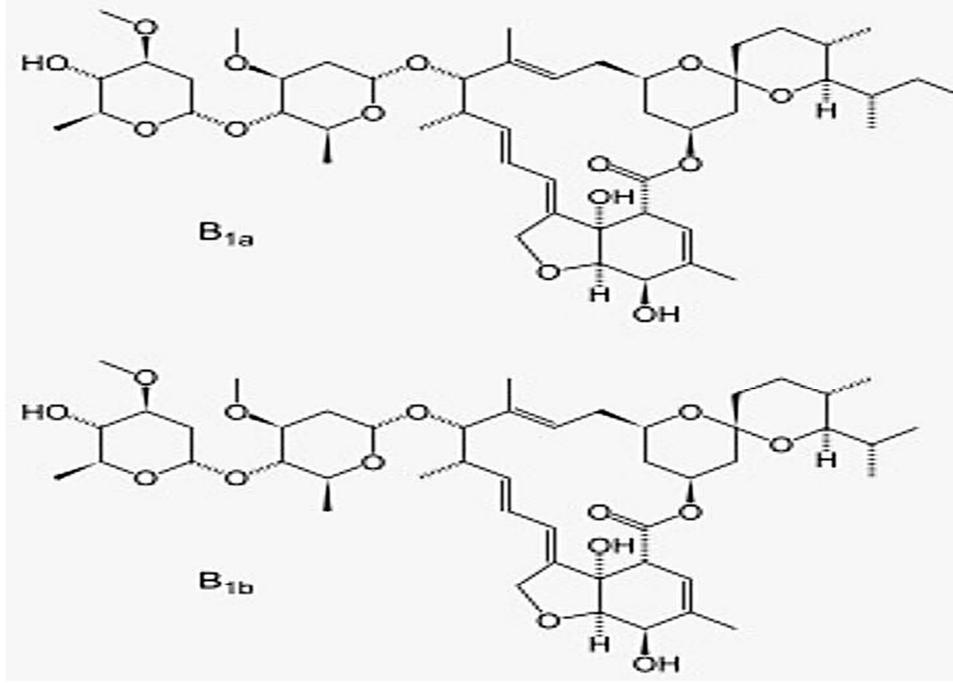
3-1-2: الاسم الكيميائي (Chemical Name):

22- 23- dihydroivermectin B1a

22-23dihydroivermectin B1b

(Vercruysse and Rew, 2002; Lanusse *et al.*, 2009)

الصيغة الكيميائية: **Chemical Structure:**



الشكل رقم (1) التركيب الكيميائي للايفرمكتين
(Vercruyse and Rew, 2002)

4-1-2: آلية عمل الايفرمكتين

يعمل الايفرمكتين بشكل عام عن طريق منع انتقال النبضات الكهربائية في عضلات وأعصاب اللافقاريات عن طريق تضخيم تأثيرات الكلوتاميت على قناة الكلوريد الخاصة باللافقاريات (Bloom Quist, 2003; Subbanna *et al.*, 2020). وهذا يسمح لمزيد من أيونات الكلوريد بالدخول إلى الخلايا مما يسبب فرط الاستقطاب وشلل الانظمة العصبية والعضلية في اللافقاريات (Srivastava, 2020).

5-1-2: طرق إعطاء الايفرمكتين

يعطى الايفرمكتين للحيوانات بطرق مختلفة إما عن طريق الفم أو الحقن تحت الجلد أو الحقن داخل غشاء البريتون في الفئران أو قاعدة تطبيق الخارجية في طيور الزينة التي يقل

وزنها عن 100 غم، ويتم تخفيف الايفرمكتين في البروبلين كليكول بنسب مختلفة (Daud *et al.*, 2017).

ويتم إعطاء الايفرمكتين سريرياً عن طريق الحقن تحت الجلد في الابقار، الجاموس، الاغنام والماعز لكن في الكلاب والقطط يعطى عن طريق الفم (Finney, 1971).

6-1-2: الأشكال الدوائية للايفرمكتين

يتوفر الايفرمكتين بأشكال دوائية عديدة منها ما يستخدم للحيوانات الكبيرة كسائل قابل للحقن أو على شكل اقراص فموية أو سائل يستخدم بطريقة السكب أو المعجون Paste أو الخلط المسبق مع الأعلاف أو أقراص قابلة للمضغ للوقاية من الديدان القلبية في الحيوانات الصغيرة، ويتم انتاج الايفرمكتين على شكل أقراص بجرعة 3 ملغم للانسان موصوفة لعلاج داء الاسطوانيات المعوي في الولايات المتحدة وداء كلابية الذنب وداء الاسطوانيات في البلدان الأخرى (Pérez *et al.*, 2001).

7-1-2: استخدامات الايفرمكتين

الايفرمكتين عقار مضاد للطفيليات له استعمالات واسعة في علاج الجرب (Scabies)، قمل الرأس (Head lice)، اليرقات الجلدية المهاجرة (Migratory cutaneous larva)، العمى النهري (داء كلابية الذنب) (Onchocerciasis)، داء الاسطوانيات الشعرية (Strongyloidiasis)، داء النغف (Myiasis)، وداء الفيل (Elephantiasis). ويستخدم لعلاج العدوى الطفيلية في قوارض المختبر (الفئران والجرذان) ويعمل كمبيد حشري من خلال الانتقال العصبي والعضلي لحامض GABA. (Pulliam and Preston, 1989).

يستخدم الايفرمكتين للوقاية من الدودة القلبية بجرع تتراوح من 0.006 إلى 0.072 ملغم/كغم في الكلاب و 0.024 ملغم/كغم في القطط. كما يستخدم كعلاج مضاد للفيروسات في الكلاب و بجرع تتراوح من 0.05 إلى 0.2 ملغم/كغم، ولعلاج الطفيليات الخارجية بجرع تتراوح من 0.3 إلى 0.6 ملغم/كغم (Plumb, 2005).

8-1-2: موانع الاستخدام

لا يستخدم الايفرمكتين في الحيوانات المرضعة والحوامل ويعطى بحذر في حالات أمراض الكبد والكلية وحالات فرط الحساسية (Heukelbach *et al.*, 2004; Daud *et al.*, 2017).

9-1-2: الحركية الدوائية للايفرمكتين

تتأثر الحركية الدوائية للايفرمكتين بعدة عوامل منها الأنواع، الأوزان، علم وظائف الأعضاء، التغذية والمركبات المستخدمة لتحضير الأدوية وطرق تناولها في الحيوانات (Haas *et al.*, 2002). ومع ذلك فإن طريقة الاعطاء والمركبات المستخدمة في تحضير الدواء هما العاملان الرئيسان في تحديد التوافر الحيوي والعمر النصفي للدواء. (Canga *et al.*, 2009).

يمتص الايفرمكتين بسهولة بعد تناوله عن طريق الفم وينتشر بشكل جيد في الدم، ويتراوح عمر النصف للامتصاص 0.5 الى 2.5 ساعه (Edwards *et al.*, 1988; González Canga *et al.*, 2008) اختلافات ملحوظة في التوافر الحيوي اعتماداً على طريقة الاعطاء وحالة المرضى والتركيبات السائلة القائمة على الايثانول من الايفرمكتين لديها ما يصل إلى ضعف توافر التركيبات الصلبة وتصل المساحة تحت منحنى التركيز (Area Under the Curve) AUC إلى 1.08_2.29 مايكروغرام /مل (Edwards *et al.*, 1988). يمكن أن تؤدي الإصابة بالديدان الاسطوانية إلى ضعف شديد في امتصاص الايفرمكتين وقد أدى ذلك إلى طلب العديد من المرضى العلاج بتركيبات بيطرية بالحقن (Chiodini *et al.*, 2000; Marty *et al.*, 2005).

ويرتبط الايفرمكتين بروتين البلازما بنسبة تصل إلى (92%). ويخضع الايفرمكتين لعملية الأيض في الكبد بواسطة السيتوكروم P450 (والساييتوكروم CYP 3A43 A4) في الامعاء الذي يمكن أن يحلل الايفرمكتين (Zeng *et al.*, 1998; Preissner *et al.*, 2010). ويمتلك عمر نصف للطرح من البلازما حوالي 18 ساعة (Merck and stromectrol., 2009) ويمتلك نظام السيتوكروم P450 الكبدي عند الولادة 30 - 50% من نشاط البالغين (Treluyer *et al.*, 1996; 1997). و98% منه يطرح عن طريق البراز وأقل من 5% منه يطرح عن طريق الكلية، ويتواجد بأكثر كمية في الكبد، بينما توجد أقل كمية منه في الدماغ بسبب تقييد الحاجز الدموي الدماغي، يعد التوزيع غير المتكافئ بين الأعضاء المختلفة عاملاً رئيساً في تحديد السمية المتغيرة للايفرمكتين بين اللافقاريات ومضيفها من الثدييات (Kudzi *et al.*, 2010; Chhaiya *et al.*, 2012).

إن تدفق الايفرمكتين من الدماغ يتضمن بعض العمليات التي تؤثر على وظيفة البروتين السكري P-glycoprotein مثل الطفرات وإدارة الأدوية التي تثبط قدرتها على نقل الأدوية خارج الدماغ (Umbenhauer *et al.*, 1997).

تعمل مضخات التدفق النشطة (MDR1, ABCB1 p-glycoprotein) الموجودة بشكل واضح على الخلايا المعوية على نقل الايفرمكتين الممتص من الخلية المعوية إلى التجويف (Schinkel *et al.*, 1995) .

ويعد الايفرمكتين من الأدوية المحبة للدهون ويمتلك وزن جزيئي عالي 870غم/مول ويعد هذا الحجم كبير نسبياً مقارنة مع المواد الكيماوية العصبية الأخرى لذا لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي بسهولة ويتوزع على نطاق واسع في الجسم بحجم توزيع (Volume of distribution) يبلغ 3.1 – 13.5 لتر/كغم، ينتقل الايفرمكتين إلى الأنسجة الدهنية، مما يزيد من احتباس السوائل ويؤدي إلى التراكم مع الطرح لفترات طويلة، حيث يتوزع الايفرمكتين مرة أخرى إلى البلازما من الأنسجة الدهنية (Baraka *et al.*, 1996;Gonzales) (canga *et al.*, 2008)

لم يتم اجراء تجارب مضبوطة للحركية الدوائية للايفرمكتين ومأمونيته على المواليد والرضع، ومع ذلك، أدى اعطاء الايفرمكتين في الجرذان إلى زيادة كبيرة في معدل الوفيات ما بعد الولادة، ربما من خلال التعرض إلى لبن الأم (Lankas *et al.*, 1989) .

لذا لجأ الباحثون إلى التعرف أولاً على المستقبلات في المختبر (in vitro) عن طريق الكبد قبل محاولة توصيفه في الجسم الحي (in vivo)، العلاقة متبادلة بين كلا النظامين جيدة في العديد من الأنواع التي يتم اختبارها باتباع هذه المنهجية، توجد ثلاث مستقبلات قطبية وهي: 24 – hydroxymethyl – H2B7a , 24 – hydroxymethyl – H2B1a – mono saccharide and 24 – hydroxymethyl – H2B1b وتمثل ما يصل الى 50% من جميع المستقبلات في أنسجة الكبد للماشيه والفئران وفي الخنازير، يتكون أكثر من ثلثين بقايا الكبد من 3 – 3 – O – desmethyl – H2B1a and 3 – 3 – O – desmethyl – H2B1b (Chiu and LU, 1989; Lee Chiu, *et al.*, 1987)

10-1-2: سمية الايفرمكتين

يشيع استخدام الايفرمكتين كدواء مضاد للطفيليات في أنواع مختلفة من الحيوانات، وعلى الرغم من كون الايفرمكتين يمتلك مدى أمان واسع في الحيوانات البالغة الا انه سجلت حالات التسمم به في انواع عديدة من الحيوانات نتيجة الجرعة العالية والاستخدام الخاطى وغير السليم للايفرمكتين. وترتبط سمية الايفرمكتين بربطها بمستقبلات الكابا GABA في الجهاز العصبي المركزي (Campbell *et al.*, 1983).

تم تسجيل قيم الجرعة المميتة الوسطية في أنواع عديدة من الحيوانات فكانت بحدود 10 – 50 ملغم/كغم عن طريق الفم و 55 ملغم/كغم في

الخب و 660 ملغم/كغم بعد الاعطاء تحت الجلد في الفئران (Lankas and Gordon, 1989 ; Mc kellar and Benchaoui, 1996). وفي صغار الجرذان كانت الجرعة المميتة الوسطية 2.3 ملغم/كغم بينما في الجرذان البالغة كانت 42.3 – 52.8 ملغم /كغم عن طريق الفم، وفي الكلاب كانت 80 ملغم/كغم عن طريق الفم وفي الأرانب 40 ملغم/كغم عن طريق الحقن في الجلد واكثر من 200 ملغم/كغم في القروود عن طريق الفم (Lankas and Gordon , 1989), بينما في الخيول كانت الجرعة المميتة الوسطية 340-400 ملغم/كغم عن طريق الفم (Hayes and laws, 1991) .

سجلت حالات التسمم بالايفرمكتين في الكلاب والقطط والخيول والخنازير والأبقار والضفادع (Hayes and laws, 1991). وكانت سميته أكثر بالنسبة للفئران الصغيرة منها عند البالغين نتيجة لزيادة الحساسية للايفرمكتين بسبب نقص نمو الحاجز الدموي الدماغي (Lankas and Gordon, 1989).

11-1-2: علامات التسمم بالايفرمكتين

إن التسمم بالايفرمكتين يختلف باختلاف أنواع الحيوانات وطريقة الاعطاء، ومن أبرز علامات التسمم بالايفرمكتين التي ظهرت على الحيوانات هي فقدان الشهية، الخمول، زيادة افراز اللعاب، الاسهال، صعوبة التنفس، توسع حدقة العين، التثبيط، الترنج، الاستلقاء، ونادراً اعتلال دماغي وهلاك (Daud , 2017).

سجلت أيضا علامات بطئ التنفس وتوسع حدقة العين في الأرانب العراقية المحلية المعرضة تحت الجلد لجرعة واحدة (33.7 ملغم/كغم من وزن الجسم) من الايفرمكتين. كانت العلامات السريرية الأكثر شيوعاً في الكلاب هي الخمول، ترنج، اللعاب، الرجفة، توسع حدقة العين، العمى، وبطئ دقات القلب (Hopper et al., 2002; Merola et al., 2009 ; Campbell , 2012). وشوهدت علامات مماثلة في القطط، على الرغم من ذلك لوحظ انقباض حدقة العين بدلا من توسع حدقة العين في تقرير حالة واحدة وفي الفئران كانت علامات التسمم العصبية هي الترنج، الخمول، تدلي الجفون والغيبوبة (Campbell , 2012).

أما في المهور الصغيرة كانت علامات التسمم، هي الخمول، الترنج والعمى وسجلت علامات التسمم في العجول وكان من ابرزها توسع حدقة العين، زيادة لزوجة اللعاب، عدم انتظام دقات القلب، سرعة التنفس، السقوط المفاجئ مع الرجفة (الاهتزاز)، وضعية غير طبيعية والحركة غير طبيعية (Patel et al., 2018) .

وظهرت على الحمام الذي تناول كمية زائدة من الايفرمكتين تلف في أجهزته العصبية وأظهر أعراضاً مختلفة , بما في ذلك الترنح, الرجفة, التثبيط العقلي, ارتعاش الاطراف, قلة الطيران, الغيبوبة والهلاك (Driniaev et al., 2001).

تم فحص السمية الحادة في الكلاب التي تلقت 40 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الفم والتي أدت الى الموت بسبب تثبيط الجهاز التنفسي (Muhammad et al., 2004).

وبالمثل أظهرت الكلاب التي تم اعطاؤها 2 ملغم/كغم من وزن الجسم رجفه, ترنح, فقدان الشهية وجفاف. بينما أظهرت القطط التي تلقت جرعة الايفرمكتين 7.5 ملغم /كغم من وزن الجسم وهو ما يعادل 125 ضعفا من الجرعة العلاجية الموصى بها, تطور في الترنح, سيلان اللعاب وسبات في غضون 24 ساعة (Hayes and Laws, 1991).

أدت السمية العصبية للايفرمكتين في الأسماك إلى تغيرات جسدية واضحة مثل سواد الجلد, تحريك العينين, الخمول والهلاك. وفي الواقع كانت نسبة الوفيات 28% لجرعة 0.22 ملغم/كغم من وزن الجسم و32% لجرعة 0.86 ملغم/كغم من وزن الجسم لوحظ معدل الوفيات دائما خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد تناوله (Pony et al., 1980).

تعزى التأثيرات السمية للايفرمكتين بشكل أساس الى الاجهاد التأكسدي, مما يفسر الحاجة إلى استخدام منتجات مضادات الأكسدة للتخفيف من آثارها الضارة على الثدييات .

أصبح استخدام مضادات الأكسدة الطبيعية لتخفيف التغيرات المختلفة التي تسببها العقاقير في الفقاريات مجال اهتمام العديد من الباحثين (Zhu et al., 2017) ومن بين مضادات الأكسدة الطبيعية , فيتامين سي (حمض الاسكوربيك) هو فيتامين قابل للذوبان في الماء يحمي الأجزاء الخلوية في مواجهة أنواع الأكسجين التفاعلية (Jurczuk et al., 2007). وهو احد العناصر الرئيسية المهمة في النظام الحيوي (Magdy et al., 2016). لذا ينصح بدمج هذا الفيتامين في النظام الغذائي, لأنه لا يمكن انتاجه في الثدييات (Radi et al., 2020).

لقد ثبت أن فيتامين سي (حمض الاسكوربيك) يحسن الكيمياء الحيوية وعوامل الاجهاد المرضي أو التأكسدي التي يسببها الايفرمكتين في الكلى (Al-Jassim et al., 2016 ; Magdy et al., 2016; Hosseini Omshi et al., 2018) وانسجة الدماغ (Radi et al., 2020) واعضاء اخرى (Khaldoun et al., 2017).

تعد السمية العصبية من العلامات الرئيسة للتسمم بالايفرمكتين والتي قد تظهر في معظم أنواع الثدييات على أنها تثبيط في الجهاز العصبي المركزي, وترنح ناتج

عن تقوية المشابك (Synapse) المثبطة لـ GABA (Lankas *et al.*, 1997 ; Bissonnette) *et al.*, 2009).

الايفرمكتين كمبيد حشري وسيط للانتقال العصبي العضلي لحمض الكاما امينوبوتيرك (GABA) في حين أن الثدييات مقاومة نسبياً للتسمم بالايفرمكتين، لأنها تحتوي فقط على مشابك (synapses GABA-ergic) المركزية المحمية بواسطة الحاجز الدموي الدماغي ومع ذلك عند تناول جرعات عالية قد يخترق الايفرمكتين حاجز الدم في الدماغ. وتصل ذروة الايفرمكتين في الدماغ ما بين 2-4 ساعات بعد تناوله (Hayes and Iwas, 1991).

يعد تثبيط الجهاز العصبي المركزي والترنح من الأعراض الأكثر ملاحظة التي سجلت في الثدييات كنتيجة لمشابك GABA المثبطة (Hayes and Iwas, 1991).

حيث يزيد الايفرمكتين من افراز GABA (حمض غاما-امينوبوتيريك) في الخلايا العصبية قبل المشبكي، ويتم امتصاصه حتى 95% بعد تناوله عن طريق الفم في الحيوانات ذات المعدة البسيطة كما لوحظ أن الحيوانات الصغيرة حساسة للايفرمكتين، حيث تتركز كميات عالية من الايفرمكتين في الدماغ بسبب اعطاء جرع عالية من الايفرمكتين أو نقص في البروتين السكري بي-كلايكوبروتين (P glycoprotein). وترجع معظم أسباب السمية العصبية للكلاب الحساسة للايفرمكتين إلى طفرة في الجين MDR1 نتيجة حذف 4-bp حيث يؤدي تحور هذا الجين إلى تخليق غير مكتمل للبروتين السكري (Mealey *et al.*, 2001).

أن دور البروتين السكري أمر بالغ الأهمية في السمية العصبية المحتملة للايفرمكتين، لأنه جزء من المكون المهم للحاجز الدموي الدماغي الذي ينظم دخول وخروج الأدوية من الدماغ. لذلك فإن أي نشاط ينظم وظيفة البروتين السكري P-gp يمكن أن يؤثر على تركيز الدوائية للايفرمكتين.

يقيد الحاجز الدموي الدماغي من وصول الايفرمكتين إلى العضو الهدف الخاص بالتسمم، إذ تكون مضخات البروتين السكري p-glycoprotein عند الولادة منخفضة جداً ولا يصل إلى مستويات البالغين إلا بعد 6 أشهر ويلعب هذا دوراً كبيراً في قابلية التأثيرات العصبية المركزية الناتجة عن المواد الأفيونية Opioids وربما أيضاً لركائز البروتين السكري p-glycoprotein الأخرى مثل الايفرمكتين (Lam *et al.*, 2015).

12-1-2: علاج التسمم بالايفرمكتين

تم تطوير استراتيجيات مختلفة لعلاج سمية الايفرمكتين، ومع ذلك، فإن بعضها ليس فعالاً تماماً، ولا يزال تطوير نهج جديد للتغلب على السمية الحادة للايفرمكتين

- 1) فلومازينيل (Flumazenil) وهو ايميدازوبنزديازيبين مفعوله سريع للغاية بعد الاعطاء بالحقن (Kucken et al., 2003).
- 2) نيوستكمين (Neostigmine) هو أحد مثبطات الكولين وهذا يسمح للاسيتيل كولين بالاستقرار لفترة اطول مما يعزز الانتقال عبر الوصلات العصبية العضلية ويسبب تقلص العضلات (Howland et al., 2006).
- 3) استخدم الديازيبام (Diazepam) بجرعة (0.5 ملغم/كغم) من وزن الجسم لعلاج حالات الرجفة في الحيوانات.
- 4) الفحم المنشط (Activated charcoal) أو الكربون النشط (Activated carbon) بجرعة (2 غم/كغم) من وزن الجسم أدى إلى اختفاء العلامات السريرية.
- 5) ومن ضمن العلاج الداعم الحقن العضلي الثيوفيلين (Theophylline) بجرعة (6.6 ملغم/كغم) من وزن الجسم .
- 6) فيتامين ب المركب (Vitamin B Complex).
- 7) كلورفينيرامين (Chlorpheniramine) بجرعة (0.5 ملغم /كغم) من وزن الجسم يومياً لمدة خمسة أيام. لوحظ تحسن طفيف في العجول بعد ثلاثة أيام والشفاء التام بعد خمسة أيام من العلاج (Patel et al., 2018).
- 8) فيتامين سي (Vitamin C) (حمض الاسكوربيك Ascorbic acid) (Magdy et al., 2016; Radi et al., 2020).
- 9) وتم اعطاء السوائل المكثف لمدة ثلاثة ايام (Patel et al., 2018).
- 10) الديكساميثازون (Dexamethasone) في الخيول بجرعة (0.2 ملغم /كغم) من وزن الجسم .

13-1-2: الايفرمكتين وعلاقته بالنواقل العصبية

تلعب الاحماض الأمينية في النواقل العصبية بصفتها مراسلات في التشابك الكيميائي دوراً مهماً في نقل المعلومات في الجهاز العصبي، ويتم توزيعها على نطاق واسع في الجهاز العصبي المركزي ، ولا سيما في أنسجة المخ والسائل النخاعي. يمكن تقسيم النواقل العصبية إلى نوعين: الأحماض الأمينية المثيرة (المهيجة) (بما في ذلك الكلوتاميت والاسبارتيت) والأحماض الأمينية المثبطة (بما في ذلك الكابا والكلايسين).

يمكن للأحماض الأمينية في النواقل العصبية، المقترنة بمستقبلات الأحماض الأمينية ان تمارس تأثيرات حاسمة على انتقال التشابك العصبي، مثل توصيل المعلومات الحسية في الجهاز العصبي المركزي. (Hinzman et al., 2010).

يتفاعل الإيفرمكتين في الجهاز العصبي المركزي للثدييات مع ثلاثة أهداف على الأقل بما في ذلك قنوات الكلوريد المعتمدة على GABA، وقنوات الكلوريد المعتمدة على الكلايسين، وقنوات الكلوريد التي تعتمد على الجهد (Duce and Scott, 1985; Forshaw et al., 2000). وتلعب النواقل العصبية دوراً مهماً في نقل المعلومات والإشارات العصبية، إذ تعمل كمراسيل في المشابك الكيميائية.

تمارس الأحماض الأمينية في مستقبلات النواقل العصبية تأثيراً حاسماً على الانتقال في الاشتباك العصبي، مثل الحواس، وتوصيل المعلومات في الجهاز العصبي و تتغير مستويات الأحماض الأمينية للناقلات العصبية في الدماغ بشكل ملحوظ بعد الإصابة، حيث تسبب خللاً في النواقل العصبية المحفزة والمنشطة (Hinzman et al., 2010). أشارت الأبحاث السابقة إلى أن الإيفرمكتين يعزز إفراز GABA ويؤدي ارتباطه بالمستقبلات إلى تدفق الكلور مما يؤدي إلى فرط استقطاب غشاء الخلية وتثبيط الخلايا العصبية (Huang and Casida, 1997).

يحث الإيفرمكتين أيضاً على فتح قنوات الكلوريد المعتمدة على الكلايسين، والتي تعمل على فتح قنوات الكلوريد، وزيادة نفاذية الأغشية للكلوريد وتقليل التوصيل العصبي، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج، والإثارة والنخر (Arena et al., 1995; Cully et al., 1994) وأوضحت الدراسات السابقة دور الإيفرمكتين في تنظيم الأحماض الأمينية للنواقل العصبية ومستقبلاتها في الفقاريات، لكن لم يتم توضيحه جيداً في الدواجن.

14-1-2: الفلومازينيل Flumazenil

يعد الفلومازينيل من الأدوية المضادة التي تعمل تنافسياً وانتقائياً على مستقبلات الكابا ويعد الترياق المناسب عند أخذ جرعة عالية من مركبات البنزوديازيبينات (Benzodiazepines). إن استخدامه في الإنسان وبعض الحيوانات قد يؤدي إلى أعراض الهيجان والقلق وبعض الاختلاجات.

نشأ الفلومازينيل من المضاد الحيوي انثراميسين (Anthracycline) (Hunkeler, 1993)، وهو يعمل كمانع لمستقبلات البنزوديازيبين (للوحدات الفرعية $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$) أو كمنبه جزئي (للوحدات الفرعية $\alpha 4, \alpha 6$) يمنع الفلومازينيل بشكل تنافسي عمل التعرف على البنزوديازيبين في مجموعة مستقبلات GABA-benzodiazepine ومن ثم يمنع عمل البنزوديازيبينات. يتحكم مستقبل $\alpha 1$ في التخدير و $\alpha 2$ استرخاء العضلات و $\alpha 3$ تأثيرات إزالة القلق و $\alpha 5$ مضادات الاختلاج والمستقبلات المشبكية الإضافية مع فقدان الذاكرة (Cully et al., 1994).

أشارت بعض الدراسات السابقة إلى أن فلومازينيل نفسه يسبب النعاس, ويستخدم في إزالة القلق في الجرذان (Sliva, 2013) وفي الأرانب (Hess, 2013) خاصة في حالة القلق الترقبي (File and Hitchcott, 1990) Anticipation anxiety. فضلاً عن ذلك, أظهرت الحيوانات التي تم إعطاؤها الفلومازينيل نشاطاً استكشافياً محسناً في ضوء تجربة لوحده (Urbancic, 1990).

أعطى الفلومازينيل نتائج جيدة عند إعطائه للأشخاص لمواجهة الايثانول وتثبيط الجهاز العصبي المركزي (Declementi, 2018) وفقاً لذلك من المعقول افتراض أن الفلومازينيل يمكن أن يكون فعالاً أيضاً في الحيوانات الصغيرة في مثل هذه الحالة (Moffat, 2008). وفي دراسة أجريت على القطط قلل الفلومازينيل من النسبة المئوية لمدة النوم ولكن لم يقلل من مدة المشي الخالية من الترنح وبناءً على هذه الدراسة, لا يوصى بإعطاء الفلومازينيل في العيادات البيطرية بالجرعات التي تم فحصها لتقليل و/أو تعزيز تعافي الميذازولام (Midazolam) والكيثامين في القطط (Ilkiw et al., 2002).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

3-1: الحيوانات

استخدمت في هذه الدراسة أفراخ دجاج من نوع انكوبل بلجيكي ومن كلا الجنسين وتم التجهيز من مفقس الوليد في ناحية برطلة التابعة لمحافظة نينوى وكان عدد الافراخ الكلي المستخدم في التجارب هو 129 فرخ. تم جلب الافراخ بعمر يوم واحد وتم وضعها في اقفاص خاصة لتربية الافراخ في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري/جامعة الموصل وكان حجم الاقفاص 180×150×150سم تحت ظروف قياسية من تهوية ودرجة حرارة 32-35 م° مع إضاءة 23 ساعة إضاءة و 1 ساعة ظلام والفرشة وتم تزويدها بالماء والعلف المركز إلى أن يبلغ عمرها (7-14) يوم إذ يتم إجراء التجارب عليها في هذا العمر.

3-2: الأدوية والمواد المستخدمة:

1. الايفرمكتين Ivermectin مسحوق نقي من انتاج شركة بايونير, السليمانية .
2. الزيلازين Xylazine HCL (20 ملغم/مل) (20%) من انتاج شركة Alfasan , هولندا.
3. الكيتامين Ketlar, Ketamine (50 ملغم/مل) انتاج شركة Trittau, المانيا.
4. هيبارين الصوديوم (500 وحدة دولية/5مل) شركة RAGA, مدريد إسبانيا.
5. المحلول الملحي الفسلجي, Physiological Saline Solution من انتاج معمل محاليل الزرق الوريدي, الموصل, العراق .
6. ثايوبنتال الصوديوم Sodium Thiopental (500 ملغم/20 مل) من انتاج شركة VUAB pharma, تركيا.
7. فلومازينيل (0.1 ملغم/مل) من انتاج شركة Mylan SAS, فرنسا.
8. الفورمالين Formaline (تركيز 37%) من انتاج شركة B.D.H, انكلترا.
9. بروبلين كلايكول Propylene Glycol (99%) من انتاج شركة USA, Sigma Chemical.
10. ماء مقطر Distilled water.

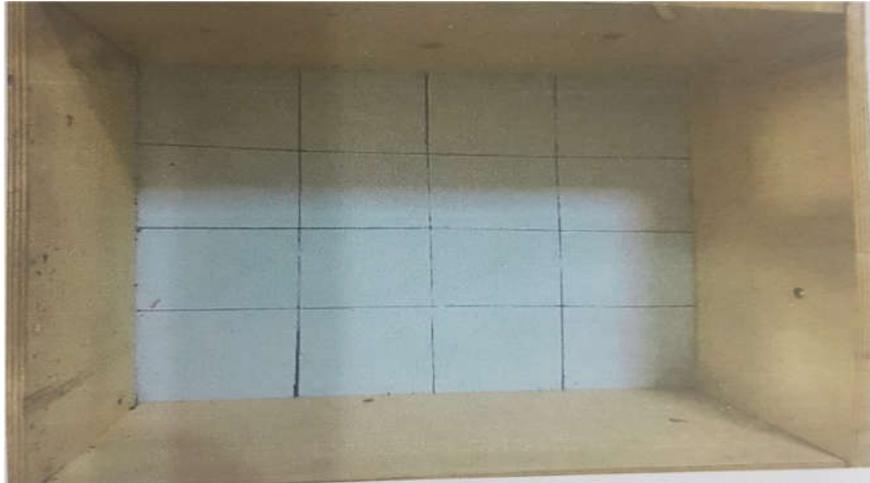
3-3: الأجهزة المستخدمة

1. الميزان الحساس Sensitive balance، من إنتاج شركة Scaltec، ألمانيا.
2. جهاز الطرد المركزي Centrifuge، من إنتاج شركة Chalice، انكلترا.
3. جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، من إنتاج شركة Emclab، ألمانيا. (الشكل 2)



الشكل رقم (2) جهاز المطياف الضوئي

4. صندوق الميدان المفتوح open field box خشبي صناعة محلية ابعاده 60 X 60 X 30 سم ذو غطاء زجاجي لمنع تأثير الأصوات الخارجية على حيوانات التجربة وقاعدة هذا الصندوق مقسمة الى 16 مربع متساوي الأضلاع طول ضلع كل مربع 15 سم. (الشكل 3)



الشكل رقم (3) صندوق الميدان المفتوح

5. محقنة تجريب Gavage needle

6. الاليزا ELISA , من انتاج شركة Paramedical PKL , إيطاليا.

3-4: العدد التشخيصية المستخدمة:

1- عدة قياس أنزيم الفوسفاتيز القلوي (ALP) Alkaline phosphatase kit انتاج شركة Biolabo, فرنسا.

2- عدة قياس أنزيم ناقلة أمين الألنين (ALT) Alanine aminotransferase kit انتاج شركة Biolabo, فرنسا.

3- عدة قياس أنزيم ناقلة أمين الاسبارتيت (AST) Aspartate aminotransferase انتاج شركة Biolabo, فرنسا.

4- عدة قياس كلوتاميت Glutamic acid انتاج شركة ELK Biotechnology, الصين

5- عدة قياس كلايسين Glycine انتاج شركة ELK Biotechnology, الصين

3-5: تحضير جرع وتراكيز الايفرمكتين :

تم إذابة الايفرمكتين في البروبلين كليكول propylene glycol, وكانت التراكيز حسب التجربة بحيث كان حجم الجرعة المعطاة (volume of administration) 5مل/كغم من وزن الجسم.

3-6: جمع عينات الدم:

تم جمع عينات الدم من الأفراخ، بعد ذبحها من الوريد الوداجي، في أنابيب اختبار زجاجية تحوي على مانع تخثر الدم الهيبارين، والمخفف بنسبة (10:1) بالمحلول الملحي الفسلجي. وضعت الأنابيب في الثلج المجروش لحين فصل بلازما الدم بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة ولمدة 15 دقيقة. وبعد فصل البلازما تم نقلها إلى حافظات زجاجية جافة ونظيفة ومحكمة الغلق وحفظت في المجمدة بدرجة (-18م°) لحين إجراء الاختبارات الكيمو حيوية عليها .

3-7: استخراج الدماغ :

بعد جمع الدم من الافراخ وخلع الرقبة وإجراء التشريح وازالة الجلد من الرأس تم فتح الجمجمة على شكل حرف T باستخدام الملقط والمشروط وتم استخراج الدماغ بالكامل ووضعه في الفورمالين في علب بلاستيكية خاصة لغرض اجراء التقطيع النسيجي.

التجارب:

8-3 : التجربة الأولى

1 - تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50) للايفرمكتين في أفراخ الدجاج بطريقة الصعود

والنزول عن طريق التجريع بالفم **Up and down method**

استخدمت في هذه التجربة 9 افراخ بعمر 7 - 14 يوم تراوحت أوزانها بين 46-83 غم وتم تحديد الجرعة الأولية للايفرمكتين بمقدار 1000 ملغم/كغم من وزن الجسم بالاعتماد على تجارب أولية . تم أخذ فرخ واحد و تجريعه بجرعة 1000 ملغم/كغم من وزن الجسم وتم قراءة النتيجة النهائية (هلاك الحيوان أو بقاءه حياً) بعد 24 ساعة من التجريع وكان مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة بمقدار ثابت هو 100 ملغم/كغم من وزن الجسم وبتكرار هذه العملية مع التغيير في مقدار الجرعة لحين ظهور التغيير في النتيجة (بقاء الحيوان أو هلاكه) وبعد ظهور أول تغيير ثم تجريع ثلاث أفراخ بشكل منفرد مع مراعاة التغيير في الجرعة بالصعود أو النزول واعتمادا على الجدول الذي ذكره (Dixon, 1980) الملحق رقم (1)

يمكن حساب (الجم-50) من خلال القانون الآتي :

$$LD50 = Xf + kd$$

LD50: الجرعة المميتة الوسطية

Xf: آخر جرعة استخدمت في التجربة

K: القيمة الجدولية

d: مقدار الزيادة والنقصان الثابت في التجربة .

9-3: التجربة الثانية

أ- تأثير اعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها 25% و50% و 75% من الجرعة المميتة

الوسطية في أحداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم

استخدمت في هذه التجربة 24 فرخ بأوزان تتراوح بين (46-78غم) وبعمر 7-14 يوم

وعوملت جميع الأفراخ عن طريق التجريع بالفم , قسمت الأفراخ إلى أربعة مجاميع لكل مجموعة

6 أفراخ

أ- المجموعة الأولى: مجموعة السيطرة جرعت بالبروبيلين كلايكول بحجم تجريع 5 مل/كغم من وزن الجسم .

ب- المجموعة الثانية: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 131.5 ملغم/كغم والتي تمثل 25%

من LD50 .

ج- المجموعة الثالثة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 263 ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل 50% من LD50 .

د- المجموعة الرابعة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 394.5 ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل 75% من LD50 .

تم مراقبة الأفراخ بعد الانتهاء من التجريع مباشرة لمدة ساعتين وتسجيل علامات التسمم الحادة الظاهرة على الأفراخ ووقت بدء كل علامة .

3-10: التجربة الثالثة

1 - تأثير اعطاء الجرع المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها 5 % و 10 % و 20% من الجرعة المميتة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح open field activity خلال 3 دقائق واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراج الدجاج عن طريق التجريع بالفم .

استخدم في هذه التجربة 24 فرخاً تراوحت أوزانها من 60-159 غم بعمر 7-14 يوم قسمت الأفراخ بشكل عشوائي على أربع مجاميع في كل مجموعة 6 أفراخ وكانت كالاتي:
المجموعة الأولى: مجموعة السيطرة جرعت بالبروبلين كلايكل بجرع 5 مل/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثانية: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 26.3 ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل 5% من LD50 .

المجموعة الثالثة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 52.6 ملغم/كغم من وزن الجسم التي تمثل 10 % من LD50 .

المجموعة الرابعة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 105.2 ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل 20% من LD50 .

تم تجريع الأفراخ بشكل متكرر بالايفرمكتين من اليوم الأول للتفقيس إلى اليوم الخامس وفي اليوم السادس من التجريع تم اخضاع كل فرخ من المجاميع كافة لاختبار النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح في غرفة معزولة .

وتمت هذه الاختبارات في صندوق الميدان المفتوح المصنوع من الخشب وكانت أبعاده 60X60X30 سم وذو أرضية بيضاء مقسمة الى 16 مربع متساوي، طول ضلع كل مربع 15سم . وتم نشر 50 غرام من العلف على أرضية الصندوق واخضاع الفرخ الواحد من كل مجموعة لهذه الاختبارات بوضعه في المربع الوسطي لأرضية الصندوق وكانت مدة القياس 3 دقائق (Mohammed and Faris 2006) واشتمل الاختبار على القياسات الآتية:

1. Latency to move المدة التي يستغرقها الفرخ لبدء الحركة بالثواني
2. Crossed Lines عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ بكلتي قدميه
3. Escape jumps عدد محاولات القفز خارج صندوق الميدان المفتوح
4. Number of defecation عدد مرات التغوط
5. Distress call الصياح وتم اعطاؤه المراتب الآتية Scores الآتية

صفر: لا يوجد صياح

1: صياح من 1 - 2 مرة

2: صياح من 3 - 4 مرات

3: صياح من 5 مرات فما فوق

6: النقر pecking وتم اعطاؤه المراتب الآتية :

صفر: لا يوجد نقر

1: نقر من 1 - 2 مرة

2 - نقر من 3 - 4 مرات

3 - نقر من 5 مرات فما فوق

وبعدها تم اخضاع كل فرخ في المجاميع كافة لأختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي

(Henning *et al.*, 1984) Tonic immobility response.

تم أخذ الفرخ ووضع على جانبه الأيمن فوق الطاولة الخشبية ووضع باطن كف اليد عليه لمدة 15 ثانية لتهدئة وتسكين الفرخ ويتم سحب اليد بهدوء عنه ويحسب الوقت الذي يستغرقه الفرخ للعودة إلى وضعه الطبيعي وقوفاً على كلتي قدميه بالثواني والفرخ الذي يقاوم محاولة التسكين تعاد محاولة ابقائه ساكناً لخمس مرات متتالية وبين محاولة وأخرى تترك مدة 30 ثانية (Henning *et al.*, 1984).

ب - تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها 5% و 10% و 20% من الجرعة المميطة الوسطية في أوزان الأفراخ .

من التجربة اعلاه تم حساب أوزان الأفراخ من عمر 7-14 يوم ولمدة خمسة أيام متكررة ومن ثم يتم حساب معدلات أوزان الأفراخ للمجاميع كافة .

ج- تأثير اعطاء الجرعة المتكررة من الايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميطة الوسطية في تركيز الاحماض الامينية للنواقل العصبية الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ .

من التجربة أعلاه تم أخذ عينات الدم من الوريد الوداجي في الرقبة وفصل البلازما بواسطة جهاز الطرد المركزي وبسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق ثم تم حفظ البلازما في أنابيب اختبار بلاستيكية محكمة الغلق وبدرجة (-18 م°) لحين إجراء الاختبارات الكيميو حيوية عليها.

طريقة قياس الكلوتاميت والكلاليسين باستخدام عدة القياس :

أ - الكلوتاميت

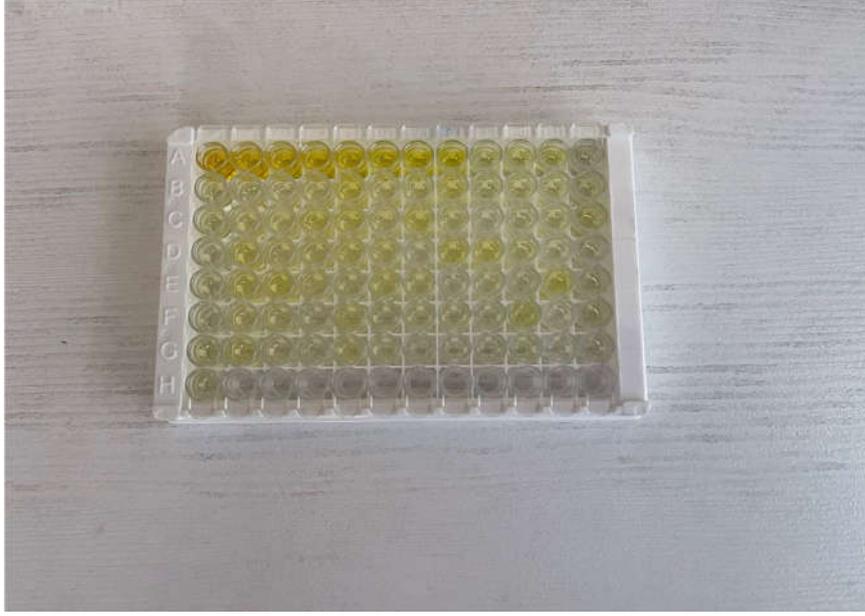
1. نحضر جميع الكواشف والعينات بدرجة حرارة الغرفة وحسب تعليمات عدة القياس .
2. تحديد عدد الحفر المراد استخدامها حسب ورقة التخطيط المقاسة .
3. نقوم بتعيين حفرة فارغة باستخدام المخزن المؤقت القياسي المجفف .
- نضيف 50 ميكرو لتر من المعيار أو العينة لكل حفرة ونضيف 50 ميكرو لتر من Biotinylated – Conjugate (1X) لكل حفرة و تخلط جيداً وتغطي بالأفلام اللاصقة, وتحضن لمدة 1 ساعة عند 37°م.
4. نسحب كل حفرة ونغسلها , ثم تكرر العملية لثلاث غسلات . تغسل عن طريق ملئ كل حفرة بمخزن الغسيل (200 ميكرو لتر) باستخدام زجاجة بخاخ أو ماصة متعددة القنوات أو موزع متعدد أو غسالة أوتوماتيكية , تعد الأزالة الكاملة للسائل في كل خطوة ضرورية للأداء الجيد بعد الغسل الأخير , ونقوم بإزالة أي مخزن للغسيل المتبق عن طريق الشفط أو الصب . نقلب اللوحة وتمسح بمناشف ورقية نظيفة .
5. نضيف 100 ميكرو لتر من Streptavidin – HRP (1X) لكل حفرة وتغطي بالأفلام اللاصقة , وتحضن لمدة 1 ساعة عند 37 درجة مئوية .
6. نسحب كل حفرة وتغسل , تكرر العملية لخمس غسلات , تغسل عن طريق ملئ الحفر بمخزن الغسيل (200 ميكرو لتر) باستخدام زجاجة بخاخ أو ماصة متعددة القنوات أو غسالة أوتوماتيكية , تعد الأزالة الكاملة للسائل في كل خطوة ضرورية للأداء الجيد , بعد الغسل الأخير , يزال أي مخزن للغسيل المتبق عن طريق الشفط أو الصب . نقلب اللوحة وتمسح بمناشف ورقية نظيفة .
7. نضيف 90 ميكرو لتر من محلول الركيزة لكل حفرة , وتحضن لمدة 20 دقيقة عند 37 درجة مئوية. نبعد الطبقة عن المسودات وتقلبات درجات الحرارة الأخرى في الظلام , تجنب وضع اللوحة في الضوء المباشر .
8. نضيف 50 ميكرو لتر من محلول الايقاف لكل حفرة , عندما تتطور الحفر الأربعة الأولى التي تحتوي على أعلى تركيز للمعايير الى اللون الأزرق الواضح , إذا لم يظهر

تغير اللون بشكل موحد , نضغط برفق على اللوحة لضمان الخلط الدقيق (المزج الشامل).

9. نحدد الكثافة البصرية لكل حفرة خلال 5 دقائق , باستخدام قارئ صفيحة ميكروسكوبية مضبوطة على 450 نانومتر. إذا كان تصحيح الطول الموجي متاحا , فنضبط على 540 نانومتر او 570 نانومتر. نطرح قراءات عند 540 نانومتر او 570 نانومتر من القراءات عند 450 نانومتر. سيصحح هذا الطرح للعيوب البصرية في اللوحة. قد تكون القراءات التي تتم مباشرة عند 450 نانومتر دون تصحيح أعلى وأقل دقة .



الشكل رقم (4) العدة التشخيصية لتقنية الانزيم المناعي الممتاز للتحري عن الاليزا والمجهز من قبل شركة Paramedical PKL, إيطاليا.



الشكل رقم (5) نتائج فحوصات الانزيم المناعي الممتاز, حيث تظهر العينه رقم واحد الى سبعة المحاليل القياسية لرسم المنحنى القياسي بينما الباقي هي العينات المفحوصة.

ب - طريقة قياس الكلايسين

1. نحضر جميع الكواشف والعينات بدرجة حرارة الغرفة وحسب تعليمات عدة القياس .
2. تحديد عدد الحفر المراد استخدامها حسب ورقة التخطيط المقاسة .
3. نقوم بتعيين حفرة فارغة باستخدام المخزن المؤقت القياسي المجفف .
نضيف 50 ميكرو لتر من المعيار أو العينة لكل حفرة ونضيف 50 ميكرو لتر من Biotinylated – Conjugate (1X) لكل حفرة و تخلط جيدا وتغطي بالأفلام اللاصقة , وتحضن لمدة 1 ساعة عند 37 درجة مئوية .
4. نسحب كل حفرة ونغسلها , ثم تكرر العملية لثلاث غسلات , تغسل عن طريق ملئ كل حفرة بمخزن الغسيل (200 ميكرو لتر) باستخدام زجاجه بخاخ أو ماصة متعددة القنوات أو غسالة أوتوماتيكية , تعد الازالة الكاملة للسائل في كل خطوة ضرورية للأداء الجيد بعد الغسل الأخير , ونقوم بإزالة اي مخزن للغسيل المتبق عن طريق الشفط أو الصب , تقلب اللوحة وتمسح بمناشف ورقية نظيفة .
5. نضيف 100 ميكرو لتر من Streptavidin – HRP (1X) لكل حفرة وتغطي بالأفلام اللاصقة , وتحضن لمدة 1 ساعة عند 37 درجة مئوية .

6. نسحب كل حفرة وتغسل , تكرر العملية لخمس غسلات . تغسل عن طريق ملئ الحفر بمخزن الغسيل (200 ميكرو لتر) باستخدام زجاجة بخ أو ماصة متعددة القنوات أو غسالة أوتوماتيكية , تعد الأزالة الكاملة للسائل في كل خطوة ضرورية للأداء الجيد , بعد الغسل الأخير , يزال أي مخزن للغسيل المتبق عن طريق الشفط أو الصب . تقلب اللوحة وتمسح بمناشف ورقية نظيفة .
7. نضيف 90 ميكرو لتر من محلول الركيزة لكل حفرة , وتحضن لمدة 20 دقيقة عند 37 درجة مئوية.
8. نضيف 50 ميكرو لتر من محلول الايقاف لكل حفرة , عندما تتطور الحفر الأربعة الأولى التي تحتوي على أعلى تركيز للمعايير الى اللون الأزرق الواضح , إذا لم يظهر تغير اللون بشكل موحد , نضغط برفق على اللوحة لضمان الخلط الدقيق (المزج الشامل) .
9. نحدد الكثافة البصرية لكل حفرة خلال 5 دقائق , باستخدام قارئ صفيحة ميكروسكوبية مضبوطة على 450 نانومتر. إذا كان تصحيح الطول الموجي متاحا , فنضبط على 540 نانومتر أو 570 نانومتر. نطرح قراءات عند 540 نانومتر أو 570 نانومتر من القراءات عند 450 نانومتر. سيصحح هذا الطرح للعيوب البصرية في اللوحة. قد تكون القراءات التي تتم مباشرة عند 450 نانومتر دون تصحيح أعلى وأقل دقة .

3-11: التجربة الرابعة

أ- التخدير العضلي بالزيتالزين (5 ملغم/كغم) والكيثامين (20 ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين .

استخدم في هذه التجربة 12 فرخ بعمر 7 - 14 يوم وتراوحت أوزانها ما بين 82-118غم قسمت عشوائيا على مجموعتين ضمت كل مجموعة 6 أفراخ وكانت كالاتي:
المجموعة الأولى(مجموعة السيطرة): جرعت بالبروبلين كلايكل عن طريق الفم بحجم (5مل/كغم) من وزن الجسم .

المجموعة الثانية: جرعت بالايفرمكتين بجرعة 200 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم وبعد مرور 30 دقيقة على التجريع تم حقن الافراخ بالزيتالزين 5 ملغم/كغم والكيثامين 20 ملغم/كغم من وزن الجسم بعضلة الصدر وتم مراقبة كل فرخ على حدة وسجل وقت بدء النوم فقدان منعكس تصحيح وضع الجسم وطول مدة النوم لكل فرخ Duration of sleep (Mohammed and Faris , 2006).

ب) التخدير بثايوبنتال (15 ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين استخدم في هذه التجربة 12 فرخ بعمر 7-14 يوم وتراوحت أوزانها ما بين 84_183غم قسمت عشوائياً على مجموعتين ضمت كل مجموعة 6 أفراخ وكانت كالاتي :

المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة): جرعت بالبروبلين كلايكول عن طريق الفم بحجم (5 مل/كغم) من وزن الجسم.

المجموعة الثانية: جرعت بالايفرمكتين بجرعة 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم. وبعد مرور 30 دقيقة على التجريع تم حقن الأفراخ في عضلة الصدر بثايوبنتال الصوديوم بجرعة 15 ملغم/كغم من وزن الجسم وتم مراقبة كل فرخ على حدة وسجل وقت بدء النوم فقدان منعكس تصحيح وضع الجسم وطول مدة النوم لكل فرخ (Mohammed and Faris , 2006).

3-12: التجربة الخامسة

التأثير العلاجي للفلومازينيل في الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعتي (263 و 394.5 ملغم/كغم) والتي نسبتها (50% و 75%) من الجرعة المميتة الوسطية للايفرمكتين.

استخدمت في هذه التجربة 24 فرخ بعمر (10-14) يوم انحصرت أوزانها بين (84-151)غم قسمت الأفراخ عشوائياً على أربعة مجاميع منفصلة تكونت كل مجموعة من ستة أفراخ , وعولمت المجاميع كما يأتي:

المجموعة الأولى: حقنت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 263 ملغم/كغم في عضلة الصدر والتي تمثل 50% من LD50 مع المحلول الملحي الفسلجي بحجم حقن 5 مل /كغم , في الخلب.

المجموعة الثانية: حقنت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 263 ملغم/كغم في عضلة الصدر والتي تمثل 50% من LD50 مع الفلومازينيل بجرعة 0.1 ملغم/كغم , في الخلب .

المجموعة الثالثة: حقنت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 394.5 ملغم /كغم والتي تمثل 75% من LD50 في عضلة الصدر مع المحلول الملحي الفسلجي بحجم حقن 5 مل /كغم , في الخلب.

المجموعة الرابعة: حقنت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 394.5 ملغم /كغم والتي تمثل 75 % من LD50 في عضلة الصدر مع الفلومازينيل بجرعة 0.1 ملغم/كغم , في الخلب .

تمت مراقبة الأفراخ بشكل دقيق وتسجيل علامات التسمم وبعد ظهور العلامات مباشرة تم حقن الأفراخ بالفلومازينيل بجرعة (0.1 ملغم/كغم من وزن الجسم , في الخلب) . و تم مراقبة

الأفراخ في كل مجموعة بشكل انفرادي (لمدة 2 ساعة) وسجلت علامات التسمم , فضلا عن تسجيل وقت بدء ظهور الرجفة وحدوث الهلاك والنسبة المئوية لحدوث الهلاك خلال 24 ساعة من الحقن.

3-13: التجربة السادسة

تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع (131,5 و 263 و 394,5 ملغم/كغم) في مستوى نشاط انزيمات الكبد ناقلة أمين الالانين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALP في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع عن طريق الفم.

استخدم في هذه التجربة 24 فرخ بأوزان تتراوح ما بين (55-56غم) بعمر 7-14 يوم من عمر التفقيس وعوملت جميع الأفراخ بالايفرمكتين عن طريق التجريع بالفم قسمت الأفراخ على أربعة مجاميع لكل مجموعة 6 أفراخ

أ - المجموعة الأولى: مجموعة السيطرة جرعت بالبروبيلين كلايكول بحجم 5 مل/كغم من وزن الجسم.

ب - المجموعة الثانية: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 131.5 ملغم/كغم من وزن الجسم وتمثل 25% من LD50 .

ج - المجموعة الثالثة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 263 ملغم/كغم من وزن الجسم وتمثل 50% من LD50 .

د - المجموعة الرابعة: جرعت الأفراخ بالايفرمكتين بجرعة 394.5 ملغم/كغم من وزن الجسم وتمثل 75% من LD50.

جمعت عينات الدم والدماغ من الأفراخ في كل مجموعة بعد مرور 24 ساعة من التجريع تم قتل الأفراخ وسحب الدم من الوريد الوداجي وفصلت البلازما واستخرج الدماغ وحفظت عينات البلازما مجمدة بدرجة (-18م°) لحين اجراء القياسات عليها .

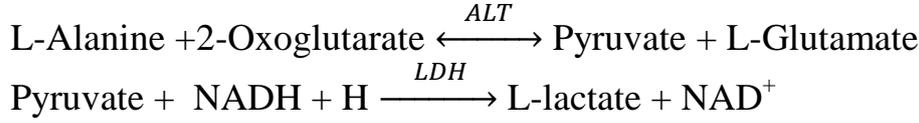
1) مستوى نشاط أنزيمات الكبد ناقلة أمين الالانين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALP في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع عن طريق الفم.

طرائق قياس انزيمات الكبد:

تم القياس باستخدام عدة التحليل الخاصة بها Kit التي تعتمد على الطريقة اللونية باستخدام جهاز المطياف الضوئي لقياس الامتصاص بأطوال موجية محددة.

1- قياس نشاط انزيم ناقلة أمين الالانين ALT في بلازما دم الأفرخ.

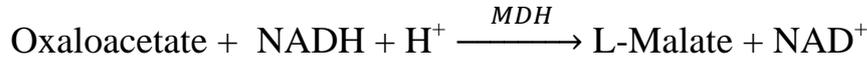
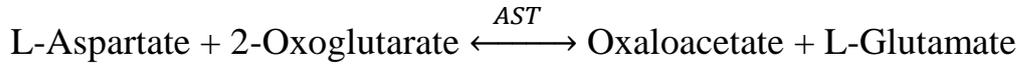
تم قياس مستوى ناقلة أمين الالانين ALT عند الطول الموجي 505 نانومتر معتمدة على التفاعلات الآتية: (Tietz, 2012)



وتم قياس التغير في درجة الامتصاص اللوني .

2- قياس نشاط الانزيم ناقلة أمين الاسبارتيت AST: (Tietz, 2012)

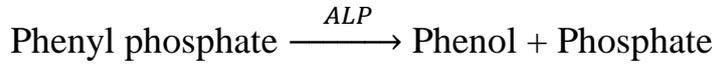
تم قياس مستوى الانزيم ناقلة أمين الاسبارتيت AST عند الطول الموجي 505 نانومتر معتمدة على التفاعلات الآتية:



وقياس التغير في درجة الامتصاص اللوني وتم تسجيله.

3- قياس نشاط الانزيم الفوسفاتيز القلوي ALP في بلازما دم الأفرخ:

تم قياس نشاط انزيم الفوسفاتيز القلوي عند طول موجي 510 نانومتر اعتمادا على المعادلة الآتية: (Tietz, 2012)



تم استخدام جهاز المطياف الضوئي لقياس امتصاصية اللون المتكون نتيجة عمل الفينول المتحرر وبوجود alkaline potassium ferricyanid مع 4-Amino-antipyrin، إذا يتكون معقد أحمر اللون تتناسب شدة امتصاصه طردياً مع شدة الانزيم في بلازما الدم وتم تقدير مستوى النشاط حسب المعادلة التالية:

$$\text{نشاط انزيم ال ALP} = \frac{\text{امتصاص العينة} - \text{امتصاص العينة الكفاء}}{20 \times \text{امتصاص عينة المحلول القياسي}}$$

وحدة دولية/لتر (UL/L) = Unit/100ml × 7.09

(2) تركيز الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين بجرع (131,5

و 263 و 394,5 ملغم/كغم) بعد 24 ساعة من التجريع.

من التجربة أعلاه تم أخذ البلازما لقياس تركيز الكلايسين والكلوتاميت باستخدام عدد القياس الخاصة كما ذكر سابقاً

(3) تأثير إعطاء جرعة حادة من الايفرمكتين والتي تمثل 25% و 50% و 75% من الجرعة المميتة الوسطية على أنسجة الدماغ. من التجربة أعلاه وبعد جمع عينات الدم تم تشريح جماجم الأفراخ بعد أن تم نزع الجلد وإجراء قطع في الجمجمة على شكل الحرف T باستخدام المشروط الجراحي والملقط واستخراج الدماغ بالكامل وتم حفظ الادمغة في علب تحتوي على الفورمالين المتعادل بتركيز 10% لمدة 72 ساعة لغرض الفحص النسيجي، إذ تم معالجة شرائح نسيجية بسمك (5مايكرومتر) باستخدام جهاز المشراح Microtome ثم صبغت الشرائح بصبغة الهيماتوكسيلين - ايوسين (Robert,2003). ثم فحصت المقاطع تحت المجهر الضوئي، وتم التقاط الصور باستخدام الكاميرا الرقمية (HDCM-5).

14-3: التحليل الاحصائي Statistical Analysis

1 - البيانات المعلمية Parametric Data

تم تحليل البيانات المعلمية لأكثر من ثلاث مجاميع إحصائياً باستخدام اختبار تحليل التباين One Way Analysis of Variance ثم أخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant Difference Test اعتماداً على برنامج التحليل الاحصائي SPSS بينما تم تحليل النتائج المعلمية احصائياً باستخدام اختبار T – Test (Katz, 2006).

2 - البيانات غير المعلمية Non – Parametric Data

حللت البيانات غير المعلمية باستخدام اختبار فيشر Fisher Exact Probability Test واختبار مان وتني Mann Whitney U test وكان مستوى الاختلاف المعنوي للأختبارات كافة عند مستوى احتمال (أ) اقل من 0.05 (Katz, 2006).

الفصل الرابع

النتائج

Results

4-1: التجربة الأولى

أ - تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-50) للايفرمكتين في أفراخ الدجاج بطريقة الصعود والنزول عن طريق التجريع بالفم.

كانت الجرعة المميّنة الوسطية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج (525.9 ملغم/كغم) من وزن الجسم عن طريق التجريع بالفم , وأظهرت الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين علامات التسمم خلال مدة تراوحت ما بين 20 - 30 دقيقة من التجريع وكانت العلامات هي نفش الريش Ruffled Feather, اغماض العينين Closing Eyelid, الخمول , تدلي الرأس Dropping of the Head, الترنح Ataxia , الرقود على عظم القص Recumbency on the sternum, سكون بدون حركة Stillness without Movement, افراز اللعاب Salivation , التغوط Defection والشلل Paralysis ثم الهلاك Death (الجدول 1)(الملحق 1) الجدول (1): تحديد الجرعة المميّنة الوسطية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج بطريقة الصعود والنزول عن طريق التجريع بالفم.

القياسات	النتيجة
الجرعة المميّنة الوسطية للايفرمكتين	525.9 ملغم / كغم تجريع
مدى الجرعة	500-1000=500 ملغم / كغم
الجرعة الأولية	1000 ملغم / كغم
الجرعة النهائية	600 ملغم / كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	9 (xxxxxxoxox)
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	100 ملغم / كغم
مدى وقت ظهور علامات التسمم	20 - 30 دقيقة
علامات التسمم	نفش الريش, اغماض العينين, الخمول, تدلي الرأس والأجنحة, الترنح, الرقود على عظم القص, سكون بدون حركة, افراز اللعاب, التغوط والشلل ثم الموت

X : هلاك الفرخ خلال 24 ساعة .

O : بقاء الفرخ حياً خلال 24 ساعة .

4-2: التجربة الثانية:

تأثير اعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) من الجرعة المميطة الوسطية في احداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم.

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرع (131,5 و263 و394,5 ملغم/كغم) إلى ظهور علامات التسمم التي تراوحت ما بين 17% الى 100% وشملت العلامات الخمول, سكون الحركة, نفش الريش, اغماض العينين, تدلي الرأس والأجنحة, الترنح, الرجفة, التغوط وافراز اللعاب وكانت مراتب التسمم من 18 الى 28 (الجدول 2).

الجدول (2): تأثير اعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) من الجرعة المميطة الوسطية في احداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم.

مراتب التسمم	افراز اللعاب	التغوط	الرجفة	الترنح	الجلوس على الاطراف الخلفية	تدلي الأجنحة	تدلي الرأس	نفش الريش واغماض العينين	الخمول وسكون الحركة	وقت بدء علامات التسمم (بالدقيقة)	علامات التسمم الجرعة ملغم/كغم
1	0	0	0	0	0	0	0	17	0	7.33±81.83	السيطرة
18	0	*%50	*%67	*%17	0	*%67	*%67	*%100	*%100	5.28*± 47.50	131,5 ملغم/كغم
26	%50*	0	*%100	*%50	*%50	*%100	*%100	*%100	*%100	5.55*± 28.67	263 ملغم/كغم
28	%100	100*%	*%100	*%38	*%50	*%100	*%100	*%100	*%100	4.88*± 20.33	394,5 ملغم/كغم

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (بروبيلين كلابكول) عند مستوى معنوي ($p < 0.05$)

التجربة الثالثة:

4-3-1: تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و10% و20%) من الجرعة المميطة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح open field activity خلال 3 دقائق واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم .

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرع (52.6 و105.2 ملغم / كغم) والتي تمثل (10% و20%) من الجرعة المميطة الوسطية لمدة 5 أيام متتالية إلى انخفاض معنوي في النشاط الحركي داخل صندوق الميدان المفتوح من خلال زيادة في بدء وقت الحركة وقلة في عدد الخطوط المقطوعة ورافق ذلك زيادة معنوية في وقت الاستجابة لعدم الحركة الشدي (الجدول 3).

الجدول (3): تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و10% و20%) من الجرعة المميتة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح خلال 3 دقائق واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج عن طريق التجريع بالفم

زمن الاستجابة لعدم الحركي الشدي بالثواني	مرتبة النقر	مرتبة الصباح	عدد مرات التغوط	عدد مرات القفز	عدد الخطوط التي قطعها الفرخ	وقت بدء الحركة بالثواني	جرعة الايفرمكتين ملغم / كغم عن طريق التجريع بالفم
4.29 ± 32.17	0.00 ± 0.00	0.00±1.00	0.00 ± 1.00	0.00 ± 0.00	1.25 ± 4.17	3.95±19.83	السيطرة (البروبيلين كلايكول)
4.83 ± 53.17	0.00 ± 0.00	0.50±0.22	0.22 ± 0.50	0.00 ± 0.00	3.26 ±2.33	7.82±34.76	الايفرمكتين 26.3
a*130.95 ±115.83	0.00± 0.00	0.50±0.22	0.31 ± 0.83	0.00± 0.00	1.37 ± 1.33	*11.82±63.33	الايفرمكتين 52.6
*4.88 ±73.67	0.00 ± 0.00	0.50±0.22	*0.00 ± 0.00	*0.00 ± 0.00	*0.45 ± 1.00	*7.67±69.50	الايفرمكتين 105.2

القيم تمثل معدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

a- القيمة تختلف معنوياً عن المجموعة المعاملة بالايفرمكتين بجرعة 5% (26.3 ملغم/كغم)

* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (البروبيلين كلايكول) عند مستوى معنوي (P < 0.05)

2-3-4: تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميتة الوسطية في أوزان الأفراخ .

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرع (26.3 و52.6 و105.2 ملغم/كغم) من الجرعة المميتة الوسطية لمدة 5 ايام متتالية إلى انخفاض معنوي في وزن الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالبروبيلين كلايكول (الجدول 4).

الجدول(4): تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميتة الوسطية في أوزان الأفراخ .

وزن الفرخ (غرام)	الجرعة
4.20 ± 112.5	مجموعة السيطرة (البروبيلين كلايكول)
*1.49 ± 91.17	الجرعة 26.3 ملغم / كغم (5%)
a*3.22 ± 80.17	الجرعة 52.6 ملغم / كغم (10%)
* 1.68 ± 82.83	الجرعة 105.2 ملغم / كغم (20%)

القيم تمثل معدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (البروبيلين كلايكول) عند مستوى معنوي (P < 0.05)

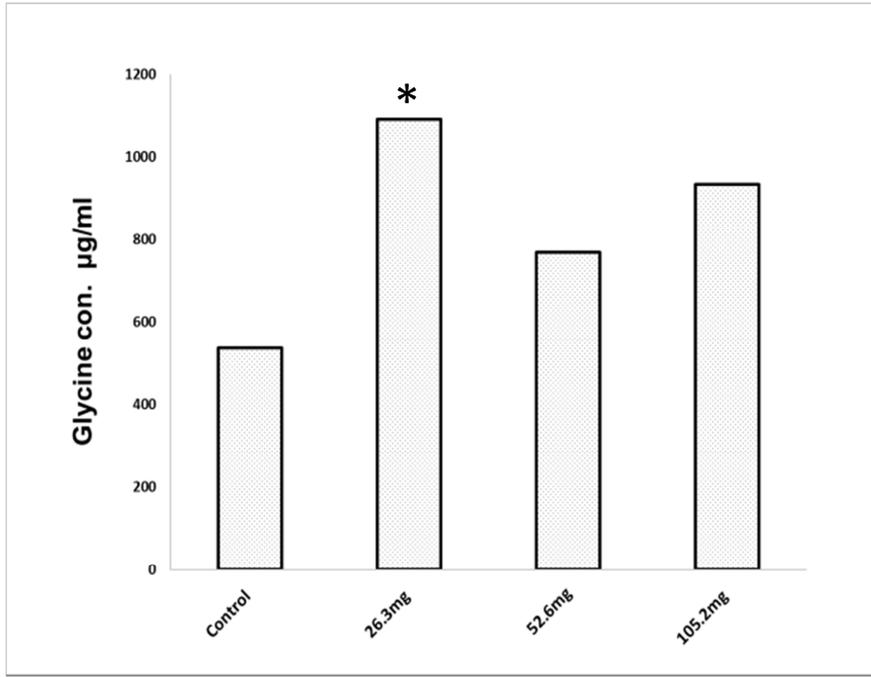
a- القيمة تختلف معنوياً عن المجموعة المعاملة بالايفرمكتين بجرعة 5% (26.3 ملغم / كغم) .

3-3-4: تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميتة الوسطية في تركيز الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ أدى اعطاء الايفرمكتين بجرعة (26.3ملغم/كغم) بشكل متكرر لمدة 5 ايام إلى انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفراخ مقارنة بمجموعة السيطرة رافق ذلك ارتفاع معنوي في تركيز الكلايسين (الجدول 5) (الملحق 2 و 3).
الجدول(5): تأثير اعطاء الجرعة المتكررة للايفرمكتين بجرع نسبتها (5% و 10% و 20%) من الجرعة المميتة الوسطية في تركيز الكلوتاميت والكلايسين في بلازما دم الأفراخ.

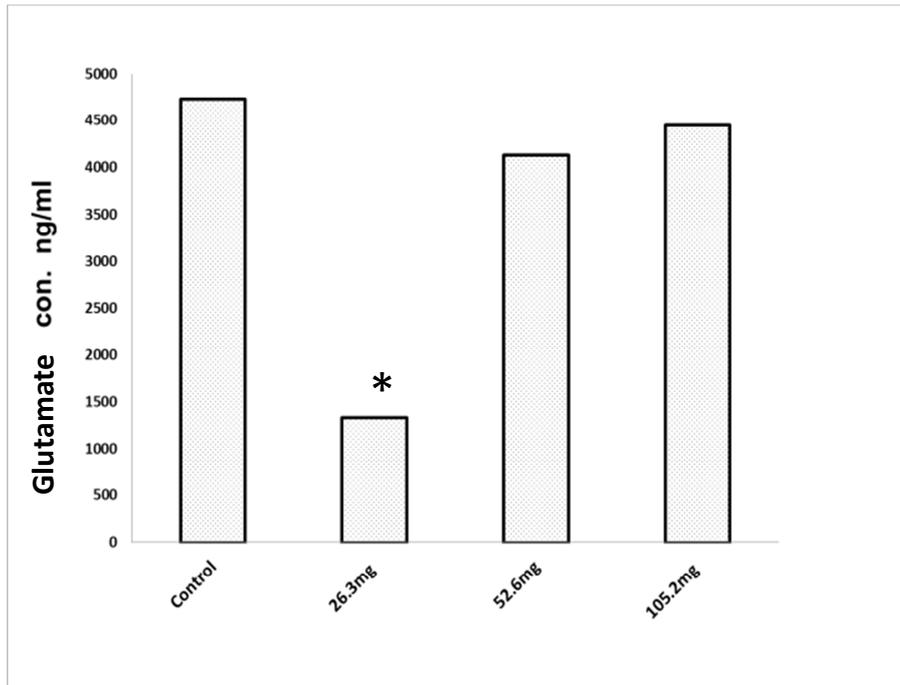
تركيز الكلوتاميت (نانوكرام/مل)	تركيز الكلايسين (ميكروكرام/مل)	المجاميع
1.73± 4.73	1.78± 5.34	مجموعة السيطرة (البروبيلين كلايكول)
*1.33 ± 1.34	*1.69 ± 10.8	الايفرمكتين 26.3 ملغم / كغم (5%)
4.31 ± 4.13	97.74± 7.68	الايفرمكتين 52.6 ملغم / كغم (10%)
2.60 ± 4.45	86.35± 9.28	الايفرمكتين 105.2 ملغم / كغم (20%)

القيم تمثل معدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

*القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (البروبيلين كلايكول) عند مستوى معنوي ($P < 0.05$)



الشكل رقم (6) تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين بشكل متكرر
*القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة (بروبلين كلايكول) عند مستوى معنوي ($p < 0.05$)



الشكل رقم (7) تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين بشكل متكرر
*مقارنة كبيرة غير متشابهة مع مجموعة السيطرة (بروبلين كلايكول) عند مستوى معنوي ($p < 0.05$)

4-4: التجربة الرابعة

أ- التخدير العضلي بالزيتالين (5 ملغم/كغم) والكيثامين (20 ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين .

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرعة (200 ملغم/كغم) من وزن الجسم عن طريق الفم إلى انخفاض معنوي في طول مدة النوم المحدثة بالزيتالين والكيثامين بينما كانت الزيادة غير معنوية في وقت بدء النوم (الجدول 6).

الجدول(6): التخدير العضلي بالزيتالين (5 ملغم/كغم) والكيثامين (20 ملغم / كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين .

مدة النوم (دقيقة)	وقت بدء النوم (ثانية)	جرعة الايفرمكتين ملغم / كغم بالتجريع عن طريق الفم
5.00 ± 188.93	3.90 ± 47.16	مجموعة السيطرة (البروبلين كلايكول)
*4.71 ± 59.50	3.90 ± 52.66	الايفرمكتين 200

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (بروبلين كلايكول) عند مستوى معنوية (P < 0.05)

ب- التخدير بثايوبنتال الصوديوم (15 ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين .

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرعة 100 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الفم إلى زيادة معنوية في مدة النوم المحدثة بثايوبنتال الصوديوم بينما لم يكن الانخفاض معنوياً في وقت بدء النوم (الجدول 7).

الجدول(7): التخدير بثايوبنتال الصوديوم (15 ملغم/كغم) في أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين .

مدة النوم (بالدقيقة)	وقت بدء النوم (بالثانية)	جرعة الايفرمكتين ملغم /كغم بالتجريع عن طريق الفم
4.55 ± 128.33	7.14 ± 20.17	مجموعة السيطرة (البروبلين كلايكول)
*2.23 ± 187.10	2.91 ± 17.50	الايفرمكتين 100

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (بروبلين كلايكول) عند مستوى معنوية (P < 0.05)

4-5: التجربة الخامسة :

التأثير العلاجي للفلورمازينيل في الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعتي (263 و 394.5 ملغم/كغم) والتي نسبتها (50% و 75%) من الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين.

أدى اعطاء الايفرمكتين بجرعتي (263 و 394,5 ملغم/كغم) إلى ظهور علامات التسمم والتي شملت اللعاب, الترنح, الرجفة, الاسهال فضلاً عن الرقود على عظم القصد ثم الهلاك وكانت النسبة التي وصلت اليها من 50 - 100% نجح الفلومازينيل بجرعة 0.1 ملغم/كغم في الخلب في اخفاء العلامات بشكل كامل ورافق ذلك قلة في نسبة الهلاك تراوحت ما بين 33 - 67% (الجدول 8).

الجدول(8): التأثير العلاجي للفلورمازينيل في الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعتي (263 و 394.5 ملغم/كغم) والتي نسبتها (50% و 75%) من الجرعة المميطة الوسطية للايفرمكتين.

نسبة الهلاك بعد 24 ساعة	صعوبة التنفس	اللعاب	رجفة	ترنح	اسهال	وقت بدء التسمم(بالدقيقة)	الجرعة ملغم / كغم
33%	100	50	100	100	100	5.16±26.5	الايفرمكتين +263 المحلول الملحي الفسلجي
0	0	0	0	0	0		الايفرمكتين +263 فلومازينيل (0.1) في الخلب
67%	100	100	100	100	100	1.20±21.5	الايفرمكتين +394.5 المحلول الملحي الفسلجي
0	0	0	0	0	0		الايفرمكتين +394.5 فلومازينيل (0.1) في الخلب

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفراخ / مجموعة)

4-6: التجربة السادسة :

أ_ تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و 50% و 75%) في مستوى نشاط أنزيمات الكبد ناقلة أمين الالنين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALP في بلازما دم الأفراخ بعد 24 ساعة من التجريع عن طريق الفم.

لم يكن للايفرمكتين بجرع (131,5 و 263 و 394,5 ملغم/كغم) تأثيراً معنوياً على نشاط أنزيمات الكبد حيث كانت الزيادة طفيفة في نشاط انزيم ناقلة أمين الاسبارتيت AST مقارنة مع

مجموعة السيطرة رافقة انخفاض طفيف في نشاط انزيم ناقلة أمين الالانين ALT (الجدول 9) (الملحق 4 و5).

الجدول(9): تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) في مستوى نشاط أنزيمات الكبد ناقلة أمين الالانين ALT وناقلة أمين الاسبارتيت AST والفوسفاتيز القلوية ALP في بلازما دم الأفرخ بعد 24 ساعة من تجريع عن طريق الفم.

نشاط انزيم (ALT) وحدة دولية لتر	نشاط انزيم (ALP) وحدة دولية لتر	نشاط انزيم (AST) وحدة دولية لتر	المجاميع
1.32±30.68	0.39±5.44	1.42 ± 36.43	مجموعة السيطرة (بروبيلين كلايكول)
2.09±31.12	0.62±4.93	8.09±49.7	الجرعة 131.5 ملغم / كغم (25%)
1.57±32.30	0.53±4.72	9.83±29.78	الجرعة 263 ملغم / كغم (50%)
0.89±31.43	0.91±4.25	3.75±40.68	الجرعة 394.5 ملغم / كغم (75%)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفرخ / مجموعة)

ب- تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها(25% و50% و75%) في تركيز الكلايسين والكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ بعد 24 ساعة من التجريع.

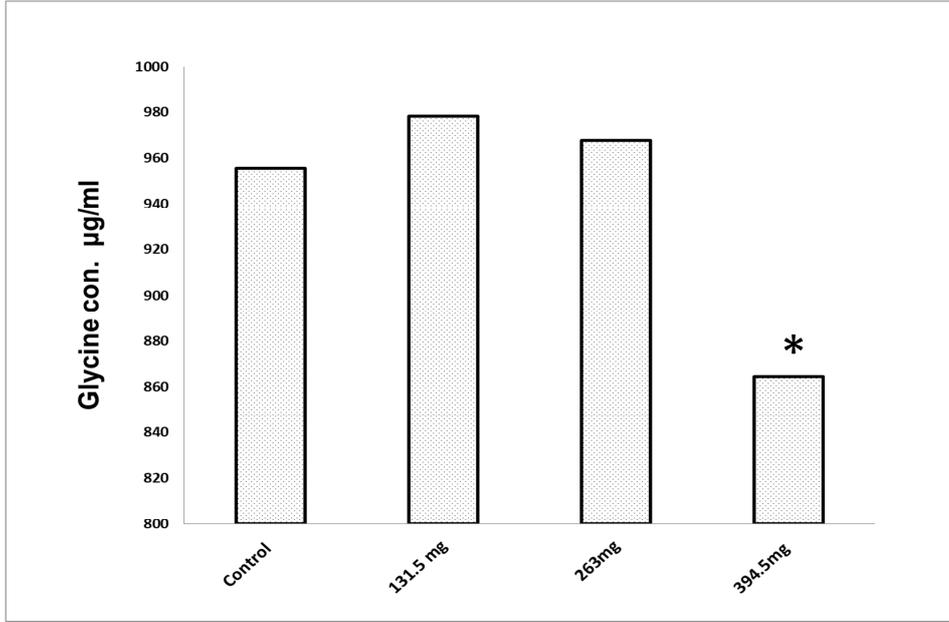
أدى اعطاء الايفرمكتين بجرع (131.5 و 263 و 394.5 ملغم/كغم) إلى انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما لم يكن هناك ارتفاع المعنوي في تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفرخ (الجدول 10).

الجدول(10): تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) في تركيز الكلايسين والكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ بعد 24 ساعة من التجريع.

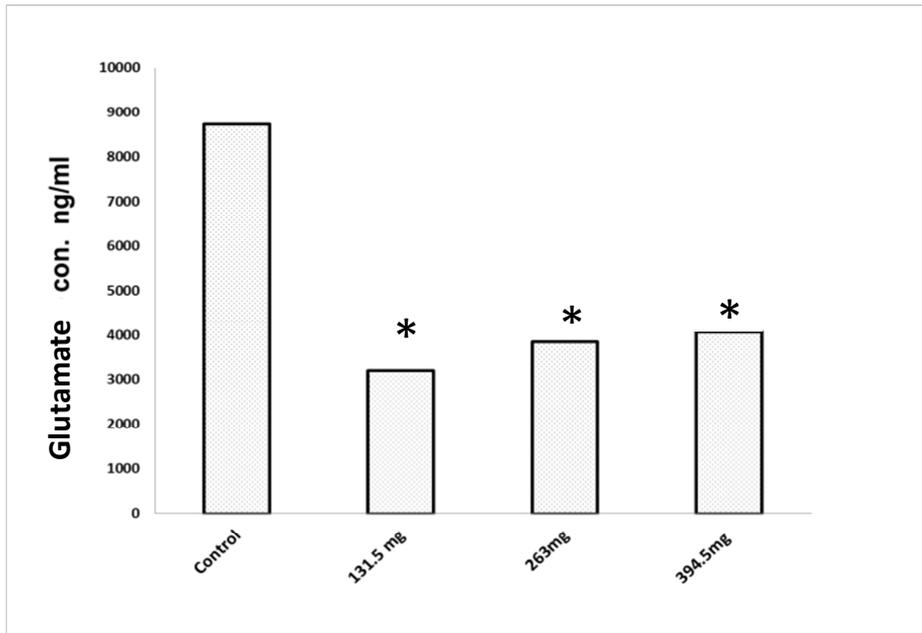
تركيز الكلوتاميت(نانوكرام/مل)	تركيز الكلايسين(ميكروكرام/مل)	المجاميع
1.37 ± 8.89	1.26 ± 9.55	مجموعة السيطرة (بروبيلين كلايكول)
*1.94 ± 3.19	1.68 ± 9.78	الجرعة 131.5 ملغم / كغم (25%)
*2.33 ± 3.63	1.75 ± 9.67	الجرعة 263 ملغم / كغم (50%)
*1.38 ± 4.06	1.61 ± 8.64	الجرعة 394.5 ملغم / كغم (75%)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (6 أفرخ / مجموعة).

*القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (بروبيلين كلايكول) عند مستوى معنوية ($P < 0.05$)



الشكل رقم (8) تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين

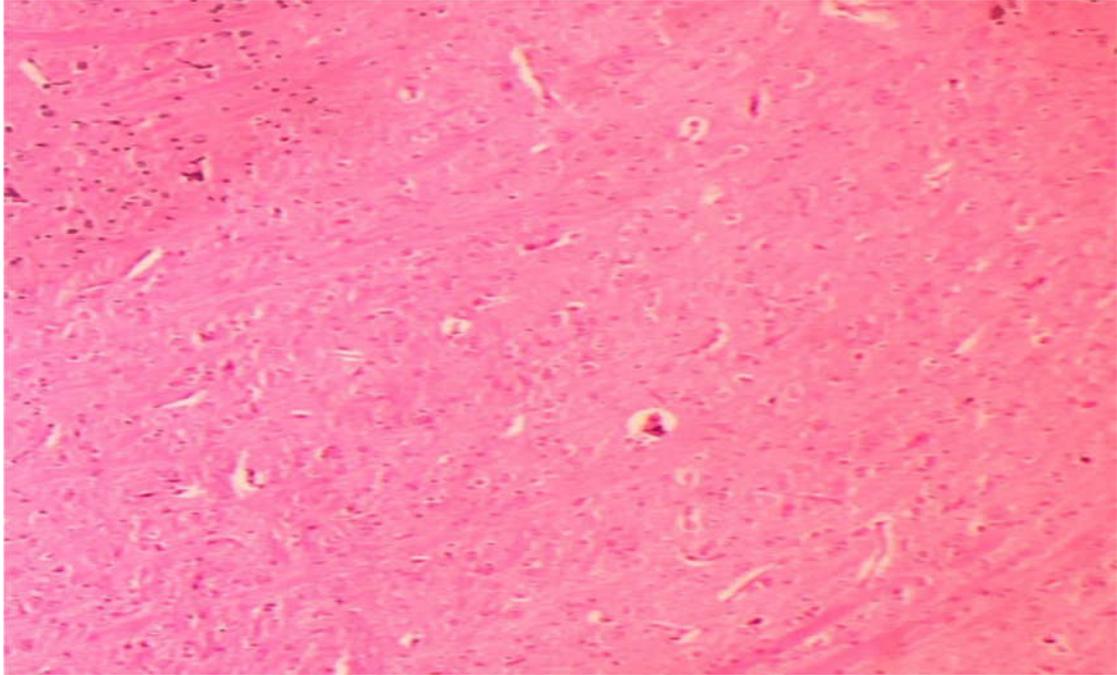


الشكل رقم (9) تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين

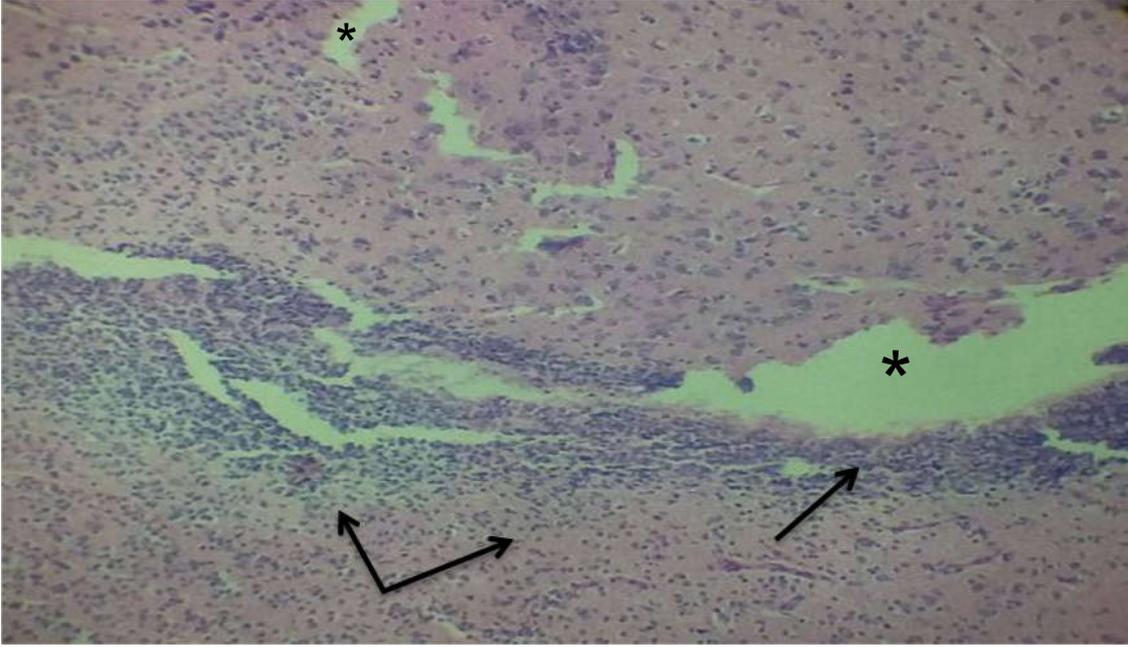
*القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (بروبلين كلايكول) عند مستوى معنوي ($p < 0.05$)

ج- تأثير إعطاء الايفرمكتين بجرع نسبتها (25% و50% و75%) في نسيج دماغ الأفرخ المعاملة بالايفرمكتين بعد 24 ساعة من التجريع.

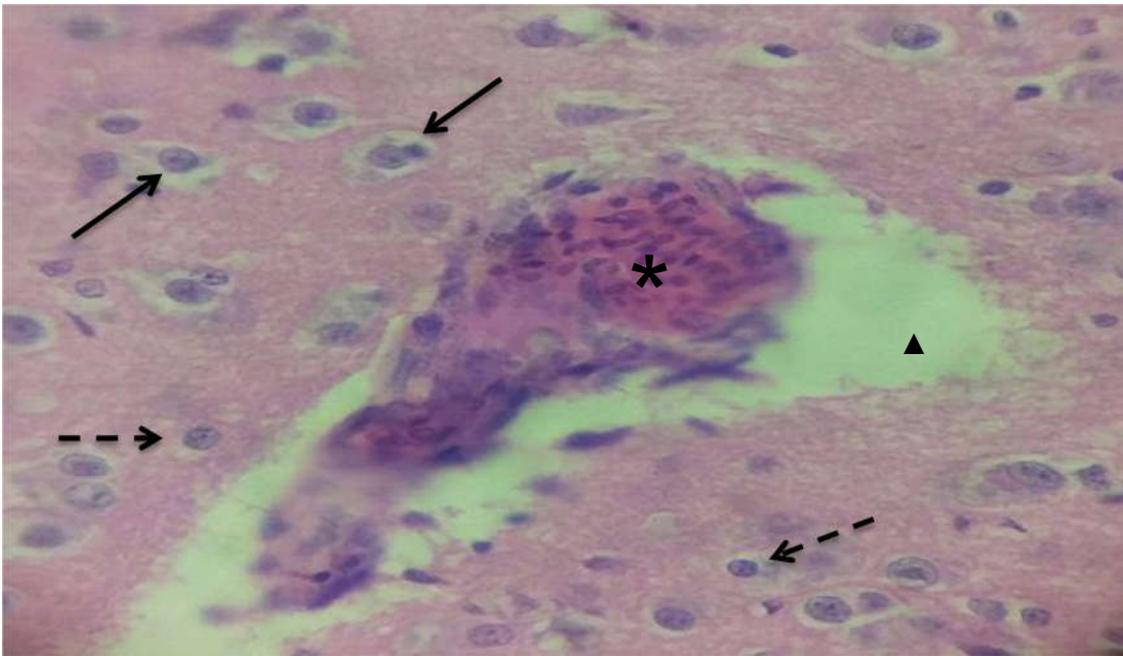
وضح الشكل (2) و(5) الفحص المجهرى لدماع الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (131.5 ملغم / كغم) بعد 24 ساعة من التجريع إلى حدوث خرب وارتشاح في الخلايا الالتهابية والخلايا الدبقية وكذلك احتقان الأوعية الدموية في الظفيرة المشيمية وارتشاح الخلايا الالتهابية. ووضح الشكل (3) و(6) الفحص المجهرى لدماع الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (263 ملغم / كغم) بعد 24 ساعة من التجريع إلى احتقان وخرب حول الأوعية الدموية وتنكس فجوي في الخلايا العصبية والخلايا النجمية وكذلك خرب حول الأوعية الدموية وانكماش وصغر حجم جسم الخلية العصبية والتنكس الفجوي . بينما وضح الشكل (4) الفحص المجهرى لدماع الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (394.5 ملغم/كغم) بعد 24 ساعة من التجريع إلى ظهور خلايا بركنجي وخرب المادة البيضاء وتنكس فجوي في الخلايا العصبية وارتشاح الخلايا الدبقية قليلة التفرع.



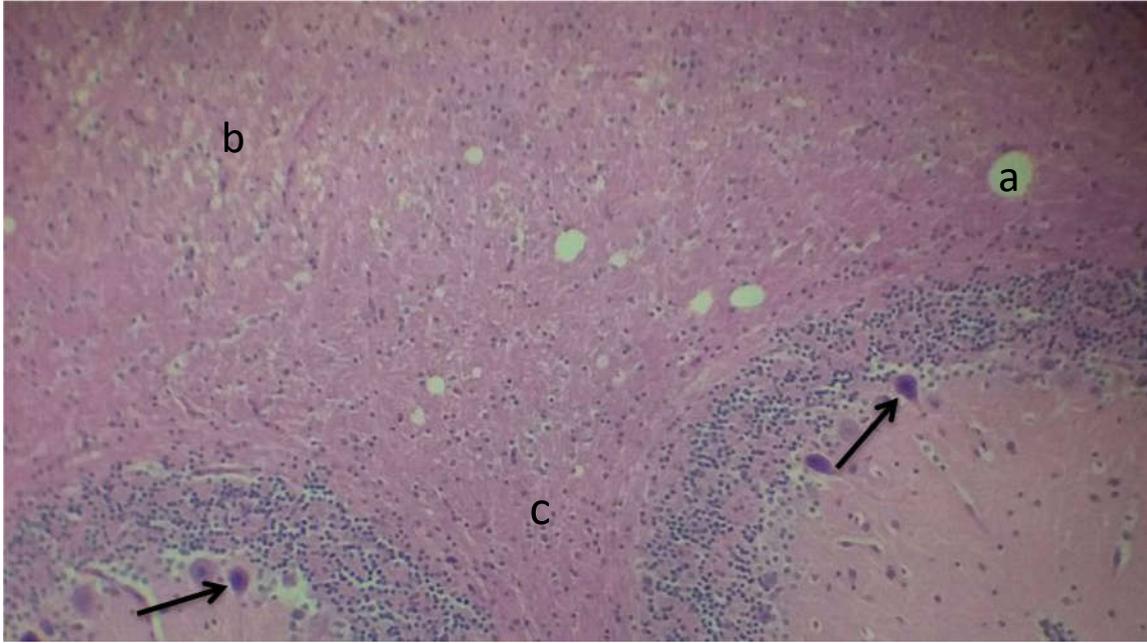
الشكل رقم (10) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبلين كلايكول (مجموعة السيطرة) 40x



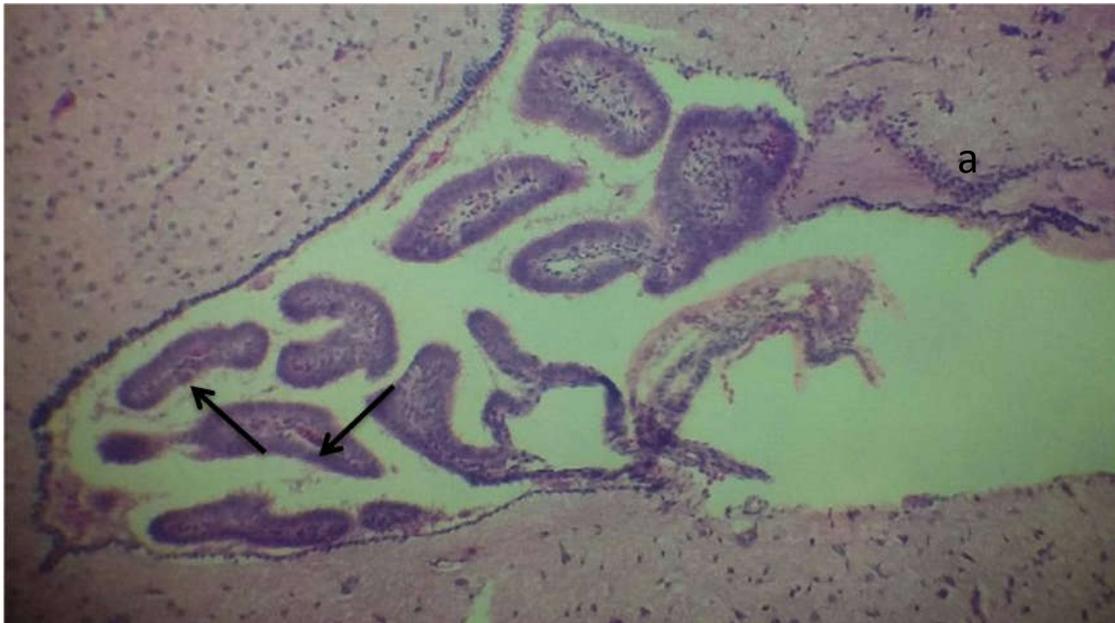
الشكل (11) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (131.5 ملغم/كغم) يوضح الخبز (*) وارتشاح الخلايا الالتهابية (↗) $E \alpha H$, $10 \times 1.5x$ والخلايا البقية (↘)



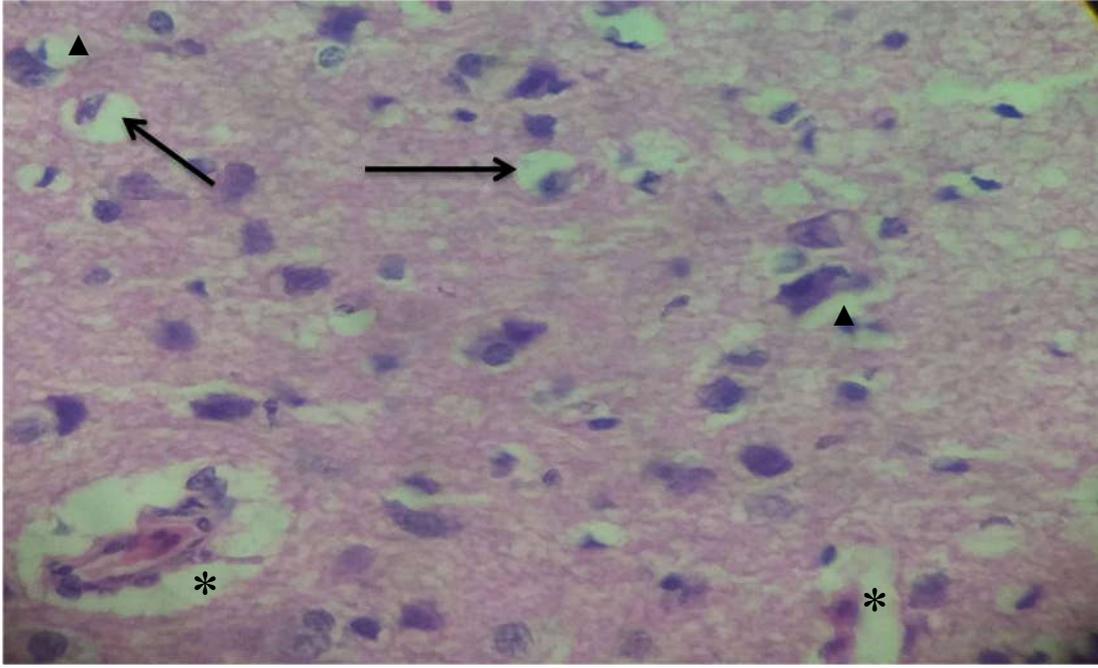
الشكل (12) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (263 ملغم/كغم) يوضح الاحتقان (*) وخبز حول الأوعية الدموية (▲) وتتكس فجوي في الخلايا العصبية (↗) $E \alpha H$, $40 \times 1.4x$ والخلايا النجمية astrocyte (↘)



الشكل (13) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (394.5ملغم/كغم) يوضح خلايا بيركنجي (↗) وخزب المادة البيضاء (a) white matter وتتكس فجوي في الخلايا العصبية (b) وارتشاح الخلايا الدبقية قليلة التفرع oligodendroglia (c) $10 \times 2.1x$



الشكل (14) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (131.5ملغم/كغم) يوضح احتقان الأوعية الدموية في الظفيرة المشيمية (↗) $10 \times 1.9x$ وارتشاح الخلايا الالتهابية (a) $10 \times 1.9x$, H & E



الشكل (15) مقطع نسيجي لدماع أفراخ الدجاج المعاملة بالايفرمكتين بجرعة (263ملغم/كغم) يوضح خبزب حول الأوعية الدموية (*), انكماش وصغر حجم جسم الخلية العصبية (▲) والتتكس الفجوي (↗) ، H α E ، 40*1.7x

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

1-5: المناقشة

يعد الإيفرمكتين عقاراً آمناً للغاية، ومع ذلك، هناك العديد من الدراسات حول آثاره السامة على أنواع مختلفة من الحيوانات، بسبب الحساسية أو سوء الاستخدام أو الجرعة الزائدة العرضية. كان الهدف من هذه الدراسة هو توصيف التأثيرات السمية العصبية للإيفرمكتين في أفراخ الدجاج. تم تحديد الجرعة المميتة الوسطية للإيفرمكتين بوساطة طريقة ديكسون وكانت 525.9 ملغم/كغم عن طريق الفم، بينما كانت الجرعة المميتة الوسطية في الفئران 20.9 ملغم/كغم عن طريق الفم (Al-Rekabi *et al.*, 2021) وفي الجرذان كانت 51.5 ملغم/كغم تحت الجلد (Dadarkar, 2006) وفي الكلاب 80 ملغم/كغم عن طريق الفم (Pulliam, 1989).

وقد يرجع هذا الاختلاف ما بين الجرعة المميتة الوسطية في أفراخ الدجاج عن بقية الحيوانات إلى الاختلاف في سمية الإيفرمكتين في الحيوانات باختلاف الخصائص التشريحية والبيولوجية لهذه الحيوانات، وطريقة الإغناء (Pulliam, 1989).

يتبين من قيمة الجرعة المميتة الوسطية عن طريق الفم بأنه يمكن تصنيف الإيفرمكتين ضمن الأدوية قليلة السمية في أفراخ الدجاج. إذ أن وقوع الجرعة المميتة الوسطية أقل من 1 ملغم/كغم يصنف الدواء بأنه سام جداً ويكون عالي السمية إذا كانت القيمة ما بين 1 50 ملغم/كغم وإذا كانت القيمة بين 50 500 ملغم/كغم يعد الدواء متوسط السمية أما إذا كانت القيمة تقع بين 500 5000 ملغم/كغم يعد الدواء قليل السمية (محمد والخفاجي, 2001; WHO, 1990). من نتائجنا نستنتج إن الإيفرمكتين قليل السمية في أفراخ الدجاج ولكن يجب توسيع حدود الجرعة المميتة الوسطية في الحيوانات المختبرية الأخرى لتعميم هذا الاستنتاج.

تتوافق العلامات السامة التي تم العثور عليها في النتائج التي توصلنا إليها مع العلامات والأعراض السامة المسجلة في بقية الحيوانات مثل الفئران، الجرذان، الكلاب والقرود، والتي تشير إلى وجود أعراض خاصة بالجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الخمول، سكون الحركة، الترنح، الرعشة، الإسهال، سيلان اللعاب، الاستلقاء والرقود ثم الهلاك (Pulliam, 1989; Dadarkar, 2006; Al-Rekabi *et al.*, 2021). ترتبط الجرعات العالية من الإيفرمكتين بالتنشيط العصبي (Trailovic and Nedeljkovic, 2011)، نظراً

لتأثيره على تعزيز الكابا GABA ، وهو الناقل العصبي الرئيس المثبط في الجهاز العصبي المركزي (Trailovic, and Nedeljkovic, 2011).

إن اختبارات النشاط الحركي والسلوك العصبي هي مراقبة لسلوك الحيوان للكشف عن انحرافات السلوكية فضلاً عن تقييم نشاط الدماغ وقدرته على التحكم في النشاط الحركي للحيوان ومدى يقظته وانتباهه لمحيطه الخارجي (Schrott *et al.*, 1988 ; Cory-Slechta, 2007) إن الأدوية التي تعمل على تثبيط الجهاز العصبي المركزي تنعكس على الحيوان بشكل انخفاض في النشاط الحركي والتفاعل مع المحفزات السلوكية والعكس صحيح (Sliva *et al.*, 1996; Cory-Slechta, 2007).

أحدثت الجرعة القليلة والمتكررة من الايفرمكتين انخفاضاً في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح متزامناً مع زيادة في زمن الاستجابة لعدم الحركة الشدي وهذا ما يؤكد التأثير المثبط للايفرمكتين على الدماغ (Poul, 1988)، وجاءت نتائجنا متوافقة مع الدراسات السابقة التي وصفت الايفرمكتين بتأثيره المثبط في القوارض والأسماك وفقاً لمقاييس النشاط الحركي والسلوك العصبي نتيجة تأثير الايفرمكتين على قنوات الكلوريد (Ding *et al.*, 2001) ولاتتفق نتائجنا مع ماجاءت به الدراسة التي اجريت على الفئران والتي بينت قدرة الايفرمكتين على احداث زيادة في النشاط الحركي للفئران في الميدان المفتوح (Davis *et al.*, 1999).

إن الأليات التي تفسر تأثير الايفرمكتين على فعالية الحيوان داخل الميدان المفتوح وتثبيط السلوك لم يتم تحديدها بعد . ويعتقد أن الايفرمكتين يعمل جهازيماً على زيادة افراز الكابا في اللافقرات بينما في الفقرات يتم استبعاد الايفرمكتين بوساطة الحاجز الدموي الدماغي من الوصول الى المشابك العصبية للكابا GABA في الدماغ (Poul, 1988). يبقى من الممكن أن يعبر تركيز قليل من الإيفرمكتين الحاجز الدموي الدماغي، وهو كافٍ للتأثير على عمل الجهاز العصبي المركزي. فضلاً عن ذلك ، تشير الأدلة الحديثة إلى أن الإيفرمكتين يمكن أن يكون بمثابة مُغير إيجابي لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية الموجودة في دماغ الثدييات والجهاز العصبي المحيطي (Krause *et al.*, 1998). بدلاً عن ذلك يمكن أن يكون هناك تأثير دوائي آخر للايفرمكتين لم يتم التعرف عليه سابقاً وهو أن للايفرمكتين تأثير على الجهاز العصبي المحيطي والذي بعد ذلك ينقل المعلومات الحسية إلى الدماغ للتأثير على السلوك فعلى سبيل المثال في الدراسة لأحد الباحثين يمكن للايفرمكتين أن يؤثر على طعم مياه الشرب أو قد يحفز اشارات غير مرغوبة مثل الغثيان والتي يمكن أن تؤثر على السلوك وبعض المهام (Davis *et al.*, 1999).

سببت الجرعة القليلة من الإيفرمكتين عن طريق الفم وبشكل متكرر لمدة خمسة أيام انخفاضاً معنوياً في أوزان الأفراخ ، وجاءت دراستنا متفقة مع الدراسة السابقة في الجراء (Ding *et al.*, 2001)، وقد يرجع السبب في ذلك إلى انخفاض في تناول الغذاء وشرب الماء نتيجة التأثير المثبط للإيفرمكتين في الأفراخ.

5-2: التأثير العلاجي للفلومازينيل على التسمم بالايفرمكتين

أظهرت نتائجنا الحالية نجاح الفلومازينيل بجرعة 0.1 ملغم/كغم. في علاج علامات التسمم بالإيفرمكتين وأبرزها الخمول، الرجفة، الترنح وسيلان اللعاب. ونجح الفلومازينيل أيضاً في منع الموت الناجم عن التسمم بالإيفرمكتين في أفراخ الدجاج. كانت نتائجنا متوافقة مع ما حصل عليه (Al-Rekabi *et al.*, 2021) عند دراسته تأثير الفلومازينيل على التسمم بالايفرمكتين في الفئران وماحصل عليه الباحثون في دراستهم على الجرذان (Trailovic and Nedeljkovic, 2011) الذين أظهروا قدرة الفلومازينيل على إزالة وقمع التأثيرات السمية الحادة للإيفرمكتين، واستناداً على هذا البحث أن الفلومازينيل هو من الأدوية المضادة لمستقبلات الكابا، يمكن أن يثبط عمل GABA وبالتالي يقاوم التأثير السام للإيفرمكتين.

5-3: تأثير الايفرمكتين على تركيز النواقل العصبية

ترتبط السمية العصبية للإيفرمكتين بالاحماض الأمينية للنواقل العصبية في الطيور والفقاريات (Wu and Perlmutter, 2013). وفي أدمغة الحيوانات يعد الكلوتاميت أحد الاحماض الامينية للنواقل العصبية المهيجة التي تعتمد على الكالسيوم، ويظهر تأثيره من خلال الارتباط بالمستقبلات، بما في ذلك مستقبلات NMDA ان مثل دي اسبارتيت وغير (non NMDA)، ويلعب دوراً مهماً في تنظيم التوازن الأيوني (Flores *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013)، واستقطاب الغشاء، والإثارة العصبية، والتنكس العصبي، والهلاك (Madry *et al.*, 2007).

اما الكلايسين هو أحد الاحماض الامينية للنواقل العصبية المثبطة في الجهاز العصبي المركزي، ولكنه أقل أهمية مقارنة بالكابا GABA (Gundersen *et al.*, 2004) ويمارس تأثيره من خلال الارتباط بمستقبلاته (Rajendra *et al.*, 1997) ويؤدي تنشيط مستقبلات GABA والكلايسين إلى تدفق الكلور، وفرط الاستقطاب في أغشية الخلايا، وتأثيرات مثبطة للجهاز العصبي المركزي (Wu and Perlmutter, 2013; Chen *et al.*, 2014) .

أدى إعطاء الإيفرمكتين بالجرع الحادة إلى انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاميت في بلازما دم الأفرخ بينما أدى إعطاء الجرعة المتكررة لمدة خمسة أيام متتالية إلى انخفاض في تركيز الكلوتاميت مصحوباً بزيادة الكلايسين في بلازما دم الأفرخ، وتتعارض نتائجنا مع الدراسات السابقة التي أظهرت زيادة تركيز الكلايسين والكلوتاميت في دماغ الحمام. بعد ثلاثين يوم من أخذ الإيفرمكتين (Wu and Perlmutter, 2013) أشارت دراسة أخرى إلى أن زيادة تركيز الأحماض الأمينية للنواقل العصبية في الدماغ تعتمد على الجرعة والوقت ويرجع السبب في ذلك، إلى إن تركيز الإيفرمكتين في الدماغ يكون بمعدل أعلى من وجوده في البلازما (Burnashev *et al.*, 1995).

أن زيادة تركيز الكلايسين في بلازما دم الأفرخ وهو الحامض الأميني للنواقل العصبية المثبطة في الجهاز العصبي المركزي قد يكون هو السبب في ظهور علامات الخمول، سكون الحركة و انخفاض النشاط الحركي للأفرخ داخل الميدان المفتوح وهذا ما اثبتته نتائجنا ولأول مرة.

4-5: التحدي الدوائي للإيفرمكتين

يعد التحدي الدوائي أو السمي أحد الوسائل المتبعة في البحوث للكشف عن التأثيرات المخفية للأدوية أو السموم على وظائف الجهاز العصبي (Osman and Mohammad, 2001). فقد تظهر التأثيرات بشكل تغييرات في الوظائف الكيمو حيوية والفسلجية للحيوان، ويظهر التحدي الدوائي الخلل الحاصل في الجهاز العصبي، تم تطبيق التحدي الدوائي باستخدام مزيج الكيتامين والزيلازين الذي يحدث التخدير العام في الأفرخ وبينت النتائج أن إعطاء الجرعة الحادة من الإيفرمكتين قللت معنوياً من زمن التخدير المحدث بمزيج الزيلازين والكيتامين، وقد يعود السبب في ذلك إلى تأثير الإيفرمكتين على أيض الأدوية المخدرة المعطاة للأفرخ .

قمنا باختبار تفاعل الإيفرمكتين مع ثايوبنتال الصوديوم حيث سجلت نتائجنا أن الإيفرمكتين يقوي من عمل الثايوبنتال في ضوء زيادة مدة النوم وجاءت نتائجنا متفقة مع ماجاءت به نتائج (Trailovic and Nedeljkovic, 2010) التي أجريت على الجرذان. وما جاء به (YÜCEL *et al.*, 2020) الذي أثبت فعالية الإيفرمكتين في تقوية فعالية الايتومديت (Etomidate) في الجرذان في ضوء زيادة مدة النوم ، أن قدرة الإيفرمكتين في اطالة المدة الزمنية لوقت النوم مع الثايوبنتال، يمكن تفسيره بأن تفاعل الإيفرمكتين مع مستقبلات الكابا يلعب دوراً مهماً في تثبيط الجهاز العصبي المركزي، إذ يؤدي هذا التفاعل إلى فتح قنوات الكلور ثم دخول أيونات الكلور إلى الخلايا العصبية حيث تعمل على فرط استقطاب الغشاء ثم تثبيط الجهاز العصبي المركزي (Trailovic and Nedeljkovic, 2010; Yücel *et al.*, 2020).

5-5: تأثير الايفرمكتين على وظائف الكبد

لتحديد بعض المؤشرات الحيوية التي تتأثر بالسمية الحادة في أفراخ الدجاج، أجرينا بعض القياسات الكيمو حيوية ومنها قياس فعالية نشاط أنزيمات الكبد AST,ALT,ALP لم يكن للايفرمكتين تأثيراً ساماً على نشاط أنزيمات الكبد ALT,AST,ALP وأشارت نتائجنا إلى أن تركيز إنزيمات الكبد تقع ضمن المعدل الطبيعي في الدجاج (Cruz et al., 2018 ; Mousa et al., 2021). ولاتتفق نتائجنا مع ما جاءت به دراسة (Utu-Baku, 2009) التي أجريت على الجرذان حيث بينت نتائجها إن الجرعة السامة من الايفرمكتين، تسبب زيادة معنوية في نشاط أنزيمات الكبد AST,ALT,ALP في مصل دم الجرذان. بينما أشارت الدراسة التي اجراها الباحثون (Arise et al., 2019) على الجرذان انخفاض انزيم فوسفاتيز القلوي ALP في دماغ الجرذان. قد يعود الاختلاف في فعالية الايفرمكتين على نشاط أنزيمات الكبد إلى الاختلاف في حيوانات التجربة ووقت وطريقة الاعطاء والجرع المعطاة .

وأظهرت المقاطع النسجية لدماغ الأفراخ المعاملة بالايفرمكتين بجرع حادة حدوث تغييرات نسجية معتدلة الشدة وسريعة الحدوث والتي تمثلت بالخرب، ارتشاح الخلايا الالتهابية والتنكس الفجوي وكانت مماثلة للنتائج التي توصل إليها الباحثون (Gaballh et al., 2017 ; Li et al., 2017 ; Chahrazed et al., 2021).

يرجع التأثير السمي العصبي للايفرمكتين إلى تأثيره على مستقبلات الكابا GABA ، مما يؤثر على إنتاج الطاقة للخلايا العصبية، الذي يتسبب في التنفس اللاهوائي لإنتاج الطاقة، وهذا يؤدي إلى تراكم حمض اللاكتيك في الخلايا العصبية مما يؤدي إلى الحمض Acidosis وتدمير الخلايا، وهذا يتفق مع ما جاء به الباحثون (Li et al., 2017 ; Chahrazed et al., 2021) .

أظهرت نتائجنا الحالية قدرة الايفرمكتين على احداث تأثيرات سمية في أفراخ الدجاج تمثلت بالتغيرات السلوكية العصبية فضلاً عن 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.

الفصل السادس الاستنتاجات والتوصيات

1-6: الاستنتاجات

1. أظهرت قيمة الجرعة المميتة الوسطية المحسوبة بطريقة دكسون على إن الايفرمكتين قليل السمية في أفراخ الدجاج .
2. للايفرمكتين تأثيراً مثبتاً على الجهاز العصبي المركزي في أفراخ الدجاج .
3. نجح الفلومازينيل في التقليل من علامات التسمم بالايفرمكتين وقلل من نسبة الهلاك في أفراخ الدجاج وهذه النتيجة تفيد في التطبيق السريري للفلومازينيل في علاج التسمم بالايفرمكتين .
4. للايفرمكتين تأثيراً على تركيز الاحماض الامينية للنواقل العصبية الكلايسين والكلوتاميت في بلازما دم الأفراخ .
5. لم يظهر الايفرمكتين بالجرع الحادة تأثيراً ساماً على خلايا الكبد إذا لم يؤثر على نشاط أنزيماته .
6. أظهر الايفرمكتين بالجرع الحادة تأثيراً معتدل السمية في نسيج الدماغ .

7-1: التوصيات

1. دراسة سمية الايفرمكتين في أنواع أخرى من الطيور .
2. دراسة السمية الحركية للايفرمكتين في أفراخ الدجاج .
3. دراسة تأثير الايفرمكتين على الاحماض الامينية للنواقل العصبية الأخرى مثل الكابا والاسبارتيت .
4. التوصية بدراسات مستقبلية لتحديات دوائية أخرى مع الايفرمكتين في أفراخ الدجاج .
5. دراسة التأثير المزمن للايفرمكتين في أفراخ الدجاج وحيوانات أخرى .
6. دراسة التحدي الدوائي للايفرمكتين مع الباربيتورات Barbiturates في أفراخ الدجاج .

المصادر

المصادر العربية

- محمد فؤاد قاسم, نزار مصلح الخفاجي (2001). علم السموم البيطرية. دار الكتاب للطباعة والنشر، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
- حتي, يوسف والخطيب, أحمد (2009). قاموس حتي الطبي للجيب. الطبعة الثانية, مكتبة لبنان ناشرون, بيروت, لبنان.

المصادر الأجنبية

- Adams, H. R. (2001). Veterinary pharmacology and therapeutics (No. Ed. 8). Iowa state university press.
- Al-Jassim, K. B., Jawad, A. A. H., Al-Masoudi, E. A., and Majeed, S. K. (2016). Histopathological and biochemical effects of ivermectin on kidney functions, lung and the ameliorative effects of vitamin C in rabbits (Lupus cuniculus). Basrah Journal of Veterinary Research, 15(4): 110-124.
- Al-Rekabi, F. K., Alsadawi, A., and Al-ameedi, A. I. (2021). A new approach in treatment acute ivermectin toxicity in male balb-c mice. *iraqi journal of agricultural sciences*, 52(2): 301-308.
- Arena, J. P., Liu, K. K., Paress, P. S., Frazier, E. G., Cully, D. F., Mrozik, H., and Schaeffer, J. M. (1995). The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *The Journal of Parasitology*, 81(2): 286-294.
- Arise, R. O., Arise, A. K., Oyewole, O. I., and Malomo, S. O. (2019). Ivermectin Protects against Monosodium Glutamate-Induced Excitotoxicity in the Rat. *Acta facultatis medicae Naissensis*, 36(1): 38-47.

- Baraka, O. Z., Mahmoud, B. M., Marschke, C. K., Geary, T. G., Homeida, M. M. A., and Williams, J. F. (1996). Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. *European journal of clinical pharmacology*, 50(5): 407-410.
- Bissonnette, S., Paradis, M., Daneau, I., and Silversides, D. W. (2009). The ABCB1-1Delta mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Veterinary dermatology*, 20(1):60–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00731.x>
- Bloomquist, J. R. (2003). Chloride channels as tools for developing selective insecticides. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology: Published in Collaboration with the Entomological Society of America*: 54(4), 145-156.
- Brander, G. C., Pugh, D. M., Bywater, R. J., and Jenkins, W. L. (1991). *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*. *Veterinary applied pharmacology and therapeutics.*, (Ed. 5).
- Burnashev, N., Zhou, Z., Neher, E., and Sakmann, B. (1995). Fractional calcium currents through recombinant GluR channels of the NMDA, AMPA and kainate receptor subtypes. *The Journal of physiology*, 485(2): 403-418.
- Campbell, W. C. (Ed.). (2012). *Ivermectin and abamectin*. Springer Science and Business Media.
- Campbell, W. C., Fisher, M. H., Stapley, E. O., Albers-Schönberg, G. +., and Jacob, T. A. (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221(4613): 823-828.
- Canga, A. G., Prieto, A. M. S., Liébana, M. J. D., Martínez, N. F., Vega, M. S., and Vieitez, J. J. G. (2009). The pharmacokinetics and

- metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*, 179(1): 25-37.
- Chahrazed, M., Hassina, K. O., Soumya, B., Yasmine, O., Houda, Z., and Nacira, D. Z. (2021). Protective Effects of Vitamin C on Ivermectin Induced Toxicity on Kidney Functions and Brain Tissue in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, D. Histology and Histochemistry*, 13(1): 63-77.
- Chen, L. J., Sun, B. H., Cao, Y., Yao, H. D., Qu, J. P., Liu, C., and Li, S. (2014). The effects of avermectin on amino acid neurotransmitters and their receptors in the pigeon brain. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 110: 13-19.
- Chhaiya, S. B., Mehta, D. S., and Kataria, B. C. (2012). Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 1(3): 132-139.
- Chiodini, P. L., Reid, A. J. C., Wiselka, M. J., Firmin, R., and Foweraker, J. (2000). Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. *The Lancet*, 355(9197): 43-44.
- Chiu, S. H. L., and Lu, A. Y. (1989). Metabolism and tissue residues. In *Ivermectin and abamectin* (pp. 131-143). Springer, New York, NY.
- Cory-Slechta DA, Weiss B. (2007). Assessment of behavioral toxicity. In: Hayes AW, editor. *Principles and methods of toxicology*. 5th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; p. 1797-864.
- Cruz, C. E. B., Freitas, E. R., Braz, N. D. M., Salles, R. P. R., and Silva, I. N. G. D. (2018). Blood parameters and enzymatic and oxidative activity in the liver of chickens fed with calcium anacardate. *Revista Ciência Agronômica*, 49: 343-352.

- Cully, D. F., Vassilatis, D. K., Liu, K. K., Paress, P. S., Van Der Ploeg, L. H., Schaeffer, J. M., and Arena, J. P. (1994). Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 371(6499): 707-711.
- Dadarkar, S. S., Deore, M. D., and Gatne, M. M. (2007). Comparative evaluation of acute toxicity of ivermectin by two methods after single subcutaneous administration in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47(3): 257-260.
- Daud, A. M. M., Singh, G. K. S., and Subramaniam, V. (2017). Review of Ivermectin Treatment on Exotic Animals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(5th): 149.
- Davis, J. A., Paylor, R., McDonald, M. P., Libbey, M., Ligler, A., Bryant, K., and Crawley, J. N. (1999). Behavioral effects of ivermectin in mice. *Comparative Medicine*, 49(3): 288-296.
- DeClementi C. *Veterinary Toxicology*. China: Elsevier; 2018. 1141-59 p.
- Ding, J., Drewes, C. D., and Hsu, W. H. (2001). Behavioral effects of ivermectin in a freshwater oligochaete, *Lumbriculus variegatus*. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 20(7): 1584-1590.
- Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 20(1): 441-462.
- Driniaev, V. A., Mosin, V. A., Krugliak, E. B., Sterlina, T. S., Viktorov, A. V., Tsyganova, V. G. and IuM, K. (2001). Selective cytostatic and cytotoxic effects of avermectins. *Antibiotiki Khimioterapiia Antibiotics and Chemotherapy*, 46(5): 13-16.
- Duce, I. R., and Scott, R. H. (1985). Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle. *British journal of pharmacology*, 85(2): 395-401.

- Edwards, G., Dingsdale, A., Helsby, N., Orme, M. E., and Breckenridge, A. M. (1988). The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. *European journal of clinical pharmacology*, 35(6): 681-684.
- File, S. E., and Hitchcott, P. K. (1990). A theory of benzodiazepine dependence that can explain whether flumazenil will enhance or reverse the phenomena. *Psychopharmacology*, 101(4): 525-532.
- Finney, D.J. (1971). *Probit Analysis*. 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge.
- Flores-Soto, M. E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., González-Castañeda, R. E., and Beas-Zarate, C. (2012). Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits. *Neurología (English Edition)*, 27(5): 301-310.
- Forshaw, P. J., Lister, T., and Ray, D. E. (2000). The role of voltage-gated chloride channels in type II pyrethroid insecticide poisoning. *Toxicology and applied pharmacology*, 163(1): 1-8.
- GabAllh, M. S., El-mashad, A. B. E., Amin, A. A., and Darweish, M. M. (2017). Pathological studies on effects of ivermectin on male and female rabbits. *Benha Veterinary Medical Journal*, 32(1): 104-112.
- González Canga, A., Sahagún Prieto, A. M., Díez Liébana, M. J., Fernández Martínez, N., Sierra Vega, M., and García Vieitez, J. J. (2008). The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *The AAPS journal*, 10(1): 42-46.
- Gundersen, Y., Vaagenes, P., Dreiem, A., and Fonnum, F. (2004). Glycine. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*, 124(6): 773-775.
- Haas, N., Lindemann, U., Frank, K., Sterry, W., Lademann, J., and Katzung, W. (2002). Rapid and preferential sebum secretion of

ivermectin: a new factor that may determine drug responsiveness in patients with scabies. *Archives of dermatology*, 138(12): 1618-1618.

Hardman, J.G., Limbird, L.E. and Gilman, A.G. (2001). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Edition, McGraw-Hill, New York.

Hayes, W. J., and Laws, E. R. (1991). *Handbook of pesticide toxicology*.

Hennig, C. W., Fazio, J. K., Hughes, C. A., Castaldi, W. R., and Spencer, B. D. (1984). Duration of tonic immobility in chickens as a function of alpha-adrenergic receptor stimulation and blockade. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20(5): 731-738.

Hess, L., Votava, M., Sliva, J., Malek, J., and Kurzova, A. (2013). Sedative and anxiolytic properties of flumazenil in rats and rabbits: 9AP4-8. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*, 30: 150-150.

Heukelbach, J., Winter, B., Wilcke, T., Muehlen, M., Albrecht, S., Oliveira, F. A. S. D., and Feldmeier, H. (2004). Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiasis and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bulletin of the World Health Organization*, 82: 563-571.

Hinzman, J. M., Thomas, T. C., Burmeister, J. J., Quintero, J. E., Huettl, P., Pomerleau, F., Gerhardt, G. A., and Lifshitz, J. (2010). Diffuse brain injury elevates tonic glutamate levels and potassium-evoked glutamate release in discrete brain regions at two days post-injury: an enzyme-based microelectrode array study. *Journal of neurotrauma*, 27(5): 889–899. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1238>

- Hopper, K., Aldrich, J., and Haskins, S. C. (2002). Ivermectin toxicity in 17 collies. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(1): 89–94. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0089:itic>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0089:itic>2.3.co;2)
- Hosseini Omshi, F. S., Abbasalipourkabir, R., Abbasalipourkabir, M., Nabyan, S., Bashiri, A., and Ghafourikhosroshahi, A. (2018). Effect of vitamin A and vitamin C on attenuation of ivermectin-induced toxicity in male Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(29): 29408-29417.
- Howland R. D. Mycek M. J. Harvey R. A. and Champe P. C. (2006). *Lippincott's illustrated reviews pharmacology* (3e éd). Lippincott Williams and Wilkins.
- Huang, J., and Casida, J. E. (1997). Avermectin B1a binds to high- and low-affinity sites with dual effects on the gamma-aminobutyric acid-gated chloride channel of cultured cerebellar granule neurons. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 281(1): 261–266.
- Hunkeler, W. (1993). Benzodiazepines, the Story of the Antagonist Flumazenil and of the Partial Agonist Bretazenil. *CHIMIA*, 47(5): 141. <https://doi.org/10.2533/chimia.1993.141>
- Ilkiw, J. E., Farver, T. B., Suter, C., McNeal, D., and Steffey, E. P. (2002). The effect of intravenous administration of variable-dose flumazenil after fixed-dose ketamine and midazolam in healthy cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 25(3): 181–188. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2002.00402.x>
- Ivermectin – Drug Usage Statistics, ClinCalc Drug Stats Database" clincalc.com, 2021.
- Ivermectin".The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on January 3, 2016. Retrieved January 16, 2016.

- Jurczuk, M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Brzoska, M.M. (2007). Hepatic and renal concentrations of vitamins E and C in lead- and ethanol-exposed rats: an assessment of their involvement in the mechanisms of peroxidative damage. *Food and Chemical Toxicology*, 45(8): 1478-1486.
- Katz, M. (2006). *Study design and statistical analysis: a practical guide for clinicians*. Cambridge University Press.
- Khaldoun Oularbi, H., Richeval, C., Lebaili, N., Zerrouki-Daoudi, N., Baha, M., Djennas, N., and Allorge, D. (2017). Ameliorative effect of vitamin C against hepatotoxicity induced by emamectin benzoate in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 709 – 717. <https://doi.org/10.1177/0960327116661022>
- Krause, R. M., Buisson, B., Bertrand, S., Corringer, P. J., Galzi, J. L., Changeux, J. P., and Bertrand, D. (1998). Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Molecular pharmacology*, 53(2), 283–294. <https://doi.org/10.1124/mol.53.2.283>
- Kucken, A. M., Teissère, J. A., Seffinga-Clark, J., Wagner, D. A., and Czajkowski, C. (2003). Structural requirements for imidazo benzodiazepine binding to GABA (A) receptors. *Molecular pharmacology*, 63(2): 289–296. <https://doi.org/10.1124/mol.63.2.289>
- Kudzi, W., Dodoo, A. N., and Mills, J. J. (2010). Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans? *BMC medical genetics*, 11(1): 1-8.
- Lam, J., Baello, S., Iqbal, M., Kelly, L. E., Shannon, P. T., Chitayat, D., and Koren, G. (2015). The ontogeny of P-glycoprotein in the

- developing human blood–brain barrier: implication for opioid toxicity in neonates. *Pediatric research*, 78(4): 417-421.
- Lankas, G. R., Cartwright, M. E., and Umbenhauer, D. (1997). P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 143(2): 357–365.
<https://doi.org/10.1006/taap.1996.8086>
- Lankas, G. R., Minsker, D. H., and Robertson, R. T. (1989). Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, 27(8): 523-529.
- Lankas, G.R. and Gordon, L.R. (1989). Toxicology .In".Ivermectin and abamectin ". WC Campbell,(Ed.) Springer-Verlag. New York, USA
- Lanusse CE, Lifschitz AL, Imperiale FA (2009). Macrocyclic lactones: endectocide compounds. In: Riviere JE, Papich MG (eds.) *Veterinary pharmacology and therapeutics 9th ed.* Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, pp. 1119-1145.
- Lee Chiu, S. H., Taub, R., Sestokas, E., Lu, A. Y., and Jacob, T. A. (1987). Comparative in Vivo and in Vitro Metabolism of Ivermectin in Steers, Sheep, Swine, and Rat. *Drug metabolism reviews*, 18(2-3): 289-302.
- Li, M., You, T. Z., Zhu, W. J., Qu, J. P., Liu, C., Zhao, B., and Li, S. (2013). Antioxidant response and histopathological changes in brain tissue of pigeon exposed to avermectin. *Ecotoxicology*, 22(8): 1241-1254.
- Madry, C., Mesic, I., Betz, H., and Laube, B. (2007). The N-terminal domains of both NR1 and NR2 subunits determine allosteric Zn²⁺ inhibition and glycine affinity of N-methyl-D-aspartate receptors. *Molecular pharmacology*, 72(6): 1535-1544.

- Magdy, B. W., Mohamed, F. E., Amin, A. S., and Rana, S. S. (2016). Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 77: 69-82.
- Martin, R. J. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs. *The Veterinary Journal*, 1(154): 11-34.
- Marty, F. M., Lowry, C. M., Rodriguez, M., Milner, D. A., Pieciak, W. S., Sinha, A., and Baden, L. R. (2005). Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clinical Infectious Diseases*, 41(1): e5-e8.
- McKellar, Q. A., and Benchaoui, H. A. (1996). Avermectins and milbemycins. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 19(5): 331–351. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1996.tb00062.x>
- Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M., and Cantor, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics and Genomics*, 11(8): 727-733.
- Mehlhorn, H. (Ed.). (2008). *Encyclopedia of parasitology*: AM.
- Merck and Co. Stromectrol. FDA approved Package insert 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf. Accessed Oct 2016.
- Merola, V. A., Khan, S., and Gwaltney-Brant, S. (2009). Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45(3): 106-111.
- Moffat, K. (2008). Addressing canine and feline aggression in the veterinary clinic. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(5): 983-1003.

- Mohammad, F. K., and Faris, G. (2006). Behavioral effects of acute manganese chloride administration in chickens. *Biological trace element research*, 110(3): 265-273.
- Mousa, Y. J., Alzubaidy, M. H., and Amin, S. M. (2021). Age-related anesthetic effect of ketamine in the chickens. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35(3): 501-506.
- MSD (Merck Sharp and Dohme). (1988). *Poison Control Monograph. Ivermectin*. Division of Merck and Co Ltd, West Point, Pennsylvania, pp: 18
- Muhammad, G., Abdul, J., Khan, M. Z., and Saqib, M. (2004). Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. *Veterinary and human toxicology*, 46(1): 28-29.
- Osman, I.M. and Mohammad, F.K. (2001). pharmacological and toxicological challenges reveal the depressant action of cadmium in rat. *Iraq.J.pharm.J.*,80:88.
- Patel, P. K., Patel, S. K., Bhatt, S., Deepak, D., Prabhakar, A., Patel, B., and Dixit, S. K. (2018). Therapeutic management of ivermectin toxicity in a calf: A case report. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 7(04): 1964-1969.
- Pérez, R., Cabezas, I., Sutra, J. F., Galtier, P., and Alvinerie, M. (2001). Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *The Veterinary Journal*, 161(1): 85-92.
- Plumb, D. C. (2005). Clindamycin. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5th ed., Pharmavet Inc., Ames: 183-185.
- Pong, S. S., Wang, C. C., and Fritz, L. C. (1980). Studies on the mechanism of action of avermectin B1a: Stimulation of release of γ -aminobutyric acid from brain synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*, 34(2): 351-358.

- Poul J. M. (1988). Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicology and teratology*, 10(3): 267–272. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(88\)90027-x](https://doi.org/10.1016/0892-0362(88)90027-x)
- Poul, J. M. (1988). Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicology and teratology*, 10(3): 267-272.
- Preissner, S., Kroll, K., Dunkel, M., Senger, C., Goldsobel, G., Kuzman, D., and Preissner, R. (2010). SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic acids research*, 38 (suppl_1), D237-D243.
- Pulliam, J. D., and Preston, J. M. (1989). Safety of ivermectin in target animals. In *Ivermectin and abamectin* (pp. 149-161). Springer, New York, NY.
- Pulliam, J. D., and Preston, J. M. (1989). Safety of ivermectin in target animals. In *Ivermectin and abamectin* (pp. 149-161). Springer, New York, NY.
- Radi, A. M., Mohammed, E. T., Abushouk, A. I., Aleya, L., and Abdel-Daim, M. M. (2020). The effects of abamectin on oxidative stress and gene expression in rat liver and brain tissues: modulation by sesame oil and ascorbic acid. *Science of The Total Environment*, 701: 134882.
- Rajendra, S., Lynch, J. W., and Schofield, P. R. (1997). The glycine receptor. *Pharmacology & therapeutics*, 73(2): 121-146.
- Roberts, R. (2003). *Fish pathology*. 3ed. W.B. Sanders. Royce, W.F. 1972. *Introduction to fishery sciences*. Academic press INC. London, pp39.
- Schinkel, A. H., Wagenaar, E., van Deemter, L. A., Mol, C. A., and Borst, P. (1995). Absence of the *mdr1a* P-Glycoprotein in mice

- affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *The Journal of clinical investigation*, 96(4): 1698-1705.
- Schrott, L. M., Getty, M. E., Wacnik, P. W., and Sparber, S. B. (1998). Open-field and LPS-induced sickness behavior in young chickens: effects of embryonic cocaine and/or ritanserin. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61(1): 9-17.
- Silva, E. D. C. E., Ferreira, H., Cunha, M., Bulcão, C., Sarmiento, C., De Oliveira, I., and Fregoneze, J. B. (1996). Effect of central acute administration of cadmium on drinking behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(3): 687-693.
- Sliva, J., Hess, L., Votava, M., and Malek, J. (2013). Endogenous ligands of benzodiazepine binding site have inverse agonistic properties. *Medical Hypotheses*, 81(6): 1075-1077.
- Srivastava, P. K., Singh, V. P., Singh, A., Tripathi, D. K., Singh, S., Prasad, S. M., and Chauhan, D. K. (Eds.). (2020). *Pesticides in crop production: physiological and biochemical action*. John Wiley and Sons.
- Subbanna, A. R. N. S., Stanley, J., Rajasekhara, H., Mishra, K. K., Pattanayak, A., and Bhowmick, R. (2020). Perspectives of microbial metabolites as pesticides in agricultural pest management. In *Co-evolution of secondary metabolites* (pp. 925-952). Springer, Cham.
- Tietz, N.W. 2012. Textbook of clinical chemistry and molecular toxic effect. *Clinical Toxicology*. 38,103-105.
- Trailovic, S. M., and Nedeljkovic, J. T. (2011). Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *The Journal of veterinary medical science*, 73(5): 591-599.

- Trailovic, S. M., and Nedeljkovic, J. T. (2011). Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(5): 591-599.
- Treluyer, J. M., Cheron, G., Sonnier, M., and Cresteil, T. (1996). Cytochrome P-450 expression in sudden infant death syndrome. *Biochemical pharmacology*, 52(3): 497-504.
- Treluyer, J. M., Gueret, G., Cheron, G., Sonnier, M., and Cresteil, T. (1997). Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: in-vivo/in-vitro correlation and inducibility. *Pharmacogenetics*, 7(6): 441-452.
- Umbenhauer, D. R., Lankas, G. R., Pippert, T. R., Wise, L. D., Cartwright, M. E., Hall, S. J., and Beare, C. M. (1997). Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism. *Toxicology and applied pharmacology*, 146(1): 88-94.
- Urbancic, M., Gadek, M. A., and Marczyński, T. J. (1990). Chronic exposure to flumazenil: Anxiolytic effect and increased exploratory behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35(3): 503-509.
- Utu-Baku, A. B. (2009). Effect of therapeutic and toxic doses of ivermectin (Mectizan) on total serum proteins and hepatic enzymes of wistar albino rats. *International Journal of Biological Chemistry*, 3(4): 142-147.
- Vercruysse, J., and Rew, R. S. (2002). Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*.
- World Health Organization. (1990). *Cyhalothrin-Environmental Health Criteria 99*.

- Wu, G., and Perlmutter, S. I. (2013). Sensitivity of spinal neurons to GABA and glycine during voluntary movement in behaving monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 109(1): 193-201.
- YÜCEL, U. M., ÖNER, A. C., Türel, İ., and Yilmaz, O. (2020). Drug interaction between ivermectin and etomidate: investigation on the effect of ivermectin on etomidate anaesthesia. *Farmacía*, 68(5).
- Zeng, Z., Andrew, N. W., Arison, B. H., Luffer-Atlas, D., and Wang, R. W. (1998). Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica*, 28(3): 313-321.
- Zhu, M., Li, Y., and Zhou, Z. (2017). Antibiotic ivermectin preferentially targets renal cancer through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Biochemical and biophysical research communications*, 492(3): 373-378.

الملاحق Appendix

الملحق (1): جدول قياس الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50)
(Dixon, 1980)

الجزء الثاني من السلسلة	K تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي					الخطأ القياسي
	O	OO	OOO	OOOO		
XOOO	-0.157	-0.154	-0.154	-0.154	OXXX	0.61 σ
XOOX	-0.878	-0.861	-0.860	-0.860	OXXO	
XOXO	0.701	0.737	0.741	0.741	OXOX	
XOXX	0.084	0.169	0.181	0.182	OXOO	
XXOO	0.305	0.372	0.380	0.381	OOXX	
XXOX	-0.305	-0.169	-0.144	-0.142	OOXO	
XXXO	1.288	1.500	1.544	1.549	OOOX	
XXXX	0.555	0.897	0.985	¹⁺ 1.000	OOOO	
	X	XX	XXX	XXXX	الجزء الثاني من السلسلة	
	-K تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي					

$$LD_{50} = xf + Kd$$

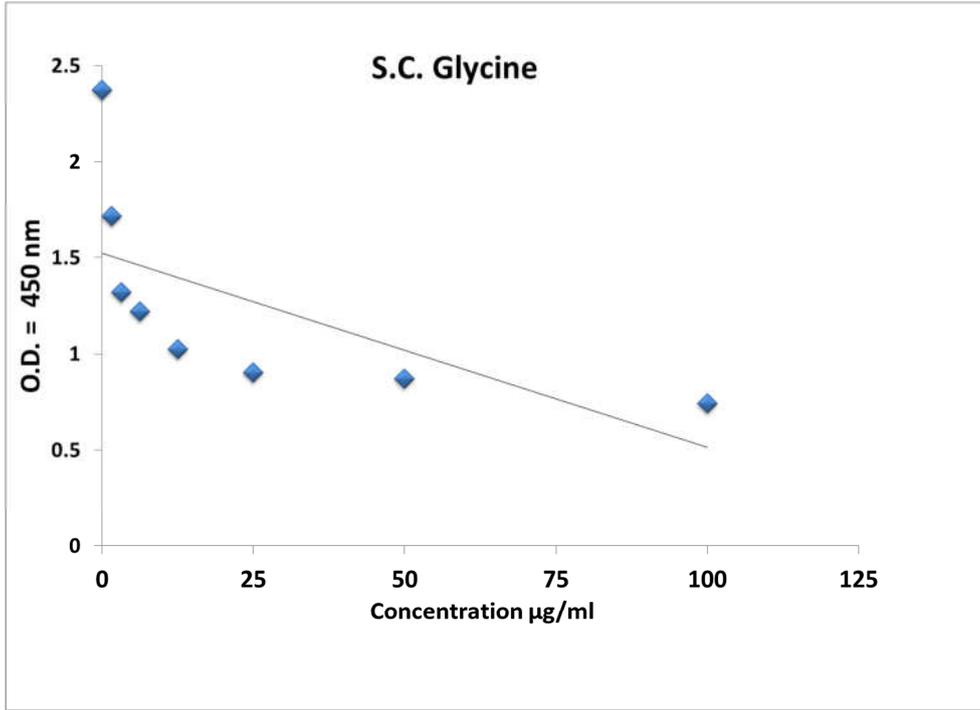
إذ أن :

LD_{50} : الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50)

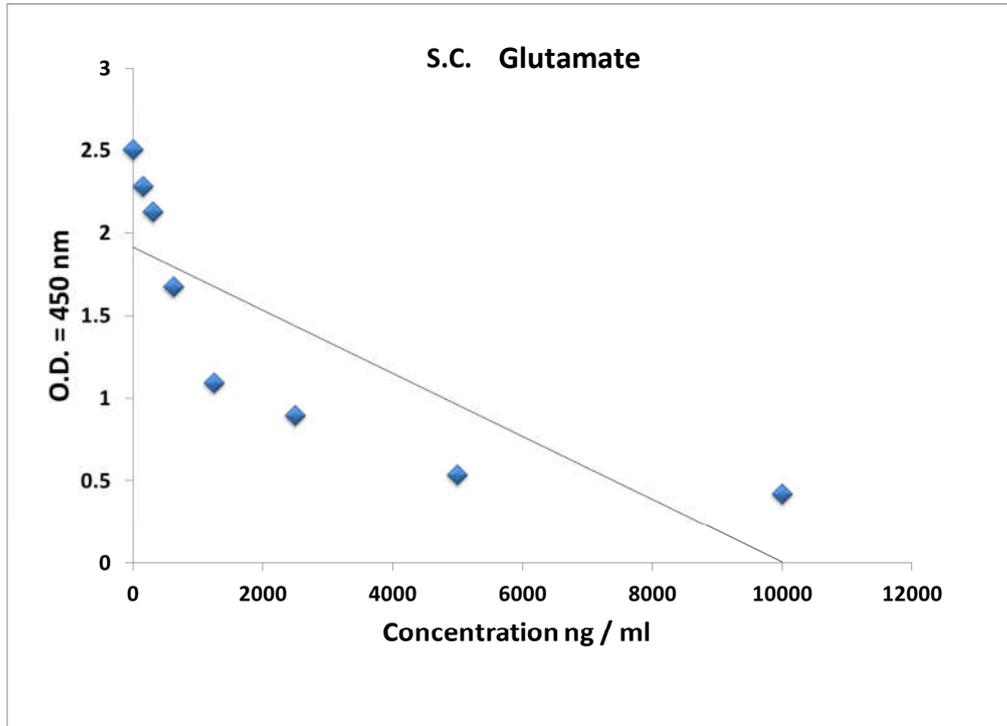
xf : آخر جرعة مستعملة في التجربة

K : القيمة الجدولية

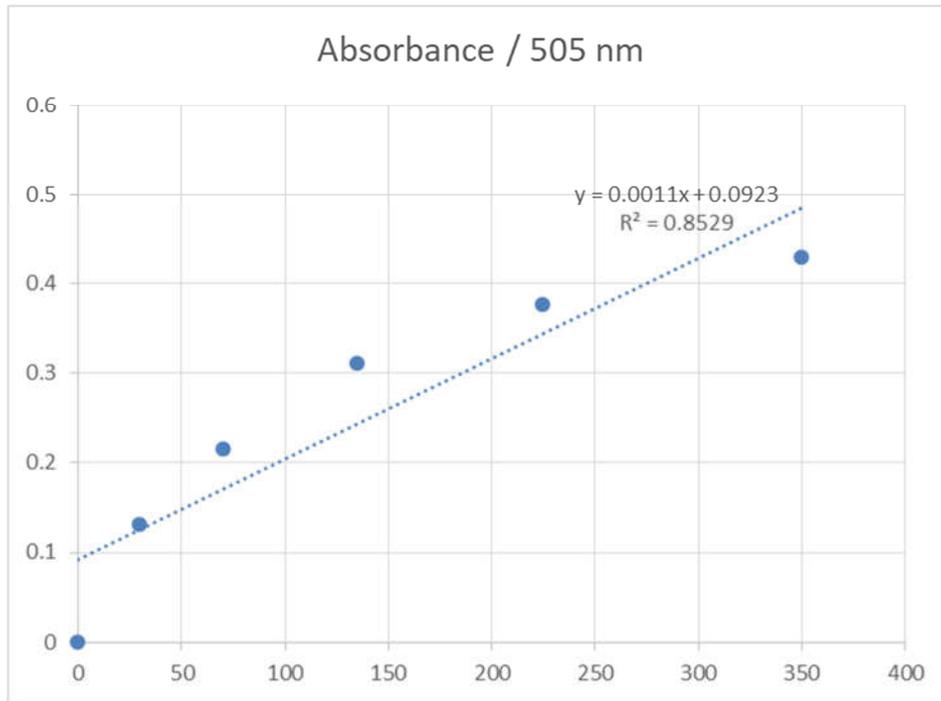
d : مقدار الزيادة أو النقصان الثابتين في الجرعة المعطاة



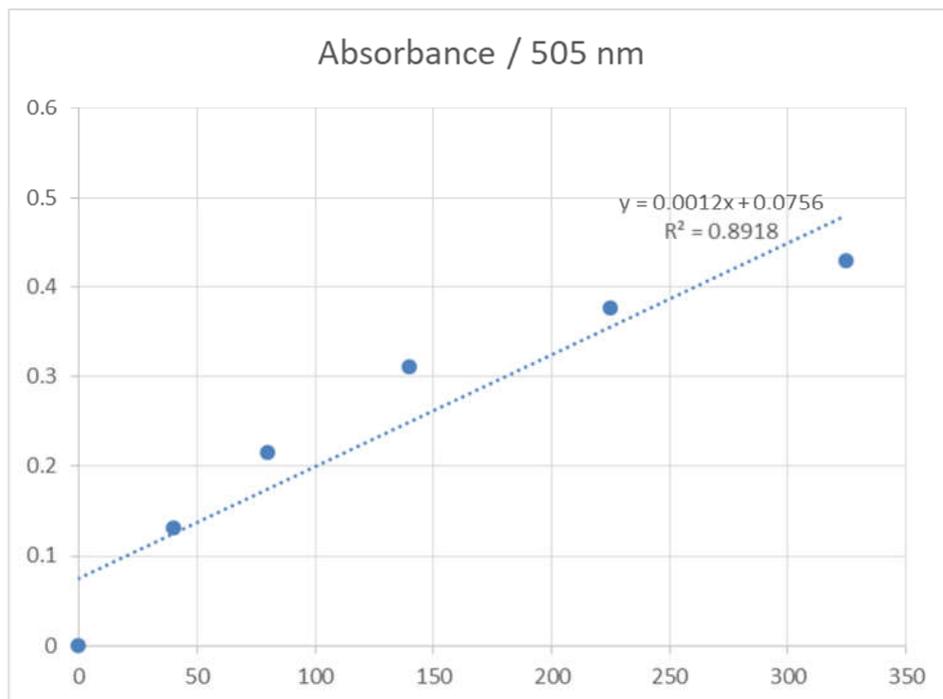
الملحق (2) المنحى القياسي للكلايسين عند اعطائه بنسب 5 و 10 و 20 % من الجرعة المميطة
الوسطية لمدة خمسة أيام



الملحق (3) المنحى القياسي للكلوتاميت عند اعطائه بنسب 5 و 10 و 20 % من الجرعة المميطة
الوسطية لمدة خمسة أيام



الملحق (4) المنحى القياسي لانزيم AST في بلازما دم الأفراخ المعاملة بنسب 25 و 50 و 75 % من الجرعة المميته الوسطية



الملحق (5) المنحى القياسي لانزيم ALT في بلازما دم الأفراخ المعاملة بنسب 25 و 50 و 75 % من الجرعة المميته الوسطية

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 included the measurement of the 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 a significant increase in the latency to move in the open field compared with control group, as well as a significant increase in the time of tonic immobility test.

Ivermectin at doses of 26.3, 52.6 and 105.2 mg/kg, orally led to a 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 administration.

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 dosing. 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.

Toxicity of ivermectin in a chick model

**A Thesis Submitted
By**

Tamara Khaled Ahmed Al-Najmawi

**To
The Council of College of Veterinary Medicine
University of Mosul
In Partial Fulfillment of the Requirement for
the Degree of Master of Science
In
Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology**

**Supervised By
Assistant Professor
Dr. Muna Hazim Ibrahim Al-Zubaidy**

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